

innoherp[®]
tinzaparin sodium

*αξία
ζωής

Προφύλαξη VTE

Θεραπεία VTE

ΜΙΑ ΦΟΡΑ ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ



4.500 anti-Xa IU
0.45 ml

10.000 anti-Xa IU
0.5 ml

14.000 anti-Xa IU
0.7 ml

18.000 anti-Xa IU
0.9 ml



Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος innoherp[®] 10.000 Anti Xa IU/ml ενέσιμο διάλυμα, σε προγεμισμένη σύριγγα. **ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** innoherp[®]. Ενέσιμο διάλυμα 2.500 anti-Xa IU/0,25 ml PF.SYR. innoherp[®]. Ενέσιμο διάλυμα 3.500 anti Xa IU/0,35 ml PF.SYR. innoherp[®]. Ενέσιμο διάλυμα 4.500 anti Xa IU/0,45 ml PF.SYR. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** 1 ml διαλύματος περιέχει 10.000 anti-Xa IU tinzaparin sodium. Για τα έκδοχα βλέπε λήμμα 6.1. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Άχρωμο ή υποκίτρινο υδατικό διάλυμα, χωρίς θολότητα και χωρίς οσμές που καθίζουν ή αιωρούνται. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος. innoherp[®] 20.000 Anti-Xa IU/ml ενέσιμο διάλυμα, σε προγεμισμένη σύριγγα. **ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** innoherp[®]. Ενέσιμο διάλυμα 10.000 anti Xa IU/0,5ml PF.SYR. innoherp[®]. Ενέσιμο διάλυμα 14.000 anti Xa IU/0,7ml PF.SYR. innoherp[®]. Ενέσιμο διάλυμα 18.000 anti Xa IU/0,9ml PF.SYR. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** 1ml διαλύματος περιέχει 20.000 anti-Xa IU tinzaparin sodium. Για τα έκδοχα βλέπε λήμμα 6.1. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Άχρωμο ή υποκίτρινο υδατικό διάλυμα, χωρίς θολότητα και χωρίς οσμές που καθίζουν ή αιωρούνται. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. Αντενδείξεις:** Γνωστή υπερευαίσθησία στα συστατικά. Γενικευμένη αιμορραγική τάση, μη ελεγχόμενη σοβαρή υπέρταση, ενεργό γαστρικό έλκος, σπληνική ενδοκαρδίτιδα. Θρομβοκυτοπενία σε ασθενείς με θετική δοκιμασία *in vitro* συγκέντρωσης παρουσία τινζαπαρίνης. Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Ουραιμία. Όξδα εγκεφαλικά επεισόδια. **Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το innoherp[®] πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι υποβάλλονται σε γενική ή ορθοπεδική χειρουργική. Επίσης το innoherp[®] πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια κατά την αιμοκάθαρση. Σε παρόμοιες περιπτώσεις πρέπει να εξετάζεται μείωση της δόσης. Προσοχή στη θεραπεία των ηλικιωμένων. Το innoherp[®] δεν πρέπει να χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση εξ αιτίας του κινδύνου δημιουργίας αιματώματος. Το innoherp[®] πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που πρόσφατα εμφάνισαν εγκεφαλική αιμορραγία, τραύμα και/ή υποβλήθηκαν πρόσφατα σε χειρουργική επέμβαση στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Το innoherp[®] πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με υπερευαίσθησία στην ηπαρίνη ή σε άλλες ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους. Η ηπαρίνη μπορεί να καταστείλει την έκκριση αλδοστερόνης των επινεφριδίων με αποτέλεσμα υπερκαλιαιμία, ιδιαίτερα σε ασθενείς όπως εκείνοι με σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, προϋπάρχουσα μεταβολική οξέωση, αυξημένο κάλιο του ορού ή που λαμβάνουν καλιοπροστατευτικά φάρμακα. Ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας φαίνεται να αυξάνεται αν τη διάρκεια της θεραπείας αλλά συνήθως είναι αναστρέψιμη. Το κάλιο του ορού πρέπει να μετρηθεί σε ασθενείς σε κίνδυνο πριν αρχίσουν θεραπεία με ηπαρίνη και οι οποίοι ακολουθώς παρακολουθούνται τακτικά ιδιαίτερα αν η θεραπεία παρατείνεται πέραν των 7 ημερών περίπου. Ασθενείς που λαμβάνουν innoherp[®] συγχρόνως με ραχιαία ή επισκληρίδια αναισθησία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα νευρολογικής βλάβης. Καθώς υπάρχει κίνδυνος η ηπαρίνη να προκαλέσει θρομβοκυτοπενία με τη μεσολάβηση αντισώματος, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία ηπαρίνης για περισσότερο από 5 ημέρες πρέπει να μετράται ο αριθμός αιμοπεταλίων και σε εκείνους που αναπτύσσουν θρομβοκυτοπενία να διακοπεί αμέσως η θεραπεία. Επειδή οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους εμφανίζουν μεταξύ τους διαφορές ως προς τον τρόπο παρασκευής τους, το μοριακό βάρος και την εκκράση της δραστηριότητάς τους, επιστημονείται ότι για αποφυγή λαθών κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής δεν θα πρέπει να γίνεται αλλαγή από ιδιοσκευάσμα της μιας εταιρείας σε ιδιοσκευάσμα της άλλης. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Συγχρονή λήψη άλλων φαρμάκων που επηρεάζουν την ηπτικότητα του αίματος, π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ανταγωνιστές βιταμίνης Κ και δεξτράνη μπορεί να ενισχύσει την αντιπηκτική δράση του innoherp[®]. **Κύηση και Γαλουχία:** Σύμφωνα με τα δεδομένα περιορισμένου αριθμού (637) εγκύων που εκτέθηκαν στο φάρμακο δεν προκύπτει επιπρόσθετος κίνδυνος από την τινζαπαρίνη στην κύηση ή την υγεία του εμβρύου/του νεογνού. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν άλλα σχετικά επιδημιολογικά στοιχεία. Σε δύο κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε ότι το φάρμακο δεν διαπερνά τον πλακούντα. Από δεδομένα σε πειραματόζωα δεν προκύπτει άμεση ή έμμεση επιβλαβής δράση στον φερόντα, εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή την ανάπτυξη μετά τη γέννηση (βλέπε λήμμα 5.3). Απαιτείται προσοχή όταν η τινζαπαρίνη συνταγογραφείται σε εγκύους. Έγκυες ασθενείς με προθρομβωτικές καρδιακές βλάβες, Σε εγκύους με προθρομβωτικές καρδιακές βλάβες, που λαμβάνουν δόσεις της τινζαπαρίνης και άλλων LMWHs (Ηπαρίνων Χαμηλού Μοριακού Βάρους), ως αντιπηκτικά (πλήρης αντιπηκτική αγωγή), έχουν αναφερθεί αποτυχίες της θεραπείας. Η τινζαπαρίνη δεν αντενδείκνυται για χρήση σε εγκύους με προθρομβωτικές καρδιακές βλάβες. Λόγω έλλειψης σκευών πληροφοριών για τη δοσολογία, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στον φερόντα την εφευρετική αγωγή στις ασθενείς αυτής της ομάδας, κάθε σχετική προσπάθεια πρέπει να καταβάλλεται μόνο από ιατρούς με ειδικότητα και εμπειρία στον τομέα αυτόν της κλινικής πρακτικής και μόνο αν δεν είναι διαθέσιμη ασφαλέστερη εναλλακτική λύση. Δεν είναι γνωστό εάν το innoherp[®] απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, ωστόσο σκόπιμο είναι να διακοπεί η χρήση κατά τη διάρκεια χρήσης του innoherp[®]. **Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Με βάση τη φαρμακοδυναμική εικόνα και τις αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, το innoherp[®] δεν αναμένεται να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Αλλεργικές. Κνίδωση. Αναφυλοΐδια. Κνησμός. Περιστασιακά στο σημείο της ένεσης έχουν παρατηρηθεί δερματικά εξανθήματα και μικρότερης σημασίας μώλωπες. Εξαιρετικά σπάνια έχουν αναφερθεί συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις. Το innoherp[®], όπως η ηπαρίνη, έχει αποδοχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ωστόσο, στη συνιστώμενη δόση ο κίνδυνος αυτός είναι μικρός. Όπως με την ηπαρίνη, σπάνια μπορεί να εμφανισθεί θρομβοκυτοπενία. Όπως με την ηπαρίνη, συχνά εμφανίζεται παροδική αύξηση στα επίπεδα της αμινοτρανσφεράσης. Συνήθως δεν απαιτείται διακοπή της θεραπείας. Τα προϊόντα ηπαρίνης μπορούν να προκαλέσουν υποαλδοστερονισμό, ο οποίος μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του καλίου του ορού. Σπάνια, μπορεί να εμφανισθεί κλινικά σημαντική υπερκαλιαιμία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και σακχαρώδη διαβήτη (βλέπε Ειδικές Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά την Χρήση). Πριαπισμός και νέκρωση του δέρματος έχουν αναφερθεί μόνο σε λίγες περιπτώσεις. **Υπερδόσολογία:** Βλέπε 4.8. Σε περίπτωση υπερβολικής δόσης, η θεραπεία είναι: Θετική Πρωταμίνη. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** LEO Pharmaceutical Hellas S.A. Μενεξέδων 10-14564 Κηφισιά Αττικής. ΤΗΛ. 2106834322.



Για τις πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία

LEO Pharma Hellas S.A.

Μενεξέδων 10, 145 64 - Κηφισιά, Τηλ. 210 68 34 322, fax. 210 68 34 342

Γραφείο Βορείου Ελλάδος: 10^ο χλμ Θεσσαλονίκης - Θέρμης, Balkan Center, 570 01 - Θεσσαλονίκη, Τηλ. 2310 989221, Fax. 2310 989236, <http://www.leo-pharma.gr>

LEO[®]

innoherp[®] is a registered trademark of the LEO GROUP

ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΤΟΜΟΣ 38 • ΤΕΥΧΗ 1ο – 2ο • ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2019

ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΧΑΪΚΕ ΙΑΤΡΙΚΕ

ISSN: 1106-3319
ISSN (ON LINE): 1792-3018

ΤΟΜΟΣ 38 • ΤΕΥΧΗ 1-2 • ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2019
VOLUME 38 • ISSUES 1-2 • OCTOBER 2019

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ - ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ (ΙΕΔΕΠ)
OFFICIAL PUBLICATION OF THE MEDICAL SOCIETY OF WESTERN GREECE AND PELOPONNESUS

Ανακοίνωση

Γράμμα του Διευθυντή της Σύνταξης

– Όλα τα Καλά Πράγματα Πρέπει να Έρθουν σε Ένα Τέλος!

Άρθρο Σύνταξης

– Ένα πείραμα της Φύσης

Κλινική Μελέτη

- Αναδρομική Μελέτη Εφαρμογής Επιχειρησιακού Σχεδίου Υγειονομικής Ετοιμότητας
- Η Αποκατάσταση Μεγάλων και Μαζικών Ρήξεων του Τενοντίου Πετάλου του Ώμου, με Αρθροσκοπική Τεχνική

Ανασκόπηση

- Ρύθμιση της Γονιδιακής Έκφρασης και Καρκινογένεση
- Η Σημασία της Συμμόρφωσης στη Θεραπεία στους Ηλικιωμένους με Χρόνια Νοσήματα και Ειδικά με Σακχαρώδη Διαβήτη
- Η Σημασία της Συμμόρφωσης στη Θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη
- Ο ρόλος της Προκαλσιτονίνης στη Σήψη

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

- Εξαφάνιση Γιγαντιαίου Θρόμβου από τον Αριστερό Κόλπο σε Ασθενή με Στένωση Μιτροειδούς και Πρόσφατο Εμβολικό Επεισόδιο μετά από Θεραπεία με Ενδοφλέβια Ηπαρίνη
- Οστεοπόρωση στο Τελευταίο Τρίμηνο της Κύησης. Περιγραφή Περίπτωσης
- Συστροφή Ευμεγέθους Ινώματος Ωοθήκης σε Μετεμμηνοπαυσιακή Γυναίκα: Περιγραφή Περίπτωσης

Φοιτική Γωνιά

- Ο Ρόλος του Πρωτεασώματος στην Παθοφυσιολογία του Πολλαπλού Μυελώματος

Ειδικό Άρθρο

- Στα Δίχτυα του Διαδικτύου

Ευρετήριο 38ου Τόμου

Ευρετήριο Συγγραφέων 38ου Τόμου

Ευχαριστήριο 38ου Τόμου

Announcement

Letter from the Editor

– All Good Things Must Come to An End!

Editorial

– A Natural Experiment

Clinical Study

- Retrospective Study of Healthcare Preparedness Operational Plan Implementation
- Restoration of Large and Massive Rotator Cuff Tears with Arthroscopic Technique

Review

- Regulation of Gene Expression and Carcinogenesis
- The Importance of Compliance in the Treatment of the Elderly with Chronic Diseases and Especially with Diabetes Mellitus
- The Importance of Adherence to Treatment in Diabetes Mellitus
- The Role of ProCalcitonin in Sepsis

Interesting case

- Almost Disappearance of Giant Left Atrial Thrombus in Mitral Stenosis with Systemic Embolization Under Intravenous Heparin Administration
- Osteoporosis in the Last Trimester of Pregnancy. Case Report
- Large Twisted Ovarian Fibroma in Postmenopausal Woman: a Case Report

Students Corner

- The role of Proteasome in Multiple Myeloma Pathophysiology

Special Article

- On Networks of Internet

Glossary-Volume 38, 2019

Authors-Volume 38, 2019

Thanks to Reviewers-Volume 38, 2019

Eliquis[®] apixaban



PFIZER HELLAS A.E. Λεωφ. Μεσογείων 243, 15451 Ν. Ψυχικό,
Τηλ.: Επιστημονικής Ενημέρωσης: 210 6785800, Παραγγελιών: 210 8199060

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

PP-ELI-GRC-0037-OCT16



SEVÍKARHCT[®]
olmesartan medoxomil / amlodipine besilate / hydrochlorothiazide



PP-SEV-GRC-0004-OCT16

Under the license of Daiichi Sankyo

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευθείτε την Π.Χ.Π. του προϊόντος που διατίθεται από την εταιρία.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



ESSENTIAL HEALTH

PFIZER HELLAS A.E.
Λεωφ. Μεσογείων 243, 15451 Ν. Ψυχικό,
Τηλ. Επιστημονικής Ενημέρωσης: 210 6785800

ACHAIKI IATRIKI

OFFICIAL PUBLICATION OF THE MEDICAL SOCIETY OF WESTERN GREECE AND PELOPONNESUS



EDITORIAL BOARD OF ACHAIKI IATRIKI

Editor In-Chief

Professor Nicholas G Kounis

Department of Medical Sciences, Patras Highest Institute of Education and Technology
7 Aratou Street, Queen Olgas Square, Patras 262 21, Greece, E-mail: ngkounis@otenet.gr

Deputy Editors

Assistant Professor, Stavros Kakkos, *Vascular Surgery*
Associate Professor, George Panos, *Medicine and Infectious Diseases*

Assistant Editor

Dimitris Velissaris, *Assistant Professor, Medicine*
Lydia Leonidou, *Attending Physician, Medicine*

Members of the Editorial Committee

Associate Professor Helen Gelastopoulou, *Public Health and Epidemiology*
Ioannis Karaindros, *Attending Physician, Medicine*
Andreas Mitropoulos, *Rheumatology*
George Tsiros, *General Practice*

SCIENTIFIC COMMITTEE

Professor Theodoros Alexandridis, <i>Endocrinologist, Patras, GR</i>	Professor Fotios Kalfarentzos, <i>Surgeon, Patras, GR</i>
Professor Dimitrios Alexopoulos, <i>Cardiologist, Patras, GR</i>	Dr Constantinos Karogiannis, <i>Cardiologist, Patras, GR</i>
Vasilios Alivizatos, <i>Consultant Surgeon, Patras, GR</i>	Fotios Karvelas, <i>Consultant Surgeon, Patras, GR</i>
Assoc. Professor George Antonakis, <i>Obstetrician-Gynaecologist, Patras, GR</i>	George Krokidas, <i>Consultant Paediatrician, Patras, GR</i>
George Asimakopoulos, <i>Consultant Physician, Sparta, GR</i>	Panagiotis Korovesis, <i>Consultant Orthopaedic Surgeon, Patras, GR</i>
Panagiotis Christopoulos, <i>Consultant Neurologist-Psychiatrist, Pirgos, GR</i>	Professor Stefanos Mantagos, <i>Paediatrician, Patras, GR</i>
Associate Professor Periklis Davlourous, <i>Cardiologist, Patras, GR</i>	Professor Emeritus Theodoros Maraziotis, <i>Neurosurgeon, Patras, GR</i>
Assistant Professor Dimitrios Daoussis, <i>Rheumatologist, Patras, GR</i>	Constantinos Panagiotopoulos, <i>Cardiologist, Argos, GR</i>
Professor Dimitrios Dougenis, <i>Cardiothoracic Surgeon, Patras, GR</i>	Professor Panagiotis Papathanasopoulos, <i>Neurologist, Patras, GR</i>
Dionysios Feretis, <i>Consultant Ophthalmic Surgeon, Patras, GR</i>	Lecturer Helen Solomou-Liosi, <i>Hematologist, Patras, GR</i>
Ageliki Fragoulia, <i>Consultant Physician, Patras, GR</i>	Professor Michael Stavropoulos, <i>Surgeon, Patras, GR</i>
Professor Emeritus Sotirios Gartaganis, <i>Ophthalmic Surgeon, Patras, GR</i>	Associate Director Ioannis Thanasas, <i>Trikala, GR</i>
Professor Charalambos Gogos, <i>Physician, Patras, GR</i>	Associate Professor Maria Tsironi, <i>Physician, Sparta, GR</i>
Professor Panos Goumas, <i>ENT Surgeon, Patras, GR</i>	Professor Nicholas Zoumpas, <i>Hematologist, Volos, GR</i>

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Zoe Astroulakis, <i>London, UK</i>	Constantinos Chrysostomou, <i>Pittsburgh, PA, USA</i>	Petri Kovanen, <i>Helsinki, Finland</i>
Thanos Athanasiou, <i>London, UK</i>	Nishali Ekanayaka, <i>Colombo, Sri Lanka</i>	Anil Kumar, <i>Danville, Pa, USA</i>
Murat Biteker, <i>Instabul, Turkey</i>	Ruvan Ekanayaka, <i>Colombo, Sri Lanka</i>	Nicos Labropoulos, <i>New York, USA</i>
Nikos Bouras, <i>London, UK</i>	John Elefteriades, <i>New Haven, CT, USA</i>	Miltiadis Leon, <i>San Angelo, TX, USA</i>
Cihan Cevik, <i>Lubbock, TX, USA</i>	Haralambos Gavras, <i>Boston, MA, USA</i>	Arum Maskey, <i>Kathmandu, Nepal</i>
Yong-Mei Cha, <i>Rochester, MIN, USA</i>	Gabriel Gregoratos, <i>San Francisco, CA, USA</i>	Susumu Nakae, <i>Tokio, Japan</i>
Kanu Chatterjee, <i>San Francisco, CA, USA</i>	George Kalliolias, <i>New York, USA</i>	Andreas Nicolaides, <i>Nicosia, Cyprus</i>
Jack Chen, <i>Atlanta, GA, USA</i>	Stamatis Kapetanakis, <i>London, UK</i>	Theoharis C Theoharides, <i>Boston, MA, USA</i>
Tsung O Cheng, <i>Washington DC, USA</i>	Theodore Kondoulis, <i>London, UK</i>	Frank J Veith, <i>New York, USA</i>
Nicolas Chronos, <i>Atlanta, GA, USA</i>	Kyriakos Kirou, <i>New York, USA</i>	Elio Venturini, <i>Cecina, Italy</i>

PAST EDITORS IN CHIEF

Alekos Maraslis	(1975-1985)	Athanasios Diamandopoulos	(1993-1996)
Athanasios Diamandopoulos	(1986-1991)	Mariana Stamatiadou	(1997-1998)
Constantinos Chrysanthopoulos	(1991-1992)	Athanasios Diamandopoulos	(1998-2005)

INSTRUCTION TO AUTHORS



General

ACHAIKI IATRIKI (Ach Iatr) is a peer-reviewed journal launched in 1975 and constitutes the official publication of the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus, which was founded in Patras in 1912 and, is the most long-lived Medical Society in Greece, after the Medical Society of Athens. It publishes papers of members of the Society. Contributions from non members and international scientists are also welcomed. Papers written in English language are particularly supported and encouraged.

These articles deal with scientific developments from all fields of medicine. The priority in acceptance of manuscripts for publication is given for original, high scientific and academic quality manuscripts. The journal considers papers written in proper Greek language with complete and detailed abstract, authors, departments, key words, and correspondence details in English. The first author of the paper accepted for publication should understand that the Editorial Committee retains the right to make corrections especially grammatical or syntactical, which do not change the text of the manuscript, when these are deemed necessary.

Peer review process

All articles submitted to the ACHAIKI IATRIKI, after an initial assessment by the editors, undergo a thorough peer review process utilising a double-blind system involving two or more reviewers, before a final decision is taken by the Editorial Committee.

Conflict of interest

The authors should disclose at the time of submission any financial arrangement they may have with a company whose product figures prominently in the manuscript or with a company making a competing product. For review articles or editorials, the authors should not have any financial interest in a company or its competitor that makes a product discussed in the article.

Informed Consent

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent which should be documented in the paper.

Patient photos, name, initials, or hospital numbers, should not be included in video footage, recordings, written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes. In this case, written informed consent for publication in print and electronic form from the patient or relatives is necessary. If such consent is made subject to any conditions, the editorial committee must be made aware of all such conditions. Written consents must be provided to the editor on request.

Statement of Human and Animal Rights

In manuscripts describing human research the authors must indicate clearly that all experimental procedures were carried out in accordance with the ethical standards of the responsible institutional committee for human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. When reporting on animal research, the authors should also indicate that procedures followed the institutional and national guides for the care and use of laboratory animals.

Ethics

Manuscripts containing original material are accepted for consideration for publication with the understanding that neither the article nor part of the article has been or will be published elsewhere before appearing in the journal. (This restriction does not apply to abstracts; published abstracts, however, should not exceed 300 words). If any of the manuscript's figures or tables have previously been published elsewhere, permission for their use must be obtained from the copyright holder. Accepted papers become the permanent property of the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus and may not be reproduced in whole or in part without the written consent of the Society. Statements and suggestions published in manuscripts are under the authors responsibility and do not reflect the opinion of the editor and associates.

Types of papers

The journal publishes the following type of papers:

1. **Editorials:** up to 4 typed double spaced pages with no more than 10 contemporary references. Editorials are solicited by the Editor.

INSTRUCTION TO AUTHORS



2. **Comprehensive Reviews:** Up to 10 typed double-space pages
 3. **Clinical or experimental papers:** Up to 10 typed double space pages
 4. **Case reports:** Up to 6 typed double-space pages with no more than 10 references.
 5. **“The general Practitioner”:** Physicians, irrespectively if they are in private practice or work in an institution, are strongly encouraged to submit for publication any interesting case or subject which he has encountered in his everyday practice of unusual, strange, peculiar or even humorous course and ending, up to 5 typed double spaced pages.
 6. **Nursing and allied disciplines:** Every scientist working in nursing or allied sciences is encouraged to submit papers of no more than 5 types double-space pages.
 7. **Student and other news:** medical students and students of other health disciplines are also strongly encouraged to submit thoughts, views or even scientific work up to 5 typed double spaced pages.
- ACHAIKI IATRIKI also publishes letters to the editor, interesting images, scientific quizzes, vignettes and the news of the society of western Greece and Peloponnesus.
- Manuscript format**
1. **First page:** Include a brief and descriptive title of the article, the author’s full names with academic degrees, hospital and academic affiliations and the name, address, telephone, fax, and e-mail of the author responsible for correspondence.
 2. **Second page:** Include a brief, structured abstract of no more than 200 words as follows: Objective and background, methods, results and conclusion in case of clinical or experimental articles. List 3-5 key words for indexing.
 3. **Following pages:** Include introduction, material and methods, results and discussion for clinical or experimental studies. For case reports include, introduction, report of the case, discussion, conclusion.
 4. **Include any relevant table or figure.**
 5. **The last page:** Include numbered references in the order in which they are cited in the text according to the Vancouver system as the following examples. Listing all authors when there are six or fewer; when there are seven or more, list the first three names, followed by “et al.”:
 - Journal article: Zavras GM, Papadaki PJ, Kokkinis SE, et al. Kounis syndrome secondary to allergic reaction following shellfish ingestion. *Int J Clin Pract* 2003; 57:622-624.
 - Textbook: Hudson R. Cardiovascular Pathology, 1st edition. Edward Arnold (publisher) Ltd, London, 1965; 1341-1350.
 - Book chapter: Opie LH. Mechanism of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald E, editor. *Heart Disease*, 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1997; 360-393.

Paper Submission

Submit papers electronically to the following address:
ngkounis@otenet.gr

PRODUCTION:

TECHNOGRAMMA^{med}

380, Messogeion Ave., GR-15341 Ag. Paraskevi, Athens, Greece
 Tel.: +30 210.6000.643 - Fax: +30 210.600.22.95, e-mail: techn@hol.gr



THE MEDICAL SOCIETY OF THE WESTERN GREECE AND PELOPONNESUS (IEDEP)

The Medical Society of Western Greece and Peloponnese (IEDEP) resulted from the enlargement of the Patras Medical Association, which is the most long-lived Medical Society in Greece, after the Medical Society of Athens.

The Medical Society of Patras was founded in Patras in 1912, aiming to provide further training for doctors, engage its members in the discussion and scientific study of public health issues, and build closer relations among its members.

In 1969, it expanded to include physicians from neighbouring Medical Societies (Aegio, Amaliada, Pyrgos, Agrinio, Zakynthos and Cephalonia) changing its name to Medical Society of Western Greece (IEDE). In 2003, it expanded further to include all medical associations in the Peloponnese, and was thus renamed as the Medical Society of Western Greece and Peloponnese (IEDEP).

From the very start, it set its objectives and activities apart from those of the Medical Association (the medical union).

The IEDEP focuses mainly on the organisation of scientific events (Roundtables, Meetings, Lectures, Conferences, etc.) in Patras and periodically in other cities in its jurisdiction.

Since 1975, the IEDEP publishes the peer reviewed journal ACHAIKI IATRIKI, in collaboration with doctors

from the Peloponnese, other areas of Greece and abroad.

The IEDEP contributed significantly to the creation and establishment of the Medical School of the University of Patras (1975), with which it cooperates closely.

In 1986, it established the Medical Awards for Pathology, Surgery, and the History of Medicine, while it recently established a Primary Health Care Award.

In the same year, it undertook the initiative of establishing a Museum of Medicine in the premises of the Old Hospital of Patras; the project is still under construction.

In 1994, the IEDEP introduced the institution of the Pan-Peloponnese Medical Congress, co-organized with medical associations throughout the Peloponnese, and held every two years with great success.

It has also introduced two other conferences, the Achaikes Imeres Pathologias (Achaia Medical Days) and the Achaikes Imeres Chirourgikis (Achaia Surgical days), every second year alternately.

In addition, throughout the year, in collaboration with various specialties, departments and institutions, it organizes many other scientific and social events and tours in Greece and abroad, to allow its members to meet, communicate, and build close relations. It confers awards to colleagues in its jurisdiction who have distinguished themselves through their contribution to medical science.

The IEDEP is based in Patras and is managed by a 13-member Board with a three-year term, elected from a single ballot. The newly elected board 2019-2021, is:



Directors of the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus
THE 13-MEMBER BOARD

President:

Periklis Douzdabanis, *Renal Medicine*

Vice president:

Nicholas Mastronikolis, *ENT Surgery*

General Secretary:

Stelios Assimakopoulos, *Medicine and Infectious Diseases*

Treasurer:

Nicholas Kounis, *Cardiology*

Members:

Karoline Akinosoglou, *Medicine*

Ioannis Douvas, *Vascular Surgery*

Helen Gelastopoulou, *Public Health and Epidemiology*

Charalambos Gogos, *Medicine and Infectious Diseases*

Nicholas Harokopos, *Pulmonary Diseases*

Nikos Makris, *Neurology*

Ioannis Tsolakis, *Vascular Surgery*

Christos Triantos, *Medicine*

George Tsiros, *General Practice*

Past Presidents of IEDEP:

Nikolaos Lagoumintzis (1975-1981)

Aristidis Ntontis (1981-1984)

Athanasios Diamadopoulos (1984-1990)

Spiros Papoutsakis (1990-1991)

Ioannis Karaindros (1992-1998)

Andreas Mitropoulos (1999-2004)

Sotirios Koureleas (2004-2006)

Charalambos Gogos (2006-2013)

Ioannis Tsolakis (2013-2019)

ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ - ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ (ΙΕΔΕΠ)



ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΧΑΪΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Διευθυντής Σύνταξης

Κούνης Νικόλαος, *Καρδιολόγος*

Αναπληρωτές Διευθυντές Σύνταξης

Κάκκος Σταύρος, *Αγγειοχειρουργός*

Πάνος Γεώργιος, *Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος*

Βοηθοί Διευθυντή Σύνταξης

Λεωνίδου Λυδία, *Παθολόγος*

Μέλη

Γελαστοπούλου Ελένη, *Ιατρός - Επιδημιολόγος*

Καραϊνδρος Ιωάννης, *Παθολόγος*

Μητρόπουλος Ανδρέας, *Ρευματολόγος*

Τσίρος Γεώργιος, *Γενικός Ιατρός*

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΧΑΪΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Καθηγητής Αλεξανδρίδης Θεόδωρος, *Πάθολόγος-Ενδοκρινολόγος, Πάτρα*

Καθηγητής Αλεξόπουλος Δημήτριος, *Καρδιολόγος, Πάτρα*

Διευθυντής Αλιβιζάτος Βασίλειος, *Χειρουργός, Πάτρα*

Αναπληρωτής Καθηγητής Αντωνάκης Γεώργιος, *Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Πάτρα*

Διευθυντής Ασημακόπουλος Γεώργιος, *Παθολόγος, Σπάρτη*

Ομότιμος Καθηγητής Γαρταγάνης Σωτήριος, *Οφθαλμίατρος, Πάτρα*

Καθηγητής Γκούμας Πάνος, *ΩΡΛαρυγγολόγος, τ. Αντιπρύτανης, Πάτρα*

Καθηγητής Γώγος Χαράλαμπος, *Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Πάτρα*

Επίκουρος Καθηγητής Δαούσης Δημήτριος, *Ρευματολόγος, Πάτρα*

Καθηγητής Δουγένης Δημήτριος, *Καρδιοθωρακοχειρουργός, Αντιπρύτανης, Πάτρα*

Καθηγητής Ζούμπος Νικόλαος, *Παθολόγος-Αιματολόγος, τ. Πρύτανης, Βόλος*

Επιμελητής Θanasάς Ιωάννης, *Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Τρίκαλα, Θεσσαλία*

Καθηγητής Καλφαρέντζος Φώτιος, *Χειρουργός, Πάτρα*

Διευθυντής Καρβελάς Φώτιος, *Χειρουργός, Πάτρα*

Καρόγιαννης Κωνσταντίνος, *Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Καρδιολόγος, Πάτρα*

Διευθυντής Κοροβέσης Παναγιώτης, *Ορθοπαιδικός, Πάτρα*

Διευθυντής Κροκιδάς Γεώργιος, *Παιδίατρος, Πάτρα*

Καθηγητής Μανταγός Στέφανος, *Παιδίατρος, Πάτρα*

Ομότιμος Καθηγητής Μαραζιώτης Θεόδωρος, *Νευροχειρουργός, Πάτρα*

Αναπληρωτής Καθηγητής Νταβλούρος Περικλής, *Καρδιολόγος, Πάτρα*

Παναγιωτόπουλος Κωνσταντίνος, *Καρδιολόγος, Άργος*

Καθηγητής Παπαθανασόπουλος Παναγιώτης, *Νευρολόγος, Πάτρα*

Λέκτορας Σολωμού-Λιόση Έλενα, *Αιματολόγος, Πάτρα*

Καθηγητής Σταυρόπουλος Μιχάλης, *Χειρουργός, Πάτρα*

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Τσιρώνη Μαρία, *Παθολόγος, Σπάρτη*

Διευθυντής Φερέτης Διονύσιος, *Οφθαλμίατρος, Πάτρα*

Διευθύντρια Φραγκούλια Αγγελική, *Παθολόγος, Πάτρα*

Διευθυντής Χριστόπουλος Παναγιώτης, *Νευρολόγος-Ψυχίατρος, Πύργος*

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ



Γενικά

Η Αχαϊκή Ιατρική (Αχ Ιατρ) είναι περιοδικό με κριτές (Peer - reviewed journal) και αποτελεί το επίσημο περιοδικό της Ιατρικής Εταιρείας Δυτικής Ελλάδος και Πελοποννήσου. Δημοσιεύει εργασίες που υποβάλλονται από τα μέλη και μη μέλη της εταιρείας.

Οι εργασίες αφορούν όλες τις ειδικότητες της Ιατρικής και επιλεκτικά συναφείς επιστήμες που συμβάλλουν στην ενημέρωση πάνω στις τελευταίες εξελίξεις που αφορούν στη διάγνωση, στην πρόληψη και στη θεραπεία των διαφόρων νόσων.

Είδη Εργασιών

Η ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ δημοσιεύει τα πιο κάτω είδη εργασιών:

1. Άρθρα σύνταξης: μέχρι 4 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες με μέχρι 10 σύγχρονες βιβλιογραφικές παραπομπές. Τα άρθρα σύνταξης γράφονται με πρόσκληση του Διευθυντού Σύνταξης.
2. Ανασκοπήσεις: μέχρι 10 δακτυλογραφημένες σελίδες διπλού διαστήματος.
3. Κλινικές και πειραματικές εργασίες: μέχρι 10 δακτυλογραφημένες σελίδες διπλού διαστήματος.
4. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: μέχρι 6 δακτυλογραφημένες σελίδες διπλού διαστήματος με μέχρι 10 βιβλιογραφικές παραπομπές.
5. Ο θεραπευτής γιατρός: κάθε γιατρός άσχετα εάν εργάζεται ελεύθερα ή είναι γιατρός ασφαλιστικού ιδρύματος ή νοσοκομείου ενθαρρύνεται να υποβάλει προς δημοσίευση, ενδιαφέρουσες περιπτώσεις που αντιμετώπισες στην καθημερινή του πράξη με ασυνήθη, περίεργη, απρόβλεπτη, παράξενη ή ακόμη χιουμοριστική εξέλιξη. Μέχρι 5 δακτυλογραφημένες σελίδες διπλού διαστήματος.
6. Νοσηλευτικά και άλλα: Επιστήμονες από συναφείς επιστήμες υγείας ενθαρρύνονται να υποβάλλουν εργασίες μέχρι 5 δακτυλογραφημένες σελίδες διπλού διαστήματος.
7. Φοιτητικά και άλλα: Οι φοιτητές της Ιατρικής και των άλλων τμημάτων των επιστημών υγείας ενθαρρύνονται να υποβάλλουν σκέψεις, απόψεις αλλά και εργασίες ακόμη, μέχρι 5 δακτυλογραφημένες σελίδες διπλού διαστήματος.

Επίσης δημοσιεύονται επιστολές προς τη σύνταξη, quizzes, γνωστά άγνωστα και τα νέα της Ιατρικής Εταιρείας Δυτικής Ελλάδος και Πελοποννήσου.

Δομή εργασιών

Τα δακτυλογραφημένα χειρόγραφα κάθε εργασίας πρέπει να έχουν την εξής δομή:

1. **Πρώτη σελίδα:** περιλαμβάνονται ο τίτλος της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων με την ειδικότητά τους, τα νοσοκομεία, κλινικές ή εργαστήρια ή άλλα ιδρύματα όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία ή εργάζονται οι συγγραφείς και η πόλη. Επίσης στο κάτω μέρος της σελίδας η πλήρης ταχυδρομική διεύθυνση, τηλέφωνο, e-mail ή fax του πρώτου συγγραφέα προς επικοινωνία).
2. **Δεύτερη σελίδα:** αυτή περιλαμβάνει την περίληψη της εργασίας και 3-5 λέξεις ευρετηρίου. Η περίληψη πρέπει να αποτελείται από λιγότερες από 200 λέξεις και στην περίπτωση των κλινικών ή πειραματικών εργασιών να είναι δομημένη στις εξής τέσσερις επώνυμες παραγράφους: Εισαγωγή, Μέθοδοι, Αποτελέσματα, Συμπεράσματα. Χρησιμοποιείται το πρώτο Πρόσωπο (ερευνήσαμε, βρήκαμε συμπεραίνουμε κ.λπ.).
3. **Οι επόμενες σελίδες:** αυτές περιλαμβάνουν την οργάνωση του κυρίως κειμένου με εξής διάταξη: Εισαγωγή, Υλικό και Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συζήτηση.
Στις ενδιαφέρουσες περιπτώσεις η οργάνωση του κυρίως κειμένου είναι: Εισαγωγή, Περιγραφή της περίπτωσης, Συζήτηση.
4. Ακολουθούν οι τυχόν πίνακες και εικόνες σε ξεχωριστές σελίδες με υπότιτλους στο κάτω μέρος του κάθε πίνακα ή εικόνας.
5. **Περίληψη στα αγγλικά:** Η αρχική περίληψη στα ελληνικά πρέπει να μεταφράζεται στα αγγλικά μαζί με τον τίτλο εργασίας, συγγραφείς, introduction, material and methods, results, discussion, conclusion.
6. **Η τελευταία σελίδα:** Αυτή περιλαμβάνει τη βιβλιογραφία όπως στα πιο κάτω παραδείγματα κατά το σύστημα Vancouver. Τα ονόματα των περιοδικών γράφονται με την καθιερωμένη στον index medicus σύντμηση. Όλοι οι συγγραφείς πρέπει να

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ



περιλαμβάνονται. Αν οι συγγραφείς είναι μέχρι έξι παρατίθενται όλα τα ονόματα, εάν είναι εφτά ή περισσότεροι παρατίθενται μόνο τα τρία πρώτα ονόματα και ακολουθεί, “et al.”, π.χ. Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. Nature 2007; 449:557-563.

A) Άρθρα σε περιοδικά:

1. Siegel-Axel DI. Cervastatin: A cellular and molecular drug for the future? Cell Mol Life SCI 2003; 60:144-164.

B) Βιβλία:

2. Hudson R. Cardio vascular Pathology, 1st edition. Edward Arnold (Publishers) Ltd, London, 1965; 1341-1350.

Γ) Κεφάλαια σε βιβλία:

3. Opie LH. Mechanism of cardiac contractions and relaxation. In: Braunwald E, editor. Heart disease, 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1997;360-393.

Ελληνική Βιβλιογραφία

Η αναφορά στην Ελληνική βιβλιογραφία είναι υποχρεωτική. Η διερεύνηση της Ελληνικής βιβλιογραφίας μπορεί να γίνει, γι' αυτούς που διαθέτουν Η/Υ με modem, με απευθείας σύνδεση με τη βάση δεδομένων BIBI της ΙΑΤΡΟΤΕΚ που είναι εγκατεστημένη στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών. Προϋπόθεση για την απευθείας χρησιμοποίηση της BIBI είναι η καταβολή ετήσιας συνδρομής στην ΙΑΤΡΟΤΕΚ (Σισίνη 5, Αθήνα 115 28) για απόκτηση σχετικού κωδικού αριθμού και σύνδεση με το δίκτυο Hellas Pack του ΟΤΕ (Μέγαρο ΟΤΕ, β' πτέρυγα, 3ος όροφος, Γραφείο 17, Λεωφ. Κηφισίας 99, Μαρούσι, τηλ. 210-6118990).

Υποβολή των εργασιών

Οι εργασίες υποβάλλονται στην Ελληνική γλώσσα αλλά και εργασίες στην Αγγλική γλώσσα μπορεί να γίνουν αποδεκτές.

Οι εργασίες αποστέλλονται στον Διευθυντή Σύνταξης του περιοδικού Καθηγητή Νικόλαο Κούνη, στην ηλεκτρονική διεύθυνση: **ngkounis@otenet.gr**.



ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ - ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ (ΙΕΔΕΠ)

Η Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος-Πελοποννήσου (ΙΕΔΕΠ) προήλθε από τη διεύρυνση της Ιατρικής Εταιρείας Πατρών η οποία μετά την Ιατρική Εταιρεία Αθηνών είναι η μακροβιότερη Ιατρική Εταιρεία της χώρας μας.

Η Ιατρική Εταιρεία Πατρών ιδρύθηκε το 1912 στην Πάτρα με σκοπό την επιμόρφωση των ιατρών, τον προβληματισμό των μελών της σε θέματα δημόσιας υγείας και τη μελέτη αυτών από επιστημονικής πλευράς καθώς και τη σύσφιξη των σχέσεων μεταξύ των μελών της.

Το 1969 γίνεται η πρώτη διεύρυνση για να περιλάβει στους κόλπους της και το Ιατρικό δυναμικό των όμορων Ιατρικών Συλλόγων (Αιγίου, Αμαλιάδας, Πύργου, Αγρινίου, Ζακύνθου και Κεφαλληνίας) μετονομαζόμενη σε Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος (Ι.Ε.Δ.Ε.). Το 2003 έγινε η δεύτερη διεύρυνση για να περιλάβει όλους τους Ιατρικούς Συλλόγους της Πελοποννήσου και έτσι μετονομάστηκε σε Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος-Πελοποννήσου (Ι.Ε.Δ.Ε.Π.).

Από την αρχή έχει διαχωρίσει τους στόχους της και τις δραστηριότητες με αυτές του Ιατρικού Συλλόγου (του καθαρά συνδικαλιστικού Ιατρικού οργάνου).

Η ΙΕΔΕΠ έχει σαν κύρια δραστηριότητα την πραγματοποίηση επιστημονικών εκδηλώσεων (Στρογγυλές τράπεζες, Ημερίδες, Διαλέξεις, Συνέδρια κ.λπ.) στην έδρα της και περιοδικώς σε άλλες πόλεις της δικαιοδοσίας της.

Από το 1975 η ΙΕΔΕΠ εκδίδει το επιστημονικό περιοδικό ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ με συνεργασία ιατρών από την Πελοπόννησο και όλη την Ελλάδα.

Η ΙΕΔΕΠ συνέβαλλε σημαντικά στην ίδρυση και εγκατάσταση της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Πατρών (1975) με την οποία συνεργάζεται στενά.

Το 1986 θέσπισε την Προκήρυξη Ιατρικών Βραβείων επί θεμάτων Παθολογίας, Χειρουργικής, Ιστορίας της Ιατρικής καθώς και πρόσφατα βραβείο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας.

Τον ίδιο χρόνο ανέλαβε πρωτοβουλία για την ίδρυση Μουσείου της Ιατρικής στους χώρους του Παλαιού Νοσοκομείου Πατρών το οποίο είναι ακόμα σε εξέλιξη. Το 1994 η ΙΕΔΕΠ ξεκίνησε τον θεσμό του Παμπελοποννησιακού Ιατρικού Συνεδρίου με συνδιοργανωτές τους Ιατρικούς Συλλόγους ολόκληρης της Πελοποννήσου και γίνεται κάθε δύο χρόνια με μεγάλη επιτυχία.

Επίσης έχει καθιερώσει κάθε χρόνο να γίνονται εναλλάξ οι Αχαϊκές Ημέρες Παθολογίας και Αχαϊκές Ημέρες Χειρουργικής.

Εκτός αυτών σε συνεργασία με διάφορες ειδικότητες, κλινικές και φορείς διοργανώνει πλήθος άλλων επιστημονικών εκδηλώσεων όλο τον χρόνο καθώς και κοινωνικές εκδηλώσεις, εκδρομές εντός και εκτός Ελλάδος για τη γνωριμία, επικοινωνία και σύσφιξη των σχέσεων μεταξύ των μελών της. Απονέμει τιμητικές διακρίσεις σε συναδέλφους της δικαιοδοσίας της οι οποίοι διέπρεψαν με την εν γένει προσφορά τους στην ιατρική επιστήμη.

Έχει έδρα την Πάτρα και διοικείται από 13μελές Διοικητικό Συμβούλιο τριετούς θητείας που εκλέγεται από ενιαίο Ψηφοδέλτιο.

Το νέο Διοικητικό Συμβούλιο (2019-2021) που προέκυψε πρόσφατα είναι:



Πρόεδρος:

Δουζδαμπάνης Περικλής, *Νεφρολόγος*

Αντιπρόεδρος:

Μαστρονικολής Νικόλαος, *Ωτορινολαρυγγολόγος*

Γενικός Γραμματέας:

Ασημακόπουλος Στέλιος, *Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος*

Ταμίας:

Κούνης Νικόλαος, *Καρδιολόγος*

Μέλη:

Ακινόσογλου Καρολίνα, *Παθολόγος*

Γελαστοπούλου Ελένη, *Ιατρός Επιδημιολόγος*

Γώγος Χaráλαμπος, *Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος*

Μακρής Νικόλαος, *Νευρολόγος*

Ντούβας Ιωάννης, *Αγγειοχειρουργός*

Τριάντος Χρήστος, *Παθολόγος*

Τσίρος Γεώργιος, *Γενικός Ιατρός*

Τσολάκης Ιωάννης, *Αγγειοχειρουργός*

Χαροκόπος Νικόλαος, *Πνευμονολόγος*

Περιεχόμενα

Contents

Ανακοίνωση		14
Announcement		14
Γράμμα του Διευθυντή της Σύνταξης	Όλα τα Καλά Πράγματα Πρέπει να Έρθουν σε Ένα Τέλος!	15
Letter from the Editor	All Good Things Must Come to An End!	15
	<i>Νικόλαος Γ Κούνης, Πάτρα / Nicholas G Kounis, Patras, Greece</i>	
Άρθρο Σύνταξης	Ένα πείραμα της Φύσης.....	17
Editorial	A Natural Experiment	17
	<i>Νικόλαος Γ Κούνης, Γρηγόριος Τσίγκας, Πάτρα / Nicholas G Kounis, Grigorios Tsigkas, Patras, Greece</i>	
Κλινική Μελέτη	Αναδρομική Μελέτη Εφαρμογής Επιχειρησιακού Σχεδίου	
Clinical Study	Υγειονομικής Ετοιμότητας.....	21
	Retrospective Study of Healthcare Preparedness	
	Operational Plan Implementation	21
	<i>Καλλιόπη Μερκεούλια, Μαρία Τσιρώνη, Σπάρτη / Kalliopi Merkoulia, Maria Tsironi, Sparti, Greece</i>	
	Η Αποκατάσταση Μεγάλων και Μαζικών Ρήξεων	
	του Τενοντίου Πετάλου του Ώμου, με Αρθροσκοπική Τεχνική.....	30
	Restoration of Large and Massive Rotator Cuff	
	Tears with Arthroscopic Technique.....	30
	<i>Ανδρέας Χ Παπαδόπουλος, Γεώργιος Ε Χατζημαρκάκης, Αθανάσιος Χ Καραγεώργος, Πάτρα / Andreas C Papadopoulos, George E Chatzimakakis, Athanassios Ch Karageorgos, Patras, Greece</i>	
Ανασκόπηση	Ρύθμιση της Γονιδιακής Έκφρασης και Καρκινογένεση.....	38
Review	Regulation of Gene Expression and Carcinogenesis	38
	<i>Νικόλαος Α Χρυσανθακόπουλος, Αθήνα / Nikolaos Andreas Chrysanthakopoulos, Athens, Greece</i>	
	Η Σημασία της Συμμόρφωσης στη Θεραπεία στους Ηλικιωμένους	
	με Χρόνια Νοσήματα και Ειδικά με Σακχαρώδη Διαβήτη	51
	The Importance of Compliance in the Treatment of the Elderly	
	with Chronic Diseases and Especially with Diabetes Mellitus.....	51
	<i>Ιωάννης Παπαϊωάννου, Γεωργία Πανταζίδου, Παναγιώτα Λιναρδάτου, Ιφιγένεια Κώστογλου-Αθανασίου, Κωνσταντίνα Σκλάβου, Πάτρα / Ioannis Papaioannou, Georgia Pantazidou, Panagiota Linardatou, Ifigenia Kostoglou-Athanassiou, Constantina Sklavou, Patras, Greece</i>	
	Η Σημασία της Συμμόρφωσης στη Θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη	59
	The Importance of Adherence to Treatment in Diabetes Mellitus.....	59
	<i>Δημήτριος Μπάκας, Καστοριά / Dimitrios Bakas, Kastoria, Greece</i>	

Περιεχόμενα

Contents

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

Interesting case

Ο ρόλος της Προκαλσιτονίνης στη Σήψη.....	64
The Role of ProCalcitonin in Sepsis.....	64

Μαρίνα Γερασίμου, Σταύρος Μαντζούκης, Ιωάννινα /
Marina Gerasimou, Stavros Mantzoukis, Ioannina, Greece

Εξαφάνιση Γιγαντιαίου Θρόμβου από τον Αριστερό Κόλπο σε Ασθενή με Στένωση Μιτροειδούς και Πρόσφατο Εμβολικό Επεισόδιο μετά από Θεραπεία με Ενδοφλέβια Ηπαρίνη.....	69
Almost Disappearance of Giant Left Atrial Thrombus in Mitral Stenosis with Systemic Embolization Under Intravenous Heparin Administration	69

*Ιωάννης Βογιατζής, Βέρροια, Ευστάθιος Κουλούρης,
Αριστίδης Ζαφείρης, Κοζάνη / Ioannis Vogiatzis, Veroia, Greece,
Efsthathios Koulouris, Aristidis Zafiris, Kozani, Greece*

Οστεοπόρωση στο Τελευταίο Τρίμηνο της Κύησης. Περιγραφή Περίπτωσης.....	75
Osteoporosis in the Last Trimester of Pregnancy. Case Report.....	75

*Στυλιανή Κοκτζίδη, Χριστίνα Τσιαμαντά, Ιωάννης Κ Θανασάς,
Τρίκαλα / Styliani Koktzidi, Christina Tsiamanta, Ioannis K Thanasas, Trikala,
Greece*

Συστροφή Ευμεγέθους Ινώματος Ωοθήκης σε Μετεμμηνοπαυσιακή Γυναίκα: Περιγραφή Περίπτωσης	82
Large Twisted Ovarian Fibroma in Postmenopausal Woman: a Case Report .82	
<i>Κωνσταντίνος Ζαχαρίας, Σταύρος Κραββαρίτης, Θεόδωτος Χαρίτος, Ελένη Χρυσάφοπούλου, Αναστασία Φούκα, Λαμία / Konstantinos Zacharis, Stavros Kravvaritis, Theodoros Charitos, Eleni Chrysafopoulou, Anastasia Fouka, Lamia, Greece</i>	

Φοιτητική Γωνιά

Students' Corner

Ο Ρόλος του Πρωτεασώματος στην Παθοφυσιολογία του Πολλαπλού Μυελώματος.....	87
The role of Proteasome in Multiple Myeloma Pathophysiology	87
<i>Βασίλης Πατριαρχέας, Αλεξάνδρα-Ειρήνη Μπεκιάρη, Πάτρα /</i> <i>Vassilis Patriarcheas, Alexandra-Irene Bekiari, Patras, Greece</i>	

Ειδικό Άρθρο

Special Article

Στα Δίκτυα του Διαδικτύου	92
On Networks of Internet	92
<i>Ανδρέας Ι Μητρόπουλος, Πάτρα / Dr Andreas I Mitropoulos, Patras, Greece</i>	

Ευρετήριο 38ου Τόμου	98
Glossary-Volume 38, 2019	98
Ευρετήριο Συγγραφέων 38ου Τόμου	99
Authors-Volume 38, 2019	99
Ευχαριστήριο 38ου Τόμου	100
Thanks to Reviewers-Volume 38, 2019	100

Ανακοίνωση Announcement

Βρισκόμαστε στην ευχάριστη θέση να σας πληροφορήσουμε ότι, όπως θα δείτε πιο κάτω, η ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ διά της υπ' αριθμ. Γ5α/γ.π.78716/17/30-5-2019 Υπουργικής Απόφασης που δημοσιεύθηκε στο ΦΕΚ 2296/τ.Β'/12-6-2019 περιελήφθηκε «στα περιοδικά

με Εθνική αναγνώριση, στα οποία οι δημοσιευμένες εργασίες των γιατρών αποτελούν κριτήριο συγκριτικής αξιολόγησης για την κατάληψη θέσης του κλάδου γιατρών ΕΣΥ».



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ
ΓΕΝ. ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ
ΥΓΕΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΙΑΤΡΩΝ, ΛΟΙΠΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΩΝ
ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
Ταχ. Δ/ση : Αριστοτέλους 17
Ταχ. Κώδικας : 10433 – Αθήνα
Πληροφορίες : Α.Καψάλη
Τηλέφωνο : 2132161630,1520
E-Mail : dey@moh.gov.gr

Αθήνα: 28/6/2019
Γ5α/Γ.Π.οικ. 49306

ΠΡΟΣ :Όλες τις Υ.ΠΕ. της χώρας
Γρ. Διοικήτων

ΘΕΜΑ : Αναγνώριση επιστημονικού περιοδικού.

Σας γνωρίζουμε ότι στο ΦΕΚ 2296/τ.Β'/12-6-2019, δημοσιεύθηκε η αριθ. Γ5α/γ.π.78716/17/30-5-2019 Υπουργική Απόφαση, σχετικά με την αναγνώριση του επιστημονικού περιοδικού «ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ», η οποία έχει αναρτηθεί και στο διαδικτυο-πρόγραμμα «Διαύγεια» με ΑΔΑ:ΨΕ0Κ465ΦΥΟ-ΜΥ5

Παρακαλούμε να ενημερώσετε τους φορείς που εποπτεύετε.

Η ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΗ ΤΗΣ Δ/ΝΣΗΣ

ΑΝ.ΔΑΝΙΗΛΙΔΟΥ

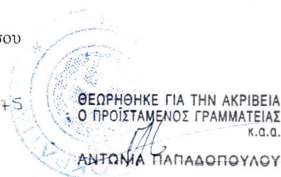
ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΗ

1) Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος - Πελοποννήσου
Βότση 42, Τ.Κ. 26221, ΠΑΤΡΑ

2) Π.Ι.Σ.

ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΟΙ ΚΑΙ ΥΠΟΨΗΦΙΟΙ ΑΘΗΝΑ 10675
ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ

1. Γραφείο κ. Υπουργού
2. Γραφείο κ. Αναπλ. Υπουργού
3. Γραφεία κ.κ. Γεν. Γραμματέων
4. Γραφεία κ.κ. Προϊσταμένων Γεν. Δ/σεων
5. Δ/ση Επιστημ. Τεκ/σης και Διοικ/κής & Γραμ. Υποστήριξης ΚΕ.Σ.Υ.
6. Δ/ση Ανθρωπίνων Πόρων Νομικών Προσώπων
7. Δ/ση Γ5α (3)



Γράμμα του Διευθυντή της Σύνταξης *Letter from the Editor*



Νικόλαος Γ Κούνης MD, PhD, FACC, FESC, FAHA

Nicholas G Kounis MD, PhD, FACC, FESC, FAHA

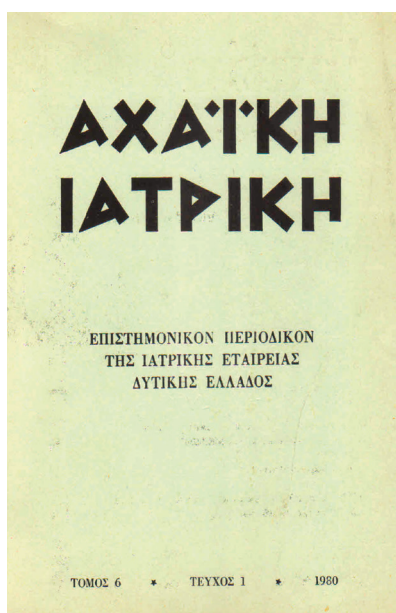
Όλα τα Καλά Πράγματα Πρέπει να Έρθουν σε Ένα Τέλος!

All Good Things Must Come to An End!

Ο τίτλος αυτού του γράμματος αποδίδεται στον Άγγλο ποιητή και συγγραφέα Geoffrey Chaucer - Τζέφρυ Σωσέρ (1343-1400) που στη μεσαιωνική Αγγλική εποχή έγραψε το ποίημα «*Ο Τρωίλος και η Χρυσήδα*» θέλοντας να περιγράψει την τραγική ιστορία των δύο αυτών ερωτευμένων στην αρχαία Τροία. Ο Τρωίλος ήταν νεότερος γιος της Εκάβης και του Πριάμου ή και του ίδιου του Απόλλωνα. Μία παράδοση έλεγε ότι, αν ο Τρωίλος έφτανε τα είκοσι χρόνια του, η Τροία δεν θα μπορούσε να κυριευθεί από κανέναν. Σ' αυτό το ιδιότυπο πολεμικό κλίμα, ο έρωτας του νεαρού πρίγκιπα της Τροίας Τρωίλου με την κόρη του μάντη Κάλχα Χρυσήδα έχει ακριβό τίμημα, αφού οι Τρώες συμφωνούν με τους Αχαιούς να ανταλλάξουν τη Χρυσήδα με έναν αιχμάλωτο

πολεμιστή και η Χρυσήδα θα προδώσει πολύ σύντομα την αγάπη του Τρωίλου. Ο Τρωίλος σκοτώθηκε και έτσι ο Τρωικός πόλεμος ξανάρχισε.

Παραφρασμένη, σήμερα, η πιο πάνω ιστορία σημαίνει ότι όλα τα καλά τελειώνουν, τίποτα δεν κρατάει για πάντα, όλα έχουν ημερομηνία λήξης. Έτσι λοιπόν μετά από 14 χρόνια (2006-2019) ο γράφων παραδίδει τη σκυτάλη της διεύθυνσης της «ΑΧΑΪΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ» στον Ε. Καθηγητή Παθολογίας του Πανεπιστημίου της Πάτρας κο Χρήστο Τριάντο. Το περιοδικό εκδόθηκε το 1975 με διευθυντή σύνταξης τον αείμνηστο Αλέκο Μαρασλή, Μαιευτήρα-Γυναικολόγο, εδραιώθηκε με διευθυντή τον Θανάση Διαμαντόπουλο, Παθολόγο-Νεφρολόγο και συνεχίστηκε η διεύθυνση από τον γράφοντα.



Η επιτυχία της έκδοσης ενός περιοδικού, σύμφωνα με την προσωπική εμπειρία των 14 χρόνων, δεν εξαρτάται μόνο από τις ικανότητες των διευθυντών σύνταξης και της συντακτικής επιτροπής, αλλά κυρίως από την αγάπη, την επιμονή αλλά και την προσπάθεια και το σθένος των συγγραφέων στο να υποβάλουν εργασίες υψηλού επιστημονικού επιπέδου που θα αποτελέσουν τη βάση για τους μελλοντικούς συγγραφείς και ερευνητές.

Πιο πάνω θα δείτε τα εξώφυλλα του περιοδικού στις διάφορες χρονικές φάσεις της κυκλοφορίας του, αλλά και τη σχετική κρίση με τις οδηγίες από το PubMed για βελτίωση και συμπερίληψη σε αυτό.

Εύχομαι κάθε επιτυχία στο νέο Διευθυντή Σύνταξης, ο οποίος θα έχει τη συνεχή βοήθεια όλων μας στην προσπάθεια να εξελιχθεί ακόμα περισσότερο, τώρα με την Αγγλική έκδοσή του, και να υπαχθεί στον κατάλογο του PubMed.

PubMed: Literature Selection Technical Review Committee --- Journal Review Summary

Title: Achaïke iatrike, Date of Review: Oct. 27, 2016

AREA(S) FOR IMPROVEMENT

The majority of the articles are in Greek. The

contents of the website is in Greek. Figures with diagrams are not always high quality. Except for the editor-in-chief, there are no institutional affiliations listed for the editors, editorial committee, scientific committee, or advisory board members. Some articles did not include details of informed consent.

OVERALL COMMENTS

This general medicine journal from Greece has been in existence since the mid-1970s. It has a Greek editorial board with international advisory members. Affiliations were not consistently described. It is mostly in Greek, except for structured English abstracts and the occasional English full-text article. Although it purports to give priority to original research articles, the majority are reviews (although some are labelled as "clinical studies") and opinions regarding common medical problems. The few original research articles/true clinical studies, are often case series that do not go beyond providing prevalence figures and report on commonly-encountered diseases. There was limited information on conditions of local interest. General medicine journals are already well represented in MEDLINE".

Άρθρο Σύνταξης *Editorial*

Ένα πείραμα της Φύσης

A Natural Experiment

Νικόλαος Γ Κούνης¹

Γρηγόριος Τσίγκας²

¹Ομότιμος Καθηγητής Ανώτατου Τεχνολογικού
Ιδρύματος Πάτρας, (Πανεπιστήμιο Πάτρας)

²Επεμβατικός Καρδιολόγος, Πανεπιστήμιο Πάτρας

**Nicholas G Kounis MD, PhD, FACC,
FESC, FAHA¹**

Grigorios Tsigkas MD, PhD²

¹Professor Emeritus, Patras Technological Institute
(University of Patras), Greece

²Consultant Interventional Cardiologist University of
Patras, School of Medicine, Patras, Greece

Η Μητέρα Φύση έχει δείξει ότι συνδυασμός οξέων στεφανιαίων επεισοδίων με καταστάσεις που προκαλούνται από ειδικούς φλεγμονώδεις μεταβιβαστές που εκλύονται κατά την ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων, ιδιαίτερα των μαστοκυττάρων αλλά και των άλλων κυττάρων όπως των μακροφάγων, ηωζινοφίλων και β-λεμφοκυττάρων αποτελεί ιδιαίτερη νοσολογική οντότητα που από το 1991 έχει πάρει το όνομα σύνδρομο Κούνης (Kounis syndrome)¹. Τα κύτταρα αυτά αλληλοενεργοποιούνται με αμφίδρομες επιδράσεις και αντιδράσεις και μαζί με τα ηωσινόφιλα συμπεριφέρονται σαν ένα κουβάρι από από νήματα (ball of thread). Στις καταστάσεις αυτές υπάγονται οι αλλεργικές, οι από υπερευαισθησία, οι αναφυλακτικές και οι αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Στους φλεγμονώδεις μεταβιβαστές υπάγονται η ισταμίνη, η τρυπτάση, η χυμάση, η καθεψίνη-D, και τα παράγωγα του αραχιδονικού οξέος όπως η θρομβοξάνη, ο παράγων που ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια (PAF) και τα λευκοτριένια.

Στον καταρράκτη αυτόν συμμετέχει και ένα ποσοστό αιμοπεταλίων² που στην επιφάνειά τους φέρουν υποδοχείς για την ισταμίνη, θρομβοξάνη, PAF, αλλά και υψηλής και χαμηλής συγγένειας IgE υποδοχείς FCεRI, FCεRII (Fragment Crystallizable epsilon Region).

Τα μαστοκύτταρα (σιτευτικά η ιστικά κύτταρα) προέρχονται από πρώιμα μονοκύτταρα και εισέρχονται στην κυκλοφορία σαν πρώιμες άωρες μορφές μονοκυττάρων που εκφράζουν στην επιφάνεια messenger ribonucleic acid (mRNA) για τον παράγοντα των στελεχιαίων κυττάρων (Stem Cell Factor-SCF) και έχουν υποδοχείς για τον SCF. Μεταναστεύουν στους ιστούς ακόμα και στον εγκέφαλο που δεν πάσχει από αλλεργία διότι τα IgE αντισώματα δεν διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η όλη αυτή πορεία διαρκεί πολλές ημέρες ακόμα και εβδομάδες. Τα βασεόφιλα κύτταρα που και αυτά συμμετέχουν σε αλλεργικές αντιδράσεις, προέρχονται από πρώιμα κοκκιοκύτταρα του μυελού των οστών και εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος μόνο αφού ωριμάσουν εντός του μυελού των οστών. Φυσιολογικά δεν απαντώνται στους εξωαγγειακούς ιστούς παρά μόνο μεταναστεύουν εκεί κατά το τελικό στάδιο μιας αλλεργικής αντίδρασης.

Correspondence:

Nicholas G Kounis,
7 Aratou street,
Patras 26221, Greece
Tel.: +30 2610 279579,
Fax: +30 2610 279579,
E-mail: ngkounis@otenet.gr

Το σύνδρομο Κούνης δεν είναι νόσος ενός μόνο οργάνου αλλά αποτελεί μία περίπλοκη πολυσυστηματική και πολυοργανική αρτηριακή κατάσταση που προβάλλει τα στεφανιαία, τα εγκεφαλικά και το μεσεντερικό αρτηριακό σύστημα. Μπορεί να εκδηλωθεί και να δημιουργήσει προβλήματα κατά την άσκηση όχι μόνο της καρδιολογίας, παθολογίας, αλλεργιολογίας, ανοσολογίας, αλλά έχει εκδηλωθεί, μέχρι τώρα, και αφορά άλλες ιατρικές ειδικότητες όπως αναισθησιολογία, χειρουργική, ακτινολογία, ογκολογία, παιδιατρική, δερματολογία, οδοντιατρική και ψυχιατρική.

Το σύνδρομο Κούνης και η παθοφυσιολογία του, περιγράφηκε λεπτομερώς το 1991, αρχικά σαν σύνδρομο της αλλεργικής αγγειοσπαστικής στηθάγχης, που αποτελεί σήμερα τον τύπο Ι του συνδρόμου και που στη συνέχεια περιγράφηκε ο τύπος ΙΙ που αποτελεί το αλλεργικό έμφραγμα του μυοκαρδίου και αργότερα ο τύπος ΙΙΙ που αποτελεί τη θρόμβωση και τη στένωση στα στεντς. Η κλινική συσχέτιση της αλλεργίας με την καρδιά είχε παρατηρηθεί από παλιά αλλά είχε χαρακτηριστεί σαν «μορφολογική καρδιακή αντίδραση», «οξεία καρδίτιδα» η «ρευματική καρδίτιδα»!

ΤΙ ΤΟ ΠΡΟΚΑΛΕΙ

Οποιαδήποτε ουσία (φάρμακα, μέταλλα), εμβόλια, τροφές, περιβαλλοντική έκθεση (δήγματα εντόμων η φιδιών), νοσογόνες καταστάσεις (μαστοκυττάρωση, κνίδωση, ορονοσία), εμφύτευση στεντς που συνδέονται με την δημιουργία IgE αντισωμάτων μπορεί να αποτελέσουν την αιτία δημιουργίας του συνδρόμου αυτού³. Τον μήνα Οκτώβριο 2019 δημοσιεύθηκαν περιπτώσεις συνδρόμου Κούνης από δήγματα κόμπρας, χταποδιού, μυρμηγκιού και χρησιμοποίηση βδέλας! Κάπως παράδοξα, η κλοπιδογρέλη και το γαδολίνιο που χορηγούνται στο έμφραγμα και τη διάγνωσή του μπορούν να προκαλέσουν το σύνδρομο Κούνης! Το “φιλί του θανάτου” είναι σύνδρομο Κούνης από άτομα που έχουν καταναλώσει αλλεργιογόνο ουσία π.χ. φιστίκια και φιλήσουν άτομο αλλεργικό σε φιστίκια!

Όπως και το “γλύψιμο του σκύλου” που λαμβάνει αντιβιοτικό π.χ. πενικιλίνη και γλύψει, από αγάπη, άτομο αλλεργικό σε αυτήν (η πενικιλίνη συγκεντρώνεται στο σίελο).

ΠΟΣΟ ΣΥΧΝΟ ΕΙΝΑΙ

Στην μεγαλύτερη επιδημιολογική μελέτη⁴, με στοιχεία από την National Inpatient Sample (NIS) databases για το σύνδρομο Κούνης στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), σε 235.420 αρρώστους που εισήχθησαν στα Νοσοκομεία με αλλεργικές, από υπερευαισθησία ή αναφυλακτικές αντιδράσεις, 2616 δηλαδή 1,1% παρουσίασαν σύνδρομο Κούνης. Η θνητότητα ήταν 7% (7,0% vs. 0,4%, $p < 0,001$) σε σύγκριση με αυτούς που δεν είχαν το σύνδρομο αυτό. Οι άρρωστοι με το σύνδρομο Κούνης είχαν μεγαλύτερη ηλικία, οι περισσότεροι ήταν λευκοί, άνδρες, είχαν περισσότερα εγκεφαλικά επεισόδια και παρέμειναν περισσότερες ημέρες στο νοσοκομείο.

Μία Τουρκική μελέτη ανεβάζει τη συχνότητα του σε 4,3% και μια μικρή ιαπωνική μελέτη σε 2% σε ασθενείς που πάσχουν από αλλεργικές, υπερευαισθησίας ή αναφυλακτικές αντιδράσεις. Τα περισσότερα περιστατικά του συνδρόμου έχουν δημοσιευθεί στη νότιο Ευρώπη και αυτό αποδίδεται στην περισσότερη ενημέρωση των γιατρών, στην άφθονη γύρη, πολυφαρμακία, δήγματα εντόμων και φιδιών και γιατί όχι στην γειτονική φιλία! Πολυμορφισμός στο γονίδιο E148Q έχει επίσης ενοχοποιηθεί.

ΠΩΣ ΕΚΔΗΛΩΝΕΤΑΙ

Τα κλινικά σημεία, συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα είναι με αυτά αυτά που παρατηρούνται σε αλλεργία, υπερευαισθησία, αναφυλαξία και σε στεφανιαία σύνδρομα⁵. Οι ΗΚΓραφικές αλλοιώσεις είναι αυτές του οξέος εμφράγματος, στεφανιαίου σπασμού, κολπική μαρμαρυγή, όλες οι μορφές του καρδιακού αποκλεισμού αλλά και ποικίλες άλλες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις που θυμίζουν τοξικότητα δακτυλίτιδας! Έχουν περιγραφεί 3 τύποι του εν λόγω συνδρόμου. Ο τύπος Ι είναι στεφανιαίος σπασμός με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε αρρώστους με φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά στεφανιαία που μπορεί να εξελιχθεί σε έμφραγμα και μπορεί να θεραπευθεί με ενδοφλέβια κορτικοειδή, αντισταμινικά και αγγειοδιασταλτικά. Ο τύπος αυτός αποτελεί μια από τις αιτίες του MINOCA (Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries). Ο τύπος

Η είναι έμφραγμα μυοκαρδίου σε αρρώστους με φανερή ή κρυφή και ύπουλη στεφανιαία νόσο και θεραπεύεται με το πρωτόκολλο του οξέος εμφράγματος, αντιισταμινικά και κορτικοειδή. Ο τύπος III περιλαμβάνει δύο υπότυπους, τον υπότυπο α που είναι η θρόμβωση στο στεντ και τον υπότυπο β που είναι η στένωση του στεντ. Η διάγνωση του τύπου III γίνεται με την παρουσία ηωζινοφίλων η και μαστοκυττάρων στον αναρροφούμενο θρόμβο και η θεραπεία είναι το πρωτόκολλο του εμφράγματος

ΤΙ ΣΥΜΒΑΙΝΕΙ ΜΕ ΤΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΩΝ ΣΤΕΝΤΣ

Η εμφύτευση των στεντς αποτελεί, σήμερα, την πιο συχνή επέμβαση στην Ιατρική και σώζει ζωές⁶.

Όλα τα εμφυτεύσιμα στεντς που αποτελούνται από πολυμερικό κάλυμμα, στέλεχος με κράμα μετάλλων, εκλυόμενα αντινεοπλαστικά φάρμακα, λήψη συνήθως κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης, πιθανή μελλοντική έκθεση του αρρώστου σε οποιαδήποτε περιβαλλοντική αλλεργιογόνο αιτία, τα οποία μπορεί να δράσουν ως αντιγόνα και να προκαλέσουν το σύνδρομο. Όλα τα ως άνω συστατικά των στεντς και θεραπείες συνιστούν μπορεί να δράσουν σαν αντιγονικό σύμπλεγμα ιδιαίτερα σε ατοπικούς αρρώστους. Όλες, μα όλες οι κλινικές εργαστηριακές και πειραματικές έρευνες δείχνουν τον θρόμβο του στεντ διηθημένο με ηωζινοφίλα η και μαστοκύτταρα. Στο SPC (Special Product Characteristics) κάθε είδους στεντ αναφέρονται όλες οι προφυλάξεις που σχετίζονται με τα ως άνω και οι αντενδείξεις στην εμφύτευσή τους. Στο ερώτημα αν μπορεί να προληφθεί μια τέτοια θρόμβωση, η απάντηση είναι δύσκολη διότι η εμφύτευση είναι επείγουσα κατάσταση. Όμως, ένα πλήρες και προσεκτικό ιστορικό για αλλεργίες και παρενέργειες φαρμάκων είναι αναγκαίο. Στην περίπτωση προγραμματισμένης εμφύτευσης σε ατοπικούς αρρώστους, η μέτρηση ηωζινοφίλων, ολικών και ειδικών IgEs, τρυπτάσης, και σύμπλοκες δοκιμασίες, που συνιστώνται από αλλεργιολόγους, όπως δερματικά τεστς, RAST (RadioAllergoSorbent Testing), ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), FEIA (FluoroEnzyme ImmunoAssay), DPT (Drug Provocation Test), BAT (Basophil Activation Test) μπορεί να βοηθήσουν στην εντόπιση επιρρεπών για θρόμβωση αρρώστων.

ΤΙ ΣΥΜΒΑΙΝΕΙ ΣΗΜΕΡΑ

Το σύνδρομο Κούνης φαίνεται ότι δεν είναι μια σπάνια πάθηση αλλά για την διάγνωσή του απαιτείται υψηλός βαθμός υποψίας. Η περιγραφή του αποκάλυψε ότι οι ίδιοι φλεγμονώδεις μεταβιβαστές που απελευθερώνονται από τα ίδια φλεγμονώδη κύτταρα παρουσιάζονται στη κυκλοφορία και κατά την διάρκεια στεφανιαίων επεισοδίων μη αλλεργικής αιτιολογίας. Φαίνεται ότι υπάρχει μια κοινή οδός για τη δημιουργία συνδρόμου αυτού και των στεφανιαίων επεισοδίων μη αλλεργικής αιτιολογίας. Τα φλεγμονώδη κύτταρα δεν βρίσκονται μόνο στην ένοχη περιοχή, δηλαδή στον «ώμο» (shoulder) της στεφανιαίας αθηρωματικής πλάκας πριν από τη διάβρωση η τη ρήξη της, αλλά αποκοκκιώνονται και απελευθερώνουν τους μεταβιβαστές τους μόλις πριν από την εκδήλωση του στεφανιαίου επεισοδίου.

Το γεγονός αυτό δείχνει ότι μια νέα πιθανότητα αναδύεται για την πρόληψη της εξέλιξης μιας αθηρωματικής πλάκας στο να γίνει ασταθής. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την αναχαίτιση και αναστολή της αποκοκκίωσης των μαστοκυττάρων και των άλλων φλεγμονωδών κυττάρων που με αμφίδρομες επιδράσεις και αντιδράσεις ενεργοποιούν το ένα το άλλο και ελευθερώνουν τους μεταβιβαστές. Μέχρι τώρα προσπάθειες έχουν γίνει, πειραματικά, για την εξουδετέρωση της δράσης των μεταβιβαστών με παράγοντες που ανταγωνίζονται τη δράση τους, που μπλοκάρουν τους υποδοχείς τους και που εμποδίζουν την βιοσύνθεσή τους.

Στην ιατρική, όμως, φαρέτρα υπάρχουν ήδη φάρμακα και φυσικά μόρια, αλλά και νέα που θα ανακαλυφθούν στο μέλλον, που μπορούν να επιτελέσουν το έργο αυτό. Τα ανθρωποποιημένα μονοκλωνικά αντισώματα που αναγνωρίζουν και μπλοκάρουν τους IgE επιφανειακούς υποδοχείς των μαστοκυττάρων, τα φάρμακα που στοχοποιούν τον στελεχειαίο παράγοντα των μαστοκυττάρων (Stem cell factor-SCF) που είναι υπεύθυνος για την ανάπτυξη, πολλαπλασιασμό, επιβίωση, συγκόλληση και εστίαση αυτών, τα αντιισταμινικά και τα φλαβονοειδή μπορεί να γίνουν πράξη για τον σκοπό αυτό. Ήδη, μια μελέτη τρέχει σε χιλιάδες αρρώστους από το National Inpatient Sample (NIS) databases των ΗΠΑ που περιέχει λεπτομερή ιστορικά

αρρώστων που λαμβάνουν τα πιο πάνω φάρμακα και άλλων αρρώστων που δεν τα λαμβάνουν τέτοια φάρμακα, που μελετά την επίδρασή τους στον κίνδυνο των στεφανιαίων επεισοδίων. Το μέλλον θα δείξει! διότι φαίνεται ότι αυτό δεν είναι το τέλος ούτε καν η αρχή του τέλους!

REFERENCES

1. Kounis NG. Natural Paradigm: Kounis hypersensitivity-associated acute coronary syndrome. *Ach Iatrike* 2016; 35:16-21.
2. Hasegawa S, Pawankar R, Suzuki K, et al. Functional expression of the high affinity receptor for IgE (Fc epsilon RI) in human platelets and its intracellular expression in human megakaryocytes. *Blood* 1999; 93:2543-51.
3. Kounis NG. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm? *Int J Cardiol* 2006;110:7-14.
4. Desai R, Parekh T, Patel U, et al. Epidemiology of acute coronary syndrome co-existent with allergic/hypersensitivity/anaphylactic reactions (Kounis syndrome) in the United States: A nationwide inpatient analysis. *Int J Cardiol* 2019; 292:35-38.
5. Kounis NG, Koniari I, Velissaris D, Tzanis G, Hahalis G. Kounis Syndrome—not a Single-organ Arterial Disorder but a Multisystem and Multidisciplinary Disease. *Balkan Med J* 2019; 36:212-221.
6. Kounis NG. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2013; 368:1558.

Προσεχείς εκδηλώσεις της ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ ΚΑΙ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ (ΙΕΔΕΠ)

ΑΧΑΪΚΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΗΜΕΡΕΣ 2020

Στις 25 και 26 Απριλίου 2020, στην Πάτρα και στο ξενοδοχείο "Astir"
θα διεξαχθεί το καθιερωμένο πλέον Συνέδριο
«Αχαϊκές Ιατρικές Ημέρες 2020»

14^ο ΠΑΜΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΙΑΚΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Στις 9, 10 & 11 Οκτωβρίου 2020 θα διεξαχθεί και
το 14^ο Παμπελοποννησιακό Ιατρικό Συνέδριο
στο ξενοδοχείο "LONG BEACH" στο Λόγγο Συμπολιτείας (Αίγιο)

Κλινική Μελέτη
Clinical Study

Αναδρομική Μελέτη Εφαρμογής Επιχειρησιακού Σχεδίου Υγειονομικής Ετοιμότητας

Retrospective Study of Healthcare Preparedness Operational Plan Implementation

ABSTRACT

Retrospective Study of Healthcare Preparedness Operational Plan Implementation

Kalliopi Merekoulia, Maria Tsironi

Nursing Department, University of Peloponnese, Sparti, Greece

Background-Aim: “Perseus” plan was first applied to Sparta General Hospital in 2007 when the Prefecture of Laconia was declared in emergency due to fire. We investigated retrospectively the knowledge and attitudes of the staff involved regarding the implementation of the plan, as well as of the current staff regarding the preparedness to respond to a possible crisis. **Material-Methods:** A cross-sectional survey was conducted with the use of a questionnaire that was given to all the staff of the hospital unit. The participants (N:201) were divided in two groups. The first consisted of 129 people working at the hospital during the crisis of 2007 and continue until today and the second one of 72 employees who joined the staff later on. **Results:** Those that joined the staff after 2007 indicate ignorance both regarding the content of “Perseus” Plan (69.4%) and the communication chain (76.4%), in contrast to those who worked since 2007 who are better informed ($p<0,001$). No evaluation was undertaken after the end of the crisis, or at least they knew nothing about it (92.2%). The majority state that drills are not performed as often as they should, while most of them have never participated in any. Those working in 2007 believe (46.6%) that the hospital is ready to respond to a massive disaster, disagreeing with those joined the staff later on (36.1%) ($p<0,05$). The overwhelming majority of both groups, however, think that their knowledge regarding the response to an emergency is not sufficient. **Conclusion:** The need for staff training according to international crisis management standards is a matter of necessity. Further investigation is required in order to raise awareness in healthcare community regarding the need for proper and timely preparation. *Ach Iatrike 2019; 38:21-29.*

Key words: Crisis management, disaster plans, disasters, emergencies, healthcare preparedness

Correspondence: Kalliopi Merekoulia, Evrotas Street, 23100 Sparti, Greece,
Mobile: +30 6975851691, E-mail: kmerek@yahoo.gr

Submitted 24-4-2019, revision accepted 28-5-2019

Καλλιόπη Μερεκούλια Μαρία Τσιρώνη

Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου,
Σπάρτη

Αλληλογραφία:
Καλλιόπη Μερεκούλια,
Οδός Ευρώτα, Σπάρτη 23100
Τηλ.: 6975851691
E-mail: kmerek@yahoo.gr

Υποβλήθηκε 24-4-2019
Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 28-5-2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Το σχέδιο «Περσέας» εφαρμόστηκε για πρώτη φορά στο Γενικό Νοσοκομείο Σπάρτης το 2007 όταν η Λακωνία κηρύχθηκε σε έκτακτη ανάγκη λόγω πυρκαγιών. Διερευνήθηκαν οι γνώσεις και οι στάσεις του τότε εμπλεκόμενου προσωπικού αναφορικά με την εφαρμογή του σχεδίου, καθώς και του υπάρχοντος προσωπικού αναφορικά με την ετοιμότητα στην αντιμετώπιση μιας κρίσης. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ:** Διεξήχθη συγχρονική έρευνα με χρήση ερωτηματολογίου το οποίο μοιράστηκε στο προσωπικό της νοσηλευτικής μονάδας. Οι συμμετέχοντες (N:201) εξετάστηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη αποτελείτο από 129 άτομα που εργάζονταν στο νοσοκομείο το 2007 και συνεχίζουν και η δεύτερη από 72 άτομα που εντάχθηκαν στο προσωπικό του νοσοκομείου μεταγενέστερα. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Οι μεταγενέστερα προσληφθέντες δηλώνουν άγνοια τόσο για το περιεχόμενο (69,4%) του σχεδίου «Περσέας» όσο και για την αλυσίδα επικοινωνίας (76,4%), σε αντίθεση με αυτούς που εργάζονταν από το 2007 που είναι πιο ενήμεροι ($p<0,001$). Δεν έγινε αξιολόγηση μετά το πέρας της κρίσης ή τουλάχιστον δε γνώριζαν σχετικά (92,2%). Οι περισσότεροι δηλώνουν ότι δεν πραγματοποιούνται όσο συχνά πρέπει ασκήσεις ετοιμότητας και μεγάλο ποσοστό κάθε ομάδας δεν έχει συμμετάσχει ποτέ σε κάποια. Όσοι εργάζονταν το 2007 πιστεύουν (46,6%) ότι το νοσοκομείο είναι έτοιμο να ανταποκριθεί σε μια μαζική καταστροφή, διαφωνώντας με όσους εντάχθηκαν στο προσωπικό αργότερα (36,1%) ($p<0,05$). Η συντριπτική πλειοψηφία όλων, όμως, κρίνει πως οι γνώσεις τους για την αντιμετώπιση μιας έκτακτης ανάγκης δεν είναι επαρκείς. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Είναι επιβεβλημένη η ανάγκη για εκπαίδευση του προσωπικού σύμφωνα με διεθνή πρότυπα διαχείρισης κρίσεων καθώς και η περαιτέρω διερεύνηση του αντικειμένου ώστε ο υγειονομικός κόσμος να ευαισθητοποιηθεί περισσότερο απέναντι στην ανάγκη για σωστή και έγκαιρη προετοιμασία. *Αχ Ιατρική 2019, 38:21-29.*

Λέξεις κλειδιά: Καταστροφές, έκτακτες ανάγκες, διαχείριση κρίσεων, υγειονομική ετοιμότητα, επιχειρησιακά σχέδια

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως καταστροφή συχνά περιγράφεται το αποτέλεσμα συνδυασμού της έκθεσης σε κάποιο κίνδυνο, των συνθηκών τρωτότητας που υπάρχουν και της ανεπαρκούς ικανότητας ή μέσων για τη μείωση ή την αντιμετώπιση των πιθανών αρνητικών συνεπει-

ών.¹ Το μέγεθος αυτής καθορίζεται από την έκταση των απωλειών και των φθορών που έχουν προκύψει, οι οποίες αφορούν πρωτίστως στην ανθρώπινη ζωή και την υγεία των πληγέντων και στη συνέχεια στην περιουσία και εν γένει στα υλικά.²

Στον αντίποδα αυτού, άνθρωποι μεμονωμένα αλλά

και οργανωμένες κοινωνίες κάνουν προσπάθειες, ώστε να μειωθούν οι συνέπειες των καταστροφών, αναπτύσσοντας τρόπους αντιμετώπισης των αρχικών επιπτώσεων, αλλά και της μετέπειτα ανταπόκρισης αναφορικά με τις ανάγκες αποκατάστασης, όπου άσχετα με τον τρόπο προσέγγισης όλα συγκλίνουν σε μια μεθοδολογία διαχείρισης της κρίσης.³

Κινητήριος δύναμη της διαχείρισης μιας μαζικής καταστροφής είναι φυσικά η προστασία της ανθρωπίνης ζωής, της περιουσίας – δημόσιας ή ιδιωτικής – και του περιβάλλοντος, και αυτό φυσικά είναι ένα τρίπτυχο που ισχύει διεθνώς, με τη διαφορά ότι η ικανότητα ανταπόκρισης σε αυτήν την αποστολή είναι κάτι που παρουσιάζει ανομοιομορφία.³

Στην Ελλάδα το βασικό σχέδιο αντιμετώπισης κρίσεων είναι το γενικό σχέδιο πολιτικής προστασίας «ΞΕΝΟΚΡΑΤΗΣ» και στα πλαίσια αυτού του σχεδίου δημιουργούνται εξειδικευμένα σχέδια ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της κρίσης και των εμπλεκόμενων φορέων στη διαχείριση. Το Υπουργείο Υγείας στα πλαίσια αυτά χρησιμοποιεί κάποια πιο εξειδικευμένα σχέδια μεταξύ των οποίων είναι και το σχέδιο διαχείρισης κρίσεων «ΠΕΡΣΕΑΣ» σε επίπεδο νοσοκομείων.⁴ Το σχέδιο αυτό δίνει τη δυνατότητα στο νοσοκομείο να συνεχίζει να παρέχει κρίσιμες και απαραίτητες υπηρεσίες στα πλαίσια μιας κρίσης αλλά και να επανέρχεται ομαλά σε κατάσταση «κανονικής» λειτουργίας όταν η κρίση πάψει να υφίσταται.^{5,6}

Αφορμή για τη συγκεκριμένη μελέτη στάθηκε η πρώτη ενεργοποίηση έκτακτης ανάγκης στη Λακωνία το 2007 λόγω των πυρκαγιών που μαίνονταν τότε στην Πελοπόννησο. Σε μια προσπάθεια να εξετασθεί πως λειτούργησε το νοσοκομείο της Σπάρτης με την πρώτη ενεργοποίηση του σχεδίου «Περσέας» σε πραγματικές συνθήκες και τι επιρροή είχε στην υγειονομική ετοιμότητα του νοσοκομείου έκτοτε, αναζητήθηκαν οι γνώσεις και οι στάσεις των συμμετεχόντων στην έρευνα σχετικά με θέματα που άπτονται της διαχείρισης κρίσεων.

Η παρούσα έρευνα έδωσε μια προστιθέμενη αξία μελετώντας, μια δεκαετία μετά την κήρυξη της Λακωνίας σε έκτακτη ανάγκη, τη διαχείριση μιας μαζικής καταστροφής από μια περιφερειακή μονάδα σε τρέχουσες συνθήκες οικονομικής λιτότητας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Πραγματοποιήθηκε μια συγχρονική μελέτη στο Γενικό Νοσοκομείο Λακωνίας – Νοσηλευτική Μονάδα Σπάρτης με τη χρήση ερωτηματολογίου, που δημιουργήθηκε για τον σκοπό αυτό, το οποίο περιελάμβανε κατά βάσει ερωτήσεις κλειστού τύπου.

Υπήρχαν αρχικά ερωτήσεις γύρω από τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων και τον χώρο απασχόλησης του προσωπικού. Στη συνέχεια ερωτήσεις αναφορικά με τις γνώσεις, σε σχέση με το περιεχόμενο του «Περσέας» και τη διαχείριση της κρίσης το 2007, την εκπαίδευση του προσωπικού και γενικότερα σχετικά με την έρευνα ερωτήματα. Στο τελευταίο μέρος αναζητούνταν, μέσα από μια πεντάβαθμη κλίμακα Likert, οι απόψεις των ερωτώμενων αναφορικά με τη διαχείριση κρίσεων, τους εμπλεκόμενους σε αυτήν και την υγειονομική ετοιμότητα.

Πριν από τη διανομή, το ερωτηματολόγιο χορηγήθηκε πιλοτικά σε 15 άτομα ώστε να επισημανθούν τυχόν ελλείψεις και να γίνουν οι απαραίτητες διορθωτικές/αλλαγές (Cronbach's Alpha: 0,862).

Ο κάθε συμμετέχοντας, αφού πρώτα ενημερωνόταν για τον σκοπό της έρευνας μέσω της ίδιας της ερευνήτριας ή της εισαγωγικής σελίδας του ερωτηματολογίου και δίνονταν διευκρινίσεις αναφορικά με τη συμπλήρωσή του, συμμετείχε στη διαδικασία εθελοντικά και ανώνυμα.

Οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν σε δύο ομάδες, ήτοι σε αυτούς που είχαν την εμπειρία του 2007 και σε αυτούς που προσλήφθηκαν μεταγενέστερα, και η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS έκδοση 23.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Διανεμήθηκαν συνολικά 275 ερωτηματολόγια και συγκεντρώθηκαν τελικά 190. Δόθηκαν, επίσης, σύμφωνα με λίστα του 2007 που παρείχε το νοσοκομείο, 20 ερωτηματολόγια σε άτομα που εργάζονταν στο Γ.Ν.Σ. το 2007 με την ενεργοποίηση του «Περσέας» αλλά δεν έχουν πλέον κάποια εργασιακή σχέση και συγκεντρώθηκαν τελικά 11. Οι συμμετέχοντες, επομένως, στην έρευνα ανήλθαν στα 201 άτομα (Response Rate 68%), εκ των οποίων τα 129 εργάζονταν στο νοσοκομείο κατά την εκδήλωση της κρίσης το

2007 (Ομάδα 1) και τα 72 (Ομάδα 2) εντάχθηκαν στο προσωπικό του νοσοκομείου μεταγενέστερα.

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 72 άντρες (35,8%) και 129 γυναίκες (64,2%). Και στις δύο ομάδες οι γυναίκες αποτελούν την πλειοψηφία του δείγματος. Η πλειοψηφία της Ομάδας 1 (48,1%) ανήκει στην ηλικιακή κατηγορία «άνω των 51» ενώ της Ομάδας 2 (37,5%) ανήκει στην ηλικιακή κατηγορία «31-40». Αναφορικά με το επίπεδο εκπαίδευσης η πλειοψηφία της Ομάδας 1 (62%) κατέχει πτυχίο τριτοβάθμιας εκπαίδευσης ή τίτλο μεταπτυχιακών σπουδών. Το αντίστοιχο ποσοστό της Ομάδας 2 ανέρχεται στο 79,2%.

Η ομάδα 2 δηλώνει άγνοια τόσο για το περιεχόμενο (69,4%) του σχεδίου «Περσέας» όσο και για την αλυσίδα επικοινωνίας (76,4%), σε αντίθεση με αυτούς που εργάζονταν από το 2007 οι οποίοι είναι πιο ενήμεροι. Γενικά η ομάδα 2 παρουσιάζει έλλειψη γνώσης γύρω από το σχέδιο «Περσέας» συγκριτικά με την ομάδα 1, διαφορά με υψηλή μάλιστα στατιστική σημαντικότητα (Πίνακας 1). Υπάρχει δε, υψηλή θετική συσχέτιση μεταξύ της γνώσης πάνω στο περιεχόμενο του σχεδίου και της γνώσης για την αλυσίδα επικοινωνίας σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης (Ομάδα 1: Kendall's tau b=0,629, $p < 0.001$ & Ομάδα 2: Kendall's tau b=0,658, $p < 0.001$) καθώς και μεταξύ της γνώσης για την αλυσίδα επικοινωνίας και της γνώσης για το σημείο συνάντησης σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης (Ομάδα 1: Kendall's tau b=0,738, $p < 0.001$ & Ομάδα

2: Kendall's tau b=0,790, $p < 0.001$). Επομένως είναι εμφανές ότι όσο οι συμμετέχοντες κατευθύνονται προς την άρνηση της γνώσης για το περιεχόμενο έχουν αντίστοιχης κατεύθυνσης και έντασης αντίδραση και αναφορικά με τη γνώση για την αλυσίδα επικοινωνίας και στη συνέχεια για το σημείο συνάντησης.

Σε ό,τι αφορά την επάρκεια των γνώσεων των συμμετεχόντων σήμερα, πάντα γύρω από θέματα διαχείρισης κρίσεων, η πλειοψηφία και των δύο ομάδων (Ομάδα 1=70,5% και Ομάδα 2=84,7%) εκτιμά πως δεν είναι επαρκείς οι γνώσεις τους. Υπάρχει δε υψηλή θετική συσχέτιση για την ομάδα 1 (Kendall's tau b=0,668, $p < 0.001$) και μέτρια για την ομάδα 2 (Kendall's tau b=0,570, $p < 0.001$) μεταξύ επαγγέλματος και εκπαίδευσης σε πρώτες βοήθειες που υποδηλώνει πως οι διοικητικές και τεχνικές ειδικότητες συγκεντρώνουν τη μεγαλύτερη έλλειψη γνώσεων πάνω στην παροχή πρώτων βοηθειών. Αξιοσημείωτο είναι δε, το γεγονός ότι υπάρχουν άτομα που δήλωσαν νοσηλευτές και παράλληλα ότι δεν έχουν εκπαιδευτεί στην παροχή πρώτων βοηθειών. Στο σύνολο του προσωπικού αυτό αντιστοιχεί σε ποσοστό 22%. Πιο συγκεκριμένα, οι νοσηλευτές της Ομάδας 1 δε γνωρίζουν πρώτες βοήθειες κατά 11,8% και της Ομάδας 2 κατά 45,5%.

Οι δύο ομάδες συμφώνησαν απόλυτα στην ανάγκη εναλλαγής του προσωπικού στις κλινικές και στην ενασχόληση όλων των νοσηλευτών ανά διαστήματα στα ΤΕΠ καθώς και στο ότι πρέπει να προωθείται η συνεργασία με εθελοντικές διασωστικές οργανώσεις

Πίνακας 1. Σύγκριση των γνώσεων των συμμετεχόντων μεταξύ των δύο ομάδων αναφορικά με το σχέδιο «Περσέας»

Ερώτηση	Ναι		Όχι		p value
	n	%	n	%	
Γνωρίζετε την ύπαρξη του σχεδίου «Περσέας»;					
Ομάδα 1	109	85,2	19	14,8	$p < 0.001$
Ομάδα 2	33	49,3	34	50,7	
Είστε ενήμεροι για το περιεχόμενο του εν λόγω σχεδίου;					
Ομάδα 1	74	60,2	49	39,8	$p < 0.001$
Ομάδα 2	16	24,2	50	75,8	
Γνωρίζετε την αλυσίδα επικοινωνίας σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης;					
Ομάδα 1	55	47	62	53	$p < 0.001$
Ομάδα 2	14	20,3	55	79,7	
Είστε ενήμεροι για το σημείο συνάντησης σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης;					
Ομάδα 1	70	58,3	50	41,7	$p < 0.001$
Ομάδα 2	23	31,9	49	68,1	

στα πλαίσια πραγματοποίησης ασκήσεων. Ακόμα περισσότερο συμφώνησαν με το γεγονός ότι επιβάλλεται η αξιολόγηση μετά τη λήξη της έκτακτης ανάγκης ή του σεναρίου (Πίνακας 2). Η Ομάδα 1, όμως, που βίωσε την εμπειρία της κρίσης το 2007 δήλωσε κατά 92,2% πως μετά το πέρας της κρίσης δεν έγινε κάποια αξιολόγηση ή ανατροφοδότηση ή τουλάχιστον δε γνώριζε σχετικά. Η πλειοψηφία δε, (Ομάδα 1: 45% - Ομάδα 2: 55,6%) δε συμμετείχε ποτέ σε άσκηση ετοιμότητας.

Προέκυψαν όμως και κάποιες διαφωνίες μεταξύ των δύο ομάδων. Αναφορικά λοιπόν, με την τάση συμφωνίας ή διαφωνίας μεταξύ τους προκύπτει πως η ομάδα 1 εμπιστεύεται τους συνεργάτες και τις γνώσεις τους κατά την εκδήλωση μιας κρίσης κατά 4,4 φορές περισσότερο από την ομάδα 2 (O.R.:4,406, 95% CI:1,731 έως 11,217, p:0,002) και κρατά 3 φορές περισσότερο ουδέτερη στάση σχετικά με αυτό το θέμα (O.R.: 2,978, 95% CI:1,041 έως 8,518, p:0,042).

Οι εργαζόμενοι το 2007 έχουν διπλάσια σχεδόν πιθανότητα να συμφωνούν, σε σύγκριση με αυτούς που προσλήφθηκαν μετά το 2007, με το ότι η Διοίκηση φροντίζει για τη συνεχή επαγρύπνηση του προσωπικού ώστε να βρίσκεται σε ετοιμότητα (O.R.:2,256, 95% CI:1,112 έως 4,574, p:0,024), αλλά και με το αν είναι καλή η συνεργασία με εξωνοσοκομειακούς φορείς και εθελοντικές οργανώσεις (O.R.:2,609, 95% CI:1,200 έως 5,671, p:0,016).

Επίσης, η ομάδα 1 εμπιστεύεται 4 φορές παραπάνω τις εθελοντικές οργανώσεις που ασχολούνται με τη διάσωση σε σχέση με την ομάδα 2 (O.R.:4,113, 95% CI:1,557 έως 10,863, p:0,004). Οι εργαζόμενοι το 2007 έχουν διπλάσια σχεδόν πιθανότητα να συμφωνούν, σε σύγκριση με αυτούς που προσλήφθηκαν μετά το 2007, στο ότι το νοσοκομείο είναι έτοιμο να

ανταποκριθεί στις υγειονομικές ανάγκες του νομού σε περίπτωση μαζικής καταστροφής (O.R.:2,120, 95% CI:1,046 έως 4,295, p:0,037)

Τέλος, υπάρχει στατιστική σημαντικότητα και στη συσχέτιση μεταξύ των εργαζομένων των δύο ομάδων και του κατά πόσο πιστεύουν ότι η Διοίκηση αξιοποίησε στο έπακρο την εμπειρία του 2007 μέσα από σεναρία ετοιμότητας που έχουν γίνει μέχρι σήμερα όπου οι μεταγενέστερα προσληφθέντες φαίνεται να έχουν σχεδόν τριπλάσια πιθανότητα να κρατήσουν ουδέτερη στάση συγκριτικά με αυτούς που είχαν την εμπειρία του 2007 (O.R.:2,737, 95% CI:1,275 έως 5,874, p:0,010).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα νοσοκομεία και η τοπική υγειονομική κοινότητα καλούνται από τους πρώτους να αντιμετωπίσουν τις συνέπειες μιας μαζικής καταστροφής. Το κλειδί για την καλύτερη αντιμετώπιση είναι φυσικά η πολύ καλή προετοιμασία προς αυτήν την κατεύθυνση. Οι καταστροφές, είτε φυσικές είτε ανθρωπογενείς, συμβαίνουν αναπάντεχα και μπορούν να δημιουργήσουν αποδιοργάνωση, ειδικά όταν οι απειλές και οι κίνδυνοι αγνοούνται. Στις Η.Π.Α., ειδικά μετά την 11^η Σεπτεμβρίου, αλλά και παγκοσμίως, έχει γίνει σημαντική πρόοδος αναφορικά με την ετοιμότητα και την αντιμετώπιση μαζικών απωλειών υγείας.⁷

Στην Ελλάδα υπάρχουν σχέδια διαχείρισης κρίσεων στους υγειονομικούς φορείς, ωστόσο ελάχιστες έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί αναφορικά με τη γνώση του προσωπικού και την εφαρμογή των εν λόγω σχεδίων. Στις λίγες μελέτες που έχουν λάβει χώρα συμπεραίνεται ότι τα σχέδια ετοιμότητας δεν είναι στον βαθμό που θα έπρεπε γνωστά στο υγειο-

Πίνακας 2. Παρουσίαση απόψεων που βρίσκει τις δύο ομάδες απόλυτα σύμφωνες

Απόλυτα κατά πλειοψηφία συμφώνησαν με τις κάτωθι απόψεις	Ομάδα 1	Ομάδα 2
Πρέπει όλοι οι νοσηλευτές να απασχολούνται ανά διαστήματα στα ΤΕΠ	58,9%	55,6%
Απαιτείται η προώθηση της συνεργασίας με εθελοντικές διασωστικές οργανώσεις στα πλαίσια πραγματοποίησης σχετικών σεναρίων	58,9%	43,1%
Η αξιολόγηση μετά τη λήξη της έκτακτης ανάγκης ή του αντίστοιχου σεναρίου είναι επιβεβλημένη για τη βελτίωση της ετοιμότητας του Νοσοκομείου	75,2%	66,7%
Οι εναλλαγές του προσωπικού στις κλινικές του νοσοκομείου βοηθούν στην καλύτερη ανταπόκριση αυτού σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης	48,1%	43,1%

νομικό προσωπικό και το επίπεδο ετοιμότητάς τους είναι κάτω του ικανοποιητικού.⁴

Στην παρούσα έρευνα, αναζητώντας τον βαθμό ετοιμότητας του προσωπικού αλλά και γενικότερα της υγειονομικής μονάδας, προέκυψαν τα εξής συμπεράσματα που δε διαφέρουν κατά πολύ. Διαπιστώθηκε πως παρόλο που η πλειοψηφία του συνόλου του συμμετέχοντος προσωπικού γνωρίζει την ύπαρξη του σχεδίου «Περσέας» αυτή η γνώση μειώνεται σημαντικά όταν γίνεται αναφορά στο περιεχόμενο του εν λόγω σχεδίου, ακόμα και μεταξύ αυτών που συμμετείχαν στην ενεργοποίηση του σχεδίου το 2007, γεγονός που μας υποδηλώνει πως η γνώση των συμμετεχόντων είναι σημαντικά ελλιπής. Η ομάδα 2 ειδικά, ίσως λόγω της έλλειψης της εμπειρίας του 2007, παρουσιάζει, όταν εξεταστεί μεμονωμένα, μεγαλύτερη έλλειψη γνώσης αναφορικά με την ύπαρξη του εν λόγω σχεδίου και ακόμα περισσότερο του περιεχομένου του. Γενικότερα, η άποψη των συμμετεχόντων για το αν το Νοσοκομείο στο σύνολό του είναι έτοιμο να ανταποκριθεί στις υγειονομικές ανάγκες του νομού σε περίπτωση μαζικής καταστροφής φαίνεται να διαφέρει μεταξύ των δύο ομάδων, όπου η ομάδα 1 στην πλειοψηφία της (46,6%) συμφωνεί, ενώ η ομάδα 2 διαφωνεί (36,1%).

Σε ό,τι αφορά στο κομμάτι της εκπαίδευσης των συμμετεχόντων σε συναφή θέματα και την επάρκεια που οι ίδιοι κρίνουν ότι έχουν αναφορικά με το αντικείμενο, η έρευνα μας οδήγησε στο εξής συμπέρασμα. Παρά την όποια εκπαίδευση έχουν ολοκληρώσει οι συμμετέχοντες γύρω από θέματα διαχείρισης κρίσεων και ετοιμότητας φαίνεται πως ακόμα θεωρούν τις γνώσεις τους ελλιπείς. Η άποψη δε, ότι η εκπαίδευση του κάθε επαγγελματία υγείας σε θέματα διαχείρισης κρίσεων είναι προσωπική του ευθύνη βρίσκει την ομάδα 1 σύμφωνη στην πλειοψηφία της, σε αντίθεση με την ομάδα 2 που διαφωνεί.

Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε μεταξύ 192 νοσηλευτών που απασχολούνταν σε κεντρικό νοσοκομείο του Γιοχάνεσμπουργκ, προέκυψε ότι η πλειοψηφία αυτών (52,45% n=75) δεν είχε συμμετάσχει σε ασκήσεις ετοιμότητας και είχε περιορισμένη εκπαίδευση στο αντικείμενο. Η συμμετοχή παρόλα αυτά σε σχετικά σενάρια και ασκήσεις φάνηκε να επηρεάζει την ετοιμότητά τους. Το συμπέρασμα της εν λόγω μελέτης, όπως κατέδειξε και η παρούσα έρευνα, ήταν πως

παρόλο που οι νοσηλευτές επισήμαναν την ανάγκη και το ενδιαφέρον τους στο να παρακολουθήσουν σχετικά προγράμματα εκπαίδευσης η πλειοψηφία αυτών δεν το έκανε πράξη.⁸

Στις Η.Π.Α. υπάρχει μια ποικιλία από εκπαιδευτικά εργαλεία τα οποία χρησιμοποιούνται προκειμένου να εκπαιδευτεί κάποιος στην Ιατρική Καταστροφών. Μεγαλύτερη έμφαση όμως, δίνεται στη χρήση ασκήσεων ετοιμότητας σε νοσοκομεία και σε σχετικές διαλέξεις/σεμινάρια. Γενικότερα, όσο πιο εκπαιδευμένοι είναι οι γιατροί που ασχολούνται με την επείγουσα ιατρική και όσο πιο εμπλουτισμένη εμπειρία έχουν πάνω στο αντικείμενο, τόσο μεγαλύτερες πιθανότητες επιτυχίας έχει ένα τμήμα επειγόντων περιστατικών, ένα νοσοκομείο, μια κοινότητα, όταν έρθει αντιμέτωπο με όποιο επίπεδο καταστροφής.⁹

Οι ασκήσεις ετοιμότητας έχει βρεθεί πως αποτελούν σημαντική ενέργεια και στη διαδικασία προετοιμασίας των νοσηλευτών, ώστε να είναι σε ετοιμότητα σε περίπτωση καταστροφής. Επομένως, τα νοσοκομεία οφείλουν να διατηρούν μια συνέπεια σε σχέση με τις απαιτούμενες ασκήσεις ετοιμότητας έναντι ενδεχόμενων καταστροφών αλλά και να ενημερώνουν σε τακτική βάση τα πρωτόκολλα διαχείρισης κρίσεων που διαθέτουν.⁸

Το νοσοκομείο δε φαίνεται να στηρίζει το προσωπικό προς αυτήν την κατεύθυνση. Αυτό ενισχύεται μέσα από το γεγονός ότι υλοποιήθηκε μόνο ένα σενάριο ετοιμότητας από το 2007 μέχρι και σήμερα στο οποίο, όμως, συμμετείχε 50% της ομάδας 1 και σχεδόν 45% της ομάδας 2. Βέβαια η εξέλιξη είναι πολύ καλύτερη από την κατάσταση που επικρατούσε πριν το 2007, όπου φαίνεται ότι μόνο 17,1% της ομάδας 1 είχε λάβει μέρος σε ασκήσεις ετοιμότητας. Η εικόνα, παρόλα αυτά, του μισού σχεδόν των συμμετεχόντων χωρίς εμπειρία σε ασκήσεις ετοιμότητας την τελευταία δεκαετία σίγουρα είναι ανησυχητική.

Έχοντας ως βασική προϋπόθεση τη γνώση παροχής πρώτων βοηθειών ώστε να μπορεί το προσωπικό του νοσοκομείου να βρίσκεται στην πρώτη γραμμή της αντιμετώπισης μιας κρίσης, αναζητήθηκε και η γνώση πάνω σε αυτό το αντικείμενο, όπου παρατηρήθηκε ότι οι συμμετέχοντες σε μεγάλο ποσοστό της τάξης του 39,5% και 43,1% για τις ομάδες 1 και 2 αντίστοιχα, δεν έχουν εκπαιδευτεί στην παροχή πρώτων βοηθει-

ών παρόλο που εργάζονται σε χώρο υγειονομικής εμβέλειας. Ανησυχητικό είναι δε, το ότι υπάρχουν στο σύνολο των συμμετεχόντων άτομα που δήλωσαν νοσηλευτές και παράλληλα ότι δεν έχουν εκπαιδευτεί στην παροχή πρώτων βοηθειών.

Έχοντας, επίσης, ως γνώμονα ότι η ανατροφοδότηση και η αξιολόγηση μιας διαδικασίας είναι βασική συνιστώσα για την επιτυχία της αναζητήθηκε και το κατά πόσο αυτό έλαβε χώρα μετά τη λήξη της έκτακτης ανάγκης το 2007. Η έρευνα τελικά έδειξε, πάντα βάσει των απαντήσεων των συμμετεχόντων, πως κάτι τέτοιο δεν έλαβε χώρα στον βαθμό τουλάχιστον που θα έπρεπε και με τη συμμετοχή όλων των απαιτούμενων μερών. Μόνο 7,8% της ομάδας 1 δήλωσε πως έγινε η απαιτούμενη ανατροφοδότηση αλλά το ποσοστό αυτό από μόνο του είναι πολύ μικρό για να μπορέσει να στηρίξει αυτήν την κατεύθυνση.

Η διαδικασία του ελέγχου και η σωστή ανατροφοδότηση αποτελεί μια από τις βασικές λειτουργίες της διοίκησης, όπου σε συνδυασμό με τον προγραμματισμό, την οργάνωση και τη διεύθυνση, οδηγεί στην αποτελεσματικότερη και αποδοτικότερη επίτευξη των στόχων. Σε κάθε οργανισμό, άσχετα από το πόσο καλά έχει γίνει ο προγραμματισμός, πόσο καλή είναι η οργανωτική δομή και πόσο εύστοχα ασκείται η ηγεσία, υπάρχει πάντα ανάγκη για έλεγχο και ανατροφοδότηση σε κάθε τομέα, ώστε να διαπιστώνεται κατά πόσο η υλοποίηση των σχεδίων γίνεται σωστά και επιτυγχάνονται οι στόχοι. Πέρα από το εργατικό δυναμικό και την προθυμία και ικανότητά του, πολλές φορές και εξωτερικοί παράγοντες δημιουργούν αρνητικές συνέπειες στην επίτευξη των στόχων και η διοίκηση πρέπει να έχει πλήρη πληροφόρηση, ώστε να λαμβάνει διορθωτικά μέτρα, όπου χρειάζεται¹⁰.

Απόλυτα, κατά πλειοψηφία, συμφώνησαν οι δύο ομάδες των συμμετεχόντων στην έρευνα, πως πρέπει όλοι οι νοσηλευτές να απασχολούνται ανά διαστήματα στα Τ.Ε.Π., καθώς και ότι οι εναλλαγές του προσωπικού στις κλινικές του νοσοκομείου βοηθούν ώστε να μπορεί αυτό να ανταποκριθεί καλύτερα σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης, αν και η μόνιμη απασχόληση σε έναν συγκεκριμένο χώρο του νοσοκομείου βοηθά στην εξειδίκευση του προσωπικού. Την ίδια τάση απόλυτης συμφωνίας ακολούθησαν οι συμμετέχοντες και αναφορικά με την προώθηση της συνεργασίας με

εθελοντικές διασωστικές οργανώσεις στα πλαίσια της υλοποίησης ασκήσεων ετοιμότητας. Επίσης, φαίνεται να πιστεύουν ότι η αξιολόγηση μετά τη λήξη συμβάντων έκτακτης ανάγκης ή αντίστοιχων σεναρίων είναι επιβεβλημένη.

Η πλειοψηφία, επίσης, των δύο ομάδων συμφώνησε με το ότι υπάρχει εμπιστοσύνη μεταξύ των συναδέλφων αναφορικά με τις γνώσεις τους αλλά και με το ότι οι δικές τους γνώσεις και δυνατότητες αξιοποιούνται με τον καλύτερο δυνατό τρόπο. Εμπιστεύονται, επίσης, σε περίπτωση εκτάκτων αναγκών, και τις εθελοντικές διασωστικές οργανώσεις.

Η Διοίκηση, σύμφωνα με την πλειοψηφία (44,2%) της ομάδας 1, φροντίζει για τη συνεχή επαγρύπνηση του προσωπικού, ώστε να βρίσκεται σε ετοιμότητα ανά πάσα στιγμή. Παρατηρείται, όμως, οι δύο ομάδες να διχάζονται επ' αυτού, καθώς η ομάδα 2 διαφωνεί κατά 40,3%. Η ομάδα 1 τάσσεται υπέρ της διοίκησης και αναφορικά με το αν επιδιώκει και παροτρύνει την περαιτέρω εκπαίδευση του προσωπικού σε συναφή θέματα, διαφωνώντας και σε αυτό το θέμα με την ομάδα 2, η οποία τάσσεται ενάντια στην άποψη αυτή με ποσοστό 34,7% ενώ με ένα αντίστοιχο ποσοστό της τάξεως του 33,3% προτιμά να μην απαντήσει ξεκάθαρα.

Επίσης, όπως ήταν αναμενόμενο, οι συμμετέχοντες διαφώνησαν (Ομάδα 1=50,4% και Ομάδα 2=57%) με το γεγονός ότι πραγματοποιούνται όσο συχνά χρειάζεται ασκήσεις ετοιμότητας στο νοσοκομείο βασισμένες σε σενάρια διαφόρων εκτάκτων αναγκών.

Καταδεικνύεται άλλωστε διεθνώς, μέσω των περισσότερων σχετικών μελετών, η ανάγκη για εκπαίδευση μέσω ασκήσεων ετοιμότητας του προσωπικού της νοσοκομειακής κοινότητας καθώς και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων ώστε να προλαμβάνονται τυχόν κενά στον σχεδιασμό διαχείρισης κρίσεων. Όπως ανέδειξαν και οι Reilly M.J. και Markenson D.S. η εφαρμογή προγραμμάτων εκπαίδευσης στο νοσηλευτικό προσωπικό πριν την εκδήλωση ενός μαζικού συμβάντος, τα οποία να έχουν σχεδιαστεί με τέτοιο τρόπο ώστε να ξαναφέρνουν το ήδη έμπειρο προσωπικό σε επαφή με δεξιότητες και διαδικασίες που δεν άπτονται του καθημερινού τους ρόλου στον χώρο του νοσοκομείου, οδηγεί σε αύξηση της αποτελεσματικότητάς τους και στη βελτίωση της προθυμίας

τους να δρουν στους προβλεπόμενους κλινικούς τους ρόλους κατά τη διάρκεια καταστροφής ή έκτακτης ανάγκης για τη δημόσια υγεία.¹¹

Εν κατακλείδι, κατόπιν μελέτης ήδη υπάρχουσας βιβλιογραφίας αναφορικά με αξιολογήσεις εφαρμογής επιχειρησιακών σχεδίων μετά από μαζικές καταστροφές διεθνώς αλλά και των αποτελεσμάτων της παρούσας έρευνας, προτείνουμε πως μεταξύ άλλων θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα κατά τον σχεδιασμό επιχειρησιακών σχεδίων υγειονομικής ετοιμότητας:

- Διάχυση του περιεχομένου των σχεδίων αντιμετώπισης έκτακτης ανάγκης στο σύνολο του προσωπικού.
- Υποχρεωτική εκπαίδευση του συνόλου του προσωπικού στην παροχή πρώτων βοηθειών αλλά και σε βασικά βήματα διαχείρισης κρίσεων ανάλογα με τη θέση που κατέχουν.
- Υλοποίηση ασκήσεων ετοιμότητας ανά τακτά χρονικά διαστήματα.
- Προώθηση συνεργασίας με εμπλεκόμενους φορείς Πολιτικής Προστασίας αλλά και εθελοντικές διασωστικές οργανώσεις.
- Επιβεβλημένη αξιολόγηση και ανατροφοδότηση κάθε διαδικασίας με τη συμμετοχή όλων των εμπλεκόμενων.
- Τήρηση μητρώου εργαζομένων με τις γνώσεις, την κατάρτιση και την εμπειρία που διαθέτουν.
- Ύπαρξη ξεκάθαρων ρόλων και αρμοδιοτήτων, πλήρης περιγραφή ενεργειών και αλυσίδας εντολών.
- Επιδείξη της χρήσης εξοπλισμού που απαιτείται και επιλογή συστημάτων που θα μπορούν να λειτουργήσουν σε περίπτωση καταστροφής.
- Έλεγχος και συντήρηση συστημάτων για αναγνώριση τυχών αποκλίσεων που θα μπορούσαν να υποδηλώνουν μια έκτακτη ανάγκη.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΕΡΕΥΝΑΣ

Ένας από τους βασικούς περιορισμούς της παρούσας έρευνας ήταν η ανεύρεση και συμμετοχή στην έρευνα των ατόμων που έχουν συνταξιοδοτηθεί ή έχει λήξει με τον οποιοδήποτε τρόπο η εργασιακή τους σχέση με το Νοσοκομείο.

Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη η τάση οι συμ-

μετέχοντες να επιλέγουν τη λύση ΔΓ/ΔΑ. Προκειμένου να υπάρξει μια αξιόπιστη αποτύπωση της τάσης των συμμετεχόντων δημιουργήθηκαν νέες μεταβλητές αποκλείοντας τους αναποφάσιστους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μέσα από τη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης προέκυψε πως σε γενικές γραμμές η σχέση του προσωπικού, και κατ' επέκταση του Γ.Ν.Α. - Ν.Μ.Σ. με την υγειονομική ετοιμότητα σε περίπτωση μιας μαζικής καταστροφής χρήζει επανεξέτασης από τους αρμοδίους.

Εν γένει, η άποψη των συμμετεχόντων για το αν το Γ.Ν.Α. - Ν.Μ.Σ. στο σύνολό του είναι έτοιμο να ανταποκριθεί στις υγειονομικές ανάγκες του νομού σε περίπτωση μαζικής καταστροφής φαίνεται να διαφέρει μεταξύ των δύο ομάδων. Τα άτομα που εντάχθηκαν στο προσωπικό μετά το 2007 παρουσιάζουν μια πιο αρνητική στάση για την υγειονομική ετοιμότητα του Γ.Ν.Α. - Ν.Μ.Σ. αλλά και για την επαγρύπνηση, από πλευράς διοίκησης, του προσωπικού μέσα από την επιδίωξη συνεχούς εκπαίδευσης.

Τα άτομα που εργάζονταν το 2007, παρόλα αυτά, δηλώνουν σε συντριπτική πλειοψηφία πως δεν έγινε ποτέ αξιολόγηση των αποτελεσμάτων προκειμένου να αποκατασταθούν τυχόν κενά στη διαχείριση και τον σχεδιασμό, ή τουλάχιστον δε γνώριζαν αν έγινε κάτι τέτοιο, γεγονός που θα μπορούσε να μας οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι σε περίπτωση που έγινε κάποια αξιολόγηση δυστυχώς δε συγκέντρωσε τις απόψεις του συνόλου των εμπλεκόμενων, έστω μέσω εκπροσώπων αυτών, ώστε να μιλάμε για ουσιαστική προσέγγιση.

Σημαντικό είναι, επίσης, να αναφερθεί το γεγονός ότι πάνω από το μισό του συνόλου του προσωπικού που συμμετείχε στην έρευνα δεν έχει γνώση για το περιεχόμενο του σχεδίου «Περσέας», το οποίο είχε και ενεργοποιηθεί επίσημα πριν μια δεκαετία, καθώς επίσης ακόμα περισσότεροι δεν έχουν καμία γνώση για την αλυσίδα επικοινωνίας σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης. Η τάση αυτή, βέβαια, φαίνεται πως ενισχύεται περισσότερο από τα άτομα που εντάχθηκαν στο προσωπικό μετά το 2007, τα οποία στη συντριπτική πλειοψηφία τους δηλώνουν ότι δε γνωρίζουν ούτε το περιεχόμενο (69,4%), ούτε την αλυσίδα επικοινωνίας

(76,4%) σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης.

Το βασικότερο, όμως, πρόβλημα μάλλον αποτελεί η ελλιπής εκπαίδευση του προσωπικού σε συναφή θέματα, και σε κάποιες περιπτώσεις ακόμα και σε άκρως βασικά θέματα υγειονομικής ετοιμότητας, όπως η γνώση πρώτων βοηθειών και δει στο νοσηλευτικό και παραϊατρικό προσωπικό.

Απαιτείται, επομένως, περαιτέρω έρευνα προκειμένου να αναδειχθούν τα σχετικά προβλήματα γύρω από το αντικείμενο της διαχείρισης κρίσεων σε πανελλαδικό επίπεδο, ώστε να γίνει αντιληπτή ευρύτερα η ανάγκη της υγειονομικής ετοιμότητας και να ευαισθητοποιηθεί ο κόσμος, ακόμα και σε προσωπικό επίπεδο, να ενημερωθεί και να εκπαιδευτεί σχετικά, γιατί το αναπάντεχο μιας καταστροφής δεν αφήνει περιθώρια μη προετοιμασίας, σε όλα τα επίπεδα.

Τελειώνοντας, θα πρέπει σίγουρα να αναγνωριστεί στην εκάστοτε διοίκηση κάθε νοσηλευτικού ιδρύματος του σήμερα το γεγονός ότι καλείται να εφαρμόσει καλές πρακτικές αναφορικά με τη διαχείριση κρίσεων μέσα σε μια περίοδο οικονομικής κρίσης, σημαντικής έλλειψης προσωπικού και μειωμένου προϋπολογισμού. Παρόλα αυτά, επειδή οι απώλειες του αύριο, σε περίπτωση μιας καταστροφής, βρίσκονται κάτω από την ομπρέλα της αβεβαιότητας και του αναπάντεχου και μπορεί να είναι περισσότερες από τις απώλειες του σήμερα, η όποια συντονισμένη προσπάθεια προς αυτήν την κατεύθυνση θα είναι και ένας μικρός θησαυρός. Άλλωστε, όπως υποστήριζε και ο Πατέρας της Ιατρικής Ιπποκράτης, «*Κάλλιον τὸ προλαμβάνειν ἢ τὸ θεραπεύειν*».

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

FUNDING

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

REFERENCES

1. International Strategy for Disaster Reduction (ISDR),

Terminology on Disaster Risk Reduction, United Nations International Strategy for Disaster Reduction, Geneva, Switzerland, 2009; p.p. 9-11.

2. Δαρδαβέσης Θ, Καλησπεράκης Μ, Ξανθοπούλου Π, Κλόκα Μ, Νατσιούλας Ν. Ο ιατρικός σχεδιασμός σε καταστάσεις μαζικών καταστροφών, Εργαστήριο Υγιεινής Τμήματος Ιατρικής Α.Π.Θ. στα πλαίσια του «Προγράμματος Εκπαίδευσης και Έρευνας επί θεμάτων Υγιεινής, Κοινωνικής και Προληπτικής Ιατρικής», Ιατρικά Θέματα 2004, 33:19-26.
3. Coppola DP. Introduction to International Disaster Management, 3rd edition, Butterworth-Heinemann (Publishers), Oxford, 2015.
4. Γιουρούκος Ν. Μαζικές καταστροφές, η εκπαίδευση και ο ρόλος του νοσηλευτή, Πτυχιακή εργασία, Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας, ΤΕΙ Δυτικής Ελλάδος, Πάτρα, 2015.
5. Καραμπέτσου Ε. Εφαρμογή σχεδίου έκτακτης ανάγκης σε μονάδες υγείας: η περίπτωση του ΓΝΠ «Ο Άγιος Ανδρέας», Πτυχιακή Εργασία, Τμήμα Μονάδων Υγείας και Πρόνοιας, Σχολή Διοίκησης και Οικονομίας, ΤΕΙ Πελοποννήσου, Καλαμάτα, 2009.
6. Ρούτση Ε. Γνώσεις και απόψεις των επαγγελματιών υγείας που εργάζονται στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών σχετικά με την αντιμετώπιση μαζικών καταστροφών, Μεταπτυχιακή Εργασία, ΠΜΣ Δημόσια Υγεία & Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, 2010.
7. Nicogossian A, Zimmerman T, Kloiber O, et al. Medical and Public Health Consequences of 2001, World Medical & Health Policy, Published by De Gruyter, 2011; 3 Art. 1.
8. Messe, Lorato Baikanne. Disaster preparedness of registered nurses in a central hospital in Johannesburg., Master of Science in Nursing, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, 2017.
9. Sarin RR, Cattamanchi S, Alqahtani A, Aljohani M, Keim M, Ciotto GR. Disaster education: a survey study to analyze disaster medicine training in emergency medicine residency programs in the United States, Prehosp Disaster Med 2017; 32:1-6.
10. Χυτήρης Λ, Άννινος Λ. Διοίκηση και ποιότητα υπηρεσιών, Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών, Αθήνα, 2015.
11. Reilly MJ, Markenson DS. A model curriculum for improving the clinical capabilities of public health nurses for acute care applications during Disasters and Public Health Emergencies. Prehosp Disaster Med 2017; 32, S1, 141.

Κλινική Μελέτη
Clinical Study

Η Αποκατάσταση Μεγάλων και Μαζικών Ρήξεων του Τενοντίου Πετάλου του Ώμου, με Αρθροσκοπική Τεχνική

Restoration of Large and Massive Rotator Cuff Tears with Arthroscopic Technique

ABSTRACT

Restoration of Large and Massive Rotator Cuff Tears with Arthroscopic Technique

Andreas C Papadopoulos, George E Chatzimarkakis, Athanassios Ch Karageorgos

Department of Orthopaedic Surgery, Olympion Medical Center, Patras, Greece

*The evaluation of the clinical results and the integrity of the tendon reconstruction after arthroscopic treatment of patients with large or massive rotator cuff rupture. **Methods:** This is a retrospective study, with a minimum post-operative follow-up of 24 months, of 134 patients (74 men and 60 women, mean age of 58 years), with large or massive rotator cuff tear. They were patients with a rupture of one or two tendons and a subsequent gap of more than 2 cm in the coronary MRI views (C3 and C4 according to Snyder classification), with incidence of a tendon stump at least at the level of the humeral head (stage 2 and 3 according to Patte), without severe osteoarthritis. The surgical technique involved preparation, mobilization, suturing and fixation, in a single row pattern, by means of bone anchors of the tendon abutments at the anatomical insertion site on humerus head neck. **Results:** The suture integrity was checked either by ultrasound scanning or magnetic resonance imaging, and on evaluation, the rates of sound healing and partial or full re-rupture incidence were 75%, 12% and 3%, respectively. Clinical results were satisfactory, concerning final postoperative outcome over preoperative pain assessment (mean VAS pain scoring from 6.2 to 0.88), functionality (mean VAS scoring from 4.32 to 8.8) as well as the ASES questionnaires (from 42.3 to 86.2) and the Constant score (from 42.7 to 82.5). **Conclusions:** The arthroscopic investigation and treatment of patients with large and massive rotator cuff tear, that meet the criteria for this type of intervention is a minimally invasive and very effective method that provides satisfactory results in terms of pain, functionality and anatomical restoration of the damage. **Level of evidence II. Ach Iatrike 2019; 38:30-37.***

Key words: Large - massive rotator cuff tear, shoulder arthroscopy, surgical technique

Correspondence: Andreas C Papadopoulos, 5 Chilonos Patreos street, 26224 Patras, Greece,
Tel.: +30 6945311616, Fax: +30 2610330567, E-mail: papadand@yahoo.gr

Submitted 11-1-2019, revision accepted 11-2-2019

Ανδρέας Χ Παπαδόπουλος
Γεώργιος Ε Χατζημαρκάκης
Αθανάσιος Χ Καραγεώργος

Τμήμα Ορθοπαιδικής,
 Ολύμπιον Θεραπευτήριο Πατρών,
 26224 Πάτρα

Αλληλογραφία:

Ανδρέας Χ Παπαδόπουλος
 Χείλωνος Πατρέως 5, 26224 Πάτρα
 Τηλ.: +30 6945311616, Fax: +30 2610330567
 E-mail: papadand@yahoo.gr

Υποβλήθηκε 11-1-2019
 Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 11-2-2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ: Η αξιολόγηση των κλινικών αποτελεσμάτων και της ακεραιότητας της τενόντιας συρραφής μετά από αρθροσκοπική αντιμετώπιση ασθενών με μεγάλη ή μαζική ρήξη του τενοντίου πετάλου του ώμου. **ΜΕΘΟΔΟΣ:** Πρόκειται για αναδρομική μελέτη, με ελάχιστο χρόνο μετεγχειρητικής παρακολούθησης 24 μηνών, 134 ασθενών (74 ανδρών και 60 γυναικών, Μ.Ο. ηλικίας τα 58 έτη), με μεγάλη ή μαζική ρήξη του τενοντίου πετάλου. Επρόκειτο για ασθενείς με ρήξη ενός η 2 τενόντων με κενό μεγαλύτερο των 2 εκατοστών στη στεφανιαία απεικόνιση (C3 και C4 κατά Snyder) και ανάσπαση του τενόντιου κολοβώματος τουλάχιστον στο επίπεδο της βραχιονίου κεφαλής (stage 2 και 3 κατά Patte), χωρίς σοβαρή οστεοαρθρίτιδα. Η χειρουργική τεχνική περιελάμβανε παρασκευή, κινητοποίηση, συρραφή και καθήλωση σε μονή σειρά με οστικές άγκυρες των τενόντιων κολοβωμάτων στην ανατομική κατάφυση του βραχιονίου. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Η ακεραιότητα της συρραφής ελέγχθηκε είτε με υπερηχογραφικό έλεγχο είτε με μαγνητική τομογραφία και τα ποσοστά επούλωσης, μερικής επαναρήξης ή πλήρους επαναρήξης ήταν 75%, 12% και 3% αντίστοιχα. Στα κλινικά αποτελέσματα υπήρξε μεγάλη βελτίωση σε σχέση με την προεγχειρητική αξιολόγηση στον πόνο (Μ.Ο. VAS score πόνου από 6,2 στο 0,88), στη λειτουργικότητα (Μ.Ο. VAS score λειτουργικότητας από 4.32 στο 8,8) καθώς και στα ερωτηματολόγια ASES (από 42,3 στο 86,2) και Constant score (από 42,7 στο 82,5). **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η αρθροσκοπική διερεύνηση και αντιμετώπιση ασθενών με μεγάλες και μαζικές ρήξεις τενοντίου πετάλου, που πληρούν τα κριτήρια για αυτού του είδους την παρέμβαση αποτελεί μια ελάχιστα παρεμβατική αλλά πολύ αποτελεσματική μέθοδο που προσδίδει ικανοποιητικά αποτελέσματα σε σχέση με τον πόνο, τη λειτουργικότητα και την ανατομική αποκατάσταση της βλάβης. *Αχ Ιατρική 2019, 38:30-37.*

Λέξεις κλειδιά: Αρθροσκόπηση ώμου, ρήξη τενοντίου πετάλου, χειρουργική

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο τρόπος αντιμετώπισης των μεγάλων ή των μαζικών ρήξεων του τενοντίου πετάλου του ώμου αποτελεί τα τελευταία χρόνια πεδίο προβληματισμού, έρευνας και ανάπτυξης ιδιαίτερα απαιτητικών χειρουργικών τεχνικών. Η ανάπτυξη της αρθροσκοπικής χειρουργικής σε συνδυασμό με την εξέλιξη

των αρθροσκοπικών μηχανημάτων, εργαλείων και υλικών, αλλά και η κατανόηση της εμβιομηχανικής της λειτουργίας και του ρόλου του τενοντίου πετάλου στην επικέντρωση της κεφαλής στην ωμογλήνη, έδωσε ώθηση στην προσέγγιση αυτών των ρήξεων με έμφαση περισσότερο στη λογική της ‘ανατομικής αποκατάστασης’ της τενόντιας βλάβης¹. Ο όρος ‘μη

επιδιορθώσιμη βλάβη' που πολύ συχνά ακολουθεί εύκολα μια εικόνα μαγνητικής τομογραφίας με το κολόβωμα του υπερακανθίου κοντά στο επίπεδο της ωμογλήνης, μπορεί να αντιστοιχεί τελικά σε μια πλήρως ή μερικώς επιδιορθώσιμη ανατομικά βλάβη που να ανταποκρίνεται στη λειτουργική αποστολή του τενοντίου πετάλου^{3,13}. Έτσι, η χρήση εξελεγμένων αρθροσκοπικών μέσων και τεχνικών για τη χαλάρωση, την κινητοποίηση και την καθήλωση του τενόντιου κολοβώματος, μπορεί να αποτρέψει τη διενέργεια μεγαλύτερων σε βαρύτητα και πιο ακριβών επεμβάσεων όπως είναι η ανακατασκευή με υποκατάστατα του ανώτερου θυλάκου ή η ανάστροφη αρθροπλαστική του ώμου¹².

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Από το 2008 έως το 2016, αντιμετωπίστηκαν στην κλινική μας από τον ίδιο χειρουργό 134 ασθενείς με μεγάλη ή μαζική ρήξη του τενοντίου πετάλου. Επρόκειτο για ασθενείς με ρήξη ενός ή δύο τενόντων με κενό μεγαλύτερο των 2 εκατοστών στη στεφανιαία απεικόνιση (C3 και C4 κατά Snyder) και ανάσπαση του τενόντιου κολοβώματος τουλάχιστον στο επίπεδο της βραχιονίου κεφαλής (stage 2 και 3 κατά Patte). Πρόκειται για 74 άνδρες και 60 γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 58 έτη. Στο 88% των περιπτώσεων η ρήξη είχε χρόνιους χαρακτήρες με στοιχεία πόνου και μυϊκής αδυναμίας, ενώ σε 12% η ρήξη ήταν οξεία τραυματική. Σε 18 ασθενείς συνυπήρχε μερική ή ολική ρήξη του υποπλάτιου τένοντα.

Κατά την επιλογή των ασθενών για τη συγκεκριμένη χειρουργική τεχνική αποκλείστηκαν ασθενείς με προχωρημένη αρθρίτιδα του ώμου, χρόνια ανύψωση της κεφαλής στο επίπεδο του ακρωμίου με πλήρη εξάλειψη του υπακρωμιακού χώρου καθώς και ασθενείς με χρόνια αδυναμία πρόσθιας ανάτασης (ψευδοχωλότητα).

Ο χρόνος νοσηλείας ήταν έως 24 ώρες. Ακολουθούσε πρόγραμμα αποκατάστασης διάρκειας 10 μηνών.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ

Μετά τη διενέργεια της γενικής αναισθησίας, ο ασθενής τοποθετείται στο χειρουργικό τραπέζι σε

ημικαθιστή θέση (beach chair). Το κεφάλι ακουμπά σε ειδικό προσκέφαλο (πέταλο), ενώ αφαιρείται το τμήμα του κρεβατιού κάτω από την περιοχή του ώμου. Μετά την απολύμανση και αντισηψία της περιοχής του ώμου και του χεριού, τοποθετείται ειδικό αποστειρωμένο σεντόνι αρθροσκόπησης, ενώ το χέρι τυλίγεται με αποστειρωμένη κάλτσα και επίδεσμο έως τη μεσότητα του βραχίονα. Ακολούθως γίνεται η σύνδεση με τον αρθροσκοπικό πύργο (κάμερα, καλώδιο ψυχρού φωτισμού, συσκευή καθαρισμού - shaver, συσκευή αρθροσκοπικής διαθερμίας). Η ενδοαρθρική πίεση στον ώμο διασφαλίζεται σε σταθερό επίπεδο (60-75 mmHg) μέσω συστήματος αρθροσκοπικής αντλίας νερού. Η αρτηριακή πίεση του ασθενή ρυθμίζεται από τον αναισθησιολόγο και διατηρείται σε χαμηλά επίπεδα (ελεγχόμενη υπόταση) με τη βοήθεια ενδοαρτηριακής καταγραφής, για λόγους διεγχειρητικής αιμόστασης και διαύγειας της αρθροσκοπικής εικόνας.

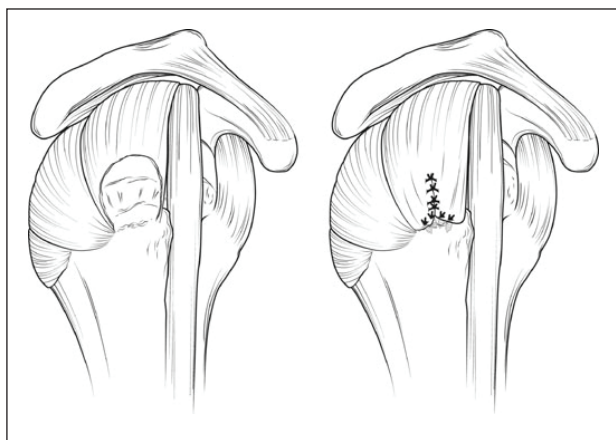
Αρχικά διενεργείται οπίσθια ενδοαρθρική πόρτα, απ' όπου εισάγεται η αρθροσκοπική οπτική (30 μοιρών - 4mm) και επισκοπείται η γληνοβραχιόνια άρθρωση. Ακολούθως γίνεται πρόσθια άνω πόρτα στην περιοχή του rotator interval, κάτωθεν της μακράς κεφαλής του δικεφάλου, υπό άμεση ενδοαρθρική όραση. Επισκοπείται η μακρά κεφαλή του δικεφάλου και σε περίπτωση φθοράς της, γίνεται αρθροσκοπική τενοτομή στο επίπεδο της κατάφυσής της στον άνω πόλο της ωμογλήνης και πλήρης απελευθέρωσή της από την άρθρωση. Επίσης διενεργούνται, ανάλογα με την αναγκαιότητα, χαλάρωση του ενδαρθρικού θυλάκου (capsular release), καθαρισμός του επιχειλίου χόνδρου (labral debridement) και χονδροπλαστική.

Ελέγχεται στη συνέχεια ο τένοντας του υποπλάτιου και η κατάφυσή του στο έλασσον βραχιόνιο όγκωμα. Σε περίπτωση ρήξης (μερικής ή ολικής), γίνεται επανακαθήλωσή του στην περιοχή της κατάφυσής του. Αρχικά διενεργείται πρόσθια κάτω αρθροσκοπική πόρτα. Εισάγεται αρθροσκοπική άγκυρα με 2 ράμματα και, με τη βοήθεια διεκβολέα, διαπερνώνται τα ράμματα διά μέσω του τένοντα. Με τη διενέργεια αρθροσκοπικών κόμπων καθηλώνεται το άκρο του τένοντα στην περιοχή του ελάσσονος βραχιονίου ογκώματος, στο σημείο της οστικής άγκυρας.

Ακολούθως, το αρθροσκόπιο εισάγεται στον υπακρωμιακό χώρο διά της οπίσθιας έξω πόρτας. Γίνεται

επισκόπηση καθώς και καθαρισμός του υπακρωμιακού χώρου μέσω της έξω πλάγιας πόρτας, αφαίρεση του υπακρωμιακού θυλάκου και αποκάλυψη των τενόντιων κολοβωμάτων του τενοντίου πετάλου. Στη συνέχεια γίνεται ακρωμιοπλαστική καθώς και αφαίρεση (εφόσον χρειάζεται) του οστεοφυτικού περιφερικού άκρου της κλείδας. Επίσης γίνεται προετοιμασία (καθαρισμός και ήπιος γλυφανισμός) στην περιοχή της ανατομικής τενόντιας κατάφυσης στη βραχιόνιο κεφαλή (footprint).

Στη συνέχεια ελέγχεται η κινητικότητα των τενόντιων κολοβωμάτων. Με αρθροσκοπική συλληπτική λαβίδα (tendon grasper) έλκεται το τενόντιο κολόβωμα και εκτιμάται η κατεύθυνση της ελαστικότητας και η δυνατότητα καθήλωσης του χωρίς τάση στο επίπεδο της ανατομική κατάφυσής του περιφερικά της αρθρικής επιφάνειας της βραχιονίου κεφαλής (ανατομικό footprint). Στις περιπτώσεις των μεγάλων χρόνιων ρήξεων, το κολόβωμα του υπερακανθίου ή/και μέρους του υπακανθίου βρίσκονται κοντά στην ωμογλήνη και πολλές φορές είναι αδύνατη η έλξη τους στο σημείο της καθήλωσης. Σε τέτοιες καταστάσεις, επιχειρείται χαλάρωση (release) με τη βοήθεια της αρθροσκοπικής διαθερμίας και ειδικών εργαλείων (ράσπες), υπό άμεση όραση μέσω του αρθροσκοπίου, κάτωθεν του τενόντιου κολοβώματος και μεταξύ τένοντα και άνω επιφάνειας ωμογλήνης, έως τη βάση της κορακοειδούς απόφυσης (διατομή του κορακοβραχιονίου συνδέσμου). Εφόσον κινητοποιηθεί με αυτόν τον τρόπο το κολόβωμα, εκτιμάται εκ νέου η κινητικότητα του και η μορφή του ελλείμματος.



Εικόνα.

Εάν και πάλι δεν μπορούν εύκολα να πλησιάσουν τα τενόντια χείλη στο σημείο της καθήλωσης (μεγάλα ελλείμματα τύπου U), επιχειρείται η μείωση του ελλείμματος με πλαγιοπλάγιες ραφές (side to side - margin convergence). Με αυτόν τον τρόπο, και χρησιμοποιώντας 2-4 απλές ραφές, μπορούμε να μειώσουμε το τενόντιο έλλειμμα σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% (ώστε να προκύψει ένα μικρότερο U). Χρησιμοποιώντας το αρθροσκόπιο από την πλάγια υπακρωμιακή πόρτα, διαπερνώνται, με τη βοήθεια του ειδικού τενόντιου διεκβολέα (tendon passer), πολύκλωνα μη απορροφήσιμα ράμματα από το οπίσθιο και το πρόσθιο πέταλο του τενοντίου κολοβώματος (σκελή του U). Η διενέργεια των κόμπων στις ραφές και η σύγκλιση γίνεται με τη σειρά από μέσα προς τα έξω ώστε μα επιτευχθεί η σύγκλιση των ορίων του U (margin convergence).

Τέλος τοποθετούμε στην περιοχή της ανατομικής τενόντιας κατάφυσης στη βραχιόνια κεφαλή (ή και ελαφρώς προς τα έσω – medialization έως 10 χιλιοστά) 1 έως 3 μη μεταλλικές οστικές άγκυρες φορτωμένες με 2 ή 3 μη απορροφήσιμα ράμματα έκαστη. Με τη βοήθεια του ειδικού εργαλείου – διεκβολέα (tendon passer) γίνεται η διέλευση του κάθε ράμματος διά του ελεύθερου χείλους του τενόντιου κολοβώματος. Ξεκινώντας το πέραςμα των ραμμάτων από πίσω (περιοχή υπακανθίου ή ελάσσονος στρογγύλου) προς τα εμπρός, γίνεται προσπάθεια για εναλλάξ πραγματοποίηση απλών και διπλών (mattress) ραφών σε μονή σειρά. Η τελική διενέργεια των αρθροσκοπικών κόμπων πραγματοποιείται με την ίδια σειρά (από πίσω προς τα εμπρός). Ο τελικός στόχος είναι η σύγκλιση (πλήρης ή μερική) του τενόντιου ελλείμματος, χωρίς τάση. Η θέση του ώμου κατά τη διάρκεια της συρραφής είναι ουδέτερη (χωρίς απαγωγή).

Η επέμβαση ολοκληρώνεται με σύγκλιση των αρθροσκοπικών δερματικών οπών με απλές ραφές (νάilon 3-0) και το άνω άκρο τοποθετείται σε ανάρτηση με ελαφριά απαγωγή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά τον αρθροσκοπικό έλεγχο ανευρέθη παθολογία του δικεφάλου σε όλες τις περιπτώσεις και έγινε αρθροσκοπική τενοτομή στο επίπεδο της ωμογλήνης

εφόσον δεν είχε προηγηθεί αυτόματη ρήξη. Ακρωμιοπλαστική και διάνοιξη του υπακρωμιακού χώρου έγινε επίσης σε όλους τους ασθενείς ενώ αφαίρεση του περιφερικού άκρου της κλείδας λόγω παθολογίας της ακρωμιοκλειδικής έγινε σε ποσοστό 38%. Το μήκος του τενοντίου ελλείμματος σε προσθιοπίσθιο άξονα ήταν κατά μέσω όρο 3,8cm. Πλάγιες ραφές για σύγκλιση ορίων (margin convergence) έγιναν σε 48 ασθενείς (ποσοστό 35,8%). Μερική σύγκλιση της βλάβης έγινε σε 22 ασθενείς (16,4%).

Ο ελάχιστος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 24 μήνες. Όσον αφορά την ακεραιότητα της συρραφής (υπερηχογραφικός έλεγχος ή έλεγχος με μαγνητική τομογραφία) τα ποσοστά επούλωσης, μερικής επαναρήξης ή πλήρους επαναρήξης ήταν 75%, 12% και 3% αντίστοιχα. Όσον αφορά τα κλινικά αποτελέσματα υπήρξε μεγάλη βελτίωση σε σχέση με την προεγχειρητική αξιολόγηση στον πόνο (M.O. VASscore πόνου από 6,2 στο 0,88), στη λειτουργικότητα (M.O. VASscore λειτουργικότητας από 4,32 στο 8,8) καθώς και στα ερωτηματολόγια ASES (από 42,3 στο 86,2) και Constant score (από 42,7 στο 82,5). Η ενεργητική πρόσθια ανάταση βελτιώθηκε κατά M.O. από 148,6 σε 170,8 μοίρες, ενώ ο M.O. βελτίωσης της ενεργητική έξω στροφής ήταν 15,3 μοίρες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η σταδιακή διαταραχή της ακεραιότητας του τενοντίου πετάλου, ως αποτέλεσμα του χρόνιου συνδρόμου υπακρωμιακής προστριβής, μπορεί να οδηγήσει σε ανατομική καταστροφή και λειτουργική ανεπάρκεια ενός ή περισσότερων τενόντων του τενοντίου πετάλου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, τόσο τη μυϊκή ανεπάρκεια και τη σταδιακή λιπώδη διήθηση του αντίστοιχου μυός του οποίου ο τένοντας έχει διαταραχθεί αλλά και την εν γένει διαταραχή της σταθερότητας και επικέντρωσης της άρθρωσης του ώμου στο επίπεδο της ωμογλήνης. Το ακέραιο τενόντιο πέταλο αποτελεί δυναμικό σταθεροποιητή της γληνοβραχιόνιας άρθρωσης επικεντρώνοντας τη βραχιόνια κεφαλή στην ωμογλήνη^{8,21}. Η προοδευτική ανύψωση της κεφαλής προς το ακρώμιο και η κατάργηση του υπακρωμιακού χώρου, ως συνέπεια μεγάλου ελλείμματος και λειτουργικής ανεπάρκειας 2 ή περισσότερων τενόντων,

οδηγεί σε μηχανική διαταραχή της κίνησης, διαταραχή της λειτουργίας του δελτοειδή, ψευδοχολότητα και αρθροπάθεια^{23,25}. Η αρθροσκοπική ανακατασκευή των μεγάλων ρήξεων του τενοντίου πετάλου αποτελεί μια από τις πλέον απαιτητικές επεμβατικές τεχνικές η οποία αναπτύσσεται με διαρκείς παραλλαγές τα τελευταία χρόνια προσπαθώντας να δώσει λειτουργικές λύσεις σ' ένα μείζον πρόβλημα ανατομικής και λειτουργικής έκπτωσης της άρθρωσης του ώμου¹.

Ο ιδανικός στόχος μιας χειρουργικής παρέμβασης σ' έναν μέσης ή μεγάλης ηλικίας λειτουργικό ασθενή, χωρίς στοιχεία σοβαρής οστεοαρθρίτιδας στην άρθρωση του ώμου, ο οποίος πάσχει από μεγάλη και πιθανώς 'μη επιδιορθώσιμη' βλάβη του τενοντίου πετάλου, είναι η επίτευξη ενός ανώδυνου και λειτουργικού ώμου με μεγάλο ενεργητικό εύρος κίνησης. Η εξέλιξη της γνώσης, των υλικών και της αρθροσκοπικής τεχνικής, καθιστά τον στόχο αυτό εφικτό στις περισσότερες των περιπτώσεων με τη διενέργεια αμιγώς αρθροσκοπικής χειρουργικής επέμβασης και εφαρμογή αρθροσκοπικών χειρουργικών τεχνικών, περιορίζοντας αισθητά την αναγκαιότητα διενέργειας μεγαλύτερης βαρύτητας ανοικτών χειρουργικών επεμβάσεων όπως είναι οι τενοντομεταφορές, η χρήση τενόντιων υποκατάστατων και η αρthroπλαστική του ώμου¹¹. Κάτι τέτοιο πολλές φορές φαντάζει αδύνατο και είναι δύσκολο να εκτιμηθεί προεγχειρητικά με τις απεικονιστικές μεθόδους. Έτσι σε πολλές περιπτώσεις επιλέγεται εξαρχής η διενέργεια ανάστροφης αρthroπλαστικής ή τενοντομεταφοράς, με τα γνωστά ποσοστά πρώιμων ή και αργότερων μετεγχειρητικών επιπλοκών. Η αρthroσκοπική όμως διερεύνηση του εναπομείναντος τενοντίου πετάλου, συνήθως αποκαλύπτει δυνατότητες ανατομικής αποκατάστασής του σε ποσοστό ικανό ώστε να επιτευχθεί αφενός η διατήρηση της έξω στροφής, αφετέρου η επικέντρωση της κεφαλής στην ωμογλήνη που διασφαλίζει τις εμβιομηχανικές συνθήκες που επιτρέπουν την εφαρμογή της δύναμης του δελτοειδή και την κίνηση του χεριού πάνω από το επίπεδο του ώμου¹².

Στις περιπτώσεις όπου κατά τον αρχικό αρthroσκοπικό έλεγχο το τενόντιο κολόβωμα είναι ανελαστικό και δεν έλκεται με ήπια έλξη στην περιοχή της ανατομικής καθήλωσης, χρειάζεται να πραγματοποιηθεί χαλάρωση (release) πέριξ του τένοντα. Η διαδικασία

αυτή γίνεται ιδιαίτερα αποτελεσματική όταν η χαλάρωση επεκτείνεται μέχρι τη βάση της κορακοειδούς απόφυσης, μεταξύ του τενόντιου κολοβώματος του υπερακανθίου και της ωμογλήνης, με διατομή του κορακοβραχιονίου συνδέσμου. Μπορεί αυτό να συνδυαστεί και με διατομές (interval slides), που ήταν αρκετά δημοφιλείς ήδη από τη δεκαετία του '90^{2,4,18,24}, αλλά που φάνηκε στη συνέχεια ότι μπορεί να οδηγήσουν (ειδικά ή οπίσθια – posterior interval slide- ανάμεσα στον υπερακάνθιο και τον υπακάνθιο) σε διαταραχή της αιμάτωσης του τένοντα, ισχαιμική νέκρωση και επαναρήξη στο 1^ο εξάμηνο^{14,15}. Θεωρείται λοιπόν και από εμάς αρκετά αποτελεσματική και ασφαλής για τη βιωσιμότητα του τένοντα η κινητοποίηση του τενόντιου κολοβώματος με διατομή και χαλάρωση του κορακοβραχιονίου συνδέσμου από τη βάση της κορακοειδούς, χωρίς επιπλέον διατομές (interval slides) τεχνική που δίνει αρκετά ικανοποιητική κινητικότητα στον τένοντα χωρίς να διαταράσσει την αιμάτωση του.

Η εκτίμηση και αξιολόγηση της κινητικότητας του τενόντιου κολοβώματος μετά τη διενέργεια της χαλάρωσης (release), αποτελεί ενέργεια ζωτικής σημασίας για την ορθότερη διεγχειρητική απόφαση του τρόπου σύγκλισης του ελλείμματος. Ειδικότερα για τα μεγάλα ελλείμματα τύπου U, αναδεικνύεται ξεκάθαρα η δυσκολία ή η αδυναμία της έλξης χωρίς μεγάλη τάση του κεντρικού σημείου του U προς το ανατομικό σημείο της καθήλωσης (footprint). Ο Burkhart^{5,6,8} ανέδειξε τη μηχανική υπεροχή των πλάγιων ραφών (side to side) ανάμεσα στα σκέλη του U σε σχέση με την από έσω προς τα έξω συρραφή με τάση και εισήγαγε τον όρο 'σύγκλιση των ορίων – margin convergence'. Με το τρόπο αυτό μειώνεται σταδιακά το μήκος της ρήξης ενώ αυξάνεται η επιφάνεια της εγκάρσιας διατομής του κολοβώματος. Έτσι μειώνεται η τάση που μπορεί να ασκηθεί στο σημείο καθήλωσης του τένοντα στο οστό καθώς οι πλάγιες ραφές λειτουργούν προστατευτικά ενισχύοντας το τενόντιο κολοβώμα^{19,20}. Θεωρητικά, κάτι τέτοιο μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα επούλωσης, όπως φαίνεται από μελέτες μετεγχειρητικών υπερήχων²².

Σε περιπτώσεις όπου παρά τις τεχνικές κινητοποίησης του τένοντα δεν φτάνει το μήκος του για συρραφή χωρίς τάση στην ανατομική θέση (footprint), εάν η συρραφή γίνει με τάση στη θέση αυτή αυξάνεται

το ποσοστό επαναρήξης¹². Είναι προτιμότερο και ασφαλέστερο η καθήλωση να γίνει ελαφρώς προς τα έσω (medialization) και σε μονή σειρά χωρίς τάση, παρά σε διπλή σειρά στο ανατομικό footprint με τάση. Φαίνεται ότι καθήλωση επί τα εντός της ανατομικής θέσης έως και 10 χιλιοστά, δεν διαταράσσει την εμβιομηχανική κατά την πρόσθια ανάταση^{9,10,17} ενώ εάν υπερβεί τα 17 χιλιοστά, υπάρχει αρνητική επίδραση λόγω σημαντικής μείωσης του μοχλοβραχίονα¹⁶. Συνεπώς, σε περιπτώσεις όπου η σύγκλιση είναι δυσχερής, η προς τα έσω καθήλωση έως 10 χιλιοστά αποτελεί αποδεκτή βιβλιογραφικά επιλογή κατά την προσπάθεια αποκατάστασης και καθήλωσης χωρίς τάση του τενόντιου κολοβώματος²⁶.

Φαίνεται λοιπόν από τη βιβλιογραφία, κάτι που διαπιστώσαμε κι εμείς κατά την αντιμετώπιση των ασθενών μας, ότι η απόφαση για την επιλογή της μεθόδου αντιμετώπισης των μεγάλων και πιθανώς μη επιδιορθώσιμων ρήξεων θα πρέπει να λαμβάνεται τελικά σε αρκετές περιπτώσεις διεγχειρητικά κατά τη διάρκεια της αρθροσκοπικής διερεύνησης. Μόνο έτσι μπορεί ο χειρουργός ώμου να διερευνήσει και να εξαντλήσει όλες τις δυνατότητες λειτουργικής ανατομικής αποκατάστασης πριν αποφασίσει ότι κάτι τέτοιο είναι ανέφικτο και συνεπώς χρειάζεται άλλου είδους μεγαλύτερη επέμβαση. Η εξέλιξη της αρθροσκοπικής τεχνικής, των υλικών αλλά και της προσωπικής χειρουργικής προόδου του κάθε χειρουργού μπορούν να δώσουν λειτουργικά αποτελέσματα σε φαινομενικά μη επιδιορθώσιμους ώμους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η αρθροσκοπική αντιμετώπιση ασθενών με μεγάλες και μαζικές ρήξεις τενοντίου πετάλου, που πληρούν τα κριτήρια για αυτού του είδους την παρέμβαση αποτελεί μια ελάχιστη παρεμβατική αλλά πολύ αποτελεσματική μέθοδο που προσδίδει ικανοποιητικά αποτελέσματα σε σχέση με τον πόνο, τη λειτουργικότητα και την ανατομική αποκατάσταση της βλάβης. Η χρήση και η βελτίωση αρθροσκοπικών τεχνικών τενόντιας χαλάρωσης (release), τενόντιας πλάγιας σύγκλισης (margin convergence) και προς τα έσω καθήλωσης (medialization) αποτελούν χρήσιμες και τεκμηριωμένες παρεμβάσεις που διευκολύνουν

τη χωρίς τάση καθήλωση του τένοντα και οδηγούν στη μετατροπή δύσκολων και 'μη επιδιορθώσιμων' βλαβών σε εμβιομηχανικά και βιολογικά σωστών τενόντιων επιδιορθώσεων.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

FUNDING

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

REFERENCES

1. Anley CM, Chan SK, Snow M. Arthroscopic treatment options for irreparable rotator cuff tears of the shoulder. *World J Orthop* 2014;5:557-65.
2. Berdusco R, Trantalis JN, Nelson AA, et al. Arthroscopic repair of massive, contracted, immobile tears using interval slides: clinical and MRI structural follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015;23:502-7.
3. Berth A, Neumann W, Awiszus F, Pap G. Massive rotator cuff tears: functional outcome after debridement or arthroscopic partial repair. *J Orthop Traumatol* 2010;11:13-20.
4. Bigliani LU, Cordasco FA, McIlveen SJ, Musso ES. Operative repair of massive rotator cuff tears: long-term results. *J Shoulder Elbow Surg* 1992;1:120-30.
5. Burkhart SS, Athanasiou KA, Wirth MA. Margin convergence: a method of reducing strain in massive rotator cuff tears. *Arthroscopy* 1996;12:335-8.
6. Burkhart SS, Nottage WM, Ogilvie-Harris DJ, Kohn HS, Pachelli A. Partial repair of irreparable rotator cuff tears. *Arthroscopy*. 1994;10:363-70.
7. Burkhart SS. Fluoroscopic comparison of kinematic patterns in massive rotator cuff tears: a suspension bridge model. *Clin Orthop Relat Res* 1992;(284):144-152.
8. Burkhart SS. The principle of margin convergence in rotator cuff repair as a means of strain reduction at the tear margin. *Ann Biomed Eng* 2004;32:166-70.
9. Cole BJ, ElAttrache NS, Anbari A. Arthroscopic rotator cuff repairs: An anatomic and biomechanical rationale for different suture-anchor repair configurations. *Arthroscopy* 2007;23:662-669.
10. Domb BG, Glousman RE, Brooks A, Hansen M, Lee TQ, ElAttrache NS. High-tension double-row footprint repair compared with reduced-tension single-row repair for massive rotator cuff tears. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90(Suppl 4):35-39.
11. Galasso O, Riccelli DA, De Gori M, et al. Quality of life and functional results of arthroscopic partial repair of irreparable rotator cuff tears. *Arthroscopy* 2017;33:261-8.
12. Henry P, Wasserstein D, Park S, et al. Arthroscopic repair for chronic massive rotator cuff tears: A systematic review. *Arthroscopy* 2015;31:2472-2480.
13. Iagulli ND, Field LD, Hobgood ER, Ramsey JR, Savoie FH 3rd. Comparison of partial versus complete arthroscopic repair of massive rotator cuff tears. *Am J Sports Med* 2012;40:1022-6.
14. Kim SJ, Kim SH, Lee SK, Seo JW, Chun YM. Arthroscopic repair of massive contracted rotator cuff tears: aggressive release with anterior and posterior interval slides do not improve cuff healing and integrity. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:1482-8.
15. Kim SJ, Lee IS, Kim SH, Lee WY, Chun YM. Arthroscopic partial repair of irreparable large to massive rotator cuff tears. *Arthroscopy* 2012;28:761-8.
16. Kim YK, Jung KH, Won JS, Cho SH. Medialized repair for retracted rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg* 2017;26:1432-40.
17. Liu J, Hughes RE, O'Driscoll SW, An KN. Biomechanical effect of medial advancement of the supraspinatus tendon: a study in cadavera. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:853-9.
18. Lo IK, Burkhart SS. Arthroscopic repair of massive, contracted, immobile rotator cuff tears using single and double interval slides: technique and preliminary results. *Arthroscopy* 2004;20:22-33.
19. Mazzocca AD, Bollier M, Fehsenfeld D, et al. Biomechanical evaluation of margin convergence. *Arthroscopy* 2011;27:330-8.
20. Oh JH, McGarry MH, Jun BJ, et al. Restoration of shoulder biomechanics according to degree of repair completion in a cadaveric model of massive rotator cuff tear: importance of margin convergence and posterior cuff fixation. *Am J Sports Med* 2012;40:2448-53.
21. Parsons IM, Apreleva M, Fu FH, Woo SL. The effect of rotator cuff tears on reaction forces at the glenohumeral joint. *J Orthop Res* 2002;20:439-446.
22. Shindle MK, Nho SJ, Nam D, et al. Technique for margin convergence in rotator cuff repair. *HSS J*

- 2011;7:208-12.
23. Su WR, Budoff JE, Luo ZP. The effect of anterosuperior rotator cuff tears on glenohumeral translation. *Arthroscopy* 2009;25:282-289.
24. Tauro JC. Arthroscopic «interval slide» in the repair of large rotator cuff tears. *Arthroscopy* 1999;15:527-30.
25. Visotsky JL, Basamania C, Seebauer L, Rockwood CA, Jensen KL. Cuff tear arthropathy: pathogenesis, classification, and algorithm for treatment. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86(suppl 2):35-40.
26. Yamamoto N, Itoi E, Tuoheti Y, et al. Glenohumeral joint motion after medial shift of the attachment site of the supraspinatus tendon: a cadaveric study. *J Shoulder Elbow Surg* 2007;16:373-8.

Ανασκόπηση
Review

Ρύθμιση της Γονιδιακής Έκφρασης και Καρκινογένεση

Regulation of Gene Expression and Carcinogenesis

ABSTRACT

Regulation of Gene Expression and Carcinogenesis

Nikolaos Andreas Chrysanthakopoulos

Department of Maxillofacial and Oral Surgery, 401 General Military Hospital of Athens, Athens, Greece

*Gene expression is the process of flowing the genetic information from nucleus DNA in the cytoplasmic proteins and includes eight steps, the change in the structure of chromatin, initiation of transcription, elongation of transcription product, transcription termination, processing of the initial mRNA, nucleo-cytoplasmic transport of mature mRNA, its translation into protein in ribosomes and finally its deconstruction. Methods of the gene expression regulating in regards with the mentioned steps, include histone acetylation and DNA methylation, inhibition or activation of transcription, premature termination of transcription, alternative splicing, disruption of nuclear-cytoplasmic transport, translational control and mRNA stability. Any abnormality in any of the above steps leads to a disruption of protein synthesis or even to their non-synthesis and leads to development of diseases, including cancer. Today it is considered that cancer is a multigenic and multistage abnormality due to accumulation hereditary or acquired mutations or other genetic changes in different genes with different functions. Such genetic alterations can occur during the gene expression process and lead to the onset of the disease and include disorders, mainly at the level of histone acetylation and DNA methylation, inhibition of certain regulatory genes transcription such as tumor suppressors genes, transcription activation of oncogenes which regulate the cellular proliferation, cellular differentiation and programmed cell death and transcription's premature termination which leads to protein products that are inactive such as p53 protein. **Ach Iatrike 2019; 38:38-50.***

Key words: Gene expression, regulation, carcinogenesis, mutations

Correspondence: Dr Nikolaos Andreas Chrysanthakopoulos, 35 Zaimi Street, 26223 Patra, Greece,
Tel./Fax: +30 2610225288, E-mail: nikolaos_c@hotmail.com, nchrysant@med.uoa.gr

Submitted 7-1-2019, revision accepted 3-7-2019

Νικόλαος Α Χρυσανθακόπουλος

Χειρουργός Οδοντίατρος Ειδικευμένος Γναθοχειρουργικής
401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών
MSc (Oncol) Ογκολόγος Ειδικευμένος στην Κλινική
Ογκολογία Κυτταρολογία και Ιστοπαθολογία, Τμήμα
Παθολογικής Ανατομίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Αθηνών, Αθήνα

Αλληλογραφία:

Dr Νικόλαος Α Χρυσανθακόπουλος
Ζαΐμη 35, Τ.Κ. 26 223, Πάτρα
Τηλ./Fax: 2610 225288
E-mail: nikolaos_c@hotmail.com
nchrysant@med.uoa.gr

Υποβλήθηκε 7-1-2019
Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 3-7-2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η γονιδιακή έκφραση αποτελεί τη διαδικασία ροής της γενετικής πληροφορίας από το DNA του πυρήνα στις πρωτεΐνες του κυτταροπλάσματος και περιλαμβάνει οκτώ στάδια, τη μεταβολή στη δομή της χρωματίνης, την έναρξη της μεταγραφής, την επιμήκυνση του προϊόντος της μεταγραφής, την ολοκλήρωση της μεταγραφής, την επεξεργασία του αρχικού mRNA, την πυρηνο-κυτταροπλασματική μεταφορά του ώριμου mRNA, την μετάφραση του σε πρωτεΐνη στα ριβοσώματα και, τέλος την αποδόμηση του. Οι μέθοδοι ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης αντιστοιχά με τα ανωτέρω στάδια, περιλαμβάνουν την ακετυλίωση των ιστονών και τη μεθυλίωση του DNA, την αναστολή ή ενεργοποίηση της μεταγραφής, τον πρόωρο τερματισμό της μεταγραφής, το εναλλακτικό μάτισμα, τη διακοπή της πυρηνο-κυτταροπλασματικής μεταφοράς, τον έλεγχο της μετάφρασης και τη σταθερότητα του mRNA. Οποιαδήποτε διαταραχή σε κάποιο από τα ανωτέρω στάδια οδηγεί σε διαταραχή της σύνθεσης πρωτεϊνών ή και στη μη σύνθεσή τους και οδηγεί στην εκδήλωση ασθενειών, μεταξύ των οποίων και ο καρκίνος. Σήμερα θεωρείται ότι ο καρκίνος είναι μια πολυγονιδιακή και πολυσταδιακή ανωμαλία οφειλόμενη στη συσσώρευση κληρονομικών ή και επίκτητων μεταλλάξεων ή άλλων γενετικών αλλαγών σε διάφορα γονίδια με διαφορετικές λειτουργίες. Τέτοιου είδους γενετικές αλλαγές μπορούν να συμβούν κατά τη διάρκεια της γονιδιακής έκφρασης και να οδηγήσουν στην εκδήλωση της νόσου και περιλαμβάνουν διαταραχές κυρίως στο επίπεδο ακετυλίωσης των ιστονών και μεθυλίωσης του DNA, αναστολή της μεταγραφής για ορισμένα ρυθμιστικά γονίδια όπως τα ογκοκατασταλτικά, ενεργοποίηση της μεταγραφής ογκογονιδίων που ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, κυτταρική διαφοροποίηση και τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο και τον πρόωρο τερματισμό της μεταγραφής που οδηγεί σε πρωτεϊνικά προϊόντα που είναι αδρανή όπως η πρωτεΐνη p53. *Αχ Ιατρική 2019, 38:38-50.*

Λέξεις κλειδιά: Γονιδιακή έκφραση, ρύθμιση, καρκινογένεση, μεταλλάξεις

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα γονίδια είναι τμήματα του DNA που καθορίζουν τη δομή μιας πρωτεΐνης. Το ανθρώπινο γονιδίωμα αποτελείται από 30 χιλ. γονίδια τα οποία μέσω εναλ-

λακτικού ματίσματος μπορούν να κωδικοποιήσουν περισσότερες από 100 χιλ. πρωτεΐνες^{1,2}. Λιγότερο από το 2,0% του ανθρώπινου γονιδιώματος κωδικοποιεί πρωτεΐνες ενώ περισσότερο από το 50,0% αυτού

αποτελείται από επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες νουκλεοτιδίων με άγνωστη λειτουργία. Τα μικρότερα περιέχουν μερικές εκατοντάδες ζεύγη βάσεων (bp) ενώ το μεγαλύτερο από αυτά, το γονίδιο Dystrophin, που είναι υπεύθυνο για τη δυστροφία Duchene αποτελείται από περισσότερα από 2 εκατ. ζεύγη βάσεων. Μέρος του DNA των γονιδίων που ποικίλλει από γονίδιο σε γονίδιο δεν μεταγράφεται σε RNA. Στο μη μεταγραφόμενο αυτό τμήμα του DNA των γονιδίων και μερικές φορές μέσα στα ιντρόνια ή εσώνια, δηλαδή τμήματα του DNA που μεταγράφονται σε RNA αλλά δεν μεταφράζονται υπάρχουν επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες σε πολλά αντίγραφα διασκορπισμένες μέσα στο γονιδίωμα με άγνωστη λειτουργία. Τα ιντρόνια υπάρχουν εντός των γονιδίων σε διαφορετικές αναλογίες που διαφέρουν από γονίδιο σε γονίδιο. Έτσι στο γονίδιο Dystrophin το 99,0% αποτελείται από ιντρόνια. Τα εξώνια είναι το τμήμα DNA του γονιδίου που μεταγράφεται και μεταφράζεται, ενώ τα δύο άκρα 5' και 3' του γονιδίου, επίσης δεν μεταφράζονται³.

Ο καρκίνος είναι μια πολυγονιδιακή και πολυσταδιακή ανωμαλία οφειλόμενη στη συσσώρευση κληρονομικών ή και επίκτητων μεταλλάξεων ή άλλων γενετικών αλλαγών σε διάφορα γονίδια με διαφορετικές λειτουργίες. Η μετάλλαξη που αρχίζει το φαύλο κύκλο των γενετικών αλλαγών και οδηγεί σε ειδικούς τύπους καρκίνου παρουσιάζει ειδικότητα ως προς το είδος του γονιδίου και τον τύπο του ιστού. Απώλεια των ογκοκατασταλτικών γονιδίων οδηγεί στην ανάπτυξη νεοπλασίας και η ύπαρξη αυτών έχει συσχετισθεί με ορισμένα νεοπλάσματα με κληρονομική βάση.

Τα οικογενή καρκινικά σύνδρομα προϋποθέτουν μια μετάλλαξη στα γεννητικά κύτταρα, ενώ η ανάπτυξη και εξέλιξή τους απαιτεί επιπλέον γενετικές αλλαγές, όπως αναστολή της λειτουργίας του άλλου αλληλόμορφου ή απώλεια αυτού μέσω χρωμοσωμικής εξάλειψης ή με συσσώρευση άλλων επιπρόσθετων γενετικών αλλαγών στα σωματικά κύτταρα που αφορούν σε άλλα γονίδια.

Ο ρόλος των ογκοκατασταλτικών γονιδίων στην ερμηνεία του κληρονομικών κακοηθειών συνίσταται στην ύπαρξη δύο αλληλόμορφων γενετικών χτυπημάτων. Αρχικά λαμβάνει χώρα μια μετάλλαξη του ενός αλληλόμορφου γονιδίου στα γεννητικά κύτταρα οικογενειών με κληρονομική προδιάθεση για καρκίνο,

η οποία κληρονομείται, και μια δεύτερη μετάλλαξη του άλλου αλληλόμορφου συμβαίνει στα σωματικά κύτταρα οδηγώντας στην ανάπτυξη της νόσου. Στο ρετινοβλάστωμα έχει απομονωθεί το ογκοκατασταλτικό γονίδιο Rb1 που εδράζεται στο χρωμόσωμα 13(13q14) και η απώλεια του μέσω κυρίως χρωμοσωμικής εξάλειψης οδηγεί στην ανάπτυξη του ρετινοβλαστώματος. Παρόμοια κληρονομικά καρκινικά σύνδρομα είναι η οικογενής πολυποδίαση του εντέρου στην οποία εμπλέκεται το γονίδιο APC στο χρωμόσωμα 5q21, και το σύνδρομο Li-Fraumeni στο οποίο εμπλέκεται το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53⁴.

Μεταλλάξεις ορισμένων πρωτο-ογκογονιδίων μπορεί να οδηγήσουν σε οικογενή καρκινικά σύνδρομα τα οποία κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό τύπο και χαρακτηρίζονται από ανάπτυξη του όγκου σε μικρότερη ηλικία από ότι στο γενικό πληθυσμό για το συγκεκριμένο τύπο καρκίνου, ανάπτυξη αμφοτερόπλευρου καρκίνου σε ένα άτομο ή πολλές καρκινικές εστίες σε ένα όργανο, όπως η παρουσία πολλών πολυπόδων που οδηγούν σε καρκίνο του παχέος εντέρου, η παρουσία περισσότερων από έναν πρωτοπαθή όγκο σε διάφορα όργανα, η παρουσία σπάνιας μορφής καρκίνου, όπως ο καρκίνος του μαστού σε άρρενες, παράλληλα με άλλα θήλεα άτομα της ίδιας οικογένειας, η παρουσία ίδιου τύπου καρκίνου σε πολλά μέλη της οικογένειας και ο καρκίνος που συνοδεύεται από άλλες γενετικές διαταραχές, όπως η διανοητική καθυστέρηση⁵.

Διάφορα κληρονομικά σύνδρομα που κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων επιδιόρθωσης βλαβών του DNA, όπως το σύνδρομο Bloom, η αναιμία Fanconi, η αταξία-τηλεαγγειεκτασία και η μελαγχρωματική ξηροδερμία. Στην αταξία-τηλεαγγειεκτασία εμπλέκεται το γονίδιο ATM που εδράζεται στο χρωμόσωμα 11q22-23. Εδώ, η προδιάθεση για νεοπλασία θεωρείται ότι προκαλείται από τις πολλαπλές λειτουργίες του γονιδίου ATM και από την υπομεθυλίωση του DNA. Οι γενετικές αλλαγές ποικίλλουν από όγκο σε όγκο ενώ τα ίδια γονίδια μπορεί να προσβάλλονται σε διαφορετικούς όγκους. Στις γενετικές αλλαγές συμμετέχουν ογκογονίδια αλλά και ογκοκατασταλτικά γονίδια με απώλεια ετεροζυγωτίας (LOH), όπως αναφέρθηκε. Ωστόσο δεν είναι γνωστό ποια από τις γενετικές αλλαγές είναι η αιτία

έναρξης της νεοπλασίας, ούτε η σειρά των γενετικών αλλαγών που ακολουθείται από την πλήρη εκδήλωση του καρκινικού φαινότυπου^{3,5}.

ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ

Είναι η διαδικασία ροής της γενετικής πληροφορίας από το DNA του πυρήνα στις πρωτεΐνες του κυτταροπλάσματος και περιλαμβάνει ορισμένα στάδια. Πρώτο στάδιο είναι η μεταβολή στη δομή της χρωματίνης. Το DNA του πυρήνα συσκευάζεται σε μια ανώτερη δομή, τη χρωματίνη που αποτελείται από DNA, ιστόνες και άλλες πυρηνικές πρωτεΐνες. Η συμπυκνωμένη αυτή δομή είναι απαραίτητη ώστε το DNA να ενσωματωθεί στον πυρήνα. Πριν τη μεταγραφή απαιτούνται ορισμένες τοπικές μεταβολές στη δομή της ώστε τα ένζυμα που εμπλέκονται στη μεταγραφή να αποκτήσουν πρόσβαση στο DNA. Δεύτερο στάδιο είναι η έναρξη της μεταγραφής, στο οποίο η RNA πολυμεράση II (pol II) είναι το ένζυμο που την μεσολαβεί, προσδένεται στο DNA και αρχίζει τη σύνθεση του mRNA με τη συνδρομή πρωτεϊνών που ονομάζονται μεταγραφικοί παράγοντες και αποτελεί το κρίσιμότερο στάδιο της γονιδιακής έκφρασης. Τρίτο στάδιο είναι η επιμήκυνση του προϊόντος της μεταγραφής. Στο στάδιο αυτό η pol II προχωρεί στην έλικο του DNA προσθέτοντας ένα ριβονουκλεοτίδιο τη φορά στη νεοσυντιθέμενη αλυσίδα του mRNA.

Επόμενο στάδιο είναι η ολοκλήρωση της μεταγραφής, όπου η pol II ολοκληρώνει την επιμήκυνση του mRNA μεταγράφου. Πέμπτο στάδιο είναι η επεξεργασία του mRNA. Το αρχικό mRNA λέγεται πρωτογενές μετάγραφο ή ετερογενές πυρηνικό RNA (hnRNA). Στα ευκαρυωτικά κύτταρα πρέπει να υποστεί επεξεργασία ώστε να παραχθεί ένα ώριμο mRNA το οποίο τελικά θα μεταφραστεί. Η ωρίμανσή του γίνεται εντός του πυρήνα και περιλαμβάνει την προσθήκη μίας καλύπτρας 5' μεθυλογουανωσίνης, την εκτομή της αλυσίδας αλληλουχιών του mRNA, την πολυαδενυλίωση της 3' περιοχής εκτομής του μετάγραφου και το προ-mRNAμάτισμα. Ακολουθεί η πυρηνο-κυτταροπλασματική μεταφορά, δηλαδή ουσιαστικά η ρυθμισμένη εξαγωγή του ώριμου mRNA από τον πυρήνα στο κυτταρόπλασμα και η μετάφραση του σε πρωτεΐνες στα ριβοσώματα. Τελευταίο στάδιο

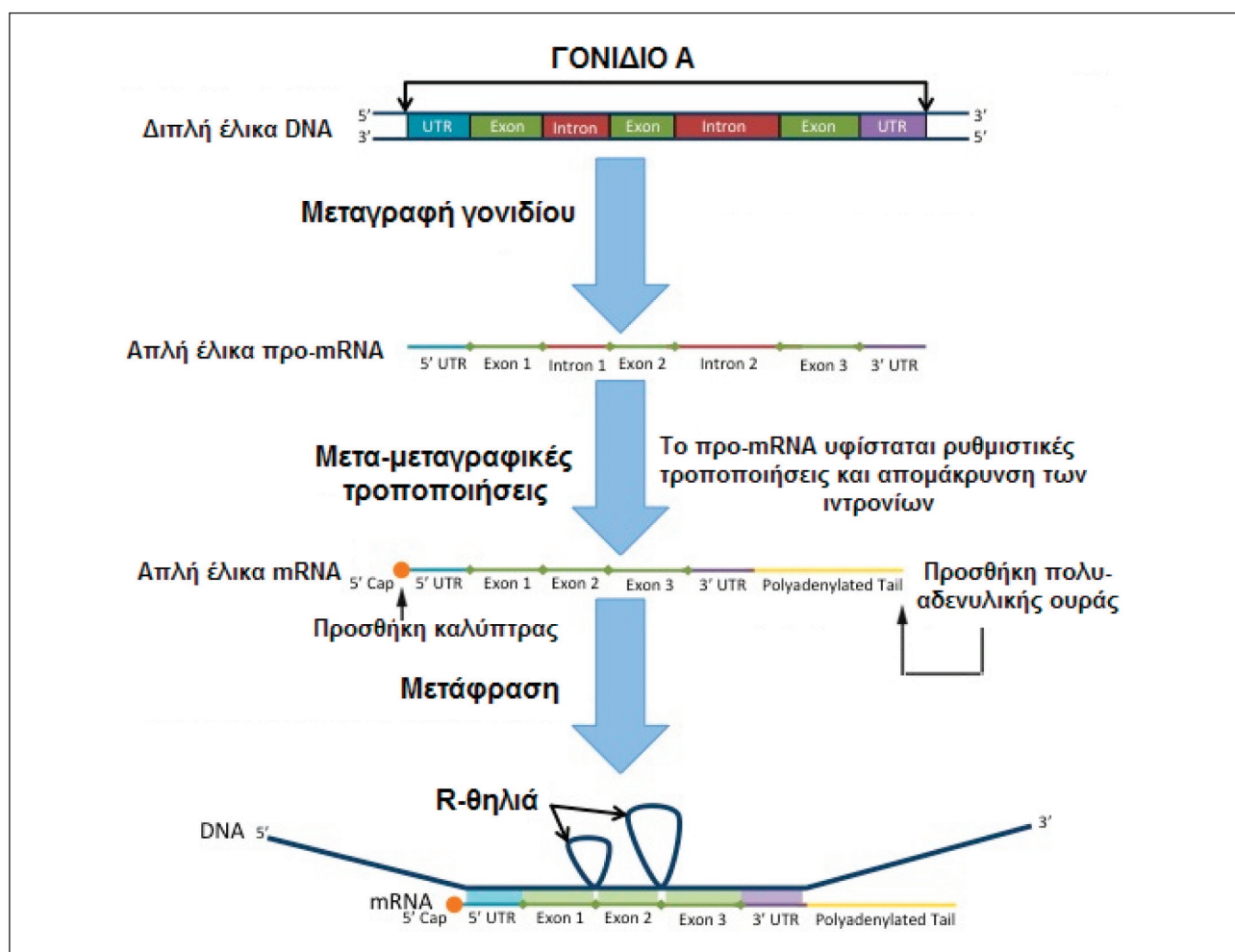
είναι η αποδόμηση του mRNA, που γίνεται στο κυτταρόπλασμα από τη συνδυασμένη δράση ενδο- και εξωνουκλεασών⁶⁻⁸ (Εικόνα 1).

Οι μέθοδοι ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης αντίστοιχα με τα ανωτέρω στάδια, περιλαμβάνουν την ακετυλίωση των ιστονών και τη μεθυλίωση του DNA, την αναστολή ή ενεργοποίηση της μεταγραφής, τον πρόωρο τερματισμό της μεταγραφής, το εναλλακτικό μάτισμα, τη διακοπή της πυρηνο-κυτταροπλασματικής μεταφοράς, τον έλεγχο της μετάφρασης και τη σταθερότητα του mRNA⁷.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Οι μεταγραφικοί παράγοντες είναι πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τη γονιδιακή μεταγραφή μέσω αλληλεπιδράσεων ειδικών πρωτεϊνών με συγκεκριμένα στοιχεία του DNA. Αυτές οι πρωτεΐνες αναγνωρίζουν συγκεκριμένες αλληλουχίες DNA στις οποίες προσδένονται, ωστόσο ορισμένοι μεταγραφικοί παράγοντες δεν αλληλεπιδρούν άμεσα με το DNA αν και συνήθως εντοπίζονται στον πυρήνα. Οι μεταγραφικοί παράγοντες μπορεί να είναι γενικοί, δηλαδή πρωτεΐνες που είναι ουσιαστικές για τη μεταγραφή όλων των γονιδίων και ειδικοί που απαιτούνται για τη μεταγραφή ορισμένων μόνο γονιδίων. Οι περιοχές του DNA που δεσμεύονται οι μεταγραφικοί παράγοντες είναι συγκεκριμένες και λέγονται ρυθμιστικά στοιχεία. Όταν εντοπίζονται στο ίδιο τμήμα του DNA με τα γονίδια που ρυθμίζουν (γονίδια-στόχοι), τα ρυθμιστικά αυτά στοιχεία χαρακτηρίζονται ως cis-ενεργοποιητές, ενώ χαρακτηρίζονται ως trans-ενεργοποιητές όταν κωδικοποιούνται από γονίδια που βρίσκονται σε διαφορετική θέση στο γονιδίωμα από τα ρυθμιζόμενα γονίδια⁹.

Η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης μπορεί να συμβεί στο επίπεδο των μεταγραφικών παραγόντων και αφορούν μεταβολές στη συγκέντρωσή τους, τις DNA-δεσμευτικές τους ικανότητες και τη δυνατότητά τους να ενεργοποιούν ή να αναστέλλουν τη μεταγραφή. Στο επίπεδο των ρυθμιστικών στοιχείων η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης περιλαμβάνει τις μεταβολές στη δομή της χρωματίνης που επηρεάζει τη δυνατότητα πρόσβασης στους μεταγραφικούς παράγοντες και τις ομοιοπολικές τροποποιήσεις, ειδικά τη μεθυλίωση του DNA. Η περιοχή του DNA



Εικόνα 1. Συνοπτική διαδικασία μεταγραφής του DNA.

που πρόκειται να μεταγραφεί φέρει αμέσως προς τα αριστερά την 5' πλευρική περιοχή και αντίστοιχα προς τα δεξιά την 3' πλευρική περιοχή, περιοχές οι οποίες δεν μεταγράφονται σε mRNA, αλλά φέρουν ρυθμιστικά στοιχεία που ελέγχουν τη μεταγραφή γονιδίων. Στην 5' πλευρική περιοχή, ακριβώς αριστερά από την περιοχή έναρξης της μεταγραφής εντοπίζεται η αλληλουχία υποκινητής. Άλλα ρυθμιστικά στοιχεία εδράζονται σε πιο απομακρυσμένες θέσεις προς τα αριστερά, δηλαδή ανοδικά της περιοχής έναρξης της μεταγραφής¹⁰.

Η βασική μεταγραφική μηχανή συγκροτείται σε μια περιοχή του DNA που είναι ευθέως ανοδικά από τη θέση έναρξης της μεταγραφής την οποία και περιλαμβάνει. Η θέση αυτή λέγεται υποκινητής γονιδίου, όπως αναφέρθηκε και είναι ένα cis-δρων ρυθμιστικό

στοιχείο το οποίο είναι απαραίτητο για την έκφραση του γονιδίου και τον καθορισμό της κατεύθυνσης της μεταγραφής.

Ο υποκινητής δεν καθορίζεται από κάποια συγκεκριμένη αλληλουχία αλλά αποτελείται από μονάδες απλών αλληλουχιών. Το σημαντικότερο στοιχείο στους υποκινητές των ευκαρυωτικών κυττάρων είναι το πλαίσιο TATA το οποίο φέρει την ομόλογη αλληλουχία 5'-GNGTATA(A/T) A(A/T)-3' με N, οποιοδήποτε νουκλεοτίδιο. Στα ευκαρυωτικά γονίδια το πλαίσιο TATA εντοπίζεται συνήθως περίπου 30 bp αριστερά, δηλαδή ανοδικά από την περιοχή έναρξης της μεταγραφής. Άλλα ευκαρυωτικά γονίδια, τα ευρέως εκφραζόμενα ομοιοστατικά γονίδια δεν φέρουν πλαίσια TATA στους υποκινητές τους και η θέση έναρξης της μεταγραφής σε αυτά καθορίζεται από μια σειρά

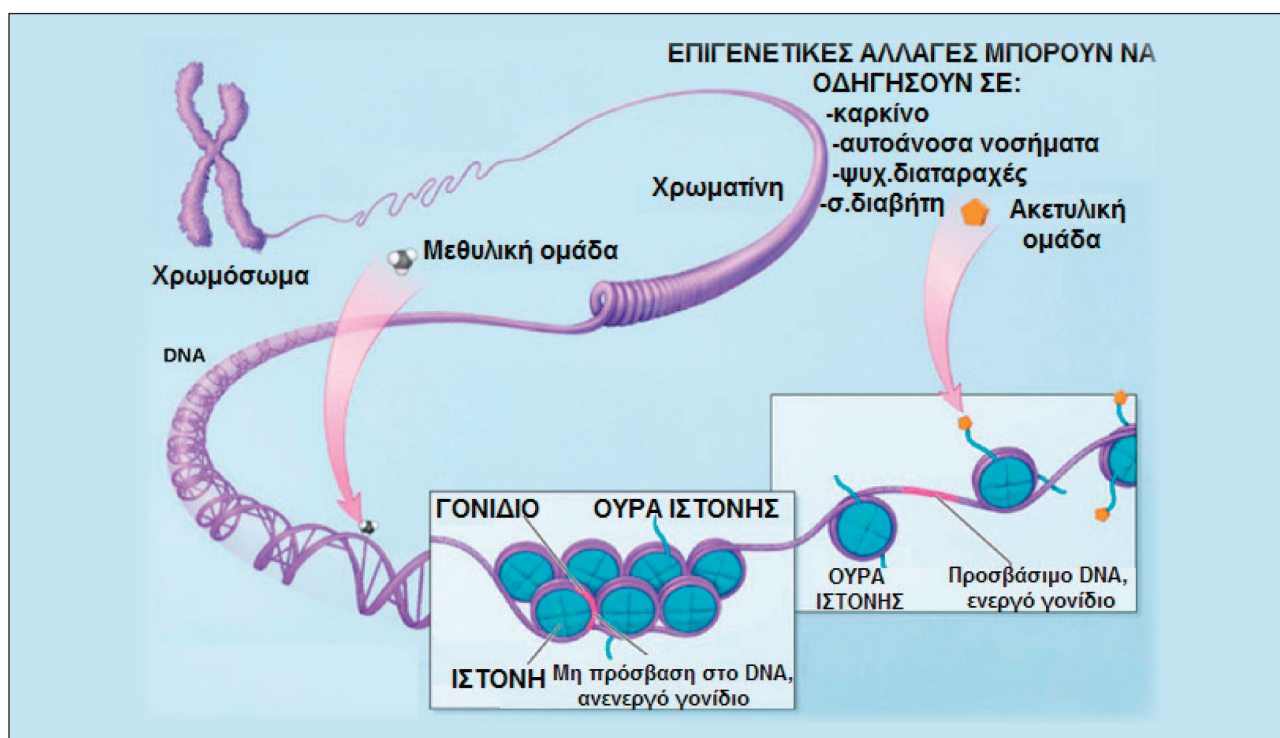
μικρών αλληλουχιών DNA που λέγονται εκκινητές (Ihr). Ο εκκινητής λειτουργεί ανάλογα με το πλαίσιο TATA για να τοποθετήσει τη βασική μεταγραφική μηχανή σε αυτά τα γονίδια. Στα μη TATA γονίδια η θέση έναρξης της μεταγραφής είναι καθορισμένη με μικρότερη ακρίβεια και συχνά παράγονται αντίγραφα που προέρχονται από καλά διαχωρισμένες γειτονικές περιοχές. Εκτός από το πλαίσιο TATA οι υποκινητές των γονιδίων περιλαμβάνουν πρόσθετα στοιχεία DNA που είναι απαραίτητα για την έναρξη της μεταγραφής. Τα στοιχεία αυτά αποτελούνται από βραχείες αλληλουχίες DNA που ονομάζονται αλληλουχίες πλησίον του υποκινητή γιατί βρίσκονται περίπου 100bp ανοδικά από τη θέση έναρξης της μεταγραφής. Οι αλληλουχίες κοντά στον υποκινητή είναι απαραίτητες για τη μεταγραφή συγκεκριμένων γονιδίων. Παράδειγμα αποτελεί το πλαίσιο GC (5'-GGGCGG-3'), το πλαίσιο CAAT (5'-CAAT-3'), το πλαίσιο CACCC και το οκταμερές 5'-ATGCAAAT-3'. Τα DNA αυτά στοιχεία λειτουργούν ως θέσεις σύνδεσης για τους πρόσθετους μεταγραφικούς παράγοντες που είναι απαραίτητοι για την έναρξη της μεταγραφής ορισμένων γονιδίων. Πολλαπλά πλαίσια GC συνήθως βρίσκονται στους υποκινητές των γονιδίων που δεν φέρουν πλαίσια TATA¹¹⁻¹³.

Η ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΧΡΩΜΑΤΙΝΗΣ ΕΠΗΡΕΑΖΕΙ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΗΣ

Το DNA στον πυρήνα οργανώνεται σε δομή υψηλής οργάνωσης, τη χρωματίνη που όπως αναφέρθηκε αποτελείται από ιστόνες και άλλες πυρηνικές πρωτεΐνες. Η βασική δομική μονάδα της χρωματίνης είναι το νουκλεόσωμα που αποτελείται από έναν πρωτεϊνικό πυρήνα και περίπου 200 bp περιελιγμένου DNA. Ο πρωτεϊνικός πυρήνας είναι ένα οκταμερές ιστονών H2A, H2B, H3 και H4. Το αρνητικά υπερελικωμένο DNA τυλίγεται γύρω από τον πυρήνα των ιστονών, ενώ μια συνδετική ιστόνη, η H1 συνδέεται με τα τμήματα του DNA μεταξύ των νουκλεοσωμάτων. Ανάλογα με το βαθμό συσπείρωσής της διακρίνουμε την ετεροχρωματίνη, μια ιδιαίτερα συσπειρωμένη μορφή χρωματίνης που είναι μεταγραφικά ανενεργή πιθανά επειδή το DNA της δεν μπορεί να δεσμεύσει μεταγραφικούς παράγοντες και περιέχει συνήθως

περισσότερες επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες και σχετικά λίγα γονίδια. Γενικά, η ιδιαίτερα οργανωμένη δομή της χρωματίνης συνδέεται με την καταστολή της γονιδιακής μεταγραφής. Η ευχρωματίνη είναι η μεταγραφικά ενεργός ανοιχτή χρωματίνη. Ο ρόλος των ιστονών συνίσταται σε αλληλεπιδράσεις τους με τους μεταγραφικούς παράγοντες και αυτό μπορεί να σχετίζεται με τη ρύθμιση συγκεκριμένων γονιδίων. Ο ρόλος της ακετυλίωσης των ιστονών είναι σημαντικός στη μεταγραφή του DNA. Τα N άκρα του πυρήνα των πρωτεϊνικών ιστονών φέρουν πολλά μόρια λυσίνης ή αργινίνης που έχουν ένα ιδιαίτερα θετικό φορτίο, οπότε τα θετικά φορτισμένα αυτά τμήματα δεσμεύονται στενά στο αρνητικά φορτισμένο DNA μέσω ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων. Η στενή αυτή σύνδεση του DNA με τις ιστόνες σχετίζεται με τη γονιδιακή αδράνεια η οποία δεν ευνοεί τη μεταγραφή. Με την ακετυλίωση των ιστονών από ειδικά ένζυμα, τις ακετυλάσες των ιστονών (HATs) οι ε-αμινομάδες των πλευρικών αλυσίδων λυσίνης ή αργινίνης τροποποιούνται χημικά, το θετικό φορτίο εξουδετερώνεται, χαλαρώνουν οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των 'ουρών' των ιστονών και αποδυναμώνεται η αλληλεπίδραση με το DNA. Αυτή η τροποποίηση οδηγεί σε μια χαλάρωση της χρωματινικής δομής που επιτρέπει στις μεταγραφικές ρυθμιστικές πρωτεΐνες να αποκτήσουν πρόσβαση στο DNA. Οι HATs προσδένονται στις ακετυλιωμένες ιστόνες και προσελκύουν μεταγραφικούς παράγοντες σε ενισχυτές ή υποκινητές γονιδίων. Αντίθετα, υποακετυλίωση του DNA παρατηρείται στην ετεροχρωματίνη και σχετίζεται με καταστολή της γονιδιακής έκφρασης. Η διαδικασία αυτή αναστρέφεται από τις ιστονικές αποακετυλάσες ή δεακετυλάσες (HDACs). Θεωρείται ότι οι πρωτεΐνες που επιδρούν συνεργικά επιτελούν τη μεταγραφική ενεργοποίηση καθώς όχι μόνο δεσμεύονται στα συστατικά της βασικής μεταγραφικής μηχανής αλλά επίσης ακετυλιώνουν τις ιστόνες προκαλώντας τοπικές αλλαγές στη χρωματινική δομή που ευνοεί τη μεταγραφή. Αντίθετα, οι καταστολείς μπορούν να δράσουν εν μέρει μέσω πρωτεϊνών που αφαιρούν τις ακετυλικές ομάδες οδηγώντας σε πιο ισχυρή σύνδεση μεταξύ του DNA και των ιστονών και συνεπώς σε αναστολή της μεταγραφής^{7,14-16} (Εικόνα 2).

Η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης που αφορά



Εικόνα 2. Επιγενετικές αλλαγές μεθυλίωσης DNA και ακετυλίωσης των ιστώνων.

στη δομή της χρωματίνης περιλαμβάνει εκτός από την ακετυλίωση των ιστώνων και τη μεθυλίωση του DNA η οποία συνδέεται με την αδρανοποίηση γονιδίων. Η μεθυλίωση των μορίων κυτοσίνης στη N⁵ θέση αποτελεί μια μετασυνθετική τροποποίηση του DNA στα ευκαρυωτικά κύτταρα. Περίπου το 5,0% των μορίων κυτοσίνης στο DNA μεθυλιώνονται και αυτή εμφανίζεται συνήθως στα μόρια κυτοσίνης που ευρίσκονται αμέσως αριστερά από τις γουανοσίνες, δηλαδή τα CpG δινουκλεοτίδια. Ο ρόλος της μεθυλίωσης του DNA στον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης υποστηρίζεται από τις εξής παρατηρήσεις.

Πρώτον, αν και τα CpG δινουκλεοτίδια είναι σχετικά ανεπαρκή στο γονιδίωμα είναι συχνά συγκεντρωμένα κοντά στα 5' άκρα των γονιδίων, γνωστά ως CpG νησίδια. Η μεθυλίωση των κυτοσινών σε αυτές τις θέσεις συνδέεται με την αναστολή της γονιδιακής έκφρασης. Δεύτερον, η μεθυλίωση/απομεθυλίωση ερμηνεύει την ιστοειδική και σταδιο-εξαρτώμενη γονιδιακή έκφραση, και τέλος τα ξένα γονίδια που εισάγονται στα κύτταρα είναι μεταγραφικά ανενεργά εάν μεθυλιωθούν, ενώ καθίστανται ενεργά εάν απομεθυλιωθούν στο 5' άκρο. Απομεθυλιωτικοί παράγοντες

όπως η 5-αζακυτιδίνη μπορούν να ενεργοποιήσουν τα προηγούμενα ανενεργά γονίδια^{17,18} (Εικόνα 2).

Η κατάσταση μεθυλίωσης των CpG νησίδων ενός υποκινητή σχετίζεται με τη μεταγραφική ικανότητα του γονιδίου. Αν ο υποκινητής δεν είναι μεθυλιωμένος, τότε το γονίδιο είναι μεταγραφικά ενεργό, ενώ στην αντίθετη περίπτωση το γονίδιο είναι μεταγραφικά ανενεργό. Έτσι, αλλαγές στη μεθυλίωση του DNA, μπορεί να οδηγήσουν σε αλλαγές στην έκφραση ενός γονιδίου, γεγονός που είναι σημαντικό στη διαδικασία της καρκινογένεσης. Παράδειγμα αποτελεί η υπερμεθυλίωση του υποκινητή ενός γονιδίου που κωδικοποιεί το επιδιορθωτικό ένζυμο DNA μεθυλοτρανσφεράση της 06-μεθυλογουανίνης (MGMT) και σχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου¹⁹.

Υπερμεθυλίωση του DNA παρατηρείται στην ετεροχρωματίνη και σχετίζεται με καταστολή της γονιδιακής έκφρασης, ενώ σε καρκινικά κύτταρα παρατηρείται υπερμεθυλίωση, συνεπώς και απενεργοποίηση των υποκινητών των ογκο-κατασταλτικών γονιδίων. Η υπερμεθυλίωση γονιδίων σε σποραδικούς ανθρώπινους καρκίνους αφορά στα γονίδια hMLH1 επιδιόρθωσης του DNA και σχετίζεται με ορθοκολικό

και γαστρικό καρκίνο, BRCA1 επιδιόρθωσης του DNA και σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού, p16 και p15 ρυθμιστικά γονίδια του κυτταρικού κύκλου που σχετίζονται με διάφορους τύπους καρκίνου, p14/ARF ρυθμιστικό γονίδιο του κυτταρικού κύκλου που σχετίζεται με τον ορθοκολικό καρκίνο, και το Rb ρυθμιστικό γονίδιο του κυτταρικού κύκλου που σχετίζεται με το ρετινοβλάστωμα²⁰.

Ο τρόπος που η μεθυλίωση του DNA οδηγεί σε γονιδιακή αδρανοποίηση ερμηνεύεται με βάση το γεγονός ότι τα κύτταρα περιέχουν την πρωτεΐνη MeCP2 που δεσμεύεται σε συγκεκριμένα μεθυλιωμένα CpG δινοκλεοτίδια και στην αποακετυλάση των ιστονών. Συνεπώς η μεθυλίωση μπορεί να προκαλέσει τη γονιδιακή σίγαση, άρα και τη μεταγραφική αδράνεια προάγοντας την αποακετυλίωση των ιστονών²¹.

Μερικές από τις HATs μπορούν να ακετυλιώσουν μη ιστονικές πρωτεΐνες και αποκαλούνται και παράγοντες ακετυλίωσης (FATs)²². Μεταγραφικοί παράγοντες όπως οι PCAF, p300 ή CBP μπορούν να ακετυλιώσουν μη ιστονικές πρωτεΐνες, γεγονός που αποτελεί έναν επιπλέον μηχανισμό μεταγραφικής ρύθμισης. Οι ακετυλιούμενες πρωτεΐνες περιλαμβάνουν τους βασικούς μεταγραφικούς παράγοντες TFIIΕβ και TFIIF, την πρωτεΐνη του ρετινοβλαστώματος, τους παράγοντες που σχετίζονται με τη χρωματίνη HMG-14, HMG-17 και HMGI (Y), τους πυρηνικούς μεταγωγικούς παράγοντες importin-α και Rch1, και άλλους. Η ακετυλίωση πολλών από αυτούς τους παράγοντες καταλήγει σε τροποποίηση της σύνδεσης του DNA, όπως έχει ανευρεθεί από μελέτες *in vitro* και *in vivo*²³⁻²⁶. Η ακετυλίωση του ογκο-κατασταλτικού γονιδίου p53, ως απάντηση σε μορφές κυτταρικού stress, έχει ήδη διερευνηθεί, ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου η ακετυλίωση ενεργοποιεί πλήρως το p53 δεν είναι γνωστός.

Η ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΗΣ ΧΡΩΜΑΤΙΝΗΣ ΚΑΙ Η ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

Η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης απαιτεί το συντονισμό της επίδρασης των μεταγραφικών παραγόντων και των πρωτεϊνών που είναι υπεύθυνες για την αναδιαμόρφωση της χρωματίνης.

Κάθε διαταραχή στην έκφραση των γονιδίων που

πρόκειται να μεταγραφούν ή σίγαση αυτών διαταράσσει τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης και μπορεί να οδηγήσει σε διαταραγμένη κυτταρική λειτουργία ή ασθένεια. Η διαταραχή έκφρασης ή εξάλειψη ή διαγραφή των μεταγραφικών παραγόντων που είναι κρίσιμοι για τη φυσιολογική κυτταρική διαίρεση και διαφοροποίηση είναι ικανή να οδηγήσει στην εμφάνιση κακοήθων νεοπλασμάτων. Παράδειγμα αποτελεί η παρουσία μεταλλάξεων στο ογκο-κατασταλτικό γονίδιο p53 οι οποίες είναι υπεύθυνες για ένα ποσοστό περίπου 50,0% των ανθρώπινων κακοήθων νεοπλασμάτων²⁷.

Μελέτες έχουν δείξει ότι σε κακοήθη κύτταρα απορρυθμίζεται η γονιδιακή έκφραση μέσω διαταραχών των μονοπατιών αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης²⁸⁻³⁰.

Μελέτες σε ραβδοειδείς όγκους στον εγκέφαλο και σε μαλακούς ιστούς έδειξαν μεταλλάξεις στο γονίδιο hSNF5/INI1 που αποτελεί συστατικό του σύμπλοκου του εξαρτώμενου από το ATP της χρωματίνης³¹. Σε καρκινικές κυτταρικές σειρές έχουν επίσης ανευρεθεί μεταλλάξεις στις ATP-άσες των συμπλόκων του εξαρτώμενου από το ATP της χρωματίνης.

Τέτοιου είδους μεταλλάξεις στο γονίδιο hSNF5/INI1 έχουν ανευρεθεί σε ορισμένες οξείες λευχαιμίες³², σε κεντρικούς πρωτογενείς νευροεκτοδερματικούς όγκους³³, και στο καρκίνωμα του χοριοειδούς πλέγματος. Το συγκεκριμένο γονίδιο θεωρείται ογκο-κατασταλτικό με βάση τις ανωτέρω παρατηρήσεις καθώς και από το γεγονός ότι ετεροζυγώτες επίμυες που δεν έφεραν το γονίδιο εμφάνισαν κακοήθειες³⁴⁻³⁶. Οι ανωτέρω παρατηρήσεις συνηγορούν υπέρ μιας σχέσης μεταξύ καρκίνου και αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης.

Η μελέτη καρκινικών κυττάρων δεν έχει αποκαλύψει μεταλλάξεις στις μεθυλ-τρανσφεράσες των ιστονών, ωστόσο επίμυες με έλλειψη της μεθυλ-τρανσφεράσης SUV39H1 είναι σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου λόγω χρωματινικής αστάθειας³⁷.

Σε άλλη μελέτη ανευρέθηκε άμεση συσχέτιση μεταξύ αλλαγής θέσης της ιστόνης HP1 και μεταστατικού καρκίνου του μαστού. Δεδομένου ότι η ιστόνη HP1 περιέχει μια ειδική περιοχή (chromo-domain), φαίνεται πιθανό ότι η αλλαγή της θέσης της σε ορισμένους καρκίνους του μαστού σχετίζεται με ανώμαλη μεθυλίωση των ιστονών και γονιδιακή σίγαση³⁸.

Σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του παχέος εντέρου ανευρέθηκε μια συσχέτιση μεταξύ υπερ-μεθυλίωσης του DNA και μεθυλίωσης της λυσίνης 9 της ιστόνης H3³⁹.

Οι περισσότερες συσχετίσεις μεταξύ της χρωματίνης και του καρκίνου αφορούν σε παράγοντες που επιδρούν στην ακετυλίωση των ιστονών. Ορισμένα ογκο-κατασταλτικά γονίδια μπορούν να αδρανοποιηθούν επειδή το γονίδιο κατασιγάζεται από την υπερ-μεθυλίωση των υποκινητών χωρίς καμία αλλαγή στην ακολουθία βάσεων του DNA⁴⁰. Αυτές οι αλλαγές διατηρούνται σταθερά μέσω των πολλαπλών κύκλων της κυτταρικής διαίρεσης. Η μεθυλίωση γίνεται στα νησίδα CpG στο DNA ωστόσο αυτή σπάνια εμφανίζεται από την αρχή στους φυσιολογικούς ιστούς. Η μεθυλίωση έχει ανευρεθεί σε διάφορα ογκο-κατασταλτικά γονίδια σε ανθρώπινους καρκίνους, όπως το p14 ARF στους καρκίνους του παχέος εντέρου και στομάχου, το p16INK4a σε διάφορους καρκίνους, το BRCA1 στον καρκίνο του μαστού, το VHL στα νεφροκυτταρικά καρκινώματα και το MLH1 γονίδιο στον ορθο-πρωκτικό καρκίνο⁴¹. Η μεθυλίωση συμμετέχει επίσης στη γονιδιακή αποτύπωση στην οποία το μητρικό ή πατρικό αλληλόμορφο ενός γονιδίου ή ενός χρωμοσώματος τροποποιείται από τη μεθυλίωση και συνεπώς αδρανοποιείται.

Η απομεθυλίωση ενός αποτυπωμένου γονιδίου που οδηγεί στην απώλεια γονιδιακής αποτύπωσης μπορεί επίσης να εμφανισθεί στα καρκινικά κύτταρα⁴². Έχουν ανευρεθεί πιθανοί θεραπευτικοί παράγοντες που απομεθυλιώνουν τις ακολουθίες του DNA στα όγκο-κατασταλτικά γονίδια. Πρόσφατα ανευρέθηκε ότι η γονιδιακή υπομεθυλίωση προκαλεί χρωμοσωμική αστάθεια σε επίμνες και οδηγεί σε όγκους γεγονός που ενισχύει την αντίληψη ότι οι γονιδιακές αλλαγές μπορούν άμεσα να συμβάλλουν στην ανάπτυξη όγκων⁴³.

Η σωστή ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης αφορά στους μεταγραφικούς παράγοντες και στα ρυθμιστικά στοιχεία του DNA στα οποία δεσμεύονται. Οι ανωμαλίες καθενός διαταράσσουν τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης που συχνά εκδηλώνεται ως ασθένεια. Η οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL) είναι μια χαρακτηριστική νόσος με διαταραχή μεταγραφικού παράγοντα στην οποία τα προμυελοκύτταρα αποτυγχάνουν να διαφοροποιηθούν. Φυσιολογικά, το

ρετινοϊκό οξύ (RA) δεσμεύεται στον υποδοχέα του (RARα) που αποτελεί μέλος της υπερ-οικογένειας των υποδοχέων στεροειδών και θυρεοειδικών ορμονών. Το σύμπλεγμα RARα/RA δεσμεύεται στα στοιχεία απόκρισης του ρετινοϊκού οξέος (RAREs) και με τον τρόπο αυτό προωθείται η έκφραση των γονιδίων που περιέχουν RARE τα οποία εμπλέκονται στην κυτταρική διαφοροποίηση. Ποσοστό 90,0% των ασθενών με APL έχουν μια αμοιβαία μετατόπιση στα χρωμοσώματα 15 και 17, t(15;17) που οδηγεί σε έναν χιμαιρικό μεταγραφικό παράγοντα. Το νέο χιμαιρικό γονιδιακό προϊόν έχει ιδιότητες και από τα δύο πατρικά γονίδια. Στην APL το σημείο διάσπασης στο χρωμόσωμα 17 εμφανίζεται μέσα στο πρώτο ιντρόνιο του γονιδίου που κωδικοποιεί τον RARα και έτσι το γονίδιο του RARα συγχωνεύεται σε ένα γονίδιο στο χρωμόσωμα 15 που κωδικοποιεί την πυρηνική πρωτεΐνη PML. Η χιμαιρική πρωτεΐνη PML/RARα εμποδίζει τη λειτουργία της μη χιμαιρικής πρωτεΐνης RARα και συνεπώς την προμυελοκυτταρική διαφοροποίηση. Επειδή η χιμαιρική πρωτεΐνη περιέχει και την ορμονοδεσμευτική περιοχή του RARα, ανταποκρίνεται σε υψηλές συγκεντρώσεις του RA γεγονός που οδήγησε στην κλινική ύφεση της νόσου σε ασθενείς με APL μέσω εξωγενούς χορήγησης RA⁴⁴.

Ανώμαλη γονιδιακή καταστολή μέσω συνεχούς επιστράτευσης των HDACs έχει, επίσης ανευρεθεί στα non-Hodgkin λεμφώματα. Είναι πιθανό ότι η απενεργοποίηση των πρωτεϊνών της αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης εμπλέκει τις HATs κατά την διαδικασία της καρκινογένεσης η οποία φαίνεται να ευνοείται και από τα μεγάλα πολυπρωτεϊνικά σύμπλοκα που είναι φορείς των HATs.

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΚΑΙ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΗΣ

Η μεταγραφή των γονιδίων ρυθμίζεται από θετικά και αρνητικά ρυθμιστικά στοιχεία. Αν και ο υποκινητής αποτελεί τόσο τη θέση πρόσδεσης της pol II όσο και τη θέση έναρξης της μεταγραφής από μόνος του δεν επαρκεί για να αρχίσει τη μεταγραφή με έναν φυσιολογικό ρυθμό. Η υψηλού βαθμού έκφραση των γονιδίων απαιτεί γενικά την ενεργοποίηση της βασικής μεταγραφικής μηχανής με πρόσθετες πρωτεΐνες, τους

ειδικούς μεταγραφικούς παράγοντες που λειτουργούν κατόπιν δέσμευσης στα ρυθμιστικά στοιχεία DNA που όπως αναφέρθηκε είναι *cis*-δρώντες παράγοντες. Διακρίνονται, τα θετικά ρυθμιστικά στοιχεία ή ενισχυτές, δηλαδή περιοχές σύνδεσης στο DNA για τις πρωτεΐνες που ενεργοποιούν τη μεταγραφή, οι δε πρωτεΐνες που δεσμεύονται σε αυτά λέγονται ενεργοποιητές. Η δεύτερη ομάδα είναι τα αρνητικά ρυθμιστικά στοιχεία και περιλαμβάνουν τις περιοχές σύνδεσης στο DNA για τις πρωτεΐνες που αναστέλλουν τη μεταγραφή, οι δε πρωτεΐνες που δεσμεύονται σε αυτά τα στοιχεία λέγονται καταστολείς⁸.

Μια γενική ιδιότητα των θετικών και αρνητικών ρυθμιστικών στοιχείων είναι ότι αποτελούνται από μονάδες σχετικά μικρών αλληλουχιών DNA, περίπου 6-12bp. Συνήθως τα ρυθμιστικά στοιχεία δεν βρίσκονται εντός του τμήματος του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη αλλά μάλλον σε μη κωδικοποιές περιοχές, συνήθως στην 5'- πλευρική περιοχή ανοδικά του υποκινητή. Ωστόσο μερικά θετικά και αρνητικά ρυθμιστικά στοιχεία βρίσκονται δεξιά, δηλαδή καθοδικά από τη θέση έναρξης της μεταγραφής και ενσωματώνονται είτε σε ιντρόνια είτε στη 3'- πλευρική περιοχή του γονιδίου. Στην πραγματικότητα τα θετικά και αρνητικά ρυθμιστικά στοιχεία μπορούν να λειτουργήσουν σε μεγάλες φυσικές αποστάσεις από τον υποκινητή του γονιδίου, πολλές φορές εκατοντάδες bp μακριά. Η απόσταση μεταξύ του ενισχυτή ή του καταστολέα και του υποκινητή μπορεί συχνά να ποικίλει χωρίς ουσιαστικά να επηρεάζεται η μεταγραφική δραστηριότητα. Επίσης πολλά ρυθμιστικά στοιχεία λειτουργούν εξίσου ικανοποιητικά ακόμη και αν έχουν ανάστροφο προσανατολισμό. Έτσι, αντίθετα με τον υποκινητή του γονιδίου, τα θετικά και αρνητικά ρυθμιστικά στοιχεία έχουν ανεξαρτησία θέσης και προσανατολισμού.

Τέλος, τα ρυθμιστικά στοιχεία είναι ενεργά σε ετερόλογους υποκινητές, δηλαδή εάν τα θετικά και αρνητικά ρυθμιστικά στοιχεία από ένα γονίδιο τοποθετηθούν κοντά σε έναν υποκινητή ενός άλλου γονιδίου, μπορούν να υποκινήσουν ή να αναστείλουν τη μεταγραφή του. Πώς όμως οι μεταγραφικοί παράγοντες, ενεργοποιητές ή καταστολείς όταν δεσμεύονται στα θετικά ή αρνητικά ρυθμιστικά στοιχεία που βρίσκονται μακριά από τον υποκινητή, αλληλεπιδρούν με

τα στοιχεία της βασικής μεταγραφικής μηχανής. Τα ρυθμιστικά στοιχεία μπορούν να είναι τοποθετημένα εκατοντάδες bp μακριά από τον υποκινητή. Αυτή η απόσταση είναι εξαιρετικά μεγάλη για να επιτρέψει στις πρωτεΐνες που είναι προσδεμένες στον ενισχυτή και τον υποκινητή να έλθουν σε επαφή κατά μήκος μιας δισδιάστατης έλικας DNA. Δύο μοντέλα έχουν προταθεί για να ερμηνεύσουν τα μεγάλως ακτίνας αποτελέσματα των μεταγραφικών παραγόντων. Το μοντέλο της ολίσθησης στο οποίο ο μεταγραφικός παράγοντας δεσμεύεται αρχικά στο ρυθμιστικό στοιχείο και κατόπιν μετατοπίζεται κατά μήκος του DNA προς τον υποκινητή, και το μοντέλο της αναδίπλωσης-θηλιάς του DNA στο οποίο ο μεταγραφικός παράγοντας συνδέεται με το ρυθμιστικό στοιχείο προάγοντας μεταβολές στη διαμόρφωση του DNA που επιτρέπουν σε αυτόν και τις συνδεδεμένες πρωτεΐνες να έλθουν σε αλληλεπίδραση^{8,9}.

Κατά τη διάρκεια αυτών των κρίσιμων σταδίων της μεταγραφής μπορούν να παρατηρηθούν γενετικές αλλαγές που μπορούν να οδηγήσουν στην εκδήλωση νοσημάτων συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου. Σε αυτές ανήκουν οι μεταλλάξεις του DNA, δηλαδή οι μόνιμες αλλαγές του DNA που μπορούν να λάβουν χώρα είτε στην αλυσίδα που κωδικοποιείται, είτε στη συμπληρωματική της πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της μεταγραφικής δραστηριότητας, τόσο στη φάση G1 όσο και στη φάση S του κυτταρικού κύκλου όπου είναι εμφανής η σύνθεση πρωτεϊνών από το κύτταρο που το προετοιμάζουν για την κυτταρική διαίρεση. Η πλειοψηφία των μεταλλάξεων είναι οι υπομικροσκοπικές μεταλλάξεις γονιδίων οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν στη μερική ή πλήρη διαγραφή ενός γονιδίου ή συχνότερα να επηρεάσουν μια βάση. Έτσι, μια νουκλεοτιδική βάση μπορεί να αντικατασταθεί από μια άλλη και να προκληθεί μια σημειακή μετάλλαξη. Πιο σπάνια ένα ή δύο ζευγάρια βάσεων μπορούν να παρεμβληθούν ή να διαγραφούν από το DNA, γεγονός που οδηγεί σε αλλαγές στο πλαίσιο ανάγνωσης της αλυσίδας του DNA, οπότε είναι γνωστές ως μεταλλάξεις μετατόπισης αναγνωστικού πλαισίου. Οι συνέπειες των μεταλλάξεων είναι ποικίλες και εξαρτώνται από διάφορους παράγοντες μεταξύ των οποίων ο τύπος της μετάλλαξης και του γονιδιώματος που επηρεάζεται^{1,45}.

Οι πιο συχνές αφορούν στις σημειακές μεταλλάξεις στην ακολουθία που κωδικοποιείται. Μια σημειακή μετάλλαξη, δηλαδή η αντικατάσταση μιας βάσης μπορεί να αλλάξει το μήνυμα μιας τριάδας βάσεων και να οδηγήσει στην αντικατάσταση ενός αμινοξέος από ένα άλλο στο γονιδιακό προϊόν. Αυτές αλλάζουν το μήνυμα του γενετικού κώδικα και λέγονται παρερμηνεύσιμες.

Εάν το αμινοξύ που αντικαθίσταται προκαλεί μικρή αλλαγή στη λειτουργία της πρωτεΐνης, η μετάλλαξη λέγεται συντηρητική παρερμηνεύσιμη μετάλλαξη. Αντίθετα, μια μη συντηρητική αντικαθιστά το κανονικό αμινοξύ με ένα άλλο διαφορετικό. Εκτός από την αντικατάσταση ενός αμινοξέος μια σημειακή μετάλλαξη μπορεί να αλλάξει το κωδικόνιο ενός αμινοξέος και να το μετατρέψει σε κωδικόνιο τερματισμού αλυσίδας ή λήξης-ανερμηνεύσιμη μετάλλαξη. Μια τέτοια αλλαγή οδηγεί στην πρόωρη λήξη της μετάφρασης του γονιδίου, οπότε το μικρό πεπτίδιο που προκύπτει μπορεί να αποδομηθεί γρήγορα⁴⁶.

Μεταλλάξεις μπορούν να παρατηρηθούν σε αλληλουχίες που δεν κωδικοποιούνται όπως στα ιντρόνια και μπορεί να έχουν επιβλαβή αποτελέσματα. Η μεταγραφή του DNA αρχίζει και ρυθμίζεται από ακολουθίες υποκινητών και ενισχυτών που εδράζονται ανοδικά ή καθοδικά του γονιδίου. Οι σημειακές μεταλλάξεις ή διαγραφές σε αυτές τις ρυθμιστικές ακολουθίες μπορούν να παρεμποδίσουν τη σύνθεση των μεταγραφικών παραγόντων και να οδηγήσουν σε σημαντική ελάττωση ή ολοκληρωτική έλλειψη της μεταγραφής. Επιπλέον, οι σημειακές μεταλλάξεις στα ιντρόνια οδηγούν σε ελαττωματικό μάτισμα των παρεμβαλλομένων αλληλουχιών το οποίο στη συνέχεια παρεμποδίζει την κανονική επεξεργασία των αρχικών mRNA μεταγράφων και οδηγεί σε αποτυχία σχηματισμού ώριμων mRNA αντιγράφων. Έτσι η μετάφραση δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί και το γονιδιακό προϊόν δεν συντίθεται¹.

Άλλη κατηγορία μεταλλάξεων περιλαμβάνει τις διαγραφές και εισαγωγές. Μικρές διαγραφές ή εισαγωγές της αλληλουχίας που κωδικοποιείται οδηγούν σε αλλαγές στο πλαίσιο ανάγνωσης της αλυσίδας DNA και συνεπώς αναφέρονται ως μεταλλάξεις μετατόπισης αναγνωστικού πλαισίου.

Εάν ο αριθμός των ζευγών βάσεων είναι 3 ή πολ-

λαπλάσιο του 3 δεν γίνεται μετατόπιση του πλαισίου ανάγνωσης, αλλά συντίθεται μια δυσλειτουργική πρωτεΐνη με ελλείψεις σε ένα ή περισσότερα αμινοξέα¹.

Τέλος μια ειδική κατηγορία μεταλλάξεων είναι οι μεταλλάξεις επανάληψης τρινουκλεοτιδίων οι οποίες χαρακτηρίζονται από την επέκταση μιας ακολουθίας 3 νουκλεοτιδίων. Αν και η συγκεκριμένη νουκλεοτιδική ακολουθία που επεκτείνεται διαφέρει στις διάφορες διαταραχές, σχεδόν όλες οι προσβαλλόμενες ακολουθίες περιλαμβάνουν την κυτοσίνη και τη γουανίνη. Σε υγιείς πληθυσμούς ο αριθμός των επαναλήψεων είναι μικρός, κατά μέσο όρο 29¹.

Συμπερασματικά, οι μεταλλάξεις μπορούν να παρεμποδίσουν την πρωτεϊνοσύνθεση σε διάφορα επίπεδα. Η μεταγραφή μπορεί να παρεμποδισθεί λόγω διαγραφών στα γονίδια και λόγω σημειακών μεταλλάξεων στις ακολουθίες των υποκινητών. Η ανώμαλη επεξεργασία του mRNA είναι δυνατόν να προκύψει από μεταλλάξεις που επηρεάζουν είτε τα ιντρόνια ή τους συνδέσμους ματίσματος ή και τα δύο ταυτόχρονα. Η μετάφραση επηρεάζεται εάν ένα κωδικόνιο λήξης δημιουργηθεί μέσα σε ένα εξώνιο μετάλλαξη λήξης αλυσίδας. Τέλος, μερικές σημειακές μεταλλάξεις μπορούν να οδηγήσουν στο σχηματισμό μιας ανώμαλης πρωτεΐνης χωρίς να επηρεάζουν κανένα στάδιο της πρωτεϊνοσύνθεσης¹.

Η γονιδιακή βλάβη που ενεργοποιεί την ογκογένεση ή αδρανοποιεί τα ογκοκατασταλτικά γονίδια μπορεί να είναι μικρή όπως συμβαίνει σε σημειακές μεταλλάξεις ή μπορεί να περιλαμβάνει χρωμοσωμικά τμήματα και να είναι αρκετά μεγάλη ώστε να ανιχνευθεί σε έναν καρύοτυπο.

Οι δραστηριότητες πολλών υποκινητών στα ευκαρυωτικά κύτταρα αυξάνονται σημαντικά από ένα στοιχείο με δράση cis, τον ενισχυτή. Οι αλληλουχίες των ενισχυτών δεν έχουν δική τους δραστηριότητα υποκινητή. Μπορούν όμως να ασκήσουν τις επιδράσεις τους από αποστάσεις μερικών χιλιάδων bp. Μπορεί να εδράζονται ανοδικά, καθοδικά ή στη μέση ενός γονιδίου που πρόκειται να μεταγραφεί. Ένας συγκεκριμένος ενισχυτής είναι αποτελεσματικός μόνο σε ορισμένα κύτταρα. Ο ενισχυτής της ανοσοσφαιρίνης επιδρά στα β-λεμφοκύτταρα, όχι όμως σε άλλα. Καρκίνος μπορεί να προκληθεί εάν η σχέση μεταξύ γονιδίων και ενισχυτών διακοπεί. Στο λέμφωμα Burkitt και

στη λευχαιμία των Β-κυττάρων μια χρωμοσωμική μετατόπιση φέρει το πρωτο-ογκογονίδιο *myc* που κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα υπό τον έλεγχο ενός ισχυρού ενισχυτή της ανοσοσφαιρίνης. Η ακόλουθη απορύθμιση του γονιδίου *myc* θεωρείται ότι παίζει ρόλο στην πρόοδο του καρκίνου⁴⁷.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

FUNDING

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

REFERENCES

- Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine-a primer. *N Engl J Med* 2002; 347:1512-1520.
- Rammensee HG. Immunology: Protein Surgery. *Nature* 2004; 427:203-204.
- Gelehrter TD, Collins FS, Ginsburg D. Principles of medical genetics, 2nd Ed, Williams and Wilkins, 1998, p. 61.
- Knudson AG Jr. Mutation and cancer. Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68:820-823.
- March DJ, Zori RT. Genetics insights into familial cancer. *Cancer Letters* 2002; 181:125-164.
- Conaway RC, Conaway JW. General initiation factors for RNA polymerase II. *Annual Rev Biochem* 1993; 63:161-190.
- Maniatis T, Goodbourn S, Fischer JA. Regulation of inducible and tissue-specific gene expression. *Science* 1987; 236:1237-1245.
- Lee TI, Young RA. Transcription of eukaryotic protein-coding genes. *Annual Rev Gen* 2000; 34:77-137.
- Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291:1304-1351.
- Wong JM, Bateman E. TBP-DNA interactions in the minor groove discriminate between A:T and T:A base pairs. *Nucleic Acids Res* 1994; 22:1890-1896.
- Zenzie-Gregory B, Khachi A, Garraway IP, Smale ST. Mechanism of initiator mediated transcription: evidence for a functional interaction between the TATA-binding protein and DNA in the absence of a specific recognition sequence. *Mol Cell Biol* 1993; 13:3841-3849.
- Suzuki Y, Tsunoda T, Sese J, et al. Identification and characterization of the potential promoter regions of 1031 kinds of human genes. *Genome Res* 2001; 11:677-684.
- Ptashne M, Gann A. Transcriptional activation by recruitment. *Nature* 1997; 386:569-577.
- Letting DL, Chen YY, Rakowski C, Reedy S, Blobel GA. Context-dependent regulation of GATA-1 by friend of GATA-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:476-481.
- Saha A, Wittmeyer J, Cairns BR. Chromatin remodeling: the industrial revolution of DNA around histones. *Nature Rev* 2006; 7: 437-447.
- Smale ST, Kadonaga JT. The RNA polymerase II core promoter. *Annu Rev Biochem* 2003; 72:449-479.
- Lee DY, Teyssier C, Strahl BD, Stallcup MR. Role of protein methylation in regulation of transcription. *Endocrine Rev* 2005b; 26:147-170.
- Tano K, Shiota S, Collier J, Foote RS, Mitra S. Isolation and structural characterization of a cDNA clone encoding the human DNA repair protein for O(6)-alkylguanine. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87:686-690.
- Estécio MR, Issa JP. Dissecting DNA hypermethylation in cancer. *FEBS Lett* 2011; 585:2078-2086.
- Chahrour M, Jung SY, Shaw C, Zhou X, Wong ST, et al. MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. *Science* 2005; 320: 5880:1224-1229.
- Pabo CO, Sauer RT. Transcription factors: structural families and principles of DNA recognition. *Annu Rev Biochem* 1992; 61: 1053-1095.
- Goodman RH, Smolik S. CBP/p300 in cell growth, transformation, and development. *Genes Dev* 2000; 14:1553-1577.
- Sano Y, Ishii S. Increased affinity of c-Myb for CREB-binding protein (CBP) after CBP induced acetylation. *J Biol Chem* 2001; 276:3674-3682.
- Caillaud A, Prakash A, Smith E, Masumi A, et al. Acetylation of interferon regulatory factor-7 by p300/CREB-binding protein (CBP)-associated factor (PCAF) impairs its DNA binding. *J Biol Chem* 2002; 277:49417-49421.
- Chen LF, Mu Y, Greene WC. Acetylation of RelA at discrete sites regulates distinct nuclear functions of NF-kappa B. *Embo J* 2002; 21:6539-6548.
- Soussi T, Beroud C. Assessing TP53 status in human tumors to evaluate clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2001; 1:233-240.
- Neely KE, Workman JL. The complexity of chromatin

- remodeling and its links to cancer. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1603:19-29.
29. Cairns BR. Emerging roles for chromatin remodeling in cancer biology. *Trends Cell Biol* 2001; 11:S15-21.
 30. Chakraborty S, Senyuk V, Nucifora G. Genetic lesions and perturbation of chromatin architecture: a road to cell transformation. *J Cell Biochem* 2001; 82:310-325.
 31. Versteeg I, Sevenet N, Lange J, Rousseau-Merck MF, Ambros P, et al. Truncating mutations of hSNF5/INI1 in aggressive paediatric cancer. *Nature* 1998; 394:203-206.
 32. Grand F, Kulkarni S, Chase A, Goldman JM, et al. Frequent deletion of hSNF5/INI1, a component of the SWI/SNF complex, in chronic myeloid leukemia. *Cancer Res* 1999; 59:3870-3874.
 33. Sevenet N, Lellouch-Tubiana A, Schofield D, Hoang-Xuan K, et al. Spectrum of hSNF5/INI1 somatic mutations in human cancer and genotype-phenotype correlations. *Hum Mol Genet* 1999; 8:2359-2368.
 34. Klochendler-Yeivin A, Fiette L, Barra J, Muchardt C, Babinet C, et al. The murine SNF5/INI1 chromatin remodeling factor is essential for embryonic development and tumor suppression. *EMBO Rep* 2000; 1:500-506.
 35. Guidi CJ, Sands AT, Zambrowicz BP, Turner TK, et al. Disruption of Inl1 leads to peri-implantation lethality and tumorigenesis in mice. *Mol Cell Biol* 2001; 21:3598-3603.
 36. Roberts CW, Galusha SA, McMenamin ME, Fletcher CD, Orkin SH. Haploinsufficiency of Snf5 (integrator 1) predisposes to malignant rhabdoid tumors in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:13796-13800.
 37. Peters AH, O'Carroll D, Scherthan H, Mechtler K, et al. Loss of the Suv39h histone methyltransferases impairs mammalian heterochromatin and genome stability. *Cell* 2001; 107:323-337.
 38. Rice JC, Allis CD. Histone methylation versus histone acetylation: new insights into epigenetic regulation. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13:263-273.
 39. Kondo Y, Shen L, Issa JP. Critical role of histone methylation in tumor suppressor gene silencing in colorectal cancer. *Mol Cell Biol* 2003; 23:206-215.
 40. Herman JG, Baylin S. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med*, 2003; 349: 2042-2054.
 41. Esteller M. Relevance of DNA methylation in the management of cancer. *Lancet Oncol* 2003;4:351-358.
 42. Feinberg AP. Genomic imprinting and cancer: In Vogelstein B, Kinzler KW (eds): *The Genetic Basis of Human Cancer*, 2nd ed, N. York, McGraw-Hill, 2002, p. 43-55.
 43. Gauder F, Hodgson JG, Eden A, Jackson-Grusby L, et al. Induction of tumors in mice by genomic hypomethylation 2003; 300:489-492.
 44. De Braekeleer E, Douet-Guilbert N, De Braekeleer M. RARA fusion genes in acute pro-myelocytic leukemia: a review. *Expert Rev Hematol* 2014;7:347-357.
 45. Nussbaum RI, McInnes RR, Willand HF: *Thompson and Thompson. Genetics in Medicine*. 6th Ed Philadelphia, WB Saunders, 2001, p. 79.
 46. Bayat A. Science, medicine, and future. *BMI* 2002; 324:1018-1022.
 47. Muller CW. Transcription factors: Global and detailed views. *Curr Opin Struct Biol* 2001; 11:26-32.

Ανασκόπηση
Review

Η Σημασία της Συμμόρφωσης στη Θεραπεία στους Ηλικιωμένους με Χρόνια Νοσήματα και Ειδικά με Σακχαρώδη Διαβήτη

The Importance of Compliance in the Treatment of the Elderly with Chronic Diseases and Especially with Diabetes Mellitus

ABSTRACT

The Importance of Compliance in the Treatment of the Elderly with Chronic Diseases and Especially with Diabetes Mellitus

***Ioannis Papaioannou^{1,2}, Georgia Pantazidou³, Panagiota Linardatou²,
Ifigenia Kostoglou-Athanassiou², Constantina Sklavou²***

¹Orthopedic Department of General Hospital of Patras, ²Hellenic Open University-Department of Managing aging and chronic illness, ³ENT Department of General Hospital of Patras, Greece

In this brief bibliographic review, we clearly appose the definition of compliance in treatment, record ways of assessing compliance, analyze the factors that may affect it, and report on the possible consequences of nonadherence. We also present a framework of interventions likely to contribute to compliance, especially of elderly patients. In addition, special reference is made to the various therapeutic interventions of diabetes mellitus, and also the difficulty of adapting and therefore compliance in each treatment. Finally, the value of compliance in the treatment of diabetes mellitus is highlighted. Data for this bibliographic review was collected through searches on the Pubmed website, and the following were used as keywords: “compliance in chronic disease treatment, importance of compliance in treatment, factors affecting drug adherence in the elderly, interventions to improve medication adherence, compliance in chronic disease treatment, adherence to diabetes treatment, importance of compliance in treatment of diabetes”. The search was limited to English written papers, review articles, metanalysis, while recently published papers were preferred. Manuscripts which included data for elderly patients were also preferred. It has been found that poor compliance in the treatment of chronic patients leads to a worsening of the disease and possible hospitalization and thus a loss of functionality, especially for the elderly. Moreover, non-compliance leads to polypharmacy and withdrawal of previously safe drugs as ineffective. Compliance in the treatment of diabetes with exercise, diet and pills is considered inadequate and worsens over time. However, the data changes for insulin

that exhibits good compliance both in the short and long term. Finally, many studies show that compliance in the treatment of diabetes reduces overall morbidity and mortality, also reducing hospital admissions and health costs. The factors influencing compliance are socio-economic, treatment-related and disease-related factors as well as factors related to patients. The cost of treatment should be considered as an independent, particularly important factor. All the above-mentioned factors should be considered when prescribing, while for elderly patients' simple behavioral interventions are enough to increase compliance. *Ach Iatrike* 2019; 38:51-58.

Key words: Chronic diseases, compliance, complications, diabetes mellitus, elderly, health costs, hospital admission, non adherence

Correspondence: Ioannis Papaioannou, 15 Pavlou Pavlopoulou street, Aroi, Patras 26331, Greece;
Tel.: +30 2610007532, Mobile: +30 6937373288, Fax: +30 2610227684, E-mail: john-pane1984@hotmail.com

Submitted 18-9-2018, revision accepted 3-2-19

Ιωάννης Παπαϊωάννου^{1,2}
Γεωργία Πανταζίδου³
Παναγιώτα Λιναρδάτου²
Ιφιγένεια Κώστογλου-Αθανασίου²
Κωνσταντίνα Σκλάβου²

¹Ορθοπαιδική Κλινική, Γ.Ν. Πατρών

²Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο

³ΩΡΛ Κλινική, Γ.Ν. Πατρών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα μελέτη ανασκόπησης προσδιορίζουμε με σαφήνεια τον ορισμό της συμμόρφωσης στη θεραπεία, καταγράφουμε τους τρόπους αξιολόγησης της συμμόρφωσης, αναλύουμε τους παράγοντες που μπορεί να την επηρεάζουν και αναφέρουμε τις πιθανές συνέπειες της κακής συμμόρφωσης. Παρουσιάζουμε ένα πλαίσιο παρεμβάσεων που πιθανόν να συμβάλλει στη συμμόρφωση, ιδιαίτερα των ηλικιωμένων ασθενών. Επιπλέον γίνεται ειδική αναφορά στις διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις του σακχαρώδη διαβήτη, ενώ επισημαίνεται και η δυσκολία προσαρμογής και επομένως και η συμμόρφωση στην κάθε θεραπεία. Τέλος αναδεικνύεται η αξία της συμμόρφωσης στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη μακροπρόθεσμα. Τα δεδομένα για τη βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση συλλέχθηκαν μέσα από αναζητήσεις στην ιστοσελίδα “Pubmed” και ως λέξεις κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν οι εξής: «compliance in chronic disease treatment, importance of compliance in treatment, factors affecting medication adherence in elderly people, interventions to improve medication adherence, compliance in chronic disease treatment, adherence to diabetes treatment, importance of compliance in treatment of diabetes». Η αναζήτηση περιορίστηκε σε εργασίες στην αγγλική γλώσσα, προτιμήθηκαν άρθρα με ανασκοπήσεις, μεταanalύσεις καθώς και πρόσφατα δημοσιευμένες εργασίες. Εργασίες οι οποίες περιείχαν δεδομένα για ηλικιωμένους ασθενείς επίσης επιλέχθηκαν. Βρέθηκε ότι η κακή συμμόρφωση στη θεραπεία των χρόνιων ασθενών προκαλεί επιδείνωση της νόσου και πιθανή εισαγωγή σε νοσοκομείο και κατ' επέκταση απώλεια της λειτουργικότητας, ιδίως για τους ηλικιωμένους. Επιπλέον η μη συμμόρφωση οδηγεί σε πολυφαρμακία και

Αλληλογραφία:

Ιωάννης Παπαϊωάννου
 Παύλου Παυλοπούλου 15
 Αρόη, 26331 Πάτρα
 Τηλ.: 2610007532, Κινητό: 6937373288
 Fax: 2610227684
 E-mail: john-pane1984@hotmail.com

Υποβλήθηκε 18-9-2018

Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 3-2-2019

απόσυρση προηγούμενως ασφαλών σκευασμάτων ως αναποτελεσματικά. Η συμμόρφωση στη θεραπεία του διαβήτη με άσκηση, δίαιτα και δισκία κρίνεται ανεπαρκής και χειροτερεύει με την πάροδο του χρόνου. Ωστόσο τα δεδομένα αλλάζουν για την ινσουλίνη που παρουσιάζει αρκετά καλή συμμόρφωση τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα. Τέλος, από πολλές μελέτες προκύπτει ότι η συμμόρφωση στη θεραπεία του διαβήτη μειώνει τη συνολική νοσηρότητα και θνησιμότητα, μειώνοντας επίσης την επισκεψιμότητα στα νοσοκομεία και το κόστος της υγείας. Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση είναι κοινωνικο-οικονομικοί, παράγοντες σχετιζόμενοι με τη θεραπεία και την ασθένεια, καθώς και παράγοντες σχετιζόμενοι με τους ασθενείς. Το κόστος της αγωγής πρέπει να λογίζεται ως ανεξάρτητος, ιδιαίτερα σημαντικός παράγοντας. Όλοι οι παραπάνω παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν χορηγείται θεραπεία, ενώ για τους ηλικιωμένους ασθενείς απλές συμπεριφορικές παρεμβάσεις είναι αρκετές να αυξήσουν τη συμμόρφωση. *Αχ Ιατρική 2019, 38:51-58.*

Λέξεις κλειδιά: Επιπλοκές, ηλικιωμένοι, κόστος περίθαλψης, μη συμμόρφωση, νοσηλείες, σακχαρώδης διαβήτης, συμμόρφωση, χρόνιες νόσοι

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Συμμόρφωση είναι ο βαθμός τήρησης των οδηγιών που αφορούν την υγεία του κάθε ασθενούς και αποτελεί προϋπόθεση της σωστής και επαρκούς διαχείρισης κάθε χρόνιας νόσου¹. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) ορίζει τη συμμόρφωση ως «τον βαθμό προσκόλλησης κάθε ατόμου σε μια συγκεκριμένη συμπεριφορά, όπως είναι η λήψη φαρμάκων, η τήρηση μιας συνιστώμενης διατροφής ή μιας θεραπείας ή η πραγματοποίηση αλλαγών στον τρόπο ζωής που αντιστοιχούν στις συμφωνημένες συστάσεις ενός παρόχου υπηρεσιών υγείας». Η συμμόρφωση διασφαλίζει ότι οι ασθενείς λαμβάνουν τα μέγιστα οφέλη από τις συνταγογραφούμενες ιατρικές θεραπείες και είναι ζωτικής σημασίας στην ασφάλεια των ασθενών, στην ποιότητα της ζωής τους (QoL), στην καλή εξέλιξη των ασθενειών και στη μείωση της θνησιμότητας και του κινδύνου νοσηλείας (νοσηρότητα). Επιπλέον, η συμμόρφωση συνδέεται άμεσα με την αποτελεσματικότητα των συστημάτων υγείας και

το κόστος της δαπάνης για την υγεία². Σύμφωνα με το Medication Compliance and Persistence Special Interest Group (MCPSIG) της διεθνούς εταιρείας της Φαρμακο-οικονομίας έχουν προταθεί συγκεκριμένοι ορισμοί της συμμόρφωσης και της προσκόλλησης στη θεραπεία. Έτσι συμμόρφωση είναι το ποσοστό των χαπιών (μιλώντας για φάρμακα) που ελήφθησαν σε σχέση με το αριθμό των χαπιών που θα έπρεπε να είχε πάρει ο ασθενής αν ακολουθούσε κατά γράμμα τις οδηγίες του ιατρού, ενώ η προσκόλληση αναφέρεται στη χρονική διάρκεια λήψης της αγωγής³. Ένας συνήθης τρόπος μέτρησης της συμμόρφωσης είναι ο υπολογισμός των ημερών επαρκούς παροχής του φαρμάκου διά των συνολικών ημερών (Medication Possession Ratio). Δηλαδή εάν ένας ασθενής λαμβάνει το αντιυπερτασικό του καθημερινά για 90 ημέρες και λησμονεί να το λάβει για τις επόμενες 10 τότε έχει ποσοστό συμμόρφωσης $90/100 = 90\%$ ⁴. Άλλες μέθοδοι μέτρησης της συμμόρφωσης είναι οι αναφορές των ασθενών, οι αναφορές των ιατρών και

οι αντικειμενικές μετρήσεις όπως π.χ. η μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης για τους ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη κ.λπ.⁵. Τα ερωτηματολόγια έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση της συμμόρφωσης και μπορεί να είναι ειδικά για την κάθε νόσο ή πιο γενικά, όπως το Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ), το οποίο είναι απλό, γρήγορο, εύκολο και αφορά τη συμμόρφωση στη φαρμακευτική θεραπεία γενικά⁶. Ωστόσο, μια πιο αντικειμενική μέτρηση της συμμόρφωσης είναι το Medication Event Monitoring System, ([MEMS], Aprex Corp., Fremont, Calif.). Το σύστημα αυτό λειτουργεί ως εξής: κάθε ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται δισκία της θεραπείας του στο ειδικό μπουκαλάκι, το οποίο έχει ανιχνευτή και καταγράφει την κάθε φορά που το μπουκάλι ανοίχτηκε⁵. Σκοπός αυτής της σύντομης βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να τονίσει την αξία της συμμόρφωσης στη διαχείριση των χρόνιων ασθενειών καθώς και τις επιπτώσεις της μη συμμόρφωσης. Επιπλέον, παραθέτουμε παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και στους ηλικιωμένους, ενώ προτείνουμε τρόπους παρέμβασης με στόχο την αύξηση του επιπέδου συμμόρφωσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Η χρόνια ασθένεια είναι μια κατάσταση που απαιτεί συμμόρφωση στη θεραπεία για την αντιμετώπιση της, ενώ η ανεπαρκής διαχείριση μπορεί να επιδεινώσει την υπάρχουσα σταθερή κατάσταση. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας η μη συμμόρφωση στη μακροχρόνια θεραπεία για καταστάσεις όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί συχνό πρόβλημα, το οποίο οδηγεί σε μείωση της ευεργετικής δράσης της συνιστώμενης θεραπείας και σε σοβαρές οικονομικές συνέπειες, όπως είναι η σπατάλη χρόνου, η εξάντληση των επαγγελματιών υγείας, η σπατάλη χρημάτων, η μη σωστή θεραπεία ή η υποτροπή και έξαρση της νόσου καθώς και η εξάντληση των φροντιστών. Οι χρόνιες νόσοι αποτελούν την πρώτη αιτία θνητότητας παγκοσμίως και ευθύνονται για το 60% όλων των θανάτων παγκοσμίως¹.

Η σημασία της συμμόρφωσης είναι θεμελιώδης στην καλή πορεία μιας χρόνιας νόσου, ενώ μέσα από

μελέτες φαίνεται ότι μειώνεται η νοσηρότητα και η θνητότητα. Επιπλέον, η μη συμμόρφωση σχετίζεται με οικονομική αιμορραγία του συστήματος υγείας καθώς επίσης και σπατάλη χρόνου για το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό των νοσοκομείων, μείωση της λειτουργικότητας και της ευεξίας των πασχόντων και εξάντληση των φροντιστών τους. Η συμμόρφωση είναι περίπλοκη έννοια και για την επίτευξή της πρέπει να στοχεύουμε πολυπαραγοντικά¹. Επιπλέον η μέτρηση της συμμόρφωσης δεν είναι ίδια για την κάθε μελέτη, οι πληθυσμοί που μελετώνται έχουν ετερογένεια και διαφορετικές κοινωνικο-οικονομικές συνιστώσες και αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν μελετάμε τέτοιες εργασίες. Επίσης, το πρόβλημα φαίνεται να είναι μεγαλύτερο απ' ό,τι παρουσιάζεται στις μελέτες, μιας και αυτές μελετούν κατά κύριο λόγο τη δευτερογενή συμμόρφωση, ενώ η πρωτογενής συμμόρφωση ή μη φαίνεται να μην λαμβάνεται υπόψη⁷. Οι σημαντικότεροι παράγοντες κακής συμμόρφωσης είναι η ηλικία, οι κοινωνικοί και οικονομικοί παράγοντες, το μορφωτικό επίπεδο, η έλλειψη κατανόησης των πλεονεκτημάτων της σωστής μακροχρόνιας θεραπείας, η πολυπλοκότητα της χορηγούμενης θεραπείας, το κόστος της θεραπείας καθώς και οι πεποιθήσεις και οι εμμονές των ασθενών σχετικά με τη χορηγούμενη αγωγή. Επιπλέον, η κακή επικοινωνία μεταξύ ιατρού και ασθενή αποτελεί ξεχωριστό παράγοντα κακής συμμόρφωσης, ενώ ανεπιθύμητα γεγονότα όπως η αύξηση του σωματικού βάρους, τα επεισόδια υπογλυκαιμίας ή υπότασης για παράδειγμα και η αδυναμία των ιατρών να προσαρμόσουν το θεραπευτικό σχήμα στις ανάγκες των ασθενών, μπορούν εύκολα να επηρεάσουν τη συμμόρφωση των ασθενών τους.

Πιο αναλυτικά, οι παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση χωρίζονται στις εξής κατηγορίες: κοινωνικοοικονομικούς, σε παράγοντες σχετιζόμενους με τη θεραπεία και την ασθένεια, καθώς και σε παράγοντες σχετιζόμενους με τους ασθενείς. Στους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες συγκαταλέγονται το μορφωτικό επίπεδο, η εργασιακή απασχόληση, η εθνότητα, η οικονομική κατάσταση, η οικογενειακή κατάσταση και η κοινωνική υποστήριξη. Οι παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία αφορούν τη διάρκεια της θεραπείας, τη συχνότητα λήψης της

αγωγής, ο αριθμός των δισκίων που πρέπει να λαμβάνονται καθημερινά, οι επιπρόσθετες θεραπείες και η λήψη φαρμάκων κατά τα γεύματα. Ο κύριος παράγοντας που σχετίζεται με την ασθένεια είναι η διάρκεια της θεραπείας, ενώ ως ανεξάρτητος παράγοντας λογίζεται το κόστος της αγωγής. Τέλος, οι παράγοντες που διαφοροποιούνται μεταξύ των ασθενών είναι η ηλικία, το φύλο και η συννοσηρότητα που διαχωρίζεται σε σωματική και πνευματική ή γνωστική. Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση η τριτοβάθμια εκπαίδευση και η εργασία φαίνεται να επιδρούν θετικά στη συμμόρφωση, ενώ οι εθνικές μειονότητες και το υψηλό κόστος της αγωγής έχουν αρνητική επίδραση στη συμμόρφωση. Αντίθετα, η οικονομική κατάσταση, η οικογενειακή κατάσταση και οι παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία δεν φαίνεται να επηρεάζουν τη συμμόρφωση. Η πολυπλοκότητα της θεραπείας επηρεάζει αρνητικά τη συμμόρφωση, ενώ η μέση ηλικία των ασθενών σχετίζεται θετικά με τη συμμόρφωση. Η ψυχική συννοσηρότητα επηρέασε αρνητικά τη συμμόρφωση σε μια ανασκόπηση. Ωστόσο, οι περισσότεροι παράγοντες έδειξαν ετερογενή αποτελέσματα, ενώ οι παράγοντες με συνεπή επίδραση στη συμμόρφωση ήταν η ανεργία, το υψηλό κόστος της θεραπείας και το γεγονός ο ασθενής να ανήκει σε μια εθνική μειονότητα⁸. Σε μια ανασκόπηση που αφορά μόνο τους ηλικιωμένους ασθενείς, διαπιστώθηκε ότι η συμμόρφωση σ' αυτή την ηλικιακή συνδέεται στενά με το επίπεδο εκπαίδευσης, τη συννοσηρότητα, τη συχνότητα λήψης της αγωγής, την ικανοποίηση που αισθάνονται με την παροχή συμβουλών και οδηγιών για τη χρήση και την ασφάλεια του φαρμάκου⁹.

Η μη συμμόρφωση στη θεραπεία των χρόνιων νοσημάτων αποτελεί μείζον ζήτημα των συστημάτων υγείας παγκοσμίως και υπολογίζεται ότι 5-11% των επισκέψεων στα νοσοκομεία αφορούν σε περιστατικά κακής συμμόρφωσης στη χρόνια φαρμακευτική αγωγή. Οι εισαγωγές των ασθενών αυτών στα νοσοκομεία είναι ιδιαίτερα επιβαρυντικές για τους ίδιους και τις οικογένειές τους και οι ασθενείς γίνονται λιγότερο λειτουργικοί και περισσότερο «ευάλωτοι». Το κόστος της κακής συμμόρφωσης στη θεραπεία έχει υπολογιστεί στα 100 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως¹. Η μη συμμόρφωση των ασθενών που λαμβάνουν

χρόνια θεραπεία έχει υπολογιστεί στο 60%, ενώ μια μετανάλυση που αφορούσε ηλικιωμένους εξωτερικούς ασθενείς ανέδειξε μη συμμόρφωση που έφτανε μεταξύ 29-59% σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα¹⁰. Οι ηλικιωμένοι άνω των 75 ετών βρέθηκαν να έχουν τη χειρότερη συμμόρφωση, πιθανότατα λόγω των γνωστικών διαταραχών τους, ενώ αντίθετα οι ασθενείς μεταξύ 60 και 70 ετών παρουσιάζουν τα υψηλότερα επίπεδα συμμόρφωσης¹¹. Η μη συμμόρφωση στη θεραπεία πέρα από την επιδείνωση μιας χρόνιας ή οξείας νόσου, οδηγεί στη διακοπή ενός σκευάσματος που μέχρι τότε δεν παρουσίασε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια στον συγκεκριμένο ασθενή, καθώς θεωρείται από τους θεράποντες ως αναποτελεσματικό. Αυτό οδηγεί στην αλλαγή της θεραπείας που μπορεί να προκαλέσει κάποια παρενέργεια, ενώ συχνά προστίθεται κάποιο φάρμακο οδηγώντας στην πολυφαρμακία και στις δυσμενείς συνέπειές της, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Η επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη αυξάνεται ραγδαία παγκοσμίως καθιστώντας τη νόσο αυτή σημαντική απειλή της δημόσιας υγείας. Ενδεικτικά αναφέρεται πως το 2030, 552 εκατομμύρια άνθρωποι αναμένεται να νοσούν από σακχαρώδη διαβήτη. Οι ασθενείς αυτοί αρχικά ενθαρρύνονται ώστε να υιοθετήσουν έναν υγιεινό τρόπο ζωής με σωστή διατροφή και άσκηση. Στη συνέχεια για τον γλυκαιμικό έλεγχο χορηγούνται ένα ή περισσότερα αντιδιαβητικά δισκία και τελικά καταλήγουν στην ενέσιμη θεραπεία με ινσουλίνη⁷. Παρότι υπάρχει σημαντική επιστημονική απόδειξη πως η αλλαγή του τρόπου ζωής παίζει θεμελιώδη ρόλο στη ρύθμιση του σακχάρου η συμμόρφωση είναι σε γενικές γραμμές φτωχή¹². Όσον αφορά τα προγράμματα άσκησης η μακροχρόνια συμμόρφωση φτάνει μεταξύ 10 και 80%. Ως σημαντικότεροι ανασταλτικοί παράγοντες βρέθηκαν να είναι η έλλειψη κινήτρου και τα προβλήματα της φυσικής κατάστασης του ασθενούς. Σχετικά με τη διατροφή οι ασθενείς εξέφρασαν δυσανεξία στην προετοιμασία γευμάτων βάση διαιτολογίου, ενώ ο κύριος ανασταλτικός παράγοντας ήταν η κοινωνική επιρροή του ασθενούς¹³. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν περιόδους απώλειας βάρους, αλλά και υποτροπές της παχυσαρκίας και για το λόγο αυτό χρειάζεται συνεχής και διαρκούς ενθάρρυνση

για μείωση του δείκτη μάζας σώματος καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Παρόλο που έχει διατυπωθεί πως υπάρχει μια σοβαρή συσχέτιση μεταξύ συμμόρφωσης στη λήψη των αντιδιαβητικών δισκίων και των τιμών της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (δηλαδή για 10% επιπλέον συμμόρφωση έχουμε μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά 0,1%)¹⁴, η προσκόλληση στην από του στόματος θεραπεία παραμένει χαμηλή. Η συμμόρφωση αυτών που βρίσκονται σε θεραπεία με αντιδιαβητικά δισκία για 6-24 μήνες υπολογίζεται μεταξύ 36-93%, ενώ φτάνει μόνο το 39,6% για αυτούς που ακολουθούν τη θεραπεία για 24 ή παραπάνω μήνες. Ωστόσο, σε μια αναδρομική μελέτη 2.741 ασθενών βρέθηκε ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που μόλις αρχίζουν τη θεραπεία με δισκία εμφανίζουν συνολική συμμόρφωση 81%¹⁴. Τα δεδομένα για τη συμμόρφωση στην ινσουλinoθεραπεία διαφέρουν σε σχέση με αυτά της χρήσης αντιδιαβητικών δισκίων. Σε αναδρομικές μελέτες βρέθηκαν παρόμοια ποσοστά συμμόρφωσης τόσο για αυτούς που ξεκίνησαν πρόσφατα τη θεραπεία, όσο και για αυτούς που λαμβάνουν ινσουλίνη σε χρόνια βάση. Σύμφωνα με μελέτη 1.099 ατόμων η συμμόρφωση στην ινσουλίνη υπολογίζεται στο 71%¹⁵. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν την ινσουλίνη ως μονοθεραπεία παρουσιάζουν πολύ μεγαλύτερη συμμόρφωση σε σχέση με αυτούς που λαμβάνουν συνδυασμό ινσουλίνης και αντιδιαβητικών δισκίων.

Η σημασία της συμμόρφωσης στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη μακροπρόθεσμα είναι προφανής, αφού η κακή συμμόρφωση σχετίζεται με πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο, κάτι το οποίο οδηγεί στις γνωστές οδυνηρές επιπλοκές της νόσου που περιλαμβάνουν τη μικροαγγειοπάθεια, τη μακροαγγειοπάθεια καθώς και τη διαταραχή μεταβολισμού των λιπιδίων. Σε αναδρομική μελέτη 11.532 ασθενών η κακή συμμόρφωση στη θεραπεία οδήγησε σε αύξηση των τιμών της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, της αρτηριακής πίεσης και της κακής χοληστερόλης (LDL). Οι ασθενείς της παραπάνω μελέτης που είχαν πτωχή συμμόρφωση στη θεραπεία εμφάνισαν σημαντική αύξηση των ποσοστών εισαγωγής τους στο νοσοκομείο (νοσηρότητα) και της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες σε σχέση με αυτούς που είχαν επαρκή και

καλή συμμόρφωση¹⁶. Σύμφωνα με μια άλλη μεγάλη μελέτη που αναδεικνύει τη σημασία της συμμόρφωσης στην αντιδιαβητική αγωγή μακροπρόθεσμα, η μη συμμόρφωση στην ινσουλinoθεραπεία μετά από 30 μήνες παρακολούθηση 15.984 ασθενών αποδείχθηκε ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αυξημένη θνησιμότητα από όλες τις πιθανές αιτίες¹⁷.

Τα μέτρα και οι παρεμβάσεις που μπορούν να αυξήσουν δραματικά τη συμμόρφωση πρέπει να είναι πολυδιάστατα και να περιλαμβάνουν τις γνωσιακές, συμπεριφορικές και συναισθηματικές συνιστώσες του κάθε ασθενή¹. Επιπλέον οι θεράποντες θα πρέπει να απλοποιούν την αγωγή, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς, και να επικοινωνούν καλύτερα και συχνότερα με τους ασθενείς τους, ενώ σωστό είναι να λαμβάνουν υπόψη τους την οικονομική κατάσταση των ασθενών και αναλόγως να συνταγογραφούν⁷.

Σε πρόσφατη μετανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών αναφέρθηκε η αξία των στρατηγικών συμπεριφοράς για την αύξηση της συμμόρφωσης, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Για παράδειγμα παρεμβάσεις, που προκαλούν μείωση των δόσεων, η χρήση ειδικής συσκευασίας και η προτροπή των ασθενών να λαμβάνουν τη θεραπεία τους είναι πολύ αποδοτικές. Η προτροπή για τη λήψη της αγωγής μπορεί να γίνει με φωνητικές συσκευές, οι οποίες υπενθυμίζουν τη σωστή αγωγή στον κατάλληλο χρόνο. Οι παρεμβάσεις μπορούν να περιλαμβάνουν και αυτοαξιολόγηση των ασθενών εφόσον αυτό είναι εφικτό, όπως για παράδειγμα η μέτρηση του σακχάρου ή της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με διαβήτη ή υπέρταση αντίστοιχα. Επιπλέον για κάθε νέο σκεύασμα που προστίθεται στη θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να παρέχεται η απαραίτητη εκπαίδευση, ενώ υπενθυμίσεις τήρησης της αγωγής θα πρέπει να γίνεται επίσης από τους οικογενειακούς ιατρούς ή από τις αρμόδιες νοσηλεύτριες των κλινικών όπου οι συγκεκριμένοι ασθενείς εξετάζονται και παρακολουθούνται. Η εκπαίδευση των ασθενών θα πρέπει να περιλαμβάνει όσο το δυνατόν λιγότερες λεκτικές οδηγίες και κυρίως γραπτές επισημάνσεις στις οποίες μπορεί να ανατρέξει τόσο ο ίδιος, όσο και οι οικείοι του. Οι παρεμβάσεις αυτές έχουν σαφώς μεγαλύτερο αντίκτυπο όταν χρησιμοποιούνται για ασθενείς που λαμβάνουν περισσότερα από τρία διαφορετικά φαρμακευτικά σκευάσματα¹⁸.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μέσα από την παραπάνω σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση γίνεται εύκολα αντιληπτό πως η μη συμμόρφωση στην προτεινόμενη θεραπεία αποτελεί σοβαρό ζήτημα της δημόσιας υγείας με καταστροφικές ατομικές και κοινωνικοοικονομικές συνέπειες. Μελέτες έχουν δείξει εξάλλου, πως η μη συμμόρφωση αποτελεί ανεξάρτητο επιβαρυντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνησιμότητας^{16,17}. Οι σημαντικότεροι παράγοντες κακής συμμόρφωσης είναι η ηλικία, οι κοινωνικοί και οικονομικοί παράγοντες, το μορφωτικό επίπεδο, η έλλειψη κατανόησης των πλεονεκτημάτων της σωστής μακροχρόνιας θεραπείας, η πολυπλοκότητα της χορηγούμενης θεραπείας, το κόστος της θεραπείας καθώς και οι πεποιθήσεις και οι εμμονές των ασθενών σχετικά με τη χορηγούμενη αγωγή. Επιπλέον, η κακή επικοινωνία μεταξύ ιατρού και ασθενή αποτελεί ξεχωριστό παράγοντα κακής συμμόρφωσης⁷, ενώ ανεπιθύμητα γεγονότα όπως η αύξηση του σωματικού βάρους, τα επεισόδια υπογλυκαιμίας και η αδυναμία των ιατρών να προσαρμόσουν το θεραπευτικό σχήμα στις ανάγκες των ασθενών, μπορούν εύκολα να επηρεάσουν τη συμμόρφωση των ασθενών τους. Τα μέτρα και οι παρεμβάσεις που μπορούν να αυξήσουν δραματικά τη συμμόρφωση πρέπει να είναι πολυδιάστατα και να περιλαμβάνουν τις γνωσιακές, συμπεριφορικές και συναισθηματικές συνιστώσες του κάθε ασθενή¹. Οι κλινικοί ιατροί που συστήνουν θεραπείες θα πρέπει να γνωρίζουν όλους τους παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση στη θεραπεία και να τους λαμβάνουν υπόψη όταν χορηγούν τη θεραπεία. Μιλώντας για τους ηλικιωμένους φαίνεται πως απλές πρακτικές, όπως η χορήγηση γραπτών οδηγιών, η εκπαίδευση των ασθενών για τη νόσο τους και τους στόχους που θέλουμε να επιτύχουμε, οι τροποποιήσεις στη δοσολογία, η οργάνωση μιας στρατηγικής υπενθύμισης της αγωγής, ιδιαίτερα σε αυτούς που παρουσιάζουν γνωστικά ελλείμματα και η επιλογή σκευασμάτων χωρίς μεγάλη οικονομική επιβάρυνση μπορούν να αυξήσουν σημαντικά το επίπεδο συμμόρφωσης σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Τέλος για κάθε νέο σκεύασμα που προστίθεται στη θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να παρέχεται η απαραίτητη εκπαίδευση, ενώ υπενθυμίσεις τήρησης της αγωγής θα πρέπει να γίνε-

ται από τους οικογενειακούς ιατρούς ή από αρμόδιες νοσηλεύτριες των κλινικών όπου οι συγκεκριμένοι ασθενείς εξετάζονται και παρακολουθούνται.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

FUNDING

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

REFERENCES

1. Dunbar-Jacob J, Mortimer-Stephens MK. Treatment adherence in chronic disease. *J Clin Epidemiol* [Internet] 2001;54(Suppl 1):S57-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11750211>
2. Sabate E & WHO. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization 2003.
3. Pharmacoeconomics IS for, (ISPOR) & OR. ISPOR Medication Compliance and Persistence Special Interest Group (MCP): Accomplishments 2007.
4. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol* [Internet] 1997;50:105-116. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9048695>
5. Diaz E, Levine HB, Sullivan MC, et al. Use of the Medication Event Monitoring System to estimate medication compliance in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* [Internet] 2001;26:325-329. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590972>
6. Alikari V, Matziou V, Tsironi M, et al. A Modified Version of the Greek Simplified Medication Adherence Questionnaire for Hemodialysis Patients. *Heal Psychol Res* [Internet] 2017;5:6647. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28603780>
7. García-Pérez L-E, Alvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther* [Internet] 2013;4:175-194. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23990497>
8. Mathes T, Jaschinski T, Pieper D. Adherence influ-

- encing factors – a systematic review of systematic reviews. *Arch Public Heal* [Internet] 2014;72:37. Available from: <http://archpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/2049-3258-72-37>
9. Jin H, Kim Y, Rhie S. Factors affecting medication adherence in elderly people. *Patient Prefer Adherence* [Internet] 2016;10:2117–2125. Available from: <https://www.dovepress.com/factors-affecting-medication-adherence-in-elderly-people-peer-reviewed-article-PPA>
 10. Stewart RB, Caranasos GJ. Medication compliance in the elderly. *Med Clin North Am* [Internet] 1989;73:1551–1563. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2682077>
 11. Park DC, Willis SL, Morrow D, Diehl M, Gaines CL. Cognitive Function and Medication Usage in Older Adults. *J Appl Gerontol* [Internet] 1994;13:39–57. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/073346489401300104>
 12. King DE, Mainous AG, Carnemolla M, Everett CJ. Adherence to healthy lifestyle habits in US adults, 1988-2006. *Am J Med* [Internet] 2009;122:528–534. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19486715>
 13. Shultz JA, Sprague MA, Branen LJ, Lambeth S. A comparison of views of individuals with type 2 diabetes mellitus and diabetes educators about barriers to diet and exercise. *J Health Commun* [Internet] 6:99–115. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405082>
 14. Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, Wong KS. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am J Manag Care* [Internet] 2008;14:71–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18269302>
 15. Donnelly LA, Morris AD, Evans JMM, DARTS/MEMO collaboration. Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *QJM* [Internet] 2007;100:345–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17504861>
 16. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* [Internet] 2006;166:1836–1841. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17000939>
 17. Currie CJ, Peyrot M, Morgan CL, et al. The impact of treatment noncompliance on mortality in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet] 2012;35:1279–1284. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511257>
 18. Conn VS, Hafdahl AR, Cooper PS, Ruppar TM, Mehr DR, Russell CL. Interventions to improve medication adherence among older adults: meta-analysis of adherence outcomes among randomized controlled trials. *Gerontologist* [Internet] 2009;49:447–462. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19460887>

Βραχεία Ανασκόπηση
Short Review

Η Σημασία της Συμμόρφωσης στη Θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη

The Importance of Adherence to Treatment in Diabetes Mellitus

ABSTRACT

The Importance of Adherence to Treatment in Diabetes Mellitus

Dimitrios Bakas

Ophthalmology Department, General Hospital of Kastoria, Greece and the Postgraduate Program
“Aging and Chronic Diseases Management”, Hellenic Open University-University of Thessaly, Greece

*Adherence is defined according to the World Health Organization (W.H.O.) as “the extent to which a person’s behavior - taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes - corresponds with agreed recommendations from a health care provider”. Adherence of patients with chronic illness is necessary for the optimal treatment of the disease. The factors that may affect it are grouped into three categories: patient-related, health-related and extrinsic parameters. Adherence is a complex disease that affects many organs and requires multiple therapeutic interventions and preventative strategies to prevent long-term complications. of the diabetic patient to the treatment prevents or at least delays the appearance of long-term complications, improves the economic indicators and improves both psychological well-being and physical functioning and performance. Effective interventions are needed to improve adherence and cooperation between patients, care services and health providers. **Ach Iatrike 2019; 38:59-63.***

Key words: Adherence, diabetes mellitus, optimal adherence treatment, chronic diseases

Correspondence: Dimitrios Bakas, Vasileiou Doikou Street, Chloi, 52100 Kastoria, Greece,
Tel.: +30 6973578682, E-mail: mitsos205@gmail.com

Submitted 19-2-2019, revision accepted 30-7-2019

Δημήτριος Μπάκας

Οφθαλμολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Καστοριάς
και Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Διαχείριση γήρανσης και χρόνιων νοσημάτων»,
Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο -
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αλληλογραφία:
Δημήτριος Μπάκας
Οδός Βασιλείου Δόικου, Περιοχή Χλόη,
52100 Καστοριά
Τηλ.: 6973578682
E-mail: mitsos205@gmail.com

Υποβλήθηκε 19-2-2019
Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 30-7-2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συμμόρφωση ορίζεται σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.) ως «ο βαθμός στον οποίο η συμπεριφορά ενός ατόμου - η λήψη φαρμάκων, η τήρηση μιας δίαιτας, και/ή η εκτέλεση αλλαγών στον τρόπο ζωής - αντιστοιχεί σε συμφωνημένες συστάσεις από έναν πάροχο υγειονομικής περίθαλψης». Η συμμόρφωση των ασθενών στις θεραπείες των χρόνιων νοσημάτων είναι εκ των ων ουκ άνευ για τη βέλτιστη αντιμετώπιση της ασθένειας. Οι παράγοντες που μπορεί να την επηρεάσουν κατατάσσονται σχηματικά σε 3 κατηγορίες: οι σχετιζόμενοι με τον ασθενή, οι σχετιζόμενοι με τον πάροχο υγείας και οι εξωγενείς παράμετροι. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια περίπλοκη ασθένεια που επηρεάζει πολλά όργανα και απαιτεί πολλαπλές θεραπευτικές παρεμβάσεις και προληπτικές στρατηγικές για την πρόληψη μακροπρόθεσμων επιπλοκών. Η ορθή συμμόρφωση του διαβητικού ασθενούς στη θεραπεία αποτρέπει ή τουλάχιστον αναβάλλει την εμφάνιση μακροχρόνιων επιπλοκών, βελτιώνει τους οικονομικούς δείκτες και βελτιώνει τόσο την ψυχολογική ευεξία όσο και τη φυσική λειτουργικότητα και απόδοση. Απαιτούνται αποτελεσματικές παρεμβάσεις για τη βελτίωση της συμμόρφωσης και συνεργασία μεταξύ ασθενών, φροντιστών και παρόχων υγείας. *Αχ Ιατρική 2019, 38:59-63.*

Λέξεις κλειδιά: Θεραπεία, σακχαρώδης διαβήτης, συμμόρφωση, χρόνια νοσήματα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συμμόρφωση των ασθενών προς τις θεραπευτικές συστάσεις των επαγγελματιών υγείας αποτελεί ουσιώδη παράγοντα για την επιτυχή έκβαση της θεραπευτικής παρέμβασης, ειδικά σε μακροχρόνιες παρεμβάσεις για χρόνιες παθήσεις. Υπολογίζεται ότι το ποσοστό της μη συμμόρφωσης των ασθενών ανέρχεται στις ανεπτυγμένες χώρες στο 50%, ενώ σε λιγότερο ανεπτυγμένες οικονομικά χώρες θεωρείται ότι το ποσοστό είναι ακόμη μεγαλύτερο. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας θεωρεί ότι «Η αύξηση της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων συμμόρφωσης μπορεί να έχει μεγαλύτερο αντίκτυπο στην υγεία του πληθυσμού από οποιαδήποτε βελτίωση στις εξειδικευμένες ιατρικές θεραπείες»¹.

Στην αγγλόφωνη βιβλιογραφία χρησιμοποιούνται εναλλακτικά δύο όροι για τη συμμόρφωση: ο όρος «adherence», η έννοια του οποίου αποδίδεται ως «ο βαθμός στον οποίο η συμπεριφορά ενός ατόμου - η λήψη φαρμάκων, η τήρηση μιας δίαιτας, και/ή η εκτέλεση αλλαγών στον τρόπο ζωής - αντιστοιχεί σε συμφωνημένες συστάσεις από έναν πάροχο υγειονομικής περίθαλψης» και ο όρος «compliance», που ορίζεται ως «ο βαθμός στον οποίο η συμπεριφορά των ασθενών (συμπεριλαμβανομένης της λήψης φαρμάκων) συμπίπτει με την ιατρική ή υγειονομική συμβουλή». Οι όροι θεωρούνται σχεδόν ταυτόσημοι, προτιμάται όμως η χρήση του όρου «adherence», διότι ο όρος «compliance» υπονοεί μια παθητική αποδοχή των ιατρικών οδηγιών από μέρους του ασθενή².

ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η συμμόρφωση των ασθενών στις θεραπείες των χρόνιων νοσημάτων είναι εκ των ων ουκ άνευ για την βέλτιστη αντιμετώπιση της ασθένειας. Η έλλειψη συμμόρφωσης έχει σαν αποτέλεσμα πλημμελή αντιμετώπιση της πάθησης (αναζωπύρωση νόσου, φαρμακευτικές παρενέργειες, αυξημένη επίπτωση επιπλοκών, αυξημένες νοσηλείες, αυξημένη ψυχολογική επιβάρυνση των ασθενών και των φροντιστών τους), μειωμένη ποιότητα ζωής για τους ασθενείς και αυξημένο οικονομικό κόστος για την υγεία¹⁻³.

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τη συμμόρφωση των ασθενών. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να καταταχθούν σχηματικά σε 3 μεγάλες κατηγορίες: οι σχετιζόμενοι με τον ασθενή, οι σχετιζόμενοι με τον πάροχο υγείας και οι εξωτερικές παράμετροι.

Οι σχετικοί με τον ασθενή είναι:

- δημογραφικοί (ηλικία, φύλο, οικογενειακή κατάσταση)
- συμπεριφορικοί (επίπεδο νοητικής-γνωστικής λειτουργικότητας, άγχος, συναισθηματική κατάσταση π.χ. κατάθλιψη, κατάχρηση ουσιών π.χ. αλκοόλ)
- κοινωνικο-οικονομικοί (επίπεδο εκπαίδευσης, οικονομική κατάσταση, επίπεδο διαβίωσης, δίκτυα κοινωνικών σχέσεων, πολιτιστικό υπόβαθρο, κοινωνικές αντιλήψεις και προκαταλήψεις, θρησκευτικές πεποιθήσεις).

Οι σχετικοί με τον πάροχο υγείας αναφέρονται στα εξής:

- επικοινωνιακότητα του παρόχου
- διαπροσωπική σχέση με τον ασθενή
- γνώση και κατάρτιση για τη διαχείριση χρόνιων ασθενειών
- έλλειψη κινήτρων για ανατροφοδότηση σχετικά με τις επιδόσεις του ασθενούς
- έλλειψη χρόνου διαβούλευσης με τον ασθενή
- καταπόνηση παρόχων υγείας
- έλλειψη γνώσης σχετικά με τη συμμόρφωση και την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων για τη βελτίωσή της.

Οι εξωγενείς παράγοντες αναφέρονται:

- στη φύση της ασθένειας (χρονιότητα, βαρύτητα, εξέλιξη, ανταπόκριση στη θεραπεία, ύπαρξη συννοσηροτήτων)

- τη θεραπευτική παρέμβαση (διάρκεια, πολυπλοκότητα, προηγούμενες αποτυχίες θεραπείας, συχνές αλλαγές στη θεραπεία, αμεσότητα των ευεργετικών επιδράσεων, παρενέργειες)
- συστημικούς εξωτερικούς παράγοντες (κοινωνική ασφάλιση, κόστος θεραπείας, ευκολία πρόσβασης σε υπηρεσίες υγείας)^{1,3}.

ΔΥΣΚΟΛΙΑ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΔ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μικροαγγειακών επιπλοκών (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια) και μακροαγγειακών επιπλοκών (ισχαιμική καρδιακή νόσος, περιφερική αγγειακή νόσος και εγκεφαλικό επεισόδιο). Είναι μια περίπλοκη ασθένεια που επηρεάζει πολλά όργανα και απαιτεί πολλαπλές θεραπευτικές παρεμβάσεις και προληπτικές στρατηγικές για την πρόληψη μακροπρόθεσμων επιπτώσεων (δίαιτα, άσκηση, φαρμακευτική αγωγή με από του στόματος δισκία ή ενέσεις, αυτοαξιολόγηση με καθημερινές μετρήσεις του σακχάρου, τακτικές επισκέψεις σε διαβητολόγο, οφθαλμίατρο, νεφρολόγο, καρδιολόγο)⁴. Επομένως τα ανωτέρω αναφερθέντα εμπόδια στη συμμόρφωση των ασθενών έχουν πλήρη εφαρμογή, υπάρχουν όμως και εγγενή στη φύση της νόσου εμπόδια.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I εμφανίζεται στην παιδική ηλικία και χρήζει ενέσεων ινσουλίνης. Τα παιδιά είναι μια ειδική κατηγορία ασθενών, καθώς λόγω ηλικίας αδυνατούν να αντιληφθούν τη σημασία της πάθησης και την ανάγκη για καθημερινή τακτική θεραπεία και προσαρμογή του τρόπου ζωής. Από την άλλη, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II εμφανίζεται κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα, στα οποία η συνύπαρξη άλλων παθήσεων, πολυφαρμακίας, μειωμένης νοητικής και φυσικής λειτουργικότητας δυσχεραίνει την πλήρη συμμόρφωση του ασθενούς^{1,4-6}.

Επίσης η θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη είναι πολύπλευρη. Δεν είναι σπάνιο φαινόμενο οι ασθενείς να παραμελούν τις μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις (δίαιτα, άσκηση) και να δίνουν το βάρος της προσοχής τους στο φαρμακευτικό έλεγχο της υπεργλυκαιμίας. Άλλωστε σε ηλικιωμένους ασθενείς ο σακχαρώδης διαβήτης πολύ συχνά εμφανίζεται στα γενικότερα

πλαίσια του μεταβολικού συνδρόμου (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία) όπου η ανάγκη για επιπρόσθετα θεραπευτικά μέτρα δημιουργεί ένα πολύπλοκο συνολικό θεραπευτικό σχήμα που οι ασθενείς αδυνατούν να τηρήσουν πάντοτε πιστά^{1,7}.

Σημαντική παράμετρο αποτελεί και η φύση της νόσου: ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια νόσος και οι παρεμβάσεις έχουν ως στόχο κατά κύριο λόγο την αποφυγή ή την καθυστέρηση εμφάνισης επιπλοκών. Επομένως η απουσία άμεσου ορατού θεραπευτικού αποτελέσματος από τον ασθενή μπορεί να αποτελέσει ανασταλτικό παράγοντα για την ορθή συμμόρφωση στις θεραπευτικές πρακτικές^{1,5,7}.

ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΔ

Η ορθή συμμόρφωση του διαβητικού ασθενούς στη θεραπεία έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε τρεις βασικούς τομείς. Κατά πρώτον, αποτρέπει ή τουλάχιστον αναβάλλει την εμφάνιση μακροχρόνιων επιπλοκών, βελτιώνοντας όλους τους δείκτες νοσηρότητας και θνησιμότητας και αυξάνοντας την επιβίωση.

Κατά δεύτερον, βελτιώνει τους οικονομικούς δείκτες, τόσο για τον ασθενή όσο και για τις επίσημες δομές παροχής υγείας, καθώς αποφεύγονται περιττά έξοδα λόγω μη αναγκαίων νοσηλειών, επισκέψεων σε επαγγελματίες υγείας, τροποποιήσεων της φαρμακευτικής αγωγής ενώ και η ενημέρωση των ασθενών για την αποτελεσματικότητα και χρησιμότητα των μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων (δίαιτα, άσκηση) μειώνει την ανάγκη για επιπλέον φαρμακευτική αγωγή.

Τρίτον και πλέον σημαντικό, η συμμόρφωση στη θεραπεία έχει σαν τελικό αποτέλεσμα, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς, την αποφυγή των μακροχρόνιων επιπλοκών η οποία βελτιώνει τόσο την ψυχολογική ευεξία όσο και τη φυσική λειτουργικότητα και απόδοση και αυξάνει το προσδόκιμο ζωής χωρίς αναπηρίες (disability-free life expectancy), με τελική απόρροια τη συνολική βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών^{1,6,8}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η συμμόρφωση των ασθενών είναι σημαντική παράμετρος για την αποτελεσματικότητα των θερα-

πειτικών παρεμβάσεων για όλες τις χρόνιες νόσους και ειδικότερα για το σακχαρώδη διαβήτη. Οι έρευνες παγκοσμίως στρέφονται προς την κατεύθυνση της εύρεσης κατά το δυνατόν αντικειμενικότερων μεθόδων μέτρησης και αξιολόγησης της συμμόρφωσης και της ανακάλυψης αποτελεσματικών παρεμβάσεων για την ενίσχυση της συμμόρφωσης, καθώς η πτωχή συμμόρφωση είναι παγκόσμιο πρόβλημα αξιοσημείωτου μεγέθους με συνέπειες αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία και αυξημένο κόστος υγειονομικής περίθαλψης. Ειδικά όσον αφορά το σακχαρώδη διαβήτη, λόγω της πολυπλοκότητας της νόσου, των επιπλοκών και των συννοσηροτήτων, μια διεπιστημονική προσέγγιση για τη διαχείρισή του είναι πιθανόν να είναι η πιο αποτελεσματική και οικονομικά αποδοτική. Η βελτίωση της συμμόρφωσης απαιτεί συνεργασία μεταξύ ασθενών, φροντιστών και παρόχων υγείας ώστε οι καθιερωμένες θεραπευτικές στρατηγικές να βρουν πλήρη και ορθή εφαρμογή^{1,9}.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

FUNDING

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

REFERENCES

1. Sabaté E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva: World Health Organization; 2003.
2. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. Biomed Res Int 2015;2015:217047.
3. Iuga AO, McGuire MJ. Adherence and health care costs. Risk Manag Healthc Policy 2014;7:35-44.
4. Hashmi NR, Khan SA. Adherence To diabetes mellitus treatment guidelines from theory to practice: The missing link. J Ayub Med Coll Abbottabad 2016;28:802-808.
5. Brundisini F, Vanstone M, Hulan D, DeJean D, Giacomini M. Type 2 diabetes patients' and providers' differing perspectives on medication nonadherence:

- a qualitative meta-synthesis. *BMC Health Serv Res* 2015;15:516.
6. Rushforth B, McCrorie C, Glidewell L, Midgley E, Foy R. Barriers to effective management of type 2 diabetes in primary care: qualitative systematic review. *Br J Gen Pract* 2016;66:e114-27.
 7. McGovern A, Tippu Z, Hinton W, Munro N, Whyte M, de Lusignan S. Systematic review of adherence rates by medication class in type 2 diabetes: a study protocol. *BMJ Open* 2016;6:e010469.
 8. Gusmai Lde F, Novato Tde S, Nogueira Lde S. The influence of quality of life in treatment adherence of diabetic patients: a systematic review. *Rev Esc Enferm USP* 2015;49:839-46.
 9. Nau DP. Recommendations for improving adherence to type 2 diabetes mellitus therapy - focus on optimizing oral and non-insulin therapies. *Am J Manag Care* 2012;18(3 Suppl):S49-54.

Ανασκόπηση
Review

Ο ρόλος της Προκαλσιτονίνης στη Σήψη

The Role of ProCalcitonin in Sepsis

ABSTRACT

The Role of ProCalcitonin in Sepsis

Marina Gerasimou^{1,3}, Stavros Mantzoukis^{2,3}

¹Department of Microbiology, General Hospital “G. Hatzikosta”, Ioannina, Greece, ²General Hospital of “G. Hatzikosta” Ioannina, Greece, ³Department of Social Science, Hellenic Open University, University of Thessaly, Greece

*Procalcitonin is a new biomarker used to diagnose sepsis. Its use in the differential diagnosis between sepsis and systemic inflammatory response syndrome of non-infectious etiology enables earlier diagnosis and initiation of antibiotic treatment. At the same time it prevents the administration of antibiotic treatment in unnecessary cases thus helping to reduce the antimicrobial resistance phenomenon. Compared to until now used inflammation markers such as C-reactive protein, it has greater diagnostic accuracy but also higher cost. Like any other laboratory parameter, it should be evaluated in conjunction with clinical information. Further research is needed to establish widely accepted procalcitonin levels - limits for decision making as well as to reduce the cost of conducting the procalcitonin measurement. **Ach Iatrike 2019; 38:64-68.***

Key words: Antibiotic treatment, procalcitonin, sepsis

Correspondence: Marina Gerasimou, 1 Stratigou Makrigianni street, 45445 Ioannina, Greece, Tel.: +30 2651080434, Fax: +30 2651080672, E-mail: marinagerasimou@gmail.com

Submitted 2-3-2019, revision accepted 26-8-2019

Μαρίνα Γερασίμου^{1,3} Σταύρος Μαντζούκης^{2,3}

¹Ειδικευόμενη Ιατρός Ιατρικής Βιοπαθολογίας,
Μικροβιολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα»,
Ιωάννινα

²Καρδιολόγος, Γ.Ν. Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα», Ιωάννινα

³Φοιτητής στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών:

Διαχείριση γήρανσης και χρόνιων νοσημάτων,
Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Ελληνικό Ανοικτό
Πανεπιστήμιο, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αλληλογραφία:

Μαρίνα Γερασίμου
Στρατηγού Μακρυγιάννη 1
Τ.Κ. 45445, Ιωάννινα
Τηλ.: 2651080434, Fax: 2651080672
E-mail: marinagerasimou@gmail.com

Υποβλήθηκε 2-3-2019

Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 26-8-2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η προκαλσιτονίνη αποτελεί ένα νεότερο βιοδείκτη που χρησιμοποιείται στη διάγνωση της σήψης. Η χρήση του στη διαφορική διάγνωση μεταξύ σήψης και συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης μη λοιμώδους αιτιολογίας επιτρέπει την πιο έγκαιρη διάγνωση και έναρξη αντιβιοτικής αγωγής. Παράλληλα αποτρέπει τη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής σε περιπτώσεις που δεν είναι απαραίτητη βοηθώντας έτσι στη μείωση του φαινομένου της μικροβιακής αντοχής. Συγκριτικά με τους έως τώρα χρησιμοποιούμενους δείκτες φλεγμονής όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, παρουσιάζει μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια αλλά και υψηλότερο κόστος. Όπως και κάθε άλλη εργαστηριακή παράμετρος, θα πρέπει να εκτιμάται σε συνδυασμό με τις κλινικές πληροφορίες. Περαιτέρω έρευνα χρειάζεται για να καθοριστούν ευρέως αποδεκτές τιμές προκαλσιτονίνης – όρια για τη λήψη αποφάσεων καθώς και για να μειωθεί το κόστος διενέργειας της μέτρησης της προκαλσιτονίνης. *Αχ Ιατρική 2019, 38:64-68.*

Λέξεις κλειδιά: Αντιβιοτική αγωγή, προκαλσιτονίνη, σήψη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η προκαλσιτονίνη αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο βιοδείκτη που χρησιμεύει στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ σήψης και συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (SIRS) μη λοιμώδους αιτιολογίας. Ταυτόχρονα η προκαλσιτονίνη χρησιμεύει ως οδηγός για την έναρξη και τον τερματισμό της αντιβιοτικής αγωγής. Τις περισσότερες φορές η έγκαιρη έναρξη αντιβιοτικής αγωγής σε ασθενείς με σήψη αποτελεί το σημαντικότερο βήμα για τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Ωστόσο η αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών στις μέρες μας, έχει οδηγήσει σε υψηλά ποσοστά μικροβιακής αντοχής¹. Αυτό καθιστά απαραίτητη τη χρήση ενός δείκτη που θα βοηθά στην επιλογή των ασθενών που πραγματικά χρήζουν αντιβιοτική αγωγή, αποφεύγοντας έτσι την περιττή χρήση αντιβιοτικών. Αυτός ο δείκτης θα μπορούσε να είναι η προκαλσιτονίνη.

ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ

Η προκαλσιτονίνη είναι πρόδρομο μόριο της καλ-

σιτονίνης και φυσιολογικά παράγεται από τα κύτταρα C του θυρεοειδούς αδένος και σε μικρότερο βαθμό από άλλα νευροενδοκρινικά κύτταρα. Πρόκειται για πεπτίδιο μοριακού βάρους 14,5kDa που αποτελείται από 116 αμινοξέα και η παραγωγή του ρυθμίζεται από το γονίδιο CALC-1 που εδράζεται στο χρωμόσωμα 11^{2,3}. Πέρα από την παραγωγή της προκαλσιτονίνης από τα νευροενδοκρινικά κύτταρα, σε περιπτώσεις σήψης ενεργοποιείται η παραγωγή της και σε άλλα παρεγχυματικά κύτταρα του οργανισμού^{3,4}. Αυτό οφείλεται στη δράση συγκεκριμένων φλεγμονωδών διαμεσολαβητών όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων και οι ιντερλευκίνες 6 και 1β³ και στην απευθείας δράση ορισμένων ενδοτοξινών και λιποπολυσακχαριτών⁵. Έτσι τα επίπεδα προκαλσιτονίνης στον υγιή πληθυσμό είναι συνήθως <0,1 μg/L, ενώ είναι σε πολύ μεγαλύτερα επίπεδα στη σήψη^{6,7}. Θα πρέπει όμως να αναφερθεί ότι αυξημένα επίπεδα προκαλσιτονίνης μπορούν να ανιχνευθούν και σε άλλες καταστάσεις όπως μετά από μεγάλα τραύματα/εγκαύματα ή σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις, φάρμακα⁸, μυκητιασικές λοιμώξεις ή μαλάρια⁹, χρόνια νεφρική νόσο (ανεξαρ-

τήτως αν ο ασθενής έχει ενταχθεί ή όχι σε εξωνεφρική κάθαρση)^{10,11} και ως παρανεοπλασματική εκδήλωση σε μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα ή μυελοειδές καρκίνο θυρεοειδούς¹².

ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ ΚΑΙ ΣΗΨΗ

Η σήψη ορίζεται ως η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση που οφείλεται σε λοίμωξη¹³. Παρά την ανακάλυψη και ευρεία χρήση των αντιβιοτικών, η σήψη αποτελεί έως και σήμερα μία από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Στη σημερινή εποχή η διάγνωση της σήψης πρέπει να γίνεται όσο το δυνατό πιο γρήγορα και έτσι πέρα από την κρίση του κλινικού ιατρού σημαντική θέση στη διάγνωση της σήψης κατέχουν διάφοροι βιοδείκτες όπως η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη και τελευταία η προκαλσιτονίνη. Η προκαλσιτονίνη σε ασθενή με λοίμωξη αρχίζει να αυξάνεται εντός 3-4 ωρών από τη λοίμωξη και η συγκέντρωσή της στο αίμα μεγιστοποιείται στις 6 έως 12 ώρες με χρόνο υποδιπλασιασμού περίπου 24 ώρες¹⁴. Έτσι φαίνεται να έχει υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια για τις σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις¹⁵ και μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο για την επιβεβαίωση της λοιμώδους αιτιολογίας του συνδρόμου της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης όσο και την εκτίμηση του βαθμού σοβαρότητας αυτού καθώς υψηλότερες τιμές προκαλσιτονίνης σχετίζονται με σοβαρότερες μορφές σήψης¹⁶. Επίσης η προκαλσιτονίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επιλογή θεραπείας (για παράδειγμα επιλογή μεταξύ αντιβιοτικής αγωγής ή χειρουργικής αντιμετώπισης μιας εστίας λοίμωξης) καθώς και ως κριτήριο για τον χρόνο έναρξης αντιβιοτικής αγωγής. Αξίζει να αναφερθεί ότι ο ρυθμός πτώσης των επιπέδων προκαλσιτονίνης μετά από την έναρξη αντιβιοτικής αγωγής αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη αποτελεσματικότητας της θεραπείας και υποχώρησης της λοίμωξης¹⁶. Φυσικά σε κάθε βήμα της κλινικής πορείας ενός ασθενή θα πρέπει να συνεκτιμώνται οι πληροφορίες από το ιστορικό του, την κλινική εξέταση και τις εργαστηριακές εξετάσεις του. Ωστόσο τα επίπεδα προκαλσιτονίνης πλάσματος μπορεί να μην βρεθούν αυξημένα όταν μετρώνται πολύ πρώιμα, σε υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα και σε εντοπισμένες βακτηριακές λοιμώξεις (όπως εμπύημα)¹⁴. Επίσης, σε ιογενείς λοιμώξεις συνήθως τα

επίπεδα προκαλσιτονίνης δεν είναι τόσο ανεβασμένα όσο στις βακτηριακές και το γεγονός αυτό πιθανά οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα ιντερφερόνης-γ που παρατηρούνται στις ιογενείς λοιμώξεις και σχετίζονται με αναστολή της σύνθεσης προκαλσιτονίνης^{17,18}.

ΚΑΘΟΔΗΓΟΥΜΕΝΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η υψηλή αρνητική προγνωστική αξία της προκαλσιτονίνης επιτρέπει τη χρήση της ως οδηγό για την έναρξη ή μη της αντιβιοτικής αγωγής. Η χρήση λοιπόν της προκαλσιτονίνης έχει οδηγήσει σε σημαντική μείωση της χρήσης αντιβιοτικής αγωγής σε ασθενείς με λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού συστήματος αλλά και σε ασθενείς με πνευμονία κοινότητας και εξάρσεις χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας¹⁹⁻²³. Υπάρχουν διάφορες τιμές-όρια έναρξης αντιβιοτικής αγωγής σε διάφορες μελέτες έως τώρα. Στις περισσότερες όμως από αυτές, τιμές προκαλσιτονίνης $<0,1 \mu\text{g/L}$ θεωρούνται ενδεικτικές απουσίας βακτηριακής λοίμωξης και έτσι δεν θα πρέπει να χορηγείται αντιβιοτική αγωγή, ενώ τιμές $>0,25 \mu\text{g/L}$ θεωρούνται ενδεικτικές βακτηριακής λοίμωξης και θα πρέπει να γίνεται έναρξη αντιβιοτικής αγωγής. Σε ενδιάμεσες τιμές προκαλσιτονίνης, η παρουσία λοίμωξης θα πρέπει να θεωρείται πιθανή αλλά η χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής θα πρέπει να βασίζεται σε συνεκτίμηση και άλλων (εργαστηριακών και κυρίως κλινικών) κριτηρίων. Όσον αφορά τους νοσηλευόμενους σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας οι τιμές-όρια θα πρέπει να είναι αναπροσαρμοσμένες προς τα άνω¹⁴. Θα πρέπει φυσικά να αναφερθεί ότι υπάρχουν μελέτες που δεν υποστηρίζουν την ευρεία χρήση της προκαλσιτονίνης σε χώρους με σοβαρά πάσχοντες καθώς δεν φαίνεται να σχετίζεται με βελτίωση της πρόγνωσης^{24,25}. Τέλος, σύνθηες κριτήριο για τη διακοπή της αντιβιοτικής αγωγής αποτελεί η μείωση της τιμής $>80\%$ σε σχέση με τη μέγιστη τιμή ή τιμή προκαλσιτονίνης $<0,5 \mu\text{g/L}$ ¹⁴.

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗΣ ΚΑΙ C-ΑΝΤΙΔΡΩΣΑΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ (CRP)

Η CRP είναι ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος

δείκτης φλεγμονής. Αρχίζει να αυξάνεται στο αίμα 4-6 ώρες μετά την έναρξη της λοίμωξης και κορυφώνεται στις 36-50 ώρες με χρόνο υποδιπλασιασμού 19 ώρες²⁶. Η προκαλσιτονίνη έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα από την CRP για τη διάγνωση της σήψης²⁷⁻³⁰. Αν και ακριβότερη από την CRP, η προκαλσιτονίνη παρουσιάζει ταχύτερη άνοδο της τιμής της και επιτρέπει την πρωιμότερη διάγνωση. Ωστόσο και οι δύο μπορεί να χρησιμοποιηθούν στην καθοδήγηση της αντιβιοτικής αγωγής σε λοιμώξεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι αν και η προκαλσιτονίνη είναι σημαντικός προγνωστικός παράγων βακτηριαιμίας σε ασθενείς με λοίμωξη αναπνευστικού, η CRP φαίνεται να προβλέπει καλύτερα την απάντηση στη θεραπεία σε εξάρσεις χρόνιας πνευμονοπάθειας³¹. Ο συνδυασμός των δυο παραμέτρων μπορεί να είναι εξαιρετικά χρήσιμος αλλά είναι κοστοβόρος και σε καμία περίπτωση δεν υποκαθιστά την κλινική κρίση του ιατρού.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η προκαλσιτονίνη αποτελεί ένα χρήσιμο βιοδείκτη στη διάγνωση της σήψης και στην επιλογή του χρόνου έναρξης αντιβιοτικής αγωγής. Η χρήση της φαίνεται να οδηγεί σε πρωιμότερη διάγνωση της σήψης και να έχει ταυτόχρονα μειώσει την αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών, γεγονός που είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στις μέρες μας. Ωστόσο χρειάζεται ακόμα έρευνα σχετικά με τις τιμές-όρια που θα πρέπει να χρησιμοποιούνται καθώς και εύρεση μεθόδων προσδιορισμού της προκαλσιτονίνης που να μειώνουν περαιτέρω το κόστος (καθώς συνήθως χρειάζονται πάνω από μία μετρήσεις για να ληφθούν αποφάσεις). Συμπερασματικά η προκαλσιτονίνη αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο που σε καμία όμως περίπτωση δεν θα πρέπει να υποκαθιστά την κρίση του κλινικού ιατρού. Όπως άλλωστε και κάθε άλλη εργαστηριακή παράμετρος εμφανίζει ψευδώς θετικά και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, η ύπαρξη των οποίων θα πρέπει να συνυπολογίζεται.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/

or publication of this article.

FUNDING

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

REFERENCES

1. The bacterial challenge: time to react. [cited 2019 Mar 3]; Available from: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
2. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH. Procalcitonin and the Calcitonin Gene Family of Peptides in Inflammation, Infection, and Sepsis: A Journey from Calcitonin Back to Its Precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1512–1525.
3. Becker KL, Snider R, Nylén ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol* 2010; 159:253–264.
4. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous Expression of the Calcitonin-I Gene in Multiple Tissues in Response to Sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:396–404.
5. Hatzistilianou M. Diagnostic and Prognostic Role of Procalcitonin in Infections. *Sci World J* 2010; 10:1941–1946.
6. Niederman M, Biological Markers to Determine Eligibility in Trials for Community-Acquired Pneumonia: A Focus on Procalcitonin, *Clinical Infectious Diseases* 2008; 47:S127-S132.
7. Snider RH, Nylén ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Investig Med* 1997; 45:552–560.
8. Eberhard OK, Langefeld I, Kuse ER, et al. Procalcitonin in the early phase after renal transplantation--will it add to diagnostic accuracy? *Clin Transplant* 1998; 12:206–211.
9. Davis TM, Assicot M, Bohuon C, St John A, Li GQ, Anh TK. Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2019; 88:670–671.
10. Level C, Chauveau P, Delmas Y, et al. Procalcitonin: a new marker of inflammation in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:980–986.
11. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med* 2000; 26:S212–S216.

12. Becker KL, Snider RH, Silva OL, Moore CF. Calcitonin heterogeneity in lung cancer and medullary thyroid cancer. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1978; 89:89–99.
13. Davies J. Procalcitonin. *J Clin Pathol* 2015; 68:675–679.
14. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev* 2017; 38:59–68.
15. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25:609–634.
16. Karlsson S, Heikkinen M, Pettila V, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2010; 14:R205.
17. Gilbert D. Procalcitonin as a Biomarker in Respiratory Tract Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52:s346-s350.
18. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for Sepsis. *Biomed Res Int* 2014; 2014:1–6.
19. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic Treatment of Exacerbations of COPD. *Chest* 2007; 131:9–19.
20. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:84–93.
21. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363:600–607.
22. Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Use vs a Standard Approach for Acute Respiratory Tract Infections in Primary Care. *Arch Intern Med* 2008; 168:2000.
23. Dusemund F, Dusemund F, Bucher B, et al. Effectiveness and Safety of Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy in Lower Respiratory Tract Infections in “Real Life”. *Arch Intern Med* 2012; 172:715.
24. Jones AE, Fiechtel JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin Test in the Diagnosis of Bacteremia: A Meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2007; 50:34–41.
25. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:210–217.
26. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91:1351–1357.
27. Lin K-H, Wang F-L, Wu M-S, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 80:72–78.
28. van der Starre WE, Zunder SM, Vollaard AM, et al. Prognostic value of pro-adrenomedullin, procalcitonin and C-reactive protein in predicting outcome of febrile urinary tract infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:1048–1054.
29. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care* 1999; 3:45.
30. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:1737–1741.
31. Cuquemelle E, Soulis F, Villers D, et al. Can procalcitonin help identify associated bacterial infection in patients with severe influenza pneumonia? A multi-centre study. *Intensive Care Med* 2011; 37:796–800.

Interesting Case
Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

Almost Disappearance of Giant Left Atrial Thrombus in Mitral Stenosis with Systemic Embolization Under Intravenous Heparin Administration

Εξαφάνιση Γιγαντιαίου Θρόμβου από τον Αριστερό Κόλπο σε Ασθενή με Στένωση Μιτροειδούς και Πρόσφατο Εμβολικό Επεισόδιο μετά από Θεραπεία με Ενδοφλέβια Ηπαρίνη

ABSTRACT

Almost Disappearance of Giant Left Atrial Thrombus in Mitral Stenosis with Systemic Embolization Under Intravenous Heparin Administration

Ioannis Vogiatzis¹, Efstathios Koulouris², Aristidis Zafiris²

¹Department of Cardiology, General Hospital of Veroia, Veroia, Greece,

²Department of Cardiology, General Hospital of Kozani, Kozani, Greece

*We report an unusual case of a giant left atrial thrombus in mitral stenosis which was managed with intravenous unfractionated heparin. A 62-year-old female with atrial fibrillation of unknown duration and without oral anticoagulation suddenly complained of progressive shortness of breath and bilateral peripheral edema. Transthoracic echocardiography revealed a giant thrombus attached mainly to the posterior-lateral wall of the left atrium and a distinct second mobile thrombus with ball – like formation. The patient was administered sufficient intravenous unfractionated heparin in order to maintain activated partial thromboplastin time for 70—90 sec. The following fifteen days of hospitalization, the giant thrombus disappeared. Complete removal of huge thrombus can be facilitated by the use of intravenous unfractionated heparin administration. **Ach Iatrike 2019; 38:69-74.***

Key words: Atrial fibrillation, heparin, left atrial giant thrombus, mitral stenosis, systemic embolization

Correspondence: Dr Ioannis Vogiatzis, 3a Stougiannaki street, 55236 Panorama, Thessaloniki, Greece,
Tel.: +30 2310345709, Mobile: +30 6944276230, E-mail: ivogia@hotmail.gr

Submitted 22-1-2019, revision accepted 25-7-2019

Ιωάννης Βογιατζής¹
Ευστάθιος Κουλούρης²
Αριστίδης Ζαφείρης²

¹Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν. Βέρροιας

²Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Κοζάνης

Αλληλογραφία:

Ιωάννης Βογιατζής,
Στουγιαννάκη 3α, Παμόραμα
55236 Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310345709, Κινητό: 6944276230,
E-mail: ivogia@hotmail.gr

Υποβλήθηκε 22-1-2019

Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 25-7-2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Περιγράφεται μία ασυνήθης περίπτωση ενός γιγαντιαίου θρόμβου του αριστερού κόλπου σε ασθενή με στένωση μιτροειδούς η οποία αντιμετωπίστηκε με τη χορήγηση ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης. Γυναίκα 62 χρόνων με κολπική μαρμαρυγή άγνωστης διάρκειας και χωρίς αντιπηκτική αγωγή από του στόματος ξαφνικά παραπονέθηκε για προοδευτική δύσπνοια και αμφοτερόπλευρο περιφερικό οίδημα. Η διαθωρακική υπερηχογραφική μελέτη αποκάλυψε ένα γιγαντιαίο θρόμβο να συνδέεται κυρίως με το οπίσθιο-πλάγιο τοίχωμα του αριστερού κόλπου και ταυτόχρονα ένα ξεχωριστό δεύτερο κινητό θρόμβο όμοιο με μπάλα. Χορηγήθηκε ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη σε δόση επαρκή να διατηρήσει το χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT) 70-90 sec. Μετά από δεκαπέντε ημέρες νοσηλείας, ο γιγαντιαίος θρόμβος εξαφανίστηκε. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Η πλήρης εξαφάνιση ενός γιγαντιαίου θρόμβου μπορεί να διευκολυνθεί με τη χορήγηση ενδοφλέβιας μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης. *Αχ Ιατρική 2019, 38:69-74.*

Λέξεις κλειδιά: Κολπική μαρμαρυγή, ηπαρίνη, γιγαντιαίος θρόμβος αριστερού κόλπου, στένωση μιτροειδούς, εμβολικό επεισόδιο

Left Atrial Cavity (LAC) thrombi are rare and are usually associated with mitral valve pathology. Risk factors for thrombus formation in the left atrium (LA), besides the mitral stenosis, are atrial fibrillation (AF) and an enlarged LA. It is estimated that mitral stenosis increases the risk by 17% and the coexistence of mitral stenosis with AF doubles the risk. On the contrary, most intracardiac left atrial myxomas are attached to the interatrial septum and, although rare, may be associated with mitral stenosis. Previous studies found that the incidence of left atrial thrombus among patients with mitral stenosis associated with AF varies from 7-38%. Regardless of mechanism, the diagnosis of a left atrial thrombus should be regarded as an urgent indication for preventive surgery¹. Large and mobile thrombi in LA are generally considered to indicate a surgical thrombectomy. AF is frequently associated with intra-atrial thrombus formation which can cause systemic embolization. However, some patients with soft and low echoic thrombi were successfully treated with anticoagulation therapy, although complete thrombus resolution required more than 7 days².

CASE PRESENTATION

A 62-year-old woman, with no previous cardiac history, presented with an eight months history of progressive shortness of breath, dyspnea, orthopnea and bilateral peripheral edema. A few months before admission, her activity became limited due to increased shortness of breath, repeated coughing and recurrent paroxysmal nocturnal dyspnea. She reported that she was smoking about 30 cigarettes/day or 18 packets/year for 38 years. Her medical history included gastritis for which she was in pharmaceutical treatment with omeprazole 40 mg once per day. Also, she mentioned that she had undertaken a preventive cardiological examination, approximately one year ago and the results were within normal range.

Neurological examination was normal. Physical examination revealed signs of right sided heart failure with decreased air entry along both lung bases and jugular distention. Blood pressure was approximately 145/96 mmHg. A mid-diastolic murmur was heard at the apex and a diastolic murmur at the right second

parasternal space. Electrocardiography showed AF with rapid ventricular response of 153 beats per minute of unknown duration and without oral anticoagulation (Figure 1). A chest x-ray revealed cardiomegaly, mild pulmonary vascular congestion and pleural collection predominant at the right side of thorax (Figure 2).

The Transthoracic Echocardiogram (TTE) showed enlarged LA (~6 cm in transverse diameter) occupied by a 5.9×3.5 cm left atrial thrombus adherent to the posterolateral left atrial wall, partially obstructing the pulmonary veins (Figure 3B). A distinct mobile part of thrombus, with a ball-like formation, was also detected upon the previous huge thrombus (Figure 3C). The contractility and functionality of the left ventricle was decreased with ejection fraction (EF) ~25% (Figure 3A). Evidence of severe mitral stenosis (MVA ~0.8 cm² estimated by pressure half-time) with mild regurgitation was seen. Tricuspid valve presented moderate regurgitation with an estimated PASP of 55 mmHg. Furthermore, moderate collection of pericardial fluid

was observed with about ~1,2-1,4 cm in diastole at the posterior wall of the left ventricle and ~1,9 cm at



Figure 2. Chest x-ray revealed increased cardiothoracic index, mild pulmonary vascular congestion and pleural collection predominant at the right side of thorax.

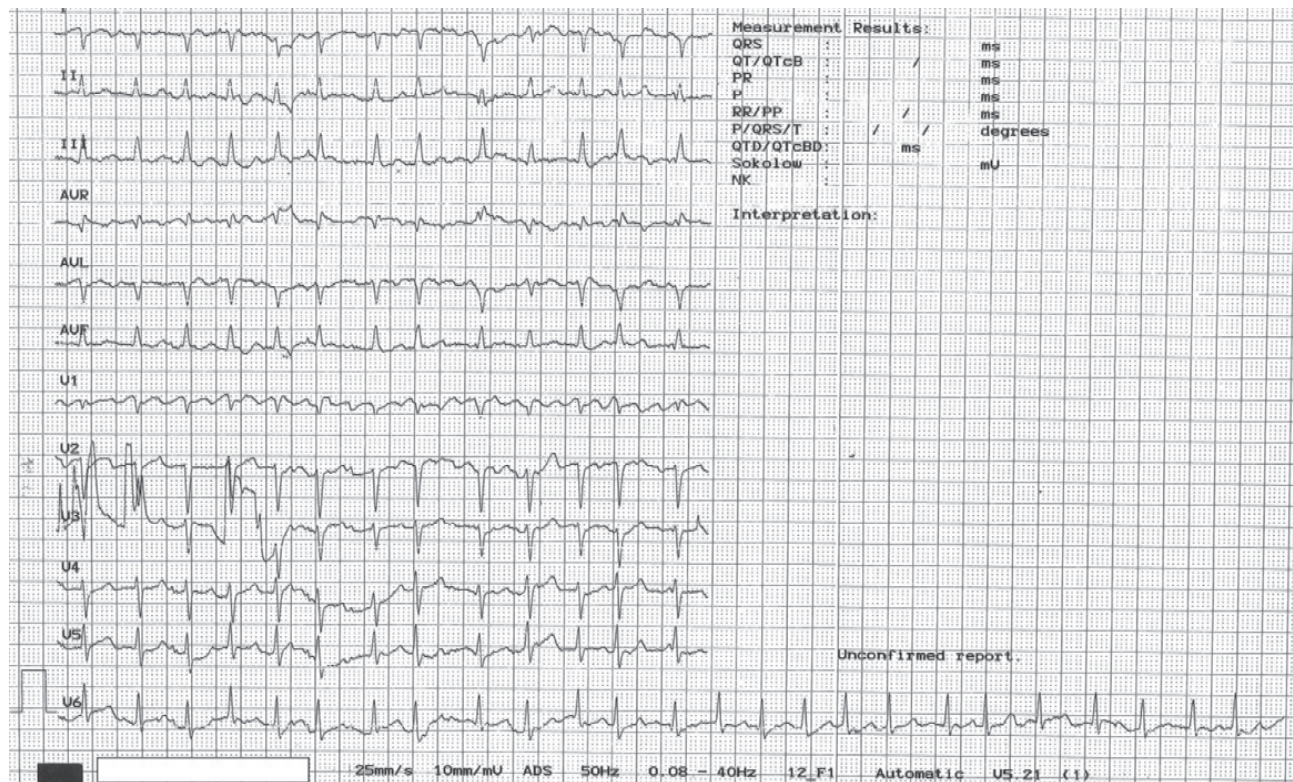


Figure 1. Atrial fibrillation with rapid ventricular rate of approximately, 153 beats per minute of unknown duration and without oral anticoagulation.

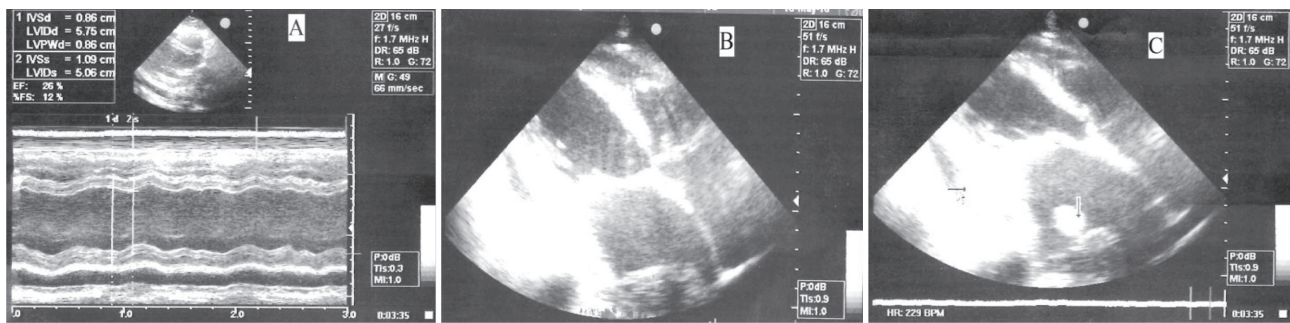


Figure 3. Transthoracic Echocardiographic images presenting an enlarged left atrium with a huge thrombus (5.9×3.5 cm) which was adherent to the posterolateral left atrial wall, partially obstructing the pulmonary veins (B). A distinct mobile part of thrombus, with ball – like formation, was also detected upon the previous huge thrombus (C). The contractility and functionality of the left ventricle was decreased with ejection fraction, EF ~25% (A). Furthermore, moderate collection of pericardial fluid was observed with about ~1.2-1.4cm in diastole at the posterior wall of the left ventricle and ~1.9cm at the anterior wall of the right ventricle without signs of pericardial tamponade.

the anterior wall of the right ventricle without signs of pericardial tamponade. A small thrombus at the pericardial cavity was also detected.

Laboratory studies were normal except for a D-dimer of 1759 (normal <250 ng/mL), normal liver enzymes without hepatitis B, C, antibodies and normal kidney function (estimated eGFR: 69,2 ml/min/1,73m², estimated by MDRD eGFR formula). Abdominal computed tomography showed no pathological findings from the spleen, liver, kidneys, adrenal glands, pancreas, biliary ducts, gallbladder and no ascites.

Moreover, the CT revealed no conspicuous tumor at the lower region of the abdomen. In addition, a computed tomography angiogram of the chest was performed showing a giant left atrial thrombus (occupied approximately the 60-70% of the left atrial space) (Figure 4C) and left atrial appendage thrombus (Figure 4B). We can observe at the different images of CT that there are 3 thrombi: one inside at the left atrial appendage, one large thrombus inside the LA attached at the posterolateral wall and one smaller thrombus, which is mobile, with ball-like formation

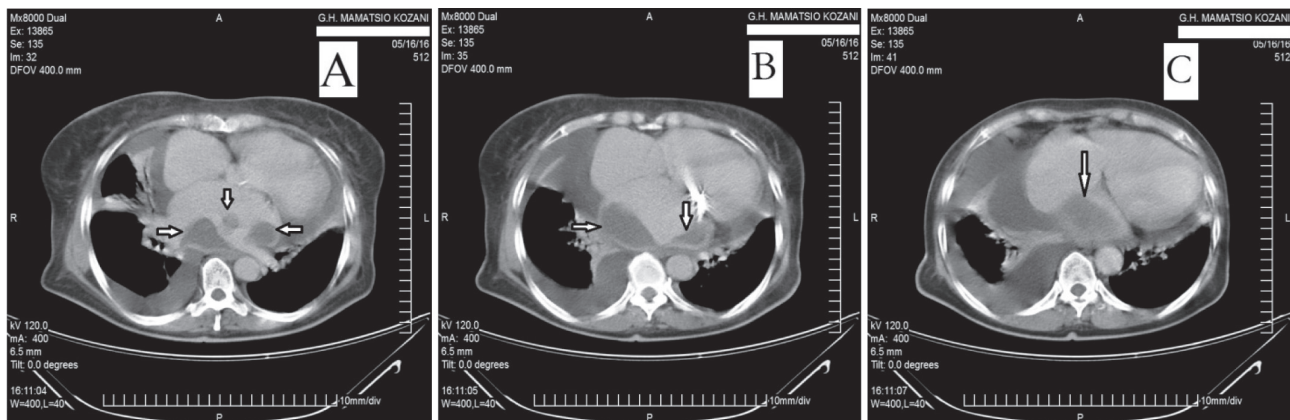


Figure 4. Contrast enhanced computed tomography angiogram (CT) of chest. At the time of admission, there was a large contrast negative lesion in the left atrium (occupies approximately the 60-70 % of the left atrial space) and left atrial appendage (white arrows) (B, C). We can observe at the different images of CT that there are 3 thrombi: one inside the left atrial appendage, one large thrombus inside the left atrium attached at the posterolateral wall and one smaller thrombus, which is mobile, with ball-like formation at the apex of the large thrombus (A).

at the apex of the large thrombus (Figure 4A).

During hospitalization, the patient was managed with intravenous unfractionated heparin and intravenous digoxin for rate control. She was given heparin (30,000 U/day) therapy to maintain activated partial thromboplastin time for 70 - 90 seconds. In addition, intravenous furosemide, 60 mg per day and 25 mg of eplerenone per day were administered.

After 25 days of hospitalization and after a total of 15 days of continuous intravenous administration with unfractionated heparin, the patient was discharged. The functional capacity of our patient improved dramatically and she was in NYHA functional class I. Warfarin was initiated with a target International Normalized Ratio (INR) of 2.5 to 3.5. Metoprolol was prescribed for A.F. rate control. Interestingly, at follow-up, TTE examination revealed almost complete resolution of the thrombus at the LA with abundant smoke and increased automated contrast (Figure 5). She was asymptomatic at the follow-up visits.

DISCUSSION

LAC thrombi are rare and are usually associated with mitral valve pathology. Risk factors for thrombus formation in the LA, besides the mitral stenosis, are

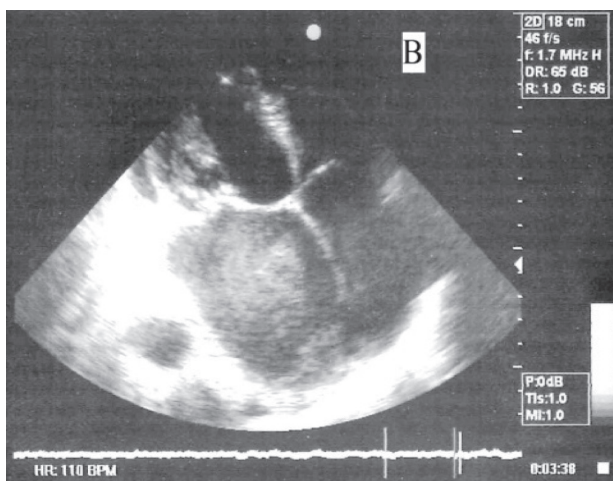


Figure 5. Follow-up Transthoracic Echocardiography examination, after 25 days of hospitalization, revealed resolution of the thrombus at the left atrium with abundant smoke and increased automated contrast.

AF and an enlarged LA. It is estimated that mitral stenosis increases the risk by 17% and the coexistence of mitral stenosis with AF doubles the risk. Although left atrial thrombi are not seen frequently, they need treatment when detected as they can lead to catastrophic outcomes, such as embolic episodes. Most thrombi are located in the left atrial appendage, but in 2% of all mitral stenosis the auricular thrombus extends to the LAC³.

Previous studies found that the incidence of left atrial thrombus among patients with mitral stenosis associated with AF varies from 7-38%. Such an incidence is directly related to the size of LA⁴. Also the size of thrombus varies from one patient to the other⁵. Such diversity can be explained by various local factors in the LA. Goldsmith et al⁶, found that patients with mitral valve disease have been associated left atrial endocardial damage. They found that severe damage was encountered among patients with mitral stenosis associated with AF. Such damage contributed to the risk of thrombus formation. The other factor is related to the activation of coagulation system within the LA⁷.

Our patient had a longstanding mitral stenosis associated with chronic AF. Both factors were responsible for the development of enlarged LA and thrombosis. TTE examination, post administration of intravenous unfractionated heparin, showed significant improvement of the EF and revealed almost complete resolution of the thrombus at the LA. Removal of an organized thrombus from the LA can be challenging especially when it is huge in size. The presence of dense adhesions and absence of cleavage plan makes its removal difficult⁸.

Early anticoagulation was of a great concern in the present case. The administration of intravenous unfractionated heparin in combination with oral anticoagulants was recommended. Thrombolytic treatment for a large left atrial thrombus was also reported⁹. It becomes important to select the population indicated for anticoagulation or thrombolytic treatment. The most important finding of the present case is the resolution of the large thrombus after intravenous unfractionated heparin treatment, although large and mobile thrombi in the LA are generally considered an indication for surgical thrombectomy, particularly in patients with

previous systemic embolization¹⁰.

According to the current ACC/AHA and ACCP guidelines for VHD, anticoagulation with a VKA or heparin is recommended in patients with AF and mitral stenosis. Anticoagulation should be continued indefinitely in patients with mitral stenosis and concurrent AF, a prior embolic event, or a left atrial thrombus. NOACs are not suitable for use in patients with hemodynamically significant valvular heart disease. Use of NOACs is contraindicated for AF patients with mechanical prosthetic valves or moderate-severe mitral stenosis (usually of rheumatic origin).

Left atrial thrombus is one of the typical complications of mitral stenosis; however, the number of patients with mitral stenosis is nowadays extremely rare. Most thrombi are located in the left atrial appendage, but in 2% of all mitral stenosis the auricular thrombus extends to the LAC¹¹. A pronounced thrombotic filling of the left appendage and atrium like in the presented case is rare.

CONCLUSION

The most efficacious treatment of huge and permanent thrombus of LA is the complete removal which can be facilitated by the use of intravenous unfractionated heparin administration.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

FUNDING

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

REFERENCES

1. Lee JH, Kang SK, Lee CW, Song JK, Park JS, Choo SJ. Giant left atrial ball thrombus in a patient with chronic nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:313-315.
2. Ogata C, Nakatani S, Yasumura Y, Kitakaze M, Yamagishi M. Cauliflower-like giant left atrial thrombus successfully treated by anticoagulants without systemic complication: a case report. *J Cardiol* 2003; 41:291-295.
3. Goswami KC, Yadav R, Bahl VK. Predictors of left atrial appendage clot: a transesophageal echocardiographic study of left atrial appendage function in patients with severe mitral stenosis. *Indian Heart J* 2004; 56:628-635.
4. Farman MT, Sial JA, Khan N, Rahu QA, Tasneem H, Ishaq H. Severe mitral stenosis with atrial fibrillation—a harbinger of thromboembolism. *J Pak Med Assoc* 2010; 60:439-443.
5. Ates M, Sensoz Y, Abay G, Akcar M. Giant left atrium with rheumatic mitral stenosis. *Tex Heart Inst J* 2006; 33:389-391.
6. Goldsmith I, Kumar P, Carter P, Blann AD, Patel RL, Lip GY. Atrial endocardial changes in mitral valve disease: a scanning electron microscopy study. *Am Heart J* 2000; 140:777-784.
7. Yamamoto K, Ikeda U, Seino Y, et al. Coagulation activity is increased in the left atrium of patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:107-112.
8. Lim C, Rhyu WH, Lee Y, Choh JH. Management of left atrial endocardium after extensive thrombectomy. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:e11-e12.
9. Lee CH, Chen CC, Chern MS. Thrombolytic therapy for acute left atrial thrombus formation in one patient with heart failure and atrial fibrillation. *Circ J* 2007; 71:604-607.
10. Yoshikai M, Ohnishi H, Fumoto H, Yamamoto T. Surgical technique for massive mural thrombus in the left atrium. *J Card Surg* 2007; 22:443-444.
11. Acar J, Cormier B, Grimberg D, et al. Diagnosis of left atrial thrombi in mitral stenosis—usefulness of ultrasound techniques compared with other methods. *Eur Heart J* 1991; 12(Suppl B):70-76.

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση
Interesting Case

Οστεοπόρωση στο Τελευταίο Τρίμηνο της Κύησης. Περιγραφή Περίπτωσης

Osteoporosis in the Last Trimester of Pregnancy. Case Report

ABSTRACT

Osteoporosis in the Last Trimester of Pregnancy. Case Report

Styliani Koktzidi, Xristina Tsiamanta, Ioannis K Thanasas

Department of Obstetrics & Gynecology of General Hospital of Trikala, Trikala, Greece

*A 38-year-old pregnant woman, with a history of in vitro fertilization, was hospitalized in our clinic before the completion of the 37th week of her first pregnancy complaining of lumbar and bilateral hip pain, with increasing tension and accompanied by intense dyskinesia. There were no reported falls or injuries of the pregnant woman, the patient history was free and the course of pregnancy was smooth. The examination by a team of orthopedic surgeons determined the diagnosis of acute hip - lumbago. However, rest and administration of paracetamol did not improve her clinical condition. Incomplete relief from her symptoms after the cesarean section and during puerperium led to the decision for further haematological and imaging control of the patient. The diagnosis of associated with pregnancy transient osteoporosis of both hips was made by performing a pelvis – hip magnetic resonance tomography. The immediate initiation of bisphosphonate treatment along with the discontinuance of breastfeeding resulted in the definitive reduction of the patient's symptoms three months later. This project is about a brief bibliographic review of this rare condition based on modern data, emphasizing on the diagnostic and therapeutic approach of the disease, whose correct knowledge will make us able to ensure the best possible short – term and long – term prognosis, both for the mother, as well as for the fetus and the newborn. **Ach Iatrike 2019; 38:75-81.***

Key words: Bisphosphonate, magnetic resonance tomography, osteoporosis, pregnancy, prognosis.

Correspondence: Ioannis Thanasas, 33 Eukli Street, 42100 Trikala, Greece,
Tel.: +30 24310 29103, Mobile: 6944766469, E-mail: thanasasg@hotmail.com

Submitted 13-11-2018, revision accepted 12-1-2019

**Στυλιανή Κοκτζίδη
Χριστίνα Τσιαμαντά
Ιωάννης Κ Θανασάς**

Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική,
Γ.Ν. Τρικάλων, Τρίκαλα

Αλληλογραφία:

Ιωάννης Κ Θανασάς
Ευκλή 33, 42100 Τρίκαλα
Τηλ.: 2431029103, Κινητό: 6944766469
E-mail: thanasag@hotmail.com

Υποβλήθηκε 13-11-2018
Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 12-1-2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Έγκυος πρωτότοκος 38 ετών με ιστορικό εξωσωματικής γονιμοποίησης, πριν τη συμπλήρωση της 37^{ης} εβδομάδας της κύησης νοσηλεύθηκε στην κλινική μας με πόνο εντοπιζόμενο στην οσφυϊκή χώρα και στην περιοχή των ισχίων αμφοτερόπλευρα, σταδιακά αυξανόμενης έντασης και συνοδευόμενος από έντονη δυσκινησία. Από το ιστορικό δεν αναφέρθηκε πτώση – κάκωση της εγκύου. Το ατομικό αναμνηστικό ήταν ελεύθερο και η πορεία της εγκυμοσύνης ήταν ομαλή. Η εξέταση από ομάδα ορθοπεδικών έθεσε τη διάγνωση της οξείας ισχιο-οσφυαλγίας. Η ανάπαυση και η χορήγηση παρακεταμόλης δεν βελτίωσαν την κλινική κατάσταση. Η μη πλήρης απαλλαγή από τα συμπτώματα μετά την εκτέλεση καισαρικής τομής και κατά τη διάρκεια της λοχείας οδήγησε στην απόφαση για περαιτέρω αιματολογικό και απεικονιστικό έλεγχο της ασθενούς. Η διάγνωση της σχετιζόμενης με την εγκυμοσύνη παροδικής οστεοπόρωσης αμφοτέρων των ισχίων τέθηκε με την εκτέλεση μαγνητικής τομογραφίας. Η ακολουθούμενη από τη διακοπή του θηλασμού άμεση έναρξη αγωγής με διφωσφονικά οδήγησε τρεις μήνες αργότερα στην οριστική υποχώρηση των συμπτωμάτων. Στην παρούσα εργασία επιχειρείται με βάση τα σύγχρονα δεδομένα μια σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση της σπάνιας αυτής νοσολογικής οντότητας, αναφορικά κυρίως με τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της νόσου, η ορθή γνώση της οποίας είναι σε θέση να διασφαλίσει το καλύτερο δυνατό βραχυπρόθεσμο και μακροπρόθεσμο προγνωστικό αποτέλεσμα, τόσο για τη μητέρα, όσο και για το έμβryo και το νεογνό. *Αχ Ιατρική 2019, 38:75-81.*

Λέξεις κλειδιά: Γαλουχία, εγκυμοσύνη, διφωσφονικά, μαγνητική τομογραφία, οστεοπόρωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οστεοπόρωση είναι μια χρόνια πάθηση η οποία αποτελεί σημαντικό πρόβλημα Δημόσιας Υγείας, καθώς με τη γήρανση του παγκόσμιου πληθυσμού γίνεται ολοένα και πιο διαδεδομένη τα τελευταία χρόνια.¹ Είναι μια συστηματική νόσος των οστών, αποτέλεσμα συνδυασμού γενετικών, διαιτητικών, ορμονικών, ηλικιακών παραγόντων και παραγόντων που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική πυκνότητα και διαταραχή του οστίτη ιστού. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη αντοχή των

οστών, την αύξηση της οστικής ευθραυστότητας και τον αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων του ισχίου, της σπονδυλικής στήλης και άλλων σκελετικών θέσεων.² Η οστεοπόρωση συνήθως αφορά σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών, αν και ένας περιορισμένος αριθμός νεότερων ασθενών και των δύο φύλων, όπως και οι έγκυες γυναίκες μπορεί να προσβληθούν από τη νόσο χωρίς κάποια υποκείμενη αιτία.³ Η μικρή απώλεια οστικής πυκνότητας χαρακτηρίζει τις περισσότερες έγκυες. Ωστόσο όμως, η οστεοπόρωση που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη αποτελεί μια σπάνια και σοβαρή μαιευτική επιπλοκή αγνώστου αιτιολο-

γίας και με άγνωστες επιπτώσεις για τη μητέρα και το έμβρυο και το νεογνό.⁴

Η εγκυμοσύνη προκαλεί φυσιολογικές μεταβολές στα επίπεδα του ασβεστίου και των ορμονών που ρυθμίζουν την ομοιοστάση του ασβεστίου. Φυσιολογικά στις έγκυες παρατηρείται μείωση του ασβεστίου του ορού του αίματος η οποία οφείλεται στα μειωμένα επίπεδα της αλβουμίνης. Αντίθετα τα επίπεδα του ιονισμένου ασβεστίου, του φωσφόρου, της παραθορμόνης και της καλσιτονίνης δεν φαίνεται να επηρεάζονται από την κύηση και παραμένουν σταθερά. Επίσης, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού οι σημαντικές ορμονολογικές μεταβολές, ιδιαίτερα στα οιστρογόνα και την προλακτίνη, που φυσιολογικά συμβαίνουν στον οργανισμό της μητέρας είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε απώλεια της πυκνότητας των οστών, η οποία ανάλογα με την έκτασή της είναι δυνατόν να προκαλέσει οστεοπόρωση ή σκελετικά κατάγματα. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η εντερική απορρόφηση του ασβεστίου διπλασιάζεται, προκειμένου να αντισταθμίσει τις ανάγκες του αυξανόμενου εμβρυϊκού σκελετού. Στην περίπτωση όμως που η πρόσληψη ασβεστίου από την έγκυο είναι ανεπαρκής για να καλύψει τις συνδυασμένες μητρικές και εμβρυϊκές ανάγκες ο μητρικός σκελετός υποβάλλεται σε απορρόφηση κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου, όταν το περισσότερο ασβέστιο μετακινείται από τη μητέρα στο έμβryo.^{5,6}

Στην παρούσα εργασία μετά την περιγραφή της περίπτωσης μας επιχειρείται με βάση τη συστηματική παράθεση και επεξεργασία των σύγχρονων βιβλιογραφικών δεδομένων μια σύντομη ανασκόπηση της οστεοπόρωσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ως μια σπάνια μαιευτική επιπλοκή με άγνωστες βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

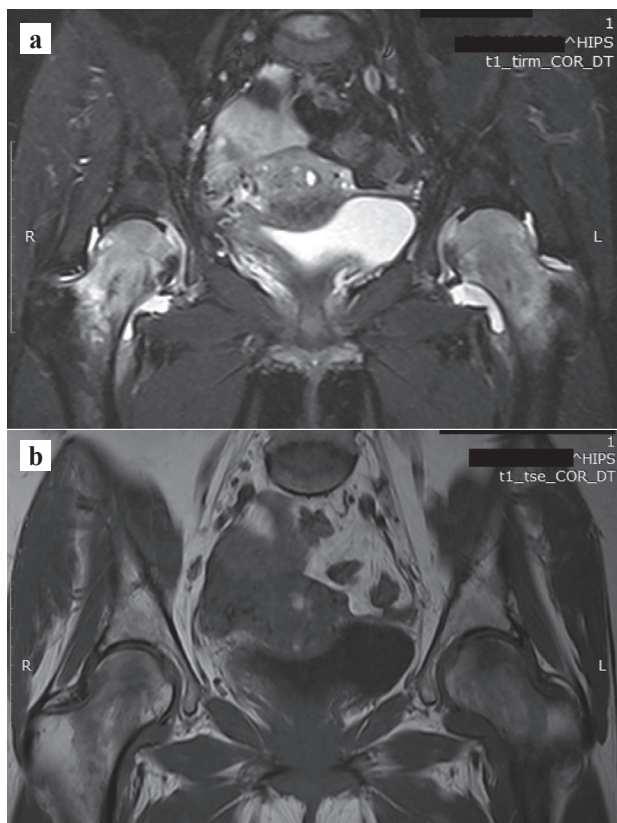
Η περιγραφή της περίπτωσης αφορά σε έγκυο πρωτότοκο 38 ετών, ιστορικό εξωσωματικής γονιμοποίησης η οποία διανύοντας την 36^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης κατά τον τακτικό μαιευτικό έλεγχο προσήλθε στο εξωτερικό ιατρείο της κλινικής μας αναφέροντας άλγος στην περιοχή του αριστερού ισχίου το οποίο πρωτοεμφανίστηκε προ λίγων εικο-

σιτετραώρων. Δεν αναφέρθηκε πτώση της εγκύου, το ατομικό αναμνηστικό ήταν ελεύθερο και η πορεία της εγκυμοσύνης ήταν ομαλή. Συστήθηκε ανάπαυση, αποφυγή κάθε σωματικής δραστηριότητας και επανεξέταση. Με την πρόοδο της εγκυμοσύνης η ένταση του πόνου αυξήθηκε σημαντικά. Ο πόνος επεκτάθηκε στην περιοχή του δεξιού ισχίου, στην οσφυϊκή χώρα και τα κάτω άκρα συνοδευόμενος από έντονα κινητικά προβλήματα, κυρίως κατά τη βάδιση. Η έγκυος, κατά τα λεγόμενά της, χρειαζόταν μεγάλη υποστήριξη για να σηκωθεί από το κρεβάτι και ήταν σχεδόν αδύνατο να περπατήσει μόνο με τη δική της προσπάθεια.

Συστήθηκε και έγινε εισαγωγή της εγκύου στην κλινική. Ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα που να σχετίζονται με την εγκυμοσύνη. Η γενική εξέταση αίματος, ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και της λειτουργικότητας του ήπατος, το ασβέστιο του ορού, η αλκαλική φωσφατάση, η C – αντιδρώσα πρωτεΐνη και η γενική εξέταση των ούρων ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Η εξέταση από ομάδα ορθοπεδικών έθεσε τη διάγνωση της οξείας ισchio-οσφυαλγίας. Συστήθηκε ανάπαυση, συστηματική αγωγή με ήπια παυσίπονα και οδηγία για αποπεράτωση της εγκυμοσύνης με καισαρική τομή. Η χορήγηση παρακεταμόλης δεν βελτίωσε την κλινική κατάσταση της εγκύου. Κατά τη νοσηλεία της στην κλινική, διανύοντας την 38 εβδομάδα της κύησης (37 εβδομάδες και 3 ημέρες), μετά από την αυτόματη έναρξη του τοκετού η έγκυος γέννησε με καισαρική τομή ένα άρρεν, ζων, ώριμο, βάρους 3100 γραμμαρίων. Την τέταρτη μετεγχειρητική ημέρα η λεχωίδα εξήλθε από την κλινική μας φέροντας μυοσκελετική συμπτωματολογία πιο ήπια συγκριτικά με εκείνη της εγκυμοσύνης.

Κατά τη διάρκεια της λοχείας η οσφυοϊσχιαλγία επέμενε. Παρά την αισθητή βελτίωση της κλινικής συμπτωματολογίας, τη σταδιακή μέτρια επάνοδο της κινητικότητας της ασθενούς και τη μικρή υποχώρηση του πόνου με τη λήψη παυσίπων και αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, η μη πλήρης ίαση από τα συμπτώματα οδήγησε στην απόφαση για περαιτέρω έλεγχο. Ένα μήνα αργότερα η επανάληψη του αιματολογικού και βιοχημικού ελέγχου ήταν φυσιολογική. Παρόμοια, ο ανοσολογικός έλεγχος και η απεικονιστική εξέταση της περιοχής με ακτινογραφία οσφυϊκής μοίρας

σπονδυλικής στήλης και λεκάνης – ισχίων δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα. Η διάγνωση της σχετιζόμενης με την εγκυμοσύνη παροδικής οστεοπόρωσης αμφοτέρων των ισχίων τέθηκε με την εκτέλεση μαγνητικής τομογραφίας λεκάνης – ισχίων. Κατά τον γενόμενο έλεγχο διακρίνεται εικόνα διάχυτου ενδοοστικού οιδήματος του οστικού μυελού αμφοτέρων των μηριαίων κεφαλών με επέκταση στον αυχένα αμφοτέρων των μηριαίων έως και τη μεσοτροχαντήριο γραμμή αμφοτερόπλευρα (εικόνα 1a και εικόνα 1b). Αναδεικνύεται μέτρια συλλογή υγρού σε αμφότερες τις κατά ισχίον αρθρώσεις. Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού μέσου, δεν ελέγχεται παθολογικός εμπλουτισμός του οστικού μυελού αμφοτέρων των μηριαίων. Η ακολουθούμενη μετά τον απογαλακτισμό άμεση έναρξη αγωγής με διφωσφονικά οδήγησε τρεις μήνες αργότερα στην οριστική τέλεια υποχώρηση των συμπτωμάτων.



Εικόνα 1. MRI απεικόνιση παροδικής σχετιζόμενης με την εγκυμοσύνη οστεοπόρωσης των ισχίων (δική μας περίπτωση).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία οστεοπόρωση είναι ένας σοβαρός τύπος προεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης που εμφανίζεται συνήθως στο τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ή αμέσως μετά τον τοκετό κατά την άμεση περίοδο της λοχείας.⁷ Συνήθως εμφανίζεται κατά την πρώτη κύηση, είναι παροδική και δεν επανεμφανίζεται σε επόμενες εγκυμοσύνες. Πρόκειται για μια σχετικά σπάνια νοσολογική οντότητα που αφορά σε νεαρές γυναίκες και η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά ως κλινικό σύνδρομο από τους Nordin και Roper το 1955.⁸ Από το 1955 μέχρι το 2006 περίπου 100 περιπτώσεις οστεοπόρωσης που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία.⁹ Η επίπτωση της σχετιζόμενης με την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία οστεοπόρωσης εκτιμάται ότι αφορά σε 0.4 περιπτώσεις ανά 100000 γυναίκες, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη ο αριθμός των μη διαγνωσμένων περιπτώσεων ο οποίος θεωρείται ότι είναι αρκετά μεγάλος.¹⁰

Ο ακριβής αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός της οστεοπόρωσης που συνδέεται με την εγκυμοσύνη παραμένει άγνωστος, καθώς δεν είναι διαθέσιμες μέχρι σήμερα συστηματικές αναλύσεις οι οποίες θα μπορούσαν να διευκρινίσουν την αιτιοπαθογένεια της νόσου.¹¹ Παρόλα αυτά όμως, η κληρονομικότητα, η αύξηση του σωματικού βάρους και του ποσοστού λίπους της μητέρας που χαρακτηρίζει την εγκυμοσύνη, η ανεπαρκής διατροφή, η ανεπαρκής πρόσληψη ασβεστίου, το κάπνισμα και η συνήθης φυσική αδράνεια των εγκύων (Πίνακας 1) αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου της σχετιζόμενης με την εγκυμοσύνη οστεοπόρωσης.

- Κληρονομικότητα
- Αύξηση σωματικού βάρους
- Αύξηση σωματικού λίπους
- Ανεπαρκής διατροφή
- Ανεπαρκής πρόσληψη ασβεστίου
- Κάπνισμα
- Φυσική αδράνεια

οστεοπόρωσης στην εγκυμοσύνη.^{12,9} Η σωματική δραστηριότητα αποτελεί σημαντικό αναβολικό ρυθμιστικό παράγοντα για την οστική πυκνότητα. Η συνήθης μείωση του κανονικού επιπέδου σωματικής δραστηριότητας που παρατηρείται στις έγκυες, και ιδιαίτερα προς το τέλος της εγκυμοσύνης, σε συνδυασμό με την αύξηση του σωματικού βάρους το οποίο αυξάνει το μηχανικό φορτίο στον μητρικό σκελετό θα μπορούσαν θεωρητικά να οδηγήσουν στη μείωση της οστικής πυκνότητας της εγκύου και την εκδήλωση οστεοπόρωσης.^{13,14}

Η κλινική διάγνωση της οστεοπόρωσης στην εγκυμοσύνη δεν είναι εύκολη και παρουσιάζει βασικά προβλήματα και δυσκολίες. Οι δυσκολίες στη διάγνωση απορρέουν από τη σχετικά νεαρή ηλικία των ασθενών και την πιθανή επικάλυψη της ήπιας συμπτωματολογίας της νόσου από τις φυσιολογικές μεταβολές και τους πόνους που συχνά αναφέρουν οι έγκυες κατά τη διάρκεια της φυσιολογικά εξελισσόμενης εγκυμοσύνης.¹⁵ Το χαρακτηριστικό κλινικό γνώρισμα είναι ο πόνος στη χαμηλότερη θωρακική ή/και οσφυϊκή περιοχή (σπονδυλική μορφή της νόσου) ή στο ισχίο σε περίπτωση παροδικής σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη οστεοπόρωσης των ισχίων (δική μας περίπτωση). Σε πολλές περιπτώσεις ο έντονος και επίμονος πόνος, ιδιαίτερα κατά τη βάδιση, μπορεί να σχετίζεται με σημαντικό βαθμό περιορισμό της κινητικότητας και με κατάγματα σπονδυλικής ευθραυστότητας με σημαντική καθυστέρηση από το πρώτο σύμπτωμα μέχρι τη διάγνωση.^{16,3} Τα πολλαπλά κατάγματα της σπονδυλικής στήλης μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια του ύψους της ασθενούς. Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία περίπτωση εγκύου με οστεοπόρωση που υπέστη κατάγματα συνολικά σε οκτώ σπονδύλους.¹⁷ Επίσης, πολλές μητέρες εμφανίζουν κατάθλιψη μετά τον τοκετό, λόγω της αδυναμίας που έχουν να φροντίσουν τα νεογέννητα μωρά τους.¹⁸

Παρόμοια βασικά εκτιμάται ότι είναι τα προβλήματα και στην αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας στις έγκυες. Η έκθεση του εμβρύου στην ακτινοβολία που εκπέμπεται από το μηχάνημα μέτρησης της οστικής πυκνότητας και το γεγονός ότι τόσο το σωματικό βάρος, όσο και η σύσταση των μαλακών μορίων επηρεάζουν τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας δυσχεραίνουν την αξιολόγησή της στις έγκυες γυναίκες παρά την

εφαρμογή σύγχρονων τεχνικών.¹⁹ Επίσης, οι απλές ακτινογραφίες δείχνουν τη ραδιοσυχνότητα των προσβεβλημένων αρθρώσεων, αντανακλώντας την περιφερειακή οστεοπενία.²⁰ Αντίθετα, η μαγνητική τομογραφία θεωρείται σήμερα ότι είναι η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της παροδικής σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη οστεοπόρωσης των ισχίων. Η χαμηλή ένταση του σήματος στην T1 ακολουθία, η υψηλή ένταση του σήματος στην T2 ακολουθία και το ομοιόμορφο πρότυπο οίδημα με κανονική υποχωρητική περιοχή συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης. Σε περίπτωση κατάγματος απεικονίζεται στην περιοχή του λεπτή γραμμή χαμηλού σήματος και στην περιβάλλουσα περιοχή χαμηλό σήμα στην T1 και υψηλό σήμα στην T2 ακολουθία με περιοχή οίδηματος.²¹ Οίδημα μυελού των οστών στη μαγνητική τομογραφία είναι χαρακτηριστικό εύρημα και ανιχνεύεται με υψηλή ευαισθησία.^{22,23}

Η αποτελεσματική θεραπεία της οστεοπόρωσης που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη είναι αμφιλεγόμενη. Η αποφυγή ή η διακοπή του θηλασμού ο οποίος μπορεί να επιδεινώσει τη νόσο, αφού αποτελεί σοβαρό παράγοντα απώλειας ασβεστίου²⁴ και η μετέπειτα χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων, όπως τα διφωσφονικά, η καλσιτονίνη, η βιταμίνη D και η τεριπαμίδη αποτελούν τη βάση της θεραπείας των εγκύων με οστεοπόρωση. Άλλοι θεωρούν την ανάγκη εφαρμογής θεραπείας αβέβαιη, αφού σταδιακά εμφανίζεται προοδευτική αύξηση της οστικής μάζας στις περισσότερες γυναίκες που εμφανίζουν κάταγμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή στη γαλουχία.⁶ Σε κάθε περίπτωση βέβαια η συνεργασία με ομάδα ορθοπαιδικών κρίνεται απαραίτητη. Ο ορθοπαιδικός παίζει σημαντικό ρόλο στην παρακολούθηση της κατάστασης της εγκύου και στην εξασφάλιση του καλύτερου δυνατού προγνωστικού αποτελέσματος, τόσο για τη μητέρα, όσο και για το έμβρυο και το νεογνό.²⁵

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα διφωσφονικά παρέχουν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων και της οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με οστεοπόρωση σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία.^{9,10} Αν και η μεγάλη πλειοψηφία των εγκύων και των νεογνών που γεννήθηκαν από μητέρες που έλαβαν αγωγή με διφωσφονικά δεν παρουσίασαν σοβαρές

δυσμενείς επιπτώσεις, έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία περιπτώσεις χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών και παροδικής νεογνικής υπασβεστιασίας. Η χορήγηση διφωσφονικών στην εγκυμοσύνη πρέπει να αξιολογείται βάσει των πιθανών επικίνδυνων επιπτώσεων τόσο στη μητέρα, όσο και στο έμβryo – νεογνό. Σε περιπτώσεις απόλυτης ένδειξης χορήγησης του φαρμάκου, η στενή παρακολούθηση της εγκύου και του νεογνού, ειδικά κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της ζωής κρίνεται επιτακτική και επιβεβλημένη.²⁶ Τα διφωσφονικά σε συνδυασμό με χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D θεωρούνται σήμερα ως η θεραπεία πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με την εγκυμοσύνη οστεοπόρωσης.²⁷ Επίσης, η θεραπεία με τεριπαρατίδη ακολουθούμενη από απογαλακτισμό θεωρείται μια πολλά υποσχόμενη μελλοντική θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση της νόσου.²⁸

Η πρόγνωση συνήθως είναι καλή. Η σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία οστεοπόρωση είναι μια καλοήθης κατάσταση αυτοπεριοριζόμενη η οποία χαρακτηρίζεται από την αυτόματη επανάκτηση της απολεσθείσας οστικής μάζας χωρίς θεραπεία μέσα σε 6 έως 12 μήνες μετά από τον απογαλακτισμό. Η διαταραχή δεν εμφανίζεται σε μελλοντικές εγκυμοσύνες. Οι περιπτώσεις εκείνες στις οποίες τα συμπτώματα της νόσου είναι δυνατόν να επιμείνουν για αρκετά χρόνια είναι σπάνιες. Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις δεν χαρακτηρίζουν τη νόσο, εκτός από τις περιπτώσεις εκείνες οι οποίες περιπλέκονται με σοβαρά πολλαπλά κατάγματα των σπονδύλων, του ιερού οστού ή κατάγματα των ισχίων.²⁹

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη οστεοπόρωση είναι μια σπάνια κλινική οντότητα η οποία πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη στη διαφορική διάγνωση των ασθενών με χαμηλό πόνο στην πλάτη ή τα ισχία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή αμέσως μετά τον τοκετό. Τα κατάγματα που σχετίζονται με τη νόσο μπορεί να αποτελέσουν σημαντική αιτία αναπηρίας μακροπρόθεσμα. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία είναι ιδιαίτερα σημαντική στην πρόληψη των οστεοπο-

ρωτικών καταγμάτων και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών. Απουσία της πλήρους κατανόησης των αιτιοπαθοφυσιολογικών μηχανισμών που ευθύνονται για τη νόσο, οι μελλοντικές προοπτικές κλινικές δοκιμές κρίνονται σήμερα απαραίτητες, προκειμένου να αυξηθεί η γνώση σχετικά με τις σύγχρονες πρακτικές που θα βασίζονται σε τεκμήρια για την έγκαιρη και αποτελεσματική διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της σχετιζόμενης με την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία οστεοπόρωσης.³⁰

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

FUNDING

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

REFERENCES

1. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(Suppl 2):S3-11.
2. Baccaro LF, Conde DM, Costa-Paiva L, Pinto-Neto AM. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. *Clin Interv Aging* 2015; 10:583-591.
3. Khovidhunkit W, Epstein S. Osteoporosis in pregnancy. *Osteoporos Int* 1996; 6:345-354.
4. Li LJ, Zhang J, Gao P, Lv F, et al. Clinical characteristics and bisphosphonates treatment of rare pregnancy –and lactation– associated osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2018; 37:3141-3150.
5. Kovacs CS. Osteoporosis presenting in pregnancy, puerperium, and lactation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21:468-475.
6. Kovacs CS, Ralston SH. Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation. *Osteoporos Int* 2015; 26:2223-2241.
7. Kyvernitis I, Reuter TC, Hellmeyer L, Hars O, Hadji P. Subsequent fracture risk of women with pregnancy and lactation – associated osteoporosis after a median of 6 years of follow-up. *Osteoporos*

- Int 2018; 29:135-142.
8. Nordin BE, Roper A. Post-pregnancy osteoporosis; a syndrome? *Lancet* 1955; 268:431-434.
 9. O'Sullivan SM, Grey AB, Singh R, Reid IR. Bisphosphonates in pregnancy and lactation – associated osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006; 17:1008-1012.
 10. Hellmeyer L, Hadji P, Ziller V, Wagner U, Schmidt S. Osteoporosis in pregnancy. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2004; 64:38-45.
 11. Terzi R, Terzi H, Özer T, Kale A. A rare cause of postpartum low back pain: pregnancy – and lactation – associated osteoporosis. *Biomed Res Int* 2014; 2014:287832.
 12. Dunne F, Walters B, Marshall T, Heath DA. Pregnancy associated osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993; 39:487-490.
 13. Karlsson MK, Linden C, Karlsson C, Johnell O, Obrant K, Seeman E. Exercise during growth and bone mineral density and fractures in old age. *Lancet* 2000; 355:469-470.
 14. Lindsay R, Cosman F, Herrington BS, Himmelstein S. Bone mass and body composition in normal women. *J Bone Miner Res* 1992; 7:55-63.
 15. Cano-Marquina A, Tarín JJ, García-Pérez MÁ, Cano A. Transient regional osteoporosis. *Maturitas* 2014; 77: 324-329.
 16. Hadji P, Boekhoff J, Hahn M, Hellmeyer L, Hars O, Kyvernitis I. Pregnancy – associated osteoporosis: a case – control study. *Osteoporos Int* 2017; 28:1393-1399.
 17. Ofluoglu O, Ofluoglu D. A case report: pregnancy – induced severe osteoporosis with eight vertebral fractures. *Rheumatol Int* 2008; 29:197-201.
 18. Gehlen M, Lazarescu AD, Hinz C, et al. Pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Z Rheumatol* 2017; 76:274-278.
 19. Sievänen H. A physical model for dual-energy X-ray absorptiometry--derived bone mineral density. *Invest Radiol* 2000; 35:325-330.
 20. Funk JL, Shoback DM, Genant HK. Transient osteoporosis of the hip in pregnancy: natural history of changes in bone mineral density. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 373-382.
 21. Asadipooya K, Graves L, Greene LW. Transient osteoporosis of the hip: review of the literature. *Osteoporos Int* 2017; 28: 1805-1816.
 22. Klontzas ME, Vassalou EE, Zibis AH, Bintoudi AS, Karantanas AH. MR imaging of transient osteoporosis of the hip: an update on 155 hip joints. *Eur J Radiol* 2015; 84:431-436.
 23. Kasahara K, Kita N, Kawasaki T, Morisaki S, Yomo H, Murakami T. Bilateral femoral neck fractures resulting from pregnancy – associated osteoporosis showed bone marrow edema on magnetic resonance imaging. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43:1067-1070.
 24. Ozturk C, Atamaz FC, Akkurt H, Akkoc Y. Pregnancy – associated osteoporosis presenting severe vertebral fractures. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40:288-292.
 25. Maliha G, Morgan J, Vrahas M. Transient osteoporosis of pregnancy. *Injury* 2012; 43:1237-1241.
 26. Stathopoulos IP, Liakou CG, Katsalira A, et al. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. *Hormones (Athens)* 2011; 10:280-291.
 27. Akyüz G, Bayındır Ö. Pregnancy associated osteoporosis. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği* 2013; 59:145-150.
 28. Ijuin A, Yoshikata H, Asano R, Tsuburai T, Kikuchi R, Sakakibara H. Teriparatide and denosumab treatment for pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures: A case study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017; 56:863-866.
 29. Anai T, Tomiyasu T, Arima K, Miyakawa I. Pregnancy – associated osteoporosis with elevated levels of circulating parathyroid hormone – related protein: a report of two cases. *J Obstet Gynaecol Res* 1999; 25:63-67.
 30. Zhang M, Chen P, Li B, Du J, Pan T, Chen J. Approach to the patient with pregnancy and lactation – associated osteoporosis: A case report and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e8671.

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση
Interesting Case

**Συστροφή Ευμεγέθους Ινώματος Ωοθήκης
σε Μετεμμηνοπαυσιακή Γυναίκα:
Περιγραφή Περίπτωσης**

***Large Twisted Ovarian Fibroma
in Postmenopausal Woman: a Case Report***

ABSTRACT

Large Twisted Ovarian Fibroma in Postmenopausal Woman: a Case Report

***Konstantinos Zacharis, Stavros Kravvaritis, Theodoros Charitos,
Eleni Chrysafopoulou, Anastasia Fouka***

Department of Obstetrics and Gynecology, General Hospital of Lamia, Lamia, Greece

Ovarian fibroma is the most common benign solid tumor of the ovary, commonly misdiagnosed as uterine fibroma or as ovarian malignancy. Here we report a case of a postmenopausal woman with a large twisted ovarian fibroma presented to the emergency department with acute abdomen. Complete hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy was performed and post-operative course of the patient was uneventful. Histopathology of the specimen showed a large ovarian fibroma. According to this case, ovarian fibroma should not be eliminated from differential diagnosis when it comes to postmenopausal women with ovarian mass and acute abdomen. Ach Iatrike 2019; 38:82-86.

Key words: Acute abdomen, menopause, ovarian fibroma, torsion

Correspondence: Konstantinos Zacharis, Papasiopoulou Terma street, 35100 Lamia, Greece,
Tel.: +302231356189, E-mail: zaxarisk@yahoo.com

Submitted 31-7-2019, revision accepted 30-8-2019

Κωνσταντίνος Ζαχαρής
Σταύρος Κραββαρίτης
Θεόδωρος Χαρίτος
Ελένη Χρυσάφοπούλου
Αναστασία Φούκα

Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική,
 Γ.Ν. Λαμίας, Λαμία

Αλληλογραφία:
 Κωνσταντίνος Ζαχαρής
 Παπασισπούλου τέρμα
 35100 Λαμία
 Τηλ.: 2231356189
 E-mail: zaxarisk@yahoo.com

Υποβλήθηκε 31-7-2017
 Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 30-8-2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ίνωμα της ωοθήκης είναι ο πιο συχνός καλοήθης συμπαγής όγκος της ωοθήκης, ο οποίος συνήθως διαγιγνώσκεται λανθασμένα ως ινομύωμα ή ως ωοθηκικός καρκίνος. Η παρουσία του περιστατικού αφορά μία μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα με ένα συστραφέν ευμέγεθες ίνωμα ωοθήκης, η οποία προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με οξεία κοιλία. Διενεργήθηκε ολική υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρη εξαρτηματεκτομή και η μετεγχειρητική πορεία της ασθενούς ήταν ομαλή. Η παθολογοανατομική εξέταση επιβεβαίωσε τη διάγνωση του ινώματος της ωοθήκης. Σύμφωνα με την περίπτωσή μας, το ίνωμα της ωοθήκης δεν θα πρέπει να απουσιάζει από τη διαφορική διάγνωση μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ωοθηκική μάζα και οξεία κοιλία. *Αχ Ιατρική 2019, 38:82-86.*

Λέξεις κλειδιά: Εμμηνόπαυση, ίνωμα ωοθήκης, οξεία κοιλία, συστροφή

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ίνωμα της ωοθήκης είναι ο συχνότερος καλοήθης συμπαγής όγκος της ωοθήκης (1-4%) και ανιχνεύεται τυπικά σε γυναίκες μέσης ηλικίας. Η προεγχειρητική του διάγνωση είναι δύσκολη και συνήθως διαγιγνώσκεται εσφαλμένα ως λειομύωμα της μήτρας, εξαιτίας των παρόμοιων υπερηχογραφικών χαρακτηριστικών ή ως κακοήθης ωοθηκικός όγκος λόγω της συνύπαρξης ασκίτη ή της αύξησης των επιπέδων του CA-125 στον ορό της ασθενούς¹.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση περιστατικού συστροφής ινώματος ωοθήκης σε μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα και συγκεκριμένα η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση που ακολουθήθηκε. Επίσης, πραγματοποιήθηκε συστηματική και σε βάθος ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, μέσω της χρήσης του Pubmed, ως κύρια μηχανή αναζήτησης. Μελετήθηκαν μέσω αναζήτησης με τις λέξεις κλειδιά “ovarian fibroma”, “sex cord-stromal tumor”, “diagnosis”, “treatment”, και συμπεριλήφθησαν στην ανασκόπηση μας 10 άρθρα.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Γυναίκα 62 ετών προσήλθε στο τμήμα επειγόντων

περιστατικών αιτιώμενη οξύ κοιλιακό άλγος αιφνίδιας έναρξης, ναυτία και εμέτους. Το ατομικό ιστορικό της ασθενούς ήταν ελεύθερο, χωρίς να αναφέρει τακτικό γυναικολογικό έλεγχο την τελευταία δεκαετία.

Από την αντικειμενική εξέταση δεν αναδείχθηκε αιμοδυναμική αστάθεια. Η αρτηριακή πίεση ήταν 135/90 mm Hg, οι καρδιακοί παλμοί 90 ανά λεπτό, με φυσιολογική θερμοκρασία σώματος (36,7°C). Από τη φυσική εξέταση της κοιλιάς, παρατηρήθηκε σύσπαση στο αριστερό κάτω κοιλιακό τεταρτημόριο και έκλυση άλγους κατά την ψηλάφηση της περιοχής με σημεία περιτοναϊσμού. Τα ευρήματα από την αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση ήταν μήτρα σε πρόσθια κλίση και κάμψη, χωρίς έκλυση άλγους κατά τη μετακίνηση του τραχήλου και επώδυνη ψηλαφητή μάζα στην θέση του αριστερού εξαρτήματος.

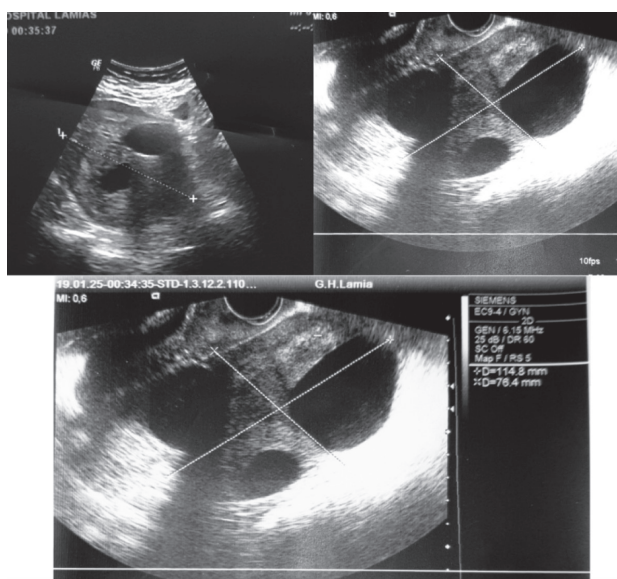
Από τον εργαστηριακό έλεγχο, τα λευκά αιμοσφαίρια ήταν 20.330 K/μL, με αύξηση των ουδετερόφιλων (NEU: 89,2%), ο αιματοκρίτης 42%, τα αιμοπετάλια 245.000 K/μL και η C-RP αίματος ήταν 17,4 mg/L, ενώ ο πηκτικός, ο λοιπός βιοχημικός έλεγχος και η γενική εξέταση ούρων ήταν εντός φυσιολογικών τιμών.

Εν συνεχεία, η διενέργεια διακολπικού υπερηχογραφήματος αποκάλυψε μήτρα φυσιολογικής μορφολογίας και δεξιά ωοθήκη χωρίς ιδιαίτερα υπερηχογραφικά ευρήματα. Στην ανατομική θέση του αριστερού εξαρ-

τήματος αναδείχθηκε μικτής ηχογένειας μórφωμα με συμπαγή και κυστικά στοιχεία διαστάσεων 11,4 cm x 7,6 cm (Εικόνα 1). Λόγω της ανεύρεσης του μορφώματος της πυέλου, εστάλησαν καρκινικοί δείκτες τα αποτελέσματα των οποίων ήταν φυσιολογικά.

Η ασθενής ετέθη σε διπλό αντιβιοτικό σχήμα με κεφοξιτίνη και μετρονιδαζόλη. Μέσα στις επόμενες ώρες της νοσηλείας της ασθενούς, επιδεινώθηκε η κλινικοεργαστηριακή της εικόνα. Συγκεκριμένα, υπήρχε γενικευμένη σύσπαση της κοιλίας με εικόνα οξείας κοιλίας, τα λευκά αιμοσφαίρια ήταν 23.570 K/ μ L, με επιπλέον αύξηση των ουδετερόφιλων (NEU: 92,1%) και η C-RP αίματος ήταν 68,3 mg/L. Η ασθενής παραπέμφθηκε για αξονική τομογραφία άνω-κάτω κοιλίας, τα αποτελέσματα της οποίας ανέφεραν ετερογενή ισόπυκνη μάζα ορμώμενη από την αριστερή ωοθήκη με καθυστερημένη ενίσχυση κατά τη χορήγηση ενδοφλέβιας σκιαγραφικής ουσίας, χωρίς όμως να μπορεί να αποκλειστεί η συστροφή.

Ως εκ τούτου, η ασθενής ενημερώθηκε ενδελεχώς, έγινε λήψη γραπτής συγκατάθεσης και οδηγήθηκε σε επείγουσα λαπαροτομία με μέση κάθετη υπομφάλια τομή. Τα ευρήματα της λαπαροτομίας ήταν ελεύθερο υγρό στην περιτοναϊκή κοιλότητα, μήτρα φυσιολογικής μακροσκοπικής εικόνας με μórφωμα



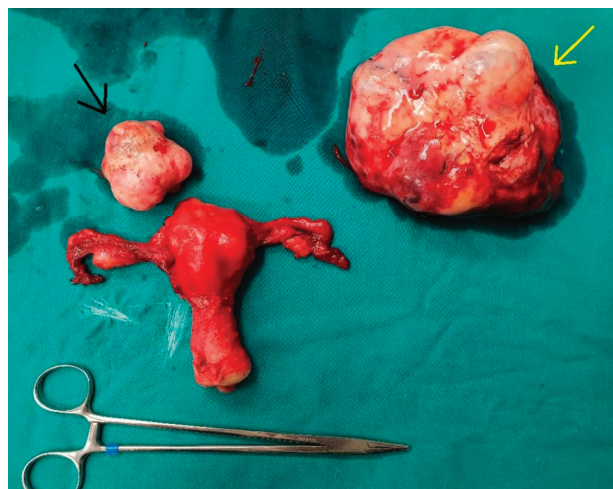
Εικόνα 1. Υπερηχογραφικές εικόνες του μορφώματος της αριστερής ωοθήκης (διακοιλιακή εκτίμηση - πάνω αριστερά, διακολπική εκτίμηση - πάνω δεξιά και κάτω).

κατά τον πυθμένα της, φυσιολογικό δεξιό εξάρτημα και αριστερό εξάρτημα με ευμέγεθες μórφωμα (μεγίστης διαμέτρου περί τα 11,5 cm), αιμορραγικό και με εικόνα συστροφής.

Πραγματοποιήθηκε λήψη του υγρού προς κυτταρολογική εξέταση και διενεργήθηκε ολική υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρη εξαρτηματεκτομή και επιπλοεκτομή (Εικόνα 2). Ακολούθησε έκπλυση περιτοναϊκής κοιλότητας και τοποθετήθηκε ενδοπεριτοναϊκή παροχέτευση.

Κατά την κυτταρολογική εξέταση του ελεύθερου περιτοναϊκού υγρού παρατηρήθηκαν σε ένα έντονα φλεγμονώδες και αιματηρό υπόστρωμα, άφθονα πολυμορφοπύρνα και αρκετά μικρά ώριμα λεμφοκύτταρα, ενώ στοιχεία κακοήθειας δεν ανευρέθηκαν.

Η ιστολογική εξέταση έδειξε ευμέγεθες ογκόμορφο νεόπλασμα μεγίστης διαμέτρου 12 cm με λοβωτή εξωτερική επιφάνεια στη μεγαλύτερη έκταση με αιμορραγικές διηθήσεις. Το νεόπλασμα παρουσίαζε μορφολογικούς χαρακτήρες συμβατούς με ίνωμα ωοθήκης και παρουσίαζε οίδημα στρώματος (Εικόνα 3). Η κυτταροβρίθεια ήταν ήπιου έως μέτριου βαθμού· διαπιστώθηκαν σποραδικές ομαλές μιτώσεις χωρίς να συνοδεύονται από ατυπία. Επίσης, η ιστολογική εξέταση της ενδομήτριας κοιλότητας ανέδειξε απλή υπερπλασία του ενδομητρίου χωρίς ατυπία. Αξίζει να σημειωθεί ότι, το μórφωμα που ερχόταν σε άμεση



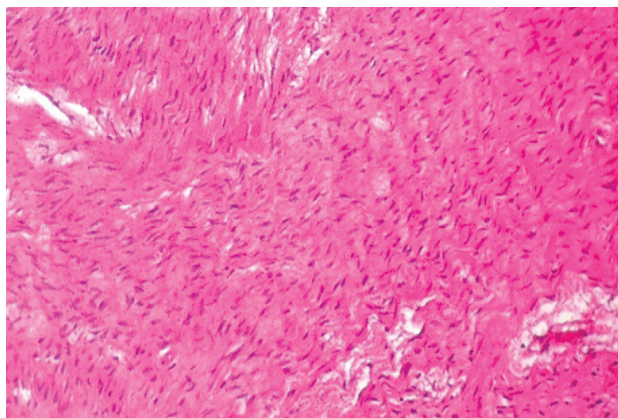
Εικόνα 2. Εγχειρητικό παρασκεύασμα: 1. Μήτρα με εξάρτηματα 2. Λειομύωμα μήτρας (μαύρο βέλος) 3. Ίνωμα αριστερής ωοθήκης (κίτρινο βέλος).

επαφή με το σώμα της μήτρας αφορούσε λειομύωμα με εστίες αδενώσεως, όπου οι ενδομητρικοί αδένες εμφάνιζαν όμοιους χαρακτήρες με το ορθότοπο ενδομήτριο.

Η μετεγχειρητική πορεία της ασθενούς ήταν ομαλή. Η ενδοπεριτοναϊκή παροχέτευση αφαιρέθηκε δύο ημέρες αργότερα και η ασθενής εξήλθε την τέταρτη μετεγχειρητική ημέρα με οδηγίες για επανεξέταση στο τακτικό εξωτερικό ιατρείο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι όγκοι της ωοθήκης εκ του γοναδικού στρώματος συνήθως θεωρούνται συμπαγείς όγκοι και προέρχονται από το γοναδικό στρώμα της αναπτυσσόμενης γονάδας. Το ίνωμα της ωοθήκης είναι το αποτέλεσμα της παραγωγής κολλαγόνου από τα ατρακτόμορφα κύτταρα. Διαφέρει από τους άλλους όγκους του γοναδικού στρώματος στο ότι δεν εκκρίνει στεροειδείς ορμόνες του φύλου. Το ίνωμα της ωοθήκης απαντάται στις ηλικίες μεταξύ 20 και 65 ετών, με μέση ηλικία εμφάνισης την πέμπτη και έκτη δεκαετία της ζωής. Το ίνωμα της ωοθήκης απαντάται στο 2-5% των χειρουργικά αφαιρούμενων ωοθηκικών όγκων². Ο συνδυασμός του καλοήθους ινώματος της ωοθήκης σε συνδυασμό με ασκίτη και δεξιά υπεζωκοτική συλλογή αναφέρεται ως σύνδρομο Meigs³. Απαντάται



Εικόνα 3. Ιστολογική εικόνα ινώματος ωοθήκης: Αποτελείται από δεσμιδοειδώς φερόμενα σχετικά ομοειδή, ομαλά ατρακτόμορφα ινοβλαστικού τύπου κύτταρα, κυμαινόμενης κυτταροβρίθειας (κατά περιοχές) σε υπόστρωμα ινώδους συνδετικού, κολλαγόνωδους ιστού (κατά περιοχές με υαλοειδοποίηση).

ταυτόχρονα με λειομύωματα της μήτρας, υποδεικνύοντας μια παρόμοια ορμονική διέγερση και σπανίως συνδέεται με υπογονιμότητα ή υπερτρίχωση⁴.

Το ίνωμα είναι συνήθως ασυμπτωματικό, παρόλο το μεγάλο του μέγεθος και συνήθως αποτελεί τυχαίο εύρημα σε τακτικό έλεγχο. Μερικές φορές, εκδηλώνεται ως κοιλιακή διάταση, κοιλιακό άλγος και περιστασιακά με συστροφή, η οποία είναι σπάνια κατά την εμμηνόπαυση, όπως και στην περίπτωση μας¹.

Επίσης, το ίνωμα της ωοθήκης μπορεί να είναι κλινικά παραπλανητικό και να μιμηθεί κακοήθεια της ωοθήκης, εξαιτίας της συμπαγούς σύστασης, της συνύπαρξης ασκίτη ή πλευριτικών συλλογών και της αύξησης των επιπέδων του CA-125, η οποία είναι μεγαλύτερη σε περίπτωση συστροφής, λόγω της νέκρωσης και της φλεγμονής⁵. Μία μελέτη κοορτής έδειξε ότι, τα ωοθηκικά ινώματα/ινοθηκώματα σχετίζονται περιστασιακά με αυξημένα επίπεδα CA-125 στον ορό, και μπορούν εύκολα να διαγνωσθούν λανθασμένα σας επιθηλιακός καρκίνος της ωοθήκης. Ωστόσο, από την προαναφερόμενη μελέτη φάνηκε ότι, το μεγάλο μέγεθος του όγκου και η παρουσία ασκίτη είναι ανεξάρτητοι παράγοντες συσχέτισης⁶.

Τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά είναι μη ειδικά. Η έγχρωμη απεικόνιση Doppler είναι η εξέταση επιλογής όταν υπάρχει υποψία συστροφής. Σε μία αναδρομική μελέτη 61 ασθενών φάνηκε ότι τα τυπικά υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά των συμπαγών όγκων της ωοθήκης είναι υποηχογενείς μάζες στην περιοχή των εξαρτημάτων, με σαφή όρια, συνήθως μονόπλευροι και με διάμετρο μικρότερη των 5 cm⁷.

Εξαιτίας, των περιορισμών της χρήση του υπερήχου στη διάγνωση του ινώματος και της ανάγκης για περαιτέρω χαρακτηρισμό και διαφοροποίηση του ινώματος από άλλους συμπαγείς όγκους της ωοθήκης, απαιτείται συχνά η διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας, ενώ η αξονική τομογραφία χρησιμοποιείται για τις ασθενείς, οι οποίες δεν μπορούν να υποβληθούν σε μαγνητική τομογραφία.

Σε μία αναδρομική μελέτη 24 ασθενών, τα ινώματα/ινοθηκώματα εμφανίζονται κατά τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας συνήθως ως μία μονόπλευρη, συμπαγής μάζα, σε σχήμα οβάλ και με σαφή όρια· με μικρή ή και καθόλου ενίσχυση, παρουσία ασκίτη μικρού βαθμού⁸.

Κατά τη διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας, η

πλειοψηφία των ωοθηκικών ινωμάτων/ινοθηκωμάτων εμφανίζονται τυπικά με χαμηλής προς μέσης έντασης σήμα στην T1 ακολουθία, και με χαμηλής έντασης σήμα στην T2 ακολουθία και είναι κατά βάση συμπαγή. Ο συνδυασμός των μορφολογικών χαρακτηριστικών και της έντασης σήματος από τις κλασσικές ακολουθίες με τα ευρήματα στις ακολουθίες Diffusion (Diffusion-weighted image) και Perfusion (Perfusion-weighted image), βοηθά στη διαφορική διάγνωση των άτυπων μορφών ωοθηκικών ινωμάτων/ινοθηκωμάτων από τον καρκίνο των ωοθηκών⁹.

Η αντιμετώπιση του ινώματος της ωοθήκης συνίσταται σε χειρουργική εξαίρεση αυτού, είτε ανοιχτά είτε με λαπαροσκόπηση, με ακόλουθη ταχεία βιοψία. Η αφαίρεση μόνο του ινώματος πρέπει να πραγματοποιείται στις ασθενείς νεαρής ηλικίας, ενώ η ολική υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρη εξαρτηματεκτομή αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τις ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας^{2,4}. Μία αναδρομική μελέτη 97 ασθενών με ωοθηκικό ίνωμα/ινοθήκωμα, σύγκρινε τη λαπαροσκοπική μέθοδο αντιμετώπισης με την ανοιχτή. Συγκεκριμένα το 70,1% των ασθενών αντιμετωπίστηκε λαπαροσκοπικά, ενώ στο 29,9% διενεργήθηκε λαπαροτομία. Σε 40 από τους 97 ασθενείς διενεργήθηκε μόνο αφαίρεση του ωοθηκικού όγκου, εκ των οποίων οι 36 ανήκαν στη λαπαροσκοπική ομάδα. Οι μελετητές συμπέραναν ότι ο χειρουργικός χρόνος είναι μικρότερος όταν ακολουθείται η λαπαροσκοπική μέθοδος αντιμετώπισης, ενώ δεν υπάρχουν διαφορές στις περιεγχειρητικές επιπλοκές μεταξύ των δύο ομάδων και ως εκ τούτου η λαπαροσκοπική μέθοδος φαίνεται να αποτελεί αποτελεσματική χειρουργική προσέγγιση των ινωμάτων/ινοθηκωμάτων¹⁰.

Συμπερασματικά, το ίνωμα αν και ασύνηθες αποτελεί τον πιο κοινό καλοήγη συμπαγή όγκο της ωοθήκης. Παρόλο τη σπανιότητα, οι γυναικολόγοι οφείλουν να είναι προσεκτικοί και να συμπεριλαμβάνουν το ίνωμα στη διαφορική διάγνωση γυναικών που προσέρχονται με κοιλιακό άλγος παρουσία πυελικής μάζας. Οι απεικονιστικές και εργαστηριακές εξετάσεις δεν μπορούν να οδηγήσουν σε οριστική διάγνωση του ινώματος. Ως εκ τούτου, όταν υπάρχει υποψία ύπαρξης ωοθηκικού ινώματος η προτεινόμενη θεραπεία είναι η χειρουργική εκτομή μέσω λαπαροσκόπησης και ταχεία βιοψία για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

FUNDING

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article

REFERENCES

1. Boujoual M, Hakimi I, Kouach J, Oukabli M, Mous-saoui DR, Dehayni M. Large twisted ovarian fibroma in menopausal women: a case report. *Pan Afr Med J* 2015; 20:322.
2. Son CE, Choi JS, Lee JH, Jeon SW, Hong H, Bae JW. Laparoscopic surgical management and clinical characteristics of ovarian fibromas. *JSLs* 2011; 15:16–20.
3. Hogan ME, Andreotti R. Ovarian fibroma presenting with meigs syndrome. *Ultrasound Q* 2015;31:215-218.
4. Târcoveanu E, Dimofte G, Niculescu D, et al. Ovarian Fibroma in the Era of Laparoscopic Surgery: a General Surgeon's Experience. *Actachirbelg* 2007;107:664-669.
5. Macciò A, Madeddu C, Kotsonis P, Pietrangeli M, Paoletti AM. Large twisted ovarian fibroma associated with Meigs' syndrome, abdominal pain and severe anemia treated by laparoscopic surgery. *BMC Surgery* 2014;14:38.
6. Shen Y, Liang Y, Cheng X, Lu W, Xie X, Wan X. Ovarian fibroma/fibrothecoma with elevated serum CA125 level: A cohort of 66 cases. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11926.
7. Chen H, Liu Y, Shen LF, Jiang MJ, Yang ZF, Fang GP. Ovarian thecoma-fibroma groups: clinical and sonographic features with pathological comparison. *J Ovarian Res* 2016; 9:81.
8. Zhang Z, Wu Y, Gao J. CT diagnosis in the thecoma-fibroma group of the ovarian stromal tumors. *Cell Biochem Biophys* 2015;71:937-943.
9. Chung BM, Park SB, Lee JB, Park HJ, Kim YS, Oh YJ. Magnetic resonance imaging features of ovarian fibroma, fibrothecoma, and thecoma. *Abdom Imaging* 2015; 40:1263-1272.
10. Cho YJ, Lee HS, Kim JM, Joo KY, Kim ML. Clinical characteristics and surgical management options for ovarian fibroma/fibrothecoma: a study of 97 cases. *Gynecol Obstet Invest* 2013;76:182-187.

Ο Ρόλος του Πρωτεασώματος στην Παθοφυσιολογία του Πολλαπλού Μυελώματος

The role of Proteasome in Multiple Myeloma Pathophysiology

ABSTRACT

The role of Proteasome in Multiple Myeloma Pathophysiology

Vassilis Patriarcheas, Alexandra-Irene Bekiari

School of Medicine, University of Patras, Patras, Greece

Multiple myeloma is a clonal plasma cell malignancy characterized by the presence of monoclonal paraprotein in the serum that accounts for the 15% of all hematologic cancers. Due to excess rates of protein synthesis, myeloma cells have increased demand for protein turnover. It is well known that myeloma cells -as well as other cancer cells- exhibit an increased proteasome activity which permits to avoid mechanism of apoptosis and overcome cell cycle checkpoints leading to continuous proliferation. In this review we discuss the major pathways where high proteasomal activity and protein degradation alters the cellular homeostasis and plays a key role for the pathogenesis of multiple myeloma. Ach Iatrike 2019; 38:87-91.

Key words: Multiple Myeloma, proteasome, proteasome inhibitors, protein degradation

Correspondence: Vassilis Patriarcheas, 24 Filopimenos Street, Patras, Greece,

Tel.: +30 2610 276004, E-mail: med6315@upnet.gr

Submitted 6-10-2018, revision accepted 23-2-2019

Βασίλης Πατριαρχάς Αλεξάνδρα-Ειρήνη Μπεκιάρη

Φοιτητές Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών

Αλληλογραφία:
Βασίλης Πατριαρχάς,
Φιλοπόιμενος 24
Πάτρα
Τηλ.: 2610276004
E-mail: med6315@upnet.gr

Υποβλήθηκε 6-10-2018
Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 23-2-2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το πολλαπλούν μυέλωμα είναι μια κλωνική κακοήθεια των πλασματοκυττάρων που χαρακτηρίζεται από την παρουσία μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης στον ορό και αντιπροσωπεύει το 15% όλων των αιματολογικών καρκίνων. Λόγω των υπερβολικών ποσοστών πρωτεϊνικής σύνθεσης, τα κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος έχουν αυξημένη ανάγκη για πρωτεϊνική αποδόμηση. Είναι γνωστό ότι τα κύτταρα μυελώματος -όπως και άλλα καρκινικά κύτταρα- παρουσιάζουν αυξημένη πρωτεασωματική δραστηριότητα, η οποία τους επιτρέπει να αποφεύγουν την απόπτωση και τα σημεία ελέγχου του κυτταρικού κύκλου οδηγώντας σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό. Σε αυτή την ανασκόπηση συζητούμε τις κύριες οδούς όπου η υψηλή πρωτεασοσωμική δραστηριότητα και η πρωτεϊνική αποικοδόμηση μεταβάλλουν την κυτταρική ομοιοστάση και παίζουν βασικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου. *Αχ Ιατρική 2019, 38:87-91.*

Λέξεις κλειδιά: Αναστολείς πρωτεασώματος, πολλαπλούν μυέλωμα, πρωτεάσωμα, πρωτεϊνική αποδόμηση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΠ) είναι πολυεστιακό πλασματοκυτταρικό νεόπλασμα, το οποίο χαρακτηρίζεται από την παρουσία μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης στον ορό. Αποτελεί το 1% όλων των κακοηθειών και το 15% των αιματολογικών κακοηθειών με επίπτωση περίπου 5 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ανά έτος¹.

Στο πολλαπλούν μυέλωμα το πρωτεάσωμα -η ενδοκυττάρια μηχανή αποδόμησης των πρωτεϊνών- εμφανίζει αυξημένη δραστηριότητα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη αποδόμηση πρωτεϊνών και παραγόντων, επηρεάζοντας σηματοδοτικά μονοπάτια και προάγοντας τον πολλαπλασιασμό, την επιβίωση, τη μετανάστευση και την αγγειογένεση².

Η κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων το πρωτεάσωμα εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της νόσου οδήγησε στην ανάπτυξη αναστολέων του πρωτεασώματος και απετέλεσε επανάσταση στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου, οδηγώντας σε αύξηση της διάμεσης επιβίωσης των ασθενών.

Κυτταρική αποδόμηση και ομοιοστασία

Η αποδόμηση των πρωτεϊνών είναι μια πολύπλοκη, αυστηρά ρυθμισμένη διαδικασία που παίζει σπουδαίο ρόλο στη διατήρηση της ομοιοστασίας του κυττάρου και επιτυγχάνεται μέσω της πρωτεϊνικής ενδοκυττάριας μηχανής, που ονομάζεται πρωτεάσωμα. Η δομή του πρωτεασώματος περιγράφηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του '70 ως κύβος κύλινδρος -από όπου διέρχονται οι προς αποδόμηση πρωτεΐνες- αποτελούμενος από το κεντρικό 20s πρωτεολυτικό κέντρο και από τη 19s ρυθμιστική περιοχή.

Στο πρωτεάσωμα αποδομούνται τρεις κατηγορίες ενδοκυττάρια πρωτεϊνών:

1. Φυσιολογικές πρωτεΐνες, που επιτέλεσαν τον βιολογικό τους ρόλο
2. Βιοχημικά παρηλαγμένες, ή στερεοχημικά ελαττωματικές πρωτεΐνες, είτε σαν αποτέλεσμα σημειακών μεταλλάξεων των γονιδίων τους, είτε για λόγους πλημμελούς αναδίπλωσης και παθολογικής τριτοταγούς ή τεταρτοταγούς δομής.

Μέσω του πρωτεασώματος μεταξύ των υπολοίπων, αποδομούνται και πρωτεΐνες οι οποίες ρυθμίζουν τον

κυτταρικό κύκλο και την απόπτωση, και ως εκ τούτου οποιαδήποτε διαταραχή στην αποδόμηση τους έχει άμεση επίδραση στην κυτταρική ομοιοστασία και συνδέεται με την καρκινογένεση³.

Μονοπάτι του nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-kB)

Ο NF-kB είναι μεταγραφικός παράγοντας ο οποίος εμπλέκεται στην έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν κυτοκίνες, χημειοκίνες, αυξητικούς παράγοντες, μόρια πρόσδεσης και επιφανειακούς υποδοχείς. Όπως είναι αναμενόμενο μέσα από τη μεταγραφική ρύθμιση ο NF-kB ελέγχει ποικίλες ανοσοποιητικές και φλεγμονώδεις απαντήσεις. Επιπροσθέτως, εμπλέκεται στην έκφραση γονιδίων τα οποία προάγουν, την κυτταρική αύξηση και μετανάστευση και καταστέλλουν την απόπτωση και ως εκ τούτου παίζει σπουδαίο ρόλο στην καρκινογένεση. Ο παράγοντας είναι ένα ετεροδιμερές μόριο που αποτελείται από τις υπομονάδες p50 & p65. Το πρωτεάσωμα εμπλέκεται στη δημιουργία της p50 μέσω αποδόμησης της πρόδρομη πρωτεΐνη p105. Αφού προκύψει η p50 θα συνδεθεί με την p65 και θα δημιουργήσουν το διμερές του NFkB.

Στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου, ο αναστολέας του NF-kB, ο I-kappa-B (IkB) φυσιολογικά συνδέεται σε αυτόν και εμποδίζει τη μετακίνηση του στο εσωτερικό του πυρήνα όπου θα ασκήσει τη δράση του ως μεταγραφικός παράγοντας. Εξωτερικά ερεθίσματα όπως π.χ. η ιονίζουσα ακτινοβολία, η υπερϊώδης ακτινοβολία διάφορα παθογόνα, ελεύθερες ρίζες κλπ. επάγουν τη φωσφορυλίωση του IkB γεγονός που αποτελεί έναυσμα για την ουβικουϊτίνωση του και κατ' επέκτασιν την αποδόμηση του στο πρωτεάσωμα. Η αποδόμηση του IkB έχει ως αποτέλεσμα, ο NFkB να είναι σε θέση να εισέλθει εντός του πυρήνα και να ασκήσει τη δράση του. Συμπεραίνεται λοιπόν ότι το πρωτεάσωμα κατέχει πρωτεύοντα ρόλο στη δραστηριότητα του NF-kB και οποιαδήποτε διαταραχή, συνεπάγεται με αυξημένη ενεργότητα του παράγοντα και οδηγεί στην καρκινογένεση^{4,5}.

Απόπτωση και Κυτταρικός κύκλος

Ένα από τα χαρακτηριστικά των καρκινικών κυτάρων είναι η αντίσταση στην απόπτωση.

Τα επίπεδα παραγόντων που εμπλέκονται στον

μηχανισμό της απόπτωσης ρυθμίζονται από το πρωτεάσωμα. Η αυξημένη πρωτεοσωματική δραστηριότητα οδηγεί στην αποδόμηση προ-αποπτωτικών παραγόντων με αποτέλεσμα να εκλείπει η συσσώρευση τους που αποτελεί ενδοκυτταρικό σήμα για τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο του κυττάρου⁶.

Συν τοις άλλοις, το πρωτεάσωμα παίζει σπουδαίο ρόλο και στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Όπως είναι γνωστό, ο έλεγχος του κυτταρικού κύκλου επιτυγχάνεται μέσω της δράσης του συμπλόκου κυκλιν-εξαρτώμενων κινασών (Cyclin Dependent Kinases, CDKs). Το σύμπλοκο CDK ασκεί τη ρυθμιστική τους δράση θέτοντας σημεία ελέγχου ("check points"), έτσι ώστε η πρόοδος της κυτταρικής διαίρεσης να γίνεται μόνο εφόσον κρίνεται απαραίτητη και μόνο υπό συγκεκριμένες συνθήκες για το κύτταρο (π.χ. ακεραιότητα γονιδιώματος). Οι λειτουργίες αρκετών κυκλιν-εξαρτώμενων κινασών (CDKs) ρυθμίζονται από την πρωτεολυτική δραστηριότητα του πρωτεασώματος. Για παράδειγμα η ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p27 αναστέλλει το σύμπλοκο CDK μέσω μείωσης των κυκλινών D & E. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη διακοπή της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου από τη φάση G1 προς τη φάση S. Το πρωτεάσωμα εμπλέκεται στην αποδόμηση του p27 και επομένως εφόσον οδηγεί σε μείωση των επιπέδων του επάγει την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου.

Ένα άλλο παράδειγμα του σπουδαίου ρόλου του πρωτεασώματος στην εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου, είναι η ρύθμιση των επιπέδων της πρωτεΐνης p21, όπου με παρεμφερή τρόπο η πρωτεόλυσή της οδηγεί σε ταχεία εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου και καρκινογένεση⁷.

Stress ενδοπλασματικού δικτύου (Endoplasmic reticulum stress, (ER Stress))

Όπως είναι γνωστό, στο πολλαπλούν μυέλωμα υπάρχει πλεονάζουσα παραγωγή μη φυσιολογικής ανοσοσφαιρίνης. Σε ένα φυσιολογικό κύτταρο αφού ολοκληρωθεί η μετάφραση στο ενδοπλασματικό δίκτυο, οι πρωτεΐνες εισάγονται σε κυστίδια με σκοπό την έκκριση τους. Αν οι πρωτεΐνες δεν αναδιπλωθούν σωστά οδηγούνται προς αποδόμηση στο πρωτεάσωμα. Αν αυτό δεν συμβεί, μη αναδιπλωμένες πρωτεΐνες συσσωρεύονται στον αυλό του ενδοπλα-

σματικού δικτύου υπό μορφή συσσωματωμάτων οδηγώντας το σε stress. Το ενδοπλασματικό δίκτυο απαντά σε αυτό το stress μέσω της ενεργοποίησης του καταρράκτη Endoplasmic Reticulum Associated protein Degradation, ERAD για τις μη σωστά αναδιπλωμένες πρωτεΐνες - Unfolded Protein Response (UPR), με σκοπό τη μείωση των συσσωματωμάτων και την αποκατάσταση της εύρυθμης λειτουργίας του. Ο καταρράκτης ERAD διαμεσολαβεί από τις διαμεμβρανικές πρωτεΐνες PERK, IRE1 και ATF-6 που δρουν σαν αισθητήρες για την ανίχνευση μη αναδιπλωμένων πρωτεϊνών. Υπό συνθήκες ηρεμίας οι 3 προαναφερθείσες πρωτεΐνες διατηρούνται σε ανενεργό μορφή μέσω της σύνδεσής τους με την πρωτεΐνη-σαπερόνη **78 kDa glucose-regulated protein (GRP-78)/Binding immunoglobulin protein (BiP)**. Σε συνθήκες ER stress, η σαπερόνη GRP78/BiP διαχωρίζεται από τις πρωτεΐνες αυτές και δεσμεύεται με υπογλυκοζυλιωμένες, λανθασμένα διπλωμένες ή μη αναδιπλωμένες πρωτεΐνες, οδηγώντας έτσι στην ενεργοποίηση του UPR) σκοπός του οποίου είναι η μείωση του πρωτεϊνικού φορτίου μειώνοντας τα επίπεδα της πρωτεϊνοσύνθεσης του κυττάρου καθώς επίσης και μέσω αποδόμησης των συσσωμάτων. Σε περίπτωση παρατεταμένου stress το UPR μονοπάτι οδηγεί στην ενεργοποίηση προ-αποπτωτικών παραγόντων με σκοπό τον θάνατο του κυττάρου. Τα κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος χαρακτηρίζονται από αυξημένη πρωτεολυτική δραστηριότητα του πρωτεασώματος. Έτσι καταφέρνουν να αντιμετωπίσουν το αυξημένο πρωτεϊνικό φορτίο στο ενδοπλασματικό δίκτυο, δεν παρατείνεται το stress και έτσι δεν υπάρχει ενεργοποίηση προ-αποπτωτικών παραγόντων⁸.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΡΩΤΕΑΣΩΜΑΤΟΣ

Η κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων το πρωτεάσωμα εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία του ΠΜ οδήγησε στην ανάπτυξη ειδικών αναστολέων.

Οι αναστολείς πρωτεασώματος οδηγούν σε

1. Αύξηση των προ-αποπτωτικών παραγόντων και συσσώρευση τους, με αποτέλεσμα το κύτταρο να εισέρχεται σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο.
2. Αναστολή του μονοπατιού του NF-kB το οποίο δι-

εγείρει την αύξηση των κυττάρων του μυελώματος, αλλά και επάγει την έκκριση IL-6 που προάγει την τελική διαφοροποίηση των Β-λεμφοκυττάρων.

3. Αναστολή της αποδόμησης των μη αναδιπλωμένων πρωτεϊνών, συσσώρευση αυτών και ενεργοποίηση του ERAD μονοπατιού απόπτωσης.

Η εισαγωγή τους στη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτής της πλασματοκυτταρικής δυσκρασίας οδήγησε σε υπερδιαπλασιασμό της διάμεσης επιβίωσης των ασθενών. Αυτήν τη στιγμή 3 παράγοντες έχουν εγκριθεί από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α.: Το bortezomib (1ης γενιάς), το carfilzomib (2ης γενιάς), και το ixazomib (2ης γενιάς), που αποτελεί τον πρώτο αναστολέα πρωτεασώματος με από του στόματος χορήγηση.

Η ανάπτυξη νέων, πιο αποτελεσματικών και εύκολων στη χορήγηση αναστολέων πρωτεασώματος (PI), με ακόμα καλύτερο προφίλ ασφαλείας, αποτελεί μια πρόκληση για την ιατρική κοινότητα, καθώς το Πολλαπλό Μυέλωμα παραμένει ανίατη νόσος⁹⁻¹¹.

DECLARATION OF CONFLICTING OF INTERESTS

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

FUNDING

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

REFERENCES

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. N Engl J Med 2011;364:1046-1060.
2. Jakob C, Egerer K, Liebisch P, et al. Circulating proteasome levels are an independent prognostic factor for survival in multiple myeloma. Blood 2007;109:2100-2105.
3. Hochstrasser M. Ubiquitin, proteasomes, and the regulation of intracellular protein degradation. Curr Opin Cell Biol 1995; 7:215-223.
4. Fuchs O. Targeting of NF-kappaB signaling pathway, other signaling pathways and epigenetics in therapy of multiple myeloma. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets 2013;13:16-34.

5. Hideshima T, Chauhan D, Richardson P, et al. NF-kappa B as a therapeutic target in multiple myeloma. *J Biol Chem* 2002;277:16639-16647.
6. Kubickova L, Pour L, Sedlarikova L, Hajek R, Sevcikova S. Proteasome inhibitors - molecular basis and current perspectives in multiple myeloma. *J Cell Mol Med* 2014; 18:947-961.
7. Frankland-Searby S, Bhaumik SR. The 26S Proteasome Complex: An Attractive Target for Cancer Therapy. *Biochim Biophys Acta* 2012;1825:64-76.
8. Fribley A1, Zhang K, Kaufman RJ. Regulation of apoptosis by the unfolded protein response. *Methods Mol Biol* 2009;559:191-204.
9. Chen D, Frezza M, Schmitt S, Kanwar J, Dou QP. Bortezomib as the first proteasome inhibitor anticancer drug: current status and future perspectives. *Curr Cancer Drug Targets* 2011;11:239-253.
10. Schlafer D, Shah KS, Panjic EH, Lonial S. Safety of proteasome inhibitors for treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:167-183.
11. Gandolfi S, Laubach JP, Hideshima T, Chauhan D, Anderson KC, Richardson PG. The proteasome and proteasome inhibitors in multiple myeloma. *Cancer Metastasis Rev* 2017;36:561-584.

Ειδικό Άρθρο
Special Article

Στα Δίχτυα του Διαδικτύου

On Networks of Internet

Ανδρέας Ι Μητρόπουλος

Ρευματολόγος Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών
Επίτιμος Πρόεδρος ΙΕΔΕΠ

Dr Andreas I Mitropoulos

Rheumatologist
Honorary President of IEDEP



Ξεφυλλίζοντας τη σιωπή του παρελθόντος φτάνουμε στα 150 π.Χ. όπου οι αρχαίοι Έλληνες είχαν επινοήσει ένα θαυμαστό μηχανισμό υπολογισμού που βρέθηκε σε ναυάγιο των Αντικυθήρων το 1902, πρόδρομο και προάγγελο των σημερινών υπολογιστών.

Το 1997 ένας άλλος, εξαιρετικής ευφυΐας Έλληνας, ο Μιχ. Δερτούζος*, εκδίδει ένα προφητικό βιβλίο με τίτλο:

«Τι μέλλει γενέσθαι;»

Εδώ ο διακεκριμένος καθηγητής στο Ινστιτούτο Τεχνολογίας της Μασσαχουσέτης (MIT), προέβλεψε από πολύ νωρίς την επέκταση της χρήσης των ηλεκτρονικών υπολογιστών. Μαζί με τον Ελληνοαμερικανό ερευνητή του MIT Νικόλαο Νεγρεπόντε, υπήρξε πρωτοπόρος σε πολλούς τομείς της τεχνολογίας, όπως στον παγκόσμιο ιστό κ.λπ. Επί 20 χρόνια ήταν διευθυντής της επιστήμης των υπολογιστών στο MIT των Ηνωμένων Πολιτειών, θέση πολύ σημαντική, που επιβεβαιώνει

Αλληλογραφία:

Ιατρός Ανδρέας Ι Μητρόπουλος
Πάροδος Δερβενακίων 2
Οβρυά Πατρών 26500
Τηλ.: 2610 433656, Κινητό: 6936 706907
E-mail: andreas.mitropoulos@hotmail.gr

Correspondence:

Dr Andreas I Mitropoulos
2 Dervenakion Parados street
Ovria, Patras, Greece
Tel.: +30 2610 433656
Mobile: +30 6936 706907
E-mail: andreas.mitropoulos@hotmail.gr

* Ο Μιχ. Δερτούζος γεννήθηκε στην Αθήνα το 1936. Πέθανε το 2001 σε ηλικία 64 ετών στη Μασσαχουσέτη. Υπήρξε Μέλος της Ακαδημίας Αθηνών.

τις εκπληκτικές δυνατότητες που έχει ο Έλληνας αν βρεθεί σε περιβάλλον με τις κατάλληλες συνθήκες και ευκαιρίες δημιουργίας.

Αυτό συνειρμικά μας κάνει να αναλογιστούμε ότι σε ανάλογες θέσεις και το ίδιο ψηλά, μπορεί να είχαν φτάσει και άλλα Ελληνόπουλα, γιατί όχι και παιδιά των Εξαρχείων, της μαύρης κουκούλας, της εξαγορασμένης χημικής ηδονής, της μανιοκαταστροφικής ευωχίας και της χιμαιρικής ευτυχίας. Αρκεί να τους είχαν δοθεί οι κατάλληλες ευκαιρίες και δεν τους είχε τσουρουφλίσει τα όνειρα η ανασφάλεια, η αναδουλειά και η αναξιοκρατία. Εάν δεν τα είχε ακρωτηριάσει και δεν τα είχε μαυροφορέσει στο σώμα και στην ψυχή η άδικη μεταχείριση και η απαξίωση της προσπάθειάς τους, αν δεν τα είχε εξωθήσει σε ιδεολογικό μηδενισμό και δεν τα είχε ευτελίσει η επιδοματική πολιτική ομηρία.

Η σπιρτάδα των Ελλήνων, που φαίνεται ότι αποτελεί συνέχεια της αρχαίας Ελληνικής διανόησης και πνευματικής οξύνοιας και λαμπαδοχής, αν δεν αξιοποιηθεί σωστά, μπορεί να γίνει βιτριόλι (σπίρτο το έλεγε η Μάνα μας) που κατακαίει, καταστρέφει και διαβρώνει ακόμη και μέταλλα. Έχοντας κατά νουν τον καταπληκτικό μηχανισμό των Αντικυθήρων, προωθημένη εφαρμογή υπολογιστή της Ελληνιστικής εποχής, και ξεφυλλίζοντας αυτό το καταπληκτικό βιβλίο που προλογίζει ο Μπιλ Γκέιτς, ένας άλλος πρωτοπόρος της ψηφιακής επανάστασης και μεγάλος φιланθρωπιστής*, βλέπει κανείς τη διορατική ματιά, πριν από 30 χρόνια, για το τι έμελλε, αλλά και τι μέλλεται να επακολουθήσει στις μέρες που έρχονται, από την επέλαση της ηλεκτρονικής καταιγίδας.

Η ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ ΕΠΑΝΑΣΤΑΣΗ

Μετά την αγροτική και τη βιομηχανική επανάσταση, σήμερα βρισκόμαστε σε μια εν εξελίξει κοσμογονία και βιώνουμε την επανάσταση της πληροφορίας. Δεν υπάρχει τομέας στην τρέχουσα καθημερινότητα που να μην έχει δικτυωθεί στο διαδίκτυο. Παιδεία,

* Αν και η φιανθρωπία των ανθρώπων των χωριών μας είχε μεγαλύτερη αξία και υπερτερούσε γιατί προερχόταν από το υστέρημά τους και όχι από τα πλεονάζοντα δισεκατομμύρια. Αλλά τι να πουν και άλλοι ζάμπλουτοι που δεν αξιώθηκαν να νιώσουν τη χάρη και τη χαρά της προσφοράς!

Ιατρική, ψυχαγωγία, υγεία, μουσική, κινηματογράφος, συγκοινωνίες κρατική δομή, επιχειρήσεις, εμπόριο, τουρισμός, διεθνείς οργανισμοί, ακόμη και η εκκλησία, όλα τυλιγμένα στον ιστό της ψηφιακής αράχνης. Τηλεϊατρική, τηλεδιάγνωση, τηλεθεραπεία, τηλεδιάσκεψη, τηλεδιδασκαλία, τηλεμάρκετινγκ, προσομοιωτές, χάκερ, σκανάρισμα, ηλεκτρονικός τύπος, ψηφιακές εκδόσεις, οργάνωση λογισμικού, τηλεπαιχνίδια, video-games, e-mail, tablet, laptop, Instagram, facebook, wiber, messenger, You Tube infosystem, διαδραστική επικοινωνία, διακίνηση, κβαντική τηλεμεταφορά κ.λπ., ορολογία και λέξεις άγνωστες πριν μερικά χρόνια, έχουν γίνει αχώριστα οπτικοακουστικά δρώμενα και ο επιούσιος, ιδιαίτερα της νεολαίας, στη σημερινή εικονική πραγματικότητα. Η Υφήλιος φλέγεται στον ιντερνετικό της πυρετό. Η πυρακτωμένη οπτική ίνα έχει δέσει τον κόσμο σαν μια κλωστή, κατά πως είχε προβλέψει ο Πατροκοσμάς**. Για άλλους ίσως είναι το φυτό που θα πυροδοτήσει την εσωστρέφεια του ανθρώπου μέχρις αυτισμού, και θα μετουσιώσει την κοινωνική σχέση, συνοχή και συνάφεια σε κοινωνική μοναξιά. Όλα στην υψικάμνο του εντυπωσιασμού και της νωπής, της αχνιστής πληροφοριακής αγοράς καιπραμάτειας. Όλα online, από τα infoεγκλήματα και τους live αποκεφαλισμούς φανατισμένων Ισλαμιστών, μέχρι τις τηλεαυτοκτονίες ή τις τηλεθωπείες των ερωτευμένων και τους εικονικούς τηλεασπασμούς λυκοφιλίας και αγεφύρωτου μίσους ηγεμόνων και πλανητοηγητόρων. Και δεν είμαστε μακριά που, όπως προέβλεπε και ο Μπιλ Γκέιτς, πληκτρολόγια, παράθυρα και μενού θα αντικατασταθούν με προγράμματα κατανόησης ομιλίας και φωνητικών εντολών.

Η ΨΥΧΗ ΑΝΤΙΣΤΕΚΕΤΑΙ

Μόνο η ψυχή του Ανθρώπου δεν ψηφιοποιήθηκε και δεν εργαλειοποιήθηκε ακόμη. Γιατί το διαδίκτυο, όσο χρηστικό, γρήγορο και οξυδερκές κι αν είναι, δεν μπορεί να συλλαβίσει τη γλώσσα και να διαβάσει τη σοφία του ανθρώπινου σώματος. Έχει μαύρα μεσάνυχτα από την ανθρώπινη αίσθηση και συναίσθηση, την άλλης κοπής και υφής ιερογλυφική συνδεσμολογία των 100 δισεκατομμυρίων νευροσυνάψεων και νευ-

** Κοσμάς ο Αιτωλός

ροδιαβιβαστών, την κυτταροχημική συνομιλία και την ηλεκτροωσμωτική επικοινωνία, το αρχείο πληροφοριών και τον σκληρό δίσκο μνήμης του εγκεφάλου. Δεν σκαμπάζει τίποτα από την πνευματοδομή, τον ανασασμό, τον αναστεναγμό και την ενδοχώρα της ψυχής. Δεν μπορεί να αποκωδικοποιήσει τη σταυροβελονιά της πλέξης της αγάπης, το κρουστό υφάδι της αλληλίας και ούτε που ψυχανεμίζεται την ιαματική ροή του πόνου, το άλγος και τον νόστο (νοσταλγία) της καρδιάς και την αρμοδεσία του φιλότιμου. Δεν πονιάζεται πως υγροποιείται το συναίσθημα και γίνεται δάκρυ, ούτε από που πηγάζει αυτό το αγίασμα της χαράς ή του πόνου. Δεν μπορεί να γελάσει ή να κλάψει όπως ένα παιδί, ούτε το μικροτσίπ έχει την ευαισθησία και την τσίπα να κοκκινίσει από ντροπή. Αυτά ήταν και παραμένουν «*ύψος δυσανάβατον ανθρωπίνοις λογισμοίς*»* και πολύ περισσότερο «*βάθος δυσθεώρητον*» και «*δυσπαράδεκτον*» για τα πλαστικά πλήκτρα και τα ψυχρά και χωρίς ψίχα ψυχής πολυεστερικά μηχανήματα.

Αλγόριθμοι και συνείδηση είναι τελείως διαφορετικά πράγματα που δουλεύουν με διαφορετικό τρόπο, το πρώτο με procat ψυχρό λογισμικό και το δεύτερο με αναβλύζοντα συναισθηματικό συλλογισμό. Η τεχνολογία και οι αλγόριθμοι καταλαβαίνουν τους αριθμούς, συνεννοούνται και τα πηγαίνουν πιο καλά με τα νούμερα, παρά με τους ανθρώπους και την ψυχή τους, εκτός αν μετατραπούν και αυτοί σε άψυχους αριθμούς και ψυχρά μετρήσιμα νούμερα.

Τι θα γίνει όμως εάν κοπεί το ρεύμα, αν κτυπήσει ένας ιός, αν μεσολαβήσει ένας χάκερ, αν παρερμηνευτεί ένα γράμμα ή γίνει λάθος σε έναν αριθμό ή σε ένα σημείο στίξης;

Ακόμη, ποια θα είναι η συμπεριφορά και πώς θα αντιδράσει ακαριαία, ένα αυτοκινούμενο όχημα μπροστά σε ένα ατύχημα; Αν το λογισμικό του προέβλεπε και του επέβαλλε, σε περίπτωση κινδύνου, να σκοτωθεί ο οδηγός του και να σωθούν οι πεζοί διαβάτες, τότε ποιος θα το αγόραζε;

Αν το ρομπότ δεν ακούει και δεν ελέγχεται από την ανθρώπινη βούληση -απόρροια της συνειδήσής του, αν η τεχνητή νοημοσύνη ξεφύγει από την εποπτεία του νοήμονα Ανθρώπου, τότε ο κίνδυνος αυτοκατα-

στροφής από πυρηνικό πόλεμο, κλιματική αλλαγή ή τεχνολογική αποσταθεροποίηση θα επικρέμαται και θα είναι πάντα προ των πυλών.

Αλήθεια, ποιος θα τολμούσε να φανταστεί εκείνα τα χρόνια, ότι ξαναγυρίζοντας σήμερα στα χωριά μας, ακόμη και στην απέραντη ερημιά της Σαχάρας, στην κορυφή του Ολύμπου, των Ιμαλαΐων ή στη μέση ενός ωκεανού, μόνοι - κατάμονοι με ένα κινητό στο χέρι, θα μπορούσαμε να μιλάμε με τις εσχατιές του πλανήτη, να βλέπουμε τον συνομιλητή μας σε τούτη και την άλλη μεριά της γης, να ακούμε το βουητό του αγέρα από τον πλανήτη Άρη, τον ήχο από την κλωτσιά της μπάλας από το Μαρακανά ή το Γουέμπλεϊ και να έχουμε στο πιάτο μας ολοκληρη την Υφήλιο; Ποιος να το πίστευε ότι με ένα μικροτσίπ κάποιου smartphone θα κρατούσαμε τη μπίλια της γης σφιχτά στην παλάμη μας, **γηθόμενοι** (απολαμβάνοντες) εξουσία και επαιρόμενοι δόξα πλανητάρχη!

ΟΙ ΑΠΟΣΤΑΣΕΙΣ ΕΚΜΗΔΕΝΙΣΤΗΚΑΝ

Για να καταλάβουμε που έχουμε φτάσει ως συγκρίνουμε πως επικοινωνούσαν οι πρόγονοί μας με τις φρυκτωρίες**, τις καμινοβίγλες και τα υδραυλικά τηλεγραφικά μηνύματα, προάγγελους των σημερινών SMS. Εν μια νυκτί, αλυσιδωτός κρίκος φωτός, από βουνό σε βουνό, από κορυφή σε κορυφή, έφερε το μήνυμα του Αγαμέμνονα στις Μυκήνες ότι αλώθηκε η Τροία, μετά από 10 χρόνια πολέμου «*για ένα πουκάμισο αδειανό για μια Ελένη*», όπως θα έλεγε ο Γ. Σεφέρης.

Ο καταπληκτικός δρομέας Φειδιππίδης το 490 π.Χ. διανύει σε 2 ημέρες 200 χιλιόμετρα από Αθήνα στη Σπάρτη (Σπάρταθλον), εκλιπαρώντας βοήθεια κατά των Περσών. Μα ώσπου να φτάσει η βοήθεια, οι Αθηναίοι (με 1000 Πλαταιείς) «*προμαχούντες Μαραθώνι, χρυσοφόρων Μήδων εστόρεσαν δύναμιν*», σώζοντας την Ελλάδα, την Ευρώπη και την Ανθρωπότητα από παρατεταμένο σκοτάδι. Ο ίδιος δρομέας λέγεται ότι, αφού πολέμησε στον Μαραθώνα, έτρεξε στην Αθήνα με την πανοπλία του, διανύοντας απόσταση 42 χιλιομέτρων σε 2 ώρες και 58 λεπτά (Μαραθώνιος δρόμος) για να αναγγείλει στους Αθηναίους το «*νενικήκαμεν*»

* Ακάθιστος Ύμνος

** Φρυκτωρία: από το φρυκτός=πυρός+ορώ

και να σωριαστεί νεκρός από την εξάντληση.

Η ιστορία της Ανθρωπότητας δεν είναι τίποτε άλλο από δρομείς που, με τη θετική ή αρνητική συμβολή και προσφορά τους, «διένυσαν τα ουράνια μίλια»*, πληκτρολόγησαν διαχρονικά, με τον νου και την καρδιά τους και έγραψαν, σε ειρήνη ή σε πόλεμο, τις αμέτρητες σελίδες της. Ακόμη και στην πρόσφατη ιστορία μας, οι μεσάζοντες ή οι σύνδεσμοι, όπως τους αποκαλούσαν οι αντάρτες των βουνών, πηγαινόφερναν τα ευχάριστα ή δυσάρεστα μηνύματα, και προσανάμματα φλεγόμενου πάθους, χωρίς να γνωρίζουν τις απώτερες συνέπειες ή ότι μπορούσε και να εκτελεστούν στη συνέχεια, για να μη διαρρεύσει κάποιο βαρυσήμαντο μαντάτο.

Σαστίζει το μυαλό του Ανθρώπου αν αναλογιστούμε πόσο πιο γρήγορη έχει γίνει σήμερα η πληροφορία. Σε κλάσματα δευτερολέπτου στέλνουμε και παίρνουμε μηνύματα από τις εσχατιές και το άλλο μισό της γης. Αναρίθμητοι δορυφόροι, πομποί και δέκτες πληροφοριών, αυλακώνουν τα μονοπάτια του ουρανού, παρακολουθούν και βλέπουν μύρια καλά, αλλά και πολλά άσχημα και ντροπιαστικά που και ο ίδιος ο Θεός αποστρέφεται και ούτε έχει καμιά διάθεση να βλέπει. Εκστασιασμένη η μεγάλη ποιήτρια Κική Δημουλά, από όλα όσα βλέπουμε γύρω μας κι εντός μας, αναρωτιέται:

«Να δούμε τι άλλο δεν θα δουν τα μάτια μας»

Εμείς οι παλιότεροι μάλιστα, θεωρώ ότι είμαστε προνομιούχοι γιατί ζήσαμε σε δυο τελείως διαφορετικούς κόσμους. Είδαμε στη δεκαετία του 40 τους αγγελιοφόρους-συνδέσμους και σήμερα βιώνουμε την άλλη, την καταπληκτική συνδεσμολογία που απλώνεται όπου γης. Από τον ασθμαίνοντα ταχυδρόμο με την ντουντούκα περάσαμε, με το πάτημα ενός πλήκτρου, στο ηλεκτρονικό ταχυδρομείο (e-mail). Από τη μαυρόπλακα και το μολυβδοκόντυλο φτάσαμε στα tablets και τις πολύχρωμες οθόνες. Από την κλεψύδρα και από το ένα τσιγάρο δρόμο ή το ένα καπίστρι ήλιο, περάσαμε στα photo finis και με ακρίβεια χιλιοστών του δευτερολέπτου ηλεκτρονικά χρονόμετρα. Από τα κρόταλα που φορούσαν οι λεπροί για να τους αποφεύγουμε, σήμερα έχουμε περάσει στις γονιδιακές και βιολογικές θεραπείες. Αυτό μας βοηθάει να

εκτιμήσουμε και να χαρούμε περισσότερο το κάθε καινούριο, σε αντίθεση με τα νέα παιδιά, που έρμια της καταναλωτικής παραφροσύνης, δε γνώρισαν το χειρότερο, δεν μαθήτευσαν στο εκπαιδευτικό σχολείο της στέρησης και της ανέχειας, ανέβηκαν τον Γολγοθά με τελεφερίκ και το μόνο που νοιώθουν είναι απόγνωση, βαρεμάρα, δε μαθήτευσαν στο εκπαιδευτικό σχολείο της στέρησης και της ανέχειας και το μόνο που νοιώθουν είναι απόγνωση, ένα απέραντο κενό και μια μεγάλη θλίψη μέχρι κατάθλιψη, αν κάποιος από τον περίγυρό τους παρουσιαστεί με καλύτερο κινητό.

ΑΛΛΟ ΓΝΩΣΤΗΣ, ΑΛΛΟ ΓΝΩΣΤΙΚΟΣ

Σήμερα δεν έχουμε έλλειμμα πληροφορίας. Αντίθετα η υπερπληροφόρηση μας οδηγεί στον προθάλαμο του αποπροσανατολισμού και της ασυνεννοησίας όπως συνέβη με τη διδακτική και αλληγορική χίμαιρα της Βαβέλ. Κατακτήσαμε αρκετή γνώση, αλλά χάσαμε τη γνωστικότητα και την αυτογνωσία. Έχουμε μόρφωση, μπορεί και παραμόρφωση, αλλά δεν έχουμε παιδεία. Ζούμε στον αιώνα της πολλής τεχνολογίας αλλά της λίγης ανθρωπιάς. Μπορεί να ξέρουμε να διαβάζουμε ή να γράφουμε, αλλά δεν ξέρουμε να σκεφτόμαστε, να συν-ζητάμε και να διαλογιζόμαστε. Ακόμη και μέσα στο ίδιο μας το σπίτι επικοινωνούμε με μηνύματα. Οι παλιοί άνθρωποι μπορεί να ήταν ακόμη και αγράμματοι, αλλά υπήρχαν και γνωστικοί. Ένας αγράμματος γνωστικός μπορεί να είναι πιο χρήσιμος από ένα γραμματιζόμενο κι ακόμη πιο ωφέλιμος από ένα πολύξερο παντογνώστη.

Το μεγάλο πρόβλημα είναι να ξεχωρίσουμε την καλή από την κακή, τη σωστή από τη λάθος πληροφόρηση. Υπάρχει ακόμη δυσκολία, ιδιαίτερα στις μικρές ηλικίες αλλά και στα χαμηλού ή μέσου μορφωτικού επιπέδου άτομα, να ξεδιαλύνουν την έρα από το στάρι και να αντιδιαστείλουν το χρήσιμο από το επιζήμιο που, έντεχνα ωραιοποιημένο, προβάλλεται ανεξέλεγκτα, αλλά με προμελετημένο στόχο.

ΠΟΙΟΣ ΘΑ ΕΧΕΙ ΤΗΝ ΕΠΟΠΤΕΙΑ;

Ένα ακόμη πιο μεγάλο και πιο σοβαρό θέμα είναι το θέμα της ιεραρχημένης πληροφόρησης. Ποιος θα εποπτεύει και ποιος θα ελέγχει όλη αυτή τη γνώση,

* Άξιον Εστί - Δοξαστικόν, Οδυσσεάς Ελύτης.

ποιος θα μας προφυλάξει από την παραπλάνηση, την κατευθυνόμενη πληροφορία και την ηλεκτρονική μαύρη κουκούλα της ανωνυμίας; Είναι αλήθεια ότι εμείς οι παλιότεροι, όμηροι του παρελθόντος και διαδικτυακά αναλφάβητοι, δαιμονοποιούμε τούτο το τέχνητρο και πολλοί το θεωρούν έργο του Διαβόλου. Άλλωστε το ίδιο έκανε και ή αλεπού: όσα δεν έφτανε τα έβγαζε άχρηστα ή «**τα έκανε κρεμαστάρια**» όπως λέει ο λαός μας. Πάντως, αυτή η σαγηνευτική τεχνογνωσία είναι έργο του Ανθρώπου και μάλιστα έργο πολλών ανθρώπων, αλυσιδωτής και αθροιστικής προσπάθειας απανωτών αιώνων και δεν υπάρχει αμφιβολία ότι μας εισάγει σε ένα κόσμο απίστευτων δυνατοτήτων, αρκεί να είμαστε σε θέση να τη χρησιμοποιήσουμε σωστά και ορθολογικά. Οι αλγόριθμοι έχουν αισθητήρες, αλλά δεν έχουν συναισθήματα ούτε αναστολές, κι αν δεν αγκυρμαζόμαστε την καρδιά, εύκολα και χωρίς να το καταλάβουμε, μπορεί να μας οδηγήσουν από τους λειμώνες της γνώσης σε απέραντα λιβάδια ηλεκτρονικής κοκαΐνης. Το μαχαίρι και κόβει και σφάζει, η φωτιά και πυρώνει και πυρπολεί. Τη διαφορά θα την κάνει ο χρήστης και ο τρόπος χρήσης. Η δικαιοσύνη του αδέκαστου χρόνου θα αποφανθεί για το πόσο ωφεληθήκαμε ή ζημιωθήκαμε, σταθμίζοντας τον χρόνο που κερδίσαμε ή χάσαμε και τον βαθμό αλλοτρίωσής μας και απόκλισης από προγονικές αξίες και αρχές, που συνεπάγεται η αλόγιστη χρήση αυτού του πολυεργαλείου. Το ανησυχητικό είναι ότι τα παιδιά και τους εξαρτημένους χρήστες τούς έχει στο χέρι, αφού καταβροχθίζει τον πολύτιμο χρόνο τους, άρα και τη ζωή τους.

Ο ΧΡΟΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΠΟΛΥΤΙΜΟΣ

Γιατί η ζωή δεν είναι τίποτε άλλο, παρά η αξιοποίηση του **ΧΡΟΝΟΥ** που μας ανατέθηκε να διαχειριστούμε. Πλάστες του πηλού, ζυμώνουμε και ζυμωνόμαστε από τον χρόνο στο σκαφίδι της ζωής. Αν τον χαράμισουμε άσκοπα και δεν τον δουλέψουμε παραγωγικά και δημιουργικά στον κοινωνικό αμπελώνα του Δημιουργού, τότε η ζωή μας θα έχει πάει στράφι. Τότε ούτε κι ο θάνατος, που είναι κι αυτός κρίκος της θανατηφόρου ζωής, θα «**πιάσει τόπο**», όπως έλεγε και η Π. Δέλτα

Θεέ μας, μη μας αφήνεις να πελαγοδρομούμε

με τούτα και τ' άλλα θαυμαστά του μεγάλου και του μικρού μας κόσμου και να βασανιζόμαστε για το ποιος κρύβεται πίσω τους, γιατί θα τρελαθούμε. Κάνε μας να πιστεύουμε ότι Εσύ τα έφτιασες, Εσύ τα επιτηρείς και Εσύ τα ελέγχεις όλα, για να κοιμόμαστε και λίγο ξέγνοιαστοι, ή ότι Εσύ βοήθησες τον Άνθρωπο να τα πετύχει. Άφησέ μας μόνο μια ελπίδα (έστω και ψεύτικη) ότι θα μας δώσεις και τη φώτιση να τα χρησιμοποιούμε σωστά για το δικό μας, αλλά και των συνανθρώπων –ακόμη και των αλλόθρησκων – το καλό. Προστάτεψε τα παιδιά μας και τα εγγόνια μας από τα εθιστικά πλοκάμια της Λερναίας Ύδρας και την αδηφαγία αυτού του αόρατου και θεόρατου Κύκλωπα που καταβροχθίζει χρόνο και ικμάδα από τη ζωή τους. Εν ανάγκη, αν δεις τα σκούρα, δεν λέω να μας τιμωρήσεις γιατί αυτό δεν ταιριάζει και δεν είναι συμβατό με το ήθος Σου, αλλά μη μας φορτώνεις με ευθύνες που δεν μπορούμε να τελέψουμε, μη μας δίνεις περισσότερη δύναμη απ' όση μπορούμε να διαχειριστούμε. Γιατί ξέρουμε, από τη μεγαλαυχία και την αιθεροβασία του Ικάρου, πόσο χαμηλά θα πέσουμε όταν λειώσουν τα φτερά της υπεροψίας και της αλαζονείας μας. Γιατί είδες τι συνέβη στη Χιροσίμα και τι πάθαμε στο Ναγκασάκι, είδες πόσους σκότωσε και σκοτώνει η πυρηνική ενέργεια ή μπαρούτι εκείνου του τραγικού εφευρέτη. Είδες τι θηριωδίες έκαναν οι θεοσεβούμενοι χριστιανοί Σου στην πορεία τους, με το σταυρό στο χέρι, για τους Αγίους Τόπους. Είδες πού μας οδήγησαν και μας έφεραν εμάς τους Έλληνες τα εμφυλιοπολεμικά πάθη. Βλέπεις τα ειδεχθή και αποτρόπαια των τροπαιούχων του ιερού πολέμου (τζιχάντ) και νοιώθεις κι Εσύ την ίδια ντροπή με τον Αλλάχ για χάρη του οποίου, ή για λίγο πιάφι γίνονται. Άλλωστε κι Εσύ πολλές φορές έχεις λαχταρήσει από φόβο, γιατί ξέρεις ότι ο παθιασμένος κι ο φανατισμένος άνθρωπος δεν βαρδιάζεται* με τίποτα. Δεν το 'χει σε τίποτα μαζί με τις ανθρωποκτονίες να τα βάλει και με τους θεούς, ακόμα και να τους βλαστημήσει ή και να τους απειλήσει. Μην το πάρεις απήφιστα και μας αφήσεις στο έλεος του ψηφιακού οδοστρωτήρα.

* Δεν ελέγχεται, δεν καλμάρεται.

ΜΕΤΡΟ Ο ΑΝΘΡΩΠΟΣ

Καλή και πολλαπλά χρήσιμη είναι τούτη η τεχνολογία αιχμής, αλλά δεν ξέρουμε ποιο θα είναι το τίμημα αυτού του σαηγευτικού σερφαρίσματος. Έχε και Συ το νου σου, μη χάσουμε τη σοφία, τον Λόγο και τη λογική μας για χάρη της γνώσης, όπως φοβόταν και ο **J. Eliot**. Μήπως για χάρη της πληροφορίας μείνει η ψυχή μας απληροφόρητη και αναλφάβητη, μη χάσει την ηλιοφάνειά της και τον «**φωτισμόν αληθείας**», μην πάρει λάθος δρόμο και «**αποκλείνει της δικαίας οδού**». Βόηθα και Συ να μην ψηφιοποιηθεί η καρδιά μας και από την πολλή πιλάλα λαχανιάσει και μουγκαθεί η ψυχή μας. Γιατί αν τα πάντα μετριόνται με ψηφία και αριθμούς και όχι με τον Άνθρωπο, όπως ήθελε ο Πρωταγόρας, τότε θα στεγνώσει το «**τετράφυλλο δάκρυ**» της ψυχής μας, τότε κινδυνεύουμε να χάσουμε τον ανθρωπισμό μας και τους ανθρώπους και συνακόλουθα και Σένα, αφού είμαστε η εικόνα και έχουμε τη μορφή Σου. Και όπως επισημαίνει και ο διορατικός συγγραφέας και χαρισματικός ερευνητής, αυτό θα είναι το μεγαλύτερο λάθος μας και ίσως και η αυτοκαταστροφή μας. Αλλά σίγουρα όσο κι αν ψάχνουμε για άλλοθι, όσο κι αν θέλουμε να τα φορτώσουμε σε θεούς και

σε δαίμονες, δε φταίει κανένας άλλος εκτός από την υπεροπλία του μυαλού μας που, αν και ανάμεσα στα άλλα έμβια όντα, τόσο γενναιόδωρα και προνομακά μας χορηγήθηκε, εμείς μερικές φορές δεν τη χρησιμοποιούμε με την ανάλογη σύνεση και φρόνηση.

Μπορεί να είμαστε στο κατώφλι της τεχνητής νοημοσύνης αλλά φοβάμαι ότι δε θα μας είναι χρήσιμη αν δεν υπάρχει η κοινή νοημοσύνη. Αν δεν υπάρχει το νοεόν και λογίζεσθαι του Ανθρώπου, εάν δεν έχει λόγο και εποπτεία και εάν «**πάντων μέτρον**» δεν είναι ο Άνθρωπος, τότε το ερώτημα δεν θα είναι τι μέλλει γενέσθαι με το διαδίκτυο, αλλά τι μέλλει γενέσθαι με τον Άνθρωπο, «**το νυν και το αεί**» της Ανθρωπότητας.

Πληροφοριακά να πούμε, ανοίγοντας το διαδίκτυο θα δούμε ότι και σήμερα ένας νέος Έλληνας, διανύοντας μόλις την τρίτη δεκαετία της ζωής του, ο **Κωνσταντίνος Δασκαλάκης**, είναι καθηγητής της επιστήμης των υπολογιστών στο MIT της Αμερικής. Το δίχως άλλο χαιρόμαστε και σεμνυνόμαστε για αυτή τη φωτεινή προσωπικότητα, αλλά ταυτόχρονα ανησυχούμε και μελαγχολούμε γιατί λείπει, όπως λείπουν και πάνω από 550.000 επιστήμονες, όλοι τους νέοι άνθρωποι, προσδοκία και ελπίδα για τη γηράσκουσα κοινωνία μας και ικμάδα για την καθημαγμένη Πατρίδα μας.

Ευρετήριο 38ου Τόμου

Glossary-Volume 38, 2019

A

Αναστολείς πρωτεασώματος.....	88
Αντιβιοτική αγωγή.....	65
Αρθροσκόπηση ώμου	31
Αχαϊκή Ιατρική.....	14

B

Βάρος σώματος	
Βιταμίνη Κ.....	

Γ

Γαλουχία	76
Γονιδιακή έκφραση.....	39

Δ

Διαδίκτυο	92
Διαχείριση κρίσεων.....	22
Διφωσφονικά	76

E

Εγκυμοσύνη	76
Έκτακτες ανάγκες	22
Εμβολικό επεισόδιο	70
Εμμηνόπαυση.....	83
Επιχειρησιακά σχέδια	22

H

Ηπαρίνη.....	70
--------------	----

Θ

Θεραπεία	60
Θρόμβος.....	70

I

Internet	92
Ίνωμα ωοθήκης.....	83

K

Καταστροφές.....	22
Καρκινογένεση.....	30
Κολπική μαρμαρυγή	70

Λ

Λιπώδης νόσος ήπατος	130
----------------------------	-----

M

Μαγνητική τομογραφία	76
Μεταλλάξεις.....	39

O

Οξεία κοιλία	83
--------------------	----

Π

PubMed	31
Πολλαπλούν μυέλωμα	88
Προκαλσιτονίνη.....	65
Πρωτεάσωμα	88
Πρωτεϊνική αποδόμηση	88

P

Ρήξη τενοντίου πετάλου	31
Ρύθμιση.....	39

Σ

Σακχαρώδης διαβήτης.....	60
Σήψη.....	65
Στένωση μιτροειδούς	70
Συμμόρφωση	60
Σύνδρομο Κούνης.....	16
Συστροφή.....	83

T

Τρωίλος.....	15
--------------	----

Y

Υγειονομική ετοιμότητα.....	22
-----------------------------	----

X

Χειρουργική	31
Χρόνια νοσήματα	60
Χρυσίδα	15

Ψ

Ψυχή.....	93
-----------	----

Ευρετήριο Συγγραφέων 38ου Τόμου *Authors-Volume 38, 2019*

Β

Βογιαντζής Ιωάννης 69

Γ

Γερασίμου Μαρίνα 64

Θ

Θανασάς Ιωάννης 75

Ζ

Ζαφείρης Αριστείδης 69

Ζαχαρής Κωνσταντίνος 82

Κ

Καραγεώργος Αθανάσιος 30

Κοκτζίδη Στυλιανή 75

Κουλούρης Ευστάθιος 69

Κούνης Νικόλαος 15, 17

Κραβαρίτης Σταύρος 82

Κώστογλου-Αθανασίου Ιφιγένεια 51

Λ

Λιναρδάτου Παναγιώτα 51

Μ

Μαντζούκης Σταύρος 64

Μερεκούλια Καλλιόπη 22

Μητρόπουλος Ανδρέας 90

Μπάκας Δημήτριος 59

Μπεκιάρη Αλεξάνδρα-Ειρήνη 87

Π

Πανταζίδου Γεωργία 51

Παπαϊωάννου Ιωάννης 51

Πατριαρχέας Βασίλης 87

Παπαδόπουλος Ανδρέας 30

Σ

Σκλάβου Κωνσταντίνα 51

Τ

Τσιαμαντά Χριστίνα 75

Τσίγκας Γρηγόριος 17

Τσιρώνη Μαρία 22

Φ

Φούκα Αναστασία 82

Χ

Χαρίτος Θεόδωρος 82

Χατζημαρκάκης Γεώργιος 30

Χρυσανθακόπουλος Νικόλαος 38

Χρυσανοπούλου Ελένη 82

Ευχαριστήριο 38ου Τόμου

Thanks to Reviewers-Volume 38, 2019

Οι κάτωθι επιστήμονες πρόθυμα και χωρίς να υπολογίσουν χρόνο και κόπο έκριναν εργασίες που στάλθηκαν για δημοσίευση στο περιοδικό το 2019. Η Συντακτική Επιτροπή της ΑΧΑΪΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ και το Διοικητικό Συμβούλιο της Ιατρικής Εταιρείας Δυτικής Ελλάδας και Πελοποννήσου (ΙΕΔΕΠ) τους ευχαριστούν θερμά.

Ασημακόπουλος Στέλιος, <i>Πάτρα</i>	Asimakopoulos Stelios, <i>Patras, Greece</i>
Γελαστοπούλου Ελένη, <i>Πάτρα</i>	Gelastopoulou Eleni, <i>Patras, Greece</i>
Γουδέβενος Ιωάννης, <i>Ιωάννινα</i>	Goudevenos Ioannis, <i>Ioannina, Greece</i>
Γράψας Νικόλαος, <i>Πάτρα</i>	Grapsas Nikolaos, <i>Patras, Greece</i>
Δουσδάμπανης Περικλής, <i>Πάτρα</i>	Dousdampanis Periklis, <i>Patras, Greece</i>
Καρόγιαννης Κωνσταντίνος, <i>Πάτρα</i>	Karogiannis Constantinos, <i>Patras, Greece</i>
Κόνιαρη Ιωάννα, <i>Birmingham, England</i>	Koniari Ioanna, <i>Birmingham, England</i>
Κούνη Σοφία, <i>Πάτρα</i>	Kouni Sophia, <i>Patras, Greece</i>
Κουτσογιάννης Νίκος, <i>Πάτρα</i>	Koustsogiannis Nikolaos, <i>Patras, Greece</i>
Σούφρας Γεώργιος, <i>Πάτρα</i>	Soufras George, <i>Patras, Greece</i>
Τουσούλης Δημήτριος, <i>Αθήνα</i>	Tousoulis Dimitrios, <i>Athens, Greece</i>
Τσίγκας Γρηγόριος, <i>Πάτρα</i>	Tsigkas Grigorios, <i>Patras, Greece</i>
Χάχαλης Γεώργιος, <i>Πάτρα</i>	Hahalis George, <i>Patras, Greece</i>
Χρυσόχου Χριστίνα, <i>Αθήνα</i>	Chrysohoou Cristina, <i>Athens, Greece</i>