

# ΠΝΕΥΜΟΝ

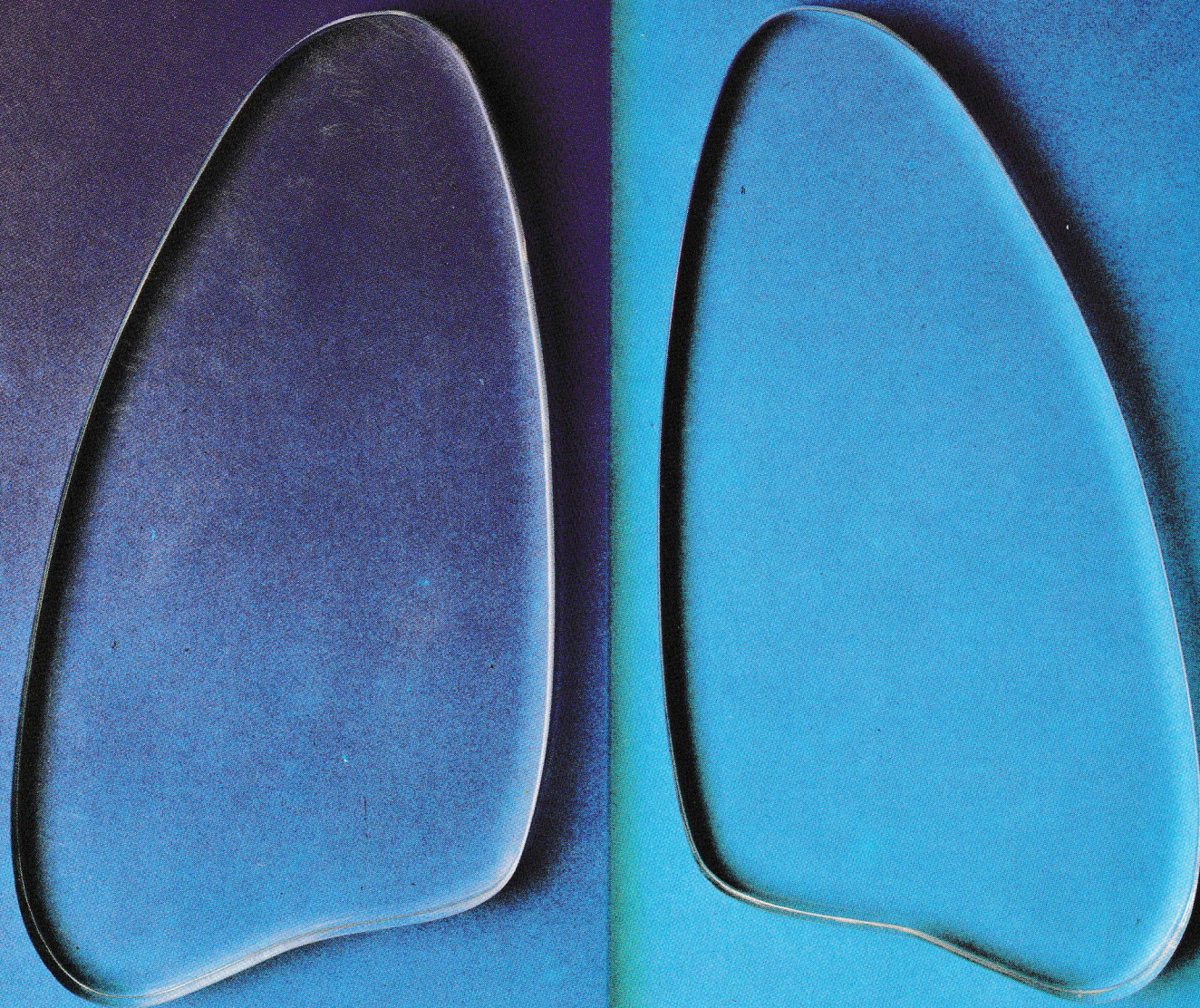
ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
GREEK BRONCHOLOGIC  
SOCIETY

# PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC THORACIC  
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL



ΠΝΕΥΜΟΝ • ΤΟΜΟΣ 4 • ΤΕΥΧΟΣ 2  
ΙΟΥΛΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 1991

ΑΘΗΝΑ  
ATHENS

PNEUMON • VOL 4 • No 2  
JULY - DECEMBER 1991

# Choledyl®

ΟΣΤΡΙΦΥΛΛΙΝΗ  
(CHOLINE THEOPHYLLINATE)

Με 4 μορφές δίνει τη λύση  
σε όλες τις ηλικίες.



<b>CHOLEDYL SA</b>	400/600mg.
<b>CHOLEDYL SYRUP</b>	62,5mg./5ml.
<b>CHOLEDYL ELIXIR</b>	100mg./5ml.
<b>CHOLEDYL TABS</b>	200mg.

Υπεύθυνος κυκλοφορίας: WARNER LAMBERT A.E.  
Δελφών & Αλαμάνος 10, Μαρούσι - Αθήνα  
Τηλ.: 6852000-4, 6833961-5

# ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
GREEK BRONCHOLOGIC  
SOCIETY

## PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC THORACIC  
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

### ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ  
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗΣ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Διευθυντές Σύνταξης: Χ. ΜΕΛΙΣΣΗΝΟΣ — Π. ΜΠΕΧΡΑΚΗΣ  
Μέλη: Ν. ΣΙΑΦΑΚΑΣ — Α. ΡΑΣΙΔΑΚΗΣ  
Ε. ΖΑΧΑΡΙΑΔΗΣ — Μ. ΑΛΧΑΝΑΤΗΣ

### ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αναγνωστοπούλου Νίνα	Αθήνα	Μουλόπουλος Σπύρος	Αθήνα
Βαγενάκης Απόστολος	Πάτρα	Μπούρος Δημοσθένης	Ηράκλειο
Βεσλεμές Μαρίνος	Αθήνα	Παπαβασιλείου Κώστας	Αθήνα
Γκιουλέκας Δημήτρης	Θεσ/νίκη	Παπαδάκης Εμμανουήλ	Αθήνα
Gautier Henry	Paris	Παπά Ιόλη	Αθήνα
Green Malcolm	London	Πατάκας Δημήτρης	Θεσ/νίκη
James Yves	Marseille	Permutt Solbert	Baltimore
Ιορδάνογλου Ιωάννης	Αθήνα	Ρίγγος Δημήτρης	Θεσ/νίκη
Καρατζάς Νίκος	Αθήνα	Ρούσσος Χαράλαμπος	Αθήνα
Κονταξής Αργύρης	Αθήνα	Σιδερής Δημήτρης	Αθήνα
Κωνσταντόπουλος Σταύρος	Γιάννενα	Σπαντίδος Δημήτριος	Ηράκλειο
Macklem Peter	Montreal	Σταυρίδης Ιωάννης	Αθήνα
Milic-Emili Joseph	Montreal	Τρακόπουλος Γεώργιος	Αθήνα
Μιχάλης Άλκης	Αθήνα		

Επιστημονική Αλληλογραφία  
Συνδρομές — Διαφημίσεις  
Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ  
Παπαδιαμαντοπούλου 4  
Αθήνα 115 28  
Τηλ : 7211.845

### ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Εσωτερικού	δρχ. 2.000
Μέλη ΕΠΕ — ΕΒΕ	δρχ. 1.000
Ειδικευόμενοι-Φοιτητές	δρχ. 1.000
Εταιρείες-Οργανισμοί	δρχ. 4.000
Βιβλιοθήκες	δρχ. 4.000
Εξωτερικού	\$ U.S. 40

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

### ΓΕΝΙΚΑ:

**ΠΝΕΥΜΩΝ** είναι το επίσημο επιστημονικό περιοδικό της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας και της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας. Η επιλογή της ύλης γίνεται από τη Συντακτική Επιτροπή του περιοδικού με ευθύνη των Διευθυντών Σύνταξης και των Υπεύθυνων της Εκπαιδευτικής Ύλης και των Ερευνητικών Εργασιών που ορίστηκαν από τα Διοικητικά Συμβούλια των δύο Εταιρειών με 5ετή θητεία.

### ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΡΘΡΩΝ:

Η ύλη του περιοδικού **ΠΝΕΥΜΩΝ** αναφέρεται κατά κύριο λόγο στο Αναπνευστικό Σύστημα. Η διάρθρωση της ύλης περιλαμβάνει: 1) Άρθρα Σύνταξης, 2) Πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες, 3) Ανασκοπήσεις, 4) Εκπαιδευτικό Βήμα, 5) Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις. Άρθρα σύνταξης, Ανασκοπήσεις, Ειδικά άρθρα και Άρθρα εκπαιδευτικού περιεχομένου (Εκπαιδευτικό Βήμα) δημοσιεύονται μετά από γραπτή πρόσκληση της Συντακτικής Επιτροπής.

Οι Πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες κρίνονται από τουλάχιστον δύο ανεξάρτητους κριτές. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις επιλέγονται από τις περιπτώσεις που παρουσιάζονται στις Διανοσοκομειακές συγκεντρώσεις της Βρογχολογικής Εταιρείας. Τά άρθρα σύνταξης, τά ειδικά άρθρα, οι πρωτότυπες εργασίες δημοσιεύονται ολόκληρες στην Ελληνική και Αγγλική γλώσσα. Οι ερευνητικές εργασίες που υποβάλλονται στα Ελληνικά θα μεταφράζονται στα Αγγλικά μέσα σε ένα μήνα από της αποδοχής της εργασίας για δημοσίευση, με ευθύνη των συγγραφέων.

**ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ:** περιέχουν κατά σειρά:

1) *Σελίδα τίτλου:* Τίτλος, Ονόματα συγγραφέων στην ονομαστική, κέντρο προέλευσης, Διεύθυνση, τηλέφωνο κύριου συγγραφέα για επικοινωνία.

2) *Περίληψη:* Από 100 έως 200 λέξεις που θά περιέχει συνοπτικά το σκοπό, τη μέθοδο, τα βασικά αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της εργασίας (ο τίτλος, η περίληψη και η βιβλιογραφία να αρχίζουν από νέα σελίδα). Στο τέλος των περιλήψεων να αναγράφονται 5 τουλάχιστον λέξεις κλειδιά.

3) *Εισαγωγή,* 4) *Υλικό - Μέθοδος,* 5) *Αποτελέσματα,* 6) *Συζήτηση,* 7) *Βιβλιογραφία.*

Οι Βιβλιογραφικές παραπομπές θα γίνονται με το σύστημα **Vancouver** δηλαδή στο κείμενο αριθμούνται κατά σειρά εμφάνισής τους. Βιβλιογραφία από περιοδικά: Μετά τον αριθμό, αναφέρονται όλα τα ονόματα των συγγραφέων, ο πλήρης τίτλος του άρθρου, η επίσημη σύντμηση του περιοδικού, το έτος, ο τόμος, η πρώτη και τελευταία σελίδα. π.χ. 1. Milic-Emili J., Henderson J.A.M., Dolovich M.B., TROP D. and Koneko K. Regional distribution of inspired gas in the lung. *J. Appl. Physiol.* 1966: 21, 749-759.

Βιβλιογραφία από Μονογραφία: Αριθμός, ονόματα συγγραφέων, τίτλος, αριθμός έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος, ο τόπος και το έτος έκδοσης, σελίδες. π.χ. 2. Nunn J.F.: *Applied Respiratory Physiology* 2nd Edition. Mac Graw Hill, N.York, 1977, 33-35.

Βιβλιογραφία από κεφάλαιο βιβλίου: Αριθμός, ονόματα συγγραφέων του κεφαλαίου, ο τίτλος του κεφαλαίου, In, ο τίτλος του βιβλίου, οι Επιστημονικοί Συντάκτες (Editors), ο αριθμός έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος, ο τόπος και το έτος έκδοσης και οι σελίδες. π.χ. 3) Gibson J.G., and Pride N.B.: Pleural, Alveolar and Systemic Diseases Affecting Chest Wall Function: In: *The Thorax.* Roussos C. and Macklem P.T. (eds) 1st edition. Marcel Dekker, New York, 1986, 1123-1133.

8) Πίνακες: Να έχουν σαφή - επεξηγηματικό τίτλο και να γράφεται ο καθένας σε χωριστή σελίδα.

9) Εικόνες - Διαγράμματα: Υποβάλλονται σε φωτογραφίες 9 x 12 cm (3 ανάτυπα), τεχνικά άψογες. Σημειώνεται στο πίσω μέρος με μαλακό μολύβι, ο αριθμός της, ο τίτλος του άρθρου και ο πρώτος συγγραφέας καθώς και το επάνω μέρος αυτής. Οι υπότιτλοι των εικόνων (λεζάντες) σε χωριστή σελίδα.

**Προϋποθέσεις:** Πειραματικές εργασίες σε ανθρώπους ή πειραματόζωα θα πρέπει να συνοδεύονται με δήλωση ότι ακολουθήθηκαν όλοι οι κανόνες της επιστημονικής δεοντολογίας σύμφωνα με τις αρχές του Helsinki. Τέλος η εργασία δεν θα πρέπει να έχει δημοσιευθεί προηγουμένως.

### ΥΠΟΒΟΛΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ:

Οι εργασίες για δημοσίευση, δακτυλογραφημένες σε διπλό διάστημα και με ευρύ περιθώριο, υποβάλλονται σε 3 ανάτυπα (1 πρωτότυπο, 2 καλής ποιότητας φωτοαντίγραφα) στη Διεύθυνση:

**ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ «ΠΝΕΥΜΩΝ»  
ΠΑΠΑΔΙΑΜΑΝΤΟΠΟΥΛΟΥ 4  
ΑΘΗΝΑ 115 28**

### ΑΝΑΤΥΠΑ:

Η δαπάνη της παραγγελίας ανατύπων βαρύνει τους συγγραφείς και η συμφωνία γίνεται κατευθείαν με την εκδότρια εταιρεία.

# ΠΝΕΥΜΟΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
GREEK BRONCHOLOGIC  
SOCIETY

# PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC THORACIC  
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

## OFFICIAL MEDICAL PUBLICATION OF



THE HELLENIC  
THORACIC  
SOCIETY

THE GREEK  
BRONCHOLOGIC  
SOCIETY



OWNER: GREEK BRONHOLOGIC SOCIETY

Editors: C. MELISSINOS — P. BEHRAKIS  
Associate editors: N. SIAFAKAS — A. RASIDAKIS  
E. ZACHARIADIS — M. ALCHANATIS

## EDITORIAL BOARD

Anagnostopoulou Nina	Athens	Moulopoulos Spyros	Athens
Vagenakis Apostolos	Patra	Bouros Dimosthenis	Heraclion
Vesslemes Marinou	Athens	Papavassiliou Kostas	Athens
Gioulekas Dimitris	Thessaloniki	Papadakis Emmanouil	Athens
Gautier Henry	Paris	Papa Ioli	Athens
Green Malcolm	London	Patakas Dimitris	Thessaloniki
James Yves	Marseille	Permutt Solbert	Baltimore
Iordanoglou John	Athens	Rigos Dimitris	Thessaloniki
Karatzas Nicos	Athens	Roussos Charis	Athens
Kontaxis Argiris	Athens	Sideris Dimitris	Athens
Konstantopoulos Stavros	Giannena	Spantidos Dimitris	Heraclion
Macklem Peter	Montreal	Stavridis John	Athens
Milic-Emili Joseph	Montreal	Trakopoulos George	Athens
Michalis Alkis	Athens		

Address:  
PNEUMON  
Medical Journal  
4 papadiamantopoulou str.,  
Athens 115 28  
Greece  
Tel.: 7211.845

Annual Subscriptions  
Greece Dr. 2.000  
Members of the Societies Dr. 1.000  
Interns-Medical students Dr. 1.000  
Societies-Libraries Dr. 4.000  
Bibliouhkw Dr. 4.000  
Abroad \$ U.S. 40

## NOTICE TO CONTRIBUTORS

**PNEUMON** is the official Journal of the **Hellenic Thoracic Society** and the **Greek Bronchologic Society**, published quarterly in Athens, Greece. It is primarily intended for the publication of articles relevant to the respiratory system.

Editorial, original articles and special articles are published in **Greek and English**.

Editorials, Reviews and Special Articles are submitted after written invitation by the Editorial Board.

Original articles are subject to editorial revision. Articles submitted in English will be translated into Greek under the supervision and the responsibility of the Editorial Board.

**Title page:** Should bear the name, address and telephone number of the author who will deal with editorial correspondence.

**Summary:** No less than 100 and no more than 200 words. Key Words: No less than five.

**References:** The «**Vancouver**» system should be used. References in the text should be numbered in the consecutive order in which they are first mentioned in the text. Responsibility for accuracy of the references rests entirely with the authors.

The list of references should be typed in numerical order on separate pages at the end of the paper. References should include number, author's names and initials (all authors), title of article, name of Journal year, volume, the first and last page numbers. e.g. 1. Milic-Emili J., Henderson J.A.M., Dolovich M.B., Trop D. and Kaneko K: Regional distribution of inspired gas in the lung. *J. Appl. Physiol.* 1966. 21. 749-759. For Books: Number, author(s), chapter's title (if applicable), book title, place of publication, publisher, year and page number. e.g. 2. Gibson J.G. and Pride N.B.: *Pleural, Alveolar and Systemic Diseases Affecting Chest Wall Function*. Roussos C. and Macklem D.T. (eds) 1st edition, Marcel Dekker, New York, 1986, 1123-1133.

**Illustrations:** Three copies of each illustration should be submitted as unmounted glossy photographic prints 9cm x 12cm. Each should bear a note on the back in soft pencil with the number of the figure, first author, and the top should be indicated. Legends should be typed on a separate page.

**Submission:** The original typescript and two copies should be sent to the **PNEUMON, 4 Papdiamantopoulou st., Athens 115 28, Greece**. Paper must be typed in double spacing with wide margins on one side of the paper only. Submission of an original paper for publication declares that the principles of Helsinki principles were observed and that the paper is not under consideration by any other journal for publication.

# Περιεχόμενα

από τη σύνταξη	Ρύπανση από οχήματα και υγεία Malcolm Green, Roberte C. Read ..... 78
	<b>Laser Nd: YAG στις κακοήθεις και καλοήθεις στενώσεις της τραχείας και των βρόγχων</b> E. Ζαχαριάδης ..... 86
πρωτότυπες εργασίες	Η συμβολή της διαβρογχικής δια βελόνης αναρρόφησης στη διάγνωση του περιφερικού καρκίνου του πνεύμονα Κ. Κατής, Φ. Παλαμίδας, Ξανθή Τσιαφάκη, Η. Ιγγλέζος, Εμμ. Ζαχαριάδης, Μαρία Αγγελίδου, Γ. Σιδέρης, Έλλη Ταμβακοπούλου, Φωτεινή Αποστολοπούλου ..... 92
ειδικό άρθρο	Οι προσβολές των αναπνευστικών οδών κατά τη διάρκεια λοίμωξης από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας στον άνθρωπο (HIV) Bernard Lebeau ..... 100
ανασκόπηση	Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου: Στοιχεία βιοχημείας, μηχανισμών σχηματισμού και δράσης Ρηγοπούλου Άννα ..... 107
ενδιαφέρουσες περιπτώσεις	Κλινικό πρόβλημα 7Α. Πνευμονία σε ασθενή με θύμωμα και ανοσοκαταστολή Πρεκατές Α., Μαθάς Χ., Καραγιαννίδης Ν., Παλαμίδας Φ., Μαλέσκου Ε. .... 123
	Εμπύρετο και πλευριτική συλλογή σε ενήλικα Μ. Φαρμάκης, Σ. Γουγουλάκης, Κ. Γουργουλιάνης, Δ. Ζαρίφης, Ι. Κατσένης ..... 129
	Ενδιαφέρουσα περίπτωση ενδοπνευμονικού απολύματος Χ. Γιαννακοπούλου, Γ. Κριμπένη, Ν. Θαλασσινός, Δ. Μπόφος, Μ. Ζωιτόπουλος, Β. Κοτσοβούλου ..... 132

# Contents

editorial	Vehicle Pollution and Health Malcolm Green, Robert C. Read ..... 78
	<b>Nd: YAG Laser in benign and malignant obstructions of trachea and bronchi</b> E. Zachariadis ..... 86
original article	The role of transbronchial needle aspiration in the diagnosis of peripheral lung cancer K. Katis, P. Palamidas, X. Tsiadaki, E. Igglesos, E. Zachariadis, M. Agelidou, E. Tamvakopoulou, G. Sideris, F. Apostolopoulou ..... 97
special article	Les Attentions respiratoires au cours de l'infection par le virus de l'immunodeficiency humaine (VIH) Bernard Lebeau ..... 104
review	Oxygen derived radicals: Biochemistry, source and action A. Rigopoulou ..... 116

## Ρύπανση από οχήματα και υγεία

MALCOLM GREEN

Ο κάτοικος των Αθηνών γνωρίζει το νόημα της ατμοσφαιρικής ρύπανσης από προσωπική εμπειρία. Αν και το Λος Άντζελες έχει υποφέρει για πολύ από ατμοσφαιρική ρύπανση, και τριτοκοσμικές πόλεις όπως η πόλη του Μεξικού και η Βομβάη έχουν πολύ σοβαρό πρόβλημα, η Αθήνα έχει το θλιβερό προνόμιο να βρίσκεται στην κορυφή του καταλόγου των Ευρωπαϊκών πόλεων από πλευράς ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Το σύνολο των κατοίκων των μοντέρνων πόλεων ανησυχούν σχετικά με τις βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Πρέπει κατά συνέπεια να γνωρίζουμε αν το άγχος τους είναι δικαιολογημένο και τι μέτρα πρέπει να ληφθούν για λύση του προβλήματος.

Στην Βρετανία η σχέση ατμοσφαιρικής ρύπανσης και πνευμονικής νόσου εντοπίστηκε για πρώτη φορά το 1300 όταν ο βασιλιάς Εδουάρδος ο 1ος απαγόρευσε το κάψιμο του κάρβουνου σε φούρνους. Εν τούτοις οι επιπτώσεις της ατμοσφαιρικής ρύπανσης, που οφείλεται στους εκπεμπόμενους καπνούς από οχήματα, έχουν ερευνηθεί σχετικώς πρόσφατα. Οι καπνοί αυτοί περιέχουν δυνητικώς βλαπτικές ουσίες, στις οποίες περιλαμβάνονται μονοξειδίο του άνθρακα, μόλυβδος, υδρογονάνθρακες, οξειδία του αζώτου, διοξειδίο του θείου κ.λπ. Στην μεγάλη Βρετανία υπολογίζεται ότι ο αριθμός των αυτοκινήτων θα διπλασιασθεί από 23 εκατομμύρια σε 42-56 εκατομμύρια μέχρι το έτος 2025 και παρόμοιες προβλέψεις έχουν γίνει για τις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες.

Η βιομηχανική ρύπανση στην Βρετανία χειροτέρευσε σταθερά μεταξύ 1850 και 1950. Οι άνεμοι στη χώρα αυτή πνέουν από τα Δυτικά και τα ανατολικά διαμερίσματα των πόλεων, εκατοικούνται από πτωχούς, λόγω της μεγάλης ρύπανσης στα διαμερίσματα

---

*Το άρθρο βασίστηκε στο άρθρο σύνταξης με τίτλο «Internal Combustion and Health», που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό British Medical Journal στις 24 Μαρτίου 1990, τόμος 30, σελίδες 761-762.*

## Vehicle Pollution and Health

ROBERT C. READ

Every inhabitant of Athens knows the meaning of air pollution, from personal experience. Although Los Angeles has suffered from vehicle related pollution for longer, and cities in third World countries such as Mexico City and Bombay can be worse, Athens has the unhappy distinction of being the European capital with the leading reputation for air pollution. Most inhabitants of modern cities worry about the effects of this pollution on their health, both in the long and short term. We need to know whether their anxieties are justified, and what measures we can take to remedy the problem.

In Britain the association of air pollution with lung disease was first documented in 1300 when King Edward I prohibited the burning of sea-coal in furnaces. However the effects of air pollution due to inhalation of vehicle exhaust fumes has only been investigated relatively recently. These fumes contain several potentially harmful substances, including nitrogen oxides, hydrocarbons, carbon monoxide, lead, and, to a lesser extent, sulphur dioxide and they lead to the formation of ozone, and acid aerosols. In Great Britain the number of cars is predicted to double from 23 million to 42-56 million by 2025 and similar predictions apply to most European countries.

Industrial pollution in Britain became steadily worse between about 1850 and 1950. The prevailing wind in Britain is from the West, and the east ends of the cities became inhabited by the poor, because of the greatly increased prevalence of pollution in the east, blown across by the prevailing winds. This is likely to be one, although only one, of the reasons why the health of the poorer people

---

*This article is based on an editorial entitled 'Internal combustion and Health': British Medical Journal 14th March 1990.300:761-762.*

αυτά. Αυτός πιθανώτατα είναι ο λόγος που ερμηνεύει γιατί η υγεία των κατοίκων αυτών ήταν χειρότερη, μια τάση που επιμένει ακόμη και σήμερα.

Τα επίπεδα ρύπανσης ήταν γενικώς σε υψηλά επίπεδα, αλλά υπήρχαν περιπτώσεις που η ρύπανση συνοδεύονταν με σταθερό καιρό και ομίχλη και οι ρύποι παγιδεύονταν σε χαμηλά επίπεδα, κάτι που στην Αγγλία ονομαζόταν «smog», δηλαδή αιθαλομίχλη. Η αιθαλομίχλη χειροτέρευε μέχρι το 1952, οπότε ένα τέτοιο στρώμα ομίχλης κάλυψε το Λονδίνο και το πρόβλημα ήταν τόσο έντονο που η ορατότητα περιορίστηκε στα 3 μέτρα. Οι εισπράκτορες των λεωφορείων έπρεπε να προηγούνται του λεωφορείου με ένα φανάρι για να δείχνουν στον οδηγό την θέση του πεζοδρομίου. Περιττό να λεχθεί ότι το επεισόδιο αυτό έφερε όλες τις δραστηριότητες της πόλης σε πολύ χαμηλά επίπεδα, και η κατάσταση ήταν εξαιρετικά δυσάρεστη. Τα νοσοκομεία γέμισαν με αρρώστους από το Υπουργείο Υγείας και έγινε μια μελέτη, στην οποία μελετήθηκαν οι θάνατοι στο Λονδίνο στην περίοδο αυτή. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής αποτελούν ένα από τους ακρογωνιαίους λίθους σχετικά με τις οξείες επιπτώσεις της ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Η Εικόνα 1 πάρθηκε από την μελέτη αυτή και δείχνει τα επίπεδα του SO<sub>2</sub> που μετρήθηκε στο Λονδίνο, στη διάρκεια του έτους 1951-2, σε σύγκριση με το προηγούμενο έτος. Η εικόνα επίσης δείχνει την αναλογία θανάτων στην περίοδο αυτή και μπορεί να παρατηρήσει κανείς ότι υπήρχε μια έξαρση θανάτων που συνέπιπτε με τα υψηλότερα επίπεδα του SO<sub>2</sub>. Τέτοια σύμπτωση δεν παρατηρήθηκε στο Λονδίνο τον προηγούμενο χρόνο, ή σε άλλες Βρετανικές πόλεις που δεν είχαν το πρόβλημα της ρύπανσης. Το συμπέρασμα της πολύ προσεκτικά σχεδιασμένης αυτής μελέτης ήταν ότι το επεισόδιο της βαρειάς ρύπανσης τον χρόνο αυτό, σχετιζόταν με μεγάλο αριθμό επιπλέον θανάτων των συνήθως παρατηρουμένων, συνολικά 4000 θάνατοι παρατηρήθηκαν σε μια εβδομάδα μόνο.

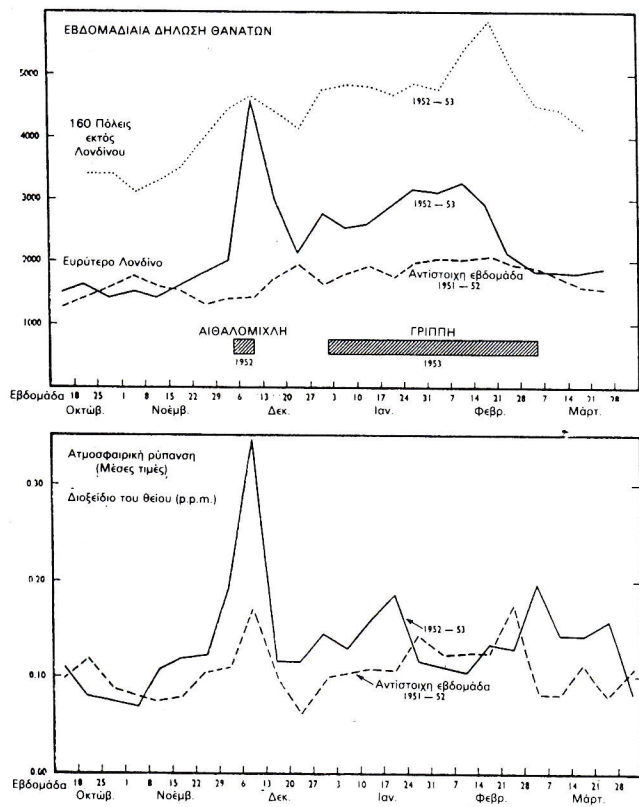
Το επεισόδιο αυτό ρύπανσης και τα αποτελέσματα της ανωτέρω επιδημιολογικής μελέτης, οδήγησαν σε εθνικές διαμαρτυρίες, που οδήγησαν σε ενέργειες στη Βουλή και την καθιέρωση Επιτροπής σχετικά με την καθαρότητα της ατμόσφαιρας. Εισήχθησαν νόμοι που απαγόρευαν το κάψιμο του κάρβουνου στα σπίτια των πόλεων και οι βιομηχανίες έπρεπε να πληρούν ορισμένα κριτήρια λειτουργίας και έπρεπε να αποβάλουν τους καπνούς μέσα από υψηλές καμινάδες. Οι «ρυπογόνες» βιομηχανίες ενθαρρύνθηκαν να απομακρυνθούν από τις πόλεις. Άρχισε να λειτουργεί ένα δίκτυο ελέγχου που μετρούσε τα επίπεδα της ρύπανσης και ιδιαίτερα την συγκέντρωση του SO<sub>2</sub> στον αέρα. Τα μέτρα αυτά υπήρξαν πολύ επιτυχή κατά την διάρκεια των 2 δεκαετιών που ακολούθησαν και οδήγησαν σε απίστευτη βελτίωση της ποιότητας του αέρα στο Λονδίνο

was worse than that of the wealthy, a tendency which persists to this day.

Pollution levels tended to be high at all times, but there were episodes when pollution was associated with stable weather, and fog, so that the pollutants became trapped at ground level. This combination of circumstances led to extremely dense acrid fog, called in England 'smog'. The smogs became progressively worse until in December 1952 for a week smog enveloped London which was so severe that visibility was reduced to about 3 metres. The conductors of the buses had to walk ahead with a lamp to show the driver where the pavement was. Needless to say this episode brought the activities of the city to a halt, and was extremely unpleasant. It was common observation that the hospitals were overwhelmed with patients and a study was set up by the Department of Health to investigate death rates during this episode in London. This led to a classical epidemiological study, which still remains one of the corner stones of evidence as to the severe effects of air pollution. Figure 1 is taken from this work, and shows the levels of SO<sub>2</sub> measured in London during the year 1951-2, compared with the previous year. Also shown are the death rates for London in 1951-2 and there is a high peak at the same time as the peak of SO<sub>2</sub>. This peak was not seen in the previous year, nor was it seen in other cities in England, which did not have the smog. The undeniable conclusion from this very careful study was that the episode of pollution was associated with a large number of excess deaths, indeed a total of 4,000 during the one week.

Following this smog episode, and the publication of the report there was a national outcry which led to Acts of Parliament, and the establishment of a Clean Air Council. Laws were introduced to ban the burning of coal in city houses. All industrial emissions had to meet certain controls, and had to be discharged through high chimneys. Polluting industries were encouraged to move away from cities. A network was set up to monitor smoke and particularly sulphur dioxide concentrations, and a health research unit was set up by the Medical Research Council. These measures were very successful over the next two decades, and caused undreamt of improvement in the quality of the air in London, and in Britain as a whole.

Unfortunately however the last decade has seen a reversal of these beneficial trends. This has not been due to an increase in industry, but an increase in cars and vehicles of all types. The number of cars in Britain has doubled over the past 20 years, and motorists drive further each year. Similarly there



Εικόνα 1

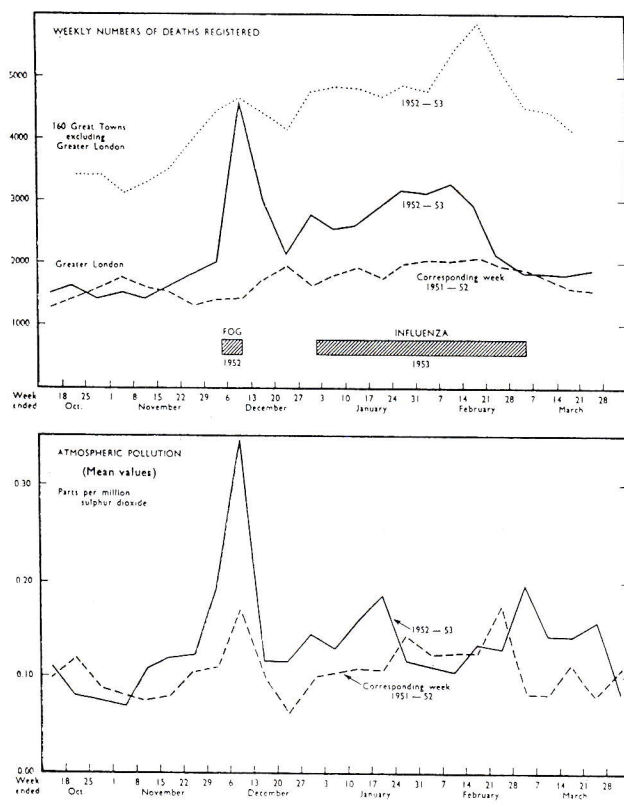


Figure 1

και της Βρετανίας γενικότερα.

Δυστυχώς όμως την τελευταία δεκαετία γίναμε μάρτυρες αντιστροφής της βελτίωσης που προαναφέρθηκε. Αυτό δεν οφειλόταν σε αύξηση της βιομηχανίας, αλλά στην αύξηση των οχημάτων όλων των τύπων. Ο αριθμός των αυτοκινήτων στην Βρετανία έχει διπλασιαστεί τα τελευταία 20 χρόνια και οι οδηγοί οδηγούν όλο και περισσότερο κάθε χρόνο. Παρόμοια αυξήθηκαν δραματικά οι οδικές μεταφορές με ολονέν και μεγαλύτερα φορτηγά και λεωφορεία που καλύπτουν μεγάλες αποστάσεις. Με άλλα λόγια υπάρχει μια διαρκής χειροτέρευση της ποιότητας του αέρα, αν και στη Βρετανία η κατάσταση δεν έχει φθάσει ακόμη σε επίπεδα κρίσεως. Εν τούτοις τους καλοκαιρινούς μήνες τα επίπεδα του όζοντος όχι σπάνια αγγίζουν τα ανώτερα επίπεδα που ορίστηκαν από την ΕΟΚ και επίσης υπήρξε ένα πρόσφατο σοβαρό επεισόδιο ρύπανσης τύπου «smog» τον περασμένο Δεκέμβριο στο Λονδίνο. Κατά συνέπεια η κατάσταση χειροτερεύει στην Βρετανία, σε πόλεις όπως το Λονδίνο και σε άλλες πόλεις άλλων χωρών όπως είναι η Αθήνα.

Στην Βόρεια Αμερική, ιδιαίτερα, αλλά και στην Ευρώπη, γίνεται ιατρική έρευνα για τις επιπτώσεις της ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Μια μελέτη σε 944 εργάτες γεφυρών και σηράγγων στην Νέα Υόρκη, έδειξε ότι οι

has been a dramatic increase in road transport with bigger trucks and buses covering more distances. There has been a concomitant deterioration in air quality, even though the situation in Britain has not reached crisis levels. However in the summer months ozone levels not infrequently breach EEC maximum guidelines, and there was a recent sinister episode of severe smog-like pollution in December in London. Thus the situation is deteriorating in Britain, and in London as well as in other cities such as Athens.

Medical research has been carried out actively into the effects of air pollution, particularly in North America, but also in Europe. A study of 944 bridge and tunnel workers in New York City showed that tunnel workers had significantly lower lung function, more respiratory symptoms, and higher concentrations than the bridge workers<sup>2</sup>. Pulmonary function and symptoms were significantly worse in tunnel workers who had been employed for over ten years. The relevance of such epidemiological work to individual risk and the clinical effect of long term mirror changes in pulmonary function and oxygen carrying capacity are difficult to assess, but it is possible to identify groups who are likely to be vulnera-

εργάτες σηράγγων είχαν σημαντικά μειονεκτικότερη πνευμονική λειτουργία και περισσότερα αναπνευστικά συμπτώματα σε σύγκριση με τους εργάτες των γεφυρών<sup>2</sup>. Η πνευμονική λειτουργία και συμπτώματα ήταν σημαντικά χειρότερα στους εργάτες σηράγγων που εργαζόταν για περισσότερο από 10 χρόνια. Η ακριβής σημασία μιας τέτοιας επιδημιολογικής μελέτης, όσον αφορά τον ατομικό κίνδυνο, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, αλλά είναι δυνατό να εντοπισθούν ομάδες που είναι πιθανόν να είναι επιρρεπείς σε τέτοιου τύπου μεταβολές, ιδιαίτερα άτομα με νοσήματα αναπνευστικά όπως το βρογχικό άσθμα, η χρόνια βρογχίτιδα και το εμφύσημα.

Μελέτες σε φυσιολογικούς πληθυσμούς έδειξαν ότι η πνευμονική λειτουργία διαταράσσεται όταν οι συγκεντρώσεις του διοξειδίου του αζώτου υπερβαίνουν τα 2 p.p.m., αλλά κάτω από το επίπεδο αυτό τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα. Σε μερικούς ασθματικούς, έκθεση σε συγκεντρώσεις επιπέδου 0.1 p.p.m. προκαλεί και αυξάνει την ευερεθιστότητά τους. Η οδηγία της ΕΟΚ λέγει ότι το 98% της μέσης ωριαίας συγκέντρωσης του διοξειδίου του αζώτου δεν πρέπει να ξεπερνά το 0.1 p.p.m. Αυτό επιτυγχάνεται στην πλειονότητα του χρόνου στις αστικές περιοχές της Βρετανίας που δεν βρίσκονται πλησίον δρόμων με μεγάλη κίνηση. Η κατάσταση δεν είναι το ίδιο σε περιοχές με δρόμους μεγάλης κίνησης και στο Λονδίνο στο προαναφερθέν επεισόδιο πρόσφατης ρύπανσης, τα επίπεδα ρύπανσης σχετιζόταν με επίπεδα διοξειδίου του αζώτου που ήταν περισσότερο από πενταπλάσια των οδηγιών της ΕΟΚ<sup>4</sup>.

## Όζον

Το Όζον σχηματίζεται στην τροπόσφαιρα με ενέργεια του ηλιακού φωτός σε οξείδια του αζώτου. Διάφοροι υδρογονάνθρακες δρουν σα καταλύτες και το αποτέλεσμα είναι μεγαλύτερες συγκεντρώσεις όζοντος. Αν και υπάρχει ένα πλατύ φάσμα ατομικής αντίδρασης στο όζον, εισπνοή 0.18 p.p.m. μπορεί να προκαλέσει μικρές μεταβολές της πνευμονικής λειτουργίας. Τέτοιες μεταβολές μπορεί να παρατηρηθούν και σε χαμηλότερα επίπεδα όζοντος (0.2 p.p.m.)<sup>6</sup> και αυτός είναι ο λόγος γιατί στο Λος Άντζελες οι δρομείς συμβουλεύονται να παραμείνουν στα σπίτια τους ακόμη και όταν η μέση ωριαία συγκέντρωση του όζοντος αγγίζει τα 0.3 p.p.m. Όζον και SO<sub>2</sub> δεν φαίνεται να έχουν αλληλεπίδραση στα φυσιολογικά άτομα<sup>7</sup>, αλλά η εισπνοή χαμηλών συγκεντρώσεων όζοντος μπορεί να αυξήσει την ευερεθιστότητα των ατόμων με άσθμα, σε οριακές συγκεντρώσεις SO<sub>2</sub><sup>8</sup>.

Στη Βρετανία ρύπανση όζοντος συνήθως εμφανίζε-

ble to such changes, particularly people with lung diseases such as asthma, chronic bronchitis and emphysema and arterial disorders.

Studies in normal people showed that lung function is disturbed at concentrations of nitrogen dioxide above two parts per million, but below this the data are conflicting. In some people with asthma exposure to concentrations as low as 0.1 parts per million causes and greatly increases, their irritability. The European Community directive is that 98% of hourly average nitrogen dioxide concentrations should not exceed 0.1 parts per million. This is achieved most of the time at urban sites in Britain that are not at the roadside, but hourly maximums in excess of this are recorded in busy streets, and the recent pollution episode in London was associated with levels more than five times these guidelines<sup>4</sup>.

## Ozone

Ozone forms in the troposphere by the action of sunlight on nitrogen oxides. Hydrocarbons act as catalysts and result in increased concentrations. There is wide variation in individual responsiveness to ozone, but inhaling 0.18 parts per million can cause reproducible, small changes in lung function. Such changes can be observed even at lower ozone concentrations (0.2 parts per million)<sup>6</sup>, which is why joggers in Los Angeles are advised to stay at home during smog alerts, when maximum hourly ozone concentrations may reach 0.3 parts per million. Ozone and sulphur dioxide do not seem to interact in normal people<sup>7</sup>, but inhaling low concentrations of ozone may increase the airway irritability of people with asthma to subthreshold concentrations of sulphur dioxide<sup>8</sup>. In Britain ozone pollution usually occurs when there is a high pressure area over the North Sea leading to hot, still weather, the so-called temperature inversion phenomenon<sup>9</sup>. The World Health Organisation's one hour limit is 0.08-0.10 parts per million. During the summer of 1976 peaks of 0.29 parts per million were recorded in Britain, but these have not been observed since, even in the hot summer of 1989, when maximum hourly averages of 0.13-0.14 parts per million were recorded along the south coast. Even then, the World Health Organisation's lower limit for hourly averages appears to have been exceeded many times.

ται όταν υπάρχει περιοχή υψηλού βαρομετρικού στην Βόρειο θάλασσα, που οδηγεί σε ζεστό καιρό, αυτό που αποκαλείται φαινόμενο θερμοκρασιακής αναστροφής<sup>9</sup>. Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό Υγείας, το όριο ωριαίας έκθεσης στο όζον είναι 0.08-0.1 p.p.m. Στην διάρκεια του καλοκαιριού του 1976 συγκεντρώσεις του επιπέδου των 0.29 p.p.m. σημειώθηκαν στην Βρετανία. Τέτοιες συγκεντρώσεις δεν σημειώθηκαν έκτοτε, ακόμη και το ζεστό καλοκαίρι του 1989, όταν συγκεντρώσεις 0.13-0.14 p.p.m. σημειώθηκαν κατά μήκος της νότιας ακτής. Πάντως από τότε, το όριο που θέσπισε ο παγκόσμιος οργανισμός Υγείας έχει ξεπεραστεί πολλές φορές.

### Μονοξείδιο του άνθρακα

Το μονοξείδιο του άνθρα θέτει σε κίνδυνο τα άτομα που είναι ευάλλωτα στην υποξυγοναιμία, όπως τα άτομα με ισχαιμική καρδιακή νόσο. Ακόμη και χαμηλές συγκεντρώσεις (2-4%) ανθρακυλαιμοσφαιρίνης επιδείνωσαν την μυοκαρδιακή ισχαιμία κατά την διάρκεια βαθμιαίας ασκήσεως σε αρρώστους με στεφανιαία νόσο<sup>10</sup> και 5529 εργάτες γεφυρών και σιδηρόδρομων στη Νέα Υόρκη βρέθηκαν να έχουν υψηλότερη της αναμενόμενης αναλογίας θανάτων από αρτηριοσκληρωτική νόσο<sup>11</sup>. Οι οδηγίες του παγκόσμιου οργανισμού Υγείας, αποβλέπουν στην πρόληψη της συγκέντρωσης CO πάνω από 3%. Οι συγκεντρώσεις των μη καπνιστών που κινήθηκαν σαν εξωτερικοί ασθενείς στο Νοσοκομείο Saint Bartholomew's το έτος 1975, κυμαινόταν από 0.2-2.5%, ενώ οι συγκεντρώσεις των καπνιστών εργαζόμενων σε γραφεία ήταν του επιπέδου 2.2-13%<sup>12</sup>. Ωστόσο, σε μη καπνιστές εργαζόμενους σε μέρη όπως γκαράζ, σημειώθηκαν συγκεντρώσεις του επιπέδου 3.8<sup>13</sup>. Κατά συνέπεια πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια μέτρησης των συγκεντρώσεων CO στον χώρο δουλειάς για προσπάθεια των ευάλωτων ατόμων.

### Βενζίνη

Η βενζίνη είναι ένα μίγμα υδρογονανθράκων και προσθετικών. Το βενζένιο απελευθερώνεται καθώς η βενζίνη εξατμίζεται και χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή λόγω των αποδεδειγμένων καρκινογόνων ιδιοτήτων στον άνθρωπο. Μια μελέτη σε 748 εργάτες ελαστικών, που ήταν εκτεθειμένοι στο βενζένιο για περίοδο μεγαλύτερη από 10 ετών, έδειξε σχετικό κίνδυνο για λευχαιμία της τάξεως του 5.6%<sup>14</sup>. Επίσης σε πειραματόζωα έκθεση σε βενζένιο είχε σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη κακοηθειών άλλων οργάνων, εκτός εκείνων του αίματος. Ο κίνδυνος για τους ανθρώπους σε χα-

### Carbon Monoxide

Carbon monoxide poses a risk to those vulnerable to low oxygen, such as people with ischaemic heart disease. Even low concentrations (2-4%) of carboxyhaemoglobin exacerbated myocardial ischaemia during graded exercise in patients with coronary artery disease<sup>10</sup>, and 5529 New York bridge and tunnel workers were found to have a higher than expected death rate from atherosclerotic disease<sup>11</sup>. The World Health Organisation guidelines are set to prevent blood carbon monoxide concentration exceeding 3%. The concentrations in non-smokers who walked into the outpatient department of St. Bartholomew's Hospital in 1975 ranged from 0.2% to 2.5% while smokers in an adjacent city office had concentrations of 2.2-13%<sup>12</sup>. Nevertheless, carbon monoxide concentrations are higher within vehicles than at kerbsides and are higher now than in 1975<sup>13</sup>, and uptake of carbon monoxide is related to exposure time and workload. Non-smokers in workplaces such as garages have carbonhaemoglobin concentrations as high as 3.8%<sup>13</sup>, so a case can be made for monitoring in the workplace and those exposed to vehicle pollution out of doors, to protect vulnerable people.

### Petrol

Petrol is a complex mixture of hydrocarbons and additives. Benzene is liberated in petrol vapour and is of most concern because of its proved carcinogenicity in humans. A study of 748 rubber workers exposed to benzene over 10 years showed a relative risk of leukaemia of 5.6%<sup>14</sup>, and in animals benzene exposure showed malignancies other than in the blood. Human risk at the low concentrations seen in non-industrial communities is based on linear models from animal and human data. Thus in the Los Angeles basin, where the population weighted concentration of benzene is 4.6 parts per million, the added lifetime risk is estimated at 101 to 780 cases per million people exposed<sup>15</sup>. This method of estimating risks is not universally accepted because the active metabolite of benzene has not been identified and because repair of damaged genetic material may be more efficient at lower exposure concentrations<sup>13</sup>. Nevertheless, concern in California has led to the introduction of devices to prevent vapour escaping from petrol dispensers. There is no national monitoring network for benzene in Britain but even so a case can be made for following California's ex-

μηλές συγκεντρώσεις που παρατηρούνται σε μη βιομηχανικές περιοχές βασίζεται σε γραμμικά μοντέλα από δεδομένα μελετών σε πειραματόζωα και ανθρώπους. Στην κοιλάδα του Λος Άντζελες, που η συγκέντρωση βενζηνίου είναι 4.6 p.p.m., ο επιπρόσθετος κίνδυνος για όλη τη ζωή υπολογίζεται στο 101-780 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο εκτιθημένου πληθυσμού<sup>15</sup>. Αυτή η μέθοδος υπολογισμού του κινδύνου, δεν είναι καθολικά αποδεκτή, καθώς ο δραστικός μεταβολίτης του βενζηνίου δεν αναγνωρίζεται και διότι επιδιορθώσεις βεβλαμένου γενετικού υλικού, μπορεί να είναι περισσότερο αποτελεσματικές σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις εκθέσεως<sup>13</sup>. Ωστόσο, το θέμα αυτό στην Καλιφόρνια οδήγησε στην θέσπιση εισαγωγής συσκευών πρόληψης εξατμίσεως από τις δεξαμενές πρατηρίων βενζίνης. Στην Βρετανία δεν υπάρχει εθνικό δίκτυο μετρήσεως βενζηνίου, αλλά το παράδειγμα της Καλιφόρνιας μπορεί να ακολουθηθεί με απομάκρυνση των πρατηρίων βενζίνης από κατοικημένες περιοχές και την εισαγωγή συσκευών πρόληψης εξατμίσεως βενζίνης στα πρατήρια.

### Ντήζελ (Diesel)

Οι εξατμίσεις αυτοκινήτων που καίνε Ντήζελ περιέχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις αερίων ρύπων, αλλά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σωματιδίων που μεταφέρουν οργανικά αποστάγματα, περιλαμβανομένων και των πολυαρωματικών υδρογονανθράκων. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι οι ουσίες αυτές διαθέτουν μεταλλαξιογόνες και καρκινογόνες ιδιότητες<sup>16</sup>. Μελέτες σε πληθυσμούς που εκτίθενται στο Ντήζελ δεν κατέληξαν σε αποτελέσματα λόγω των δυσκολιών που έχουν σχέση με τον έλεγχο του καπνίσματος και της επαγγελματικής έκθεσης. Μια ελεγχόμενη μελέτη των θανάτων μεταξύ των εργατών σιδηροδρόμων στις Ηνωμένες Πολιτείες, έδειξε ότι εργάτες ηλικίας κάτω των 65 ετών που ήταν εκτιθημένοι για τουλάχιστον 20 χρόνια είχαν ένα μικρό μεν αλλά σημαντικό κίνδυνο αναπτύξεως καρκίνου πνευμόνων<sup>17</sup>. Λαμβάνοντας αυτό υπ' όψη, το Βρετανικό Ίδρυμα Πνεύμονα, πρόσφατα συνέστησε την χρήση μάσκας σε επαγγελματικές ομάδες υψηλής έκθεσης όπως ποδηλατιστές σε δρόμους πόλεων με υψηλή ρύπανση.

### Κυβερνητικά μέτρα

Η κυβερνητική παρέμβαση μπορεί να είναι αποτελεσματική, όπως αυτό καταδείχθηκε από τον έλεγχο της συγκεντρώσεως μολύβδου στην ατμόσφαιρα.

Τον Ιανουάριο του 1986 το μέγιστο επιτρεπόμενο ό-

ample and keeping petrol retail outlets away from communities and fitting petrol pumps with vapour retrieval systems.

### Diesel

Diesel exhaust contains lower concentrations of some gaseous pollutants but higher concentrations of particulates bearing organic extracts, including polyaromatic hydrocarbons. Evidence from experimental studies shows that these are mutagenic and carcinogenic<sup>16</sup>. Studies of populations exposed to diesel have been inconclusive because of difficulties controlling smoking and occupational exposure. One case-control study of deaths among United States railway workers showed that workers aged under 65 who had been exposed for at least 20 years had a small, but significantly, increased risk of lung cancer<sup>17</sup>. With this in mind the British Lung Foundation recently recommended the use of masks for occupational groups exposed to high levels of particulates, particularly those who exercise - such as bicycle couriers, in polluted streets and cities.

### Government Action

Government intervention can be effective, as has been shown by the reduction in atmospheric lead concentrations. In January 1986 the maximum permissible lead content in petrol was reduced from 0.4 g/l to 0.15 g/l and over the ensuing year the airborne lead concentration fell by half<sup>18</sup>. Within the European Community all new small cars must be fitted with catalytic converters from 1993. These replace conventional exhaust systems and can reduce exhaust emissions of carbon monoxide, nitrogen oxides and hydrocarbons by 70 to 90%. But the effects of such new technologies should not be overestimated. Catalytic converters work less efficiently at low speed, are not yet widely available for diesel powered vehicles. More importantly improved emission standards may well be overwhelmed by the growing number of vehicles. In California stringent emission controls requiring the use of catalytic converters since 1975 have only just kept pace with increasing number of cars and miles driven.

The most effective way of ensuring cleaner air for our lungs is to lower our dependence on cars and lorries. This means car pooling, vastly improved and cheaper public transport, and encouraging walking

ριο περιεκτικότητας μολύβδου στην βενζίνη ελαττώθηκε από 0.4 g/L στο 0.15 g/L και κατά τη διάρκεια του έτους που ακολούθησε υπήρξε μια ελάττωση της αερομεταφερόμενης συγκεντρώσεως μολύβδου που έπεσε στο μισό<sup>18</sup>. Μέσα στην Ευρωπαϊκή κοινότητα όλα τα νέα μικρά αυτοκίνητα από το 1993 πρέπει να είναι εφοδιασμένα με καταλυτικούς μετατροπείς. Το μέτρο αυτό μπορεί να ελαττώσει την αποβολή του CO, οξειδίων αζώτου και υδρογονανθράκων από τις εξαμίσεις των αυτοκινήτων του επιπέδου 70-90%. Οι καταλυτικοί μετατροπείς εργάζονται λιγώτερο αποτελεσματικά στις χαμηλές ταχύτητες και δεν είναι πλατεία διαδεδομένοι στα οχήματα που κινούνται με Ντήζελ. Είναι σημαντικό να λεχθεί ότι η λήψη μέτρων για βελτίωση των εκπεμπομένων ρύπων μπορεί να υπερσκελισθεί από τον διαρκώς αυξανόμενο αριθμό οχημάτων. Στην Καλιφόρνια για παράδειγμα η εισαγωγή καταλυτικών μετατροπέων από το 1975 μόλις και μετά βίας αντιρροπεί το πρόβλημα του αυξανόμενου αριθμού οχημάτων και διανυομένων χιλιομέτρων.

Ο πιο αποτελεσματικός τρόπος που εγγυάται καθαρότερο αέρα για τους πνεύμονές μας είναι να ελαττώσουμε την εξάρτησή μας από τα επιβατηγά αυτοκίνητα και φορτηγά. Αυτό σημαίνει κατά πολύ βελτιωμένο και φθηνότερο σύστημα μεταφορών κοινού, και ενθάρρυνση του βαδίσματος και της ποδηλασίας. Επίσης θα πρέπει επειγόντως να ενθαρρυνθούν νέες τεχνολογίες στην κατασκευή των αυτοκινήτων που θα αποβλέπουν στην προστασία του περιβάλλοντος. Οι κατασκευαστές αυτοκινήτων σήμερα είναι προσανατολισμένοι στην κατασκευή αυτοκινήτων με βάση την ισχύ και την ταχύτητα. Αυτή η τάση θα πρέπει να αντικατασταθεί από τάση παραγωγής αυτοκινήτων φιλικότερων προς το περιβάλλον. Είναι δυνατόν να παραχθούν αυτοκίνητα με αρκετή επιτάχυνση, με λογικό όριο μέγιστης ωριαίας ταχύτητας 60-70 μίλια και λιγώτερο ρυπογόνα. Ωστόσο, αυτό απαιτεί επένδυση από πλευράς σχεδιασμού και παραγωγής και προς το παρόν οι κατασκευαστές δεν βλέπουν ζήτηση από το κοινό. Κατά συνέπεια, η γνώμη του κοινού θα μπορούσε να είναι ο κινητήριος μοχλός μιας τέτοιας προσπάθειας με παράλληλη υποστήριξη και νόμους από πλευράς κυβέρνησης. Η ανεξέλεγκτη χρήση των ιδιωτικών αυτοκινήτων οδήγησε σε προβλήματα σε μεγαλουπόλεις ανά τον κόσμο. Το Δυτικό Βερολίνο οδηγήθηκε σε παράλυση το 1987, όταν τα περισσότερα αυτοκίνητα ακινητοποιήθηκαν με κυβερνητική απόφαση λόγω της ρυπογόνου ομίχλης «smog» που κάλυψε το μεγαλύτερο μέρος της Γερμανίας<sup>9</sup> και παρόμοια μέτρα πάρθηκαν στην Αθήνα το φθινόπωρο του 1991.

Υπάρχει ανάγκη για άμεση αναθεώρηση του θέματος μεταφοράς του κοινού και εμπορευμάτων. Πρέπει να υπάρξει ενθάρρυνση για μεταφορά των εμπορευμάτων με σιδηρόδρομο ή ατμοπλοϊκά και επίσης πρέπει

and cycling. There should be urgent commitment to reducing the power of cars and increasing their efficiency, as well as encouraging new technologies. Motor manufacturers today sell their cars on the basis of their performance, power and speed. This trend should be reversed in favour of environmentally friendly vehicles. It would be perfectly possible to design cars which had adequate acceleration, and a reasonable top speed of 60 to 70 m.p.h., but which were 2-4 times more energy efficient, and similarly less polluting. This would however require investment both in design and in production, and at present the manufacturers see no demand from the public. Thus, public opinion can be a powerful driving force, backed by government encouragement and regulations. Unrestricted use of the private car has led to serious problems in many major cities throughout the world. West Berlin was brought to a standstill in 1987, when most cars were banned because of smog covering much of Germany<sup>9</sup> and similar bans were introduced in Athens in the autumn of 1991.

There needs to be urgent consideration of public transport, which should be encouraged in every way. Freight should be encouraged to travel by railway or waterways, and there needs to be greatly increased investment in the mass transport infrastructure. This requires commitment not only by government, but also by planning authorities. The planning decisions taken today will lead to benefits, or the contrary, in 5-10 years time. There are no simple and quick solutions to air pollution, and it is vital that we should change our planning policies now, rather than wait until it is forced upon us by continuing health crises. There will have to be a shift in attitude by the public, planners and government alike. A compromise will have to be reached with the internal combustion engine: better start sooner rather than later.

## REFERENCE

1. Reid D.D.: Air Pollution as a cause of chronic bronchitis. Proceedings of the Royal Society of Medicine 1964; 57:965.
2. Evans R.G., Webb K., Homan S., Ayres S.M.: Cross sectional and longitudinal changes in pulmonary function associated with automobile pollution among bridge and tunnel officers. Am J Ind Med 1988; 14:25-36.
3. Orehek J., Massari J.P., Gatrard C., Charpin J.: Effects of short term, low level nitrogen dioxide exposure on bronchial sensitivity of asthmatic patients. J.

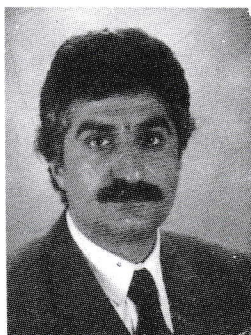
να υπάρξουν αυξημένες επενδύσεις στα δίκτυα μαζικής μεταφοράς κοινού. Αυτό απαιτεί όχι μόνο προσπάθεια εκ μέρους της κυβέρνησης, αλλά επίσης και εκ μέρους των υπηρεσιών σχεδιασμού. Οι αποφάσεις σχεδιασμού που παίρνονται σήμερα θα οδηγήσουν σε βελτίωση σε 5-10 χρόνια. Δεν υπάρχουν απλές και γρήγορες λύσεις για την ατμοσφαιρική ρύπανση και είναι ζωτικής σημασίας να αλλάξουμε την πολιτική σχεδιασμού τώρα, από το να περιμένουμε μέχρις ότου αυτό επιβληθεί από συνεχιζόμενες κρίσεις υγείας. Υπάρχει ανάγκη αλλαγής νοοτροπίας από το κοινό, τους σχεδιαστές και τις κυβερνήσεις μαζί. Πρέπει να καταλήξουμε σε ένα συμβιβασμό με τη μηχανή εσωτερικής καύσεως: καλύτερα να αρχίσουμε ενωρίτερα παρά αργότερα.

- Clin Invest 1976; 56:301-7.
4. Williams M.L., Broughton G.J., Bowers J.S., Drury V.J., Lilley K.: Ambient NO<sub>x</sub> concentrations in the UK 1976-1984: a summary. *Atmospheric Environment* 1988; 22:2819-40.
  5. McDonnell W.F., Horstmann D.H., Abdul-Salaam S., House D.E.: Reproducibility of individual responsiveness to ozone exposure. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:36:40.
  6. Folinsbee L.J., Bedi J.F., Horvath S.M.: Pulmonary function changes after 1 hour continuous heavy exercise in 0.21 ppm ozone. *J Appl Physiol* 1984; 57:948.
  7. Folinsbee L.J., Bedi J.F., Horvath S.M.: Pulmonary response to threshold levels of sulphur dioxide (1.0 ppm) and ozone (0.3 ppm). *J Appl Physiol* 1985; 58:1783-7.
  8. Koenig J.O., Covert D.S., Hanley Q.S., Van Belle G., Pierson W.E.: Prior exposure to ozone potentiates subsequent response to sulphur dioxide in adolescent asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:A281.
  9. Holman C.: Air pollution and health. Friends of the Earth report. London: Friends of the Earth, 1989.
  10. Allred E.N., Bleeker E.R., Chaitman B.R., Dahms T.E., Gottlieb S.O.: Short term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1989; 321:1426-32.
  11. Stern F.B., Haperin W.E., Hornung R.W., Ringenbrug V.L., McCammon C.S.: Heart disease mortality among bridge and tunnel officers exposed to carbon monoxide. *Am J Epidemiol* 1988; 128:1276-88.
  12. Cole P.V.: Comparative effects of atmospheric pollution and cigarette smoking on carboxyhaemoglobin levels in man. *Nature* 1975; 225:699-701.
  13. World Health Organisation. Air quality guidelines for Europe 1987. Copenhagen: WHO Regional Publications, 1987 (European Series No 23).
  14. Infants P.F., White M.C.: Projections of leukaemia risk associated with occupational exposure to benzene. *Am J Ind Med* 1985; 7:403-13.
  15. Staffs of the California Air Resources Board. Report to the scientific review panel on benzene 1984. Los Angeles: California Department of Health Services, 1984.
  16. Steenland K.: Lung cancer and diesel exhaust: a review. *Am J Ind Med* 1986; 10:177-89.
  17. Garshick E., Schenker M.B., Munoz A. et al.: A case control study of lung cancer and diesel exhaust exposure in railroad workers. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:1242-8.
  18. Williams M.L., An assessment of the UK position with respect to the 1987 air quality guidelines. Stevenage: Warren Springs Laboratory, 1987 (LR 650 (AP)M).

## **LASER Nd: YAG στις κακοήθειες και καλοήθειες στενώσεις της τραχείας και των βρόγχων**

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των όγκων που αναπτύσσονται στους μεγάλους αεραγωγούς και δεν αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά αποτελεί πάντα μια πρόκληση. Η ασφυξία από απόφραξη και η μαζική αιμόπτυση απειλούν, ενώ άλλα συμπτώματα όπως ο έντονος βήχας, η δύσπνοια, ο συριγμός, οι συχνές λοιμώξεις, υποβαθμίζουν σημαντικά την ποιότητα της ζωής. Έχουν αναπτυχθεί πολλές τεχνικές εκτομής όπως η απλή εκτομή με λαβίδα βιοψίας, η διαθερμία, η κρυοθεραπεία, τα διάφορα είδη ακτινοβολίας LASER και η φωτοδυναμική θεραπεία. Η πιο διαδεδομένη και η πιο αποδοτική είναι η τεχνική εκτομής με LASER Nd: YAG (Νεοδυμίου), η οποία σε συνδυασμό με βραχυθεραπεία επιτυγχάνει καλύτερα αποτελέσματα<sup>1</sup>.

Έχει καθιερωθεί πια σήμερα για θεραπευτικά προβλήματα που δημιουργούνται από την ενδοαυλική ανάπτυξη νεοπλασμάτων πρωτοπαθών ή μεταστατικών, με τη μορφή μάζας σε κεντρικούς αεραγωγούς που δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με εγχείρηση, ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία ή παρουσιάζουν τοπική υποτροπή να αντιμετωπίζονται παρηγορητικά με LASER Nd: YAG<sup>2</sup>. Οι μεταστάσεις δεν αποτελούν αντένδειξη αφού τα κύρια συμπτώματα οφείλονται στη τοπική ανάπτυξη του όγκου εκτός αν αυτές εντοπίζονται στον εγκέφαλο ή στα οστά, προκαλώντας έντονη συμπτωματολογία και το προσδόκιμο της επιβίωσης είναι μικρό. Για την εφαρμογή της θεραπείας, πρέπει ο όγκος να έχει ταυτοποιηθεί κυτταρολογικά-ιστολογικά και να ανήκει στην κατηγορία του μη μικροκυτταρικού καρκινώματος. Πρέπει να είναι ανεγχείρητος με την κλασική ταξινόμηση, να βρίσκεται στην τραχεία, στην κύρια τροπίδα, στους κύριους βρόγχους, να είναι προσπελάσιμος με τη βρογχοσκόπηση και περιορισμένος σε έκταση. Στα κριτήρια επιλογής λαμβάνεται υπό-



## **Nd: YAG Laser in benign and malignant obstructions of trachea and bronchi**

The therapeutic approach of tumors which develop in large airways and cannot be dealt with drastically is always a challenge. Suffocation from obstruction and massive haemorrhages have life-threatening complications, whereas coughing, dyspnea, wheezing and frequent infections significantly lower the quality of life. Many resection techniques have been developed such as simple resection by biopsy forceps, diaphragmy, cryotherapy, several kinds of radiation, Laser and photodynamic therapy. The most popular and effective method is Nd: YAG Laser which achieves endoscopic palliation of tracheo-bronchial malignancies<sup>1</sup>. This method is today established for problems created by primary or secondary malignancies which obstruct central airways and cannot be treated by surgery, radiation or chemotherapy and for the palliation of tumors which occur frequently. Metastases are not a contra-indication since their main symptoms are due to a local development of the tumor, unless they are located in the brain or bones and therefore life expectancy is very small.

For the application of Nd: YAG Laser first of all the tumor must be classified by cytology-histology and must not belong to the category of oat-cell carcinoma. In addition the tumor must be non-resectable by common classification, must be localised in the trachea or main bronchi, must be reached by bronchoscopy and must be restricted in expansion. The selection criteria include vitality index which must be more than 40 according to Karnofski's scale or less than 3 according to the ECOG scale. Weight loss, anaemia (HT >30%), neutropenia (>2000), thrombopenia (>100,000), prothrombin time distur-

ψη ο δείκτης ζωτικότητας που πρέπει να είναι >40 της κλίμακας κατά Karnofsky ή <3 κατά ECOG. Η απώλεια βάρους, η αναιμία (Ht<30%), η λευκοπενία (<2000), η θρομβοπενία (<100.000), η διαταραχή του χρόνου προθρομβίνης (>1,5 μεγαλύτερη από το φυσιολογικό), η νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια είναι σχετικές αντενδείξεις. Απαραίτητη είναι η εκτίμηση της αναπνευστικής και καρδιακής λειτουργίας, οι πρόσφατες ακτινογραφίες και τομογραφίες του θώρακα και η βρογχοσκόπηση στην οποία θα αναγράφεται αναλυτικά η ακριβής εντόπιση της βλάβης, το επί τοις % ποσοστό της απόφραξης, καθώς και η σχέση της με τους βρόγχους και τις τρόχιδες. Αν έχει προηγηθεί ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία πρέπει να μεσολαβήσει χρονικό διάστημα 3-4 εβδομάδων και αν η συνολική δόση έχει υπερβεί τα 7000 rads απαιτείται αυστηρότερη επιλογή και αξιολόγηση. Όταν η απόφραξη είναι πλήρης το ποσοστό που παρουσιάζει περιορισμένη βελτίωση είναι 32-50% ενώ όταν η απόφραξη είναι μερική ή άμεση και παροδική ανακούφιση ξεπερνά το 85%. Η ανταπόκριση πλησιάζει το 100% για όγκους χαμηλής κακοήθειας όπως τα καρκινοειδή τα αδενοκυτταρικά καρκινώματα (κυλινδρώματα) και τους μικτούς όγκους. Πάρα πολύ καλά είναι τα αποτελέσματα για καλοήθεις όγκους και άλλες παθήσεις της τραχείας και των βρόγχων, όπως πολύποδες θηλώματα, ινώματα, ινολειώματα, ινοϊστοκυτώματα, αμαρτώματα, αμυλοειδή, αιμαγγειώματα, σύφιλη της τραχείας, κ.λπ.<sup>3,4,5</sup>

Στις καλοήθεις στενώσεις της τραχείας έχει εφαρμοστεί LASER με αρκετή επιτυχία. Πρόκειται για στενώσεις — κυρίως ιατρογενείς, που οφείλονται σε ανάπτυξη ουλώδους συνδετικού ιστού κατά μήκος της τραχείας, σαν δακτυλίδι ή περιχειρίδα με συμμετοχή ή όχι του τοιχώματος, ή στενώσεις που οφείλονται μόνο σε τοπική σύμπτωση του αυλού ή σε ανάπτυξη συνδετικού ιστού με τη μορφή διαφράγματος. Συνηθισμένη είναι και η ανάπτυξη κοκκιωμάτων. Όλα τα παραπάνω οφείλονται κυρίως σε παρατεταμένη διασωλήνωση της τραχείας, σε τραχειοστομία ή αναπτύσσονται πάνω στη τομή χειρουργικής επέμβασης που έχει προηγηθεί. Στις στενώσεις με τη μορφή διαφράγματος και στα κοκκιώματα η ακτινοβολία LASER μπορεί να επιφέρει πλήρη αποκατάσταση και ίαση.

Στην τραχεία και στους βρόγχους έχουν δοκιμαστεί ακτινοβολίες LASER από πηγή Αργού, διοξειδίου του άνθρακα, Νεοδυμίου, Χόλμιουμ και Έρμπιουμ (Arg, CO<sub>2</sub>, -Nd:YAG, Ho-YAG, Er-YAG: χημικά στοιχεία των σπανίων γαιών-). Στην ακτινοβολία από πηγή Arg, λόγω των ιδιοτήτων της, μεγάλο μέρος της ενέργειάς της απορροφάται από την αιμοσφαιρίνη και έτσι μειώνεται σημαντικά η αποτελεσματικότητά της. Για τις ακτινοβολίες από πηγή Ho-YAG και Er-YAG δεν έχει αποκτηθεί ιδιαίτερη εμπειρία από την εφαρμογή τους στον πνεύμονα<sup>1,2</sup>.

bance (<1,5 above normal), renal and hepatic failure are relative contra-indications. Estimation of respiratory and cardiac functions, recent chest x-rays and tomographies, bronchoscopy describing in detail the percentage of bronchi obstruction are necessary. In case radiotherapy or chemotherapy have preceded, the time interval must be 3-4 weeks and if the total radiation dose exceeds 7,000 rads, a more careful selection and estimation is necessary. When obstruction is complete the percentage of patients who show improvement is 32-50%, whereas when the obstruction is partial the percentage of patients who show good palliation is over 85%. The response reached almost 100% for tumors of low malignancy, such as carcinoids, adenocystic carcinomas and mixed tumors. The results for benign tumors and other lesions of trachea and bronchi are very good<sup>3-5</sup>.

In benign tracheal obstructions Laser treatment is successful. In this case obstructions are mainly iatrogenic and are due to the development of ring-like or diaphragm-like connective tissue. In addition to this the development of granulomas is usual. All of these lesions are mainly due to prolonged tracheal intubation, in tracheostomies or they develop on the scar of a previous surgical incision. In trachea and bronchi the Lasers tested are Argon, CO<sub>2</sub>, Nd:YAG, HO-YAG and ER-YAG. Argon Laser is the least effective due to the fact that a large percentage of energy is absorbed by HB. On the other hand for HO-YAG and ER-YAG experience in the lung is so far limited<sup>1,2</sup>.

The CO<sub>2</sub> Laser is absorbed largely by tissue water, its penetration depth is about 1 mm and increases the temperature on the tumor surface. Because of these properties it is used mainly in benign lesions and pediatrics. It is superior to Nd-YAG as far as delicate treatment is concerned but is inferior mainly because of the delayed results, ineffective haemostasis and the transmission route using articulated branches which must pass through the rigid bronchoscope. It is expected that CO<sub>2</sub> Laser application will be modified as new types of transmission become available<sup>6</sup>.

Nd: YAG Laser is the most commonly used Laser in the tracheo-bronchial tree because of its advantages over other types. The wave length is 1,06 μm, although recently 1.35 μm models have appeared. It can be used with both fiberoptic and rigid bronchoscopes. A very small percentage is absorbed by the tissue water, its penetration depth is about 6 ml (4-8 ml) and it causes thrombosis of vessels of more than 2 mm in diameter. In this way the Nd: YAG Laser causes tumor evaporation. The most usual power

Η ακτινοβολία από πηγή CO<sub>2</sub> λόγω των ιδιοτήτων της —απορροφάται σε μεγάλο βαθμό από το νερό των ιστών, διεισδύει σε βάθος 1mm, αυξάνει τη θερμοκρασία στην επιφάνεια του όγκου— χρησιμοποιείται στο ανώτερο αναπνευστικό, στις καλοήθειες βλάβες της τραχείας και στην Παιδιατρική. Πλεονεκτεί της ακτινοβολίας Nd:YAG στην εκτέλεση λεπτών χειρισμών, μειονεκτεί όμως όσο αφορά στη βραδύτητα του επιδιωκόμενου αποτελέσματος στην αιμόσταση, και στον τρόπο μεταφοράς της για τον οποίο απαιτούνται αρθρωτοί βραχίονες και κάτοπτρα που πρέπει να περάσουν μέσα από το άκαμπτο βρογχοσκόπιο. Η εφαρμογή LASER CO<sub>2</sub> μέσω ειδικού τύπου κυματοδηγού θα τροποποιήσει τη χρήση της και στο τραχειοβρογχικό δέντρο<sup>6</sup>.

Η ακτινοβολία LASER από Nd:YAG καθιερώθηκε στο τραχειοβρογχικό δέντρο λόγω των πλεονεκτημάτων της έναντι των άλλων τύπων. Η εκπομπή γίνεται σε μήκος κύματος 1.06 μm. Μεταφέρεται με οπτικές ίνες μέσα από το κανάλι εργασίας του ινοβρογχοσκοπίου ή μέσα από ειδική αύλακα ειδικού τύπου άκαμπτου, αν και πολλές φορές το εύκαμπτο περνά μέσα από το άκαμπτο. Απορροφάται πολύ λίγο από το νερό των ιστών, προκαλεί περίπου 6 mm (4-8 mm) και θρομβώνει τα αγγεία άνω των 2 mm. Με αυτό τον τρόπο αφ' ενός μεν κατορθώνει να εισχωρήσει σε βαθύτερα στρώματα του ιστού αφετέρου διαχέεται μέσα στην καρκινική μάζα με αποτέλεσμα την εξάτμιση και απανθράκωσή της. Μετά ο όγκος απομακρύνεται μηχανικά με τη λαβίδα βιοψίας με ελάχιστη αιμορραγία. Η δράση της στα μικρά αγγεία συνοδεύεται από πηκτική νέκρωση των πρωτεϊνών με αποτέλεσμα να δημιουργείται θρόμβωση, καταστροφή των ενδοθηλιακών κυττάρων και αιμόσταση. Η νέκρωση που προκαλείται στα βαθύτερα στρώματα έχει σχέση με την ισχύ και τη διάρκεια της ακτινοβολίας (15-100 watt, 0,4-4 sec, και απεριόριστη συνολική ενέργεια σε Joules). Η εμπειρία έδειξε ότι ισχύς 40-60 watt συνδέεται με λιγότερες παρενέργειες ενώ 20-40 watt προκαλούν αιμόσταση με χρόνο 0,5-1 sec και απόσταση από το στόχο περίπου 10 mm. Η ελάττωση του όγκου συνεχίζεται και μετά τη λήξη της συνεδρίας της ακτινοβολίας και η εκτίμηση του αποτελέσματος απαιτεί δύο και πλέον 24ωρα οπότε πρέπει να πραγματοποιείται βρογχοσκόπηση. Με αυτές τις ιδιότητες το Νεοδύμιο πλεονεκτεί απέναντι στο διοξείδιο για τη θεραπεία ενδροαυλικών καρκινωμάτων μειονεκτεί όμως στην εκτέλεση λεπτών χειρισμών<sup>7</sup>.

Η χρησιμοποίηση του εύκαμπτου ινοβρογχοσκοπίου έχει όλα τα πλεονεκτήματα της μεθόδου με τοπική αναισθησία και έχει απόλυτη ένδειξη στις απομακρυσμένες ενδοβρογχικές βλάβες, σε σαρκία μετά τραχειοστομία ή σε μικρού μεγέθους όγκους. Μειονεκτήματα της μεθόδου είναι οι αντιδράσεις του αρρώστου, ο πε-

used is 40-60 Watt with time exposure of 0.5-1 sec and distance from the tumor target of 10 mm. This type of application has few side effects. Because of deep tissue penetration Nd: YAG is superior to CO<sub>2</sub> Laser for treatment of intraluminal tumors, although inferior for delicate manoeuvres<sup>7</sup>. The use of fiberoptic endoscopes has the advantage of a technique which can be used with local anesthesia and has absolute indication in distal endobronchial lesions. The disadvantages of this technique are patient's reaction, restricted time available and finally the difficulty in controlling massive haemorrhage. On average two sessions are needed. The use of rigid bronchoscopes, under general anesthesia, gives better working conditions and has the advantage that haemorrhages and hypoxia can be better dealt with. In addition the lack of patient's negative reaction and time available are advantages and usually one session is needed. Of course during general anesthesia serious complications can emerge which need mechanical ventilation and perhaps admission to the intensive care unit. Mortality related to the latter technique is 03-2.7% whereas with the former it is 2-61. In any case results as far as the two techniques are concerned are no different when we estimate them at 3,6 and 12 month intervals<sup>8</sup>.

It is desirable that the Laser laboratory should be attached to an operating theatre in case of complications. At least 50 m<sup>2</sup> are needed, designed properly as the main and waiting rooms. It should be equipped with a general anesthesia apparatus, a cardiac function monitor, a defibrillator, a transdermal arterial oxygen saturation monitor and an x-ray machine, either fixed or ambulatory. It is wise for more than one endoscope to be available and the endoscopist should know both techniques and the functioning of the Laser beam. Before applying the Laser a patient evaluation should be made by an anaesthetist and also the intensive care unit should be informed, regardless of whether the technique is performed under local or general anesthesia. In addition the medical team and technicians must be properly trained and all the protective measures must be carefully taken<sup>10</sup>.

At the Sismanoglion General Hospital of Athens, we have been using Laser Nd: YAG since July 1988, in the treatment of tracheo-bronchial neoplasias and also intracheal benign lesions. 157 patients were treated up to December last year (120 had primary cancer, 9 had endobronchial localisation of metastatic carcinoma, 2 had carcinoid tumors, 2 had cylindromas, 16 had benign obstructions, 5 granulomas and 3 villus tumors. The majority of these were treated using fiberoptic endoscopes under local

ριορισμένος χρόνος εργασίας η δύσκολη αποκόλληση των συγκριμάτων και η αδυναμία ελέγχου μιας μαζικής αιμορραγίας. Κατά μέσο όρο απαιτούνται δύο συνεδρίες. Οι ασθενείς ανέχονται καλά την επέμβαση με τοπική αναισθησία, παρά το βήχα, τον πόνο, το δυσάρεστο αίσθημα και την εξάχνωση-απανθράκωση των ιστών. Η χρήση ευρυκάναλου ή δικάναλου ινοβρογχοσκόπιου διευκολύνει σημαντικά τον θεραπευτή. Η χρησιμοποίηση του άκαμπτου βρογχοσκόπιου με γενική νάρκωση παρέχει καλύτερες συνθήκες εργασίας ελέγχει τις αιμορραγίες ευκολότερα και την υποξυγοναιμία. Η αποκόλληση των συγκριμάτων είναι ευκολότερη καθώς και η παροχέτευση των εκκρίσεων. Η κατάργηση των αντιδράσεων του αρρώστου και ο μεγαλύτερος χρόνος εργασίας είναι σημαντικά πλεονεκτήματα και συνήθως απαιτείται μία συνεδρία. Κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας, μπορεί να παρουσιαστούν σοβαρές διαταραχές του αερισμού και να χρειαστεί μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, παραμονή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και ολιγοήμερη παραμονή σε θάλαμο ή σε Μονάδα Βραχείας Νοσηλείας με ανάλογη επιβάρυνση του κόστους ιδίως όταν χρησιμοποιηθεί αίθουσα χειρουργείου. Με τη τοπική αναισθησία η διαδικασία είναι απλούστερη και ένας αριθμός ασθενών μετά παραμονή ολίγων ωρών μπορεί να επιστρέψει στο σπίτι του αρκεί να υπάρχει δυνατότητα επικοινωνίας ή άμεσος πρόσβαση, στο Νοσοκομείο σε περίπτωση επιπλοκών. Η διεγχειρητική θνητότητα με το άκαμπτο βρογχοσκόπιο υπό γενική νάρκωση είναι 0,3-2,7%. Με το εύκαμπτο υπό τοπική αναισθησία το ποσοστό κυμαίνεται από 2-6% και η χρήση του ενδοτραχειακού σωλήνα ενώ διευκολύνει την αναρρόφηση δεν μεταβάλλει το αποτέλεσμα. Τα ποσοστά αυτά επηρεάζονται ουσιαστικά από τα κριτήρια επιλογής των ασθενών αλλά και την εμπειρία της θεραπευτικής ομάδας. Πάντως τα αποτελέσματα και η διάρκεια παραμονής τους δεν διαφέρουν με τη μία ή την άλλη μέθοδο στην ανά τρίμηνο, εξάμηνο ή δωδεκάμηνο επανεκτίμηση<sup>8</sup>.

Η σημαντικότερη επιπλοκή είναι η υποξυγοναιμία και η συχνότερη αιτία που την προκαλεί είναι η αιμορραγία. Άλλες αιτίες υποξυγοναιμίας είναι η συλλογή των εκκρίσεων τα συγκρίματα των ιστών και οι θρόμβοι. Η παρατεταμένη υποξυγοναιμία μπορεί να προκαλέσει διαταραχές από το κυκλοφοριακό και θάνατο. Άλλες επιπλοκές είναι η διάτρηση της τραχείας ή του βρόγχου η δημιουργία συριγγίου, πνευμομεσοθωράκιου, μεσοθωρακίτιδας και πνευμοθώρακα. Αντενδείξεις η απόφραξη που οφείλεται σε εξωτερική πίεση, η διήθηση της τραχείας ή του βρόγχου, η σύμπτωση της τραχείας ή του βρόγχου που οφείλεται σε συμμετοχή του τοιχώματος και η χονδρομαλακία. Όταν η απόφραξη είναι ολική και έχουν περάσει 4-6 εβδομάδες δεν ενδείκνυται η διάνοιξη εκτός αν έχει δη-

anesthesia. Patients with large tracheal tumors or with a history of large haemoptysis were the only groups of patients treated with rigid endoscopes. Good response to treatment (78%) was shown by patients with partial obstruction, whereas the response was 30% in those with complete obstruction. Patients with benign obstructions showed initially good response, but during follow-up one half of them relapsed. Survival of patients with cancer varied from a few days to 3 years with an important number of patients surviving from 6-12 months. No patient died during treatment or within the following days. The most frequent complications were bleeding, dyspnea and disturbances of the cardiovascular system. All these were successfully dealt with. Tracheo-oesophageal fistulae were present in two cases, one month after treatment. In 9 patients with cancer Laser treatment was preceded or followed by other therapeutic measures. It is estimated that one third of patients could be treated as out-patients and also many of them should be referred for Laser treatment earlier in which case better results, a significant reduction in both hospitalisation duration and cost and probably longer survival could be achieved<sup>11,12</sup>.

μιουργηθεί απόστημα και ο πυρετός, δεν υποχωρεί με την αντιβίωση. Η βρογχογραφία πριν την επέμβαση δίνει πληροφορίες για την κατάσταση των περιφερικών αεραγωγών<sup>9</sup>.

Το εργαστήριο θεραπειών LASER θα πρέπει κατά προτίμηση να επικοινωνεί με το χειρουργείο για υποστήριξη σε περίπτωση επιπλοκών. Απαιτούνται τουλάχιστον 50 τ.μ. διαρρυθμισμένα σε κυρίως αίθουσα και προθάλαμο. Απαραίτητος εξοπλισμός θεωρείται ένα μηχάνημα παροχής γενικής αναισθησίας, μία συσκευή συνεχούς παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας με απινιδωτή, ένα οξυγονόμετρο διαδερμικής μέτρησης αερίων του αίματος και φορητό ή σταθερό ακτινολογικό μηχάνημα. Επιβάλλεται να υπάρχει περισσότερα από ένα εύκαμπτα ή άκαμπτα βρογχοσκόπια και πολλές ενδοσκοπικές δεσμίδες για τη μεταφορά της ακτινοβολίας. Ο χειριστής ανεξάρτητα από τη τεχνική που θα εφαρμόσει, εύκαμπτο ή ευθύ, πρέπει να γνωρίζει εξίσου καλά και τις δύο μεθόδους, καθώς επίσης και το τρόπο λειτουργίας της πηγής ακτίνων LASER. Πριν την έναρξη της θεραπείας προηγείται αξιολόγηση από αναισθησιολόγο και συνεννόηση με τη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ανεξάρτητα αν η θεραπεία γίνει κάτω από συνθήκες τοπικής ή γενικής αναισθησίας. Το ιατρικό και το παραϊατρικό προσωπικό, που είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο, πρέπει να λαμβάνει μέτρα ασφάλειας σύμφωνα με τους διεθνείς κανόνες ασφάλειας των ιατρικών LASER που σχετίζονται κυρίως με την πρόληψη εγκαυμάτων στους εργαζόμενους στον ίδιο χώρο και στους ασθενείς. Ο χρήστης φέρει απαραίτητα ειδικά προστατευτικά γυαλιά ή τοποθετεί στον προσοφθαλμίο φακό του ενδοσκοπίου αντίστοιχα καλυπτρίδα και ο χώρος πρέπει να διαθέτει εμφανή προειδοποιητική σηματοδότηση<sup>10</sup>.

Από τον Ιούλιο του 1988 στο Σισμανόγλειο Νοσοκομείο χρησιμοποιείται η ακτινοβολία LASER Nd: YAG

(μήκος κύματος 1.06 mm) στην αντιμετώπιση των νεοπλασμάτων της τραχείας και των βρόγχων καθώς και στις καλοήθεις στενώσεις της τραχείας. Μέχρι το Δεκέμβριο του 1991 είχαν αντιμετωπιστεί 157 ασθενείς. Από αυτούς οι 120 είχαν πρωτοπαθές, οι 9 ενδοβρογχική εντόπιση μεταστατικού καρκινώματος, οι 2 καρκινοειδές, οι 2 κυλίνδρωμα, οι 16 καλοήθεις στενώσεις, οι 5 κοκκιώματα και οι 3 θηλώματα. Η πλειοψηφία αντιμετωπίστηκε με το εύκαμπτο βρογχοσκόπιο υπό τοπική αναισθησία. Με το άκαμπτο βρογχοσκόπιο υπό γενική νάρκωση αντιμετωπίστηκαν οι ασθενείς που παρουσίαζαν μεγάλο όγκο στην τραχεία ή στην τρόπιδα ή εκείνοι που στο ιστορικό τους ανέφεραν μεγάλη αιμόπτυση. Ανταπόκριση στη θεραπεία παρουσίασαν κατά 78% αυτοί που είχαν μερική απόφραξη του αεραγωγού από νεοπλασματική νόσο, ενώ μόνο 30% αυτοί που είχαν πλήρη απόφραξη. Όλοι οι ασθενείς με καλοήγη στένωση παρουσίασαν αρχικά σημαντική βελτίωση αλλά στην πορεία υποτροπίασαν οι μισοί. Η επιβίωση για τους ασθενείς με νεόπλασμα ήταν από λίγες μέρες μέχρι 3 χρόνια και ένας σημαντικός αριθμός έζησε από 6 έως 12 μήνες. Κανείς δεν απεβίωσε κατά τη θεραπεία ή τις πρώτες μέρες μετά. Οι συχνότερες επιπλοκές ήταν η αιμορραγία, η δύσπνοια και οι διαταραχές από το κυκλοφοριακό που αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς. Τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο παρουσίασε σε 2 περιπτώσεις, ένα μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας. Σε 94 ασθενείς με καρκίνωμα η θεραπεία LASER προηγήθηκε ή ακολούθησε άλλους θεραπευτικούς χειρισμούς. Το 1/3 των ασθενών μπορούσε να υποβληθεί στη θεραπεία σαν εξωτερικοί ενώ αρκετοί έπρεπε να έχουν προωθηθεί για LASER ενωρίτερα οπότε αναμένονταν καλύτερα αποτελέσματα, σημαντική ελάττωση του χρόνου και του κόστους νοσηλείας και ενδεχομένως μεγαλύτερη παράταση της επιβίωσης<sup>11</sup>.

## REFERENCE

1. Hetzel M.R., Smiths S.G.T.: Endoscopic palliation of trancheobronchial malignancies. *Thorax* 1991; 46:325-333.
2. Coldberg M.: Endoscopic laser treatment for bronchogenic carcinoma *Clinic of North America* 1988, 68:3, 635-644.
3. Wouters B., von Overbeek J.J.M., Timmenya K.M., Meinesz A.F.: Palliation of Lung Cancer. In *Lasers in Health Care* by Banta D., Schou Academic Publishing Denmark 1991:115-121.
4. Cavaliere S., Foccoli P., Farina L.: Nd:YAG Laser Bronchoscopy. A five year experience with 1396 applications in 1000 patients *Chest* 1988, 94:15-21.
5. Diaz-Jimenez J.P., Carolona-Canela M., Maestre-Alcacer J.: Nd:YAG Laser Photoresection of low grade malignant tumors of the tracheobronchial tree. *Chest* 1990, 97:920-922.
6. Shapshay S., Beamis J.F.: Use of CO<sub>2</sub> LASER. *Chest*: 1989, 95-2, 449-456.
7. Penzone C., Colchen A., Leroy M., Vourch G., Toty L.: Indication and technique for endoscopic laser resections in bronchology. Acrificial analysis based upon 2284 resections. *J. Thorac. Cardionasc. Surg.* 1986, 91:710-715.
8. Ζαχαριάδης Εμμ.: Η χρήση LASER στην αντιμετώπιση του βρογχογενούς καρκίνου *Ιατρική* 1990, 58(6):658-665.

9. Brutinel M.W., Cortese D.A., Edel E.S., Mc Dougall J.C., Prakash U.B.S.: Complications of Nd:YAG Laser therapy. Chest 1988, 94:902-904.
10. Ansi-Z-136.3 American National Standard for the safe use for lasers in health facilities (American National Standards Institute) N.Y. 1988.
11. Παλαμίδας Φ., Ζαχαριάδης Ε., Κατής Κ., Καραγιάννης Δ., Αγγελίδου Μ., Τσίτουρα Α., Γιώτη Α., Παναγιωτό-  
πουλος Γ.: Εμπειρία από την Εφαρμογή LASER σε παθήσεις της τραχείας και των βρόγχων. 18ο ετήσιο Πα-  
νελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 1992.
12. Krale A.P., Trainingg in Laser Bronchoscopy and proposals for Credentiallity. Chest 1990, 97(4): 983-989.

E. ZACHARIAΔΗΣ

## Η συμβολή της διαβρογχικής δια βελόνης αναρρόφησης στη διάγνωση του περιφερικού καρκίνου του πνεύμονα

Κ. ΚΑΤΗΣ, Φ. ΠΑΛΑΜΙΔΑΣ, ΞΑΝΘΗ ΤΣΙΑΦΑΚΗ, Η. ΙΓΓΛΕΖΟΣ, ΕΜΜ. ΖΑΧΑΡΙΑΔΗΣ, ΜΑΡΙΑ ΑΓΓΕΛΙΔΟΥ, Γ. ΣΙΔΕΡΗΣ, ΕΛΛΗ ΤΑΜΒΑΚΟΠΟΥΛΟΥ, ΦΩΤΕΙΝΗ ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η εκτίμηση της διαγνωστικής αξίας της διαβρογχικής δια βελόνης αναρρόφησης (ΔΒΔΒΑ) στη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα που παρουσιάζεται με τη μορφή της περιφερικής μάζας ή του περιφερικού όζου. Για το λόγο αυτό πραγματοποιήσαμε ΔΒΔΒΑ σε 24 ασθενείς με περιφερικές μάζες 14 ή περιφερικούς όζους 10 στην ακτινογραφία θώρακα. Η εξέταση εφαρμοζόταν, μέσω του ινοβρογχοσκοπίου, με μία συσκευή βελόνης αναρρόφησης 21-G (1,3 εκ.) εφ' όσον δεν διαπιστωνόταν ενδοβρογχική βλάβη. Υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο, πρώτα γινόταν λήψη υλικού με ψήκτρα, κατόπιν εφαρμοζόταν η ΔΒΔΒΑ και τέλος ακολουθούσε η διαβρογχική βιοψία (ΔΒΒ) της περιφερικής βλάβης. Η κυτταρολογική εξέταση του υλικού της ΔΒΔΒΑ ήταν θετική για κακοήθεια σε 16 ασθενείς (66,6%). Το διαγνωστικό εύρος της ΔΒΔΒΑ ήταν σημαντικά υψηλότερο από αυτό της ψήκτρας ή της ΔΒΒ. Η προσθήκη της ΔΒΔΒΑ στο συνδυασμό της ΔΒΒ και της ψήκτρας αύξησε σημαντικά το διαγνωστικό εύρος της ινοβρογχοσκόπησης (από 50% σε 70,8%). Δεν σημειώθηκαν επιπλοκές, όπως πνευμοθώρακας ή σημαντική αιμορραγία.

Συμπεραίνεται ότι, η διαβρογχική δια βελόνης αναρρόφηση είναι μια ασφαλής τεχνική που αυξάνει το διαγνωστικό εύρος της ινοβρογχοσκόπησης στις περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα που παρουσιάζονται με τη μορφή περιφερικών μαζών ή όζων.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1991) 2:92-96

### Εισαγωγή

Οι κακοήθεις πνευμονικοί όγκοι, συχνά, παρουσιάζονται με τη μορφή περιφερικών μαζών ή όζων που βρίσκονται πέρα από το οπτικό πεδίο ακόμα και των νέας γενιάς βρογχοσκοπίων. Το χαμηλό διαγνωστικό εύρος της ινοβρογχοσκόπησης, όπου σ' αυτού του είδους τις αλλοιώσεις χρησιμοποιείται ο συνήθης συνδυασμός της λήψης υλικού με την ψήκτρα και τη λαβίδα βιοψίας, συχνά απαιτεί τη χρήση επεμβατικών μεθόδων μεγαλύτερου κινδύνου, όπως η διατοιχωμα-

τική δια βελόνης βιοψία<sup>1</sup>. Σε μια προσπάθεια βελτίωσης του διαγνωστικού εύρους της ινοβρογχοσκόπησης στις περιφερικές μάζες ή στους περιφερικούς όζους, χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια, σε μερικά κέντρα, η διαβρογχική δια βελόνης αναρρόφηση (ΔΒΔΒΑ) σ' αυτές τις βλάβες<sup>2,3,4</sup>.

Στη μελέτη αυτή γίνεται αξιολόγηση του διαγνωστικού εύρους και των επιπλοκών της διαβρογχικής δια βελόνης αναρρόφησης στη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα που παρουσιάζεται με τη μορφή της περιφερικής μάζας ή του περιφερικού όζου. Συγκρίνε-

ται, επίσης, η τεχνική αυτή με τη λήψη υλικού με ψήκτρα και τη διαβρογχική βιοψία (ΔΒΒ) σ' αυτό το είδος των αλλοιώσεων.

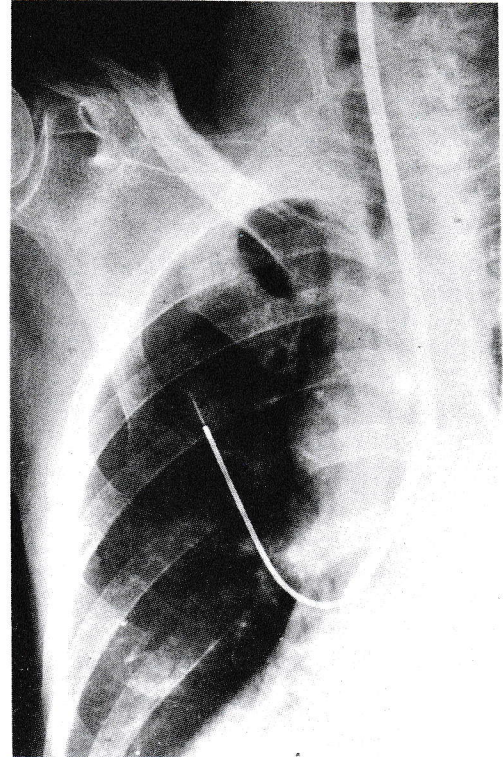
### Υλικό και μέθοδος

Το υλικό της μελέτης μας αποτέλεσαν 24 ασθενείς, που προσήλθαν στο Νοσοκομείο μας, το χρονικό διάστημα: Ιανουάριος-Σεπτέμβριος 1991, με περιφερικές μάζες (14) ή περιφερικούς όζους (10) στην ακτινογραφία θώρακα. Η ηλικία των ασθενών (21 άνδρες, 3 γυναίκες) κυμαινόταν από 44 μέχρι 78 χρόνια (μέση ηλικία 65 χρόνια). Προκειμένου να υποβληθούν στην εξέταση, όλοι οι ασθενείς έπρεπε να έχουν δύο τουλάχιστον αρνητικές κυτταρολογικές εξετάσεις πτυέλων.

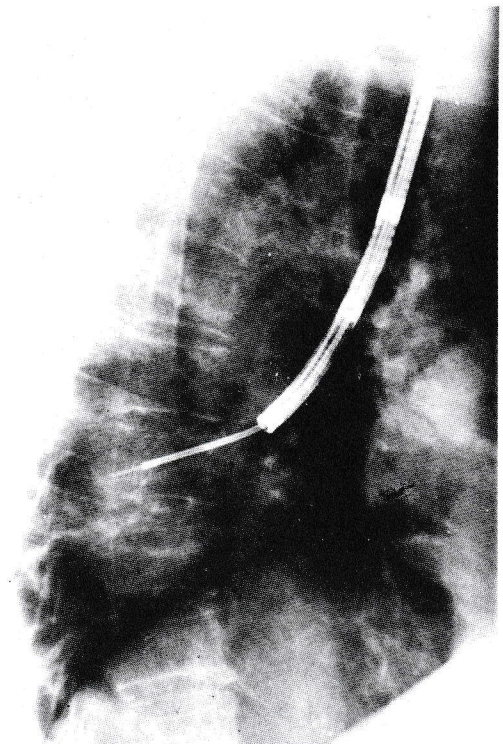
Η συσκευή της βελόνης αναρρόφησης (Olympus NA-1C ή NA-2C) που χρησιμοποιήθηκε, αποτελείται από μία βελόνη (21-gauge) μήκους 1,3 εκ. προσκολλημένης στο άκρο ενός καθετήρα από Teflon. Η βελόνη με τον καθετήρα της περιβάλλεται από μία εύκαμπτη μεταλλική θήκη μέσα στην οποία μπορεί να μετακινείται. Η όλη συσκευή (βελόνη και μεταλλική θήκη) έχει τη δυνατότητα να περνάει μέσα από τον αυλό (ακόμα και 2 χιλ.) του εύκαμπτου βρογχοσκοπίου, ενώ στο εγγύς άκρο της προσαρμόζεται σύριγγα (20 ml) για την εφαρμογή αναρρόφησης.

Οι ασθενείς υποβάλλονταν σε προνάρκωση (πεθιδίνη και ατροπίνη) και τοπική αναισθησία (διάλυμα λιδοκαΐνης 2%) και ακολουθούσε η είσοδος του ινοβρογχοσκοπίου από τη διαρινική οδό. Υπό ακτινσκοπικό έλεγχο, και εφ' όσον δεν διαπιστωνόταν ενδοβρογχική βλάβη, πρώτα γινόταν λήψη υλικού με ψήκτρα, κατόπιν εφαρμοζόταν η ΔΒΔΒΑ και τέλος ακολουθούσε η ΔΒΒ της περιφερικής παθολογικής εστίας. Δύο έως τέσσερις αναρροφήσεις με τη βελόνη πραγματοποιούνταν, σε κάθε ασθενή, ενώ ο ίδιος αριθμός προσπαθειών γίνονταν με την ψήκτρα και τη λαβίδα διαβρογχικής βιοψίας.

Για την πραγματοποίηση της ΔΒΔΒΑ, αφού το ινοβρογχοσκόπιο είχε τοποθετηθεί στον κατάλληλο περιφερικό βρόγχο, η βελόνη πενούσε μέσα από τον αυλό του καλυμμένη από τη μεταλλική της θήκη. Στη συνέχεια, υπό ακτινσκοπικό έλεγχο, με ήπιες κινήσεις προωθεί το μέχρι τον περιφερικό όζο ή την περιφερική μάζα. Μετά την επιβεβαίωση της επαφής της συσκευής της βελόνης με τα όρια της αλλοίωσης-στόχου, ο καθετήρας (Teflon) σπρωχνόταν εμπρός, η βελόνη προέβαλε από το πρόσθιο άκρο της μεταλλικής θήκης και προωθείτο μέσα στην αλλοίωση (Εικόνα 1, 2). Ακολουθούσε αναρρόφηση με σύριγγα, που είχε εφαρμοσθεί στο εγγύς άκρο του καθετήρα, ενώ η βελόνη κινείτο παλινδρομικά μέσα στη βλάβη, με σκοπό τη συγκέντρω-



Εικόνα 1



Εικόνα 2

ση κυτταρικού υλικού. Στη συνέχεια η βελόνη τραβιόταν πίσω στη μεταλλική της θήκη και όλη η συσκευή ανασυρόταν έξω από το βρογχοσκόπιο. Το υλικό που είχε συγκεντρωθεί στη βελόνη και στον καθετήρα επιστρωνόταν, προκειμένου να υποβληθεί σε κυτταρολογική εξέταση.

### Αποτελέσματα.

Είκοσι τέσσερις ΔΒΔΒΑ πραγματοποιήθηκαν σε ισάριθμους ασθενείς με περιφερικές μάζες ή περιφερικούς όζους στην ακτινογραφία θώρακα, το χρονικό διάστημα Ιανουάριος-Σεπτέμβριος 1991. Η διάμετρος των περιφερικών αυτών αλλοιώσεων κυμαινόταν από 1,8 έως 7 εκ. (μέση τιμή 4,9 εκ.) Εννέα απ' αυτές εντοπιζόνταν στο δεξιό κάτω λοβό, έξι στον αριστερό κάτω. Όλοι οι ασθενείς είχαν καρκίνο πνεύμονα (22 βρογχογενή, 2 μεταστατικό) που διαγνώσθηκε είτε με τις βρογχοσκοπικές τεχνικές<sup>17</sup>, είτε με τη διατοίχωματική δια βελόνης βιοψία<sup>4</sup>, είτε με τη θωρακοτομή<sup>3</sup>. Δεκατέσσερις ασθενείς είχαν επιδερμοειδές καρκίνωμα, επτά είχαν αδenoκαρκίνωμα και τρεις είχαν αδιαφοροποίητο. Δεν διαπιστώθηκε διαφορά στον ιστολογικό τύπο του καρκίνου μεταξύ των δειγμάτων που λήφθηκαν με την ψήκτρα, τη ΔΒΔΒΑ και τη ΔΒΒ.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας περιέχονται στον πίνακα 1. Η κυτταρολογική εξέταση του υλικού της ΔΒΔΒΑ, ήταν θετική για κακοήθεια στο 66,6% των ασθενών, σε σύγκριση με το 25% της ψήκτρας και το 41,6% της ΔΒΒ.

Η προσθήκη των θετικών αποτελεσμάτων της ψήκτρας αύξησε το διαγνωστικό εύρος της ΔΒΒ στο 50% και της ΔΒΔΒΑ στο 70,8%. Η προσθήκη της ΔΒΔΒΑ στο συνδυασμό της ΔΒΒ και της ψήκτρας αύξησε το συνολικό διαγνωστικό εύρος στο 70,8%. Από τα προηγούμενα, διαπιστώνεται ότι η παρουσία των θετι-

κών αποτελεσμάτων της ΔΒΒ στο συνδυασμό της ΔΒΔΒΑ και της ψήκτρας δεν επηρέασε το διαγνωστικό εύρος. Αυτό οφείλεται στο ότι σε όλες τις περιπτώσεις που η ΔΒΒ ήταν θετική, το ίδιο συνέβαινε και με τη ΔΒΔΒΑ. Δεν υπήρξε δηλ. περίπτωση που να διαπιστωθεί αρνητική ΔΒΔΒΑ και θετική ΔΒΒ.

Δεν σημειώθηκαν σημαντικές επιπλοκές, όπως πνευμοθώρακας ή μεγάλη αιμορραγία είτε με τη ΔΒΔΒΑ είτε με τη ΔΒΒ. Σε όλες τις περιπτώσεις η ΔΒΔΒΑ συνοδούταν από πολύ μικρές ποσότητες αίματος (<10ml), που σταματούσαν μόνες τους χωρίς ειδική θεραπεία.

### Συζήτηση

Η τεχνική της διαβρογχικής δια βελόνης αναρρόφησης εφαρμόστηκε, για πρώτη φορά, από τον Schierpati το 1958<sup>5</sup>, μέσω του άκαμπτου βρογχοσκοπίου, για τη διερεύνηση των λεμφαδένων μεσοθωράκιου. Το 1963, οι Versteegh και Swierenga<sup>2</sup> πραγματοποίησαν πάνω από 250 αναρροφήσεις δια βελόνης σε υποτροπιδικούς λεμφαδένες. Αργότερα, το 1979, ο Oho et al<sup>6</sup> περιέγραψαν για πρώτη φορά μια εύκαμπτη βελόνη 23-gauge, προκειμένου να χρησιμοποιηθεί μέσω του ινοβρογχοσκοπίου. Μία βελόνη παρόμοια με αυτή που περιέγραψε ο Oho χρησιμοποίησε ο Lundgren<sup>7</sup> για την αναρρόφηση από ενδοβρογχικές και περιφερικές μάζες και ο Buirski et al<sup>8</sup> για τη διάγνωση του ενδοβρογχικού καρκίνου. Πιο πρόσφατα, οι Wang και Terry<sup>9</sup> ανακοίνωσαν, πρώτοι, την εμπειρία τους από τη χρήση μιας εύκαμπτης βελόνης 21-gauge στην διερεύνηση της επέκτασης της βρογχογενούς καρκίνου στους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες. Από τότε πολλές μελέτες έχουν δημοσιευθεί και όλες αναφέρονται στη σημαντική συμβολή της ΔΒΔΒΑ στη διάγνωση και σταδιοποίηση του βρογχογενούς καρκίνου<sup>5,10-14</sup>.

Το 1983, οι Shure και Fedullo<sup>2</sup> ανακοίνωσαν, για πρώτη φορά, αποτελέσματα από την εφαρμογή της ΔΒΔΒΑ, με μία βελόνη 20-gauge (1 εκ.), σε περιφερικές πνευμονικές μάζες. Διαπίστωσαν ότι η ΔΒΔΒΑ, όταν προστεθεί στο συνήθη συνδυασμό τη ΔΒΒ της ψήκτρας και του βρογχικού εκπλύματος, αυξάνει σημαντικά το διαγνωστικό εύρος της ινοβρογχοσκόπησης (από 48% σε 69%) στη διάγνωση του βρογχογενούς καρκίνου που παρουσιάζεται με τη μορφή της περιφερικής μάζας. Ο Wang et al<sup>3</sup>, το 1984, ανέφεραν διαγνωστικό εύρος για τη ΔΒΔΒΑ (47,8%) σημαντικά ανώτερο απ' αυτό της ΔΒΒ ή της ψήκτρας, αλλά και του συνδυασμού τους, όταν εφάρμοσαν την εξέταση με μία βελόνη 22-gauge (1,3 εκ.) σε ασθενείς με περιφερικούς πνευμονικούς όζους ή περιφερικές μάζες.

Πίνακας 1. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΥ ΕΥΡΟΥΣ ΔΒΔΒΑ, Ψ ΚΑΙ ΔΒΒ.

Τεχνική	Αριθμός θετικών σε 24 περιπτώσεις	%
ΔΒΔΒΑ	16	66,6
Ψ	6	25
ΔΒΒ	10	41,6
ΔΒΒ+Ψ	12	50
ΔΒΔΒΑ+Ψ	17	70,8
ΔΒΔΒΑ+Ψ+ΔΒΒ	17	70,8

Ορισμός συντομογραφιών: ΔΒΔΒΑ = διαβρογχική δια βελόνης αναρρόφηση, Ψ = ψήκτρα, ΔΒΒ = διαβρογχική βιοψία.

Λίγο αργότερα, ο Schenk et al<sup>4</sup>, στα πλαίσια μελέτης τους, που περιλάμβανε ΔΒΔΒΑ σε 91 ασθενείς με βρογχογενές καρκίνωμα, ανέφεραν διαγνωστικό εύρος 40% από την εφαρμογή της εξέτασης σε περιφερικές μάζες ή περιφερικούς όζους (17 από 42).

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας, με τη χρήση βελόνας 21-gauge (1,3 εκ.), επιβεβαίωσαν τη χρησιμότητα της ΔΒΔΒΑ στη διάγνωση του περιφερικού καρκίνου του πνεύμονα, όπως αυτή προκύπτει από τις μελέτες που προαναφέρθηκαν. Διαπιστώθηκε ότι, η ΔΒΔΒΑ αύξησε σημαντικά το διαγνωστικό εύρος της ινοβρογχοσκόπησης στον καρκίνο του πνεύμονα, που εμφανίζεται με τη μορφή του περιφερικού όζου ή της περιφερικής μάζας, όταν προστεθεί στο συνήθη συνδυασμό της ΔΒΒ και της λήψης υλικού με ψήκτρα (από 50% σε 71%).

Το διαγνωστικό εύρος της ΔΒΔΒΑ προσδιορίζεται, κυρίως, από δύο παράγοντες<sup>3</sup> την ικανότητα προσέγγισης της περιφερικής βλάβης και τις ιδιότητες της βλάβης. Είναι αυτονόητο ότι, εάν ο βρογχοσκόπος δεν μπορεί να φτάσει στην περιφερική αλλοίωση, δεν είναι δυνατό να επιτευχθεί διάγνωση. Σ' έναν ασθενή μας, που δεν τον συμπεριλάβαμε στη μελέτη, δεν έγινε δυνατή, με κανένα όργανο, η προσέγγιση της περιφερικής βλάβης, η οποία εντοπιζόταν στον έσω υπομηματικό του κορυφαίου του δεξιού άνω λοβαίου. Το μέγεθος αποτελεί μία από τις σημαντικότερες ιδιότητες της αλλοίωσης, δεδομένου ότι το διαγνωστικό εύρος της ΔΒΔΒΑ εμφανίζεται μειωμένο σε βλάβες με διάμετρο μικρότερη των 2 cm συγκριτικά με αυτές που ξεπερνούν τα 2 cm. Αναφέρεται, επιπλέον, ότι, σε αλλοιώσεις μεγαλύτερες των 2 cm η ΔΒΔΒΑ έχει εύρος 50% μεγαλύτερο από αυτό της ΔΒΒ<sup>2</sup>. Μόνο σε δύο ασθενείς της μελέτης μας η διάμετρος της βλάβης ήταν μικρότερη των 2 cm και τα δείγματα ήταν αρνητικά με όλα τα όργανα. Λόγω του μικρού αριθμού αυτών των βλαβών, δεν θεωρήθηκε σκόπιμη η συγκριτική μελέτη του διαγνωστικού εύρους της ΔΒΔΒΑ μεταξύ αλλοιώσεων διαμέτρου μικρότερης και μεγαλύτερης των 2 cm. Σημαντική ιδιότητα της αλλοίωσης αποτελεί και η σχέση της με τον προσαγωγό βρόγχο<sup>15</sup>. Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες ο βρόγχος που οδηγεί στην περιφερική βλάβη πιέζεται εξωτερικά και μετατοπίζεται ή αποφράσσεται, είτε από την ίδια τη βλάβη, είτε από περιοχικούς λεμφαδένες, η ΔΒΔΒΑ είναι ιδιαίτερα χρήσιμη διότι η βελόνη μπορεί να τρυπήσει το βρογχικό τοίχωμα και να εισχωρήσει στην αλλοίωση, ενώ δεν μπορεί να γίνει το ίδιο με τα άλλα δειγματοληπτικά όργανα (λαβίδα και ψήκτρα). Οι Shure και Fedullo<sup>2</sup> αναφέρουν ότι, σε 10 ασθενείς με τέτοιες αλλοιώσεις η ΔΒΒ, η ψήκτρα και το βρογχικό έκπλυμα ήταν αρνητικά σε όλες τις περιπτώσεις, ενώ η ΔΒΔΒΑ ήταν θετική σε 8 από τις 10 (80%).

Δεν σημειώθηκε καμμία σημαντική επιπλοκή, όπως

πνευμοθώρακας ή μεγάλη αιμορραγία από τη χρήση της ΔΒΔΒΑ στους ασθενείς της μελέτης μας. Αυτή η έλλειψη των επιπλοκών είναι σύμφωνη με τη σχετικά μικρή εμπειρία από την εφαρμογή της εξέτασης σε περιφερικές μάζες ή περιφερικούς όζους<sup>2,4</sup>, αλλά και με τη μεγάλη διεθνή εμπειρία από την εφαρμογή της στους μεσοθωρακικούς και πυλαίους λεμφαδένες<sup>9-14</sup>.

Η ασφάλεια της τεχνικής σχετίζεται με το μικρό εύρος της βελόνης, το μικρό μέγεθος των περιφερικών πνευμονικών αγγείων και την αποφυγή της υπεζωκοτικής επιφάνειας<sup>3</sup>. Τα χαρακτηριστικά αυτά έρχονται σε αντίθεση με το «τυφλό» κόψιμο του βρογχικού τοιχώματος και του περιβρογχικού ιστού με τη λαβίδα βιοψίας, την απόξεση ενός εκτεταμένου όγκου ή μιας ενδοβρογχικής επιφάνειας με την ψήκτρα ή το τρύπημα του μεσοπλεύριου διαστήματος με τη βελόνη διατοχωματικής βιοψίας.

Πιστεύουμε ότι, η ΔΒΔΒΑ είναι μία τεχνική που υπόκειται πολλά στη διάγνωση των περιφερικών πνευμονικών βλαβών. Το διαγνωστικό της εύρος είναι παραπλήσιο με αυτό της διατοχωματικής δια βελόνης βιοψίας<sup>16,17</sup> σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο, και, επιπλέον, η συχνότητα των επιπλοκών είναι σημαντικά χαμηλότερη, με αποτέλεσμα να μειώνεται η ανάγκη για την τελευταία εξέταση.

Συμπεραίνεται ότι, η διαβρογχική δια βελόνης αναρρόφηση αποτελεί μία ασφαλή τεχνική που αυξάνει το διαγνωστικό εύρος της ινοβρογχοσκόπησης στις περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα που παρουσιάζονται με τη μορφή της περιφερικής μάζας ή του περιφερικού όζου.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Wallace J.M., Deutsch A.L.: Flexible fiberoptic bronchoscopy and percutaneous needle lung aspiration for evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Chest* 1982, 81:665-71.
- Shure D., Fedullo P.F.: Transbronchial needle aspiration of peripheral masses. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983, 128:1090-92.
- Wang K.P., Haponik E.F., Britt E.J., Khouri N., Erozan Y.: Transbronchial needle aspiration of peripheral pulmonary nodules. *Chest* 1984, 86:819-23.
- Schenk D.A., Bryan C.L., Bowler J.H., Meyers D.L.: Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1987, 92:83-5.
- Harrow E.M., Oldenburg F.A., Smith M.A.: Transbronchial needle aspiration in clinical practice. *Thorax* 1985, 40:756-759.
- Oho K., Kato H., Ogawa I., Hayashi N., Haata Y.: A new needle for transfiberoptic bronchoscopic use. *Chest* 1979, 76:492.
- Landgren R.: A flexible thin needle for transbronchial

- aspiration biopsy through the flexible fiberoptic bronchoscope. *Endoscopy* 1989, 12:180-2.
8. Buirski G., Calverly P.M.A., Douglas N.J. et al.: Bronchial needle aspiration in the diagnosis of bronchial carcinoma. *Thorax* 1981, 36:508-11.
  9. Wang K.P., Terry P.B.: Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983, 127:344-7.
  10. Shure D., Fedullo P.F.: The role of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1984, 86:693-696.
  11. Wang K.P.: Flexible transbronchial needle aspiration biopsy for histologic specimens. *Chest* 1985, 88:860-63.
  12. Blaine A.D., Curling M., Green M.: Transbronchial aspiration of subcarinal lymph nodes. *Br. J. Dis. Chest* 1988, 82:149-154.
  13. Schenk D.A., Stollo P.J., Pickard J.S. Santiago R.M., Weber C.A. et al. Utility of the Wang 18-Gauge transbronchial histology needle in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1989, 96:272-74.
  14. Harrow E.M., Oldenburg F.A., Lingenfelter M.S., Smith A.M.: Transbronchial needle aspiration in clinical practice. A five-year experience. *Chest* 1989, 96:1268-72.
  15. Tsuboi E., Ikeda S., Tajima M. et al. Transbronchial biopsy smear for diagnosis of peripheral pulmonary carcinomas. *Cancer* 1976, 20:687-98.
  16. Sargent E.N., Turner A.F., Gordonson J., Schwinn C.P., Pashky O.: Percutaneous pulmonary needle biopsy. Report of 350 patients. *AJR* 1974, 122:758-68.
  17. Sinner W.N. Pulmonary neoplasms diagnosed with transthoracic needle biopsy. *Cancer* 1979, 43:1533-40.

# ***The role of transbronchial needle aspiration in the diagnosis of peripheral lung cancer***

K. KATIS, P. PALAMIDAS, X. TSIAFAKI, E. IGLESOS, E. ZACHARIADIS, M. AGELIDOU, E. TAMVAKOPOULOU, G. SIDERIS F. APOSTOLOPOULOU

## **SUMMARY**

The purpose of this study is to evaluate the role of transbronchial needle aspiration (TBNA) in the diagnosis of peripheral masses 14 or nodules 10 and noendobronchial lesion. Te aspiration was performed through a fideroptic bronchoscope using a 21-G (1,3 cm) aspirating needle, under fluoroscopic guidance. It was preceded by bronchial brushings and followed by transbronchial biopsy (TBB) of the peripheral lesion.

The TBNA cytopathology was positive for malignancy in 16 patients (66.6%) rendering the TBNA yield considerably higher than that of brushing (25%) or TBB (41,6%). The addition of TVNA to the combination of TBB and brushing significantly increased the yield of fiberoptic bronchoscopy from 50% to 70.8%. No complications (pneumothorax or major bleeding) occurred. In conclusion, our findings suggest that transbronchial needle aspiration is a safe procedure that can improve the diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer presenting as a peripheral mass or nodule.

**PNEUMON (1991) 2:97-99**

## **Introduction**

Malignant pulmonary tumors frequently present as peripheral masses or nodules which are out of view for even the latest bronchoscopes. The low diagnostic yield of flexible bronchoscopy in this kind of lesion frequently leads to more risky procedures such as percutaneous needle lung aspiration<sup>1</sup>. Recently transbronchial needle aspiration (TBNA) of peripheral masses has been used in some centers<sup>2,3,4</sup>. The purpose of this study was to evaluate the role of TBNA in peripheral lung cancer. In addition we have compared this technique with transbronchial biopsy and also with transbronchial cytology brushing.

## **Material and Methods**

We performed TBNA from January to September 1991, in 24 patients who had peripheral masses (n=14) or nodules (n=10) at chest x-ray. There were 21 men and 3 women, age range 44-78 years (mean age 65 years). In order for these patients to undergo the procedure they had to have at least 2 negative cytology sputum examinations. Aspiration was performed through a fiberoptic bronchoscope using a 21-G (1.3 cm) aspiration needle, under fluoroscopic guidance. It was preceded by bronchial brushings and followed by transbronchial biopsies (TBB) of the peripheral lesion (Fig. 1, 2).

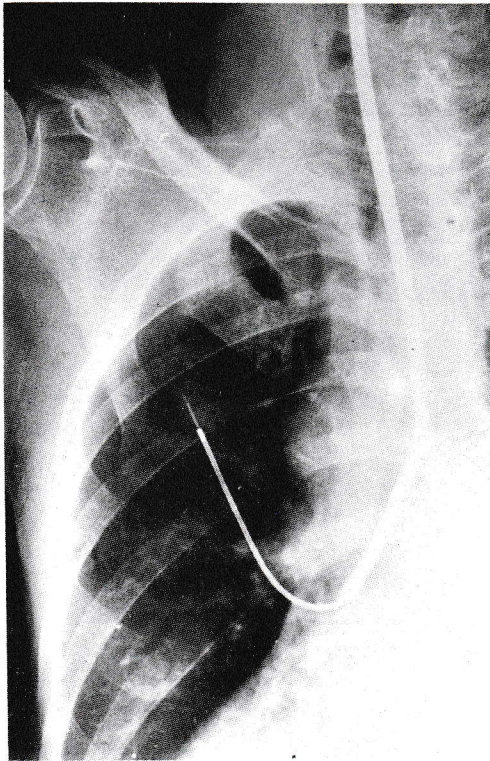


Fig. 1: Needle aspiration of a peripheral nodule (2cm diameter) situated in upper right lobe.

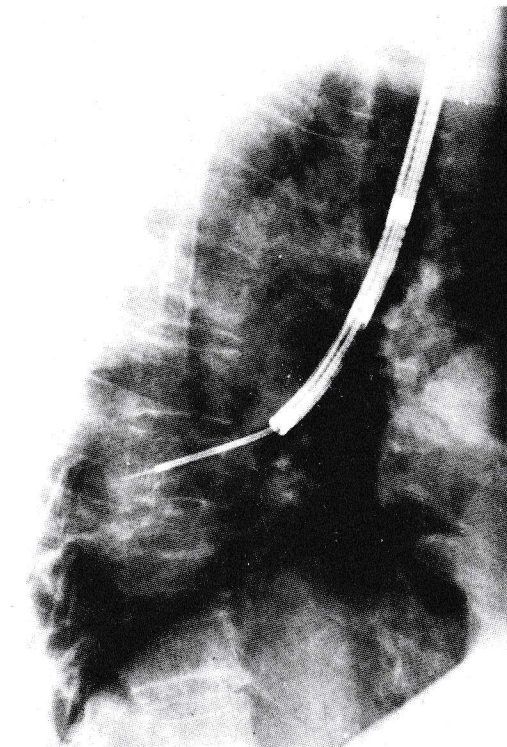


Fig. 2: Needle aspiration of 4 cm mass situated in right lower lobe.

## Results

We performed TBNA over a period from January to September 1991 in 24 patients who had peripheral masses (n=14) or nodules (n=10) on chest x-ray. The mean diameter of these peripheral lesions was 4.9 cm (range 1.8-7). Nine of these lesions were located in the right lower lobe, 6 in the left upper lobe, 5 in the right upper lobe and 4 in the left lower lobe. All these patients had cancer (22 bronchial, 2 metastatic) which was diagnosed by bronchoscopy (n=17), percutaneous pulmonary needle biopsy (n=4) or thoracotomy (n=3). The results are shown in table 1. The TBNA cytopathology was positive for malignancy in 16 patients (66.6%) rendering the TBNA yield considerably higher than that of brushing (25%) or TBB (41.6%). The addition of TBNA to the combination of TBB and brushing significantly increased the yield of fiberoptic bronchoscopy from 50% to 70.8%. No complications (pneumothorax or major bleeding) occurred.

Table 1. COMPARISON OF DIAGNOSTIC YIELD BETWEEN TBNA, CYTOLOGY AND TBB

Technique	No. of positive cases (total No. 23)	%
TBNA	16	66,6
B.cytology	6	25
TBB	10	41,6
TBB+B.cytology	12	50
BNA+B.cytology	17	70,8
TBNA+B.cytology+TBB	17	70,8

Abbreviations: TBNA = Transbronchial needle aspiration, TBB = Transbronchial biopsy, B.cytology (brush cytology).

## Discussion

The technique of transbronchial needle aspiration was used for the first time by Schieppati in 1958<sup>5</sup> through a rigid bronchoscope used for the exploration of mediastinal lymph nodes. In 1963 Versteegh and Swierenga<sup>2</sup> performed more than 250 transbronchial needle aspirations for peripheral masses. Later, in 1979 Oho et al<sup>6</sup> described for the first time a new needle, 23 gauge, for transfiberoptic bronchoscopic use. A flexible, thin needle, similar to this was used by Lundgren<sup>7</sup> for aspiration of peripheral masses and also by Buirsky et al<sup>8</sup> for the diagnosis of bronchial carcinoma. More recently, first of all Wang and Terry<sup>9</sup> reported their experience using a

flexible 21-gauge thin needle in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. Since then many studies have been published on this subject<sup>5,10-14</sup>.

In 1983 Shure and Fadullo<sup>2</sup> reported for the first time the application of TBNA with a 20-gauge needle in aspirating pulmonary masses. They found that TBNA used in combination with transbronchial biopsy, brush cytology and bronchial lavage significantly increased the diagnostic capability of bronchoscopy (from 48 to 69%) in diagnosing bronchial carcinoma which presents as peripheral mass. Wang et al<sup>3</sup> in 1984, reported the significantly superior diagnostic capability of TBNA (47.8%) in comparison to the combination of TBB and brush cytology in patients with peripheral pulmonary nodules. Later on Schenk et al (4) used TBNA in 91 patients with bronchial carcinoma presenting as peripheral masses or nodules and found its diagnostic capability to be 40%.

In this study we reported our experience with TBNA, using a 21-gauge fine needle, and our results are similar to those in international experience. We found that TBNA increased the diagnostic yield of the combination of TBB and brush cytology (from 50% to 71%). In our study we had no significant complications such as pneumothorax or major bleeding. This absence of complications is in accordance with international experience from the application of this method in peripheral masses or nodules (2-4) and in mediastinal or hilar lymph nodes (9-14). The safety of the technique is mainly related to the small needle size and the small size of peripheral pulmonary vessels.

We believe that TBNA is a highly promising technique in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. Its diagnostic range is similar to that of percutaneous pulmonary needle biopsy in patients with malignant pulmonary diseases<sup>16,17</sup> together with its low rate of complications, makes the percutaneous approach less necessary.

In conclusion TBNA is a safe procedure that can significantly improve the diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer presenting as a peripheral mass or nodule.

## REFERENCE

1. Wallace J.M., Deutsc A.L.: Flexible fiberoptic bron-

- choscopy and percutaneous needle lung aspiration for evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Chest* 1982, 81:665-71.
2. Shure D., Fedullo P.F.: Transbronchial needle aspiration of peripheral masses. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983, 128:1090-92.
3. Wang K.P., Haponik E.F., Britt E.J., Khouri N., Erozan Y.: Transbronchial needle aspiration of peripheral pulmonary nodules. *Chest* 1984, 86:819-23.
4. Schenk D.A., Bryan C.L., Bower J.H., Meyers D.L.: Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1987, 92:83-5.
5. Harrow E.M., Oldenburg F.A., Smith M.A.: Transbronchial needle aspiration in clinical practice. *Thorax* 1985, 40:756-759.
6. Oho K., Kato H., Ogawa I., Hayashi N., Haata Y.: A new needle for transfiberoptic bronchoscopic use. *Chest* 1979, 76:492.
7. Landgren R.: A flexible thin needle for transbronchial aspiration biopsy through the flexible fiberoptic bronchoscope. *Endoscopy* 1989, 12:180-2.
8. Buirski G., Calverly P.M.A., Douglas N.J. et al.: Bronchial needle aspiration in the diagnosis of bronchial carcinoma. *Thorax* 1981, 36:508-11.
9. Wang K.P., Terry P.B.: Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983, 127:344-7.
10. Shure D., Fedullo P.F.: The role of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1984, 86:693-696.
11. Wang K.P.: Flexible transbronchial needle aspiration biopsy for histologic specimens. *Chest* 1985, 88:860-63.
12. Blaine A.D., Curling M., Green M.: Transbronchial aspiration of subcarinal lymph nodes. *Br. J. Dis. Chest* 1988, 82:149-154.
13. Schenk D.A., Strollo P.J., Pickard J.S., Santiago R.M., Weber C.A. et al. Utility of the Wang 18-Gauge transbronchial histology needle in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1989, 96:272-74.
14. Harrow E.M., Oldenburg F.A., Lingenfelter M.S., Smith A.M.: Transbronchial needle aspiration in clinical practice. A five-year experience. *Chest* 1989, 96:1268-72.
15. Tsuboi E., Ikeda S., Tajima M. et al. Transbronchial biopsy smear for diagnosis of peripheral pulmonary carcinomas. *Cancer* 1976, 20:687-98.
16. Sargent E.N., Turner A.F., Gordonson J., Schwinn C.P., Pashky O.: Percutaneous pulmonary needle biopsy. Report of 350 patients. *AJR* 1974, 122:758-68.
17. Sinner W.N. Pulmonary neoplasms diagnosed with transthoracic needle biopsy. *Cancer* 1979, 43:1533-40.

## Οι προσβολές των αναπνευστικών οδών κατά τη διάρκεια λοίμωξης από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας στον άνθρωπο (HIV)

BERNARD LEBEAU\*

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ\*

Η Γαλλία κατέχει το θλιβερό προνόμιο να έχει τα περισσότερα κρούσματα AIDS μεταξύ των χωρών της ΕΟΚ. Το αναπνευστικό σύστημα προσβάλλεται στο 80% του συνόλου των ασθενών αυτών με εκδηλώσεις που προσλαμβάνουν χαρακτήρα ευκαιριακών λοιμώξεων, μη ευκαιριακών λοιμώξεων και νεοπλασμάτων.

Στις ευκαιριακές λοιμώξεις περιλαμβάνεται κατά 80% προσβολή από *pneumocystis carinii*, με διαγνωστική προσπέλαση κυρίως την ανεύρεση του παρασίτου στο BAL, ενώ σπανιότερα απαντάται η τοξοπλάσμωση, κυρίως όταν τα  $T_4$  είναι  $< 100\text{ml}$  η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), που ενοχοποιείται συχνότερα από ότι είναι στην πραγματικότητα παθογόνος, η κρυπτοκόκκωση, προσβάλλει το 10% των ασθενών με  $T_4 < 100\text{ml}$  και τέλος οι λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια. Στις μη ευκαιριακές λοιμώξεις περιλαμβάνεται η φυματίωση με τις συνήθεις μορφές σε HIV (+) ασθενείς και άτυπες μορφές σε ασθενείς νοσοούντες από AIDS, όπως επίσης και κοινές βακτηριακές λοιμώξεις.

Τέλος στην κατηγορία των νεοπλασιών, περιγράφονται το σάρκωμα Kaposi που βρίσκεται σήμερα σε πτωτική τάση από πλευράς συχνότητας και η λεμφοειδής διάμεσος πνευμονοπάθεια (LIP). Η διαγνωστική και θεραπευτική προσπέλαση σε περίπτωση αναπνευστικών προβλημάτων συνίσταται αρχικά στην ανίχνευση της HIV λοίμωξης σε μη γνωστό ασθενή και στην συνέχεια επί γνωστού HIV (+) ασθενούς στην ανεύρεση τυχόν ευκαιριακής ή μη λοίμωξης με σκοπό: α) Την αντιμετώπιση των επιλοιμώξεων με τη χορήγηση κατάλληλης θεραπείας και γ) Τη χορήγηση πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς προφυλακτικής αγωγής (φυματίωση, πνευμοκύστωση).

ΠΝΕΥΜΩΝ (1991) 2:100-103

Η Γαλλία είναι δυστυχώς επικεφαλής των χωρών της ΕΟΚ όσον αφορά τον αριθμό των περιπτώσεων AIDS που έχουν καταγραφεί από την αρχή αυτής της επιδημίας. Έχουν καταγραφεί περίπου 13.000 άρρωστοι απ' τους οποίους περισσότεροι από τους μισούς έχουν πεθάνει. Κατά τη διάρκεια αυτής της νόσου, το αναπνευστικό σύστημα προσβάλλεται συχνά αφού το 80% των ασθενών παρουσιάζουν εκδηλώσεις από το σύστημα αυτό κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της νόσου των.

\* Η περίληψη αυτή έγινε από τη σύνταξη του περιοδικού.

### ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

#### 1) Οι ευκαιριακές λοιμώξεις

Η πνευμοκύστωση αντιπροσωπεύει το 80% των πνευμονοπαθών από AIDS στις δυτικές χώρες. Βήχας και πυρετός είναι τα κυριότερα κλινικά συμπτώματα. Η συνήθης ακτινολογική εικόνα είναι αυτή ενός αμφοτερόπλευρου διάμεσου σύνδρομου κυρίως στις βάσεις αλλά η α/φία μπορεί να είναι φυσιολογική στην αρχή ή προστίθενται συρρέουσες κυψελιδικές σκιάσεις για να φτάσει μέχρι τους «λευκούς πνεύμονες» στις πιο ε-

ζελικτικές μορφές. Είναι πιθανόν και άτυπες ακτινολογικές εικόνες κυρίως στους ασθενείς που υφίστανται μία προφύλαξη μέσω aerosols. Η διάγνωση στηρίζεται στην ανεύρεση pneumocystis carinii στα προϊόντα του BAL, στην απόχρεμψη κατόπιν εισπνοής υπέρτονου διαλύματος ή σε διαβρογχικές βιοψίες, αν και η τελευταία δεν είναι χρήσιμη σε περίπτωση αρνητικού BAL. Σε μία πρώιμη φάση, χωρίς ακτινολογικές ανωμαλίες, η πρακτική του BAL δεν ενδείκνυται παρά μόνο σε περίπτωση θετικότητας έμμεσου διαγνωστικού test που μας κάνει να υποψιαστούμε παρεγχυματική βλάβη. Ανάλογα θα πραγματοποιηθούν σαν εξετάσεις μία μελέτη της διαχύσεως του CO, μία μέτρηση της κυψελιδο-αρτηριακής διαφοράς στο O<sub>2</sub> σε ηρεμία και σε προσπάθεια, ένα σπινθηρογράφημα με gallium ή πιο απλά μία μέτρηση των LDH του ορού.

Η τοξοπλάσμωση είναι πιο σπάνια και δεν παρατηρείται παρά σε ασθενείς που το επίπεδο των T<sub>4</sub> λεμφοκυττάρων είναι <100μl. Η δύσπνοια και ο πυρετός είναι αποκαλυπτικά μιας μείζονος νόσου και συχνά συνυπάρχουν νευρολογικά σημεία. Το scanning εγκεφάλου είναι τότε συστηματικό. Το παράσιτο μπορεί να απομονωθεί στο υγρό του BAL.

Ο μεγαλοκυτταροϊός (CMV) απομονώνεται συχνότερα απ' ό,τι πραγματικά είναι παθογόνος. Μόνο η συνύπαρξη μιας αμφιβληστροειδίτιδας ή μιας κολίτιδας, ή η παρουσία ενδοκυττάρων εγκλείστων ιών μπορούν να δικαιολογήσουν μία ειδική θεραπεία. Η ανακάλυψη του αντιγόνου για PCR ή η οροθετική αντίδραση για CMV δεν αρκούν για να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση, γιατί αυτές οι εξετάσεις είναι πάρα πολύ ευαίσθητες, η παρουσία ενός CMV δεν δείχνει παρά μόνο το μέγεθος της ανοσοκαταστολής.

Η κρυπτοκόκκωση προσβάλλει το 10% των ασθενών με T<sub>4</sub><100μl. Η πνευμονική προσβολή μπορεί να είναι δραματική λόγω της διασποράς διηθητικών ή οζιδιακών εστιών μερικές φορές σε συνδυασμό με πλευρίτιδες ή με μεσοθωρακικές αδενοπάθειες. Η χρώση με σινική μελάνη ή οι καλλιέργειες ανιχνεύουν τον μύκητα στο BAL, στο πλευριτικό υγρό ή στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, γιατί η εγκεφαλο-μυελινογενική προσβολή είναι συχνή.

Άλλες μυκητιάσεις μπορεί να παρατηρηθούν αλλά είναι σπάνιες. Αξίζει να υπογραμμίσουμε ότι η παρουσία Candida στο BAL δεν έχει διαγνωστική αξία γιατί πρόκειται κατά κανόνα για μια απλή αποικιοποίηση που ξεκινά από προσβολή των ανώτερων αερο-πεπτικών οδών.

Τα άτυπα μυκοβακτηρίδια δεν προσβάλλουν παρά σπάνια τον πνεύμονα του ασθενούς προσβεβλημένου από AIDS, αλλά σε ένα εξελικτικό στάδιο επιφέρουν συχνές και βαρείες συστηματικές λοιμώξεις που πρέπει να ανιχνευθούν από αιμοκαλλιέργειες σε ειδικά καλλιεργητικά μέσα.

## 2) Οι μη ευκαιριακές λοιμώξεις

Η φυματίωση είναι συχνή και παίρνει τη συνήθη μορφή της σε ένα προ AIDS στάδιο, που μας κάνει σαν σύνολο της να σκεφθούμε και να ζητήσουμε συστηματικά μία οροαντίδραση για HIV σε όλους τους φυματικούς. Σ' ένα στάδιο πιο εξελικτικό, η φυματίωση πρωτοτυπεί για τη συχνότητα προσβολής των κάτω λοβών, μεσοθωράκιες αδενοπάθειες, εξωπνευμονική διασπορά και για την σπανιότητα των κοιλοτήτων (σπλήαια).

Η φυματινοαντίδραση είναι θετική στο 40% των περιπτώσεων. Οι βάκιλλοι του Koch κατά κανόνα απομονώνονται εύκολα φθάνει να το σκεφθεί κανείς και να τους αναζητήσει.

Οι άλλες βακτηριδιακές λοιμώξεις είναι επίσης συχνές γιατί η ανοσοκαταστολή προσβάλλει και τα Β-λεμφοκύτταρα άρα και την χυμική (humorale) ανοσία. Παραρινοκολπίτιδες και βρογχίτιδες είναι συχνά χρόνιες. Οι μικροβιακές πνευμονίες είναι συχνά βαρείες στα πλαίσια μιας σηπτικής εικόνας με κίνδυνο shock ή ARDS. Αιμοκαλλιέργεια, παρακεντήσεις των κόλπων, βρογχικές λήψεις με προστατευμένη αναρρόφηση ή βούρτσα είναι οι καλύτερες διαγνωστικές μέθοδοι.

## 3) Όγκοι και μη ειδικές προσβολές

Το σάρκωμα του Kaposi: Βρίσκεται σήμερα σε πτωτική τάση, όσον αφορά τη συχνότητα. Προκαλεί αναπνευστικές προσβολές μη εμφανείς, βραδείας εξέλιξης, ξεχωριστές σε σχέση με τις δερματο-βλεννογόνιες προσβολές των οποίων η συνύπαρξη είναι αρκετή για να τεθεί η διάγνωση, εφ' όσον η αναπνευστική προσβολή δεν είναι αρκετά βαρεία για να δικαιολογηθεί χημειοθεραπεία. Η βρογχική προσβολή συχνά ανακαλύπτεται τυχαία κατά τη διάρκεια ενδοσκοπησης που δείχνει χαρακτηριστικές ερυθρόφαιες ή ερυθροκύανες ουσίες. Η παρεγχυματική προσβολή μπορεί να είναι διάμεσου τύπου ή πιο συρρέουσα, πολυοζώδης. Η υπεζωκοτική προσβολή είναι συχνή.

Τα λεμφώματα όλων των τύπων είναι συχνά, Hodgkins και μη, σχεδόν πάντα υψηλού βαθμού κακοήθειας. Ο πνεύμονας προσβάλλεται σε ποσοστό 10% των περιπτώσεων. Η πρόγνωση είναι κακή.

Η λεμφοειδής διάμεσος πνευμονοπάθεια (LIP) είναι μία διάμεση πνευμονοπάθεια πολύ βραδείας εξέλιξης, χωρίς πυρετό, συχνά συνδεόμενη με σύνδρομο του Sjögren. Υπάρχει μία απομωνομένη T<sub>8</sub> υπερλεμφοκυττάρωση στο BAL. Παρατηρείται κυρίως σε παιδιά, σε ένα στάδιο προAIDS, και προηγείται ολίγο της επερχόμενης ευκαιριακής λοίμωξης. Πιθανόν να οφείλεται σε ιογενή προέλευση (Epstein - Barr, ο ίδιος ο

HIV).

Άλλες μη ειδικές αναπνευστικές προσβολές μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενή ορο-θετικό. Δεν πρέπει να ξεχνάμε κατά τη διαγνωστική μας σκέψη μία θρομβο-εμβολική παθολογία ή ένα ιατρογενές ατύχημα για παράδειγμα.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ σε περίπτωση αναπνευστικών συμπτωμάτων

Σε ένα μη γνωστό HIV-θετικό ασθενή ο πρώτος σταθμός είναι να σκεφθούμε την πιθανότητα ενός AIDS. Τρεις κατηγορίες στοιχείων θα πρέπει να μας κάνουν να το σκεφθούμε:

— το έδαφος: ομοφυλόφιλος, ετεροφυλόφιλος υψηλού κινδύνου (πολλαπλές σχέσεις μη προστατευόμενες), τοξικομανείς, μεταγισθέντες τα έτη 1980-85, εθνική προέλευση (Κεντρική Αφρική, Αντίλλες),

— εξωπνευμονική συμπτωματολογία: πολλαπλή αδενοπάθεια, δερματικό Karosi, σμηγματορροϊκή ακμή, στοματο-φαρυγγική λοίμωξη από Candida, διάρροια, παρατεινόμενο πυρέτιο,

— ακτινολογικά στοιχεία: εικόνα συμβατή με φυματίωση ή διάμεσο σύνδρομο σε ένα λοιμώδες πλαίσιο.

Σε έναν ασθενή γνωστό HIV-θετικό με φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα, το BAL δεν μπορεί να είναι συστηματικό και όταν τα αέρια αίματος σε ηρεμία είναι φυσιολογικά, πρέπει, πριν να τεθεί η ένδειξη του BAL για να αναζητηθεί η πάντα πιθανή πνευμονοκύστη, δοθείσης της υψηλής της συχνότητας, να πραγματοποιηθεί ένα από τα test που προαναφέρθηκαν, ή να τεθεί ο ασθενής σε λακταμική αγωγή και να επανεξετασθεί 3 ημέρες μετά για να αποφασισθούν τα περαιτέρω.

Μια παθολογική ακτινογραφία χωρίς σημεία αναπνευστικής ανεπάρκειας επιτρέπει να διερευνηθεί ο ασθενής σε συνάρτηση της διαπιστωθείσης ανωμαλίας. Σε περίπτωση διάμεσου συνδρόμου εάν δεν υπάρχει εξωπνευμονική συμπτωματολογία η πνευμονοκύστη είναι πιθανή, αλλά περιμένουμε το αποτέλεσμα του BAL για να θεραπεύσουμε με τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοφαξόλη (TMP-SMZ), εκτός σαν τα αέρια του αίματός μας κάνουν να πιστέψουμε σε μία εγγύς ανεπάρκεια ( $pO_2 < 60 \text{ mmHg}$ ).

Σε περίπτωση διάμεσης παθολογίας με εξωπνευμονικά συμπτώματα, η πνευμονοκύστη παραμένει πιθανή, ενδεχομένως συνδυασμένη με ένα άλλο ευκαιριακό μικρόβιο: οι έρευνες τότε θα έχουν πιο συχνά ανάγκη μιας βιοψίας διαβρογχικά ή με άλλες λήψεις (αιμοκαλλιέργειες, εγκεφαλονωτιαία νύξη, γαγγλιακή βιοψία, κ.λπ.). Μία πολύ αργή εγκατάσταση και με ελάχιστα ή καθόλου λοιμώδη σημεία διάμεσης παθολογίας είναι περισσότερο αποκαλυπτική για Karosi ή LIP εφ'

όσον η υπεζωκοτική προσβολή είναι με τη σειρά της αποκαλυπτική εξ αρχής φυματίωσης ή Karosi. Οι εστιακές πνευμονοπάθειες οφείλονται πιο συχνά σε μη ειδικά βακτηρίδια παρά σε φυματίωση κυρίως επειδή η έναρξή τους είναι βίαιη (κεραυνοβόλα). Η ευρέως φάσματος αντιβιοθεραπεία είναι επείγουσα, δοθείσης της δυνητικής βαρύτητας στο έδαφος αυτό και η έναρξή της δεν περιμένει τα βακτηριολογικά αποτελέσματα. Οι πνευμονοπάθειες αυτές είναι πολλαπλής αιτιολογίας και πρέπει να διατίθεται ο αναγκαίος χρόνος για να τις διερευνήσουμε αποφεύγοντας όσο το δυνατό την χειρουργική βιοψία, για να χρησιμοποιηθεί μία κατάλληλη αγωγή.

Αντίθετα, η επέλευση μιας οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας δικαιολογεί από την αρχή, εάν υπάρχει διάμεση παθολογία «παραμελημένη», την χρήση TMP-SMZ γιατί η πιθανότητα πνευμοκύστωσης είναι πολύ μεγάλη. Έχει τώρα πια αποδειχθεί ότι στην περίπτωση αυτή η κορτικοθεραπεία είναι επιτακτικά αναγκαία για να ελαττωθεί η θνησιμότητα (80% στους ασθενείς υπό αερισμό).

Τα πρόσφατα στοιχεία δείχνουν πως η κορτικοθεραπεία είναι εξ ίσου ενδεδειγμένη και σε λιγότερο βαρείς μορφές εφ' όσον τα αέρια αίματος μαρτυρούν την έναρξη αποκορεσμού (desaturation).

Κατά τη διάρκεια κάθε παθολογίας υπό θεραπεία πρέπει να λυθεί ένας ορισμένος αριθμός ερωτήσεων:

- λήψης ή επανάληψης μιας θεραπείας με AZT;
- διάρκειας της λαμβανόμενης θεραπείας; (κυρίως για τοξοπλάσμωση ή λοιμώξεις από CMV)
- έναρξη μιας πρωτοπαθούς προφύλαξης ή δευτεροπαθούς; (κυρίως για φυματίωση και πνευμοκύστωση προτιμώντας ένα δισκίο ημερησίως που έχει τα ακόλουθα προβλήματα: μικρότερη αποτελεσματικότητα, κίνδυνο μη αναγνώρισης μιας τοπικής υποτροπής λόγω τροποποίησης της συμπτωματολογίας, κίνδυνος πνευμοθώρακα και έξω αναπνευστικές προσβολές).

Η στενή εφαρμογή αυτής της στρατηγικής επέτρεψε στο να πετύχουμε σε λίγα χρόνια μία πολύ σαφή βελτίωση της πρόγνωσης των HIV-θετικών ασθενών, οι οποίοι όταν είμασταν στη φάση εκμάθησης αυτής της καινούργιας παθολογίας δεν επιζούσαν κατά την πρώτη ευκαιριακή λοίμωξη. Τώρα ο μέσος όρος επιβίωσης ξεπερνά τα δύο χρόνια αφ' όσον ο ασθενής φθάσει στο στάδιο του AIDS.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bell RC., Calson JJ., Smith JD., Johanson W.G.: Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. Am Intern Med 1983, 99:293-98.
2. Seidenfeld JJ., Pohl DF., Bell RC., Harris G.D., Johan-

- son WG.: Incidence, site, and outcome of infections in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1986, 134:12-6.
3. Andreus CP., Goalson JJ., Smith JD., Johanson WG.: Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in diffuse lung injury. *Chest* 1981, 80:254-8.
  4. Salata RA., Lederman MM., Schlaes DM., Jacobs MR., Eckstein E., Twearoly D. et al.: Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated intensive care unit patients. *Am Rev Respir. Dis* 1987, 135:426-32.
  5. FW Kahn and JM Jonew: Diagnosing Bacterial Respiratory infection by BAL. *The journal of Infections Dis* 1987, 155:862-69.
  6. WG Johanson, JJ Seidenfeld, P. Gomez, R. de los Santos, JJ Coalson: Pneumonia following Prolonged Mechanical Ventilation. *Am Rev. Res Dis* 1988, 137:259-264.
  7. J. Chastre, JY Fagon, P. Soler, M. Bornet, Y. Domart, J.L. Trouillet, C. Gibert: Bacterial Pneumonia in intubated patients undergoing ventilation Comparison of the usefulness of BAL and BSP. *Am Journal of Medicine* 1988, 85:499-505.
  8. Young S., Lowel: The lungs and Immunosuppressive disease. In Murray C., Hohn ad Nadel A. Jey (eds): *Textbook of Respiratory Medicine*, Saunders Co. 1988, pp 1931-1942.
  9. Rosenow C.: Edward. Diffuse Pulmonary Infiltrates in Immunocompromised host. In *Clinics in Chest Medicine: Drug - Induced pulmonary disease*. March 1990, pp 55-65.
  10. Bodey P. Gerald. Infection on Censer patients. *Am. J. Med* 1986, 81 (sup 1A): 11-26.

# Les Atteintes respiratoires au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

BERNARD LEBEAU\*

La France vient malheureusement en tête des pays de la CEE quant au nombre de cas de SIDA enregistrés depuis le début de cette épidémie: environ 13.000 dont plus de la moitié sont déjà décédés. Au cours de cette affection, l'appareil respiratoire est l'un des plus touchés puisque 80% des patients présentent des manifestations à ce niveau durant l'évolution de leur infection.

## ETUDE ANALYTIQUE

### 1) Les infections opportunistes

La *pneumocystose* représente 80% des pneumopathies du SIDA dans les pays occidentaux. Toux et fièvre sont ses principaux symptômes cliniques. L'aspect radiologique habituel est celui d'un syndrome interstitiel bilatéral prédominant aux bases mais le cliché peut être normal au début ou s'adjoindre d'opacités alvéolaires confluentes pour aller jusqu'aux "poumons blancs" dans les formes évoluées. Des aspects radiologiques atypiques sont possibles surtout chez les patients recevant une prophylaxie par aérosols. Le diagnostic repose sur la découverte de *pneumocystis carinii* sur les produits de lavages broncho-alvéolaires, d'expectorations induites par inhalation de soluté hypertonique ou sur des biopsies transbronchiques, ce dernier examen n'étant utile qu'en cas de négativité du lavage. A un stade précoce, sans anomalie radiologique, la pratique du lavage ne se trouve indiquée qu'en cas de positivité d'un test diagnostique indirect faisant suspecter l'atteinte parenchymateuse. Selon les équipes seront pratiqués une étude de la diffusion

du CO, une mesure de gradient alvéolo-artériel en oxygène au repos et à l'effort, une scintigraphie au gallium ou, de façon plus simple, un dosage des LDH sériques.

La *toxoplasmose* est plus rare et ne s'observe que chez des patients dont le taux de lymphocytes T<sub>4</sub> est <100 ml. Dyspnée et fièvre sont révélateurs avec asthénie majeure et fréquents signes neurologiques associés. Le scanner cérébral est alors systématique. Le parasite peut être isolé sur le liquide de lavage broncho-alvéolaire.

Le *cytomégalovirus* (CMV) est beaucoup plus souvent isolé que réellement pathogène. Seules l'association d'une rétinite ou d'une colite, ou la présence d'inclusions virales intracellulaires permettent de justifier un traitement spécifique. La découverte de l'antigène par la PCR ou la séropositivité à CMV ne suffisent pas pour affirmer le diagnostic parce que ces examens sont trop sensibles, la présence d'un CMV ne traduisant que la profondeur de l'immuno-dépression.

La *cryptococcose* touche 10% des patients à T<sub>4</sub><100 ml. L'atteinte pulmonaire peut être dramatique du fait de la dissémination des foyers infiltratifs ou nodulaires, parfois associés, à des épanchements pleuraux ou à des adénopathies médiastinales. La coloration à l'encre de Chine ou les cultures retrouvent le champignon dans le lavage broncho-alvéolaire, le liquide pleural ou le liquide céphalo-rachidien car l'atteinte cérébro-méningée est fréquemment associée.

D'autres mycoses peuvent s'observer mais elles sont rares. Il faut notamment souligner que la présence de *candida* au lavage n'a guère de valeur diagnostique car il s'agit en règle d'une simple colonisation à partir d'une atteinte des voies aéro-digestives supérieures.

Les *mycobactéries atypiques* ne touchent que ra-

\* Chef du service de Pneumologie de l'hôpital St Antoine, 184, rue du Fg St Antoine 75012 PARIS.

Professeur à la Faculté St Antoine, Paris.

rement le poumon du patient atteint du SIDA, mais à un stade évolué elles entraînent de fréquentes et graves infections systémiques qu'il faut détecter par hémocultures sur milieux spéciaux.

## 2) Les infections non opportunistes

La *tuberculose* est fréquente et prend son aspect habituel à un stade préSIDA, le tout étant alors de penser à demander systématiquement une sérologie HIV chez tout tuberculeux. A un stade plus évolué, la tuberculose s'originalise par la fréquence de l'atteinte des lobes inférieurs, des adénopathies médiastinales et de la dissémination extrapulmonaire, par la rareté, des excavations. L'intra-dermo-réaction tuberculique reste alors positive dans 40% des cas. Les basilles de Koch sont en règle facilement isolés; il n'importe donc que de penser à les rechercher.

Les *autres infections bactériennes* sont aussi fréquentes car l'immuno-dépression touche aussi les lymphocytes-B et de ce fait l'immunité humorale. Sinusites et bronchites sont souvent chroniques. Les pneumonies bactériennes sont souvent sévères dans un cadre septicopyhémique avec risque de choc ou de détresse respiratoire. Hémocultures, ponctions de sinus, prélèvements bronchiques par aspiration protégée ou brossage sont les meilleures méthodes diagnostiques.

## 3) Les atteintes tumorales et aspécifiques

Le *sarcome de Kaposi* est actuellement de fréquence décroissante. Il réalise des atteintes respiratoires insidieuses, lentement évolutives, dissociées par rapport aux atteintes cutané-muqueuses dont l'association permet cependant de suffire au diagnostic lorsque l'atteinte respiratoire n'est pas assez sévère pour justifier une chimiothérapie. L'atteinte bronchique est fréquemment découverte fortuitement lors d'une endoscopie qui visualise ces taches ardoisées, violacées, caractéristiques. L'atteinte parenchymateuse peut être interstitielle ou plus confluente, en lacher de ballons. L'atteinte pleurale est fréquente.

Les *lymphomes* sont fréquents, de tous types, Hodgkiniens ou non mais presque toujours de haut grade de malignité. Le poumon y est touché dans 10% des cas, souvent de façon isolée. Le pronostic est rapidement catastrophique.

La *pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP)* est

une pneumopathie interstitielle très lentement évolutive, sans fièvre, souvent associée à un syndrome de Sjogren. Il y existe une hyperlymphocytose  $T_8$  isolée au lavage broncho-alvéolaire. Elle s'observe surtout chez l'enfant, à un stade préSIDA, précédant de peu la survenue d'infections opportunistes. Elle serait due à une virose (Epstein-Barr? VIH lui-même?)

D'autres atteintes respiratoires non spécifiques peuvent être observées chez un patient séro-positif. Il ne faut jamais l'oublier dans nos démarches diagnostiques afin de ne pas ignorer une pathologie thrombo-embolique ou un accident iatrogène par exemple.

STRATEGIE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE devant un symptôme respiratoire:

Chez un *patient non connu VIH-positif* la première étape est de penser à la possibilité d'un SIDA. Trois catégories d'éléments doivent nous le faire évoquer devant toute symptomatologie respiratoire:

- des éléments de terrain: homosexuel, hétérosexuel à risque (rapports multiples non protégés), toxicomanes, transfusés dans les années 1980-1985, origine ethnique (Afrique Centrale, Antilles),

- des éléments symptomatiques extrapulmonaires: adénopathies multiples, Kaposi cutané, acné séborrhéique, candidose bucco-pharyngée, diarrhée, fébricule trainante,

- éléments sémiologiques radiologiques: aspect évocateur de tuberculose ou syndrome interstitiel dans un contexte infectieux.

Chez un *patient connu VIH-positif avec radiographie thoracique normale*, le lavage broncho-alvéolaire ne peut être systématique et lorsque les gaz du sang au repos sont normaux il faut, avant de poser l'indication du lavage à la recherche d'un pneumocystis toujours possible vu sa haute fréquence, soit effectuer l'un des tests indirects sus-cités, soit mettre le patient sous bêta-lactamines et le revoir 3 jours après pour décider.

Un *cliché anormal sans signe d'insuffisance respiratoire* permet d'explorer le patient en fonction de l'anomalie constatée. En cas de syndrome interstitiel la pneumocystose est probable s'il n'y a pas de symptomatologie extra-pulmonaire mais l'on attend le résultat du lavage pour traiter par triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMZ) sauf si les gaz du sang font craindre une proche décompensation ( $PaO_2 < 60$  mmHg).

En cas de pathologie interstitielle avec symptômes extrapulmonaires, la pneumocystose reste possible, éventuellement associée à un autre germe oppor-

tuniste; les explorations peuvent alors plus souvent nécessiter une biopsie distale transbronchique ou des prélèvements à distance (hémocultures, ponction lombaire, biopsie ganglionnaire...). Une installation très lente et avec peu ou pas de signes infectieux de la pathologie interstitielle est plus évocatrice de Kaposi ou de LIP alors que l'atteinte pleurale fait évoquer de prime abord la tuberculose ou un Kaposi. Les pneumopathies en foyer sont plus souvent dues à des bastéries non spécifiques qu'à la tuberculose notamment lorsque leur début est brutal; l'antibiothérapie à large spectre est urgente vu la gravité potentielle sur ce terrain et son institution n'attend pas le retour des résultats bactériologiques. En dehors d'un contexte fébrile les pneumopathies sont de cause multiple et il faut se donner le temps de les explorer en évitant si possible le recours à la biopsie chirurgicale, afin d'utiliser un traitement adapté.

A l'inverse, la survenue d'une *insuffisance respiratoire aiguë* justifie le recours immédiat de principe, s'il y a pathologie interstitielle diffuse "négligée", à l'association TMP-SMZ car la probabilité de pneumocystose est très élevée. Il est maintenant démontré que la corticothérapie est alors impérativement nécessaire pour diminuer la mortalité de cet état (80% chez les patients ventilés). Les données récentes objectivent que les corticoïdes sont également indiqués dans des formes moins graves dès que les gaz du sang témoignent d'une désaturation débutante.

*Au décours de toute pathologie* traitée un certain nombre de questions doivent toujours être solutionnées:

- prise ou reprise d'un traitement par AZT?
- durée du traitement d'entretien? (notamment pour les toxoplasmoses ou les infections à CMV)
- mise en route d'une prophylaxie primaire ou secondaire? (notamment pour la tuberculose et la pneumocystose en préférant pour celle-ci un comprimé par jour de TMP-SMZ à l'aérosolthérapie par pantamidine qui a plusieurs inconvénients: moindre efficacité, risque de méconnaissance d'une récurrence locale par modifications de la symptomatologie, risque de pneumothorax et d'atteintes extraréspiratoires).

L'application stricte de cette stratégie a permis d'obtenir en quelques années une très nette amélioration du pronostic des patients HIV-positifs qui ne survivaient guère à la première infection opportuniste lors de notre apprentissage de cette nouvelle pathologie dont la médiane de survie dépasse maintenant deux ans une fois le patient arrivé au stade de SIDA.

## REFERENCE

1. Bell RC., Calson JJ., Smith JD., Johanson W.G.: Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Am Intern Med* 1983, 99:293-98.
2. Seidenfeld JJ., Pohl DF., Bell RC., Harris G.D., Johanson WG.: Incidence, site, and outcome of infections in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Res Dis* 1986, 134:12-6.
3. Andreus CP., Goalson JJ., Smith JD., Johanson WG.: Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in diffuse lung injury. *Chest* 1981, 80:254-8.
4. Salata RA., Lederman MM., Shlaes DM., Jacobs MR., Eckstein E., Twearoly D. et al.: Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated intensive care unit patients. *Am Rev Respir. Dis* 1987, 135:426-32.
5. FW Kahn and JM Jonew: Diagnosing Bacterial Respiratory infection by BAL. *The Journal of Infections Dis* 1987, 155:862-69.
6. WG Johanson, JJ Seidenfeld, P. Gomez, R. de los Santos, JJ Coalson: Pneumonia following Prolonged Mechanical Ventilation. *Am Rev. Res Dis* 1988, 137:259-264.
7. J. Chastre, JY Fagon, P. Soler, M. Bornet, Y. Domart, J.L. Trouillet, C. Gibert: Bacterial Pneumonia in intubated patients undergoing ventilation Comparison of the usefulness of BAL and BSP. *Am Journal of Medicine* 1988, 85:499-505.
8. Young S., Lowel: The lungs and Immunosuppressive disease. In Murray C., Hohn ad Nadel A. Jey (eds): *Textbook of Respiratory Medicine*, Saunders Co. 1988, pp 1931-1942.
9. Rosenow C.: Edward. Diffuse Pulmonary Infiltrates in Immunocompromised host. In *Clinics in Chest Medicine: Drug - Induced pulmonary disease*. March 1990, pp 55-65.
10. Bodey P. Gerald. Infection on Censer patients. *Am. J. Med* 1986, 81 (sup 1A): 11-26.

## Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου: Στοιχεία βιοχημείας, μηχανισμών σχηματισμού και δράσης

Α. ΡΗΓΟΠΟΥΛΟΥ, Π. ΜΠΕΧΡΑΚΗΣ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αντικείμενο έρευνας των τελευταίων ετών είναι η συμμετοχή των ελευθέρων ριζών οξυγόνου στην παθολογία πλειάδας νοσημάτων. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου παράγονται συνεχώς στα οργανικά συστήματα, μέσω σειράς αλυσιδωτών οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων που πυροδοτούνται είτε ενδογενώς είτε από εξωγενείς παράγοντες, καταλύονται από μέταλλα, και επηρεάζουν τα οργανικά συστήματα λόγω των διαταραχών που επιφέρουν στις λειτουργίες των κυττάρων. Οι διαταραχές αυτές οφείλονται στην προσβολή όλων των βασικών βιοχημικών κυτταρικών συστατικών —πρωτεϊνών, νουκλειικών οξέων, αμινοξέων, λιπιδίων και υδρογονανθράκων— που καταλήγουν σε διαταραχές του βασικού μεταβολισμού, προσβολή της διαπερατότητας των κυτταρικών μεμβρανών και βλάβες στην έκφραση των γενετικών πληροφοριών. Για την αντιμετώπιση των βλαβών που προέρχονται από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, λειτουργούν αντιοξειδωτικοί ενδοκυττάριοι και εξωκυττάριοι αμυντικοί μηχανισμοί, οι οποίοι έχουν σαν σκοπό τη διατήρηση της δυναμικής ισορροπίας μεταξύ παραγωγής/εξουδετέρωσης των ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Οι μηχανισμοί αυτοί είναι ενζυματικοί και μη ενζυματικοί και η υπέρβαση των αμυντικών τους δυνατοτήτων οδηγεί τελικά σε κυτταρική βλάβη με συνεπακόλουθο την οργανική νόσο. Η παρούσα ανασκόπηση επικεντρώνεται στην ανάλυση των μηχανισμών σχηματισμού και κυτταροτοξικότητας των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, όπως επίσης και στους μηχανισμούς εξουδετέρωσής τους από τα αντιοξειδωτικά συστήματα.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1991) 2:107-115

### Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια αντικείμενο ευρείας έρευνας αποτελεί το βιοχημικό παράδοξο που αφορά την τοξικότητα του οξυγόνου στους αερόβιους οργανισμούς. Το παράδοξο συνίσταται στο ότι ενώ το οξυγόνο είναι απαραίτητο για τη διατήρηση του αερόβιου μεταβολισμού, εν τούτοις υψηλές συγκεντρώσεις  $O_2$  ή παρεκτροπές του μεταβολισμού του, μπορούν να αποδειχθούν ιδιαίτερα τοξικές για τους οργανισμούς και να ενοχοποιηθούν για το σχηματισμό ελευθέρων ριζών

$O_2^{12}$ . Παρ' ότι οι αρχαίοι Αιγύπτιοι χρησιμοποιούσαν στη διαδικασία διατήρησης των σωμάτων έλαια και φυτικά εκχυλίσματα που είχαν αντιοξειδωτικές ιδιότητες<sup>7</sup>, το φαινόμενο αυτό μελετήθηκε συστηματικά από τους Gershman και Gilbert το 1954, που για πρώτη φορά απέδωσαν την τοξικότητα του  $O_2$  στο σχηματισμό ελευθέρων ριζών  $O_2^{12}$ . Εν τούτοις το ενδιαφέρον κλινικών και βιολόγων στράφηκε στη μελέτη των ελευθέρων ριζών  $O_2$  μόνο το 1968, όταν ανακαλύφθηκε το πρώτο αντιοξειδωτικό ένζυμο που ήταν η Δισμουτάση του Υπεροξειδίου (SOD).

Προσφάτως η έρευνα<sup>1</sup> έχει δείξει ότι οι ελεύθερες ρίζες (free radicals) —που είναι μόρια ή άτομα που διαθέτουν ελεύθερο ηλεκτρόνιο— και οι μεταβολίτες τους κατέχουν ιδιαίτερα σημαντικούς ρόλους σε πολλές βιοχημικές αντιδράσεις που διατηρούν τις κυτταρικές λειτουργίες<sup>2,3</sup>. Στους αερόβιους οργανισμούς το μοριακό οξυγόνο παίζει σημαντικό ρόλο σαν αποδέκτης ηλεκτρονίων και έχει δειχθεί ότι λαμβάνει μέρος σε μία ποικιλία αντιδράσεων ελευθέρων ριζών στα κύτταρα. Το μοριακό οξυγόνο, που διαθέτει δύο ελεύθερα ηλεκτρόνια —γεγονός που το ταυτοποιεί σαν ελεύθερη ρίζα— είναι ιδιαίτερα σημαντικό σαν τελικός αποδέκτης ηλεκτρονίων στα μιτοχονδριακά συστήματα μεταφοράς ηλεκτρονίων<sup>4,5</sup>.

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου είναι υπεύθυνες για αντιστρέψιμες και μη αντιστρέψιμες βλάβες όλων των βιοχημικών κατηγοριών, συμπεριλαμβανομένων των νουκλειικών οξέων, πρωτεϊνών, ελευθέρων αμινοξέων, λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών, υδρογονανθράκων και μακρομορίων του συνδετικού ιστού. Οι επακόλουθες επιπτώσεις στις λειτουργίες των κυττάρων περιλαμβάνουν βλάβες της κυτταρικής μεμβράνης και διαταραχές του μεταβολισμού και της έκφρασης του γενετικού υλικού<sup>6,7,8</sup>.

Οι εκτεταμένες μελέτες των τελευταίων χρόνων<sup>7</sup>, έχουν κάνει γνωστές τις φυσικοχημικές ιδιότητες των ελευθέρων ριζών οξυγόνου (oxygen radicals), και έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη τεχνικών που είναι δυνατόν να ανιχνεύσουν τόσο *in vitro*<sup>10</sup> όσο και *in vivo*<sup>9</sup> την παραγωγή των ριζών αυτών, όπως επίσης και τρόπων εκτίμησης του μεγέθους των ιστικών βλαβών<sup>9,10,11</sup>. Παράλληλα έχουν αυξήσει τις γνώσεις που αφορούν τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς άμυνας —ενδοκυτταρίους και εξωκυτταρίους— που επιτρέπουν την διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ παραγωγής/ εξουδετέρωσης οξειδωτικών ριζών στα κύτταρα και τους ιστούς<sup>14,15,16,51</sup>, ενώ συνεχώς αυξανόμενες είναι και οι ενδείξεις για συμμετοχή των ελευθέρων ριζών στην παθογένεια μιας πλειάδας παθολογικών καταστάσεων που αναγράφονται στον πίνακα 1.<sup>12,13,46,47,56</sup>

Απαραίτητη προϋπόθεση της κατανόησης της συμμετοχής των oxygen radicals στην παθολογία των νοσημάτων είναι η κατανόηση της φυσιολογίας και της παθοφυσιολογίας του σχηματισμού και της δράσης τους.

Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η συνοπτική παρουσίαση του όλου θέματος των ελευθέρων ριζών O<sub>2</sub> από βιοχημικής πλευράς με έμφαση στους μηχανισμούς παραγωγής και δράσης τους κυρίως σε κυτταρικό και ιστικό επίπεδο όπου συνδέονται άμεσα με διάφορες παθολογικές καταστάσεις.

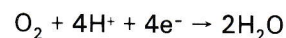
#### A) ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

Τα ηλεκτρόνια στα μόρια ή άτομα καταλαμβάνουν συγκεκριμένες θέσεις στο χώρο που καθορίζεται από τις αρχές της κβαντομηχανικής, ονομάζονται τροχιές και περιέχουν κάτω από ορισμένους περιορισμούς δύο ηλεκτρόνια, που κινούνται με αντίθετη στροφορμή (spin). Ελεύθερη ρίζα, όπως προαναφέρθηκε είναι μόριο ή τμήμα μορίου που περιλαμβάνει ένα ή περισσότερα ελεύθερα (όχι κατά ζεύγη) ηλεκτρόνια στην εξωτερική του τροχιά. Ο σχηματισμός ελεύθερης ρίζας γίνεται είτε με προσθήκη ενός ηλεκτρονίου (e<sup>-</sup>) είτε με απώλεια ενός ηλεκτρονίου όπως επίσης και με ανισομερή διάσπαση χημικού δεσμού<sup>1,5,17,18</sup>.

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που παράγονται από το μοριακό οξυγόνο είναι υπεύθυνες για τα περισσότερα βιολογικά αποτελέσματα των ελευθέρων ριζών. Το μοριακό οξυγόνο, μπορεί να θεωρηθεί σαν διπλή ρίζα, αφού περιέχει από ένα ελεύθερο ηλεκτρόνιο σε κάθε μια από τις εξωτερικές του τροχιές, τα οποία περιστρέφονται προς την ίδια κατεύθυνση (spin).

Η αντιδραστικότητα του μοριακού οξυγόνου, σαν διπλή ρίζα, είναι μειωμένη λόγω της παράλληλης διεύθυνσης της στροφορμής (spin) στα δύο αυτά ελεύθερα ηλεκτρόνια. Η κατανομή αυτή μειώνει την ικανότητα του μοριακού οξυγόνου να αποσπά ταυτόχρονα δύο ηλεκτρόνια από μόριο που διαθέτει φυσιολογική διαμόρφωση ηλεκτρονίων κατά ζεύγη και στροφορμή προς αντίθετες κατευθύνσεις. Για να επιτευχθεί μια τέτοια οξειδωτική αντίδραση, θα πρέπει να συμβεί πρώτα αναστροφή της στροφορμής η οποία σύμφωνα με τους νόμους της κβαντομηχανικής δεν είναι εύκολο να συμβεί<sup>1,19,20</sup>. Ο περιορισμός αυτός στις οξειδωτικές ικανότητες του μοριακού οξυγόνου αποσύρεται όταν προσλαμβάνει σταδιακά ανά ένα ηλεκτρόνιο, επειδή στην κατάσταση αυτή δεν χρειάζεται να συμβεί αναστροφή της στροφορμής. Τα μεταβατικά μέταλλα που βρίσκονται στην ενεργό θέση διαφόρων οξειδασών και οξυγενασών, έχουν την ικανότητα να μεταφέρουν μονήρη ηλεκτρόνια στο μοριακό οξυγόνο<sup>21</sup>. Επίσης η αναγωγή του μοριακού οξυγόνου είναι δυνατόν να ξεκινήσει με την έκθεσή του σε ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας, σε ιονίζουσα ακτινοβολία ή σε άλλες πηγές.

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου σχηματίζονται και κατά τη διάρκεια του κυτταρικού μεταβολισμού. Κατά τη διάρκεια της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης το ενζυμικό σύστημα των οξειδασών των κυτταροχρωμάτων που βρίσκονται στα μιτοχόνδρια, συνδέει την παραγωγή της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), με την ελεγχόμενη σταδιακή αναγωγή του οξυγόνου σε νερό<sup>5,20</sup>.



**Πίνακας 1. Κλινικές καταστάσεις που δυνητικά συνδέονται με τη δράση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου**

*Πολυοργανικά σύνδρομα*

Φλεγμονώδης - ανοσολογική βλάβη

Σπειραματονεφρίτις

Αυτοάνοσοι παθήσεις

Βλάβες ισχαιμίας - επαναιμάτωσης

Αντιδράσεις από φάρμακα και τοξίνες

Υπερφόρτωση από σίδηρο

Ιδιοπαθής αιμοχρωμάτωση

Υπερφόρτωση με σίδηρο λόγω διαίτης

Θαλασσαιμία και χρόνιες αναιμίες

Τροφικές ελλείψεις

Kwashiorkor

Έλλειψη βιταμίνης E

Αλκοόλ

Βλάβη από ακτινοβολία

Γήρανση

Διαταραχές πρώιμης γήρανσης

Ανοσοδιαταραχές ηλικίας

Καρκίνος

Αμυλοείδωση

*Μονοοργανική εντόπιση*

Ερυθροκύτταρα

Φαινυλυδραζίνη

Πριμακίνη

Δηλητηρίαση από μόλυβδο

Φωτο-οξειδωση πρωτοπορφυρίνης

Ελονοσία

Δρεπανοκυττάρωση

Αναιμία Fanconi

Φαβισμός

Πνεύμονας

Αποτελέσματα καπνίσματος

Εμφύσημα

Υπεροξία

Βρογχοπνευμονική δυσπλασία

Οξειδωτικοί ρυπαντές

ARDS

Πνευμονοκονιώσεις

Τοξικότητα από Bleomycin

Τοξικότητα από Paraquat

Βρογχικό άσθμα

Καρδιά και καρδιαγγειακό σύστημα

Καρδιομυοπάθεια από ακλοόλ

Νόσος του Keshan (έλλειψη σιδήρου)

Αθηρωμάτωση

Τοξικότητα από αδριαμικίνη

Νεφροί

Νόσος της βασικής μεμβράνης

Νεφροτοξικότητα από αμινογλυκοσίδες

Νεφροτοξικότητα από βαρέα μέταλλα

Απόρριψη μοσχεύματος

Γαστρεντερικό σύστημα

Ηπατική βλάβη από ενδοτοξίνη

Ηπατική βλάβη από τετραχλωράνθρακα

Διαβητογόνος δράση αλλοξάνης

Παγκρεατίτιδα από λιπαρά οξέα

Βλάβες από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

Βλάβες των αρθρώσεων

Ρευματοειδής αρθρίτις

Εγκέφαλος

Υπερβαρικό οξυγόνο

Νευροτοξίνες

Νόσος του Parkinson

Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια

Αλλεργική εγκεφαλομυελίτις και άλλες απομυελινωτικές νόσοι

Σύνδρομο αταξίας-τηλαγγεκτασίας

A-βητα-λιποπρωτεΐναιμία

Επιδείνωση τραυματικής βλάβης

Οφθαλμός

Καταρρακτογένεση

Οφθαλμική αιμορραγία

Καταστροφική βλάβη αμφιβληστροειδούς

Αμφιβληστροειδοπάθεια προώρων

Αμφιβληστροειδοπάθεια από φως

Δέρμα

Ηλιακή ακτινοβολία

Θερμική βλάβη

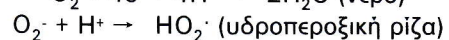
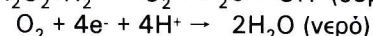
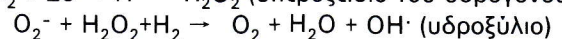
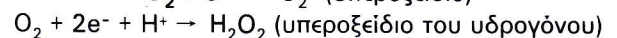
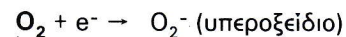
Πορφυρία

Δερματίτιδα εξ επαφής

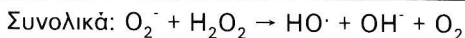
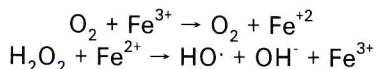
Φωτοευαίσθητες χρωστικές

Η αντίδραση αυτή επιτελείται σταδιακά, μέσω σχηματισμού σειράς ενδιάμεσων προϊόντων μερικής αναγωγής του οξυγόνου, δηλ. των ελευθέρων ριζών οξυγόνου.

**Αντιδράσεις σχηματισμού ελευθέρων ριζών οξυγόνου**



Επίσης το  $O_2^-$  και το  $H_2O_2$  μπορούν να αντιδράσουν μεταξύ τους με την παρουσία μεταβατικών μετάλλων ( $M^{n+}$ ) που δρουν καταλυτικά και να καταλήξουν στο σχηματισμό υδροξυλίου  $HO \cdot$  σύμφωνα με την ακόλουθη αντίδραση Haber Weiss ή διαφορετικά αντίδραση Fenton. Τα μεταβατικά μέταλλα μπορεί in vitro να είναι Ti, Cu, Fe και Co, αλλά in vivo τον κυριώτερο ρόλο διαδραματίζει ο Fe και σε πολύ μικρότερο βαθμό ο Cu<sup>22,23</sup>.



Οι ενώσεις που περιέχουν σίδηρο και είναι δυνατόν να πυροδοτήσουν αντίδραση Haber-Weiss, είναι συστατικά που περιλαμβάνουν δακτύλιο αίμης (αιμοσφαιρίνη, μυοσφαιρίνη και κυττόχρωμα c) συστατικά που δεν περιλαμβάνουν αίμη (φερριτίνη, αιμοσιδηρίνη, λακτοφερρίνη, τρανσφερρίνη) και ιόντα σιδήρου συνδεδεμένα με ενώσεις φωσφόρου (ATP), με υδρογονάνθρακες και οργανικά οξέα, με DNA, όπως επίσης και με λιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών<sup>24,25</sup>.

#### Β) ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΣΕ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΙ ΙΣΤΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Η σταδιακή αυτή αναγωγή του οξυγόνου που συμβαίνει στα μιτοχόνδρια των κυττάρων και οδηγεί στον ενδιάμεσο σχηματισμό ελευθέρων ριζών οξυγόνου, δεν αποτελεί κίνδυνο για τα κύτταρα αφού οι ενδιάμεσοι μεταβολίτες είναι στενά συνδεδεμένοι με τις ενεργές θέσεις των ενζύμων. Σε περιπτώσεις όμως σχηματισμού ελευθέρων ριζών οξυγόνου σε άλλες θέσεις, μπορεί να προκληθεί σοβαρή βλάβη των κυτταρικών λειτουργιών.

Ο σχηματισμός τοξικών ριζών, σαν προϊόντα μερικής αναγωγής του οξυγόνου, καθιστούν το οξυγόνο — παρ' ότι απαραίτητο για τη διατήρηση του αερόβιου μεταβολισμού— δυνητικά τοξικό για τα κύτταρα. Αυτό συμβαίνει επειδή τα αερόβια οργανικά συστήματα περιέχουν ενζυματικά συστήματα που είναι δυνατόν να σχηματίσουν ελεύθερες ρίζες, όπως επίσης και συστατικά που είναι ευπρόσβλητα από τις ελεύθερες ρίζες<sup>18,26,27,28,57</sup>.

Στον πίνακα 2 αναφέρονται συνολικά οι πηγές σχηματισμού ελευθέρων ριζών οξυγόνου στους ιστούς. Όπως φαίνεται στον πίνακα αυτό η παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου σχετίζεται είτε με τις μεταβολές των περιβαλλοντικών συνθηκών και τις επιδράσεις τους στα οργανικά συστήματα είτε με την σταθερή παραγωγή οξειδωτικών ριζών —που είναι και ο σπουδαιότερος τρόπος σχηματισμού τους— κατά τη διάρκεια οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων που συμβαίνουν στον οργανισμό.

Παρακάτω αναγράφονται τα κυτταρικά συστατικά που είναι δυνατόν να προσβληθούν από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και οι συνοπτικοί μηχανισμοί τοξικότητάς<sup>28</sup>.

**Λιπίδια:** Οξείδωση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στα οργανίλλια και τις πλασματικές μεμβράνες των κυττάρων.

**Πρωτεΐνες:** Οξείδωση των ενζύμων που περιέχουν

Πίνακας 2. Πηγές σχηματισμού ελευθέρων ριζών οξυγόνου στους ιστούς

---

Μιτοχονδριακή άλυσος μεταφοράς ηλεκτρονίων  
Μικροσωματική άλυσος μεταφοράς ηλεκτρονίων

#### Οξειδωτικά ένζυμα

Οξειδάση της ξανθίνης  
Διοξυγενάση της ινδολαμίνης  
Διοξυγενάση της τρυπτοφάνης  
Κυκλοοξυγενάση  
Λιποοξυγενάση  
Μονοαμινοοξειδάση

#### Φαγοκύτταρα

Ουδετερόφιλα  
Μονοκύτταρα και μακροφάγα  
Ηωσινόφιλα  
Ενδοθηλιακά κύτταρα

Αντιδράσεις αυτοοξειδωσης (για παράδειγμα  $\text{Fe}^{++}$ , επινεφρίνη)

#### Εξωγενείς πηγές

Οξείδωση φαρμάκων (π.χ. παρακεταμόλη,  $\text{CCL}_4$ )  
Κάπνισμα  
Ιονίζουσα ακτινοβολία  
Ηλιακό φως  
Ατμοσφαιρική ρύπανση  
Υποστρώματα που οξειδώνουν τη γλουταθειόνη  
Υποστρώματα που υφίστανται ενδοκυττάρια αναγωγή και οξείδωση π.χ. Paraquat, αλλοξάνη, αδριαμυκίνη

---

σουλφυδρίλιο ( $-\text{SH}$ ) → αδρανοποίηση των ενζύμων.

**Υδρογονάνθρακες:** Αποπολυμερισμός πολυσακχαριτών.

**Νουκλεινικά οξέα:** Υδροξυλίωση βάσεων, «εγκοπές», σχίσμο και κατακερματισμός των ελίκων του DNA, (με συνέπεια μεταλλαγή και αναστολή της σύνθεσης πρωτεϊνών, νουκλεοτιδίων και λιποξέων).

Οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να δράσουν είτε σαν οξειδωτικά είτε σαν αναγωγικά μέσα. Λόγω της μεγάλης δραστητικότητάς τους απαντώνται σε χαμηλές περιεκτικότητες (από  $10^{-4}$  έως  $10^{-9}$  M) και δρουν κυρίως στον τόπο σχηματισμού τους, π.χ. ο σχηματισμός  $\text{OH}\cdot$  στα μιτοχόνδρια δεν μπορεί να επιδράσει τοξικά στο DNA του πυρήνα. Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις κατά τις οποίες η αντίδραση ελεύθερης ρίζας με μη ριζική ένωση μπορεί να προκαλέσει αντίδραση σχηματισμού ελεύθερης ρίζας και τελικά την έναρξη αλυσιδωτών αντιδράσεων<sup>5,29</sup>. Στην περίπτωση αυτή ενώ ο αρχικός σχηματισμός, ελεύθερης ρίζας παράγει τοπικά αποτελέσματα τα προϊόντα των αλυσιδωτών αντιδράσεων μπορεί να προκαλέσουν βλάβη μακρύτερα από το σημείο έναρξης των αντιδράσεων αυτών<sup>30,31,32</sup>. Ο τερμα-

τισμός των αλυσιδωτών αυτών αντιδράσεων, συμβαίνει συνήθως όταν ελεύθερες ρίζες αντιδράσουν μεταξύ τους και παράγουν κάποιο σταθερό μόριο. Το κυριώτερο παράδειγμα αλυσιδωτών αντιδράσεων ελεύθερων ριζών είναι η οξείδωση των πολυακορέστων λιπαρών οξέων των λιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών, που καταλήγουν σε βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης και απώλεια της λειτουργικής της ικανότητας<sup>33,34,35</sup>.

Τέλος η αντιδραστικότητα του μοριακού οξυγόνου είναι δυνατόν να αυξηθεί και με διαφορετικό τρόπο εκτός από τη μερική αναγωγή του σε ελεύθερες ρίζες. Η αύξηση αυτή της αντιδραστικότητας συμβαίνει κατά την πορεία διαφόρων αντιδράσεων που περιλαμβάνουν το μοριακό οξυγόνο και προκαλούν αναστροφή της στροφορμής σε ένα από τα ηλεκτρόνια των εξωτερικών τροχιών. Το προϊόν των αντιδράσεων είναι το μονήρες οξυγόνο (singlet oxygen), που είναι εξαιρετικά ενεργό, μετά την απομάκρυνση των περιορισμών που τίθενται από την κβαντομηχανική και αφορούν την στροφορμή. Υπάρχουν δύο μορφές μονήρους οξυγόνου: η βραχύβια Σίγμα ( $1\Sigma O_2$ ) και η βιολογικά σημαντικότερη Δέλτα μορφή ( $1\Delta g O_2$ ), λόγω της μακρύτερης διάρκειας ζωής της<sup>1</sup>.

Στον πίνακα (3) αναγράφονται όλες οι δυνητικά κυτταροτοξικές ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που παράγονται στα αερόβια οργανικά συστήματα και συνδέονται δυνητικά με την παθογένεια των κλινικών καταστάσεων που ήδη έχουν αναγραφεί στον πίνακα (1).

Αναλυτικά, όσον αφορά τη δράση κάθε μιας από τις οξειδωτικές ρίζες στα οργανικά συστήματα συνοπτικά μπορεί να αναφερθεί ότι:

1) Η ρίζα ανιόντος υπεροξειδίου ( $O_2^-$ ) είναι σχετικά ασταθής ρίζα, που οξειδώνει λίγα μόνο συστατικά όπως το ασκορβικό, σουλφιδρύλια και μερικές κατεχολαμίνες και ανάγει συστατικά που περιέχουν σίδηρο ή συμπλέγματα σιδήρου (κυττόχρωμα c, μεθαιμοσφαιρίνη, μυοσφαιρίνη, υπεροξειδάσες και κινόνες). Η χαμηλή αντιδραστικότητά του  $O_2^-$ , δεν το καθιστά ιδιαίτερα τοξικό για τα κύτταρα παρ' ότι είναι δυνατόν να αδρανοποιήσει μακρομόρια όπως tRNAσες και RNAσες και να οξειδώσει το NADH που είναι συνδεδεμένο με τη

γαλακτική δευδρογενάση. Συνολικά μπορεί να θεωρηθεί ότι η σπουδαιότητα του  $O_2^-$ , σαν οξειδωτική ρίζα μπορεί να ανάγεται στη δράση του σαν πρόδρομος άλλων πιο δραστικών μεταβολιτών του  $O_2$ <sup>2,4,5,21</sup>.

II) Το υπεροξειδίο του υδρογόνου ( $H_2O_2$ ), που παράγεται in vivo, είναι σταθερό αλλά ασθενώς δραστικό σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις, μπορεί όμως να διαπεράσει τις βιολογικές μεμβράνες. Παρ' ότι για να συμβεί κυτταροτοξικότητα είναι απαραίτητη η ενδοκυττάρια παρουσία οξειδωτικών ριζών, και το  $H_2O_2$  είναι η μόνη ρίζα που μπορεί να μπει στα κύτταρα, εντούτοις δεν είναι η τελική τοξική ρίζα. Η κύρια δράση του  $H_2O_2$  πάντως εντοπίζεται στο DNA των κυττάρων και συνίσταται σε χρωμοσωματικές μεταβολές και διάσπαση του DNA, όπως επίσης και σε οξείδωση σουλφιδρικών συστατικών. Σε καλλιέργειες κυττάρων in vivo, η δραστικότητά του  $H_2O_2$  είναι περισσότερο εκσεσημασμένη από ότι in vivo<sup>32,36,37,38,48,49</sup>.

III) Η ρίζα υδροπεροξυλίου ( $HO_2\cdot$ ) που αποτελεί την πρωτονιομένη μορφή του  $O_2$ , αποτελεί ρίζα ήσσονος σπουδαιότητας για τα βιολογικά συστήματα. Παρ' ότι σχετικά μειωμένης πολικότητας, είναι δραστικότερο από το  $O_2$ . Ο σχηματισμός του ευνοείται σε τιμές pH χαμηλότερες από το φυσιολογικό.

IV) Το υδροξύλιο ( $OH\cdot$ ), αποτελεί τη δραστικότερη ελεύθερη ρίζα οξυγόνου που παράγεται στα βιολογικά συστήματα. Η ταχύτητα αντιδράσεώς του  $OH\cdot$  με όλα τα οργανικά συστατικά περιορίζεται μόνο από τη διάχυση (diffusion limited), γεγονός που καθιστά τη ρίζα αυτή εξαιρετικά δραστική και βραχύβια<sup>2,19</sup>. Παράγεται κατά την αντίδραση Haber-Weiss, κατά την αντίδραση  $H_2O_2$  και  $O_2^-$  και καταλύτη μέταλλο ( $Co^{++}$ , ιόντα  $Cu^{++}$  ή ιόντα  $Fe^{++}$ )<sup>23</sup>. Ιδιαίτερα σημαντικές για την πυροδότηση αντιδράσεων σχηματισμού  $OH\cdot$  είναι ενώσεις αλάτων σιδήρου με φωσφορικούς εστέρες όπως ATP και GTP ή με το DNA. Οι αντιδράσεις αυτές επιβραδύνονται σημαντικά όταν τα μέταλλα συνδέονται με πρωτεΐνες π.χ. τρανσφερίνη, σερούλοπλασμίνη, και αιμοσφαιρίνη, γεγονός που αποδεικνύεται σημαντική αμυντική μέριμνα των οργανικών συστημάτων έναντι του σχηματισμού του ιδιαίτερα τοξικού  $OH\cdot$ <sup>22,37,50</sup>.

Λόγω της μεγάλης δραστικότητάς του το  $OH\cdot$  αντιδρά είτε στη θέση είτε κοντά στη θέση σχηματισμού του. Συνεπώς καθοριστική για το είδος της βλάβης που θα συμβεί στα κύτταρα, είναι η θέση του σιδήρου ή των συμπλεγμάτων σιδήρου που επιταχύνουν το σχηματισμό  $OH\cdot$ . Το  $OH\cdot$  μπορεί να πυροδοτήσει την υπεροξείδωση των λιπιδίων, που αποτελεί αντίδραση ελευθέρων ριζών, με αποτέλεσμα τη λύση των κυττάρων λόγω προσβολής των κυτταρικών μεμβρανών ή το σχηματισμό ROOH που επιφέρει μεταβολές της ρευστότητας και της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης<sup>21,39,40</sup>.

Άλλα προβλήματα που προκαλεί στο κύτταρο ο

Πίνακας 3. Κατάλογος δυνητικά κυτταροτοξικών ριζών οξυγόνου.

$O_2^-$	Ρίζα ανιόντος υπεροξειδίου
$HO_2\cdot$	Ρίζα υδροπεροξυλίου
$H_2O_2$	Υπεροξειδίο του υδρογόνου
$OH\cdot$	Υδροξύλιο
$ROO\cdot$	Περοξική ρίζα (R = λιπίδιο)
$^1O_2$	Μονήρες οξυγόνο

σχηματισμός  $\text{OH}\cdot$  in vivo είναι η οξειδωση των ομάδων SH που καταλήγει στην αδρανοποίηση σημαντικών ενζύμων ή πρωτεϊνικών διαβιβαστών που βρίσκονται στις μεμβράνες των κυττάρων. Επίσης αντιδρά με το ασκορβικό οξύ και τα κυττοχρώματα όπως επίσης και το DNA, με αποτέλεσμα την αποδόμηση των αλυσών του. Άλλη επίσης δράση του  $\text{OH}\cdot$  είναι η αποδόμηση των βλεννοπολυσακχαριτών.

Το κύριο συμπέρασμα που προκύπτει από τα ανωτέρω είναι ότι οποιαδήποτε μεταβολική αντίδραση καταλήγει στο σχηματισμό  $\text{O}_2^-$ , ενέχει τον κίνδυνο ενάρξεως σειράς οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων (redox cycling), που καταλήγουν στο σχηματισμό των περισσότερο τοξικών ριζών, και ιδιαίτερα το σχηματισμό  $\text{OH}\cdot$  και  $\text{H}_2\text{O}_2$  και  $\text{O}_2^-$  με αντιδράσεις που καταλύονται από βαρέα μέταλλα.

#### Γ) ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

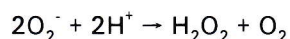
Η συνεχής παραγωγή οξειδωτικών ριζών κατά τη διάρκεια του αερόβιου μεταβολισμού και η δυνητικά τοξική τους δράση, οδήγησε στην ανάπτυξη αμυντικών μηχανισμών από τα οργανικά συστήματα, που έχουν σαν σκοπό την εξουδετέρωση των παραγομένων ελευθέρων ριζών και τη διατήρηση ισορροπίας μεταξύ παραγωγής και εξουδετέρωσης τοξικών προϊόντων οξυγόνου<sup>41,42,43,44</sup>.

Οι μηχανισμοί αυτοί αδρά διαχωρίζονται σε *ENZYMIKOYΣ* που είναι κυρίως ενδοκυττάριοι, και *ΜΗ ENZYMIKOYΣ* που είναι εξωκυττάριοι και περιλαμβάνουν λιποφιλικά και υδροφιλικά αντιοξειδωτικά και δεσμευτικά του σιδήρου συστήματα (πίνακας 4).

Οι *ENZYMIKOI* μηχανισμοί άμυνας χαρακτηρίζονται από υψηλή ειδικότητα όσον αφορά την περιεκτικότητα στα κύτταρα και στα όργανα που συχνά αλληλοεπικαλύπτονται κατά συμπληρωματικό τρόπο και περιέχουν κάποιο μέταλλο καταλύτη [Cu, Zn, Mg, Fe(αίμη) και Se]. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται η δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD), η καταλάση και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης<sup>45</sup>.

Η δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD), είναι ένζυμο που υπάρχει σε όλους τους αερόβιους οργανισμούς. Υπάρχει τουλάχιστον τρία ισoenζυμα του SOD. Η  $\text{Mn}^{+3}$  δισμουτάση του υπεροξειδίου που βρίσκεται στα μιτοχόνδρια, η  $\text{Cu}^{+2}$   $\text{Zn}^{2+}$ , δισμουτάση που υπάρχει κυρίως στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων και τέλος το ισoenζυμο με  $\text{Fe}^{3+}$ , που βρίσκεται μόνο στο κυτταρόπλασμα της *Escherichia coli*<sup>14,42</sup>.

Το ένζυμο καταλύει τη σύζευξη  $\text{O}_2$  με σύγχρονη παραγωγή  $\text{H}_2\text{O}_2$  και  $\text{O}_2$  σύμφωνα με την αντίδραση:



Το SOD είναι κυρίως ενδοκυττάριο ένζυμο και μόνο

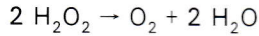
Πίνακας 4. Αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί στα βιολογικά συστήματα

ΣΥΣΤΗΜΑ	ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ
<i>ΜΗ ENZYMIKOI</i>	
α-τοκοφερόλη (βιταμίνη Ε)	Λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό. Διακόπτει τις αλυσιδωτές αντιδράσεις με δέσμευση των υπεροξυ-ριζών.
Ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C)	Υδατοδιαλυτή
Γλουταθειόνη (GSH)	
Φλαβοπρωτεΐνες	Φυτικά αντιοξειδωτικά
Χημικά	Προσθετικά της τροφής π.χ. ΒΗΖ & ΒΗΤ (πρόδρομοι της GSH)
β-καρωτένια	Εξουδετερώνουν την Singlet μορφή του οξυγόνου
Ουρικό οξύ	Δεσμεύει τις ελεύθερες ρίζες $\text{O}_2$ και σταματά την οξείδωση των λιπών
Γκυκόζη	Δεσμεύει το $\text{OH}$
Πρωτεΐνες του πλάσματος (τρανσφερίνη, σερούλοπλασμίνη, αλβουμίνη, απτοσφαιρίνη)	Δεσμεύουν τα δισθενή μέταλλα όπως το Fe και Cu, και σταματούν τις αντιδράσεις Haber-Weiss όπως επίσης και την οξείδωση των λιπών.
<i>ENZYMIKOI</i>	
Δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD)	Ισοένζυμο που περιέχουν Cu, Zn ή Mn
Υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης (GSH)	Ένζυμο που περιέχουν σελήνιο και ισoenζυμο χωρίς σελήνιο
Καταλάση	Ένζυμο που περιέχει αίμη
<i>Βοηθητικά ένζυμα</i>	
NADPH - Αναγωγή	Αναγωγή κινονών με δύο ηλεκτρόνια
Συζευκτικά ένζυμα	UDP-γλυκουρονυλο-τρανσφεράση
Αναγωγή της συζευχθείσας γλουταθειόνης (GSSG)	Σουλφονυλοτρανσφεράση
Ένζυμο σχηματισμού DADPH	Γλυκοζο-6-φωσφορική διευδρογενάση, ισοκιτρική δευδρογενάση, 6-φωσφογλυκονική δευδρογενάση
Συστήματα μεταφοράς	Εξόδου GSSG από τα κύτταρα

ίχνη του βρίσκονται στο πλάσμα, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό και τη λέμφο. Πρόσφατα έχει περιγραφεί εξωκυττάρια μορφή του ενζύμου, που συνδέεται πιθανά με τις κυτταρικές μεμβράνες.

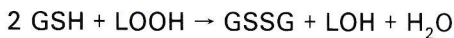
Η καταλάση είναι ένζυμο που ευρίσκεται σ' όλους

τους ιστούς και ειδικότερα στα περοξυσωμάτια που είναι ενδοκυττάρια οργανίλλια. Πρόκειται για αιμοπρωτεΐνη που καταλύει την αντίδραση αποπολυμερισμού του  $H_2O_2$  σε  $H_2O$  και  $O_2$ .



Η καταλάση έχει υψηλή σταθερά Michaelis, γεγονός που την καθιστά σχετικά ασταθές αντιοξειδωτικό για χαμηλές συγκεντρώσεις  $H_2O_2$ . Η καταλυτική οδός της καταλάσης περιλαμβάνει την αναγωγή δύο μορίων  $H_2O_2$   $O_2$  και  $H_2O$ . Η αναγωγή του πρώτου μορίου  $H_2O_2$  γίνεται ταχέως, αλλά η αντίδραση επιβραδύνεται κατά την αναγωγή του δευτέρου μορίου  $H_2O_2$  γίνεται ταχέως, αλλά η αντίδραση επιβραδύνεται κατά την αναγωγή του δευτέρου μορίου  $H_2O_2$ .

Η *υπεροξειδάση της γλουταθειόνης* είναι ένζυμο που καταλύει επίσης την μετατροπή του  $H_2O_2$  σε  $H_2O$  και  $O_2$ , μέσω οξείδωσης της γλουτοθειόνης. Πρόκειται για ένζυμο που περιέχει σελήνιο και βρίσκεται σε σημαντικές συγκεντρώσεις στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων. Επίσης εκτός από την διάσπαση του  $H_2O_2$  το ένζυμο καταλύει την αναγωγή οργανικών και υπεροξειδίων (κυρίως υπεροξειδίων λιπιδίων) σε  $H_2O$  και οργανικά σχετικά αδρανή λιπαρά οξέα. Η αντιοξειδωτική δράση της γλουτοθειόνης συνδέεται με τις ενδοκυττάρια συγκεντρώσεις της γλουτοθειόνης (GSH), της αναγωγάσης της γλουτοθειόνης και του NADH. Η αντίδραση καταλήγει στο σχηματισμό οξειδωθείσας γλουτοθειόνης σύμφωνα με την αντίδραση:

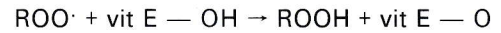


Η οξειδωθείσα γλουταθειόνη (GSSG) στη συνέχεια ανάγεται μέσω της αναγωγάσης της γλουταθειόνης με την κατανάλωση NADPH σαν αναγωγικό μέσο. Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης είναι αποτελεσματική για την κατάλυση χαμηλών συγκεντρώσεων  $H_2O_2$  γεγονός που την καθιστά πιο σημαντική in vivo από την καταλάση για την προφύλαξη των κυττάρων από την κυτταροτοξικότητα του  $H_2O_2$ <sup>52,53</sup>.

Στους *MH ENZYMIKOYΣ* μηχανισμούς ανήκουν αντιοξειδωτικά που βρίσκονται είτε στο πλάσμα είτε στις κυτταρικές μεμβράνες<sup>2,8,28</sup> και συμπεριλαμβάνουν λιποφιλικά και υδροφιλικά συστήματα.

Η *τοκοφερόλη (βιταμίνη E)* ανήκει στα λιποφιλικά συστήματα που εμποδίζουν την έναρξη των αλυσιδωτών αντιδράσεων στις κυτταρικές μεμβράνες, είναι λιποδιαλυτή και είναι υπεύθυνη για αντιοξειδωτική δράση κυρίως στις μεμβράνες των κυττάρων. Η αντίδραση εξουδετέρωσης περιλαμβάνει περοξική ρίζα και το φαινολικό δακτύλιο της τοκοφερόλης και καταλήγει στο σχηματισμό οργανικού υπεροξειδίου και ρίζα τοκοφερόλης που είναι λιγότερο δραστήρια από τις οργανικές ρίζες.

νικές ρίζες.



Η αντίδραση συμβαίνει πολύ πιο γρήγορα από την αντίστοιχη αντίδραση έναρξης οξείδωσης των λιπών και στο σημείο αυτό εξασκείται και η αντιοξειδωτική δράση της τοκοφερόλης.

Το *ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C)* είναι λιποφιλικό συστατικό που για να δράσει αντιοξειδωτικά πρέπει να αντιδράσει με την βιταμίνη E, χωρίς ακόμα να έχει διευκρινισθεί εάν πρόκειται για in vivo παρατήρηση ή εάν αυτό συμβαίνει και in vitro<sup>54,55</sup>.

Τα *β-καρωτένια (πρόδρομα της βιταμίνης A)* έχουν αποδειχθεί πειραματικά ότι αντιδρούν με το μονήρες οξυγόνο (singlet oxygen) που αδραναιοποιούν με σύγχρονη παραγωγή του ισομερούς trans-καρωτένιου<sup>2</sup>.

Μία μεγάλη κατηγορία εξωκυττάρων αντιοξειδωτικών μηχανισμών με παρόμοιο μηχανισμό δράσης απο-

Πίνακας 5. Μηχανισμοί δράσης αντιοξειδωτικών που δεσμεύουν τα δισθενή μέταλλα

ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ	ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ
Τρασνφερίνη-σερουλοπλασμίνη	Δεσμεύουν το σίδηρο και σταματούν τη συμμετοχή του σε αντιδράσεις οξείδωσης των λιπών όπως επίσης και σε αντιδράσεις τύπου Haber-Weiss
Σερουλοπλασμίνη	Οξειδώνει τον δισθενή Fe (II) σε τρισθενή Fe (III), εμποδίζοντας έτσι τη συμμετοχή του σε αντιδράσεις οξείδωσης των λιπών με καταλύτη μέταλλο (Fe ή Cu). Αποτελεί ένα απ' τους σπουδαιότερους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς του πλάσματος.
Αλβουμίνη	Δεσμεύει τον Cu ισχυρά και ασθενώς το Fe. Ο δεσμευμένος Cu, μπορεί να λάβει μέρος σε αντιδράσεις Fenton, σχηματισμού OH, που στη συνέχεια δεσμεύεται από την πρωτεΐνη.
Απτοσφαιρίνη-αιμοπεξίνη	Δεσμεύει την αιμοσφαιρίνη που έχει αποδεσμευθεί από την αίμη. Η αιμοσφαιρίνη, η μεθαιμοσφαιρίνη και η μιοσφαιρίνη μπορούν δυνητικά να δράσουν σαν υπεροξειδία και να επιταχύνουν την υπεροξείδωση των λιπιδίων.

τελούν ενώσεις που δεσμεύουν τα διασθενή μέταλλα, εμποδίζοντας έτσι την παραγωγή οξειδωτικών ριζών με έναρξη αντιδράσεων τύπου Haber-Weiss. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται οι ενώσεις που αναγράφονται στον πίνακα 5.

Τέλος στα αντιοξειδωτικά συμπεριλαμβάνονται το ουρικό οξύ που αφ' ενός μεν δεσμεύει Fe και Cu, αφ' ετέρου δε αδρανοποιεί τις ελεύθερες ρίζες και η γλυκόζη που εξουδετερώνει το OH<sup>·</sup> και η αντιοξειδωτική της δράση αυξάνεται ανάλογα με τη συγκέντρωση στο πλάσμα γεγονός που συνδέεται άμεσα με την περιεκτικότητα των γεμάτων σε υδρογονάνθρακες.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Southorn P.A.: Free Radicals in Medicine. I. Chemical Nature and Biologic Mayo Clin Proc, 1988; 63:381-389.
2. Fantone J.C., Ward P.A.: Oxygen Derived Radicals and Their Metabolites: Relationship to Tissue Injury The Upjohn Company, 1985.
3. Slater T.F.: Free radical mechanisms in tissue injury Biochem J 1984; 222:1-15.
4. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radicals in biology and medicine Oxford Clarendon Press, 1989.
5. Halliwell B.: Oxygen Radicals: A commonsense look at their nature and medical importance Med Biol 1984; 62:71-77.
6. Hyslop P.A., Hinshaw D.B., Halsey W.A., Schraufstatter I.U., Sauerheber R.D., Spragg R.G., Jackson J.H. Conchane C.G.: Mechanisms of Oxidant - mediated Cell Injury. J Biol Chemistry 1988; 263:1665-1675.
7. Davis Conference: Oxygen Radicals and Human Disease. Ann Inter Med 1987; 107:526-545.
8. Fantone J.C., Ward P.A.: Polymorphonuclear Leukocyte - mediated Cell and Tissue Injury: Oxygen Metabolites and Their Relations to Human Disease. Human Pathology 1985; 16:973-978.
9. Whine C.W., Mimmack R.F., Repine J.E.: Accumulation of Lung Tissue Oxidized Glutathione (GSSG) as Marker of Oxidant Induced Lung Injury Chest 1986; 89 (Supp): 1115-1135.
10. Pou S., Rosen G.M., Britigan B.E., Cohen M.S.: Intracellular spin - trapping of oxygen - centered radicals generated by human neutrophils. Biochim Biophys Acta 1989; 991:459-464.
11. Welsh M.J., Shasby M.D., Husted R.M.: Oxidants Increase Paracellular Permeability in a Cultured J Clin Invest 1985; 76:115-1168.
12. Halliwell B.: Oxidants and human disease: some new concepts FASEB J 1987; 1:358-364.
13. Southorn P.A.: Free Radicals in Medicine: 11. Involvement in Human Disease Mayo Clin Proc 1988; 63:390-408.
14. Salin M.L., McCord J.M.9 Superoxide Dismutases in Polymorphonuclear Leucocytes J Clin Invest 1974; 54:1005-1009.
15. Hoidal J.R., Van Asbeck B.S, Mann H., Jacob H.S., Kennedy T.P.: Therapy with Red Blood Cells Decreases Hyperoxic Pulmonary Injury. Exper Lung Resear 1988; 14:977-985'
16. Roos D., Weining R.S., Wyss S.R., Aebi H.E.: Protection of Human Neutrophils by Endogeneous Catalase. J Clin Invest 1980; 65:1515-1522.
17. Bast A., Haenen GRMM, Doelman CJA: Oxidants and Antioxidants: State of the Art Am J Med 1991; 91: (3C) 2S-13S.
18. Halliwell B.: Reactive Oxygen Species in Living Systems: Source, Biochemistry and Role in Human Disease. Am J Med 1991; 91 (3C) 14S-22S.
19. Taylor A.E., Matalon S., Ward P.A.: Physiology of Oxygen Radicals. American Physiological Society. Bethesda, Maryland, 1986.
20. Jackson R.M.: Molecular, Pharmacologic and Clinical Aspects of Oxygen - Induced Lung Injury. Clin Chest Med 1990; 11:73-86.
21. Halliwell B., Gutteridge J.M.C.: Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. Biochem J 1984; 219:1-14.
22. Halliwell B., Gutteridge J.M.C.: Oxygen Free Radicals and Iron in Biology and Medicine: Some Problems and Concepts. Arch Biochem Biophys 1986; 246:501-514.
23. Gutteridge J.M.C., Rowley D.A., Jalliwell B.: Superoxide - dependent formation of hydroxyl radicals in Biochem J 1981; 199:263-265.
24. Gutteridge M.C., Halliwell B., Treffry A., Harrison D., Blake D.: Effect of ferritin - containing fractions with different iron loading on lipid peroxidation. Biochem J 1983; 209:557-560.
25. Gutteridge J.M.C.: Iron promoters of the Fenton reaction and lipid peroxidation can be released from haemoglobin by peroxides. FEBS 1986; 201:291-295.
26. Cochrane C.G.: Cellular Injury by Oxidants. Am J Med 1991; 91 (3C) 23S-30S.
27. Crystal R.G.: Oxidants and Respiratory Track Epithelial Injury: Pathogenesis and Strategies for the Therapeutic Intervention. Am J Med 1991; 91:39S-44S.
28. Sies H.: Oxidative Stress: From Basic Research to Clinical Application. Am J Med 1991; 91 (3C) 31S-38S.
29. Grisham M.B., Grahger N.D.: Metabolic Sources of Reactive Oxygen Metabolites During Oxidant Stress and Ischemia with Reperfusion. Clin Chest Med 1989; 10: 71-81.
30. Farrukh I.S., Michael J.R., Peters S.P., Sciuto A.M., Adkinson N.F., Freeland H.S., Paky A., Spannhake E.W., Summer W.R., Gurtner G.H.: The Role of Cyclooxygenase and Lipoxygenase Mediators in Oxidant - induced Lung Injury. Am Rev Respir Dis 1988; 137:1343-1349.
31. Johnson K.L., Ward P.A.: acute and Progressive Lung Injury After Contact With Phorbol Myristate Acetate. Am J Pathol 1982; 107:029-035.
32. Rigopoulou A.A., Brown K.E., Resau J., Bascom R.:

- Modulation of hydrogen peroxide - induced toxicity in human tracheal epithelial cells. *Am Rev Respir Dis* 1990; 2:355-403.
33. Barber A.A., Berheim F.: Lipid peroxidation: its measurement, occurrence and significance. *Adv Gerontol Res* 1967; 2:355-403.
  34. Winston G.W., Harvey W., Berl L., Gederbaum I.: The generation of hydroxyl and alkoxy radicals from the interaction of ferrous bipyridyl with peroxides *Biochem J* 1983; 216:415-421.
  35. Aruoma O.I., Halliwell B., Loughton M.J., Quinlan J.G., Gutteridge J.M.C.: The mechanism of initiation of lipid peroxidation. Evidence against a requirement for an iron (II) - iron (III) complex. *Bio Chem J* 1989; 258:617-20.
  36. Bascom R., Brown K.E., Rigopoulou A.A., Proud., Resau J., Schleimer R.: Neutrophils protect human tracheal epithelial cells from hydrogen peroxide induced cytotoxicity in vitro. *Am J Respir Cell and Molec Biology* (In press).
  37. Aruoma I., Halliwell B.: Superoxide - dependent and ascorbate - dependent formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide in the presence of iron. *Biochem J* 1987; 241:273-278.
  38. Mello Filho A.C., Hoffman M.G., Meneghini R.: Cell killing and DNA damage by hydrogen peroxide are mediated by intracellular iron. *Biochem J* 1984; 218:283-275.
  39. Winterbourn C.C.: Lactoferrin - catalysed hydroxyl radical formation. Additional requirement for a chelating agent. *Biochem J* 1983; 210:15-19.
  40. Repine J.E., Eaton J.W., Anders M.W., Hoidal J.R., Fox R.B.: Generation of hydroxyl radical by enzymes, chemicals and human phagocytes in vitro. *J Clin Invest* 1979 64:1642-1651.
  41. Cross C.E., Halliwell B., Allevi A.: Antioxidant protection: A function of tracheobronchial and gastrointestinal mucus. *Lancet* 1984; 16:1328-1330.
  42. Whiteside C., Hassan H.M.: Induction and Inactivation of Catalase and Superoxide Dismutase of *Escherichia coli* by Ozon. *Arch Biochem Biophys* 1987; 257:464-471.
  43. Toth K.M., Clifford D.P., Berger E.M., White C.W., Repine J.E.: Intact human erythrocytes prevent hydrogen peroxide - mediated damage to isolated perfused rat lungs and cultured bovine pulmonary artery endothelial cells. *J Clin Invest* 1984; 74:292-295.
  44. Ros D., Weening R.S., Voetman A.A.: Protection of human neutrophils against oxidative damage. *Agents and Actions* 1980; 10:528-535.
  45. Summerville F.J., Massaro D.: Protection from Oxygen Toxicity with Endotoxin. Role of the endogenous antioxidant enzymes of the lung. *J Clin Invest* 1979; 65:1104-1110.
  46. Cantin A.M., North S.L., Fells G.A., Hubbard R.C., Crystal R.G.: Oxidant - mediated Epithelial Cell Injury in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Invest* 1987; 79:1665-1673.
  47. Agosti J.M., Altman L.C., Ayars G.H., Loegering D.A., Gleich G.J.: The injurious effect of eosinophil peroxidase, hydrogen peroxide and halides on pneumocytes in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:496-504.
  48. Saladino A.J., Willey S.C., Lechner J.F., Grafstrom R.C., LaVeck M., Harris C.C.: Effects of Formaldehyde, Acetaldehyde, Benzoyl Peroxide and Hydrogen Peroxide on Cultured Normal Human Bronchial Epithelial Cells. *Cancer Research* 1985; 45:2522-2526.
  49. Hoffman M.E., Meneghini R.: Action of hydrogen peroxide on human fibroblast in culture. *Photochem Photobiol* 1979; 30:151-155.
  50. Zigler J.C., Jernigen H.M., Garland D., Reddy V.N.: The effects of "Oxygen Radicals Generated in the Medium on Lenses in Organ Culture; Inhibition of Damage by Chelated Iron. *Arch Biochem Biophys* 1985; 241:163-172.
  51. Segal A.W. How do phagocytic cells kill bacteria? *Med Biology* 1984; 62:81-84.
  52. Suttrop N., Simon L.M.: Importance of the glutathione redox cycle for the resistance of lung epithelial cells against a polymorphonuclear leucocyte - mediated oxidant attack. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 2268-2270.
  53. VanAsbeck B.S., Hoidal J., Vercellotti G.M., Schwartz B.A., Moldow C.F., Jacobs H.S.: Protection Against Lethal Hyperoxia by Tracheal. Insufflation of Erythrocytes: Role of Red Cell Glutathione. *Science* 1984; 227:756-759.
  54. Weffers H., Sies H.: The protection by ascorbate and glutathione against microsomal lipid peroxidation is dependent on vitamin C. *Eur J Biochem* 1988; 174:353-357.
  55. McCay P.B.: Vitamin E: interactions with free radicals and ascorbate. *Annu Rev Nutr* 1985; 5:323-340.
  56. Hoidal J.R.: The Eosinophil and Acute Lung Injury. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1245-1246.
  57. Berger N.A.: Oxidant - induced Cytotoxicity: A Challenge for Metabolic Modulation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 4:1-3.

# ***Oxygen Derived Radicals: Biochemistry, Source and Action***

A. RIGOPOULOU, P.K. BEHRAKIS

## **SUMMARY**

The participation of free radicals in the pathogenesis of many diseases has been the focus of much research during recent years. The oxygen free radicals are formed continuously in organic systems through a chain of oxidative and reducing reactions which are triggered either from endogenous or exogenous factors with metals as catalysts. Oxygen free radicals influence organic systems because of the disturbances in cellular function which they create. These disturbances are due to the fact that these radicals influence all basic biochemical cellular compounds — proteins, nucleic acids, amino acids, lipids and carbohydrates — which in turn result in basic metabolism disturbance, altered permeability of cellular membrane and damage of the genetic material. There are various antioxidant intra- and extra-cellular defence mechanisms to neutralise the oxygen free radical damage. Thus due to these mechanisms there is a dynamic balance between production/neutralisation of free radicals. These mechanisms are both enzymatic and non-enzymatic and when they are overwhelmed by oxygen free radical production the result is cellular damage and organic disease. This review is focused on the analysis of oxygen free radical formation mechanisms, their cytotoxicity as well as their neutralisation mechanisms from anti oxidant systems.

**PNEUMON (1991) 2:116-122**

## **Introduction**

In recent years much research has been devoted to a biochemical paradox concerning oxygen toxicity on aerobic organisms. This paradox consists of the fact that while  $O_2$  is normally necessary for the maintenance of aerobic metabolism, high concentration of  $O_2$  or deviations from the normal metabolism may prove to be particularly toxic for the organisms due to the creation of oxygen derived free radicals<sup>12</sup>. Despite the fact that the ancient Egyptians used to use oils and plant extractions with anti oxidant properties for embalmment<sup>7</sup>, this phenomenon was studied systematically by Gershwin and Gilbert in 1954 who for the first time attributed  $O_2$  toxicity

to  $O_2$  free radical creation<sup>12</sup>. Following this, clinicians' and biologists' interest focused on the study of  $O_2$  derived free radicals in 1968 when the first antioxidant enzyme was discovered, ie. superoxide desmutase (SOD).

In recent years research has shown<sup>1</sup> that the free radicals and their metabolites are of particular importance in many biochemical reactions which retain the cellular functions<sup>2,3</sup>. In aerobic organisms, molecular  $O_2$  plays an important role as an electrone receiver and it has been proved that it takes part in a variety of free radical reactions in the cells. Molecular  $O_2$ , which possesses two free electrone, is of particular importance as final electrone receiver in the

Table 1. Clinical situations which are potentially connected to free radical action.

---

*Polyorganic syndromes*

Inflammatory - immunological damage

- Glomerulonephritis
- Autoimmune conditions

Ischaemic damage - reperfusion

Drugs and toxic reactions

Iron overloading

- Ideopathic haemochromatosis
- Diet
- Thalassaemias and other chronic anemias

Lack of food substances

- Kwashiorkor
- Lack of vitamin E

Alcohol

Radiation damage

Old age

Premature ageing

Cancer

Amyloidosis

*Mono-organic localisation*

Red cells

- Phenylhydrogen
- Primakin
- Lead poisoning
- Protoporphyrin photo-oxidation
- Malaria
- Sickle cell anemia
- Fanconi's anemia

Lungs

- Smoking
- Emphysema
- Bronchopulmonary dysplasia
- Oxidant pollutants
- ARDS
- Hyperoxia
- Pneumoconiosis
- Bleomycin toxicity
- Paraquat toxicity
- Bronchial asthma

Heart and cardiovascular system

- Alcohol cardiomyopathy
- Keshan disease (lack of iron)
- Atherosclerosis
- Adreamycin toxicity

Kidney

- Basic membrane disease
- Aminoglycosite toxicity
- Heavy metal toxicity
- Graft v. Host disease

Gastrointestinal system

- Endotoxin liver damage
- Liver damage from CCl<sub>4</sub>
- Pancreatitis from lipids
- Damage from NSAIDs

---

Joints

- Rheumatoid arthritis

Brain

- Hyperbaric oxygen
- Neurotoxins
- Parkinson's disease
- Hypertensive encephalopathy
- Ataxia - telegraphasia
- Abeta - lipoproteinemia

Eye

- Bleeding
- Cataract
- Retinopathies

Skin

- Sun exposure
- Burns
- Porphyrias
- Contact dermatitis

---

mitochondrial systems for electrode transportation<sup>5</sup>. O<sub>2</sub> derived free radicals are responsible<sup>4</sup> for reversible and non-reversible damage in all biochemical categories, including nucleic acids, proteins, free amino acids, lipids and lipoproteins, carbohydrates and connective tissue macromolecules. The relative consequences on cellular function include cellular membrane damage, disturbance of metabolism as well as disturbance of expression of the genetic material<sup>6,7,8</sup>.

Recently extensive studies<sup>7</sup> have resulted in recognition of physiochemical properties of O<sub>2</sub> radicals which in return resulted in the development of techniques by which its detection is possible in vitro<sup>10</sup> and in vivo<sup>9</sup>. This development also facilitated the estimation of the extent of tissue damage<sup>9,10,11</sup>. In parallel our knowledge concerning the anti-oxidant defence mechanisms both intra and extra-cellularly which allows the balance between creation/neutralisation of oxidant radicals in the cells and tissues<sup>14-16,51</sup> has been extended, while there is continually increasing evidence for free radical participation in pathogenesis of a variety of pathologies shown in Table 1<sup>12-13,46,47,56</sup>.

An important prerequisite for the understanding of free radical participation in these pathological situations, is the understanding of physiology and pathophysiology of free radical creation and action.

The aim of the present article is the brief review of free O<sub>2</sub> radicals, from the biochemical point of view with particular emphasis on mechanisms of formation and action, mainly at cellular and tissue level where they are directly associated with a varie-

ty of pathophysiological situations.

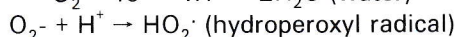
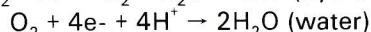
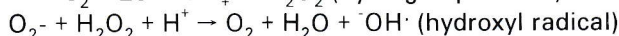
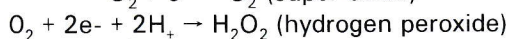
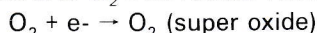
#### A) MECHANISMS OF FORMATION OF O<sub>2</sub> FREE RADICALS

The electrons in molecules hold certain positions called cycles. These cycles contain two electrons which spin in opposite directions. The free radicals have one or more free but not coupled electrons in the outer cycle. Free radicals are formed either by adding one electron (e<sup>-</sup>) or by losing one<sup>1,5,17,18</sup>. The free O<sub>2</sub> radicals which are produced by molecular O<sub>2</sub> are responsible for most biological effects of free radicals, O<sub>2</sub> free radicals are formed during cellular metabolism. During oxidative phosphorylation the enzymatic system of oxidases and cytochromes which are in mitochondria connect the production of ATP with controlled gradual O<sub>2</sub> reduction.

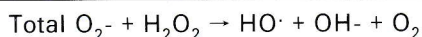
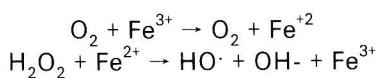


This reaction is made gradually through the creation of a series of intermediate products of partial O<sub>2</sub> reduction, i.e. the free O<sub>2</sub> radicals.

##### Reactions of O<sub>2</sub> free radical formation



In addition reaction can occur between O<sub>2</sub><sup>-</sup> and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in the presence of transition metals (M<sup>n+</sup>, i.e. Ti, Cu, Fe and Co) which act as catalysts for the creation of HO<sup>·</sup> according to the following Haber - Weiss or Fenton reaction.



Compounds containing Fe which are capable of triggering the Haber-Weiss reaction are those containing the Haeme ring (haemoglobin, myoglobin and cytochrome C) those without Haeme (Ferritin, lactoferrin, transferrin) and also Fe ions connected with ATP, carbohydrate and organic acids DNA as well as with lipids of cell membranes<sup>24-25</sup>.

#### B) MECHANISMS OF FUNCTION AT CELLULAR AND TISSUE LEVEL

The gradual O<sub>2</sub> reduction which takes place in cellular mitochondria and has as a consequence the in-

termediate formation of O<sub>2</sub> free radicals, is not dangerous for cells since the intermediate metabolites are closely connected with the active location of the enzymes. In the case though of O<sub>2</sub> free radical formation in other locations there is serious damage of cellular function. The toxic radical formation makes O<sub>2</sub><sup>-</sup>, although necessary for the maintenance of aerobic metabolisms, potentially toxic for the cells. This happens since the aerobic organic systems contain enzymatic systems which can create free radicals, as well as compounds which are vulnerable to free radicals<sup>18,26,27,28,57</sup>. In table 2 sources of O<sub>2</sub> free radicals at tissue level are reported. According to this table the O<sub>2</sub> free radical formation is related to either change in environmental conditions through their influence on organic systems or with stable oxidant radical formation and there are the most important methods of formation during reactions of oxidation-reduction which take place in the organism.

The cellular substances which can be influenced by free O<sub>2</sub> radicals and the brief toxicity mechanisms are<sup>28</sup>, lipids, proteins, carbohydrates and nucleic acids. The free radicals can act either as oxidants or reducing media and because of their high

Table 2. Source of O<sub>2</sub> free radicals in tissues.

---

Mitochondria chain of electron transport  
Microsomal chain of electron transport

##### Oxidative enzymes

Xanthine oxidases  
Indolamine dioxygenase  
Tryptophane dioxygenase  
Galactose oxygenase  
Cyclooxygenase  
Lipoxygenase  
Monoamine oxidase

##### Phagocytes

Neutrophils  
Monocytes and macrophages  
Eosinophils  
Endothelial cells

##### Autooxidation reactions (eg. Fe<sup>++</sup>, adrenalin)

##### Exogenous sources

Drug oxidation (eg. paracetamol, CCl<sub>4</sub>)  
Smoking  
Sunlight  
Pollution  
Substrates oxidating glutathione  
Substrates which suffer intracellular reduction and oxidation, paraquat, alloxan, adreramycin.

---

activity are found in low concentrations ( $10^{-4}$ – $10^{-9}$ M) and act mainly in the site of production, eg. the OH creation in mitochondria cannot toxically influence the nuclear DNA. However, there are some cases in which the reaction of free radicals with compounds results in the further formation of free radicals and consequently the beginning of chain reactions<sup>5,29</sup> the products of which can have damaging effects far from the starting point of the reaction<sup>30,32</sup>. The end of these chain reactions occur when free radicals inter-react to produce a stable molecule.

Table 3 shows all the potentially cytotoxic  $O_2$  free radicals which are produced in the aerobic organic systems and are potentially connected with the pathogenesis of pathological situations already shown in table. In brief, as far as the action of oxidant radicals on organic systems is concerned the following must be mentioned:

I) *The superoxide radical ( $O_2^{\cdot-}$ )* is relatively unstable and oxidises only a few compounds such as ascorbic acid and reduces compounds containing iron (cytochrome C, peroxidases etc.) the low reactivity of  $O_2^{\cdot-}$  makes it not particularly toxic for the cells despite the fact that it is able to neutralise macromolecules such as tRNases and RNases and to oxidise NADH which is connected to LDH. Overall the significance of  $O_2^{\cdot-}$  can be summarised by its action as precursor for other more drastic  $HO_2$  metabolites<sup>2,4,5,21</sup>.

II) *Hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ )* is stable in vivo and weakly active in physiological concentrations but it can pass through the biological membranes. Although for cytotoxicity to occur the endonuclear free radical presence is necessary, and  $H_2O_2$  is also present intracellularly, however  $H_2O_2$  is not the final toxic radical. The main action is located in the cellular DNA and in cell cultures in vitro  $H_2O_2$  toxicity is more obvious than in vivo<sup>32,36,37,38,44,49</sup>.

III) *The hydroperoxide radical ( $HO_2^{\cdot}$ )* is of inferior significance for biological systems and its formation is favoured in pH below normal.

IV) *Hydroxyl radical (OH $\cdot$ )* is the most active free radical produced in biological systems. The speed of reaction of OH with organic systems is limited only by diffusion, which makes this radical extremely active and short living<sup>2,19</sup>. It is produced during the Haber-Weiss reaction in which  $H_2O$  reacts with  $O_2$  and with  $Co^{++}$ ,  $Cu^{++}$  or  $Fe^{++}$  as catalysts<sup>23</sup>. Because of its great reactivity OH reacts either at the location of production or nearby. Therefore, the position of Fe or its compounds which accelerate the formation of OH $\cdot$  is of critical value for the type of cellular damage. OH $\cdot$  can trigger the lipid peroxidase resulting in cellular lysis because cellular membrane attack or

Table 3. Catalogue of potentially toxic  $O_2$  free radicals

$O_2^{\cdot-}$	Radical of superoxide anion
$HO_2^{\cdot}$	Hydroperoxyl radical
$H_2O_2$	Hydrogen peroxide
$OH^{\cdot}$	Hydroxyl radical
$ROO^{\cdot}$	Peroxic radical (R = lipid)
$^1O_2$	Singlet oxygen

the ROOH resulting in changes in consistency and permeability of cell membrane. Another problem as a result of OH $\cdot$  production in vivo is the SH group oxidation which results in neutralisation of important enzymes in the cell membrane. In addition it reacts with ascorbic acid and cytochromes as well as with DNA, resulting in the degradation of their chains. Another OH action is mucopolysaccharide degradation.

The main conclusion derived from the above is that any metabolic reaction which results in the formation of  $O_2^{\cdot-}$  includes the danger of setting of a cascade of oxidant and reductive reactions (redox cycling), which results in the formation of more free radicals and particularly OH,  $H_2O_2$  and  $O_2$  with reactions catalysed by heavy metals.

### C) ANTIOXIDANT MECHANISMS

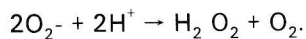
The continuing production of radicals during the aerobic metabolism and their potentially toxic action, has led to the development of defensive mechanisms from organic systems aiming to neutralise the free radicals produced and the balance between production and neutralisation of toxic  $O_2$  products<sup>41,44</sup>. These mechanisms are vaguely separated into enzymatic, which are mainly intracellular and non-enzymatic which are extracellular (Table 4).

The enzymatic mechanisms are characterised by a high specificity as far as cellular and organ contents are concerned and contain some metal catalysts (Cu, Zn, Mg, Fe, Se). This category included superoxide dismutase (SOD), catalase and glutathione superoxidase<sup>45</sup>.

SOD is an enzyme which exists in all aerobic organisms and there are at least three SOD isoenzymes, ie, the  $Mn^{+3}$  SOD which exists in mitochondria,  $Cu^{+2}$ ,  $Zn^{+2}$  existing mainly in cytoplasm and finally the  $Fe^{+3}$  SOD existing only in the escherichia coli cytoplasm<sup>14,42</sup>. This enzyme catalyses the  $O_2$  conjugation with simultaneous  $HO_2$  and  $O_2$  production according to then reaction,

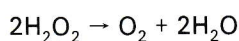
Table 4. Antioxidant mechanisms in biological systems

SYSTEM	PLACE OF REACTION
<b>NON-ENZYMATIC</b>	
a-tokopherol (vitamin E)	Lipid soluble antioxidant which interrupts chain reactions trapping peroxide radicals.
Ascorbic acid (Vitamin C)	Water soluble
Glutathione (GSH)	
Flavoproteins	Plant antioxidants
Chemicals	Food additives, eg. BHA and BHT, (GSH precursors)
b-carotens	Neutralises the singlet oxygen.
Uric acid	Traps O <sub>2</sub> radicals and stops lipid oxidation.
Glycose	Traps OH
Plasma proteins (transferrin, ceruloplasmin, albumin, haptoglobulin)	Traps metals <sup>++</sup> (eg. Fe, Cu) and stop Haber-Weiss reactions and lipid oxidation.
<b>ENZYMATIC</b>	
Superoxide desmutase (SOD)	Isoenzymes containing Cu, Zn, Mn
Glutathione superoxidases (GSH)	Enzymes containing Se and isoenzymes without Se
Catalases	Enzymes containing haeme.
<b>Ancillary enzymes</b>	
NADPH-Kinone reductase	Kinone reduction with two electrons.
Conjugative enzymes	UPP-glucoronyl transferase
Conjugated glutathione reductase (GSSG)	Sulphonyltransferase
NADPH enzymes	G-6 PD, 6-phosphogluconic hydrogenase
Transport systems	GSSG exist from cells



SOD is mainly intracellular and exists in plasma, CNF and lymph only in traces. Recently an extracellular type of this enzyme has been described which is most probably connected to the cellular membrane.

Catalase is an enzyme existing in all tissues and catalyses the following reaction:



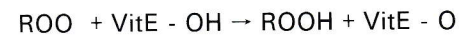
Catalase has a high Km which makes it a relative-

ly unstable antioxidant for low H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> concentrations. Glutathione superoxidase is an enzyme which also catalyses the degradation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> to H<sub>2</sub>O and O<sub>2</sub>, through glutathione oxidation. It contains Se and is found in high concentrations in cell cytoplasm. The anti-oxidant action of glutathione is connected to its intracellular concentrations according to the following reaction:



The glutathione superoxidase is effective for catalysing low H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> concentrations which makes it more important than catalase in vivo for cellular protection from H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> cytotoxicity<sup>52,52</sup>.

The non-enzymatic mechanisms include antioxidants either in plasma or cell membranes<sup>2,8,28</sup> which are lipophilic systems which prevent chain reaction in cell membranes where they exert antioxidant action according to the reaction:



Ascorbic acid (vitamin C) is a lipophilic substance which in order to act as an antioxidant must first react with vitamin E. However, it is not so far clear whether this is only an in vitro observation or whether it also occurs in vivo.

B-carotens (precursor of Vitamin A) react in vitro with singlet oxygen which they neutralise producing trans-caroten<sup>2</sup>.

Table 5. Mechanisms of antioxidants which trap metals<sup>++</sup>

ANTIOXIDANT	METHODS OF ACTION
transferrin-ceruloplasmin	Traps Fe and stops its participation in lipid oxidative reactions as well as in Haber-Weiss reactions.
Ceruloplasmin	Oxidises Fe <sup>++</sup> to Fe <sup>+++</sup> and stops Fe participation in lipid oxidation reactions. Constitutes one of the most important plasma antioxidant mechanisms.
Albumin	Traps Cu strongly and Fe weakly. The trapped Cu can take part in Fenton reactions to create OH which in turn is trapped by protein.
Haptoglobulin	Traps haemoglobin which has been liberated from haeme. Haemoglobin and myoglobin can potentially act as peroxides and speed up lipid peroxidation.

A large category of extracellular antioxidant mechanisms, with a similar mechanism of action are compounds with trap metals<sup>++</sup> stopping the production of radicals and setting of Haber-Weiss reactions. Substances shown in Table 5 belong to this category.

Finally the antioxidant category includes uric acid<sup>=</sup>, which on the one hand traps Fe and Cu and on the other neutralises free radicals, and also glucose which neutralises OH and its antioxidant action increases according to its plasma concentrations, a fact which is directly connected to the food contents of carbohydrates.

## REFERENCE

- Southorn P.A.: Free Radicals in Medicine. I. Chemical Nature and Biologic Mayo Clin Proc, 1988; 63:381-389.
- Fantone J.C., Ward P.A.: Oxygen Derived Radicals and Their Metabolites: Relationship to Tissue Injury The Upjohn Company, 1985.
- Slater T.F.: Free radical mechanisms in tissue injury Biochem J 1984; 222:1-15.
- Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radicals in biology and medicine Oxford Clarendon Press, 1989.
- Halliwell B.: Oxygen Radicals: A commonsense look at their nature and medical importance Med Biol 1984; 62:71-77.
- Hyslop P.A., Hinshaw D.B., Halsey W.A., Schraufstatter I.U., Sauerheber R.D., Spragg R.G., Jackson J.H., Conchane C.G.: Mechanisms of Oxidant - mediated Cell Injury. J Biol Chemistry 1988; 263:1665-1675.
- Davis Conference: Oxygen Radicals and Human Disease. Ann Inter Med 1987; 107:526-545.
- Fantone J.C., Ward P.A.: Polymorphonuclear Leucocyte - mediated Cell and Tissue Injury: Oxygen Metabolites and Their Relations to Human Disease. Human Pathology 1985; 16:973-978.
- Whine C.W., Mimmack R.F., Repine J.E.: Accumulation of Lung Tissue Oxidized Glutathione (GSSG) as Marker of Oxidant Induced Lung Injury Chest 1986; 89 (Supp): 1115-1135.
- Pou S., Rosen G.M., Britigan B.E., Cohen M.S.: Intracellular spin - trapping of oxygen - centered radicals generated by human neutrophils. Biochim Biophys Acta 1989; 991:459-464.
- Welsh M.J., Shasby M.D., Husted R.M.: Oxidants Increase Paracellular Permeability in a Cultured J Clin Invest 1985; 76:115-1168.
- Halliwell B.: Oxidants and human disease: some new concepts FASEB J 1987; 1:358-364.
- Southorn P.A.: Free Radicals in Medicine: 11. Involvement in Human Disease Mayo Clin Proc 1988; 63:390-408.
- Salin M.L., McCord J.M.9 Superoxide Dismutases in Polymorphonuclear Leucocytes J Clin Invest 1974; 54:1005-1009.
- Hoidal J.R., Van Asbeck B.S, Mann H., Jacob H.S., Kennedy T.P.: Therapy with Red Blood Cells Decreases Hyperoxic Pulmonary Injury. Exper Lung Resear 1988; 14:977-985.
- Roos D., Weining R.S., Wyss S.R., Aebi H.E.: Protection of Human Neutrophils by Endogeneous Catalase. J Clin Invest 1980; 65:1515-1522.
- Bast A., Haenen GRMM, Doelman CJA: Oxidants and Antioxidants: State of the Art Am J Med 1991; 91: (3C) 2S-13S.
- Halliwell B.: Reactive Oxygen Species in Living Systems: Source, Biochemistry and Role in Human Disease. Am J Med 1991; 91 (3C) 14S-22S.
- Taylor A.E., Matalon S., Ward P.A.: Physiology of Oxygen Radicals. American Physiological Society. Bethesda, Maryland, 1986.
- Jackson R.M.: Molecular, Pharmacologic and Clinical Aspects of Oxygen - Induced Lung Injury. Clin Chest Med 1990; 11:73-86.
- Halliwell B., Gutteridge J.M.C.: Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. Biochem J 1984; 219:1-14.
- Halliwell B., Gutteridge J.M.C.: Oxygen Free Radicals and Iron in Biology and Medicine: Some Problems and Concepts. Arch Biochem Biophys 1986; 246:501-514.
- Gutteridge J.M.C., Rowley D.A., Halliwell B.: Superoxide - dependent formation of hydroxyl radicals in Biochem J 1981; 199:263-265.
- Gutteridge M.C., Halliwell B., Treffry A., Harrison D., Blake D.: Effect of ferritin - containing fractions with different iron loading on lipid peroxidation. Biochem J 1983; 209:557-560.
- Gutteridge J.M.C.: Iron promoters of the Fenton reaction and lipid peroxidation can be released from haemoglobin by peroxides. FEBS 1986; 201:291-295.
- Cochrane C.G.: Cellular Injury by Oxidants. Am J Med 1991; 91 (3C) 23S-30S.
- Crystal R.G.: Oxidants and Respiratory Track Epithelial Injury: Pathogenesis and Strategies for the Therapeutic Intervention. Am J Med 1991; 91:39S-44S.
- Sies H.: Oxidative Stress: From Basic Research to Clinical Application. Am J Med 1991; 91 (3C) 31S-38S.
- Grisham M.B., Grahger N.D.: Metabolic Sources of Reactive Oxygen Metabolites During Oxidant Stress and Ischemia with Reperfusion. Clin Chest Med 1989; 10: 71-81.
- Farrukh I.S., Michael J.R., Peters S.P., Sciuto A.M., Adkinson N.F., Freeland H.S., Paky A., Spannhake E.W., Summer W.R., Gurtner G.H.: The Role of Cyclooxygenase and Lipoxygenase Mediators in Oxidant - induced Lung Injury. Am Rev Respir Dis 1988; 137:1343-1349.
- Johnson K.L., Ward P.A.: acute and Progressive Lung Injury After Contact With Phorbol Myristate Acetate. Am J Pathol 1982; 107:029-035.
- Rigopoulou A.A., Brown K.E., Resau J., Bascom R.:

- Modulation of hydrogen peroxide - induced toxicity in human tracheal epithelial cells. *Am Rev Respir Dis* 1990; 2:355-403.
33. Barber A.A., Berheim F.: Lipid peroxidation: its measurement, occurrence and significance. *Adv Gerontol Res* 1967; 2:355-403.
  34. Winston G.W., Harvey W., Berl L., Gederbaum I.: The generation of hydroxyl and alkoxyl radicals from the interaction of ferrous bipyridyl with peroxides *Biochem J* 1983; 216:415-421.
  35. Aruoma O.I., Halliwell B., Laughton M.J., Quinlan J.G., Gutteridge J.M.C.: The mechanism of initiation of lipid peroxidation. Evidence against a requirement for an iron (II) - iron (III) complex. *Bio Chem J* 1989; 258:617-20.
  36. Bascom R., Brown K.E., Rigopoulou A.A., Proud., Resau J., Schleimer R.: Neutrophils protect human tracheal epithelial cells from hydrogen peroxide induced cytotoxicity in vitro. *Am J Respir Cell and Molec Biology* (In press).
  37. Aruoma I., Halliwell B.: Superoxide - dependent and ascorbate - dependent formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide in the presence of iron. *Biochem J* 1987; 241:273-278.
  38. Mello Filho A.C., Hoffman M.G., Meneghini R.: Cell killing and DNA damage by hydrogen peroxide are mediated by intracellular iron. *Biochem J* 1984; 218:283-275.
  39. Winterbourn C.C.: Lactoferrin - catalysed hydroxyl radical formation. Additional requirement for a chelating agent. *Biochem J* 1983; 210:15-19.
  40. Repine J.E., Eaton J.W., Anders M.W., Hoidal J.R., Fox R.B.: Generation of hydroxyl radical by enzymes, chemicals and human phagocytes in vitro. *J Clin Invest* 1979; 64:1642-1651.
  41. Cross C.E., Halliwell B., Alieu A.: Antioxidant protection: A function of tracheobronchial and gastrointestinal mucus. *Lancet* 1984; 16:1328-1330.
  42. Whiteside C., Hassan H.M.: Induction and Inactivation of Catalase and Superoxide Dismutase of *Escherichia coli* by Ozon. *Arch Biochem Biophys* 1987; 257:464-471.
  43. Toth K.M., Clifford D.P., Berger E.M., White C.W., Repine J.E.: Intact human erythrocytes prevent hydrogen peroxide - mediated damage to isolated perfused rat lungs and cultured bovine pulmonary artery endothelial cells. *J Clin Invest* 1984; 74:292-295.
  44. Ros D., Weening R.S., Voetman A.A.: Protection of human neutrophils against oxidative damage. *Agents and Actions* 1980; 10:528-535.
  45. Summerville F.J., Massaro D.: Protection from Oxygen Toxicity with Endotoxin. Role of the endogenous antioxidant enzymes of the lung. *J Clin Invest* 1979; 65:1104-1110.
  46. Cantin A.M., North S.L., Fells G.A., Hubbard R.C., Crystal R.G.: Oxidant - mediated Epithelial Cell Injury in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Invest* 1987; 79:1665-1673.
  47. Agosti J.M., Altman L.C., Ayars G.H., Loegering D.A., Gleich G.J.: The injurious effect of eosinophil peroxidase, hydrogen peroxide and halides on pneumocytes in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:496-504.
  48. Saladino A.J., Willey S.C., Lechner J.F., Grafstrom R.C., LaVeck M., Harris C.C.: Effects of Formaldehyde, Acetaldehyde, Benzoyl Peroxide and Hydrogen Peroxide on Cultured Normal Human Bronchial Epithelial Cells. *Cancer Research* 1985; 45:2522-2526.
  49. Hoffman M.E., Meneghini R.: Action of hydrogen peroxide on human fibroblast in culture. *Photochem Photobiol* 1979; 30:151-155.
  50. Zigler J.C., Jernigen H.M., Garland D., Reddy V.N.: The effects of "Oxygen Radicals Generated in the Medium on Lenses in Organ Culture; Inhibition of Damage by Chelated Iron. *Arch Biochem Biophys* 1985; 241:163-172.
  51. Segal A.W. How do phagocytic cells kill bacteria? *Med Biology* 1984; 62:81-84.
  52. Suttrop N., Simon L.M.: Importance of the glutathione redox cycle for the resistance of lung epithelial cells against a polymorphonuclear leucocyte - mediated oxidant attack. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 2268-2270.
  53. VanAsbeck B.S., Hoidal J., Vercellotti G.M., Schwartz B.A., Moldow C.F., Jacobs H.S.: Protection Against Lethal Hyperoxia by Tracheal. Insufflation of Erythrocytes: Role of Red Cell Glutathione. *Science* 1984; 227:756-759.
  54. Weffers H., Sies H.: The protection by ascorbate and glutathione against microsomal lipid peroxidation is dependent on vitamin C. *Eur J Biochem* 1988; 174:353-357.
  55. McCay P.B.: Vitamin E: interactions with free radicals and ascorbate. *Annu Rev Nutr* 1985; 5:323-340.
  56. Hoidal J.R.: The Eosinophil and Acute Lung Injury. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1245-1246.
  57. Berger N.A.: Oxidant - induced Cytotoxicity: A Challenge for Metabolic Modulation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 4:1-3.

## Κλινικό πρόβλημα 7Α

### Πνευμονία σε ασθενή με θύμωμα και ανοσοκαταστολή

ΠΡΕΚΑΤΕΣ Α., ΜΑΘΑΣ Χ., ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΙΔΗΣ Ν., ΠΑΛΑΜΙΔΑΣ Φ., ΜΑΛΕΣΚΟΥ Ε.

**ΑΙΤΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ:** Γυναίκα ηλικίας 42 ετών, γυμνάστρια, εισάγεται στην ΜΕΘ λόγω πυρετού, έντονης δύσπνοιας, κυάνωσης και αναπνευστικής ανεπάρκειας τύπου I.

#### ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ:

Προ 4ετίας: Πνευμονία  
Προ 2ετίας: Περικαρδίτις πιθανώς ιογενούς αιτιολογίας  
Προ 3μήνου: Θύμωμα

#### ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ: Ελεύθερο.

**ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ:** Η ασθενής 3 περίπου μήνες πριν την εισαγωγή της στην ΜΕΘ, εισάγεται σε κεντρικό Νοσοκομείο Αθηνών λόγω θωρακικού άλγους και πυρετικής κίνησης χωρίς άλλα συνοδά συμπτώματα. Ο εργαστηριακός έλεγχος (CT scan θώρακος) έδειξε λεμφαδενικές διογκώσεις στο μεσοθωράκιο, η δε βιοψία τεμαχίου μάζης του μεσοθωρακίου αποκάλυψε θύμωμα με επικράτηση επιθηλιακών κυττάρων. Θεωρείται ότι η νόσος έχει εντόπιση και στον πνεύμονα και τίθεται σε χημειοθεραπεία με Υδροχλωρική Μιτοξαντρόνη (Novanthrone) 15 mg IV, Ετοποσίδη (Vepesid) 200 mg/d × 3d. IV, θειική Βινδεσίνη (Vindesine) 5 mg IV, θειική Βλεομυκίνη (Bleocin) 10 mg/d × 5d και Μεθυλπρεδνιζόλη (Medrol) 48 mg/d × 10d per os.

Η ασθενής έλαβε συνολικά 3 χημειοθεραπευτικά σχήματα και 10 περίπου ημέρες μετά το τελευταίο παρουσίασε υψηλό πυρετό, εφιδρώσεις και ρίγη.

Νοσηλεύεται επί 2ήμερο σε επαρχιακό Νοσοκομείο και από εκεί λόγω επιδείνωσης της κατάστασής της, διακομίζεται στην ΜΕΘ.

**ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ:** Άτομο αρτιμελές, παχύσαρκο, με διάχυτη αλωπεκία (χημειοθεραπεία). Όψη βαρέως πάσχουσας με πυρετό (39° C), ταχύπνοια (35 αναπνοές/min), κυάνωση, ταχυκαρδία (120/min) και ΑΠ 100/80 mmHg.

**Ακροαστικά ευρήματα:** Ελάττωση αναπνευστικού ψιθουρίσματος και μη μουσικοί ρόγχοι αμφοτερόπλευρα. Ήπαρ, Σπλήν: Αψηλάφητα.

**Λεμφαδένες:** Αψηλάφητοι.

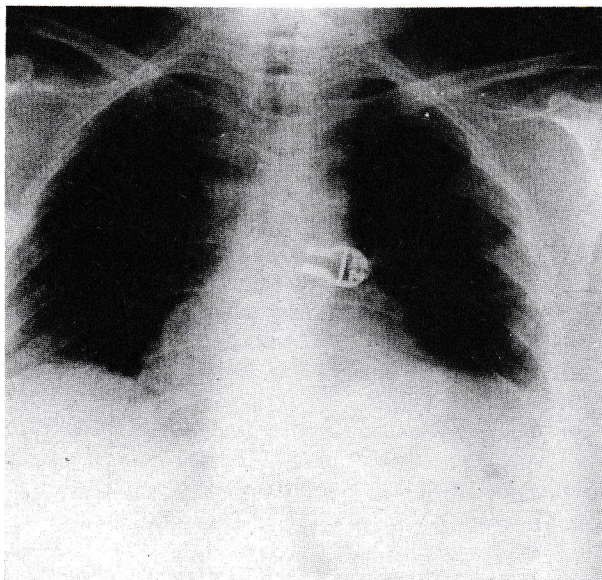
Λοιπή κλινική εξέταση αρνητική για παθολογικά ευρήματα.

#### ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ:

HB: 9,6 gr/dl, HCT: 34,1% (MCV, MCH: κ.φ., MCHC: ελαφρά ηλαττωμένη), Βασεόφιλος στίξη+, εμψύρνα ερυθρά+, Λευκά: 16.600 (Π 98, Λ2), Αιμοπετάλια 300.000/ml. Γενική ούρων: EB 1.016, Λεύκωμα (—), Σάκχαρο (—), Πυοσφαίρια 8-12, Ερυθρά (—), Επιθήλια: Λίγα πλακώδη, Βλέννη: λίγη, Μικροοργανισμοί: Τριχομονάδες. ΤΚΕ: 126, Σάκχαρο: 7,1 mmol/L, BUN 5,5 mmol/l, κρεατινίνη 82 mmol/l, Χολερυθρίνη: 0,45 μmol/l (αμ. 0,15), SGOT: 84 U/L, SGPT: 56 U/L, Αλκαλική φωσφατάση: 78 U/l, Na: 138 mmol/l, K: 4,17 mmol/l, LDH: 380 U/L, CK: 25,4 U/L, Ca: 2,41 mmol/l, P: 0,87 mmol/l, Mg: 0,78 mmol/l, Ολικές πρωτεΐνες: 54,2 gr/l, Λευκωματίνες: 26,5 gr/l, HBsAg: (—), HIV: (—) PT: (μάρτυρος 12,1 -ασθενούς 14,1), PTT: 43'', Άμεση COOMBS: (—). ΗΚΓ: Φλεβοκομβική ταχυκαρδία. Ακτινογραφία θώρακος: Μειωμένος όγκος αμφοτέρων των πνευμόνων. Βλάβες διαμέσου ιδίως τύπου στο δεξιό ημιθώρακιο και μικτού τύπου σκιάσεις στο αριστερό μέσο πνευμονικό πεδίο που ξεκινούν από την πύλη και φθάνουν μέχρι την περιφέρεια. Εξάλειψη της αριστερής πλευροδιαφραγματικής γωνίας πιθανώς λόγω πλευριτικής συλλογής (Εικόνα 1). Καρδιοθωρακικός δείκτης: κ.φ.

Αέρια αρτηριακού αίματος: υπό F<sub>1</sub>O<sub>2</sub>0,6: P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> mmHg 52, P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>: 33,6 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 24,8 mmol/l, SaO<sub>2</sub>: 87%, PH: 7,46.

Δεξιός καθετηριασμός: CVP 14 mmHg, RVP: 24 mmHg, PAP: 28 mmHg, PWP: 17 mmHg, CO: 5,6 lt/min, CI: 3,2 lt/m<sup>2</sup>, SVR: 1036 dyn.sec.cm<sup>-5</sup>, PVR:



Εικόνα 1

157 dup.sec.cm<sup>-5</sup>. Αέρια μικτού φλεβικού: PνO<sub>2</sub>: 20 mmHg, PνCO<sub>2</sub>: 38 mmHg, PH: 7,43, SνO<sub>2</sub>: 40%.

#### ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ:

Η ασθενής νοσηλεύτηκε συνολικά για ένα μήνα περίπου. Αντιμετωπίστηκε αρχικά με CPAP και πρόσκαιρα παρουσίασε μικρή βελτίωση. Στην συνέχεια χρειάστηκε μηχανική αναπνοή για αρκετές μέρες και προοδευτικά η κατάσταση της ασθενούς βελτιώθηκε κλινικά και εργαστηριακά και αποδεσμεύτηκε από τον αναπνευστήρα. Προηγουμένως έγιναν διαγνωστικές εξετάσεις και εστάλησαν καλλιέργειες προς όλες τις κατευθύνσεις. Ενώ η άρρωστη είχε βελτιωθεί σημαντικά, παρουσίασε εκ νέου υψηλό πυρετό επιδείνωση της ακτινολογικής της εικόνας (Εικόνα 2) και κλινική και εργαστηριακή εικόνα σηπτικού ασθενούς. Η άρρωστη κατέληξε εν μέσω φαινομένων πολυοργανικής ανεπάρκειας.

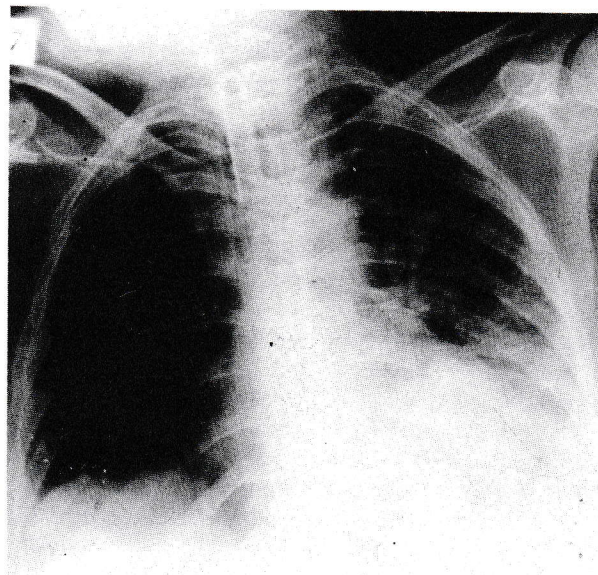
Τρία είναι πιστεύουμε τα βασικά ερωτήματα που χρειάζεται να σχολιασθούν ή και να απαντηθούν.

#### ΕΡΩΤΗΜΑ 1ο

Πρόκειται για ασθενή αληθώς ανοσοκατασταλμένη και τι είδους ανοσοκαταστολή έχει;

Το πρώτο ερώτημα λοιπόν που προκύπτει από την παρουσίαση του περιστατικού μας, σημαντικό για την αιτιολογική προσέγγιση της λοίμωξης, είναι αν είναι ανοσοκατασταλμένη η ασθενής μας. Αν δηλαδή έχει «αμιγή» ανοσοστολή, που σημαίνει ενός τμήματος του ανοσολογικού συστήματος, ή μικτή και ποια.

Η άρρωστη μας πάσχει από κακοήθες θύμωμα, πά-



Εικόνα 2

θηση που δυνητικά επηρεάζει δυσμενώς τα T-λεμφοκύτταρα, άρα την κυτταρική ανοσία και προκαλεί υπογαμμασφαιραιμία. Επιπλέον της έχουν χορηγηθεί 3 χημειοθεραπευτικά σχήματα με φάρμακα που επηρεάζουν την φαγοκυτταρική ικανότητα των μονοκυττάρων-μακροφάγων και κυρίως τον αριθμό και την χειμιοτακτική ικανότητα των πολυμορφοκυττάρων. Τέλος στην θεραπεία της νόσου περιλαμβάνονται μεγάλες δόσεις κορτικοειδούς καθημερινά (60 mg Prednisolome). Η χορήγηση αυτής συνεπάγεται προσβολή των T-λεμφοκυττάρων, ελάττωση της χημειοτακτικής ικανότητας των πολυμορφοκυττάρων και μείωση των ανοσοσφαιρινών κυρίως της IgG. Η αύξηση των πολυμορφοκυττάρων μετά χορήγηση κορτιζόνης, ενώ από πρώτη ματιά θα θεωρείτο ευνοϊκή για το αμυντικό σύστημα, είναι πλαστή και οφείλεται στη μετακίνησή τους απ' το τοίχωμα όπου ήταν προσκολλημένα, στην κυκλοφορία.

Από τα παραπάνω συμπεραίνεται πως η άρρωστη μας έχει μικτή ανοσοκαταστολή, πράγμα που δυσκολεύει την ακριβέστερη προσέγγιση του λοιμογόνου αιτίου.

Έτσι βλέπουμε ότι ανάλογα με είδος της ανεπάρκειας που έχουμε εξαρτάται και τι μικροοργανισμοί είναι περισσότερο πιθανό να αναπτυχθούν.

Έτσι:

α) Όταν τα κυψελιδικά μακροφάγα έχουν ηλαττωμένη την αμυντική τους ικανότητα, τότε οι ασθενείς έχουν αυξημένη ευαισθησία στα εξής μικρόβια: Pneumocystis Carinii, μυκοβακτηρίδια, Νοκάρδια, Legionella κ.α.

β) Όταν τα πολυμορφοκύτταρα έχουν είτε ηλαττω-

μένη λειτουργία είτε ελαττωμένο σε αριθμό (<500) οι ασθενείς είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις από Gram αρνητικά βακτηρίδια, σταφυλόκοκκο aureus και μύκητες.

γ) Όταν οι ανοσοσφαιρίνες είναι ελαττωμένες, ιδίως η IgG, τότε οι ασθενείς είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις από στρεπτόκοκκο της πνευμονίας και αιμόφιλο της ινφλουέντζας.

δ) Όταν η κυτταρική ανοσία είναι ανεπαρκής στο να εκτελέσει την λειτουργία της τότε οι λοιμώξεις που απαντώνται σ' αυτούς τους ασθενείς οφείλονται συνήθως σε μυκοβακτηρίδια, ιούς (HSV, HZV, CMV, Epstein Barr), παράσιτα (P. Carinii, τοξόπλασμα), Μύκητες (Cry), Νοκάρδια και λετζιονέλλα (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. ΣΧΕΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΑΜΥΝΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΚΑΙ ΛΟΙΜΟΓΟΝΟΥ ΑΙΤΙΟΥ

Ανεπάρκεια στην άμυνα	Προδιαθεσικός λοιμογόνος παράγοντας
Κυψελιδικά μακροφάγα	Pneum. Carinii Legionella & μυκοβακτηρίδια
Πολυμορφοπύρρηνα	Gram(—) βάκιλλοι, Staph. aureus Aspergillus, μύκητες
Ανοσοσφαιρίνες	S. Pneumonia H. Influenza, ψευδ/δα
Κυτταρική ανοσία	Ομάδα έρπητα P. Carinii, Cryptococcus, Nocardia, Mycobacteria, Legionella

ΕΡΩΤΗΜΑ 2ο

Με βάση τα δεδομένα από το ιστορικό της ασθενούς, ποια ήταν η αιτία που την οδήγησε αρχικά σε οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια;

Είναι γενικώς παραδεκτό πως η διαφορική διάγνωση επί ανοσοκατασταλμένων ασθενών με πνευμονικές διηθήσεις θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα (Πίνακας 2).

I. Η επέκταση της υποκείμενης νόσου στην προκειμένη περίπτωση δεν φαίνεται πιθανή διότι: α) Η άρρωστη είχε λάβει τρία χημειοθεραπευτικά σχήματα και η πνευμονική εντόπιση της νόσου που είχε αρχικά θεωρηθεί, είχε υποχωρήσει πλήρως, γ) Η οξεία εισβολή της νόσου με τα κλινικά της χαρακτηριστικά (ρίγος,

Πίνακας 2. ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΔΙΗΘΗΣΕΙΣ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΜΕΝΟΥΣ

I	Επέκταση ή υποτροπή υποκείμενης νόσου
II	Πνευμονική βλάβη προκαλούμενη από φάρμακα
III	Ευκαιριακή λοίμωξη
IV	Ιδιοπαθής ίνωση
V	«Ανεξάρτητη» νόσος
VI	Ασυνήθεις επιπλοκές
VII	Δύο ή περισσότερα από τα ανωτέρω

πυρετός, οξεία δύσπνοια κ.λπ.) και με την ακτινολογική της εικόνα μάλλον μας απομακρύνουν από το ενδεχόμενο αυτό.

II. Οι πνευμονικές βλάβες από φάρμακα δεν είναι δυνατόν να αποκλεισθούν δεδομένου μάλιστα ότι η συγκεκριμένη άρρωστη είχε λάβει και ικανές ποσότητες που ενοχοποιούνται για την πρόκληση πνευμονικών βλαβών. Εν τούτοις η κατάσταση αυτή είναι σχετικά σπανιότερη και ο μόνος τρόπος για την ασφαλή διάγνωση είναι η βιοψία πνεύμονα.

III. Οι ευκαιριακές λοιμώξεις αποτελούν την συχνότερη αιτία πνευμονικής προσβολής επί ανοσοκατασταλμένων ανάλογα με τον τύπο και το είδος της ανοσοκαταστολής. Επεμβατικές διαγνωστικές τεχνικές είναι συνήθως απαραίτητες προκειμένου να ταυτοποιηθεί ο υπεύθυνος παθογόνος μικροοργανισμός.

IV. Πολλές φορές σε ποσοστό περίπου 15% ακόμα και σε νεκροτομικό υλικό δεν είναι δυνατή η ακριβής αιτιολογική διάγνωση των πνευμονικών διηθημάτων επί ανοσοκατασταλμένων αρρώστων με αποτέλεσμα να τίθεται η διάγνωση «διάμεση πνευμονίτις» ή «διάχυτη κυψελιδική βλάβη» ή «πνευμονική ίνωση».

Με τις σύγχρονες διαγνωστικές τεχνικές (διαβρογχική βιοψία, BAL, ανοικτή βιοψία πνεύμονος) το ποσοστό αυτό ανέρχεται μέχρι 30%.

V. Λέγοντας «ανεξάρτητη» νόσος εννοούμε άλλες παρεμπόπτουσες καταστάσεις όπως καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, υπερφόρτωση υγρών, πνευμονική εμβολή κ.λπ. που δεν σχηματίζονται με την ανοσοκαταστολή αλλά που είναι δυνατόν να προκαλέσουν πνευμονικές βλάβες και να οδηγήσουν σε οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Στην προκειμένη περίπτωση τόσο τα κλινικά όσο και τα εργαστηριακά δεδομένα (π.χ. δεξιός κατετηριασμός) δεν συνηγορούν για κάτι τέτοιο.

VI. Τέλος σαν ασυνήθεις επιπλοκές αναφέρουμε π.χ. την φλεβοαποφρακτική νόσο των πνευμόνων, σαν ε-

πιπλοκή από τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, ή την μη τραυματική λιπώδη εμβολή λόγω λήψης κορτικοστεροειδών ή ακόμα την κυψελιδική πρωτεΐνωση σαν επιπλοκή αιματολογικών κακοηθειών κ.α., που είναι σπανιότερες καταστάσεις. Οι καταστάσεις αυτές είναι πολύ σπανιότερες και διαγιγνώσκονται με ανοικτή βιοψία πνεύμονος.

Μετά από αυτές τις κοινές προσεγγίσεις για κάθε ανοσοκατασταλμένο, μπορούμε να δούμε και την εμφάνιση της λοίμωξης στην συγκεκριμένη άρρωστη. Αυτή παρουσιάζεται με οξεία εισβολή πυρετού και δύσπνοιας που φθάνει μέχρι αναπνευστικής ανεπάρκειας. Όταν η λοίμωξη σε ανοσοκατασταλμένους έχει οξεία πορεία, τότε τα πιο συχνά αίτια, είναι βακτηρίδια, PC, CMV. Ενώ όταν η πορεία της λοίμωξης είναι υποξεία ή βραδεία τότε τα πιο συχνά είναι οι μύκητες, η Νοκάρδια και τα Μυκοβακτηρίδια.

Η ακτινογραφία θώρακος είναι ένα άλλο στοιχείο που βοηθά στην διάγνωση. Η ακτινογραφία της αρρώστου, όπως είδαμε παρουσιάζει δικτυοοζιδιακή απεικόνιση στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία.

Αυτές οι σκιάσεις συνοδευόμενες από υποξυγοναιμία και δύσπνοια πρέπει να θέτουν τον γιατρό σε πλήρη ετοιμότητα. Η *Pneumocystis Carinii* πρέπει να τίθεται υψηλά στην διαγνωστική λίστα σε ασθενείς με νεοπλασία ή AIDS.

CMV: Ο ιός αυτός απαντάται συχνά, συνήθως δε εμφανίζεται μαζί με την πνευμονοκύστη *Carinii* σε άτομα που μολύνονται από αυτήν. Εκτός όμως αυτών και τέσσερις (4) άλλες αιτίες δεν πρέπει να τις ξεχνάμε στην διαφορετική διάγνωση όπως το πνευμονικό οίδημα, την μη ειδική διάμεση πνευμονίτιδα (NIP), την πνευμονίτιδα από φάρμακα και την λεμφαγγειακή καρκινομάτωση. Δεδομένου δε ότι η άρρωστη είχε οξεία εικόνα η διαφορική διάγνωση από άποψη προόδου της νόσου θα γίνει μεταξύ βακτηριακής πνευμονίας (δεν κάνει διάμεση εικόνα) και πνευμονοκύστης *Carinii*, CMV, Ασπεργίλλου [Έχουμε αποκλείσει προηγουμένως αίτια μη λοιμογόνα όπως πνευμονικό οίδημα, (δεν είχε πρόβλημα με την καρδιά ή αρτηριακή υπέρταση), πνευμονική εμβολή (δεν είχε προδιαθεσικούς παράγοντες), αιμορραγία (δεν είχε διαταραχές πήκτικότητας και η ακτινογραφία δεν ήταν συμβατή) και αντίδραση από την συγκόλληση των λευκών (δεν πήρε λευκά ή αίμα)].

Αίτια που κάνουν τέτοια εικόνα σε ανοσοκατασταλμένους φαίνονται στον επόμενο πίνακα (Πίνακας 3).

Συμπερασματικά, από τα παραπάνω φαίνεται σαν πιο πιθανή αιτία της λοίμωξης, η *Pneumocystis Carinii*.

Διαγνωστικοί χειρισμοί που προτείνονται για την αποκάλυψη του αιτίου είναι BAL και PSB. Τα δείγματα που ελήφθησαν από το BAL και PSB εστάλησαν για να καλλιεργηθούν για αερόβια και αναερόβια μικρό-

### Πίνακας 3. ΔΙΑΜΕΣΗ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΜΕΝΟ

---

Pneumocystis Carinii
Ιώσεις (π.χ. CMV)
Πνευμονικό οίδημα
Φάρμακα (π.χ. Bleomycin)
Λεμφαγγειακή διασπορά
Μη ειδική διάμεση πνευμονίτιδα
Μύκητες (Κάντιτα - ασπέργιλλος)
Μυκοβακτηρίδια της φυματιώσεως

---

βια, ιούς, μύκητες, μυκοβακτηρίδια και εστάλη και χρώση Giemsa και Silver-Stain για *Pneum. Carinii*. Τα αποτελέσματα μας έδειξαν *Pneumocystis Carinii* τόσο στη χρώση Giemsa όσο και στην Silver Stain.

Η άρρωστη ετέθη σε τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξάζολη σε δόσεις 20 mg/Kg για το πρώτο και 100 mg/Kg για το δεύτερο φάρμακο για 15 μέρες. Η ασθενής ανάρρωσε από το επεισόδιο αυτό.

#### ΕΡΩΤΗΜΑ 3ο

Ποια ήταν η αιτία της δεύτερης και μοιραίας για την άρρωστη υποτροπής και πώς αυτή διερευνάται.

Η ανοσοκατασταλμένη αυτή άρρωστη ενώ είχε αναρρώσει από την ευκαιριακή λοίμωξη που της είχε προκαλέσει ARDS και ενώ ακόμη νοσηλευόταν στην ΜΕΘ παρουσίασε πυρετό, λευκοκυττάρωση, πυώδη, απόχρεμψη και επιδείνωση της ακτινολογικής εικόνας. Η άρρωστη παρουσίασε και τα τέσσερα κλινικά κριτήρια που θέτει ο Andreus σαν προϋπόθεση για την διάγνωση της νοσοκομειακής πνευμονίας.

Δύο ομάδες ερευνητών τουλάχιστον συμφωνούν με την άποψη ότι η εξακρίβωση νοσοκομειακής πνευμονίας χρησιμοποιώντας κλινικά μόνο κριτήρια δεν ισχύει. Έτσι κατά τον Andreus πυρετό σε ποσοστό 100% είχαν οι ασθενείς με πνευμονία και σε ποσοστό 80% οι ασθενείς χωρίς πνευμονία, λευκοκυττάρωση ή λευκοπενία οι μὲν είχαν 100% οι δε 80%, 86% των αρρώστων με πνευμονία είχαν μικροοργανισμό στα πτύελα ενώ χωρίς πνευμονία μικροοργανισμός βρέθηκε σε ποσοστό 70%. Ασύμμετρες διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακος βρέθηκαν σ' αυτούς με πνευμονία σε ποσοστό 57%, ενώ σ' εκείνους χωρίς πνευμονία σε ποσοστό 30% (Πίνακας 4).

Τα συμπεράσματα από τον πίνακα 4 είναι ότι αυτά

Πίνακας 4. ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ARDS ΜΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ

Κριτήρια	Ασθενείς	Ασθενείς
	με πνευμονία	χωρίς πνευμονία
Πυρετός	100%	80%
Λευκοπενία ή λευκοκυττάρωση	100%	80%
Μικροοργανισμός στα πτύελα	86%	70%
Ασύμμετρες διηθήσεις στη Ro θώρακος	57%	30%

τα ευρήματα είναι ελλιπέστατα για να θέσουμε την οριστική διάγνωση της πνευμονίας.

Οι βρογχικές εκκρίσεις επίσης, με οποιοδήποτε τρόπο και αν συγκεντρωθούν, δεν αποτελούν το κατάλληλο δείγμα για αυτόν τον σκοπό. Ο Salata και συν διαπίστωσαν ότι το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων σε παρόμοιους ασθενείς ήταν 40% χρησιμοποιώντας τις βρογχικές εκκρίσεις για καλλιέργεια. Αυτό είναι αναμενόμενο γιατί ο αποικισμός της τραχείας σε αυτούς τους αρρώστους από δυνητικά παθογόνους μικροοργανισμούς είναι συνηθής.

Γι' αυτόν ακριβώς το λόγο στην άρρωστη χρησιμοποιήσαμε την ειδικά προστατευμένη ψήκτρα (PSB) και την βρογχοκυψελιδική έκπλυση (BAL) και από τα δείγματα που λάβαμε προσπαθήσαμε με ποσοτική καλλιέργεια να απομονώσουμε τον παθογόνο μικροοργανισμό.

Για να διακρίνουμε τον παθογόνο μικροοργανισμό από μικροοργανισμούς που έχουν αποικίσει την τραχεία θα χρησιμοποιήσουμε ισχυρά απαγορευτικά κριτήρια στην ποσοτικοποίηση. Τέτοια θεωρούνται για μεν την PSB η συγκέντρωση αποικιών  $\geq 10^3$  αποικίες ανά ml (CFU/ml) και για το BAL η συγκέντρωση αποικιών  $\geq 10^5$  αποικίες ανά ml (CFU/ml). Ειδικά στο BAL η προσθήκη της παρουσίας  $\leq 1\%$  επιθηλιακών κυττάρων (SEC) αυξάνει την αξιοπιστία του δείγματος.

Ο Johanson και συν σε μια τελευταία πειραματική τους εργασία σε διασωληνωμένους παμπούινους προκειμένου να αναγνωρίσει περισσότερους από ένα μικροοργανισμούς υπεύθυνους για την πνευμονία, χρησιμοποίησε τον BI-βακτηριακό δείκτη (bacterial index) που είναι το άθροισμα των εκθετικών λογαρίθμων των συγκεντρώσεων των αποικιών όλων των ανακαλυπτόμενων μικροοργανισμών στο BAL. Ο BI φαίνεται να αποτελεί σημαντική θεραπευτική βοήθεια στις πολυμικροβιακές νοσοκομειακές πνευμονίες.

Ο Chastre και συν συγκρίνοντας την μικροσκοπική

εξέταση του κυτταροφυγοκεντρημένου BAL κάνοντας χρήση Giemsa για ανεύρεση μικροοργανισμών με τις ποσοτικοποιημένες καλλιέργειες της PSB και BAL, συμπέρανε ότι η μικροσκοπική εξέταση των κυττάρων του BAL σε συνδυασμό με την ποσοτική καλλιέργεια της BSP και BAL μας επιτρέπει την άμεση πιστοποίηση της νόσου την έγκαιρη αρχή της χημειοθεραπείας και την επιβεβαίωση της καταλληλότητάς της. Κι αυτά συμβαίνουν γιατί ο συνδυασμός αυτός εξασφαλίζει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Αυτό έχει αναφερθεί και από πολλούς εισηγητές αυτού του συνεδρίου. Εκείνο όμως που πρέπει να επισημανθεί ιδιαίτερα είναι ότι αυτά τα αποτελέσματα χάνουν πολύ από την ευαισθησία και την ειδικότητά τους και ότι το ποσοστό των ψευδώς θετικών ή αρνητικών αποτελεσμάτων ανεβαίνει αισθητά αν αυτά γίνουν, ενώ ο ασθενής παίρνει αντιβιοτικά. Έτσι, μεγάλης σπουδαιότητας και ειδικότητας είναι αυτές οι διαγνωστικές μέθοδοι όταν εκτελούνται επί εδάφους μη λήψης αντιβιοτικών, ενώ όταν εκτελούνται ενώ οι ασθενείς λαμβάνουν αντιβιοτικά τότε χρειάζεται μεγάλη προσοχή στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι το BAL και PSB δεν είναι ΠΑΝΑΚΕΙΑ, αλλά μπορούν να μας βοηθήσουν πάρα πολύ όταν ξέρουμε να τα ερμηνεύσουμε σωστά.

Έτσι η άρρωστή μας έκανε βρογχοκυψελιδική έκπλυση με βούρτσα κεκαλυμμένη και διαβρογχική βιοψία και οι καλλιέργειες εστάλησαν για αερόβια και αναερόβια μικρόβια, κάνοντας ποσοτικοποίηση σ' αυτά, για μύκητες, ιούς και παράσιτα. Τελικά οι καλλιέργειες ανέπτυξαν σταφυλόκοκκο χρυσίζοντα σε αποικίες  $> 10$  CFU/ml στο BAL,  $> 10$  CFU/ml στη βούρτσα (PSB) και στην διαβρογχική βιοψία ανεπτυχθη χρυσίζων σταφυλόκοκκος. Η ασθενής ετέθη σε κατάλληλη αντισταφυλοκοκκοκική αγωγή βάσει της ευαισθησίας της καλλιέργειας, αλλά απεβίωσε με εικόνα σήψης.

#### Σχόλιο σε άτομα με πνευμονία και νεοπλασία

Πολλές φορές στην κλινική πράξη αντιμετωπίζουμε ασθενείς που έχουν νεοπλασία και παρουσιάζουν πνευμονία.

Τα ερωτήματα που τίθενται από μας, σχεδόν πάντοτε, είναι τα εξής:

1. Θεωρείται κάθε άρρωστος που πάσχει από νεοπλασία ανοσοκατασταλμένος;

2. Εάν είναι ανοσοκατασταλμένος και έχει λοίμωξη, τι κάνουμε για την διαγνωστική προσέγγιση;

Απάντηση στο πρώτο ερώτημα, έχει δοθεί από πολλούς γιατρούς, οι οποίοι θεωρούν ότι σχεδόν κάθε ασθενής με καρκίνο είναι γενικά ανοσοκατασταλμένος. Ο Rosenow, όμως υποστηρίζει ότι αυτό δεν ισχύει πά-

ντα και μας αναφέρει μερικά παραδείγματα όπως, π.χ. ένας ασθενής με αθεράπευτο καρκίνο του παχέος εντέρου και διάχυτες λεμφαγγειακές ή οζώδεις σκιάσεις στον πνεύμονα, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν σχεδόν σίγουρα μεταστατική εντόπιση, δεν είναι αληθώς ανοσοκατασταλμένος, ούτε επίσης ένα λέμφωμα αθεράπευτο που βρίσκεται στα στάδια I ή IIA με πνευμονικές διηθήσεις συνοδεύεται πάντα από ανοσοκαταστολή. Επίσης, ένας ασθενής με λευχαιμία, που έχει επαρκή αριθμό πολυμορφοπύρηνων με φυσιολογικά επίπεδα γ-σφαιρίνης, είναι ελάχιστα ανοσοκατασταλμένος. Η πνευμονική διήθηση που αναπτύσσει αυτός ο ασθενής, είναι πολύ πιθανόν να είναι λευχαιμική διήθηση του πνεύμονα ή αιμορραγία ή λοίμωξη από μη καιροσκοπικούς παθογόνους μικροοργανισμούς. Αυτοί μπορεί να είναι πνευμονιόκοκκοι, σταφυλόκοκκοι *aureus*, *E. Coli* και άλλοι, οι οποίοι απαντώνται ο περιβάλλον.

Το συμπέρασμα από τα παραπάνω είναι ότι δεν πρέπει να θεωρούμε κάθε άρρωστο με νεοπλασία, ακόμα και με μεταστάσεις, ανοσοκατασταλμένο.

Μια απάντηση στο δεύτερο ερώτημα είναι πιο πολύπλοκη.

Η απλή προσέγγιση, είναι να χωρίσουμε αυτούς τους ασθενείς σε τέσσερις κατηγορίες:

α) Στους ασθενείς που δεν φαίνεται να υπάρχει έκδηλος προδιαθεσικός παράγοντας για λοίμωξη, β) Στους ασθενείς με τοπικό προδιαθεσικό παράγοντα, γ) Στους ασθενείς με ουδετεροπενία και δ) Σε εκείνους που παρουσιάζουν ανεπαρκείς αμυντικούς μηχανισμούς, αλλά χωρίς ουδετεροπενία. Βασίζόμενοι σ' αυτές τις τέσσερις υποδιαιρέσεις είναι πιο εύκολο να προσεγγίσουμε διαγνωστικά.

Στην πρώτη περίπτωση διαιρούμε τους ασθενείς σε δύο ομάδες, ανάλογα με τη διάρκεια του πυρετού, την φυσική εξέταση και τις εργαστηριακές εξετάσεις.

Αν ο ασθενής έχει πυρετό μικρής διάρκειας, πάσχει βαρέως και έχει λευκοκυττάρωση ή μια εμφανή εστία λοίμωξης, τότε πρέπει να ληφθούν καλλιέργειες και ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπισθεί εμπειρικά με αντιβιοτικά. Αν ο ασθενής έχει φυσιολογικό αριθμό λευκοκυττάρων και έχει πυρετό για μερικές εβδομάδες, η χρήση των αντιβιοτικών δεν απαιτείται άμεσα και υπάρχει πιθανότητα ο πυρετός να μην οφείλεται σε λοίμωξη, αλλά στην ύπαρξη κακοήθειας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rosenow E.C.: Diffuse pulmonary infiltrates in the immunocon premised host: Clin. in Chest Medicine: 1990: March: Vol 11: 55-60.
2. Johanson W.E., Seidenfeld J.J., et al: Bacteriologic diagnosis of nosocomial pneumonia following prolonged mechanical ventilation, Am. Rev. Resp. Dis. 1988; 137:259-264.
3. Andrews C.P., Coalson J., Smith D.J., Johanson G.W. Diagnosis of Nosocomial bacterial pneumonia in Acute, Diffuse lung injury. Chest 1981; 80:251-258.
4. Rubin R.H., Greene R.: Etiology and management of the cemmised patient with fever and pulmonary infiltrates. In Rubin Ri Hog Young L.S. (eds). Plenum Medical 1988: 131-163.
5. Chastre J. Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. Am Rev Resp. Dis. 130:924-929.

# Εμπύρετο και πλευριτική συλλογή σε ενήλικα

Μ. ΦΑΡΜΑΚΗΣ, Σ. ΓΟΥΓΟΥΛΑΚΗΣ, Κ. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ, Δ. ΖΑΡΙΦΗΣ, Ι. ΚΑΤΣΕΝΗΣ

## Ιστορικό

Πρόκειται για άνδρα ηλικίας 47 χρόνων, ιδιωτικό υπάλληλο, καπνιστή, πότη μεγάλων ποσοτήτων αλκοολούχων ποτών.

Το ατομικό και κληρονομικό ιστορικό είναι ελεύθερο.

Παρούσα νόσος: Ο ασθενής παρουσίασε άλγος δεξιού υποχονδρίου αμβληχράς έναρξης, με αντανάκλαση στην δεξιά ωμοπλάτη, μη πλευριτικού τύπου και με σταδιακά αυξανόμενη ένταση. αντικειμενική εξέταση και η ακτινογραφία θώρακος (F/P) που έγινε ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Τρεις μέρες μετά ο ασθενής εισήχθη σε νοσοκομείο επειδή παρουσίασε πυρετό (38,5° C) και επιδείνωση των προηγούμενων συμπτωμάτων.

## Φυσική εξέταση

Η αντικειμενική εξέταση έδειξε: ασθενής σε καλή γενική κατάσταση με αρτηριακή πίεση 140/85 mmHG, σφύξεις 100/min, αναπνοές 20/min. Εκ του αναπνευστικού συστήματος μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος, αμβλύτης και μείωση του ήχου απηχησεως φωνής του δεξιού κάτω πνευμονικού πεδίου οπισθίως. Δεν είχε πληκτροδακτυλία, περιφερικούς λεμφαδένες. Από τα άλλα συστήματα δεν είχε τίποτε παθολογικό.

## Ακτινογραφία θώρακος

Η ακτινογραφία θώρακος (F/P) που έγινε την ημέρα εισαγωγής του ασθενούς έδειξε εικόνα πλευροδιαφραγματικής συλλογής δεξιά (εικόνα 1, 2).

## Εργαστηριακός έλεγχος

Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε: Γεν. αίματος: Ht 44,8%, Hb 14 gr%. Γεν. ούρων: κ.φ. Ουρία αίματος 35 mg%. Σάκχαρο 125 mg%, K<sup>+</sup> 4,4 meq/L και Na<sup>+</sup> 134 meq/L. SGOT 50, SGPT 24, Αμυλάση ορού 75

U/L, γGT 21 μg/L, LDH ορού μg/L, Λευκώματα ορού 60 gr/L, αλκαλική φωσφατάση 7 μ KA, χολερυθρίνη 0,43 gr%, Χρ. Προθρομβίνης 11/14,1 sec (43,6%), Mantoux 2 μ, PPD RT 23: αρνητική. HIV και καλλαγονικός κύκλος: αρνητικά.

Η εξέταση του πλευριτικού υγρού έδειξε: όψη θολή, Λεύκωμα 45 gr/L, κύτταρα 15.700 κκx (90% Πολυμορφοπύρηνα), LDH 270 μg/L, σάκχαρο <5 mg%, pH 7.20, απλή εξέταση για β-Koch: αρνητική, χρώση κατά Gram: αρνητική, Καλλιέργεια για αερόβια και αναερόβια μικρόβια: αναμένεται. Κυτταρολογική: αρνητική.

Υπολογιστική τομογραφία θώρακος: Μεγάλη πλευροδιαφραγματική συλλογή δεξιά που παρουσιάζει εγκύστωση (εικόνα 3).

## Διαφορετική διάγνωση

1. Παραπνευμονική συλλογή από:

α. Αναερόβια: υπέρ της διάγνωσης είναι η υποξεία έναρξη, το ιστορικό αλκοολισμού.

β. Αερόβια: πνευμονιόκοκκος, σταφυλόκοκκος, στρεπτόκοκκος πυογόνος, κολοβακτηρίδιο, αιμόφιλος της γρίπης, ψευδομονάδα.

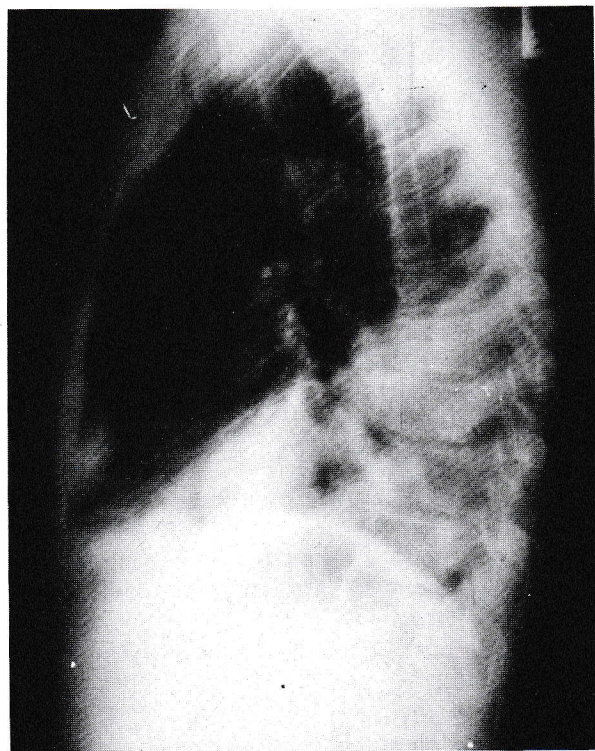
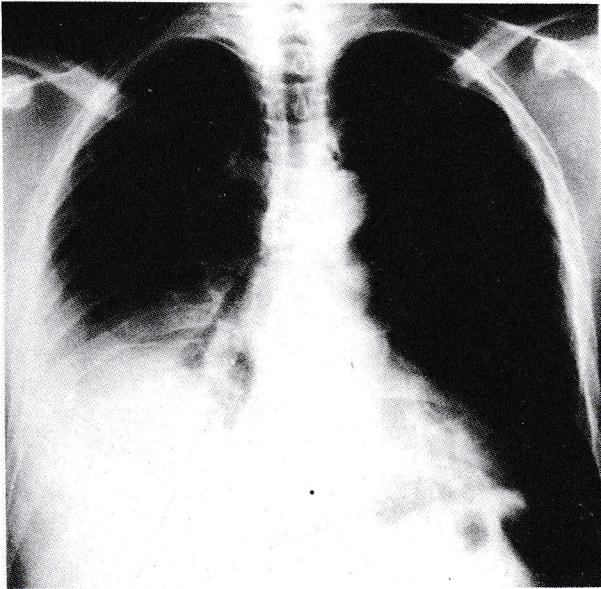
2. Ρευματοειδής αρθρίτις: κατά είναι η μη ύπαρξη ιστορικού από τον ασθενή.

3. Οξεία παγκρεατίτις: κατά η έλλειψη συμβατού ιστορικού, πυρετός.

4. Φυματίωση: κατά της διάγνωσης, η αρνητική δερμοαντίδραση Mantoux και το χαμηλό σάκχαρο του πλευριτικού υγρού.

## Προτεινόμενοι διαγνωστικοί χειρισμοί

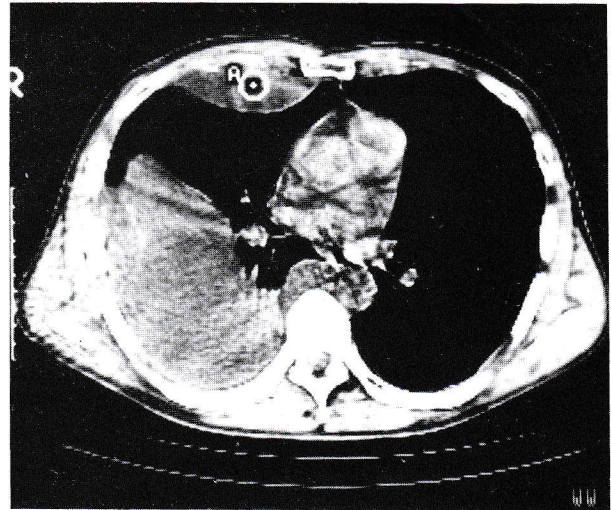
1. Gram χρώση πλευριτικού υγρού. 2. Καλλιέργεια για αερόβια και αναερόβια μικρόβια. 3. Απλή και καλλιέργεια πλευριτικού υγρού για β. Koch. 4. Αμυλάση αίματος και πλευριτικού υγρού. 5. Ρευματολογικός έλεγχος.



Εικόνα 1, 2: Η ακτινογραφία θώρακος (F/P) της εισαγωγής του ασθενούς έδειξε εικόνα πλευροδιαφραγματικής συλλογής δεξιά.

### Τελική διάγνωση

Από την καλλιέργεια του πλευριτικού υγρού απομονώθηκε αναερόβιος στρεπτόκοκκος.



Εικόνα 3: Υπολογιστική τομογραφία θώρακος. Εικόνα πλευροδιαφραγματικής συλλογής δεξιά που παρουσιάζει εγκύστωση.

### Θεραπεία και πορεία

Την πρώτη ημέρα της εισαγωγής του ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με κρυσταλική πενικιλίνη 4 εκατομμύρια μον./4 ώρες και αμικασίνη 500 mg/12 ώρες. Την δεύτερη μέρα της εισαγωγής τοποθετήθηκε σωλήνας κλειστής παροχέτευσης που παροχέτευσε συνολικά 2 λίτρα πλευριτικού υγρού. Ο ασθενής έμεινε απύρετος την 5η μέρα από την εισαγωγή του στο νοσοκομείο και την έβδομη ημέρα αφαιρέθηκε ο σωλήνας κλειστής παροχέτευσης. Η ακτινογραφία θώρακος που έγινε μετά την αφαίρεση του σωλήνα έδειξε εικόνα εγκυστωμένης πλευριτικής συλλογής σαφώς μικρότερη σε σχέση με την ακτινογραφία θώρακος εισαγωγής (εικόνα 4, 5).

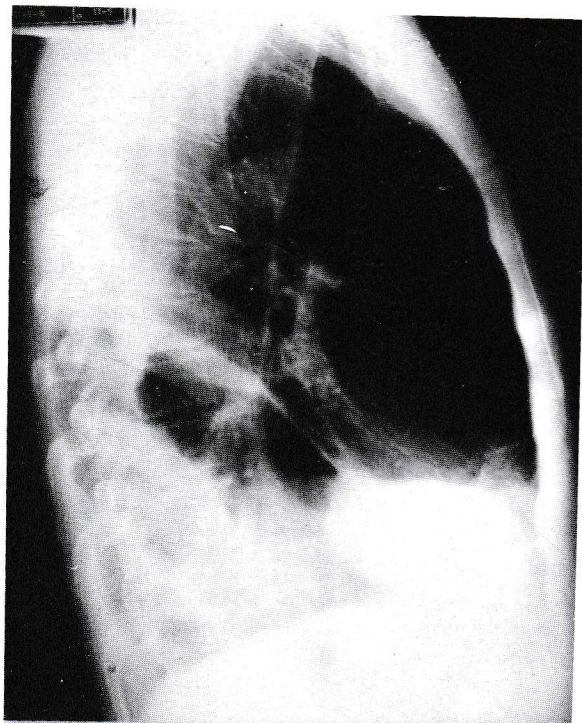
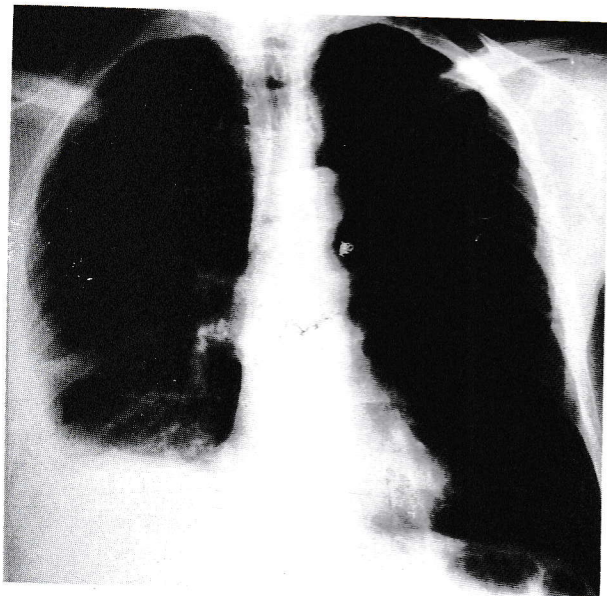
Ο ασθενής ήταν σε καλή γενική κατάσταση και η αντικειμενική εξέταση έδειξε βελτίωση των ευρημάτων. Από τον εργαστηριακό έλεγχο: Ht 39%, Hb 13.2 gr%, Λευκά 17.300 κκx (89% Πολυμορφοπύρρηνα με τοξική κοκκίωση), ουρία αίματος 20 mg%, γενική ούρων κφ.

Η θεραπεία έγινε για 15 μέρες συνολικά στο νοσοκομείο και συνεχίσθηκε με από του στόματος αγωγή στο σπίτι.

### Συζήτηση

Η εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή με πολυμορφοπυρρηνικό τύπο πλευριτικού υγρού και αίματος και το χαμηλό σάκχαρο πλευριτικού υγρού στον ασθενή που παρουσιάζεται είναι ενδείξεις παραπνευμονικής συλλογής.

Παραπνευμονική είναι κάθε υπεζωκοτική συλλογή που συνοδεύει βακτηριδιακή πνευμονία, απόστημα πνεύμονος ή βρογχεκτασία. Η ύπαρξη πύου στην υπεζωκοτική κοιλότητα είναι χαρακτηριστικό εμπύηματος.



Εικόνα 4, 5: Η ακτινογραφία θώρακος (F/P) 9 μέρες από την εισαγωγή του ασθενούς. Έδειξε σαφή βελτίωση της πλευρο-διαφραγματικής συλλογής δεξιά.

Ο Light χρησιμοποιεί τους όρους εμπύημα για την παραπνευμονική συλλογή με θετική καλλιέργεια για βακτηρίδια και επιπλεγμένη για τη συλλογή που δεν λύεται χωρίς διασωλήνωση της υπεζωκοτικής κοιλότητας<sup>1</sup>.

Πριν την ευρεία χρήση των αντιβιοτικών ο πνευμο-

νόκοκκος και οι αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι ήταν υπεύθυνοι για τα περισσότερα εμπύματα. Η συχνότερη αιτία μεταξύ 1955-1965 ήταν ο σταφυλόκοκκος και τα τελευταία χρόνια οι αναερόβιοι μικροοργανισμοί. Σε μια πρόσφατη σειρά 83 ασθενών με θετική καλλιέργεια πλευριτικού υγρού, 35% είχαν μόνο αναερόβιους οργανισμούς, 41% είχαν αναερόβιους και αερόβιους οργανισμούς ενώ μόνο 24% είχαν μόνο αερόβιους οργανισμούς<sup>2</sup>.

Αλκοολισμός, επεισόδιο απωλείας συνειδήσεως, εισρόφησης, πρόδρομα συμπτώματα για περισσότερες από 10 ημέρες είναι χαρακτηριστικά λοίμωξης από αναερόβια. Σε όλους σχεδόν τους ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή βρέθηκαν αναερόβιοι μικροοργανισμοί. Ο πνευμονιόκοκκος είναι συχνό αίτιο παραπνευμονικής συλλογής ιδιαίτερα σε ασθενείς με πνευμονία που δεν έλαβαν τις πρώτες 48 ώρες αντιβίωση<sup>3</sup>. Ο σταφυλόκοκκος είναι το συχνότερο αίτιο εμπύματος στα παιδιά. Το 40% των ενηλίκων με σταφυλοκοκκική πνευμονία είχαν παραπνευμονική συλλογή. Η πνευμονία από πυογόνο στρεπτόκοκκο μολονότι είναι ασυνήθης συνοδεύεται από παραπνευμονική συλλογή σε όλους σχεδόν τους ασθενείς. Ο ένας στους τρεις από αυτούς είχαν θετική καλλιέργεια πλευριτικού υγρού. Παραπνευμονική συλλογή από Gram αρνητικά βακτηρίδια είναι πολύ σπάνια σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς.

Οι βασικοί θεραπευτικοί χειρισμοί που επιβάλλονται για την αντιμετώπιση του εμπύματος είναι η παροχέτευση και η χορήγηση αντιβιοτικών. Σκοπός της έγκαιρης διασωλήνωσης είναι η πρόληψη των συμφύσεων και η παροχέτευση της κλειστής εμπυηματικής κοιλότητας όταν τα αντιβιοτικά δεν έχουν αποτελεσματική δράση. Τα κριτήρια για να γίνει κλειστή παροχέτευση πλευριτικής συλλογής είναι: 1) pH<7, 2) σάκχαρο <40 mg/dL, 3) ανεύρεση μικροοργανισμού στο πλευριτικό υγρό<sup>1</sup>.

Συγχρόνως με την κλειστή παροχέτευση, όπως αναφέρθηκε, γίνεται χορήγηση αντιβιοτικών. Θεραπεία εκλογής θεωρείται ο συνδυασμός κρυσταλικής πενικιλίνης σε μεγάλες δόσεις και αμινογλυκοσίδης επειδή η συνύπαρξης Gram<sup>+</sup>, Gram<sup>-</sup> και αναερόβιων μικροβίων είναι πολύ πιθανή στην δημιουργία εμπύματος<sup>1</sup>.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Light R.W.: Parapneumonic effusions and empyema. Clinics in Chest Medicine, 6(1):55-61.
2. Bartlett J.C., Gorbach S.L.: Bacteriology of empyema. Lancet, 1:338-340, 1974.
3. Taryle D.A., Potts D.E., Sahn S.A.: The incidence and clinical correlates of parapneumonic effusions in pneumococcal pneumonia. Chest, 74:17-173, 1978.

# Ενδιαφέρουσα περίπτωση ενδοπνευμονικού απολύματος

Χ. ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ, Γ. ΚΡΙΜΠΕΝΗ, Ν. ΘΑΛΑΣΣΙΝΟΣ, Δ. ΜΠΟΦΟΣ, Μ. ΖΩΙΤΟΠΟΥΛΟΣ,  
Β. ΚΟΤΣΟΒΟΥΛΟΥ

## Περιγραφή ασθενούς

Ασθενής γυναίκα 20 ετών, άγαμη, καπνίστρια 40 τσιγάρων την ημέρα από ηλικίας δώδεκα ετών. Προσήλθε στο Ν.Ν.Θ.Α., επειδή από δεκαήμερου παρουσίαζε βήχα ξηρό, δύσπνοια στην κόπωση και από διημέρου άλγος στο δεξιό ημιθώρακιο και πυρετό 38,5<sup>0</sup> C. Στο ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται μόνο σκωληκοειδεκτομή σε ηλικία δώδεκα ετών.

Από την κλινική εξέταση του αναπνευστικού συστήματος βρέθηκαν: αμβλύτητα στη δεξιά βάση, μείωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος, μείωση φωνητικών δονήσεων και αραιοί μη μουσικοί ρόγχοι στην ίδια περιοχή. Λοιπά συστήματα χωρίς παθολογικά ευρήματα. Ο λεπτομερής εργαστηριακός έλεγχος ήταν φυσιολογικός, η φυματινοαντίδραση Mantoux ήταν αρνητική. Οι εξετάσεις πτυέλων για B-koch και οι κυτταρολογικές εξετάσεις ήταν κατ' επανάληψη αρνητικές.

Η ακτινογραφία θώρακος έδειξε σκίαση δεξιού μέσου και κάτω πνευμονικού πεδίου και εντός αυτής κοιλοτική εξεργασία με λεπτό τοίχωμα και υδραερικό επίπεδο διαμέτρου 3 εκ. περίπου (Εικόνα 1). Την τρίτη ημέρα από την εισαγωγή της η ασθενής ήταν απύρετη σε καλή γενική κατάσταση, ενώ παρέμεναν τα ευρήματα από την ακτινογραφία θώρακα. Ο ακτινοσκοπικός έλεγχος του διαφράγματος και η διάβαση του λεπτού και παχέος εντέρου απέκλεισαν την διαφραγματοκήλη. Την πέμπτη ημέρα έγινε αξονική τομογραφία θώρακα στην οποία επιβεβαιώθηκε η σκίαση στο δεξιό κάτω λοβό με την ύπαρξη υδραερικού επιπέδου (Εικόνα 2). Η ασθενής στην πορεία βρογχοσκοπήθηκε και βρέθηκε ήπια ερυθρότητα και οίδημα του βλεννογόνου του οπισθίου του δεξιού κάτω λοβού με ανοικτά στόμια μέχρι των υποτμηματικών. Οι βρογχικές εκκρίσεις ήταν αρνητικές για B-koch ή κακοήθη εξεργασία.

Ακολούθησε βρογχογραφία στην οποία δεν παρατηρήθηκε σκιαγράφηση του περιφερικού βρογχικού δένδρου δεξιά, ενώ σκιαγραφήθηκαν κυστικές αλλοιώσεις στον κορυφαίο και τον οπίσθιο βασικό του δεξιού κάτω λοβού.

Με την πιθανή διάγνωση του απολύματος και για επιβεβαίωση της διάγνωσης, έγινε αγγειογραφία θωρακικής αορτής. Η εξέταση έδειξε εικόνα συμβατή με εξωλοβιακό πνευμονικό απόλυμα με αιμάτωση από τις κατώτερες μεσοπλεύριες και τη δεξιά φρενική αρτηρία.

Κατά την θωρακοτομή που ακολούθησε, αποφασίστηκε και εκτελέστηκε δεξιά κάτω λοβεκτομή.

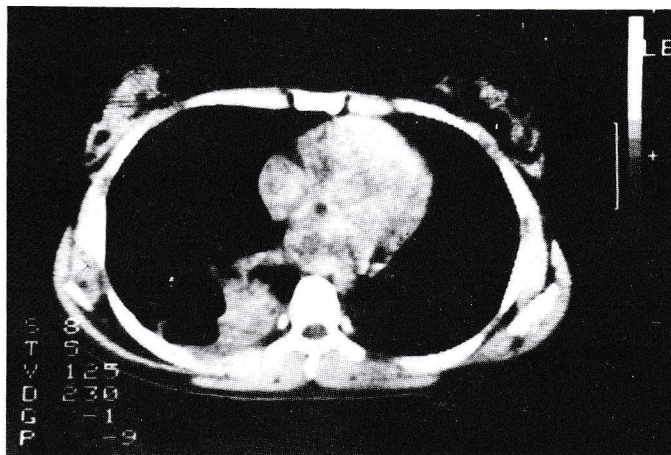
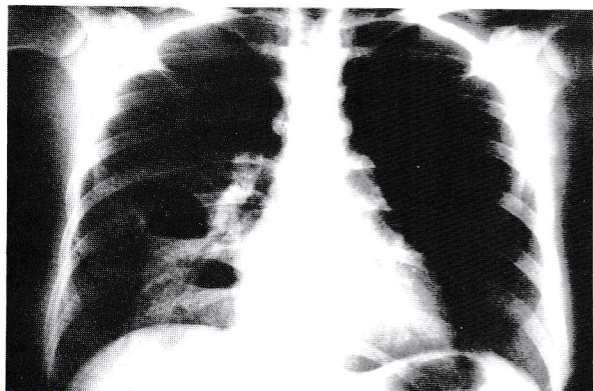
Το χειρουργικό παρασκεύασμα παρουσίαζε συρρέοντες κυστικούς σχηματισμούς με διάμετρο 2,5 εκ. πληρούμενους από παχύρρευστο υποκίτρινης χροιάς υλικό. Το λοιπό πνευμονικό παρέγχυμα αλλού ήταν ατελεκτασικό και αλλού εμφυσηματικό. Η ιστολογική εξέταση έδειξε πολυκυστική εστιακή αλλοίωση πνευμονικού παρεγχύματος συμβατή με απολυματικό πνεύμονα. Επίσης στοιχεία επιφλεγμονής των κοιλοτήτων και αλλοιώσεις αποφρακτικής βρογχιολίτιδας κατά το λοιπό παρέγχυμα.

## Συζήτηση

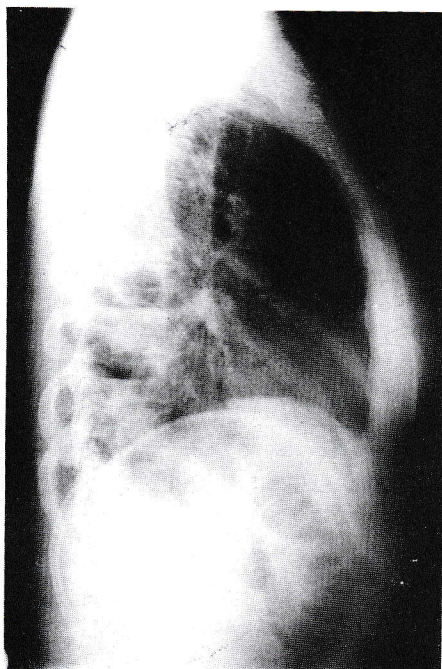
Το πνευμονικό απόλυμα είναι σπάνια συγγενής ανωμαλία, χαρακτηριζόμενη από περιοχή εμβρυικού πνευμονικού ιστού που αιματώνεται από ανωμάλως εκφυομένη αρτηρία της συστηματικής κυκλοφορίας. Η πρώτη σύγχρονη κλινική περιγραφή έγινε από τον Mc Cotler (1910). Ο Pryce (1946) χρησιμοποίησε για πρώτη φορά τους όρους εξωπνευμονικό και ενδοπνευμονικό απόλυμα. Η πρώτη παρατήρηση για την ανώμαλη αγγείωση έγινε το 1940, από τους θωρακοχειρουργούς Harris και Lewis, όπου μια εκτομή πνεύμονα απέβη θανατηφόρος λόγω ανώμαλης αγγείωσης του πνεύμονα<sup>1</sup>.

2η Πνευμονολογική κλινική Ν.Ν.Θ.Α.

Α\* Θωρακοχειρουργική κλινική Ν.Ν.Θ.Α.



Εικόνα 2: Αξονική Τομογραφία Θώρακος της ίδιας περίπτωσης.



Εικόνα 1: Οπισθοπρόσθια και πλάγια ακτινογραφία της ασθενούς όπου διακρίνονται πολλαπλοί κυστικοί σχηματισμοί στο δεξιό κάτω λοβό.

Υπάρχουν δύο τύποι απολύματος το εξωπνευμονικό και ενδοπνευμονικό, οι οποίοι δεν σχετίζονται εμβρυολογικά και σπάνια απαντούν συγχρόνως. Το εξωπνευμονικό απόλυμα είναι ένα τμήμα πνευμονικού ιστού που περικλείεται μέσα σε δικό του υπεζωκότα και δεν έχει βρογχική επικοινωνία. Εμφανίζεται συχνότερα στους άνδρες (4/1). Η εντόπιση στο δεξιό πνεύμονα είναι δύο φορές συχνότερη απ' ότι στον αριστερό. Σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των περιπτώσεων συνυπάρχουν και άλλες συγγενείς ανωμαλίες.

Διαγιγνώσκεται συνήθως στην νεογνική ηλικία λόγω συνυπάρξεως διαφραγματοκήλης και αναπνευστικής

δυσχέρειας. Η αρτηριακή του αιμάτωση γίνεται συνήθως από την κοιλιακή αορτή ή ένα κλάδο της. Η δε φλεβική παροχέτευση γίνεται μέσω του συστηματικού φλεβικού δικτύου (κάτω κοίλης ή συστήματος αζύγου ή ημιαζύγου).

Ακτινολογικά εμφανίζει την εικόνα ενδοθωρακικής ομοιογενούς σκίασης. Η πιθανότητα επιμόλυνσης είναι πολύ μικρότερη σε σχέση με το ενδοπνευμονικό, επειδή έχει δικό του υπεζωκότα<sup>1-4</sup>.

Το ενδοπνευμονικό απόλυμα είναι ένα μη λειτουργικό τμήμα πνευμονικού ιστού που περικλείεται από τον σπλαχνικό υπεζωκότα ενός πνευμονικού λοβού. Παρατηρείται πιο συχνά από το εξωπνευμονικό και με την ίδια αναλογία και στα δύο φύλα. Στα 2/3 των περιπτώσεων εντοπίζεται στο μέσο και οπίσθιο βασικό τμήμα του αριστερού κάτω λοβού, ενώ στο 1/3 των περιπτώσεων βρίσκεται στην ίδια ανατομική περιοχή του δεξιού κάτω λοβού, όπως και στην δική μας περίπτωση. Σπάνια απαντάται στους άνω λοβούς και τότε συνυπάρχουν συνήθως συγγενείς καρδιοπάθειες. Αντίθετα με το εξωπνευμονικό απόλυμα, το ενδοπνευμονικό συνήθως δεν συνοδεύεται από άλλες συγγενείς ανωμαλίες. Σε λίγες περιπτώσεις έχει αναφερθεί επικοινωνία με τον οισοφάγο<sup>3-5</sup>. Δεν έχει επικοινωνία με το βρογχικό δένδρο, μπορεί όμως να αποκτήσει μετά από λοίμωξη. Η αρτηριακή του αιμάτωση γίνεται από την αορτή ή ένα κλάδο της, πιο συχνά την κατιούσα θωρακική, αλλά και από την κοιλιακή, τα μεσοπλευρία αγγεία ή το αορτικό τόξο. Υπάρχουν περιπτώσεις με πολλαπλή αγγείωση, όπως και η δική μας. Στη βιβλιογραφία όμως δε βρήκαμε άλλη περίπτωση με παρόμοια αιμάτωση, ιδιαίτερα από τη φρενική αρτηρία. Η φλεβική παροχέτευση του ενδοπνευμονικού απολύματος γίνεται μέσω την πνευμονικών φλεβών (ανατομικό βραχυκύκλωμα-Shunt)<sup>4</sup>.

Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί μέχρι την εφηβεία ή την αρχή της ενηλικίωσής τους. Το

ενδοπνευμονικό απόλυμα είναι αιτία επανειλημμένων πνευμονικών λοιμώξεων. Αναφέρονται περιπτώσεις πολλών ασθενών που παρατηρήθηκε βελτίωση της κλινικής εικόνας, επειδή έλαβαν διάφορα αντιβιοτικά, με αποτέλεσμα να καθυστερήσει η διάγνωση για 1—1 1/2 χρόνο<sup>6</sup>.

Η ακτινογραφία θώρακος είναι παθολογική σ' όλες τις περιπτώσεις. Όταν δεν υπάρχει επικοινωνία με το βρογχικό δένδρο, ακτινολογικά παρατηρείται ομοιογενής σκίαση στο οπίσθιο και πλάγιο τμήμα των κάτω λοβών, συχνότερα αριστερά. Όταν δημιουργηθεί επικοινωνία με το βρογχικό δένδρο, ακτινολογικά παρατηρείται μεγάλη και μονήρης κυστική αλλοίωση ή συχνότερα πολλαπλές κύστες με ή χωρίς υδραερικά επίπεδα. Το μέγεθος των κύστεων μπορεί να μεταβάλλεται. Παρόμοια και στην δική μας περίπτωση υπήρχαν πολλαπλές κυστικές αλλοιώσεις και συνεχής μεταβολή της ακτινολογικής εικόνας. Η βρογχογραφία κρίνεται απαραίτητη για τη διάγνωση και είναι σχεδόν πάντα παθολογική. Το σκιαγραφικό υλικό δεν εισέρχεται στην περιοχή του απολύματος και οι σκιαγραφούμενοι βρόγχοι σχηματίζουν μια δαντέλλα γύρω απ' αυτήν, σημείο παθολογικό του απολύματος. Η βρογχοσκόπηση είναι βοηθητική στο να αποκλεισθούν άλλες διαγνώσεις. Επίσης χρήσιμη είναι και η εκτέλεση αξονικής τομογραφίας, χωρίς όμως να μπορεί να βάλει τη σφραγίδα της διάγνωσης<sup>6</sup>.

Η αρτηριογραφία επιβεβαιώνει τη διάγνωση και είναι απαραίτητη εξέταση προεγχειρητικά για τη διερεύνηση της αγγείωσης με σκοπό την αποφυγή αιμορραγίας κατά την εγχείρηση. Πρόσφατα συνιστάται και η χρήση υπερήχων και μαγνητικής τομογραφίας με τη διάγνωση και την ανάδειξη της έκτοπης αγγείωσης. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται περιπτώσεις με αυξημένες τιμές CEA και CA 19-9 σε ασθενείς με ενδοπνευμονικό απόλυμα. Μετά την εγχείρηση οι τιμές των ενζύμων επανέρχονται στο φυσιολογικό. Θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική αφαίρεση<sup>7-12</sup>.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gibbon's: Surgery of the chest. Saunders company 1983, p. 684-688.
2. Thilenius O.G., Ruschaupt D.G., Replogle R.L., Bharatis S., Herman T., Arcilla R.A.: Spectrum of pulmonary sequestration: association with anomalous pulmonary venous drainage in infants. *Pediatr. Cardiol* 1983, 4:97-103.
3. Hruban R.H., Shumway S.J., Orel S.B., Duplez J.S., Baker R.R., Hutchins G.M.: Congenital bronchopulmonary foregut malformations. Intralobar and extralobar pulmonary sequestrations Communicating with the foregut. *Am J Clin Pathol* 1989, 91:403-9.
4. Fraster and Pare.: *Diagnosis of Diseases of the chest.* W.B. Saunders Company 1970, p. 577-581.
5. Hoeffler J.G., Bernard C.: Pulmonary sequestration of the upper lobe in children. *Radiology* 1986, 160:513-4.
6. Gustafson R.A., Murray G.F., Warden H.E., Hill R.C., Rozar G.E.: Intralobar sequestration A missed diagnosis. *Ann Thorac Surg* 1989, 47:841-7.
7. Iritraken A.: Pulmonary sequestration: ultrasonographic visualization of feeding artery. *J Med Assoc Thai*, 1989, 72:465-8.
8. West M.S., Donaldson J.J., Shkolnik A.: Pulmonary sequestration. Diagnosis by ultrasound. *J Ultrasound Med* 1989, 8:125-9.
9. Pessar M.L., Soulen R.L., Kan J.S., Kadir S., Zerhouh E.A.: MRI demonstration of Pulmonary sequestration. *Pediatr Radiol* 1989, 18:229-31.
10. Oliphant L., Mcfadden R.G., Carr T.J., Mackenzie D.A.: Magnetic resonance imaging to diagnose intralobar Pulmonary sequestration. *Chest* 1987, 91:502-2.
11. Uyama T., Monden Y., Sumitomo M., Miura K., Kimura S.: CEA and CA 19-9 benign Pulmonary or mediastinal Cystic lesions. *J Surg Oncol* 1989, 41:103-8.
12. Uyama T., Monden Y., Harado K., Tsuzuki H., Hashio-ka K., Nobuhara K., Kimura S., Taniki T.: A case of intralobar Pulmonary sequestration with calcification and elevated serum values of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9. *J Thorac Imaging*, 1989, 4:74-6.



## Ελληνική Βρογχολογική Εταιρεία

### ΕΠΙΤΥΧΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΔΙΑΓΩΝΙΣΜΟΥ «ΕΡΡΙΚΟΣ ΚΑΤΣΑΡΑΣ 1992»

Αργυρακόπουλος Π.	ΝΝΘΑ	ASTRA
Βαρδουλάκης Θ.	ΣΝΙ	ASTRA
Βλαχογιώργος Γ.	ΝΝΘΑ	ASTRA
Δημητριάδης Ι.	ΝΝΘΑ	BOEHRINGER
Δημητριάδου Μ.	ΣΝΙ	BOEHRINGER
Διγαλάκης Γ.	ΝΝΘΑ	BOEHRINGER
Ζαχαριάδης Ε.	ΣΝΙ	FISONS / REMEK
Θεοχάρη Χ.	ΝΝΘΑ	FISONS / REMEK
Καραγιαννίδης Ν.	ΣΝΙ	GLAXO
Λουκίδης Σ.	ΝΝΘΑ	GLAXO
Μαουρουδής Π.	ΝΝΘΑ	GLAXO
Παλαμίδας Φ.	ΣΝΙ	LAVIPHARM
Πανάγου Π.	401 ΓΣΝΑ	LAVIPHARM
Παπαϊωάννου Π.	ΝΝΘΑ	LAVIPHARM
Πρεκατές Θ.	ΣΝΙ	ROUSSEL
Σακελαρόπουλος Μ.	ΝΝΘΑ	ROUSSEL
Τσαλδάρη Γ.	ΝΝΘΑ	ROUSSEL

Οι φαρμακευτικές εταιρείες που καλύπτουν τα έξοδα για το ετήσιο συνέδριο της Ευρωπαϊκής Εταιρείας του Αναπνευστικού στη Βιέννη, φαίνονται στην τελευταία στήλη. Τις ευχαριστούμε.

**ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**Β΄ ΠΕΡΙΟΔΟΣ**

**ΜΕΤΣΟΒΟ - ΑΡΓΥΡΟΚΑΣΤΡΟ - ΑΓ. ΣΑΡΑΝΤΑ  
8-11 Οκτωβρίου 1992**

**Συμμετέχουν:**

- Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία
- Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Πνευμονοπαθειών και Επαγγελματικών Παθήσεων Θώρακος
- Ελληνική Βρογχολογική Εταιρεία
- Ελληνική Εταιρεία κατά της Φυματίωσης και των Νοσημάτων του Αναπνευστικού Συστήματος
- Ελληνική Αντικαπνιστική Εταιρεία

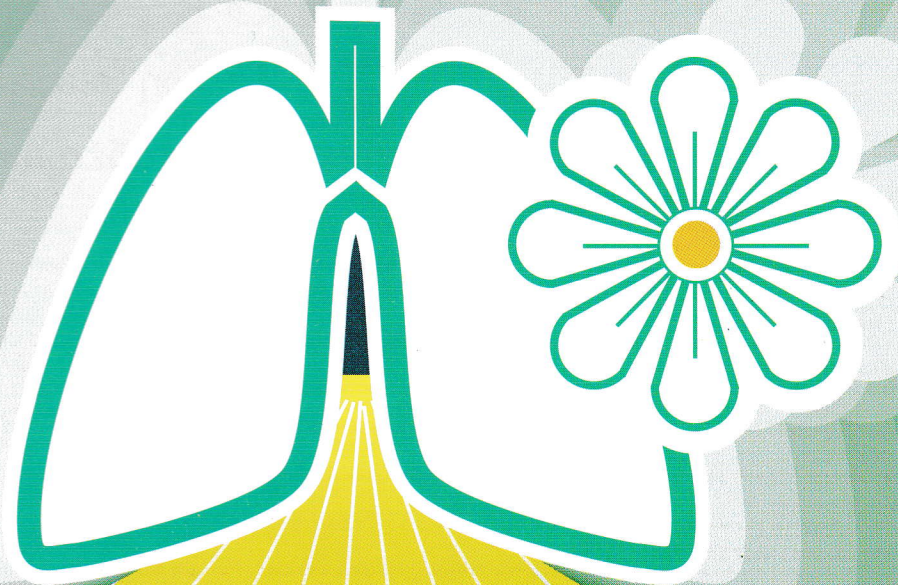
**Κύρια Θέματα:**

- Πνεύμων και Περιβάλλον
- Εξελίξεις στη Διάγνωση και Θεραπεία Νοσημάτων του Αναπνευστικού

Αναλυτικό Πρόγραμμα θα σας ταχυδρομηθεί στις αρχές Σεπτεμβρίου 1992

Πληροφορίες: Τηλ.: 0651-99.614

Fax: 0651-92944



Μια ΝΕΑ ΕΠΟΧΗ  
στην αντιασθματική αχωχή  
αρχίζει

**Serevent<sup>®</sup>**

Σαλμετερόλη / GLAXO

**2 φορές την ημέρα  
Inhaler - Rotadisks**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Μακροχρόνια τακτική θεραπεία αναστρέψιμων αποφράξεων των αεριοφόρων οδών από άσθμα (συμπεριλαμβανομένου του νυκτερινού άσθματος και αυτού που προκαλείται από άσκηση), χρόνια βρογχίτιδα και εμφύσημα. **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Υπερπαισιότητα σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του ιδιοσκευάσματος. **ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ:** Το Salmeterol χορηγείται με πρόσοχη σε ασθενείς με θυρεοειδίωση. **ΑΝΕΠΙΟΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Σηπία έχει αναφερθεί τρόμος. Αυτός τείνει να είναι παροδικός, εξαρτάται από το δόσολογικό σχήμα και μειώνεται με τη συνέχιση της θεραπείας. Στις κλινικές μελέτες σπάνια επίσης αναφέρθηκαν κεφαλαλγία και υποκεμενικό αίσθημα προκάρδιων παλμών αλλά η συχνότητα εμφάνισως δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από το placebo. Όπως και με άλλες θεραπείες με εισπνοές, θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη η πιθανότητα εμφάνισης παραδόξου βρογχόσπασμου. Αν τούτο συμβεί θα πρέπει να διακοπεί αμέσως η χρήση του σκευάσματος και να δοθεί εναλλακτική θεραπεία. **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ:** Inhaler 25 mcg δοσμετρική συσκευή εισπνοών 60 δόσεων, Rotadisks 50 mcg κουτί 5 δισκων x 4 blisters

**Glaxo** α.ε.θ.ε.

Λιωνίας 226, 111 44 Αθήνα  
Μεγ. Αλεξάνδρου 21, 546 40 Θεσσαλονίκη  
Φιλοποίμενος 11, 262 21 Πάτρα

**NEO**

# Bronchogeril®

**Άνυδρη Θεοφυλλίνη 200 mg****30 κάψουλες ελεγχόμενης αποδέσμευσης  
χορηγείται ανα 12 ωρο****BRONCHOGERIL****THEOPHYLLINE ANHYDROUS****ΣΥΝΘΕΣΗ:**

Κάθε κάψουλα ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει: Theophylline anhydrous ..... 200 mg.

**ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:**

Η θεοφυλλίνη απορροφάται πλήρως μετά την από του στόματος χορήγηση σε υγιείς ενήλικες. Το 50-60% αυτής συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα κυμαίνονται γενικά μεταξύ 7-15 mg/lit. Συγκεντρώσεις μεγαλύτερες των 20 mg/lit, συνήθως προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η θεοφυλλίνη μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ (90%).

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:**

Βρογχικό άσθμα, οξύ πνευμονικό οίδημα, χρόνια πνευμονοπάθεια όταν ο βρογχόσπασμος είναι αναστρέψιμος.

**ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:**

Υπερβαιαισθησία στο φάρμακο.

**ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:**

Γαστρεντερικό (ναυτία, έμετοι, ανορεξία, επιγαστρικό βάρος). Καρδιακές αρρυθμίες (ταχυαρρυθμία, βραδυαρρυθμία).

**ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ:**

Ερυθρομυκίνη και σιμετιδίνη αυξάνουν τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στο αίμα μέχρι και τοξικότητας. Το εμβόλιο της γρίπης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στο αίμα. Προπρανολόλη (μείωση δραστηριότητας προπρανολόλης - μείωση βρογχοδιασταλτικής δράσης θεοφυλλίνης). Η θεοφυλλίνη ενισχύει τη διουρητική δράση των θειοζιδικών διουρητικών και της φουροσεμίδης. Η φαινοβαρβιτάλη αυξάνει το μεταβολισμό της θεοφυλλίνης διότι προκαλεί ενζυμική επαγωγή. Ο συνδυασμός θεοφυλλίνης με συμπαθομιμητικά φάρμακα (κυρίως εφεδρίνη) μπορεί να προκαλέσει διέγερση από το ΚΝΣ ειδικότερα στα παιδιά. Συγχρηρήγηση με κινολόνες αυξάνει τα επίπεδα της στο αίμα.

**ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ:**

Σε αρρώστους με στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, υπέρταση, υπερθυρεοειδισμό, πεπτικό έλκος. Επίσης σκόπιμος είναι ο καθορισμός των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα κυρίως σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χορήγησης. Προσοχή στη χορήγηση με συμπαθομιμητικά φάρμακα. Επίσης για τις μορφές βραδείας αποδέσμευσης είναι σκόπιμος ο έλεγχος της πυκνότητας θεοφυλλίνης στο αίμα, ιδίως όταν χρησιμοποιείται από συγκεκριμένο ασθενή και επιπλέον όταν είναι απαραίτητη η προσθήκη και άλλων φαρμάκων, τα οποία επηρεάζουν τον μεταβολισμό της θεοφυλλίνης.

**ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ:**

Καπνιστές χρειάζονται 50-100% αύξηση της δοσολογίας.

**ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΓΑΛΟΥΧΙΑ:**

Σε θηλάζουσες γυναίκες το φάρμακο εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και μπορεί να προκαλέσει ευερεθιστότητα στο βρέφος.

**ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΡΗΣΗΣ:**

Οι κάψουλες BRONCHOGERIL πρέπει να χορηγούνται 2 φορές την ημέρα. Η δοσολογία πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή.

**ΑΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΕΣ:**

Καμιά.

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΟΔΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΥ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ:**

Καμιά.

**ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ - ΜΕΤΡΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ:**

A. Εάν έχει αποδειχθεί υπερβολική δόση και δεν υπάρχει παροξυσμός: 1) Προκαλέστε εμετό. 2) Χορηγήστε ένα καθαρτικό (αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στη λήψη σκευάσματος βραδείας αποδέσμευσης). 3) Χορηγήστε ενεργό άνθρακα. B. Εάν υπάρχει παροξυσμός: 1) Χορηγήστε οξυγόνο. 2) Αντιμετωπίστε τον παροξυσμό με ενδοφλέβια χορήγηση DIAZERPAM 0,1 έως 0,3 mg/kg σε συνολική δόση μέχρι 10 mg. 3) Ελέγξτε σφυγμούς, παλμούς καρδιάς, διατηρήστε την πίεση του αίματος και το ισοζύγιο του ύδατος. Γ. Μεταπαροξυσμικό κώμα: 1) Διατηρήστε την οξυγόνωση. 2) Ακολουθείστε τις παραπάνω οδηγίες παρεμπόδισης της απορρόφησης του φαρμάκου με τη διαφορά ότι αντί να προκαλέσετε εμετό, χρησιμοποιήστε σωλήνα πλύσης στομάχου, κάντε πλύση στομάχου και χορηγήστε τον ενεργό άνθρακα και το καθαρτικό μέσω του σωλήνα πλύσεως. 3) Εντατική παρακολούθηση του ασθενούς και κατάλληλη χορήγηση υγρών περιμένοντας να μεταβολισθεί το φάρμακο. Γενικά το φάρμακο μεταβολίζεται αρκετά γρήγορα ώστε να μη χρειάζεται να προβούμε σε άλλη ενέργεια.

**ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ:**

Το προϊόν διατηρείται σε μέρος δροσερό και ξηρό και παραμένει σταθερό για διάστημα 3 χρόνων.

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ:**

BRONCHOGERIL 200 mg: Κουτί με 30 κάψουλες ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

**ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΕ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ.**

Τηλ.Κέντρου Δηλητηριάσεων 7793.777

Παρασκευάζεται από την



**Π. Ν. Γερολυμάτος ΑΕΒΕ**  
Μιχαλακοπούλου 35, 115 28 Αθήνα,  
Τηλ.: 7248193-6  
Θεσσαλονίκη: Ν. Δημητρακόπουλος  
Ναπ. Ζέρβα 4, Τηλ.: 816.715, 816.863



**ΝΕΟ**

# Bronchogeril®

Άνυδρη Θεοφυλλίνη 200 mg



**Πινοή Διαρκείας**

**30 κάψουλες ελεγχόμενης αποδέσμευσης  
χορηγείται ανα 12 ώρο**

Παρασκευάζεται από την

**Π. Ν. Γερολυμάτος ΑΕΒΕ**  
Μιχαλακοπούλου 35, 115 28 Αθήνα,  
Τηλ.: 7248193-6  
Θεσσαλονίκη: Ν. Δημητρακόπουλος  
Ναπ. Ζέρβα 4, Τηλ.: 816.715, 816.863







# TILADE®

## Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΗΜΕΡΑ



## ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΗΜΕΡΙΝΟΥΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕ ΗΠΙΟ ΕΩΣ ΜΕΤΡΙΟ ΑΣΘΜΑ

### ΣΥΝΟΠΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

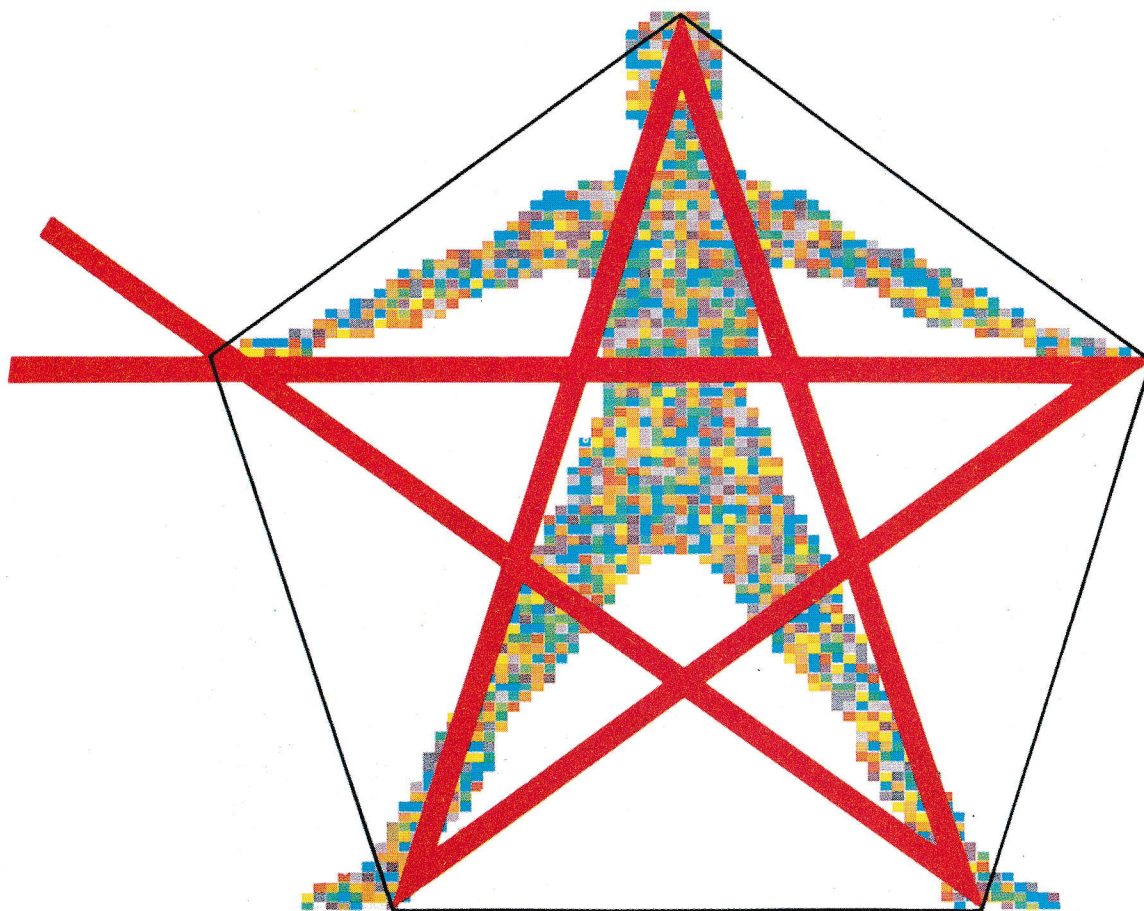
**Μορφή:** Το TILADE είναι ένα δοσιμετρικό aerosol για εισπνοές που περιέχει ποσότητα για 56 εισπνοές, από 2mg nodocromil sodium η κάθε μία. **Ενδείξεις:** Το TILADE ενδείκνυται για την συντηρητική θεραπεία της αναστρέψιμης αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, συμπεριλαμβανομένων του άσθματος και της ασθματικής βρογχίτιδας. **Δοσολογία και Τρόπος Χρήσεως:** Σε ενήλικες και παιδιά άνω των 12 χρόνων 2 εισπνοές (4 mg nodocromil sodium) δύο φορές την ημέρα. Εάν είναι αναγκαίο, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 2 εισπνοές τέσσερις φορές την ημέρα. **Παιδιά κάτω των 12 χρόνων:** Συνιστάται να μη χρησιμοποιείται το TILADE γιατί σ' αυτή την ηλικία είναι ακόμη υπό μελέτη. Το TILADE προορίζεται για τακτική καθημερινή χρήση και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων σ' ένα οξύ επεισόδιο. **Παρενέργειες, προφυλάξεις, αντενδείξεις:** Λίγες παρενέργειες έχουν αναφερθεί, κυρίως πονοκεφάλους και ναυτία. Το TILADE χρησιμοποιείται με προσοχή σε έγκυες ή θηλάζουσες μητέρες. Δεν υπάρχουν ειδικές αντενδείξεις.

REMEK Φάρμακα - Καλλυντικά Α.Ε. Κατεχάκη 58, Ν. Ψυχικό, τηλ. 6714.851-2

FISONS  
Pharmaceuticals

# FARMORUBICIN®

epirubicin



## A multidimensional approach to cancer chemotherapy

**ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ** - Η FARMORUBICIN® αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά μυελοκαταστολή που έχει προκληθεί από προηγούμενες αγωγές με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ή μετά από ακτινοθεραπεία. Αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς στους οποίους έχουν ήδη χορηγηθεί οι μέγιστες αθροιστικές δόσεις, άλλων ανθρακυκλικών, όπως doxorubicin ή daunorubicin. Η FARMORUBICIN® αντενδείκνυται σε ασθενείς με καρδιακή νόσο ή ιστορικό καρδιακής βλάβης.

**ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ** - Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών έχουν δείξει ότι η FARMORUBICIN® είναι λιγότερο καρδιοτοξική από την doxorubicin.

Η αναλογία των συνολικών δόσεων, epirubicin, doxorubicin, που μπορούν να προκαλέσουν την ίδια λειτουργική βλάβη στην καρδιά, υπολογίστηκε σε μια συγκριτική μελέτη, ότι είναι της τάξης του 2:1. Σε ασθενείς που δεν είχαν κάνει προηγούμενα χημειοθεραπεία με doxorubicin, περιστατικά καρδιακής βλάβης αναφέρθηκαν μετά από αθροιστικές δόσεις που ξεπερνούσαν τα 1.000 mg/m<sup>2</sup>.

Η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της αγωγής για να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος καρδιακής βλάβης του τύπου που ήδη έχει περιγραφεί για τις άλλες ανθρακυκλίνες, για τις οποίες έχει αναφερθεί καρδιακή βλάβη, ακόμα και αρκετές εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με ταυτόχρονη ή προηγούμενη ακτινοβολία της μεσοθωρακικής περικαρδιακής περιοχής και σε εκείνους που βρίσκονται σε αγωγή με άλλους δυναμικά καρδιοτοξικούς παράγοντες.

Τα πλεονεκτήματα που προκύπτουν από τη συνέχιση της αγωγής και την υπέρβαση της αθροιστικής δόσεολογίας θα πρέπει να εκτιμηθούν προσεκτικά έναντι της πιθανότητας να αυξηθεί ο κίνδυνος καρδιακής βλάβης, ίδιου τύπου με αυτόν που έχει περιγραφεί για τις άλλες ανθρακυκλίνες. Έχει αναφερθεί ότι αυτή η καρδιακή βλάβη μπορεί να συμβεί ακόμα και αρκετές εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας και να μην ανταποκρίνεται στις συνήθεις ειδικές αγωγές.

Σε περίπτωση ταυτόχρονης ή προηγούμενης ακτινοβολίας της μεσοθωρακικής περικαρδιακής περιοχής, η μέγιστη αθροιστική δόση πρέπει να ελαττωθεί στο 400-450 mg/m<sup>2</sup> επιφανείας σώματος.

Όπως οι άλλοι κυτταροστατικοί παράγοντες, η epirubicin μπορεί να προκαλέσει υπερουριχαιμία σαν αποτέλεσμα της γρήγορης λύσης των νεοπλασματικών κυττάρων. Τα επίπεδα ουρικού οξέως

στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, για να ελεγχθεί φαρμακολογικά το φαινόμενο αυτό.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει οριστική απάντηση ως προς το αν το φάρμακο αυτό επηρεάζει αρνητικά την γονιμότητα στον άνθρωπο, αν προκαλεί τερατογένεση ή άλλες βλάβες στο έμβryo. Τα πειραματικά ωστόσο δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι η epirubicin έχει μεταλλαξιογόνες ιδιότητες και είναι καρκινογόνος στα πειραματόζωα.

Η FARMORUBICIN® μπορεί να προσδώσει κόκκινη χροιά στα ούρα επί 1-2 ημέρες μετά τη χορήγηση.

**ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ** - Εκτός από τη μυελοκαταστολή και την καρδιοτοξικότητα έχουν περιγραφεί οι παρακάτω ανεπιθύμητες δράσεις:

- αλωπεκία, συνήθως αναστρέψιμη, εμφανίζεται στο 60-90% των περιστατικών, συνοδεύεται από αναστολή ανάπτυξεως γενιών στους άρρενες
- βλεννογονίτις, μπορεί να εμφανιστεί 5-10 ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής, συνήθως περιλαμβάνει στοματίτιδα με περιοχές επώδυνων εξελκώσεων, κυρίως κατά μήκος των πλευρών της γλώσσας και στον υπογλώσσιο βλεννογόνο
- γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία, έμετος και διάρροια
- υπερπυρεξία

**ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ** - Η FARMORUBICIN® πρέπει να χορηγείται μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικά εκπαιδευμένων γιατρών που είναι έμπειροι στις αγωγές με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Η έναρξη της αγωγής απαιτεί προσεκτικό έλεγχο των διαφόρων εργαστηριακών παραμέτρων και της καρδιακής λειτουργίας.

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ — FARMORUBICIN®**

- κουτί που πριέχει ένα φιαλίδιο με 10 mg λυόφιλη σκόνη epirubicin hydrochloride και 50mg λακτόζη και μια φύσιγγα διαλυτού με 5 ml ενέσιμου νερό.

 **FARMITALIA CARLO ERBA**  
[HELLAS] A.E.

ERBAMONT GROUP

Map. Αντίμα 62-66, 141 21 Ν Ηράκλειο, Τηλ. 27 96 833

Αντιβιοτικά

Lilly

17/92  
ΗΧΩ Λισφρμιονική/92



# Mandokef<sup>®</sup>

cefamandole nafate

Το κεντρικό αντιβιοτικό ευρέος φάσματος

- Στην Πνευμονία
- Στην Χειρουργική προφύλαξη
- Σε χολαγγειίτιδες
- Σε χολοκυστεκτομές
- Σε Μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις
- Στην Καρδιοχειρουργική
- Στην Καισαρική Τομή.



**ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ - ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ:** Αναφέρθηκαν περιπτώσεις κληιδοβλαπτηδωδους εξανθηματος, κνιδώσεως, ηωσινοφιλίας και πυρετού απ' τη λήψη του φαρμάκου. Οι αντιδράσεις αυτές είναι πιθανότερο να συμβούν σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας, ιδιαίτερα στην πενικιλίνη. Όπως και με μερικές άλλες πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες παροδική ηπατίτιδα και χολοστατικός ίκτερος έχουν σπάνια αναφερθεί. **ΑΙΜΑ:** Αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις ουδετεροπενίας ή θρομβοκυττοπενίας. Μερικά άτομα, ανέπτυξαν θετική την άμεση αντίδραση Coombs κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με αντιβιοτικό της ομάδας των κεφαλοσπορινών. **ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ:** Συμπτώματα ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας μπορεί να εμφανιστούν είτε κατά τη διάρκεια, είτε κατά τη θεραπεία. Ναυτία και έμετος σπάνια αναφέρονται. **ΗΠΑΡ:** Παρουσιάστηκε παροδική αύξηση στις SGOT SGPT, και στην αλκαλική φωσφατάση. **ΝΕΦΡΑ:** Αναφέρθηκε αύξηση των ουσιών υπολειπομένου αζώτου και μείωση της κάθαρσης της κρεατίνης, ειδικά σε ασθενείς με ιστορικό νεφρικής ανεπάρκειας στο αναμνηστικό τους. Η ευθύνη της κεφαμανδόλης για τις διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, γιατί συνήθως συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες που προδιαθέτουν σε προνεφρική αζωθαιμία ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια. **ΤΟΠΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ:** Η ενδομυϊκή χορήγηση δεν προκαλεί συνήθως πόνο. Θρομβοφλεβίτιδα σπάνια παρουσιάστηκε.



ΦΑΡΜΑΣΕΥΒ ΑΕΒΕ. ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΟΙ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΙ ELI LILLY  
 Μεσογείων 335, Χαλάνδρι Ταχ. Θυρίδα 600 36 - Αγία Παρασκευή Αττικής - Ταχ. Κωδ. 153 10 - Τηλ.: 6726385  
 Γραφεία Θεσσαλονίκης: Ν. Εγνατία 269 Ταχ. Κωδ. 542 49 - Τηλ. 303350



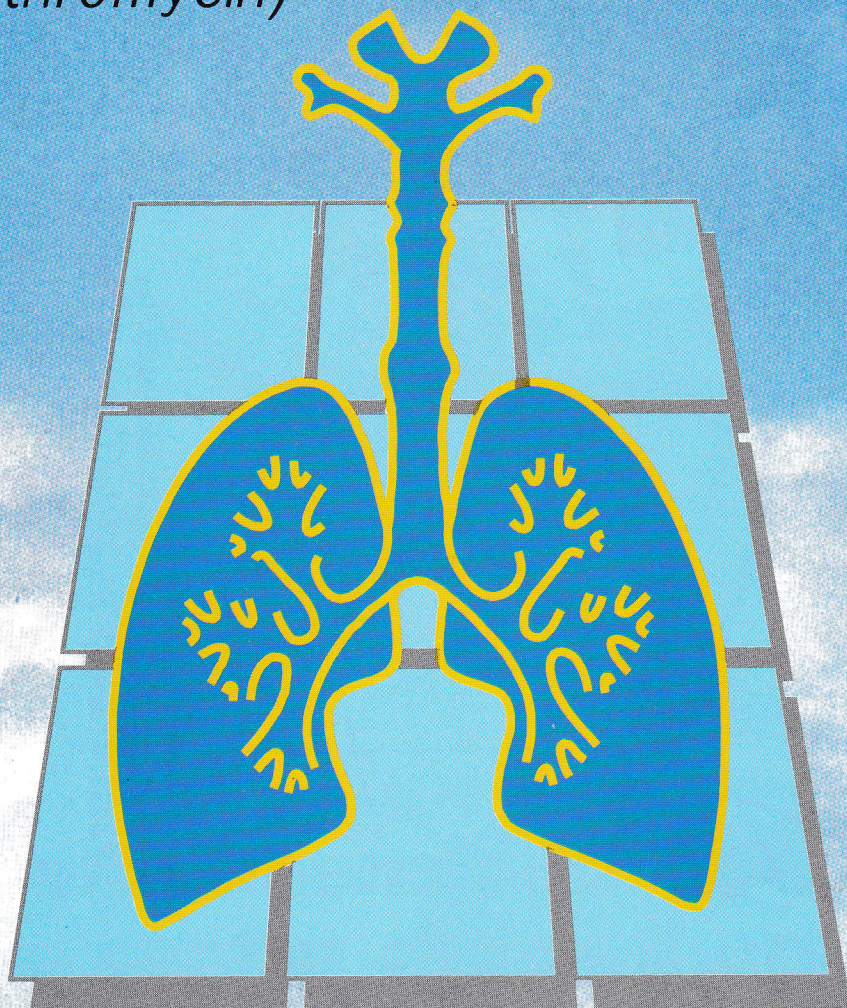
1 g x 3 THN ΗΜΕΡΑ

Α.Τ.: 1261

IDF 4-2/92

# KLARICID<sup>®</sup>

(clarithromycin)



## ΤΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΔΕΚΑΕΤΙΑΣ ΤΟΥ '90

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Το Klaricid ενδείκνυται για τη θεραπεία όλων των λοιμώξεων που προκαλούνται από ευαίσθητους σε αυτό παθογόνους οργανισμούς. Τέτοιες λοιμώξεις περιλαμβάνουν: 1. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτις, πνευμονία). 2. Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. φαρυγγίτις, ιγμορίτις). 3. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. θυλακίτις, κυτταρίτις, ερυσίπελας). **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Το Klaricid αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαίσθησία σε αντιβιοτικά φάρμακα του τύπου των μακρολιδίων. Ο γιατρός δεν πρέπει να αναγράφει το φάρμακο σε εγκύους χωρίς να σταθμίσει προσεκτικά τα οφέλη έναντι των κινδύνων, ιδιαίτερας κατά τους πρώτους 3 μήνες της κύησης. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες του Klaricid σε κλινικές μελέτες ήταν γαστρεντερικές διαταραχές όπως π.χ. ναυτία, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, και διάρροια. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν κεφαλαλγία και δερματικό εξάνθημα. **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ:** Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών δείχνουν ότι υπήρξε μετρία μεν αλλά στατιστικώς σημαντική ( $P=0.05$ ) αύξηση των επιπέδων της θεοφυλλίνης ή της καρβαμαζεπίνης στην κυκλοφορία όταν οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα χορηγείται ταυτόχρονα με την Clarithromycin. **ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ:** Η Clarithromycin απεκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ. Προσοχή πρέπει να δίδεται κατά τη χορήγηση του αντιβιοτικού σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας. Επίσης, προσοχή πρέπει να δίδεται στην πιθανότητα διασταυρούμενης αντίστασης μεταξύ του Klaricid και άλλων μακρολιδικών φαρμάκων, καθώς και της Λινκομυκίνης και Κλινδαμυκίνης. Λ.Τ. 6.081 δρχ.





# ΤΟ ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΕΙΣΠΝΟΩΝ



## *Turbuhaler*®

Το Turbuhaler διατίθεται  
ως **Dracanyl** Turbuhaler για εισπνοές του  
β<sub>2</sub>-διεγέρτη τερβουταλίνη  
και ως **Pulmicort** Turbuhaler  
για εισπνοές του κορτικοστεροειδούς  
βουδεσονίδη

**ASTRA**  
Astra Ελλάς Α.Ε.

Ζωοδόχου Πηγής 7, 152 31 Κ.Χαλάνδρι, Αθήνα, Τηλ.: (01) 64.76.523

Αντιπρόσωπος – Διανομέας: **ΦΑΡΜΑΛΕΞ Α.Ε.Β.Ε.** Τηλ. Παραγγελιών: (01) 60.39.378-9, 60.39.283