

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

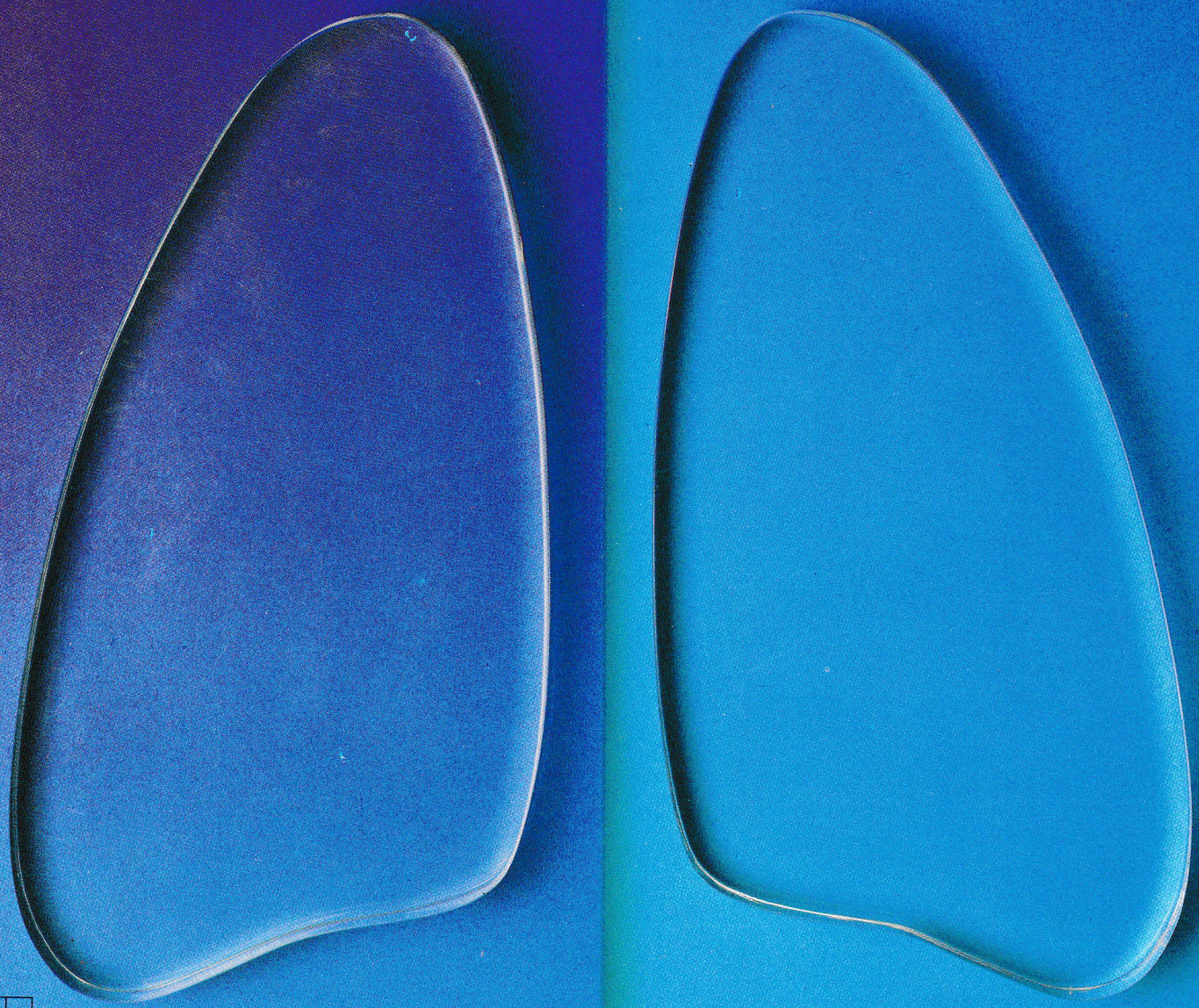
ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

ISSN 1105-848X



ΠΛΗΡΟΜΕΝΟ ΤΕΥΧΟΣ
PORT PAYÉ
ΚΑΔΑ Αρ. Αξ. 451/91
ΕΛΛΑΣ - HELLAS

B
Μανδύρα 23
115 28 Αθήνα

PNEUMON • VOL 11 • No 3
SEPTEMBER-DECEMBER

ΑΘΗΝΑ
ATHENS

ΠΝΕΥΜΩΝ • ΤΟΜΟΣ 11 • ΤΕΥΧΟΣ 3
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ

ΑΝΤΙΕΜΦΙΣΗ: Υπερευαίσθησία σε οποιαδήποτε από τα συστατικά του ιδιοσκευάσματος. Η χρήση του Serevent αντενδείκνυται σε ασθενείς με θωρακτοξίκωση και αρρυθμίες υψηλής συχνότητας. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με β2-διεγέρτες έχουν αναφερθεί φαρμακολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως τρόμος, υποκειμενικό σπασμό προκάρδιων παλμών και κεφαλαλγία, οι οποίες τείνουν να είναι παροδικές και να μειώνονται με τη συνέχιση της τακτικής θεραπείας. Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να εμφανιστεί ταχυκαρδία. Όπως και με άλλες θεραπείες με εισπνοές θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα εμφάνισης παράδοξου βρογχοσπασμού με άμεση αύξηση της δύσπνοιας μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Αυτός θα πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα με ένα βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης σε εισπνοές. Το Serevent θα πρέπει να διακοπεί αμέσως αν εκτιμηθεί η κατάσταση του ασθενούς και αν χρειαστεί να δοθεί ενυδακτική θεραπεία. Έχουν αναφερθεί δερματικές αντιδράσεις υπερευαίσθησης. Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί μυϊκές κράμπες. **ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ:** Αύξηση στη χρήση εισπνοών των β2 διεγερτών βραχείας δράσης για τον έλεγχο των συμπτωμάτων, αποτελεί ένδειξη επιδείνωσης στον έλεγχο του άσματος. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να επανεκτιμηθεί το θεραπευτικό πλάνο του ασθενούς. Αφάνια και προσοδευτική επιδείνωση των συμπτωμάτων του ασθενούς είναι απειλητική για τη ζωή του ασθενούς και γι' αυτό θα πρέπει να ληφθεί απόφαση έναρξης ή αύξησης της θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Η σαλμετερόλη δεν είναι υποκατάστατο των κορτικοστεροειδών από το στόμα ή σε εισπνοές. Η χρήση της συμπληρώνει τα κορτικοστεροειδή. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία με τα στεροειδή ούτε να μειώνουν αυτά χωρίς ιατρική συμβουλή, ακόμη και αν με τη χρήση του Serevent αισθανθούν καλύτερα. Στα παιδιά, δεν υπάρχουν στοιχεία ότι το Serevent αντικαθιστά τη θεραπεία με χρωμογλυκικό νάτριο. Η θεραπεία με χρωμογλυκικό νάτριο θα πρέπει να συνεχίζεται με την ίδια δοσολογία και δεν πρέπει να διακόπτεται ή να μειώνεται όταν προστίθεται το Serevent. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για να έχουν μαζί τους ένα βρογχοδιασταλτικό βραχείας δράσης. Αν οι ασθενείς διαπιστώσουν ότι η θεραπεία με ένα βραχεία δράσης βρογχοδιασταλτικό είναι λιγότερο αποτελεσματική ή χρειάζονται περισσότερες εισπνοές από αυτές που συνήθως χρησιμοποιούν, χρειάζεται φροντίδα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, σοβαρές επιδείνωσεις του άσματος πρέπει να αντιμετωπίζονται κανονικά με αερονεbulizer (nebuliser) ή παρεντερικά βρογχοδιασταλτικά και παρεντερικά κορτικοστεροειδή, παράλληλα με άλλα υποστηρικτικά μέτρα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με β2-διεγέρτες μπορεί να εμφανιστεί σπασμό υποκαλιμίου. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε οξείες ασθματικές κρίσεις, οπότε η υποκαλιμιά μπορεί να ενισχθεί λόγω της ταυτόχρονης χορήγησης θεοφυλλίνης, στεροειδών, διουρητικών αλλά και λόγω υποξίας. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα καλίου. Η τεχνική χρήση της δοσιμετρικής συσκευής από τον ασθενή πρέπει να ελεγχεται και να επιβεβαιώνεται ότι η πίεση της συσκευής συγχρονίζεται με την εισπνοή ώστε να φθάνει στους πνεύμονες μεγάλη ποσότητα φαρμάκου. **ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΟΝ ΘΗΛΑΣΜΟ:** Η εμπειρία για τη πλήρη σαλμετερόλη κατά την κύηση και τη γαλουχία είναι περιορισμένη. Όπως με όλα τα φάρμακα η χορήγηση κατά την κύηση και τη γαλουχία απαιτεί τη στάθμιση της αναμενόμενης ωφέλειας προς τη μητέρα με τις ενδεχόμενες επιπτώσεις επί του εμβρύου. **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΛΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ:** Σε ασθενείς με αναστρέψιμη απόφραξη των αεροφόρων οδών θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση μη εκλεκτικών β-αναστολέων, εκτός αν επιβάλλεται η χρησιμοποίησή τους. **ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ:** Η έναρξη της βρογχοδιασταλτικής δράσης (>15% βελτίωση FEV1) συνήθως εκδηλώνεται σε διάστημα μεταξύ 10-20 λεπτών. Τα πλήρη αποτελέσματα θα φανούν μετά τη χορήγηση μερικών δόσεων του φαρμάκου. Η βρογχοδιασταλτική δράση της σαλμετερόλης συνήθως διαρκεί 12 ώρες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να μην χρησιμοποιούν για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων μεγαλύτερες δόσεις από τις συνιστάμενες, αλλά να χρησιμοποιούν εισπνοές ενός β2-διεγέρτη άμεσης δράσης. Επειδή μπορεί να διαπιστωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με υπερβολική δοσολογία ενός β2-διεγέρτη, η δόση και η συχνότητα της χορήγησης θα πρέπει να αυξάνεται μόνο με ιατρική συμβουλή. **Ενήλικες και παιδιά από 4 ετών:** Inhaler: Δύο εισπνοές (2x25mcg) δύο φορές την ημέρα. Diskus: Μία εισπνοή (50mcg) δύο φορές την ημέρα. Rotadisks: Ένα blister (50mcg) δύο φορές την ημέρα. Σε ηλικιακές ασθενείς με περισσότερο σοβαρή απόφραξη των αεροφόρων οδών στους οποίους τα συμπτώματα συνεχίζονται, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι τέσσερις εισπνοές (4x25mcg) δύο φορές την ημέρα με inhaler, 2 εισπνοές (2x50mcg) δύο φορές την ημέρα με diskus, ή δύο blisters (2x50mcg) δύο φορές την ημέρα με rotadisks. Δεν υπάρχουν προς το παρόν επαρκή κλινικά στοιχεία για τη χρήση της σαλμετερόλης σε παιδιά κάτω των 4 ετών. Δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας στους ηλικιωμένους και σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. **ΥΠΕΡΒΟΛΙΚΗ ΛΗΨΗ:** Τα συμπτώματα και τα διαγνωστικά σημεία υπερβολικής λήψης σαλμετερόλης είναι τρόμος, κεφαλαλγία και ταχυκαρδία. Το πρωτότερο αντίδοτο σε υπερβολική δόση σαλμετερόλης είναι ένας καρδιοελεκτρικός αναστολέας των β-υποδοχέων, που πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό βρογχοσπασμού.

Για περισσότερες πληροφορίες επικοινωνήστε με το επιστημονικό τμήμα της **GlaxoWellcome**
1. Ulrik C. Thorax, 50, 750-751, 1995

Glaxo Wellcome α.ε.β.ε.

- Α. Κηφισίας 266, 152 32 Αθήνα, τηλ. 6882100
- Αδριανουπόλεως 3, 551 33 Θεσσαλονίκη, τηλ. (031) 422788
- Εθνική οδός Πατρών-Αθηνών 51Α, 264 41 Πάτρα, τηλ. (061) 437302
- Αθ. Διάκου 17, 713 06 Ηράκλειο Κρήτης, τηλ. (081) 341558

ΒΟΗΘΗΣΤΕ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΣΑΣ Ν' ΑΠΑΛΛΑΓΕΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΔΥΣΠΝΟΙΑ



2 φορές την ημέρα
Serevent™

Σαλμετερόλη

ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΒΡΟΧΙΤΙΔΑ

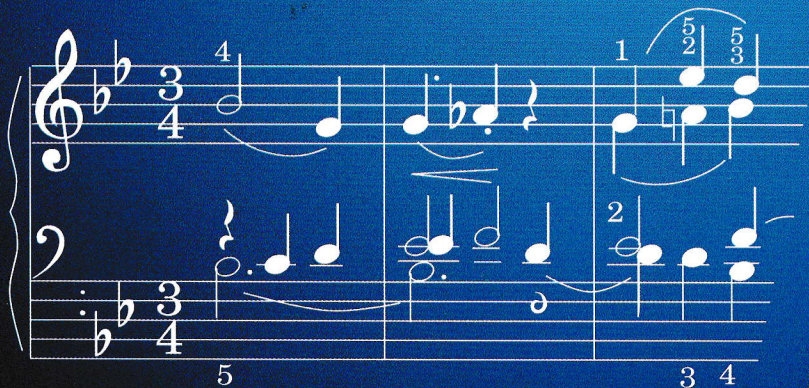


Hoechst Marion Roussel

Μεμονωμένα πλεονεκτήματα προβάλλουν πολλοί



σημασία έχει η αρμονία της σύνθεσης



BACH: Menuet II

RULID®

300 mg 1 φορά την ημέρα

Περισσότερες πληροφορίες στη διάθεσή σας.

Hoechst Marion Roussel ΑΒΕΕ
Αθήνα: Λ. Κηφισίας 32, Μέγαρο ΑΤΡΙΝΑ, Τ.Θ. 61189
151 10 Μαρούσι Τηλ.: 6870.800, 6870.888
Θεσσαλονίκη: Αιγαίου 102, Τηλ.: 421.287

Hoechst ■

Hoechst Marion Roussel
Ο Φαρμακευτικός Όμιλος της Hoechst

KLARICID®

(clarithromycin)

Το αντιβιοτικό του αναπνευστικού συστήματος

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Το KLARICID ενδείκνυται για: 1. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (πχ. βρογχίτις, πνευμονία). 2. Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, (πχ. φαρυγγίτις, ιγμορίτις). 3. Οξεία μέση ποιώδης Ωτίτιδα. 4. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μοριών (πχ. θυλακίτις, κυτταρίτις, ερυσίπελας). 5. Συμπληρωματική θεραπεία σε γενικευμένες ή εντοπισμένες λοιμώξεις σφειλομενες σε άτυπα μυκοβακτηρίδια (πχ. *Mycobacterium avium*).

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στα μακρολίδια. Αντενδείκνυται ο συνδυασμός τερφεναδίνης και KLARICID σε ασθενείς με γνωστές καρδιακές διαταραχές (αρρυθμία, βραδυκαρδία, επιμήκυνση διαστήματος QT, ισχαιμική καρδιοπάθεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κλπ) ή με ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση μακρολιδίων με σιζαπρίδη.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα ήταν γαστρεντερικά ενοχλήματα, δηλ. ναυτία, δυσπεψία, κοιλιακά άλγη, έμετοι και διάρροια. Επίσης κεφαλαλγία, αλλοίωση της γεύσης και παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις ηπατικής δυσλειτουργίας με αύξηση των ηπατικών ενζύμων και ηπατοκυτταρική ή/και χολοστατική ηπατίτιδα, συνοδευόμενη ή όχι με ίκτερο. Αυτή η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να είναι σοβαρή αν και συνήθως είναι αναστρέψιμη. Έχουν παρατηρηθεί επίσης αλλεργικές αντιδράσεις, κνίδωση, ήπια δερματικά εξανθήματα και αναφυλαξία καθώς και σύνδρομο Stevens-Johnson.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ: Ο γιατρός δεν πρέπει να χορηγήσει KLARICID σε εγκύους, ιδίως κατά τους 3 πρώτους μήνες της κύησης. Όπως με όλα σχεδόν τα αντιμικροβιακά φάρμακα, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μέτριου ή σοβαρού βαθμού. Προσοχή χρειάζεται επίσης ως προς το ενδεχόμενο διασταυρούμενης αντοχής μεταξύ KLARICID και άλλων μακρολιδίων καθώς και λινκομυκίνης και κλινταμυκίνης.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ: Η συνήθης συνιστώμενη δόση KLARICID είναι 250 mg δύο φορές την ημέρα. Σε βαρύτερες λοιμώξεις η δόσολογία μπορεί να αυξηθεί σε 500 mg την ημέρα. Η συνιστώμενη δόσολογία στα παιδιά είναι 15mg/kg ημερησίως σε δύο δόσεις, με μέγιστη δόση 500mg την ημέρα.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ: Κουτί 12 δισκίων 250 mg (Λ.Τ. 6.799 δρχ). Παιδιατρικό εναιώρημα (50 ml): 125 mg/5 ml (Λ.Τ.4.047 δρχ) και 250 mg ανά 5 ml (Λ.Τ. 7.289 δρχ).

UPRANTE



ABBOTT LABORATORIES (ΕΛΛΑΣ) ABBE

ΑΘΗΝΑ: Λ. Βουλιγαμένης 512, 174 56 ΑΛΙΜΟΣ, ΤΗΛ. 9985555
ΘΕΣ/ΝΙΚΗ: Λεωφ. Μ. Αλεξάνδρου 15, 546 40, Τηλ. 810470

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

Διευθύντρια Σύνταξης: Ν. Μαγκίνα-Βλαχαντώνη
Αναπληρωτής Διευθυντής Σύνταξης: Κ. Γουργουλιάνης
Μέλη: Δ. Γκιουλέκας, Λ. Γρηγοράκος,
Κ. Κατής, Στ. Κωνσταντόπουλος,
Γ. Μπαλτόπουλος, Βλ. Πολυχρονόπουλος,
Γ. Τρακόπουλος

ISSN 1105-848X

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αλκανάτης Μάνος	Αθήνα	Μουλόπουλος Σπύρος	Αθήνα
Αναγνωστοπούλου Νίνα	Αθήνα	Μπεχράκης Παναγιώτης	Αθήνα
Βαγενάκης Απόστολος	Πάτρα	Μπούρος Δημοσθένης	Ηράκλειο
Βεσλεμές Μαρίνος	Αθήνα	Παπαβασιλείου Κώστας	Αθήνα
Gautier Henry	Paris	Παπαδάκης Εμμανουήλ	Αθήνα
Green Malcolm	London	Παπά Ιόλη	Αθήνα
Ζαχαριάδης Εμμανουήλ	Αθήνα	Πατάκας Δημήτρης	Θεσσαλονίκη
James Yves	Marseille	Permutt Solbert	Baltimore
Ιορδάνογλου Ιωάννης	Αθήνα	Ρασιδάκης Αντώνιος	Αθήνα
Καρατζάς Νίκος	Αθήνα	Ρίγγος Δημήτρης	Θεσσαλονίκη
Κονταξής Αργύρης	Αθήνα	Ρούσσο Χαραλάμπος	Αθήνα
Macklem Peter	Montreal	Σιαφάκας Νικόλαος	Ηράκλειο
Μελισσηνός Χρυσόστομος	Αθήνα	Σιδεράς Δημήτρης	Αθήνα
Milic-Emili Joseph	Montreal	Σπαντίδος Δημήτριος	Ηράκλειο
Μιχάλης Άλκης	Αθήνα	Σταυρίδης Ιωάννης	Αθήνα

Γραμματεία
Επιστημονική Αλληλογραφία
Συνδρομές - Διαφημίσεις
Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ
Παπαδιαμαντοπούλου 4
Αθήνα 115 28 - Τηλ.: 72.11.845

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

Για τα συμπτώματα του άσθματος:

12ώρη

κάλυψη

άμεση

βρογχοδιαστολή

εύκολη

χρήση

Oxez® Turbuhaler® 9-μg/dose. Ποιοτική & ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά. Κάθε εισπνεόμενη δόση από το Oxez® Turbuhaler® (δηλαδή η δόση που απελευθερώνεται από το επιστόμιο της συσκευής) περιέχει 9 μg διυδρικής φορματερόλης η οποία αντιστοιχεί σε μετρούμενη από τη συσκευή δόση 12 μg. Θεραπευτικές ενδείξεις: Το Oxez® Turbuhaler® ενδείκνυται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του βρογχόσπασμου σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα, όταν η ενδεδειγμένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή δεν δίνει ικανοποιητικά αποτελέσματα. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Ενήλικες: Συνήθης δοσολογία: 1 εισπνοή, μια φορά ή δυο φορές την ημέρα. Η δόση μπορεί να χορηγηθεί το πρωί ή/και το βράδυ. Μερικοί ασθενείς μπορεί να χρειαστούν 2 εισπνοές μια φορά ή δυο φορές την ημέρα. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 4 εισπνοές. Σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων νυχτερινού άσθματος η δοσολογία μπορεί να δοθεί με μια εφ' άπαξ χορήγηση τη νύχτα. Έχει αποδειχθεί, σε κλινικές μελέτες, ότι η διάρκεια δράσης του φαρμάκου είναι περίπου 12 ώρες. Στόχος είναι πάντοτε η χορήγηση της μικρότερης δυνατής δόσης, που εξασφαλίζει το επιθυμητό αποτέλεσμα. Ειδικές ομάδες ασθενών: Δε χρειάζεται καμία τροποποίηση της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ή σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία στις συστηματικές δόσεις. **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία στη φορματερόλη ή στην εισπνεόμενη λακτόζη. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση: Οι ασθματικοί ασθενείς που χρειάζονται θεραπεία με β2-διεγέρτες θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν την καλύτερη δυνατή αντιφλεγμονώδη αγωγή με κορτικοστεροειδή. Oxez® Turbuhaler® πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς μόνον όταν απαιτείται μακροχρόνια βρογχοδιασταλτική θεραπεία και όχι ως εναλλακτική θεραπεία των βραχείας δράσης β2-διεγερτών όταν χρησιμοποιούνται «κατ' επείγηση» ή σε περιπτώσεις οξείας κρίσης. Πρέπει να συστάται στους ασθενείς να συνεχίζουν την αντιφλεγμονώδη θεραπεία και μετά την έναρξη της χορήγησης του Oxez® Turbuhaler®, ακόμα και αν τα συμπτώματά τους βελτιώνονται. Αν τα συμπτώματα επιμένουν ή αν απαιτείται αύξηση των δόσεων του β2-διεγέρτη, αυτό συνήθως σημαίνει επιδείνωση της υποκείμενης κατάστασης και επιβάλλει επανεκτίμηση της αντισθματικής θεραπείας. Η θεραπεία δεν πρέπει να αρχίζει ούτε να αυξάνεται η δοσολογία κατά τη διάρκεια παράδοσης της πάθησης. Στην περίπτωση οξείας προσβολής πρέπει να χρησιμοποιείται β2-διεγέρτης βραχείας δράσης. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Συχνές (>1/100): Κεντρικό Νευρικό Σύστημα: κεφαλαλγία - Καρδιαγγειακό Σύστημα: αίσθημα παλμών - Μυοσκελετικό Σύστημα: τρόμος, Ασυνήθεις: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα: διέγερση, ανησυχία, διαταραχές ύπνου - Καρδιαγγειακό Σύστημα: ταχυκαρδία - Μυοσκελετικό Σύστημα: επώδυνη μυϊκή συστολή. Πολύ σπάνιες (<1/1000): Δέρμα: εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός - Αναπνευστικό Σύστημα: βρογχόσπασμος - Μεταβολικές Επιπλοκές: υποκαλιαιμία / υπεργλυκαιμία. Ο τρόμος και το αίσθημα παλμών που μπορεί να παρατηρηθούν είναι παροδικά και υποχωρούν συνήθως με τη συνέχιση της θεραπείας. Έκδοχα: Μονοϋδρική λακτόζη, Ασυμβατότητες: Δεν αναφέρονται. **Διάρκεια ζωής:** 24 μήνες. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Πρέπει να διατηρείται με το κάλυμμα της συσκευής καλά σφισμένο, σε θερμοκρασία κάτω των 30 °C. Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας, Δικαιούχος: ASTRA AB, Σουηδία. **Συσκευασία:** Το Oxez® Turbuhaler® είναι συσκευή εισπνοής πολλαπλών δόσεων, ξηράς σκόνης και ενεργοποιείται με την εισπνοή. Κάθε συσκευή περιέχει 60 δόσεις και είναι κατασκευασμένη από πλαστικό υλικό. **Λιστική τιμή:** 11.213 Δρχ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΖΕΤΑΙ ΚΑΙ ΣΥΣΚΕΥΑΖΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ASTRA PHARMACEUTICAL PRODUCTION A.B. SWEDEN



OX TU/AD/02/0399

Formoterol
Oxez®

Turbuhaler®

ASTRA
Astra Hellas A.E.

Ευβοίας 4 & Αστροναυτών, 151 25 Μαρούσι, Αθήνα. Τηλ: (01) 6847977, Fax: (01) 6859195, Τηλ. Παραγγελιών: 6038714-18, Fax: 6038719

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
(HTS)

THE GREEK
BRONCHOLOGIC
SOCIETY
(GBS)



OWNER: GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY

Editor: N. Maguina-Vlahantoni
Co-editor: K. Gourgoulianis
MEMBERS: G. Baltopoulos, D. Gioulekas,
L. Grigorakos, K. Katis,
St. Konstantopoulos, Vl. Polychronopoulos,
G. Tracopoulos

ISSN 1105-848X

EDITORIAL BOARD

Alchanatis Manos	Athens	Moulopoulos Spyros	Athens
Anagnostopoulou Nina	Athens	Bechrakis Panayiotis	Athens
Vagenakis Apostolos	Patra	Bouros Dimosthenis	Heraclion
Vesslemes Marinos	Athens	Papavassiliou Kostas	Athens
Gautier Henry	Paris	Papadakis Emmanouil	Athens
Green Malcolm	London	Papa Ioli	Athens
Zachariadis Emmanouil	Athens	Patakas Dimitris	Thessaloniki
James Yves	Marseille	Permutt Solbert	Baltimore
Jordanoglou John	Athens	Rassidakis Antonios	Athens
Karatzas Nicos	Athens	Rigos Dimitris	Thessaloniki
Kontaxis Argiris	Athens	Roussos Charalambos	Athens
Macklem Peter	Montreal	Siafakas Nikolaos	Heraclion
Melissinos Chrissostomos	Athens	Sideris Dimitris	Athens
Milic-Emili Joseph	Montreal	Spantidos Dimitris	Heraclion
Michalis Alkis	Athens	Stavridis John	Athens

Address:
PNEUMON
Medical Journal
4, Papadiamantopoulou Street
Athens 11528
Greece
Tel.: 72.11.845

Annual Subscriptions
In land Dr. 2.000
Members of HTS and GBS Dr. 1.000
Interns-Medical Students Dr. 1.000
Medical Societies Dr. 4.000
Medical Libraries Dr. 4.000
Abroad \$ U.S. 40

Autohaler™



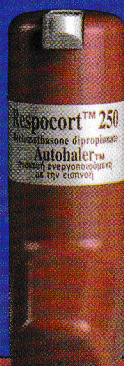
“Ουσία και συσκευή
εγγυώνται
την επιλογή σας”



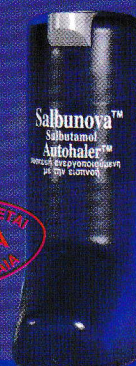
Respocort™
beclomethasone 50mcg



Respocort™
beclomethasone 100mcg



Respocort™
beclomethasone 250mcg



Salbunova™
salbutamol 100µg



LAVIPHARM HELLAS A.E.
ΑΓ. ΜΑΡΙΝΑΣ - 19002, ΠΑΙΑΝΙΑ ΑΤΤΙΚΗΣ ΤΗΛ.: 66 91000

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

ΓΕΝΙΚΑ:

ΠΝΕΥΜΩΝ είναι το επίσημο επιστημονικό περιοδικό της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας και της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας. Σκοπός της έκδοσης του περιοδικού είναι η προαγωγή της ιατρικής έρευνας στο χώρο της Πνευμονολογίας. Το περιοδικό απευθύνεται σε ιατρούς όλων των ειδικοτήτων και ιδιαίτερα σε Πνευμονολόγους, Θωρακοχειρουργούς, Αναισθησιολόγους και Εντατικολόγους.

Η επιλογή της ύλης γίνεται από τη Συντακτική Επιτροπή και όλες οι εργασίες που υποβάλλονται, κρίνονται από τουλάχιστον δύο ανεξάρτητους κριτές. Οι εργασίες που δημοσιεύονται αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία των συγγραφέων και του περιοδικού και η δημοσίευσή τους, μερική ή ολική, απαγορεύεται χωρίς την έγγραφη άδεια της Συντακτικής Επιτροπής. Επίσης, το περιοδικό δέχεται να δημοσιεύσει εργασίες γραμμένες στην Αγγλική γλώσσα.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΡΘΡΩΝ:

Η ύλη του περιοδικού αναφέρεται κατά κύριο λόγο στο αναπνευστικό σύστημα και περιλαμβάνει: 1) Άρθρα Σύνταξης, 2) Ανασκοπήσεις, 3) Βραχείες ανασκοπήσεις, 4) Κλινικές ή Εργαστηριακές Μελέτες, 5) Επίκαιρα Θέματα, 6) Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις, 7) Ειδικά Άρθρα, 8) Γράμματα προς τη Σύνταξη.

Ανασκοπήσεις: Οι ανασκοπήσεις αναφέρονται σε ένα συγκεκριμένο γνωστικό αντικείμενο και περιλαμβάνουν όλες τις θεωρίες που διατυπώθηκαν κατά καιρούς για το θέμα, με ιδιαίτερη έμφαση στις επικρατούσες σύγχρονες απόψεις και περιλαμβάνουν πλήρη και ολοκληρωμένη παρουσίαση της βιβλιογραφίας. Η έκταση των ανασκοπήσεων δεν είναι δυνατό να είναι μικρότερη από 25 ή μεγαλύτερη από 30 δακτυλογραφημένες σελίδες. Τα άρθρα των ανασκοπήσεων γράφονται από ένα συγγραφέα και σε ειδικές περιπτώσεις (μετά από άδεια της Συντακτικής Επιτροπής) από δυο συγγραφείς διαφορετικής ειδικότητας.

Βραχείες Ανασκοπήσεις: Οι βραχείες ανασκοπήσεις έχουν ως σκοπό την ενημέρωση στις απόψεις επί ενός θέματος, γράφονται από ένα μόνο συγγραφέα και η έκτασή τους περιορίζεται σε 10-15 δακτυλογραφημένες σελίδες.

Μελέτες: Οι μελέτες αναφέρονται σε κλινικές, εργαστηριακές και πειραματικές εργασίες και η έκτασή τους περιορίζεται σε 20 δακτυλογραφημένες σελίδες. Κάθε μελέτη περιλαμβάνει εισαγωγή, σκοπό, υλικό (ή ασθενείς) και μέθοδο, αποτελέσματα και συζήτηση.

Επίκαιρα Θέματα: Τα επίκαιρα θέματα γράφονται από ένα μόνο συγγραφέα και αναφέρονται σε θέματα που απασχολούν την τρέχουσα βιβλιογραφία. Τα επίκαιρα θέματα έχουν έκταση 3-5 δακτυλογραφημένων σελίδων και η περίληψή τους περιλαμβάνει τον τίτλο του άρθρου και το όνομα του συγγραφέα, ενώ οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν μπορεί να είναι περισσότερες από δέκα.

Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις: Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις αποσκοπούν στην παρουσίαση σπανίων περιπτώσεων ή σπανίων εκδηλώσεων συνήθων νόσων. Η έκταση του χειρογράφου δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 6-8 δακτυλογραφημένες σελίδες και οι συγγραφείς δεν μπορεί να είναι περισσότεροι από επτά. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις περιλαμβάνουν βραχεία εισαγωγή, περιγραφή του ασθενή και συζήτηση ή σχόλιο.

Ειδικά Άρθρα: Τα ειδικά άρθρα αναφέρονται σε ποικίλα θέματα, που δεν είναι δυνατό να ενταχθούν σε άλλη κατηγορία, και έχουν έκταση μέχρι 10 δακτυλογραφημένες σελίδες.

Γράμματα προς τη Σύνταξη: Τα γράμματα προς τη σύνταξη αφορούν παρατηρήσεις ή αντιρρήσεις του αποστολέα αναφορικά με πρόσφατα δημοσιεύματα του περιοδικού. Η έκτασή τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 500 λέξεις και οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν μπορεί να είναι περισσότερες από πέντε.

Άρθρα σύνταξης, ανασκοπήσεις και ειδικά άρθρα δημοσιεύονται, επίσης, και μετά από πρόσκληση της Συντακτικής Επιτροπής. Η τελευταία διατηρεί το δικαίωμα για δημοσίευση και άλλου τύπου εργασιών.

Εργασίες, ανεξάρτητα από το αν θα δημοσιευθούν ή όχι, δεν επιστρέφονται.

ΤΩΡΑ

ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ και ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Σύνθεση: Το Berovent® είναι αερολύμα για εισπνοή σταθερών δόσεων. Το Berovent® είναι ένας συνδυασμός ipratropium bromide και salbutamol sulphate. Κάθε δόση περιέχει: 21 mcg ipratropium bromide monohydrate (ισοδυναμεί με 20 mcg ανύδρου ipratropium bromide) και 120 mcg salbutamol sulphate.

Αντενδείξεις: Το Berovent® αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας σε οποιοδήποτε εκ των συστατικών του, ή στην απροσδιόριστο ή τα παράγωγά της. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις χρήσεως:** Οφθαλμικές επιπλοκές. Έχουν αναφερθεί σπάνιες οφθαλμικές επιπλοκές όπως μυδρίαση, θάμβος οράσεως και άλγος οφθαλμών, όταν το περιεχόμενο των aerosols ελεγχόμενης δόσεως τα οποία περιέχουν ipratropium bromide, ψεκασθούν κατά λάθος στους οφθαλμούς. Χρειάζεται προσοχή προκειμένου να αποφευχθεί η επαφή του φαρμάκου, με τους οφθαλμούς. Σε αντίθετη περίπτωση, οι ασθενείς πρέπει να ζητήσουν ιατρική βοήθεια. Στους ασθενείς πρέπει να δοθούν οδηγίες για την ορθή χρησιμοποίηση του Berovent®. Το Berovent® πρέπει να χρησιμοποιείται μετά από προσεκτική εκτίμηση του κινδύνου έναντι της ωφέλειας, ιδίως όταν χορηγείται σε δόσεις υψηλότερες των συνιστωμένων, στις ακόλουθες περιπτώσεις: Υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, ταχυαρρυθμία, μη επαρκώς ελεγχόμενος σακχαρώδης διαβήτης, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, και/ή σοβαρές οργανικές παθήσεις της καρδιάς ή των αγγείων, υπερθυροειδισμός, ανεπάρκεια στεφανιαίων, υπέρταση, επιληψία, υπερτροφία προστάτη. Εάν σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας, εξαιτίας κακού χειρισμού ή δραστική ουσία έλθει σε επαφή με τους οφθαλμούς, μπορεί να προκαλέσει αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να χορηγηθούν σταγόνες που προκαλούν μύση. Σε περίπτωση οξείας, ταχέως επιδεινούμενης δύσπνοιας (δυσκολία στην αναπνοή), απαιτείται άμεση επικοινωνία με το θεράποντα ιατρό. **Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασεως:** Οι β-αδρενεργικοί παράγοντες, τα παράγωγα των ξανθινών και τα κορτικοστεροειδή μπορεί να αυξήσουν τη δράση του Berovent®. Η ταυτόχρονη χορήγηση των άλλων β-συμπαθητικομημητικών, συστηματικώς απορροφούμενων αντιχολινεργικών και παραγώνων της ξανθίνης μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Δινητικώς σοβαρή ελάττωση της δόσεως του Berovent® μπορεί να εμφανισθεί επί ταυτοχρόνου χορηγήσεως β-αποκλειστών. Οι αντιχολινεργικές επιδράσεις άλλων φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν. **Κύηση και Γαλουχία:** Δε συνιστάται η χορήγηση του φαρμάκου κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης λόγω πιθανής τερατογένεσης. Καθόλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας, η τυχόν χρήση του φαρμάκου θα πρέπει να εκτιμηθεί από άποψη απόδοσης, σε σχέση με το δυνητικό κίνδυνο από την χρησιμοποίησή του. Παρά την έλλειψη επαρκών στοιχείων η χρήση της salbutamol αμέσως πριν τον τοκετό, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή λόγω της πιθανής ανασταλτικής της δράσης στη συσταλτικότητα του μιομητρίου. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Όπως και με άλλους β-αγωνιστές, οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του Berovent® είναι ο λεπτός τρόμος των σκελετικών μυών και η νευρικότητα. ενώ οι λιγότερο συχνές είναι ταχυκαρδία, ζάλη, αίσθημα παλμών ή κεφαλαλγία, ιδίως επί υπερτασικών ασθενών. Έχουν αναφερθεί αυτίτις, ιλιγγός, ναυτία, έμετος, έκτακτες συστολές, αρρυθμία, στηθάγχη, αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Σπανιότερες περιπτώσεις αναφυλαξίας, αγγειοοιδήματος, κνίδωσης, έχουν αναφερθεί. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες από τους οφθαλμούς (βλ. ειδικές προφυλάξεις). Σε μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθούν τοπικές αντιδράσεις όπως ξηρότητα του στόματος, ερεθισμός του φάρυγγα ή αλλεργικές αντιδράσεις. Όπως και με άλλα βρογχοδιασταλτικά, έχει παρατηρηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις βήχας, ενώ σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις παράδοξος βρογχοσπασμός. Η χρησιμοποίηση αντιχολινεργικών φαρμάκων (π.χ. του ipratropium bromide), μπορεί να επισπεύσει την κατακράτηση των ούρων, ιδίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα απόφραξη των ουροφόρων οδών.

Συσκευασία: Αερολύμα για εισπνοή σταθερών δόσεων. Συσκευή των 10ml (200 δόσεις).
Αρ. αδ. κυκλ.: 230/19.7.95

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 77 93 777

Όλα τα φάρμακα πρέπει να φυλάγονται με προσοχή και σε θέση απρόσιτη για τα παιδιά.

ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ: 4.005 δρχ.

ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΖΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΓΑΛΛΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ Boehringer Ingelheim France

Boehringer Ingelheim



Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
Ελληνικού 2, 167 77 Ελληνικό (Αθήνα)
Τηλ.: 89 83 300

BRV - 1/9 - 96



ΝΕΟΣ

ΔΥΝΑΜΙΚΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ..

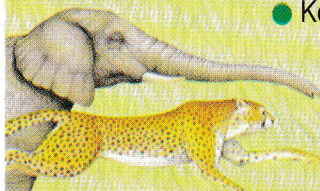


Berovent®

ιπρατρόπιο - σαλβουταμόλη

Το ΝΕΟ Βρογχοδιασταλτικό Berovent® είναι το μοναδικό προϊόν που συγχρόνως εξασφαλίζει:

- Μεγαλύτερη Βρογχοδιαστολή
- Καλύτερο Έλεγχο των συμπτωμάτων
- Γρήγορη Έναρξη Δράσης
- Μεγαλύτερη Διάρκεια Κάλυψης
- Αύξηση της Ανακούφισης χωρίς Αύξηση της Δόσης
- Μεγάλη Ασφάλεια
- Καλύτερη Συμμόρφωση και Ποιότητα Ζωής



**2-3 ΕΙΣΠΝΟΕΣ
Χ 4 ΦΟΡΕΣ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ**

..ΓΙΑ ΓΡΗΓΟΡΗ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΗ ΠΟΥ ΔΙΑΡΚΕΙ



ΥΠΟΒΟΛΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ:

Οι εργασίες υποβάλλονται σε τρία αντίτυπα και πρέπει να είναι δακτυλογραφημένες στη μία μόνο όψη της σελίδας, σε διπλό διάστημα και με περιθώρια 3 εκ. προς όλες τις πλευρές. Τα κείμενα πρέπει να είναι γραμμένα στην απλή δημοτική, ορθογραφημένα και συντακτικώς άψογα. Αν η εργασία έχει γραφεί με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή, να υποβάλλεται μαζί με το κείμενο και η δισκέττα.

Σε κάθε εργασία περιλαμβάνονται και υποβάλλονται σε ιδιαίτερη σελίδα τα παρακάτω:

1. α) Ο τίτλος με πεζά γράμματα και με έκταση όχι μεγαλύτερη από 10 λέξεις. Σε περιπτώσεις που είναι ανάγκη ο τίτλος να περιλαμβάνει περισσότερα στοιχεία μπορεί να υπάρχει και υπό-τίτλος. β) Τα ονόματα και η ειδικότητα των συγγραφέων στην ονομαστική. γ) Το ίδρυμα από το οποίο προέρχεται η δημοσίευση εφ' όσον πρόκειται για πειραματική εργασία ή παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού. δ) Το όνομα, η διεύθυνση και το τηλέφωνο του υπεύθυνου για την αλληλογραφία με το περιοδικό συγγραφέα, στο κάτω μέρος της σελίδας.

2. Η περίληψη πρέπει να έχει έκταση 100–200 λέξεις και να περιέχει το σκοπό, τη μέθοδο, τα βασικά αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της εργασίας. Στο τέλος της περίληψης πρέπει να αναγράφονται τουλάχιστον 5 λέξεις-κλειδιά. Κάθε άρθρο πρέπει να συνοδεύεται, εκτός από την Ελληνική, και από Αγγλική περίληψη. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις δεν συνοδεύονται από περίληψη.

3. Το κύριο σώμα της εργασίας, εφ' όσον πρόκειται για ερευνητική εργασία, πρέπει να περιλαμβάνει: α) Εισαγωγή, β) Υλικό (ή ασθενείς) και μέθοδος, γ) Αποτελέσματα. Οι βιβλιογραφικές παραπομπές γίνονται με το σύστημα Vancouver, δηλαδή αριθμούνται κατά τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Βιβλιογραφικές παραπομπές συνοδεύουν κάθε εργασία που υποβάλλεται για δημοσίευση.

4. Ο βιβλιογραφικός κατάλογος περιλαμβάνει τις παραπομπές κατά τη σειρά της αριθμησής τους στο κείμενο. Η βιβλιογραφία από περιοδικά περιλαμβάνει, μετά τον αριθμό, όλα τα ονόματα των συγγραφέων, τον πλήρη τίτλο του άρθρου (με πεζά στοιχεία), την επίσημη σύντμηση του τίτλου του περιοδικού, το έτος, τον τόμο και την πρώτη και τελευταία σελίδα της δημοσίευσης, όπως π.χ. Milic-Emili J, Henderson JAM, Dolovitch MB, Trop D, Koneko K. Regional distribution of inspired gas in the lung. *J Appl Physiol*, 1996, 21: 749–759. Όταν η παραπομπή αναφέρεται σε κεφάλαιο συγγράμματος, αναφέρονται στη σειρά τα ονόματα των συγγραφέων, ο τίτλος του άρθρου, οι εκδότες, ο τίτλος του συγγράμματος, ο αριθμός της έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος, η πόλη όπου έγινε η έκδοση, το έτος της έκδοσης και οι σελίδες αναφοράς του κειμένου, όπως π.χ. Gibson JG, Pride NB. Pleural, alveolar and systemic diseases affecting the chest wall function. In Roussos C, Macklem PT. (eds), *The Thorax*, 1st Edition, Marcel Dekker, New York, 1966, 1123–1133. Οι συντμήσεις των ονομάτων των περιοδικών ακολουθούν τους κανόνες του *Index Medicus*.

5. Οι πίνακες, δακτυλογραφημένοι ο καθένας σε ξεχωριστή σελίδα, πρέπει να φέρουν στο επάνω μέρος τον αριθμό τους με αραβικά στοιχεία και στη συνέχεια τον τίτλο, όπως π.χ. Πίνακας 1. Αίτια επαγγελματικού άσθματος. Οι πίνακες περιέχουν μόνον οριζόντιες διακριτικές γραμμές και μόνο όταν είναι απολύτως απαραίτητο, κάθετες.

6. Οι υπότιτλοι (λεζάντες) των εικόνων και των σχημάτων αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς, π.χ. Εικόνα 1, Σχήμα 1, κ.ο.κ. Άψογες, σε γυαλιστερό χαρτί και κατάλληλες για άμεση αναπαραγωγή πρέπει να είναι όλες οι εικόνες (ακτινογραφίες, φωτογραφίες παρασκευασμάτων κ.λπ.) που στέλνονται. Τα σχήματα πρέπει να είναι κατασκευασμένα με σινική μελάνη σε ρυζόχαρτο και τα διάφορα επεξηγηματικά δεδομένα (αριθμοί, γράμματα κ.λπ.) σχεδιασμένα ή σε λέτρασετ. Τα σχήματα πρέπει να στέλνονται στο πρωτότυπο μέσα σε ιδιαίτερο φάκελο ή σε φωτογραφίες καλής ποιότητας. Όλες οι φωτογραφίες πρέπει να φέρουν στο πίσω μέρος την αριθμησή τους, με απλό μολύβι, καθώς και τόξο δηλωτικό της ορθής τους τοποθέτησης στη σελίδα. Σημειώνεται ότι οι υπότιτλοι των σχημάτων κ.λπ. που συνοδεύουν Ελληνικά κείμενα και έχουν ληφθεί από την ξένη βιβλιογραφία πρέπει να έχουν μεταγλωττισθεί.

Οι εργασίες στέλνονται στη Διεύθυνση: Περιοδικό «ΠΝΕΥΜΩΝ», Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών, Μεσογείων 152, 11527 Αθήνα, 10η Κλινική (υπόψη κ. Γ. Τρακόπουλου).

· Το περιοδικό θα δημοσιεύει κατά διαστήματα «Συντμήσεις τίτλων» των περισσότερων ξένων περιοδικών, για διευκόλυνση των συγγραφέων.

Contents

	Maria Hadjoglou: In memoriam	126
editorial articles	Surveillance and control of tuberculosis N. Giatromanolakis	127
	The role of nutrition in the evolution of pulmonary emphysema M. Bitzani	130
clinical studies	Reliability and usefulness of a new simplified pH-PaCO₂ diagram for the diagnosis of acid base disturbances X. Theakos, A. Lukos, M. Vasiliou, P.K. Behrakis	133
	Effects of long term nutritional intervention in malnourished patients with emphysema A. Rapti, J. Arapis, D. Markadonaki, E. Kalogirou, D. Bouros O. Anagnostopoulou, N. Sifakas	144
short review	Biological effects and therapeutic applications of nitric oxide F. Vlastos, M. Papadakis, A. Rassidakis	151
special article	Comparative study of the prevalence of tuberculin test positivity in the regions of Evros and Larisa M. Lavdas, P. Nikolaidis, G. Leontiadis, D. Papadopoulos, G. Katsiafloudis, Ch. Verikouki, A. Zavos, P.A. Katsafourou, K. Gourgoulialis	160
case reports	Vocal Cord Dysfunction in patient with myasthenia associated with depression M. Metaxari, M. Anastasaki, E. Mouloudi, K. Katsanoulas, D. Georgopoulos	165
	Multiple cerebral tuberculomas in a non immunosuppressed person A. Paridou, E. Gartzonika, M. Toumbis, K. Konstantinou, V. Kotsovoulou	170
	Bilateral haemorrhagic pleural effusion in a 81 years old woman A. Papamichalopoulos, E. Mavrou, E. Kostadima, M. Georgiadou, M. Dimitriou, V. Kechagia, G. Trakopoulos	175
selection from the literature	Comments by G. Pavlakou, A. Koutsoukou, Ch. Bitsakou	178

Περιεχόμενα

	Στη μνήμη της Μαρίας Χατζόγλου	126
άρθρα σύνταξης	Επιτήρηση και έλεγχος της φυματίωσης Ν. Γιατρομανωλάκης	127
	Ο ρόλος της θρέψης στην εξέλιξη του πνευμονικού εμφυσήματος Μ. Μπιτζάνη	130
κλινικές μελέτες	Αξιοπιστία και πρακτικότητα ενός νέου απλοποιημένου διαγράμματος pH-PaCO₂ για τη διάγνωση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας Ν.Π. Θεάκος, Α. Λούκος, Μ. Βασιλείου, Π.Κ. Μπεχράκης	133
	Μακροχρόνια υποστήριξη της θρέψης υπολειμματικών σε βάρος εμφυσηματικών ασθενών. Επίδραση στην πορεία της νόσου Α. Ράπτη, Ι. Αράπης, Δ. Μαρκαντωνάκη, Ε. Καλογήρου, Δ. Μπούρος, Ο. Αναγνωστοπούλου, Ν. Σιαφάκας	144
βραχεία ανασκόπηση	Βιολογικές δράσεις και θεραπευτικές εφαρμογές του μονοξειδίου του αζώτου Φ. Βλαστός, Μ. Παπαδάκης, Αντ. Ρασιδάκης	151
ειδικό άρθρο	Σύγκριση του δείκτη φυματίνης στους νομούς Έβρου και Λάρισας σε μαθητές δημοτικών σχολείων Μ. Λάβδας, Π. Νικολαΐδης, Γ. Λεωντιάδης, Δ. Παπαδόπουλος, Γ. Κατσιαφλούδης, Χ. Βερυκούκη, Α. Ζαβός, Π.Α. Κατσαφούρου, Κ. Γουργουλιάνης	160
ενδιαφέρουσες περιπτώσεις	Δυσλειτουργία των φωνητικών χορδών σε ασθενή με καταθλιπτική συνδρομή σε έδαφος μασθένειας Μ. Μεταξάρη, Μ. Αναστασάκη, Ε. Μουλούδη, Κ. Κατσανούλας, Δ. Γεωργόπουλος	165
	Πολλαπλά φυματώματα εγκεφάλου σε μη ανοσοκατασταλαμένο άτομο Α. Παρίδου, Ε. Γκαρτζονίκη, Μ. Τουμπής, Κ. Κωνσταντίνου Β. Κοτσοβούλου	170
	Αμφοτερόπλευρη αιμορραγική πλευρίτιδα σε γυναίκα 81 ετών Α. Παπαμιχαλόπουλος, Ειρ. Μαύρου, Ε. Κωσταδήμα, Μ. Γεωργιάδου, Μ. Δημητρίου, Β. Κεχαγιά, Γ. Τρακόπουλος	175
επιλογές από τη βιβλιογραφία	Σχολιαστές: Γ. Παυλάκου, Αντ. Κουτσούκου, Χ. Μπιτσάκου	178

Στη μνήμη της Μαρίας Χατζόγλου



Πώς μπορείς να περιγράψεις ένα άνθρωπο που έφυγε, αλλά που εσύ νιώθεις καθημερινά την παρουσία του διάχυτη στο χώρο που εργάζεσαι, κινείσαι και ζεις ένα μεγάλο κομμάτι της ζωής σου;

Πώς μπορείς, μετά από τόσες μέρες που πιέζεις τον εαυτό σου, να γράφεις και να περιγράψεις τη Μαρία. Πόσο δύσκολο είναι αυτό, μπορεί άραγε να το καταλάβει κανείς; Πρέπει να παραδεχθείς αυτό που τόσο καιρό πεισματικά αρνείσαι. Πρέπει να παραδεχθείς – που δεν το μπορείς εύκολα – ότι δεν θα ξαναδείς τη Μαρία. Κι αν αλήθεια πρέπει, πώς είναι δυνατό με λίγες λέξεις να περιγράψεις ένα κομμάτι της ζωής σου. Γιατί η Μαρία είναι ένα κομμάτι της ζωής όλων όσων εργάστηκαν μαζί της. Ένα κομμάτι

όχι τυπικής και επαγγελματικής επαφής αλλά μιας βαθιάς επικοινωνίας και ψυχικού δεσμού.

Κι αν πιο πολύ πιάσουμε τους εαυτούς μας να ξεχωρίσουμε τα πιο σημαντικά στοιχεία της Μαρίας, πιστεύω ότι πρώτα απ' όλα θα σταθούμε στη συνέπεια που τη χαρακτήριζε.

Συνέπεια βαθιά, συνέπεια συμπεριφοράς, συνέπεια λόγων, έργων, ιδεών. Δεν ήταν μόνο συνεπής με τη ρηχή έννοια του όρου αλλά από βαθιά απόρροια των ιδεών της.

Σε καιρούς δύσκολους, η Μαρία στάθηκε όρθια γιατί ποτέ δεν υπήρξε διάσταση ανάμεσα στις ιδέες που πίστευε και στον τρόπο που ζούσε. Ανεπιτήδευτη, χωρίς υστεροβουλίες, με ευθύτητα, προσηνής, προσιτή, πολύτιμη, ανεκτίμητη.

Συνεπής στον τρόπο ζωής, στον απλό τρόπο ζωής στον οποίο συχνά μας προέτρεπε, εμείς θαυμάζαμε, αλλά δεν καταφέραμε ποτέ να ακολουθήσουμε.

Συνεπής στην οικογένειά της χωρίς ποτέ να μεταφέρει πιθανά προβλήματα παρά μόνο σαν κοινωνικά θέματα–φαινόμενα προς συζήτηση. Συνεπής προς τους συναδέλφους της, ανεξάρτητα από τη θέση τους. Οι τελευταίοι μόνο καλά λόγια είχαν να πουν και πάντα θυμούνται με νοσταλγία τη συνεργασία μαζί της.

Πράγματι υπήρξε γνήσια, πηγαία και συνεπής σ' όλες τις εκφράσεις της ζωής της. Υπάρχει όμως και κάτι άλλο που κάνει την απώλεια δυσβάστακτη και την έλλειψη μεγαλύτερη: το χαμόγελο.

Εκείνο το πηγαίο, ζεστό χαμόγελο που κυριαρχούσε στο πρόσωπό της. Το κελαιριστό της γέλιο που ακόμη και τώρα νομίζεις ότι το ακούς διάχυτο στην κλινική.

Είμαστε βέβαιοι ότι όποιον κι αν ρωτήσεις, τί θυμάται πιο έντονα από τη Μαρία, η απάντησή του θα είναι άμεση και σίγουρη. Το χαμόγελο. Βασανιστικό να νομίζεις ότι ακούς συνέχεια το γέλιο, τη φωνή ενός ανθρώπου που έφυγε. Ίσως αυτό να είναι το χειρότερο. Πρέπει να παραδεχθείς ότι αυτό που άκουσες ήταν μια ψευδαίσθηση. Δεν ήταν η Μαρία. Η Μαρία έφυγε για πάντα. Η Μαρία δεν θα ξαναείναι εδώ. Δεν ξέρω αν μπορούμε να το αποδεχθούμε αυτό. Ωστόσο για μας η φωνή, το γέλιο, η παρουσία δεν θα πάψει να υπάρχει και χωρίς καμιά υπερβολή θα μας παραδειγματίζει.

Δεν ξέρω αν υπάρχει παράδεισος, δεν ξέρω τι πιστεύει κανείς, δεν ξέρω τι γίνεται μετά το θάνατο. Ένα ξέρω και το ξέρω καλά. Αν υπάρχει παράδεισος, η Μαρία είναι εκεί.

Νίκος Βασιλόπουλος

Επιτήρηση και έλεγχος της φυματίωσης

Ν. ΓΙΑΤΡΟΜΑΝΩΛΑΚΗΣ

Βασικούς και αλληλένδετους κρίκους ενός αντιφυματικού προγράμματος, αποτελούν η επιτήρηση και τα μέτρα ελέγχου της φυματίωσης. Η καταγραφή και επιτήρηση της νόσου προσφέρουν τη γνώση του μεγέθους και των ιδιοτήτων του προβλήματος, από τα οποία θα εξαρτηθούν και τα απαιτούμενα μέτρα ελέγχου.

Η επιτήρηση περιλαμβάνει τη λεπτομερή καταγραφή και ανάλυση όλων των νέων περιπτώσεων της φυματίωσης σε περιφερειακό ή εθνικό επίπεδο, με όλες τις σημαντικές παραμέτρους της νόσου. Η επιτήρηση επεκτείνεται στις ειδικές ομάδες πληθυσμού και στον έλεγχο απόδοσης των μέτρων κατά της νόσου. Τα μέτρα ελέγχου αποβλέπουν στη διακοπή της αλυσίδας μετάδοσης του μυκοβακτηριδίου και αφορούν στην ανίχνευση νέων περιπτώσεων, στην ορθή και έγκαιρη διάγνωση, στην καλή θεραπεία, στη χημειοπροφύλαξη και στον εμβολιασμό με BCG¹.

Το αντιφυματικό πρόγραμμα πρέπει να ενσωματώνεται στο Εθνικό Σύστημα Υγείας κάθε χώρας. Η καταγραφή και επιτήρηση της φυματίωσης καθώς και η στρατηγική εφαρμογής των μέτρων ελέγχου, επιτελείται στις κεντρικές υπηρεσίες υγείας, σε εθνικό ή περιφερειακό επίπεδο, ενώ στις περιφερικές υπηρεσίες υγείας, πρέπει να υπάρχει ικανό και επαρκές προσωπικό για την εφαρμογή των μέτρων ελέγχου και τη συλλογή και παροχή των στοιχείων επιτήρησης. Για την καταγραφή και επιτήρηση είναι απαραίτητη η αρχική δήλωση κάθε νέας περίπτωσης φυματίωσης.

Επιπλέον, προβαίνουν σε δήλωση και τα εργαστήρια, μικροβιολογικά και παθολογοανατομικά, ώστε, αφενός να γίνεται διασταύρωση των περιπτώσεων και αφετέρου να αποκαλύπτονται οι περιπτώσεις υποτροπιών. Σε μερικές χώρες γίνεται δήλωση και από τα φαρμακεία ή οι συνταγές είναι απολύτως ελεγχόμενες από τις υπηρεσίες αντιφυματικού προγράμματος. Δηλώσεις που αποδεικνύονται εκ των υστέρων ότι είχαν γίνει εξ αιτίας ατύπων μυκοβακτηριδίων, πρέπει να αποσύρονται². Σε χώρες με αναξιοπι-

στα στοιχεία, προτείνεται η εκτίμηση της νόσου και η επιτήρηση, μέσω του ετήσιου κινδύνου μόλυνσης, το 1% του οποίου αντιστοιχεί με 50-60 νέες περιπτώσεις με θετικά πτύελα, ανά 100.000 πλήθυσμού¹.

Η καταγραφή και επιτήρηση όμως, είναι απαραίτητο να επεκτείνεται και για ειδικές περιπτώσεις νόσου, όπως οι πολυανθεκτικές μορφές, οι συνδυαζόμενες με ειδικές παθήσεις όπως AIDS και άλλα ανοσοκατασταλτικά νοσήματα, αλλά και για τις ειδικές ομάδες πληθυσμού που, είτε έχουν αυξημένη επίπτωση της νόσου, είτε ενδεχόμενη νόσησή τους θα προκαλέσει ευρεία μυκοβακτηριδιακή διασπορά. Έχει αποδειχθεί ότι, στις προηγμένες χώρες, ο αριθμός των νοσούντων προέρχεται κατά 40-80% από τις ομάδες αυξημένου κινδύνου, και κατά συνέπεια, κατά κύριο λόγο, προς αυτές θα πρέπει να στρέφουν το ενδιαφέρον τους οι υπηρεσίες υγείας. Στις ομάδες αυξημένου κινδύνου νόσησης περιλαμβάνονται τα συμπτωματικά άτομα, άτομα που έχουν έλθει σε επαφή με πάσχοντα, οι τρόφιμοι των ιδρυμάτων, οι ηλικιωμένοι των οίκων ευγηρίας, οι φυλακισμένοι, οι νοσηλεύόμενοι σε ιδρύματα ψυχικής υγείας, οι μετανάστες και οι εθνικές μειονότητες. Άτομα αυξημένης πιθανότητας νόσησης είναι και οι γιατροί, οδοντίατροι και νοσηλευτές, ενώ αυξημένης πιθανότητας διασποράς του μυκοβακτηριδίου είναι οι εκπαιδευτικοί³.

Στα μέτρα ελέγχου της φυματίωσης, πρέπει να διασφαλίζεται η αποτελεσματικότητά τους. Η καλή ενημέρωση του πληθυσμού και η εκπαίδευση του προσωπικού, αποτελούν ουσιώδεις παράγοντες επιτυχούς προγράμματος. Η ανίχνευση νέων περιπτώσεων πρέπει να γίνεται από έμπειρο προσωπικό προς αποφυγή παραλείψεων ή αντιθέτως, υπέρμετρης διερεύνησης. Η διάγνωση πρέπει να μην καθυστερεί προς αποφυγή περαιτέρω διασποράς της νόσου. Η θεραπεία χρειάζεται σωστό θεραπευτικό σχήμα και συμμόρφωση του ασθενούς. Προκειμένου να επιτευχθεί καλή συμμόρφωση, χρησιμοποιούνται διάφορα μέσα και τεχνικές, όπως τα επιβλεπόμενα προγράμματα χορήγησης φαρμάκων, οι συνδυασμοί των φαρμάκων

στο ίδιο δισκίο, κυτία με ημερολογιακές δόσεις, έλεγχο αναλωθέντων δισκίων, ανάλυση ούρων και νοσοκομειακή νοσηλεία^{2,4}.

Η χημειοπροφύλαξη έχει συγκεκριμένες ενδείξεις, ενώ ο εμβολιασμός με BCG έχει τη θέση του κυρίως στην πρόληψη σοβαρών παιδικών μορφών της νόσου και δεν πρέπει να διακόπτεται αν δεν πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια και προϋποθέσεις^{3,5}. Ευσιώνα είναι εξάλλου τα μηνύματα από την έρευνα στα γενετικά DNA εμβόλια. Συγκεκριμένα για το μυκοβακτηρίδιο, έχει δοκιμασθεί σε πειραματόζωα, το πλασμίδιο DNA, στο οποίο έχει ενσωματωθεί το αντιγόνο 85. Η αντιγονικότητά του είναι ισχυρή για τους μη μολυνθέντες, αυξάνει την αντιγονικότητα στους ήδη μολυνθέντες, δεν θετικοποιεί την φυματινοαντίδραση, είναι εύκολο στην παραγωγή και εκτέλεση και είναι φθηνό⁶.

Σε ένα σύγχρονο σύστημα επιτήρησης, πρέπει η επεξεργασία των δεδομένων να είναι ταχεία, με μηχανογραφικό πρόγραμμα, έτσι ώστε να γίνονται έγκαιρα εμφανείς ενδεχόμενες διαφοροποιήσεις των δεικτών της νόσου, τα δε συμπεράσματα να αποτελούν έγκαιρη ανατροφοδότηση των περιφερικών υπηρεσιών υγείας, προς γνώση και εφαρμογή.

Τα τελευταία χρόνια, παρατηρείται διεθνώς αναζωπύρωση της φυματίωσης που αποδίδεται κυρίως στο AIDS, τη μετανάστευση, τη φτώχεια ορισμένων κοινωνικών ομάδων και την αύξηση των πολυανθεκτικών μορφών⁷. Σε ορισμένες υπό τη Σαχάρα περιοχές, παρατηρείται διπλασιασμός της φυματίωσης ανά πενταετία, τα δε διατιθέμενα κονδύλια, δεν επαρκούν πλέον για τη διατήρηση των μέτρων ελέγχου.

Στην Ευρώπη, το Ευρωπαϊκό Κέντρο Επιδημιολογικού Ελέγχου του AIDS με την Ολλανδική Ένωση κατά της φυματίωσης, ανέλαβαν το έργο της συλλογής στοιχείων για την επιτήρηση της φυματίωσης. Η τελευταία έκθεση αφορά στα στοιχεία του 1996. Από 50 χώρες της Ευρωπαϊκής Ηπείρου δηλώθηκαν 315.892 νέες περιπτώσεις. Τη μεγαλύτερη επίπτωση είχαν η Γεωργία με 194.7/100.000 και η Ρουμανία με 105.9/100.000, ενώ το Μονακό και ο Άγιος Μαρίνος είχαν μηδενική επίπτωση. Σε 21 χώρες η ετήσια επίπτωση ήταν κάτω των 20/100.000 και σ' αυτές, η υψηλότερη επίπτωση αφορούσε στις ηλικίες άνω των 65 ετών, ενώ σε 29 χώρες ήταν 20/100.000, με την κορύφωσή της στις ηλικίες 35-54 ετών. Οι υποτροπές ήταν 11%, ενώ οι αλλοδαποί νοσήσαντες ήταν άνω του 30% κατά μέσο όρο. Σε σύγκριση με το 1995, η φυματίωση μειώθηκε το 1996 στις χώρες με χαμηλή επίπτωση, ενώ αυξήθηκε στις χώρες με υψηλή επίπτωση. Η αύξηση αυτή αποδίδεται κυρίως στην επιδείνωση των μέτρων ελέγχου, τη μετανάστευση, τη φτώχεια ορισμένων ομάδων πληθυσμού, στο AIDS και στην εμφάνιση πολυανθεκτικών μορφών^{8,9}.

Στην Ελλάδα, υπάρχει ικανοποιητική υποδομή των

υπηρεσιών υγείας για την επιτήρηση και έλεγχο της φυματίωσης. Εν τούτοις η λειτουργικότητα του συστήματος είναι ατελής σε πολλές παραμέτρους. Η διάγνωση, η θεραπεία, η χημειοπροφύλαξη, δεν υπολείπονται αυτών των προηγμένων χωρών. Όμως οι συνθήκες νοσηλείας είναι ατελείς ενώ η ανίχνευση νέων περιπτώσεων και ο εμβολιασμός είναι πλημμελείς. Η δε καταγραφή και επιτήρηση πλημμελότερες και εν πολλοίς παραπλανητικές. Μερικοί νομοί της βόρειας Ελλάδας ανέφεραν μηδενική επίπτωση της φυματίωσης το 1996, ενώ κατά τα προηγούμενα χρόνια είχαν επίπτωση, από τις υψηλότερες της χώρας. Η έρευνα είναι ευκαιριακή και σχεδιάζεται επί το πλείστον με προσωπική πρωτοβουλία χωρίς κεντρική κατεύθυνση προς συγκεκριμένους στόχους.

Στη χώρα μας δηλώνονται περί τις 9-10 νέες περιπτώσεις ανά 100.000, τα τελευταία χρόνια, αλλά είναι γνωστό ότι δεν δηλώνονται όλες οι περιπτώσεις. Δεν είναι επίσης γνωστός ο αριθμός των υποτροπών, ο αριθμός των αποτυχημένων θεραπειών, ο αριθμός των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία, ο αριθμός των πολυανθεκτικών μορφών, ο αριθμός των σχετιζόμενων με τα ανοσοκατασταλτικά νοσήματα, ο αριθμός των προσβληθέντων μεταναστών ή άλλων ειδικών ομάδων πληθυσμού, οι δείκτες απόδοσης των μέτρων ελέγχου, ο ετήσιος κίνδυνος μόλυνσης και άλλες παράμετροι εκτίμησης του συνολικού και κατά περιοχές, προβλήματος της νόσου. Τα δε υπάρχοντα στατιστικά δεδομένα ανακοινώνονται με σημαντική καθυστέρηση, έτσι ώστε να μην είναι δυνατή η έγκαιρη εκτίμηση ενδεχομένων μικροεπιδημιών ή αναζωπύρωσης.

Σ' αυτό το τεύχος (σελ. 160), οι Λαβδάς και συν. μελέτησαν τις μεταβολές του δείκτη μυκοβακτηριδιακής μόλυνσης σε δυο νομούς, ένα της κεντρικής και ένα της βόρειας Ελλάδας. Επιβεβαιώνεται η ανισοκατανομή του προβλήματος της φυματίωσης στις περιοχές αυτές της χώρας, ενώ από άλλες μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι η ανισοκατανομή είναι περισσότερο εμφανής στο σύνολο των γεωγραφικών διαμερισμάτων, με τους υψηλότερους δείκτες στη βόρεια, ενδιάμεσους στην κεντρική και τους μικρότερους στη νότια και νησιώτικη Ελλάδα. Παρατηρείται επίσης η άνιση κατανομή στην ίδια περιοχή, μεταξύ των διαφόρων ομάδων του πληθυσμού, όπως μεταξύ των Χριστιανών και των Μουσουλμάνων του Έβρου. Σημειώνεται ακόμη η ανακοπή της πτωτικής πορείας του δείκτη στον ίδιο νομό, που φαίνεται ότι σχετίζεται με τις ιδιαιτερότητες του πληθυσμού από πλευράς κοινωνικοοικονομικής και μετανάστευσης. Οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιώνουν τη δυναμική των δεικτών της φυματίωσης και στη χώρα μας, όπως εξάλλου παρατηρείται σε παγκόσμια κλίμακα.

Το Εθνικό Κέντρο Επιδημιολογικής Παρακολούθησης και Παρέμβασης του ΥΥΠ, έχει αναλάβει τελευ-

ταία σοβαρό έργο, για τη σύγχρονη οργάνωση καταγραφής και επιτήρησης των λοιμωδών νοσημάτων, μεταξύ των οποίων και της φυματίωσης. Κάθε λειτουργός υγείας, σε κάθε επίπεδο υγειονομικών υπηρεσιών, πρέπει να συνεργασθεί προς την κατεύθυνση αυτή. Το ήδη υψηλό επίπεδο των δεικτών της φυματίωσης στη χώρα μας και η διαφαινόμενη αναζωπύρωση με όλα τα συνακόλουθα, σε σχέση μάλιστα με τη γεωπολιτική μας θέση, δεν επιτρέπουν περισσότερη ολιγωρία.

Συμπερασματικά, η επιτήρηση και ο έλεγχος της φυματίωσης σε παγκόσμια κλίμακα, λαμβάνει νέες προτεραιότητες αφού "κανείς δεν μπορεί να είναι ασφαλής, αν όλοι δεν είναι ασφαλείς", κατά το σύνθημα της WHO. Στην Ελλάδα έχουν γίνει και γίνονται πολλά θετικά βήματα για την αντιμετώπιση της φυματίωσης, αλλά με βεβαιότητα μένουν πολλά βήματα να γίνουν, προκειμένου το αντιφυματικό πρόγραμμα, με τις βασικές του παραμέτρους, της επιτήρησης και των μέτρων ελέγχου της νόσου, να αναβαθμιστεί στο επίπεδο που απαιτείται για μια προηγμένη, σύγχρονη κοινωνία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Styblo K. Epidemiology of tuberculosis. Selected papers, Volume 24, RNCV, The Hague, 1991.
2. Grange JM, Festenstein F. The human dimension of Tuberculosis control. *Tuberc Lung Dis* 1993, 74:219–222.
3. Leitch AG. Control of Tuberculosis in low-prevalence countries. In: *Clinical Tuberculosis*, edited by P.D.O. Davies. Chapman and Hall Medical, London 1994.
4. Pilheu JA. Tuberculosis 2000: problems and solutions. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998, 2(9):696–703.
5. Γιατρομανωλάκης Ν. Ο αντιφυματικός εμβολιασμός με BCG. *Ελληνική Πνευμονολογική Επιθεώρηση* 1991, 9:29–36.
6. Huygen K. DNA vaccines: Application to Tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998, 2(12):971–978.
7. Pablos – Mendez A et al. Global surveillance for anti-tuberculosis–drug resistance, 1994–1997. *New Engl J Med* 1998, 338:1641–1649.
8. European Center for the Epidemiological Monitoring of AIDS and Royal Netherlands Tuberculosis Association. *Surveillance of Tuberculosis in Europe*. Paris, 1998.
9. Rieder HL, Watson J, Raviglione M, Forssbohm M, Migliori G, Schwoebel V, Leitch A, Zellweger J. Surveillance of Tuberculosis Europe. *Eur Respir J* 1996, 9:1097–1104.

Ο ρόλος της θρέψης στην εξέλιξη του πνευμονικού εμφυσήματος

Μ. ΜΠΙΤΖΑΝΗ

Από αιώνες οι άνθρωποι γνωρίζουν τη σχέση που υπάρχει ανάμεσα στην καλή θρέψη και την υγεία. Ακόμη και σήμερα, γίνεται προσπάθεια αιτιολογικής συσχέτισης και ποσότητας ή της σύστασης της διατροφής με τις διάφορες παθήσεις, την ευεξία και την ενεργητικότητα του ατόμου. Ερευνητές και επιστήμονες, χρησιμοποιώντας νέες μεθόδους χορήγησης και σκευάσματα εξειδικευμένης σύστασης, προσπαθούν να ενισχύσουν άτομα με ειδικές παθήσεις ή ακόμη και να παρέμβουν στην εξέλιξη της νόσου.

Στο τεύχος αυτό του "ΠΝΕΥΜΩΝ" (σελ. 145), δημοσιεύεται μελέτη των Α. Ράπτη και συνεργατών που δίνει έμφαση στο σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει η θρέψη, στη διατήρηση της αναπνευστικής λειτουργίας εμφυσηματικών ασθενών με απώλεια βάρους.

Τελευταία αποδίδεται μεγάλη σημασία στην απώλεια βάρους των αρρώστων με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), κυρίως των εμφυσηματικών, αφού όπως αποδείχθηκε αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα επιδείνωσης της νόσου. Είναι γνωστό ότι το 20% των σταθεροποιημένων ασθενών και το 50% αυτών που βρίσκονται σε έξαρση της νόσου παρουσιάζουν απώλεια βάρους. Τα αίτια της απώλειας αυτής δεν έχουν διευκρινισθεί απόλυτα. Πιθανότερη αιτία φαίνεται να είναι η αδυναμία κάλυψης των αυξημένων ευεργητικών αναγκών κατά τη διάρκεια έξαρσης της νόσου¹.

Οι επιπτώσεις της υποθρεψίας στην αναπνευστική λειτουργία είναι ιδιαίτερα σημαντικές. Η μυική ατροφία συνοδεύεται από ελάττωση της μυικής ισχύος και αντοχής². Χαρακτηριστική είναι η ελάττωση της ζωτικής χωρητικότητας (VC) και της FEV₁, ενώ είναι δυνατό να παρατηρηθεί προοδευτική αύξηση της PCO₂. Η φυσική δραστηριότητα των αρρώστων είναι επίσης σημαντικά μειωμένη³. Είναι γνωστό εξάλλου ότι μετα-

ξύ απώλειας βάρους και αερόβιου μυϊκού μεταβολισμού συχνά εμφανίζονται διαταραχές εμφυσηματικού τύπου ή επιτάχυνση στην εξέλιξη της εμφυσηματικής διαδικασίας⁵. Παράλληλα, μειώνεται η ευαισθησία του αναπνευστικού κέντρου στην υποξυγοναιμία. Σημαντική επίπτωση της υποθρεψίας είναι η έκπτωση του ανοσολογικού συστήματος και κατά συνέπεια η αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων.

Οι ενεργειακές ανάγκες των εμφυσηματικών αρρώστων είναι δύσκολο να καθορισθούν, επειδή εξαρτώνται τόσο από το στάδιο και τη φάση της νόσου, όσο και από το βάρος του ασθενούς. Ο Yoneda και οι συνεργάτες του καθόρισαν τις θερμιδικές ανάγκες των σταθεροποιημένων φυσιολογικού βάρους ασθενών σε 110±9% BMR kcal/ημ ενώ των σταθεροποιημένων αρρώστων με απώλεια βάρους σε 122±8% BMR kcal/ημ⁶. Σε φάσεις έξαρσης της νόσου οι ανάγκες είναι μεγαλύτερες και ανέρχονται στο 130% BMR¹⁷. Η ανάκτηση βάρους απαιτεί μεγάλη θερμιδική κάλυψη, το μέγεθος της οποίας ποικίλλει ανάλογα, με το αν πρόκειται για ενδο- ή εξωνοσοκομειακούς ασθενείς που βρίσκονται ή όχι υπο χορήγηση κορτικοστεροειδών. Η αύξηση του βάρους επιτυγχάνεται μόνο σε σταθεροποιημένους ασθενείς και όχι στη διάρκεια της έξαρσης της νόσου. Κατά τους Muers και συνεργάτες αυτό επιτυγχάνεται με αύξηση των χορηγούμενων θερμίδων κατά 30% του BMR⁸.

Η ανάκτηση βάρους επιτυγχάνεται εύκολα σε σταθεροποιημένους ενδονοσοκομειακούς ασθενείς, ενώ δεν συμβαίνει το ίδιο σε σταθεροποιημένους εξωνοσοκομειακούς ασθενείς, στους οποίους εφαρμόζονται προγράμματα ενίσχυσης της διατροφής τους με συμπληρώματα. Οι λόγοι της αποτυχίας αυτής είναι συνήθως οικονομικοί και κοινωνικοί ή σχετίζονται με τις συνήθειες του αρρώστου και την επιβάρυνση της κατάστασής του⁹. Για τους ίδιους αυτούς πρακτικούς λόγους οι ασθενείς αδυνατούν να διατηρήσουν επί μακρόν το βάρος που επέτυχαν ενδονοσοκομειακά με βραχυπρόθεσμα προγράμματα ενισχυμένης θρε-

πτικής υποστήριξης.

Η ιδανική αναλογία γλυκόζης/λίπους, στην τεχνητή κυρίως διατροφή, των αναπνευστικών αρρώστων αποτέλεσε επί μακρόν αντικείμενο μελέτης. Οι προτεινόμενες δίαιτες με αυξημένη περιεκτικότητα λίπους υπερτερούν έναντι άλλων, με χαμηλή περιεκτικότητα σε λίπος, με την προϋπόθεση ότι η συνολικώς χορηγούμενη ποσότητα θερμίδων είναι η ενδεικνυόμενη. Εξάλλου, η χορήγηση γευμάτων με αυξημένη περιεκτικότητα λίπους, επιβραδύνει την κένωση του στομάχου¹⁰.

Η ανάκτηση βάρους φαίνεται να επιδρά θετικά στην αναπνευστική λειτουργία. Αποδείχθηκε ότι η αύξηση βάρους ακολουθείται από βελτίωση της μυϊκής ισχύος τόσο στους αναπνευστικούς όσο και τους περιφερικούς μυς (αύξηση Pimax, Remax, και της απόστασης βάρδισης σε 12 min) όχι όμως και της FEV₁ που έχει σχέση με τη λειτουργική κατάσταση του πνευμονικού παρεγχύματος¹¹. Αντίθετα, η θρεπτική υποστήριξη χωρίς αύξηση του βάρους δεν έχει καμία επίδραση στη λειτουργικότητα και την ικανότητα των μυών για άσκηση αν και η γενική κατάσταση του ασθενούς παρουσιάζει υποκειμενική βελτίωση¹².

Ο συνδυασμός θρεπτικής υποστήριξης και αναβολικών στεροειδών φαίνεται ότι έχει πολύ καλά αποτελέσματα όσον αφορά στην αύξηση του βάρους και κυρίως της καθαρής μυϊκής μάζας. Βελτίωση της μυϊκής ισχύος και της ικανότητας για άσκηση, παρατηρήθηκε μετά χορήγηση για 8 εβδομάδες του αναβολικού σκευάσματος Nandrolone Decanoate σε συνδυασμό με θρεπτική υποστήριξη. Αντίθετα, η χορήγηση άλλου αναβολικού σκευάσματος (Stanozolol) για 27 εβδομάδες, χωρίς παράλληλη ενίσχυση της θρέψης, δεν ακολουθήθηκε από παρόμοια βελτίωση. Ωστόσο, πρέπει ακόμη να διευκρινισθεί κατά πόσον η αύξηση αυτή του βάρους διατηρείται μακροπρόθεσμα μετά τη διακοπή της χορήγησης των αναβολικών^{13,14}.

Σημαντική αύξηση βάρους αναφέρεται μετά χορήγηση αυξητικής ορμόνης χωρίς όμως να συνοδεύεται από βελτίωση της μυϊκής λειτουργικότητας¹⁵. Συνδυασμός χορήγησης αυξητικής ορμόνης και θρεπτικής υποστήριξης πιθανόν να έχει καλύτερα αποτελέσματα.

Είναι σαφές ότι η διατήρηση ή η αύξηση του βάρους, ασκεί ευνοϊκή επίδραση στο πνευμονικό εμφύσημα. Η πλειοψηφία όμως των σχετικών μελετών αναφέρεται στη βραχυπρόθεσμη υποστήριξη της θρέψης και στα άμεσα αποτελέσματά της. Για να καθοριστεί η επίδραση της βελτίωσης ή της διατήρησης της θρεπτικής κατάστασης στην εξέλιξη της νόσου, τη νοσηρότητα και τη θνητότητα, είναι απαραίτητη μακρόχρονη υποστήριξη της θρέψης και παρακολούθηση των αρρώστων αυτών. Στον τομέα αυτό η εργασία των Α. Ράπτη και συνεργατών παρέχει χρήσιμες πληροφορίες. Οι άρρωστοι που επέτυχαν να

διατηρήσουν σταθερό το βάρος τους, διατήρησαν σταθερή και την αναπνευστική τους λειτουργία, ενώ παρουσίασαν μικρότερη συχνότητα λοιμώξεων.

Σήμερα επιβάλλεται η μέριμνα για τη θρεπτική κατάσταση του αναπνευστικού αρρώστου να αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της όλης θεραπευτικής του προσέγγισης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pingleton S. Enteral nutrition in patients with respiratory disease. *Eur Respir J* 1996, 9:364–370.
2. Donaboe M, Rogers R, Wilson B, Pennock B. Oxygen consumption of the respiratory muscles in normal and malnourished patients with emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1989, 140:385–391.
3. Engelen M, Sehols A, Baken W, Wesseling G, Wouters E. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Chest* 1998, 114:12–18.
4. Palagne P, Forte S, Onorati P, Paravati V, Manfredi F, Serra P, Carlone S. Effect of reduced body weight on muscle aerobic capacity in patients with COPD. *Chest* 1998, 114:12–18.
5. Riley D, Thakker-Varia S. Effect of diet on lung structure, connective tissue metabolism and gene expression. *J Nutr* 1995, 125(6 suppl.):1657S–1660S.
6. Yoneda F, Yoshikawa M, Takenaka H, Tokuyama T, Tsukaguchi K, Yamamoto C, Narita N, Tomoda K, Cho S. Energy expenditure in patients with pulmonary emphysema. *Nihon Kokyaku Gakkai Zasshi* 1998, 36:10–17.
7. Vermeeron M, Schols A, Wouters E. Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with COPD. *Eur Resp J* 1997, 10:2264–2269.
8. Muers M, Green J. Weight lost in COPD. *Eur Resp J* 1993, 6:729–734.
9. Sridhar M, Galloway A, Lean M, Banham S. An out-patients nutritional supplementation programme in COPD patients. *Eur Resp J* 1994, 7:720–724.
10. Akrabawi S, Mobarhan S, Stoltz R, Ferguson P. Gastric emptying, pulmonary function, gas exchange, and respiratory quotient after feeding a moderate versus high fat enteral formula meal in COPD patients. *Nutrition* 1996, 12:260–265.
11. Saudny-Unterberger H, Martin J, Gray-Donald K. Impact of nutritional support on function status during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156:9794–9797.
12. Vargas M, Puig A, De la Maza M, Morales P, Vargas D, Bunout B, Gattas V, Hirsch S. Patients with chronic airflow limitation: effects of the inspiratory muscle training with threshold load valve, built with appropriate technology, associated to nutritional support. *Rev Med Chil* 1995, 123:1225–1234.
13. Schols A, Sceters P, Mostert R, Pluymers R, Wouters E. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary

- disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152:1268-1274.
14. Ferroira I, Verresehi I, Neri L, Goldstein R, Zamel N, Brooks D, Jardim J. The influence of 6 months of oral anabolics on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. *Chest* 1998, 114:19-28.
 15. Bardet L, Muralt B, Schuta Y, Pichard C, Fitting J. Administration of growth hormone to underweight patients with obstructive disease. A prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156:1800-1806.

Αξιοπιστία και πρακτικότητα ενός νέου απλοποιημένου διαγράμματος $pH-PaCO_2$ για τη διάγνωση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας

Ν.Π. ΘΕΑΚΟΣ, Α. ΛΟΥΚΟΣ, Μ. ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ, Π.Κ. ΜΠΕΧΡΑΚΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα μελέτη προτείνεται ένα νέο, απλοποιημένο διάγραμμα $pH-\log PaCO_2$ και περιγράφονται τόσο η φυσιολογική, όσο και οι παθολογικές περιοχές που αντιστοιχούν στις διαφορετικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Το προτεινόμενο διάγραμμα είναι διαξονικό και κάθε σημείο του ορίζεται από ένα ζεύγος τιμών $pH-PaCO_2$ που αντιστοιχεί σε μία συγκεκριμένη διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας. Η διαγνωστική αξιοπιστία του συγκεκριμένου διαγράμματος συγκρίνεται με το προγενέστερο και συναφές διάγραμμα Siggaard-Andersen (S-A), τις ταινίες ασφαλείας, τις διαγνώσεις δύο έμπειρων ειδικών ιατρών, καθώς και τις διαγνώσεις 244 τυχαία επιλεγμένων νοσοκομειακών ιατρών. Τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής δείχνουν ότι: 1. Καθένας από τους δύο ειδικούς ιατρούς, καθώς και οι ταινίες ασφαλείας, συμφωνούν σε στατιστικά σημαντικά ($P < 0.005$) μεγαλύτερο ποσοστό διαγνώσεων (64.5%, 69% και 71.5%) με το νέο διάγραμμα $pH-PaCO_2$, παρά με το διάγραμμα S-A (ποσοστά συμφωνίας 37%, 39%, 51%, αντίστοιχα). 2. Υφίσταται μέτρια διαγνωστική συμφωνία μεταξύ του διαγράμματος S-A και των ταινιών ασφαλείας (51%). 3. Υπάρχει σοβαρό πρόβλημα διάγνωσης των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας από τους μη ειδικούς ιατρούς (ποσοστό συμφωνίας σε όλες τις συγκρίσεις με τις υπόλοιπες διαγνωστικές μεθόδους της τάξεως του 20%). Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, το προτεινόμενο διάγραμμα $pH-PaCO_2$ έχει πολύ καλή αξιοπιστία και είναι δυνατό να αποτελέσει πολύτιμο εφόδιο στη διαγνωστική προσέγγιση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας στην καθημερινή κλινική πράξη.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1998, 11 (3): 133-143

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας αποτελεί ένα κεφάλαιο της φυσιολογίας και παθοφυσιολογίας του ανθρώπου στο οποίο κατέξοχην βρίσκεται εφαρμογή η θεωρία της ομοιόστασης, όπως αυτή διατυπώθηκε από τον Cannon¹.

Μέσα στο πλαίσιο της θεωρίας αυτής, ξεκίνησε στις αρχές του αιώνα η μελέτη των μηχανισμών που

ρυθμίζουν το pH του αρτηριακού αίματος με βάση την εξίσωση "Henderson- Hasselbalch"².

Η εξέλιξη της εφαρμοσμένης βιοχημείας^{3,4} οδήγησε στη γραφική απεικόνιση των παραμέτρων pH , $PaCO_2$, HCO_3^- και BE του αρτηριακού αίματος με τη μορφή νομογραμμάτων, που χρησιμεύουν στη διάγνωση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας του αρτηριακού αίματος. Τα κυριότερα από αυτά είναι τα νομογράμματα των Siggaard-Andersen (S-A)⁵, Rispens⁶,

Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας.

Λέξεις κλειδιά: Διάγραμμα οξεοβασικής ισορροπίας, pH , $PaCO_2$, οξέωση, αλκάλωση.

Davenport⁷, Harrigton et al⁸, και Hekking et al^{9,10}.

Κύριο χαρακτηριστικό των διαγραμμάτων αυτών είναι ότι δεν έχουν στοιχεία απλούστευσης γιατί, όταν σχεδιάστηκαν, απευθύνονταν σε λίγους ειδικούς βιοχημικούς και ιατρούς που μελετούσαν τα αέρια αίματος σε ορισμένα εξειδικευμένα κέντρα της Ευρώπης και των ΗΠΑ. Πρόσφατα όμως, παρατηρήθηκε αλματώδης αύξηση του αριθμού των αναλύσεων αρτηριακού αίματος, έτσι ώστε σήμερα, η εξέταση αυτή θεωρείται "εξέταση ρουτίνας" στα χέρια μη ειδικών ιατρών, τόσο σε διεθνές επίπεδο, όσο και στη χώρα μας.

Παρά την ευρεία όμως διάδοση της οξεοβασικής ισορροπίας, η διαγνωστική προσπέλαση των αερίων αρτηριακού αίματος συνεχίζει να αποτελεί ένα δύσκολο καθημερινό πρόβλημα του μέσου κλινικού ιατρού, η θεωρητική και πρακτική εκπαίδευση του οποίου στο συγκεκριμένο αντικείμενο συχνά δεν είναι επαρκής.

Προσπάθειες για συστηματική διαγνωστική προσπέλαση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας έχουν γίνει στο παρελθόν. Δύο από τις σημαντικότερες είναι:

- Το διάγραμμα pH-PaCO₂ του S-A⁵
- Οι ταινίες ασφαλείας¹¹.

Το διάγραμμα S-A είναι ένα διαξονικό διάγραμμα, που στηρίζεται στη γραμμική συνάρτηση του pH με την τιμή logPaCO₂, όπως αυτή προκύπτει από την εξίσωση "Henderson-Hasselbalch". Μειονέκτημα του συγκεκριμένου διαγράμματος είναι, ότι για πολλά ζεύγη τιμών pH-PaCO₂ δεν δίνει μια συγκεκριμένη διάγνωση. Αυτό οφείλεται αποκλειστικά και μόνο στο σχεδιασμό του, που χαρακτηρίζεται από σχετικά μεγάλες περιοχές χωρίς σαφή διάγνωση.

Σε ότι αφορά τις ταινίες ασφαλείας, πρέπει να τονισθεί, ότι στηρίζονται αποκλειστικά στη γνώση της μεταβολής του μεγέθους του αντισταθμιστικού παράγοντα για κάθε μεταβολή του μεγέθους εκτροπής της πρωτοπαθούς διαταραχής. Το κύριο μειονέκτημα αυτής της διαγνωστικής προσέγγισης είναι η ύπαρξη ξεχωριστής ταινίας ασφαλείας για κάθε διαταραχή, γεγονός που καθιστά τη μέθοδο δύσχρηστη για την παρακολούθηση της κλινικής πορείας ενός συγκεκριμένου ασθενούς.

Για τους λόγους αυτούς, τόσο οι ταινίες ασφαλείας, όσο και το διάγραμμα S-A, δεν έχουν υιοθετηθεί από τους ιατρούς στην καθημερινή κλινική πράξη. Το γεγονός αυτό μας οδήγησε στην ανάπτυξη μιας νέας μορφής διαγράμματος pH-logPaCO₂ (διαξονικό διάγραμμα), που υποδιαιρείται σε περιοχές κατά τέτοιο τρόπο, ώστε κάθε πιθανό ζεύγος τιμών pH-PaCO₂ να αντιστοιχεί με σαφήνεια σε μία και μόνο καθορισμένη διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, φυσιολογική ή παθολογική.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η περιγραφή,

καθώς και ο έλεγχος τόσο της αξιοπιστίας, όσο και της κλινικής χρησιμότητας του νέου διαγράμματος pH-PaCO₂.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

1. Περιγραφή των αξόνων του διαγράμματος pH-PaCO₂

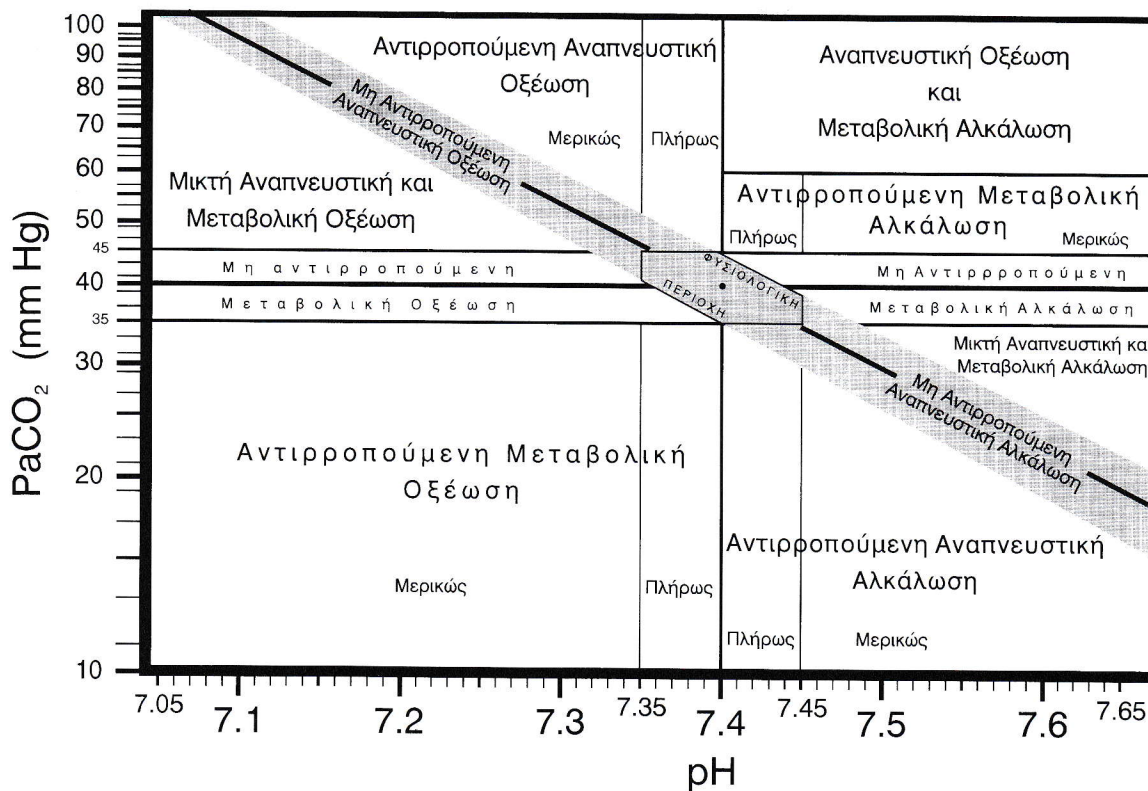
Στον οριζόντιο άξονα του διαγράμματος (Σχήμα 1) περιγράφεται η παράμετρος pH που εκφράζει την οξύτητα στο αίμα. Το pH είναι αδιάστατο, εκφράζεται ως κανονικός αριθμός και το φυσιολογικό εύρος τιμών κυμαίνεται από 7,35 ως 7,45. Οποιοδήποτε σημείο του διαγράμματος με τιμή pH μικρότερη από 7,35 ορίζεται ως οξυαιμία, ενώ οποιοδήποτε σημείο του διαγράμματος με τιμή pH μεγαλύτερη από 7,45 ορίζεται ως αλκαλαιμία¹².

Στον κάθετο άξονα του διαγράμματος περιγράφεται η παράμετρος PaCO₂ που εκφράζει τη μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα. Το PaCO₂ εκφράζεται ως λογάριθμος και το φυσιολογικό εύρος τιμών κυμαίνεται από 35 ως 45 mm Hg. Οποιοδήποτε σημείο του διαγράμματος με τιμή PaCO₂ μικρότερη από 35 mm Hg ορίζεται ως υποκαπνία, ενώ οποιοδήποτε σημείο του διαγράμματος με τιμή PaCO₂ μεγαλύτερη από 45 mm Hg ορίζεται ως υπερκαπνία.

2. Περιγραφή των επιμέρους περιοχών του διαγράμματος pH-PaCO₂

2.1. **Φυσιολογική Κατάσταση:** Πρόκειται για μια γραμμοσκιασμένη περιοχή, εξάγωνου σχήματος, που αντιπροσωπεύει την κατάσταση της οξεοβασικής ισορροπίας των φυσιολογικών ατόμων που βρίσκονται σε ηρεμία. Το κέντρο της περιοχής αντιπροσωπεύει το ιδεώδες σημείο που αντιστοιχεί σε pH = 7,4 και PaCO₂ = 40 mm Hg. Όλα τα υπόλοιπα σημεία της περιοχής αυτής έχουν τιμές pH που κυμαίνονται από 7,35 ως 7,45, και τιμές διοξειδίου του άνθρακα που κυμαίνονται από 35 ως 45 mm Hg¹³.

2.2. **Μη Αντιρροπούμενη Αναπνευστική Οξέωση:** Ο όρος "μη - αντιρροπούμενη αναπνευστική οξέωση" κλινικά είναι ταυτόσημος με τους όρους "οξεία αναπνευστική οξέωση" και "οξύ κυμελιδικός υποαερισμός"¹². Κάθε σημείο της γραμμοσκιασμένης αυτής περιοχής είναι αντιπροσωπευτικό της οξείας αναπνευστικής οξέωσης, η οποία αποτελεί μία αμιγή κλινική διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας που χαρακτηρίζεται από αυξημένη μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα (PaCO₂ > 45 mm Hg) και ελαττωμένη τιμή του αρτηριακού pH (pH < 7,35)¹⁴. Η κατασκευή της περιοχής αυτής στηρίχθηκε στη γραμμική παράσταση της τελικής εξίσωσης που προέκυψε μετά από επεξεργασία της κλασσικής εξίσωσης του Van Slyke¹⁵ και των σύγχρονων εξισώσεων του S-A^{16,17} (Δες παράρτημα).



Σχήμα 1. Διάγραμμα pH - PaCO₂

2.3. Αντιρροπούμενη Αναπνευστική Οξέωση: Ο όρος "αντιρροπούμενη αναπνευστική οξέωση" κλινικά είναι ταυτόσημος με τους όρους "χρόνια αναπνευστική οξέωση" και "χρόνιος κυψελιδικός υποαερισμός", αφού για την πλήρη αντιρρόπηση της αναπνευστικής οξέωσης απαιτείται η παρέλευση αρκετών ημερών¹². Πρόκειται για μία ευρεία, τριγωνικού σχήματος, περιοχή του διαγράμματος που απεικονίζει μία μικτή κλινική διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, όπου εκφράζεται και η δράση των φυσιολογικών ομοιοστατικών μηχανισμών του οργανισμού που έχουν ως σκοπό την επαναφορά της τιμής του αρτηριακού pH όσο πιο κοντά γίνεται στα φυσιολογικά όρια. Έτσι, κάθε σημείο του διαγράμματος που εμπεριέχεται στην περιοχή αυτή χαρακτηρίζεται από:

- α) Αυξημένη μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα ($PaCO_2 > 45$ mm Hg),
- β) Τιμή αρτηριακού pH μεγαλύτερη από εκείνη που καθορίζει η εξίσωση της μη-αντιρροπούμενης αναπνευστικής οξέωσης¹⁵⁻¹⁷. Πάντως, η τιμή του αρτηριακού pH πλησιάζει, αλλά δεν ξεπερνά το 7,4¹⁸⁻²⁰.

Η περιοχή αυτή του διαγράμματος, με μία κάθετη συνεχή γραμμή που διέρχεται από την τιμή 7,35, διαιρείται σε δύο υποπεριοχές. Η πρώτη αντιπροσωπεύει τη "μερικώς αντιρροπούμενη αναπνευστική οξέωση" διότι η τιμή του αρτηριακού pH είναι μικρότερη του

φυσιολογικού ($< 7,35$), ενώ η δεύτερη την "πλήρως αντιρροπούμενη αναπνευστική οξέωση" διότι η τιμή του αρτηριακού pH βρίσκεται μέσα στα φυσιολογικά όρια ($7,35 < pH < 7,4$).

2.4. Μικτή Αναπνευστική και Μεταβολική Οξέωση: Η τριγωνική αυτή περιοχή του διαγράμματος αντιπροσωπεύει μία μικτή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας όπου η αναπνευστική οξέωση (υπερκαπνία) συνυπάρχει με άλλοτε άλλο βαθμό μεταβολικής οξέωσης, με αποτέλεσμα κάθε σημείο που εμπεριέχεται μέσα στα όρια της περιοχής αυτής να χαρακτηρίζεται από:

- α) Αυξημένη μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα ($PaCO_2 > 45$ mm Hg),
- β) Τιμή αρτηριακού pH μικρότερη από εκείνη που καθορίζει η εξίσωση που περιγράφει την μη-αντιρροπούμενη αναπνευστική οξέωση^{15-17,21}.

2.5. Μη - Αντιρροπούμενη Μεταβολική Οξέωση: Η μη - αντιρροπούμενη μεταβολική οξέωση αποτελεί μία οξεία (διάρκεια διαταραχής $< 1h$), αμιγή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας που χαρακτηρίζεται από ελάττωση της τιμής του αρτηριακού pH ($pH < 7,35$), ενώ η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα παραμένει αμετάβλητη, μέσα στα φυσιολογικά όρια (35 mm Hg $< PaCO_2 < 45$ mm Hg)²².

2.6. Αντιρροπούμενη Μεταβολική Οξέωση: Η

αντιρροπούμενη μεταβολική οξέωση αποτελεί μία μικτή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, όπου εκφράζεται και η δράση των φυσιολογικών ομοιοστατικών μηχανισμών του οργανισμού που έχουν ως σκοπό την επαναφορά της τιμής του αρτηριακού pH όσο πιο κοντά γίνεται στα φυσιολογικά όρια και χαρακτηρίζεται από ελάττωση της τιμής του αρτηριακού pH ($\text{pH} < 7,4$) καθώς και της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα ($\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mm Hg}$)²³.

Η περιοχή αυτή του διαγράμματος, με μία κάθετη συνεχή γραμμή που διέρχεται από την τιμή 7,35, διαιρείται σε δύο υποπεριοχές. Η πρώτη αντιπροσωπεύει τη "μερικώς αντιρροπούμενη μεταβολική οξέωση" στην οποία η τιμή του αρτηριακού pH είναι μικρότερη του φυσιολογικού ($< 7,35$), ενώ η δεύτερη την "πλήρως αντιρροπούμενη μεταβολική οξέωση" στην οποία η τιμή του αρτηριακού pH είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια ($7,35 < \text{pH} < 7,4$).

2.7. Μη-Αντιρροπούμενη Αναπνευστική Αλκάλωση: Ο όρος "μη - αντιρροπούμενη αναπνευστική αλκάλωση" κλινικά είναι ταυτόσημος με τους όρους "οξεία αναπνευστική αλκάλωση" και "οξύς κυμελιδικός υπεραερισμός"¹². Κάθε σημείο της γραμμοσκιασμένης αυτής περιοχής είναι αντιπροσωπευτικό της οξείας αναπνευστικής αλκάλωσης η οποία αποτελεί μία αμιγή κλινική διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας που χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα ($\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mm Hg}$) και αυξημένη τιμή του αρτηριακού pH ($\text{pH} > 7,45$)²⁴. Η κατασκευή της περιοχής αυτής στηρίχθηκε στη γραφική παράσταση της τελικής εξίσωσης που προέκυψε μετά από επεξεργασία της κλασικής εξίσωσης του Van Slyke¹⁵ και των σύγχρονων εξισώσεων του S-A^{16,17} (Δες παράρτημα).

2.8. Αντιρροπούμενη Αναπνευστική Αλκάλωση: Ο όρος "αντιρροπούμενη αναπνευστική αλκάλωση" κλινικά είναι ταυτόσημος με τους όρους "χρόνια αναπνευστική αλκάλωση" και "χρόνιος κυμελιδικός υπεραερισμός", αφού για την πλήρη αντιρρόπηση της αναπνευστικής αλκάλωσης απαιτείται η παρέλευση αρκετών ημερών¹². Πρόκειται για μία ευρεία περιοχή του διαγράμματος που αποτελεί μία μικτή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, όπου εκφράζεται η δράση των φυσιολογικών ομοιοστατικών μηχανισμών του οργανισμού που έχουν ως σκοπό την επαναφορά της τιμής του αρτηριακού pH όσο πιο κοντά γίνεται στα φυσιολογικά όρια. Έτσι, κάθε σημείο του διαγράμματος που εμπεριέχεται στην περιοχή αυτή χαρακτηρίζεται από:

- α) Ελαττωμένη μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα ($\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mm Hg}$),
- β) Τιμή αρτηριακού pH μικρότερη από εκείνη που καθορίζει η εξίσωση που περιγράφει την μη-αντιρροπούμενη αναπνευστική αλκάλωση¹⁵⁻¹⁷. Πάντως, η τιμή του αρτηριακού pH πλησιάζει, αλλά δεν πέφτει κάτω

από το 7,4^{25,26}.

Η περιοχή αυτή του διαγράμματος, με μία συνεχή κάθετη γραμμή που διέρχεται από την τιμή 7,45 διαιρείται σε δύο υποπεριοχές. Η πρώτη αντιπροσωπεύει τη "μερικώς αντιρροπούμενη αναπνευστική αλκάλωση" διότι η τιμή του αρτηριακού pH είναι μεγαλύτερη του φυσιολογικού ($> 7,45$), ενώ η δεύτερη την "πλήρως αντιρροπούμενη αναπνευστική αλκάλωση" διότι η τιμή του αρτηριακού pH είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια ($7,4 < \text{pH} < 7,45$).

2.9. Μικτή Αναπνευστική και Μεταβολική Αλκάλωση: Η τριγωνική αυτή περιοχή του διαγράμματος αντιπροσωπεύει μία μικτή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας όπου η αναπνευστική αλκάλωση (υποκαπνία) συνδυάζεται με άλλοτε άλλο βαθμό μεταβολικής αλκάλωσης με αποτέλεσμα κάθε σημείο που εμπεριέχεται μέσα στα όρια της περιοχής αυτής να χαρακτηρίζεται από:

- α) Ελαττωμένη μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα ($\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mm Hg}$),
- β) Τιμή του αρτηριακού pH μεγαλύτερη από εκείνη που καθορίζει η εξίσωση που περιγράφει τη μη-αντιρροπούμενη αναπνευστική αλκάλωση¹⁵⁻¹⁷.

2.10. Μη - Αντιρροπούμενη Μεταβολική Αλκάλωση: Η μη - αντιρροπούμενη μεταβολική αλκάλωση αποτελεί μία οξεία (διάρκεια διαταραχής $< 12\text{h}$), αμιγή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας που χαρακτηρίζεται από αύξηση της τιμής του αρτηριακού pH ($\text{pH} > 7,45$), ενώ η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα παραμένει αμετάβλητη, μέσα στα φυσιολογικά όρια ($35 \text{ mm Hg} < \text{PaCO}_2 < 45 \text{ mm Hg}$).

2.11. Αντιρροπούμενη Μεταβολική Αλκάλωση: Η αντιρροπούμενη μεταβολική αλκάλωση αποτελεί μία μικτή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, όπου εκφράζεται η δράση των φυσιολογικών ομοιοστατικών μηχανισμών του οργανισμού που έχουν ως σκοπό την επαναφορά της τιμής του αρτηριακού pH όσο πιο κοντά γίνεται στα φυσιολογικά όρια και χαρακτηρίζεται από αύξηση της τιμής του αρτηριακού pH ($\text{pH} > 7,4$), καθώς και της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα ($45 \text{ mm Hg} < \text{PaCO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$)²⁷⁻³⁰.

Η περιοχή αυτή του διαγράμματος, με μία κάθετη γραμμή που διέρχεται από την τιμή 7,45, διαιρείται σε δύο υποπεριοχές. Η πρώτη αντιπροσωπεύει τη "μερικώς αντιρροπούμενη μεταβολική αλκάλωση" στην οποία η τιμή του αρτηριακού pH είναι μεγαλύτερη του φυσιολογικού ($> 7,45$), ενώ η δεύτερη την "πλήρως αντιρροπούμενη μεταβολική αλκάλωση" στην οποία η τιμή του αρτηριακού pH είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια ($7,4 < \text{pH} < 7,45$).

2.12. Αναπνευστική Οξέωση και Μεταβολική Αλκάλωση: Πρόκειται για μια περιοχή ορθογώνιου παραλληλόγραμμου σχήματος, η οποία αντιπροσωπεύει μία μικτή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας που χαρακτηρίζεται από αυξημένη τιμή του αρτηριακού pH

($pH > 7,4$), καθώς και από ιδιαίτερα αυξημένη τιμή της $PaCO_2$ ($PaCO_2 > 45$ mm Hg)^{29,31}. Εδώ πρέπει να τονισθεί ότι η αντιρροπούμενη μεταβολική αλκάλωση και ο συνδυασμός αναπνευστικής οξέωσης και μεταβολικής αλκάλωσης μοιράζονται ένα μικρό κοινό τμήμα του διαγράμματος.

Κλινική εφαρμογή του διαγράμματος pH - PaCO₂

Για την κλινική εφαρμογή του διαγράμματος pH - PaCO₂ ελήφθησαν 250 αέρια αρτηριακού αίματος από τις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας του Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος η "Σωτηρία" και του Νοσοκομείου του Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού.

Η δειγματοληψία πραγματοποιήθηκε σε 50 διαφορετικούς ασθενείς, σε καθένα από τους οποίους αντιστοιχούν 5 αιμοληψίες. Το δείγμα σε όλες τις περιπτώσεις ήταν αρτηριακό, η λήψη αεροστεγής και έγινε από την κερκιδική, τη βραχιόνιο, ή τη μηριαία αρτηρία με σύριγγα 2,5 ml. Ο χρόνος μεταξύ δειγματοληψίας και μέτρησης δεν ήταν μεγαλύτερος των 2 min. Στην όλη έρευνα κάθε δείγμα θεωρήθηκε ανεξάρτητο και δόθηκε σ' αυτό ένας κωδικός αριθμός. Οι αναλυτές αερίων αίματος και στα δύο νοσοκομεία ήταν τύπου "Radiometer Copenhagen ABL 300" και για κάθε δείγμα αίματος παρέιχαν πληροφορίες για τα εξής μεγέθη: Hb, pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃⁻, stHCO₃⁻, ABE, SBE, SAT, O₂ cont, και total CO₂.

Τα ζεύγη τιμών pH-PaCO₂ τοποθετήθηκαν στο διάγραμμα S-A και στις ταινίες ασφαλείας για μία πρώτη διαγνωστική προσέγγιση. Στη συνέχεια το σύνολο των μετρήσεων δόθηκε σε δύο πνευμονολόγους, εξειδικευμένους στη μελέτη αερίων αρτηριακού αίματος, με αποκλειστική απασχόληση σε Μ.Ε.Θ πάνω από 5 χρόνια, από τους οποίους ζητήθηκε να γίνει η διάγνωση αυτών των αερίων αίματος, ελεύθερα, χωρίς υποδείξεις. Τέλος, τα 250 αέρια αίματος δόθηκαν για διάγνωση σε 244 κλινικούς ιατρούς όλων των ειδικοτήτων. Εξαιρέθηκαν οι ιατροί με εργαστηριακές ειδικότητες. Όλοι οι ιατροί προέρχονται από γενικά νοσοκομεία άνω των 500 κλινών της Αθήνας και του Πειραιά. Σε αυτούς μοιράστηκαν 244 φυλλάδια με τις αντίστοιχες μετρήσεις αερίων αίματος και ζητήθηκε διάγνωση, αφού είχε προηγηθεί η διευκρίνιση του σκοπού της έρευνας και η ανωνυμία της απάντησης.

Στη συνέχεια, έγιναν όλες οι δυνατές συγκρίσεις μεταξύ των διαγνωστικών μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση των τιμών αερίων αρτηριακού αίματος της μελέτης αυτής. Επίσης, έγινε διάκριση των διαταραχών σε αμιγείς και μικτές και ελέγχθηκε η πιθανή διαγνωστική διαφοροποίηση των μεθόδων και των ιατρών. Ποσοστό συμφωνίας μεταξύ των διαγνωστικών μεθόδων >70% θεωρήθηκε υψηλό, μεταξύ 70%-50% μέτριο και <50% χαμηλό. Τέλος, η στατιστική διαφοροποίηση ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Χ²

για σύγκριση δύο αναλογιών με τη διόρθωση κατά Yates.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 1 αναφέρονται τα συνολικά αποτελέσματα όλων των δυνατών συγκρίσεων μεταξύ των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση του συνόλου των τιμών αερίων αρτηριακού αίματος της μελέτης αυτής.

Στον πίνακα αυτό, οι ταινίες ασφαλείας εμφανίζουν τη μεγαλύτερη διαγνωστική συμφωνία με το διάγραμμα pH-PaCO₂ (71,5%). Η διαγνωστική συμφωνία των δύο ειδικών κλινικών ιατρών με το διάγραμμα pH-PaCO₂ είναι σημαντική και εμφανίζει μικρή διακύμανση (64,5% και 69,0%, αντίστοιχα). Τη μικρότερη διαγνωστική συμφωνία με το διάγραμμα pH-PaCO₂ παρουσιάζει το διάγραμμα S-A (47,5%). Το ποσοστό συμφωνίας των ταινιών ασφαλείας με το διάγραμμα S-A είναι 51%, ενώ λίγο χαμηλότερα είναι τα ποσοστά συμφωνίας με τον πρώτο και δεύτερο ειδικό ιατρό (47% και 49,5% αντίστοιχα). Οι δύο ειδικοί ιατροί εμφανίζουν τη μικρότερη διαγνωστική συμφωνία με το διάγραμμα S-A (37% και 39% αντίστοιχα). Επίσης, στον ίδιο πίνακα φαίνεται ότι οι δύο ειδικοί ιατροί συμφωνούν μεταξύ τους σε ποσοστό 71,5%. Τέλος, κατά τη σύγκριση των διαγνώσεων, που έγιναν από τυχαίους μη ειδικούς κλινικούς ιατρούς, με το διάγραμμα pH-PaCO₂, τις ταινίες ασφαλείας, και το διάγραμμα S-A, τα ποσοστά συμφωνίας είναι 19,5%, 18,75% και 15,5%, αντίστοιχα, ενώ κατά τη σύγκριση με τον 1^ο και 2^ο ειδικό ιατρό είναι 20% και 20,5%. Κύρια παρατήρηση στον πίνακα 1 είναι, ότι οι ταινίες ασφαλείας και οι δύο ειδικοί ιατροί παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικό (P < 0.005) μεγαλύτερο ποσοστό συμφωνίας με το προτεινόμενο διάγραμμα συγκριτικά με το διάγραμμα S-A.

Στους πίνακες 2, 3 και 4 αναφέρονται όλες οι δυνατές συγκρίσεις, που αφορούν τις αμιγείς και μικτές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας αντίστοιχα, όπως αυτές ορίζονται στο προτεινόμενο διάγραμμα pH-PaCO₂. Στον πίνακα 2, απεικονίζονται τα συνολικά και επιμέρους ποσοστά διαγνωστικής συμφωνίας σε όλες τις συγκρίσεις των διαγνωστικών μεθόδων, για κάθε μία από τις αμιγείς διαταραχές. Στις διαταραχές αυτές αναφέρονται 79 δείγματα αερίων αίματος. Τα χαρακτηριστικότερα αποτελέσματα του πίνακα 2, είναι τα εξής: Οι ταινίες ασφαλείας, το διάγραμμα S-A και ο 2^{ος} ειδικός παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη διαγνωστική συμφωνία με το διάγραμμα (72,5%, 71%, 76,5% αντίστοιχα). Ο 1^{ος} και ο 2^{ος} ειδικός ιατρός εμφανίζουν μέτρια διαγνωστική συμφωνία (55%). Τέλος, οι μη-ειδικοί ιατροί παρουσιάζουν συνολικά χαμηλά ποσοστά συμφωνίας (< 30%) συγκριτικά με τις υπόλοιπες διαγνωστικές μεθόδους και τους

Πίνακας 1. Συνολικά ποσοστά διαγνωστικής συμφωνίας όλων των δυνατών συγκρίσεων μεταξύ των μεθόδων και των ιατρών που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση του συνόλου των τιμών αερίων αρτηριακού αίματος.

	Ταινίες Ασφαλείας	Διάγραμμα Siggaard Andersen	1ος Ειδικός Ιατρός	2ος Ειδικός Ιατρός	Μη - Ειδικό Ιατροί
Διάγραμμα pH-PaCO ₂	71.5	47.5	64.5	69	19.5
Διάγραμμα Siggaard-Andersen	51		37	39	15.5
1ος Ειδικός Ιατρός	47			71.5	20
2ος Ειδικός Ιατρός	49.5				20.5
Μη - Ειδικό Ιατροί	18.75				

ειδικούς ιατρούς.

Στον πίνακα 3 απεικονίζονται τα συνολικά και επιμέρους ποσοστά διαγνωστικής συμφωνίας σε όλες τις συγκρίσεις των διαγνωστικών μεθόδων για κάθε μία από τις μικτές οξεωτικές διαταραχές. Στις διαταραχές αυτές αναφέρονται 107 δείγματα αερίων αίματος. Τα χαρακτηριστικότερα αποτελέσματα του πίνακα 3 είναι τα εξής: Οι δύο ειδικοί ιατροί εμφανίζουν την υψηλότερη διαγνωστική συμφωνία με το προτεινόμενο διάγραμμα (86% και 83%, αντίστοιχα), ενώ οι ταινίες ασφαλείας και το διάγραμμα S-A εμφανίζουν μέτρια και χαμηλή διαγνωστική συμφωνία (67,3% και 46,7% αντίστοιχα). Αξιοσημείωτη είναι η υψηλή διαγνωστική συμφωνία μεταξύ των δύο ειδικών ιατρών (86,8%) και η μέτρια μεταξύ του διαγράμματος S-A και των ταινιών ασφαλείας (52,3%). Τέλος, οι μη-ειδικοί ιατροί παρουσιάζουν συνολικά πολύ χαμηλά ποσοστά συμφωνίας (< 20%) συγκριτικά με τις υπόλοιπες διαγνωστικές μεθόδους και τους ειδικούς ιατρούς.

Στον πίνακα 4 απεικονίζονται τα συνολικά και επιμέρους ποσοστά διαγνωστικής συμφωνίας σε όλες τις συγκρίσεις των διαγνωστικών μεθόδων για κάθε μία από τις μικτές αλκαλωτικές διαταραχές. Στις διαταραχές αυτές αναφέρονται 64 δείγματα αερίων αίματος. Τα σημαντικότερα σημεία του πίνακα 4 είναι τα εξής: Οι ταινίες ασφαλείας, εμφανίζουν τη μεγαλύτερη διαγνωστική συμφωνία με το προτεινόμενο διάγραμμα (76,6%). Χαρακτηριστική είναι η χαμηλή διαγνωστική συμφωνία των δύο ειδικών ιατρών και του διαγράμματος S-A, με το προτεινόμενο διάγραμμα (36,2%, 37,5 και 21,9% αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, το διάγραμμα S-A εμφανίζει μηδενική συμφωνία με το

προτεινόμενο διάγραμμα στις 4 από τις 6 διαγνωστικές υποκατηγορίες των μικτών αλκαλωτικών διαταραχών. Τέλος, οι μη-ειδικοί ιατροί παρουσιάζουν συνολικά πολύ χαμηλά ποσοστά συμφωνίας (< 20%) συγκριτικά με τις υπόλοιπες διαγνωστικές μεθόδους και τους ειδικούς ιατρούς.

Αν τώρα, οι πίνακες 2, 3 και 4 παρατηρηθούν συγκριτικά, φαίνεται, ότι η διαφοροποίηση των ποσοστών είναι στατιστικά σημαντική σε ορισμένες από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις, ενώ στις υπόλοιπες δεν είναι. Παρατηρούμε δηλαδή, ότι τα ποσοστά συμφωνίας των μη ειδικών κλινικών ιατρών είναι μεγαλύτερα στις αμιγείς διαταραχές σε σχέση με τις μικτές σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ($p < 0.005$) σε όλες τις συγκρίσεις. Έτσι, ενώ τα ποσοστά συμφωνίας των μη ειδικών κλινικών ιατρών με το διάγραμμα pH-PaCO₂ στις αμιγείς διαταραχές είναι της τάξης του 27,5%, στις μικτές οξεωτικές και αλκαλωτικές διαταραχές είναι της τάξης του 18,7% και 12,5% αντίστοιχα.

Όσον αφορά στη συμφωνία του προτεινόμενου διαγράμματος με εκείνο του S-A, βλέπουμε ότι, ενώ στις αμιγείς διαταραχές υπάρχει συμφωνία 71%, στις μικτές διαταραχές τα ποσοστά συμφωνίας είναι 46,7% και 21,9% αντίστοιχα. Η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική στο επίπεδο $p < 0,001$.

Τέλος, και μεταξύ των δύο ειδικών ιατρών υπάρχει στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$) διαφοροποίηση όσον αφορά τα ποσοστά συμφωνίας ως προς τις αμιγείς και μικτές διαταραχές (55% και 78% αντίστοιχα). Αξιοσημείωτο εδώ είναι, ότι υπάρχει μεγαλύτερη συμφωνία στις μικτές διαταραχές, ενώ στις προαναφερθείσες συγκρίσεις τα μεγαλύτερα ποσοστά συμφωνίας ήταν στις αμιγείς διαταραχές.

Πίνακας 2. Ποσοστά διαγνωστικής συμφωνίας που προκύπτουν από όλες τις δυνατές συγκρίσεις μεταξύ του διαξονικού διαγράμματος $pH-PaCO_2$, του διαγράμματος S-A, των ταινιών ασφαλείας, των δύο ειδικών ιατρών και των μη-ειδικών ιατρών σε κάθε μία από τις αμιγείς διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας.

Συγκρίσεις μεταξύ των διαγνωστικών μεθόδων της Οξεοβασικής Ισορροπίας	Διάγραμμα $pH-PaCO_2$ και ταινίες ασφαλείας	Διάγραμμα $pH-PaCO_2$ και Διάγραμμα Siggaard-Andersen	Διάγραμμα $pH-PaCO_2$ και 1ος ειδικός ιατρός	Διάγραμμα $pH-PaCO_2$ και 2ος ειδικός ιατρός	Διάγραμμα $pH-PaCO_2$ και μη - ειδικοί ιατροί	Διάγραμμα Siggaard-Andersen και ταινίες ασφαλείας	Διάγραμμα Siggaard-Andersen και 1ος ειδικός ιατρός	Διάγραμμα Siggaard-Andersen και 2ος ειδικός ιατρός	Διάγραμμα Siggaard-Andersen και μη - ειδικοί ιατροί	Ταινίες ασφαλείας και 1ος ειδικός ιατρός	Ταινίες ασφαλείας και 2ος ειδικός ιατρός	Ταινίες ασφαλείας και μη - ειδικοί ιατροί	1ος ειδικός ιατρός και μη - ειδικοί ιατροί	1ος ειδικός ιατρός και 2ος ειδικός ιατρός	2ος ειδικός ιατρός και μη - ειδικοί ιατροί
Μη - Αντρωπούμενη Αναπνευστική Οξέωση	77.8	100	38.9	55.6	44.4	77.8	38.9	55.6	44.4	33.3	38.9	33.3	22.2	38.9	33.3
Μη - Αντρωπούμενη Μεταβολική Οξέωση	100	75	100	75	50	75	71.4	75	50	100	75	50	57.1	71.4	50
Φυσιολογική Κατάσταση	0	100	83.3	100	14.3	0	83.3	100	14.3	16.7	0	28.6	16.7	83.3	14.3
Μη - Αντρωπούμενη Μεταβολική Αλκάλωση	58.8	0	64.7	82.4	23.6	0	0	0	0	52.9	41.2	23.6	23.6	47.1	23.6
Μη - Αντρωπούμενη Αναπνευστική Αλκάλωση	91.3	91.3	47.4	82.6	13	87	47.4	82.6	13	52.6	87	17.4	5.3	63.2	21.7
Συνολικά Ποσοστά	72.5	71	58	76.5	27.5	55	39	44	22	49	55	27.5	21	55	27.5

Πίνακας 3. Ποσοστά διαγνωστικής συμφωνίας που προκύπτουν από όλες τις δυνατές συγκρίσεις μεταξύ του διαξονικού διαγράμματος $pH-PaCO_2$, του διαγράμματος S-A, των ταινιών ασφαλείας, των δύο ειδικών ιατρών και των μη-ειδικών ιατρών σε κάθε μία από τις μικτές οξεωτικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας.

Συγκρίσεις μεταξύ των διαγνωστικών μεθόδων της Οξεοβασικής Ισορροπίας	Διάγραμμα $pH-PaCO_2$ και ταινίες ασφαλείας	Διάγραμμα $pH-PaCO_2$ και Διάγραμμα Siggaard - Andersen	Διάγραμμα $pH-PaCO_2$ και 1ος ειδικός ιατρός	Διάγραμμα $pH-PaCO_2$ και 2ος ειδικός ιατρός	Διάγραμμα $pH-PaCO_2$ και μη - ειδικοί ιατροί	Διάγραμμα Siggaard-Andersen και ταινίες ασφαλείας	Διάγραμμα Siggaard-Andersen και 1ος ειδικός ιατρός	Διάγραμμα Siggaard-Andersen και 2ος ειδικός ιατρός	Διάγραμμα Siggaard-Andersen και μη - ειδικοί ιατροί	Ταινίες ασφαλείας και 1ος ειδικός ιατρός	Ταινίες ασφαλείας και 2ος ειδικός ιατρός	Ταινίες ασφαλείας και μη - ειδικοί ιατροί	1ος ειδικός ιατρός και μη - ειδικοί ιατροί	1ος ειδικός ιατρός και 2ος ειδικός ιατρός	2ος ειδικός ιατρός και μη - ειδικοί ιατροί
Μικτή Αναπνευστική και Μεταβολική Οξέωση	100	100	100	87.5	0	100	100	87.5	0	100	87.5	0	0	87.5	0
Μερικώς Αντρωπούμενη Αναπνευστική Οξέωση	80.9	44.7	82.6	76.6	17	63.8	32.6	36.2	19.1	65.2	68.1	21.3	13	80.4	12.8
Πλήρως Αντρωπούμενη Αναπνευστική Οξέωση	41.9	58.1	93.5	96.8	29	38.7	54.8	58.1	16.1	38.7	41.9	19.4	29	96.8	29
Μερικώς Αντρωπούμενη Μεταβολική Οξέωση	54.5	0	72.7	63.6	9.1	27.3	0	0	0	75	27.3	9.1	9.1	72.7	9.1
Πλήρως Αντρωπούμενη Μεταβολική Οξέωση	70	30	90	90	20	30	50	50	10	60	60	20	10	100	10
Συνολικά Ποσοστά	67.3	46.7	86.8	83.2	18.7	52.3	42.5	43.9	14	60.4	57	8.4	15.9	86.8	15.9

Πίνακας 4. Ποσοστά διαγνωστικής συμφωνίας που προκύπτουν από όλες τις δυνατές συγκρίσεις μεταξύ του διαζονικού διαγράμματος $pH-PaCO_2$, του διαγράμματος S-A, των ταινιών ασφαλείας, των δύο ειδικών ιατρών και των μη-ειδικών ιατρών σε κάθε μία από τις μικτές αλκαλωτικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας.

Συγκρίσεις μεταξύ των διαγνωστικών μεθόδων	Διάγραμμα $pH-PaCO_2$ και ταινίες ασφαλείας	Διάγραμμα $pH-PaCO_2$ και Διάγραμμα Siggaard - Andersen	Διάγραμμα $pH-PaCO_2$ και 1ος ειδικός ιατρός	Διάγραμμα $pH-PaCO_2$ και 2ος ειδικός ιατρός	Διάγραμμα $pH-PaCO_2$ και μη - ειδικοί ιατροί	Διάγραμμα Siggaard-Andersen και ταινίες ασφαλείας	Διάγραμμα Siggaard-Andersen και 1ος ειδικός ιατρός	Διάγραμμα Siggaard-Andersen και 2ος ειδικός ιατρός	Διάγραμμα Siggaard-Andersen και μη - ειδικοί ιατροί	Ταινίες ασφαλείας και 1ος ειδικός ιατρός	Ταινίες ασφαλείας και 2ος ειδικός ιατρός	Ταινίες ασφαλείας και μη - ειδικοί ιατροί	1ος ειδικός ιατρός και μη - ειδικοί ιατροί	1ος ειδικός ιατρός και 2ος ειδικός ιατρός	2ος ειδικός ιατρός και μη - ειδικοί ιατροί
Αναπνευστική Οξέωση και Μεταβολική Αλκάλωση	100	0	0	42.9	28.6	0	0	0	0	0	42.9	28.6	28.6	57.1	14.3
Πλήρως Αντρωπούμενη Μεταβολική Αλκάλωση	100	55.6	26.7	0	5.6	55.6	26.7	11.1	5.6	26.7	0	5.6	26.7	73.3	33.3
Μερικώς Αντρωπούμενη Μεταβολική Αλκάλωση	0	0	70	58.3	25	100	0	0	8.3	0	0	8.3	20	70	8.3
Πλήρως Αντρωπούμενη Αναπνευστική Αλκάλωση	100	57.1	85.7	100	14.3	57.1	42.9	57.1	28.6	85.7	100	14.3	14.3	85.7	14.3
Μερικώς Αντρωπούμενη Αναπνευστική Αλκάλωση	80	0	13.3	20	0	20	40	66.7	20	33.3	40	6.7	20	66.7	20
Μικτή Αναπνευστική και Μεταβολική Αλκάλωση	100	0	50	80	20	0	0	0	0	25	80	20	20	50	20
Συνολικά Ποσοστά	76.6	21.9	36.2	37.5	12.5	45.3	22	25	10.9	27.6	31.3	10.9	22	67.8	20.3

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζουμε ένα διάγραμμα για την διαγνωστική προσπέλαση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας. Από τον έλεγχο της αξιοπιστίας του νέου διαγράμματος προκύπτουν οι εξής παρατηρήσεις:

1. Με μέτρο σύγκρισης τις ταινίες ασφαλείας, το προτεινόμενο διάγραμμα εμφανίζει μεγαλύτερη διαγνωστική συμφωνία (71,5%) συγκριτικά, τόσο με το διάγραμμα S-A (51%), όσο και με τους δύο ειδικούς ιατρούς (ποσοστά 47% και 49,5% αντίστοιχα).

2. Με μέτρο σύγκρισης καθέναν από τους δύο ειδικούς ιατρούς, το διάγραμμα $pH-PaCO_2$ είναι εκείνο που συμφωνεί σε μεγαλύτερο ποσοστό (64,5% και 69%), τόσο με τον 1^ο, όσο και με το 2^ο ειδικό ιατρό, ενώ το μεν διάγραμμα S-A παρουσιάζει ποσοστά διαγνωστικής συμφωνίας (37% και 39%, αντίστοιχα), οι δε ταινίες ασφαλείας (47% και 49,5%, αντίστοιχα).

3. Με μέτρο σύγκρισης το διάγραμμα S-A, το μεγαλύτερο ποσοστό συμφωνίας εμφανίζουν οι ταινίες ασφαλείας (51%) και λίγο μικρότερο ποσοστό συμφωνίας το διάγραμμα $pH-PaCO_2$ (47,5%), ενώ

αρκετά μικρότερο είναι το ποσοστό συμφωνίας των ειδικών ιατρών (37% και 39%, αντίστοιχα).

Αξιόλογη είναι η παρατήρηση, ότι οι ταινίες ασφαλείας δεν συμφωνούν με το διάγραμμα S-A στο μισό των δειγμάτων αερίων αρτηριακού αίματος, γεγονός που αποτελεί ερέθισμα για την αμφισβήτηση της κλινικής χρησιμότητας των δύο παραπάνω μεθόδων και ίσως εξηγή τη μη διαδεδομένη εφαρμογή των μεθόδων αυτών στην καθημερινή ιατρική πράξη. Επιπλέον, οι δύο ειδικοί ιατροί δε συμφωνούν μεταξύ τους στο 1/3 των δειγμάτων. Μια ερμηνεία της παρατήρησης αυτής είναι, ότι πιθανόν ο καθένας από τους δύο ειδικούς ιατρούς να χρησιμοποίησε μία δική του διαγνωστική μεθοδολογία, που δεν ταυτίζεται ούτε με το διάγραμμα S-A, αλλά ούτε και με τις ταινίες ασφαλείας, αφού ο κάθε ειδικός ιατρός δεν συμφωνεί διαγνωστικά ούτε στα μισά των δειγμάτων με κάθε μία από τις δύο αυτές μεθόδους. Η τελευταία επισήμανση συνηγορεί, ότι τόσο το διάγραμμα S-A, όσο και οι ταινίες ασφαλείας δεν έχουν υιοθετηθεί ως διαγνωστικές τεχνικές στην καθημερινή ιατρική πράξη, ούτε και από τους πλέον έμπειρους ειδικούς ιατρούς των μονάδων εντατικής θεραπείας. Ένα από τα κυριότερα

αποτελέσματα της παρούσας εργασίας είναι η μικρή διαγνωστική συμφωνία (20%) των μη ειδικών κλινικών ιατρών τόσο με το προτεινόμενο διάγραμμα, όσο και με τις άλλες δύο διαγνωστικές μεθόδους και τους δύο ειδικούς κλινικούς ιατρούς για όλες τις διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνει προαναφερθείσες αναφορές για το ίδιο θέμα³².

Στο σημείο αυτό τονίζουμε, ότι για πρώτη φορά στην παρούσα εργασία έγινε χωριστή συγκριτική αξιολόγηση των αμιγών από τις μικτές διαταραχές και ταυτόχρονη μελέτη για την τυχόν διαφορετική τους διαγνωστική θεώρηση από τους ιατρούς και τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση των αερίων αρτηριακού αίματος. Στις αμιγείς διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, η σημαντικότερη διαπίστωση είναι ότι οι ταινίες ασφαλείας, το διάγραμμα S-A, καθώς και ο ένας ειδικός ιατρός παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά συμφωνίας με το προτεινόμενο διάγραμμα, ενώ αντίθετα ο άλλος ειδικός ιατρός παρουσιάζει μέτρια διαγνωστική συμφωνία. Χαρακτηριστικό είναι ότι οι δύο ειδικοί παρουσιάζουν σημαντική ασυμφωνία στις μισές των περιπτώσεων. Η διαπίστωση αυτή συνηγορεί υπέρ της προηγούμενης παρατήρησης ότι καθένας από τους δύο ειδικούς χρησιμοποίησε μία δική του διαγνωστική μεθοδολογία που δεν ταυτίζεται ούτε με το διάγραμμα S-A, ούτε με τις ταινίες ασφαλείας. Επιπλέον, στις μικτές οξεωτικές διαταραχές αμφότεροι οι ειδικοί ιατροί παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη διαγνωστική συμφωνία με το διάγραμμα pH-PaCO₂ συγκριτικά με το διάγραμμα S-A και τις ταινίες ασφαλείας, γεγονός που ενισχύει την προηγούμενη παρατήρηση.

Σε ό,τι αφορά τις μικτές αλκαλωτικές διαταραχές, οι ταινίες ασφαλείας παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική υψηλότερη συμφωνία με το διάγραμμα pH-PaCO₂ συγκριτικά με τους ειδικούς ιατρούς και το διάγραμμα S-A. Χαρακτηριστικά, το διάγραμμα S-A παρουσιάζει απόλυτη ασυμφωνία στις 4 από τις 6 διαγνωστικές κατηγορίες των μικτών αλκαλωτικών διαταραχών. Τούτο αποδίδεται στο μειονέκτημα του συγκεκριμένου διαγράμματος, ότι για πολλά ζεύγη pH-PaCO₂ δεν δίδει διάγνωση. Αυτό οφείλεται αποκλειστικά και μόνο στο σχεδιασμό του που χαρακτηρίζεται από σχετικά μεγάλες περιοχές χωρίς σαφή διάγνωση. Εδώ αξίζει να σημειωθεί ότι το διάγραμμα S-A⁵ είναι αρκετά παλιό (1971) και στη λογική του διαγράμματος δεν περιέχεται η τελική εξίσωση που προέκυψε μετά από την επεξεργασία της κλασικής εξίσωσης του Van Slyke¹⁵ και των συγχρόνων εξισώσεων του S-A^{16,17} (Παράρτημα).

Τέλος, αξιοσημείωτη είναι επίσης η στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη διαγνωστική ικανότητα των μη ειδικών κλινικών ιατρών στις αμιγείς διαταραχές σε σχέση με τις μικτές διαταραχές. Αυτή η παρατήρηση μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός, ότι οι αμιγείς

διαταραχές διαγνωστικά είναι πιο απλές και απαιτούν μικρότερη θεωρητική κατάρτιση στην οξεοβασική ισορροπία³³. Αντίθετα, στις μικτές διαταραχές η εμφάνιση αντιρροπιστικού μηχανισμού ή η ύπαρξη διπλής ταυτόχρονης διαταραχής απαιτούν βαθύτερη γνώση της παθοφυσιολογίας της οξεοβασικής ισορροπίας^{20,23,25,28,31}.

Συμπερασματικά δηλαδή προκύπτει ότι:

1. Το προτεινόμενο διάγραμμα pH-PaCO₂ φαίνεται να υπερτερεί διαγνωστικά των ταινιών ασφαλείας και του διαγράμματος S-A, χρησιμοποιούμενο δε από τους μη ειδικούς κλινικούς ιατρούς θα ανεβάσει σημαντικά το ποσοστό των ορθών διαγνώσεων αερίων αρτηριακού αίματος στην καθημερινή κλινική πράξη.

2. Το διάγραμμα S-A και οι ταινίες ασφαλείας εμφανίζουν μεταξύ τους μεγάλη διαγνωστική ασυμφωνία.

3. Οι δύο ειδικοί ιατροί επίσης παρουσιάζουν μεταξύ τους αξιόλογη ασυμφωνία. Ακόμη μεγαλύτερη είναι η ασυμφωνία των δύο ειδικών ιατρών με τις ταινίες ασφαλείας και το διάγραμμα S-A.

4. Υπάρχει σοβαρό πρόβλημα διαγνωστικής αξιολόγησης των αερίων του αρτηριακού αίματος από τους μη ειδικούς κλινικούς ιατρούς.

Σε ό,τι αφορά τη χρήση του, το νέο διάγραμμα χαρακτηρίζεται από εξαιρετική απλότητα, κάτι που αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματά του. Συγκεκριμένα, για οποιοδήποτε ζεύγος τιμών pH-PaCO₂, δίνεται μία συγκεκριμένη και σαφής διάγνωση, που καλύπτει όλες τις δυνατές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Επίσης, κάθε περιοχή - διαταραχή του διαγράμματος έχει σαφή όρια, που δεν προβληματίζουν και που σε αρκετές περιοχές είναι εύκολο να απομνημονευθούν.

Τέλος, τονίζεται ότι, το νέο διάγραμμα δεν διεκδικεί τον τίτλο της "πρότυπης διαγνωστικής μεθόδου". Άλλωστε, καμία τέτοια μέθοδος δεν υπάρχει ως σήμερα και το μέλλον ανήκει πιθανότατα σε υπολογιστικά διαγράμματα που στηρίζονται στη θεωρία του Stewart^{34,35}. Επίσης, το προτεινόμενο διάγραμμα δεν έχει σκοπό να αντικαταστήσει διαγνωστικά τον κλινικό ιατρό, ούτε να θέσει κατηγορηματικές και χωρίς αντίρρηση διαγνώσεις. Φιλοδοξεί, όμως, να αποτελέσει ένα απλό και αξιόπιστο διαγνωστικό εγχειρίδιο στα χέρια του ιατρού, που με τη συγκεκριμένη διαγνωστική μεθοδολογία και σε συνδυασμό με τη θεωρητική κατάρτιση και εμπειρία του, να οδηγείται σε ορθότερες διαγνώσεις των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

(Ανάλυση της μαθηματικής σχέσης που περιγράφει τις γραμμοσκιασμένες περιοχές της μη-αντιρροπούμενης αναπνευστικής οξέωσης και της μη-αντιρ-

ροπούμενης αναπνευστικής αλκάλωσης του διαγράμματος).

$$\Delta[\text{HCO}_3^-]_{(p)} = -\beta \cdot \Delta\text{pH}_{(p)} + \frac{\Delta\text{BE}_{(b)}}{Z} \quad (1) \text{ (Εξίσωση Van Slyke)}$$

$$\Delta[\text{HCO}_3^-]_{(p)} = [\text{HCO}_3^-]_{(p)} - 24.4 \quad (2)$$

$$\Delta\text{pH}_{(p)} = \text{pH}_{(p)} - 7.4 \quad (3)$$

(όπου $\Delta[\text{HCO}_3^-]_{(p)}$ η μεταβολή της συγκέντρωσης των διττανθρακικών ιόντων στο πλάσμα από τη φυσιολογική τιμή των 24,4 mmol/L, $\Delta\text{pH}_{(p)}$ η μεταβολή της τιμής του pH του πλάσματος από τη φυσιολογική τιμή 7.4 και $\Delta\text{BE}_{(b)}$ η μεταβολή της περίσσειας βάσεων του αίματος από τη φυσιολογική τιμή 0).

$$\beta = 23 [\text{Hb}]_{(b)} + 7.7 \quad (4)$$

(όπου $[\text{Hb}]_{(b)}$ η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης στο αίμα σε mmol/L).

$$Z = 1 - [(1 - \text{rc}) \cdot \varphi\text{E}_{(b)}] \quad (5)$$

$$\text{rc} = \frac{[\text{HCO}_3^-]_{(E)}}{[\text{HCO}_3^-]_{(p)}} = 0.835 \cdot \text{antilog}(1492 - 0.23 \cdot \text{pH}_{(p)}) \quad (6)$$

$$\varphi\text{E}_{(b)} = \frac{[\text{Hb}]_{(b)}}{21} \quad (7)$$

$$[\text{HCO}_3^-]_{(p)} = \frac{\text{Ka} \cdot 0.23 \cdot \text{PaCO}_2}{10^{-\text{pH}_{(p)}}} \quad (8) \text{ (Εξίσωση Henderson-Hasselbach)}$$

(0,23 είναι ο συντελεστής διαλυτότητας του διοξειδίου του άνθρακα στο πλάσμα σε $\text{mmolL}^{-1} \cdot \text{KPa}^{-1}$ και PaCO_2 η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο πλάσμα σε KPa).

Από την εξίσωση (1) και με αντικατάσταση των

εξισώσεων (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), προκύπτει ότι:

$$\text{PaCO}_2 = \frac{10^{-\text{pH}_{(b)}}}{\text{Ka} \cdot 0.03} \left[-(23 \cdot [\text{Hb}]_{(b)} + 7.7) \cdot (\text{pH}_{(p)} - 7.4) + \frac{\text{BE}_{(b)}}{1 - \left[(1 - 0.835 \cdot \text{antilog}(1492 - 0.23 \cdot \text{pH}_{(p)})) \cdot \frac{[\text{Hb}]_{(b)}}{21} \right]} + 24.4 \right]$$

Με αντικατάσταση της τιμής της αιμοσφαιρίνης ($[\text{Hb}]_{(b)} = 3 \text{ mmol/L}$) η παραπάνω εξίσωση παίρνει τη μορφή:

$$\text{PaCO}_2 = \frac{10^{-\text{pH}_{(b)}}}{\text{Ka} \cdot 0.03} \left[-(23 \cdot [\text{Hb}]_{(b)} + 7.7) \cdot (\text{pH}_{(p)} - 7.4) + \frac{\text{BE}_{(st)}}{1 - \left[(1 - 0.835 \cdot \text{antilog}(1492 - 0.23 \cdot \text{pH}_{(p)})) \cdot \frac{3}{21} \right]} + 24.4 \right]$$

όπου $\text{BE}_{(st)}$ η τυποποιημένη περίσσεια βάσεων (standard Base Excess $\text{BE}_{(st)}$).

Με βάση την παραπάνω μαθηματική σχέση, και για τιμές της τυποποιημένης περίσσειας βάσεων ($\text{BE}_{(st)}$) 0, +2,5 και -2,5, μπορούμε να υπολογίσουμε τις γραμμοσκιασμένες περιοχές της μη-αντιρροπούμενης αναπνευστικής οξέωσης και της μη-αντιρροπούμενης αναπνευστικής αλκάλωσης του διαγράμματος.

Summary

Reliability and usefulness of a new simplified pH-PaCO₂ diagram for the diagnosis of acid base disturbances

X. THEAKOS, A. LUKOS, M. VASILIOU, P.K. BEHRAKIS

In the current study a simplified pH-log PaCO₂ diagram is represented and normal, as well as abnormal areas of acid base status are described. The proposed diagram is two dimensional and each point is determined by a pair of pH-PaCO₂ values corresponding to different types of acid-base disorders.

The diagnostic validity of the diagram was tested with the Siggaard-Andersen (S-A) chart, the confidence bands, as well as with the opinion of two experts and 244 randomly selected physicians.

Our results show: 1. Each one of the two experts and the confidence bands agree significantly ($P < 0.005$) more with the new diagram (64.5%, 69% and 71.5%) than with the S-A chart (37%, 39% and 51% respectively). 2. There is a moderate diagnostic agreement between S-A chart and confidence bands (51%). 3. There is a major diagnostic difficulty among the randomly selected physicians, in whom, a correct diagnosis of acid - base disorder in comparison to the other methods, did not exceed a percentage of 20%. The above results suggest that the proposed diagram represents a reliable and useful diagnostic technique for the diagnosis of acid-base disorders in everyday the clinical practice.

Key Words: Acid - Base diagram, pH, PaCO₂, acidosis, alkalosis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cannon WB. The Wisdom of the body. New York, W.W Norton and Co, 1932.
2. Henderson LJ. Blood. New Haven, Yale University Press, 1928.
3. Burnett RW. Activities of the Committee on pH, blood gases and electrolytes, International Federation of Clinical Chemistry 1977–1992. *Scand J Clin Lab Invest*, 1993, 53 (Suppl 214): 41–45.
4. Maas AHJ. FCC reference methods and materials for measurement of pH, gases and electrolytes in blood. *Scand J Clin Lab Invest*, 1993, 53 (Suppl 214): 83–94.
5. Siggaard-Andersen O. An acid–base chart for arterial blood with normal and pathophysiological reference areas. *Scand J Clin Lab Invest*, 1971, 27: 239–245.
6. Rispens P. Significance of plasma bicarbonate for the evaluation of H⁺ homeostasis; Thesis, Groningen, 1970.
7. Davenport HW. The ABC of acid – base chemistry. 6th edition, The University of Chicago Press, Chicago, 1974.
8. Harrington JT, Cohen JJ, Kassirer JP. Mixed acid–base disturbances. In *Acid/Base*, Cohen JJ, Kassirer JP (eds), Little Brown, Boston, 1982.
9. Hekking M, Gelsema ES, Lindenmans J. A new representation of acid –base disturbances. *Int J of Biomed Comput* 1994, 36: 209–221.
10. Hekking M, Lindenmans J, Gelsema ES. Design and representation of multivariate patient–based reference regions for arterial pH, PCO₂ and base excess values. *Clinical Biochemistry*, 1995, 28: 581–585.
11. Winters RW, Dell RB. *Acid–Base Physiology in Medicine*. 3d Edition, Little Brown and Company, Boston, Massachusetts, 1978.
12. Winters RW. Report of ad–hoc Committee on acid–base terminology. *Ann N Y Acad Sci*, 1966, 133: 251.
13. Kurtz I, Maher T, Hulter HN, Schambelan M, Sebastian A. Effect on diet of plasma acid–base composition in normal humans. *Kidney Int* 1983, 24: 670–680.
14. Brackett NC, Cohen JJ, Schwartz WB. Carbon dioxide titration curve of normal man: Effect of increasing degrees of acute hypercapnia on acid–base equilibrium. *N Engl J Med*, 1965, 272: 6–12.
15. Van Slyke, D.D: Studies of acidosis. XVII. The normal and abnormal variations in the acid–base balance of the blood. *J Biol Chem*, 1921, 48: 153–176.
16. Siggaard-Andersen O. The Van Slyke equation. *Scand J Clin Lab Invest*, 1977, 37 (Suppl 146): 15–19.
17. Siggaard-Andersen O. Measured and derived quantities with modern pH and blood gas equipment: calculation algorithms with 54 equations. *Scand J Clin Lab Invest*, 1988, 48 (Suppl 189): 7–15.
18. Polak A, Haynie GD, Hays RM, Schwartz WB. Effects of chronic hypercapnia on electrolyte and acid–base equilibrium. 1. Adaptation. *J Clin Invest*, 1961, 40: 1223–1237.
19. Schwartz WB, Brackett NC, Cohen JJ. The response of extracellular hydrogen ion concentration to graded degrees of chronic hypercapnia: The physiologic limits of the defense of pH. *J Clin Invest*, 1965, 44: 291–301.
20. Van Ypersele de Strihou C, Brasseur L, De Coninck J. "Carbon dioxide response curve" for chronic hypercapnia in man. *N Engl J Med*, 1966, 275: 117–122.
21. Aberman A, Fulop M. The metabolic and respiratory acidosis of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med*, 1972, 76:173–184.
22. Pierce NF, Fedson DS, Brigham KL, Mitra RC, Sack RB, Mondal A. The ventilatory response to acute base deficit in humans. The time course during development and correction of metabolic acidosis. *Ann Intern Med*, 1970, 72: 633–640.
23. Bushinsky DA, Coe FL, Katzenberg C, Szidon JP, Parks JH. Arterial PCO₂ in chronic metabolic acidosis. *Kidney Int*, 1982, 22: 311–314.
24. Arbus GS, Herbert LA, Levesque PR, Etsen BE, Schwartz WB. Characterization and clinical application of the "significance band" for acute respiratory alkalosis. *N Engl J Med*, 1969, 280: 117–123.
25. Gennari, JF, Goldstein, MB, Schwartz, WB. The nature of the renal adaptation to chronic hypocapnia. *J Clin Invest*, 1972, 51: 1722–1730.
26. Krapf R, Beeler I, Hertner D, Hulter HN. Chronic respiratory alkalosis. The effect of sustained hyperventilation on renal regulation of acid–base equilibrium. *N Engl J Med* 1991, 324: 1394–1401.
27. Javaheri S, Nardell E.A. Severe metabolic alkalosis: A case report. *Br Med J*, 1981, 283: 1016–1017.
28. Javaheri S, Shore N.S, Rose BD, Kazemi H. Compensatory hypoventilation in metabolic alkalosis. *Chest*, 1982, 81: 296–301.
29. Javaheri S, Kazemi H. Metabolic alkalosis and hypoventilation in humans. *Am Rev Resp Dis*, 1987, 136:1011–1016.
30. Madias NE, Adroque HH, Cohen JJ. Maladaptive response to secondary hypercapnia in chronic metabolic alkalosis. *Am J Physiol*, 1980, 238: F283–289.
31. Bear R, Goldstein M, Phillipson E, Ho M, Hammeke M, Feldman R, Handelsman S, Halperin M. Effect of metabolic alkalosis on respiratory function in patients with chronic obstructive lung disease. *Can Med Assoc J*, 1977, 117: 900–903.
32. Κ. ΓΑΡΔΙΚΑ. Διαταραχές Ύδατος–Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας. Β' Έκδοση, ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΣ, Αθήνα, 1992.
33. Winters WR. Studies of acid – base disturbances. *Pediatrics* 1967, 39: 700.
34. Stewart PA. Modern quantitative acid–base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983, 61: 1444–1461.
35. Fencl V, Leith D. Stewart's quantitative acid–base chemistry: Applications in biology and medicine. *Respiration Physiology*, 1993, 91: 1–16.

Η εργασία παρελήφθη στις 3.6.98 και εγκρίθηκε στις 4.2.99

Μακροχρόνια υποστήριξη της θρέψης υπολειμματικών σε βάρος εμφυσηματικών ασθενών. Επίδραση στην πορεία της νόσου

Ι. ΑΡΑΠΗΣ¹, Α. ΡΑΠΤΗ¹, Δ. ΜΑΡΚΑΝΤΩΝΑΚΗ¹, Ε. ΚΑΛΟΓΗΡΟΥ², Δ. ΜΠΟΥΡΟΣ²,
Ο. ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΥ¹, Ν. ΣΙΑΦΑΚΑΣ²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε προηγούμενη μελέτη μας, διαπιστώσαμε ότι η υποστήριξη της θρέψης υπολειμματικών σε βάρος εμφυσηματικών ασθενών είχε ευεργετική επίδραση τόσο στην ισχύ των αναπνευστικών μυών όσο και στην αναπνευστική λειτουργία των ασθενών. Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση της μακροχρόνιας υποστήριξης της θρέψης στην πορεία της νόσου αυτών των ασθενών. Παρακολούθηθηκαν για 4 χρόνια 30 εμφυσηματικοί ασθενείς που μετά χορήγηση ειδικού διαιτολογίου είχαν αποκτήσει περίπου φυσιολογική κατάσταση θρέψης. Συνεχίστηκε η χορήγηση ειδικής δίαιτας με σκοπό τη διατήρηση της ίδιας κατάστασης θρέψης. Μετά 4 χρόνια και αφού οι ασθενείς ήταν σταθεροποιημένοι για τουλάχιστον 6 μήνες έγινε εκτίμηση της θρέψης, της ισχύος των αναπνευστικών μυών και της αναπνευστικής τους λειτουργίας. Αποτελέσματα: 1) Δεκαεπτά ασθενείς (ομάδα Α) καθόλη τη διάρκεια της παρακολούθησης διατήρησαν σταθερό σωματικό βάρος. Δεκατρείς (ομάδα Β) δεν ακολούθησαν το διαιτολόγιο και εμφάνισαν σταδιακά απώλεια βάρους. 2) Στην ομάδα Α δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των τιμών του σωματικού βάρους, περιμέτρου μυών βραχίονα και δερματικών πτυχών σε σχέση με τις αρχικές. Η μέγιστη εισπνευστική και εκπνευστική πίεση στο στόμα (P_{imax}-P_{emax}) και οι παράμετροι FEV₁, FEV₁/FVC, FVC και TLC δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τις αρχικές. Η DL_{CO} παρουσίασε στατιστικά σημαντική πτώση, 50,4±12,9 έναντι 59,4±12,9 (p<0,05). 3) Στην ομάδα Β παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική πτώση όλων των ανθρωπομετρικών παραμέτρων σε σχέση με τις αρχικές (p<0,01). Επίσης μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά η P_{imax} και P_{emax} καθώς και οι παράμετροι της αναπνευστικής λειτουργίας πλην της TLC η οποία αυξήθηκε. 4) Όταν οι ίδιες παράμετροι συγκρίθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες τιμές στην ομάδα Α πλην της TLC, που ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη, και της DL_{CO} που δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά. 5) Οι ασθενείς της ομάδας Α παρουσίασαν μικρότερο αριθμό παροξύνσεων της νόσου για τις οποίες χρειάστηκαν νοσοκομειακή περίθαλψη, σε σχέση με την ομάδα Β και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική (4,6±1,6 έναντι 7±1,4 p<0,001). Συμπέρασμα: Η διατήρηση φυσιολογικής κατάστασης θρέψης συντελεί στη μείωση των παροξύνσεων της νόσου και επιδρά ευεργετικά τόσο στην ισχύ των αναπνευστικών μυών όσο και στην αναπνευστική λειτουργία των εμφυσηματικών ασθενών.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1998, 11 (3): 144-150

¹8η Πνευμονολογική Κλινική και Διαιτολογικό τμήμα ΝΝΘΑ, ²Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης

Λέξεις κλειδιά: πνευμονικό εμφύσημα, θρέψη, αναπνευστικοί μύες, αναπνευστική λειτουργία, λοίμωξη αναπνευστικού

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επίδραση της κακής θρέψης στο αναπνευστικό σύστημα έχει αποτελέσει αντικείμενο έρευνας από πολλά χρόνια. Από το 1945 ακόμα, σε μελέτη του Πανεπιστημίου της Minnesota¹, παρατηρήθηκε ότι δίαιτα πτωχή σε πρωτεΐνες προκάλεσε μείωση του σωματικού βάρους υγιών εθελοντών καθώς και μείωση τόσο της VC όσο και του κατά λεπτόν αερισμού. Νεώτεροι ερευνητές^{2,3} βρήκαν ότι οι εμφυσηματικοί ασθενείς έχουν μειωμένη θρέψη σε σχέση με τους βρογχιτιδικούς που σχετίζεται άμεσα με την αναπνευστική τους λειτουργία. Δεν είναι ακόμα γνωστή η αιτία της κακής θρέψης αυτών των ασθενών παρά το ότι έχουν αναπτυχθεί διάφορες θεωρίες⁴⁻⁶.

Μελέτες σε πειρατόζωα, που αφορούσαν στην επίδραση της υποθρεψίας στους γνωστούς παθογενετικούς μηχανισμούς του εμφυσηματος, έδειξαν ότι αυτή παίζει σοβαρό ρόλο στην υφή και τη λειτουργία των πνευμόνων προκαλώντας αλλαγές τύπου εμφυσηματος⁷⁻⁹.

Νεώτεροι ερευνητές^{4,5} βρήκαν ότι η απώλεια βάρους εμφυσηματικών ασθενών προκαλεί διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας με πτώση του FEV₁ και αύξηση της TLC. Το ερώτημα που γεννήθηκε στη συνέχεια ήταν κατά πόσον η υποστήριξη της θρέψης τέτοιων ασθενών θα μπορούσε να επιδράσει στην πορεία της νόσου.

Τα αποτελέσματα αρκετών ερευνών¹¹⁻¹³, όπως και της δικής μας¹⁴, ήταν ότι η υποστήριξη της θρέψης αυξάνει το σωματικό βάρος και τις υπόλοιπες ανθρωπομετρικές παραμέτρους, με σύγχρονη αύξηση της ισχύος των αναπνευστικών μυών. Η αποτυχία μιας τέτοιας προσπάθειας έχει αποδοθεί μόνο στην άρνηση του ασθενούς να ακολουθήσει το διαιτολόγιο του.

Ενώ υπάρχει στη βιβλιογραφία ένας σημαντικός αριθμός μελετών με βραχυχρόνια υποστήριξη της θρέψης, δεν έχει μελετηθεί η μακροχρόνια υποστήριξή της. Η μελέτη αυτή είχε ως σκοπό να διερευνήσει την επίδραση της διατήρησης φυσιολογικής κατάστασης θρέψης, τόσο στην αναπνευστική λειτουργία και την ισχύ των αναπνευστικών μυών, όσο και γενικότερα την πορεία της νόσου.

ΥΛΙΚΟ

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 30 άρρενες εμφυσηματικοί ασθενείς ηλικίας 64±8 ετών με μέση διάρκεια νόσου 17,8±5 έτη. Όλοι είχαν λάβει ειδικό διαιτολόγιο πλούσιο σε πρωτεΐνες για ένα μήνα και απέκτησαν σωματικό βάρος περίπου ίσο με το ιδανικό τους. Οι υπόλοιπες ανθρωπομετρικές παράμετροι, όπως η περίμετρος μυών βραχίονα και οι δερματικές πτυχές αυξήθηκαν επίσης μετά το διαιτολόγιο και πλησίασαν

τις προβλεπόμενες. Τα κριτήρια εισαγωγής στην προηγούμενη μελέτη ήταν FEV₁/FVC <70%, DL_{CO} <70% και σωματικό βάρος <90% του ιδανικού τους.

Εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με συνυπάρχον νόσημα που θα μπορούσε να επηρεάσει τη θρέψη όπως σακχαρώδη διαβήτης, έλκος στομάχου, ηπατοπάθεια, αλκοολισμό, θυρεοειδοπάθεια, νεοπλασία, βαρεία καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου. Σε όλους τους ασθενείς είχε γίνει νευρολογική εξέταση για αποκλεισμό εκδηλώσεων γενικευμένης μυοπάθειας και νευροπάθειας.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 4 χρόνια με χορήγηση ειδικού διαιτολογίου 2000 Kcal που περιείχε 18% πρωτεΐνες 32% λίπη και 50% υδατάνθρακες, με σκοπό να διατηρήσουν το ίδιο σωματικό βάρος. Ο καθορισμός των θερμίδων έγινε με βάση τις ενεργειακές ανάγκες των ασθενών και χορηγήθηκε το ίδιο ποσό για όλους, γιατί το σωματικό τους βάρος κατά την έναρξη της μελέτης δεν διέφερε σημαντικά (60,1±5,5) και δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τις ενεργειακές τους ανάγκες. Η δίαιτα ήταν πλούσια σε πρωτεΐνες, δεδομένου ότι τέτοιου είδους διαιτολόγια, όπως έχει αποδειχθεί στη βιβλιογραφία, είναι ευεργετικά για εμφυσηματικούς ασθενείς.

Ο προσδιορισμός των ενεργειακών αναγκών έγινε με μέτρηση της κατανάλωσης οξυγόνου και της παραγωγής διοξειδίου του άνθρακα με ειδική συσκευή (Sensor Medics Horizon Metabolic Cart). Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε η σχέση REE = (4,84 X $\dot{V}O_2$)X1,44 (REE= ενεργειακές ανάγκες στην ανάπαυση, $\dot{V}O_2$ = κατανάλωση οξυγόνου)¹⁵.

Φυσική εξέταση, μέτρηση σωματικού βάρους και προσδιορισμός αερίων αίματος γινόταν κάθε 2 μήνες και ανά 6μηνο πληθυσμογραφία, διάχυση και μέτρηση χοληστερόλης αίματος.

Οι παροξύνσεις της νόσου και τα αίτια που τις προκάλεσαν καταγράφονταν, ιδιαίτερα όσων χρειάστηκαν εισαγωγή στο νοσοκομείο. Μετά 4 χρόνια και αφού οι ασθενείς ήταν σταθεροποιημένοι επί τουλάχιστον 6 μήνες, έγινε εκτίμηση της κατάστασης θρέψης με μέτρηση σωματικού βάρους, περιμέτρου μυών βραχίονα και δερματικών πτυχών.

Η ισχύς των αναπνευστικών μυών εκτιμήθηκε με μέτρηση της μέγιστης στατικής εισπνευστικής (Pimax) και εκπνευστικής (Pemax) στατικής πίεσης στο στόμα βάσει της μεθόδου BLACK and HYATT¹⁶. Η Pimax μετρήθηκε στο επίπεδο του υπολειπόμενου όγκου (RV) και η Pemax στο επίπεδο της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας (TLC). Οι ασθενείς ήταν καθιστοί και φορούσαν ρινοπίετρο.

Η εισπνοή και εκπνοή γινόταν μέσα από ένα κλει-

στό επιστόμιο. Το όργανο μέτρησης είχε ένα μεταλλικό κύλινδρο μήκους 15 cm με εσωτερική διάμετρο 3 cm και μια μικρή οπή (2 mm) στο τελικό του άκρο, με σκοπό να αποφεύγεται το κλείσιμο της γλωττίδας και η ψευδής αύξηση της πίεσης λόγω σύσπασης των μυών του προσώπου. Το τελικό άκρο του οργάνου ήταν συνδεδεμένο με δύο μετρητές πίεσης, ένα για τις αρνητικές πιέσεις (από 0 έως -150 cm H₂O) και ένα άλλο για τις θετικές πιέσεις (από 0 έως +250 cm H₂O).

Τα δύο μανόμετρα είχαν δυο συμπαρασυρόμενες βελόνες, η μια εκ των οποίων παρέμενε στην ένδειξη της μέγιστης πίεσης και επέτρεπε έτσι τη μέτρηση της πίεσης με μεγάλη ακρίβεια. Μια προσπάθεια θεωρείτο ικανοποιητική όταν οι μέγιστες πιέσεις μπορούσαν να καταγραφούν για περισσότερο από ένα δευτερόλεπτο. Όταν η μεταβολή μεταξύ ικανοποιητικών μετρήσεων ήταν μικρότερη του 5% οι προσπάθειες διακόπτονταν και λαμβανόταν σαν αποτέλεσμα η μεγαλύτερη μέτρηση.

Η αναπνευστική λειτουργία εκτιμήθηκε με πληθυσμογραφία σε ολόσωμο πληθυσμογράφο (Body Box) και η διαχυτική ικανότητα προσδιορίστηκε με τη μέθοδο single breath. Οι παράμετροι που ελήφθησαν υπόψη ήταν: FEV₁, FEV₁/FVC, FVC, TLC, DL_{CO}.

Όλες οι παραπάνω παράμετροι συγκρίθηκαν με εκείνες των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όλα τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα παρουσιάζονται σαν μέση τιμή ± μία σταθερή απόκλιση της παραμέτρου. Οι διαφορές μεταξύ των μέσων τιμών των παραμέτρων κατά την αρχή και το τέλος της μελέτης αξιολογήθηκαν με το "t-test" ανά ζεύγη (paired t-test) γιατί οι παράμετροι έδειξαν σχετικά φυσιολογική κατανομή.

Η τιμή του p μικρότερη του 0,05 (p < 0,05) θεωρήθηκε ότι δείχνει στατιστικά σημαντική διαφορά.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 30 άρρενες ασθενείς με μέση ηλικία 64±8 έτη και μέση διάρκεια νόσου 17.8±5 έτη.

1) Δεκαεπτά από τους ασθενείς (ομάδα Α) ακολούθησαν το διαιτολόγιο και διατήρησαν το σωματικό τους βάρος ενώ άλλοι 13 (ομάδα Β) δεν μπόρεσαν να ακολουθήσουν το διαιτολόγιο κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και εμφάνισαν σταδιακά απώλεια βάρους.

2) Στην ομάδα Α δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο των ανθρωπομετρικών παραμέτρων (Πίνακας 1) όσο και της ισχύος των αναπνευστικών μυών (Πίνακας 2).

Οι παράμετροι της αναπνευστικής λειτουργίας δεν εμφάνισαν επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά κατά την αρχή και το τέλος της μελέτης πλην της DL_{CO} η οποία μειώθηκε στατιστικά σημαντικά (Πίνακας 3) (εικ. 1).

3) Οι ασθενείς της ομάδας Β εμφάνισαν στατιστικά σημαντική μείωση όλων των ανθρωπομετρικών παραμέτρων (πίνακας 4) κατά το τέλος της μελέτης, όπως και των παραμέτρων της ισχύος των αναπνευστικών μυών (Πιν. 5) και της αναπνευστικής λειτουργίας (Πιν. 6) (εικ. 2).

4) Όταν οι παράμετροι της ισχύος των αναπνευστικών μυών και της αναπνευστικής λειτουργίας συγκρίθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών παρατηρήθηκε ότι οι τιμές τους ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα Α σε σχέση με τη Β (Πιν. 7) (εικ. 3), πλην της DL_{CO} η οποία δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων και της TLC η οποία ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη στην ομάδα Α.

5) Οι ασθενείς της ομάδας Α εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά μικρότερο αριθμό παροξύνσεων της νόσου που χρειάστηκαν νοσοκομειακή περίθαλψη σε σχέση με την ομάδα Β (4,6±1,6 έναντι 7±1,4) (p<0,001). Ως κύρια αιτία των παροξύνσεων καταγράφηκε η λοίμωξη του αναπνευστικού.

6) Οι τιμές των αερίων αίματος κατά την αρχή και το τέλος της μελέτης δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά και στις δύο ομάδες των ασθενών και κυμάνθηκαν μέσα στα φυσιολογικά όρια για

Πίνακας 1. Ομάδα Α. Ανθρωπομετρικές παράμετροι πριν και μετά θρέψη.

	Πριν	Μετά	P
Β.Σ	59,6±5,9	59,0±5,4	0,6
Π.Μ.Β.	22,0±0,8	21,8±0,8	0,5
Δ.Π.	10,8±0,8	10,4±0,8	0,2

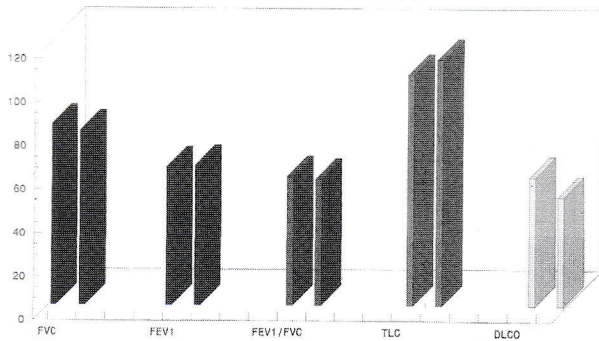
Πίνακας 2. Ομάδα Α. Μέτρηση Ισχύος Αναπνευστικών Μυών πριν και μετά τη θρέψη.

	Πριν	Μετά	P
Pimax	72,2±9,6	74,0±8,6	0,5
Pemax	88,5±9,8	87,9±8,1	0,5

Πίνακας 3. Ομάδα Α. Παράμετροι Αναπνευστικής Λειτουργίας πριν και μετά τη θρέψη (% προβλεπόμενων τιμών).

	Πριν	Μετά	P
FVC	82,8±11,9	80,2±10,1	0,9
FEV ₁	63,7±12,5	64,5±11	0,2
FEV ₁ /FVC	59,7±9,6	58,5±10,8	0,7
TLC	106,6±17,5	113,6±17,6	0,2
DL _{CO}	59,4±12,9	50,4±12,4	<0,05

Ομάδα Α. Πνευμονική λειτουργία πριν και μετά τη θρέψη



Εικόνα 1. Ομάδα Α. Παράμετροι αναπνευστικής λειτουργίας πριν και μετά τη θρέψη. Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά των παραμέτρων πλην της DLCO η οποία είναι στατιστικά σημαντικά μειωμένη.

Πίνακας 4. Ομάδα Β. Ανθρωπομετρικές Παράμετροι πριν και μετά τη θρέψη.

	Πριν	Μετά	P
Β.Σ.	60,7±5,1	55,7±4,8	<0,01
Π.Μ.Β.	21,9±1	20,9±1,0	<0,01
Δ.Π.	10,9±0,9	9,8±0,8	<0,01

την πλειοψηφία των ασθενών κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (ομάδα Α πριν PO₂ 76,3±10 μετά 80±7,9) (ομάδα Β πριν 78,4±7,6 μετά 76,8±5,2)

7) Οι τιμές της χοληστερόλης αίματος δεν ήταν παθολογικές σε κανέναν ασθενή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ώστε να χρειαστεί αλλαγή του διαιτολογίου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κακή κατάσταση θρέψης, σύμφωνα με αρκετές μελέτες^{1,2} έχει αρνητική επίδραση στο αναπνευστικό σύστημα. Σπουδαιότερες διαταραχές είναι η έκπτωση της λειτουργίας των αναπνευστικών μυών λόγω της προκαλούμενης μικής ατροφίας, η έκπτωση του ανοσολογικού συστήματος και η αναπνευστική ανεπάρκεια.

Οι γνώσεις αυτές οδήγησαν στη διερεύνηση του κατά πόσο η υποστήριξη της θρέψης μπορεί να βελτιώσει αυτούς τους ασθενείς. Αρκετοί ερευνητές, όπως και εμείς σε προηγούμενη μελέτη, παρατηρήσαμε αύξηση του σωματικού βάρους και των υπολοίπων ανθρωπομετρικών παραμέτρων, καθώς και της ισχύος των αναπνευστικών μυών μετά χορήγηση συμπληρωματικής διατροφής σε υπολειπόμενους σε βάρος εμφυσηματικούς ασθενείς.

Όλες οι μέχρι τώρα μελέτες αφορούσαν μικρό

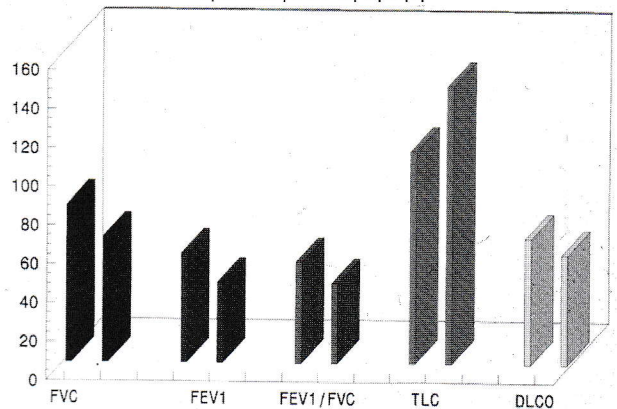
Πίνακας 5. Ομάδα Β. Μέτρηση Ισχύος Αναπνευστικών Μυών πριν και μετά τη θρέψη.

	Πριν	Μετά	P
Pimax	72,3±14,2	54,6±11,6	<0,01
Pemax	89,2±9,5	71,9±9,4	<0,0001

Πίνακας 6. Ομάδα Β. Παράμετροι Αναπνευστικής Λειτουργίας πριν και μετά τη θρέψη (% προβλεπόμενων τιμών).

	Πριν	Μετά	P
FVC	81,8±11,3	64,8±7,4	<0,0001
FEV ₁	56,6±8,6	41,6±5,1	<0,0001
FEV ₁ /FVC	52,3±9,5	41,4±8,8	<0,001
TLC	109,8±16,7	143,5±24,3	<0,001
DL _{CO}	65,3±6,7	56,9±6,5	<0,01

Ομάδα Β. Πνευμονική λειτουργία πριν και μετά τη θρέψη



Εικόνα 2. Ομάδα Β. Παράμετροι αναπνευστικής λειτουργίας πριν και μετά τη θρέψη. Παρατηρείται στατιστικά σημαντική μείωση των παραμέτρων.

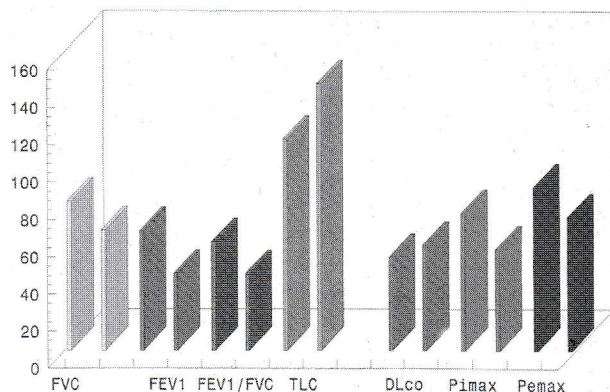
Πίνακας 7. Σύγκριση Παραμέτρων Αναπνευστικής Λειτουργίας και Ισχύος Αναπνευστικών Μυών μεταξύ των ομάδων Α και Β.

	Ομάδα Α	Ομάδα Β	P
FVC	80,2±10,1	64,8±7,4	<0,0001
FEV ₁	64,5±11	41,6±5,1	<0,0001
FEV ₁ /FVC	58,5±10,8	41,4±8,8	<0,0001
TLC	113,6±17,6	143,5±24,3	<0,001
DL _{CO}	50,4±12,9	56,9±6,5	0,08
Pimax	73,2±9	54,6±1	<0,0001
Pemax	87,9±8,1	71,9±9,4	<0,0001

αριθμό ασθενών και χορήγηση ειδικού διαιτολογίου για μικρό χρονικό διάστημα.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που δείχνει διατήρηση σταθερής της αναπνευστικής λειτουργίας, της ισχύος των αναπνευστικών μυών και μείωση της συχνότητας των λοιμώξεων σε ασθενείς με ΧΑΠ μετά

Αναπνευστική λειτουργία και ισχύς αναπνευστικών μυών μεταξύ των ομάδων Α και Β



Εικόνα 3. Σύγκριση παραμέτρων αναπνευστικής λειτουργίας και ισχύος αναπνευστικών μυών μεταξύ των ομάδων Α και Β. Παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά των παραμέτρων μεταξύ των δυο ομάδων.

από μακροχρόνια υποστήριξη της θρέψης. Η σημαντική συμβολή της κατάστασης θρέψης στις παραπάνω παραμέτρους φαίνεται και από τα αντίθετα αποτελέσματα που είχε η απώλεια βάρους στους ασθενείς της δεύτερης ομάδας που δεν ακολούθησαν το διαιτολόγιο.

Ο Shridhar και συν.¹⁸ χορήγησαν ειδικό διαιτολόγιο επί 21 μήνες σε σταθεροποιημένους εμφυσηματικούς ασθενείς χωρίς να πετύχουν βελτίωση ούτε των ανθρωπομετρικών παραμέτρων ούτε και της αναπνευστικής τους λειτουργίας. Στην παρούσα μελέτη, παρ' ότι η χορήγηση διαιτολογίου αφορούσε πολύ μεγαλύτερο χρονικό διάστημα συμμορφώθηκε ένας σημαντικός αριθμός ασθενών, 17 από τους 30, με αποτέλεσμα να διατηρήσουν σταθερή τόσο την ισχύ των αναπνευστικών μυών όσο και την αναπνευστική τους λειτουργία.

Η μυϊκή ατροφία αποτελεί μια από τις σπουδαιότερες συνέπειες της απώλειας βάρους. Η ελάττωση της μυϊκής μάζας είναι ανάλογη της απώλειας βάρους και αφορά όλους τους γραμμωτούς μύς συμπεριλαμβανομένων και των αναπνευστικών. Άμεση συνέπεια της μυϊκής ατροφίας είναι η ελάττωση της μυϊκής ισχύος αφού όπως είναι γνωστό αυτή εξαρτάται από τη μυϊκή μάζα και τη συσταλτικότητα των μυϊκών ινών.

Η διατήρηση σταθερής ισχύος των αναπνευστικών μυών στους ασθενείς που διατήρησαν το ίδιο βάρος σώματος και αντίστοιχα η μείωση της ισχύος σε αυτούς που έχασαν βάρος δείχνουν τη σημαντική επίδραση της θρέψης στους αναπνευστικούς μύες.

Η αύξηση της ισχύος των αναπνευστικών μυών, μετά βραχυχρόνια υποστήριξη της θρέψης σε εμφυσηματικούς ασθενείς, είχε αποδοθεί κυρίως σε μεταβολές ηλεκτρολυτών παρά στην αύξηση της ολικής

μυϊκής μάζας^{20,21}. Η διατήρηση σταθερής της ισχύος των αναπνευστικών μυών στους ασθενείς θεωρούμε ότι οφείλεται στην αύξηση πλέον της ολικής μυϊκής μάζας λόγω της μεγάλης χρονικής διάρκειας και της δίαιτας πλούσιας σε πρωτεΐνες. Η αύξηση εξ άλλου της μυϊκής ισχύος έχει βρεθεί ότι προκαλεί βελτίωση της δύσπνοιας και αύξηση της καθημερινής δραστηριότητας του ασθενούς¹³.

Η υποθρεψία, όπως είναι γνωστό, έχει αρνητική επίδραση στο ανοσολογικό σύστημα. Η χημική και ειδικά η κυτταρική ανοσία διαταράσσονται σημαντικά²². Οι αλλαγές στην κυτταρική ανοσία μπορεί να προκαλέσουν μειωμένη αντίσταση του οργανισμού σε λοιμώξεις του αναπνευστικού²³. Με τα δεδομένα αυτά συμφωνεί η παρούσα μελέτη, δεδομένου ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν απώλεια βάρους παρουσίασαν και τον μεγαλύτερο αριθμό παροξύνσεων της νόσου που κατά κύριο λόγο οφείλονταν σε λοίμωξη του αναπνευστικού.

Η διατήρηση σταθερής αναπνευστικής λειτουργίας στην ομάδα των ασθενών που διατήρησαν το ίδιο σωματικό βάρος θεωρούμε ότι οφείλεται αφ' ενός στο μικρότερο αριθμο παροξύνσεων αφ' ετέρου στις πιθανές αλλαγές που συντελέστηκαν στην ίδια την υφή των πνευμόνων.

Ο Sahebiamí και συν.⁷ παρατήρησαν ότι 3 εβδομάδες ημιδιατροφής οδήγησαν σε αύξηση της διατασιμότητας, μείωση της ελαστικότητας των πνευμόνων και αύξηση του όγκου των κυψελίδων σε νεαρούς επιμύες. Η αποκατάσταση της θρέψης στη συνέχεια οδήγησε σε βελτίωση της διάτασης των αεροφόρων οδών.

Άλλοι ερευνητές⁹ διαπίστωσαν μείωση του ολικού κολλαγόνου και αλλαγή στη σύνθεσή του σε επίμυες που τέθηκαν για 3 εβδομάδες σε ημιδιατροφή σε σχέση με ομάδα μαρτύρων. Επίσης, έχει βρεθεί ότι υποθρεψία σε επίμυες οδήγησε σε μείωση των επιπέδων του RNA και της σχέσης RNA/DNA στον πνευμονικό ιστό. Όλες αυτές οι διαταραχές αποκαταστάθηκαν πλήρως μετά περίοδο κανονικής διατροφής των πειραματόζωων⁸.

Σύμφωνα με τα παραπάνω φαίνεται ότι η υποστήριξη της θρέψης παίζει σημαντικό ρόλο στις ανατομικές διαταραχές που προκαλεί το εμφύσημα στον πνευμονικό ιστό.

Η σταθερή κατάσταση της αναπνευστικής λειτουργίας και της ισχύος των αναπνευστικών μυών στην πρώτη ομάδα των ασθενών μας, και η έκπτωση των ιδίων παραμέτρων στην ομάδα των ασθενών που εμφάνισαν απώλεια βάρους, δείχνουν ότι η υποστήριξη της θρέψης όχι μόνο βραχυχρόνια αλλά για μεγάλο χρονικό διάστημα πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της θεραπευτικής τους αγωγής.

Είναι σημαντικό να συνεχιστεί η έρευνα με μακροχρόνια υποστήριξη της θρέψης υπολλεματικών σε

βάρους ασθενών με ΧΑΠ ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την επίδρασή της στην

ποιότητα ζωής καθώς και την επιβίωση αυτών των ασθενών.

Summary

Effects of long term nutritional intervention in malnourished patients with emphysema

A. RAPTI, J. ARAPIS, D. MARKADONAKI, E. KALOGIROU, D. BOUROS, O. ANAGNOSTOPOULOU, N. SIAFAKAS

In a previous study we found a therapeutic benefit to nutritional support in malnourished patients with emphysema. (Am Rev Resp Dis 141(4):437).

The aim of this study was to investigate the effects of a long term nutritional intervention in the same patients. Thirty patients with emphysema who had already received a special diet for one month and had improved their nutritional status, respiratory muscle strength and lung function were enrolled in the study.

They received the same diet (2000 Kcals) for 4 years. Measurements of nutritional status, respiratory muscle strength, lung function and general well-being were carried out every two months in all patients. At the end of the study, when patients were stable for at least 6 months, the above parameters were evaluated and compared to those at the start of the study. Seventeen patients (group 1) received the diet for 4 years and their body weight remained stable. Thirteen patients (group 2) didn't receive the diet for all this period and they became underweight. In group A there was no significant change in all measured parameters except DL_{CO} which showed a significant reduction ($p < 0.05$). Patients of group B had a significant reduction in all parameters ($p < 0.01$). The same parameters were compared between groups A and B. All of them were significantly higher in group A ($p < 0.01$), except TLC which was lower. There was no significant difference in DL_{CO} between the two groups. Patients of group A showed a significant lower number of exacerbations in comparison with group B (4.6 ± 1.6 vs 7 ± 1.4) ($p < 0.001$). Conclusion: Long-term nutritional support has a beneficial effect in malnourished patients with emphysema.

Key Words: Pulmonary emphysema, nutrition, respiratory muscles, lung function, pulmonary infection

PNEUMON 1998, 11 (3): 144-150

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Keys A, Brozel J, Henchel A, Midelsen O, Taylor H. The biology of human starvation. Minneapolis. The University of Minnesota Press 1950.
- Hunter AM, Carry MA, Larsh HW. The nutritional status of patients with COPD. Am Rev Resp Dis 1981, 124:376-81.
- Zashy L, Baucu GL, Bumball SM. A study of gastric secretions in chronic obstructive pulmonary emphysema. Chest 1960, 38:69-72.
- Openbrier RD, Irwin MN, Danber JH, Owen GR, Rogers RM. Factors affecting nutritional status and the impact of nutritional support in patients with emphysema. Chest 1984;85 (suppl):67-9.
- Fulus RM, Lio B, Goldberg AL. Effects of insuline, glyco- and amino acids in protein turnover in rat diaphragm. J Bio Chem 1975, 250:290-98.
- Morrison WA, Gibson NA, Seringlour C, Reunte M. Muscle wasting in emphysema. Clin Scient 1988, 75:415-420.
- Sahebjami H, Vassalo C. Effects of starvation and refeeding on lung mechanics and morphometry. Am Rev Resp Dis 1979, 119:443-51.
- Myers BA, Dubick MA, Gerreits J, et al. Protein deficiency: effects on lung mechanics and the accumulation of collagen and elastin in rat lung. J. Mutz 1983, 113:2308-15.
- Harema JR, Manderly JL, Gregory RE, Pickrele JA. A comparison of starvation and elastase models of emphysema in the rat. Am Rev Resp Dis 1984, 129:584-91.
- Wilson DO, Rogers RM, Sauders MH, Reunoch BE and Reilly JJ. Nutritional intervention in malnourished patients with emphysema. Am Rev Resp Dis 1986, 134:672-77.
- Kelly SM, Rosa A, Field S, Coughlin M, Shizhal HM, Kacklem PT. Inspiratory muscle strength and body composition in patients receiving total parenteral nutrition therapy. Am Rev Resp Dis 1984, 130:33-7.
- Lewis MI, Siez GC, Fournier M. Effect of nutritional deprivation on diaphragm contractility and muscle size. J Appl Physiol 1986, 60:596-603.
- Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle strength and maximal ventilation in undernourished patients. Am Rev Resp Dis 1982, 126:5-8.
- Rapti A, Varouchakis G, Calogirou E, Anagnostopoulou O, Siafakas N. Effects of hyperalimentation on lung function in malnourished patients with emphysema. Am Rev Resp Dis 1990, Apr 141 (4): p A437 (Abstract).
- Bursztein S, Elwyn D, Askanazi J, Kinney J. Energy metabolism. Indirect calorimetry and nutrition. Williams and Wilkins. Baltimore, Maryland, 1989.

16. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Resp Dis* 1969, 99:695–702.
17. Efthimiou J, Fleming G, Goves C. et al. The effects of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with COPD. *Am Rev Resp Dis* 1988, 137:1075–82.
18. Sridhar MK, Garloway A, Lean ME, Banham SW. An outpatient nutritional supplementation programme in COPD patients. *Eur Resp J* 1984, 7(4): 720–724.
19. Wouters E, Schols A. Nutritional depletion in COPD. *Eur Resp J* 1997, 7:42, 60–65.
20. Rochester Dudley F. Body weight and respiratory muscle function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Resp Dis* 1986, 134:646–648.
21. Jeejeebhoy KN. Break or bounce – The object of nutritional support. *J Parenteral Enteral Nutr* 1988, 12:539–549.
22. Bristrian B, Blackburn G, Scrimshaw N, et al. Cellular immunity in semistarved states in hospitalized adults. *Am J Clin Nutr* 1975, 28:1148–1155.
23. Martin T, Altman L, Alvares O. The effects of severe protein-calorie malnutrition on antibacterial defense mechanisms in the rat lung. *Am Rev Resp Dis* 1983, 128:1013–1019.

Η εργασία παρελήφθη στις 28.5.98 και εγκρίθηκε στις 4.2.99

Βιολογικές δράσεις και θεραπευτικές εφαρμογές του μονοξειδίου του αζώτου

Φ. ΒΛΑΣΤΟΣ, Μ. ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ, ΑΝΤ. ΡΑΣΙΔΑΚΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το μονοξείδιο του αζώτου είναι ένα απλό χημικό μόριο που μετέχει σε πολύπλοκους, και όχι ακόμα πλήρως κατανοητούς, φυσιολογικούς και παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Παράγεται από διαφορετικά κύτταρα του οργανισμού, κυρίως από το ενδοθήλιο των αγγείων. Στο αναπνευστικό σύστημα, μονοξείδιο του αζώτου παράγουν το ενδοθήλιο των πνευμονικών αγγείων, τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών, τα κυψελιδικά μακροφάγα κ.ά. Συνεπώς, το παραγόμενο μονοξείδιο του αζώτου μπορεί να μετρηθεί στον εκπνεόμενο αέρα. Σε υγιή άτομα, ο ρόλος του ενδογενούς μονοξειδίου του αζώτου είναι η διατήρηση του φυσιολογικού τόνου των αγγείων και η ρύθμιση της φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού. Όσον αφορά στις αναπνευστικές παθήσεις, το ενδογενές, εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου βρίσκεται αυξημένο σε ασθενείς με χρόνια, ασθματική φλεγμονή, βρογχιολίτιδες και φλεγμονές του ανώτερου αναπνευστικού. Αντίθετα, το εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου βρίσκεται μειωμένο σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση. Η χορήγηση εισπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου δεν μειώνει τις αντιστάσεις των αεραγωγών ή την πίεση στην πνευμονική αρτηρία σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Ευεργετική είναι η επίδραση του εισπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, σπληνική καταπληξία ή AIDS. Σε αυτούς τους ασθενείς, το μονοξείδιο του αζώτου προκαλεί πτώση των αντιστάσεων και των πιέσεων της πνευμονικής αρτηρίας, χωρίς αιμοδυναμικές διαταραχές. Ερευνάται η σχέση μεταξύ εισπνοής μονοξειδίου του αζώτου και τελικής έκβασης αυτών των ασθενών. Πολλές μελέτες παρουσιάζουν το εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου ως δείκτη φλεγμονής των αεραγωγών. Προνομιακό πεδίο εφαρμογής αυτής της μέτρησης είναι η παρακολούθηση του άσθματος. Ο συνδυασμός της με τις τιμές των ροομετρήσεων των ασθματικών ασθενών θα μπορούσε να αυξήσει την ειδικότητα της μεθόδου. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτεί η χορήγηση μονοξειδίου του αζώτου μέσω αναπνευστήρα, σε ασθενείς της ΜΕΘ. Χρειάζεται να τεκμηριωθεί η ασφάλεια της χορήγησης, η επίδραση της συγκέντρωσης του χορηγούμενου μονοξειδίου του αζώτου στο αναπνευστικό και στο κυκλοφορικό σύστημα των ασθενών και το κόστος αυτής της θεραπευτικής παρέμβασης.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1998, 11 (3): 151-159

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Εδώ και 20 χρόνια έχει αναγνωρισθεί ότι οι αγ-

γιοδιασταλτικές ουσίες δρουν μέσω κάποιου μορίου που παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η ταυτότητα του μορίου αυτού, που ονομάστηκε EDRF (en-

endothelium-derived relaxing factor), έμενε άγνωστη λόγω της μικρής διάρκειας της ημίσειας ζωής του.

Τα τελευταία χρόνια συνέβη μια πραγματική έκρηξη πληροφοριών όσον αφορά στους φυσιολογικούς και παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της αγγειοδιαστολής. Το 1987, ως παράγοντας EDRF ταυτοποιήθηκε το μονοξειδίο του αζώτου (NO), από δύο ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες^{1,2}. Το μικρό αυτό μόριο δείχθηκε ότι συμμετέχει τόσο στους μηχανισμούς της αγγειοδιαστολής όσο και στην ομοιοστασία της διαπερατότητας του ενδοθηλίου, της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, της ροής και προσκόλλησης των ουδετεροφίλων, στη λειτουργία του μη αδρενεργικού μη χολινεργικού αυτόνομου νευρικού συστήματος, στην άμυνα του οργανισμού και στην καταστροφή βακτηριδίων.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

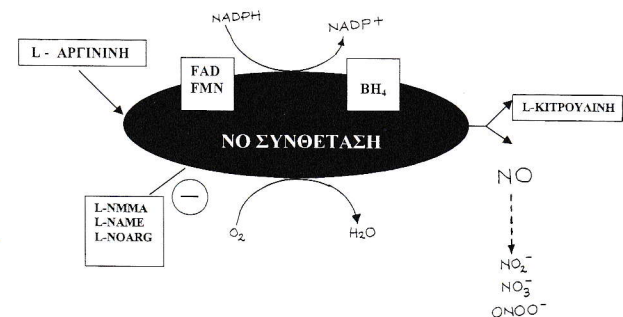
1. Παραγωγή του NO

Το NO παράγεται μέσω της ενζυμικής δράσης της συνθετάσης του NO από την L-αργινίνη, όπως φαίνεται από την παρακάτω χημική αντίδραση^{3,4}:



Για την αντίδραση αυτή απαιτείται η καταλυτική παρουσία O₂, FAD, NADPH και BH₄ (σχήμα 1).

Το NO παράγεται από τα κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου. Οι θέσεις παραγωγής και τα κύτταρα που παράγουν το NO στους πνεύμονες είναι αντικείμενο έρευνας. Το ενδογενώς παραγόμενο NO μπορεί να μετρηθεί στον εισπνεόμενο αέρα. Ρίζες νιτρικών και νιτροθειόλης έχουν ανιχνευθεί στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα⁵. Φαίνεται ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα των πνευμονικών αγγείων, τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών, τα μακροφάγα των κυψελίδων, τα πολυμορφοπύρρηνα και τα μαστοκύτταρα του βρογχικού



Σχήμα 1. Παραγωγή NO

FAD, FMN: Φλαβόνες

BH₄: Τετραϋδροβιοπτερίνη

L-NMMA, L-NAME, L-NOARG: Παράγωγα της αργινίνης, που αναστέλλουν τη δράση της συνθετάσης του NO.

επιθηλίου μπορούν να παράγουν σημαντικές ποσότητες NO⁶.

2. Η οξείδωση του NO

Τα οξειδία του αζώτου με βιολογική σημασία έχουν στο μόριό τους το άτομο του αζώτου με βαθμό οξείδωσης από +1 έως +5 (πίνακας Α). Ο βαθμός οξείδωσης του αζώτου εξαρτάται από τις συνθήκες του μικροπεριβάλλοντος στο οποίο παράγεται⁷. Οι μεταβολές της οξείδωσης του αζώτου έχουν τρεις ουσιαστικές συνέπειες: τη μετατροπή του NO σε άλλα οξειδία (π.χ. NO₂), τη μεταβολή της δράσης του και της τοξικότητάς του και την αναστρεψιμότητα της δράσης του NO.

Ο ρυθμός οξείδωσης του NO όταν βρίσκεται σε ατμοσφαιρικές συνθήκες είναι μικρός. Αντίθετα, η οξείδωση του NO σε άλλα οξειδία του αζώτου, σε υδατικό περιβάλλον, είναι γρήγορη. Χαρακτηριστικό παράδειγμα, η πολύ γρήγορη παραγωγή τοξικών μορίων σε χρόνο 1 δευτερολέπτου όταν χορηγηθεί εισπνεόμενο εξωγενές NO σε δόσεις μεγαλύτερες των 100 ppm (4 μmol), σε συνθήκες με πυκνότητα οξυγόνου πάνω από 60%. Αυτό αποκτά ιδιαίτερη σημασία, αν αναλογιστούμε τις ουσιώδεις μεταβολές που συμβαίνουν στο μικροπεριβάλλον των βρόγχων και του πνευμονικού παρεγχύματος σε παθολογικές συνθήκες (π.χ. στο άσθμα).

3. Συνθετάση του NO

Στο γονιδίωμα των κυττάρων έχουν αναγνωριστεί αρκετά γονίδια που κωδικοποιούν τη συνθετάση του NO. Η συνθετάση του NO (NOS) έχει τρεις isoμορφές⁸:

α. Η cNOS (δομική) υπάρχει κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα αιμοπετάλια και στα μαστοκύτταρα. Η δράση της εξαρτάται από την Ca²⁺-καλμοδουλίνη⁹. Η cNOS έχει κλωνοποιηθεί από τον εγκέφαλο και τα ενδοθηλιακά κύτταρα και έχει μεγάλη αντιστοιχία με το κυτόχρωμα P450¹⁰. Η ενεργοποίηση της cNOS γίνεται μέσω αύξησης του ενδοκυτταρίου ασβεστίου, ως απάντηση σε ερέθισμα συγκεκριμένων κυτταρικών υποδοχέων. Η cNOS είναι υπεύθυνη για μια μικρή ποσότητα NO που παίζει μόνο φυσιολογικό ρόλο.

β. Η bNOS αποτελεί μια μορφή δομικής NOS και βρίσκεται σε νευρικά κύτταρα, όπως οι νευρώνες των εντερικών πλεγμάτων, συμβάλλει δε και αυτή στην παραγωγή NO μόνο σε φυσιολογικές συνθήκες.

γ. Η iNOS (επαγόμενη) βρίσκεται σε ινοβλάστες, ενδοθηλιακά, επιθηλιακά και φλεγμονώδη κύτταρα (ουδετεροφίλα, μακροφάγα). Η iNOS είναι κατά 50% ομόλογη της cNOS και παράγει NO με την επίδραση ενδοτοξίνης και κυτταροκινών^{11,12}. Το ένζυμο αυτό δεν απαιτεί ασβέστιο για τη δράση του, αλλά την τετραϋδροβιοπτερίνη. Κυτταροκίνες που επάγουν την

Πίνακας Α. Τα οξείδια του αζώτου

Θέση οξείδωσης	Όνομα	Σύμβολο	Βιολογικές δράσεις
1 +	ανιόν μονοξειδίου του αζώτου	NO ⁻	Ισοδύναμο της ομάδος NO, μυοχαλαρωτικό
	υποξείδιο του αζώτου	N ₂ O	Αναισθητικό, αναστολέας της αναπνοής και νευροδιαβιβαστής
2 +	μονοξείδιο του αζώτου	NO	Ισοδύναμο της ομάδος NO, μυοχαλαρωτικό, αναστολέας αιμοπεταλίων, ορμονοεκκριτικός παράγοντας, νευροδιαβιβαστής, ανοσορρυθμιστικός παράγοντας
3 +	ανιόν νιτρώδους οξέος	NO ₂ ⁻	Τελικό προϊόν οξείδωσης
	νιτρώδες οξύ	HNO ₂	—
	κατιόν νιτρώδους οξέος	NO ⁺	Ισοδύναμο ομάδος NO, βιοενεργό σαν RS-NO και Fe-NO, μεταλλαξιγόνο
4 +	ανιόν υπεροξυνιτρώδους οξέος	ONOO ⁻	Κυτταροτοξικό προϊόν NO, οξειδωτικό, αντιμικροβιακός παράγοντας
	υπεροξυνιτρώδες οξύ	ONOOH	οξειδωτικό
	τριοξείδιο του αζώτου	N ₂ O ₃	Αζωτούχα είδη
5 +	διοξείδιο του αζώτου	NO ₂	Τοξική ελεύθερη ρίζα, οξειδωτικό, υπεροξείδωση λιπών
	τετροξείδιο του αζώτου	N ₂ O ₄	Αζωτούχα είδη
5 +	ανιόν νιτρικού οξέος	NO ₃ ⁻	Τελικό προϊόν οξείδωσης
	νιτρικό οξύ	HNO ₃	—
	πεντοξείδιο του αζώτου	N ₂ O ₅	—

iNOS είναι η ιντερφερόνη γ, η ιντερλευκίνη 1β και ο TNF^{13,14}. Με την ενεργοποίηση της iNOS αυξάνει κατά πολύ η παραγωγή του NO, αυτή δε η ενεργοποίηση συμβαίνει κυρίως σε καταστάσεις παρατεταμένης φλεγμονής¹⁵. Η επαγωγή του ενζύμου αυξάνει την παραγωγή του μετά πάροδο αρκετού χρόνου και κατά συνέπεια, η αύξηση του NO παρατηρείται αρκετές ώρες μετά το ερέθισμα που προκάλεσε την ενζυμική επαγωγή, παραμένοντας αρκετές μέρες μετά από αυτό. Η χρήση γλυκοκορτικοειδών αναστέλλει τη δράση της iNOS χωρίς να επηρεάζει την cNOS (σχήμα 1)¹⁶.

4. Αναστολείς της NOS

Ουσίες ανάλογες της L-αργινίνης δρούν ως υπόστρωμα που αναστέλλει την παραγωγή NO. Τέτοιες ουσίες είναι η L-NMMA (N-μονομεθύλο-L-αργινίνη), η L-NAME (N^g-νιτρο-L-αργινίνη-μεθυλεστέρας) κ.ά. Η αναστολή είναι στερεομορφική και γι' αυτό η D-αργινίνη και τα ανάλογά της δεν έχουν δράση.

Για τη διάκριση της πηγής του ενδογενούς NO, έχει χρησιμοποιηθεί η δράση της υδροξυκοβαλαμίνης. Στα ποντίκια, η υδροξυκοβαλαμίνη αναστέλλει την παραγωγή του NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, χωρίς να επηρεάζει την παραγωγή του από τα νευρικά κύτταρα. Επιπλέον, η L-NARMA (L-N^g-νιτρο-αργινίνο-ανιλίδη) φαίνεται ότι έχει εκλεκτική ανασταλτική δράση στη NOS του εγκεφάλου των ποντικών, με μικρή δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα¹⁷. Ειδικά για την iNOS, ανάλογα αποτελέσματα έχει ο εκλεκτικός αναστολέας της αμινογουανιδίνης, γεγονός με σημασία για την παραγωγή φαρμάκων με εκλεκτική ανασταλτική δράση επί της iNOS¹⁸ (βλ. Κεφάλαιο σχετικό με πα-

θοφυσιολογικό ρόλο του ενδογενούς NO σε ασθενείς της ΜΕΘ). Εκλεκτικός αναστολέας της iNOS των ουδετεροφίλων θεωρείται η L-νιτρο-ιμιδο-ορνιθίνη.

Η ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ NO

1. Οι φυσιολογικοί μηχανισμοί

Σε υγιή άτομα, το NO παράγεται κυρίως από τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα. Στο αναπνευστικό σύστημα, πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι το NO παράγεται κυρίως στο ανώτερο αναπνευστικό και στις κυψελίδες¹⁹. Μετά την παραγωγή του από το ενδοθήλιο, το NO διαχέεται ελεύθερα προς τα προσκείμενα λεία μυϊκά κύτταρα, όπου συνδέεται με τους κυτταρικούς υποδοχείς και ενεργοποιεί τη γουανιλική κυκλάση, προκαλώντας αλλαγή της στερεοδομής του ενζύμου. Η ενεργοποίηση της γουανιλικής κυκλάσης οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής και της δραστηριότητας του κυκλικού GMP, ελάττωση του ενδοκυτταρίου ασβεστίου και χάλαση των λείων μυϊκών ινών του αγγειακού τοιχώματος^{20,21}.

Έχει αποδειχθεί ότι η δράση των νιτρωδών φαρμάκων, όπως η νιτρογλυκερίνη, είναι αποτέλεσμα του μεταβολισμού τους σε NO, στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, στο ενδοθήλιο και στο πλάσμα. Άλλα φάρμακα, όπως το νιτροπρωσσικό νάτριο, απελευθερώνουν διασπώμενα NO. Επιπλέον, το NO μπορεί να συνδέεται με θειόλες όπως η κυστεΐνη και να παράγει μόρια όπως η S-νίτρο-κυστεΐνη, η δράση της οποίας προσομοιάζει περισσότερο με τη δράση του EDRF²². Με αυτόν τον τρόπο θα μπορούσε να παραταθεί η βιολογική δράση του NO.

2. Κλινικές μελέτες σχετικές με τις δράσεις του ενδογενούς NO στην πνευμονική κυκλοφορία

Η παρατήρηση ότι ο EDRF είναι το NO, οδήγησε στην αναζήτηση των δράσεων του NO στην πνευμονική κυκλοφορία. Το NO φαίνεται ότι μετέχει στο φυσιολογικό μηχανισμό αγγειοδιαστολής, η δε παραγωγή και η απελευθέρωση του NO αναστέλλει την υποξική αγγειοσύσπαση. Στα ποντίκια, σε πειραματικές συνθήκες χρόνιας υποξυγοναιμίας, παρατηρήθηκε μειωμένη ανταπόκριση σε φάρμακα όπως τα νιτρώδη. Θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια (χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, κυστική ίνωση κ.λπ.) η παραγωγή ενδογενούς NO ίσως είναι μειωμένη²³⁻²⁵. Τα αγγεία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε καρδιοπνευμονική μεταμόσχευση για πνευμονικό νόσημα τελικού σταδίου παρουσιάζουν πράγματι μειωμένη ανταπόκριση στα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα.

3. Κλινικές μελέτες σχετικές με τις δράσεις του εξωγενούς εισπνεόμενου NO στην πνευμονική κυκλοφορία

Η αγγειοδιασταλτική δράση του εξωγενούς NO στην πνευμονική κυκλοφορία παρατηρείται μόνο όταν το NO χορηγηθεί δι' εισπνοών, λόγω του πολύ μικρού χρόνου ημισείας ζωής του, η δε δράση του εισπνεόμενου NO είναι εκλεκτική στα πνευμονικά αγγεία^{26,27}. Η σύνδεση του εισπνεόμενου NO με την αιμοσφαιρίνη αδρανοποιεί το μόριο του NO και οδηγεί στην παραγωγή μεθαιμοσφαιρίνης, NO_3^- και NO_2^- , ενώ το NO που είναι ενωμένο με την αιμοσφαιρίνη δεν μεταφέρεται μέσω μεμβρανών.

Φαίνεται ότι το NO συμμετέχει στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου^{28,29}, η δε εισπνοή NO σε άτομα χωρίς πνευμονική νόσο δεν προκαλεί επιπλέον αγγειοδιαστολή των πνευμονικών αγγείων^{30,31}. Αντίθετα, η εισπνοή NO σε υγιή άτομα που έχουν υποστεί αγγειοσύσπαση λόγω εισπνοής μίγματος με χαμηλή πυκνότητα οξυγόνου, μειώνει την πίεση στην πνευμονική αρτηρία. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε συνθήκες υποξαιμίας παράγουν μεγαλύτερες ποσότητες NO από ό,τι συμβαίνει όταν τα ίδια κύτταρα επανέλθουν σε φυσιολογικές συνθήκες οξυγόνωσης³². Τα ενδοθηλιακά κύτταρα υγιών ατόμων, όταν βρίσκονται σε συνθήκες με μερική πίεση O_2 στο αρτηριακό αίμα μεγαλύτερη από 60 mmHg, είτε μειώνουν την παραγωγή NO, είτε καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες NO. Υπέρ της δεύτερης υπόθεσης είναι το γεγονός της αυξημένης παραγωγής υπεροξυνιτρικών ριζών³³. Στη χρόνια υποξυγοναιμία, η βασική παραγωγή ενδογενούς NO είναι φυσιολογική, ενώ αυτή που προέρχεται από επαγωγή είναι μειωμένη όπως π.χ. σε περίπτωση φλεγμονής^{34,35}.

Η έναρξη δράσης του εισπνεόμενου NO είναι άμεση και η δράση διαρκεί όσο η εισπνοή του NO. Η

διακοπή χορήγησης NO συνεπάγεται αγγειοσύσπαση και αύξηση αντιστάσεων και πιέσεων της πνευμονικής κυκλοφορίας σχεδόν στα προ της εισπνοής επίπεδα. Η διαφορά στις τιμές των πιέσεων προ και μετά την εισπνοή του NO οφείλεται σε δράση του NO και μετά τη λήξη της εισπνοής, λόγω αποδέσμευσης του NO από πρωτεΐνες και θειόλες με τις οποίες είχε ενωθεί³⁶.

Σε πρόβατα, εισπνοές 5–80 ppm NO προκαλούν αναστολή της υποξικής πνευμονικής αγγειοσύσπασης ή της αγγειοσύσπασης που επάγεται από τη χορήγηση θρομβοξάνης. Η εισπνοή NO προκαλεί διαστολή των πνευμονικών αγγείων, χωρίς να επηρεάζει την ανταλλαγή των αερίων³⁷⁻³⁹. Η εισπνοή 40 ppm NO μειώνει τις πιέσεις σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση και σε νεογνά με επίμονη πνευμονική υπέρταση, χωρίς να μειώνει τη συστηματική αρτηριακή πίεση. Άλλες ουσίες με ανάλογη δράση στα πνευμονικά αγγεία, όπως η προστακυκλίνη, δεν χρησιμοποιούνται λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών τους στη συστηματική κυκλοφορία^{40,41}. Το εισπνεόμενο NO δεν επηρεάζει την καρδιακή παροχή και τη μερική πίεση του O_2 στο μεικτό φλεβικό αίμα, άρα δεν επιβαρύνει προϋπάρχον βραχυκύκλωμα (shunt). Το εισπνεόμενο NO φαίνεται ότι ανακατανέμει την αιματική ροή σε περιοχές με καλύτερο αερισμό, ενώ προκαλεί και μικρού βαθμού βρογχοδιαστολή³⁹.

ΟΙ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΓΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΟΥ NO ΣΤΟΥΣ ΥΓΙΕΙΣ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ

Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι το επιθήλιο των αεραγωγών μπορεί να δρα ως μεταβολικός ή διαχυτικός φραγμός για την δράση του NO, το δε εξωγενές NO ίσως έχει κάποια επίδραση στη ρύθμιση του τόνου των βρογχικών μυών. Απο καιρό ήταν γνωστό ότι αγγειοδιασταλτικά φάρμακα όπως το νιτροπρωσικό νάτριο και η νιτρογλυκερίνη προκαλούν βρογχοδιαστολή μέσω αύξησης του cGMP στους λείους μύς των βρόγχων. Σήμερα πιστεύεται ότι αυτές οι δράσεις ασκούνται μέσω απελευθέρωσης NO⁴².

Εξάλλου, φαίνεται ότι το εισπνεόμενο NO επηρεάζει τη βρογχική αντιδραστικότητα έναντι βρογχοσυσπαστικών ουσιών. Σε πειραματόζωα, υψηλές δόσεις εισπνεόμενου NO μειώνουν το βρογχοσπασμο που προκαλεί η μεταχολίνη⁸. Σε βοοειδή, πιθανολογείται μείωση της ισταμίνης στο βρογχικό επιθήλιο μέσω σταθεροποίησης της μεμβράνης των μαστοκυττάρων από το εισπνεόμενο NO⁴³.

Σε υγιή άτομα, η εισπνοή NO δεν έχει βρογχοδιασταλτική δράση⁴⁴. Η εισπνοή NO έχει μικρή και παροδική βρογχοδιασταλτική δράση σε ασθματικούς ασθενείς⁸. Το NO μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο μέλλον ως υποβοηθητικός βρογχοδιασταλτικός παράγοντας μαζί

με φάρμακα της ίδιας κατηγορίας. Υπάρχει όμως ένας σημαντικός περιορισμός: το εισπνεόμενο NO δεν μπορεί να συγχωρηθεί με O_2 , επειδή το NO οξειδούται σε νιτρώδεις και νιτρικές ρίζες, οι οποίες μπορεί να αυξήσουν τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα και να προκαλέσουν πνευμονικό οίδημα λόγω βλάβης της κυψελιδικής μεμβράνης (ARDS). Ακόμα είναι δυνατόν να σχηματίζονται υπεροξυνιτρικές ρίζες (OONO), οι οποίες καταστρέφουν το βρογχικό επιθήλιο.

Σε ασθενείς με άσθμα κατεγράφησαν υψηλές συγκεντρώσεις NO στον εκπνεόμενο αέρα^{49,50}, αυτή δε η αύξηση δεν βρέθηκε να σχετίζεται με τη βαρύτητα του άσθματος. Κατά συνέπεια, το εκπνεόμενο NO μπορεί να χρησιμεύσει ως αδρός μόνο δείκτης της ασθματικής φλεγμονής και της πορείας της μακροχρόνιας αντιασθματικής αγωγής. Εξάλλου, σε ασθματικούς ασθενείς, δεν έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ εκπνεόμενου NO και σπιρομετρικών τιμών (π.χ. FEV₁), βρογχικής υπεραντιδραστικότητας (PC20 μεταχολίνης), τίτλου ηωσινοφίλων ή ολικής IgE στο πλάσμα και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα^{53-57,61,62}.

Το υπεύθυνο για την αύξηση του εισπνεομένου NO ένζυμο φαίνεται ότι είναι η iNOS των επιθηλιακών κυττάρων των αεραγωγών και των φλεγμονογόνων κυττάρων, το οποίο επάγεται από μεσολαβητές της φλεγμονής, όπως οι κυτταροκίνες π.χ. η ιντερλευκίνη 1β.

Η θεραπεία με εισπνεόμενα γλυκοκορτικοειδή ελατώνει το εκπνεόμενο NO, εφόσον τα φάρμακα αυτά είναι αναστολείς της iNOS⁵¹⁻⁵³. Η παραπάνω ελάττωση φαίνεται ανάλογη της δόσης των χορηγούμενων εισπνεόμενων γλυκοκορτικοειδών⁵⁸, η δε αναστολή είναι αποτέλεσμα της δράσης των γλυκοκορτικοειδών στον πυρηνικό παράγοντα μεταγραφής KB, ο οποίος είτε αυξάνει τη μεταγραφή του γονιδίου της iNOS, είτε αναστέλλει τη σύνδεση των κυτταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη 1β.

Άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις των αναπνευστικού που αυξάνουν το εκπνεόμενο NO είναι οι ρινίτιδες, οι παραρρινοκολπίτιδες και οι βρογχιολίτιδες. Επίσης το εκπνεόμενο NO αυξάνεται μετά από άσκηση ή υπεραερισμό, ενώ το κάπνισμα, η εισπνοή γλυκοκορτικοειδών και η πνευμονική υπέρταση μειώνουν το εκπνεόμενο NO^{59,60,63}.

Υψηλές συγκεντρώσεις ενδογενούς εκπνεομένου NO έχουν καταγραφεί στη μύτη και στους παραρρινικούς κόλπους^{64,65}. Αυτό είναι μάλλον συνέπεια αποικισμού βακτηριδίων, καθώς αυξημένα ποσά εισπνεόμενου NO βρίσκονται σε ασθενείς με ανθεκτικό στον δακτύλιο της πενικιλίνης στελέχη χρυσίζοντος σταφυλοκόκκου. Ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα εκπνέουν επίσης αυξημένα ποσά NO⁵⁵.

Οι ασθενείς με σύνδρομο Kartagener έχουν μειωμένα ποσά NO στον εκπνεόμενο αέρα, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το ενδογενές NO μπορεί

να είναι απαραίτητο για την κινητικότητα των κροστών^{66,67}.

Το εισπνεόμενο NO φαίνεται ότι δεν έχει επίδραση στους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Η εισπνοή 40 ppm NO από υγιείς εθελοντές και ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντικές μεταβολές στην αντίσταση και την αγωγιμότητα των αεραγωγών⁶⁷. Ίσως η αναποτελεσματικότητα του εισπνεόμενου NO στους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια να οφείλεται στις δομικές αλλαγές των αεραγωγών αυτών των ασθενών. Σε ασθενείς με ARDS, εισπνοή 18 ppm NO φαίνεται ικανή να μειώσει την πίεση στην πνευμονική αρτηρία^{45,46}. Κατά συνέπεια, βελτιώνεται η λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, μειώνεται η απαιτούμενη πυκνότητα του χορηγούμενου οξυγόνου και το βραχυκύκλωμα και βελτιώνεται ο λόγος αερισμού/αιμάτωσης⁴⁷.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΓΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΟΥ NO ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΘ

Το εισπνεόμενο NO χορηγείται συνδεδεμένο με τον αναπνευστήρα, είτε πριν από αυτόν, είτε αμέσως μετά. Η τοποθέτηση της πηγής εισπνεόμενου NO πριν από τον αναπνευστήρα προϋποθέτει τη χρησιμοποίηση ρυθμιστού ροής (για τη μίξη O_2 , NO και αέρα). Κατ' αυτόν τον τρόπο, εξασφαλίζεται η ακριβής επιθυμητή συγκέντρωση του χορηγούμενου NO. Αντίθετα, αν η πηγή του NO τοποθετηθεί μετά τον αναπνευστήρα, χρειάζεται συσκευή απορρόφησης του παραγόμενου NO₂.

Το 1994, το National Heart Lung and Blood Institute των ΗΠΑ εξέδωσε πόρισμα σχετικό με τη χρήση και τους κινδύνους του εισπνεόμενου NO^{69,70}. Σύμφωνα με αυτό, όταν χορηγείται εισπνεόμενο NO σε ασθενείς της ΜΕΘ, πρέπει να τηρούνται οι παρακάτω συνθήκες:

1. Χρήση φιαλών NO με συγκέντρωση που δεν ξεπερνά τα 1000 ppm.
2. Η ακριβής πάροχη NO και η ελάχιστη παραγωγή NO₂ πρέπει να είναι αποτέλεσμα χρήσης συστήματος μίξης για χορήγηση NO μέσω αναπνευστήρα.
3. Τα εξερχόμενα από τον αναπνευστήρα αέρια πρέπει να απομακρύνονται με στόχο τον περιορισμό της ατμοσφαιρικής μόλυνσης.
4. Οι συγκεντρώσεις εισπνεομένου NO και NO₂ πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς. Το NO₂ απομακρύνεται απορροφούμενο από ανθρακικό νάτριο. Συγκέντρωση NO₂ 2 ppm θεωρείται πολύ υψηλή. Σε συγκεντρώσεις άνω των 200 ppm, το NO θεωρείται κυτταροτοξικό και η χορήγησή του αντενδείκνυται.
5. Η συγκέντρωση NO που χορηγείται πρέπει να είναι η μικρότερη δυνατή.
6. Η παρακολούθηση των επιπέδων μεθαιμοσφαι-

ρίνης είναι απαραίτητη.

7. Η αιφνίδια διακοπή της χορήγησης NO είναι δυνατό να προκαλέσει αποκορεσμό του αίματος και πνευμονική υπέρταση, γι' αυτό η απομάκρυνση από το εισπνεόμενο NO πρέπει να γίνεται βραδέως.

Ο κύριος ερευνητικός προσανατολισμός για τη χρήση του εισπνεόμενου NO στη ΜΕΘ σχετίζεται με τη δράση του NO στον παθογενετικό μηχανισμό της σηπτικής καταπληξίας⁷¹. Το παραγόμενο από τα μακροφάγα και τα πολυμορφοπύρρηνα NO βοηθά στη βακτηριοκτόνα δράση των κυττάρων της φλεγμονής. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, στη σηπτική καταπληξία, το NO που παράγεται από την iNOS των φλεγμονογόνων κυττάρων και διαφόρων οργάνων συμμετέχει στην εμφάνιση ανθεκτικής στη φαρμακευτική αγωγή υπότασης⁸¹. Η παραγωγή NO από τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων συμβάλλει στη μειωμένη αντίδραση των αγγείων στη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων. Επιπλέον, στη σηπτική καταπληξία, το ενδογενές NO έχει πιθανώς δράση και στον καρδιακό μυ προκαλώντας δυσλειτουργία του⁷²⁻⁷⁴. Μη εκλεκτικοί αναστολείς της NOS βοηθούν στην αιμοδυναμική βελτίωση των ασθενών με σηπτική καταπληξία, αλλά προκαλούν και ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω αναστολής και της cNOS (εκτεταμένη αγγειοσύσπαση, συσώρευση αιμοπεταλίων και πολυμορφοπυρήνων στο ενδοθήλιο, πτώση της καρδιακής παροχής). Αντίθετα, η χρήση εκλεκτικών αναστολέων της iNOS, όπως η αμινογουανιδίνη και η αμινοαιθυλοθειουρία, μειώνει τις ιστικές βλάβες από την ενδοτοξίνη. Σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία, υπάρχουν ενδείξεις ότι το λιποτειχοϊκό οξύ από την κυτταρική μεμβράνη του χρυσίζοντος σταφυλοκόκκου προκαλεί αύξηση της μεταγραφής της iNOS στα λεία μυϊκά κύτταρα και, άρα, αυξημένη παραγωγή ενδογενούς NO και αγγειοδιαστολή⁷⁴. Η παραπάνω αύξη-

ση του NO αναστέλλεται από τη δεξαμεθαζόνη και την L-NMMA⁷⁵. Μελέτες σε ποντίκια, έδειξαν ότι το λιποτειχοϊκό οξύ από την κυτταρική μεμβράνη του χρυσίζοντος σταφυλοκόκκου προκαλεί, μέσω επαγωγής της iNOS, μειωμένη ανταπόκριση στη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ουσιών⁷⁵. Σε καλλιέργειες μακροφάγων, το λιποτειχοϊκό οξύ από την κυτταρική μεμβράνη του χρυσίζοντος σταφυλοκόκκου με συμπαράγοντα την πεπτιδογλυκάνη του μικροβίου επάγει την iNOS. Αν χρησιμοποιηθούν μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον της πεπτιδογλυκάνης, η παραγωγή του ενδογενούς NO και η προκύπτουσα αγγειοδιαστολή μειώνονται⁷⁵. Η συνεργική δράση λιποτειχοϊκού οξέος και πεπτιδογλυκάνης επάγει την iNOS στο ήπαρ, στα νεφρά και στο πάγκρεας των πειραματόζων.

Οι Zembowicz και Vane πρότειναν την υπόθεση ότι το σύνδρομο της τοξικής καταπληξίας 1 (toxic shock syndrome 1), που οφείλεται στην εξωτοξίνη του *S. aureus*, προκαλείται από την επαγωγή iNOS μέσω της παραγόμενης εξωτοξίνης του χρυσίζοντος σταφυλοκόκκου^{76,77}. Η επαγωγή προκαλείται κυρίως στα μακροφάγα, γεγονός που επιβεβαιώθηκε σε κυτταρικές καλλιέργειες ποντικών. Ο TNFα, η ιντερλευκίνη 1 και η ιντερφερόνη γ επάγουν την έκφραση της iNOS, τόσο in vivo όσο και in vitro. Συμπερασματικά, τα βακτηρίδια είτε μέσω των επιφανειακών τους αντιγόνων (λιποτειχοϊκό οξύ, πεπτιδογλυκάνη), είτε μέσω παραγωγής εξωτοξίνης (π.χ. εντεροτοξίνη β) επάγουν την παραγωγή κυτταροκινών, τη μεταγραφή της iNOS και τελικά την αυξημένη παραγωγή ενδογενούς NO.

Πιθανώς η επαγωγή αυτή και η προκύπτουσα αύξηση του NO να αντανakλά αμυντικό μηχανισμό όταν συμβαίνει στα μακροφάγα, ενώ όταν αφορά όργανα του σώματος του ξενιστή να είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση της σηπτικής καταπληξίας.

Summary

Biological effects and therapeutic applications of nitric oxide

F. VLASTOS, M. PAPADAKIS, A. RASIDAKIS

NO is a simple molecule that takes part in many physiological and pathophysiological pathways, yet not fully understood. NO is produced by many cells of the respiratory system (bronchial epithelium cells, vascular endothelium, macrophages etc) and can be measured during exhalation. In healthy individuals, the main role on NO is the maintenance of the vascular tone. Vasodilation is reported after inhalation of NO. The inhalation of NO may be beneficial in patients with ARDS and septic shock. In patients with asthma, the inhalation of NO increases the specific airway conductance. In asthmatic patients, many studies reported that exhaled NO may reflect the degree of airways inflammation. Inhalation of NO seems to be a promising treatment, mainly for severe diseases such as ARDS and septic shock, but nowadays it remains at experimental level.

Key Words: Nitric oxide, biological effects, therapy

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived factor. *Nature* 1987, 327:524-6.
2. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987, 84:9265-9.
3. Jorens PJ, Vermeire PA, Herman AG, L-Arginine dependent nitric oxide synthetase: A new metabolic pathway in the lung and airway. *Eur Respir J* 1993, 6:258-266.
4. Palmer RMJ, Rees DD, Ashton DS, Moncada S. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun* 1988, 153:1251-6.
5. Barnes PJ. Nitric oxide and airways. *Eur Respir J* 1993, 6:163-5.
6. Forstermann U, Schmidt H, Pollack J, et al. Isoforms of nitric oxide synthase. Characterization and purification from different cell types. *Biochem Pharmacol* 1991, 42:1849-1857.
7. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149:538-59.
8. Barnes PJ, Belvisi M. Nitric oxide and lung disease. *Thorax* 1993, 48:1034-43.
9. Bredt DS, Snyder SH. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, 87:682-5.
10. Bredt D, Hwang P, Glatt C, Reed R, Snyder S. Cloned and expressed nitric oxide synthetase structurally resembles cytochrome P-450 reductase. *Nature* 1991, 351:714-17.
11. Belvisi MG, Barnes PJ, Larkin S, Yacoub M, Tadjakarimi S, Williams TJ, et al. Nitric oxide synthetase activity is elevated in inflammatory lung diseases. *Eur J Pharmacol* 1995, 283:255-8.
12. Robbins RA, Springall DR, Warren JB, Kwon OJ, Buttery LDK, Wilson AJ, et al. Inducible nitric oxide synthetase is increased in murine lung epithelial cells by cytokines. *Biochem Biophys Res Commun* 1994, 198:1027-33.
13. Jorens PG, Van Overveld FJ, Bult H, Vermeire PA, Herman AG. Synergism between interleukin-1b and interferon gamma, an inducer of nitric oxide synthetase in rat lung fibroblasts. *Eur J Pharmacol* 1992, 224:7-12.
14. Busse R, Mulsch A. Induction of nitric oxide synthase by cytokines in vascular smooth muscle cells. *TIPS. Lett.* 1990, 275:87-90.
15. Hamid Q, Springall DR, Rivevos-Moreno V, Chanez P, Howarth P, Redington A, et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 1993, 342:1510-3.
16. Di Rosa M, Radomski M, Camuccio R, Moncada S. Glucocorticosteroids inhibit the induction of nitric oxide synthase in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1990, 172:1246-52.
17. Baddedge RC, Moore PK, Gather Z, Hart SL. L-N-nitroarginine p-nitroanilide (L-N.A.P.N.A.). A selective inhibitor of nitric oxide synthase in the brain? *Br J Pharmacol* 1992, 107:194.
18. Misko TP, Moore WM, Kasten TP, Nickols GA, Corbett JA, Tilton RG, et al. Selective inhibition of nitric oxide synthase by aminoguanidine. *Eur J Pharmacol* 1993, 233:119-25.
19. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991, 181:852-7.
20. Wong SK, Garbes DL. Receptors of guanyl cyclase. *J Clin Invest* 1992, 90:299-305.
21. Lincoln TM. Cyclic GMP and mechanism of vasodilation. *Pharmacol Ther* 1989, 41:479-50222.
22. Myers PR, Minov RL, Guerra R, Bates JN, Harrison DB. Vasorelaxant properties of the endothelium-derived relaxing factor more closely resembles S-Nitrocysteine than nitric oxide. *Nature* 1990, 161-163.
23. Peinado VI, Barbara JA, Gemez FP, Martin-Campos JM, Ramirez J, Gimferrer JM, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Impairment of endothelium-dependent pulmonary vascular relaxation in mild COPD. *Eur Resp J P1603, Vol 9, Suppl 23, September 1996.*
24. Adnot S, Raffestin B, Braquet P, Chabrier PE. Loss of endothelium dependent relaxant activity in the pulmonary circulation of rats exposed to chronic hypoxia. *J Clin Invest* 1991, 87:155-162.
25. Dinh-Xuan T, Higenbottam TW, Clelland CA, Pepke-Zaba J, Cremona G, Yazdani Butt A, Large SP, Wells FC, Wallwork J. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1991, 324:1539-47.
26. Cremona G, Dinh-Xuan AT, Higenbottam T. Endothelium-derived relaxing factor and the pulmonary circulation. *Lung* 1991, 169:185-202.
27. Frostell CG, Fratacci S, Wain JC, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991, 83:2038-47.
28. Cremona et al. *J. Physiol* 1994, 48:185-195.
29. Stamler JK, Loh E, Roddy MA, Hoffnan KE, Creager MA. Nitric oxide regulates pulmonary vascular resistance in normal human subjects. *Clin Res* 1993, 41:190A.
30. Pearl RG. Inhaled nitric oxide, the past, the present and the future. *Anesthesiology* 1993, 78:413-416.
31. Kiely DG, Lee AFC, Struthers AD, Lipworth BJ. Nitric oxide: a role in maintenance of systemic and pulmonary vascular tone in man. *Eur Respir J P-2466, Vol 9, Suppl 23 September 1996.*
32. Smith APL, Demoncheaux EAG, Higenbottam TW. Restoration of normoxia after a period of chronic hypoxia reduces the release of nitric oxide from endothelial cells. *Eup Respir J P-1849, Vol 9, Suppl 23, September 1996.*
33. Saran et al 1990. *Free Rad Res Comms* 10, 221-226.
34. Cremona et al. *Am J Resp Crit Care Med* 1995, 8:A:626.
35. Hampl et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 8:A:627.
36. Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G, Lundberg J, Zapol WM. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 1993, 78:427-

- 435.
37. Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992, 340:818-19.
 38. Channick RN, Hoch RC, Newhart JW, Johnson FW, Smith CM. Improvement in pulmonary hypertension and hypoxemia during nitric oxide inhalation in a patient with end stage pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149:811-14.
 39. Pison Ulrich, Lopez Frank, Heideimeyer CF, Rossaint R, Falke KJ. Inhaled nitric oxide reverses hypoxic pulmonary vasoconstriction without impairing gas exchange. *J Appl Physiol* 74(3):1287-1292, 1993.
 40. Perke-Zaba J, Higengottam TJ, Dinh-Xuan T, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991, 338:1173-74.
 41. Radermacher P, Santac B, Becket H. Prostaglandin E-1 and nitroglycerin reduce pulmonary capillary pressure but worsen ventilation-perfusion distribution in patients with Adults Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology* 1989, 70:601-606
 42. Gruetter CA, Childers CC, Bosse MK, Lemke SM, Ball JG, Valentonic MA Comparison of relaxation induced by glyceryl-trinitrate, isosorbide dinitrate and sodium nitroprusside in bovine airways. *Am Rev Respir Dis* 1989, 139:1192-7.
 43. Valentonic MA, Ball J, Morenas M, Szarek JK, Gruetter CA. Influence of nitrovasodilators on bovine pulmonary histamine release. *Pulmonol Pharmacol* 1992, 5:97-102.
 44. Barbara RN, Farre JA, Cobos R, Roca A, Rodriguez-Roisin. Effect of nitric oxide inhalation on respiratory system. *Eur Respir J* 1996, 9:190-95.
 45. Bigatello LM, Hurford WE, Kacmarek RM, Roberts JD, Zapol WM. Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe Adults Respiratory Distress Syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology* 1994, 80:761-770.
 46. Rossetti M, Guenard H, Gabinski C. Effects of nitric oxide inhalation on pulmonary serial vascular resistances in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154:1375-1381.
 47. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the Adults Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 1993, 328:399-405.
 48. Roger N, Gomez FP, Barbara JA, Rovira I, De-Jover L, Roca J. Effect of nitric oxide inhalation during exercise in COPD. *Eur Respir J P-1604*, Vol 9, Suppl 23, September 1996.
 49. Alving K, Weitzberg E, Lungberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993, 6:1368-70.
 50. Kharatanov SA, Yates D, Robbins RA et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patient. *Lancet* 1994, 343:133-35.
 51. Kharatanov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patient. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153:454-57.
 52. Yates DH, Kharitanov SA, Robbins RA, Thomas PS, Barnes PJ. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152:892-6.
 53. Silkoff P, Wakita S, Czramoni M, MacClean P, Slutsky AS, Zamer N. Exhaled lung nitric oxide measured at a fixed low rate is high in asthma and falls after inhaled steroid. *Eur Respir J P-0186* 1996, Vol 9, Suppl 23, September 1996.
 54. Ten Hacken NTH, Meijer RJ, Kerstjens HAM, Van der Mark TW, Postma DS. Exhaled nitric oxide in stable asthmatic patient does not relate to parameters of disease severity. *Eur Respir J P-2610*. 1996, Vol 9, Suppl 23, September 1996.
 55. Kharitonov SA, Rajakulasingam K, O'Connor BJ, Durham SR, Barnes PJ. Nasal nitric oxide is increased in patients with asthma and allergic rhinitis and may be modulated by nasal glucocorticosteroids. P-0185. *Eur Respir J* 1996, Vol 97 Suppl 23, September 1996.
 56. Borlant C, Cox Y, Higengottam T. Measurement of exhaled nitric oxide in man. *Thorax* 1993, 48:1160-1162.
 57. Silkoff PE, MacClean PA, Slutsky AS, Furlott HG, Hoffstein E, Wakita S, Chap KR, Szalai JP, Zamer N. Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *Am Respir Crit Care Med* 1997, 155:260-267.
 58. Baraldi E, Azzolin N, Zanconato S, Dario C, Zacchello F. Corticosteroids decrease exhaled nitric oxide in children with acute asthma. P-0247 *Eur Respir J* 1996, Vol 9, Suppl.23, September 1996.
 59. Tsujino I, Miyamoto K, Nishimura M, Shinano H, Makita H, Saito S, Nakano T, Kawakami Y. Production of nitric oxide in intrathoracic airways of normal humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154:1370-1374.
 60. Kharitonov S, Chung KF, Evans DJ, Logan-Sinclair R, O'Connor BJ, Barnes PJ. The elevated level of exhaled nitric oxide in asthmatic patient is mainly derived from the lower respiratory tract. *Eur Respir J* 1995, 8:277.
 61. Taylor DA, MacGrath JL, Jensen MW, Kharitonov SA, Barnes PJ, O'Connor BJ. Modulation of exhaled nitric oxide does not affect air responsiveness in asthma. P-0290 *Eur Respir J* 1996, Vol 9, Suppl 23, September 1996.
 62. Ricciardolo FLM, Spicuzza L, Sapienza MA, Geppetti P, Privitera S, DiMaria GU, Mistretta A. The inhibition of nitric oxide synthesis does not affect histamine-induced bronchoconstriction in asthmatics. P-0291 *Eur Respir J* 1996 Vol 9, Suppl 23, September 1996.
 63. Barnes PJ, Kharitonov S. Exhaled nitric oxide: a new lung function test. *Thorax* 1996, 51:233-237.
 64. Lundberg JON, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, Ringer J, Lidholm J, Angard A, Hokfelt T, Lungberg JM, Alving K. High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nature* 1995, 1:370-373.
 65. Du-Bois AB, Douglas JS, Leaderer BP, Mohsenin V. The presence of nitric oxide in the nasal cavity of normal humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149:A197.
 66. Lundberg J, Weitzburg E, Nodvall SL et al. Primary nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagen-er's syndrome. *Eur Respir J* 1994, 7:1501-1504.

67. Nordvall SL, Lundberg JON, Alving K. Low nasal nitric oxide secretion in children with Kartagener's syndrome. P-1583 Eur Respir J 1996, Vol 9, Suppl 23, September 1996.
68. Roger N, Barbera JA, Farre R, Cobos A, Roca J, Rodriguez-Raisin R. Effect of nitric oxide inhalation on respiratory system resistance in COPD. Eur Respir J 1996, 9:190-195.
69. Foubert L, Fleming B, Latimer R. Safety guidelines for use of nitric oxide. Lancet 1992, 33:1615-1616.
70. Zapol WM, Rimar S, Gills N et al. Nitric oxide and lung. N.H.L.B.I. Workshop Summary. Am J Respir Crit Care Med 1994, 149:1375-1380.
71. Thiemerman C, Kengatharan M, De Kimpe SJ. Role of nitric oxide in the pathogenesis of Gram-positive shock. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 1996. Springer, Berlin pp 358-362.
72. Evans T, Carpenter A, Kinderman H, Cohen J. Evidence of increased nitric oxide production in patients with the sepsis syndrome. Circ Shock 1993, 41:77-81.
73. Gardiner SM, Kemp PA, March JE, Bennett T. Cardiac and regional haemodynamics inducible nitric oxide synthase activity and the effects of NOS inhibitors in conscious endotoxaemic rats. Br J Pharmacol 1995, 116:2005-2016.
74. Brady AJ, Poole-Wilson PA, Harding SZ, Warren JB. Nitric oxide production within cardiac myocytes reduces their contractility in endotoxemia. Am J Physiol 1992, 32:H1963-1966.
75. Auguer M, Lonchamet MO, Delaflotte S, Gouline-Schulz J, Chabrier PE, Braquet P. Induction of nitric oxide synthase by lipoteichoic acid from *S. Aureus* in vascular smooth cell. F.E. B.S. Lett 1992, 297:183-185.
76. Hom GJ, Grant SK, Wolfe G, Bach TJ, MacIntyre DE, Hutchinson NI. Lippopolysaccharide-induced hypotension and hyporeactivity in the rat: Tissue analysis of nitric oxide synthase m-RNA and protein expression in the presence and absence of dexamethasone, N-monomethyl-L-arginine or indomethacin. J Pharmacol Exp Ther 1995, 272:452-459.
77. De Kimpe S, Hunter M, Bryant CE, Thiemerman C, Vane TR (1995). Delayed circulatory failure due to the induction of nitric oxide synthase by lipoteichoic acid from *S. Aureus* in anaesthetised rats. Br J Pharmacol 114:1317-1323.
78. De Kimpe SJ, Kengatharan M, Thiemerman C, Vane JR (1996). The cell wall components peptidoglycan and lipoteichoic acid from *S. Aureus* act in synergy to cause shock and multiple organ failure. Proc Natl Acad Sci USA (in press).
79. Mills P, Evans T, Cohen J. Pathogenetic mechanisms in Gram-positive shock: studies on the ability of streptococcus pyogenes to induce nitric oxide in vitro. In: Scholag G, Redl H (eds), shock, sepsis and organ failure-nitric oxide, Springer, Berlin 1994, pp 137-157.
80. Wilkinson J, Sriskandan S, Cohen J. Nitric oxide as a mediator in Gram positive sepsis. In: Fink MP, Payen D (eds). Role of nitric oxide in sepsis and A.R.D.S. Springer, Berlin 1995, pp 62-69.
81. P Kubes. Nitric Oxide: a modulator of the inflammation response. 1997 Yearbook of intensive care and emergency medicine, pp 197-210.

Η εργασία παρελήφθη στις 19.1.98 και εγκρίθηκε στις 4.2.99

Σύγκριση του δείκτη φυματίνης στους νομούς Έβρου και Λάρισας σε μαθητές δημοτικών σχολείων

Μ. ΛΑΒΔΑΣ¹, Π. ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ¹, Γ. ΛΕΩΝΤΙΑΔΗΣ¹, Δ. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ², Γ. ΚΑΤΣΙΑΦΛΟΥΔΗΣ², Χ. ΒΕΡΥΚΟΥΚΗ³, Α. ΖΑΒΟΣ³, Π.Α. ΚΑΤΣΑΦΟΥΡΟΥ³, Κ. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ³

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της εργασίας ήταν η εκτίμηση της μεταβολής του δείκτη φυματίνης από το 1977 ως το 1995 στους νομούς Λάρισας και Έβρου. Μελετήθηκαν αναδρομικά από τα αρχεία του αντιφυματικού ιατρείου του νοσοκομείου Λάρισας 16.667 φυματινοαντιδράσεις Mantoux που έγιναν αυτήν την περίοδο σε υγιείς μαθητές ηλικίας 6-7 και 10-12 ετών των δημοτικών σχολείων του νομού. Στο νομό Έβρου μελετήθηκαν επίσης 13.034 φυματινοαντιδράσεις Mantoux. Όλοι υποβλήθηκαν σε δερμοαντίδραση Mantoux και ακολούθησε μετά 48 ώρες η μέτρηση της σκληρίας από ειδικό πνευμονολόγο γιατρό. Θετική θεωρήθηκε η αντίδραση όταν η σκληρία ήταν διαμέτρου > 10mm. Στο νομό Λάρισας ο μεγαλύτερος δείκτης παρατηρήθηκε το 1977-1981 (5%), μειώθηκε τα έτη 1990-1992 (1,9%) και έλαβε τη μικρότερη τιμή (1,6%) τα έτη 1993-1996. Στο νομό Έβρου οι δείκτες φυματίνης παρουσιάζουν σημαντική μείωση το 1990-1992 (1,6%) σε σχέση με το 1982-1989 (2,4%). Τα έτη 1993-1996 παρουσίασαν άνοδο και έφθασαν το 2,4%. Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά με βάση την ηλικία, τον τόπο και το θρήσκευμα, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά με βάση το φύλο. Συμπερασματικά παρατηρείται στο Ν. Λάρισας σταθερή μείωση του δείκτη φυματίνης, ενώ οι διαφορές της διακύμανσης στους δύο νομούς συνδέονται με στοιχεία κοινωνικής, οικονομικής και υγειονομικής κατάστασης των πληθυσμών τους.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1998, 11 (3): 160-164

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κοινωνική, οικονομική και υγειονομική ανάπτυξη ενός πληθυσμού συνδέεται αντιστρόφως ανάλογα με την πορεία της φυματίωσης για το ίδιο χρονικό διάστημα. Για το λόγο αυτό οι επιδημιολογικοί δείκτες της φυματίωσης χρησιμοποιούνται ως δείκτες υγείας¹. Μετά την εφαρμογή των αντιφυματικών φαρμάκων, η θνητότητα από φυματίωση δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της έκτασης της φυματίωσης σε ένα πληθυσμό, ενώ ο αριθμός των κρουσμάτων φυ-

ματίωσης δεν αποτελεί για την Ελλάδα αξιόπιστο δείκτη λόγω της πλημμελούς καταγραφής των κρουσμάτων. Ο καλύτερος δείκτης εκτίμησης των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών της φυματίωσης είναι ο δείκτης φυματίνης στις ηλικίες 10-12 ετών. Ο ετήσιος κίνδυνος μόλυνσης υπολογίζεται μέσω του φυματινικού δείκτη, που βρίσκεται σε σταθερή σχέση με την ετήσια επίπτωση και τον επιπολασμό της φυματίωσης και είναι δυνατός ο υπολογισμός του με μεγάλη προσέγγιση. Επίσης, το ποσοστό των ατόμων που πρωτομολύνονται είναι ανάλογο των εστιών μόλυνσης που υπάρχουν στη συγκεκριμένη κοινω-

¹Πνευμονολογική Κλινική Δημοκρατείου Πανεπιστημίου Θράκης, ²Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Λάρισας, ³Μονάδα Μελέτης Αναπνευστικής Λειτουργίας Παν. Θεσσαλίας

Λέξεις κλειδιά: φυματίωση, δείκτης φυματίνης, επιδημιολογία.

νία¹.

Σκοπός της εργασίας ήταν η σύγκριση της μεταβολής του δείκτη φυματίνης σε δύο νομούς της Ελλάδας με διαφορετικά κοινωνικά και οικονομικά χαρακτηριστικά.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν αναδρομικά από τα αρχεία του αντιφυματικού ιατρείου του νοσοκομείου Λάρισας 16.667 φυματινοαντιδράσεις Mantoux που έγιναν τα έτη 1977–1996 σε υγιείς μαθητές των δημοτικών σχολείων του νομού. Επίσης, από τα αρχεία του αντιφυματικού ιατρείου του νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης μελετήθηκαν 13.034 φυματινοαντιδράσεις Mantoux που έγιναν σε υγιείς μαθητές 6–7 και 10–12 χρόνων τα έτη 1982–1995, από τους οποίους 5.592 διέμεναν στην Αλεξανδρούπολη, 3.241 σε αστικές περιοχές και 4.201 σε αγροτικές περιοχές.

Όλοι υποβλήθηκαν σε δερμοαντίδραση Mantoux. Σε κάθε παιδί έγινε ενδοδερμικά έτσι, ώστε να σχηματιστεί ωχρό έπαρμα διαμέτρου 5–8 χιλιοστών. Μέτρηση της σκληρίας πραγματοποιήθηκε 48 ώρες μετά από τη διενέργεια της δερμοαντίδρασης, από ειδικό πνευμονολόγο γιατρό. Θετική θεωρήθηκε η δερμοαντίδραση Mantoux όταν η σκληρία ήταν μεγαλύτερη από 10 χιλιοστά. Παιδιά εμβολιασμένα με BCG, πάσχοντα από ιώσεις ή παιδιά που λάμβαναν στεροειδή ή χημειοθεραπεία αποκλείστηκαν από την έρευνα. Η προτυποποιημένη αυτή μέθοδος χρησιμοποιήθηκε και στις δύο περιοχές.

Στη συνέχεια, υπολογίσθηκαν οι δείκτες φυματίνης για τους νομούς Λάρισας και Έβρου κατά τα έτη 1977–1996. Για το νομό Έβρου υπολογίσθηκαν οι δείκτες φυματίνης με βάση το φύλο, την ηλικία, το θρήσκευμα και τη διαμονή.

Η στατιστική επεξεργασία της εργασίας έγινε με τη μέθοδο χ^2 που αρμόζει σε ποιοτικές παρατηρήσεις.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο πίνακας 1 δείχνει την κατανομή του δείκτη φυματίνης στους νομούς Λάρισας και Έβρου κατά τις χρονικές περιόδους 1977–1981, 1982–1989, 1990–1992 και 1993–1996 στο σύνολο των εξετασθέντων. Οι δείκτες φυματίνης παρουσιάζουν μεγάλη μείωση στο νομό Λάρισας, όπου εμφανίζεται ο μεγαλύτερος δείκτης το 1977–1981 (5%) και σαφώς μικρότερος το 1991–1992 (1,9%). Στο νομό Έβρου, οι δείκτες φυματίνης παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική μεταβολή. Το 1990–1992 (1,6%) παρατηρείται μείωση του δείκτη φυματίνης σε σχέση με το 1982–1989 (2,4%), ενώ αντίθετα υπάρχει αύξηση του δείκτη κατά τα έτη 1993–1996 (2,4%).

Ο πίνακας 2 παρουσιάζει την κατανομή του δείκτη

Πίνακας 1. Χρονολογική κατανομή του δείκτη φυματίνης στους νομούς Λάρισας και Έβρου.

Έτη	Ν. Λάρισας	Ν. Έβρου
–1981	228/4556 (5%)*	–
1982–1989	–	214/8745 (2,4%)
1990–1992	85/4477 (1,9)*	36/2321 (1,6%)
1993–1996	24/7634 (1,6%)*	47/1968 (2,4%)
	p<0,001	p<0,04

*Παιδιά ηλικίας 10–12 ετών

* *Παιδιά ηλικίας 6–7 ετών

φυματίνης στο νομό Έβρου τα έτη 1982–1996 με βάση το φύλο και την ηλικία. Παρατηρείται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά των δεικτών μεταξύ κοριτσιών και αγοριών. Αντίθετα παρατηρείται στατιστικά σημαντική μεταβολή ανάλογα με την ηλικία, όπου ο δείκτης φυματίνης είναι μικρότερος στους μαθητές 6 έως 7 ετών (1,8%) και μεγαλύτερος στους μαθητές 10 έως 11 ετών (2,6%).

Ο πίνακας 3 παρουσιάζει την κατανομή του δείκτη φυματίνης στον νομό Έβρου με βάση τον τόπο διαμονής και το θρήσκευμα των εξετασθέντων. Παρατηρείται ότι ο δείκτης φυματίνης της πόλης της Αλεξανδρούπολης ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερος σε σχέση με τους δείκτες των αγροτικών και των υπόλοιπων αστικών περιοχών. Στατιστικά σημαντική διαφορά υπήρχε μεταξύ χριστιανών και μουσουλμάνων. Ο δείκτης φυματίνης ήταν μεγαλύτερος στους μουσουλμάνους συγκριτικά με αυτόν των χριστιανών.

Πίνακας 2. Κατανομή δείκτη φυματίνης στο νομό Έβρου με βάση το φύλο και την ηλικία.

	Θετική Mantoux/Σύνολο	Ποσοστό	P
Φύλο			
Κορίτσια	147/6302	2,3%	NS
Αγόρια	150/6732	2,2%	
Ηλικία			
6–7 ετών	97/531	1,8%	p < 0,01
10–11 ετών	200/7723	2,6%	

Πίνακας 3. Κατανομή του δείκτη φυματίνης στο νομό Έβρου με βάση τον τόπο διαμονής και το θρήσκευμα.

	Θετική Mantoux/Σύνολο	Ποσοστό	P
Διαμονή			
Αλεξ/πολη	105/5592	1,9%	<0,05
Αστικές περιοχές	85/3241	2,6%	
Αγροτικές περιοχές	107/4201	2,5%	
Θρήσκευμα			
Χριστιανοί	273/12407	2,2%	<0,05
Μουσουλμάνοι	24/627	3,8%	

Ο πίνακας 4 δείχνει την κατανομή των δεικτών φυματίνης σύμφωνα με την ηλικία, το θρήσκευμα και τον τόπο διαμονής κατά τις περιόδους 1982–1990 και 1991–1996 στο νομό Έβρου. Συνολικά, υπάρχει μείωση του δείκτη φυματίνης μεταξύ των δύο περιόδων. Η μείωση αυτή ήταν στατιστικά σημαντική τόσο για τους μουσουλμάνους όσο και για τους χριστιανούς, ωστόσο φαίνεται να είναι σημαντικότερη στο μουσουλμανικό πληθυσμό. Με βάση τη διαμονή, η μόνη περιοχή που παρουσιάζει στατιστικά σημαντική μείωση ήταν η Αλεξανδρούπολη.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της εργασίας μας έδειξαν ότι στο νομό Λάρισας ο δείκτης φυματίνης παρουσίασε μεγάλη πτώση από 5% το 1977–1981 σε 1,6% το 1993–1996. Στο νομό Έβρου, οι δείκτες φυματίνης παρουσιάζουν σημαντική μείωση το 1990–1992 (1,6%) σε σχέση με το 1988–1989 (2,4%). Τη μείωση αυτή διαδέχτηκε αύξηση που έφτασε στο 2,4% το 1993–1996. Στον ίδιο νομό ο δείκτης φυματίνης αυξάνεται καθώς αυξάνεται η ηλικία. Σε μαθητές 6–7 ετών ήταν 1,8%, ενώ σε μαθητές 10–12 ετών 2,6%. Με βάση τον τόπο διαμονής στην πόλη της Αλεξανδρούπολης το ποσοστό των θετικών δερμοαντιδράσεων είναι 1,9%, ενώ ήταν υψηλότερο στις υπόλοιπες αστικές (2,6%) και στις αγροτικές περιοχές (2,5%). Ο μουσουλμανικός πληθυσμός του Έβρου είχε μεγαλύτερο δείκτη φυματίνης (3,8%) σε σύγκριση με τους χριστιανούς (2,2%).

Το πρόβλημα της φυματίωσης, όπως φαίνεται από παλαιότερες μελέτες, παρουσιάζεται ιδιαίτερα έντονο στον Ελλαδικό χώρο². Η Ελλάδα έχει υψηλές τιμές σε σχέση με τα υπόλοιπα ανεπτυγμένα κράτη και χαμηλές σε σχέση με τα αναπτυσσόμενα¹. Ο νομός Έβρου από το παρελθόν μέχρι σήμερα παρουσιάζει έναν από τους υψηλότερους δείκτες σε σχέση με άλλες περιοχές της Ελλάδας και του εξωτερικού^{2,3}. Στο νομό Λάρισας ο δείκτης φυματίνης ήταν

μικρότερος από το νομό Έβρου αλλά μεγαλύτερος σε σχέση με άλλες περιοχές της Ελλάδας^{2,4}. Και οι δύο περιοχές απέχουν από το όριο 1% για το δείκτη φυματίνης που έχει θέσει η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ), γεγονός που φανερώνει το μέγεθος του προβλήματος της φυματίωσης στη δημόσια υγεία¹.

Ο δείκτης φυματίνης στη διαχρονική πορεία του παρουσιάζει πτώση σε όλη την Ελλάδα και παγκόσμια. Η πτώση αυτή γίνεται με διαφορετικό ρυθμό ανάλογα με τους κοινωνικούς, περιβαλλοντικούς και οικονομικούς παράγοντες κάθε περιοχής. Έχει αρχίσει πριν από την ανακάλυψη των αντιφυματικών φαρμάκων και φαίνεται να οφείλεται κυρίως στην καλύτερη πληροφόρηση, την βελτίωση της κατοικίας, της διατροφής ή των συνθηκών εργασίας, την εφαρμογή κανόνων υγιεινής και γενικά στη σταθερή άνοδο του βιοτικού επιπέδου και της παρεχόμενης ιατρικής και νοσηλευτικής φροντίδας^{1,2}. Η "φυσική" ετήσια πτώση (δηλαδή χωρίς τη λήψη ειδικών μέτρων) για τα ανεπτυγμένα κράτη είναι 4–5%. Περαιτέρω μείωση εμφανίστηκε με την εφαρμογή χημειοθεραπείας και τους εκτεταμένους εμβολιασμούς με BCG. Με τη χημειοθεραπεία επιτυγχάνεται τόσο μείωση της θνησιμότητας, όσο και περιορισμός των εστιών μόλυνσης². Οι διάφορες περιοχές στην Ελλάδα εμφανίζουν διαφορετική πτώση του δείκτη φυματίνης. Η συνολική ετήσια πτώση έχει υπολογιστεί στο 7,73%, ποσοστό που είναι μικρότερο από το 10% που έπρεπε να παρουσιάζουν οι δείκτες ετήσιως, όπως αναφέρει η ΠΟΥ⁵. Τα τελευταία στοιχεία ωστόσο, για την πορεία της φυματίωσης στην Ελλάδα και στο διεθνές χώρο αναφέρουν νέα κρούσματα που επηρεάζουν τους δείκτες φυματίωσης. Τα κρούσματα, αυτά αποδίδονται σε άτυπα μυκοβακτηρίδια τα οποία δίνουν θετικές φυματινοαντιδράσεις με PPD-RT23⁵, προβλήματα μετανάστευσης^{6,7}, καθώς και στη μόλυνση από φυματίωση ατόμων ανοσοκατασταλασμένων ή φορέων του HIV.

Στο νομό Λάρισας ο δείκτης φυματίνης παρουσιάζει μείωση που είναι σημαντική και συνεχής. Παρόλα αυτά είναι μεγαλύτερος από δείκτες άλλων περιοχών της Ελλάδας⁸. Σημαντικό ρόλο έπαιξε η αστυφιλία, που είχε ως αποτέλεσμα τη συρρίκνωση του αγροτικού πληθυσμού και τη διόγκωση της πόλης της Λάρισας. Έτσι σήμερα το 50% περίπου του πληθυσμού είναι συγκεντρωμένο στην πόλη της Λάρισας⁹. Για το λόγο αυτό ο δείκτης φυματίνης είναι μικρότερος στην ύπαιθρο και μεγαλύτερος στην πόλη. Ακόμη, οι περισσότεροι κάτοικοι της υπαίθρου ασχολούνται στις εύφορες πεδινές περιοχές και εξασφαλίζουν καλό οικονομικό επίπεδο, που σχετίζεται με τους χαμηλούς δείκτες που παρατηρήθηκαν εκεί⁹.

Μείωση του δείκτη φυματίνης εμφανίζεται διαχρονικά τόσο στις αγροτικές, όσο και στις αστικές περιοχές. Είναι όμως ιδιαίτερα εντυπωσιακή στο κέ-

Πίνακας 4. Κατανομή δείκτη φυματίνης με βάση την ηλικία και το θρήσκευμα κατά τις περιόδους 1982–1990 και 1991–1996 στο νομό Έβρου.

	1982–1990	1991–1996
Ηλικία		
6–7 ετών	38/1853 (2,1%)	59/3458 (1,7%)
10–11 ετών	195/7498 (2,6%)	5/225 (2,2%)
Θρήσκευμα		
Χριστιανοί	215/9060 (2,4%)	58/3347 (1,7%)
Μουσουλμάνοι	18/291 (6,2%)	6/336 (1,8%)
Διαμονή		
Αλεξ/πολη	88/4139 (3,1%)	17/1453 (1,2%)
Αστικές περιοχές	61/1990 (2,6%)	24/1251 (1,9%)
Αγροτικές περιοχές	84/3222 (2,6%)	23/979 (2,4%)

ντρο της πόλης, όπου ακολουθεί την πτωτική πορεία του δείκτη διεθνώς. Η πτώση αυτή οφείλεται κυρίως στον αντιφυματικό αγώνα, που είχε ως αποτέλεσμα τον εμβολιασμό όλων σχεδόν των μαθητών ηλικίας 10-12 ετών². Επίσης, στο διάστημα αυτό παρατηρείται αύξηση του αριθμού των αιθουσών των δημοτικών σχολείων, που είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του συγχρωτισμού μεταξύ των παιδιών². Οι παράγοντες αυτοί, καθώς και η βελτίωση του υγειονομικού συστήματος παροχών συνετέλεσαν στη μεγάλη πτωτική τάση του δείκτη φυματίνης στο νομό Λάρισας.

Ο νομός Έβρου εμφανίζει από παλιά έναν από τους υψηλότερους δείκτες φυματίνης αλλά και νοσηρότητας στην Ελλάδα. Στην εργασία του Ωραιόπουλου το 1976 βρέθηκε ότι σε παιδιά ηλικίας 10-12 ετών, ενώ ο δείκτης φυματίνης ήταν 5,3% για όλη την Ελλάδα, ήταν 16,58% για τη Θράκη. Ωστόσο, διαχρονικά εμφανίζεται σημαντική πτώση του δείκτη φυματίνης, ο οποίος υπολογίζεται σε εργασία του Μόσχου και συν. το 1976 στο 8,48%, σε εργασία των Χατζηστυλιανού και συν. για τα έτη 1978-1981 σε 3,95% (για ηλικίες 4-14 ετών), ενώ στη δική μας εργασία για τα έτη 1981-1996 και για τις ηλικίες 6-11 ετών στο 2,2%. Βέβαια, ενώ οι εργασίες αυτές δεν είναι απόλυτα συγκρίσιμες, λόγω διαφορών στις μεθόδους υπολογισμού του δείκτη φυματίνης, εντούτοις αυτά, αποτελούν στοιχεία μιας αισθητά μεγάλης μείωσης.

Σε συγκριτική εργασία των Σολωμού και Κατσουλιέρη, η μείωση αυτή έχει βρεθεί ότι είναι η υψηλότερη στον Ελλαδικό χώρο⁵. Παρά τη μεγάλη πτώση, το ποσοστό 2,2% είναι από τα υψηλότερα στην Ελλάδα, ενώ στα έτη 1981-1986 διακόπτεται η συνεχής μείωση. Γεγονός είναι ότι η έναρξη της εφαρμογής ειδικών θεραπευτικών μέτρων έγινε σε μια εποχή κατά την οποία ο νομός Έβρου είχε ένα από τα υψηλότερα ποσοστά φυματίωσης, με αποτέλεσμα να εμφανίσει τα μεγαλύτερα ποσοστά μείωσης της φυματίωσης σε σχέση με τις υπόλοιπες περιοχές της Ελλάδος⁵. Η ύπαρξη όμως των ιδιαιτεροτήτων στην πληθυσμιακή σύνθεση, τη γεωγραφική θέση και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση δρουν ανασταλτικά σε περαιτέρω μείωση.

Ο δείκτης φυματίνης εμφανίζεται υψηλότερος στις αγροτικές και αστικές περιοχές σε σχέση με την πόλη της Αλεξανδρούπολης. Οι αγροτικές περιοχές δεν εμφανίζουν μείωση του δείκτη φυματίνης στατιστικά σημαντική κατά τη διάρκεια των ετών 1982-1996. Το γεγονός αυτό αντανακλά τα ελλιπή μέτρα πρόληψης και καταπολέμησης της φυματίωσης στις περιοχές αυτές, καθώς και την εμφάνιση νέων πηγών μόλυνσης. Σημαντικό πρόβλημα έχει βρεθεί ότι είναι η καθυστέρηση στην ανίχνευση των νέων περιπτώσεων, με αποτέλεσμα τη διασπορά του μυκοβακτηριδίου¹. Επίσης, επιβαρυντικό στοιχείο αποτελεί η ύπαρ-

ξη μεταναστών και προσφύγων. Η Θράκη λόγω γεωγραφικής θέσης αποτελεί πόλο έλξης νόμιμων και παράνομων μεταναστών, που βρίσκουν εργασία στις αγροτικές συνήθως περιοχές, όπου εγκαθίστανται και οι οποίοι προέρχονται κυρίως από χώρες των Βαλκανίων, της Ανατολικής Ευρώπης και της Μέσης Ανατολής. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι χώρες αυτές έχουν αυξημένο επιπολασμό μεταδοτικών νόσων και φυματίωσης^{6,7}. Στη Θράκη οι άνθρωποι αυτοί ζουν σε άσχημες συνθήκες διαβίωσης και συγχρωτισμού, χωρίς στοιχειώδη υγιεινή και κάτω από το φόβο της απέλασης, καταστάσεις οι οποίες δεν τους αφήνουν περιθώρια, έστω ελάχιστης προσοχής, σε προβλήματα υγείας⁴.

Ο μεγαλύτερος δείκτης φυματίνης που παρατηρείται στα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας έχει διαπιστωθεί από παλιά και αποδίδεται κυρίως στη μεγαλύτερη κοινωνική επαφή των παιδιών με ηλικιωμένους που ενδεχομένως πάσχουν από ανοιχτή φυματίωση¹⁰. Από την άλλη πλευρά, η εξέλιξη των κοινωνιών και η ύπαρξη ίδιων δυνατοτήτων κοινωνικής δραστηριότητας, φαίνεται να είναι ο λόγος της εξαφάνισης των διαφορών που είχαν παρατηρηθεί στο παρελθόν¹¹.

Μια από τις σημαντικότερες ιδιομορφίες του νομού Έβρου είναι η σύνθεση του πληθυσμού του. Με βάση την απογραφή του 1991, στο νομό Έβρου οι Μουσουλμάνοι είναι 7.872 (5,3%) και οι Χριστιανοί 52.503 (94,7%). Εθνολογικά η μειονότητα αποτελείται από Τουρκόφωνους περίπου 45%, Πομάκους περίπου 40% και Αθίγγανους 15%. Η Μουσουλμανική μειονότητα εμφανίζει σημαντική διαφορά από τους Χριστιανούς. Ο δείκτης φυματίνης για την περίοδο 1982-1990 εμφανίζεται πολύ υψηλότερος για τους μουσουλμάνους από τους χριστιανούς, ενώ για τα έτη 1991-1996 η διαφορά δείχνει να εξαφανίζεται. Η ύπαρξη τόσο υψηλού δείκτη φυματίνης αντικατοπτρίζει την ύπαρξη αυξημένου αριθμού πηγών μόλυνσης. Η ύπαρξη πηγών μόλυνσης επηρεάζει περαιτέρω το σύνολο του πληθυσμού, αυξάνοντας τους δείκτες φυματίωσης. Η Τουρκία εξάλλου, με την οποία ο μουσουλμανικός πληθυσμός διατηρεί συνεχή επαφή, εμφανίζει πολύ υψηλούς δείκτες φυματίωσης. Από τα ελάχιστα διαθέσιμα στοιχεία φαίνεται η Τουρκία να εμφανίζει τριπλάσια θνησιμότητα από φυματίωση σε σχέση με την Ελλάδα¹¹.

Συμπερασματικά, ο νομός Έβρου εμφανίζει υψηλότερους δείκτες φυματίνης από το νομό Λάρισας. Ωστόσο, υπάρχει διαχρονικά μια σαφής μείωση που τα τελευταία χρόνια εμφανίζεται συνεχής στο νομό Λάρισας, ενώ στο νομό Έβρου φαίνεται να διακόπτεται. Τα πολλά και ιδιόμορφα χαρακτηριστικά του νομού Έβρου και η σαφώς χαμηλότερη οικονομική κατάσταση ευθύνονται για την πορεία που παρατηρείται. Σημαντικό, επίσης στοιχείο αποτελεί η αποτελεσματικότητα του αντιφυματικού αγώνα. Η συνέχιση του αντιφυματικού αγώνα, ιδιαίτερα σε ομάδες πληθυσμού όπως οι αθίγγανοι και οι μετανά-

στες και η βελτίωση των υπηρεσιών παροχής υγείας, ώστε να καλύψει περιοχές απομακρυσμένες και απομονωμένες θα βοηθήσει στην περαιτέρω μείωση του δείκτη φυματίωσης.

Ευχαριστίες οφείλονται στους: Κουφογιάννη Γ., Μπαρτάκη Ν., Χριστακίδη Δ., Σπυρακόπουλο Ι., που συνέβαλαν ουσιαστικά στη συλλογή των στοιχείων.

Summary

Comparative study of the prevalence of tuberculin test positivity in the prefectures of Evros and Larisa
 M. LAVDAS, P. NIKOLAIDIS, G. LEONTIADIS, D. PAPADOPOULOS, G. KATSAFLOUDIS, CH. VERIKOUKI, A. ZAVOS, P.A. KATSAFOUROU, K. GOURGOULIANIS

The aim of this survey was to evaluate the changes in the prevalence of tuberculin test positivity during the period 1977 to 1996 in the prefecture of Evros and Larisa. Sixteen thousands six hundreds and seven tuberculin tests performed during this period on healthy public school students of 6–7 years old and 10–12 years old in the region of Larisa and were reviewed from the records of the antituberculosis department of the local general hospital. Also 13034 cases of tuberculin tests were reviewed in the prefecture of Evros. In all cases the children were subjected to tuberculin test. Reactions were evaluated by an pneumologist by measuring the diameter of induration at 48h. Every induration > 10 mm was considered positive. In the region of Larisa the highest prevalence of tuberculin test positivity was observed during the period 1977–1981 (5%), decreasing to 1,9% in 1990–1992 and reaching the lowest value in 1993–1996 (1,6%). In the prefecture of Evros a significant decrease was observed in 1990–1992 (1,6%) in relation to 1982–1989 (2,4%). During the period 1993–1996 there was an increase to 2,4%. There was a statistically significant difference according to age, location of residence and religion but no difference in relation to sex. In conclusion, there is a steady decrease of the prevalence of tuberculin test positivity in the prefecture of Larisa and the differences in the two prefectures are related to socioeconomic factors and hygiene conditions of their populations.

Key Words: Tuberculosis, tuberculin test, epidemiology

PNEUMON 1998, 11 (3): 160–164

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Χαϊνης Κ. (1988). Το επιδημικό κύμα της φυματίωσης στο νομό Αιτωλοακαρνανίας τα έτη 1970–1983. Ελλ Πνευμ Επιθ 6:159–164.
2. Μπάζα Α, Παπαεαγγέλου Γ, Μπάζας Θ, Μπάζας Β (1979). Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της πνευμονικής φυματίωσης στην Ελλάδα. Min Med Greca 7:233–238.
3. Καρούζας Ι, Χατζηστυλιανού Μ, Αρβανιτίδου Β (1982). Η παιδική φυματίωση την τριετία 1979–1981 στον Έβρο. Παιδιατρική 45:437–442.
4. Λαβδός Ε, Βότσιου Α, Μπαλοδήμου Δ, Κατσιαφλιούδη Γ, Παπαδοπούλου Δ, Γουργουλιάνη ΚΙ. (1990). Κατανομή του δείκτη φυματίνης στη Λάρισα και στην ύπαιθρο του Νομού. Ελλ Πνευμ Επιθ 8:38–41.
5. Σολωμός Γ, Κουτσουλιέρης Η (1991). Η ελάττωση του φυματικού δείκτη στις ηλικίες 10–12 ετών, στο διάστημα 1976–1987 στην Ελλάδα. Ιατρική 60:55–61.
6. Δρίτσας Σ, Αδράκτα Δ, Χατζηγεωργίου ΓΜ, Σαρρής Γ, Χατζιδάκη Δ, Γούλας Σ, Λουλιώτη Α, Τσερπέ Π, Κεχαγιόγλου Κ (1996). Επιπολασμός των ηπατιτιδών Β και
7. Jamieson ID, Tocque K, Regan M, Syed Q, PDO Davies (1996). Recent increases in tuberculosis notifications in Liverpool: the influence of immigration. Thorax 1996:51 (Suppl 3).
8. Σολωμός Γ, Κουτσουλιέρης Η. (1989). Ο φυματικός δείκτης στον παιδικό πληθυσμό των νησιών των Δυτικών Κυκλάδων. Παιδιατρική 52:207–213.
9. Νομαρχία Λάρισας (1991). Κατάσταση, προβλήματα και προοπτικές ανάπτυξης νομού Λάρισας.
10. Χατζηστυλιανού Μ, Αρβανιτίδου Β, Φακιρίδης Ν, Μουστάκας Ι, Καρούζας Ι (1982). Η συχνότητα των θετικών φυματινοαντιδράσεων σε παιδιά του Ν. Έβρου στα χρόνια 1978–1981. Παιδιατρική 45:285–290.
11. Λαπατσάνης Π, Αυγερινός Π, Κατσογιαννόπουλος Β, Σταφυλάκης Κ, Σμπυράκης Σ, Τσαμπούλας Κ (1981). Συζήτηση στρογγυλού τραπέζιου. Ιατρική 40:426–449.
12. Εφημερίδα Επενδυτής 1996, 9–10 Νοεμβρίου.

Η εργασία παρελήφθη στις 14.4.98 και εγκρίθηκε στις 4.2.99

Δυσλειτουργία των φωνητικών χορδών σε ασθενή με καταθλιπτική συνδρομή σε έδαφος μασθένειας

Μ. ΜΕΤΑΞΑΡΗ, Μ. ΑΝΑΣΤΑΣΑΚΗ, Ε. ΜΟΥΛΟΥΔΗ, Κ. ΚΑΤΣΑΝΟΥΛΑΣ, Δ. ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η δυσλειτουργία των φωνητικών χορδών (Vocal Cord Dysfunction, VCD), χαρακτηρίζεται από παράδοξη κινητικότητα των χορδών και έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση δύσπνοιας και συρίπτουσας αναπνοής. Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με δυσλειτουργία των φωνητικών χορδών πάσχουν από ψυχιατρική νόσο. Παρουσιάζουμε μια περίπτωση ασθενούς άνδρα ηλικίας 72 ετών με ιστορικό μασθένειας διαγνωσθείσας από τετραετίας και καταθλιπτική συνδρομή, που εκδηλώθηκε μετά τη διάγνωση της μασθένειας. Ο ασθενής εμφάνιζε επεισόδια απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού, που εκδηλώνονταν με δύσπνοια και συρίζουσα αναπνοή. Κατά τη λαρυγγοσκοπική εξέταση που έγινε στη διάρκεια των οξέων επεισοδίων παρατηρήθηκε παράδοξη κινητικότητα των φωνητικών χορδών. Ο ασθενής χρειάστηκε να διασωληνωθεί συνολικά πέντε φορές κατά την εικοσαήμερη νοσηλεία του στη ΜΕΘ και τελικά να τραχειοτομηθεί. Η απόφαση για τη μόνιμη τραχειοτομία ελήφθη γιατί παρά την ψυχιατρική υποστήριξη, ο ασθενής συνέχιζε να παρουσιάζει επανειλημμένα επεισόδια απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού, συνοδευόμενα από διαταραχές των αερίων αίματος και αιμοδυναμική αστάθεια.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1998, 11 (3): 165-169

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δυσλειτουργία των φωνητικών χορδών (Vocal Cord Dysfunction, VCD) είναι κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από παράδοξη κινητικότητα των χορδών κατά την εισπνοή και έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση δύσπνοιας και συρίπτουσας αναπνοής (wheezing)¹. Αρκετά συχνά τα κλινικά συμπτώματα μπορεί να μιμηθούν την εικόνα του βρογχικού άσθματος και ατυχώς οι ασθενείς μπορεί να υποβληθούν σε επιθετική φαρμακευτική αγωγή με βρογχοδιασταλτικά και κορτικοστεροειδή και να υποστούν τις παρενέργειες αυτής της αγωγής, όπως ιατρογενές σύνδρομο Cushing^{1,2}. Επίσης, η VCD πολλές φορές συγχέεται με αλλεργική αντίδραση ή αγγειογενές οίδημα, που οδηγεί

σε διασωλήνωση του ασθενούς ή και επείγουσα τραχειοτομία^{1,3,4}.

Η συχνότητα εμφάνισης της VCD δεν είναι επακριβώς γνωστή, έχει όμως υπολογισθεί ότι παρουσιάζεται σε ποσοστό 40% των ασθενών που υποβάλλονται σε έλεγχο για βρογχικό άσθμα, το οποίο δεν ανταποκρίνεται στην επιθετική θεραπεία¹. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά ασθενών με VCD^{5,6}, καθώς επίσης και μελέτες με μικρές σειρές ασθενών με αυτή την κλινική κατάσταση. Πρόσφατα δημοσιεύθηκε από τον Newman και τους συνεργάτες του, μια μεγάλη αναδρομική μελέτη σχετικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών

με VCD⁷, που κυρίως είναι συριγμός, βήχας και δύσπνοια.

Η VCD μπορεί να οδηγήσει σε οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Η επανεμφάνιση του συνδρόμου μετά την αποσωλήνωση του ασθενούς είναι μια από τις αιτίες αποτυχίας της αποσύνδεσης του ασθενούς από τον αναπνευστήρα.

Παρουσιάζουμε περίπτωση ασθενούς άνδρα ηλικίας 72 ετών με VCD σε έδαφος καταθλιπτικής συνδρομής και μυασθένειας. Ο ασθενής παρουσίαζε επαναλαμβανόμενα επεισόδια οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, που ήταν αναγκαίο να αντιμετωπισθούν με διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό, τα οποία τελικά οδήγησαν στην απόφαση της τραχειοστομίας.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

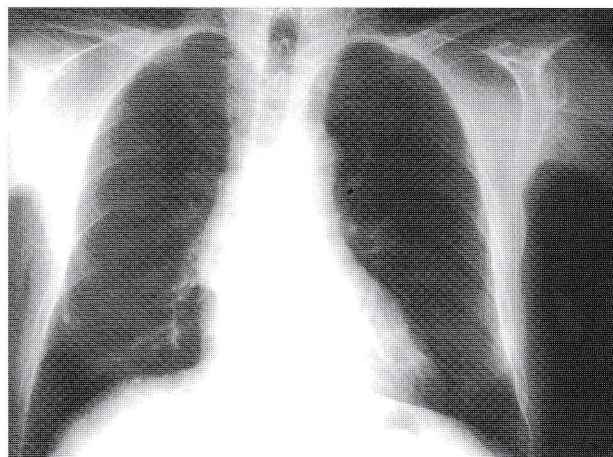
Αιτία εισόδου στη ΜΕΘ:

Ο ασθενής εισήχθη στη ΜΕΘ λόγω οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Από την κλινική εξέταση ο ασθενής εμφάνισε δύσπνοια, ταχύπνοια (40 αναπνοές το λεπτό), κυάνωση και έντονη σιελόρροια. Κατά την ακρόαση του πνεύμονα είχε αραιούς, διάσπαρτους μη μουσικούς ρόγγους αμφοτερόπλευρα. Τα αέρια αίματος του ασθενούς, (ελήφθησαν στην κλινική, πριν τη μεταφορά του στη ΜΕΘ και πιθανά να ήταν φλεβικά), με FiO_2 0.21 ήταν: PaO_2 20 mm Hg, PaCO_2 53 mm Hg, pH 7.30, HCO_3^- 22 mEq/l. Τα αέρια αίματος αμέσως μετά την εισαγωγή του ασθενούς στη ΜΕΘ ήταν: PaO_2 58 mm Hg, PaCO_2 47 mm Hg, pH 7.26, HCO_3^- 25 mEq/l. Επίσης, αναφέρθηκε εμπύρετο έως 38°C από δωδεκαώρου. Ο εργαστηριακός έλεγχος ήταν φυσιολογικός: Ht 42.3%, Hb 14.2g/dl, λευκά αιμοσφαίρια $9.7 \times 10^9/l$ με φυσιολογικό τύπο, αιμοπετάλια $274 \times 10^9/l$, σάκχαρο αίματος 154 mg/dl, ουρία αίματος 43 mg/dl, κρεατινίνη ορού 0.9 mg/dl, SGOT ορού 38 u/l, SGPT ορού 35 u/l, χολερυθρίνη ορού 0.8 mg/dl, Na^+ ορού 145 mEq/l, K^+ ορού 4.1 mEq/l, ασβέστιο ορού 9.6 mEq/l. Η ακτινογραφία θώρακος (εικόνα 1) και το ΗΚΓ ήταν φυσιολογικά.

Ατομικό ιστορικό:

- Μυασθένεια διαγνωσθείσα από τετραετίας, με την ακόλουθη συμπτωματολογία: βλεφαρόπτωση δεξιά, δυσκολία στην ομιλία, δυσκαταποσία (κυρίως στα υγρά), ξηροστομία. Ο ασθενής ήταν σε φαρμακευτική αγωγή με Πυριδοστιγμίνη 240 mg ημερησίως.

- Καταθλιπτική συνδρομή που διαγνώστηκε έξι μήνες μετά τη διάγνωση της μυασθένειας. Η συμπτωματολογία της καταθλιπτικής συνδρομής είχε εκδηλωθεί με ανορεξία, αυπνία, κόπωση, έλλειψη ελπίδων, δυσθυμία και άγχος για την πορεία της νόσου (μυασθένειας). Η φαρμακευτική αγωγή που ελάμβανε



Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακος του ασθενούς κατά την εισαγωγή.

ήταν Κιταλοπράμη, Μαπροτιλίνη και Ζολπιδέμη.

Διαγνωστική προσέγγιση:

Οι διαγνωστικές σκέψεις κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ ήταν:

- πιθανή λοίμωξη αναπνευστικού λόγω του εμπύρετου
- επιδείνωση της μυασθένειας λόγω της αδυναμίας βήχα, της δυσκαταποσίας και της ελάττωσης του κυμελιδικού αερισμού.

Θεραπευτική αντιμετώπιση:

Ο ασθενής μετά την είσοδό του στη ΜΕΘ τέθηκε σε μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό με συνεχή θετική πίεση και του χορηγήθηκε κεφτριαξόνη και ερυθρομυκίνη. Επίσης, συνεχίστηκε η χορήγηση κορτικοστεροειδών, (πρεδνιζολόνη 60 mg/24h) τα οποία ο ασθενής ελάμβανε στη νευρολογική κλινική όπου νοσηλευόταν επί επταήμερο, πριν διακομιστεί στη ΜΕΘ του νοσοκομείου μας. Στη νευρολογική κλινική ο ασθενής είχε εισαχθεί λόγω δύσπνοιας και δυσκαταποσίας. Τα συμπτώματα αυτά εξελήφθησαν ως επιδείνωση των συμπτωμάτων της προϋπάρχουσας μυασθένειας και εκτός των κορτικοστεροειδών του χορηγήθηκαν και αυξημένες δόσεις νεοστιγμίνης, που είχαν ως αποτέλεσμα εκσεσημασμένη σιελόρροια, ενώ τα αρχικά του συμπτώματα δεν βελτιώθηκαν.

Τις πρώτες ώρες που ο ασθενής παρέμεινε σε μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό παρουσίασε μια σημαντική βελτίωση της οξυγόνωσής του. Μερικές ώρες αργότερα λόγω πολλών βρογχικών εκκρίσεων, κακής συνεργασίας στη φυσιοθεραπεία απουσίας ικανοποιητικού βήχα, παρατηρήθηκε νέα επιδείνωση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς, (PaO_2 : 52 mm Hg,

PaCO₂: 78 mm Hg, pH: 7.21, HCO₃: 28), με αποτέλεσμα να υποβληθεί σε ενδοτραχειακή διασωλήνωση και να τεθεί σε υποβοηθούμενο μηχανικό αερισμό. Ο ασθενής παρέμεινε διασωληνωμένος για δώδεκα ώρες και σ' αυτό το χρονικό διάστημα έγινε εντατική φυσιοθεραπεία του αναπνευστικού. Η ακτινογραφία θώρακος παρέμεινε φυσιολογική και ο ασθενής όλο αυτό το χρονικό διάστημα ήταν απύρετος. Με βάση αυτά τα δεδομένα και αφού πληρούσε όλα τα κριτήρια αποσωλήνωσης (ενδεικτικά: P₁ max > -30 cm H₂O, P_E max > 80 cm H₂O, PaO₂/FiO₂ > 300), ελήφθη η απόφαση να αποσωληνωθεί. Τρεις ώρες πριν την αποσωλήνωση του χορηγήθηκε πυριδοστιγμίνη 60 mg peros. Λίγες ώρες αργότερα και αφού έως τότε διατηρούσε πολύ καλή οξυγόνωση, αιφνιδίως παρουσίασε οξύ επεισόδιο απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού. Το επεισόδιο αυτό εκδηλώθηκε με δύσπνοια, συρίττουςα αναπνοή, εισολκή του σφαγιτιδικού βρόχου και διαταραχές των αερίων αίματος (FiO₂: 100%, PaO₂: 80 mmHg, PaCO₂: 88 mmHg, pH: 7,11, HCO₃: 30), που οδήγησαν στην εκ νέου διασωλήνωση του ασθενούς. Η ενδοτραχειακή διασωλήνωση, λόγω της μασθενείας έγινε χωρίς μυοχαλαρωτικά φάρμακα και μόνο με χορήγηση υπνωτικού παράγοντα ενδοφλεβίως, διατηρώντας την αυτόματη αναπνοή του ασθενούς. Κατά τη διάρκεια της άμεσης λαρυγγοσκόπησης παρατηρήθηκε παράδοξη κινητικότητα των φωνητικών χορδών, δηλαδή κλείσιμο των φωνητικών χορδών στη φάση της εισπνοής. Λίγο μετά τη διασωλήνωση η οξυγόνωση του ασθενούς αποκαταστάθηκε και για δώδεκα περίπου ώρες παρέμεινε σε υποβοηθούμενο μηχανικό αερισμό με θετική πίεση (PEEP: 5 cm H₂O, PS: 10 cm H₂O) και στη συνέχεια σε αυτόματη αναπνοή μέσω γωνίας T για μία ώρα και μετά αποσωληνώθηκε.

Λόγω των ευρημάτων της άμεσης λαρυγγοσκόπησης και στο πλαίσιο διερεύνησης του αιτίου που προκάλεσε το επεισόδιο της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού, έγινε εξέταση από ωτορινολαρυγολόγο. Η έμμεση λαρυγγοσκόπηση έδειξε καλή κινητικότητα των φωνητικών χορδών, ενώ ο αυλός της τραχείας στα πρώτα ημικρίκια ήταν ελεύθερος. Ο ασθενής αυτή τη φορά παρέμεινε αποσωληνωμένος για οκτώ ώρες, με άριστο επίπεδο συνείδησης και πολύ καλή οξυγόνωση. Ξαφνικά όμως παρουσίασε νέο επεισόδιο απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού, το οποίο αυτή τη φορά εκτός από τις διαταραχές των αερίων του αίματος συνοδεύτηκε από υπέρταση (ΑΠ: 220/110 mm Hg) και οξεία κοιλιακή μαρμαρυγή με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση (ΚΣ: 140/min). Ο ασθενής διασωληνώθηκε ξανά και αμέσως μετά τη διασωλήνωση η αρτηριακή πίεση επανήλθε στα φυσιολογικά όρια ενώ η κοιλιακή μαρμαρυγή ανατάχθηκε αυτόματα. Και αυτή τη φορά στη διάρκεια της άμεσης λαρυγγοσκόπησης παρατηρήθηκε η ίδια παράδοξη κι-

νητικότητα των φωνητικών χορδών, που είχε παρατηρηθεί στη διάρκεια του προηγούμενου επεισοδίου.

Με βάση τα ευρήματα της άμεσης λαρυγγοσκόπησης, δηλαδή το κλείσιμο των φωνητικών χορδών κατά τη διάρκεια της εισπνοής που και τις δύο φορές έγινε στη φάση του οξέος επεισοδίου και η καλή κινητικότητα των φωνητικών χορδών που παρατηρήθηκε στην έμμεση λαρυγγοσκόπηση η οποία έγινε σε φάση ηρεμίας, τέθηκε η διάγνωση δυσλειτουργίας των φωνητικών χορδών. Πρέπει να τονιστεί ότι κατά τη φάση του οξέως επεισοδίου είχε γίνει στον ασθενή η δοκιμασία με ενδοφλέβια χορήγηση εδροφονίου (Tensilon) η οποία ήταν αρνητική, για να αποκλειστεί η πιθανότητα το επεισόδιο αυτό να οφειλόταν σε μασθενική κρίση και όχι σε άλλη αιτία. Στη συνέχεια ζητήθηκε η γνώμη των ψυχιάτρων για την αντιμετώπιση του ασθενή. Η ειδική λογοθεραπεία που συστήθηκε δεν ήταν δυνατή διότι ο ασθενής ήταν διασωληνωμένος, οπότε αποφασίστηκε να γίνει ακόμη μια προσπάθεια αποσωλήνωσης και να δοθεί έτσι η ευκαιρία να εφαρμοσθεί η ειδική αυτή θεραπευτική αγωγή που προβλέπεται σε ανάλογες περιπτώσεις. Πριν την αποσωλήνωση αποφασίστηκε να γίνει βρογχοσκόπηση στον ασθενή, η οποία έδειξε ότι το τραχειοβρογχικό δένδρο ήταν ελεύθερο. Ο ασθενής αποσωληνώθηκε εκ νέου αλλά και αυτή τη φορά η προσπάθεια απέτυχε, αφού μετά από παρέλευση μόλις μιας ώρας παρουσίασε νέο επεισόδιο απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού και ξαναδιασωληνώθηκε. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι, όλο αυτό το χρονικό διάστημα ο ασθενής ρωτήθηκε αν επιθυμεί να του αφαιρεθεί ο τραχειοσωλήνας και ανέφερε γραπτώς ότι αρνείται "γιατί θα πεθάνει χωρίς τον σωλήνα αφού η μασθενία επιδεινώνεται τις βραδινές ώρες". Λαμβάνοντας σοβαρά υπ' όψη την επιθυμία του ασθενούς και ξεκινώντας νέα αντικαταθλιπτική αγωγή, αφήσαμε να περάσουν πέντε εικοσιτετράωρα με τον ασθενή διασωληνωμένο αναπνέοντας μέσω κυκλώματος T, δίνοντας έτσι χρόνο για να δράσει η νέα αγωγή. Μετά τη συμπλήρωση και του πέμπτου εικοσιτετράωρου τον αποσωληνώσαμε. Αρχικά φάνηκε ότι η νέα προσπάθεια αποσωλήνωσης ήταν επιτυχής. Όμως με τη συμπλήρωση ενός εικοσιτετράωρου χωρίς τον τραχειοσωλήνα, παρουσιάσθηκε αιφνιδίως επεισόδιο απόφραξης του αεραγωγού όμοιο με τα προηγούμενα και ο ασθενής διασωληνώθηκε για πέμπτη φορά. Μετά και αυτή την αποτυχημένη προσπάθεια αρχίσαμε να σκεφτόμαστε πολύ σοβαρά να προχωρήσουμε σε τραχειοστομία, αφού και ο ασθενής συνέχιζε να αρνείται να του αφαιρεθεί ο τραχειοσωλήνας. Αρχικά ενημερώθηκε το συγγενικό περιβάλλον το οποίο συμφώνησε να γίνει τραχειοστομία, που έγινε τελικά και με τη σύμφωνη γνώμη του ασθενούς. Πράγματι μετά από εικοσιτέσσερις ώρες έγινε τραχειοστομία με τοπική αναισθησία και είναι

αξιοσημείωτο να τονισθεί η άριστη συνεργασία του ασθενούς με τους ωτορινολαρυγγολόγους καθ' όλη την διάρκεια της επέμβασης. Μετά την τραχειοστομία ο ασθενής παρέμεινε για άλλες εικοσιτέσσερις ώρες στην ΜΕΘ για παρακολούθηση και μετά διακομίστηκε στη ψυχιατρική κλινική για περαιτέρω συνέχιση της ψυχιατρικής αγωγής, ελπίζοντας να επιτύχουμε το κλείσιμο της τραχειοστομίας σε δεύτερο χρόνο. Δυστυχώς αυτό δεν έγινε εφικτό γιατί ο ασθενής αρνήθηκε κάθε είδους συζήτηση που αφορούσε το ενδεχόμενο κλεισίματος της τραχειοστομίας, ισχυριζόμενος πάντα ότι αν συνέβαινε κάτι τέτοιο ο ίδιος θα πέθαινε από έλλειψη αέρα όπως χαρακτηριστικά ανέφερε. Έτσι τελικά εξήλθε από το νοσοκομείο με ομιλούσα τραχειοστομία με την οποία ζει μέχρι σήμερα στο σπίτι του.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η VCD χαρακτηρίζεται από περιοδική παράδοξη κινητικότητα των φωνητικών χορδών. Η παράδοξη αυτή κινητικότητα συνίσταται στη σύγκλιση των χορδών και έχει ως αποτέλεσμα την απόφραξη της ροής του αέρα, η οποία είναι ικανή να προκαλέσει δύσπνοια, συριγμό, περιορισμό της αναπνοής και βήχα^{7,8}. Η σύγκλιση των φωνητικών χορδών εμφανίζεται συχνότερα στη διάρκεια της εισπνοής, αλλά μπορεί να εμφανισθεί και κατά τη διάρκεια της εκπνοής ή στη διάρκεια της εισπνοής και της εκπνοής ταυτόχρονα^{5,6,9}. Χαρακτηριστικό είναι ότι κατά τη φάση ηρεμίας η κινητικότητα των φωνητικών χορδών είναι φυσιολογική, γεγονός το οποίο εξηγεί γιατί η έμμεση λαρυγγοσκόπηση στο δικό μας ασθενή ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Η VCD μοιάζει με την κρίση του βρογχικού άσθματος, αλλά δεν παρατηρείται βελτίωση των συμπτωμάτων με τη βρογχοδιαστολή και τη χορήγηση κορτικοειδών.

Η διάγνωση τίθεται κυρίως με βάση τα ευρήματα της λαρυγγοσκόπησης που αναφέρθηκαν παραπάνω, ενώ δεν πρέπει να συνυπάρχει εμφανής νόσος της περιοχής (πολύποδας ή παράλυση των φωνητικών χορδών, όγκοι του λάρυγγα). Η σύγκλιση των χορδών που παρατηρείται μόνο κατά το τέλος της εκπνοής δεν είναι παθολογική. Φυσιολογικά, κατά τη διάρκεια μιας ήρεμης αναπνοής, οι φωνητικές χορδές είναι σε απαγωγή καθ' όλη τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου και μόνο μικρή σύγκλιση μπορεί να παρατηρηθεί στο τέλος της εκπνευστικής φάσης¹⁰.

Ο Newman και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν πρόσφατα μια μεγάλη αναδρομική μελέτη που περιλάμβανε 95 ασθενείς με VCD και στην οποία προσπάθησαν να καθορίσουν τα χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών⁷. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, η VCD εμφανίζεται συχνότερα σε νεαρές παχύσαρκες γυναίκες. Όλοι οι ασθενείς με VCD εμφάνιζαν ψυχο-

λογικά προβλήματα. Πιο συγκεκριμένα, 73% είχαν σημαντική ψυχιατρική διαταραχή και προηγούμενη νοσηλεία σε ψυχιατρική κλινική, ενώ το 27% παρουσίαζε διαταραχή της προσωπικότητας. Ένα ποσοστό 28% των ασθενών με VCD είχαν διασωληνωθεί περισσότερο από μία φορές, ή είχαν τραχειοστομηθεί στο παρελθόν.

Έχουν προταθεί διάφοροι τρόποι θεραπευτικής αντιμετώπισης της VCD. Η πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση θεωρείται η λογοθεραπεία με ειδικές αναπνευστικές ασκήσεις, που μειώνουν τον τόνο των λαρυγγικών μυών και προκαλούν χάλαση του λάρυγγα^{11,12}. Η ψυχιατρική υποστήριξη είναι επίσης πολύ σημαντική γιατί μπορεί να ανακουφίσει τον ασθενή από τα συμπτώματα ή και να τερματίσει ένα οξύ επεισόδιο VCD^{11,13,14}. Κατά τη διάρκεια του οξέως επεισοδίου μπορεί να δοκιμασθεί η χορήγηση μείγματος Ηλίου-Οξυγόνου που λόγω της χαμηλής του πυκνότητας μπορεί να βοηθήσει στην ευκολότερη διόδο του αέρα διαμέσου των φωνητικών χορδών που συγκλείουν, με αμφίβολα όμως αποτελέσματα^{2,6,11,15}. Πιο επιθετική μορφή θεραπείας σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα συμπτώματα αποτελεί η απευθείας έγχυση αλλαντοτοξίνης (*botulinum toxin*) σε μια φωνητική χορδή, ή η διατομή του λαρυγγικού νεύρου¹⁶. Ωστόσο, αυτή η μορφή θεραπείας είναι υπό μελέτη και τα μέχρι τώρα αποτελέσματα δεν είναι ενθαρρυντικά⁸.

Στον ασθενή μας η θεραπεία μάλλον απέτυχε, γιατί παρά την ψυχιατρική υποστήριξη συνέχιζε να παρουσιάζει επανειλημμένα επεισόδια απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού και χρειάστηκε να διασωληνωθεί συνολικά πέντε φορές κατά τη διάρκεια της εικοσαήμερης νοσηλείας του στη ΜΕΘ και τελικά να υποβληθεί σε τραχειοστομία με τη δική του συγκατάθεση και να παραπεμφθεί στην ψυχιατρική κλινική για περαιτέρω θεραπευτική αντιμετώπιση. Σήμερα ο ασθενής ζει στο σπίτι του ήρεμος και σίγουρος με την τραχειοστομία που ο ίδιος αρνήθηκε να του κλείσουν.

Αυτό που θέλουμε να τονίσουμε είναι ότι η συχνότητα εμφάνισης της δυσλειτουργίας των φωνητικών χορδών είναι αρκετά υψηλή. Σύμφωνα με την μελέτη που αναφέρθηκε, ένα ποσοστό 40% των ασθενών που προσέρχονται για διερεύνηση βρογχικού άσθματος που δεν ανταποκρίνεται στη επιθετική φαρμακευτική αγωγή έχει δυσλειτουργία των φωνητικών χορδών, ενώ περίπου 3% του συνόλου των ασθενών που προσέρχεται με δύσπνοια στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) έχει το ίδιο σύνδρομο^{1,8}.

Συμπερασματικά, είναι πολύ σημαντικό η VCD να λαμβάνεται υπ' όψη στη διαφορική διάγνωση των ασθενών με δύσπνοια. Η λαρυγγοσκόπηση έχει τον πιο σημαντικό ρόλο στη διάγνωση και πρέπει να γίνεται κατά τη διάρκεια του οξέως επεισοδίου της

VCD. Με τη σωστή διάγνωση μειώνεται το ιατρικό κόστος και απαλλάσσεται ο ασθενής από άσκοπους

χειρισμούς και περιττή φαρμακευτική αγωγή.

Summary

Vocal Cord Dysfunction in patient with myasthenia associated with depression

M. METAXARI, M. ANASTASAKI, E. MOULOUDI, K. KATSANOULAS, D. GEORGOPOULOS

Vocal cord dysfunction (VCD) is a disease characterised by paradoxical vocal cord motion that can result in dyspnea and wheezing and in severe cases may lead to acute respiratory failure. A large percentage of patients with VCD suffer from psychiatric disease. We present a case of VCD in a 72-year-old man with a history of myasthenia diagnosed four years ago and depression manifested after the diagnosis. The patient exhibited episodes of upper airway obstruction with dyspnea and wheezing leading to acute respiratory failure. Laryngoscopic examination performed during these episodes revealed paradoxical vocal cord motion. The patient needed to be intubated five times during his stay in the Intensive Care Unit and finally tracheostomy was required. The decision for tracheostomy was made because, despite the psychiatric support, the patient continued to exhibit episodes of upper airway obstruction associated with abnormal blood gases and haemodynamic instability.

Key - words: vocal cord dysfunction, depression, myasthenia.

PNEUMON 1998, 11 (3): 165-169

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Newman KB, Dubester SN. Vocal cord dysfunction: masquerader of asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 1994, 15: 161-167.
2. Christopher KL, Wood RP, Eckert RC, Blager F, Raney R, Souhrada J. Vocal cord dysfunction presenting as asthma. *N Engl J Med* 1983, 308: 1566-1570.
3. O'Connell MA, Sklarew PR, Goodman DL. Spectrum of presentation of paradoxical vocal cord motion in ambulatory patients. *Ann Allergy* 1995, 74: 341-344.
4. McFadden ER. Glottic function and dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 1987, 79: 707-710.
5. Rodenstein, DO, Francis C, Stanescu DC. Emotional laryngeal wheezing: a new syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1983, 127: 354-356.
6. Ramirez R J, Leon I, Rivera LM. Episodic laryngeal dyskinesia; clinical and psychiatric characterization. *Chest* 1986, 90: 716-721
7. Newman KB, Mason UG, Schmaling KB. Clinical features of vocal cord dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152: 1382-1386.
8. Wood II RP, Miligrom H. Vocal cord dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 98: 481-485.
9. Newman KB. Vocal cord dysfunction: an asthma mimic. *Pulm Perspect* 1993, 10: 3-5.
10. Wood RP, Jafek BW, Cherniack RM. Laryngeal dysfunction and pulmonary disorder. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986, 94: 374-378.
11. Martin RJ, Blager FB, Gay ML, Wood RP. Paradoxical vocal cord motion in presumed asthmatics. *Semin Respir Med* 1987, 8: 332-337.
12. Blager FB, Gay ML, Wood RP. Voice therapy techniques adapted to treatment of habit cough: a pilot study. *J Commu Disord* 1988, 21: 393-400.
13. Pitchenik AE. Functional laryngeal obstruction relieved by panting. *Chest* 1991, 100: 1465-1467.
14. Smith MS. Acute psychogenic stridor in an adolescent athlete treated with hypnosis. *Pediatrics* 1983, 72: 247-248.
15. Goldman J, Muers M. Vocal cord dysfunction and wheezing. *Thorax* 1991, 46: 401-404.
16. O'Hollaren MT. Masqueraders in clinical allergy: laryngeal dysfunction causing dyspnea. *Ann Allergy* 1990, 65: 351-356.

Η εργασία παρελήφθη στις 7.8.98 και εγκρίθηκε στις 4.2.99

Πολλαπλά φυματώματα εγκεφάλου σε μη ανοσοκατασταλμένο άτομο

Α. ΠΑΡΙΔΟΥ, Ε. ΓΚΑΡΤΖΟΝΙΚΑ, Μ. ΤΟΥΜΠΗΣ, Κ. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ, Β. ΚΟΤΣΟΒΟΥΛΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρουσιάζεται περίπτωση φυματίωσης με αιματογενή διασπορά και δημιουργία πολλαπλών εγκεφαλικών φυματωμάτων σε νεαρό μη ανοσοκατασταλμένο άνδρα 24 ετών. Ο ασθενής κατά την εισαγωγή του παρουσίαζε πυρέτιο, εφιδρώσεις, καταβολή, ανορεξία, απώλεια βάρους και σημεία μηνιγγισμού. Υποβλήθηκε σε οσφυονωτιαία παρακέντηση και τέθηκε σε τετραπλή αντιφυματική αγωγή. Μια εβδομάδα αργότερα παρουσίασε ραγδαία επιδείνωση της νευρολογικής σημειολογίας. Σε αξονική και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου διαπιστώθηκαν πολλαπλές εστίες διαμέτρου έως 10mm με χαρακτήρες φλεγμονώδους τύπου στα εγκεφαλικά και παρεγκεφαλικά ημισφαίρια καθώς και στο σχηματισμό του στελέχους. Χορηγήθηκαν κορτικοειδή και ο ασθενής εξήλθε σε πολύ καλή γενική κατάσταση. Ένα μήνα αργότερα ανέφερε επιληπτικές κρίσεις και τέθηκε σε αντιεπιληπτική αγωγή. Η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης αποτελεί τη σοβαρότερη επιπλοκή της φυματίωσης. Η συχνότητα ανεύρεσης φυματώματος στις βιομηχανικά αναπτυγμένες χώρες έχει μειωθεί σημαντικά και ιδιαίτερα η ανεύρεση πολλαπλών φυματωμάτων, όπως στο περιστατικό που παρουσιάζουμε, αποτελεί σπανιότατο φαινόμενο. Τα συμπτώματα και τα σημεία δεν είναι ειδικά και χρειάζεται έγκαιρη διάγνωση και έναρξη αντιφυματικής αγωγής. Η συμβολή των απεικονιστικών μεθόδων στη διάγνωση και παρακολούθηση είναι σημαντική.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1998, 11 (3): 170-174

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Άνδρας 24 ετών, υπάλληλος σε καθαριστήριο (σιδερωτής), διακομίζεται από παθολογική κλινική γενικού νοσοκομείου με παρατεινόμενο εμπύρετο από μηνός παρά τη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής, διαρροϊκές κενώσεις, άφθονες εφιδρώσεις, καταβολή, ανορεξία και απώλεια βάρους. Από 24ώρου έχουν προστεθεί διάχυτα κοιλιακά άλγη, κεφαλαλγία και αστάθεια βάδισης.

ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

Ελεύθερο

ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ

Δεν καπνίζει.

Μέτρια κατανάλωση αλκοόλ.

Αλλεργίες δεν αναφέρονται.

Λέξεις κλειδιά: φυμάτωμα εγκεφάλου, αιματογενής διασπορά, κεγχροειδής φυματίωση, αξονική τομογραφία εγκεφάλου (CT), μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI), ενδοκρανιακοί όγκοι, κορτικοειδή

ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Άτομο αρτιμελές με θρέψη καλή και όψη πάσχο- ντος. Καλό επίπεδο συνείδησης. Ακροαστικώς φυσιο- λογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα. Κυάνωση όχι. Πλη- κτροδακτυλία όχι. Καρδιακοί τόνοι ευκρινείς, ρυθμικοί. ΑΠ: 120/70mmHg. Σφύξεις:85/min. Οιδήματα όχι. Ευαι- σθησία κατά την ψηλάφηση της δεξιάς πλάγιας κοι- λιακής χώρας. Ήπαρ, σπλήνας αψηλάφητα. Περιφερι- κοί λεμφαδένες δεν ψηλαφώνται. Αυχενική δυσκαμ- ψία ναι. Σημείο Kernig θετικό. Δακτυλική εξέταση ορ- θού: ήπια ευαισθησία δουλγασείου. Οφθαλμολογική εξέταση: Βυθός κ.φ., δεν παρουσιάζει διπλωπία.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Hct:41,4%, Hb:13,5g/dl, Λευκά:8870 (Πολυμορφο- πύρρηνα:86,6%, Λεμφοκύτταρα:4,78%, Ηωσινόφι- λα:0,1%, Μονοπύρρηνα:7,7%), PLT:376000, ΤΚΕ:82, PT:12sec, APTT:23sec, σάκχαρο:112mg/dl, ου- ρία:17mg/dl, κρεατινίνη:0,7mg/dl, ουρικό οξύ:5,4mg/ dl, λευκώματα:8,1gm%, λευκωματίνη:3,2gm%, α_1 :0,22gm%, α_2 :0,70gm%, β :0,82gm%, γ :1,31gm%, IgA:155mg/dl, IgG:784mg/dl, IgM:1100mg/dl, αμυλά- ση:85u/l, χολερυθρίνη:0,7mg/dl, SGOT:37u/l, SGPT:34u/l, ALP:122u/l, LDH:205u/l, γ -GT:167u/l, χοληστερόλη:159mg/dl, τριγλυκερίδια:81mg/dl, Na:128mmol/l, K:4,8mmol/l, Ca^{++} :8,2mg/dl, P:3,2mg/ dl, γενική ούρων: λίγα πυοσφαίρια, καλλιέργεια κο- πράνων: δεν αναπτύχθηκε Shigella ή Salmonella, πα- ρασιτολογική κοπράνων: αρνητική, καλλιέργεια αίμα- τος: αεροβίως και αναερόβιως στείρα, pO_2 :85mmHg, pCO_2 :25mmHg, pH:7,52, HIV I, II αρνητικό, HbsAg: αρνητικό, Mantoux:αρνητική.

ΗΚΓ: χωρίς αδρά παθολογικά ευρήματα

Ακτινογραφία θώρακα: Μικροοζιδιακή διάχυτη ει- κόνα με κεγχροειδή διάστιξη (Εικ.1).

Ακτινογραφία κοιλίας σε όρθια θέση: χωρίς πα- θολογικά ευρήματα

Ακτινογραφία ΟΜΣΣ: εξάλειψη της λόρδωσης, άνευ άλλων παθολογικών ευρημάτων

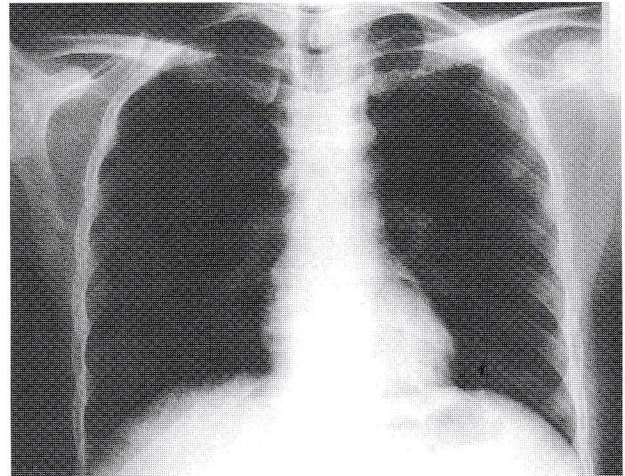
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

- U/S άνω κοιλίας: αύξηση των ορίων του ήπα- τος, ιδίως του δεξιού λοβού. Χοληδόχος κύστη χωρίς παθολογικά ευρήματα. Σπλήνας, πάγκρεας, νεφροί χωρίς παθολογικά ευρήματα.

- Οσφυονωτιαία παρακέντηση: Όψη θολή, Λευ- κωμα 1,68mg/dl, Πολυμορφοπύρρηνα 60%, Λεμφο- κύτταρα 40%, Σάκχαρο 8mg/dl, LDH: 282u/l, ADA: 20u/l, λυσοζύμη : 4,0micrograms

- Na ούρων 24ώρου:160mmol/l(φτ 130-220), K ούρων 24ώρου:56mmol/l (φτ 25-100)

- ADA ορού: 70 u/l(φτ13-23), λυσοζύμη ορού: 4,0 μ gr (φτ2,5-7.5)



Εικόνα 1. Μικροοζιδιακές αμφοτερόπλευρες σκιάσεις (κεγχροει- δής διασπορά).

- Καλλιέργεια πτυέλων για κοινά μικρόβια: κοινή χλωρίδα

- Καλλιέργεια ούρων για κοινά μικρόβια: στείρα

- Απλή εξέταση και καλλιέργεια πτυέλων για β- Koch: αρνητική

- Καλλιέργεια ούρων για β-Koch: θετική

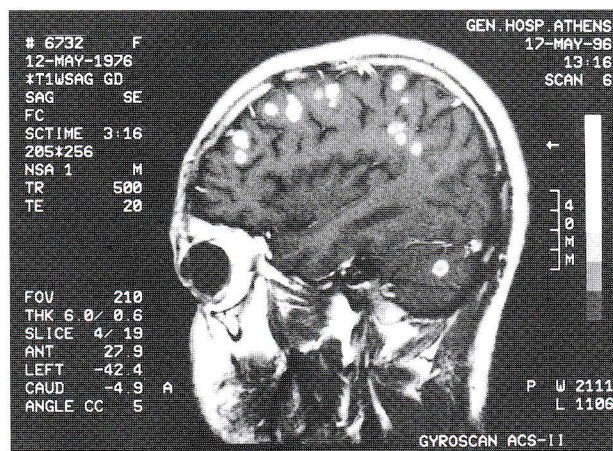
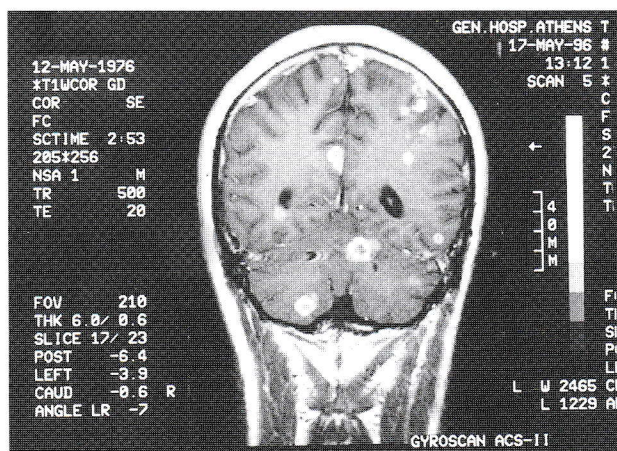
- Καλλιέργεια Ε.Ν.Υ. για β-Koch: θετική

- Αξονική και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου:

Απεικονίζονται πολλαπλές υπόπυκνες μικρές στρογ- γυλές εστίες διαμέτρου έως 10mm σε αμφοτέρα τα εγκεφαλικά και παρεγκεφαλιδικά ημισφαίρια, καθώς και στο σχηματισμό της γέφυρας και του στελέχους. Οι εστίες χαρακτηρίζονται από την παρουσία κεντρι- κού στικτού τμήματος δίκην στόχου υψηλού σήματος στις T₂ ακολουθίες, το οποίο προσλαμβάνει το σκια- γραφικό και από την παρουσία μικρού περιφερικού δακτυλίου υψηλού σήματος στις T₂ και χαμηλού σή- ματος στις T₁ ακολουθίες (Εικ. 2 και 3).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ

Ο ασθενής κατά την εισαγωγή του παρουσίαζε σημεία μηνιγγισμού και υποβλήθηκε σε οσφυονωτιαία παρακέντηση. Από την κλινικοακτινολογική του εικό- να τέθηκε η υποψία της φυματίωσης με κεγχροειδή διασπορά και τέθηκε σε αγωγή με ισονιαζίδη (300mg), ριφαμπικίνη (600mg) για 12 μήνες, σε συνδυασμό με πυραζιναμίδα (1,5gr) και στρεπτομυκίνη (1,0gr) τους δύο πρώτους μήνες. Μία εβδομάδα αργότερα παρου- σίασε ραγδαία επιδείνωση της νευρολογικής του ει- κόνας. Έγινε συγχυτικός, παρουσίαζε διέγερση, υπο- θερμία και βραδυκαρδία και τελικά χρειάστηκε 5ήμερη νοσηλεία σε ΜΕΘ χωρίς την ανάγκη μηχανικής υπο- στήριξης της αναπνοής. Υποβλήθηκε σε έλεγχο του Κ.Ν.Σ. με τη βοήθεια απεικονιστικών μεθόδων, οπότε



Εικόνες 2 και 3. (MRI) Πολλαπλές μικρές στρογγυλές εστίες σε αμφότερα τα εγκεφαλικά και παρεγκεφαλιδικά ημισφαίρια. (διακρίνεται ο περιφερικός δακτύλιος και το κεντρικό τμήμα δίκην στόχου).

μετά τη διαπίστωση πολλαπλών εστιών με χαρακτηρισ φλεγμονώδους τύπου τόσο στα εγκεφαλικά όσο και στα παρεγκεφαλιδικά ημισφαίρια προστέθηκαν κορτικοειδή στην αγωγή (50mg πρεδνιζολόνης για 2 μήνες και στη συνέχεια σταδιακή μείωση μέχρι διακοπής). Εξήλθε σε πολύ καλή γενική κατάσταση υπό αντιφυματική αγωγή και κορτικοειδή. Ένα μήνα μετά ανέφερε επιληπτικές κρίσεις και τέθηκε σε αντιεπιληπτική αγωγή. Ήταν ελεύθερος συμπτωμάτων δύο μήνες αργότερα και τελούσε, πλέον, υπό αγωγή μόνο με ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη. Ο ασθενής παρακολουθείτο από την κλινική μας για συνολικό διάστημα 6 μηνών, μετά την παρέλευση του οποίου χάσαμε κάθε επαφή (τόσο εμείς, όσο και οι συνάδελφοι του εξωτερικού νευρολογικού ιατρείου που τον παρακολουθούσαν). Δεν στάθηκε δυνατή η επανάληψη αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος από το μυκοβακτηρίδιο της φυματώσης είναι η σοβαρότερη επιπλοκή της φυματώσης. Συχνότερη μορφή αποτελεί η φυματιώδης μηνιγγίτιδα, ενώ το φυματώμα ή το απόστημα δυνατόν να αναπτύσσονται ανεξάρτητα ή να εμφανίζονται κατά την πορεία της φυματιώδους μηνιγγίτιδας. Ο όρος φυματώμα είναι παθολογοανατομικός, θεωρείται δε ότι δημιουργείται από τη συνένωση πολλών μικρών φυματίων που βρίσκονται το ένα κοντά στο άλλο, αποκτώντας έτσι σημαντικό μέγεθος ικανό να προκαλέσει πιστικά φαινόμενα.

Τα συμπτώματα και τα σημεία δεν είναι ειδικά και χρειάζεται έγκαιρη διάγνωση και έναρξη αντιφυματικής αγωγής. Καθυστέρηση στη διάγνωση συνεπάγεται αυξημένη θνητότητα.¹

Η συχνότητα ανεύρεσης φυματώματος στις βιομηχανικά αναπτυγμένες χώρες έχει μειωθεί σημαντικά, ενώ εξακολουθεί να είναι αυξημένη σε χώρες της Αφρικής και της Ασίας (ποσοστό 10 – 30% του συνόλου των ενδοκρανιακών όγκων, αν και σε πρόσφατη έρευνα που διεξήχθη στο Κουβέιτ το ποσοστό ήταν μόνο 1,4%).²⁻⁴

Ο διαχωρισμός ενός φυματώματος από τους γνήσιους εγκεφαλικούς όγκους είναι πάρα πολύ δύσκολος, γιατί παθοφυσιολογικά συμπεριφέρεται ανάλογα, δηλαδή ως χωροκατακτητική εξεργασία. Η ύπονοια φυματώματος υφίσταται αν στο αναμνηστικό υπάρχουν ενδείξεις φυματιώδους μόλυνσης ή φυματίωσης ενός οργάνου. Η διάγνωση διευκολύνεται αν παράλληλα υπάρχουν και μηνιγγικά συμπτώματα. Στις περιπτώσεις αυτές, η διαφορική διαγνωστική από τις λοιπές φλεγμονώδεις εξεργασίες και μάλιστα αυτές των προμηκικών μορφών της εγκεφαλομυελίτιδας, είναι πολύ δύσκολη. Ενίοτε αποπιτανωμένα φυματώματα παραμένουν σταθερά χωρίς πρόκληση συμπτωματολογίας όγκου εγκεφάλου.

Τα φυματώματα εκδηλώνονται κυρίως με νευρολογική συμπτωματολογία όπως κεφαλαλγία, επιληπτικές κρίσεις, εστιακά συμπτώματα με προοδευτική εξέλιξη (ημιπληγία, έκπτωση της όρασης, ετερόπλευρη βαρηκοΐα, μεταβολή της προσωπικότητας, διανοητική έκπτωση) και σπανιότερα με σημεία αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης ή οίδημα οπτικής θηλής. Συχνά παρατηρείται "παράδοση νευρολογική επιδείνωση"⁵⁻⁷ του ασθενούς παρά την αντιφυματική αγωγή χωρίς αυτό να σημαίνει αποτυχία της θεραπείας ή αναζωπύρωση. Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται σε ανοσολογικούς μηχανισμούς που πυροδοτούνται από την αθρόα καταστροφή των βακίλλων και την απελευθέρωση φυματινοπρωτεϊνών. Οι μηχανισμοί αυτοί είναι παρόμοιοι με αυτούς που οδηγούν σε διόγκωση των λεμφαδέ-

νων κατά τη διάρκεια της θεραπείας της φυματιώδους λεμφαδενίτιδας, φαινόμενο ανάλογο με την αντίδραση Jarisch – Herxheimer που παρατηρείται στη σύφιλη. Οι ασθενείς αυτοί βελτιώνονται μετά την προστήκη κορτικοστεροειδών στη θεραπεία. Η χρήση των κορτικοστεροειδών ελαττώνει το οίδημα που περιβάλλει τις ενδοκρανιακές βλάβες και μειώνει το μέγεθος των βλαβών, αυτό δε δίνει χρόνο στην αντιφυματική αγωγή να δράσει.

Τα φυματώματα είναι συνήθως μικρά σε μέγεθος, ενώ σε ποσοστό 15–20% των περιπτώσεων είναι πολλαπλά και σε μερικές περιπτώσεις δυνατόν να συρρέουν. Ανταποκρίνονται καλά στην αντιφυματική αγωγή και συνήθως εξαφανίζονται σε 3–6 μήνες από την έναρξή της, αν και όταν το μέγεθός τους είναι μεγάλο δυνατόν η εξαφάνισή τους να καθυστερήσει. Σπάνια μετά την ίαση εγκαταλείπουν αποτιτάνωση⁸. Μπορεί να εντοπίζονται οπουδήποτε στο παρέγχυμα, αν και έχουν την τάση να είναι περιφερικά. Στην αξονική τομογραφία τα ενδοεγκεφαλικά φυματώματα απεικονίζονται σαν μικρές, έντονες, συμπαγείς σκιάσεις με ομοιογενή σκιαγραφική ενίσχυση^{9,10}. Σε περιπτώσεις που υπάρχει φυματιώδης διήθηση των μηνίγγων και του επενδύματος των κοιλιών παρατηρούνται ευρήματα μόνο μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού ενδοφλεβίως και παίρνουν τη μορφή σκιαγραφικής ενίσχυσης των μηνίγγων, κυρίως της βάσης του κρανίου. Στη μαγνητική τομογραφία δίνουν ελαφρώς αυξημένο T1 και πολύ ελαττωμένο T2 σήμα, ευρήματα που θεωρούνται ειδικά φυματιώδους αιτιολογίας (με εξαίρεση το συφιλιδικό κοκκίωμα)¹¹. Παρ' όλα αυτά τονίζεται ότι ανάλογη εικόνα εμφανίζουν βλάβες από μύκητες και παράσιτα.

Αν και η αξονική και η μαγνητική τομογραφία δεν αποτελούν ειδικές εξετάσεις στη διάγνωση της φυματίωσης του Κ.Ν.Σ., παρ' όλα αυτά θεωρούνται αξιόπιστες και χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της θέσης, του αριθμού και της έκτασης της βλάβης, καθώς και για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην

αντιφυματική αγωγή.

Η επιτυχής θεραπεία, όπως ήδη αναφέραμε βασίζεται στη γρήγορη έναρξή της. Χρησιμοποιούμε τα ίδια φάρμακα όπως και στην πνευμονική ή τις άλλες μορφές εξωπνευμονικής φυματίωσης. Κατά καιρούς προτάθηκαν υψηλότερες δόσεις από τις συνήθεις, αλλά αυτή η άποψη δεν επικράτησε. Η ισονιαζίδη δίνεται σε δόση 10mg/kg, με μέγιστη δόση τα 600mg την ημέρα, αν και η μισή από αυτή τη δόση έχει αποδειχτεί αρκετή. Ριφαμπικίνη δίδεται σε δόση 10 mg/kg, με μέγιστη δόση τα 600mg. Πυραζιναμίδα σε ημερήσια δόση 20–35 mg/kg, Εθαμβουτόλη 15–25mg/kg/ημέρα και στρεπτομυκίνη σε ημερήσια δόση 20–40 mg/kg, με μέγιστη δόση 1g. Χορηγείται πάντα συνδυασμός φαρμάκων, συνήθως ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη για 12 μήνες, ενώ τους 2 πρώτους μήνες χορηγείται και πυραζιναμίδα με εθαμβουτόλη ή στρεπτομυκίνη. Για τη θεραπεία των ενδοεγκεφαλικών φυματωμάτων πολλοί συγγραφείς έχουν προτείνει σχήμα διάρκειας 18–24 μηνών, αν και δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να στηρίζουν μια τέτοια πρόταση. Στην ουσία δεν έχουμε αποδείξεις ότι ασθενείς με μακρύτερη θεραπεία είχαν καλύτερη πρόγνωση. Ο ρόλος των κορτικοστεροειδών στη θεραπεία των ενδοκρανιακών φυματωμάτων περιορίζεται στις περιπτώσεις που τα φυματώματα είναι ευμεγέθη, με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης και σ' εκείνες που παρατηρείται παράδοξη αύξηση του μεγέθους των φυματωμάτων τις πρώτες μέρες μετά την έναρξη αντιφυματικής αγωγής^{12–15}. Η δόση κυμαίνεται από 20 έως 50 mg την ημέρα για δύο περίπου μήνες (μέγιστη δόση τα 60mg) και ακολουθεί σταδιακή μείωση μέχρι τη διακοπή τους. Χειρουργική αντιμετώπιση των φυματωμάτων απαιτείται μόνο όταν απειλείται εγκολεασμός ή πιέζονται τα οπτικά νεύρα.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει κάθε όγκο πρωτοπαθή ή μεταστατικό νεοπλασματικής αιτιολογίας, απόστημα εγκεφάλου, σαρκοείδωση, κυστίκερκο κ.ά.

Summary

Multiple cerebral tuberculomas in a non immunosuppressed patient

A. PARIDOU, E. GARTZONIKA, M. TOUMBIS, K. KONSTANTINOU, V. KOTSOVOULOU

We present a case of miliary tuberculosis with multiple cerebral tuberculomas in a 24year-old not immunosuppressed male. The patient was admitted because of fever, sweating, weakness, loss of weight and meningitis signs. He had a spinal tap and was treated with a standard four drug-regimen. A week later he had a rapid neurological deterioration. Computerised tomography and magnetic resonance imaging of the brain revealed multiple inflammatory type lesions of maximal diameter 10mm in the brain and cerebellar hemispheres as well as in the brain stem. We added corticosteroids to the treatment and the patient left the hospital well improved. He came back a month later because of epilepsy and he was treated with antiepileptics. The involvement of central nervous system is the most serious complication of tuberculosis. Intracranial tuberculomas, especially when multiple as in the case presented, are an uncommon neurological disorder in developed countries. The symptoms and signs are not specific and require early diagnosis and

prompt initiation of antituberculosis chemotherapy. Computed tomography and magnetic resonance imaging contribute a great deal to the diagnosis and following up of the patients.

Key - words: *Cerebral tuberculoma, hematogenous spread, miliary tuberculosis, computed tomography of the brain, magnetic resonance imaging of the brain, intracranial tumors, corticosteroids*

PNEUMON 1998, 11 (3): 170-174

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Al-Deeb SM, Yaqub BA, Sharif HS, Motaery KR. Neuro-tuberculosis: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 1992 ;94 suppl: s30-3.
2. Asenjo A, Valladares H, Fierro J. Tuberculomas of the brain: report of one hundred and fifty-nine cases. *Arch Neurol Psychiatry* (Chicago) 1951; 65: 146-160.
3. Dastur H M, Desai A D. A comparative study of brain tuberculomas and gliomas based upon 107 case records of each. *Brain* 1965; 88: 375-396.
4. N.U.A.M.A. Abdul -Ghaffar, M.R. El-Sonbaty, N.A. Rahman. Intracranial tuberculoma in Kuwait. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(5): 413-418.
5. Navarro-Sanz R, Perez-Fernandez JA, Castillo-Blasco M, Errando-Mariscal E, Alos-Alminana M, Gomez-Ruiz D. Miliary tuberculosis and cerebral tuberculomas. Apropos a case. *An Med Interna* 1993 Sep; 10(9): 443-5.
6. Abdul Jabbar M. Paradoxical response to chemotherapy for intracranial tuberculoma: two case reports from Saudi Arabia. *J Trop Med Hyg* 1991; 94: 374-376.
7. Teoh R, Humphries M J, O'Mahony G. Symptomatic intracranial tuberculoma developing during treatment of tuberculosis: a report of 10 patients and review of the literature. *Q J Med* 1987; 63: 449-460.
8. Χαρ. Λαμπράκης. Εξωπνευμονική φυματίωση- Φυματίωση του κεντρικού νευρικού συστήματος. Φυματίωση. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία, Αθήνα 1997.
9. Van Dyk A. CT of intracranial tuberculoma with specific reference to the "target sign". *Neuroradiology* 1988; 30: 329-336.
10. Tandon PN, Bhargava S. Effect of medical treatment on intracranial tuberculoma: a CT study. *Tubercle*. 1985 Jun; 66(2): 85-97.
11. Kim TK, Chang KH, Kim CJ, Goo JM, Kook MC, Han MH. Intracranial tuberculoma : comparison of MR with pathologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995 Oct; 16(9): 1903-8.
12. Nozaki H, Takashima S, Ishihara T, Aoyagi T. Paradoxical expansion of intracranial tuberculomas during chemotherapy. *Rinsho Shinkeigaku* 1992; 32: 91-93.
13. Afgani B, Lieberman JM. Paradoxical enlargement or developing of intracranial tuberculomas during therapy: case report and review. 1994; 19: 1092-1099.
14. Silman J B, Peters J I, Leyine S M, Jenkinson S G. Development of intracranial tuberculomas while receiving therapy for pulmonary tuberculosis. *Am J Crit Care Med* 1994; 150: 1439-1440.
15. Prakash RM, Rajendra NM, et al. Paradoxical progression of tuberculous lesions during chemotherapy of central nervous system tuberculosis. *Neurosurg* 1995; 85: 359-362.

Η εργασία παρελήφθη στις 7.8.98 και εγκρίθηκε στις 4.2.99

Αμφοτερόπλευρη αιμορραγική πλευρίτιδα σε γυναίκα 81 ετών

A. ΠΑΠΑΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΣ, ΕΙΡ. ΜΑΥΡΟΥ, Ε. ΚΩΣΤΑΔΗΜΑ, Μ. ΓΕΩΡΓΙΑΔΟΥ, Μ. ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ,
Β. ΚΕΧΑΓΙΑ, Γ. ΤΡΑΚΟΠΟΥΛΟΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρουσιάζεται περίπτωση αμφοτερόπλευρης αιμορραγικής πλευριτικής συλλογής φυματιώδους αιτιολογίας σε γυναίκα ηλικίας 81 ετών. Η διάγνωση έγινε με βιοψία υπεζωκότος. Η ασθενής ανταποκρίθηκε πλήρως στην αντιφυματική αγωγή. Ανάλογη περίπτωση δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1998, 11 (3): 175-177

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φυματιώδης πλευρίτιδα εμφανίζεται όλο και πιο συχνά σε άτομα μεγάλης ηλικίας, σε ασθενείς ωστόσο νεότερους από εκείνους που εμφανίζουν παρεγχυματική νόσο¹. Η συλλογή είναι πάντα ετερόπλευρη, εκτός από την περίπτωση της αιματογενούς διασποράς², και μη αιμορραγική.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

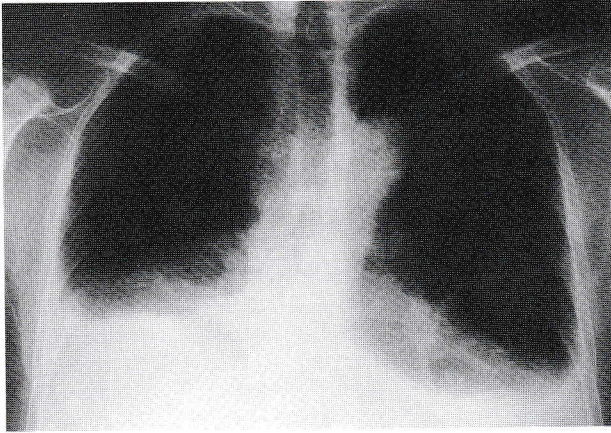
Γυναίκα ηλικίας 81 ετών, μη καπνίστρια, προσήλθε στην κλινική μας παραπονούμενη για προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια από 4 εβδομάδες, μη παραγωγικό βήχα, αμφοτερόπλευρο θωρακικό άλγος και απώλεια βάρους περίπου 5 kg. Η ασθενής δεν ανέφερε καμιά σοβαρή νόσο ή χειρουργική επέμβαση κατά το παρελθόν.

Η φυσική εξέταση έδειξε αμβλύτητα και απουσία αναπνευστικού ψιθυρίσματος στα κατώτερα πνευμονικά πεδία άμφω. Το ήπαρ ήταν αφηλάφητο και δεν υπήρχαν διατεταμένες σφαγίτιδες ή περιφερικό οίδημα. Η καρδιακή συχνότητα ήταν 80 σφύξεις/λεπτό, η αρτηριακή πίεση 140/80 mmHg και η ακρόαση της καρδιάς δεν έδειξε επιπρόσθετους τόνους ή φυσήματα. Οι συνήθεις αιματολογικές και βιοχημικές

εξετάσεις ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια. Οι τιμές των αερίων αίματος ήταν PO₂ 96 mmHg, PCO₂ 45 mmHg και το pH 7,39. Η ακτινογραφία θώρακος έδειξε σημαντική αμφοτερόπλευρη πλευριτική συλλογή (εικ. 1). Η παρακέντηση δεξιά απέδωσε αιματηρό πλευριτικό υγρό με pH 7,38, ολικά λευκώματα 4,4 g/l, LDH 255 u/l, σάκχαρο 88 mg/dl, αμυλάση 70 u/l, ADA 48 u/l, αιματοκρίτη 5%, λεμφοκύτταρα 75%, πολυμορφοπύρρηνα 20% και ηωσινόφιλα 5%. Τα ευρήματα από την παρακέντηση του αριστερού υπεζωκοτικού χώρου δεν διέφεραν ουσιωδώς από εκείνα του δεξιού.

Οι καλλιέργειες για βακτηρίδια, μύκητες και οξυάντοχους μικροοργανισμούς ήταν αρνητικές. Η κυτταρολογική εξέταση του πλευριτικού υγρού, που ήταν αρνητική για κακοήθεια, έδειξε λεμφοκύτταρα και αραιά μεσοθηλιακά κύτταρα. Η φυματινοαντίδραση (PPD-RT23-2TU) ήταν θετική με διάμετρο σκληρίας 12 mm μετά από 48 ώρες. Οι αξονικές τομογραφίες θώρακος, κοιλίας και πυέλου ήταν αρνητικές. Τέλος, η βιοψία υπεζωκότος έδειξε επιθηλιοειδές κοκκίωμα με γιγαντοκύτταρα και χωρίς κεντρική νέκρωση.

Η εφαρμογή αντιφυματικής αγωγής με ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη και εθαμπουτόλη είχε ως αποτέλεσμα, μετά ένα μήνα θεραπείας, υποχώρηση της πλευριτικής συλλογής (Εικ. 2) και πλήρη κλινική



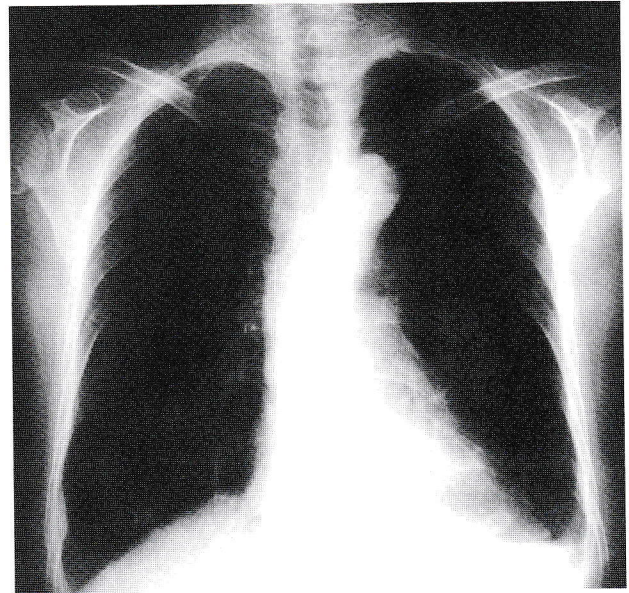
Εικόνα 1. Οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακος: αμφοτερόπλευρη πλευριτική συλλογή.

αποκατάσταση της ασθενούς. Η αντιφυματική αγωγή συνεχίστηκε για έξι μήνες (2HRZE/4HR) χωρίς εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Στη μετέπειτα παρακολούθηση, μετά 6 και 12 μήνες, η ασθενής ήταν ελεύθερη συμπτωμάτων και η ακτινολογική εικόνα αμετάβλητη.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι φυματιώδης πλευρίτιδα οφείλεται σχεδόν πάντα σε ρήξη υπο-υπεζωκοτικών φυματιωδών εστιών που συνήθως δεν είναι ακτινολογικά ορατές και οφείλονται σε πρωτοπαθή μόλυνση (προ 6-12 εβδομάδων) ή σε αναζωπύρωση μιας παλαιάς φυματιώδους εστίας^{1,3}. Η φυματιώδης πλευριτική συλλογή της πρωτομόλυνσης έχει θεωρηθεί ως αντίδραση επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας από ένα μικρό αριθμό βακίλλων που εκλύουν οξεία φλεγμονώδη αντίδραση στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Συνεπώς, η καλλιέργεια του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης από το πλευριτικό υγρό αποβαίνει κατά κανόνα αρνητική^{1,3}. Η διαφορική διάγνωση της φυματιώδους πλευριτικής συλλογής περιλαμβάνει εκείνες που οφείλονται σε καρδιακή ανεπάρκεια, σε καρκίνο του πνεύμονα (πρωτοπαθή ή μεταστατικό), σε ανοσολογικά νοσήματα όπως είναι ο ερυθρεμάτης λίκος και η ρευματοειδής αρθρίτιδα, καθώς και εκείνες που οφείλονται σε βακτηριακές ή ιογενείς λοιμώξεις.

Τα κριτήρια του Light θεωρούνται ως τα περισσότερο έγκυρα για τη διαφορική διάγνωση των διδρωμάτων από τα εξιδρώματα⁴. Στην περίπτωση που περιγράφεται το πλευριτικό υγρό ανταποκρινόταν σε όλα τα κριτήρια του Light για εξίδρωμα.



Εικόνα 2. Οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακος 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας: μικρή παχυπλευρίτιδα στη βάση του αριστερού πνεύμονος.

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ καρκινωματώδους και φυματιώδους συλλογής είναι δυσκολότερη, ειδικά όταν η πλευριτική συλλογή είναι αμφοτερόπλευρη και αιμορραγική^{4,5}.

Εξιδρωματικό πλευριτικό υγρό με λεμφοκυτταρικό τύπο και ADA άνω των 45 u/l θεωρείται φυματιώδους αιτιολογίας και η βιοψία του υπεζωκότα δεν είναι απαραίτητη για επιβεβαίωση της διάγνωσης⁷. Αυτό, ωστόσο, ισχύει σε ασθενείς κάτω των 35 ετών στους οποίους η πιθανότητα για κακοήθεια είναι χαμηλή⁸. Στην περίπτωση που μελετήσαμε η ασθενής ήταν 81 ετών, η πλευριτική συλλογή αμφοτερόπλευρη και αιμορραγική και άρα η πιθανότητα κακοήθειας ήταν πολύ υψηλή.

Η παρουσία κοκκίωματος στον τοιχωματικό υπεζωκότα είναι διαγνωστική φυματιώδους πλευρίτιδας και η ύπαρξη κεντρικής νέκρωσης ή η θετική καλλιέργεια για βακίλλους Koch δεν είναι απαραίτητες.

Οι μυκητιάσεις, η σαρκοείδωση, η τουλαραιμία και τα ρευματικά νοσήματα μπορούν, επίσης, να προκαλέσουν κοκκιωματώδη πλευρίτιδα. Ωστόσο, η πλευριτική συλλογή φυματιώδους αιτιολογίας παρατηρείται σε αναλογία άνω του 95% του συνόλου των ασθενών με κοκκιωματώδη πλευρίτιδα.

Από ό,τι γνωρίζουμε ανάλογη περίπτωση δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία.

Summary

Bilateral haemorrhagic pleurisy in a 81 years old woman

A. PAPAMICHALOPOULOS, E. MAVROU, E. KOSTADIMA, M. GEORGIADOU, M. DIMITRIOU,
V. KECHAGIA, G. TRAKOPOULOS

A case of bilateral haemorrhagic pleurisy due to tuberculosis in an 81 years old woman is described. Diagnosis was obtained by means of pleural biopsy and the patient responded fully to antituberculosis treatment. To the best of our knowledge this is the first case described in the literature.

Key Words: Haemorrhagic pleurisy, tuberculosis.

PNEUMON 1998, 11 (3): 175-177

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Light RW. Tuberculous pleural effusion. In Light RW, ed. Pleural Diseases. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995.
2. Rossman MD, Mayock. Pulmonary Tuberculosis. In Schlossberg, ed. Tuberculosis. New York, Springer Verlag, 1994.
3. Ronald B, George, Robert L, Penn and Cary T, Knasewitz. Mycobacterial, Fungal, Actinomycotic, and Nocardial Infections of the pleura. Clinics in Chest Medicine. Vol. 6, No 1, 63-75 March 1985.
4. Kinasewitz GT. Transudative effusions. Eur Respir J 1997, 10:476-481.
5. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. Eur Respir J 1997, 10:476-481.
6. Light RW. Approach to the patient. In Light ed. Pleural Diseases. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995.
7. Ferrer J. Pleural tuberculosis. Eur Respir J 1997, 10:942-947.
8. Valdes L, Alvarez D, San Jose E, et al. Value of adenosine diaminase in the diagnosis of tuberculosis pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. Thorax 1995, 50:600-603.

Η εργασία παρελήφθη στις 26.11.98 και εγκρίθηκε στις 4.2.99

Χαρακτηριστικά του άσθματος στους ηλικιωμένους

CHARACTERISTICS OF ASTHMA IN THE ELDERLY
WEINER P., MAGADLE R., WAILMAN J., WEINER
W., RABNER M., ZAMIR D.
Eur. Respir. J, 1998, 564–568.

Το άσθμα, νόσος κυρίως της νεαρής ηλικίας, είναι αρκετά συχνό σε άτομα ηλικιωμένα, στα οποία μάλιστα πολλές φορές υποδιαγιγνώσκεται και υποθεραπεύεται.

Υπάρχουν λίγες μελέτες στη βιβλιογραφία που αναφέρονται σε ηλικιωμένα άτομα, πιθανόν όμως η δυσκολία διάγνωσης να οφείλεται στο ότι οι ηλικιωμένοι ενοχλούνται και παραπονούνται λιγότερο από τη δύσπνοια.

Στην παρούσα ερευνητική εργασία οι συγγραφείς προσπαθούν να περιγράψουν τα χαρακτηριστικά του άσθματος σε άτομα ηλικιωμένα άνω των 65 και να τα συγκρίνουν με αυτά ασθματικών ασθενών νεαρής ηλικίας.

Μελέτησαν 3 ομάδες ασθματικών βάσει των κριτηρίων της Αμερικανικής Εταιρείας Θώρακος. Η ομάδα Α με ασθματικούς νεώτερους των 65 ετών, η ομάδα Β με ασθενείς άνω των 65, αλλά έναρξη της νόσου πριν τα 65 και μακροχρόνιο ιστορικό και η ομάδα Γ με ασθματικούς που ενεφάνισαν τη νόσο μετά τα 65.

Οι ασθενείς με σταθεροποιημένη νόσο συμπλήρωναν για 2 εβδομάδες ημερήσια κάρτα καταγραφής χρήσης β_2 διεγέρτη άμεσης δράσης και σοβαρότητας συμπτωμάτων ώστε να εκτιμηθεί ο ημερήσιος δείκτης (score) άσθματος και ο δείκτης του βήχα. Επίσης γίνονταν επανειλημμένες μετρήσεις του εκπνεόμενου όγκου σ' ένα δευτερόλεπτο (FEV_1) και της ζωτικής χωρητικότητας (VC). Η ηλικία των ασθενών της (Β) και (Γ) ομάδας δεν διέφερε στατιστικά.

Ασθενείς > 65 ετών και χρόνια ιστορικό άσθματος είχαν σημαντικά μικρότερη μέση τιμή FEV_1 απ' αυτούς με έναρξη της νόσου μετά τα 65.

Η μέση τιμή του δείκτη συμπτωμάτων ήταν σημαντικά υψηλότερη για τους ασθματικούς, μικρότερη για

τους >65 με μακρό ιστορικό νόσου και σημαντικά μικρότερη για τους ηλικιωμένους με έναρξη της νόσου μετά τα 65.

Για ίδια τιμή FEV_1 τα υποκειμενικά ενοχλήματα ήταν σημαντικά εντονώτερα σε νεαρούς ασθενείς, λιγότερο έντονα σε ηλικιωμένους με χρόνια ιστορικό και σχεδόν μηδαμινά σε εκείνους που ενεφάνισαν τη νόσο μετά τα 65.

ΣΧΟΛΙΟ

Η μελέτη έδειξε ότι ηλικιωμένοι ασθματικοί με χρόνια ιστορικό έχουν μεγαλύτερη απόφραξη από συνομιληκούς με πρόσφατη έναρξη της νόσου, ίσως διότι η μακρά διαδρομή της νόσου οδηγεί σε προοδευτική επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Φαίνεται ότι τα εισπνεόμενα κορτικοειδή επιβραδύνουν την προοδευτική επιδείνωση, ιδιαίτερα αν χορηγούνται σε πρώιμα στάδια.

Άλλο συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι οι ηλικιωμένοι ασθματικοί παραπονούνται λιγότερο για τα συμπτώματα της νόσου και μάλιστα όσο περισσότερο χρόνο πάσχουν τόσο λιγότερο παραπονούνται. Φαίνεται λοιπόν ότι οι άνω των 65 ενοχλούνται και παραπονούνται λιγότερο από δύσπνοια ίδιου βαθμού από τους νεαρούς ασθενείς. Ίσως αυτό οφείλεται στο ότι οι υποδοχείς διάτασης έχουν μειωμένη δραστηριότητα και είναι αριθμητικά λιγότεροι, όπως και ότι η ευαισθησία των χημειούποδοχέων είναι μειωμένη στην υποξία.

Ο βαθμός προσαρμογής και η πιθανότητα μειωμένης ανησυχίας και ενόχλησης από το βρογχόσπασμο στους ηλικιωμένους μπορεί να οδηγήσουν σε μη αναγνώριση της νόσου ή και σε υποθεραπεία του ασθενούς. Επίσης ίσως είναι αιτία ηξημένης θνησιμότητας λόγω αργοπορημένης αναζήτησης ιατρικής βοήθειας σε ένα παροξυσμό.

Η θνητότητα του άσθματος είναι ηξημένη στους ηλικιωμένους και δυστυχώς συνεχίζει να αυξάνεται. Οι παροξυσμοί της νόσου μπορεί να είναι επικίνδυνοι για τη ζωή των ηλικιωμένων και να έχουν χειρότερη πρόγνωση από νεαρά άτομα.

Συμπερασματικά ηλικιωμένοι ασθενείς με μακρό ιστορικό της νόσου έχουν σοβαρότερου βαθμού απόφραξη από ασθενείς με πρόσφατη έναρξη. Επίσης παραπονούνται λιγότερο για τα συμπτώματα.

Οι ηλικιωμένοι ασθματικοί έχουν ανάγκη ειδικών

δοκιμασιών αναπνευστικής λειτουργίας, για να τεθεί η διάγνωση, και καλύτερης εκπαίδευσης. Η θεραπεία θα πρέπει να ελέγχεται συστηματικά διότι το άσθμα είναι από τις λίγες νόσους των οποίων η θνητότητα

και θνησιμότητα στους ενήλικες μπορεί να μειωθεί.

Γ. Παυλάκου

Πνευμονολόγος, Αναπλ. Διευθύντρια Ν.Ν.Θ.Α.

Ο μικροβιακός πληθυσμός του βρογχικού δένδρου κατά τη βαρεία παρόξυνση της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) που απαιτεί Μηχανικό Αερισμό

BRONCHIAL MICROBIAL PATTERNS IN SEVERE EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES (COPD) REQUIRING MECHANICAL VENTILATION

SOLER N., TORRES A., EWIC S., GONZALES J., CELIS R., EL-EBIART M., HERNANDEZ C., RODRIGUEZ-ROISIN R.

Am J Respir Crit Care Med 1998, 157:1498–1505

Οι Soler και συνεργάτες πραγματοποίησαν την ανωτέρω μελέτη με στόχο να προσδιορίσουν τον ακριβή μικροβιακό πληθυσμό του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού των ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) κατά τη βαρεία παρόξυνση που απαιτεί μηχανικό αερισμό.

Για το σκοπό αυτό μελετήθηκαν 50 ασθενείς με ΧΑΠ (σύμφωνα με τα κριτήρια της ATS) που προσήλθαν με βαρεία παρόξυνση και αναπνευστική ανεπάρκεια και χρειάστηκαν εισαγωγή στη ΜΕΘ για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Στους ασθενείς αυτούς ελήφθη για καλλιέργεια υλικό με την προστατευμένη βούρτσα μέσω του εύκαμπτου βρογχοσκοπίου εντός των πρώτων 4 ωρών από την εισαγωγή τους. Συγχρόνως, ελήφθησαν και καλλιεργήθηκαν φαρυγγικό επίχρισμα, τραχειοβρογχικές εκκρίσεις και βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα. Ο έλεγχος αυτός, όπου ήτο εφικτό, επανελήφθη 72 ώρες αργότερα. Έγιναν επίσης ορολογικές εξετάσεις για την αναζήτηση στοιχείων οξείας μικροβιακής ή ιογενούς λοίμωξης οι οποίες επανελήφθησαν μετά 4 εβδομάδες.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς που είχαν νοσηλευτεί σε νοσοκομείο τους τρεις προηγούμενες μήνες, αυτοί που είχαν λάβει αντιμικροβιακή αγωγή τις προηγούμενες 4 εβδομάδες, ασθενείς με διηθήματα

στην ακτινογραφία θώρακος, ανοσοκατασταλμένοι, καρκινοπαθείς και ασθενείς με διαταραχές πήξης. Δεν αποκλείστηκαν οι ασθενείς που είχαν πάρει αντιβίωση τις τελευταίες 24 ώρες για το οξύ επεισόδιο.

Με σκοπό τη διαφοροδιάγνωση της ενεργού λοίμωξης από τον αποικισμό, οι συγγραφείς θεώρησαν παθολογικές τις εξής συγκεντρώσεις: Για τις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις, ανάπτυξη μικροβίων σε συγκέντρωση $\geq 10^5$, για το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ανάπτυξη $\geq 10^3$ και για το υλικό της προστατευμένης βούρτσας, ανάπτυξη μικροβίων $\geq 10^2$.

Τα κύρια ευρήματα της μελέτης είχαν ως εξής: 1) Ενώ οι καλλιέργειες από την προστατευμένη βούρτσα ήταν θετικές για δυνητικά παθογόνα μικρόβια στο 46% των ασθενών, λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα όλων των εξετάσεων μαζί (προστατευμένη βούρτσα, τραχειοβρογχικές εκκρίσεις, βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, ορολογικός έλεγχος), οι 36 από τους 50, ήτοι το 72% των ασθενών, είχαν δυνητικά παθογόνα μικρόβια σε σημαντική ποσότητα τουλάχιστον σε ένα εκ των ανωτέρω δειγμάτων. 2) Ο συνολικός αριθμός των παθογόνων μικροβίων που καλλιεργήθηκαν ήταν 34. Από αυτά το 56% αφορούσε μικρόβια της κοινότητας. 3) Τα Gram(-) βακτηρίδια (συμπεριλαμβανομένων και της ψευδομονάδας/στενοτροφομονάδας) αποτελούσαν το 44% των ανευρεθέντων δυνητικά παθογόνων μικροβίων. 4) Περισσότερα του ενός παθογόνα μικρόβια καλλιεργήθηκαν στο 12% των ασθενών. 5) Στο 34% των ασθενών υπήρξε αύξηση του τίτλου αντισωμάτων ενδεικτικής οξείας λοίμωξης από χλαμύδια και ιούς. 6) Στους 19 ασθενείς που ανευρέθησαν παθογόνοι μικροοργανισμοί, 72 ώρες μετά τη χορήγηση εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής, ο επανέλεγχος έδειξε ότι όλα τα μικρόβια της κοινότητας είχαν εκριζωθεί, ενώ η πλειοψηφία των ψευδομονάδων παρέμενε αφού δεν είχε χορηγηθεί η κατάλληλη αγωγή και 7) κλινικά στοιχεία προγνωστικά της παρουσίας ή όχι μικροβίων της κοινότητας ή Gram (-) βακτηριδίων δεν ανευρέθησαν.

ΣΧΟΛΙΟ

Η πορεία των ασθενών με ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από συχνές παροξύνσεις με δύσπνοια, επιδείνωση του βήχα και αλλαγή της ποσότητας και της ποιότητας των εκκρίσεων. Μερικές φορές η παρόξυνση οδηγεί σε βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια που απαιτεί μη-

χανική υποστήριξη της αναπνοής.

Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού θεωρείται ότι αποτελούν τη συχνότερη αιτία των παροξύνσεων. Η γνώση των συχνότερων παθογόνων μικροοργανισμών που προκαλούν λοιμώξεις σε αυτούς τους ασθενείς, είναι σημαντική, αφού η έγκαιρη και κατάλληλη εμπειρική αγωγή μπορεί να προλάβει την περαιτέρω επιδείνωση του αρρώστου και την ανάγκη για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής με όλες τις γνωστές επιπλοκές της.

Η προσπάθεια ανίχνευσης των παθογόνων μικροοργανισμών από την εξέταση των πτυέλων έχει δύο περιορισμούς. Πρώτον, πολύ συχνά το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα των χρόνιων αποφρακτικών αρρώστων έχει αποικισθεί με παθογόνους μικροοργανισμούς και δεν είναι εύκολο να αποφανθεί κανείς εάν πρόκειται για αποικισμό ή ενεργό λοίμωξη (στο 39% ασθενών με ΧΑΠ υπό σταθερή κατάσταση καλλιεργήθηκαν παθογόνοι μικροοργανισμοί από το υλικό της προστατευμένης βούρτσας Cabello et al Eur Respir J 1997, 10:5, 1137-44). Δεύτερον, αν και το μικρόπλασμα της πνευμονίας, οι ιοί και τα χλαμύδια έχουν ενοχοποιηθεί ως υπεύθυνα για κάποιο ποσοστό των παροξύνσεων, ο ακριβής ρόλος τους δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως.

Η σημαντικότητα της μελέτης που παρουσιάζεται απορρέει από τις εξής ιδιαιτερότητες: Πρώτον, είναι μια από τις ελάχιστες μελέτες που αφορούν βαρεία παρόξυνση που απαιτεί μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Δεύτερον, ενώ οι πληροφορίες για την ύπαρξη δυνητικά παθογόνων μικροβίων σε ασθενείς με ΧΑΠ σε σταθερή κατάσταση ή κατά τη διάρκεια ήπιας παρόξυνσης προέρχονται από καλλιέργειες μεμονωμένων υλικών (ή πτυέλων, ή υλικού από προστατευμένη βούρτσα) στην παρούσα μελέτη γίνεται πλήρης έλεγχος με σύγχρονη λήψη δειγμάτων από προστατευμένη βούρτσα, από βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και από τραχειοβρογχικές εκκρίσεις. Τρίτον και εξ ίσου σημαντικό, ο έλεγχος στην παρούσα μελέτη ολοκληρώνεται με τις ορολογικές εξετάσεις. Έτσι, ενώ ο έλεγχος με την προστατευμένη βούρτσα αποκάλυψε παθογόνα μικρόβια στο 46% των ασθενών, το σύνολο των εξετάσεων απεκάλυψε παθογόνα μικρόβια στο 72% των ασθενών. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι με την εξέταση ενός υλικού μόνον, πιθανόν υποεκτιμάται ο ρόλος των μικροβίων στην παρόξυνση. Σημαντικό εύρημα επίσης αποτελεί η αύξηση του τίτλου αντισωμάτων, ενδεικτικό οξείας λοίμωξης από χλαμύδια και ιούς στο 34% των ασθενών, ποσοστό που είναι σαφώς μεγαλύτερο από αυτό που αναφέρεται σε προηγούμενες μελέτες. Το παραπάνω εύρημα πιθανόν υποδηλώνει ένα μεγαλύτερο ρόλο των μικροοργανισμών αυτών στη βαρεία παρόξυνση. Τέταρτον, είναι η μόνη μελέτη στην οποία ο έλεγχος επανελήφθη μετά 72 ώρες και έδειξε ότι όλα τα μικρόβια της κοινότητας είχαν εκριζωθεί μετά την εμπειρική αγωγή, ενώ οι περισσότερες από τις ψευδομο-

νάδες συνέχιζαν να υφίστανται αφού δεν είχε χορηγηθεί η κατάλληλη αγωγή. Και τέλος, δεν ανευρέθησαν κλινικά στοιχεία, στοιχεία από το ιστορικό και τη βαρύτητα της απόφραξης, προγνωστικά λοιμώξης από Gram (-) βακτηρίδια και ψευδομονάδα.

Αν και αρκετά καλά σχεδιασμένη, η ανωτέρω μελέτη, λόγω της βαρύτητας και της ιδιομορφίας των αρρώστων υπάρχουν κάποιες αδυναμίες που θέτουν περιορισμούς στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Ο αριθμός των περιστατικών δεν είναι αρκετά μεγάλος, ώστε η πιθανότητα για σφάλμα τύπου 2 είναι αυξημένη (γεγονός που επισημαίνουν και οι ίδιοι οι συγγραφείς).

Επίσης, αφού οι 21 από τους 50 ασθενείς είχαν λάβει εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή 24 ώρες πριν τη λήψη των δειγμάτων, πιθανόν ο αριθμός των μικροβίων που καλλιεργήθηκαν να ήταν μικρότερος του πραγματικού. Λόγω της βαρύτητας της κατάστασης των ασθενών, πλήρης έλεγχος και επανέλεγχος δεν έγινε σε όλους τους ασθενείς (βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ελήφθη σε 41 από τους 50 ασθενείς, ενώ επανελήφθη η προστατευμένη βούρτσα σε 33 από τους 50 και το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα σε 14 από τους 50), θέτοντας έτσι περιορισμό στη στατιστική σημαντικότητα των ληφθεισών πληροφοριών.

Θα πρέπει να επισημάνουμε ότι στο 28% των ασθενών δεν ανευρέθησαν παθογόνοι μικροοργανισμοί, γεγονός που υποδηλώνει ότι η επίταση της δύσπνοιας, η πυώδης απόχρεμψη και η βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια, δεν είναι αποκλειστικά συνέπειες λοίμωξης του αναπνευστικού.

Η μελέτη των Fagon και συν. (Am Rev Resp Dis 1990, 142:1004-8) ήταν μια θαυμάσια αρχή στη διερεύνηση του ρόλου της λοίμωξης στην παρόξυνση της ΧΑΠ. Η παρούσα μελέτη έρχεται να προσεγγίσει το πρόβλημα πιο ολοκληρωμένα. Εν τούτοις, πολλά ερωτηματικά παραμένουν όσον αφορά στον ακριβή ρόλο των μικροβίων, της λοίμωξης και των αντιβιοτικών στην παρόξυνση και την πρόγνωση της ΧΑΠ. Υπάρχουν επιστήμονες που υποστηρίζουν ότι άλλοι, εκτός των αντιβιοτικών, παράγοντες καθορίζουν την εξέλιξη της φλεγμονής στους ασθενείς αυτούς (R. Wilson, Chest 1998, 113:2425-2485).

Ερωτηματικά εγείρονται επίσης στο εάν η βλάβη που προκαλείται από τη φλεγμονώδη απάντηση του ξενιστού στη χρόνια παρουσία των μικροβίων είναι σημαντικότερη από τη βλάβη που προκαλούν τα μικρόβια καθεαυτά (Murphy T.F. et al, Am Rev Resp Dis 1992, 46:1067-83). Οι σύγχρονοι ερευνητές επιστρατεύουν τη μοριακή βιολογία για να εξασφαλίσουν περισσότερες πληροφορίες στο δύσκολο αυτό τομέα (Di Stefano A et al, Am J Resp Crit Care Med 1994, 149:803-10).

Αντωνία Κουτσούκου

Επιμελήτρια Α' ΜΕΘ
Νοσοκομείου "Ευαγγελισμός"

Υποδοχείς κορτικοστεροειδών σε βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα στο άσθμα

CORTICOSTEROID RECEPTORS IN BRONCHIAL EPITHELIAL CELLS IN ASTHMA

VACHIER I., CHIAPPARA G., MAURIZIO VIGNOLA A., GAGLIARDO R., ALTIERI E., TEROUANNE B., VIC P., BOUSQUET J., GODARD F., CHANZE P.

Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:963–970

Η έκφραση των υποδοχέων των γλυκοκορτικοστεροειδών στο άσθμα στο οποίο δεν έχει δοθεί αγωγή και στο κορτικοεξαρτώμενο άσθμα δεν είναι επαρκώς διευκρινισμένο θέμα. Μελετήθηκε το GR mRNA και τα επίπεδα πρωτεϊνών στις βρογχικές βιοψίες από επτά μη θεραπευθέντες ασθματικούς, επτά υγιείς μάρτυρες και επτά ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα. Μελετήθηκαν επίσης σε βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα που ελήφθησαν βρογχοσκοπικά με brushing από 13 ασθματικούς (μη λαμβάνοντας αγωγή), 18 κορτικοεξαρτώμενους, 11 υγιείς και 12 χρόνιους αποφρακτικούς οι GR, οι hsp90 mRNA, καθώς και η ανοσοαντίδραση των GR, τα ICAM-1 και το GM-CSF. Οι GR mRNA και τα επίπεδα πρωτεϊνών ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες των αρρώστων και στις βιοψίες και στα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα. Τα επίπεδα της Hsp90 mRNA ήταν επίσης παρόμοια σε όλες τις ομάδες των αρρώστων. Η έκφραση των ICAM-1 ήταν σημαντικά αυξημένη σε επιθηλιακά κύτταρα μη θεραπευθέντων ασθματικών ενώ δεν εκφράζονταν στους κορτικοεξαρτώμενους ασθματικούς. Το GM-CSF ήταν σημαντικά αυξημένο στα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα όλων των ασθματικών. Συμπερασματικά η έκφραση των υποδοχέων των κορτικοστεροειδών στο άσθμα δεν μεταβάλλεται με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών από το στόμα μακροχρονίως, γεγονός που δεν ισχύει για την έκφραση άλλων μη ειδικών δεικτών φλεγμονής του άσθματος.

ΣΧΟΛΙΟ

Τα γλυκοκορτικοειδή είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στη θεραπεία του άσθματος. Μειώνουν την απόφραξη, τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα και κατά συνέπεια τη συμπτωματολογία. Ο *in vivo* μηχανισμός δράσης τους είναι αντικείμενο προβληματισμού και έρευνας και ενώ οι περισσότεροι άρρωστοι απαντούν στα κορτικοστεροειδή, μερικοί δεν ανταποκρίνονται (κορτικοανθεκτικοί), ενώ άλλοι δεν απαντούν ικανοποιητικά και απαιτούν μακροχρόνια χορήγηση στε-

ροειδών προκειμένου να ελεγχθούν τα συμπτώματά τους (κορτικοεξαρτώμενοι).

Τα γλυκοκορτικοειδή δρουν μέσω της σύνδεσής τους με υποδοχέα που εντοπίζεται στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων στόχων. Μόνο μετά από αυτή τη σύνδεση είναι δυνατή η είσοδος του κορτικοστεροειδούς στον πυρήνα. Οι υποδοχείς των κορτικοστεροειδών GR εκφράζονται σχεδόν σε όλα τα κύτταρα και με μεγάλη συχνότητα στο βρογχικό επιθήλιο και στο ενδοθήλιο των βρογχικών αγγείων. Οι GRs από ανθρώπους και άλλα είδη έχουν κλωνοποιηθεί και συνίστανται από 800 αμινοξέα. Ο μη ενεργοποιημένος υποδοχέας συνδέεται με σύμπλεγμα πρωτεϊνών που περιλαμβάνει δύο υποομάδες heat shock protein (hsp 90). Υπάρχει ένδειξη ότι και άλλες πρωτεΐνες σχετίζονται με αυτό το σύμπλεγμα. Η Hsp90 εμποδίζει τον μη συνδεδεμένο με κορτικοστεροειδές υποδοχέα να μετακινηθεί στον πυρήνα. Όταν το μόριο του στεροειδούς συνδέεται με τον υποδοχέα η Hsp90 αποδεσμεύεται και έτσι το σύμπλεγμα ενεργοποιημένου GR-στεροειδούς μπορεί να μεταφέρεται στον πυρήνα και να συνδέεται με το DNA.

Ο P. Barnes σε ανασκόπηση (Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *am. rev. resp. dis.* 1993, 148:S1–S26) αναφέρει ότι η έκφραση των GRs μπορεί να σχετίζεται με διάφορους παράγοντες. Μείωση υφίσταται μετά από χορήγηση στεροειδών αλλά δεν είναι βέβαιο πόσο σημαντικό είναι αυτό στη χρόνια χορήγησή τους. Μείωση του GR mRNA έχει παρατηρηθεί σε ανθρώπινους πνεύμονες μετά από έκθεση σε στεροειδή *in vitro*, αλλά δεν είναι γνωστό αν αυτό ισχύει μετά από παρατεταμένη θεραπεία. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι μείωση στο μισό της έκφρασης των GR προκαλεί διαταραχές, όπως αύξηση της κορτιζόλης και του σωματικού λίπους. Με την ενεργοποίηση του υποδοχέα από το στεροειδές σχηματίζεται ένα διμερές που συνδέεται με το DNA σε τμήματα που ονομάζονται GRE (glucocorticoid response elements). Η σύνδεση αυτή μεταβάλλει την ταχύτητα μεταγραφής των γονιδίων στόχων προκαλώντας προαγωγή ή αναστολή τους. Ο αριθμός των απαντώντων στα στεροειδή γονιδίων είναι 10–100 ανά κύτταρο.

Η παρουσία και η εντόπιση των GR στους πνεύμονες εξετάστηκε με χρήση υβριδισμού και ανοσοϊστοχημείας σε προηγούμενη μελέτη που αποκάλυψε ότι το GR mRNA ήταν παρόμοιο σε πνεύμονες που ελήφθησαν χειρουργικά από ασθματικούς και φυσιολογικούς. Πάντως αυτή η ενδιαφέρουσα δημοσίευση δεν έδωσε πληροφορίες για την εντόπιση ή τον αριθμό των GR στα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα. Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή δρουν σε αυτό το επίπεδο και η παρούσα μελέτη ασχολείται με υλικό ληφθέν βρογχοσκοπικά.

Προκειμένου να εστιασθεί η προσοχή στα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα μελετήθηκε υλικό που ελήφθη

βρογχοσκοπικά (Brushings και βιοψίες). Ως μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν φυσιολογικοί εθελοντές αφ' ενός και πάσχοντες από χρόνια βρογχίτιδα αφ' ετέρου. Κανείς από τους πάσχοντες από άσθμα δεν είχε ιστορικό καπνίσματος. Η *ex vivo* λειτουργικότητα των GR μελετήθηκε με ανοσοχρώσεις για GM-CSF και ICAM-1, των οποίων η παραγωγή και η έκφραση μειώνεται με τη χρήση κορτικοστεροειδών.

Ο GM-CSF είναι μία πολυδύναμη κυτταροκίνη που ενέχεται στην επιστράτευση, ενεργοποίηση και επιβίωση των κυττάρων της φλεγμονής. Με τα μέχρι τώρα δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο GM-CSF εκφράζεται από τα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα των ατοπικών ασθματικών και μειώνεται η έκφρασή του με τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.

Η λειτουργική συνάφεια των κυττάρων επιτυγχάνεται με τα ICAM-1 (μόρια συγκόλλησης των κυττάρων). Η βαρύτητα του άσθματος έχει συσχετισθεί με το ποσοστό των βρογχικών επιθηλιακών άρων που εκφράζουν ICAM-1.

Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε νέα τεχνολογία και δεν φάνηκε διαφορά στην έκφραση των GR παρά τις κλινικές και βιολογικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες των αρρώστων. Η έκφραση της *hsp90* δεν ήταν διαφορετική στις εξεταζόμενες ομάδες.

Υποδοχείς κορτικοειδών (GR) βρέθηκαν στο βρογχικό επιθήλιο και στα υποβλεννογόνια κύτταρα. Η παρουσία των GR σε όλα τα κύτταρα δείχνει το σημαντικό ομοιοστατικό ρόλο των κορτικοστεροειδών. Η ποσοτική εκτίμηση των πρωτεϊνών στο βρογχικό τοίχωμα δεν έδειξε διαφορά ανάμεσα στις ομάδες των αρρώστων, παρά τις διαφορές τους στην ιστολογική δομή του βρογχικού βλεννογόνου και στο βαθμό της ηωσινοφιλικής φλεγμονής.

Η φλεγμονή των βρόγχων πιθανόν μεταβάλλει την ποσότητα των GR και την εξέλιξή τους (turnover). Αυτό μπορεί να συμβεί στο άσθμα (σοβαρό ή ήπιο) αλλά και στη βρογχίτιδα. Σε προηγούμενη μελέτη της ίδιας ερευνητικής ομάδας φάνηκε ότι σε αρρώστους με άσθμα που απαντούν στα κορτικοστεροειδή οι GR μειώνονται *in vivo* και *ex vivo* υπό κορτικοστεροειδή. Στους κορτικοεξαρτώμενους όμως ασθενείς στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην έκφραση των GR γεγονός που υποδεικνύει ότι η μορια-

κή βάση για τη δράση των κορτικοστεροειδών δεν επηρεάζεται σε αυτή την ομάδα. Στην παρούσα μελέτη η μακροχρόνια θεραπεία με πρεδνιζόνη δεν φάνηκε επίσης να αναστέλλει την ενεργοποίηση των κυττάρων στο βρογχικό βλεννογόνο στους κορτικοεξαρτώμενους ασθενείς. Ένα ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης είναι ότι οι παράγοντες μεταγραφής (transcripts) των GR δεν μεταβάλλονται στις φλεγμονώδεις παθήσεις των αεραγωγών.

Σε ασθματικούς που δεν είναι υπό αγωγή, τα ICAM-1 υπερεκφράζονται στα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα με ειδικό τρόπο που σχετίζεται με τη βαρύτητα του άσθματος. Στα επιθηλιακά κύτταρα τα κορτικοστεροειδή δρουν ανασταλτικά στην έκφραση των ICAM-1. Εγείρεται το ερώτημα της ευαισθησίας στα κορτικοστεροειδή στη ρύθμιση των φλεγμονωδών διαδικασιών. Η απουσία της αναστολής του GM-CSF στους κορτικοεξαρτώμενους ασθματικούς πιθανόν παριστά μια εξήγηση για την ανάγκη μακροχρόνιας αγωγής.

Συμπερασματικά η παρούσα μελέτη δείχνει ότι η μοριακή βάση της δράσης των κορτικοστεροειδών στο βρογχικό τοίχωμα δεν διαφέρει ανάμεσα στο ήπιο, ή σοβαρό άσθμα και τη χρόνια βρογχίτιδα. Η έκφραση των GR και η εντόπισή τους στους αεραγωγούς δεν είναι διαφορετική. Η κυτταρική ειδικότητα των κορτικοστεροειδών πρέπει να καθορισθεί, πιθανά σε σχέση με την αλληλεπίδραση των πρωτεϊνών ανάμεσα στους GR και στον ειδικό για τα κύτταρα παράγοντα μεταγραφής και όχι μόνο με την έννοια της ρύθμισης των υποδοχέων, από την ποσότητα των χορηγούμενων κορτικοστεροειδών. Η ανάλυση της λειτουργικότητας των GR έδειξε ότι η ανταπόκριση ήταν καλή για τα ICAM-1 αλλά όχι για τον GM-CSF.

Υπάρχουν πολλές κυτταροκίνες που είναι υπεύθυνες για το άσθμα και πιθανόν φλεγμονώδεις διαδικασίες, με τη συμμετοχή του GM-CSF, είναι υπεύθυνες για την εμμονή του άσθματος παρά τη μακροχρόνια αγωγή με κορτικοστεροειδή.

Χ. Μπισάκου

Επιμελήτρια 4ης

Πνευμονολογικής Κλινικής ΝΝΘΑ

Αλλεργική Ρινίτιδα;

ούτε μια
μέρα
παραπάνω

S&G Advertising

PN/AD/05/0399

ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ
ΣΤΟΝ ΚΑΤΑΛΟΓΟ
ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΟΥΜΕΝΩΝ
ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

Ανεπιθύλακτα

Pulmicort[®] Nasal Λύνει το πρόβλημα της ρινίτιδας

Pulmicort[®] Nasal Aqua Spray *budesonide / βουδεσονίδη*. Ποιοτική & ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά: Pulmicort[®] Nasal Aqua Spray 50μg/dose. Κάθε ml περιέχει 1 mg budesonide. **Φαρμακοτεχνική μορφή:** Εκνέφωμα ρινικό, σταθερών δόσεων. **Θεραπευτικές ενδείξεις:** Εποχιακή και χρόνια αλλεργική ρινίτιδα. Αγγειοκινητική ρινίτιδα. Δυνητικά δρών στην πρόληψη της επανεμφάνισης των ρινικών πολυπόδων μετά από πολυποδεκτομή. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η δοσολογία του Pulmicort[®] Nasal Aqua Spray εξαστομκεύεται. **Ρινίτις:** Ενήλικοι και παιδιά 6 ετών και άνω: Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 400μg ημερησίως. Η δόση μπορεί να χορηγηθεί άπαξ ημερησίως (το πρωί) ή να καταναμφηθεί σε δύο δόσεις (πρωί και βράδυ) π.χ.: 200μg (4 ψεκασμοί) σε κάθε ρουθούνι το πρωί ή 100μg (2 ψεκασμοί) σε κάθε ρουθούνι το πρωί και το βράδυ. Προειδοποίηση: Να μην χορηγείται περισσότερο από δύο φορές την ημέρα. Μετά την επίτευξη του επιθυμητού κλινικού αποτελέσματος, η δόση συντήρησης θα πρέπει να περιορίζεται στην ελάχιστη δυνατή ποσότητα που είναι απαραίτητη για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. **Θεραπεία και πρόληψη ρινικών πολυπόδων:** Η συνιστώμενη δόση είναι 200μg δύο φορές την ημέρα. **Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία σε οποιαδήποτε από τα συστατικά του προϊόντος. **Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με ρινικές λοιμώξεις, μυκητιασικής ή ιογενούς αιτιολογίας και ιγμορίτιδα βακτηριακή η οποία πρέπει να θεραπεύεται εκ παραλλήλου με τα κατάλληλα αντιβιοτικά. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Ενίοτε, αμέσως μετά την χρήση του προϊόντος, μπορεί να εμφανισθούν τοπικά συμπτώματα, όπως υγμοί, ξηρότητα και πταρμοί. Μπορεί να εμφανισθεί ελαφρά αιμορραγικό έκκριμα. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστούν δερματικές αντιδράσεις (κνίδωση, εξάνθημα, δερματίτιδα κλπ) σχετιζόμενες με την τοπική κορτικοειδοθεραπεία. Η χρήση των κορτικοειδών ενδορρινικά, μπορεί σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις να συνοδεύεται από εξελκώσεις του ρινικού βλεννογόνου και διάτρηση του ρινικού διαφράγματος. Δυνατόν να αναπτυχθεί μυκητίαση και ατροφία του ρινικού βλεννογόνου. **Διάρκεια ζωής:** 24 μήνες. **Αρ. αδ. κυκλ.:** 1802/96. **Συσκευασία:** Φιαλίδια των 10 ml (περίπου 200 δόσεων) με πλαστική συσκευή μηχανικού ψεκασμού και ρινικό ρύγχος. **Λιανική Τιμή:** 4.355 δρχ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΖΕΤΑΙ ΚΑΙ ΣΥΣΚΕΥΑΖΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ASTRA PHARMACEUTICAL PRODUCTION A.B. SWEDEN

ASTRA
Astra Hellas A.E.

Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών, 151 25 Μαρούσι, Αθήνα, Τηλ.: (01) 6847977, Fax: (01) 6859195 Τηλ. Παραγγελιών: 6038714-18, Fax: 6038719

NEO

Diskus[®]

Ειδικά σχεδιασμένο
για εύκολη
χρήση



Flixotide Diskus[®]
φλουτιζόνη

Serevent Diskus[®]
Σαλμετερόλη



ΠΡΟΤΟΠΟΡΙΑ *Με* ΕΠΙΛΟΓΗ

GlaxoWellcome

ΑΝΑΓΙΝΕΥΣΤΙΚΑ

Glaxo Wellcome α.ε.β.ε.

Λ. Κηφισίας 266, 15232 Αθήνα,
Αδριανουπόλεως 3, 55133 Καλαμαριά, Θεσσαλονίκη,
Ν.Ε.Ο. Πατρών - Αθηνών 51Α, 26541 Πάτρα