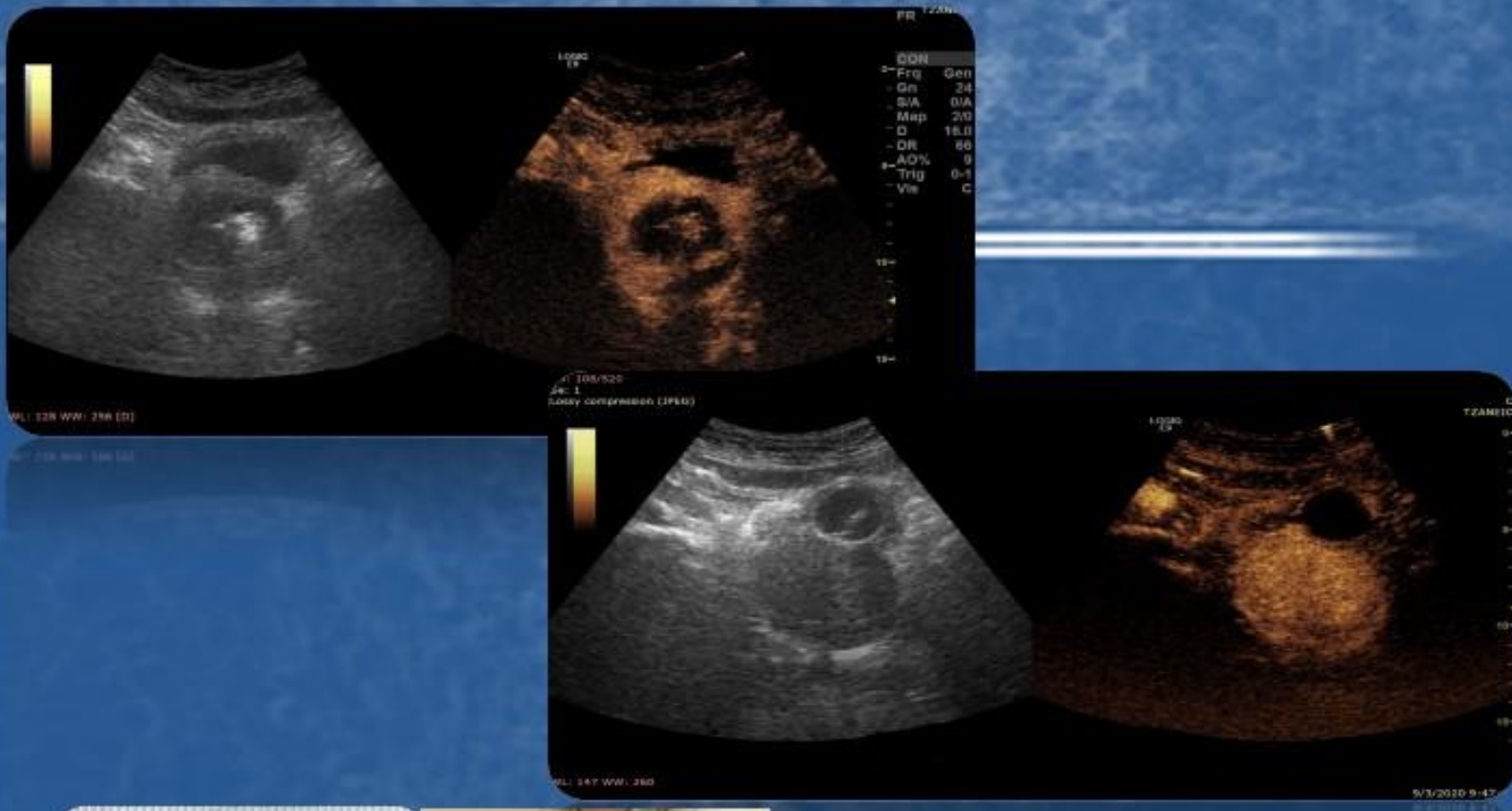


ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

Scientific Chronicles



ΕΚΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΠΕΙΡΑΙΑ «ΤΖΑΝΕΙΟ»
ΠΡΟΕΔΡΟΣ: κ. Αντώνιος Καμπέρος, Συντονιστής Διευθυντής ΩΡΛ Τμήματος, Διευθυντής Χειρουργικού Τομέα

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Αθανάσιος Μαρίνης, Επιμελητής Α', Α' Χειρουργική Κλινική, ΓΝΠ «Τζάνειο»

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αβρααμίδου Αλεξάνδρα, Επιμελήτρια Α', Αναισθησιολογικό Τμήμα, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Αποστολόπουλος Αλέξανδρος, Επιμελητής Β', Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Βρακάς Σπυρίδων, Επιμελητής Β', Γαστρεντερολογικό Τμήμα, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Γράβος Αθανάσιος, Επιμελητής Α', Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Δημάκης Ανδρέας, Επιμελητής Β', Ακτινολογικό Τμήμα, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Κοττορού Δημήτρα, Διευθύντρια, Παιδοψυχιατρική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Κρανιδιώτης Γεώργιος, Επιμελητής Α', Α' Παθολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Μανωλουνδάκη Κασσιανή, Διευθύντρια, Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Μοσχούρης Ιπποκράτης, Διευθυντής, Ακτινολογικό Εργαστήριο, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Μπαλατσούρας Δημήτριος, Διευθυντής, Ωτορινολαρυγγολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Μπαλταγιάννης Νικόλαος, Διευθυντής, Θωρακοχειρουργική Κλινική, ΓΟΝΠ "Μεταξά"
Παπαγιαννακοπούλου Παναγιώτα, Διευθύντρια Φαρμακοποιός, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Παπαδοπούλου Δέσποινα, Υπεύθυνη Εκπαίδευσης ΔΙΕΚ, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Παπαζαφειροπούλου Αθανασία, Επιμελήτρια Α', Α' Παθολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Πατσουράκος Νικόλαος, Επιμελητής Α', Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Πρωτοψάλτης Ιωάννης, Διευθυντής, Γ' Παθολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Ράλλης Δημήτριος, Επιμελητής Α', Νευρολογικό Τμήμα, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Ρεκλείτη Νεκταρία, Επιμελήτρια Μικροβιολογικού Εργαστηρίου, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Σταματίου Κωνσταντίνος, Επιμελητής Α', Ουρολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Τριανταφυλλίδης Γεώργιος, Διευθυντής, Παιδιατρική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Χαλκιά Ευγενία, Επιμελήτρια Β', Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Χελιώτη Ελένη, Επιμελήτρια Α', Νεφρολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Θέμελη-Διγαλάκη Καίτη, Συντονίστρια Διευθύντρια Μικροβιολογικού Εργαστηρίου, Διευθύντρια Ιατρικής Υπηρεσίας
Καμπέρος Αντώνιος, Συντονιστής Διευθυντής ΩΡΛ Τμήματος, Διευθυντής Χειρουργικού Τομέα
Πρεκατές Αθανάσιος, Συντονιστής Διευθυντής ΜΕΘ, Διευθυντής Παθολογικού Τομέα
Σταθερού Κυριακή, Διευθύντρια Αιματολογικού Εργαστηρίου, Διευθύντρια Εργαστηριακού Τομέα
Πισμίου Ευάγγελος, Συντονιστής Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος
Γρίβας Θεόδωρος, Συντονιστής Διευθυντής Ορθοπαιδικού Τμήματος
Σακελλαρίδης Νικόλαος, Συντονιστής Διευθυντής Νευροχειρουργικού Τμήματος
Γερακάρη Στυλιάννα, Συντονίστρια Διευθύντρια Τμήματος Επειγόντων Περιστατικών
Οικονόμου Σταυρούλα, Διευθύντρια Αναισθησιολογικού Τμήματος
Βλαχάκος Νικόλαος, Διευθυντής Α' Χειρουργικού Τμήματος
Φουρνογεράκης Σπυρίδων, Διευθυντής Β' Χειρουργικού Τμήματος
Μπουρίκης Γεώργιος, Διευθυντής Παιδοχειρουργικής Κλινικής
Πατσούρας Κωνσταντίνος, Διευθυντής Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής
Αντωνόπουλος Σταύρος, Διευθυντής Α' Παθολογικού Τμήματος
Χρύσος Γεώργιος, Διευθυντής Β' Παθολογικού Τμήματος & Μονάδας Ειδικών Λοιμώξεων
Σερέτη Αικατερίνη, Διευθύντρια Γ' Παθολογικού Τμήματος
Καμαράτος Αλέξανδρος, Διευθυντής, Διαβητολογικό Κέντρο
Παναγιώτου Ιωάννης, Διευθυντής Παιδιατρικού Τμήματος
Αλέπη Χρυσούλα, Διευθύντρια Αιμοδοσίας
Τσελέντη Αικατερίνη, Διευθύντρια Βιοχημικού Εργαστηρίου
Τερζοπούλου Καλλιόπη, Διευθύντρια Κυτταρολογικού Εργαστηρίου
Ζήζη-Σερμετζόγλου Αδαμαντία, Διευθύντρια Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου
Κατσαντώνης Ιωάννης, Διευθυντής Δερματολογικού Ιατρείου
Κατσουλάκου Σμαράγδα, Διευθύντρια Νευρολογικού Τμήματος
Ξουργιάς Βασίλειος, Διευθυντής Γαστρεντερολογικού Τμήματος
Κοττορού Δημήτρα, Διευθύντρια Παιδοψυχιατρικής Κλινικής, ΓΝΠ "Τζάνειο"
Μηνακάκης Παναγιώτης, Διευθυντής Οφθαλμολογικής Κλινικής
Καλίκης Δημοσθένης, Διευθυντής Ακτινολογικού Τμήματος

ΤΟΜΟΣ 26, ΤΕΥΧΟΣ 2, 2021**ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ****I. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ****1. Σύνδρομα υπεραύξησης, που οφείλονται σε διαταραχές του μονοπατιού PI3K/AKT/mTOR**

Μ. Σπανού¹, Ε. Τσούτσου², Α. Ντινόπουλος³, Μ. Τζέτη⁴, Ι. Traeger-Συνοδινού⁴

¹Παιδίατρος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος Παιδονευρολογίας ΠΓΝ Αττικών, ²Παιδίατρος-Κλινική Γενετίστρια, Επιμελήτρια Β', ΜΜΑ ΓΝΑ Γ. Γεννηματάς, ³Καθηγητής Παιδονευρολογίας, Γ' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ Αττικών, ⁴Καθηγήτρια Γενετικής, Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής ΕΚΠΑ

2. Αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος του εμβολισμού προστατικών αρτηριών με υπερηχογραφικές μεθόδους

Η. Τσέτσου¹, Ι. Μοσχούρης², Ν. Σπανομανωλής¹, Ι. Ισαακίδου¹, Α. Δημάκης¹, Κ. Σταματίου³, Χ. Εμμανουηλίδης¹, Μ. Παπαδάκη¹

¹Ακτινολογικό Εργαστήριο, ²Τμήμα Επεμβατικής Ακτινολογίας και ³Ουρολογική Κλινική, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

3. Ο εγκολεασμός στο πέρασμα των αιώνων - Ιστορική Ανασκόπηση

Αναστασία Δημοπούλου¹, Εμμανουήλ Ιακωμίδης¹, Δήμητρα Δημοπούλου², Κωνσταντίνα Δημοπούλου³, Νικόλαος Ζάβρας¹

¹Πανεπιστημιακή Παιδοχειρουργική Κλινική, ΠΓΝ Νοσοκομείο «Αττικών», Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, ²Β' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική, ΓΝ Παιδών «Π&Α Κυριακού», Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, ³Γαστρεντερολογική Κλινική, ΓΝ Αθηνών «Ιπποκράτειο»

4. Το καρδιοπληγικό διάλυμα Custodiol στην Παιδοκαρδιοχειρουργική

Διονύσιος Μπουζούκης¹, Γεωργία Γραμμένου², Δημοσθένης Γκορτσόπουλος³

¹ΜΕΘ ΓΝ Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης, ΠΜΣ Τεχνικές Εξωσωματικής Κυκλοφορίας-Τεχνολογία Συσκευών Καρδιοχειρουργικής, ²ΜΕΘ ΓΝ Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης, ΠΜΣ Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας Πανεπιστήμιο Μακεδονίας, ³Αναισθησιολογικό Τμήμα, ΓΝ Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης

5. Τεκμηριωμένη Διαχείριση της Τενοντοπάθειας Αχιλλείου Τένοντα: Μια Συστηματική Ανασκόπηση των Φυσικοθεραπευτικών Παρεμβάσεων

Α. Σκουφάς¹, Κ. Δ. Γιαλένιου¹, Α. Καραμπουγιουκίδης², Γ. Κασκαράς³, Κ. Βάσσης⁴

¹Φοιτητής, Τμήμα Φυσικοθεραπείας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λαμία, ²Φυσικοθεραπευτής, MSc, Κέντρο Φυσικοθεραπείας «Φυσιοκίνηση», Κατερίνη, ³Φυσικοθεραπευτής, MSc, Senior Physiotherapist, West London NHS Trust, London, UK, ⁴Φυσικοθεραπευτής, MSc, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Τμήμα Φυσικοθεραπείας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λαμία

6. Θρομβοπενία στην Κύηση

Δ. Μητσάκου, Σ. Κουβελάς, Γ. Κοντόπουλος

Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

7. Έκτοπη τραχηλική κύηση

Ευθυμία Ι. Θανασά¹, Ιωάννης Κ. Θανασάς²

¹Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ²Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων

8. Παράγοντες που επηρεάζουν την φαρμακευτική συμμόρφωση ασθενών με ψυχικές διαταραχές - Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Όλγα Βελέντζα

Νοσηλεύτρια, MSc, PhD©, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

II. ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΑΡΘΡΑ

9. Διερεύνηση της διαχείρισης συγκρούσεων του προσωπικού σε δημόσιο ελληνικό νοσοκομείο

Α. Μπακαλάκη¹, Ι. Αποστολάκης², Μ. Μαλλιάρου³, Π. Σαράφης⁴

¹ΠΜΣ Διοίκηση Μονάδων Υγείας, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα, ²ΠΜΣ Διοίκηση Μονάδων Υγείας, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα / Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο, Αθήνα, ³ΠΜΣ Διοίκηση Μονάδων Υγείας, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα / Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, ⁴Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα / Αναπληρωτής Καθηγητής, Γενικό Τμήμα Λαμίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λαμία

10. Επίδραση της θεραπείας με ανάλογα GLP-1 στους δείκτες λιπώδους διήθησης του ήπατος και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: προοπτική μελέτη ενός έτους

Α. Παπαζαφειροπούλου, Γ. Αθανασάκης, Σ. Παπαντωνίου, Κ. Αναγνωστοπούλου, Ε. Καγκελάρη, Μ. Γεωργόπουλος, Ε. Παντζοπούλου, Γ. Χριστοφυλλίδης, Σ. Αντωνόπουλος

Α' Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

III. ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ

11. Laser acupuncture and electroacupuncture induced height increase: a case report

Georgios Papadopoulos¹, Evangelia Samara², Petros Tzimas¹

¹Department of Anaesthesiology and Postoperative Intensive Care, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Ioannina, Greece, ²Department of Anaesthesiology, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece

12. Εγκυμοσύνη και σύνδρομο Wolff-Parkinson-White: περιγραφή περίπτωσης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Ιωάννης Κ. Θανασάς, Νικολέτα Κουταλιά, Ευάγγελος Μυργιώτης

Μαιευτική & Γυναικολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων

13. Πλάγια παρεκτοπισμένος άπω ουρητήρας με φυσιολογική έκφυση: περιγραφή περίπτωσης

Γεώργιος Σιμάτος, Κωνσταντίνος Σταματίου

Ουρολογική Κλινική, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Σύνδρομα υπεραύξησης, που οφείλονται σε διαταραχές του μονοπατιού PI3K/AKT/mTOR

Μ. Σπανού¹, Ε. Τσούτσου², Α. Ντινόπουλος³, Μ. Τζέτη⁴, Ι. Traeger-Συνοδινού⁴

¹Παιδίατρος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος Παιδονευρολογίας ΠΓΝ Αττικών, ²Παιδίατρος-Κλινική Γενετιστριά, Επιμελήτρια Β', ΜΜΑ ΓΝΑ Γ. Γεννηματάς, ³Καθηγήτριας Παιδονευρολογίας, Γ' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ Αττικών, ⁴Καθηγήτρια Γενετικής, Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής ΕΚΠΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα σύνδρομα υπεραύξησης, που οφείλονται σε διαταραχές στο μονοπάτι PI3K/AKT/mTOR, είναι μια νέα κατηγορία περιγραφείσων νόσων, οι οποίες παρουσιάζουν ενδιαφέρον ως προς τη φαινοτυπική τους ετερογένεια, την παθοφυσιολογία και τη θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων οι οποίες είναι κυρίως σωματικές, (μωσαϊκισμός) και σπανιότερα γαμετικές, βρίσκονται, δηλαδή, σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού και ενδέχεται να έχουν κληρονομηθεί. Το μονοπάτι PI3K/AKT/mTOR είναι βασικό στην ομοιόσταση του κυττάρου, καθώς διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και την κυτταρική επιβίωση. Μεταλλάξεις στα κύρια γονίδια που το αποτελούν, *PIK3CA*, *PTEN*, *AKT1* και *mTOR*, προκαλούν κλινικά σύνδρομα με περιγεγραμμένους φαινοτύπους, όπως τα σύνδρομα PROS (*PIK3CA* σχετιζόμενα σύνδρομα υπεραύξησης), τα σύνδρομα PHTS (*PTEN* σχετιζόμενα με αμαρτώματα και νεοπλασίες σύνδρομα), με κυριότερο το σύνδρομο Cowden, το σύνδρομο του Πρωτέα και το σύνδρομο Smith-Kingsmore. Μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια του μονοπατιού όπως *PIK3R2*, *AKT3* και *CCND2* προκαλούν σύνδρομα μεγαλεγκεφαλίας με αλληλοεπικαλυπτόμενους φαινοτύπους. Κλινικά κριτήρια έχουν θεσπιστεί, ώστε να διευκολύνεται η διάγνωση των συνδρόμων και η κατάταξή τους. Βασικό στοιχείο των νοσημάτων αυτών είναι η παρουσία υπερτροφίας συγκεκριμένων σημείων του σώματος, που μπορεί να αφορούν οστά, μύες, αγγεία, λιπώδη ιστό ή/και συνδυασμό αυτών. Στις περιπτώσεις μωσαϊκισμού, η έκταση της βλάβης είναι ανάλογη με την περιοχή που έχει προσβληθεί και φέρει τη μετάλλαξη. Η ενεργοποίηση του μονοπατιού PI3K/AKT/mTOR έχει ως συνέπεια την αυξημένη επίπτωση νεοπλασιών. Η σοβαρότητα ορισμένων φαινοτύπων ώθησε στη θεραπευτική χρήση ειδικών αναστολέων του μονοπατιού, με καλά αποτελέσματα σε μεγάλο αριθμό ασθενών. Ασθενείς με σύνδρομα υπεραύξησης οφειλόμενα σε μεταλλάξεις του μονοπατιού PI3K/AKT/mTOR παρουσιάζουν ιδιαίτερη κλινική εικόνα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι υποσχόμενη, με τη χρήση εκλεκτικών αναστολέων που δρουν στο μονοπάτι.

Λέξεις ευρετηρίου: PI3K/AKT/mTOR μονοπάτι, Σύνδρομα υπεραύξησης, PROS

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μονοπάτι PI3K/AKT/mTOR

Η ομοιόσταση του κυττάρου είναι ένας πολύπλοκος μηχανισμός στον οποίο συμμετέχει τεράστιος αριθμός μορίων, τα οποία αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους στέλνοντας ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια μηνύματα, διαμέσου μεμβρανικών, αλλά και υποδοχέων του κυτταροπλάσματος. Ένα σημαντικό μονοπάτι του μηχανισμού της ομοιόστασης είναι το PI3K/AKT/mTOR, με τα μόρια που το αποτελούν να έχουν ρυθμιστική δράση σε βασικές κυτταρικές λειτουργίες, όπως η επιβίωση του κυττάρου, η απόπτωση, η αγγειογένεση, η πρωτεϊνοσύνθεση και ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός. Οι RTK (υποδοχείς τυροσινικής κινάσης) είναι υποδοχείς των κυτταρικών μεμβρανών και παίζουν ρόλο ρυθμιστών των σημαντικών κυτταρικών διαδικασιών που αναφέρθηκαν, με την επεξεργασία των ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων σημάτων [1].

Η ρύθμιση του μονοπατιού PI3K/AKT/mTOR ελέγχεται από την έκφραση των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την κωδικοποίηση των πρωτεϊνών που το αποτελούν. Στην παρακάτω εικόνα βλέπουμε το εκτεταμένο μονοπάτι PI3K/AKT/mTOR και τα επιμέρους μονοπάτια σηματοδότησης, καθώς και τους κλινικούς φαινοτύπους που προκαλούνται στην περίπτωση διαταραχής των πρωτεϊνών που συμμετέχουν.

Οι φωσφατιδυλοσιτολ-3 κινάσες (phosphatidylinositol-3 kinases, PI3Ks) είναι οικογένεια λιπιδικών κινάσων που φωσφορυλιώνουν την 3-υδροξυομάδα της

φωσφατιδυλο-ινοσιτόλης (PIP). Το σύμπλεγμα PI3K αποτελείται από 2 υποομάδες, που κωδικοποιούνται από 2 διαφορετικά γονίδια, το *PIK3CA* κωδικοποιεί την p110α υποομάδα και το *PIK3R2* τη p85 ρυθμιστική υποομάδα. Η PI3K ενεργοποιεί την AKT κινάση σερίνης/θρεονίνης. Η ενεργοποίηση συμβαίνει διαμέσου της μετατροπής της διφωσφονικής φωσφατιδυλινουσιτόλης-4,5 (PIP2) σε τριφωσφονική (PIP3), η οποία οδηγεί στη φωσφορυλίωση της PKD1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1). Με τη σειρά της η PKD1 ενεργοποιεί την AKT, διαμέσου φωσφορυλίωσης. Οι κινάσες AKT (AKT1,2,3) παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αύξησης, ιδίως στον εγκέφαλο και τη νευροανάπτυξη. Η AKT ενεργοποιεί με τη σειρά της την πρωτεΐνη mTOR (Mammalian Target of Rapamycin), η οποία είναι πρωτεΐνη «κλειδί» στο μονοπάτι. Είναι μια κινάση σερίνης/θρεονίνης και περιλαμβάνει το σύμπλεγμα mTOR1 (mTORC1) και mTOR2 (mTORC2) που έχουν ρόλο την διατήρηση της κυτταρικής αύξησης και του πολλαπλασιασμού. Το mTORC1 είναι υπεύθυνο για όλες σχεδόν τις βασικές λειτουργίες του κυττάρου, όπως τη βιογένεση ριβοσωμάτων και λυσοσωμάτων, τη σύνθεση λιπιδίων και νουκλεοτιδίων, τη mRNA μετάφραση και την αυτοφαγία. Το mTORC2 έχει πιο ειδικό ρόλο στο μεταβολισμό λιπών και γλυκόζης [2].

Η πλήρης ενεργοποίηση του AKT συμπλέγματος, εξαρτάται και από τη φωσφορυλίωσή του από το σύμπλεγμα mTORC2 προάγοντας πολλαπλά μονοπάτια κυτταρικού πολλαπλασιασμού, συμπεριλαμβανομένου της αναστολής του συμπλέγματος

TSC1/2, διαμέσου του mTORC1 μονοπατιού [3]. Η PTEN πρωτεΐνη (Phosphatase and Tensin Homolog) αποφωσφορυλιώνει την PIP3 σε PIP2 ρυθμίζοντας αρνητικά το μονοπάτι mTORC2. Η αποφωσφορυλίωση προκαλεί αναστολή του AKT με αποτέλεσμα να είναι αρνητικός ρυθμιστής του PI3K.

Διαταραχές στη δομή των πρωτεϊνών/μορίων που συμμετέχουν στο πολύπλοκο αυτό μονοπάτι οδηγούν σε αποδιοργάνωση και απορρύθμιση της ισορροπίας της λειτουργίας του κυττάρου με αποτέλεσμα καταστάσεις υπερβολικής αύξησης και πολλαπλασιασμού διαμέσου υπερβολικής και ανεξέλεγκτης σηματοδότησης. Ανάλογα με τη γονιδιακή βλάβη και τους ιστούς που προσβάλλονται έχουμε την ανάλογη κλινική εμφάνιση. Οι αλλαγές αυτές οφείλονται σε μεταλλάξεις στα κυριότερα γονίδια του μονοπατιού, που είναι τα γονίδια *PTEN*, *PIK3CA*, *AKT*, *PIK3R2* και *mTOR*. Παρακάτω θα περιγράψουμε ξεχωριστά τα κυριότερα γονίδια που συμμετέχουν στο μονοπάτι και που ευθύνονται για την εμφάνιση συνδρόμων υπεραύξησης.

PTEN γονίδιο

Το γονίδιο *PTEN* είναι υπεύθυνο για το κλινικό φαινότυπο ομάδας νοσημάτων που ονομάζονται PTEN. Σχετιζόμενα με Αμαρτώματα και Νεοπλασίες Σύνδρομο (PHTS-PTEN Hamartoma Tumour Syndrome). Οι καταστάσεις που οφείλονται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο *PTEN* αφορούν το σύνδρομο Cowden, το σύνδρομο Bannayan-Riley-Ruvalcaba, το οποίο έχει ενσωματωθεί πρόσφατα στο σύνδρομο Cowden, το PTEN

σχετιζόμενο σύνδρομο Πρωτέα και το «Πρωτέα-like» σύνδρομο. Υπάρχει, επίσης, η οντότητα Lhermitte-Duclos, που απαντάται στους ενήλικες με εμφάνιση δυσπλαστικού γαγγλιοκυττώματος παρεγκεφαλίδας, ενώ έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ημιμεγαλεγκεφαλίας με ανεύρεση παθογόνου PTEN μετάλλαξης στη βιοψία εγκεφάλου. Μεταλλάξεις στο γονίδιο PTEN έχουν, επίσης, ανιχνευθεί σε ασθενείς με αυτισμό και μακροκεφαλία, αναγνωρίζοντάς την ως ξεχωριστή νόσο. Τέλος, έχουν ανιχνευθεί σε συμπαγείς όγκους του προστάτη αλλά και σε μηνιγγιώματα και γλοιώματα εγκεφάλου.

Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου Cowden είναι ευρείες [4] και αφορούν την ανάπτυξη καλοηθών και κακοήθων όγκων, κυρίως σε μαστούς, θυρεοειδή και ενδομήτριο. Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, για να γίνει λειτουργική διάγνωση σε έναν ασθενή θα πρέπει να τηρούνται ένας συνδυασμός μείζονων και ελάσσονων κριτηρίων.

Το σύνδρομο Cowden περιγράφηκε πρώτη φορά το 1967 και αρκετά χρόνια μετά, το 1997 ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις στο γονίδιο *PTEN* σε 4 οικογένειες με χαρακτηριστικά του συνδρόμου [5]. Τον ίδιο χρόνο μεταλλάξεις στο γονίδιο PTEN βρέθηκαν σε 19 ακόμη ασθενείς με κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Cowden [6] και τα επόμενα χρόνια σε ασθενείς που παρουσίαζαν μακροκεφαλία και διαταραχή αυτιστικού φάσματος [7,8].

Η νόσος Bannayan-Riley-Ruvalcaba έχει ενσωματωθεί στο σύνδρομο Cowden, καθώς

Αναθεωρημένα PTEN Σχετιζόμενα με Αμαρτώματα και Νεοπλασίες Σύνδρομο (PHTS) διαγνωστικά κριτήρια	
Λειτουργική διάγνωση σε ένα άτομο (ένα από τα ακόλουθα):	
1. Τρία ή περισσότερα μείζονα κριτήρια, αλλά το ένα πρέπει να περιλαμβάνει μακροκεφαλία, Lhermitte-Duclos νόσο ή γαστρεντερικά αμαρτώματα Ή 2. Δύο μείζονα και τρία ελάσσονα κριτήρια	
Λειτουργική διάγνωση σε μια οικογένεια, στην οποία ένα άτομο πληρεί τα αναθεωρημένα κλινικά κριτήρια ή έχει PTEN μετάλλαξη:	
1. Οποιαδήποτε δύο μείζονα κριτήρια με ή χωρίς ελάσσονα κριτήρια, Ή 2. Ένα μείζον και δύο ελάσσονα κριτήρια, Ή 3. Τρία ελάσσονα κριτήρια	
ΜΕΙΖΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ	
• Καρκίνος μαστού • Καρκίνος ενδομητρίου (επιθηλιακός) • Καρκίνος θυρεοειδούς (θηλωματώδης) • Γαστρεντερικά αμαρτώματα (συμπεριλαμβανομένου των γαγγλιονευρινωμάτων, αλλά αποκλείοντας υπερπλαστικούς πολύποδες) (≥3) • Lhermitte-Duclos νόσος, ενήλικη • Μακροκεφαλία (≥97^η ΕΘ) • Υπερχρωματικές κηλίδες του πέους • Πολλαπλές βλεννοδερματικές βλάβες (οποιαδήποτε από τα παρακάτω): ○ Πολλαπλά τριχηλιμώματα ≥3, τουλάχιστον ένα αποδεδειγμένο με βιοψία ○ Υπερκεράτωση άκρων (≥3 παλαμιαίες/πτελματιαίες μυρμηκιδώδεις και/ή υπερκερατωτικές βλατίδες) ○ Βλεννοδερματικά νευρώματα ○ Στοματικά θηλώματα (ιδίως της γλώσσας και των ούλων), πολλαπλά (≥3) Ή αποδεδειγμένα με βιοψία, Ή διαγνωσμένα από δερματολόγο.	
ΕΛΑΣΣΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ	
• Διαταραχές αυτιστικού φάσματος • Καρκίνος παχέος εντέρου • Οισοφαγική γλυκογονική ακάνθωση (≥3) • Λιπώματα (≥3) • Νοητική Υστέρηση (Δείκτης Νοημοσύνης ≤75) • Καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων • Λιπώματωση όρχεων • Καρκίνος θυρεοειδούς (θηλώδης ή θηλακιδώδης παραλλαγή του θηλώδους) • Θυρεοειδική δομική βλάβη (αδένωμα, πολυοζώδης βρογχοκήλη) • Αγγειακές δυσπλασίες (συμπεριλαμβάνονται πολλαπλές ενδοκρανιακές φλεβικές αναπτυξιακές ανωμαλίες)	

Πίνακας 1. Αναθεωρημένα PTEN Σχετιζόμενα με Αμαρτώματα και Νεοπλασίες Σύνδρομο (PHTS) διαγνωστικά κριτήρια. (Τροποποιημένο από Pilarski, R. PTEN hamartoma tumor syndrome: A clinical overview. Cancers (Basel). [11], (2019).

δημοσιεύθηκαν άρθρα με οικογένειες, τα άτομα των οποίων παρουσίαζαν φαινότυπους Cowden και Bannayan-Riley-Ruvalcaba

φέροντας την ίδια γαμετική μετάλλαξη στο γονίδιο *PTEN* [9,10].

Η εκδήλωση καρκίνου κατά τη διάρκεια της ζωής είναι αυξημένη στους ασθενείς με μεταλλάξεις *PTEN*, όπως φαίνεται στα ανωτέρω κριτήρια. Ο καρκίνος μαστού φθάνει έως το 85% και ακολουθούν ο καρκίνος νεφρού και θυρεοειδή (34 και 35% αντίστοιχα), και ακολουθεί του ενδομητρίου

(28%), του παχέος εντέρου (9%) και του δέρματος (μελάνωμα 6%).

Κατευθυντήριες οδηγίες για την παρακολούθηση των ασθενών με *PTEN* μεταλλάξεις, για την πρόιμη ανίχνευση των καρκίνων που αναφέρθηκαν [11] έχουν εκδοθεί και ανανεώνονται κάθε χρόνο.

Διαγνωστικά Κριτήρια PROS	
Απαιτούμενα: Παρουσία σωματικής μετάλλαξης <i>PIK3CA</i> * Συγγενής ή εμφάνιση στην πρώιμη παιδική ηλικία Υπεραύξηση σποραδική και μωσαϊκή Χαρακτηριστικά όπως περιγράφονται στο Α ή το Β	
A. Φάσμα (2 ή περισσότερα χαρακτηριστικά)**	B. Μεμονωμένα κριτήρια
1. Υπεραύξηση (λιπώδης, μυϊκή, νεύρων, οστική) 2. Αγγειακές δυσπλασίες (Τριχοειδικές, φλεβικές, αρτηριοφλεβώδεις, λεμφικές) 3. Επιδερμικός σπίλος	1. Μεγάλη μεμονωμένη λεμφική δυσπλασία 2. Μεμονωμένη μακροδακτυλία*** ή μεγάλοι άκρες πόδες/χείρες (διευρυμένα) 3. Κορμική λιπώδης υπεραιύξηση 4. Ημιμεγαλεγκεφαλία (αμφοτερόπλευρη)/δυσπλαστική μεγαλεγκεφαλία/φλοϊκή δυσπλασία 5. Επιδερμικός σπίλος 6. Σμηγματορροϊκή κεράτωση 7. Καλοήθης λειχνοειδής κεράτωση
*Αν δεν ανιχνευθεί μετάλλαξη, πιθανό PROS ** Τυπικά εξελισσόμενα. Μπορεί να εκδηλώνονται ως σκολίωση (κύφωση), Υπεραύξηση άκρου, ΚΝΣ (Εκτοπία παρεγκεφαλιδικών σκελών, Chiari, Μεγαλεγκεφαλία, Μεγάλο μεσολόβιο, τοπική λιπώδης χαμηλή αύξηση με υπεραιύξηση, διεισδυτική λιπωματώση, όγκος Wilms/ωθητικό κυσταδένωμα. ***Άλλοι όροι: Λιπωματώδης μακροδυστροφία, ινολιπωματώδη μακροδακτυλία και γιγαντισμός.	

Πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια PROS. (Τροποποιημένο από Keppler-Noreuil KM et al., 2015. *PIK3CA* - related overgrowth spectrum (PROS): Diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet Part A* 167A:287–295.)

PIK3CA γονίδιο

Μεταλλάξεις στο γονίδιο *PIK3CA* οδηγούν σε ευρύ κλινικό φαινότυπο. Μετά από συνάντηση ειδικών ερευνητών το 2013, καθιερώθηκε ο όρος PROS (*PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum) και τέθηκαν διαγνωστικά κριτήρια (Πίνακας 2) για την

ανίχνευση των καταστάσεων αυτών [12]. Τα κριτήρια αυτά υποδιαιρούνται σε 2 υποκατηγορίες: Κατηγορία Α με ιδιαίτερο φάσμα μωσαϊκισμού που αφορά 2 ή περισσότερα από τα χαρακτηριστικά που παρατίθενται και την Κατηγορία Β με μεμονωμένο και ειδικό για κάποιον ιστό

χαρακτηριστικό. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν μόνο ένα χαρακτηριστικό από την κατηγορία Β, αλλά οι εκδηλώσεις αυτές θα πρέπει να είναι συγγενείς ή να εμφανίζονται στην πρώιμη παιδική ηλικία.

ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ PROS

• **Σύνδρομο CLOVES** (Congenital Lipomatous asymmetric Overgrowth of the trunk with lymphatic, capillary, venous, and combined-type Vascular malformations, Epidermal nevi and Skeletal anomalies / Συγγενής λιπωματώδης ασύμμετρη υπεραύξηση του κορμού με λεμφικές, τριχοειδικές, φλεβικές και μικτού τύπου αγγειακές δυσπλασίες, επιδερμικοί σπίλοι και σκελετικές ανωμαλίες).

Το σύνδρομο CLOVES περιγράφηκε πρώτη φορά το 2007 [13] σε 7 ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει αρχικά τη διάγνωση του συνδρόμου Πρωτέα, χωρίς να πληρούν τα κριτήρια.

Οι ασθενείς με σύνδρομο CLOVES εμφανίζουν αιμαγγειώματα από τη νεογνική ηλικία σε ποσοστό 5-10%, τα οποία μπορεί να είναι οποιασδήποτε μορφής (τριχοειδικά, λεμφικά, φλεβικά, μικτά) και οποιασδήποτε εντόπισης. Η παρουσία αρτηριοφλεβώδους δυσπλασίας είναι μικρότερης πιθανότητας. Οι επιδερμικοί σπίλοι είναι από τα κυριότερα χαρακτηριστικά της νόσου και συνήθως τείνουν να αυξάνονται σε μέγεθος έως την ενήλικη ζωή και μένουν σταθερά στη συνέχεια. Παρουσιάζουν, επιπλέον, πολλαπλές κηλίδες με υπερκεράτωση και θηλωμάτωση που ακολουθούν τις γραμμές

του Blanscko. Η θωρακική λιπωματώδης υπερπλασία είναι επίσης χαρακτηριστική του συνδρόμου. Οι λιπωματώδεις μάζες στο θώρακα γειτνιάζουν ή καλύπτονται από αγγειακές δυσπλασίες. Οι μάζες είναι παρούσες από τη γέννηση, αλλά τείνουν να αυξάνονται σε μέγεθος και να επεκτείνονται στο εσωτερικό, οπίσθιο περιτόναιο, μεσοθωράκιο και ακόμη να παρεκτοπίζουν ιστούς, προκαλώντας παραμορφώσεις. Η συμμετοχή της σπονδυλικής στήλης με τη μορφή αρτηριοφλεβώδους δυσπλασίας ή δισχιδούς ράχης έχει αναφερθεί, καθώς και η περίπτωση πιεστικά φαινόμενα από παρακείμενες αγγειακές δυσπλασίες να προκαλούν πόνο και διαταραχή στην κίνηση. Όλα τα παραπάνω καθιστούν το σύνδρομο CLOVES από τα σοβαρότερα σύνδρομα υπεραύξησης PROS, που προκαλούν σοβαρές επιπλοκές και χρήζουν πολλαπλών παρεμβάσεων και χειρουργικών αποκαταστάσεων κατά τη διάρκεια της ζωής των ατόμων.

• **FAO-HHML** (Fibroadipose Overgrowth - HemiHyperplasia Multiple Lipomatosis / Ινολιπώδης Υπεραύξηση-Ημιυπερπλασία Πολλαπλή Λιπωμάτωση)

Το κύριο χαρακτηριστικό της Ινολιπώδους Υπεραύξησης είναι η τμηματική, εξελικτική υπεραύξηση του υποδόριου, μυϊκού και σπλαχνικού ινολιπώδους ιστού με συμμετοχή και των οστών. Η παρουσία ημιυπερπλασίας πολλαπλής λιπωμάτωσης χαρακτηρίζεται από ασύμμετρη υπεραύξηση με πολλαπλά υποδόρια λιπώματα και ημιυπερτροφία που ενδέχεται να είναι στατική ή εξελικτική.

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς αυτοί συχνά ελάμβαναν τη διάγνωση του συνδρόμου που μοιάζει με Πρωτέα (Proteus-

like), χωρίς να πληρούν τα κριτήρια [14] (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Ασθενείς με φαινότυπο FAO/HHML. Α. Ημιϋπερτροφία αριστερού κάτω άκρου και χαρακτηριστική εμφάνιση δακτύλων «δίκην βεντάλιας». Η ασθενής παρουσιάζει μακροδακτυλία 4ου και 5ου δακτύλου αριστερού ποδός καθώς και νευροδερματικά στίγματα (υπερμελαγχρωματικές και υπομελανωτικές κηλίδες) στο πάσχον άκρο. Β. Ασθενής με υπερτροφία δακτύλων δεξιού άνω άκρου με συνδακτυλία 3-4ου δακτύλου και μακροδακτυλία αριστερών 4-5ου δακτύλων. Η ασθενής παρουσιάζει λιπώματα στον κορμό. (Αρχείο Γ' Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ)

• **FAVA** (Fibroadipose Vascular Anomaly-Ινολιπώδης Αγγειακή Ανωμαλία)

Ο όρος FAVA έχει πρόσφατα αναφερθεί για να περιγράψει μια οντότητα αγγειακών ανωμαλιών που χαρακτηρίζεται από προσβολή των μυών, κυρίως κάτω άκρων (90%), πόνο (100%), περιορισμό της κίνησης (81%) και οίδημα (62%). Αναφέρονται ελάχιστα περιστατικά στον κόσμο (~20). Η χαρακτηριστική βλάβη αφορά σύμπλοκη μεσεγχυματική δυσπλασία (φλεβική δυσπλασία περιβαλλόμενη από εστιακό ή διάχυτο ινολιπώδη ιστό μέσα στο σκελετικό μυ). Πρόσφατες αναφορές επιβεβαιώνουν

μωσαϊκές μεταλλάξεις στο γονίδιο *PIK3CA* σε 8 ασθενείς με φαινότυπο FAVA [15].

• **ILM** (Isolated Lymphatic Malformation-Μεμονωμένες Λεμφικές Δυσπλασίες)

Οι ILM οφείλονται σε διαταραχή της λεμφαγγειογένεσης. Εμφανίζονται από τη γέννηση και εντοπίζονται κυρίως στον αυχένα και την κεφαλή (75%), προκαλώντας παραμορφώσεις και πιεστικά φαινόμενα, ανάλογα με το μέγεθός τους. Διακρίνονται σε μακροκυστικές (διάμετρος >2εκ),



Εικόνα 2. Ασθενείς με Συγγενή Μεμονωμένα Λεμφαγγειώματα – ILM. Α. Ασθενής με ευμεγέθες συγγενές λεμφαγγείωμα θωρακοτραχηλικής χώρας δεξιά. Β. Ασθενής με συγγενές λεμφαγγείωμα οπίσθιας θωρακικής χώρας με μικροκυστικά και μακροκυστικά στοιχεία, σε περίοδο άσηπτης φλεγμονής, όπου παρατηρείται διόγκωση της βλάβης και ερυθρότητα. Γ. Ασθενής με συγγενές λεμφαγγείωμα αριστεράς πλάγιας κοιλίας. Μικτό Λεμφαγγείωμα με υπεροχή των μικροκυστικών στοιχείων σε περίοδο άσηπτης φλεγμονής, με στοιχεία ερυθρότητας και άλγους στην ψηλάφηση. (Αρχείο Γ' Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ).

μικροκυστικές (διάμετρος <2εκ) και μικτές λεμφαγγειακές δυσπλασίες. Τα μακροκυστικά ILM ανταποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία και τις παρεμβάσεις, ενώ ένα ποσοστό 1-16% υποστρέφει αυτόματα. Στην Εικόνα 2 περιγράφονται 3 ασθενείς με ILM διαφορετικής εντόπισης.

• **Muscular HH** (Muscular Hemihyperplasia-Μυϊκή Ημιυπερπλασία)

Πρόκειται για υπερπλασία του μυϊκού ιστού, η οποία συναντάται συχνότερα στα άνω άκρα. Συνδυάζεται με μακροδακτυλία σε κάποιους ασθενείς. Είναι κυρίως ετερόπλευρη, αν και έχει περιγραφεί αμφοτερόπλευρη εντόπιση σε ασθενή από τη Σαουδική Αραβία που παρουσιάζει επιπλέον υποπλασία των δεικτών, όπως αναφέρεται παρακάτω [16].

• **Macroductyly (Μακροδακτυλία)**

Ενδέχεται να παρουσιαστεί ως μεμονωμένο εύρημα, αν και συνήθως συμπεριλαμβάνεται στους πιο σοβαρούς φαινοτύπους του PROS, όπως FAO/HHML και CLOVES, αλλά και σε άλλα σύνδρομα υπεραύξησης, όπως το σύνδρομο του Πρωτέα. Μελέτη σε 24 ασθενείς με μεμονωμένη μακροδακτυλία, ανίχνευσε σωματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *PIK3CA* σε 20 ασθενείς, ενώ οι υπόλοιποι 4, που πληρούσαν τα κριτήρια του συνδρόμου Πρωτέα, έφεραν σωματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *AKT1* [17]. Δεκατέσσερις ασθενείς είχαν 2 δάκτυλα προσβεβλημένα, με τους 10 να συνδυάζουν μακροδακτυλία 2ου και 3ου δακτύλου. Πέντε ασθενείς παρουσίαζαν και συνδακτυλία η οποία εντοπιζόταν αποκλειστικά στο 2ο και 3ο δάκτυλο των κάτω άκρων.

Προτεινόμενα Διαγνωστικά κριτήρια MCAP	
ΜΕΙΖΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ (απαιτούνται 3)	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (%)
Μακροκεφαλία	96
Τριχοειδικό αιμαγγείωμα	97
Υπεραύξηση/Ασυμμετρία	97
Νευροαπεικονιστικές μεταβολές: κοιλιομεγαλία (76%), Κοιλία διαφανούς διαφράγματος (71%), πρόπτωση αμυγδαλών (69%), εγκεφαλική και/ή παρεγκεφαλιδική ασυμμετρία (57%)	82
ΕΛΑΣΣΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ (απαιτούνται 2)	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (%)
Αναπτυξιακή καθυστέρηση	85
Τριχοειδικό Αιμαγγείωμα προσώπου μέσης γραμμής	76
Νεογνική υποτονία	68
Συνδακτυλία ή πολυδακτυλία	63
Προπέτεια μετώπου	59
Διαταραχή συνδετικού ιστού (υπερελαστικότητα αρθρώσεων, δέρματος)	58
Υδροκέφαλος	50

Πίνακας 3. Προτεινόμενα Διαγνωστικά κριτήρια MCAP. (Τροποποιημένο από Martínez-Glez, V. et al. Macrocephaly-capillary malformation: Analysis of 13 patients and review of the diagnostic criteria. Am. J. Med. Genet. Part A 152 A, 3101–3106 (2010).

• **DMEG/HMEG** (Dysplastic Hemimegalencephaly / Hemimegalencephaly-Δυσπλαστική Ημιμεγαλεγκεφαλία / Ημιμεγαλεγκεφαλία)

Η DMEG συνδυάζει μεγαλεγκεφαλία (εγκεφαλική μάζα άνω των 2.5 σταθερών αποκλίσεων) με αμφοτερόπλευρη φλοιϊκή δυσπλασία, ορατή στη νευροαπεικόνιση. Στη HMEG η περίμετρος της κεφαλής δεν είναι αυξημένη συνήθως, καθώς το ένα ημισφαίριο είναι μεγαλύτερο, ενώ το άλλο είναι μικρότερο. Ενδέχεται να υπάρχουν ασυμμετρίες προσώπου. Οι ασθενείς παρουσιάζουν επιληψία, με φαρμακοανθεκτικότητα, ψυχοκινητική καθυστέρηση, κινητικές διαταραχές και γνωστική ανεπάρκεια. Στη νευροαπεικόνιση μπορεί να συνυπάρχει παχυγυρία, πολυμικρογυρία, καθώς και διαταραχές στη μυελίνωση. Ενδέχεται να υπάρχει προσβολή των υποφλοιωδών δομών (γέφυρας και

παρεγκεφαλίδας). Η κοιλιομεγαλία είναι συνηθισμένο εύρημα.

• **MCAP** (Megalencephaly Capillary malformation Polymicrogyria Syndrome-Σύνδρομο Μεγαλεγκεφαλίας τριχοειδικών Αιμαγγειωμάτων Πολυμικρογυρίας)

Περιγράφηκε πρώτη φορά σε 22 ασθενείς το 1997 ως Μακροκεφαλία, Συγγενές τηλεγγειεκτασικό μαρμαροειδές δέρμα (Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita) [18,19]. Επιπρόσθετα κλινικά χαρακτηριστικά ήταν η νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση και η υποτονία, καθώς και η παρουσία αιμαγγειωμάτων στη μέση γραμμή του προσώπου. Άλλα χαρακτηριστικά που προστέθηκαν τα επόμενα χρόνια ήταν ο υδροκέφαλος, οι διαταραχές συνδετικού

ιστού, η μερική/ασύμμετρη υπεραύξηση και η συνδακτυλία/πολυδακτυλία [20]. Οι Wright και συνεργάτες το 2009 μελετώντας φωτογραφίες των 100 περίπου σε αριθμό γνωστών ασθενών έως τότε στη βιβλιογραφία, συμπέραναν ότι δεν προκύπτει ως σταθερό κλινικό εύρημα το μαρμαροειδές δέρμα αλλά το κύριο κοινό δερματικό στοιχείο ήταν τα τριχοειδικά αιμαγγειώματα που ήταν παρόντα σε όλες τις περιπτώσεις. Για το λόγο αυτό προχώρησαν στην αλλαγή του ονόματος, προτείνοντας παράλληλα αναλυτικά διαγνωστικά κριτήρια. Η ονομασία αρχικά ήταν M-CM (Megalencephaly-Capillary Malformation syndrome), όμως προτάθηκε η αλλαγή του σε MCAP η οποία και παρέμεινε [21]. Το 2010 ομάδα από την Ισπανία [22] περιέγραψε 13 νέους ασθενείς και πρότεινε απλοποιημένα διαγνωστικά κριτήρια που αναφέρονται στον Πίνακα 3.

• **FIL** (Facial Infiltrating Lipomatosis-Διεισδυτική Λιπωμάτωση Προσώπου)

Οι πρώτες περιγραφές ασθενών αναφέρονται τη δεκαετία 1980 [23,24]. Χαρακτηρίζεται από ημιπροσωπική υπεραύξηση μαλακών μορίων και οστών, πρόωπη ανάπτυξη οδόντων, μακροδοντία, ημι-μακρογλωσσία και νευρινώματα βλενογόννων. Ιστοπαθολογικά μη εγκυστωμένα, ώριμα λιποκύτταρα διεισδύουν σε παρακείμενους μυϊκούς ιστούς και ιστούς μαλακών μορίων [23]. Χειρουργικές παρεμβάσεις με γναθοχειρουργική και ωτορινολαρυγγολογική συμμετοχή είναι

απαραίτητες όταν υπάρχουν πιεστικά φαινόμενα που απειλούν τον αεραγωγό.

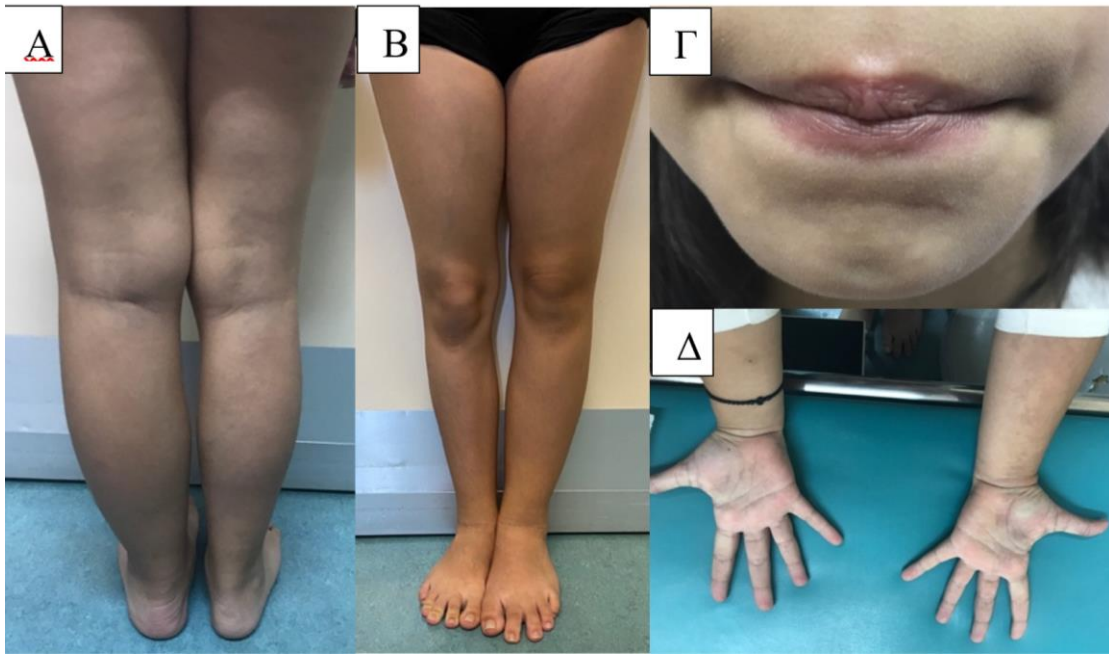
• **CLAPO** (Capillary malformation of the lower lip, Lymphatic malformation predominant on the face and neck, Asymmetry, and Partial/Generalized Overgrowth - Αιμαγγειώματα κάτω χείλους, Λεμφική δυσπλασία κυρίως προσώπου και αυχένα, Ασύμμετρία και Μερική ή Γενικευμένη Υπεραύξηση).

Το σύνδρομο CLAPO αναφέρθηκε το 2008 ως νέο σύνδρομο [25]. Παρουσιάστηκε ομάδα ασθενών (6 άτομα) που έφερε ως κοινά χαρακτηριστικά τα εξής:

1. Χαρακτηριστικό τριχοειδικό αιμαγγείωμα κάτω χείλους.
2. Λεμφική δυσπλασία προσώπου/λαιμού, με συχνή προσβολή της γλώσσας.
3. Ασύμμετρία προσώπου και άκρων και
4. Μερική/γενικευμένη ασύμμετρία.

Τα επόμενα χρόνια περιεγράφηκαν 2 ακόμη ασθενείς [26,27], και το 2018 [28] αναφέρθηκαν συνολικά 13 ασθενείς στους οποίους συμπεριλαμβάνονταν οι 6 προαναφερθέντες από το 2008. Σε όλους τους ασθενείς σταθερό εύρημα είναι το τριχοειδικό αιμαγγείωμα στο κάτω χείλος στη μέση γραμμή. Σε έναν ασθενή η βλάβη ήταν εσωτερικά στο βλεννογόνο. Δώδεκα από 13 ασθενείς (97%) παρουσίαζαν λεμφική δυσπλασία η οποία αφορούσε το πρόσωπο και 8 από 13 ασθενείς παρουσίασαν από τη γέννηση μεικτή δυσπλασία στη γλώσσα (τριχοειδική/λεμφική/φλεβική) η οποία είχε εξελικτικό χαρακτήρα μέχρι την ενηλικίωση.

Στην εικόνα 3 φαίνονται τα χαρακτηριστικά της νόσου σε ασθενή της κλινικής μας.



Εικόνα 3. Ασθενής με σύνδρομο CLAPO. Α,Β. Υπερτροφία αριστερού κάτω άκρου, Γ. Επίπεδο αιμαγγείωμα κάτω χείλους, Δ. Αιμαγγειώματα στην έσω επιφάνεια του αριστερού άνω άκρου. (Αρχείο Γ' Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ)

•EN (Epidermal Nevi-Επιδερμικός Σπίλος)

Ενδέχεται να εμφανιστεί μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με άλλες καταστάσεις PROS. Παράγεται από τα κερατινοκύτταρα και δεν εξαλλάσσεται σε κακοήγη κύτταρα. Είναι εμφανής από τη γέννηση ή αναπτύσσεται νωρίς στην παιδική ηλικία.

•SK, BLK (Seborrheic Keratosis-Σμηγματορροϊκή Κεράτωση, Benign Lichenoid Keratosis-Καλοήθης Λειχηνοειδής Κεράτωση).

Η SK σε αντίθεση με τον EN, δεν παρατηρείται στη γέννηση και εμφανίζεται σπάνια σε νέους ανθρώπους. Ο επιπολασμός

αυξάνεται με την ηλικία και αναγνωρίζεται σε ποσοστό 80-100% σε υγιή άτομα άνω των 50 ετών. Εμφανίζονται ως σαφώς περιγεγραμμένες καφεοειδείς πλάκες με ανώμαλη επιφάνεια, κυρίως στην κεφαλή, τον αυχένα και τον κορμό. Ιστολογικά παρατηρείται ακάνθωση, θηλωμάτωση, ποικίλου βαθμού υπερκεράτωση και υπερμελάγχρωση [29].

Η BLK εμφανίζεται ως ήπια επηρμένη γκριζο-καφέ ή ερυθρο-καφέ κηλίδα ή πλάκα. Παρατηρείται κυρίως σε γυναίκες μετά την 5η δεκαετία ζωής και εντοπίζεται συνηθέστερα στην άνω περιοχή του κορμού και στις εξωτερικές επιφάνειες των άνω άκρων [30].

ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ *PIK3CA* ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟ PROS

Μεταλλάξεις στο γονίδιο *PIK3CA* ανιχνεύθηκαν αρχικά σε συμπαγείς όγκους [31]. Αυξημένη επίπτωση μεταλλάξεων στο γονίδιο *PIK3CA* παρουσιάζουν οι όγκοι του μαστού (>30%), του ενδομητρίου (>30%), της ουροδόχου κύστης (>20%), ο καρκίνος παχέος εντέρου (17%) και το καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου της κεφαλής και του τραχήλου (>15%) [32-34].

Το 2007 αποδείχθηκε η σύνδεση του *PIK3CA* με τις δερματικές βλάβες EN, SK. Πιο συγκεκριμένα, σε 9 από 33 ασθενείς με EN (27%) και σε 10 από 62 ασθενείς με SK (16%) ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις στο *PIK3CA* γονίδιο [29]. Στην περίπτωση της BLK, μεταλλάξεις στο γονίδιο *PIK3CA* ανιχνεύθηκαν σε 10 από 52 ασθενείς (19%) με μεμονωμένη τη συγκεκριμένη δερματική βλάβη [30].

Μελέτες που συνδέουν το γονίδιο *PIK3CA* με σύνδρομα υπεραύξησης δημοσιεύθηκαν το 2012 με την αναφορά 6 ασθενών με κλινικό φαινότυπο συνδρόμου CLOVES, στους οποίους ανιχνεύθηκαν 3 διαφορετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο {c.3140A>G(p.His1047Arg), c.1624G>A(p.Glu542Lys) και c.1258T>C(p.Cys420Arg)}, με ποσοστό μωσαϊκισμού 3-30% σε ιστό που έφερε βλάβη. Τον ίδιο χρόνο συνδέθηκε ο φαινότυπος FAO με το γονίδιο *PIK3CA* αφού ανιχνεύθηκαν σε 10 ασθενείς με τμηματική υπεραύξηση άκρων 2 συγκεκριμένες μεταλλάξεις. Συγκεκριμένα οι 8 είχαν τη μετάλλαξη p.His1047Arg και 2 ασθενείς τη μετάλλαξη p.His1047Leu [35].

Σε 20 ασθενείς με ημιμεγαλεγκεφαλία έγινε εξέταση με έλεγχο γονιδίων του μονοπατιού PI3K/AKT/mTOR σε πάσχοντα ιστό, που ελήφθη κατά τη διάρκεια χειρουργείου επιληψίας (ημισφαιρεκτομής) και ανευρέθηκαν σε 6 ασθενείς (30%) μεταλλάξεις στα γονίδια *PIK3CA*, *AKT3* και *mTOR* [36]. Πιο συγκεκριμένα σε 4 ασθενείς βρέθηκε η ίδια μετάλλαξη c.1633G>A(p.Glu545Lys) στο γονίδιο *PIK3CA*.

Μεταλλάξεις αναγνωρίστηκαν στο *PIK3CA* γονίδιο σε 24 ασθενείς με φαινότυπο MCAP. Οι μεταλλάξεις ήταν μωσαϊκές σε δείγμα ιστού (ποσοστό 1-48%), εκτός από την περίπτωση 2 ασθενών που βρέθηκαν στο αίμα [37]. Δε συσχετίστηκαν μεταλλάξεις “hotspot”, αφού μόνο σε 1 περίπτωση βρέθηκε η “hotspot” μετάλλαξη c.1633G>A (p.Glu545Lys) που συναντάται σε καρκίνο συμπαγών οργάνων. Το 2020 ομάδα από την Κορέα παρουσίασε 12 επιπλέον ασθενείς με MCAP και μωσαϊκές μεταλλάξεις στο γονίδιο *PIK3CA*. Οι 4 από αυτούς παρουσίασαν την αλλαγή c.2740G>A(p.Gly914Arg), η οποία είχε ήδη περιγραφεί σε 4 ασθενείς της προηγούμενης ομάδας [37].

Στην περίπτωση της FIL με την υπόθεση του μωσαϊκισμού, ομάδα από τη Βοστώνη το 2015 [38], έλεγξε δερματικό ιστό σε 6 ασθενείς με πάνελ γονιδίων που ευθύνονται για διαταραχές στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (26 γονίδια). Σε 4 ασθενείς ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις στο *PIK3CA* γονίδιο.

Η ίδια ομάδα μελέτησε 79 ασθενείς με σύνδρομα υπεραύξησης, από τους οποίους 17 είχαν ILM, 21 KT-S, 8 Fibroadipose Vascular Anomaly (FAVA) και 33 CLOVES. Τα

ποσοστά ανεύρεσης παθογόνων μεταλλάξεων στο *PIK3CA* γονίδιο ήταν υψηλά, αντίστοιχα 16/17 (ILM), 19/21 (KTS), 5/8 (FAVA) και 31/33 (CLOVES). Πέντε συγκεκριμένες μεταλλάξεις ήταν υπεύθυνες για το 80% των περιπτώσεων.

Πιο συγκεκριμένα στις περιπτώσεις των ILM βρέθηκαν σε μια μελέτη 81 ασθενών (με 271 δείγματα ιστών) παθογόνες μεταλλάξεις στο γονίδιο *PIK3CA* σε 69 ασθενείς, ποσοστό 79%. [39]. Ανευρέθηκαν 3 μεταλλάξεις σε μεγαλύτερο βαθμό, συγκεκριμένα σε 58/64 ασθενείς (hotspot mutations), p.His1047Arg(c.3140A>G), p.Glu545Lys(c.1633A>G) και p.Glu542Lys(c.1624G>A). Το σημαντικό που τόνισαν οι συγγραφείς είναι να ληφθούν πολλά δείγματα ιστού, δερματικού και λεμφαγγειακού υγρού, καθώς οι ασθενείς με λιγότερα από 2 δείγματα ήταν 94% αρνητικοί στο γενετικό έλεγχο. Η σημασία λήψης λεμφαγγειακού υγρού τονίστηκε, επίσης, από Γερμανούς ειδικούς [40], οι οποίοι μελετώντας ταυτόχρονα ινοβλάστες δέρματος και λεμφικά ενδοθηλιακά κύτταρα (LEC) σε 6 ασθενείς με λεμφικές δυσπλασίες, βρήκαν 4 μεταλλάξεις μόνο στο δείγμα των LEC. Ο συνδυασμός των δύο δειγμάτων θεωρείται το καλύτερο υλικό.

Στη σπανιότερη περίπτωση της μυϊκής ημιυπερπλασίας (Muscular HH) εμφανίζεται ετερόπλευρα, αν και έχει περιγραφεί αμφοτερόπλευρη εντόπιση σε ασθενή από τη Σαουδική Αραβία που παρουσιάζει επιπλέον υποπλασία των δεικτών. Στη χώρα αυτή έχει αναφερθεί ο συνδυασμός αυτός σε 4 ασθενείς ήδη με σωματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *PIK3CA* [16]. Επιπλέον μελέτη από τη

Σουηδία αναγνώρισε τις μεταλλάξεις p.His1047Arg(c.3140A>G) και p.Glu542Lys(c.1624G>A) στο ίδιο γονίδιο σε 2 ασθενείς με μυϊκή υπερπλασία άνω άκρου που οφειλόταν σε έκτοπη μυϊκή ανάπτυξη [41].

Με την περιγραφή των ασθενών με σύνδρομο CLAPO και την υπόθεση του μωσαϊκισμού και της διαταραχής στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό έγινε έλεγχος σε πάσχοντα σωματικό ιστό σε 9 ασθενείς, στους οποίους στους 6 (66%) ανιχνεύθηκε μετάλλαξη στο γονίδιο *PIK3CA* σε ποσοστό 1.26 έως 16% [42].

Γαμετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *PIK3CA* έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς με κλινική εικόνα συνδρόμου Cowden [43]. Συγκεκριμένα από 91 ασθενείς με αρνητικό γενετικό έλεγχο για το γονίδιο *PTEN*, βρέθηκαν 8 άτομα με μεταλλάξεις στο *PIK3CA* γονίδιο (8.8%). Έχει αναγνωρισθεί ως διαφορετική νόσος, με προδιάθεση στα αμαρτώματα, με το όνομα σύνδρομο Cowden 5.

mTOR γονίδιο

Το γονίδιο mTOR ανιχνεύθηκε σε εγκεφαλικό ιστό σε περιπτώσεις ημιμεγαλεγκεφαλίας και φλοιϊκής δυσπλασίας τύπου II σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία που υπεβλήθηκαν σε χειρουργείο επιληψίας [36,44]. Το 2013 περιγράφηκε μια ασθενής με μακροκεφαλία και φαρμακοανθεκτική επιληψία, που παρουσίαζε βαριά νευρολογική εικόνα με υποτονία και διαταραχές σίτισης. Εμφάνιζε, επίσης, ιδιομορφίες με προπέτεια μετώπου, κατιούσες

βλεφαρικές σχισμές και υποπλασία μέσης γραμμής προσώπου. Στην ασθενή, μετά θάνατον (από αναπνευστική ανεπάρκεια σε έδαφος RSV πνευμονίτιδας), ανιχνεύθηκε στο αίμα μετάλλαξη στο γονίδιο *mTOR* [45]. Αναφορές τα επόμενα χρόνια σε ασθενείς με παρόμοια χαρακτηριστικά και μεταλλάξεις στο γονίδιο *mTOR*, οδήγησαν στο σύνδρομο MINDS (Microcephaly Intellectual disability Neurodevelopmental Delay Small thorax syndrome), που στη συνέχεια ονομάστηκε Smith-Kingsmore σύνδρομο [46]. Κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου αυτού είναι η μακροκεφαλία, η προπέτεια μετώπου και το ψηλό μέτωπο, υπερτελορισμός, κατιούσες βλεφαρικές σχισμές, επιληψία και διανοητική υστέρηση. Επίσης, οι ασθενείς παρουσιάζουν στενό θώρακα και σκελετικές ανωμαλίες. Χαρακτηριστικές είναι οι νευροαπεικονιστικές βλάβες που αφορούν πέραν της μεγαλεγκεφαλίας, την υποπλασία μεσολοβίου και μεσεγκεφάλου, την πολυμικρογυρία στην περιοχή του Sylvius και την κοιλιομεγαλία.

Το 2018 αναφέρθηκε η συνύπαρξη αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου σε ασθενή με σύνδρομο Smith-Kingsmore και η πιθανή συσχέτιση του *mTOR* και στους 2 φαινοτύπους [42].

AKT γονίδια

Στην κατηγορία των γονιδίων αυτών συμπεριλαμβάνονται τα γονίδια *AKT1*, *AKT2* και *AKT3*. Το γονίδιο *AKT1* εκφράζεται στους περισσότερους ιστούς, το γονίδιο *AKT2* εκφράζεται περισσότερο στους μύες και στα

κύτταρα του λιπώδους ιστού, ενώ το γονίδιο *AKT3* κυρίως στον εγκέφαλο και τους όρχεις.

AKT1 γονίδιο

Το γονίδιο *AKT1* ευθύνεται για το σύνδρομο του Πρωτέα (Proteus Syndrome), το οποίο χαρακτηρίζεται από ασύμμετρη αύξηση στα σημεία προσβεβλημένων ιστών με αποτέλεσμα την εμφάνιση έντονων δυσμορφιών και παραμορφώσεων. Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου, το 2011 οι Linhurst και συνεργάτες, ανίχνευσαν σε 26 από 29 ασθενείς με κλινική διάγνωση συνδρόμου Πρωτέα την ίδια σωματική μετάλλαξη στο γονίδιο *AKT1*, (c.49G→A, p.Glu17Lys), σε ποσοστό μωσαϊκισμού 1-50%. Πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν τη μετάλλαξη αυτή σε 33 συνολικά άτομα [47]. Δεν έχει βρεθεί άλλη μετάλλαξη στο γονίδιο *AKT1* που να σχετίζεται με το φαινότυπο του συνδρόμου του Πρωτέα.

Τα σημεία του σώματος που προσβάλλονται συνηθέστερα αφορούν τα οστά, το δέρμα, το λιπώδη ιστό καθώς και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Το σύνδρομο αυτό πήρε το όνομά του από τον Έλληνα θεό Πρωτέα, ο οποίος μπορούσε να αλλάζει τη μορφή του με τη θέλησή του. Η επίπτωσή του είναι μικρότερη από 1/1.000.000. Εμφανίζεται κατεξοχήν μετά τη γέννηση, στην ηλικία μεταξύ των 6 και 18 μηνών με ασύμμετρη αύξηση των περιοχών που εμπλέκονται. Για τη διάγνωσή του θα πρέπει να πληρούνται όλα τα γενικά κριτήρια και από τα ειδικά κριτήρια οι εξής 3 περιπτώσεις:

Διαγνωστικά κριτήρια συνδρόμου Πρωτέα		
ΓΕΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ		
• Σποραδική εμφάνιση	• Κατανομή βλαβών μωσαϊκού	• Εξελικτική πορεία
ΕΙΔΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ		
Κατηγορία Α:	Λοβώδεις σπίλοι συνδετικού ιστού (CCTN)	
Κατηγορία Β	- Γραμμικοί επιδερμικοί σπίλοι - Ασύμμετρη, δυσανάλογη υπεραύξηση (≥ 1 από τα ακόλουθα) - Άκρα - Υπερόστωση κρανίου - Υπερόστωση έξω ακουστικού πόρου - Μεγαλοσπονδυλοδυσπλασία - Σπλάχνα (σπλήνας/θύμος) - Ειδικοί όγκοι με εμφάνιση πριν τη 2^η δεκαετία ζωής (ένα από τα ακόλουθα) Αμφοτερόπλευρο κυσταδένωμα ωοθηκών Μονομορφικό αδένωμα παρωτίδας	
Κατηγορία C	- Απορρυθμιζόμενος λιπώδης ιστός (ένα από τα ακόλουθα) - Λιπωματώδης υπεραύξηση - Τοπική λιποατροφία - Αγγειακές δυσπλασίες (ένα από τα ακόλουθα) - Τριχοειδική δυσπλασία - Φλεβική δυσπλασία - Λεμφική δυσπλασία - Πνευμονική κυστική εκφύλιση - Φαινότυπος προσώπου (όλα από τα ακόλουθα) - Δολιχοκεφαλία - Επιμηκυμένο προσωπίο - Κατιούσες βλεφαρικές σχισμές +/-βλεφαρόπτωση - Ευρείς ή ανεστραμμένοι ρώθωνες - Ανοιχτό στόμα σε ηρεμία	

Πίνακας 4. Διαγνωστικά κριτήρια συνδρόμου Πρωτέα. (Τροποποιημένο από Biesecker, L. The challenges of Proteus syndrome: Diagnosis and management. Eur. J. Hum. Genet. 14, 1151–1157 (2006).

- Ένα από την κατηγορία Α, ή
- Δύο από την κατηγορία Β, ή
- Τρία από την κατηγορία C [48]
(Πίνακας 4)

Το χαρακτηριστικό των ασθενών με σύνδρομο Πρωτέα είναι η εξελισσόμενη πορεία των βλαβών, οι οποίες οδηγούν σε παραμορφώσεις και σοβαρές επιπλοκές. Η μακροδακτυλία είναι κοινό σύμπτωμα με παραμορφώσεις των φαλάγγων. Η δερματική βλάβη που είναι το σήμα κατατεθέν της νόσου είναι ο λοβώδης σπίλος του συνδετικού ιστού,

με χαρακτηριστική ελίκωση και πάχυνση του δέρματος, που μοιάζει με τις έλικες του εγκεφάλου (Cerebriform Connective Tissue Nevus-CCTN). Αξίζει να αναφερθεί η περίπτωση του ανθρώπου «ελέφαντα», του Joseph Merrick, ο οποίος γεννήθηκε το 1864 στην Αγγλία και το 1909 είχε λάβει αρχικά τη διάγνωση της Νευροϊνωμάτωσης τύπου 1. Η κλινική του εικόνα χαρακτηριζόταν από μακροκεφαλία, υπερόστωση κρανίου, υπερτροφία μακρών οστών και πελματιαία υπερπλασία, η οποία όπως διαπιστώνεται από καλούπι που ελήφθη από το κάτω άκρο του παρουσίαζε τη χαρακτηριστική μορφή CCTN,

λαμβάνοντας πρόσφατα τη διάγνωση του συνδρόμου του Πρωτέα [49].

Γαμετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *AKT1* έχουν ανιχνευθεί σε 2 ασθενείς με φαινότυπο Cowden, οι οποίοι είχαν αρνητικό έλεγχο *PTEN* και έχει αναγνωρισθεί ως σύνδρομο Cowden 6 [42]. Στις περιπτώσεις αυτές, ανιχνεύθηκαν 2 διαφορετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *AKT1*, c.73C>T,(p.Arg25Cys) και c.1303A>C,(p.Thr435Pro).

AKT2 γονίδιο

Το γονίδιο *AKT2* συνδέεται με μια κατάσταση που προκαλεί υποϊνσουλιναιμική υπογλυκαιμία με ημιυπερτροφία καθώς και με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Στην πρώτη περίπτωση, η ημιυπερτροφία εμφανίζεται αποκλειστικά στην αριστερή πλευρά του σώματος και του προσώπου. Επιπλέον χαρακτηριστικά είναι η γυναικομαστία και η κορμική παχυσαρκία, καθώς και οι σπασμοί που σχετίζονται με υπογλυκαιμικά επεισόδια. Η υπογλυκαιμία εμφανίζεται με χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης και χαμηλά επίπεδα κετονικών σωμάτων στον ορό.

AKT3 γονίδιο

Το γονίδιο *AKT3* ευθύνεται για τη νόσο MPPH2 (Megalencephaly-Polymicrogyria-Polydactyly-Hydrocephalus Syndrome type 2) «Σύνδρομο Μεγαλεγκεφαλίας-πολυμικροgyρίας-πολυδακτυλίας-υδροκεφάλου τύπου 2». Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν χαρακτηριστική μεγαλεγκεφαλία με την περίμετρο κεφαλής

(ΠΚ) γέννησης να κυμαίνεται από φυσιολογική έως +6SD και μέση ΠΚ στη συνέχεια της ζωής να κυμαίνεται από +3SD έως +10SD. Η μεγαλεγκεφαλία συνοδεύεται από βλάβες φαιάς ουσίας με πολυμικροgyρία αλλά και κοιλιομεγαλία που στο 50% των ασθενών συμπεριλαμβάνει υδροκέφαλο. Έχει, επίσης, παρατηρηθεί λεπτή διαμόρφωση του μεσολοβίου. Έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις ημιμεγαλεγκεφαλίας. Η νευρολογική εικόνα των ασθενών συμπληρώνεται από σοβαρή προσωπογλωσσική δυσλειτουργία σε συνδυασμό με επιληψία και γνωστική ανεπάρκεια (ήπια έως σοβαρή νοητική υστέρηση). Η πολυδακτυλία είναι συνηθέστερα μεταξονικής εντόπισης σε άνω και κάτω άκρα.

PIK3R2 γονίδιο

Μεταλλάξεις στο γονίδιο *PIK3R2* προκαλούν τη νόσο MPPH1 (Megalencephaly-Polymicrogyria-Polydactyly-Hydrocephalus Syndrome type 1), «Σύνδρομο Μεγαλεγκεφαλίας-πολυμικροgyρίας-πολυδακτυλίας-υδροκεφάλου τύπου 1». Οι ασθενείς παρουσιάζουν βαριά, διάχυτη υποτονία, μεγαλεγκεφαλία, καθώς και άλλες διαταραχές στη διάπλαση του εγκεφάλου, όπως διαταραχές μεσολοβίου (λεπτό ή παχύ), πολυμικροgyρία, παχυgyρία, διεύρυνση των κοιλιών και ενίοτε παρουσία υδροκεφάλου. Επιπλέον, παρατηρείται βαριά γνωστική ανεπάρκεια, επιληψία και απουσία λόγου. Άλλα χαρακτηριστικά του συνδρόμου αποτελούν οι συγγενείς καρδιοπάθειες, οι διαταραχές στους οφθαλμούς (ωχρότητα

ΓΟΝΙΔΙΟ	ΝΟΣΟΣ	OMIM #	ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ	
			Γαμετικής σειράς	Μωσαϊκι- σμός
PTEN	PHTS Σύνδρομο Cowden 1/Σύνδρομο Bannayan-Riley-Ruvalcaba/Lhermitte-Duclos	158350	✓	
	Σύνδρομο Πρωτέα-like			✓
	Σύνδρομο Μακροκεφαλίας/Αυτισμού	605309	✓	
PIK3CA	PROS Σύνδρομο CLAPO	613089		✓
	Σύνδρομο CLOVES	612918		✓
	FAO-HHML			✓
	ILM			✓
	Muscular HH			✓
	EN	162900		✓
	SK, BLK	182000		
	Macroductyly	155500		✓
	DMEG/HMEG			✓
	MCAP	602501	✓	✓
	FIL			✓
	Σύνδρομο Cowden 5	615108	✓	
AKT1	Σύνδρομο Πρωτέα	176920		✓
	Σύνδρομο Cowden 6	615109	✓	
AKT2	Υποϊνσουλιναιμική υπογλυκαιμία με ημιϋπερτροφία	240900	✓	
AKT3	Σύνδρομο MPPH2	615937	✓	
	Ημι/μεγαλεγκεφαλία			✓
PIK3R2	Σύνδρομο MPPH1	603387	✓	✓
mTOR	Σύνδρομο Smith-Kingsmore	616638	✓	
	Μεγαλεγκεφαλία (Φλοιϊκή δυσπλασία τύπου II)	(607341)		✓
CCND2	Σύνδρομο MPPH3	615938	✓	

Πίνακας 5. Γονίδια που σχετίζονται με την εκδήλωση συνδρόμων υπεραύξησης του μονοπατιού PI3K/AKT/mTOR. (PHTS-PTEN Hamartoma Tumour Syndrome, CLAPO-Capillary malformation of the lower lip, Lymphatic malformation predominant on the face and neck, Asymmetry, and Partial/Generalized Overgrowth, Σύνδρομο CLOVES-Congenital Lipomatous asymmetric Overgrowth of the trunk with lymphatic, capillary, venous, and combined-type Vascular malformations, Epidermal nevi and Skeletal anomalies, FAO-HHML-Fibro adipose Overgrowth-HemiHyperplasia Multiple Lipomatosis, ILM-Isolated Lymphatic Malformation, Muscular HH-Muscular Hemi hyperplasia, EN-Epidermal Nevi, SK-Seborrheic Keratosis, BLK-Benign Lichenoid Keratosis, DMEG/HMEG-Dysplastic Hemimegalencephaly/Hemimegalencephaly, MCAP-Megalencephaly Capillary malformation Polymicrogyria Syndrome, FIL-Facial Infiltrating Lipomatosis, MPPH1,2,3 (Megalencephaly-Polymicrogyria-Polydactyly-Hydrocephalus Syndrome type 1,2,3).)

οπτικών νεύρων, τύφλωση, βλεφαρόπτωση), καθώς και σκελετικές ανωμαλίες (μεταξονική πολυδακτυλία, συγκάμψεις γονάτων και σκολίωση). Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν προπέτεια μετώπου, έντονο φίλτρο και χαμηλή βάση ρινός [50].

CCND2 γονίδιο

Μεταλλάξεις στο γονίδιο *CCND2* βρέθηκαν στο αίμα ασθενών με μεγαλεγκεφαλία και αρνητικό έλεγχο των παραπάνω γονιδίων [21]. Το γονίδιο *CCND2* κωδικοποιεί την κυκλίνη D2. Μεταλλάξεις του γονιδίου προκαλούν παθολογική σταθεροποίηση της κυκλίνης D2, η οποία έχει παρατηρηθεί και σε μεταλλάξεις *PIK3CA* και *AKT3* και θεωρείται βασικό αίτιο της μεγαλεγκεφαλίας.

Ο φαινότυπος της νόσου MPPH3 (Megalencephaly-Polymicrogyria-Polydactyly-Hydrocephalus Syndrome type 3 / «Σύνδρομο Μεγαλεγκεφαλίας-πολυμικρογυρίας-πολυδακτυλίας-υδροκεφάλου τύπου 3») είναι παρόμοιος με τους προαναφερθέντες, με μακροκεφαλία (έως +7.5SD), προέχον μέτωπο, σοβαρή ψυχοκινητική καθυστέρηση, απουσία λόγου,

κοιλιομεγαλία, υδροκέφαλο και πολυδακτυλία μεταξονικού τύπου, η οποία φαίνεται να είναι συχνότερη από τις περιπτώσεις MPPH1 και MPPH2.

Στον Πίνακα 5 κατατάσσονται τα γονίδια που συμμετέχουν στο μονοπάτι PI3K/AKT/mTOR, οι φαινότυποι που προκαλούν και ο τρόπος κληρονόμησής τους.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Το μονοπάτι PI3K/AKT/mTOR αποτελεί πολύπλοκο, αλλά συνάμα ενδιαφέρον σύμπλεγμα σηματοδότησης. Μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες που το αποτελούν, προκαλούν ποικίλους κλινικούς φαινοτύπους, ενώ η κληρονόμηση διαμέσου του μωσαϊκισμού, έχει σαν αποτέλεσμα ευρείς και διαφορετικούς φαινοτύπους. Η πρόιμη υποψία και διάγνωση είναι σημαντική, καθώς μπορούν να αντιμετωπιστούν με αναστολείς του μονοπατιού PI3K/AKT/mTOR.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*. 2010 Jun 25;141(7):1117-34.
2. Sabatini DM. Twenty-five years of mTOR: Uncovering the link from nutrients to growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Nov 7;114(45):11818-11825.
3. Akgumus G, Chang F, Li MM. Overgrowth Syndromes Caused by Somatic Variants in the Phosphatidylinositol 3-Kinase/AKT/Mammalian Target of Rapamycin Pathway. *J Mol Diagn*. 2017 Jul;19(4):487-497.
4. Merks JH, de Vries LS, Zhou XP, Nikkels P, Barth PG, Eng C, et al. PTEN hamartoma tumour syndrome: variability of an entity. *J Med Genet*. 2003 Oct;40(10):e111.
5. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z, et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet*. 1997 May;16(1):64-7.
6. Nelen MR, van Staveren WC, Peeters EA, Hassel MB, Gorlin RJ, Hamm H, et al. Germline mutations in the PTEN/MMAC1 gene in patients with Cowden disease. *Hum Mol Genet*. 1997 Aug;6(8):1383-7.
7. Butler MG, Dasouki MJ, Zhou XP, Talebizadeh Z, Brown M, Takahashi TN, et al. Subset of individuals with autism spectrum disorders and extreme macrocephaly associated with germline PTEN tumour suppressor gene mutations. *J Med Genet*. 2005 Apr;42(4):318-21.
8. Buxbaum JD, Cai G, Chaste P, Nygren G, Goldsmith J, Reichert J, et al. Mutation screening of the PTEN gene in patients with autism spectrum disorders and macrocephaly. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007 Jun 5;144B(4):484-91.
9. Marsh DJ, Kum JB, Lunetta KL, Bennett MJ, Gorlin RJ, Ahmed SF, et al. PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Mol Genet*. 1999 Aug;8(8):1461-72.
10. Zori RT, Marsh DJ, Graham GE, Marliss EB, Eng C. Germline PTEN mutation in a family with Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Am J Med Genet*. 1998 Dec 4;80(4):399-402.
11. Daly MB, Pilarski R, Axilbund JE, Berry M, Buys SS, Crawford B, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Feb;14(2):153-62.
12. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VE, Semple RK, Lindhurst MJ, Sapp JC, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A*. 2015 Feb;167A(2):287-95.
13. Sapp JC, Turner JT, van de Kamp JM, van Dijk FS, Lowry RB, Biesecker LG. Newly delineated syndrome of congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi (CLOVE syndrome) in seven patients. *Am J Med Genet A*. 2007 Dec 15;143A(24):2944-58.

14. Youssefian L, Vahidnezhad H, Baghdadi T, Ghaznavi A, Li Q, Tabrizi M, et al. Fibroadipose hyperplasia versus Proteus syndrome: segmental overgrowth with a mosaic mutation in the PIK3CA gene. *J Invest Dermatol*. 2015 May;135(5):1450-1453.
15. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, Uller W, Rab R, Bovée JV, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr*. 2015 Apr;166(4):1048-54.e1-5.
16. Al-Qattan MM, Hadadi A, Al-Thunayan AM, Eldali AA, AlBalwi MA. Upper limb muscle overgrowth with hypoplasia of the index finger: a new over-growth syndrome caused by the somatic PIK3CA mutation c.3140A>G. *BMC Med Genet*. 2018 Sep 4;19(1):158.
17. Tian W, Huang Y, Sun L, Guo Y, Zhao S, Lin M, et al (Deciphering Disorders Involving Scoliosis, COmorbidities) study group. Phenotypic and genetic spectrum of isolated macrodactyly: somatic mosaicism of PIK3CA and AKT1 oncogenic variants. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Oct 14;15(1):288.
18. Clayton-Smith J, Kerr B, Brunner H, Tranebjaerg L, Magee A, Hennekam RC, et al. Macrocephaly with cutis marmorata, haemangioma and syndactyly--a distinctive overgrowth syndrome. *Clin Dysmorphol*. 1997 Oct;6(4):291-302.
19. Moore CA, Toriello HV, Abuelo DN, Bull MJ, Curry CJ, Hall BD, et al. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: a distinct disorder with developmental delay and connective tissue abnormalities. *Am J Med Genet*. 1997 May 2;70(1):67-73.
20. Giuliano F, David A, Edery P, Sigaudy S, Bonneau D, Cormier-Daire V, et al. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: seven cases including two with unusual cerebral manifestations. *Am J Med Genet A*. 2004 Apr 1;126A(1):99-103.
21. Mirzaa GM, Conway RL, Gripp KW, Lerman-Sagie T, Siegel DH, deVries LS, et al. Megalencephaly-capillary malformation (MCAP) and megalencephaly-polydactyly-polymicrogyria-hydrocephalus (MPPH) syndromes: two closely related disorders of brain overgrowth and abnormal brain and body morphogenesis. *Am J Med Genet A*. 2012 Feb;158A(2):269-91.
22. Martínez-Glez V, Romanelli V, Mori MA, Gracia R, Segovia M, González-Meneses A, et al. Macrocephaly-capillary malformation: Analysis of 13 patients and review of the diagnostic criteria. *Am J Med Genet A*. 2010 Dec;152A(12):3101-6.
23. Slavin SA, Baker DC, McCarthy JG, Mufarrij A. Congenital infiltrating lipomatosis of the face: clinicopathologic evaluation and treatment. *Plast Reconstr Surg*. 1983 Aug;72(2):158-64.
24. De Rosa G, Cozzolino A, Guarino M, Giardino C. Congenital infiltrating lipomatosis of the face: report of cases and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 1987 Oct;45(10):879-83.
25. López-Gutiérrez JC, Lapunzina P. Capillary malformation of the lower lip, lymphatic malformation of the face and neck, asymmetry and partial/generalized overgrowth (CLAPO): report of six cases of a new syndrome/association. *Am J Med Genet A*. 2008 Oct 15;146A(20):2583-8.

26. Krämer D, Cossio ML, Whittle C. CLAPO syndrome: case report. *Int J Dermatol*. 2016 Oct;55(10):1149-50.
27. Flores-Terry MÁ, Zamberk-Majlis P, Cortina-de la Calle MP, García-Arpa M. CLAPO Syndrome. *Actas Dermosifiliogr*. 2018 Mar;109(2):180. English, Spanish.
28. Rodriguez-Laguna L, Ibañez K, Gordo G, Garcia-Minaur S, Santos-Simarro F, Agra N, et al. CLAPO syndrome: identification of somatic activating PIK3CA mutations and delineation of the natural history and phenotype. *Genet Med*. 2018 Aug;20(8):882-889.
29. Hafner C, López-Knowles E, Luis NM, Toll A, Baselga E, Fernández-Casado A, et al. Oncogenic PIK3CA mutations occur in epidermal nevi and seborrheic keratoses with a characteristic mutation pattern. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Aug 14;104(33):13450-4.
30. Groesser L, Herschberger E, Landthaler M, Hafner C. FGFR3, PIK3CA and RAS mutations in benign lichenoid keratosis. *Br J Dermatol*. 2012 Apr;166(4):784-8.
31. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, Silliman N, Ptak J, Szabo S, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science*. 2004 Apr 23;304(5670):554.
32. Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013 Oct 17;502(7471):333-339.
33. Lawrence MS, Stojanov P, Mermel CH, Robinson JT, Garraway LA, Golub TR, et al. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. *Nature*. 2014 Jan 23;505(7484):495-501.
34. Millis SZ, Ikeda S, Reddy S, Gatalica Z, Kurzrock R. Landscape of Phosphatidylinositol-3-Kinase Pathway Alterations Across 19 784 Diverse Solid Tumors. *JAMA Oncol*. 2016 Dec 1;2(12):1565-1573.
35. Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, Johnston JJ, Finn EM, Peters K, et al. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med*. 2011 Aug 18;365(7):611-9.
36. Lee JH, Huynh M, Silhavy JL, Kim S, Dixon-Salazar T, Heiberg A, et al. De novo somatic mutations in components of the PI3K-AKT3-mTOR pathway cause hemimegalencephaly. *Nat Genet*. 2012 Jun 24;44(8):941-5. doi: 10.1038/ng.2329. PMID: 22729223; PMCID: PMC4417942.
37. Mirzaa GM, Rivière JB, Dobyns WB. Megalencephaly syndromes and activating mutations in the PI3K-AKT pathway: MPPH and MCAP. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013 May;163C(2):122-30.
38. Maclellan RA, Luks VL, Vivero MP, Mulliken JB, Zurakowski D, Padwa BL, et al. PIK3CA activating mutations in facial infiltrating lipomatosis. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Jan;133(1):12e-19e. doi: 10.1097/01.prs.0000436822.26709.7c. PMID: 24374682.
39. Zenner K, Cheng CV, Jensen DM, Timms AE, Shivaram G, Bly R, et al. Genotype correlates with clinical severity in PIK3CA-associated lymphatic malformations. *JCI Insight*. 2019 Nov 1;4(21):e129884.
40. Blesinger H, Kaulfuß S, Aung T, Schwoch S, Prantl L, Rößler J, et al. PIK3CA mutations are specifically localized to lymphatic endothelial cells of lymphatic malformations. *PLoS One*. 2018 Jul 9;13(7):e0200343.

41. Frisk S, Taylan F, Blaszczyk I, Nennesmo I, Annerén G, Herm B, et al. Early activating somatic PIK3CA mutations promote ectopic muscle development and upper limb overgrowth. *Clin Genet*. 2019 Aug;96(2):118-125.
42. Rodríguez-García ME, Cotrina-Vinagre FJ, Bellusci M, Martínez de Aragón A, Hernández-Sánchez L, Carnicero-Rodríguez P, et al. A novel de novo MTOR gain-of-function variant in a patient with Smith-Kingsmore syndrome and Antiphospholipid syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2019 Sep;27(9):1369-1378.
43. Orloff MS, He X, Peterson C, Chen F, Chen JL, Mester JL et al. Germline PIK3CA and AKT1 mutations in Cowden and Cowden-like syndromes. *Am J Hum Genet*. 2013 Jan 10;92(1):76-80.
44. Nakashima M, Saitsu H, Takei N, Tohyama J, Kato M, Kitaura H et al. Somatic Mutations in the MTOR gene cause focal cortical dysplasia type IIb. *Ann Neurol*. 2015 Sep;78(3):375-86.
45. Smith, L. D., Saunders, C. J., Dinwiddie, D. L., Atherton, A. M., Miller, N. A., Soden, S. E., et al. Exome Sequencing Reveals De Novo Germline Mutation of the Mammalian Target of Rapamycin (MTOR) in a Patient with Megalencephaly and Intractable Seizures *Journal of Genomes and Exomes* 2013;2 63–72
46. Møller RS, Weckhuysen S, Chipaux M, Marsan E, Taly V, Bebin EM, et al. Germline and somatic mutations in the MTOR gene in focal cortical dysplasia and epilepsy. *Neurol Genet*. 2016 Oct 31;2(6):e118.
47. Biesecker LG, Sapp JC. Proteus Syndrome. 2012 Aug 9 [updated 2019 Jan 10]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
48. Biesecker L. The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*. 2006 Nov;14(11):1151-7.
49. Tibbles JA, Cohen MM Jr. The Proteus syndrome: the Elephant Man diagnosed. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Sep 13;293(6548):683-5.
50. Rivière JB, Mirzaa GM, O'Roak BJ, Beddaoui M, Alcantara D, Conway RL, et al. De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes. *Nat Genet*. 2012 Jun 24;44(8):934-40.

REVIEW

Overgrowth syndromes, caused by disorders of PI3K/AKT/mTOR pathway

M. Spanou¹, E. Tsoutsou², A. Dinopoulos³, M. Tzetis⁴, J. Traeger-Synodinos⁴

¹Pediatrician, Academic Scholar in Pediatric Neurology, 3rd Department of Pediatrics, Attikon University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, ²Pediatrician-Clinical Geneticist, Consultant Pediatrician, Thalassemia Unit, G.Gennimata, ³Professor of Pediatric Neurology, 3rd Department of Pediatrics, Attikon University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, ⁴Professor of Genetics, Choremio Research Laboratory, National and Kapodistrian University of Athens

ABSTRACT

Overgrowth Syndromes, caused by disorders on PI3K/AKT/mTOR pathway, are a newly recognised category, that arouses interest due to their phenotypic heterogeneity, pathophysiology and therapeutic management. Mutations are mainly somatic (mosaicism) and rarely germline, thus present in all cells and might be inherited. PI3K/AKT/mTOR pathway is essential in cell homeostasis, as has a significant role in regulating cell proliferation and survival. Mutations in main genes of the pathway *PIK3CA*, *PTEN*, *AKT1* and *mTOR* cause clinical syndromes with well-defined phenotypes such as PROS (*PIK3CA* related Overgrowth Syndromes), PHTS (*PTEN* Hamartoma Tumour Syndromes), as Cowden syndrome, Proteus syndrome and Smith-Kingsmore syndrome. Mutations in other genes of the pathway as *PIK3R2*, *AKT3* and *CCND2* cause megalencephaly syndromes with overlapping phenotypes. Clinical criteria have been defined, in order to facilitate syndrome diagnosis and classification. Substantial feature of these disorders is the presence of hypertrophy in specific body areas, that might include bone, muscle, vessels, adipose tissue or/and combination of them. In cases of mosaicism, extent of lesion is proportional to the affected area that has the mutation. Activation of the pathway PI3K/AKT/mTOR results in increased incidence of neoplasms. Severity of certain phenotypes has led clinicians to use selective inhibitors of the pathway, with good results in many of them. Patients with overgrowth syndromes due to mutations in PI3K/AKT/mTOR pathway present with distinctive phenotypes. Therapeutic approach is promising, with the use of selective inhibitors of the pathway.

Keywords: PI3K/AKT/mTOR pathway, Overgrowth syndromes, PROS

M. Spanou, E. Tsoutsou, A. Dinopoulos, M. Tzetis, J. Traeger-Synodinos. Overgrowth syndromes, caused by disorders of PI3K/AKT/mTOR pathway. *Scientific Chronicles* 2021; 26(2): 187-209

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος του εμβολισμού προστατικών αρτηριών με υπερηχογραφικές μεθόδους

Η. Τσέτσου¹, Ι. Μοσχούρης², Ν. Σπανομανωλής¹, Ι. Ισακίδου¹, Α. Δημάκης¹, Κ. Σταματίου³, Χ. Εμμανουηλίδης¹, Μ. Παπαδάκη¹

¹Ακτινολογικό Εργαστήριο, ²Τμήμα Επεμβατικής Ακτινολογίας και ³Ουρολογική Κλινική, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη (ΚΥΠ) είναι συχνή νόσος στους άντρες άνω των 50 ετών, με επίπτωση που αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου και παράλληλη επιδείνωση των συμπτωμάτων που προκαλεί. Ο εμβολισμός των προστατικών αρτηριών (prostatic artery embolization, PAE) αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία των συμπτωμάτων της ΚΥΠ, εναλλακτική της διουρηθρικής προστατεκτομής, καθώς είναι μια καλά ανεκτή και ελάχιστα επεμβατική πράξη για τον ασθενή, με σχεδόν μηδαμινές επιπλοκές. Μηχανισμός δράσης της είναι η πρόκληση ισχαιμίας και τελικά μερικής νέκρωσης του οργάνου, με αποτέλεσμα τη συρρίκνωσή του και τη βελτίωση των συμπτωμάτων της ΚΥΠ. Η απεικονιστική μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση του προστάτη πριν και μετά το PAE είναι η Μαγνητική Τομογραφία (Magnetic Resonance, MR). Λόγω της περιορισμένης διαθεσιμότητάς της, του υψηλού κόστους και, σε ορισμένους ασθενείς, της αντένδειξης χορήγησης παραμαγνητικής ουσίας, υπάρχει η ανάγκη χρήσης εναλλακτικής απεικονιστικής μεθόδου. Σχεδόν ισάξια απεικονιστική ακρίβεια προσφέρει το υπερηχογράφημα (Ultrasound, US), είτε διορθικά είτε διακοιλιακά, με το δεύτερο καλύτερα ανεκτό από τον ασθενή. Το απλό υπερηχογράφημα με διαβάθμιση του γκρι (gray-scale US) συμβάλλει στην παρατήρηση των αλλαγών του μεγέθους του αδένα μετά το PAE, και συγκεκριμένα στην ανάδειξη συρρίκνωσής του, η οποία γίνεται αντιληπτή συνήθως ένα μήνα μετά. Μελετά επίσης προεπεμβατικά την ενδοκυστική προβολή του προστάτη, που συσχετίζεται με εντονότερα συμπτώματα της ΚΥΠ, καθώς και υπολογίζει τον υπολειπόμενο όγκο ούρων μετά ούρησης, που είναι σημαντική ουροδυναμική παράμετρος και δείκτης επιτυχίας της επέμβασης. Η προσθήκη ενισχυτή ηχογένειας (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) προσφέρει τη δυνατότητα απεικόνισης και ποσοτικοποίησης των προστατικών εμφράκτων, τα οποία εμφανίζονται αμέσως μετά την επέμβαση και συνήθως εξαφανίζονται μέχρι τον 3-6 μήνα. Η ελαστογραφία, ιδίως η shear-wave elastography (SWE), δυνητικά μπορεί να αποδείξει αλλαγή στη υφή του προστάτη. Επί του παρόντος, η μέθοδος ενέχει τεχνικούς περιορισμούς που περιορίζει τη χρήση της, εντούτοις στο μέλλον θα μπορούσε να αποτελέσει ένα επιπλέον εργαλείο. Αξίζει να σημειωθεί και η χρήση των προαναφερθέντων υπερηχογραφικών μεθόδων διεπεμβατικά, για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με την πορεία του PAE, όπως η εκλεκτική τεχνική PErFecTED.

Λέξεις ευρετηρίου: Καλοήθης υπερπλασία προστάτη, εμβολισμός προστατικών αρτηριών, υπερηχογραφία, ενισχυτής ηχογένειας, ελαστογραφία

Η. Τσέτσου, Ι. Μοσχούρης, Ν. Σπανομανωλής, Ι. Ισαακίδου, Α. Δημάκης, Κ. Σταματίου, Χ. Εμμανουηλίδης, Μ. Παπαδάκη. Αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος του εμβολισμού προστατικών αρτηριών με υπερηχογραφικές μεθόδους. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(2): 210-222

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

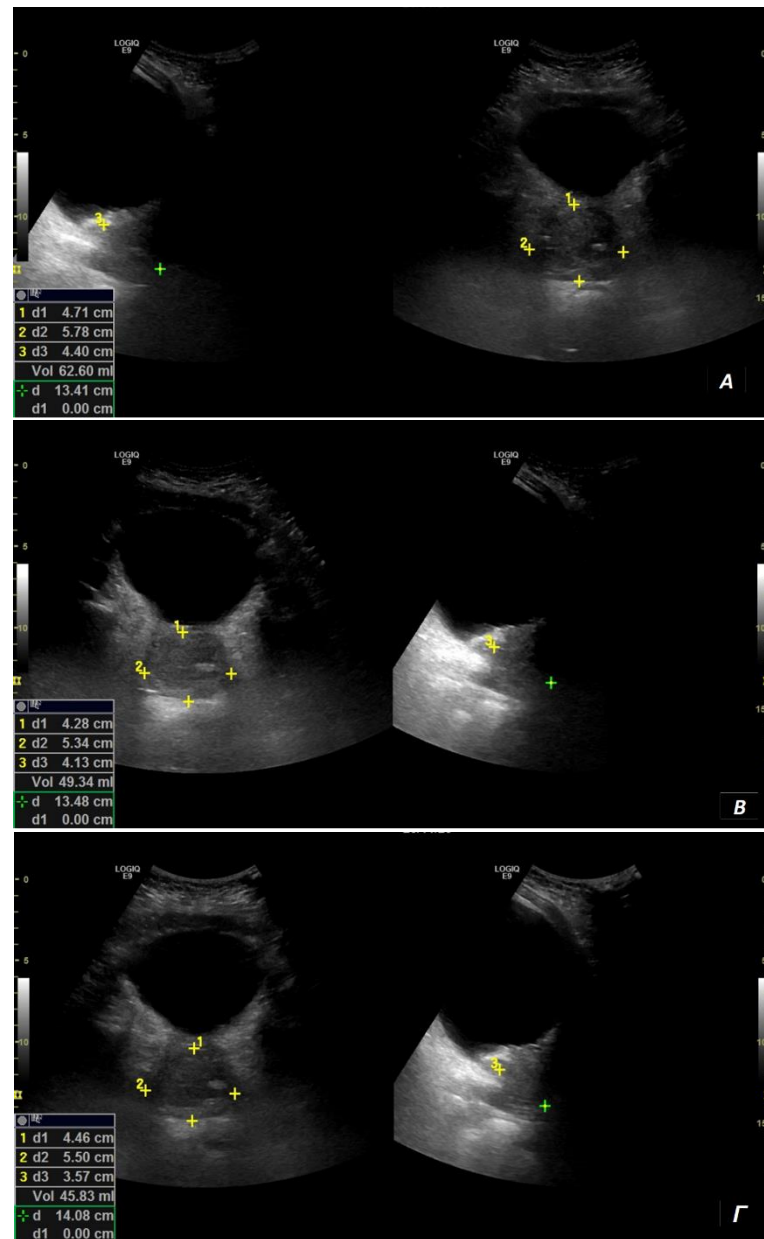
Ο εμβολισμός των προστατικών αρτηριών (prostatic artery embolization, PAE) αποτελεί μία σύγχρονη θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη (ΚΥΠ), με ισχυρό πλεονέκτημα ότι είναι μια ελάχιστα επεμβατική, ενδοαγγειακή θεραπεία, εναλλακτική της διουρηθρικής προστατεκτομής. [1-6] Ο εκλεκτικός καθετηριασμός και εμβολισμός των προστατικών αρτηριών με μικροσφαιρίδια μεγέθους 50-500μm οδηγεί σε ισχαιμία του οργάνου με αποτέλεσμα τη μείωση του μεγέθους του. Η μείωση αυτή δρα ανακουφιστικά στα συμπτώματα της ΚΥΠ. [3, 7] Η επιτυχία του PAE αξιολογείται ποσοτικά με μείωση κατά 25% τουλάχιστον του International Prostate Symptom Score (IPSS). [1] Πέραν της βελτίωσης των συμπτωμάτων, η εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος γίνεται με τη χρήση απεικονιστικών μεθόδων. Με την απεικόνιση είναι δυνατή η παρακολούθηση των αλλαγών του μεγέθους, της μορφολογίας, της υφής και της αιμάτωση του προστάτη με τρόπο μη επεμβατικό, εύκολα αναπαραγώγιμο και αξιόπιστο. [8] Επιπλέον αξιολογείται η διάρκεια του θεραπευτικού αποτελέσματος και εντοπίζονται τυχόν επιπλοκές. Σημαντική είναι η συμβολή των απεικονιστικών μεθόδων στη θεσμοθέτηση προγνωστικών παραγόντων επιτυχίας της μεθόδου, σε συνδυασμό με κλινικά, ουροδυναμικά και βιοχημικά δεδομένα. [9]

Το «gold standard» της απεικόνισης του προστάτη αποτελεί η Μαγνητική Τομογραφία (Magnetic Resonance, MR), λόγω της εξαιρετικά υψηλής διακριτικής ικανότητας σήματος ιστών, και κατά συνέπεια της ακρίβειας στην απεικόνιση των αλλαγών στο μέγεθος και την υφή του οργάνου μετά το PAE. [8, 10, 11]. Ειδικά στις T1 ακολουθίες με χρήση γαδολινίου ελέγχεται σαφώς η έκταση των ισχαιμικών αλλαγών. [10, 11] Η χρήση της MR όμως περιορίζεται από το υψηλό κόστος της και τις πιθανές αντενδείξεις χορήγησης σκιαγραφικού μέσου σε ορισμένους ασθενείς. Επομένως, υπάρχει η ανάγκη εναλλακτικής απεικονιστικής μεθόδου με αντίστοιχη διαγνωστική ακρίβεια. Η υπερηχογραφία (Ultrasonography, US) έχει χρησιμοποιηθεί από τις πρώτες εφαρμογές του PAE λόγω του χαμηλού κόστους και της ευρείας διαθεσιμότητάς της. [12, 13] Με την απλή υπερηχογραφία με κλίμακα του γκρι (gray-scale US) ελέγχεται κυρίως το μέγεθος και το σχήμα του προστάτη, αλλά με ταυτόχρονη χρήση των νεότερων τεχνικών, όπως είναι η ελαστογραφία και η υπερηχογραφία με χρήση ενισχυτή ηχογένειας πολλαπλασιάζεται η διαγνωστική αξία της μεθόδου.

GRAY-SCALE US

Η gray-scale US αξιολογεί την θεραπευτική επιτυχία του ΡΑΕ με την παρατήρηση της αλλαγής του όγκου του προστάτη πριν και μετά την εφαρμογή της. Οι μετρήσεις που λαμβάνονται με διακοιλιακό υπερηχογράφημα (transabdominal US, TA-US), στα χέρια έμπειρου χειριστή, είναι αντίστοιχες με του διορθικού (transrectal US, TR-US), επομένως το TA-US είναι αποδεκτή εναλλακτική του TR-US, ενώ προσφέρει μεγαλύτερη άνεση για τον ασθενή.[14, 15] Η μέτρηση γίνεται στις τρεις διαστάσεις (στεφανιαία, οβελιαία, εγκάρσια) και ο όγκος υπολογίζεται με τον τύπο της έλλειψης (μήκος×ύψος×πλάτος×0,52). Είναι ανακριβής αν ο προστάτης δεν είναι συμμετρικός ή έχει ιδιαίτερα ανώμαλο μέγεθος, καθώς και αν ο χειριστής είναι άπειρος. [16] Η μείωση του μεγέθους γίνεται αντιληπτή ένα μήνα μετά το ΡΑΕ και στο επερχόμενο follow-up στους 3, 6 και 12 μήνες [1, 2] (Εικόνα 1), όπου εκτιμάται σε ποσοστό 31,9%, 32,1% και 37,6% αντίστοιχα.[1] Τα δεδομένα για τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα είναι περιορισμένα, όμως τείνουν να υποστηρίξουν την επιτυχία της μεθόδου. [17, 18]

Πολλές φορές ο διογκωμένος προστάτης προβάλλει εντός της ουροδόχου κύστεως, φαινόμενο που ονομάζεται ενδοκυστική προβολή (intra-vesical prostate protrusion, IPP). Σε αυτή την περίπτωση, για τον υπολογισμό της βαρύτητας της IPP, γίνεται μέτρηση στο οβελιαίο επίπεδο από το σημείο μέγιστης κάθετης απόστασης της κορυφής του αδένος μέχρι την περίμετρο της ουροδόχου κύστεως. Αν η απόσταση αυτή είναι μεγαλύτερη από 10mm, τότε η IPP θεωρείται



Εικόνα 1. Κατά την παρακολούθηση ενός ασθενούς στον 1 μήνα (Α), 3 μήνες (Β) και 6 μήνες (Γ) μετά το ΡΑΕ. Ο όγκος του οργάνου υπολογίζεται 62cm³, 49cm³ και 45cm³, αντίστοιχα. Είναι σαφής η μείωση του μεγέθους του προστάτη.

σημαντικού βαθμού και συσχετίζεται με αυξημένο όγκο προστάτη και με παρεμπόδιση της φυσιολογικής ροής των ούρων από την ουροδόχο κύστη, προκαλώντας αποφρακτικά συμπτώματα στον ασθενή. [19]

Δεν πρέπει να παραληφθεί το ότι η gray-scale US είναι μέθοδος εκλογής για τη μέτρηση του υπολειπόμενου όγκου ούρων (post-void residual volume, PVR) πριν και μετά τη θεραπευτική παρέμβαση. Μείωση του PVR συνηγορεί υπέρ της επιτυχίας του ΡΑΕ. [1]

Για όλους τους προηγούμενους λόγους, καθώς και για την ευρεία διαθεσιμότητα, το χαμηλό κόστος και την ευκολία εφαρμογής, η gray-scale US αποτελεί αξιόπιστη απεικονιστική μέθοδο για την ανάδειξη του μεγέθους του οργάνου πριν και μετά το ΡΑΕ και για την παρακολούθηση των ασθενών. [1, 20]

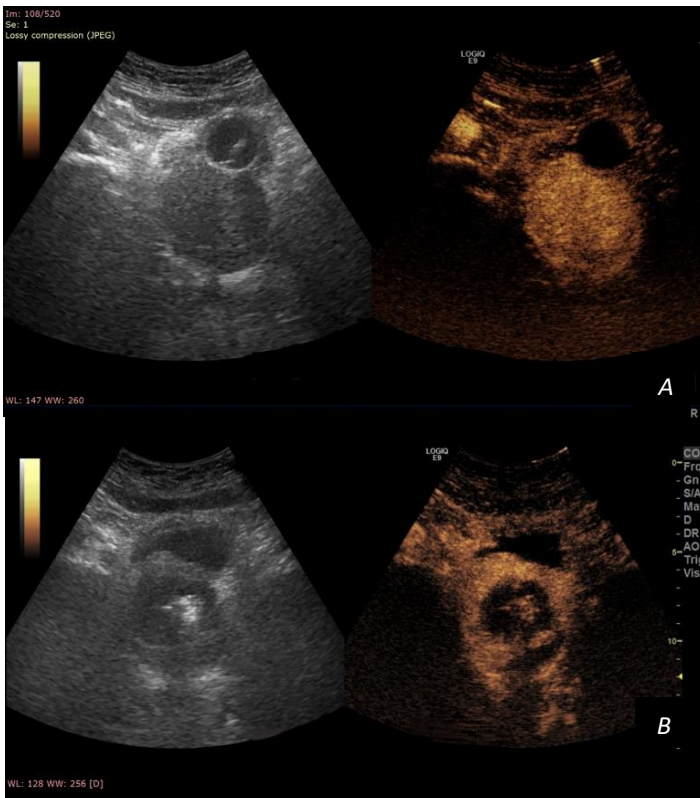
Η ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΕΝΙΣΧΥΤΗ ΗΧΟΓΕΝΕΙΑΣ

Η θεραπευτική δράση του ΡΑΕ είναι μέσω της πρόκλησης μη αναστρέψιμης ισχαιμίας του οργάνου, που θεωρείται ότι οδηγεί σε ελάττωση του μεγέθους του προστάτη, ύφεση των τοπικών πιεστικών φαινομένων, μείωση των τοπικών ανδρογόνων και καταστροφή των α1-αδρενεργικών υποδοχέων. Ο ακριβής μηχανισμός επί του παρόντος δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. [7, 21]

Με τη χρήση της MR με χορήγηση γαδολινίου, αξιολογείται η έκταση των ισχαιμικών εμφράκτων και η ελάττωση του μεγέθους του προστάτη, παράμετροι που σχετίζονται με την τεχνική επιτυχία ή όχι της μεθόδου. [10, 11, 22-24] Η υπερηχογραφία με χρήση ενισχυτή ηχογένειας (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) θα μπορούσε να αποτελέσει μια εναλλακτική απεικονιστική μέθοδο, με τις πρώτες έρευνες να δείχνουν ελπιδοφόρα αποτελέσματα. [13, 25, 26] Το

CEUS είναι ευρέως διαθέσιμο, πιο οικονομικό, χωρίς ουσιαστικές αντενδείξεις, πιο ανεκτό για τον ασθενή και με ευκολία επανάληψης του ελέγχου στο πλαίσιο της μακροχρόνιας παρακολούθησης. Για την απεικόνιση του προστάτη χορηγείται ενδοφλέβιος ενισχυτής ηχογένειας δεύτερης γενιάς (μικροφουσαλίδες εξαφθοριούχου θείου, SonoVue) με έγχυση σε περιφερική φλέβα και έκπλυση με φυσιολογικό ορό μετά την έγχυση. Έπειτα γίνεται συνεχής σάρωση του προστάτη σε τρεις διαστάσεις για 1-2 λεπτά, χρησιμοποιώντας το κατάλληλο πρωτόκολλο για CEUS με χαμηλό μηχανικό δείκτη (mechanical index, MI, 0.09-0.13). Η προσπέλαση μπορεί να γίνει είτε διακοιλιακά είτε διορθικά, χωρίς σημαντική διαφορά στον έλεγχο των ισχαιμικών εμφράκτων μεταξύ των δύο προσεγγίσεων. [25]

Τα έμφρακτα έχουν στρογγυλή ή ωοειδή μορφολογία όταν αφορούν σε πλήρη εμβολισμό και γεωγραφική ή ακανόνιστη όταν αφορούν σε ατελή, αντίστοιχα. [26] Μπορούν να γίνουν εμφανή από την πρώτη στιγμή μετά το ΡΑΕ, αλλά η ιδανικότερη απεικόνισή τους γίνεται λίγες μέρες μετά (Εικόνα 2). Τις επόμενες εβδομάδες γίνονται σταδιακά όλο και μικρότερα, έως την πλήρη εξαφάνιση της πλειοψηφίας αυτών τον 3-6 μήνα μετά την επέμβαση. [25, 26] Με το CEUS, έμφρακτα απεικονίστηκαν στο 71,4-92,8% των ασθενών [25, 26], ενώ το αντίστοιχο ποσοστό με τη μαγνητική τομογραφία ήταν 33-100%. [10, 22, 23] Τα έμφρακτα συνήθως εμφανίζονται στο λοβό του προστάτη στον οποίο έγινε ο ΡΑΕ, αν και ενίοτε μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρα, παρά τον εμβολισμό των προστατικών αρτηριών της μιας μόνο πλευράς, γεγονός που μπορεί να εξηγηθεί από



Εικόνα 2. CEUS πριν τον εμβολισμό (Α) και μία εβδομάδα μετά (Β). Είναι εμφανή τα έμφρακτα, καθώς και μικρή μείωση του όγκου του προστάτη.

ενδοπροστατικές αναστομώσεις των κλάδων των προστατικών αρτηριών. [23] Για τον υπολογισμό του μεγέθους των εμφράκτων με τη χρήση CEUS χρησιμοποιείται ο τύπος της έλλειψης, με προϋπόθεση το στρογγυλό ή ωοειδές σχήμα τους.[26] Σε ανώμαλου σχήματος έμφρακτα, για αξιόπιστη μέτρηση, ο υπολογισμός γίνεται μόνο με MR. [22] Αφού υπολογιστεί ο συνολικός όγκος των εμφράκτων, με οποιαδήποτε μέθοδο, υπολογίζεται το συνολικό ποσοστό της προστατικής ισχαιμίας, διαιρώντας τον με τον όγκο του προστάτη όπως υπολογίζεται την ίδια στιγμή (και όχι από προηγούμενες μετρήσεις). Το ποσοστό ισχαιμίας μπορεί να προβλέψει τη μετέπειτα ελάττωση του όγκου του οργάνου και να αποτελέσει προβλεπτικό παράγοντα για την επιτυχία του ΡΑΕ, ιδίως

στους ασθενείς με ΚΥΠ και επίσχεση ούρων που χρησιμοποιούν μόνιμο ουροκαθετήρα. Για την οριστική αφαίρεση του καθετήρα το ποσοστό ισχαιμίας έπρεπε να είναι >10%, σύμφωνα με μία μελέτη. [26] Το ίδιο ανέδειξε και μια μελέτη που χρησιμοποίησε MR για τον υπολογισμό του ποσοστού ισχαιμίας. [10]

Επομένως, το CEUS είναι ένα ιδιαίτερα χρήσιμο εργαλείο στον πρώιμο εντοπισμό των εμφράκτων και την πρόβλεψη του αποτελέσματος του ΡΑΕ, που θα φανεί οριστικά εβδομάδες μετά την επέμβαση.

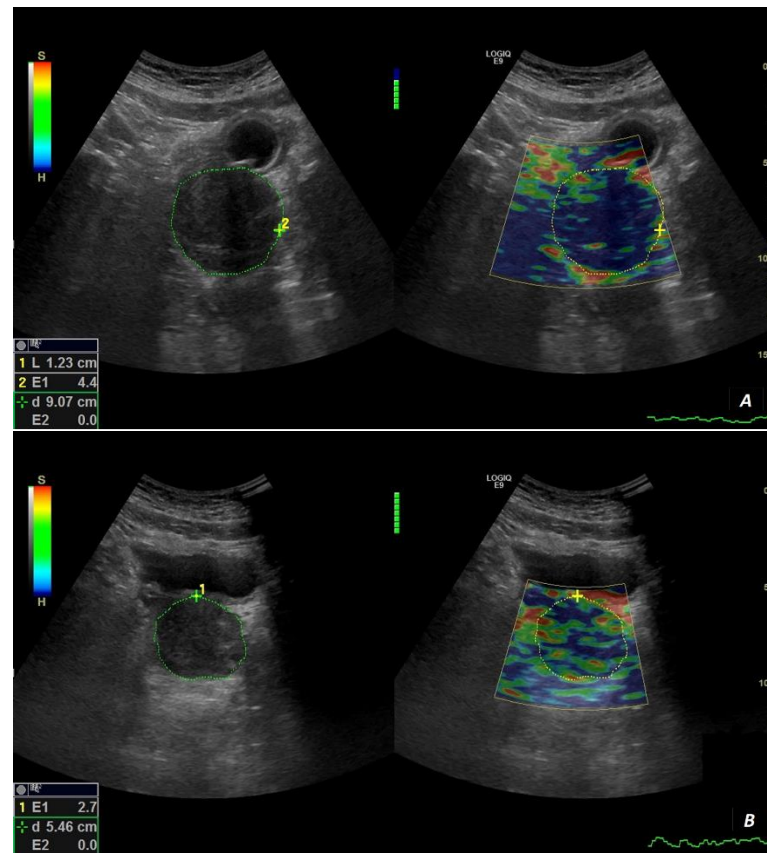
ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ

Πέρα από τα στατικά, πιεστικά φαινόμενα που ασκεί ο διογκωμένος προστάτης στην προστατική ουρήθρα, σημαντικό ρόλο στη συμπτωματολογία της ΚΥΠ, θεωρείται πως παίζει και η αδρενεργική νεύρωση μέσω των α1-αδρενεργικών υποδοχέων, οι οποίοι συμβάλλουν στη μείωση της ελαστικότητάς του. [7, 21, 27] Σύμφωνα με την επικρατούσα υπόθεση, ο ΡΑΕ παρουσιάζει διπλό μηχανισμό δράσης. Ελαττώνει τον όγκο του προστάτη, μέσω των ισχαιμικών εμφράκτων, και τροποποιεί τη νεύρωσή του, μειώνοντας του α1-αδρενεργικούς υποδοχείς.[7] Η αναστολή της συμπαθητικής δράσης οδηγεί σε ελαστικότερο και πιο «μαλακό» ιστό. Η αλλαγή στην υφή παρατηρείται κυρίως κατά τη δακτυλική εξέταση του προστάτη μετά την επέμβαση. Μπορεί να παρατηρηθεί όμως και με τη χρήση ελαστογραφίας.

Υπάρχουν δύο μέθοδοι ελαστογραφίας. Η πρώτη, shear-wave elastography (SWE), χρησιμοποιεί παλμό υπερήχου για τη

δημιουργία εγκάρσιων κυμάτων. Η ταχύτητα του κύματος του ήχου επηρεάζεται από τη σύσταση του εξεταζόμενου ιστού και κωδικοποιείται σε χρωματική κλίμακα ανάλογα την υπολογιζόμενη τιμή της σε κάθε τμήμα της εικόνας. Το σύνολο των χρωμάτων σχηματίζει ένα «χάρτη» που επιπροβάλλει στην υπερηχογραφική εικόνα και δίνει πληροφορίες για τη σύσταση των εξεταζόμενων δομών. [28] Η SWE με διορθική προσέγγιση, σύμφωνα με μια μελέτη, [27] μπόρεσε να αναδείξει στατιστικά σημαντική μείωση του κύματος (19,0% , $P<0,001$) και του μέτρου ελαστικότητας (Young's modulus) (29,8%, $P=0,002$) στη μεταβατική ζώνη του προστάτη μετά από επιτυχή PAE σε 8 ασθενείς. Οι αριθμοί αυτοί είναι ενδεικτικοί αύξησης της ελαστικότητας του προστατικού ιστού. Η άλλη μέθοδος, strain elastography (SE) αξιολογεί τη σύσταση των ιστών μετά από μηχανική πίεση που ασκείται από τον ηχοβολέα. Εκτιμάται ο βαθμός παραμόρφωσης των ιστών μετά τη συμπίεση και προβάλλεται σε χρωματικό χάρτη. Σε μία άλλη μικρή μελέτη που χρησιμοποιήθηκε διορθική SE, [29] ορίστηκε ως δείκτης ελαστικότητας (elasticity index, EI) ο λόγος της μέσης παραμόρφωσης στην περιοχή-στόχο προς τη μέση παραμόρφωση στο ελαστογράφημα. Βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του EI ένα μήνα μετά το PAE, το οποίο υποδηλώνει αύξηση της ελαστικότητας (Εικόνα 3).

Η ελαστογραφία τα τελευταία χρόνια έχει προσελκύσει το επιστημονικό ενδιαφέρον για τη μελέτη της σύστασης του προστάτη και τη διαφορική διάγνωση μεταξύ κακοήθειας και ΚΥΠ. [28, 30, 31] Τα πρώτα αποτελέσματα σε αυτόν τον τομέα είναι ελπιδοφόρα, όχι όμως



Εικόνα 3. Strain ελαστογραφία του προστάτη προ και μετά του εμβολισμού, όπου παρατηρείται μείωση του elasticity index από 4,4 (Α) σε 2,7 (Β), ενδεικτικό αλλαγής της υφής. Σημειώνεται ότι ο βαθμός ελαστικότητας εκφράζεται με χρωματικό κώδικα, όπου το μπλε ισούται με «σκληρό» και το κόκκινο με «μαλακό».

αρκετά για να μπορέσουν να αποδείξουν τη χρησιμότητά της και στον έλεγχο ρουτίνας μετά το PAE, κυρίως λόγω τεχνικών περιορισμών της μεθόδου.

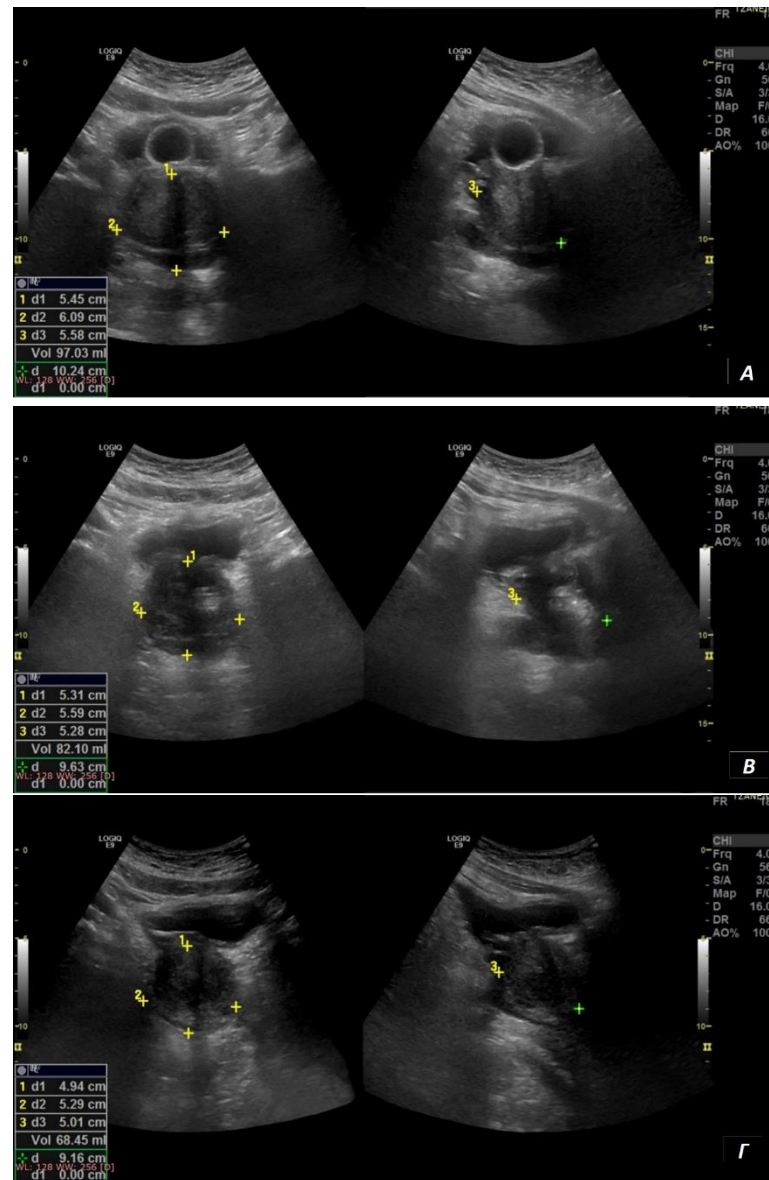
ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΥ

Η αξία των διάφορων υπερηχογραφικών τεχνικών είναι εμφανής, όσον αφορά τον προεπεμβατικό και μετεπεμβατικό έλεγχο. Τελευταία, μελετάται η χρησιμότητά τους και κατά τη διάρκεια του PAE, για αξιολόγηση

της πορεία της επέμβασης. [26, 32] Το gray-scale US μπορεί να αναδείξει μικρές, ηχογενείς περιοχές αμέσως μετά τον εμβολισμό, οι οποίες παραμένουν ορατές για κάποιες μέρες μετά το ΡΑΕ. (Εικόνα 4) Έχει φανεί πως, όσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό ισχαιμίας, τόσο πιο εκτεταμένες είναι οι περιοχές αυτές. [25, 26] Πιθανολογείται πως οι περιοχές αυτές δημιουργούνται μετά από παγίδευση μικροφουσαλίδων αέρα μεταξύ των μικροσφαιριδίων και του σκιαγραφικού. Παρόμοιος μηχανισμός φαίνεται να εμπλέκεται στην εμφάνιση ηχογενούς αντίδρασης κατά τον χημειοεμβολισμό όγκων του ήπατος. [33]

Κατά τη διάρκεια του ΡΑΕ, ενώ ο ασθενής βρίσκεται στον αγγειογράφο, αμέσως μετά τη χορήγηση των μικροσφαιριδίων, μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως ενισχυτής ηχογένειας και να μελετηθεί το αποτέλεσμα του εμβολισμού με διακοιλιακό CEUS. [26] Σε συνδυασμό με το αποτέλεσμα της αγγειογραφίας, το CEUS μπορεί να κατευθύνει την πορεία της επέμβασης. Αν, για παράδειγμα, η αγγειογραφία αναδείξει ικανοποιητικό εμβολισμό, αλλά το CEUS δείξει το αντίθετο, τότε θα χρειαστεί επανεκτίμηση με επανάληψη της αγγειογραφίας μετά από λίγα λεπτά, και πιθανόν με αναζήτηση άλλων κλάδων προστατικών αρτηριών. Αν το CEUS και η αγγειογραφία δείξουν συμβατά αποτελέσματα, τότε μπορεί να αποφευχθεί η περαιτέρω προσπάθεια ή η χρήση εκλεκτικών τεχνικών όπως η PErFecTED. [26]

Το CEUS μπορεί να χρησιμοποιηθεί και με χορήγηση του ενισχυτή ηχογένειας



Εικόνα 4. Μελέτη του προστάτη ενός ασθενούς πριν τον εμβολισμό (Α), λίγες μέρες μετά το ΡΑΕ (Β), και 1 μήνα μετά (Γ). Αναγνωρίζεται ηχογενής περιοχή που αντιστοιχεί σε μικροφουσαλίδες αέρα και σκιαγραφικό, η οποία είναι ορατή αμέσως μετά την επέμβαση (Β) αλλά εξαφανίζεται στο επερχόμενο follow-up (Γ).

αραιωμένο σε διάλυμα φυσιολογικού ορού, δια του μικροκαθετήρα που είναι τοποθετημένος στην προστατική αρτηρία. Μια ομάδα ειδικών δοκίμασε περφλουτρήνη εγκλεισμένη σε μικροσφαιρίδια λιπιδίων (Definity, Lantheus Medical Imaging, North

Billerica, MA, United States) με αραιώση 1:20 [32], ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί και το SonoVue, off-label. [34] Το ενδαρτηριακό CEUS μπορεί να αναδείξει ποιο τμήμα του προστάτη αιματώνεται από την επιλεγμένη αρτηρία, προ του εμβολισμού, καθώς και αν κάποιο παρακείμενο όργανο έχει κοινή αιμάτωση (ουροδόχος κύστη, ορθό), για να αποφευχθούν τυχόν επιπλοκές. Τέλος, σε περίπτωση απουσίας του απαραίτητου τεχνικού εξοπλισμού για cone-beam CT, το CEUS μπορεί να βοηθήσει στην καθοδήγηση διεπεμβατικά. [32]

Το διεπεμβατικό US ενέχει και τεχνικές δυσκολίες. Καταρχάς πρέπει να διενεργηθεί με άσηπτες συνθήκες. Η ουροδόχος κύστη του ασθενούς είναι συνήθως κενή ούρων με ουροκαθετήρα, γεγονός που εμποδίζει το υπερηχητικό κύμα και την ικανοποιητική απεικόνιση, ενώ πολλές φορές επιπροβάλλουν εντερικές έλικες. Τέλος, ο ασθενής μπορεί να αισθανθεί περαιτέρω δυσφορία από την ταυτόχρονη πίεση του ηχοβολέα και τη διαδικασία του ΡΑΕ. Έτσι, οι τελικές εικόνες μπορεί να είναι τεχνικά ανεπαρκείς και μη βοηθητικές.

Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΜΑΣ

Στο νοσοκομείο μας γίνεται αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος με τη χρήση υπερηχογραφικών τεχνικών αμέσως μετά την κλινική εκτίμηση του ασθενούς. Διενεργείται στο τμήμα Επεμβατικής Ακτινολογίας, όπου υπάρχει ο απαραίτητος εξοπλισμός, κυρίως από τον επεμβατικό ακτινολόγο που πραγματοποίησε το ΡΑΕ ώστε να γίνει συσχέτιση των υπερηχογραφικών ευρημάτων

με τις αγγειογραφικές εικόνες. Με αυτό τον τρόπο εξασφαλίζεται η συμμόρφωση των ασθενών στην παρακολούθησή τους και μειώνεται η παραπομπή τους σε άλλα νοσηλευτικά ιδρύματα για MR. Σημαντική επίσης είναι η ενεργή συμμετοχή του ουρολόγου κατά τη διενέργεια του US, ώστε να γίνει κατανοητό το θεραπευτικό αποτέλεσμα (ελάττωση του μεγέθους, αριθμός εμφράκτων) και να μπορεί να καθοδηγηθεί σχετικά με μελλοντικές θεραπευτικές αποφάσεις.

Συνήθως διενεργείται CEUS λίγο πριν την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο (10-24 ώρες μετά το ΡΑΕ) για τον έλεγχο των εμφράκτων, δίνοντας μια πρώτη εντύπωση σχετικά με την επιτυχία ή όχι της επέμβασης. Αν στο αρχικό CEUS εμφανίζονται πολλά artifacts αυξημένης ηχογένειας μπορεί να προταθεί η επανάληψή του λίγες μέρες μετά. Η τυπική παρακολούθηση περιλαμβάνει απεικονιστικό έλεγχο με gray-scale US στον 1, 3 και 6 μήνες μετά το ΡΑΕ και μετά κάθε 6μηνο. Ιδανικά εκτελούνται από τον ίδιο χειριστή, ώστε να μειωθεί το inter-observer variability. Το τελευταίο ενέχει τον κίνδυνο του bias του παρατηρητή. [8] Επιπλέον παρακολούθηση με CEUS μπορεί να γίνει για ερευνητικούς σκοπούς, με χρήση ενδοφλέβιου ενισχυτή ηχογένειας στο $\frac{1}{4}$ της συνηθισμένης δοσολογίας (1,2ml SonoVue), γεγονός που καθιστά τον έλεγχο αυτό αρκετά οικονομικό.[26] Η συνήθης προσέγγιση για παρακολούθηση είναι η διακοιλιακή, κυρίως για την άνεση του ασθενούς, ενώ για ερευνητικούς σκοπούς και για ελαστογραφία προτιμάται η διορθική.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο υπέρηχος αποτελεί ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος του ΡΑΕ. Το gray-scale US περιλαμβάνεται στο πρωτόκολλο παρακολούθησης των ασθενών για τη μέτρηση του μεγέθους του προστάτη προ και μετά της επέμβασης, καθώς και για τη μέτρηση του PVR. Το CEUS έχει αξία για τη μελέτη της αγγείωσης της περιοχής ενδιαφέροντος και της έκτασης των ισχαιμικών βλαβών του οργάνου διεπεμβατικά, πληροφορίες που θα καθορίσουν την πορεία του ΡΑΕ, καθώς και στη μετέπειτα παρακολούθηση. Ο ρόλος της ελαστογραφίας παραμένει σε ερευνητικό

στάδιο, που με την τεχνολογική πρόοδο θα μπορούσε να αποτελέσει ένα επιπλέον εργαλείο στη μελέτη του αποτελέσματος του ΡΑΕ. Δεν πρέπει να παραληφθεί το γεγονός πως το US ενέχει ορισμένους τεχνικούς περιορισμούς (εξάρτηση από την εμπειρία του χειριστή, μικρό οπτικό πεδίο, δυσχέρεια απεικόνισης σε υπέρβαρους ασθενείς και σε περιπτώσεις έντονης αεροπλήθειας). Επί του παρόντος δε μπορεί να αντικαταστήσει τις άλλες απεικονιστικές μεθόδους (αγγειογραφία, MR), αλλά στο μέλλον, με την ανάπτυξη ειδικών πρωτοκόλλων πιθανόν να καταφέρει να προσφέρει συγκρίσιμα δεδομένα για την παρακολούθηση των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kuang M, Vu A, Athreya S. A Systematic Review of Prostatic Artery Embolization in the Treatment of Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(5):655-63.
2. Pyo JS, Cho WJ. Systematic review and meta-analysis of prostatic artery embolisation for lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Clin Radiol*. 2017;72(1):16-22.
3. Teichgraber U, Aschenbach R, Diamantis I, von Rundstedt FC, Grimm MO, Franiel T. Prostate Artery Embolization: Indication, Technique and Clinical Results. *Rofo*. 2018;190(9):847-55.
4. Kamalov A, Kapranov S, Neymark A, Kurbatov D, Neymark B, Karpov V, et al. Prostatic Artery Embolization for Benign Prostatic Hyperplasia Treatment: A Russian Multicenter Study in More Than 1,000 Treated Patients. *Am J Mens Health*. 2020;14(3):1557988320923910.
5. McWilliams JP, Bilhim TA, Carnevale FC, Bhatia S, Isaacson AJ, Bagla S, et al. Society of Interventional Radiology Multisociety Consensus Position Statement on Prostatic Artery Embolization for Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: From the Society of Interventional Radiology, the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, Societe Francaise de Radiologie, and the British Society of Interventional Radiology: Endorsed by the Asia Pacific

Society of Cardiovascular and Interventional Radiology, Canadian Association for Interventional Radiology, Chinese College of Interventionalists, Interventional Radiology Society of Australasia, Japanese Society of Interventional Radiology, and Korean Society of Interventional Radiology. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30(5):627-37 e1.

6. Mirakhur A, McWilliams JP. Prostate Artery Embolization for Benign Prostatic Hyperplasia: Current Status. *Can Assoc Radiol J*. 2017;68(1):84-9.

7. Sun F, Crisostomo V, Baez-Diaz C, Sanchez FM. Prostatic Artery Embolization (PAE) for Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): Part 2, Insights into the Technical Rationale. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39(2):161-9.

8. Fernandes L, Rio Tinto H, Pereira J, Duarte M, Bilhim T, Martins Pisco J. Prostatic arterial embolization: post-procedural follow-up. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2012;15(4):294-9.

9. Sun F, Lucas-Cava V, Sanchez-Margallo FM. Clinical predictive factors in prostatic artery embolization for symptomatic benign prostatic hyperplasia: a comprehensive review. *Transl Androl Urol*. 2020;9(4):1754-68.

10. Kisilevsky N, Faintuch S. MRI assessment of prostatic ischaemia: best predictor of clinical success after prostatic artery embolisation for benign prostatic hyperplasia. *Clin Radiol*. 2016;71(9):876-82.

11. Frenk NE, Baroni RH, Carnevale FC, Goncalves OM, Antunes AA, Srougi M, et al. MRI findings after prostatic artery embolization for treatment of benign hyperplasia. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203(4):813-21.

12. Carnevale FC, Antunes AA, da Motta Leal Filho JM, de Oliveira Cerri LM, Baroni RH, Marcelino AS, et al. Prostatic artery embolization as a primary treatment for benign prostatic hyperplasia: preliminary results in two patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(2):355-61.

13. Antunes AA, Carnevale FC, da Motta Leal Filho JM, Yoshinaga EM, Cerri LM, Baroni RH, et al. Clinical, laboratorial, and urodynamic findings of prostatic artery embolization for the treatment of urinary retention related to benign prostatic hyperplasia. A prospective single-center pilot study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(4):978-86.

14. Ozden E, Gogus C, Kilic O, Yaman O, Ozdiler E. Analysis of suprapubic and transrectal measurements in assessment of prostate dimensions and volume: is transrectal ultrasonography really necessary for prostate measurements? *Urol J*. 2009;6(3):208-13.

15. Kim SH, Kim SH. Correlations between the various methods of estimating prostate volume: transabdominal, transrectal, and three-dimensional US. *Korean J Radiol*. 2008;9(2):134-9.

16. Choi YJ, Kim JK, Kim HJ, Cho KS. Interobserver variability of transrectal ultrasound for prostate volume measurement according to volume and observer experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(2):444-9.

17. Pisco JM, Bilhim T, Pinheiro LC, Fernandes L, Pereira J, Costa NV, et al. Medium- and Long-Term Outcome of Prostate Artery Embolization for Patients with Benign Prostatic Hyperplasia: Results in 630 Patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(8):1115-22.

18. Somwaru AS, Metting S, Flisnik LM, Nellamattathil MG, Sharma A, Katabathina VS. Prostate artery embolization has long term efficacy for treatment of severe lower urinary tract symptoms from giant prostatic hyperplasia. *BMC Urol.* 2020;20(1):153.
19. Keqin Z, Zhishun X, Jing Z, Haixin W, Dongqing Z, Benkang S. Clinical significance of intravesical prostatic protrusion in patients with benign prostatic enlargement. *Urology.* 2007;70(6):1096-9.
20. Pisco JM, Rio Tinto H, Campos Pinheiro L, Bilhim T, Duarte M, Fernandes L, et al. Embolisation of prostatic arteries as treatment of moderate to severe lower urinary symptoms (LUTS) secondary to benign hyperplasia: results of short- and mid-term follow-up. *Eur Radiol.* 2013;23(9):2561-72.
21. Σταματίου Κ, Μοσχούρης Ι, Κορνέζος Ι, Λαμπρακόπουλος Α. Ο εμβολισμός των αρτηριών του προστάτη στην αντιμετώπιση της καλοήθους υπερπλασίας: πρώτη δημοσίευση στην Ελλάδα. *Επιστημονικά Χρονικά* 2016;21(2):185-96.
22. Ali R, Gabr A, Mouli SK, Kallini JR, Riaz A, Mora R, et al. MR imaging findings of the prostate gland following prostate artery embolization: results from a prospective phase 2 study. *Abdom Radiol (NY).* 2019;44(2):713-22.
23. Zhang H, Shen Y, Pan J, Wang H, Zhong Y, Wang Y, et al. MRI features after prostatic artery embolization for the treatment of medium- and large-volume benign hyperplasia. *Radiol Med.* 2018;123(10):727-34.
24. Franiel T, Aschenbach R, Trupp S, Lehmann T, von Rundstedt FC, Grimm MO, et al. Prostatic Artery Embolization with 250-μm Spherical Polyzeine-Coated Hydrogel Microspheres for Lower Urinary Tract Symptoms with Follow-up MR Imaging. *J Vasc Interv Radiol.* 2018;29(8):1127-37.
25. Moschouris H, Stamatiou K, Kalokairinou Motogna M, Vrakas S, Kiltenis M, Kladis-Kalentzis K, et al. Early post-interventional sonographic evaluation of prostatic artery embolization. A promising role for contrast-enhanced ultrasonography (CEUS). *Med Ultrason.* 2018;20(2):134-40.
26. Moschouris H, Stamatiou K, Malagari K, Marmaridou K, Kladis-Kalentzis K, Kiltenis M, et al. The value of contrast-enhanced ultrasonography in detection of prostatic infarction after prostatic artery embolization for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Diagn Interv Radiol.* 2019;25(2):134-43.
27. de Assis AM, Moreira AM, Carnevale FC, Marcelino ASZ, de Oliveira Cerri LM, Antunes AA, et al. Effects of Prostatic Artery Embolization on the Dynamic Component of Benign Prostate Hyperplasia as Assessed by Ultrasound Elastography: A Pilot Series. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019;42(7):1001-7.
28. Correias JM, Tissier AM, Khairoune A, Khoury G, Eiss D, Helenon O. Ultrasound elastography of the prostate: state of the art. *Diagn Interv Imaging.* 2013;94(5):551-60.
29. Moschouris H, Stamatiou K, Dimakis A, Malagari K. Re: de Assis et al. "Effects of Prostatic Artery Embolization on the Dynamic Component of Benign Prostate Hyperplasia as Assessed by Ultrasound Elastography: A Pilot Series". *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019;42(9):1366-8.

30. Barr RG, Memo R, Schaub CR. Shear wave ultrasound elastography of the prostate: initial results. *Ultrasound Q*. 2012;28(1):13-20.
31. Emara DM, Naguib NN, Yehia M, El Shafei MM. Ultrasound elastography in characterization of prostatic lesions: correlation with histopathological findings. *Br J Radiol*. 2020;93(1110):20200035.
32. Nzekwu E, Mirakhur A, Lee A, Bakshi D. Intra-Arterial and Intravenous Contrast-Enhanced Ultrasonography in Prostate Artery Embolization: A Case Series. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(10):1399-402.
33. Moschouris H, Malagari K, Kornezos I, Papadaki MG, Gkoutzios P, Matsaidonis D. Unenhanced and contrast-enhanced ultrasonography during hepatic transarterial embolization and chemoembolization with drug-eluting beads. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(6):1215-22.
34. Moschouris H, Malagari K, Kalokairinou M, Stamatiou K, Marinis A, Papadaki MG. Contrast-enhanced ultrasonography with intraarterial administration of SonoVue for guidance of transarterial chemoembolization: an initial experience. *Med Ultrason*. 2011;13(4):296-301.

REVIEW

Evaluation of the treatment outcome of prostatic arteries embolization using ultrasonography

I. Tsetsou¹, H. Moschouris², N. Spanomanolis¹, I. Isaakidou¹, A. Dimakis¹, K. Stamatiou³, C. Emmanouilidis¹, M. Papadaki¹

¹Radiology Department, ²Interventional Radiology Department, ³Urology Department, “Tzaneio” Hospital, Piraeus, Greece

ABSTRACT

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is common amongst men over 50 years old with increasing incidence with aging and proportional worsening of the symptoms. Prostatic arteries embolization (PAE) is a safe alternative to transurethral resection of the prostate (TURP) because it is a minimally invasive procedure, well tolerated and with few complications. PAE leads to local ischemia and necrosis which causes a reduction in the size of the prostate and alleviation of the symptoms.

Imaging method of choice is Magnetic Resonance (MR). However, its high cost, limited availability, and the contraindication of using contrast medium in selected patients calls for adopting an alternative imaging modality. Ultrasonography (US) offers similar diagnostic accuracy and can be performed either transabdominally or transrectally.

Gray-scale US observes changes in prostatic size, depicting shrinkage, usually a month after PAE. It is also used as a measuring tool for intravesical prostatic protrusion, which is associated with more severe symptoms, as well as for post void residual volume measurement. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) can demonstrate prostatic infarcts that usually show up immediately after PAE and remain for 3-6 months. Shear-wave elastography (SWE) has the potential of depicting a change in prostate's elasticity. Currently SWE is not used in clinical settings due to technical limitations, but it has potential to be a useful additional tool. All of the above mentioned methods can also be used intraprocedurally to aid in therapeutic decisions, like performing a PERfecTED technique.

Keywords: Benign prostatic hyperplasia, prostatic arteries embolization, ultrasonography, contrast-enhanced ultrasound, elastography

I. Tsetsou, H. Moschouris, N. Spanomanolis, I. Isaakidou, A. Dimakis, K. Stamatiou, C. Emmanouilidis, M. Papadaki. Evaluation of the treatment outcome of prostatic arteries embolization using ultrasonography. *Scientific Chronicles* 2021; 26(2): 210-222

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Ο εγκολεασμός στο πέρασμα των αιώνων - Ιστορική Ανασκόπηση

Αναστασία Δημοπούλου¹, Εμμανουήλ Ιακωμίδης¹, Δήμητρα Δημοπούλου², Κωνσταντίνα Δημοπούλου³, Νικόλαος Ζάβρας¹

¹Πανεπιστημιακή Παιδοχειρουργική Κλινική, ΠΓΝοσοκομείο «Αττικών», Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, ²Β' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική, ΓΝ Παιδών «Π&Α Κυριακού», Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ,

³Γαστρεντερολογική Κλινική, ΓΝ Αθηνών «Ιπποκράτειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανακάλυψη και η αναγνώριση του εγκολεασμού ως ξεχωριστή κλινική οντότητα και οι πρώτες προσπάθειες επιτυχούς συντηρητικής και χειρουργικής αντιμετώπισής του πραγματοποιήθηκαν πολλά χρόνια πριν. Οι εξελίξεις στην αντιμετώπιση του εγκολεασμού επιτεύχθηκαν από τις παρατηρήσεις και τη στενή συνεργασία αφοσιωμένων χειρουργών και ακτινολόγων, ενώ η διάγνωση και η θεραπεία του εγκολεασμού δεν έχει αλλάξει πολύ από τις παρατηρήσεις που κατέγραφαν και τις θεραπείες που εφαρμόζαν χειρουργοί πριν από έναν αιώνα.

Λέξεις ευρετηρίου: εγκολεασμός, αντιμετώπιση, ιστορία

Α. Δημοπούλου, Ε. Ιακωμίδης, Δ. Δημοπούλου, Κ. Δημοπούλου, Ν. Ζάβρας. Ο εγκολεασμός στο πέρασμα των αιώνων - Ιστορική Ανασκόπηση. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(2): 223-2

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μέχρι τις αρχές του 20^{ου} αιώνα, ο εγκολεασμός της παιδικής ηλικίας είχε συνήθως θανατηφόρο έκβαση. Παρόλα αυτά, οφείλουμε πολλά στους προγενέστερους ιατρούς-ερευνητές και χειρουργούς, που με την παρατηρητικότητα και την μεγάλη τους επιστημονική κατάρτιση έδωσαν τις γνώσεις τους για την αντιμετώπιση του εγκολεασμού στα μικρά βρέφη και παιδιά.

ΕΓΚΟΛΕΑΣΜΟΣ: ΑΡΧΑΙΟΙ ΙΣΤΟΡΙΚΟΙ ΧΡΟΝΟΙ

Αν και ο Ιπποκράτης έχει καταγραφεί ως ο πρώτος που περιέγραψε τον εγκολεασμό, είναι αβέβαιο κατά πόσο αναγνώρισε αυτή την κατάσταση ως μια ξεχωριστή κλινική οντότητα από άλλους τύπους ελκεού. Εν τούτοις, ο Ιπποκράτης πρότεινε την χρήση μικρού όγκου ελαιωδών κλυσμάτων για την θεραπεία του ελκεού και αν αποτύγχανε συνιστούσε την τοποθέτηση ενός φυσερού στον πρωκτό και την εμφύσηση αέρα στο έντερο [1].

ΠΡΩΙΜΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ: 1674-1960

Η ανακάλυψη και η αναγνώριση του εγκολεασμού ως κλινική οντότητα

Ο εγκολεασμός καταγράφηκε πρώτη φορά από τον Paul Barbette of Amsterdam το 1674, ο οποίος πρότεινε, επίσης, την πιθανότητα χειρουργικής ανάταξης [2]. Σε ένα από τα πιο παλιά αρχεία εγκολεασμού μπορεί να βρει κάποιος τη μονογραφία του Johann Peyer του 1677 [3], όπου περιγράφεται η διαφορική διάγνωση του εγκολεασμού από τη συστροφή του λεπτού εντέρου και τα λεμφοζίδια του τελικού ειλεού, που πήραν και το όνομά του. Η πρώτη χειρουργική ανάταξη εγκολεασμού πραγματοποιήθηκε με επιτυχία σε ενήλικα το 1742 από τον Cornelius Velse [4]. Τα επόμενα 70 χρόνια, δημοσιεύτηκαν πολυάριθμες αναφορές νεκροτομικών ευρημάτων εγκολεασμού με μία περιστασιακή περιγραφή χειρουργικής ανάταξης [5-7]. Παρά τις επιτυχίες αυτές σε ενήλικες, ο Langstaff σχολιάζοντας την αποτελεσματική χειρουργική ανάταξη του Herrin στη Γαλλία το 1784 είπε ότι « η βοήθεια της ιατρικής και της χειρουργικής δεν παρέχει την παραμικρή προοπτική οφέλους και ότι η καλύτερη ευκαιρία ίασης παραμένει η αυτόματη απομάκρυνση του εγκολεάζοντος τμήματος του εντέρου, όπως περιγράφηκε από άλλους» [6,7].

Ο John Hunter περιέγραψε με σαφήνεια τα παθολογικά χαρακτηριστικά του εγκολεασμού και πρότεινε πιθανούς μηχανισμούς πρόκλησής του. Παράλληλα, αναγνώρισε ότι: « αυτή η νόσος παρατηρείται πιο συχνά στα πρώτα 15 έτη ζωής, δεν συναντάται συχνά στους μεγαλύτερους ανθρώπους και πιστεύω ότι δεν γίνεται στο ίδιο το παχύ έντερο, αν και

βρίσκουμε ότι το έντερο επηρεάζεται από αυτή» [8]. Στην πραγματικότητα ο κολο-κολικός εγκολεασμός σπάνια συμβαίνει σε παιδιά και ενήλικες [9]. Επίσης, ο Hunter διαχώρισε προσεκτικά τον εγκολεασμό που εμφανίζεται στην πρωκτική χώρα από την πρόπτωση ορθού [8].

Το 1793, ο Hunter δημοσίευσε μία κλασσική περίπτωση εγκολεασμού ενός βρέφους 9 μηνών [10], το οποίο απεβίωσε εξαιτίας της νόσου και το περιέγραψε ως εξής: « ένα μεγάλο υγιές στην όψη παιδί, το οποίο, όπως φάνηκε, δεν είχε αρρωστήσει από τη γέννησή του, κατελήφθη από ένα δυνατό σπασμό, που ξεκίνησε και επεκτάθηκε ξαφνικά, χωρίς να έχει συμπτώματα προηγούμενης ασθένειας. Είτε κατά τη διάρκεια του σπασμού, είτε αμέσως μετά, έκανε μία μεγάλη, μαλακή κένωση, και μετά σε μεσοδιαστήματα απέβαλε μικρές ποσότητες βλέννας καλυμμένη από μικρές κηλίδες πρόσφατου αιματηρού υγρού». Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκαν πολλές παρεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένων καθαρτικών, συμβουλών όπως τοποθέτηση ζεστών ή κρύων κομπρεσών στο σώμα, ζεστών μπάνιων και υποκλυσμών, χωρίς αποτέλεσμα. «Η γενική κατάσταση του ασθενούς προοδευτικά επιδεινώθηκε και ο σφυγμός του έγινε αδύναμος, αν και συνέχιζε να θηλάζει με όρεξη μέχρι λίγες ώρες πριν το θάνατό του, ο οποίος συνέβη 60 ώρες μετά τον πρώτο σπασμό» [10]. Τα παθολογοανατομικά δείγματα φυλάσσονται στο Hunterian Museum στο Royal College of Surgeons of England και δείχνουν κλασσικό ειλεοκολικό εγκολεασμό.

Μία από τις αναφορές του Hunter περιγράφει την περίπτωση νεαρής γυναίκας της οποίας τα συμπτώματα του κωλικοειδούς κοιλιακού

άλγους και του εμέτου αρχικά αποδόθηκαν σε πολύποδα μήτρας, αλλά στη νεκροψία αποδείχτηκε ότι ήταν νησιτιδικός εγκολασμός [11]. Η συμβουλή του σχετικά με την θεραπεία του εγκολασμού ήταν η πρόκληση εμέτου, με σκοπό την αντιστροφή του περισταλτισμού του εντέρου, την οποία θεωρούσε σημαντική στην παθοφυσιολογία του εγκολασμού [11]. Παρά την άποψη αυτή και την προσπάθεια ανάταξης με κλύσματα από το ορθό, ο βρεφικός εγκολασμός παρέμεινε παγκοσμίως θανατηφόρος σε όλη τη διάρκεια του 19^{ου} αιώνα, αφού και μέχρι το 1877, σύμφωνα με τον Leichtenstern, η θνητότητα στους πρώτους 6 μήνες ζωής ήταν 88%, 82% τους επόμενους 6 μήνες και 72% από 2-10 ετών [12].

Οι πρώτες προσπάθειες συντηρητικής αντιμετώπισης του εγκολασμού

Το 1818, ο Σκωτσέζος χειρουργός ο Archibald Blacklock κατά τη διάρκεια της νεκροτομής ενός παιδιού που πέθανε από εγκολασμό, διαπίστωσε ότι ο εγκολασμός θα μπορούσε να αναταχθεί χρησιμοποιώντας μία «πίπα εμφύσησης» [13]. Χρησιμοποιώντας αυτή τη μέθοδο, είχε συχνά καλά αποτελέσματα, αλλά αμφισβητείται το κατά πόσο όλες αυτές οι επιτυχίες αφορούσαν περιστατικά εγκολασμού. Το 1837, ο Samuel Mitchell δημοσίευσε την πρώτη περίπτωση επιτυχούς ανάταξης εγκολασμού με εμφύσηση αέρα από το ορθό στην παιδική ηλικία, χρησιμοποιώντας ένα σωλήνα και ένα κοινό ζεύγος φουσητήρων για εμφύσηση αέρα στο έντερο [14]. Περαιτέρω επιτυχίες με αυτή τη μέθοδο (4 σε 5 ασθενείς) κατέγραψε ο David Greig, επίσης Σκωτσέζος χειρουργός,

χρησιμοποιώντας χειροκίνητους φουσητήρες [15]. Ταυτόχρονα δημοσιεύθηκαν πολλές εργασίες χρήσης υποκλυσμών για την αντιμετώπιση του εγκολασμού, όπως για παράδειγμα η επιτυχής χρήση υποκλυσμού με καπνό από τον Richmond στη Βιρτζίνια [16-20]. Αυτές οι προσπάθειες κορυφώθηκαν με την αναφορά του Harald Hirschsprung το 1876, όπου περιέγραψε την εμπειρία του με την ελεγχόμενη ανάταξη με υδροστατική πίεση [21]. Μέχρι το 1905, είχε συγκεντρώσει 107 περιπτώσεις εγκολασμού με θνητότητα μόνο 35%, καθιερώνοντας τον υποκλυσμό ως τη θεραπεία του εγκολασμού [22]. Παρόλα αυτά, η ανάταξη με υποκλυσμό δεν ήταν διεθνώς αποδεκτή. Συγκεκριμένα, στο κείμενο του Holmes σχετικά με την χειρουργική θεραπεία νόσων των βρεφών και παιδιών σχολιάζεται ότι αυτή «η φανταστική διάταση του παχέος εντέρου δεν μπορεί να έχει καμία επίδραση στο ξεδίπλωμα ή ανάταξη του εγκολασμού και θα μπορούσε να προκαλέσει ρήξη του εντέρου στην περιτοναϊκή κοιλότητα» [23].

Το 1913, ο Ladd δημοσίευσε την πρώτη ακτινογραφία υποκλυσμού με σκιαγραφική ουσία, που αναδείκνυε εγκολασμό [24]. Τον θεώρησε ως ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο σε συγκαλυμμένες περιπτώσεις, αλλά δεν μπόρεσε να κατανοήσει τη θεραπευτική του αξία. Στη συνέχεια, δημοσιεύθηκαν πολλές μελέτες, οι οποίες αναφέρονταν στην ανάταξη του εγκολασμού με υδροστατική πίεση [25,26]. Παρά τις περιγραφές αυτές, πολλοί χειρουργοί αμφισβήτησαν τα δυνητικά οφέλη της μεθόδου αυτής μέχρι τα μέσα του 20^{ου} αιώνα.

Το 1948, ο Mark Ravitch απέδειξε πραγματοποιώντας πειράματα σε ζώα ότι η

υδροστατική ανάταξη του εγκολεασμού δε συνδέεται με υψηλό κίνδυνο ρήξης ή κινδύνου ανάταξης μη βιώσιμου εντέρου, απορρίπτοντας τις επικρίσεις αυτές [27] και κατάφερε να καταδείξει ανάταξη εγκολεασμών διάρκειας μέχρι και 36 ωρών. Θεωρούσε ότι η τεχνική αυτή ήταν ασφαλέστερη και είχε ως αποτέλεσμα μικρότερη διάρκεια νοσηλείας και λιγότερες επιπλοκές, ενώ τα ποσοστά ανάταξης χρησιμοποιώντας βαριούχο υποκλυσμό με υδροστατική πίεση ήταν μέχρι και 75%, ενώ το ποσοστό θνητότητας ήταν μηδέν [28].

Η τεχνική της ανάταξης με αέρα επανήλθε το 1959 από τον Fiorito και συν. [29], οι οποίοι δημοσίευσαν την επιτυχή ανάταξη εγκολεασμού με αέρα με ελεγχόμενη πίεση. Πολύ αργότερα, ο Fiorito επιβεβαιώθηκε από μια πολυκεντρική μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο, τη Βόρεια Αμερική, την Αυστραλία, την Κίνα και την Ιαπωνία την δεκαετία του 1980 που σύγκριναν την υδροστατική τεχνική και την τεχνική ανάταξης με εμφύσηση αέρα και διαπίστωσαν ότι για την υδροστατική ανάταξη το μέσο ποσοστό προσπαθειών ανάταξης ήταν 74%, το ποσοστό επιτυχίας 54%, το ποσοστό ρήξης 0.6% και το ποσοστό υποτροπής 12% [30]. Όσον αφορά στην ανάταξη με αέρα τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 92%, 84%, 0.5% και 7%. Η διαφορά στο ποσοστό προσπάθειας ανάταξης και επιτυχίας ίσως αντανάκλα τις διαφορές στην κλινική εικόνα ή στην κλινική προσέγγιση, αλλά η χρήση ανάταξης με αέρα είχε γενικά καλύτερα αποτελέσματα.

Η εξέλιξη της χειρουργικής αντιμετώπισης του εγκολεασμού

Ο Hachmann (31) και ο Spencer-Wells [32], πραγματοποίησαν πρώτοι ερευνητική λαπαροτομία σε ένα παιδί 12 ετών και σε ένα ετοιμοθάνατο βρέφος 4 μηνών με εγκολεασμό το 1840, αλλά στην πρώτη περίπτωση κατά την προσπάθεια του απεγκολεασμού του πάσχοντος εντέρου με χειρισμούς έγινε διάτρηση εντέρου με θανατηφόρα έκβαση, ενώ στη δεύτερη το βρέφος επιβίωσε από την επέμβαση, αλλά απεβίωσε 5 ώρες αργότερα. Η πρώτη επιτυχής χειρουργική επέμβαση για εγκολεασμό καταγράφηκε από τον Jonathon Hutchinson [33] το 1871 σε ένα κορίτσι 2 ετών με ειλεοκολικό εγκολεασμό, μετά την αποτυχία της υδροστατικής ανάταξης, υπό αναισθησία με χλωροφόρμιο. Η επέμβαση ήταν «πολύ απλή και δε διήρκεσε περισσότερο από 2-3 λεπτά». Το 1875, άλλα μέλη της Βασιλικής Ιατρικής και Χειρουργικής Κοινότητας από τα Νοσοκομεία του Αγίου Βαρθολομαίου και Guy στο Λονδίνο ανακοίνωσαν παρόμοιες επιτυχίες με εκείνη του Hutchinson [34,35].

Ο Frederick Treves, Άγγλος χειρουργός, είχε την πρώτη του εμπειρία με τον εγκολεασμό, όταν η αδερφή του Mary Elizabeth πέθανε το 1867 από εγκολεασμό σε ηλικία 13 ετών [36]. Ο Treves έγινε γνωστός κυρίως για τις μελέτες του σχετικά με την οξεία σκωληκοειδίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής αντιμετώπισης αποστήματος της σκωληκοειδούς απόφυσης του βασιλιά Edward VII το 1902. Εν τούτοις, η δουλειά του ως ανατόμος ενίσχυσε το ενδιαφέρον του για την παθολογοανατομία και ήταν τακτικός ομιλητής σε συναντήσεις της Κοινότητας των

Παθολογοανατόμων του Λονδίνου. Ο Treves ίσως ήταν παρών στην επέμβαση που πραγματοποίησε ο Hutchinson το 1871 και χωρίς αμφιβολία επηρεάστηκε από εκείνον, ο οποίος υποστήριζε την πρόωμη χειρουργική επέμβαση σε βρέφη με εγκολεασμό, στα οποία οι υποκλυσμοί δεν ήταν άμεσα επιτυχείς. Στηριζόμενος στις παραπάνω εμπειρίες, στις λεπτομερείς ανασκοπήσεις της Ευρωπαϊκής βιβλιογραφίας, καθώς και σε παθολογο-ανατομικά ευρήματα, παρουσίασε τις απόψεις του σχετικά με την παθολογο-ανατομία και την θεραπεία του εγκολεασμού το 1885, πολλές από τις οποίες ισχύουν και σήμερα [37]. Πιο συγκεκριμένα, περιέγραψε τον εγκολεασμό ως υπεύθυνο για το 30% όλων των εντερικών αποφράξεων και ταξινόμησε τις βλάβες ανάλογα με την ανατομική τους θέση [37, 38]. Επίσης, διαχώρισε τον ιδιοπαθή εγκολεασμό (χωρίς προφανή αιτία), ο οποίος πιο συχνά παρατηρείται στα παιδιά, από εκείνες τις περιπτώσεις που συσχετίζονται με παθολογικό οδηγό σημείο, όπως πολύποδα, εκκόλπωμα Meckel ή λέμφωμα εντέρου [38]. Παράλληλα, υπογράμμισε ότι η εντερική απόφραξη και ο στραγγαλισμός εντέρου δεν είναι αναγκαίο να συνυπάρχουν και έθεσε προς συζήτηση την κατάσταση του χρόνιου εγκολεασμού, στον οποίο τίποτα από τα δύο δε συμβαίνει. Τέλος, θεωρούσε ότι η αυτόματη ανάταξη είναι πιθανή σε μικρά παιδιά με εγκολεασμό, αλλά η συνολική θνητότητα ήταν τουλάχιστον 70% και ο εγκολεασμός συνοδευόταν από μεγάλη θνητότητα στα βρέφη. Με τα δεδομένα αυτά διατύπωσε το αξίωμα ότι « η θεραπεία του εγκολεασμού πρέπει να είναι άμεση και δραστική και δεν

πρέπει να επαναπαυόμαστε στα αναμενόμενα μέτρα» [37].

Ο Treves πρότεινε ως πρώτο μέσο της θεραπείας τη χρήση οπίου με σκοπό την ελάττωση του περισταλτισμού και κατέπекταση την εξέλιξη της νόσου. Παράλληλα, γνώριζε και τα άλλα πλεονεκτήματα του οπίου [37]: Γράφει σχετικά: « ο πόνος, επιπλέον, ελέγχεται, τα συμπτώματα της καταπληξίας ανακουφίζονται, ο σφυγμός βελτιώνεται, η θερμοκρασία ανεβαίνει και ο έμετος γίνεται λιγότερο συχνός και ενοχλητικός. Ο ασθενής τοποθετείται στην καλύτερη δυνατή θέση για εργασία ή περαιτέρω θεραπεία». Επιπρόσθετα, συμβούλευε τη διακοπή λήψης τροφής από το στόμα, εκτός από μικρές ποσότητες πάγου στον οξύ εγκολεασμό και συνιστούσε βαθμιαία χορήγηση κλυσμάτων ζεστού νερού με την χρήση της συσκευής του κ. Lund, που αποτελούνταν από ένα ελαστικό μαξιλαράκι και μία λαβή που εμποδίζει τη διαφυγή υγρού από τον πρωκτό. Επίσης, καταδίκασε την χρήση κλυσμάτων ανθρακικού οξέος, ενώ εκτιμούσε την αξία της χορήγησης κλύσματος σε ήρεμο παιδί, είτε με την χρήση οπίου είτε με αναισθησία με χλωροφόρμιο.

Η αποτυχία των υποκλυσμών, παρακινούσε τον Treves να προχωρήσει άμεσα σε λαπαροτομία, η οποία, επίσης, γινόταν υπό αναισθησία με χλωροφόρμιο. Στο άρθρο του το 1885, συμβουλεύει αυστηρές προφυλάξεις αντισηψίας, αν και δεν είναι σαφές κατά πόσο ήταν συνακόλουθος με τις αρχές του Lister εκείνη την εποχή. Όταν ένας από τους φοιτητές του Treves τον παρακολούθησε πρώτη φορά να χειρουργεί το 1882, φορούσε

μια παλιά πολυφορεμένη ποδιά για το οποίο καυχόταν ότι [39]: «ήταν τόσο σκληρή από το συσσωρευμένο αίμα μετά από πολλά χρόνια χρήσης, που θα μπορούσε να σταθεί όρθια, όταν τοποθετηθεί στο πάτωμα». Μέχρι το 1890, η διδαχή του Lister για την αντισηψία τον επηρέασε έτσι ώστε [40]: «ο Treves μόνιμα άλλαζε και φορούσε μια λευκή ποδιά και έπλενε τα χέρια του σχολαστικά πριν την επέμβαση, αν και ο βοηθός του, ο οποίος ετοίμαζε τα ράμματα, μερικές φορές σάλιωνε την κλωστή πριν την περάσει στην βελόνα».

Ο Treves έδινε έμφαση στην επείγουσα αντιμετώπιση για μια πετυχημένη χειρουργική έκβαση, όταν πρόκειται για εγκολασμό και καταδίκασε την χρήση εντριβής, ηλεκτροθεραπειών και θεραπειών υδραργύρου πριν την λαπαροτομία. Δηλώνοντας ότι «η εργασία τους είναι σε αντίθεση με τις βασικές διδασκαλίες που προκύπτουν από μία μελέτη της παθολογίας της νόσου», ο Treves έγινε ένας πρώιμος υποστηρικτής της ιατρικής βασισμένης σε ενδείξεις. Σε 33 ασθενείς τους οποίους χειρούργησε ο Treves για εγκολασμό, η συνολική θνητότητα ήταν 73% [37]. Εν τούτοις, η ευκολία της ανάταξης του εγκολασμού με χειρισμούς ήταν πολύ σημαντικός παράγοντας, αφού σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε εύκολη η θνητότητα ήταν 30%, ενώ σε εκείνους με δύσκολη ανάταξη, το ποσοστό άγγιζε το 91%. Επιπλέον, παρατήρησε ότι η παρουσία γαγγραινώδους εντέρου στον εγκολασμό της παιδικής ηλικίας ήταν κατά κανόνα θανατηφόρα και γι' αυτό στη συνέχεια πρότεινε εκτομή του γαγγραινώδους εγκολασμού και δημιουργία αναστόμωσης,

αλλά καταδίκασε την πρωτογενή αναστόμωση την χρονική στιγμή της εκτομής. Συμπερασματικά, οι παρατηρήσεις και η συγγραφή του Treves, συνεχίζουν να έχουν αξία μέχρι σήμερα και η τρέχουσα θεραπεία του εγκολασμού έχει αλλάξει λίγο συγκριτικά με τις παρατηρήσεις του που έγιναν πριν από πάνω από έναν αιώνα.

Το 1953, ο Robert Gross κατέγραψε 702 περιπτώσεις στο Νοσοκομείο Παιδών της Βοστώνης σε χρονικό διάστημα πάνω από 40 έτη και έδειξε μια βαθμιαία μείωση του ποσοστού θνητότητας από 60% στην αρχή του αιώνα σε μηδενικό ποσοστό σε 92 περιπτώσεις από το 1948 ως το 1950 [41]. Η διάγνωση, στην πλειονότητα, ήταν κλινική και μόνο στο 5% υπήρχε αμφιβολία, ώστε να είναι αναγκαία η επιβεβαίωση με βαριούχο υποκλυσμό. Κυρίαρχο ρόλο στην επιβεβαίωση της διάγνωσης ήταν η προσεκτική εκμείωση του ιστορικού των συμπτωμάτων και κλινικών σημείων όπως περιγράφονταν στο κείμενο του Core [42], το οποίο παραμένει απαραίτητο στη σαφήνεια και πληρότητα της περιγραφής της πάθησης. Η αναγνώριση των απεικονιστικών ευρημάτων σε μια απλή ακτινογραφία επίσης έπαιξε σημαντικό ρόλο στην εδραίωση της διάγνωσης.

Παρόλη την αναγνώριση της αποτελεσματικότητας της εμφύσησης του εντέρου και της υδροστατικής ανάταξης, ο Gross ήταν ενάντια σε αυτές τις μεθόδους. Πίστευε ότι η οριστική θεραπεία του εγκολασμού ήταν χειρουργική, όπως και οι περισσότεροι χειρουργοί στις αρχές του 1950, και υποστήριζε χειρουργικές στρατηγικές, όταν επρόκειτο για εγκολασμούς, οι οποίοι

συνοδεύονταν από ισχαιμία ή ρήξη εντέρου ή ήταν ανεπιτυχής η ανάταξη τους με χειρισμούς με το χέρι [43]. Επίσης, δόθηκε έμφαση στην προσπάθεια χειρουργικής ανάταξης, αρχικά χρησιμοποιώντας δύο δάχτυλα μέσω μιας μικρής παράμεσης ή μέσης γραμμής τομή. Σε περίπτωση μη ανάταξης του εγκολεασμού οι ασφαλέστερες τότε μέθοδοι από την εντερεκτομή ήταν η εντεροστομία ή μία αναστόμωση παράκαμψης του εγκολεασμού. Οι τεχνικές για την αντιμετώπιση μη ανατασσόμενων εγκολεασμών ήταν: α) προσωρινή εντεροστομία και διατήρηση του εγκολεασμού, β) παράκαμψη του εγκολεασμού με πλάγιο-πλάγια αναστόμωση και δευτερογενή νέκρωση ή εκτομή του εγκολεασμού, γ) εκτομή του εγκολεασμού και εγγύς εντεροστομία (η δημιουργία συχνά συριγγίου του λεπτού εντέρου οδηγούσε στον θάνατο), δ) εκτομή του εγκολεασμού και εντεροστομία «δίκην δικάνου» κατά Mickulicz, ε) εξωτερίκευση του εγκολεασμού και μεταγενέστερη εκτομή του, εντεροστομία «δίκην δικάνου» και ενδοπεριτοναϊκή πλάγιο-πλάγια αναστόμωση, στ) εκτομή του εγκολεασμού με πρωτογενή πλάγιο-πλάγια ή τελικο-τελική αναστόμωση - ταχεία επέμβαση απαιτούνταν για να είναι επιτυχής.

Η ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΤΟΝ ΕΓΚΟΛΕΑΣΜΟ

Το 1977, δημοσιεύτηκε από τους Burke και Clarke [44] η υπερηχογραφική εικόνα του εγκολεασμού και το σημείο «στόχου» σε εγκάρσια λήψη και η εικόνα «ψευδόνεφρου» σε επιμήκη λήψη ορίστηκαν ως διαγνωστικά

σημεία του εγκολεασμού. Η υπερηχογραφική απεικονιστική εξέταση έχει γίνει από τότε μία γρήγορη και ευαίσθητη μέθοδος διάγνωσης του εγκολεασμού και έχει αναμφίβολα συμβάλλει στην ταχύτερη διάγνωσή του [45]. Επίσης, έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να επαναληφθεί και δεν εκθέτει τον ασθενή σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, αν και η εμφύσηση αέρα μέσα στο έντερο καθιστά την ερμηνεία των υπερηχογραφικών ευρημάτων πιο δύσκολη. Επιπλέον, η ερμηνεία των ευρημάτων εξαρτάται περισσότερο από τον παρατηρητή, συγκριτικά με τη διάβαση με σκιαγραφικό. Τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά, που προβλέπουν την πιθανότητα ανάταξης με υποκλυσμό με αέρα, έχουν καθοριστεί και είναι η απουσία απόφραξης του λεπτού εντέρου ή ελεύθερου/παγιδευμένου υγρού [46]. Ο εγκολεασμός του λεπτού εντέρου δύσκολα ανευρίσκεται με απλή ακτινογραφία ή διάβαση, ενώ το υπερηχογράφημα μπορεί να τον αναγνωρίσει, αναδεικνύοντας μια μικρή σαν «ντόνατ» βλάβη διαμέτρου 2-3 εκατοστών στην παραομφαλική χώρα [47].

Ο συνδυασμός υπερηχογραφήματος και ανάταξης με αέρα διαπιστώθηκε ότι έχει υψηλό ποσοστό επιτυχίας (92%) και μικρό ποσοστό επιπλοκών, ενώ με βάριο και φυσιολογικό ορό το ποσοστό ήταν 70% και 67%, αντίστοιχα [48]. Επίσης, μια ανασκόπηση των τρεχουσών τεχνικών, που πραγματοποιήθηκε το 1999 από Ευρωπαίους ακτινολόγους, έδειξε ότι το υπερηχογράφημα χρησιμοποιούνταν όλο και πιο ευρέως για τη διάγνωση και ο υποκλυσμός με αέρα υπό παρακολούθηση με υπερηχογράφημα γινόταν όλο και περισσότερο η μέθοδος εκλογής για ανάταξη [49].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Σήμερα, τα παιδιά με εγκολεασμό αντιμετωπίζονται αρχικά με ανάταξη με υποκλυσμό, χρησιμοποιώντας, συνήθως, αέρα υπό ακτινοσκόπηση ή υπό άμεση παρακολούθηση με υπερηχογράφημα και λαπαροτομία με ανάταξη ή εκτομή σε εκείνους τους ασθενείς με περιτονίτιδα ή όταν η υδροστατική ανάταξη ή η ανάταξη με αέρα έχει αποτύχει. Παράλληλα, η συνολική θνητότητα από εγκολεασμό παρουσίασε μια σταθερή μείωση κατά τη διάρκεια μιας περιόδου πενήντα ετών (1953-2003) και σήμερα είναι μικρότερη από 1%, αλλά αυτό το ποσοστό είναι υψηλότερο σε μεγαλύτερα παιδιά και σε εκείνα με εγκολεασμό λεπτού εντέρου [50].

Αυτές οι εξελίξεις στην αντιμετώπιση του εγκολεασμού επιτεύχθηκαν από τις παρατηρήσεις και τη στενή συνεργασία αφοσιωμένων χειρουργών και ακτινολόγων, ενώ όπως μπορεί κάποιος να παρατηρήσει, η διάγνωση και η θεραπεία του εγκολεασμού δεν έχει αλλάξει πολύ από τις παρατηρήσεις που κατέγραφαν και τις θεραπείες που εφαρμόζαν χειρουργοί πριν από έναν αιώνα. Αν και ο ρόλος του χειρουργού στην αντιμετώπιση του εγκολεασμού είναι πλέον περιορισμένος, τα συμπεράσματα του Zachary, στο άρθρο του πριν πενήντα χρόνια, ότι “το παιδί πρέπει να είναι υπό την άμεση φροντίδα του χειρουργού”, παραμένουν εύστοχα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hippocrates. Hippocratic writings. In: Lloyd G, ed. Hippocratic Writings, 4th edn. London: Penguin, 1983; 218-9.
2. Barbette P. Oeuvres Chirurgiques et Anatomiques. Francois Miegé, Geneva, 1674.
3. Peyer J. Exercitatio anatomico-medica de glandulis intestinorum, earumque usu et affectionibus. Scaehusae: Onophrius et Waldkirch, 1677.
4. Velse C. De mutuo intestinorum ingressu. Lugduni Batavorum, J Luzac, 1742.
5. Ravitch MM. Intussusception in Infants and Children. Springfield :Charles C Thomas, 1959; 3-11.
6. Dougall W. History of a case of ileus in which a considerable portion of the intestine was voided by stool. Medical Commentary (London) 1785; ix: 278-81.
7. Hull J. On intussusception. Med Physiol J 1802; vii: 32-8.
8. Palmer JF. The Works of John Hunter FRS. London: Longman, Rees, Orme, Brown, Green and Longman, 1837; 3:587-93.
9. West KW, Stephens B, Vane DW, Grosfeld JL. Intussusception: current management in infants and children. Surgery 1987; 102: 704-709.

10. Hunter J. On intussusception. Trans Soc Improvements Med Chir Knowledge 1793; i: 103-18.
11. Allen E, Turk JL, Murley R. The Case Books of John Hunter FRS. London: R Soc Med Services Ltd, 1993; 573-4, 602-5.
12. Leichtenstem O. Intussusception, invagination und darmeinschiebung. Ziemssen's Cyclopaedia of the Practice of Medicine 1877; 7: 610-24.
13. Blacklock A. On inflation of the bowels. Glasgow Med J 1831; 4:138-40.
14. Mitchell S. Intussusception in children. Lancet 1837; i: 904.
15. Greig D. On insufflation as a remedy in intussusception. Edin Med J 1864; 10: 306-15.
16. Ball R. Case of intussusception of bowels; successfully treated by copious enemata of infusion of tobacco. Virginia Med Mont/i 1885; xii: 664.
17. Ballard T. A case of supposed invagination of the intestine in a child aged twenty months, successfully treated. Lancet 1859; i: 137-41.
18. Beemer J. Intussusception cured by forcing air into the intestines. Med Chir Rev 1839; xxx: 645.
19. Miles C. Case of acute intussusception in an infant reduced by inflation with warm water; recovery. Med Times Hospital Gazette 1896; xxiv: 291.
20. Warren J. Two cases of intussusception successfully treated by fluid injections. New York Med J 1875; xxi: 490-7.
21. Hirschsprung H. Et Tilhaelde af Subakut Tarminvagination. Hosp Tid 1876; 3: 321-7.
22. Hirschsprung H. Hundertundsieben fälle von Darminvagination bei Kindern, behandelt im Königin Louisen-Kinderhospital in Kopenhagen während der Jahre 1871-1904; kurz tabellarische Darstellung. Mitt Grenzgeb Med Chir 1905; 14: 555-74.
23. Holmes T. Obstruction and intussusception. In: Surgical Treatment of Diseases of Infancy and Childhood. London: Longmans, 1868; 568-71.
24. Ladd WE: Progress in the diagnosis and treatment of intussusception. Boston Med Surg J 1913; 168:542.
25. Hipsley PL. Intussusception and its treatment by hydrostatic pressure: Based on analysis of 100 consecutive cases so treated. Med J Aust 1926; 2:201-201.
26. Retan GM. Non-operative treatment of intussusception. Am J Dis Child 1927; 33:765.
27. Ravitch MM, McCune RM: Reduction of intussusception by hydrostatic pressure: An experimental study. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital 1948; 82:550-568.
28. Ravitch MM. Intussusception in infancy and childhood; An analysis of 77 cases treated by barium enema. N Engl J Med 1958; 259:1058-1064.

29. Fiorito ES, Recalde Cuestas LA: Diagnosis and treatment of acute intestinal intussusception with controlled insufflation of air. *Pediatrics* 1959; 24:241-244.
30. Stringer MD, Pablot SM, Brereton RJ: Paediatric intussusception. *Br J Surg* 1992; 97:867-876.
31. Hachmann H. A case of intussusception. *Zeitschrift Ges Med* 1840; 14:289-303.
32. Spenser-Wells T. Intussusception of caecum and colon replaced by gastrostomy. *Trans Pathol Soc London* 1863; xxvi:541-542.
33. Hutchison J. A successful case of abdominal section for intussusception. *Medico-Chirurgical Transactions* 1874; 58:31-76.
34. Marsh H. A case in which abdominal section was successfully performed for intussusception in an infant seven months old. *Med Chir Trans* 1876; 59: 79-84.
35. Fagge CH, Howse HG. A case of intussusception in an adult without symptoms of strangulation treated successfully by abdominal section. *Med Chiir Trans* 1876; 59: 85-98.
36. Trombley S. Sir Frederick Treves: an extra-ordinary Edwardian. London: Routledge, 1989.
37. Treves F. Treatment of intussusception. *Proc Med Soc London* 1885; 8: 83-94.
38. Treves F. Intussusception. In: *Intestinal Obstruction: Its Varieties with their Pathology, Diagnosis, and Treatment*. 2nd edition, London: Cassell, 1899; 141-84.
39. Watson F. Dawson of Penn. Chatto & Windus, London, 1950.
40. Montgomery-Smith EC. Recollections of an old Londoner. *London Hosp Gazette* 1961; 64: 105.
41. Gross RE. Intussusception, in *The Surgery of Infancy and Childhood*. Philadelphia: PA, WB Saunders Co; 1953.
42. Cope Z. Intussusception, in *The Early Diagnosis of the Acute Abdomen*. Oxford, England: Oxford University Press; 1948.
43. MacNab GH. Intussusception, in Carling ER, Ross JP (eds). *British Surgical Practice*. London, England: Butterworth; 1948.
44. Burke LF, Clarke E. Ileocolic intussusception – a case report. *J Clin Ultrasound* 1977; 5:346-347.
45. Pracros JP, Tran-Mith VA, Morin De Finfe CH, et al. Acute intestinal intussusception in children. Contribution of ultrasonography (145 cases). *Ann Radiol* 1987; 30:525-530.
46. Britton I, Wilkinson AG. Ultrasound features of intussusceptions predicting outcome of air enema. *Pediatr Radiol* 1999; 29:705-710.
47. Tiao MM, Wan YL, Ng SH, et al: Sonographic features of small bowel intussusception in pediatric patients. *Acad Emerg Med* 2001; 8:368-373.

48. Hadidi AT, El Shal N. Childhood intussusception: A comparative study of nonsurgical management. *J Pediatr Surg* 1999; 34:304-307.
49. Schmit P, Rohrschneider WK, Christmann D. Intestinal intussusceptions survey about diagnostic and nonsurgical therapeutic procedure. *Pediatr Radiol* 1999; 29:752-761.
50. Stringer M, Pledger H, Drake D. Childhood deaths from intussusception in England and Wales. *BMJ* 1992; 304: 737-9.

REVIEW

The intussusception over the centuries-A historical review

Anastasia Dimopoulou¹, Emmanouil Iakomidis¹, Dimitra Dimopoulou², Konstantina Dimopoulou³, Nikolaos Zavras¹

¹Department of Pediatric Surgery, “ATTIKON” General University Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece, ²Second Department of Pediatrics, P. & A. Kyriakou Children's Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece, ³Department of Gastroenterology, General Hospital “Hippokration”, Athens Greece

ABSTRACT

The first description and identification of intussusception as a distinct clinical entity and the first successful attempts in its conservative and operative treatment occurred many years ago. The developments in the management of intussusception have been achieved by the observations and the close cooperation between dedicated surgeons and radiologists. At the same time, the diagnosis and treatment of intussusception have altered little from the recorded observations made and treatments implemented over a century ago.

Keywords: intussusception, management, history

A. Dimopoulou, E. Iakomidis, D. Dimopoulou, K. Dimopoulou, N. Zavras. The intussusception over the centuries-A historical review. *Scientific Chronicles* 2021; 26(2): 223-234

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Το καρδιοπληγικό διάλυμα Custodiol στην Παιδοκαρδιοχειρουργική

Διονύσιος Μπουζούκης¹, Γεωργία Γραμμένου², Δημοσθένης Γκορτσόπουλος³

¹ΜΕΘ ΓΝ Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης, ΠΜΣ Τεχνικές Εξωσωματικής Κυκλοφορίας-Τεχνολογία Συσκευών Καρδιοχειρουργικής, ²ΜΕΘ ΓΝ Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης, ΠΜΣ Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας Πανεπιστήμιο Μακεδονίας, ³Αναισθησιολογικό Τμήμα, ΓΝ Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η προστασία του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, πραγματοποιείται με την χρήση καρδιοπληγικών διαλυμάτων. Ένα από αυτά, η κουστοδόλη (Custodiol), έχει αρχίσει να αυξάνει την δημοφιλία της. **Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να μελετήσει την επίδραση και την αποτελεσματικότητα του καρδιοπληγικού διαλύματος Custodiol στην προστασία του μυοκαρδίου στις παιδοκαρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. **Μεθοδολογία:** Το θέμα καλύπτεται μέσα από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, τα δεδομένα εντοπίστηκαν στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus. **Γενικό Μέρος:** Εντοπίστηκαν ένα μεγάλο σύνολο ερευνών, που μελετούν την επίδραση και την αποτελεσματικότητα του καρδιοπληγικού διαλύματος Custodiol στις παιδοκαρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. **Συμπεράσματα:** Το Custodiol είναι ένα αποτελεσματικό και ασφαλές καρδιοπληγικό διάλυμα, που έχει την δυνατότητα να παρέχει προστασία στο μυοκάρδιο για περίοδο έως 2 ωρών, έχοντας παρόμοια επίδραση τόσο με της κρυσταλλοειδούς καρδιοπληγίας όσο και με τις θερμής αιματικής καρδιοπληγίας. Ωστόσο στην παιδοκαρδιοχειρουργική η θερμή αιματική καρδιοπληγία φαίνεται να παρέχει μεγαλύτερα επίπεδα προστασίας σε σύγκριση με το Custodiol. Απαιτούνται περισσότερες έρευνες για την επιβεβαίωση και επέκταση των παραπάνω ευρημάτων, σε καλά σχεδιασμένες και μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες.

Λέξεις ευρετηρίου: καρδιοπληγικό διάλυμα, παιδοκαρδιοχειρουργική, προστασία μυοκαρδίου, χορήγηση Custodiol

Δ. Μπουζούκης, Γ. Γραμμένου, Δ. Γκορτσόπουλος. Το καρδιοπληγικό διάλυμα Custodiol στην Παιδοκαρδιοχειρουργική. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(2): 235-246

ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Η διεγχειρητική προστασία του μυοκαρδίου που επιτυγχάνεται με την χορήγηση καρδιοπληγίας είναι μία από τις κρίσιμες πτυχές που καθορίζουν την επιτυχία των σύγχρονων καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων.

Η καρδιοπληγία ορίζεται ως η επιλεκτική, ταχεία και αναστρέψιμη παράλυση της καρδιάς κατά τη διάρκεια της καρδιοχειρουργικής επέμβασης. Μετά την εσκεμμένη έναρξη της ισχαιμίας λαμβάνουν χώρα, ένα σύνολο βιοχημικών αντιδράσεων. Λόγω της μειωμένης διαθεσιμότητας

οξυγόνου μπορεί να παρατηρηθεί συστολική αποτυχία του μυοκαρδίου που οδηγεί σε διέγερση του αναερόβιου μεταβολισμού. Η συσσώρευση τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) και η συσσώρευση γαλακτικού οδηγούν τελικά σε μυοκαρδιακή οξέωση και προκαλούν διόγκωση των κυττάρων και μη αναστρέψιμη δομική βλάβη. Προκειμένου να εξουδετερωθούν αυτές οι διαδικασίες, έχουν δημιουργηθεί διάφορα καρδιοπληγικά διαλύματα, τα οποία στο σύνολο τους επιδιώκουν να επιτύχουν μια αναστρέψιμη ηλεκτρομηχανική καρδιακή παύση και ταυτόχρονα να προστατεύσουν την καρδιά κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης [1,2].

Η καρδιοπροστασία κατά τη διάρκεια της επαγόμενης ισχαιμίας συνεπάγεται την εφαρμογή καρδιοπληγικού διαλύματος για την πρόκληση ταχείας παύσης του μυοκαρδίου και την επαγωγή μιας χαλαρής διαστολικής κατάστασης που επιτρέπει στον χειρουργό να εργαστεί σε μια μη παλλόμενη καρδιά. Τα καρδιοπληγικά διαλύματα παρέχουν προστασία στο μυοκάρδιο, βάσει συνδυασμού τριών αλληλεπικαλυπτόμενων μηχανισμών, οι οποίοι είναι η επαγωγή χημικής καρδιακής παύσης, η υποθερμία του μυοκαρδίου και η πρόσθετη προστασία που παρέχεται από μέτρα όπως η προσθήκη ρυθμιστικών οξέων βάσης, ενεργειακών υποστρωμάτων ή οξυγονωμένου αίματος στην έγχυση της καρδιοπληγίας [3].

Η καρδιοπληγία είναι στην ουσία η παράλυση της καρδιάς. Η καρδιά μπορεί να παύσει, είτε σε συστολή, είτε σε διαστολή, ωστόσο η κατάσταση κατά την οποία υπάρχουν χαμηλότερες ενεργειακά

απαιτήσεις, είναι η διαστολή και ως εκ τούτου, η παύση της κατά την διαστολή είναι η προτιμώμενη κατάσταση παύσης στην κλινική πρακτική. Όλα τα κύτταρα έχουν ένα ηλεκτρικό φορτίο ή μια διαφορά δυναμικού στις μεμβράνες τους. Στο πλαίσιο αυτό, η δράση των καρδιοπληγικών διαλυμάτων μεταβάλλει το ηλεκτρικό φορτίο κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης των μυοκυττάρων, με στόχο την καταστολή της ηλεκτρικής δραστηριότητας και κατά συνέπεια της μηχανικής συστολής. Το δυναμικό ισορροπίας της κυτταρικής μεμβράνης των μυοκυττάρων σε ηρεμία είναι σταθερό και σχετικά αρνητικό, περίπου -90 mV [4].

Η κυτταρική μεμβράνη των μυοκυττάρων είναι συνήθως περισσότερο διαπερατή από τα K^+ και σχετικά αδιαπέραστη από άλλα ιόντα. Η μετακίνηση άλλων ιόντων διαμέσου της μεμβράνης καθορίζεται κυρίως από τασεο-εξαρτώμενα κανάλια ιόντων, τα οποία ανοίγουν ή κλείνουν σε συγκεκριμένα δυναμικά μεμβράνης. Το δυναμικό της μεμβράνης σε κατάσταση ηρεμίας, κυριαρχείται ως εκ τούτου από το δυναμικό ισορροπίας των K^+ διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Το δυναμικό ισορροπίας για οποιοδήποτε ιόν μπορεί να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας την εξίσωση Nernst, η οποία στην απλοποιημένη εκδοχή, έχει ως εξής [5]:

$$E_{mK} = 61.5 \log_{10} (C_o = C_i)$$

όπου το E_{mK} είναι το δυναμικό ισορροπίας καλίου (K^+) σε mV, το C_o είναι η εξωκυττάρια συγκέντρωση του K^+ και το C_i είναι η ενδοκυττάρια συγκέντρωση του K^+ . Δεδομένου ότι η κανονική τιμή του C_o/C_i για

το K^+ είναι 4/140, το δυναμικό ισορροπίας K^+ υπολογίζεται σε -94mV . Εάν η εξωκυττάρια συγκέντρωση του K^+ ανέρχεται σε 20 mmol/l , η τιμή του C_o/C_i αλλάζει σε $20/140$, και το δυναμικό ισορροπίας αλλάζει επίσης σε -52mV . Κατά αυτό τον τρόπο φαίνεται πως η μεταβολή του εξωκυττάριου περιβάλλοντος επηρεάζει το δυναμικό ισορροπίας των καρδιακών μυοκυττάρων. Κανονικά, καθώς το δυναμικό δράσης ενός καρδιακού μυοκυττάρου διαδίδεται μέσω του συστήματος αγωγιμότητας της καρδιάς, η μεμβράνη των μυοκυττάρων γίνεται λιγότερο αρνητική, περίπου στα -70 mV . Όταν επιτυγχάνεται αυτή η τιμή, ενεργοποιείται το άνοιγμα των καναλιών των γρήγορων ρευμάτων νατρίου (Na^+), επιτρέποντας στο Na^+ να εισχωρήσει στο μυοκύτταρο και να αυξήσει το δυναμικό της μεμβράνης πολύ γρήγορα, αποπολώνοντας στην ουσία το κύτταρο σε περίπου $+20\text{ mV}$. Μόλις το δυναμικό της μεμβράνης γίνει θετικό, αυτά τα κανάλια Na^+ κλείνουν και τα τασεο-εξαρτώμενα κανάλια K^+ ανοίγουν, επιτρέποντας στο K^+ να εξέλθει του κυττάρου, μειώνοντας έτσι το δυναμικό της μεμβράνης σε $+5\text{mV}$. Αυτή είναι η στιγμή κατά την οποία τα τασεο-εξαρτώμενα κανάλια ασβεστίου (Ca^{2+}) ανοίγουν και τα Ca^{2+} εισέρχονται στο μυοκύτταρο. Η εισροή ασβεστίου στο κύτταρο έχει ως αποτέλεσμα την συστολή, η οποία συμπίπτει με την κοιλιακή συστολή. Τα κανάλια Ca^{2+} παραμένουν ανοικτά μόνο προσωρινά και μόλις κλείσουν, το δυναμικό της μεμβράνης επιστρέφει περίπου στα -90mV , καθώς τα K^+ εξακολουθούν να μπορούν να εξέλθουν του κυττάρου μέσω των τασεο-εξαρτωμένων καναλιών K^+ και η κυτταρική μεμβράνη

επαναπολώνεται. Το ενδοκυτταρικό ασβέστιο καθαρίζεται και το κύτταρο διαστέλλεται και πάλι [5, 6].

Τα εξωκυττάρια διαλύματα καρδιοπληγίας με υψηλό K^+ (20 mmol/l) μετατοπίζουν το αίμα που περιβάλλει τα μυοκύτταρα και το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης αυξάνεται και αποπολώνεται πιο εύκολα. Η αποπόλωση προκαλεί τα τασεο-εξαρτώμενα κανάλια ασβεστίου Ca^{2+} να ανοίξουν και η παροδική εισροή ασβεστίου μέσω αυτών των καναλιών έχει ως αποτέλεσμα τη συστολή, πριν κλείσουν και το ασβέστιο εγκλωβιστεί ξανά στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, και το κύτταρο χαλαρώνει (διαστολή). Ωστόσο, η υψηλή εξωκυττάρια συγκέντρωση καλίου της καρδιοπληγίας εμποδίζει την επαναπόλωση, έτσι ώστε το κύτταρο να παραμένει αποπολωμένο. Όταν το δυναμικό σε κατάσταση ηρεμίας προσεγγίζει τα -50 mV , τα κανάλια Na^+ απενεργοποιούνται, με αποτέλεσμα την διαστολική παύση της καρδιακής δραστηριότητας [5].

ΕΙΔΗ ΚΑΡΔΙΟΠΛΗΓΙΑΣ

Η καρδιοπληγική παύση παραμένει σήμερα το χρυσό πρότυπο καρδιοπροστασίας στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και περιλαμβάνει τη χρήση υπερκαλιαιμικού εξωκυτταρικού διαλύματος, είτε κρυσταλλικού, είτε με βάση το αίμα. Υπό αυτή την έννοια, υπάρχουν δύο βασικά είδη καρδιοπληγίας, τα οποία είναι η κρυσταλλοειδής και η αιματική καρδιοπληγία. Τα κρυσταλλοειδή διαλύματα καρδιοπληγίας μπορούν περαιτέρω να ταξινομηθούν με βάση τη σύνθεση και την ομοιοτήτά τους με

	STh1	BSTh1	HTK
K ⁺ (mmol/l)	20	20	10
Na ⁺ (mmol/l)	144	142	15
Mg ²⁺ (mmol/l)	16	16	4
Ca ²⁺ (mmol/l)	2,2	1,7	0.015
HCO ³⁻ (mmol/l)		30-40	0
Ιστιδίνη (mmol/l)	0	0	198
Τρυπτοφάνη (mmol/l)	0	0	2
Προκαΐνη (mmol/l)	1	1	0
pH	5.5-7.0	7.4	7.02-7.20
Αιματοκρίτης (%)	0	10-20	0
Οσμωτικότητα (mOsm/kgH ₂ O)	300-320	310-330	310
Μαννιτόλη (mmol/l)	0	0	30

Πίνακας 1. Χημική σύνθεση εξωκυττάριου διαλύματος καρδιοπληγίας (STh1), ενδοκυττάριου διαλύματος καρδιοπληγίας (HTK) και διαλύματος αιματικής καρδιοπληγίας (BSTh1).

το φυσιολογικό ενδοκυττάριο ή εξωκυττάριο περιβάλλον, στα τυπικά εξωκυττάρια διαλύματα καρδιοπληγίας (όπως είναι το St Thomas, STh1) και στα ενδοκυττάρια διαλύματα καρδιοπληγίας (όπως είναι το Custodiol, HTK) [3, 4]. Η σύνθεση των παραπάνω διαλυμάτων παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Με βάση την θερμοκρασία χορήγησης, γίνεται διάκριση ανάμεσα στην θερμή και την ψυχρή καρδιοπληγία. Η ψυχρή καρδιοπληγία μπορεί να είναι είτε κρυσταλλοειδής, είτε αιματική. Τα κρυσταλλοειδή διαλύματα καρδιοπληγίας έχουν υψηλή συγκέντρωση καλίου με

μεταβλητές συγκεντρώσεις νατρίου, ασβεστίου και ρυθμιστικού διαλύματος που τα καθιστούν οσμωτικά ισορροπημένα [7].

Η αιματική ψυχρή καρδιοπληγία χρησιμοποιείται ευρέως καθώς μπορεί να παρέχει οξυγόνο στα μυοκύτταρα παράλληλα με τις καλές οσμωτικές της ιδιότητες. Παρασκευάζεται συνδυάζοντας το αυτόλογο αίμα που λαμβάνεται από το εξωσωματικό κύκλωμα, ενώ ο ασθενής βρίσκεται σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη, με κρυσταλλοειδές διάλυμα σε διαφορετικές συγκεντρώσεις που περιέχουν ρυθμιστικά διαλύματα και κάλιο. Για την παύση της καρδιάς χρησιμοποιείται υψηλή

συγκέντρωση καλίου ($> 30 \text{ mEq/l}$). Τα δυνητικά πρόσθετα περιλαμβάνουν, για παράδειγμα, την κιτρική φωσφορική δεξτρόζη (CPD), το τρις- (υδροξυμεθυλ)-αμινομεθάνιο (THAM) ή όξινο ανθρακικό. Η συνηθέστερη αναλογία αίματος και κρυσταλλοειδούς διαλύματος είναι 4:1 ή 8:1 και η θερμοκρασία παράδοσης είναι 4-12 °C. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί αδιάλυτη καρδιοπληγία αίματος [8].

Από την άλλη, η ψυχρή κρυσταλλοειδής καρδιοπληγία που σχετίζεται με ήπια έως μέτρια υποθερμία, έχει το πλεονέκτημα ότι μειώνει την κατανάλωση οξυγόνου και προσφέρει κάποιο βαθμό προστασίας κατά τη διάρκεια περιόδων χαμηλής ροής ή χαμηλής πίεσης αιμάτωσης [7]. Αναλυτικότερα, η ψυχρή κρυσταλλοειδής καρδιοπληγία προστατεύει το μυοκάρδιο από υποθερμία και ηλεκτρομηχανική ανακοπή, όπου και στις δύο αυτές συνθήκες μειώνονται οι μεταβολικές απαιτήσεις του μυοκαρδίου και συνεπώς παρατείνεται η ανοχή του στην ισχαιμία. Με βάση τον φαρμακολογικό τρόπο δράσης, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω υπάρχουν δύο τύποι ψυχρών κρυσταλλοειδών καρδιοπληγικών διαλυμάτων: τα ενδοκυττάρια και τα εξωκυττάρια. Τα ενδοκυττάρια κρυσταλλοειδή διαλύματα δεν περιέχουν ή έχουν χαμηλές συγκεντρώσεις νατρίου και ασβεστίου, ενώ τα εξωκυττάρια διαλύματα περιέχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις νατρίου, ασβεστίου και μαγνησίου. Και οι δύο τύποι περιέχουν κάλιο μεταξύ 10 - 20 mmol/l και μπορούν να χρησιμοποιηθούν πρόσθετα οσμωτικές δραστικές ουσίες όπως η μαννιτόλη και τα τοπικά αναισθητικά όπως λιδοκαΐνη και

προκαΐνη, καθώς και ρυθμιστικά διαλύματα όπως διττανθρακικό και αμινοξέα [9].

Η θερμή καρδιοπληγία αίματος έχει προταθεί ως μια ασφαλής και αξιόπιστη τεχνική για την προστασία του μυοκαρδίου, που βασίζεται στην ιδέα ότι το αίμα, σε αντίθεση με τα κρυσταλλοειδή διαλύματα, μπορεί να βελτιώσει τις μετεγχειρητικές καρδιακές εκβάσεις, επειδή προσεγγίζει περισσότερο την κανονική φυσιολογία της καρδιάς, δηλαδή μεταφέρει οξυγόνο στο μυοκάρδιο ή εξασφαλίζει μικρότερη αιμοαραίωση [7]. Η θερμή καρδιοπληγία αίματος συνήθως παρέχεται επιπρόσθετα σε μια άλλη καρδιοπροστατευτική μέθοδο, με σκοπό την ενίσχυση της αποκατάστασης του μυοκαρδίου [8]. Γενικά η χορήγηση της θερμής καρδιοπληγίας βασίζεται στην ιδέα ότι η συνειδητή μεταβολική λειτουργία του μυοκαρδίου βελτιώνεται, εφόσον η καρδιά διατηρηθεί σε θερμοκρασία 37 °C καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου του αποκλεισμού της αορτής. Η θερμή καρδιοπληγία αίματος μπορεί να ρυθμίσει την ενεργοποίηση των ενζύμων του μυοκαρδίου και να βελτιώσει την μετεγχειρητική κοιλιακή λειτουργία [4].

ΧΟΡΗΓΗΣΗ CUSTODIOL

Το βασικό πλεονέκτημα του Custodiol έναντι των διαλυμάτων που μοιάζουν με το εξωκυττάριο περιβάλλον, είναι ότι μπορεί να χορηγηθεί σε μια μόνο δόση, παρέχοντας αποτελεσματική προστασία για περίοδο από 1.5 μέχρι 2 ώρες. Αυτό σημαίνει, ότι ο χειρουργός μπορεί να επικεντρωθεί εξ ολοκλήρου στη χειρουργική επέμβαση, χωρίς

να απαιτείται διακοπή της για την συνεχή χορήγηση καρδιοπληγίας [5].

Η καρδιοπληγία Custodiol χορηγείται τόσο απευθείας, όσο και μέσω καθετήρα μέσω του στεφανιαίου κόλπου, σε θερμοκρασία 4-8 °C. Χορηγούνται 20-25 mL διαλύματος ανά kg σωματικού βάρους. Κατά τη διάρκεια της απευθείας έγχυσης, η πίεση στη αορτική ρίζα, διατηρείται στα 100-110 mmHg μέχρι την καρδιακή παύση και στη συνέχεια στα 40-50 mmHg [8]. Σε παιδιά και εφήβους η πίεση στη αορτική ρίζα, διατηρείται στα 80-90 mmHg μέχρι την καρδιακή παύση και στη συνέχεια στα 40-50 mmHg [9]. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης μέσω καθετήρα, η πίεση στον στεφανιαίο κόλπο διατηρείται στα 20-25 mmHg. Σε ασθενείς με στεφανιαία στένωση, απαιτείται υψηλότερη πίεση διάχυσης (περίπου 50 mmHg) για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα [10].

Ο χρόνος έγχυσης στους ενήλικες και στα παιδιά (έφηβοι) πρέπει να είναι τουλάχιστον 6-8 λεπτά, για την επίτευξη ισορροπίας της συγκέντρωσης του διαλύματος και της θερμοκρασίας στην περιοχή του μυοκαρδίου. Η αποσυμπίεση της αριστερής κοιλίας πρέπει να πραγματοποιείται κατά την έναρξη της καρδιοπληγίας [11].

Ανάλογα με τον χρόνο της καρδιοχειρουργικής επέμβασης, εφόσον αυτός ξεπεράσει τα 180 λεπτά ή περισσότερο, χορηγείται μια δεύτερη δόση καρδιοπληγίας στον ασθενή, χρησιμοποιώντας την ίδια μέθοδο χορήγησης με την πρώτη δόση. Όταν εμφανίζεται υπονατριαιμία, διορθώνεται με χορήγηση διαλύματος χλωριούχου νατρίου (3 mEq/mL) [10].

ΚΑΡΔΙΟΠΛΗΓΙΑ CUSTODIOL ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΟΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Η κρυσταλλοειδής καρδιοπληγία χρησιμοποιείται επίσης ευρέως και ως μέθοδος προστασίας του μυοκαρδίου στην παιδοκαρδιοχειρουργική. Στο πλαίσιο αυτό, το Custodiol, έχει χρησιμοποιηθεί στα παιδιά ως εναλλακτικό διάλυμα καρδιοπληγίας με το πιθανό πλεονέκτημα της χορήγησης μιας δόσης με ισοδύναμη προστασία του μυοκαρδίου, για σύνθετες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα στους ενήλικες, η καρδιοπληγία Custodiol σε παιδιατρικούς ασθενείς φαίνεται να παρέχει ένα κατώτερο επίπεδο μυοκαρδιακής προστασίας, σε σύγκριση με την θερμή καρδιοπληγία, όπως έχει δείχθει σε πρόσφατες έρευνες, ωστόσο σχετικά με την σύγκριση του με την ψυχρή συνεχούς ροής καρδιοπληγία τα αποτελέσματα των ερευνών καταλήγουν σε συγκρουόμενα αποτελέσματα.

Σε μια αναδρομική μελέτη των Bojan *et al.*, [11], συγκρίθηκε η επίδραση του Custodiol (30 ασθενείς) έναντι της θερμής αιματικής καρδιοπληγίας (188 ασθενείς) σε ένα σύνολο 218 νεογνών που είχαν υποβληθεί σε επέμβαση αντιμετάθεσης των μεγάλων αγγείων, βρέθηκε ότι η στεφανιαία ανατομία υψηλού κινδύνου (μία μόνο δεξιά στεφανιαία αρτηρία που οδηγεί στην αριστερή, ενδομυϊκή πορεία) συσχετίστηκε με υψηλότερες συγκεντρώσεις τροπονίνης και υψηλότερο ποσοστό θνητότητας στις 30 ημέρες μετεγχειρητικά και ήταν πιο διαδεδομένη στην ομάδα των νεογνών που έλαβε την καρδιοπληγία Custodiol, σε σύγκριση με την ομάδα της θερμής αιματικής

καρδιοπληγίας. Μετεγχειρητικά, οι συγκεντρώσεις τροπονίνης ήταν υψηλότερες στην ομάδα Custodiol τόσο πριν, όσο και μετά από την αντιστοίχιση στην στεφανιαία ανατομία. Το ποσοστό θνητότητας 30 ημερών ήταν υψηλότερο στην ομάδα του Custodiol (10% έναντι 1,1% στην ομάδα της θερμής αιματικής καρδιοπληγίας), ωστόσο η χρήση του Custodiol δεν συσχετίστηκε με αυτό το αποτέλεσμα. Παρ' όλα αυτά, η απελευθέρωση μεγαλύτερων επιπέδων τροπονίνης, που καταγράφηκαν στην ομάδα των νεογνών που έλαβαν καρδιοπληγία Custodiol, υποδηλώνει μικρότερα επίπεδα μυοκαρδιακής προστασίας, σε σύγκριση με την θερμή αιματική καρδιοπληγία.

Τα παραπάνω αποτελέσματα υποστηρίχθηκαν από μια πιο πρόσφατη αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Qulisy *et al.*, [12], στην οποία συγκρίθηκε η επίδραση του Custodiol έναντι ψυχρής αιματικής καρδιοπληγίας, σε ένα σύνολο 154 παιδιών που υπεβλήθησαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, στο σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής, στην οξεία νεφρική βλάβη και την σοβαρή αρρυθμία. Βρέθηκε ότι η καρδιοπληγία Custodiol ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας αρνητικών εκβάσεων (υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής και υψηλότεροι χρόνοι μηχανικού αερισμού) και έτσι συνδέθηκε με λιγότερο βέλτιστη προστασία του μυοκαρδίου σε σύγκριση με την ψυχρή αιματική καρδιοπληγία, σε αντίθεση με τα αποτελέσματα στις επεμβάσεις ενηλίκων, που έχουν δείξει παρόμοια επίπεδα αποτελεσματικότητας μεταξύ των δύο μεθόδων καρδιοπληγίας.

Ωστόσο, σε δύο μελέτες έχειδειχθεί ότι το Custodiol μπορεί να παρέχει υψηλότερα επίπεδα προστασίας του μυοκαρδίου, σε σύγκριση με το καρδιοπληγικό διάλυμα St Thomas ή παρόμοια επίπεδα προστασίας με το καρδιοπληγικό διάλυμα St Thomas αλλά και με την ψυχρή αιματική καρδιοπληγία.

Συγκεκριμένα σε μια αναδρομική μελέτη που έγινε από τους Li *et al.*, [13] σε 101 παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με σύνθετη συγγενή καρδιακή νόσο, και οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επέμβαση αντιμετάθεσης των μεγάλων αγγείων, χορηγήθηκε είτε Custodiol (75 ασθενείς), είτε το καρδιοπληγικό διάλυμα St Thomas (26 ασθενείς). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων, ωστόσο η θνητότητα, η νοσηρότητα, η παραμονή στη ΜΕΘ, ο μετεγχειρητικός χρόνος νοσηλείας και ο αριθμός των μεταγγίσεων στην ομάδα του Custodiol ήταν όλα σε χαμηλότερα επίπεδα, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε St Thomas. Η περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι το Custodiol ήταν ένας στατιστικά σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της μειωμένης πρόωρης θνητότητας και νοσηρότητας και ως εκ τούτου θεωρήθηκε μια πιο αποτελεσματική και ασφαλής εναλλακτική λύση καρδιοπροστασίας, σε σύγκριση με το καρδιοπληγικό διάλυμα St. Thomas.

Στην δεύτερη μελέτη των Hamed *et al.*, [14], διερευνήθηκε η επίδραση του Custodiol, του St Thomas και της ψυχρής καρδιοπληγίας σε ένα σύνολο 60 παιδιών, τα οποία

υποβλήθηκαν σε επιλεκτική καρδιοχειρουργική επέμβαση για συγγενείς καρδιακές βλάβες με καρδιοπνευμονική παράκαμψη. Τα παιδιά τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες, με βάση κάθε ένα από τα παραπάνω καρδιοπληγικά διαλύματα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα επίπεδα της τροπονίνης δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικά μεταξύ των ομάδων μελέτης, με την εξαίρεση ότι στις μετρήσεις που έγιναν στις πρώτες 24 ώρες, τα υψηλότερα επίπεδα καταγράφηκαν στην ομάδα των ασθενών που είχαν λάβει ψυχρή αιματική καρδιοπληγία και τα χαμηλότερα στην ομάδα που είχε λάβει καρδιοπληγία St Thomas. Τα επίπεδα της CK-MB επίσης δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικά μεταξύ των ομάδων, εκτός από εκείνα που καταγράφηκαν μετά από 12 ώρες, όπου ήταν υψηλότερα στην ομάδα της καρδιοπληγίας St Thomas και χαμηλότερα στην ομάδα της ψυχρής αιματικής καρδιοπληγίας. Οι ερευνητές κατέληξαν έτσι στο συμπέρασμα ότι η καρδιοπληγία Custodiol παρέχει το ίδιο επίπεδο προστασίας με τα άλλα δύο διαλύματα.

Από την άλλη, η καρδιοπληγία Del Nido, βρέθηκε να προσφέρει μεγαλύτερα επίπεδα προστασίας σε σύγκριση με την καρδιοπληγία Custodiol, σε μια έρευνα που έγινε σε 100 παιδιατρικούς ασθενείς από τους Talwar *et al.*, [15], οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επέμβαση επιδιόρθωσης της Τετραλογίας Fallot. Η καρδιοπληγία Del Nido συσχετίστηκε με καλύτερα επίπεδα διατήρησης του καρδιακού δείκτη, μικρότερη διάρκεια μηχανικού αερισμού, μικρότερο χρόνο παραμονής στην ΜΕΘ και στο νοσοκομείο, χαμηλότερες ινότροπες βαθμολογίες και απελευθέρωση μικρότερων επιπέδων τροπονίνης-I.

Πρόσφατα, ερευνητές έχουν τονίσει ότι η καρδιοπροστασία μαζί με άλλους παράγοντες, όπως η παρατεταμένη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, η επείγουσα καρδιοχειρουργική επέμβαση και οι σύνθετες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (π.χ. στεφανιαία νόσος), μπορεί να επηρεάσουν μετεγχειρητικά την κλινική έκβαση, οδηγώντας σε καταστάσεις όπως το σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής και σε επιπλοκές σε παιδιατρικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Τα κρυσταλλοειδή καρδιοπληγικά διαλύματα έχουν σημαντικές δυσμενείς επιπτώσεις στην μετεγχειρητική πορεία στα παιδιά με στεφανιαία νόσο. Αντίθετα, η αιματική καρδιοπληγία δεν έχει αρνητικές επιπτώσεις σε αυτά τα αποτελέσματα και η εφαρμογή της θα μπορούσε να έχει προστατευτικά αποτελέσματα μειώνοντας τη συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής και των συνακόλουθων επιπλοκών του [16]. Γενικά, η αιματική καρδιοπληγία θεωρείται ανώτερη σε σύγκριση με τα κρυσταλλοειδή διαλύματα για διάρκειες ισχαιμίας, μεγαλύτερες της μίας ώρας. Στην αιματική καρδιοπληγία, η αιμοσφαιρίνη χρησιμοποιείται για τη μεταφορά οξυγόνου και περιέχει μεταβολικά υποστρώματα, προκαλώντας έτσι χαμηλότερα επίπεδα αιμοδιάλυσης [17].

Παρόλο που το Custodiol έχει βρεθεί ως μια πιο αποτελεσματική λύση καρδιοπληγίας στους ενήλικες για την προστασία του μυοκαρδίου, η μειωμένη αποτελεσματικότητα του στους παιδιατρικούς ασθενείς μπορεί να δικαιολογηθεί από το γεγονός ότι υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στην ανώριμη καρδιά των παιδιατρικών ασθενών και την ώριμη καρδιά

των ενηλίκων. Στα νεογνήνητα, μόνο το 30% της μυοκαρδιακής μάζας συνιστά συνεκτικό ιστό, ενώ το ποσοστό αυτό για τους ενήλικες εκτιμάται σε 60%. Επιπλέον, το μυοκάρδιο των νεογνών και των παιδιών έχει χαμηλότερη κοιλιακή ικανότητα, αποθέματα προφόρτωσης, οξειδωτική ικανότητα και ισότροπο απόθεμα και λιγότερα μιτοχόνδρια. Το σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής ανιχνεύεται επίσης συχνότερα σε παιδιατρικούς ασθενείς [17].

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη αποτέλεσε μια σύγχρονη βιβλιογραφική ανασκόπηση για το καρδιοπληγικό διάλυμα Custodiol σχετικά με την χρησιμοποίησή του στις παιδιοκαρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Μία από τις σημαντικότερες εξελίξεις στην καρδιοχειρουργική αποτέλεσε η ανάπτυξη καρδιοπληγικών διαλυμάτων, κάτι το οποίο επέτρεψε στους καρδιοχειρουργούς την παράταση της ισχαιμικής παύσης της καρδιάς χωρίς να διαταράσσεται η λειτουργία του μυοκαρδίου. Το Custodiol έχει την δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί ως παράγοντας για την ενίσχυση της μυοκαρδιακής προστασίας σε όλους τους τομείς της καρδιοχειρουργικής. Το κυριότερο πλεονέκτημα που έχει, είναι ότι χορηγείται εφάπαξ, προσφέροντας προστασία του μυοκαρδίου για 1.5 - 2 ώρες.

Η συγκέντρωση σε κάλιο του Custodiol (8-12 mmol/l) είναι αρκετή για να επάγει την καρδιακή παύση. Συνεπώς, η συγκέντρωση των 10 mM του χλωριούχου καλίου στο διάλυμα Custodiol προκαλεί αποτελεσματική

παύση της καρδιάς, με την ελάχιστη βλάβη στα κύτταρα. Η συγκέντρωση του Na^+ στο διάλυμα Custodiol είναι 15 mM, η οποία είναι παρόμοια με εκείνη του κυττάρου. Το Na^+ παίζει σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό του δυναμικού δράσης της καρδιάς και το δυναμικό γρήγορης δράσης επάγει την ταχεία αποπόλωση του μυοκαρδίου. Τα χαμηλά επίπεδα νατρίου μπορούν να μειώσουν τις διαφορές συγκέντρωσης Na^+ διαμέσου της μεμβράνης, όχι μόνο μέσα από την μείωση της ανταλλαγής των H^+ και Na^+ ως αποτέλεσμα των υψηλών επιπέδων καλίου, αλλά και μέσω του μετριάσμού της εισροής Na^+ που προκαλείται από το ηλεκτροχημικό τμήμα του Na^+ . Επομένως, το δυναμικό δράσης δεν μπορεί να αναπτυχθεί και η καρδιά σταματάει στην φάση της διαστολής, όπου υπάρχουν χαμηλές συγκεντρώσεις καλίου. Αυτοί οι δύο μηχανισμοί οδηγούν σε μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του Na^+ . Καθώς λοιπόν το Custodiol έχει χαμηλά επίπεδα Na^+ , μπορεί να αναστείλει την ανταλλαγή Na^+ και Ca^{2+} , μειώνοντας την εισροή ασβεστίου στο ενδοκυττάριο περιβάλλον, κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας και της επαναιμάτωσης. Επιπρόσθετα η εισροή χαμηλότερων επιπέδων Na^+ συνεισφέρει στην μείωση του κυτταρικού οιδήματος κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας.

Σε ότι αφορά την καρδιοπροστατευτική επίδραση του Custodiol στην παιδιοκαρδιοχειρουργική, αυτή φαίνεται να παραμένει σε χαμηλότερα επίπεδα, σε σύγκριση με την θερμή αιματική καρδιοπληγία, η οποία γενικά θεωρείται ανώτερη σε σύγκριση με τα κρυσταλλοειδή διαλύματα για διάρκειες ισχαιμίας, μεγαλύτερες της μίας ώρας. Ωστόσο, τα

αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα σχετικά με την επίδραση που μπορεί να έχει το Custodiol σε σύγκριση με άλλα κρυσταλλοειδή διαλύματα, οπότε απαιτούνται περισσότερες έρευνες στον τομέα αυτό.

Από την ανάλυση των αναδρομικών μελετών, έχει εξαχθεί το συμπέρασμα ότι μεταξύ των καρδιοχειρουργών και των καρδιοχειρουργικών κέντρων ποικίλουν οι

στρατηγικές μυοκαρδιακής προστασίας. Παράγοντες που επηρεάζουν την απόφαση αποτελούν προηγούμενα κλινικά αποτελέσματα, το είδος της επέμβασης, η εμπειρία και η αποδοχή του κάθε καρδιοπληγικού διαλύματος από τους χειρουργούς. Παρόλα αυτά η προτίμηση του εκάστοτε χειρουργού αποτελεί καθοριστικό παράγοντα επιλογής καρδιοπληγικού διαλύματος που θα χρησιμοποιηθεί.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Angeli E, Lueck S, Gargiulo GD. Different strategies of myocardial protection: the age of perfectionism. *J Thorac Dis.* 2018 Mar;10(3):1211-1213.
2. Kamassai, J. D., & Lowery, D. R. Retrograde Cardioplegia. StatPearls Publishing. 2019
3. Grocott, H. P., Stafford-Smith, M., & Mora-Mangano, C. T. Cardiopulmonary bypass management and organ protection. In Kaplan's Essentials of Cardiac Anesthesia. Elsevier; 2018: pp. 608-663.
4. Gourlay, T., & Gunaydin, S. (Eds.). Minimized cardiopulmonary bypass techniques and technologies. Elsevier; 2012.
5. Hogan, M, Jenkins, D. Myocardial protection and cardioplegia. Cardiopulmonary Bypass. In Ghosh S., Falter F., Perrino AC., (eds). Cardiopulmonary bypass. 2nd ed. UK: Cambridge University Press. 2015; pp. 100-115
6. Habbertheuer A, Kocher A, Laufer G, Andreas M, Szeto WY, Petzelbauer P, et al. Cardioprotection: a review of current practice in global ischemia and future translational perspective. *Biomed Res Int.* 2014;2014:325725.
7. Nardi P, Pisano C, Bertoldo F, Vacirca SR, Saitto G, Costantino A, et al. Warm blood cardioplegia versus cold crystalloid cardioplegia for myocardial protection during coronary artery bypass grafting surgery. *Cell Death Discov.* 2018 Feb 14;4:23.
8. Sanetra K, Pawlak I, Cisowski M. Del Nido cardioplegia - what is the current evidence? *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2018 Jun;15(2):114-118.
9. David D. Yuh, Luca A. Vricella, Stephen C. Yang, John R. Doty, Johns Hopkins Textbook of Cardiothoracic Surgery. 2nd edition. US:Medical; 2014: pp. 37-38.

10. Gatti G, Rauber E, Forti G, Benussi B, Gabrielli M, Gripari C, et al. Safe cross-clamp time using Custodiol®-histidine-tryptophan-ketoglutarate cardioplegia in the adult. *Perfusion*. 2019 Oct;34(7):568-577.
11. Istomin T, Kurapeev I, Mihaleva Y, Suborov E, Domanskaya I, Vasilieva G. Custodiol Cardioplegia: Which protocol to prefer? *Herald of North-Western State Medical University named after II Mechnikov*. 2017; 9(3), 32-39.
12. Bojan M, Peperstraete H, Lilot M, Tourneur L, Vouhé P, Pouard P. Cold histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and repeated oxygenated warm blood cardioplegia in neonates with arterial switch operation. *Ann Thorac Surg*. 2013 Apr;95(4):1390-6.
13. Qulisy E, Fakiha A, Debis R, Jamjoom A, Ellassal A, Al-Radi O. Custodiol versus blood cardioplegia in pediatric cardiac surgery, two-center study. *Journal of the Egyptian Society of Cardio-Thoracic Surgery* 2016; 24(1), 38-42.
14. Li XW, Lin YZ, Lin H, Huang JB, Tang XM, Long XM, et al. Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution decreases mortality and morbidity in high-risk patients with severe pulmonary arterial hypertension associated with complex congenital heart disease: an 11-year experience from a single institution. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49(6):e5208
15. Hamed M, Ghaffar A. Comparative Study between Three Solutions for Cardioplegia in Pediatric Cardiac Surgery: Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate (HTK) Solution, Blood Cardioplegia and Crystalloid (St. Thomas) Cardioplegia. *Journal of Anesthesia and Clinical Research*. 2018; 9(4), 1-6.
16. Talwar S, Chatterjee S, Sreenivas V, Makhija N, Kapoor PM, Choudhary SK, et al. Comparison of del Nido and histidine-tryptophan-ketoglutarate cardioplegia solutions in pediatric patients undergoing open heart surgery: A prospective randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Mar;157(3):1182-1192.e1.
17. Sobieraj M, Kilanowska M, Ładziński P, Garbuzowa I, Wojtalik M, Moczko J, et al. Type of cardioplegic solution as a factor influencing the clinical outcome of open-heart congenital procedures. *Kardiochirurgia Torakochirurgia Pol*. 2018 Jun;15(2):86-94.
18. Ramezani J, Hoseinikhah H, Mizani K, Akbari M, Moallemi M, Argi M, et al. Custodial Cardioplegia and Cardiac Preservation during pediatric Cardiac Surgery Procedures: A Narrative Review. *Reviews in Clinical Medicine*. 2019; 6(1), 20-23.

REVIEW

The Custodiol cardioplegic solution in pediatric cardiosurgery

Dionysios Bouzoukis¹, Georgia Grammenou¹, Dimosthenis Gkortsopoulos²

¹Intensive Care Unit Papageorgiou General Hospital of Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki,

²Anesthesiology department of Papageorgiou General Hospital of Thessaloniki, Greece

ABSTRACT

Introduction: The protection of the myocardium during heart surgeries is carried out with the use of cardioplegic solutions. One of them, custodiol, has begun to grow in popularity. **Purpose:** The purpose of this review is to study the effect and efficacy of Custodiol cardioplegic solution in protecting the myocardium in pediatric cardiac surgery. **Methodology:** The topic is covered through the review of the international literature; the data were located in the PubMed and Scopus databases. **General Part:** A large body of research has been identified, which studies the effect and efficacy of Custodiol cardioplegic solution in pediatric cardiac surgery. **Conclusions:** Custodiol is an effective and safe cardioplegic solution, which has the ability to provide protection to the myocardium for a period of up to 2 hours, having a similar effect to both crystalline cardioplegia and warm blood cardioplegia. However, in pediatric heart surgery, hot blood cardioplegia appears to provide higher levels of protection than Custodiol. More research is needed to confirm and extend the above findings, in well-designed and large randomized studies.

Keywords: cardioplegic solution, pediatric cardiac surgery, cardio protection, administration of Custodiol

D. Bouzoukis, G. Grammenou, D. Gkortsopoulos. The Custodiol cardioplegic solution in pediatric cardiosurgery. *Scientific Chronicles* 2021; 26(2): 235-246

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Τεκμηριωμένη Διαχείριση της Τενοντοπάθειας Αχιλλείου Τένοντα: Μια Συστηματική Ανασκόπηση των Φυσικοθεραπευτικών Παρεμβάσεων

Α. Σκουφάς¹, Κ. Δ. Γιαλένιου¹, Α. Καραμπουγιουκίδης², Γ. Κασκαράς³, Κ. Βάσσης⁴

¹Φοιτητής, Τμήμα Φυσικοθεραπείας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λαμία,

²Φυσικοθεραπευτής, MSc, Κέντρο Φυσικοθεραπείας «Φυσιοκίνηση», Κατερίνη, ³Φυσικοθεραπευτής, MSc, Senior Physiotherapist, West London NHS Trust, London, UK, ⁴Φυσικοθεραπευτής, MSc, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Τμήμα Φυσικοθεραπείας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λαμία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Να πραγματοποιηθεί μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση της αρθρογραφίας σχετικά με τις φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις στην τενοντοπάθεια της μεσότητας του Αχιλλείου τένοντα αλλά και της ενθεσοπάθειας του Αχιλλείου τένοντα. Υλικό-Μέθοδος: Η αναζήτηση των ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων PubMed, PEDro και Science Direct πραγματοποιήθηκε για RCTs και CCTs οι οποίες δημοσιεύτηκαν από τον Ιανουάριο του 2010 έως τον Ιούνιο του 2019. Η μεθοδολογική ποιότητα των μελετών αξιολογήθηκε με την κλίμακα PEDro, ενώ μέσω της μεθόδου Best Evidence Synthesis (BES), τροποποιημένη από van Tulder et al (2003), πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση του επιπέδου ερευνητικής απόδειξης της κάθε παρέμβασης που αφορά την τενοντοπάθεια της μεσότητας του Αχιλλείου τένοντα και της ενθεσοπάθειας του Αχιλλείου τένοντα. Αποτελέσματα: Από το σύνολο των 2550 άρθρων που αφορούσαν την τενοντοπάθεια του Αχιλλείου (TA), 19 μελέτες (16 υψηλής, 3 χαμηλής ποιότητας) πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης για την τενοντοπάθεια της μεσότητας του Αχιλλείου τένοντα και 6 μελέτες (2 υψηλής, 4 χαμηλής ποιότητας) πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης για την ενθεσοπάθεια του Αχιλλείου τένοντα. Συμπεράσματα: Περιορισμένες ενδείξεις βρέθηκαν για την αποτελεσματικότητα της τεχνικής κινητοποίησης μαλακών μορίων, για τη θεραπεία με λέιζερ υψηλής ενέργειας σε συνδυασμό με ροή ψυχρού αέρα (CHELT therapy) και τον κρουστικό υπέρηχο στην ενθεσοπάθεια του Αχιλλείου τένοντα, ενώ δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις ότι η θεραπεία με πρόγραμμα έκκεντρης άσκησης είναι αποτελεσματική. Ως προς την τενοντοπάθεια του κυρίως σώματος του Αχιλλείου βρέθηκαν σημαντικές ενδείξεις αποτελεσματικότητας για τη χρήση της δόνησης, της κρυοθεραπείας και του βελονισμού, μέτριες ενδείξεις για τη χρήση ορθοτικών, νυχτερινού νάρθηκα, του πρωτοκόλλου Alfredson σε σύγκριση με άλλα προγράμματα άσκησης, της έκκεντρης άσκησης και της εφαρμογής ενός προγράμματος έκκεντρων διατάσεων σε ασθενείς με τενοντοπάθεια μεσότητας Αχιλλείου. Περιορισμένη ένδειξη παρουσίασε η μάλαξη με πίεση, η ενεργητική ανάπαυση και τα υποδήματα, καμία θετική ένδειξη δεν παρουσιάζει το έντονο παλμικό φώς, ενώ αντιφατικά είναι τα αποτελέσματα της χρήσης του λέιζερ σε αυτούς τους ασθενείς.

Λέξεις ευρετηρίου: τενοντοπάθεια Αχιλλείου, τενοντοπάθεια μεσότητας Αχιλλείου, ενθεσοπάθεια, συντηρητική αντιμετώπιση, συστηματική ανασκόπηση

Α. Σκουφάς, Κ. Δ. Γιαλένιου, Α. Καραμπουγιουκίδης, Γ. Κασκαράς, Κ. Βάσσης. Τεκμηριωμένη Διαχείριση της Τενοντοπάθειας Αχιλλείου Τένοντα: Μια Συστηματική Ανασκόπηση των Φυσικοθεραπευτικών Παρεμβάσεων. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(2): 247-272

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επιλογή του Ομήρου να παρουσιάσει ως τρωτό σημείο του Αχιλλέα την πτέρνα του, ίσως να αντιπροσωπεύει την παρατήρηση των αρχαίων Ελλήνων πως οι τραυματισμοί του τένοντα είναι συχνοί και η αντιμετώπισή τους δύσκολη [1]. Η τενοντοπάθεια Αχιλλείου (ΤΑ) τένοντα είναι μια κοινή μυοσκελετική διαταραχή [2] η οποία επηρεάζει αθλητές, δρομείς, άλτες αλλά και ασθενείς ηλικίας 30 έως 55 ετών που δεν συμμετέχουν σε αθλητικές δραστηριότητες [3]. Είναι ο τρίτος σε σειρά συχνότερος τραυματισμός της περιοχής του άκρου ποδός, μετά το διάστρεμμα της ποδοκνημικής και την πελματιαία απονευρωσίτιδα [4]. Η ετήσια συχνότητα εμφάνισης της τενοντοπάθειας είναι έως και 9% μεταξύ των δρομέων και έως και 30% στους ανθρώπους που δεν είναι σωματικά δραστήριοι [5,6].

Αντί για μία κλινική οντότητα, δύο ξεχωριστές ανατομικές θέσεις περιγράφονται για την ΤΑ. Το συνηθέστερο σημείο βρίσκεται στο μεσαίο τμήμα του Αχιλλείου τένοντα, με τον πόνο και το οίδημα να παρατηρούνται μεταξύ 2-7 cm από την κατάφυση του Αχιλλείου στην πτέρνα [7]. Πρόκειται για μια σχετικά κοινή κατάσταση, με συχνότητα 2,35 ανά 1000 ενήλικες στην πρωτοβάθμια περίθαλψη [8]. Ο δεύτερος, λιγότερο κοινός τύπος, επηρεάζει την κατάφυση του Αχιλλείου τένοντα στο οπίσθιο τμήμα της πτέρνας. Και οι δύο αυτοί τύποι

τενοντοπάθειας μπορούν να θεωρηθούν ότι αλληλοεπικαλύπτονται, παρόλα αυτά είναι διαφορετικές καταστάσεις [9].

Για την ΤΑ διάφορες συντηρητικές θεραπείες υπάρχουν, αλλά λόγω της μεγάλης ετερογένειά τους, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί κάποια από αυτές ως «θεραπεία πρότυπο» ή αλλιώς «gold standard» [10]. Η συντηρητική θεραπεία συνήθως είναι η πρώτη γραμμή διαχείρισης για την ΤΑ και συνήθως εφαρμόζεται για 3 έως 6 μήνες πριν ακολουθηθούν εναλλακτικές επιλογές, όπως διάφορα είδη εγχύσεων (έγχυση σκληρυντικών ουσιών) [11] και εγχύσεις καθοδηγούμενες από υψηλής ποιότητας (υπερηχογραφικό) απεικονιστικό έλεγχο [12] ή ελάχιστα επεμβατικές χειρουργικές επεμβάσεις οι οποίες πραγματοποιούνται όταν η παθολογία επιμένει για τουλάχιστον 6 μήνες [13].

Για την ΤΑ διάφορες συντηρητικές θεραπείες υπάρχουν, αλλά λόγω της μεγάλης ετερογένειά τους, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί κάποια από αυτές ως «θεραπεία πρότυπο» ή αλλιώς «gold standard» [10]. Η συντηρητική θεραπεία συνήθως είναι η πρώτη γραμμή διαχείρισης για την ΤΑ και συνήθως εφαρμόζεται για 3 έως 6 μήνες πριν ακολουθηθούν εναλλακτικές επιλογές, όπως διάφορα είδη εγχύσεων (έγχυση σκληρυντικών ουσιών) [11] και εγχύσεις καθοδηγούμενες από υψηλής

ποιότητας (υπερηχογραφικό) απεικονιστικό έλεγχο [12] ή ελάχιστα επεμβατικές χειρουργικές επεμβάσεις οι οποίες πραγματοποιούνται όταν η παθολογία επιμένει για τουλάχιστον 6 μήνες [13].

Είναι σημαντικό να εντοπιστούν οι συντηρητικοί τρόποι θεραπείας που αποφέρουν τα καλύτερα κλινικά αποτελέσματα λαμβάνοντας υπόψη την επιθετικότητα, τις παγίδες των χειρουργικών παρεμβάσεων, το κόστος τους και τον μεγάλο χρόνο ανάρρωσης που απαιτούν [14,15]. Παλαιότερες συστηματικές ανασκοπήσεις έχουν πραγματοποιηθεί με σκοπό την αξιολόγηση της συντηρητικής θεραπείας στην ΤΑ [16–18] με την έκκεντρη άσκηση να κερδίζει μια εξέχουσα θέση ως αποτελεσματική παρέμβαση για την ΤΑ [19,20]. Ωστόσο, τα κλινικά αποτελέσματα δείχνουν ότι είναι πιο αποτελεσματική σε άτομα με τενοντοπάθεια του κυρίως σώματος του Αχιλλείου τένοντα και λιγότερο αποτελεσματική στην ενθεσοπάθεια [7,21]. Άλλες φυσικοθεραπευτικές και συντηρητικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν τροποποίηση δραστηριότητας (πχ ποδηλασία αντί για τρέξιμο), κρυοθεραπεία, υπέρηχο, διατάσεις καμπτήρων μυών ποδοκνημικής, ανυψωτικά πτέρνας (heel lifts), ορθοτικά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) [22–24].

Σκοπός τη παρούσας μελέτης λοιπόν, είναι να πραγματοποιηθεί μια συστηματική ανασκόπηση της αρθρογραφίας σχετικά με τις φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις στην ΤΑ δίνοντας όμως βάση σε κάθε τύπο τενοντοπάθειας ξεχωριστά (ενθεσοπάθεια και

τενοντοπάθεια κυρίως σώματος Αχιλλείου τένοντα).

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Μέθοδος αναζήτησης της βιβλιογραφίας

Οι ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων όπου πραγματοποιήθηκε εκτεταμένη αναζήτηση της αρθρογραφίας ήταν οι εξής: «Pubmed» «PEDro και «ScienceDirect» την χρονική περίοδο από τον Ιανουάριο του 2010 (01/01/2010) έως τον Ιούνιο του 2019 (30/06/2019).

Οι βασικές λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν είτε μόνες τους είτε σε συνδυασμό τους ήταν «achilles tendinopathy», «insertional achilles tendinopathy», «midportion achilles tendinopathy», «noninsertional achilles tendinopathy», «conservative management» κ.α. (Πίνακας 1). Παράλληλα αναζητήθηκαν λέξεις κλειδιά σχετικές με φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις στην ΤΑ από παλαιότερες ήδη δημοσιευμένες συστηματικές ανασκοπήσεις, ενώ έγινε προσπάθεια εντοπισμού και ανάκτησης σχετικών ερευνητικών άρθρων που περιλαμβάνονται στις βιβλιογραφικές αναφορές των υπό διερεύνηση μελετών, δεδομένου ότι πληρούσαν τα κριτήρια αναζήτησης που είχαν τεθεί.

Στις περιπτώσεις που ο τίτλος των άρθρων δεν ήταν σχετικός με τον τίτλο της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης τα άρθρα απορρίπτονταν. Αν ο τίτλος δεν ήταν ξεκάθαρος ή φαινόταν σχετικός με το αντικείμενο, τότε τα άρθρα εκείνα επιλέγονταν για περαιτέρω εξέταση. Στη

Λέξεις κλειδιά για συντηρητικούς τρόπους θεραπείας Τενοντοπάθειας Αχιλλείου
(Acupuncture OR Advice OR AirHeel braces OR Alfredson Protocol OR Alfredson's heel-drop exercise programme OR Alfredson's isolated eccentric Program OR ankle-brace OR ankle-stabilizer OR bracing OR calf stretches OR concentric overload OR concentric training OR Cryotherapy OR Deep fraction massage OR Eccentric exercise OR eccentric strengthening protocol OR eccentric to concentric progression OR eccentric training OR eccentrics OR electrotherapy OR Exercise therapy OR Extra-corporeal Pulsed-activated Therapy OR Extracorporeal Shock Waves Therapy OR foot orthoses OR heavy load eccentric exercise OR Iontophoresis OR isokinetic muscle strength OR Isometric exercise OR Kinesiotape OR Laser therapy OR Laser-induced photobiomodulation OR load interventions OR Lower Repetition-Volume Protocol OR Low-Level Laser Therapy OR manual-therapy OR massage OR massage techniques OR mckenzie OR mobilisation OR mulligan OR multidisciplinary OR multiple-treatment OR muscle flexibility OR ultrasound OR myofascial OR intervention OR night splints OR non-invasive treatment options OR nonoperative interventions OR non-surgical treatment options OR Orthoses OR orthotics OR Pain management OR Photobiomodulation OR Physical therapy OR Physical therapy modalities OR Physical therapy techniques OR physiotherapy interventions OR Physiotherapy OR proprioception OR radiofrequency therapies OR Rehabilitation OR Shoe Inserts OR Silbernagel-combined loading program OR slow resistance training OR Soft tissue mobilization OR soft tissue treatment OR Specific Soft-tissue Mobilization OR Splinting/Bracing OR Taping) AND
Λέξεις Κλειδιά για την Τενοντοπάθεια Αχιλλείου
(achilles tendon OR achilles tendinopathy OR insertional achilles tendinopathy OR Midportion achilles tendinopathy OR non-insertional achilles tendinopathy) NOT
Πλην των όρων
Achilles tendinosis OR tendinitis OR tendonitis OR tendonoses OR tenosynovitis OR paratendinopathies OR paratendinopathy OR Paratendinosis OR paratenonitis OR Anticoagulants OR Autologous blood OR Deproteinized haemodialysate OR glycerine trinitrate OR Haemodialysate OR injections OR Hyperosmolar dextrose OR local glucocorticosteroid injections OR Low-dose heparin OR Surgical Treatment OR Open debridement OR partial rupture OR Plantaris tendon release OR Platelet-rich plasma injection OR PRP OR Protease inhibitors OR Aprotinin OR Sclerosing agents OR OR steroid injection OR anti-inflammatory drugs OR Collagen Peptides OR achillodynia
Τύποι μελετών
(Controlled Clinical Trial OR Randomized Controlled Trial)

Πίνακας 1. Στρατηγική αναζήτησης μελετών

φάση αυτή διαβάζονταν προσεκτικά οι περιλήψεις των μελετών και όπου απαιτήθηκε διαβάστηκε και το πλήρες κείμενο των άρθρων για να αποφασιστεί αν πληροί τα κριτήρια που είχαν τεθεί από τους συγγραφείς της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης.

Κατά την μελέτη των υπό εξέταση ερευνών, όσες από αυτές δεν είχαν σαφή διαχωρισμό μεταξύ των δύο τύπων ΤΑ, δηλαδή α) της τενοντοπάθειας του κυρίως σώματος (ή της μεσότητας) και β) της τενοντοπάθειας της κατάφυσης του τένοντα στην πτέρνα (ενθεσοπάθειας) αποκλείονταν από την παρούσα συστηματική ανασκόπηση.

Παράμετροι	Κριτήρια εισαγωγής
Πληθυσμός	- Ενήλικες (άνω των 18 ετών) - Όχι περιορισμοί στο φύλο - Διαχωρισμός τύπου τενοντοπάθειας Αχιλλείου (Ενθεσοπάθεια ή τενοντοπάθεια κυρίως σώματος Αχιλλείου)
Παρέμβαση	Οποιαδήποτε είδος φυσικοθεραπευτικής παρέμβασης
Ερευνητική απόδειξη	Κανένας περιορισμός σχετικά με το επίπεδο απόδειξης των ερευνών που έγιναν δεκτές
Τύπος δημοσίευσης	RCTs&CCTs
Χρονική περίοδος	από τον Ιανουάριο του 2010 (01/01/2010) έως τον Ιούνιο του 2019 (30/06/2019).
Γλώσσα	Αγγλικά
Περιορισμοί	Άνθρωπος

Πίνακας 2. Κριτήρια επιλογής κλινικών μελετών.

Παράμετροι	Αποκλεισμός δεδομένων
Πληθυσμός	Ανήλικοι (κάτω των 20 ετών)
Τύπος δημοσιεύσεων	Απλές ανασκοπήσεις
Παρέμβαση	- Ιατρική παρέμβαση: διάφορες επεμβατικές και μη επεμβατικές μορφές διαχείρισης όπως φαρμακευτική αγωγή - Χειρουργική αποκατάσταση
Περιορισμοί	≤ 2009
Γλώσσα	Μη αγγλικές μελέτες

Πίνακας 3. Κριτήρια αποκλεισμού κλινικών οδηγιών.

Κριτήρια επιλογής - αποκλεισμού μελετών

Ο διαχωρισμός αυτός πραγματοποιήθηκε με δεδομένο ότι η αιτιολογία μεταξύ των δύο ειδών τενοντοπάθειας φαίνεται να είναι διαφορετική.

Η συλλογή των υπό εξέταση μελετών της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης έγινε με βάση ορισμένα κριτήρια τα οποία καθορίστηκαν από τους συγγραφείς. Τα κριτήρια παρουσιάζονται στους Πίνακας 2 & 3 και αφορούν τον πληθυσμό που επιλέχθηκε, τις παρεμβάσεις, το είδος των μελετών, τη γλώσσα αλλά και την χρονολογία δημοσίευσής τους.

Αξιολόγηση μεθοδολογικής ποιότητας και επιπέδου απόδειξης ερευνών

Η εκτίμηση μεθοδολογικής ποιότητας των μελετών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της κλίμακας PEDro η οποία έχει αξιολογηθεί για την αξιοπιστία [25] και την εγκυρότητά της [26–28]. Υψηλής ποιότητας έρευνα θεωρήθηκε αυτή που λαμβάνει βαθμολογία μεγαλύτερη ή ίση από 6/10. Επιπλέον, μέσω της μεθόδου Αιτιολόγησης Επιπέδου Ερευνητικής Απόδειξης-Best Evidence Synthesis (Τροποποιημένη από van Tulder *et al* 2003) [29] (Πίνακας 4) πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση του επιπέδου ερευνητικής απόδειξης της κάθε παρέμβασης που αφορά τον κάθε τύπο τενοντοπάθειας του Αχιλλείου τένοντα.

Κλίμακα Αιτιολόγησης Επιπέδου Ερευνητικής Απόδειξης - Best Evidence Synthesis [Τροποποιημένο από van Tulder et al (2003)]

1. Σημαντική ένδειξη αποτελεσματικότητας: Συνεπή (consistent) συμπεράσματα από 2 ή >υψηλής ποιότητας RCT's (τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή)
2. Μεσαία ένδειξη αποτελεσματικότητας: Συνεπή (consistent) συμπεράσματα από 1 υψηλής ποιότητας RCT και 1 ή > χαμηλής ποιότητας RCT's ή CCT ή 1 υψηλής ποιότητας μελέτη παρατήρησης (observational study).
3. Περιορισμένη ένδειξη αποτελεσματικότητας: Συνεπή (consistent) συμπεράσματα από 1 υψηλής ποιότητας RCT ή 1 χαμηλής ποιότητας RCT ή 1 υψηλής ποιότητας μελέτη παρατήρησης (observational study).
4. Αντιφατική ένδειξη αποτελεσματικότητας: Αντιφατικά (inconsistent) αποτελέσματα από διάφορες μελέτες.
5. Καμμία θετική ένδειξη της αποτελεσματικότητας της παρέμβασης: Υπάρχουν RCT's αλλά δεν υπάρχουν επαρκείς διαφορές μεταξύ της παρέμβασης και των ομάδων ελέγχου.
6. Καμμία συστηματική ανασκόπηση ή RCT.

Πίνακας 4. Κλίμακα Αιτιολόγησης Επιπέδου Ερευνητικής Απόδειξης Best Evidence Synthesis [Τροποποιημένο από van Tulder *et al* (2003)].

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στρατηγική αναζήτησης μελετών

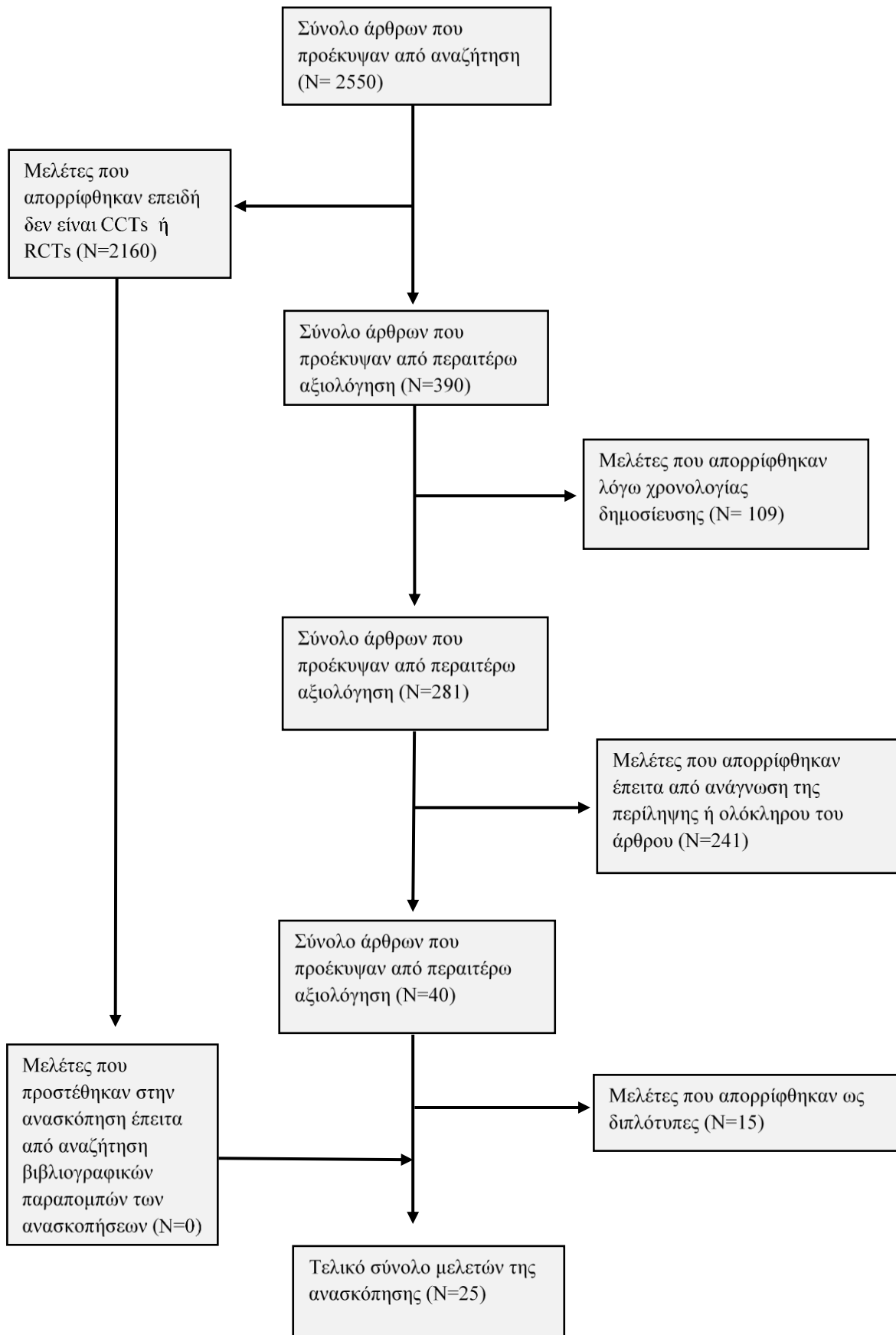
Από τη σχετική έρευνα της σύγχρονης ηλεκτρονικής αρθρογραφίας και τοποθετώντας τις λέξεις κλειδιά, βρέθηκαν συνολικά 2550 τίτλοι μελετών που αφορούσαν τις τενοντοπάθειες του Αχιλλείου

τένοντα. Ακολούθως, αποκλείστηκαν 2160 διότι δεν ήταν RCTs (ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες) ή CCTs (ελεγχόμενες κλινικές μελέτες) και προέκυψαν 390. Αφού απορρίφθηκαν 109 μελέτες οι οποίες ήταν δημοσιευμένες πριν το έτος 2010, προέκυψαν 281. Μετά από ανάγνωση του τίτλου αλλά και της περίληψης των άρθρων, όπου αυτό χρειάστηκε, απορρίφθηκαν 241 μελέτες. Από τις 40 μελέτες που προέκυψαν, απορρίφθηκαν οι 15 ως διπλότυπες και προέκυψαν 25. Δεν εντοπίστηκαν από άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις, μελέτες που να πληρούν τα κριτήρια που τέθηκαν από τους συγγραφείς της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης. Εντέλει, το τελικό σύνολο των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση ήταν 25 κλινικές τυχαιοποιημένες ή μη μελέτες. Από τις 25 μελέτες οι 6 αφορούσαν ενθεσοπάθεια Αχιλλείου και οι 19 τενοντοπάθεια του κυρίως σώματος του Αχιλλείου τένοντα (Πίνακας 5).

Ηλεκτρονικές Βάσεις δεδομένων	Συνολικά Αποτελέσματα	Ενθεσοπάθεια Αχιλλείου τένοντα	Τενοντοπάθεια του κυρίως σώματος
Pubmed	2070	3	17
PEDro	73	3	13
Science Direct	407	2	2
Διπλότυπες μελέτες	-	2	13
Σύνολο μελετών	2550	6	19

Πίνακας 5. Ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων συλλογής αρθρογραφίας.

Η ροή ανεύρεσης μελετών παρουσιάζεται στο διάγραμμα ροής (Διάγραμμα 1).



Διάγραμμα 1.: Διάγραμμα ροής για την ανεύρεση μελετών και από τις βάσεις δεδομένων «Pubmed» «PEDro» και «Science Direct».

Μεθοδολογική Ποιότητα

Οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν αξιολογήθηκαν με βάση τα κριτήρια της 11 βαθμίας κλίμακας PEDro. Σύμφωνα με τα κριτήρια αυτά, 15 από τις 25 μελέτες θεωρήθηκαν υψηλής μεθοδολογικής ποιότητας και οι υπόλοιπες 10 χαμηλής. Πιο συγκεκριμένα, για τις μελέτες που είχαν υψηλή μεθοδολογική ποιότητα μόλις 1 βαθμολογήθηκε με 10/10 [30], 1 με 9/10 [31], 1 με 8/10 [32], 7 με 7/10 [33–39] και οι υπόλοιπες 5 βαθμολογήθηκαν με 6/10 [19,40–43]. Όσον αφορά τις χαμηλής μεθοδολογικής ποιότητας μελέτες, αυτές ήταν 10 σε αριθμό. Μία βαθμολογήθηκε με 5/10 [20], 1 με 4/10 [44], 4 με 3/10 [19,45–48], 3 με 2/10 [49–51]

και 1 με 1/10 [52]. Στον πίνακα 6 & 7 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μεθοδολογικής ποιότητας των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση.

Από το σύνολο των 25 μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια που τέθηκαν από τους συγγραφείς της παρούσας εργασίας, 6 μελέτες (2 υψηλής, 4 χαμηλής ποιότητας) με εύρος βαθμολογίας 2 έως 7/10, με βάση την κλίμακα Pedro, αφορούσαν την ενθεσοπάθεια του Αχιλλείου και 19 μελέτες (16 υψηλής, 3 χαμηλής ποιότητας) με εύρος βαθμολογίας 3 έως 10/10, με βάση την κλίμακα Pedro, την τενοντοπάθεια του κυρίως σώματος του Αχιλλείου.

Αποτελέσματα μεθοδολογικής ποιότητας μελετών													
		Κριτήρια PEDro*											
	Μελέτη (χρονολογία)**	1.†	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	Σκορ
1	McCormac et al (2016) ³⁵	O	N	N	N	O	O	O	N	N	N	N	7/10
2	Kedia et al (2014) ³⁷	N	N	N	O	O	O	N	N	N	N	N	7/10
3	Notarnicola et al (2014) ⁴⁴	N	N	O	N	O	O	O	O	O	N	N	4/10
4	Wheeler (2019) ⁴⁵	O	O	O	N	O	O	O	O	O	N	N	3/10
5	Mansur et al (2017) ⁴⁹	N	N	N	O	O	O	O	O	O	O	O	2/10
6	Taylor et al (2016) ⁵⁰	O	O	O	O	O	O	O	O	O	N	N	2/10

*Κριτήρια PEDro: (1): κριτήρια επιλογής καθορισμένα; (2): τυχαία κατανομή δείγματος; (3): «κρυφή» μέθοδος κατανομής; (4): ομάδες παρόμοιες κατά την αρχική μέτρηση; (5): «τυφλοί» συμμετέχοντες; (6): «τυφλοί» θεραπευτές; (7): «τυφλοί» αξιολογητές; (8): Αποκτήθηκαν δεδομένα από τουλάχιστον το 85% των ατόμων που είχαν αρχικά κατανεμηθεί στις ομάδες θεραπείας; (9): ανάλυση όλων των ατόμων που έλαβαν μέρος στην τυχαία κατανομή; (10): αναφορά αποτελεσμάτων σύγκρισης ομάδων; (11): στατιστικοί δείκτες και μέτρα μεταβλητότητας; N= Ναι (πληροί το κριτήριο), O= Όχι (δεν πληροί το κριτήριο)

†Τα κριτήρια επιλογής (Κριτήριο 1) δεν συμπεριλήφθηκαν στον υπολογισμό του συνολικού

**Οι μελέτες παρατίθενται κατά φθίνουσα χρονολογική σειρά αλλά και σειρά μεθοδολογικής ποιότητας.

Πίνακας 6. Μεθοδολογική ποιότητα ερευνών.

Αποτελέσματα μεθοδολογικής ποιότητας μελετών														
		Κριτήρια PEDro*												
	Μελέτη (χρονολογία)**	1.†	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	Σκορ	
1	Tumilty et al (2012) ³⁰	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	10/10	
2	Tumilty et al (2016) ³¹	O	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	9/10	
3	Hutchison et al (2013) ³²	O	N	N	N	N	O	N	N	O	N	N	8/10	
4	Stefansson et al (2019) ³³	N	N	O	N	O	N	N	N	O	N	N	7/10	
5	Kishmishian et al (2019) ³⁴	N	N	O	N	N	O	N	N	O	N	N	7/10	
6	Munteanu et al (2015) ³⁶	N	N	N	N	N	O	O	O	N	N	N	7/10	
7	Stevens & Tan (2014) ³⁸	N	N	N	N	O	O	N	O	N	N	N	7/10	
8	de Jonge et al (2010) ³⁹	N	N	N	O	O	O	N	N	N	N	N	7/10	
9	Romero-Morales et al (2019) ⁴⁰	O	N	O	N	O	O	O	N	N	N	N	6/10	
10	Romero-Morales et al (2018) ⁴¹	O	N	O	N	O	O	O	N	N	N	N	6/10	
11	Habets et al (2017) ¹⁹	N	N	N	O	O	O	N	O	N	N	N	6/10	
12	Beyer et al (2015) ⁴²	N	N	O	N	O	O	N	O	N	N	N	6/10	
13	Zhang et al (2013) ⁴³	N	N	N	N	O	O	O	N	O	N	N	6/10	
14	Stasinopoulos & Manias (2013) ²⁰	N	O	O	N	O	O	N	N	O	N	N	5/10	
15	Grigg et al (2012) ⁴⁶	O	O	O	N	O	O	O	O	O	N	N	3/10	
16	Silbernagel (2011) ⁴⁸	N	O	O	O	O	O	O	N	O	N	N	3/10	
17	Van der Plas et al (2012) ⁴⁷	O	N	O	O	O	O	O	O	O	N	N	3/10	
18	Sobhani et al (2015) ⁵¹	O	O	O	O	O	O	O	O	O	N	N	2/10	
19	Verrall et al (2011) ⁵²	O	O	O	O	O	O	O	N	O	O	O	1/10	

*Κριτήρια PEDro: (1): κριτήρια επιλογής καθορισμένα; (2): τυχαία κατανομή δείγματος; (3): «κρυφή» μέθοδος κατανομής; (4): ομάδες παρόμοιες κατά την αρχική μέτρηση ; (5): «τυφλοί» συμμετέχοντες; (6): «τυφλοί» θεραπευτές; (7): «τυφλοί» αξιολογητές; (8): Αποκτήθηκαν δεδομένα από τουλάχιστον το 85% των ατόμων που είχαν αρχικά καταταχθεί στις ομάδες θεραπείας; (9): ανάλυση όλων των ατόμων που έλαβαν μέρος στην τυχαία κατανομή; (10): αναφορά αποτελεσμάτων σύγκρισης ομάδων; (11): στατιστικοί δείκτες και μέτρα μεταβλητότητας; N= Ναι (πληροί το κριτήριο), O= Όχι (δεν πληροί το κριτήριο)

†Τα κριτήρια επιλογής (Κριτήριο 1) δεν συμπεριλήφθηκαν στον υπολογισμό του συνολικού

**Οι μελέτες παρατίθενται κατά φθίνουσα χρονολογική σειρά αλλά και σειρά μεθοδολογικής ποιότητας.

Πίνακας 7. Μεθοδολογική ποιότητα ερευνών.

Οι φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις που βρέθηκαν για την ενθεσοπάθεια ήταν: α) κινητοποίηση μαλακών μορίων, β) κρουστικός υπέρηχος, γ) έκκεντρη άσκηση και δ) θεραπεία με ροή ψυχρού αέρα και υψηλής ενέργειας λέιζερ (CHELT) (Πίνακας 8), ενώ

για την τενοντοπάθεια του κυρίως σώματος του Αχιλλείου βρέθηκαν α) έκκεντρη άσκηση, β) πρωτόκολλο Alfredson, γ) ορθοτικά – νυχτερινός νάρθηκας, δ) κρυοθεραπεία, δόνηση, ε) βελονισμός, στ) έντονο παλμικό φως, ζ) λέιζερ, η) μάλαξη με πίεση (pressure

Συγγραφείς	Σκορ	Παρέμβαση	Ποιότητα
Κινητοποίηση Μαλακών Μορίων			
McCormac et al (2016) ³⁵	7/10	Τροποποιημένο πρωτόκολλο έκκεντρων ασκήσεων VS θεραπεία μαλακών ιστών (Astym) και πρωτόκολλο έκκεντρων ασκήσεων	Υψηλή
Κρουστικός υπέρηχος			
Mansur et al (2017) ⁴⁹	2/10	Κρουστικός υπέρηχος χαμηλής ενέργειας + έκκεντρες ασκήσεις (πρωτόκολλο Alfredson) VS placebo κρουστικός + έκκεντρες ασκήσεις (πρωτόκολλο Alfredson)	Χαμηλή
Wheeler (2019) ⁴⁵	3/10	Ίδια παρέμβαση και στις 2 ομάδες: κρουστικός υπέρηχος + δομημένο πρόγραμμα ασκήσεων στο σπίτι πριν την υποβολή στον κρουστικό	Χαμηλή
Taylor et al (2016) ⁵⁰	2/10	Κρουστικός υπέρηχος (ESWT) και στις 2 ομάδες	Χαμηλή
Έκκεντρη άσκηση			
Kedia et al (2014) ³⁷	7/10	Πρωτόκολλο διατάσεων γαστροκνημίου, υποκνημιδίου και οπίσθιων μηριαίων, παγομάλαξη στον Αχιλλέιο τένοντα, χρήση πάτων ανύψωσης άμφω και νυχτερινού νάρθηκα ανάπαυσης VS τα ίδια με ομάδα ελέγχου + 2 ασκήσεις έκκεντρης ενδυνάμωσης	Υψηλή
Chelt therapy			
Notarnicola et al (2014) ⁴⁴	4/10	Θεραπεία με ροή ψυχρού αέρα και υψηλής ενέργειας λέιζερ(CHELT) VS κρουστικός υπέρηχος (ESWT) Και οι 2 ομάδες πραγματοποίησαν διατάσεις και έκκεντρες ασκήσεις για 2 μήνες.	Χαμηλή

Πίνακας 8. Θεραπευτικές προσεγγίσεις για την ενθεσοπάθεια Αχιλλείου τένοντα.

massage), θ) ενεργητική ανάπαυση (active rest) (Πίνακας 9).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τενοντοπάθεια του κυρίως σώματος του Αχιλλείου τένοντα

Πρωτόκολλα άσκησης

Σχετικά με την αποτελεσματικότητα του πρωτοκόλλου Alfredson και των άλλων πρωτοκόλλων, εντοπίστηκαν δύο υψηλής

ποιότητας RCTs βαθμολογίας 6/10 [19] και 7/10 [38], καθώς και δύο χαμηλής ποιότητας RCTs με βαθμολογίες 5/10 [20] και 3/10 [46] αντίστοιχα.

Οι Habets *et al* (2017) [19] στην μελέτη τους συνέκριναν το πρόγραμμα έκκεντρων ασκήσεων του Alfredson με το πρόγραμμα σύγκεντρων και έκκεντρων ασκήσεων της Silbernagel ως προς την κλινική αποτελεσματικότητα τους σε ασθενείς με τενοντοπάθεια μεσότητας Αχιλλείου καταλήγοντας ότι αμφότερες οι παρεμβάσεις συμβάλουν στη μείωση των συμπτωμάτων.

Συγγραφείς	Σκορ	ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ	ΠΟΙΟΤΗΤΑ
Έκκεντρη άσκηση			
Beyer et al (2015) ⁴²	6/10	αργές επαναλήψεις με μεγάλη αντίσταση (HSR) vs. έκκεντρη	Υψηλή
Verrall et al (2011) ⁵²	1/10	Πρόγραμμα έκκεντρων διατάσεων	Χαμηλή
Πρωτόκολλο Alfredson			
Habets et al (2017) ¹⁹	6/10	Πρωτόκολλο Alfredson vs. Πρωτόκολλο Silbernagel	Υψηλή
Stasinopoulos & Manias (2013) ²⁰	5/10	Πρωτοκολλο Stanish vs. Πρωτόκολλο Alfredson	Χαμηλή
Stevens & Tan (2014) ³⁸	7/10	Πρωτόκολλο Alfredson vs. τροποποιημένο Alfredson	Υψηλή
Grigg et al (2012) ⁴⁶	3/10	Πρόγραμμα έκκεντρης άσκησης (Alfredson).	Χαμηλή
Κρυοθεραπεία			
Romero-Morales et al (2018) ⁴¹	6/10	έκκεντρη + δόνηση vs. έκκεντρη + κρυοθεραπεία	Υψηλή
Romero-Morales et al (2019) ⁴⁰	6/10	έκκεντρη + δόνηση vs. έκκεντρη + κρυοθεραπεία	Υψηλή
Βελονισμός			
Zhang et al (2013) ⁴³	6/10	Πρόγραμμα έκκεντρων ασκήσεων vs. Βελονισμός	Υψηλή
Kishmishian et al (2019) ³⁴	7/10	Βελονισμός vs. placebo Βελονισμός	Υψηλή
Έντονο παλμικό φώς			
Hutchison et al (2013) ³²	8/10	Έντονο παλμικό φώς vs. placebo	Υψηλή
Μασάζ πίεσης (Pressure massage)			
Stefansson et al (2019) ³³	7/10	Μασάζ πίεσης vs. Έκκεντρο πρόγραμμα ασκήσεων vs. Μασάζ πίεσης και έκκεντρο πρόγραμμα ασκήσεων	Υψηλή
Ενεργητική ανάπαυση (active rest)			
Silbernagel et al (2011) ⁴⁸	3/10	Προπόνηση με ασκήσεις (exercise training) vs. ενεργητική ανάπαυση (active rest)	Χαμηλή
Υποδήματα			
Sobhani et al (2015) ⁵¹	2/10	Παπούτσια με παχύ πέλμα (Rocker shoes) vs. Συνηθισμένο (Standard) παπούτσι	Χαμηλή
Χαμηλής Ισχύος Λείζερ			
Tumilty et al (2012) ³⁰	10/10	Πρόγραμμα έκκεντρων ασκήσεων + θεραπεία με λείζερ χαμηλού επιπέδου vs. έκκεντρη + εικονικό λείζερ	Υψηλή
Tumilty et al (2016) ³¹	9/10	Ομάδα με καθεστώς 1(Alfredson) vs. Ομάδα με καθεστώς 2(Νέο), σε συνδυασμό με την χρήση κανονικού/εικονικού λείζερ.	Υψηλή
Ορθοτικά - Νυχτερινός νάρθηκας			
Munteanu et al (2015) ³⁶	7/10	Alfredson + προσαρμοσμένα ορθοτικά ποδιού vs. Alfredson + ψευδή ορθοτικά ποδιού	Υψηλή
de Jonge et al (2010) ³⁹	7/10	Πρόγραμμα έκκεντρων ασκήσεων vs. Πρόγραμμα έκκεντρων ασκήσεων + εφαρμογή νυχτερινού νάρθηκα.	Υψηλή
Van der Plas et al (2012) ⁴⁷	3/10	Πρωτόκολλο Alfredson vs. Πρωτόκολλο Alfredson + νυχτερινός νάρθηκας	Χαμηλή

Πίνακας 9. Θεραπευτικές προσεγγίσεις για την τενοντοπάθεια του κυρίως σώματος Αχιλλείου τένοντα.

Οι Stasinopoulos & Manias (2013) [20], συνέκριναν τα δύο έκκεντρα προγράμματα, το πρωτόκολλο Stanish σε σχέση με το πρόγραμμα Alfredson συμπεραίνοντας ότι το πρωτόκολλο Alfredson, ήταν ανώτερο (έκκεντρη φόρτιση και στους 2 μύες της γαστροκνημίας, περισσότερες επαναλήψεις και περισσότερα σετ) από το μοντέλο του Stanish για τη μείωση του πόνου και τη βελτίωση της λειτουργίας.

Οι Grigg *et al* (2012)[46], διεξήγαγαν τη μελέτη τους με σκοπό την υπερηχογραφική αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην εφαρμογή έκκεντρου προγράμματος (Alfredson) τόσο της ομάδας ελέγχου (υγιείς) όσο και της ομάδας με τενοντοπάθεια μεσότητας Αχιλλείου (συμπτωματικοί και ασυμπτωματικοί). Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι για όλους τους τένοντες (συμπτωματικούς, ασυμπτωματικούς, ομάδας ελέγχου), το προ της άσκησης πάχος αποκαταστάθηκε 24 ώρες μετά την ολοκλήρωση της άσκησης (όλοι οι τένοντες κατέδειξαν άμεση μείωση του πάχους τους σε απόκριση στην έκκεντρη άσκηση). Επομένως, γίνεται αντιληπτή η θετική επίδραση ενός έκκεντρου προγράμματος άσκησης στην τενοντοπάθεια της μεσότητας Αχιλλείου.

Τέλος, οι Stevens & Tan (2014) [38], εξέτασαν την αποτελεσματικότητα εφαρμογής του πρωτοκόλλου Alfredson καθώς επίσης και του τροποποιημένου πρωτοκόλλου Alfredson, σε μη αθλητές με τενοντοπάθεια μεσότητας Αχιλλείου. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν ότι αμφότερες οι παρεμβάσεις παρουσίασαν βελτίωση του ερωτηματολογίου VISA-A μετά τις 6 εβδομάδες των παρεμβάσεων.

Η εφαρμογή του πρωτοκόλλου Alfredson σε ασθενείς με τενοντοπάθεια μεσότητας Αχιλλείου έχει θετικά αποτελέσματα στη τρέχουσα συμπτωματολογία και μάλιστα κατά γενική ομολογία χαρακτηρίζεται ως θεραπεία πρώτης γραμμής και σε σύγκριση με άλλα πρωτόκολλα άσκησης ή με τροποποίηση του ίδιου του πρωτοκόλλου παρουσιάζει καλύτερα ή ισάξια αποτελέσματα στον πόνο και τη φυσική δραστηριότητα. Παρόλα αυτά, από την ποιοτική αξιολόγηση των μελετών φαίνεται να υπάρχει μέτρια αποτελεσματικότητα του πρωτοκόλλου Alfredson σε σύγκριση με άλλα πρωτόκολλα άσκησης (Stanish, Silbernagel).

Έκκεντρη άσκηση

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα από την εφαρμογή της έκκεντρης άσκησης για την αντιμετώπιση της τενοντοπάθειας της μεσότητας του Αχιλλείου, μία υψηλής ποιότητας RCT (6/10) [42] και μία χαμηλής ποιότητας RCT (1/10) [52] εντοπίστηκαν.

Οι Beyer *et al* (2015) [42] αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα των έκκεντρων ασκήσεων και των αργών επαναλήψεων με υψηλή αντίσταση σε ασθενείς με τενοντοπάθεια μεσότητας Αχιλλείου καταλήγοντας ότι ένα πρόγραμμα που περιλαμβάνει και το έκκεντρο και το σύγκεντρο στοιχείο δε προσέφερε μεγαλύτερο όφελος από ότι η εφαρμογή μόνο έκκεντρου φορτίου. Αντίθετα, αποδείχθηκαν ισάξια προγράμματα και το όφελος αναμένεται να φανεί μετά το πέρας των 12 εβδομάδων θεραπείας.

Οι Verrall *et al* (2011) [52], αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα ενός τροποποιημένου έκκεντρου προγράμματος πτώσης της πτέρνας (heel drop) (με μείωση του χρόνου της συνολικής θεραπείας στις 6 εβδομάδες και αύξηση της διάρκειας της διάτασης για 15 sec σε σχέση με τα συνήθη έκκεντρα προγράμματα άσκησης), τόσο σε ασθενείς με τενοντοπάθεια της μεσότητας Αχιλλείου όσο και σε ασθενείς με ενθεοπάθεια. Η μελέτη απέδειξε την αποτελεσματικότητα του προγράμματος έκκεντρων διατάσεων στη μείωση του πόνου, στον μεγάλο βαθμό ικανοποίησης των ασθενών και στην επιτυχή επιστροφή στα προ-τραυματικά επίπεδα δραστηριότητας.

Από την σύγκριση των δύο αυτών μελετών μπορούμε να συμπεράνουμε ότι τόσο η εφαρμογή του συνήθους πρωτοκόλλου έκκεντρων ασκήσεων (12 εβδομάδες διάρκεια-μεγαλύτερου φορτίου) όσο και η εφαρμογή του προγράμματος έκκεντρων διατάσεων (6 εβδομάδες διάρκεια-μεγαλύτερη διάρκεια διάτασης), είναι εξίσου αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της τενοντοπάθειας της μεσότητας Αχιλλείου. Παρόλα αυτά υπάρχουν μέτριες ενδείξεις για αυτό.

Ορθοτικά - Νυχτερινός Νάρθηκας

Δύο υψηλής ποιότητας RCTs (7/10) [36,39] και μία χαμηλής ποιότητας RCT (3/10) [47] βρέθηκαν σχετικά με την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής ορθοτικών-νυχτερινού νάρθηκα στην τενοντοπάθεια της μεσότητας του Αχιλλείου.

Οι Munteanu *et al* (2015) [36] στη μελέτη τους εξέτασαν την αποτελεσματικότητα των προσαρμοσμένων ορθοτικών του άκρου ποδός στην τενοντοπάθεια της μεσότητας του Αχιλλείου έναντι της εφαρμογής ψευδών ορθοτικών στον άκρο πόδα ως επιπρόσθετο μέσο σε ένα πρόγραμμα έκκεντρων ασκήσεων Alfredson, καταλήγοντας ότι τα προσαρμοσμένα ορθοτικά δεν είναι πιο αποτελεσματικά από τα ψευδή ορθοτικά στη μείωση του πόνου και τη βελτίωση της λειτουργικότητας σε άτομα με τενοντοπάθεια μεσότητας Αχιλλείου.

Η διπλά τυφλή μελέτη των de Jonge *et al* 2010 [39], εξέτασε την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής νυχτερινού νάρθηκα σε ένα έκκεντρο πρόγραμμα άσκησης καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει διαφορά στο λειτουργικό αποτέλεσμα μεταξύ της θεραπείας μόνο με έκκεντρη άσκηση ή του συνδυασμού έκκεντρων ασκήσεων με τη χρήση νυχτερινού νάρθηκα σε ασθενείς με χρόνια ΤΑ.

Οι van der Plas *et al* (2012) [47], εξέτασαν μακροπρόθεσμα την κλινική έκβαση των αποτελεσμάτων της εφαρμογής του προγράμματος Alfredson σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε προ 5 ετίας. 46 ασθενείς που παρακολούθησαν 3μηνο πρόγραμμα ασκήσεων Alfredson αξιολογήθηκαν με τους μισούς από αυτούς να εφαρμόζουν και νυχτερινό νάρθηκα. Σύμφωνα με τους van der Plas *et al* (2012) [47], η εφαρμογή νυχτερινού νάρθηκα δεν είχε σημαντική επίδραση στη μείωση του πόνου και τη βελτίωση της φυσικής δραστηριότητας κατά τη παρακολούθηση 3 μηνών και 1 έτους, ενώ αναμένεται μακροπρόθεσμα μείωση πόνου

και βελτίωση της φυσικής δραστηριότητας με πιθανή τη πιθανότητα ύπαρξης ήπιου πόνου. Άρα, τα αποτελέσματα που αναμένονται μακροπρόθεσμα δεν προέρχονται από τη χρήση του νυχτερινού νάρθηκα.

Από την εξέταση των 3 αυτών μελετών, αναδεικνύονται μέτριες ενδείξεις ότι η εφαρμογή προσαρμοσμένων ορθοτικών στον άκρο πόδα καθώς και η χρήση νυχτερινού νάρθηκα ως συμπληρωματικές θεραπείες στη βασική θεραπεία των έκκεντρων προγραμμάτων αποδεικνύονται μη ωφέλιμες. Ωστόσο, λόγω του ότι δεν μπορούμε να μιλήσουμε για μηδενική συνεισφορά τους, είναι χρήσιμο μελλοντικά να εξεταστούν ως ξεχωριστές θεραπείες (όχι ως συμπληρωματικές) έναντι άλλων μεθόδων θεραπείας για να εξαγάγουμε πιο σαφή συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητά τους.

Κρυοθεραπεία vs. Δόνηση

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της κρυοθεραπείας σε συνδυασμό με τη δόνηση στην τενοντοπάθεια της μεσότητας του Αχιλλείου, βρέθηκαν 2 υψηλής ποιότητας RCTs βαθμολογίας 6/10 σύμφωνα με την κλίμακα PEDro [40,41]. Πιο συγκεκριμένα, στην μονά-τυφλή μελέτη τους, οι Romero-Morales *et al* (2018) [41], θέλοντας να εξετάσουν την αποτελεσματικότητα ενός έκκεντρου προγράμματος συνδυασμένου είτε με δόνηση είτε με κρυοθεραπεία, στην ενίσχυση του πάχους του ορθού κοιλιακού αλλά και της απόστασης μεταξύ των ορθών κοιλιακών, σε άτομα με τενοντοπάθεια μεσότητας Αχιλλείου συνέκριναν το

πρόγραμμα έκκεντρων ασκήσεων (Alfredson) συνδυάζοντάς το με δόνηση (1η ομάδα-30 άτομα) σε σχέση με πρόγραμμα έκκεντρων ασκήσεων (Alfredson) το οποίο συνδυαζόταν με πρόγραμμα κρυοθεραπείας (2η ομάδα-31 ατόμων). Θεωρούν ότι οι κοιλιακοί μύες είναι καθοριστικοί για τη διατήρηση της σταθερότητας και της ισορροπίας του σώματος και ότι η βελτίωση της λειτουργίας αυτών των μυών θα μπορούσε να επηρεάσει την αποκατάστασης σε παθολογικές καταστάσεις των κάτω άκρων, όπως η ΤΑ. Η μελέτη αυτή κατέληξε στο ότι ένα πρόγραμμα έκκεντρων ασκήσεων το οποίο συνδυάζεται είτε με δόνηση είτε με κρυοθεραπεία, μπορεί να ωφελήσει τα άτομα με διαταραχές στους μύες του κοιλιακού τοιχώματος σαν εναλλακτική θεραπεία της συμβατικής θεραπείας των ασκήσεων των κοιλιακών μυών (αύξηση πάχους ορθού κοιλιακού και μείωση της απόστασης μεταξύ των ορθών κοιλιακών). Γίνεται επομένως σαφές ότι η εφαρμογή των έκκεντρων φορτιών είναι ευεργετική χωρίς να μπορούμε όμως να διαχωρίσουμε αν η συμπλήρωση της δόνησης ή του προγράμματος κρυοθεραπείας ήταν καλύτερη η μία από την άλλη.

Η 2η μελέτη, επίσης μονά-τυφλή, των Romero-Morales *et al* (2019) [40] εξέτασε την αποτελεσματικότητα της δόνησης έναντι της κρυοθεραπείας οι οποίες προστίθενται σε ένα έκκεντρο πρωτόκολλο άσκησης σε δείγμα 61 ατόμων με χρόνια τενοντοπάθεια μεσότητας Αχιλλείου, μέσω υπερηχογραφικής εξέτασης. Οι παρεμβάσεις χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ως εξής: η 1η ομάδα (30 άτομα) ακολούθησε πρόγραμμα έκκεντρων ασκήσεων και άσκηση δόνησης ενώ η 2η ομάδα (31 άτομα) ακολούθησε πρόγραμμα έκκεντρων ασκήσεων

συνδυασμένο με κρυοθεραπεία. Οι Romero-Morales *et al* (2019) [40] κατέληξαν στο ότι τόσο η προσθήκη δόνησης όσο και η προσθήκη κρυοθεραπείας συμβάλλουν θετικά στο κύριο πρόγραμμα θεραπείας-έκκεντρο πρόγραμμα. Ωστόσο, από τη σύγκριση των δύο παρεμβάσεων η χρήση δόνησης στο πρόγραμμα έκκεντρης άσκησης έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση της επιφάνειας της εγκάρσιας διατομής του τένοντα, σε σχέση με αυτή της ομάδας κρυοθεραπείας σε ασθενείς με χρόνια τενοντοπάθεια μεσότητας Αχιλλείου. Παρατηρώντας την έρευνα λίγο πιο προσεκτικά βλέπουμε ότι σημαντικοί περιορισμοί της έρευνας είναι η απουσία των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων των παρεμβάσεων καθώς και η δυσκολία στο να διακρίνουμε κατά πόσον οι αυξήσεις των μέτρων προκλήθηκαν από την έκκεντρη άσκηση (μόνο) ή τη δόνηση και την κρυοθεραπεία (ως μεμονωμένες θεραπείες) με αξιόπιστο τρόπο.

Από την εξέταση των 2 αυτών μελετών και με δεδομένο ότι οι δύο μελέτες είναι υψηλής ποιότητας, συμπεραίνεται ότι υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι η χρήση δόνησης και κρυοθεραπείας είναι αποτελεσματικές στη θεραπεία της τενοντοπάθειας της μεσότητας του Αχιλλείου όταν χρησιμοποιούνται ως συμπληρωματικές θεραπείες σε ένα έκκεντρο πρόγραμμα αποκατάστασης. Είναι δύσκολο όμως να πούμε με σιγουριά ότι μία από αυτές είναι καλύτερη της άλλης. Ίσως χρειάζεται λοιπόν, μελλοντικά να εξεταστούν μεμονωμένα (χωρίς έκκεντρο πρόγραμμα) σε ασθενείς με τενοντοπάθεια μεσότητας Αχιλλείου, για να εξαχθούν πιο σαφή συμπεράσματα.

Βελονισμός

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα από την εφαρμογή του βελονισμού στην τενοντοπάθεια της μεσότητας Αχιλλείου, εντοπίστηκαν δύο υψηλής ποιότητας RCTs των Zhang *et al* 2013 [43] (6/10) και των Kishmishian *et al* 2019 [34] (7/10). Συγκεκριμένα, οι Zhang *et al* (2013) [43] εξέτασαν τα αποτελέσματα του βελονισμού σε ασθενείς με χρόνια ΤΑ. Για αυτό το λόγο συνέλεξαν ένα δείγμα από 64 ασθενείς που και το διαχώρισαν σε δύο ομάδες, την ομάδα βελονισμού (32 ατόμων οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με βελονισμό) και την ομάδα ελέγχου (32 ατόμων οι οποίοι ακολούθησαν ένα έκκεντρο πρόγραμμα ασκήσεων). Αμφότερες οι παρεμβάσεις μετά το πέρας των 8 εβδομάδων είχαν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση στη βαθμολογία του ερωτηματολογίου VISA-A με τη θεραπεία του βελονισμού να αποδεικνύεται επωφελής σε σύγκριση με το έκκεντρο πρόγραμμα άσκησης μειώνοντας τον πόνο και βελτιώνοντας τη δραστηριότητα των ασθενών. Μάλιστα από εκτίμηση της κλίμακας VAS φαίνεται ο βελονισμός να έχει το προβάδισμα στη μείωση του πόνου που παρατηρήθηκε μετά τις 8 εβδομάδες (μετά την δραστηριότητα αλλά και στην ανάπαυση). Ωστόσο, παρά την υψηλή ποιότητα της μελέτης παρουσιάζει και κάποιους περιορισμούς. Πρώτον, δεν επιτεύχθη τύφλωση των συμμετεχόντων και προκειμένου να αποφευχθεί η μεροληψία των ασθενών η συμπλήρωση των VISA-A και VAS από αυτούς έγινε παρουσία του ερευνητή που δεν εξέτασε τους ασθενείς και δεύτερον, τα θετικά αποτελέσματα της θεραπείας με βελονισμό μπορούν να εξηγηθούν από κάποια μη συγκεκριμένη επίδραση πχ(από

την προσοχή που έδωσε ένας βελονιστής, καθώς ο ασθενής στην ομάδα θεραπείας επισκέπτονταν το βελονιστή σε τακτική βάση).

Στην 2η μονά τυφλή μελέτη οι Kishmishian *et al* (2019) [34] διαχώρισαν ένα δείγμα 22 ασθενών με τενοντοπάθεια της μεσότητας Αχιλλείου στην ομάδα παρέμβασης η οποία έλαβε θεραπεία βελονισμού και στην ομάδα ελέγχου η οποία έλαβε θεραπεία εικονικού βελονισμού. Τα άτομα που συμπεριλήφθηκαν και στις δύο ομάδες είχαν λάβει προηγουμένως έκκεντρο πρόγραμμα ασκήσεων από το οποίο δεν εξέλαβαν κανένα όφελος. Επομένως, γίνεται αντιληπτό ότι σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει τις αλλαγές στις κλινικές βαθμολογίες όταν εφαρμόζεται βελονισμός ή εικονικός βελονισμός σε ασθενείς με ΤΑ που δεν ανταποκρίθηκαν σε τροποποιημένες έκκεντρες ασκήσεις. Κατά τη σύγκριση των δύο ομάδων φαίνεται ότι υπάρχει θετική επίδραση στην ομάδα βελονισμού και χαρακτηρίζεται ως αποτελεσματική θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν σε έκκεντρο πρόγραμμα ασκήσεων, σε αντίθεση με την εικονική θεραπεία βελονισμού στην οποία οι ασθενείς όχι μόνο δεν παρουσίασαν βελτίωση, αλλά μετά τις 4 εβδομάδες επέστρεψαν στα ίδια επίπεδα πόνου και λειτουργικότητας που παρουσίασαν πριν την παρέμβαση. Παρά το γεγονός ότι επρόκειτο για μία μονά τυφλή μελέτη, το γεγονός ότι ο ερευνητής ήταν επίσης ο βελονιστής-φυσικοθεραπευτής θα μπορούσε να εισάγει την προκατάληψη. Επίσης, λόγω του μικρού δείγματος, η εξέταση των αποτελεσμάτων πρέπει να γίνει με μεγάλη προσοχή.

Εξετάζοντας ποιοτικά λοιπόν τις δύο αυτές μελέτες υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ως προς τη θετική επίδραση του βελονισμού σε ασθενείς με τενοντοπάθεια της μεσότητας Αχιλλείου. Ωστόσο είναι θεμιτό ο βελονισμός να χρησιμοποιείται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής (εκεί όπου η πρωταρχική μέθοδος θεραπείας-έκκεντρο πρόγραμμα ασκήσεων, φανεί μη αποτελεσματική), καθώς μπορεί να χρησιμοποιείται ως θεραπεία πόνου αλλά όχι ως θεραπεία της αυτής καθ' αυτής πάθησης (με την έννοια ότι τα αποτελέσματα του κρίνονται βραχυπρόθεσμα).

Έντονο παλμικό φώς

Μία υψηλής ποιότητας RCT (8/10) εντοπίστηκε σχετικά με την αποτελεσματικότητα του έντονου παλμικού φωτός στη τενοντοπάθεια μεσότητας Αχιλλείου. Οι Hutchison *et al* (2013) [32], διαχώρισαν ένα δείγμα 47 ασθενών με χρόνια τενοντοπάθεια μεσότητας Αχιλλείου στην ομάδα παρέμβασης (n=23) η οποία έλαβε θεραπεία με έντονο παλμικό φώς και στην ομάδα ελέγχου (n=24) η οποία έλαβε εικονική θεραπεία με έντονο παλμικό φώς. Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι καμία από τις δύο ομάδες θεραπείας δεν παρουσίασε μετρήσιμο όφελος από τη θεραπεία έντονου παλμικού φωτός σε ασθενείς με τενοντοπάθεια μεσότητας Αχιλλείου και κατά συνέπεια δεν υπάρχει καμία θετική ένδειξη της αποτελεσματικότητας της παρέμβασης αυτής. Ένας περιορισμός της μελέτης ήταν η σχετικά βραχεία παρακολούθηση των 12 εβδομάδων η οποία ήταν τόσο διότι οι έκκεντρες ασκήσεις προτείνεται ότι έχουν

αποτελεσματικότητα μετά από αυτή την χρονική περίοδο. Τέλος, παραμένει πιθανό το ενδεχόμενο να βρεθεί μια θετική επίδραση αν χρησιμοποιηθούν διαφορετικές παράμετροι του έντονου παλμικού φωτός. Οφείλουμε να ασχοληθούμε περαιτέρω στο μέλλον με αυτή τη μέθοδο θεραπείας.

Λέιζερ

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα του λέιζερ σε ασθενείς με τενοντοπάθεια της μεσότητας του Αχιλλείου τένοντα, αξιολογήθηκαν δύο υψηλής ποιότητας RCTs οι οποίες πραγματοποιήθηκαν από τους Tumilty *et al*, η δε πρώτη το 2012 (10/10) και η δε δεύτερη το 2016 (9/10).

Οι Tumilty *et al* (2012) [30], διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα εφαρμογής λέιζερ χαμηλής ισχύος ως επιπρόσθετη θεραπεία σε πρόγραμμα έκκεντρων ασκήσεων σε ασθενείς με ΤΑ σε δείγμα 40 ασθενών, το οποίο διαχωρίστηκε σε δύο ομάδες. Η μία ομάδα (n=20) ακολούθησε πρόγραμμα έκκεντρων ασκήσεων με λέιζερ χαμηλής ισχύος και η άλλη ομάδα (n=20) ακολούθησε, πρόγραμμα έκκεντρων ασκήσεων με εικονική θεραπεία λέιζερ χαμηλής ισχύος. Δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές στα οφέλη της ομάδας με την προσθήκη λέιζερ στο έκκεντρο πρόγραμμα ασκήσεων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, επειδή υπάρχουν έρευνες που υποστηρίζουν τα οφέλη από την εφαρμογή του, απαραίτητη κρίνεται η διερεύνηση του λέιζερ με παραμέτρους διαφορετικές της παρούσας μελέτης που θα μπορούσαν να προσφέρουν όφελος στους ασθενείς.

Η 2η διπλά τυφλή μελέτη των Tumilty *et al* (2016) [31], διερεύνησε τα αποτελέσματα από την εφαρμογή ενός έκκεντρου προγράμματος ασκήσεων σε συνδυασμό με λέιζερ σε ασθενείς με ΤΑ. Δείγμα 60 ασθενών χωρίστηκε σε 4 ομάδες παρεμβάσεων, την 1η ομάδα (n=20) όπου οι ασθενείς ακολούθησαν το σύνηθες πρόγραμμα έκκεντρων ασκήσεων με εφαρμογή εικονικού λέιζερ, την 2η ομάδα (n=20) όπου οι ασθενείς ακολούθησαν το σύνηθες πρόγραμμα έκκεντρων ασκήσεων με εφαρμογή θεραπείας λέιζερ, την 3η ομάδα (n=20) όπου εφαρμόστηκε τροποποιημένο πρόγραμμα έκκεντρων ασκήσεων (λιγότερες συνεδρίες από το σύνηθες) με εφαρμογή εικονικού λέιζερ και την 4η ομάδα (n=20) όπου εφαρμόστηκε τροποποιημένο πρόγραμμα έκκεντρων ασκήσεων με τη προσθήκη θεραπείας λέιζερ. Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή λέιζερ συμπληρωματικά ενός προγράμματος έκκεντρων ασκήσεων μπορεί να αποφέρει πρόσθετα οφέλη. Συγκεκριμένα, φάνηκε ότι η ομάδα που χρησιμοποίησε πρόγραμμα έκκεντρων ασκήσεων με λιγότερες συνεδρίες μαζί με την εφαρμογή θεραπείας λέιζερ είχε καλύτερα αποτελέσματα.

Αντιφατικά είναι τα συμπεράσματα των δύο αυτών μελετών ως προς την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής του λέιζερ. Βέβαια πρέπει να τονίσουμε μία μεγάλη διαφορά ανάμεσα σε αυτές τις 2 μελέτες. Η πρώτη χρησιμοποίησε λέιζερ χαμηλής ισχύος, ενώ η δεύτερη χρησιμοποίησε λέιζερ υψηλής ισχύος. Προφανώς οι Tumilty *et al* 2016 & 2012 [30,31], διεξήγαν τη δεύτερη έρευνά τους προκειμένου να δώσουν απαντήσεις στην πρώτη τους έρευνα ως προς τις παραμέτρους

του λείζερ. Φαίνεται ότι η διαφορά βρίσκεται στις διαφορετικές παραμέτρους του λείζερ που χρησιμοποιήθηκαν κάθε φορά. Επειδή λοιπόν τα αποτελέσματα από την εφαρμογή του λείζερ είναι μεικτά κρίνεται απαραίτητος ο προσδιορισμός της βέλτιστης «δόσης» λείζερ. Από την εξέταση των μελετών αυτών ποιοτικά, αναδεικνύεται αντίφαση στα αποτελέσματά τους.

Μάλαξη με πίεση

Μία υψηλής ποιότητας (7/10) μονά τυφλή μελέτη βρέθηκε σχετικά με την αποτελεσματικότητα της μάλαξης με πίεση (pressure massage) στην τενοντοπάθεια της μεσότητας Αχιλλείου. Οι Stefansson *et al* (2019) [33] χώρισαν ένα δείγμα 60 ασθενών (12 γυναίκες, 48 άνδρες) σε τρεις ομάδες, η πρώτη (n=19) ακολούθησε ένα πρόγραμμα έκκεντρων ασκήσεων, η δεύτερη (n=21) ακολούθησε τη θεραπεία με μάλαξη με πίεση και η τρίτη ομάδα (n=20) ακολούθησε συνδυασμό μάλαξης με πίεση και έκκεντρου προγράμματος άσκησης. Τόσο η μάλαξη με πίεση όσο και η εφαρμογή έκκεντρου προγράμματος άσκησης είναι εξίσου αποτελεσματικά στον πόνο και τη λειτουργικότητα των ασθενών (VISA-A). Βέβαια τα συμπτώματα φαίνεται να μειώνονται ταχύτερα (από τη 4η εβδομάδα) με τη μάλαξη με πίεση παρά με έκκεντρες ασκήσεις ενώ ο συνδυασμός των δύο παρεμβάσεων (3ης ομάδας) δεν βελτίωσε το αποτέλεσμα. Παρόλα αυτά η ένδειξη αποτελεσματικότητας είναι περιορισμένη.

Υποδήματα

Μία χαμηλής ποιότητας έρευνα (2/10) βρέθηκε σχετικά με την αποτελεσματικότητα των υποδημάτων στην τενοντοπάθεια της μεσότητας του Αχιλλείου. Οι Sobhani *et al* (2015) [51] στη μελέτη τους διερεύνησαν τη βιομηχανική του τρεξίματος και του περπατήματος σε ένα γκρουπ ασθενών με ΤΑ που φορούσαν 2 διαφορετικά είδη υποδημάτων. Τα είδη υποδημάτων ήταν ένα παπούτσι με παχύ πέλμα και μεγάλο όγκο σε σύγκριση με τα συνήθη αθλητικά παπούτσια. Συμπέραναν ότι η χρήση παπουτσιών με παχύ πέλμα σε δραστηριότητες τρεξίματος και στο περπάτημα σε άτομα με χρόνια ΤΑ, έδειξε μείωση της πελματιαίας κάμψης στο τέλος της φάσης στήριξης των δραστηριοτήτων αυτών (τρέξιμο και περπάτημα). Υπήρξε δηλαδή σημαντική μείωση στη κίνηση του αστραγάλου με τη χρήση των νέων υποδημάτων σε σχέση με τα συνήθη. Βέβαια δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στον πόνο στη χρήση αμφοτέρων των υποδημάτων (καμία από τις 2 τεχνικές δεν αύξανε ή μειώνει τον πόνο στις δραστηριότητες τρεξίματος και περπατήματος). Εξετάζοντας ποιοτικά αυτή τη μελέτη αναδεικνύεται περιορισμένη η ένδειξη αποτελεσματικότητας της χρήσης των υποδημάτων με παχιά σόλα.

Ενεργητική ξεκούραση (active rest)

Από την αναζήτηση της αρθρογραφίας σχετικά με την αντιμετώπιση της τενοντοπάθειας της μεσότητας του Αχιλλείου τένοντα βρέθηκε μία έρευνα χαμηλής μεθοδολογικής ποιότητας (3/10) που υποστηρίζει ότι η άσκηση μόνη της βελτιώνει

τα συμπτώματα και τη λειτουργικότητα [48]. Το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε αποτελούνταν από 34 άτομα με τενοντοπάθεια στη μεσότητα του Αχιλλείου τένοντα, 18 από τα οποία δέχτηκαν πρόγραμμα ασκήσεων μόνο (1η ομάδα) και 16 ενεργητική ανάπαυση (2η ομάδα). Και οι δύο ομάδες για 12 εβδομάδες - 6 μήνες εκτέλεσαν το ίδιο πρόγραμμα ασκήσεων με τη διαφορά ότι η 1η ομάδα μπορούσε να συμμετέχει σε δραστηριότητες φόρτισης του Αχιλλείου τένοντα όπως τρέξιμο και άλματα, ενώ η 2η έπρεπε να απέχει τις πρώτες 6 εβδομάδες. Το πρόγραμμα αποτελούνταν από έκκεντρες ασκήσεις και γρήγορες αναπηδήσεις με τη φτέρνα με το ένα και με τα 2 πόδια (3 σετ των 15 επαναλήψεων). Αξιολογήθηκαν τα συμπτώματα και η φυσική δραστηριότητα (VISA-A-S), η ικανοποίηση των ασθενών από τη θεραπεία, η παρούσα φυσική δραστηριότητα (PAS) και η επίδραση της κινησιοφοβίας στη θεραπεία (TSK-SV). Η έρευνα έδειξε ότι η πλειονότητα των ασθενών με τενοντοπάθεια στη μεσότητα του Αχιλλείου τένοντα βελτιώθηκαν σχετικά με τα συμπτώματα και τη λειτουργικότητα μόνο με την άσκηση. Επίσης, η χρήση μοντέλου παρακολούθησης του πόνου συνέβαλε στην εξάλειψη των αρνητικών επιπτώσεων της κινησιοφοβίας στη θεραπεία με ασκήσεις.

Στην έρευνα αυτή λοιπόν φάνηκε ότι οι περισσότεροι ασθενείς με τενοντοπάθεια στη μεσότητα του Αχιλλείου τένοντα ανάρρωσαν πλήρως όσον αφορά τα συμπτώματα και τη λειτουργικότητα. Ωστόσο, είναι η μοναδική έρευνα (χαμηλής ποιότητας) που βρέθηκε, γι' αυτό οι ενδείξεις αποτελεσματικότητας είναι περιορισμένες κρίνοντας απαραίτητη τη

διεξαγωγή περαιτέρω ερευνών για μια σαφέστερη εικόνα πάνω στο θέμα.

Ενθεσοπάθεια Αχιλλείου Τένοντα

Κινητοποίηση μαλακών μορίων

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της κινητοποίησης μαλακών ιστών (Astym) για την αντιμετώπιση της ενθεσοπάθειας του Αχιλλείου τένοντα, μία μόνο [35] υψηλής μεθοδολογικής ποιότητας έρευνα (7/10) βρέθηκε. Οι McCormack *et al* (2016) [35] συνέκριναν την τεχνική κινητοποίησης μαλακών ιστών (Astym) σε συνδυασμό με πρωτόκολλο έκκεντρων ασκήσεων αξιολογώντας τον πόνο (με την κλίμακα αριθμητικής αξιολόγησης πόνου NPRS), τη φυσική δραστηριότητα (VISA-A) και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με την κλίμακα αξιολόγησης αλλαγών (GROC) καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η τεχνική κινητοποίησης μαλακών ιστών (Astym) δεν επηρεάζει τον πόνο (βρέθηκε μη στατιστικά σημαντική διαφορά) αλλά βελτιώνει τη λειτουργικότητα σε ασθενείς με ενθεσοπάθεια. Οι ενδείξεις αυτές χαρακτηρίζονται περιορισμένες οπότε απαιτούνται περισσότερες μελέτες στο μέλλον για να έχουμε ξεκάθαρη άποψη για την αποτελεσματικότητα της κινητοποίησης μαλακών ιστών (Astym) στην ενθεσοπάθεια του Αχιλλείου τένοντα.

CHELT Therapy

Μία έρευνα για τη θεραπεία με λέιζερ υψηλής ενέργειας σε συνδυασμό με ροή ψυχρού αέρα

(CHELT therapy) [44], (4/10) βρέθηκε. Οι Notarnicola *et al* (2014) [44] συνέκριναν το λείζερ υψηλής ενέργειας το οποίο συνδυάζεται με την κρυοθεραπεία έναντι της θεραπείας με κρουστικό υπέρηχο. Αξιολογήθηκαν η επίδραση των μέσων αυτών στον πόνο, αξιολογούμενο με την κλίμακα (VAS), στην λειτουργικότητα (Ankle-Hind Foot Scale), και στην ικανοποίηση των ασθενών (Roles & Maudsley Score). Η θεραπεία CHELT αποδείχθηκε πιο αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της ενθεσοπάθειας του Αχιλλείου προσφέροντας μεγαλύτερη ανακούφιση από τον πόνο και γρηγορότερη ανάκτηση της λειτουργικότητας συγκριτικά με τον κρουστικό υπέρηχο. Η ποιότητα όμως της μελέτης μας κάνει να θεωρούμε περιορισμένες τις αποδείξεις για το μέσο αυτό οπότε απαιτούνται περισσότερες μελέτες στο μέλλον για να έχουμε ξεκάθαρη άποψη για την αποτελεσματικότητα της (CHELT therapy) στην ενθεσοπάθεια του Αχιλλείου τένοντα.

Εκκεντρή άσκηση

Μία έρευνα υψηλής μεθοδολογικής ποιότητας (7/10) [37] βρέθηκε για την αποτελεσματικότητα της πλειομετρικής άσκησης στην αντιμετώπιση της ενθεσοπάθειας του Αχιλλείου τένοντα. Οι Kedia *et al* (2014) [37], μελέτησαν το θέμα συγκρίνοντας τη συμβατική θεραπεία αποκατάστασης της ενθεσοπάθειας του Αχιλλείου τένοντα σε σχέση με τη συμβατική θεραπεία συνδυαστικά με πρόγραμμα πλειομετρικών ασκήσεων. Αξιολογήθηκαν η γενική κατάσταση υγείας με την κλίμακα (SF-

36), ο πόνος και η σταθερότητα της ποδοκνημικής και του άκρου πόδα σε διάφορες δραστηριότητες με την κλίμακα (FAOQ) και ο πόνος με την κλίμακα (VAS). Τα αποτελέσματά τους έδειξαν βελτίωση σχετικά με τον πόνο και τη λειτουργικότητα, χωρίς όμως καμία σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ τους με την έρευνα να καταλήγει στην θετική επίδραση της συμβατικής θεραπείας στην ενθεσοπάθεια του Αχιλλείου τένοντα με ή χωρίς πλειομετρικές ασκήσεις. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα της στην ενθεσοπάθεια του Αχιλλείου τένοντα. Επομένως, χρειάζονται περισσότερες μελλοντικές έρευνες για μια πιο ξεκάθαρη άποψη περί αποτελεσματικότητας της έκτενρης άσκησης στην ενθεσοπάθεια του Αχιλλείου τένοντα.

Κρουστικός υπέρηχος

Ως προς την αποτελεσματικότητα του κρουστικού υπέρηχου στην ενθεσοπάθεια του Αχιλλείου τένοντα, βρέθηκαν δύο έρευνες χαμηλής μεθοδολογικής [45,50]. Ο Wheeler (2019) [45] μελέτησε την επίδραση του κρουστικού υπέρηχου σε συνδυασμό με πρόγραμμα ασκήσεων στο σπίτι σε ασθενείς με ενθεσοπάθεια Αχιλλείου αξιολογώντας τον πόνο και τη φυσική δραστηριότητα (κλίμακα VISA-A), την ικανότητα εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων (FAAM-ADL), τη συνολική λειτουργικότητα (ερωτηματολόγιο EQ-5D-SL), το άγχος και τα καταθλιπτικά συμπτώματα (HADS) και η φυσική δραστηριότητα (IPAQ). Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικές βελτιώσεις

στους ασθενείς με ενθεσοπάθεια, μείωση του πόνου και της δυσκαμψίας (stiffness) και στις δύο ομάδες και οφέλη για τη συνολική λειτουργικότητα όχι όμως και για την φυσική δραστηριότητα.

Οι Taylor *et al* (2016) [50] μελέτησαν επίσης την επίδραση του κρουστικού υπερήχου στον πόνο και τη λειτουργικότητα ασθενών με ενθεσοπάθεια Αχιλλείου τένοντα αξιολογώντας τον πόνο (με την κλίμακα VAS), τον πόνο και τη φυσική δραστηριότητα (VISA-A) και την ικανοποίηση των ασθενών (Likert Satisfaction score). Η θεραπεία με κρουστικό υπέρηχο φάνηκε να είναι αποτελεσματική και στις δύο ομάδες στη βελτίωση του πόνου ηρεμίας, στις δραστηριότητες και τη λειτουργικότητα, με τον μόνο περιορισμό να είναι η έλλειψη ομάδας ελέγχου.

Από την αναζήτηση της αρθρογραφίας βρέθηκε μία ακόμα έρευνα χαμηλής μεθοδολογικής ποιότητας (2/10) σχετικά με την επίδραση του κρουστικού υπερήχου μαζί με έκκεντρη άσκηση στην ενθεσοπάθεια Αχιλλείου τένοντα σε αντίθεση μόνο με έκκεντρη [49]. Αν και η έρευνα πληρούσε τα κριτήρια που τέθηκαν από τους συγγραφείς, δεν έχει πραγματοποιηθεί ακόμα, γι' αυτό παρόλο που χρησιμοποιήθηκε στη μεθοδολογική ανάλυση δεν παρουσιάζονται συμπεράσματά της.

Εν κατακλείδι, τόσο η θεραπεία με κρουστικό υπέρηχο και προγράμματος ασκήσεων [45] όσο και η θεραπεία μόνο με κρουστικό υπέρηχο [50] έδειξαν θετικά αποτελέσματα κυρίως στην αντιμετώπιση της ενθεσοπάθειας του Αχιλλείου τένοντα. Στην πρώτη έρευνα

ωστόσο δεν υπήρξαν σημαντικές στατιστικές διαφορές στα αποτελέσματα των δύο ομάδων, ενώ στη δεύτερη τα αποτελέσματα ήταν ευεργετικά και για τις δύο ομάδες. Εντούτοις, βρέθηκαν μόνο δύο έρευνες χαμηλής ποιότητας γι' αυτό το λόγο οι ενδείξεις είναι περιορισμένες καθιστώντας έτσι απαραίτητη τη διεξαγωγή περισσότερων ερευνών στο μέλλον για την επίδραση του κρουστικού υπερήχου στην ενθεσοπάθεια του Αχιλλείου τένοντα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όσον αφορά την ενθεσοπάθεια, περιορισμένες ενδείξεις βρέθηκαν για την αποτελεσματικότητα της τεχνικής κινητοποίησης μαλακών μορίων ως προς τη βελτίωση της λειτουργικότητας, για τη θεραπεία με λείζερ υψηλής ενέργειας σε συνδυασμό με ροή ψυχρού αέρα (CHELT therapy) ως προς την ανακούφιση από τον πόνο και την επανάκτηση της λειτουργικότητας και για τη θεραπεία με κρουστικό υπέρηχο ως προς την μείωση του πόνου, της ακαμψίας, τη βελτίωση των συμπτωμάτων κατά τη δραστηριότητα και τη συνολική λειτουργικότητα. Δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις ότι η θεραπεία με πρόγραμμα έκκεντρης άσκησης είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της ενθεσοπάθειας του Αχιλλείου τένοντα.

Ως προς την τενοντοπάθεια της μεσότητας του Αχιλλείου, βρέθηκαν σημαντικές ενδείξεις ότι η χρήση της δόνησης και της κρυοθεραπείας είναι εξίσου αποτελεσματικές, όπως επίσης ότι ο βελονισμός είναι αποτελεσματικός στη μείωση του πόνου. Μέτριες ενδείξεις

βρέθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα της χρήσης προσαρμοσμένων ορθοτικών του άκρου ποδός, του νυχτερινού νάρθηκα, του πρωτοκόλλου Alfredson σε σύγκριση με άλλα προγράμματα άσκησης (Stanish, Silbernagel), της έκκεντρης άσκησης και της εφαρμογής ενός προγράμματος έκκεντρων διατάσεων σε ασθενείς με τενοντοπάθειας μεσότητας

Αχιλλείου. Περιορισμένες ενδείξεις βρέθηκαν για την αποτελεσματικότητα της μάλαξης με πίεση, των υποδημάτων με παχιά σόλα και της άσκησης από μόνη της στην αντιμετώπιση της τενοντοπάθειας της μεσότητας του Αχιλλείου τένοντα, ενώ τέλος, αντιφατικά είναι τα αποτελέσματα της χρήσης του λείζερ σε αυτούς τους ασθενείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sassanis C, Sideris P, Pliagos A. Achilles Tendinopathy: Pathology, assessment and management. *Physiother Issues/Themata Fis.* 2010;6(4).
2. Schepsis AA, Jones H, Haas AL. Achilles tendon disorders in athletes. *Am J Sports Med.* 2002;30(2):287–305.
3. Cook JL, Khan KM, Purdam C. Achilles tendinopathy. *Man Ther.* 2002;7(3):121–30.
4. Werd MB. Achilles tendon sports injuries: a review of classification and treatment. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2007;97(1):37–48.
5. Ames PRJ, Longo UG, Denaro V, Maffulli N. Achilles tendon problems: not just an orthopaedic issue. *Disabil Rehabil.* 2008;30(20–22):1646–50.
6. Sharma P, Maffulli N. Understanding and managing Achilles tendinopathy. *Br J Hosp Med.* 2006;67(2):64–7.
7. Alfredson H, Cook J. A treatment algorithm for managing Achilles tendinopathy: new treatment options. *Br J Sports Med.* 2007;41(4):211–6.
8. de Jonge S, Van den Berg C, de Vos R-J, Van Der Heide HJL, Weir A, Verhaar JAN, et al. Incidence of midportion Achilles tendinopathy in the general population. *Br J Sports Med.* 2011;45(13):1026–8.
9. Cook JL, Purdam C. Is compressive load a factor in the development of tendinopathy? *Br J Sport Med.* 2012;46(3):163–8.
10. Pavone V, Vescio A, Mobilia G, Dimartino S, Di Stefano G, Culmone A, et al. Conservative Treatment of Chronic Achilles Tendinopathy: A Systematic Review. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2019;4(3):46.
11. Maffulli N, Longo UG, Denaro V. Novel approaches for the management of tendinopathy. *JBJS.* 2010;92(15):2604–13.
12. Chan O, O'Dowd D, Padhiar N, Morrissey D, King J, Jalan R, et al. High volume image guided injections in chronic Achilles tendinopathy. *Disabil Rehabil.* 2008;30(20–22):1697–708.

13. de Jonge S, Tol JL, Weir A, Waarsing JH, Verhaar JAN, de Vos R-J. The tendon structure returns to asymptomatic values in nonoperatively treated Achilles tendinopathy but is not associated with symptoms: a prospective study. *Am J Sports Med.* 2015;43(12):2950–8.
14. Elias I, Raikin SM, Besser MP, Nazarian LN. Outcomes of chronic insertional Achilles tendinosis using FHL autograft through single incision. *Foot ankle Int.* 2009;30(3):197–204.
15. Reddy SS, Pedowitz DI, Parekh SG, Omar IM, Wapner KL. Surgical treatment for chronic disease and disorders of the Achilles tendon. *JAAOS-Journal Am Acad Orthop Surg.* 2009;17(1):3–14.
16. Munteanu SE, Barton CJ. Lower limb biomechanics during running in individuals with achilles tendinopathy: a systematic review. *J Foot Ankle Res.* 2011;4(1):15.
17. Magnussen RA, Dunn WR, Thomson AB. Nonoperative treatment of midportion Achilles tendinopathy: a systematic review. *Clin J Sport Med.* 2009;19(1):54–64.
18. Kingma JJ, de Knikker R, Wittink HM, Takken T. Eccentric overload training in patients with chronic Achilles tendinopathy: a systematic review. *Br J Sports Med.* 2007;41(6):e3–e3.
19. Habets B, Van Cingel REH, Backx FJG, Huisstede BMA. Alfredson versus Silbernagel exercise therapy in chronic midportion Achilles tendinopathy: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):296.
20. Stasinopoulos D, Manias P. Comparing two eccentric exercise programmes for the management of Achilles tendinopathy. A pilot trial. *J Bodyw Mov Ther.* 2013;17(3):309–15.
21. Fahlström M, Jonsson P, Lorentzon R, Alfredson H. Chronic Achilles tendon pain treated with eccentric calf-muscle training. *Knee surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2003;11(5):327–33.
22. Furia JP. High-energy extracorporeal shock wave therapy as a treatment for insertional Achilles tendinopathy. *Am J Sports Med.* 2006;34(5):733–40.
23. Morelli V, James E. Achilles tendonopathy and tendon rupture: conservative versus surgical management. *Prim Care Clin Off Pract.* 2004;31(4):1039–54.
24. Myerson MS, McGarvey W. Disorders of the Achilles tendon insertion and Achilles tendinitis. *Instr Course Lect.* 1999;48:211.
25. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther.* 2003;83(8):713–21.
26. Moher D, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet.* 1998;352(9128):609–13.
27. Kunz R, Oxman AD. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. *Bmj.* 1998;317(7167):1185–90.

28. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *Jama*. 1995;273(5):408–12.
29. Van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L, Group EB of the CCB. Updated method guidelines for systematic reviews in the cochrane collaboration back review group. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(12):1290–9.
30. Tumilty S, McDonough S, Hurley DA, Baxter GD. Clinical effectiveness of low-level laser therapy as an adjunct to eccentric exercise for the treatment of Achilles' tendinopathy: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93(5):733–9.
31. Tumilty S, Mani R, Baxter GD. Photobiomodulation and eccentric exercise for Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *Lasers Med Sci*. 2016;31(1):127–35.
32. Hutchison AM, Pallister I, Evans RM, Bodger O, Topliss CJ, Williams P, et al. Intense pulsed light treatment of chronic mid-body Achilles tendinopathy: a double blind randomised placebo-controlled trial. *Bone Joint J*. 2013;95(4):504–9.
33. Stefansson SH, Brandsson S, Langberg H, Arnason A. Using Pressure Massage for Achilles Tendinopathy: A Single-Blind, Randomized Controlled Trial Comparing a Novel Treatment Versus an Eccentric Exercise Protocol. *Orthop J Sport Med*. 2019;7(3):2325967119834284.
34. Kishmishian B, Richards J, Selfe J. A randomised feasibility study using an acupuncture protocol to the Achilles tendon in Achilles tendinopathy. *Physiother Pract Res*. 2019;40(1):59–67.
35. McCormack JR, Underwood FB, Slaven EJ, Cappaert TA. Eccentric exercise versus eccentric exercise and soft tissue treatment (Astym) in the management of insertional Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *Sports Health*. 2016;8(3):230–7.
36. Munteanu SE, Scott LA, Bonanno DR, Landorf KB, Pizzari T, Cook JL, et al. Effectiveness of customised foot orthoses for Achilles tendinopathy: a randomised controlled trial. *Br J Sport Med*. 2015;49(15):989–94.
37. Kedia M, Williams M, Jain L, Barron M, Bird N, Blackwell B, et al. The effects of conventional physical therapy and eccentric strengthening for insertional Achilles tendinopathy. *Int J Sports Phys Ther*. 2014;9(4):488.
38. Stevens M, Tan C-W. Effectiveness of the Alfredson protocol compared with a lower repetition-volume protocol for midportion Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *J Orthop Sport Phys Ther*. 2014;44(2):59–67.
39. de Jonge S, de Vos R-J, Van Schie HTM, Verhaar JAN, Weir A, Tol JL. One-year follow-up of a randomised controlled trial on added splinting to eccentric exercises in chronic midportion Achilles tendinopathy. *Br J Sports Med*. 2010;44(9):673–7.
40. Romero-Morales C, Javier Martín-Llantino P, Calvo-Lobo C, Palomo-López P, López-López D, Fernández-Carnero J, et al. Ultrasonography effectiveness of the vibration vs cryotherapy added to an

eccentric exercise protocol in patients with chronic mid-portion Achilles tendinopathy: A randomised clinical trial. *Int Wound J*. 2019;16(2):542–9.

41. Romero-Morales C, Martín-Llantino PJ, Calvo-Lobo C, Beltran-Alacreu H, López-López D, Sánchez-Gómez R, et al. Effectiveness of Eccentric Exercise and a Vibration or Cryotherapy Program in Enhancing Rectus Abdominis Muscle Thickness and Inter-Rectus Distance in Patients with Chronic Mid-Portion Achilles Tendinopathy: A Randomized Clinical Trial. *Int J Med Sci*. 2018;15(14):1764.

42. Beyer R, Kongsgaard M, Hougs Kjær B, Øhlenschläger T, Kjær M, Magnusson SP. Heavy slow resistance versus eccentric training as treatment for Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2015;43(7):1704–11.

43. Zhang B, Zhong L, Xu S, Jiang H, Shen J. Acupuncture for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled study. *Chin J Integr Med*. 2013;19(12):900–4.

44. Notarnicola A, Maccagnano G, Tafuri S, Forcignanò MI, Panella A, Moretti B. CHELT therapy in the treatment of chronic insertional Achilles tendinopathy. *Lasers Med Sci*. 2014;29(3):1217–25.

45. Wheeler PC. Extracorporeal Shock Wave Therapy Plus Rehabilitation for Insertional and Noninsertional Achilles Tendinopathy Shows Good Results Across a Range of Domains of Function. *J Foot Ankle Surg*. 2019;58(4):617–22.

46. Grigg NL, Wearing SC, Smeathers JE. Achilles tendinopathy has an aberrant strain response to eccentric exercise. *Med Sci Sport Exerc*. 2012;44(1):12–7.

47. Van der Plas A, de Jonge S, de Vos R-J, Van Der Heide HJL, Verhaar JAN, Weir A, et al. A 5-year follow-up study of Alfredson's heel-drop exercise programme in chronic midportion Achilles tendinopathy. *Br J Sport Med*. 2012;46(3):214–8.

48. Silbernagel KG, Brorsson A, Lundberg M. The majority of patients with Achilles tendinopathy recover fully when treated with exercise alone: a 5-year follow-up. *Am J Sports Med*. 2011;39(3):607–13.

49. Mansur NSB, Faloppa F, Belloti JC, Ingham SJM, Matsunaga FT, dos Santos PRD, et al. Shock wave therapy associated with eccentric strengthening versus isolated eccentric strengthening for Achilles insertional tendinopathy treatment: a double-blinded randomised clinical trial protocol. *BMJ Open*. 2017;7(1):e013332.

50. Taylor J, Dunkerley S, Silver D, Redfern A, Talbot N, Sharpe I, et al. Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) for refractory Achilles tendinopathy: a prospective audit with 2-year follow up. *Foot*. 2016;26:23–9.

51. Sobhani S, Zwerver J, van den Heuvel E, Postema K, Dekker R, Hijmans JM. Rocker shoes reduce Achilles tendon load in running and walking in patients with chronic Achilles tendinopathy. *J Sci Med Sport*. 2015;18(2):133–8.

52. Verrall G, Schofield S, Brustad T, Physio D. Chronic Achilles tendinopathy treated with eccentric stretching program. *Foot ankle Int*. 2011;32(9):843–9.

REVIEW

Evidence-based Management of Achilles Tendinopathy: A Systematic Review of Physiotherapy Interventions

A. Skoufas¹, K. D. Gialeniou¹, A. Karampougioukidis², G. Kaskaras³, K. Vassis⁴

¹ Undergraduate Student, Faculty of Physiotherapy, School of Health Sciences, University of Thessaly, Lamia, Greece, ² Physiotherapist, MSc, Physiotherapy Center “ Physiokinisi”, Katerini, Greece, ³ Physiotherapist, MSc, West London NHS Trust, London, Community Independence Service, United Kingdom, ⁴ Physiotherapist, MSc, Academic, Faculty of Physiotherapy, School of Health Sciences, University of Thessaly, Lamia, Greece

ABSTRACT

Objectives: To carry out a comprehensive systematic review of literature on physiotherapy interventions in Achilles Tendinopathy (AT) giving a separate basis to each of the two major types of AT: mid-portion and insertional AT. **Methods:** PubMed, PEDro and Science Direct databases were searched for RCTs and CCTs published from January 2010 to June 2019. The methodological quality of the studies was rated on a PEDro scale as high ($\geq 6/10$ on the PEDro scale) or low ($<6/10$) for the physiotherapy interventions found. In addition, the Best Evidence Synthesis (BES) method, modified by van Tulder et al (2003), was used to evaluate the level of evidence of each intervention. **Results:** Of the 2550 articles on AT, 19 studies (16 high, 3 low quality) met the inclusion criteria for mid-portion AT and 6 studies (2 high, 4 low quality) met the inclusion criteria for insertional AT. **Conclusions:** Limited evidence were found for the effectiveness of Soft Tissue Treatment (Astym), of a flow of Cold air and High Energy Laser Therapy (CHELT) and Shock wave therapy, as well as insufficient evidence that eccentric exercise is effective in treating insertional AT. Concerning mid-portion AT, strong evidence were found for the efficacy of vibration, cryotherapy and acupuncture, moderate evidence were found for customised foot orthoses, night splints, Alfredson's protocol in comparison with other exercise programmes, eccentric exercise and eccentric stretching. The effectiveness of pressure massage and active rest had limited evidence, no positive indication showed the intense pulse light while conflicting evidence for Low-Level Laser Therapy in mid-portion AT were found.

Keywords: Achilles Tendinopathy, Midportion, Insertional, Conservative Management, Systematic Review

A. Skoufas, K. D. Gialeniou, A. Karampougioukidis, G. Kaskaras, K. Vassis. Evidence-based management of achilles tendinopathy: a systematic review of physiotherapy interventions. *Scientific Chronicles* 2021; 26(2): 247-272

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Θρομβοπενία στην Κύηση

Δ. Μητσάκου, Σ. Κουβελάς, Γ. Κοντόπουλος

Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θρομβοπενία αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη αιματολογική διαταραχή στην κύηση. Στο μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων ο μαιευτήρας-γυναικολόγος καλείται να διαχειριστεί ήπιες θρομβοπενίες. Στις σπάνιες ωστόσο περιπτώσεις που η θρομβοπενία είναι σοβαρή τα πράγματα περιπλέκονται. Η διαφορική διάγνωση της θρομβοπενίας θα πρέπει να περιλάβει παθήσεις που σχετίζονται αποκλειστικά με την κύηση, αλλά και παθήσεις που μπορεί να προϋπήρχαν αυτής. Ανεξάρτητα από το αίτιο, είναι σημαντική η στενή παρακολούθηση της εγκύου, προκειμένου να υπάρξει άμεση παρέμβαση και έγκαιρη θεραπεία για την ομαλή εξέλιξη της εγκυμοσύνης και του τοκετού. Στόχος της παρούσας εργασίας είναι μια σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση των αιτιών της θρομβοπενίας της κύησης που σχετίζονται με αυτήν.

Λέξεις ευρετηρίου: θρομβοπενία κύησης, καλοήθης θρομβοπενία κύησης, ιδιοπαθής θρομβοπενία

Δ. Μητσάκου, Σ. Κουβελάς, Γ. Κοντόπουλος. Θρομβοπενία στην Κύηση. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(2): 273-281

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θρομβοπενία αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη αιματολογική διαταραχή της κύησης [1] μετά τη σιδηροπενική αναιμία. Εκδηλώνεται κυρίως στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο και παρουσιάζεται στο 7-11% του συνόλου των κυήσεων [2]. Για να υφίσταται η θρομβοπενία, ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να είναι μικρότερος από 150.000/mm³ [3].

Μελέτες σε εγκυμονούσες δείχνουν ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων αναμένεται φυσιολογικά να μειωθεί στο σύνολο των κυήσεων [4]. Αποδεδειγμένα ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μεγαλύτερος στο πρώτο

τρίμηνο της εγκυμοσύνης και σταδιακά μειώνεται, φτάνοντας τη χαμηλότερη τιμή του στο τέλος του τρίτου τριμήνου και στον τοκετό. Σύμφωνα με τις έρευνες η μείωση αυτή φτάνει το 10-13% [1]. Επομένως σε γυναίκες με χαμηλές, αλλά εντός φυσιολογικών ορίων, τιμές αιμοπεταλίων είναι αναμενόμενη μια πτώση της τάξης του 10% χωρίς αυτό να συνδέεται με σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία της μητέρας και στον τρόπο διεξαγωγής του τοκετού. Κατά τη διάρκεια της λοχείας ο αριθμός των αιμοπεταλίων επανέρχεται στα προ της κύησης επίπεδα.

ΑΙΤΙΑ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ

Τα αίτια της θρομβοπενίας (Πίνακας 1) μπορεί να σχετίζονται αποκλειστικά με την κύηση ή σπανιότερα να αποτελούν καταστάσεις που προϋπήρχαν της κύησης και αναζωπυρώνονται ή εκδηλώνονται σε μεγαλύτερο βαθμό κατά τη διάρκεια αυτής, λόγω της φυσιολογικής ανοσοκαταστολής που επικρατεί [5].

Σχετιζόμενα με την κύηση	Μη σχετιζόμενα με την κύηση
1. Καλοήθης θρομβοπενία της κύησης (GT)	1. Συγγενής θρομβοπενία
2. Αυτοάνοση Θρομβοπενική Πορφύρα (ITP)	2. Τύπου IIB νόσος von Willebrand
3. Προεκλαμψία - Εκλαμψία (PEC)	3. Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη
4. Σύνδρομο HELLP	4. Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα - Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (TTP / HUS)
5. Οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης	5. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
	6. Αντιφωσφολιπδικό σύνδρομο
	7. Ιογενείς λοιμώξεις
	8. Διαταραχές του μυελού των οστών

Πίνακας 1. Αίτια Θρομβοπενίας.

ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΑΙΤΙΑ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ

Καλοήθης θρομβοπενία της κύησης (GT)

Η πιο συχνή αιτία θρομβοπενίας στην κύηση είναι η καλοήθης θρομβοπενία της κύησης, η οποία παρουσιάζεται στο 5-8% των κυήσεων και αποτελεί το 75% του συνόλου των θρομβοπενιών στην κύηση [1]. Η καλοήθης θρομβοπενία της κύησης δε σχετίζεται με θρομβοπενία στο έμβρυο, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις ο αριθμός των

αιμοπεταλίων κυμαίνεται μεταξύ 130.000-149.000/mm³ έχοντας αμυδρή επίδραση στην υγεία της μητέρας [1,6].

Η καλοήθης θρομβοπενία της κύησης είναι θρομβοπενία που παρουσιάζεται μετά τα μέσα του 2ου τριμήνου και κυρίως στο 3ο τρίμηνο της κύησης [6], σε γυναίκες που προηγουμένως δεν παρουσίαζαν θρομβοπενία - εκτός από καλοήγη θρομβοπενία της κύησης σε προηγούμενη εγκυμοσύνη.

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της καλοήθους θρομβοπενίας της κύησης είναι άγνωστος [1]. Διάφοροι μηχανισμοί [7] έχουν προταθεί όπως:

1. αιμοαραίωση
2. αυξημένη κάθαρση των αιμοπεταλίων στην κυκλοφορία του πλακούντα
3. ανοσολογικοί μηχανισμοί
4. ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης αλλά και της ινωδολύσης στα πλαίσια της υπερπηκτικότητας της κύησης.

Στις ασυμπτωματικές εγκύους με αριθμό αιμοπεταλίων $>100.000/\text{mm}^3$ δεν απαιτείται θεραπεία παρά μόνο συστηματική παρακολούθησή τους με μηνιαία μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων [5]. Αν ο αριθμός των αιμοπεταλίων πέσει κάτω από τις $100.000/\text{mm}^3$ η διάγνωση της καλοήθους θρομβοπενίας της κύησης θα πρέπει να τίθεται υπό αμφισβήτηση, καθώς μόλις στο 1-5% των περιπτώσεων καλοήθους θρομβοπενίας της κύησης συναντάμε τόσο χαμηλές τιμές. Φυσιολογικά αναμένεται σε έναν με δύο μήνες μετά τον τοκετό ο αριθμός των αιμοπεταλίων να επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα, γι' αυτό και συστήνεται η μέτρησή τους 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό.

Αυτοάνοση Θρομβοπενική Πορφύρα (ITP)

Η αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα-ITP αποτελεί μια αυτοάνοση κατάσταση που χαρακτηρίζεται από την παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι των αιμοπεταλίων και καταστροφή αυτών στο δικτυο-ενδοθηλιακό σύστημα [7]. Επιπλέον περιπου

1/1.000 έως 1/10.000 κύσεις [1] και είναι υπεύθυνη για το 1-4% του συνόλου των θρομβοπενιών στην κύηση [2]. Σε αντίθεση με την καλοήγη θρομβοπενία της κύησης που παρουσιάζεται κυρίως στο 3^ο τρίμηνο, η αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα εκδηλώνεται στο 1^ο τρίμηνο και στις αρχές του 2^{ου} τριμήνου και ως εκ τούτου αποτελεί την κύρια αιτία θρομβοπενίας που συμβαίνει σε πρώιμα στάδια της κύησης. Ωστόσο η ITP είναι 100 φορές λιγότερο συχνή από τη θρομβοπενία της κύησης [1],[2].

Ο βασικός παθογενετικός μηχανισμός στην ITP είναι η καταστροφή των αιμοπεταλίων μέσω κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων τα οποία στρέφονται έναντι των γλυκοπρωτεϊνών IIb-IIIa και Ib-IX της μεμβράνης των αιμοπεταλίων [7]. Τα καλυμμένα με αυτοαντισώματα αιμοπετάλια καταστρέφονται κυρίως στη μικρο-κυκλοφορία του σπλήνα, όπου συνδέονται με τα μακροφάγα που φέρουν τους αντίστοιχους Fc υποδοχείς. Στην απομάκρυνσή τους από την κυκλοφορία συμμετέχουν και άλλα όργανα και ιστοί του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ) [7]. Η επιβίωση των αιμοπεταλίων στην ITP είναι μειωμένη. Η παραγωγή τους, αν και θα περίμενε κανείς ότι είναι αυξημένη, σε ορισμένες περιπτώσεις φαίνεται να είναι περιορισμένη. Αυτό συμβαίνει είτε διότι τα νέα αιμοπετάλια μόλις παράγονται καλύπτονται από αυτοαντισώματα και καταστρέφονται από μακροφάγα του μυελού ή διότι τα αυτοαντισώματα στρέφονται και κατά των μεγακαρυοκυττάρων. Η θρομβοποιητίνη, η οποία συνδέεται με τα μεγακαρυοκύτταρα και είναι υπεύθυνη για τη διαφοροποίησή τους, βρίσκεται σε φυσιολογικά ή μόνο

ελαφρώς αυξημένα επίπεδα παρά τον χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων [7].

Οι περισσότερες γυναίκες με ΙΤΡ θα εκδηλώσουν ήπια προς μέτρια θρομβοπενία [1] και υπολογίζεται ότι το 30-35% των γυναικών αυτών θα χρειαστεί κάποιο είδος θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [1]. Όταν απαιτείται ιατρική θεραπευτική παρέμβαση, δηλαδή σε εμφάνιση βαριάς θρομβοπενίας με αυξημένη πιθανότητα σοβαρών αιμορραγικών εκδηλώσεων, αγωγή πρώτης γραμμής αποτελούν τα κορτικοστεροειδή και η γ-σφαιρίνη [3]. Σπάνια αλλά υπαρκτή είναι η πιθανότητα η νόσος να είναι ανθεκτική στην παραπάνω θεραπεία, οπότε και στη φαρέτρα της αντιμετώπισης προστίθεται η πιθανότητα σπληνεκτομής [3,7].

Προεκλαμψία - Εκλαμψία (PEC)

Η προεκλαμψία και η εκλαμψία αποτελούν υπερτασικές διαταραχές της κύησης που εκδηλώνονται μετά την 20η εβδομάδα της κύησης [3]. Αποτελούν το δεύτερο σε συχνότητα αίτιο της θρομβοπενίας στην κύηση κατά την διάρκεια του τρίτου τριμήνου και ευθύνονται για το 21% του συνόλου των περιπτώσεων [5,7].

Η προεκλαμψία χαρακτηρίζεται από υπέρταση, οίδημα και λευκωματουρία, ενώ εκλαμψία είναι η εμφάνιση σπασμών ή και άλλων νευρολογικών σημείων [3,5]. Η νόσος συχνά συνοδεύεται από ποικίλης βαρύτητας νεφρική βλάβη [5], ενώ μπορεί να επιπλακεί με διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Η προεκλαμψία έχει επίπτωση 5-10% επί όλων

των κύσεων, είναι συχνότερη στην πρωτοτόκο, συνήθως συμβαίνει στο τρίτο τρίμηνο και λύεται με τον τοκετό [7]. Θρομβοπενία εμφανίζεται σε 15% των περιπτώσεων ενώ σπάνια εμφανίζεται και μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία [7].

Η θρομβοπενία της προεκλαμψίας και της εκλαμψίας οφείλεται στη θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια που επιπλέκει τη νόσο και οδηγεί σε τραυματισμό του ενδοθηλίου προκαλώντας υπερκατανάλωση των αιμοπεταλίων για σχηματισμό αιμοπεταλιακών θρόμβων σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας [1,3].

Η θεραπεία της νόσου είναι ο τοκετός [3]. Μετά την έξοδο του πλακούντα η επιδείνωση της κλινική εικόνας της γυναίκας υποστρέφει και αποτρέπονται οι κίνδυνοι και οι επιπλοκές για τη μητέρα και το έμβρυο. Ο χρόνος του τοκετού θα εξαρτηθεί από την ηλικία της κύησης, τη σοβαρότητα της νόσου και την κατάσταση της μητέρας και του εμβρύου [3]. Η μετάγγιση με αιμοπετάλια είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ενεργό αιμορραγία ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε καισαρική τομή. Στόχος είναι τα αιμοπετάλια της γυναίκας να ξεπερνούν τις 50.000/mm³ [5]. Ωστόσο, η μετάγγιση είναι μια προσωρινή λύση αφού τα αιμοπετάλια θα συνεχίσουν να υπερκαταναλώνονται [5]. Η χρήση κορτικοστεροειδών ίσως να βελτιώνει τα επίπεδα των αιμοπεταλίων, ωστόσο οι μελέτες δείχνουν ότι δε βελτιώνουν τη μητρική επιβίωση [6]. Η μείωση των αιμοπεταλίων μπορεί να συνεχιστεί για 24 έως 48 ώρες μετά τον τοκετό, όμως ο αριθμός τους αυξάνεται ραγδαία αμέσως μετά [5].

Διάγνωση HELLP

α. χαρακτηριστική εικόνα σχιστοκυττάρων στο επίχρισμα περιφερικού αίματος

β. αύξησης της LDH >600 IU/L

γ. αύξησης της ολικής χολερυθρίνης >1,2 mg/dL

δ. αιμοπετάλια <100.000/ mm³

ε. αύξηση της AST >70 IU/L

Εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας

α. έλεγχος ηπατικής λειτουργίας

β. γενική αίματος

γ. έλεγχος πηκτικού μηχανισμού

δ. έλεγχος νεφρικής λειτουργίας

Διάχυτη ενδαγγειακή πήξηα. αιμοπετάλια <100.000/ mm³

β. ινωδογόνο <300 mg/dl

γ. παράταση του χρόνου προθρομβίνης >= 14 δευτερόλεπτα

δ. χρόνος μερικής προθρομβίνης >= 40 δευτερόλεπτα

ε. προϊόντα διάσπασης ινώδους >40 µg/dl

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

ολιγουρία ή ανουρία με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <= 20 mL/λεπτό)

Πίνακας 2. Εργαστηριακά ευρήματα συνδρόμου HELLP [6].**Σύνδρομο HELLP**

Το σύνδρομο HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) αποτελεί μια σοβαρή συστηματική επιπλοκή της κύησης. Επιπλέκει κάτω από το 1% των κύσεων, ενώ

σε ένα 10-20% προηγείται η προεκλαμψία-εκλαμψία [3]. Το σύνδρομο εμφανίζεται συνηθέστερα μεταξύ 28ης και 36ης εβδομάδας, αλλά τα συμπτώματά του μπορεί να παραμείνουν μέχρι και την πρώτη

εβδομάδα της λοχείας [3]. Κλινικά χαρακτηρίζεται από κοιλιακό άλγος κυρίως δεξιού υποχονδρίου και εμέτους [7]. Στο 85% παρουσιάζεται επίσης υπέρταση και πρωτεϊνουρία.

Η διάγνωση στηρίζεται εκτός από την κλινική συμπτωματολογία στην παρουσία (Πίνακας 2) [7]:

1. Μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας με παρουσία σχιστοκυττάρων
2. Θρομβοπενίας ($<100.000/\text{mm}^3$)
3. Αύξησης της ολικής χολερυθρίνης ($>1,2 \text{ mg/dL}$)
4. Αύξησης της LDH ($>600 \text{ IU/L}$)
5. Αύξηση της AST ($>70 \text{ IU/L}$).

Το σύνδρομο εμφανίζει τυπικά ηπατική βλάβη, ενώ μπορεί να υπάρχει συμμετοχή του νεφρού, του κεντρικού νευρικού συστήματος και του πνεύμονα στα πλαίσια πολυοργανικής ανεπάρκειας, ενώ τέλος μπορεί να επιπλακεί με ΔΕΠ [7].

Η θρομβοπενία στο σύνδρομο HELLP οφείλεται, όπως και στην προεκλαμψία - εκλαμψία, στη θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια που επιπλέκει τη νόσο, δηλαδή την ιστική βλάβη που χαρακτηρίζεται από προσβολή του αγγειακού τοιχώματος των αρτηριολίων και των τριχοειδών, και την επακόλουθη θρόμβωση στο επίπεδο των αγγείων αυτών.

Οξύ Λιπώδες Ήπαρ της κύησης - AFLP

Το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης αποτελεί μια σπάνια -περίπου 1/7.000 έως 1/15.000

κύσεις - αλλά επείγουσα επιπλοκή της κύησης, που χωρίς έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο της μητέρας και του εμβρύου [8]. Εμφανίζεται στο 3^ο τρίμηνο της κύησης και σε ένα 20% κατά τη διάρκεια της λοχείας [8]. Οφείλεται σε μικροαγγειακές λιπώδεις διηθήσεις του ήπατος που οδηγούν σε ηπατική ανεπάρκεια [3]. Κλινικά εμφανίζονται ναυτία, έμετοι και κοιλιακό άλγος, ενώ στο 1/3 των ασθενών διαγιγνώσκεται και προεκλαμψία. Η διάγνωση βασίζεται στα κριτήρια του Swansea (Πίνακας 3). Παρουσία 6 κριτηρίων έχει θετική προγνωστική αξία για ηπατική μικροαγγειακή στεάτωση στο 85%.

Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου δεν είναι πλήρως κατανοητή, φαίνεται ωστόσο ότι είναι γονιδιακά τα αίτια. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα αυξάνονται φυσιολογικά κατά τη διάρκεια της κύησης, πιθανότατα για να υποστηρίξουν την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Στο AFLP φαίνεται ότι επικρατεί παθολογικός μεταβολισμός των λιπαρών οξέων από τη μητέρα, λόγω διαταραχής της μιτοχονδριακής β-οξειδωσης. Η ομόζυγη ή ετερόζυγη έλλειψη του ενζύμου LCHAD (3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) ή πιο σπάνια άλλων ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων, έχει σαν αποτέλεσμα τα λιπαρά οξέα του εμβρύου να συσσωρεύονται στην κυκλοφορία της μητέρας και τελικά να εναποτίθενται στο ήπαρ της [3]. Σε έμβρυα με ανεπάρκεια του LCHAD, δηλαδή ομόζυγα, οι ετερόζυγες μητέρες τους έχουν 79% πιθανότητα να αναπτύξουν οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης ή σύνδρομο HELLP [3].

Παρά το γεγονός ότι η θρομβοπενία δεν ανήκει στα διαγνωστικά κριτήρια του

Εμετοί
Κοιλιακό άλγος
Πολυδιψία/πολυουρία
Εγκεφαλοπάθεια
Υπερχολερυθριναιμία > 0.8 mg/dl
Υπογλυκαιμία
Λευκοκυττάρωση > 11.000/mm ³
Υπερουριχαιμία
Αμμωνία > 42 IU/L
Ασκίτης ή bright liver στο U/S ήπατος
Τρανσαμινασαιμία > 42 IU/L
Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας
PT > 14 ή aPTT > 34
Μικροαγγειακή στεάτωση στη βιοψία

Πίνακας 3. Κριτήρια Swansea.

συνδρόμου, το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης αποτελεί αίτιο θρομβοπενίας. Ωστόσο, σοβαρή θρομβοπενία παρουσιάζεται σπάνια [3] και αυτό στα πλαίσια της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης που επιπλέκει το AFLP.

ΜΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΑΙΤΙΑ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ

Η θρομβοπενία κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να σχετίζεται με καταστάσεις που προϋπήρχαν της κύησης και δε σχετίζονται με

αυτήν. Η συγγενής θρομβοπενία, τα αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος και το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, οι ιογενείς λοιμώξεις όπως η λοίμωξη από τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV), τον ιό Epstein Barr (EBV), τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) ή τον HIV, η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα-συναιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, η τύπου ΠΒ νόσος von Willebrand αλλά και διαταραχές του μυελού των οστών ανήκουν σε αυτά τα αίτια [6]. Πιο σπάνια, η θρομβοπενία μπορεί

να οφείλεται σε διατροφικές ανεπάρκειες, όπως η σοβαρή έλλειψη φυλλικού οξέος ή βιταμίνης B12, σε λήψη φαρμάκων όπως οι σουλφοναμίδες, η κινιδίνη ή η ηπαρίνη ή σε κατάχρηση οινόπνευματος [7]. Οι μη σχετιζόμενες με την κύηση αιτίες

θρομβοπενίας είναι σπανιότερες και συνήθως η γυναίκα γνωρίζει ότι πάσχει από αυτές, μπορεί όμως να εμφανιστούν για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κύησης, γι' αυτό και πρέπει να συμπεριλαμβάνονται απαραίτητα στη διαφορική διάγνωση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fogerty AE. Thrombocytopenia in Pregnancy: Mechanisms and Management. *Transfus Med Rev.* 2018 Oct;32(4):225-229.
2. Eslick R, McLintock C. Managing ITP and thrombocytopenia in pregnancy. *Platelets.* 2020;31(3):300-306.
3. Pishko AM, Levine LD, Cines DB. Thrombocytopenia in pregnancy: Diagnosis and approach to management. *Blood Rev.* 2020 Mar;40:100638.
4. Yeh J. Prevalence of Thrombocytopenia during Pregnancy. *NEJM Resident 360o.* 2018 Available from: <https://resident360.nejm.org/from-pages-to-practice/prevalence-of-thrombocytopenia-during-pregnancy> [Accessed 11th July 2018]
5. Subtil SFC, Mendes JMB, Areia ALFA, Moura JPAS. Update on Thrombocytopenia in Pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020 Dec;42(12):834-840.
6. Portis R, Jacobs MA, Skerman JH, Skerman EB. HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) pathophysiology and anesthetic considerations. *AANA J.* 1997 Feb;65(1):37-47.
7. Matsouka C, Stamelou A, Koulteris E, Immune Thrombocytopenia and pregnancy. *Haema.* 2010;1(2):157-162
8. Mahardika PGAS, Prabawa A, Suardana K. Acute fatty liver of pregnancy: A case report. *Intisari Sains Medis.* 2020;1(2):835-838.

REVIEW

Thrombocytopenia in pregnancy

D. Mitsakou, S. Kouvelas, G. Kontopoulos

Obstetrics and Gynecology Department, General Hospital of Larisa, Greece

ABSTRACT

Thrombocytopenia is the second most common hematologic issue during pregnancy. In most of those cases, obstetricians should encounter mild thrombocytopenias. But when thrombocytopenia is severe things get quite challenging. Differential diagnosis should include both pregnancy related causes as well as causes that are independent of pregnancy. Regardless of the cause, it is very important that the pregnant woman gets a close monitoring from her obstetrician, in order for immediate action to be taken and therapy when it is needed. The aim of the present study is to make a brief literature review with regards to the causes of thrombocytopenia during gestation that are pregnancy related.

Keywords: Thrombocytopenia in pregnancy, benign gestational thrombocytopenia, autoimmune thrombocytopenia

D. Mitsakou, S. Kouvelas, G. Kontopoulos. Thrombocytopenia in pregnancy. *Scientific Chronicles* 2021; 26(2): 273-281

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Έκτοπη τραχηλική κύηση

Ευθυμία Ι. Θανασά¹, Ιωάννης Κ. Θανασάς²¹Πατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ²Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η τραχηλική εγκυμοσύνη δεν είναι συχνή. Εκτιμάται ότι αφορά σε λιγότερο από το 1% του συνόλου των έκτοπων κυήσεων. Ο παθογενετικός μηχανισμός μέχρι σήμερα δεν έχει απόλυτα διευκρινισθεί. Ο κύριος προδιαθεσικός παράγοντας κινδύνου είναι η προηγούμενη διαστολή και απόξεση του ενδοτραχήλου της μήτρας. Η κλινική διάγνωση είναι δύσκολη. Η ανάλογη με την ηλικία της κύησης ανώδυνη κοιλιακή αιμορραγία αποτελεί το κύριο χαρακτηριστικό κλινικό γνώρισμα. Σε αντίθεση με τα κλινικά κριτήρια, η συμβολή των σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων σε συνδυασμό με τον ποσοτικό προσδιορισμό της β - χοριακής γοναδοτρόπου ορμόνης είναι καθοριστική στη διάγνωση της έκτοπης τραχηλικής κύησης. Καθολικά αποδεκτό θεραπευτικό πρωτόκολλο για την συντηρητική αντιμετώπιση της νόσου μέχρι σήμερα δεν υπάρχει. Η σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης περιλαμβάνει χειρουργικές επεμβάσεις, συντηρητικές μεθόδους αντιμετώπισης ή συνδυασμό των δύο. Στο παρόν άρθρο με βάση την πρόσφατη βιβλιογραφία επιχειρείται η ανασκόπηση της σπάνιας αυτής μαιευτικής επιπλοκής, αναφορικά κυρίως με τη διάγνωση και τις βασικές αρχές αντιμετώπισης, η έγκαιρη και ορθή εφαρμογή των οποίων μπορεί να αποφέρει το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα για την υγεία της μητέρας.

Λέξεις ευρετηρίου: Έκτοπη τραχηλική κύηση, διάγνωση, αντιμετώπιση, πρόγνωση

Ε.Ι. Θανασά, Ι.Κ. Θανασάς. Έκτοπη τραχηλική κύηση. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(2): 282-297

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Έκτοπη εγκυμοσύνη είναι εκείνη που συμβαίνει έξω από την κοιλότητα της μήτρας, με την πιο συνηθισμένη εντόπιση να αφορά στη σάλπιγγα [1]. Αν και η έκτοπη κύηση αποτελεί σήμερα την κύρια αιτία θανάτου των γυναικών που διανύουν το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, στις περισσότερες των περιπτώσεων η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση εκτιμάται ότι συμβάλλει σημαντικά στη μείωση της μητρικής

νοσηρότητας και θνησιμότητας [2]. Η έκτοπη εγκυμοσύνη είναι συχνή. Η πιο συχνή μορφή έκτοπης κύησης είναι η σαλπγγική, με συχνότερη εντόπιση στη λήκυθο [3]. Σε σπάνιες περιπτώσεις το γονιμοποιημένο ωάριο με τη μορφή της βλαστοκύστης είναι δυνατόν να εμφυτευθεί σε ασυνήθιστες περιοχές, όπως είναι το διάμεσο τμήμα της σάλπιγγας, η ωοθήκη, ο τράχηλος της μήτρας - τραχηλική εγκυμοσύνη και η περιτοναϊκή κοιλότητα [4]. Η εξωσαλπγγική εντόπιση της

νόσου αφορά περίπου στο 5% του συνόλου των έκτοπων κυήσεων [5].

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ - ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Στην έκτοπη τραχηλική εγκυμοσύνη η εγκατάσταση του γονιμοποιημένου ωαρίου αφορά στο επιθήλιο της κοιλότητας του ενδοτραχήλου [6]. Η τραχηλική εγκυμοσύνη δεν είναι συχνή. Πρόκειται για μια εξαιρετικά σπάνια μορφή έκτοπης εγκυμοσύνης που αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 1% του συνόλου των έκτοπων κυήσεων. Η συχνότητα εμφάνισης εκτιμάται ότι αφορά περίπου σε μία περίπτωση ανά 9000 τοκετούς [7,8]. Το 2015 ο Murji και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα αναδρομικής ανασκόπησης όλων των περιπτώσεων τραχηλικής έκτοπης εγκυμοσύνης που διαγνώστηκαν σε Ακαδημαϊκό Κέντρο Τριτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας από τον Ιανουάριο του 2002 έως τον Ιούλιο του 2014 έδειξαν ότι η τραχηλική έκτοπη εγκυμοσύνη διαγνώστηκε σε 27 γυναίκες με μέση ηλικία τα 34 έτη. Τα δύο τρίτα από αυτές ήταν άτοκες και το 44% των ασθενών ανέφερε ιστορικό υπογονομότητας. Η μέση ηλικία κύησης κατά τη διάγνωση ήταν επτά εβδομάδες. Το μέσο επίπεδο ορού ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης ήταν 11300 IU/L (εύρος 610 έως 16370 IU/L), ενώ η εμβρυϊκή καρδιακή λειτουργία ήταν παρούσα στο 70% των περιπτώσεων [9].

Η εξωμήτρια τραχηλική εγκυμοσύνη με βάση τα ευρήματα από το διακολπικό υπερηχογράφημα και το ιστορικό προηγούμενης καισαρικής τομής είναι

δυνατό να ταξινομηθεί σε κλινικές υποκατηγορίες. Αναδρομική μελέτη ανάλυσης των έκτοπων τραχηλικών κυήσεων από το 1997 έως το 2009, προερχόμενη από το Πανεπιστήμιο της Σεούλ, αλλά και σε μεταγενέστερη μελέτη το 2013 ο Tsai και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η πρόγνωση της χειρουργικής διαχείρισης της τραχηλικής κύησης με ή χωρίς διήθηση στο τραχηλικό κανάλι, της κύησης στην ουλή προηγούμενης καισαρικής τομής, της τράχηλο - ισθμικής κύησης και της έκτοπης εγκυμοσύνης με χαμηλό επίπεδο εμφύτευσης είναι καλή. Ο νέος όρος της έκτοπης εγκυμοσύνης με χαμηλό επίπεδο εμφύτευσης φαίνεται να καλύπτει όλες τις μορφές των έκτοπων εμφυτεύσεων της βλαστοκύστης στο κατώτερο τμήμα της μήτρας κατά το πρώτο τρίμηνο, επιτρέποντας με αυτόν τον τρόπο στον κλινικό ιατρό να διαγνώσει προεγχειρητικά με μεγαλύτερη ευκολία ασυνήθιστα περιστατικά, χωρίς να χρειάζεται να αλλάξει την τρέχουσα πολιτική της θεραπευτικής προσέγγισης [10,11].

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Ο ακριβής αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός εμφύτευσης και ανάπτυξης της βλαστοκύστης σε περιοχές εκτός της φυσιολογικής κοιλότητας της μήτρας δεν έχει ακόμη απόλυτα διευκρινισθεί. Ο κύριος προδιαθεσικός παράγοντας που μέχρι σήμερα έχει ενοχοποιηθεί για την εγκατάσταση του γονιμοποιημένου ωαρίου στο επιθήλιο της ενδοτραχηλικής κοιλότητας είναι η προηγούμενη διαστολή και απόξεση του ενδοτραχήλου της μήτρας. Η πιθανή

Προηγηθείσα διαστολή/απόξεση ενδοτραχήλου

Προηγηθείσα καισαρική τομή

Σύνδρομο Asherman

Ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας

Ινομυώματα μήτρας

Ενδομήτρια αντισυλληπτικά σπειράματα

Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή

Έκθεση σε Διεθυστιλβεστρόλη

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες εμβρύου

Δευτερογενής εμφύτευση βλαστοκύστης

Καυτηριασμός ενδομήτριας κοιλότητας

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για την έκτοπη τραχηλική εγκυμοσύνη.

διαταραχή – βλάβη της αρχιτεκτονικής και της υποδεκτικότητας του ενδομητρίου που είναι δυνατόν να προκαλέσουν οι προηγηθείσες αποξέσεις πιθανολογείται ότι διευκολύνει την εμφύτευση της βλαστοκύστης στο κατώτερο τμήμα της μήτρας, προς τον ενδοτράχηλο και κάτω από το επίπεδο του έσω τραχηλικού στομίου (Πίνακας 1). Σε πρόσφατη αναδρομική υπό δημοσίευση μελέτη ελέγχου των περιπτώσεων τραχηλικής έκτοπης εγκυμοσύνης από το 2000 έως το 2013 ο Hoyos και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι σε σύγκριση με τους ασθενείς με ενδομήτρια εγκυμοσύνη, οι ασθενείς που έφεραν έκτοπη τραχηλική κύηση είχαν ιστορικό εκλεκτικών

αμβλώσεων και επεμβάσεων με διαστολή και απόξεση του ενδοτραχήλου. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η διαστολή και η απόξεση του ενδοτραχήλου της μήτρας αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την έκτοπη τραχηλική κύηση σε σχέση με τις εγκυμοσύνες άλλης θέσης [12].

Επίσης, η προηγηθείσα καισαρική τομή αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφύτευση της βλαστοκύστης στο ενδοτραχηλικό κανάλι και εκτιμάται ότι ευθύνεται για το ένα τρίτο περίπου των περιπτώσεων έκτοπων τραχηλικών κυήσεων [13]. Πρόσφατα το 2014, ο Gizzo και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα συστηματικής ανασκόπησης άρθρων στη βάση δεδομένων PubMed για εξωμήτριες εγκυμοσύνες, και ιδιαίτερα για τις έκτοπες κυήσεις στην ουλή της καισαρικής τομής, τις έκτοπες τραχηλικές εγκυμοσύνες και τις έκτοπες κυήσεις μετά από *in vitro* γονιμοποίηση που δημοσιεύτηκαν από τον Ιανουάριο του 1996 έως τον Δεκέμβριο του 2011 έδειξαν ότι οι μαιευτήρες πρέπει να δώσουν μεγάλη προσοχή σε μια πιθανή εγκυμοσύνη στην ουλή της καισαρικής τομής και κάτω από το επίπεδο του έσω τραχηλικού στομίου σε έγκυες που φέρουν στο ιατρικό ιστορικό τους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη έκτοπης εγκυμοσύνης [14].

Επιπλέον, το σύνδρομο Asherman, οι ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας, τα ινομυώματα της μήτρας, η χρήση αντισυλληπτικών ενδομήτριων σπειραμάτων, οι μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (IVF) και η έκθεση γυναικών σε διεθυστιλβεστρόλη (DES) συμπεριλαμ-

βάνονται στους κύριους αιτιολογικούς παράγοντες που ευθύνονται για τη σπάνια αυτή επιπλοκή της αρχόμενης εγκυμοσύνης [15,16,17]. Επίσης σήμερα, έχει εξετασθεί ο πιθανός ρόλος της χρωμοσωμικής ανωμαλίας του εμβρύου στην αιτιολογία της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης [18]. Επίσης, στη βιβλιογραφία αναφέρονται περιπτώσεις τραχηλικής κύησης που συνέβησαν μετά από την αποτυχία άμβλωσης ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης ως αποτέλεσμα δευτερογενούς εμφύτευσης της βλαστοκύστης στο ενδοτραχηλικό κανάλι [19]. Επίσης, έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία και περιπτώσεις έκτοπης τραχηλικής κύησης μετά από τον ιατρογενή καυτηριασμό της ενδομήτριας κοιλότητας, αναδεικνύοντας έτσι τον κρίσιμο ρόλο της ανίχνευσης της β - χοριακής γονοδοτρόπου ορμόνης στη διερεύνηση της ανώμαλης κολπικής αιμορραγίας σε ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας [20].

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η κλινική διάγνωση της έκτοπης τραχηλικής κύησης δεν είναι εύκολη. Πριν από τη δεκαετία του '80, η διάγνωση της τραχηλικής εγκυμοσύνης συνήθως ήταν ιστολογική, μετά από την αποτυχία αντιμετώπισης ανεξέλεγκτης αιμορραγίας καθώς τα αγγεία της τροφοβλάστης μπορούν να φτάσουν και να διαβρώσουν το λεπτό τοίχωμα του τραχήλου της μήτρας, με αποτέλεσμα την ανάγκη εκτέλεσης υστερεκτομίας [21]. Το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα των εγκύων αυτών, ιδιαίτερα όταν η κύηση αφορά σε περιπτώσεις αρχόμενου σταδίου είναι η κολπική

αιμορραγία μετά από περίοδο αμηνόρροιας η οποία συνήθως είναι ανώδυνη, άλλοτε άλλης έντασης και μερικές φορές μπορεί να είναι μαζική, απειλητική για τη ζωή της ασθενούς. Σε αυτές τις περιπτώσεις η αιμορραγία ως αποτέλεσμα της διάβρωσης των τραχηλικών αγγείων από τον τροφοβλαστικό ιστό και της έλλειψης συσταλτικότητας του τραχήλου της μήτρας είναι δυνατόν να συνοδεύεται από ένα ήπιο, βύθιο άλγος εντοπιζόμενο στην περιοχή του υπογαστρίου ή/και της οσφυϊκής χώρας που προκαλείται από τις ήπιες συσπάσεις του κατώτερου τμήματος της μήτρας. Σε περιπτώσεις προχωρημένης ηλικίας της τραχηλικής εγκυμοσύνης η κολπική αιμορραγία συνοδεύεται από κοιλιακό πόνο και δυσουρικά ενοχλήματα τα οποία οφείλονται στην πίεση που είναι δυνατόν να προκαλέσει ο διογκωμένος τράχηλος της μήτρας στα παρακείμενα όργανα και στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης [22,23].

Σε αντίθεση με τα κλινικά κριτήρια, η συμβολή των σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων στη διάγνωση της τραχηλικής κύησης είναι καθοριστική (Πίνακας 2). Η ευρεία χρήση σήμερα της διακολπικής υπερηχογραφίας από την αρχή της εγκυμοσύνης, η χρήση της 3D υπερηχοτομογραφίας, της τομογραφίας μαγνητικού συντονισμού και της διακολπικής Power Doppler υπερηχογραφίας σε συνδυασμό με τον ποσοτικό προσδιορισμό της χοριακής γοναδοτρόπου ορμόνης έχουν αυξήσει σημαντικά τη διαγνωστική ακρίβεια της νόσου [24-27]. Η έγκαιρη διάγνωση της σοβαρής αυτής μαιευτικής επιπλοκής που επιτρέπει η απεικόνιση με το διακολπικό υπερηχογράφημα από την αρχή της

Ιστορικό

- κολπική αιμόρροια
- πυελικός πόνος

Διακολπική υπερηχογραφία**Three D υπερηχοτομογραφία****Διακολπική Power Doppler υπερηχογραφία****Ποσοτικός προσδιορισμός β – hCG****Μαγνητική τομογραφία**

Πίνακας 2. Σύγχρονη διαγνωστική προσέγγιση της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης.

εγκυμοσύνης βοηθάει σημαντικά στην πρόληψη της μητρικής νοσηρότητας από αιμορραγία και είναι σε θέση να οδηγήσει σε συντηρητική αντιμετώπιση της κατάστασης [28,29]. Η πρώτη περίπτωση τραχηλικής εγκυμοσύνης που διαγνώθηκε με τη βοήθεια των υπερήχων ήταν το 1978 [30]. Υπερηχογραφικά ευρήματα, όπως είναι η απουσία ενδομήτριας κύησης, η απεικόνιση του σάκου της κύησης κάτω από το επίπεδο των μητριάων αγγείων με ύπαρξη αιματικής ροής στην περιφέρεια και η παραμονή τμήματος φυσιολογικού τραχηλικού καναλιού μεταξύ της ενδομήτριας κοιλότητας και του σάκου της κύησης συνηγορούν υπέρ της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης σε σχέση με την αυτόματη αποβολή ενδομήτριας κύησης σε εξέλιξη [31,32].

Παρόλα αυτά όμως, τα υπερηχογραφικά ευρήματα στην τραχηλική έκτοπη

εγκυμοσύνη μπορεί να είναι δύσκολο να διακριθούν από την φυσιολογική ενδομήτρια εγκυμοσύνη, την κύηση στην ουλή της καισαρικής ή από την αποβολή ενδομήτριας κύησης που βρίσκεται σε εξέλιξη [33,34]. Σε πολλές περιπτώσεις η έκτοπη τραχηλική κύηση είναι συνήθως δύσκολο να διαφοροποιηθεί από την ατελή αποβολή ή από ένα αιμορραγικό τραχηλικό λειομύωμα. Καθοριστικής σημασίας για τη διάγνωση της τραχηλικής κύησης από την ατελή ενδομήτρια αποβολή είναι η υπερηχογραφική ανίχνευση του λεγόμενου «συρόμενου σημείου» κατά την εκτέλεση της εξέτασης, όπως αυτό αναφέρθηκε από τον Jurkovic και τους συνεργάτες του το 1996 [35]. Κατά την εφαρμογή ήπιας πίεσης με τη βοήθεια της διακολπικής κεφαλής των υπερήχων στον τράχηλο της μήτρας, σε περίπτωση ατελούς ενδομήτριας αποβολής ο σάκος της κύησης ολισθαίνει εντός του τραχηλικού καναλιού, σε αντίθεση με περιπτώσεις τραχηλικής έκτοπης εγκυμοσύνης, στις οποίες ο σάκος της κύησης παραμένει στο σημείο εμφύτευσης στο ενδοτραχηλικό κανάλι. Επιπλέον, σε περίπτωση έκτοπης τραχηλικής κύησης χαρακτηριστική είναι η περιτοφροβλαστική ροή αίματος, όπως αυτή απεικονίζεται με την Doppler υπερηχογραφία [36]. Η διαφορική διάγνωση της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης από την αυτόματη αναπόφευκτη αποβολή διευκολύνεται ακόμη περισσότερο όταν στο εγκατεστημένο στο ενδοτραχηλικό κανάλι έμβρυο αναγνωρίζεται θετική καρδιακή λειτουργία [37,38]. Επιπλέον, η θέση του κέντρου του σάκου της κύησης σε σχέση με τον άξονα του μέσου της μήτρας κατά το πρώτο τρίμηνο της

εγκυμοσύνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μια απλή και εύκολη μέθοδος για την υπερηχογραφική διαφοροδιάγνωση της φυσιολογικής ενδομήτριας εγκυμοσύνης από την έκτοπη κύηση στην ουλή της καισαρικής τομής [39].

Επίσης, η μαγνητική τομογραφία σήμερα είναι αρκετά δημοφιλής και χρησιμοποιείται ευρέως ως απεικονιστικό εργαλείο για την αξιολόγηση των εγκύων ασθενών και την επίλυση ειδικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένης της έκτοπης εγκυμοσύνης. Αναφορικά με τη διάγνωση της έκτοπης εγκυμοσύνης, η εξέταση συνήθως έχει θέση στις περιπτώσεις εκείνες, στις οποίες το διακολπικό υπερηχογράφημα το οποίο θεωρείται ο κύριος τρόπος απεικόνισης που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη, δεν είναι σε θέση να απεικονίσει την θέση εμφύτευσης σε ορισμένους τύπους εγκυμοσύνης. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να επιβεβαιώσει τη μη φυσιολογική θέση εμφύτευσης της βλαστοκύστης και να διακρίνει τη ρήξη από τις περιπτώσεις εκείνες που δεν έχουν υποστεί βλάβη πριν από την έναρξη της θεραπείας. Επιπλέον, η απουσία χρήσης ιονίζουσας ακτινοβολίας, ο εξαιρετικός βαθμός απεικόνισης των μαλακών μορίων και η μεγάλη ευαισθησία εντόπισης του βαθμού της αιμορραγίας αποτελούν πλεονεκτήματα της τομογραφίας μαγνητικού συντονισμού έναντι της αξονικής τομογραφίας [40,41].

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Καθολικά αποδεκτό θεραπευτικό πρωτόκολλο για τη συντηρητική αντιμετώπιση της οξείας

αιμορραγίας, λόγω υπολειπόμενης έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης μέχρι σήμερα δεν υπάρχει. Δεδομένης της σπανιότητας της νόσου και της απουσίας εκτεταμένων ερευνητικών μελετών, η αποτελεσματικότητα των πρωτόκολλων θεραπείας δεν είναι καλά εδραιωμένη [42]. Αν και η χειρουργική παρέμβαση παραμένει η κύρια θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της μη σαλπινγικής έκτοπης κύησης, υπάρχουν όλο και περισσότερες ενδείξεις ότι ορισμένες από αυτές μπορούν να αντιμετωπισθούν συντηρητικά. Πολλοί από τους ερευνητές που έχουν ασχοληθεί ιδιαίτερα με το θέμα έχουν χρησιμοποιήσει συνδυασμό συντηρητικών και χειρουργικών προσεγγίσεων για τη διαχείριση της τραχηλικής εγκυμοσύνης και της έκτοπης κύησης στην ουλή της καισαρικής τομής με καλή έκβαση [43]. Η σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου (Πίνακας 3) περιλαμβάνει χειρουργικές επεμβάσεις, συντηρητικές μεθόδους αντιμετώπισης ή συνδυασμό των δύο [44].

Οι αξιοσημείωτες βελτιώσεις που έχουν επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια στις τεχνικές υπερηχογραφικής απεικόνισης, επιτρέποντας την έγκαιρη διάγνωση της τραχηλικής εγκυμοσύνης παρέχουν ταυτόχρονα σήμερα και τη δυνατότητα για μια πιο συντηρητική αντιμετώπιση της νόσου. Η εκτέλεση θεραπευτικής κένωσης της ενδομήτριας και ενδοτραχηλικής κοιλότητας με ή χωρίς χρήση ταμποναρίσματος της περιοχής σε περιπτώσεις αρχόμενης εγκυμοσύνης είναι δυνατόν να ελέγξει την αιμορραγία. Με παλιότερες και νεότερες ερευνητικές μελέτες καταδεικνύεται η ανάγκη εξέτασης του ενδεχόμενου συνδυασμού θεραπευτικής απόξεσης και επιπωματισμού της περιοχής

Θεραπευτική απόξεση
Θεραπευτική απόξεση υπό υπερηχογραφικό έλεγχο
Υστεροσκοπική εξαίρεση του κυήματος
Τεχνική Zea
Συστηματική χορήγηση μεθοτρεξάτης
Τοπική χορήγηση μεθοτρεξάτης
Τοπική χορήγηση KCl
Τοπική χορήγηση προσταγλανδινών
Από του στόματος χορήγηση Gefitinib
Εμβολισμός μητριάων αρτηριών
Υστερεκτομία

Πίνακας 3. Θεραπευτικές επιλογές αντιμετώπισης της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης.

στη διαχείριση της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης με οξεία αιμορραγία, ιδιαίτερα σε ασθενείς που επιθυμούν τη διατήρηση της μήτρας και μελλοντική τεκνοποίηση [45,46]. Επίσης, έχει περιγραφεί στην πρόσφατη διεθνή βιβλιογραφία η επιτυχής έκβαση συντηρητικής θεραπείας ασθενούς με έκτοπη τραχηλική κύηση, μετά από την εκτέλεση διαστολής και απόξεσης του ενδοτραχήλου, ακολουθούμενη από τη συστηματική χορήγηση μεθοτρεξάτης [47].

Παρόμοια, η κένωση της ενδοτραχηλικής κοιλότητας της μήτρας υπό τον υψηλής διαγνωστικής ευκρίνειας υπερηχογραφικό

έλεγχο αποτελεί σύγχρονη θεραπευτική επιλογή συντηρητικής αντιμετώπισης των γυναικών που επιθυμούν τη διατήρηση της μήτρας [48]. Επίσης, η κολπική πρόσκρουση των μητριάων αρτηριών (τεχνική Zea) πριν από τη χειρουργική κένωση του τραχήλου της μήτρας θεωρείται αποτελεσματική επιλογή για τον έλεγχο της μαιευτικής αιμορραγίας, αφού ο όγκος αιμορραγίας μειώνεται μετά την τοποθέτησή του [49]. Επίσης, η υστεροσκοπική εξαίρεση του κυήματος με τη χρήση ρεσεκτοσκοπίου και η χρήση διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών (Methotrexate, KCL) αποτελούν συντηρητικές μέθοδοι αντιμετώπισης της νόσου που έχουν περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία με καλά αποτελέσματα. Η επεμβατική υστεροσκοπική μπορεί να αποτελέσει την ασφαλέστερη και καταλληλότερη θεραπευτική επιλογή σε κυήσεις μικρότερες των 8 εβδομάδων, ενώ σε περιπτώσεις αποτυχίας της ενδοσκοπικής θεραπείας αυτές μπορούν να αντιμετωπισθούν συμπληρωματικά με μεθοτρεξάτη ή με εμβολισμό των μητριάων αρτηριών [50].

Η μεθοτρεξάτη αποτελεί σήμερα ίσως την καλύτερη θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση των κυήσεων άγνωστης θέσης που επιμένουν περισσότερο από 10 ημέρες ασυμπτωματικές με επίπεδα χοριακής γοναδοτρόπου ορμόνης μεγαλύτερα από 2000 IU/l, αλλά και για τη θεραπεία της έκτοπης εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένων της διάμεσης κύησης, της κύησης στην ουλή της καισαρικής τομής και της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης [51]. Πρόσφατα, ο Ozyuncu και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα της μελέτης τους, στόχος της οποίας ήταν η ανάδειξη της σημασίας της

θεραπείας με μεθοτρεξάτη στην αντιμετώπιση της έκτοπης εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης και της τραχηλικής κύησης έδειξαν ότι υπό ορισμένες προϋποθέσεις (χαμηλές τιμές β - hCG, απουσία πυελικού άλγους, απουσία καρδιακής λειτουργίας του εμβρύου, μικρή ημερολογιακή εβδομάδα κύησης) η μεθοτρεξάτη μπορεί να είναι η πρώτη θεραπευτική επιλογή [52].

Επίσης, πρόσφατη μεγάλη αναδρομική μελέτη, σκοπός της οποίας ήταν η διαχείριση μη σαλπινγικών έκτοπων κυήσεων σε μεγάλο τριτοβάθμιο νοσοκομείο έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα της συστηματικής χορήγησης μεθοτρεξάτης ως μονοθεραπεία (μία δόση ή πολλαπλές δόσεις) έφτανε στο 87% των περιπτώσεων. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, παρόλο που η διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με τους χειρουργικούς ασθενείς (μέση 14 ± 12 ημέρες έναντι 5 ± 2 ημέρες, $p < 0,01$), η χορήγηση μεθοτρεξάτης είναι μια ασφαλής θεραπεία πρώτης γραμμής για κλινικά σταθερούς ασθενείς που επιθυμούν τη διατήρηση της γονιμότητας και την επίτευξη μελλοντικής εγκυμοσύνης [53]. Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα της μελέτης του Murji και των συνεργατών του, με βάση τα οποία αναδεικνύεται ότι η συστηματική χορήγηση μεθοτρεξάτης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές μπορεί να είναι αποτελεσματική στη συντηρητική αντιμετώπιση της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης [9].

Πρόσφατα το 2018, ο Koch και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα της μελέτης τους, σκοπός της οποίας ήταν η αξιολόγηση

της αποτελεσματικότητας της τοπικής υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση χορήγηση μεθοτρεξάτης έναντι της συστηματικής χορήγησης του φαρμάκου για την αντιμετώπιση της έκτοπης εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης και της τραχηλικής κύησης έδειξαν ότι στους ασθενείς με έκτοπη κύηση η μέση εκτιμώμενη διάρκεια κάθαρσης των επιπέδων της β - hCG ήταν μεγαλύτερη κατά 29.2 ημέρες, όταν εφαρμόστηκε τοπική θεραπεία με μεθοτρεξάτη σε σύγκριση με τη συστηματική χορήγηση του φαρμάκου. Οι ίδιοι συγγραφείς στην ίδια μελέτη έδειξαν ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της τοπικής και της συστηματικής μεθοτρεξάτης αναφορικά με ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως είναι η αιμορραγία, ο πόνος ή η δευτερογενής χειρουργική επέμβαση [54]. Πρόσφατα το 2017, ο Uludag και οι συνεργάτες του επιβεβαίωσαν προγενέστερες μελέτες, βάσει των οποίων είχεδειχθεί ότι η συντηρητική θεραπεία της έκτοπης τραχηλικής κύησης με συστηματική και τοπική χορήγηση μεθοτρεξάτης είναι γενικά αποτελεσματική αναφορικά με τη μητρική νοσηρότητα και τη διατήρηση της αναπαραγωγικής ικανότητας της γυναίκας, επισημαίνοντας ωστόσο ότι οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για μεγάλο χρονικό διάστημα, λόγω του μικρού, αλλά υπαρκτού κινδύνου της καθυστερημένης αιμορραγίας που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή της ασθενούς [55].

Επίσης, η υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση ενδοαμνιακή χορήγηση KCL σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, καθώς και η χορήγηση μεθοτρεξάτης σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα (προσταγ-

λανδίνες, ανταγωνιστής της προγεστερόνης RU-486) έχουν χρησιμοποιηθεί με καλά θεραπευτικά αποτελέσματα [56,57]. Η πρόσφατη επιτυχή χρήση του συνδυασμού Gefitinib (από του στόματος διαθέσιμος αναστολέας του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα) και της μεθοτρεξάτης στην αντιμετώπιση της σαλπινγκικής κύησης υποστηρίζει σημαντικά μια μελλοντική κλινική δοκιμή για τον προσδιορισμό και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του συνδυασμού Gefitinib και μεθοτρεξάτης στη συντηρητική αντιμετώπιση των μη σαλπινγκικών έκτοπων κυήσεων, συμπεριλαμβανομένης και της τραχηλικής εγκυμοσύνης [58].

Επιπλέον, ο εμβολισμός των μητριάων αρτηριών σε συνδυασμό με την ενδοαρτηριακή έγχυση μεθοτρεξάτης εκτιμάται ότι είναι μια αποτελεσματική συντηρητική θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση της τραχηλικής κύησης [59,60]. Πρόσφατα το 2019, ο Elmokadem και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης τους, σκοπός της οποίας ήταν η εκτίμηση των τεχνικών και κλινικών αποτελεσμάτων της συνδυαστικής μεθόδου για την αντιμετώπιση της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης, έδειξαν ότι ο εμβολισμός των μητριάων αρτηριών σε συνδυασμό με την ενδοαρτηριακή έγχυση μεθοτρεξάτης είχαν ως αποτέλεσμα την εξάλειψη της νόσου με έλεγχο της αιμορραγίας και χωρίς υστερεκτομή σε αυτή τη μικρή ομάδα ασθενών [61].

Παρόλα αυτά όμως, ακόμη και σήμερα η υστερεκτομία, η οποία παραδοσιακά εκτελείται με διακυλινική προσπέλαση,

εξακολουθεί να αποτελεί μέθοδο εκλογής στην αντιμετώπιση της έκτοπης τραχηλικής κύησης, ιδιαίτερα όταν αυτή αφορά σε προχωρημένη εγκυμοσύνη ή όταν ανεξάρτητα από την ηλικία της κύησης η αιμορραγία είναι μεγάλη, μη ελεγχόμενη και απειλητική για τη ζωή της εγκύου [62]. Πρόσφατα περιγράφηκε στη βιβλιογραφία η επιτυχής αντιμετώπιση τραχηλικής εγκυμοσύνης με κολπική υστερεκτομή, μια νέα προσέγγιση για την πάθηση, σε ασθενείς που έχουν ολοκληρώσει την τεκνοποίηση και για τις οποίες έχει αποτύχει η συντηρητική θεραπεία [63].

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η πρόγνωση εξαρτάται από την ηλικία της εγκυμοσύνης και την διαβρωτική δραστηριότητα της έκτοπα εγκατεστημένης τροφοβλάστης στο ενδοτραχηλικό κανάλι. Τόσο η αυτόματη αιμορραγία, όσο και η αιμορραγία που είναι δυνατόν να προκληθεί κατά τη διάρκεια της εκτέλεσης των συντηρητικών επεμβατικών μεθόδων αποτελεί την κύρια επιπλοκή της νόσου με σημαντικά αυξημένα ποσοστά μητρικής νοσηρότητας και θνησιμότητας [64]. Παρόλο που η τραχηλική κύηση εγκυμονεί σοβαρούς κινδύνους για τη ζωή της εγκύου και απαιτεί την εκτέλεση υστερεκτομίας, στις περισσότερες των περιπτώσεων εκτιμάται ότι ο εμβολισμός των μητριάων αρτηριών σε συνδυασμό με τη χειρουργική θεραπευτική κένωση του τραχήλου της μήτρας αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία με τις λιγότερες δυνατές επιπλοκές η οποία επιτρέπει ταυτόχρονα τη διατήρηση της

γονιμοποιητικής ικανότητας της γυναίκας για την επίτευξη μελλοντικής εγκυμοσύνης [65].

Παρά ταύτα όμως, η οξεία αιμορραγία που είναι δυνατόν να προκληθεί, λόγω της υπολειπόμενης έκτοπης εγκυμοσύνης στον ενδοτράχηλο της μήτρας δεν καθιστά καθολικά αποδεκτό κανένα θεραπευτικό πρωτόκολλο για τη συντηρητική αντιμετώπιση της τραχηλικής κύησης. Έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία εξεσημασμένη κολπική αιμορραγία τρεις μήνες μετά από τη λήψη θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης χλωριούχου καλίου, της συστηματικής μεθοτρεξάτης και του εμβολισμού των μητριάων αγγείων για την αντιμετώπιση έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης [46]. Επίσης, πρόσφατα έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία σπάνια περίπτωση έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης σε γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας έξι χρόνια μετά από την εκτέλεση υφολικής υστερεκτομής, αναδεικνύοντας με αυτόν τον τρόπο την ανάγκη αποκλεισμού της πάθησης και σε αυτές τις γυναίκες, καθώς η εγκυμοσύνη μετά από υστερεκτομή, αν και είναι πολύ σπάνια, μπορεί ωστόσο να οδηγήσει σε σημαντική νοσηρότητα κυρίως λόγω της καθυστέρησης της διάγνωσης [66]. Η εγκυμοσύνη μετά από την υστερεκτομή μπορεί να αφορά σε οποιαδήποτε προσπέλαση (κοιλιακή, λαπαροσκοπική, κολπική), με τον υψηλότερο όμως κίνδυνο να εμφανίζεται σε περιπτώσεις υφολικής υστερεκτομίας [67,68].

ΠΡΟΛΗΨΗ

Για την πρόληψη της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης σημαντική θεωρείται σήμερα η βελτίωση στη διαχείριση των αιμορραγιών της μήτρας, των ανεπιθύμητων κυήσεων και του τρόπου αποπεράτωσης του τοκετού. Η αποφυγή τραυμάτων στον ενδοτράχηλο και το σώμα της μήτρας ως το αποτέλεσμα της διαστολής και απόξεσης του ενδοτραχήλου, με σκοπό τον τερματισμό ανεπιθύμητων κυήσεων και η αποφυγή των αναίτιων καισαρικών τομών, οι οποίες εκτιμάται ότι ευθύνονται για το ένα τρίτο των τραχηλικών κυήσεων, θα μπορούσαν σε σημαντικό βαθμό να συμβάλλουν στην πρόληψη της σπάνιας αυτής μαιευτικής επιπλοκής με όλες τις καταστροφικές συνέπειες που μπορεί να έχει για την υγεία της μητέρας [12,13,14]. Παρόμοια, η προσοχή στην εφαρμογή των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και η προσεκτική και επί ιατρικών ενδείξεων χρήση των ενδομήτριων αντισυλληπτικών σκευασμάτων θα μπορούσαν να αποτελέσουν ενέργειες για την πρόληψη της έκτοπης τραχηλικής εγκυμοσύνης [15,16,17]. Γενικά, εκτιμάται ότι η συχνότητα της έκτοπης εγκυμοσύνης κυμαίνεται από 4.1% μετά από τη χρήση αδρανούς ενδομήτριου αντισυλληπτικού σπειράματος, φτάνει έως 3% μετά από τη χρήση ενδομήτριου αντισυλληπτικού σπειράματος που περιέχει χαλκό και ανέρχεται στο 16% μετά από τη χρήση ενδομήτριου αντισυλληπτικού σπειράματος που περιέχει προγεστερόνη [69].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σύγχρονη διαγνωστική προσέγγιση της έκτοπης τραχηλικής κύησης αποτελεί ένα πολύ σημαντικό βήμα για την επιτυχή αντιμετώπιση της σπάνιας αυτής, αλλά και ταυτόχρονα επικίνδυνης για τη ζωή της εγκύου μαιευτικής επιπλοκής. Η πρόωμη αναγνώριση των συμπτωμάτων και των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη νόσο, καθώς και η σωστή εφαρμογή της σύγχρονης εξελιγμένης τεχνολογίας επιτρέπουν σήμερα την έγκαιρη διάγνωση και την άμεση εφαρμογή των πλέον κατάλληλων σύγχρονων θεραπευτικών χειρισμών, προκειμένου να εξασφαλισθεί η συντηρητικότερη αντιμετώπιση της νόσου και

να μειωθεί ο αυξημένος κίνδυνος μητρικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Εκτιμάται σήμερα ότι ο συνδυασμός της διακολπικής υπερηχογραφίας και της πυελικής μαγνητικής τομογραφίας είναι μια πολλά υποσχόμενη τεχνική για την προεγχειρητική αξιολόγηση των ασθενών με έκτοπη τραχηλική εγκυμοσύνη. Με τη βοήθεια των νέων σύγχρονων τεχνικών αναμένεται μελλοντικά οι μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες να μπορέσουν να αναπτύξουν ένα τυποποιημένο σύστημα βαθμολόγησης το οποίο θα βοηθήσει αποτελεσματικά στη διάγνωση των ασθενών υψηλού κινδύνου και θα εξασφαλίσει την ορθότερη ιατρική περίθαλψη σε όλους τους ασθενείς [70].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 191: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018; 131(2): e65 – e77.
2. Islam A, Fawad A, Shah AA, Jadoon H, Sarwar I, Abbasi AU. Analysis Of Two Years Cases Of Ectopic Pregnancy. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2017; 29(1): 65 – 67.
3. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018; 131(3): e91 – e103.
4. Srisajakul S, Prapaisilp P, Bangchokdee S. Magnetic resonance imaging in tubal and non – tubal ectopic pregnancy. *Eur J Radiol.* 2017; 93: 76 – 89.
5. Parker VL, Srinivas M. Non – tubal ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 294(1): 19 – 27.
6. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS. In Ectopic Pregnancy, Worley KC, Hawkins JS, McIntire DD, Calber LE (eds). *Williams Obstetrics*: New York, 2014; 377–395.
7. Surampudi K. A case of cervical ectopic pregnancy: successful therapy with methotrexate. *J Obstet Gynaecol India.* 2012; 62(Suppl 1): 1 – 3.
8. Dolinko AV, Vrees RA, Frishman GN. Non – tubal Ectopic Pregnancies: Overview and Treatment via Local Injection. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018; 25(2): 287 – 296.
9. Murji A, Garbedian K, Thomas J, Cruickshank B. Conservative Management of Cervical Ectopic Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015; 37(11): 1016 – 1020.
10. Hwang JH, Lee JK, Oh MJ, Lee NW, Hur JY, Lee KW. Classification and management of cervical ectopic pregnancies: experience at a single institution. *J Reprod Med.* 2010; 55(11 – 12): 469 – 476.

11. Tsai SW, Huang KH, Ou YC, Hsu TY, Wang CB, Chang MS, Li KH, Kung FT. Low - lying - implantation ectopic pregnancy: a cluster of cesarean scar, cervico - isthmus, and cervical ectopic pregnancies in the first trimester. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013; 52(4): 505 - 511.
12. Hoyos LR, Tamakuwala S, Rambhatla A, Brar H, Vilchez G, Allsworth J, Rodriguez - Kovacs J, Awonuga A. Risk factors for cervical ectopic pregnancy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019 Dec 5;101665. doi: 10.1016/j.jogoh.2019.101665. [Epub ahead of print]
13. Ferrara L, Belogolovkin V, Gandhi M, Litton C, Jacobs A, Saltzman D, Rebarber A. Successful management of a consecutive cervical pregnancy by sonographically guided transvaginal local injection: case report and review of the literature. *J Ultrasound Med*. 2007; 26(7): 959 - 965.
14. Gizzo S, Saccardi C, Patrelli TS, Gangi SD, De Marchi F, Bertocco A, Anis O, Noventa M, D'Antona D, Nardelli GB. Cervicoisthmic pregnancy near cesarean scar after oocyte donation in premature ovarian failure: literature review starting from a single case. *J Low Genit Tract Dis*. 2014; 18(1): E4 - 11.
15. Fylstra DL, Coffey MD. Treatment of cervical pregnancy with cerclage, curettage and balloon tamponade. A report of three cases. *J Reprod Med*. 2001; 46(1): 71 -74.
16. Nasrolahi SH, Pilevari SH, Neghad N. Cervical ectopic pregnancy: Successful treatment with methotrexate. *Pak J Med Sci* 2008; 24: 883 - 886.
17. Aboulfoutouh II, Youssef MA, Zakaria AE, Mady AA, Khattab SM. Cervical twin ectopic pregnancy after in vitro fertilization - embryo transfer (IVF - ET): case report. *Gynecol Endocrinol*. 2011; 27(12): 1007 - 1009.
18. Ushakov FB, Elchalal U, Aceman PJ, Schenker JG. Cervical pregnancy: past and future. *Obstet Gynecol Surv*. 1997; 52(1): 45 - 59.
19. Pizzoferrato AC, Legendre G, Demaria F, Benifla JL. Cervical pregnancy: a rare case of reimplantation after abortion. A case report. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2012; 41(6): 587 - 590.
20. Giarenis I, Shenoy J, Morris E. Cervical ectopic pregnancy after endometrial ablation: a case report. *Arch Gynecol Obstet*. 2008; 277(6): 567 - 569.
21. Alanis - Fuentes J, Brindis - Rodríguez A, Martínez - Arellano M. Cervical ectopic pregnancy. Hysteroscopy treatment, case report. *Ginecol Obstet Mex*. 2015; 83(5): 302 - 307.
22. Samal SK, Rathod S. Cervical ectopic pregnancy. *J Nat Sci Biol Med*. 2015; 6(1): 257 - 260.
23. Kansal D, Khurana A, Kansal AK. Cervical pregnancy presenting as dysfunctional uterine bleeding. *J Obstet Gynecol India* 2006; 56: 79 - 80.
24. Sherer DM, Gorelick C, Dalloul M, Sokolovski M, Kheyman M, Kakamanu S, Abulafia O. Three - dimensional sonographic findings of a cervical pregnancy. *J Ultrasound Med*. 2008; 27(1): 155 - 158.
25. Seow KM, Hwang JL, Tsai YL, Lin YH, Hsieh BC, Huang SC. Transvaginal colour Doppler diagnosis and assessment of a heterotopic cervical pregnancy terminated by forceps evacuation following in vitro fertilisation and embryo transfer. *BJOG*. 2002; 109(9): 1072 - 1073.
26. Casikar I, Reid S, Condous G. Ectopic pregnancy: Ultrasound diagnosis in modern management. *Clin Obstet Gynecol*. 2012; 55(2): 402 - 409.
27. Pinto BB, Torres TP, Narváez MB, Rojas XB, Burgos IA, Constante PE. Heterotopic cervical pregnancy management after a high - complexity assisted reproduction procedure. *JBRA Assist Reprod*. 2016; 20(2): 89 - 90.
28. Vela G, Tulandi T. Cervical pregnancy: the importance of early diagnosis and treatment. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007; 14(4): 481 - κ 484.

29. Ahmadi F, Irani S. Cervical Ectopic Pregnancy following Assisted Reproductive Technology: A Case Report. *Int J Fertil Steril*. 2012; 6(3):201 – 204.
30. Raskin MM. Diagnosis of cervical pregnancy by ultrasound: a case report. *Am J Obstet Gynecol*. 1978; 130(2): 234 – 235.
31. Szeja ZJ, Rahaghi A, Rentz FP. Ultrasound diagnosis of cervical pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1980; 136(3): 416 – 417.
32. Werber J, Prasadaraao PR, Harris VJ. Cervical pregnancy diagnosed by ultrasound. *Radiology*. 1983; 149(1): 279 – 80.
33. Modayil V, Ash A, Raio C. Cervical ectopic pregnancy diagnosed by point – of – care emergency department ultrasound. *J Emerg Med*. 2011; 41(6): 655 – 657.
34. Chrestiana D, Cheng AB, Panebianco NL, Dean AJ. Pitfalls in cervical ectopic pregnancy diagnosis by emergency physicians using bedside ultrasonography. *Am J Emerg Med*. 2014; 32(4): 397. e1-3.
35. Jurkovic D, Hacket E, Campbell S. Diagnosis and treatment of early cervical pregnancy: a review and a report of two cases treated conservatively. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996; 8(6): 373 – 380.
36. Kirk E, Condous G, Haider Z, Syed A, Ojha K, Bourne T. The conservative management of cervical ectopic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006; 27(4): 430 – 437.
37. Yildizhan B. Diagnosis and treatment of early cervical pregnancy: a case report and literature review. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2005; 32(4): 254 – 256.
38. Jaeger C, Hauser N, Gallinat R, Kreienberg R, Sauter G, Terinde R. Cervical ectopic pregnancy: surgical or medical treatment? *Gynecol Surg* 2007, 4: 117 – 121.
39. Timor – Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, El Refaey H, Kaelin Agten A, Arslan AA. Easy sonographic differential diagnosis between intrauterine pregnancy and cesarean delivery scar pregnancy in the early first trimester. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215(2): 225. e1 – 7.
40. Ramanathan S, Raghu V, Ladumor SB, Nagadi AN, Palaniappan Y, Dogra V, Schieda N. Magnetic resonance imaging of common, uncommon, and rare implantation sites in ectopic pregnancy. *Abdom Radiol (NY)*. 2018; 43(12): 3425 – 3435.
41. Srisajjakul S, Prapaisilp P, Bangchokdee S. Magnetic resonance imaging in tubal and non – tubal ectopic pregnancy. *Eur J Radiol*. 2017; 93: 76 – 89.
42. Tien SH, Yamamura Y. Cervical Ectopic Pregnancy: Persistence Despite a Serologically Negative β – hCG. A Case Report. *J Reprod Med*. 2015; 60(5 – 6): 257 – 260.
43. Alalade AO, Smith FJE, Kendall CE, Odejinmi F. Evidence – based management of non – tubal ectopic pregnancies. *J Obstet Gynaecol*. 2017; 37(8): 982 – 991.
44. Persadie RJ, Costescu – Green D, Gerster KM. Cervical Ectopic Pregnancy Complicated by *Escherichia Coli* Septicemia: A Case Report. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016; 38(3): 275 – 278.
45. De La Vega GA, Avery C, Nemiroff R, Marchiano D. Treatment of early cervical pregnancy with cerclage, carboprost, curettage, and balloon tamponade. *Obstet Gynecol*. 2007; 109(2 Pt2): 505 – 507.
46. Pereira N, Grias I, Foster SE, Della Badia CR. Acute hemorrhage related to a residual cervical pregnancy: management with curettage, tamponade, and cerclage. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013; 20(6): 907 – 911.
47. Kadija S, Stefanovic A, Jeremic K, Radojevic M, Cerovic – Popovic R, Srbinovic M, Likic – Ladjevic I. Successful conservative treatment of a cervical ectopic pregnancy at 13 weeks. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016; 43(2): 291 – 293.
48. Jiang J, Xue M. The treatment of cervical pregnancy with high – intensity focused ultrasound followed by suction curettage: report of three cases. *Int J Hyperthermia*. 2019; 36(1): 273 – 276.

49. Castillo - Luna R, Zea - Prado F, Torres - Valdez E. Vaginal impingement of uterine arteries (Zea technique) prior to cervical curettage in cervical ectopic pregnancy: three case report and literature review. *Ginecol Obstet Mex.* 2015; 83(10): 648 - 655.
50. Tanos V, El Akhras S, Kaya B. Hysteroscopic management of cervical pregnancy: Case series and review of the literature. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019; 48(4): 247 - 253.
51. Marret H, Fauconnier A, Dubernard G, Misme H, Lagarce L, Lesavre M, Fernandez H, Mimoun C, Tourette C, Curinier S, Rabishong B, Agostini A. Overview and guidelines of off - label use of methotrexate in ectopic pregnancy: report by CNGOF. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 205: 105 - 109.
52. Ozyuncu O, Tanacan A, Duru SA, Beksac MS. Methotrexate Therapy for Ectopic Pregnancies: A Tertiary Center Experience. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018; 40(11): 680 - 685.
53. Hunt SP, Talmor A, Vollenhoven B. Management of non - tubal ectopic pregnancies at a large tertiary hospital. *Reprod Biomed Online.* 2016; 33(1): 79 - 84.
54. Koch M, Schwab S, Meyer E, Montanari E, Bader Y, Ott J, Helmy S. Management of uterine ectopic pregnancy - local vs. systemic methotrexate. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018; 97(7): 824 - 829.
55. Uludag SZ, Kutuk MS, Aygen EM, Sahin Y. Conservative management of cervical ectopic pregnancy: Single - center experience. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017; 43(8): 1299 - 1304.
56. Jachymski T, Moczulska H, Guzowski G, Pomorski M, Piątek S, Zimmer M, Rokita W, Wielgoś M, Sieroszewski P. Conservative treatment of abnormally located intrauterine pregnancies (cervical and cesarean scar pregnancies): a multicenter analysis (Polish series). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 1 - 6.
57. Shrestha E, Yang Y, Li X, Zhang Y. Successful conservative management with methotrexate and mifepristone of cervical pregnancy. *J Biomed Res.* 2011; 25(1): 71 - 73.
58. Horne AW, Skubisz MM, Tong S, Duncan WC, Neil P, Wallace EM, Johns TG. Combination gefitinib and methotrexate treatment for non - tubal ectopic pregnancies: a case series. *Hum Reprod.* 2014; 29(7): 1375 - 1379.
59. Zhang S, Yan H, Ji WT. Uterine artery embolization combined with intra - arterial MTX infusion: its application in treatment of cervical pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 293(5): 1043 - 1047.
60. Takeda K, Mackay J, Watts S. Successful Management of Cervical Ectopic Pregnancy with Bilateral Uterine Artery Embolization and Methotrexate. *Case Rep Emerg Med.* 2018; 2018: 9593824.
61. Elmokadem AH, Abdel - Wahab RM, El - Zayadi AA, Elrakhawy MM. Uterine Artery Embolization and Methotrexate Infusion as Sole Management for Cesarean Scar and Cervical Ectopic Pregnancies: A Single - Center Experience and Literature Review. *Can Assoc Radiol J.* 2019; 70(3): 307 - 316.
62. Hu J, Tao X, Yin L, Shi Y. Successful conservative treatment of cervical pregnancy with uterine artery embolization followed by curettage: a report of 19 cases. *BJOG.* 2016; 123 Suppl 3: 97 - 102.
63. Alammari R, Thibodeau R, Harmanli O. Vaginal Hysterectomy for Treatment of Cervical Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2017; 129(1): 63-65.
64. Hanstede MM, van't Hof DB, van Groningen K, de Graaf IM. Severe complication after termination of a second trimester cervical pregnancy. *Fertil Steril.* 2008; 90(5): 2009. e5 - 7.
65. Hu J, Tao X, Yin L, Shi Y. Successful conservative treatment of cervical pregnancy with uterine artery embolization followed by curettage: a report of 19 cases. *BJOG.* 2016; 123 Suppl 3: 97 - 102.
66. Ahmed DM, Fetene AA, Asres EM, Mekonnen AW, Mamuye HG. Cervical stump pregnancy 6 years after subtotal hysterectomy: a case report. *J Med Case Rep.* 2019; 13(1): 135.

67. Fylstra DL. Ectopic pregnancy after hysterectomy: a review and insight into etiology and prevention. *Fertil Steril*. 2010; 94(2): 431 – 435.
68. Fylstra DL. Ectopic pregnancy after hysterectomy may not be so uncommon: A case report and review of the literature. *Case Rep Womens Health*. 2015; 7: 8 – 11.
69. Prilepskaia VN, Mezhevitinova EA. Intrauterine contraception in nulliparous women. *Akush Ginekol (Mosk)*. 1991; (4): 5 – 8.
70. Ding W, Zhang X, Qu P. An Efficient Conservative Treatment Option for Cervical Pregnancy: Transcatheter Intra – Arterial Methotrexate Infusion Combined with Uterine Artery Embolization Followed by Curettage. *Med Sci Monit*. 2019; 25:1558 – 1565.

REVIEW

*Cervical ectopic pregnancy*Efthymia I. Thanasa¹, Ioannis K. Thanasas²¹Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Greece, ²Department Obstetric and Gynecology, General Hospital of Trikala, Greece**ABSTRACT**

Cervical ectopic pregnancy is not common. The incidence rate is estimated around 1% of all ectopic pregnancies. The pathogenic mechanism has not been established to date. The main predisposing risk factor is previous uterine dilatation and curettage. The clinical diagnosis is difficult. Pregnant woman of certain gestational age with painless vaginal bleeding is the main clinical feature. Contrary to clinical signs, the contribution of modern imaging modalities in combination with quantitative determination of chorionic gonadotropin hormone is crucial in the diagnosis of cervical ectopic pregnancy. There is no universally accepted therapeutic protocol for the conservative treatment of the disease. The current therapeutic approach for cervical ectopic pregnancy involves surgery, conservative methods or a combination of both. In this article, based on current data, a literature review of this rare obstetric complication is attempted, particularly with regard to diagnosis and the basic treatment principles, the timely and correct application of which can provide the best possible outcome for the mother.

Keywords: Cervical ectopic pregnancy, diagnosis, management, prognosis

E.I. Thanasa, I. K. Thanasas. Cervical ectopic pregnancy. *Scientific Chronicles* 2021; 26(2): 282-297

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Παράγοντες που επηρεάζουν την φαρμακευτική συμμόρφωση ασθενών με ψυχικές διαταραχές - Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Όλγα Βελέντζα

Νοσηλεύτρια, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αντικειμενικός σκοπός: Η διερεύνηση και η καταγραφή των παραγόντων εκείνων που σχετίζονται με την κακή ή την ελλιπή φαρμακευτική συμμόρφωση ασθενών με σοβαρές ψυχικές διαταραχές.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων Pubmed και Scopus, από το 2010 έως και το 2020, με μια κριτική εκτίμηση και σύνθεση όλων των δεδομένων. Οι λέξεις κλειδιά οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν είτε χωριστά είτε σε συνδυασμό ήταν αντιψυχωσική αγωγή, φαρμακευτική συμμόρφωση, ψυχικά πάσχοντες, χρόνια νόσος, συνοσηρότητα.

Αποτελέσματα: Από τις τριακόσιες είκοσι συνολικά μελέτες συμπεριλήφθησαν οι δώδεκα. Όλες στην αγγλική γλώσσα και κατά την τελευταία δεκαετία. Από τις δώδεκα μελέτες οι οκτώ ήταν ποσοτικές, η μία ποιοτική, δύο διατομεακές και μία μελέτη περίπτωσης. Οι συχνότερα αναφερόμενοι λόγοι διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής ήταν οι παρενέργειες, η ταυτόχρονη χρήση αλκοόλ και άλλων ουσιών, η ελλιπής ενημέρωση για τη δράση του φαρμάκου και την ακριβή δοσολογία του, η έλλειψη εναισθησίας του ασθενή, το στίγμα, και η περιορισμένη πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας.

Συμπεράσματα: Οι μελέτες οι οποίες εξέτασαν τους παράγοντες που επηρεάζουν τη φαρμακευτική συμμόρφωση των ψυχικά πασχόντων έδειξαν πως η μη τήρηση της λήψης φαρμακευτικής αγωγής σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, νοσηλείας και αυτοκτονίας. Επίσης, η κακή φαρμακευτική συμμόρφωση ή/και η διακοπή της αγωγής ευθύνεται για το 40% των επανεισαγωγών και επιφέρει σημαντική αύξηση στις δαπάνες υγείας.

Λέξεις ευρετηρίου: Φαρμακευτική συμμόρφωση, αντιψυχωσική αγωγή, ψυχικά πάσχοντες, χρόνια νόσος, συνοσηρότητα

Ο. Βελέντζα. Παράγοντες που επηρεάζουν την φαρμακευτική συμμόρφωση ασθενών με ψυχικές διαταραχές - Βιβλιογραφική ανασκόπηση. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(2): 298-308

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μπορεί η λήψη της φαρμακευτικής αγωγής να φαίνεται ότι είναι προσωπική υπόθεση του κάθε ασθενή, στην πράξη όμως έχει μεγαλύτερες προεκτάσεις. Και αυτό γιατί η

ελλιπής συμμόρφωση στην αγωγή που συνιστούν οι ιατροί αφενός επηρεάζει το θεραπευτικό αποτέλεσμα, αφετέρου αυξάνει

το κόστος περίθαλψης με επιπλέον νοσηλείες οι οποίες θα μπορούσαν να είχαν αποφευχθεί.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), η φαρμακευτική συμμόρφωση ορίζεται ως ο βαθμός κατά τον οποίο ο ασθενής ακολουθεί τις συμβουλές του ιατρού συμμετοχικά και όχι παθητικά, με σκοπό την καλύτερη αντιμετώπιση της νόσου. [1]

Στην ξένη βιβλιογραφία υπάρχουν δύο όροι που εκφράζουν αυτή την έννοια, οι οποίοι είναι adherence και compliance. Μεταξύ αυτών των δύο όρων υπάρχει η εξής διαφορά: Όταν αναφερόμαστε σε adherence σημαίνει ότι υπάρχει η συγκατάθεση του ασθενή στη θεραπεία και στις συστάσεις του θεράποντα ιατρού και έτσι ο ασθενής αντιμετωπίζεται ως ενεργό μέλος στη φροντίδα υγείας του καθιστώντας την επικοινωνία του με το γιατρό σημαντικό κομμάτι της θεραπείας. Αντίθετα ο όρος compliance αναφέρεται στην παθητική τήρηση των οδηγιών του γιατρού από τον ασθενή.

Το άκρως ανησυχητικό είναι, όπως επισημαίνει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, πως το 50% των φαρμάκων για τα χρόνια νοσήματα δεν λαμβάνονται όπως συνταγογραφούνται.

Το γεγονός ότι οι ασθενείς συχνά παραβλέπουν τις ιατρικές συμβουλές αναγνωρίστηκε ήδη από τα αρχαία χρόνια, με τον Ιπποκράτη να προειδοποιεί τους θεραπευτές να επιβλέπουν τα λάθη των ασθενών, τα οποία τους ωθούν στο να πουν ψέματα ότι ακολουθούν τις ιατρικές οδηγίες. [2]

Η κακή ή η μη φαρμακευτική συμμόρφωση αποτελεί ένα πρόβλημα το οποίο προκαλείται από πολλούς και διαφορετικούς παράγοντες όπως είναι οι παρενέργειες, η πολυπλοκότητα της φαρμακευτικής αγωγής, η σύγχυση σχετικά με το πώς και πότε θα πρέπει να λαμβάνουν την αγωγή, η πιθανότητα απλά να το ξεχάσουν, η απροθυμία από την πλευρά τους και η λογική ότι η θεραπεία δεν είναι απαραίτητη ή ότι δεν τους βοηθά, το κόστος των φαρμάκων, η χρήση αλκοόλ ή/και άλλων ουσιών ταυτόχρονα με τη θεραπεία, η έλλειψη κοινωνικού, οικογενειακού, υποστηρικτικού περιβάλλοντος και η δυσκολία στη χρήση των υπηρεσιών υγείας.

Αρκετοί ασθενείς δεν γνωρίζουν τους τυχόν κινδύνους που μπορεί να εμφανιστούν για την υγεία τους εάν διακόψουν, παραλείψουν ή μειώσουν τις δόσεις των φαρμάκων. [3]

Στην ψυχική νόσο πρώτη γραμμή θεραπείας αποτελούν τα αντιψυχωσικά φάρμακα. Μια από τις μεγαλύτερες εξελίξεις στην ψυχιατρική ήταν στα μέσα της δεκαετίας του 1950 όπου ανακαλύφθηκαν τα φάρμακα αυτά. Η επιτυχής εφαρμογή τους άλλαξε ολόκληρο τον τομέα της ψυχιατρικής, αφού ο κόσμος συνειδητοποίησε πως οι ασθενείς με ψυχική νόσο μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά και ότι δικαιούνται μια σωστή θεραπεία.

Σύμφωνα όμως με τις στατιστικές, περίπου το 40 με 50% των ασθενών με χρόνια ψυχική διαταραχή δεν ανταποκρίνεται στην αντιψυχωσική αγωγή. Η μη τήρηση της αντιψυχωσικής φαρμακευτικής αγωγής έχει αρνητικό αντίκτυπο στην πορεία της νόσου με συνέπειες τόσο για τους ασθενείς και την

κοινωνία, όσο και για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Παραμένει δε μια από τις σημαντικότερες προκλήσεις στην ψυχιατρική. [4]

Ο κίνδυνος διακοπής ή μη σωστής λήψης της αντιψυχωσικής αγωγής, σύμφωνα με την βιβλιογραφία, παρατηρείται στα 2/3 των ασθενών με σχιζοφρένεια, στο ήμισυ των ασθενών με συναισθηματικές διαταραχές και στο 40% των ασθενών με άλλες ψυχιατρικές διαγνώσεις. [5]

Για να μειωθεί η συχνότητα διακοπής καθώς και η κακή φαρμακευτική συμμόρφωση σε ασθενείς με ψυχικές διαταραχές, είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε περισσότερα στοιχεία σχετικά με τους λόγους της μη συμμόρφωσης και να προσδιορίσουμε τους παράγοντες που την επηρεάζουν θετικά ή αρνητικά. [6]

Μερικές μελέτες [7,8,9], έχουν εξετάσει κάποιους ειδικούς παράγοντες που καθορίζουν την φαρμακευτική συμμόρφωση ασθενών με σχιζοφρένεια ή με συναισθηματικές διαταραχές. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών διαφέρουν συχνά μεταξύ τους, έτσι η κακή φαρμακευτική συμμόρφωση θεωρείται ένα φαινόμενο πολλαπλών αιτιών και παραγόντων. Εκτιμάται επίσης, ότι ως αποτέλεσμα της κακής φαρμακευτικής συμμόρφωσης επιβαρύνονται τα οικονομικά της υγείας και επηρεάζονται οι εν δυνάμει πωλήσεις των φαρμακευτικών εταιρειών. [10]

ΣΤΟΧΟΙ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να προσδιορίσει και να καταγράψει τους παράγοντες εκείνους που ευθύνονται για την κακή φαρμακευτική συμμόρφωση των ασθενών με ψυχικές διαταραχές και σε ποιο βαθμό επηρεάζεται η πορεία της νόσου.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η συστηματική βιβλιογραφική αναζήτηση διεξήχθη από τον Φεβρουάριο έως και τον Αύγουστο του 2020, στις βάσεις δεδομένων Pubmed και scopus. Χρησιμοποιήθηκαν οι εξής όροι αναζήτησης, είτε αυτόνομοι είτε σε συνδυασμό, «compliance», «adherence», «mental health», «psychotic syndrome», «antipsychotic treatment», «complementary therapies».

Στοιχεία εισόδου

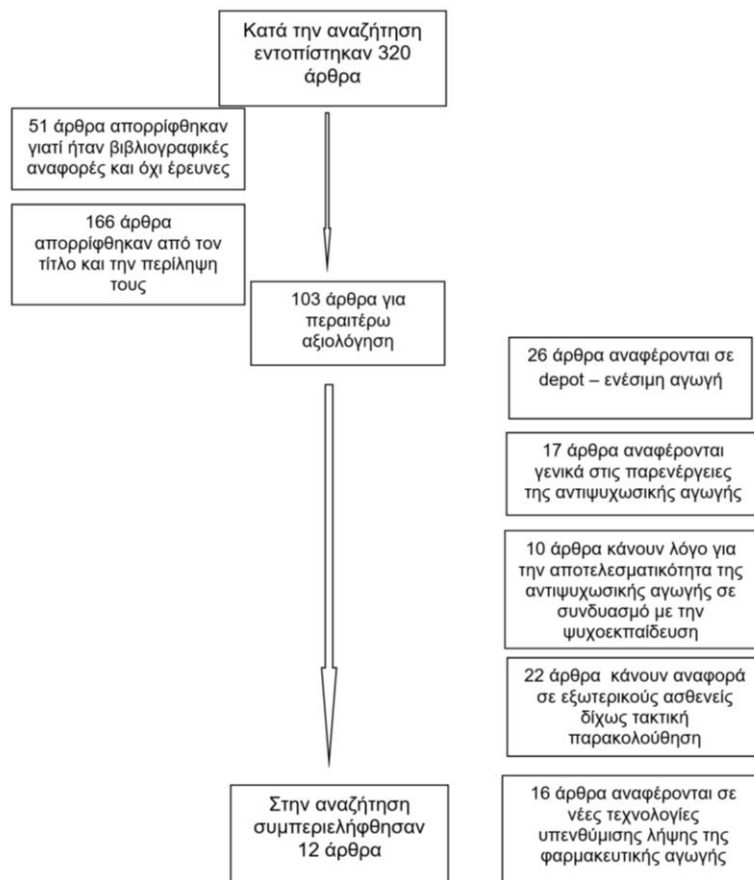
Τα κριτήρια ένταξης που τέθηκαν ήταν, η δημοσίευση του άρθρου σε περιοδικό να είναι κατά την τελευταία δεκαετία, να είναι γραμμένο στην αγγλική γλώσσα, οι μελέτες να αφορούν ενήλικες και να αναφέρονται οι λόγοι για τους οποίους οι ασθενείς με ψυχικές διαταραχές μειώνουν ή σταματούν μόνοι τους την λήψη της αντιψυχωσικής φαρμακευτικής αγωγής.

Η αναζήτηση υπέδειξε τριακόσια είκοσι άρθρα στα οποία γίνεται αναφορά για κακή φαρμακευτική συμμόρφωση. Από αυτές τις μελέτες κάποιες αποκλείστηκαν γιατί δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου τα οποία είχαν τεθεί.

Ειδικότερα, από την αναζήτηση απορρίφθηκαν πενήντα ένα άρθρα γιατί ήταν βιβλιογραφικές αναφορές και όχι έρευνες. Επίσης, εκατόν εξήντα έξι άρθρα αποκλείστηκαν από τον τίτλο τους και την περίληψη. Έμειναν για περαιτέρω αξιολόγηση εκατόν τρία άρθρα. Από αυτά αποκλείστηκαν τα ενενήντα ένα γιατί κάποια αναφέρονταν στο κόστος της ασθένειας, κάποια στόχευαν σε ένα μόνο είδος θεραπείας (μονοθεραπεία), και κάποια άλλα έκαναν λόγο μόνο για τις παρενέργειες των αντιψυχωσικών φαρμάκων. Πιο αναλυτικά, είκοσι έξι μελέτες αναφέρονταν μόνο σε depot –ενέσιμη αγωγή, δεκαεπτά άρθρα έκαναν λόγο για τις παρενέργειες των φαρμάκων, δέκα ήταν μελέτες που εστίαζαν στην αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής

αντιψυχωσικής αγωγής σε ψυχικά πάσχοντες σε συνδυασμό με την ψυχοεκπαίδευση των ασθενών ή/και των οικογενειών τους, είκοσι δύο άρθρα αναφέρονταν σε εξωτερικούς ψυχιατρικούς ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν τακτική παρακολούθηση και τέλος, δεκαέξι μελέτες έκαναν αναφορά στις νέες τεχνολογίες υπενθύμισης λήψης της φαρμακευτικής αγωγής, όπως μέσω κινητού τηλεφώνου με μήνυμα sms.

Μετά την αξιολόγηση των μελετών, με βάση πάντα τα κριτήρια εισόδου τα οποία είχαν τεθεί, συμπεριλήφθησαν δώδεκα άρθρα τα οποία σχετίζονταν με τους παράγοντες που επηρεάζουν τη φαρμακευτική συμμόρφωση των ατόμων με ψυχικές διαταραχές (Διάγραμμα 1).



Διάγραμμα 1. Διαδικασία συλλογής των άρθρων

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΠΟΥ ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Όλα τα άρθρα ήταν γραμμένα στην αγγλική γλώσσα, οι συμμετέχοντες ήταν 2.980 καθώς και μια μελέτη περίπτωσης. Οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν στις εξής χώρες: δύο στις Η.Π.Α., μία στην Κίνα, μία στην Ταϊβάν, δύο στην Αιθιοπία, τέσσερις στην Γερμανία, μία στην Μεγάλη Βρετανία και μία σε δεκατρείς Ευρωπαϊκές χώρες και το Ισραήλ.

Τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν για την διεξαγωγή των μελετών ήταν DAI-30, BPRS, DSM-5, Likert type, CATIE, SCID, SUMD, CAPE, IPOS, HAQ, BMQ, SUSE, Cox regression, Logistic regression, FGDs, IDIs, MMAS, ANOVA, SCID, SUMD, DAI-10, MARS, ISP, DSM-IV, SWN-K, ISMI, ROMI, FGDs, and In-depth interview. Από τις δώδεκα μελέτες που συμπεριλήφθησαν οι οκτώ ήταν ποσοτικές, η μία ποιοτική, οι δύο διατομεακές και μία μελέτη περίπτωσης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Παρά τις πολυάριθμες μελέτες που δείχνουν ότι η φαρμακευτική αγωγή με ψυχοτρόπα φάρμακα αρχικά ανακουφίζει από τα ψυχιατρικά συμπτώματα, μεγάλο ποσοστό ατόμων με προβλήματα ψυχικής υγείας δεν ακολουθεί την ενδεδειγμένη θεραπεία, επιδεικνύοντας έτσι την αποκαλούμενη κακή φαρμακευτική συμμόρφωση. [8,9,11]

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, σε μελέτη που διεξήχθη το 2018 στις ΗΠΑ, οι ασθενείς ανέφεραν ως σημαντικό λόγο της κακής φαρμακευτικής συμμόρφωσης την μη

αποτελεσματικότητα της ενδεδειγμένης από τους θεράποντες φαρμακευτικής αγωγής και τις παρενέργειες της ως σημαντικές ιδιότητες της αντιψυχωσικής θεραπείας με το 93,6% και το 83.6% των ασθενών να τα αξιολογούν αντίστοιχα ως «πολύ» ή «περισσότερο» σημαντικούς παράγοντες για την λήψη της φαρμακευτικής τους αγωγής. [12]

Σε χώρες με χαμηλό εισόδημα, σύμφωνα με τους Teffera S, *et.al.* 2013, τονίστηκε ως κύρια αιτία για την μη συμμόρφωση στην αντιψυχωσική αγωγή ο ρόλος της οικογένειας, ή άλλου υποστηρικτικού δικτύου. [13] Ενώ στις χώρες με υψηλό εισόδημα ως σημαντικοί παράγοντες θεωρήθηκαν η έλλειψη εναισθησίας, η ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων χρήση αλκοόλ ή/και ουσιών, το στίγμα και η δυσαρέσκεια από τη στάση του φροντιστή. [14, 15]

Η έρευνα που διεξήχθη από τους Uhlmann C, *et.al.* 2014, αναφέρει πως το φύλο των ασθενών καθώς και το επίπεδο αυτοστιγματισμού εξηγεί το 29% της διακύμανσης της συνολικής στάσης απέναντι στη φαρμακευτική αγωγή. [16] Τα ευρήματα δείχνουν ότι η μείωση του αυτοστιγματισμού και ειδικά το αίσθημα αποξένωσης από την κοινωνία θα μπορούσε να βελτιώσει την αρνητική στάση απέναντι στην τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής. [12,17]

Η γνωσιο-συμπεριφορική θεραπεία προσφέρει μια γκάμα θεραπευτικών στρατηγικών που θα μπορούσαν να βοηθήσουν τους ασθενείς να αναπτύξουν μια καλύτερη εικόνα για τον εαυτό τους και να είναι έτοιμοι να τηρήσουν την αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή ως ένα εργαλείο για να

επιτύχουν τους προσωπικούς τους στόχους. [18]

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας της μη φαρμακευτικής συμμόρφωσης, είναι η σχέση μεταξύ θεραπευτή και θεραπευόμενου, καθώς ένα ποσοστό 31% αναφέρει πως δεν εμπιστεύεται τον ιατρό-θεραπευτή [19], ένα ποσοστό 15% αναφέρει πως δεν λαμβάνει την φαρμακευτική αγωγή λόγω αύξησης σωματικού βάρους από την προτεινόμενη θεραπεία και ένα ποσοστό 23% για οικονομικούς λόγους. [20]

Τέλος, ένας επιπλέον λόγος μη συμμόρφωσης είναι ότι οι ασθενείς ξεχνούν να λάβουν την φαρμακευτική αγωγή τους. [21] Καθοριστικοί παράγοντες θεωρούνται η μεγάλη ηλικία, η απασχόληση, το επίπεδο γενικής λειτουργικότητας, η ύπαρξη κοινωνικής υποστήριξης και η πολυφαρμακία.

Το αποτέλεσμα της κακής φαρμακευτικής συμμόρφωσης ή /και η διακοπή των φαρμάκων είναι η μη ολοκλήρωση της θεραπείας, η υποτροπή της νόσου και η επανεισαγωγή. [22]

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η συγκεκριμένη ανασκόπηση έγινε με σκοπό να καταγράψει τους λόγους εκείνους που οι ασθενείς με ψυχική νόσο δεν λαμβάνουν την ενδεδειγμένη φαρμακευτική τους αγωγή. Τα ευρήματα των μελετών έδειξαν πως ένας από τους σημαντικότερους αναφερόμενους λόγους που είναι οι παρενέργειες που δημιουργούν τα φάρμακα. [20,23] Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, οι ανεπιθύμητες ενέργειες υποχωρούν συνήθως την δεύτερη με

τρίτη εβδομάδα, παρόλα αυτά υπάρχει πιθανότητα εξάρτησης του ασθενή από τη λήψη κάποιων φαρμάκων όπως είναι για παράδειγμα οι βενζοδιαζεπίνες, οι οποίες δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα και έχουν παρόμοια δράση με το αλκοόλ. [24,25]

Η ταυτόχρονη λήψη αντιψυχωσικής φαρμακευτικής αγωγής και ουσιών ή αλκοόλ μπορεί να προκαλέσει στα άτομα αυτοκτονικό ιδεασμό, θυμό και βία. [21,26]

Έτσι η φαρμακευτική συμμόρφωση είναι κακή και η υποτροπή πολύ συχνή. [13,21]

Οι συχνές υποτροπές επιφέρουν έκπτωση της λειτουργικότητας και απόσυρση του ασθενή με αποτέλεσμα την χρονιότητα της νόσου, το στίγμα και τον ιδρυματισμό του.

Σημαντικός παράγοντας της κακής φαρμακευτικής συμμόρφωσης είναι οι στάσεις και οι αντιλήψεις των ασθενών για τη νόσο και τη θεραπεία. Φαίνεται πως η καλή πληροφόρηση τόσο για τη νόσο όσο και για την σωστή λήψη της φαρμακευτικής αγωγής βοηθά τα άτομα που πάσχουν από ψυχική νόσο να κατανοούν τις οδηγίες, να έχουν πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας και να μην διακόπτουν ή να μην παραλείπουν την ενδεδειγμένη από τον ιατρό αγωγή. [27,28]

Η δημιουργία μιας καλής διαπροσωπικής σχέσης μεταξύ ιατρού και ασθενή μπορεί να συμβάλλει στην αλλαγή των αρνητικών στάσεων και συμπεριφορών.

Τέλος, οι επαγγελματίες ψυχικής υγείας σύμφωνα με την εμπειρία τους μπορούν να αντιμετωπίσουν στην πράξη ζητήματα κακής φαρμακευτικής συμμόρφωσης των ασθενών με ψυχιατρικές διαταραχές. [29,30]

	Συγγραφέας/ Έτος/Χώρα	Σκοπός	Δείγμα/ εργαλεία	Κυριότεροι Περιορισμοί
1	Achtyes E., et.al. (2018) Η.Π.Α.	Αξιολόγηση των απόψεων των ασθενών απέναντι στην αντιψυχωσική θεραπεία	250 ασθενείς DSM-5, Likert type, CATIE	Έλλειψη δημογραφικών χαρακτηριστικών και Ιατρικού ιστορικού
2	Stentzel U., et.al. (2018) ΓΕΡΜΑΝΙΑ	Διερεύνηση των πιθανών καθοριστικών παραγόντων της μη συμμόρφωσης σε ασθενείς με σοβαρές ψυχικές διαταραχές	127 ασθενείς MARS-D, GAF, F-ZOZU, KSE-G, NQ, Likert scale	Υποεκτίμηση της μακροχρόνιας μη Φ. συμμόρφωσης
3	Lincoln TM, et.al. (2016) ΓΕΡΜΑΝΙΑ	Εξέταση των λόγων της επίμονης άρνησης λήψης της Φ.Α. σε άτομα με σχιζοφρένεια	45 ασθενείς SCID, SUMD, CAPE, IPOS, HAQ, BMQ, SUSE	Μη αντιπροσωπευτικό δείγμα
4	Landolt K., et.al. (2016) 13 ΕΥΡΩΠΑΪΚΕΣ ΧΩΡΕΣ ΚΑΙ ΙΣΡΑΗΛ	Περιγραφή της κατάστασης των ασθενών οι οποίοι είχαν διακόψει την λήψη Φ.Α., και προβλεπτικοί παράγοντες για μια επιτυχημένη διακοπή λήψης .	498 ασθενείς Cox regression, Logistic regression	Μικρό δείγμα ασθενών που διέκοψαν κάθε αντιψυχωσική αγωγή, μικρός χρόνος παρακολούθησης για τα αποτελέσματα πρώτου επεισοδίου ψύχωσης
5	Eticha T., et.al. (2015) ΑΙΘΙΟΠΙΑ	Καταγραφή παραγόντων που σχετίζονται με τη φαρμακευτική προσκόλληση σε ασθενείς με σχιζοφρένεια	403 ασθενείς DAI-10, MARS, ISP	Υπερεκτίμηση του επιπολασμού της συμμόρφωσης στη Φ.Α. , ανομοιογένεια στον ορισμό της συμμόρφωσης και στις μεθόδους μέτρησης της προσκόλλησης
6	Uhlmann C., et.al. (2014) ΓΕΡΜΑΝΙΑ	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του εύρους του αυτοστιγματισμού και των απόψεων για την τήρηση της Φ.Α. των ασθενών με ψύχωση	23 ασθενείς DSM-IV, SWN-K, ISMI, ROMI	Μικρό δείγμα, αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο χαμηλής αξιοπιστίας
7	Teferra S., et.al. (2013) ΑΙΘΙΟΠΙΑ	Καταγραφή των λόγων χαμηλής συμμόρφωσης της Φ.Α. από την πλευρά των ασθενών, των φροντιστών και των εργαζομένων στον τομέα της έρευνας και της υγείας	24 ασθενείς, 19 φροντιστές, 7 ερευνητές, 1 ψυχιατρική νοσηλεύτρια FGDs, IDIs	Διαφορετικές προσεγγίσεις στον ορισμό της μη συμμόρφωσης στη Φ.Α., από τους συμμετέχοντες
8	Chang YT., et.al. (2013) ΤΑΪΒΑΝ	Διερεύνηση κινήτρων σε άτομα με σχιζοφρένεια με στόχο την τήρηση της Φ.Α.	10 ασθενείς Εμπεριστατωμένη συνέντευξη	Πολύ μικρό δείγμα, μόνο από ένα πρόγραμμα ημερήσιας φροντίδας
9	Bressington D, Mui J, Gray R. (2013) ΚΙΝΑ	Έλεγχος των παραγόντων οι οποίοι επηρεάζουν την προσκόλληση στην Φ.Α. σε ψυχιατρικούς ασθενείς στην κοινότητα	584 ασθενείς DAI-10, MARS, BPRS	Υπερεκτίμηση της προσκόλλησης στη Φ.Α. από τους ασθενείς
10	Dibonaventura M., et.al. (2012) Η.Π.Α.	Διερεύνηση των σχέσεων ανάμεσα στις μεταβλητές μεταξύ ασθενών με σχιζοφρένεια στην κοινότητα	876 ασθενείς Logistic regression, MMAS, ANOVA	Τα δεδομένα δεν επιβεβαιώνονται από τους κλινικούς ιατρούς, αναξιόπιστο δείγμα,
11	Moritz S., et.al. (2013) ΓΕΡΜΑΝΙΑ	Εξέταση κατά πόσο οι θετικές στάσεις απέναντι στα ψυχωτικά συμπτώματα αντιπροσωπεύουν έναν επιπλέον παράγοντα για την μη φαρμακευτική προσκόλληση	113 ασθενείς CAPE	Αναξιόπιστο δείγμα, αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο, χωρίς διασταύρωση των δεδομένων

12	Aldridge MA.(2013) M. BPETANIA	Εξέταση της βάσης τεκμηρίωσης για παρεμβάσεις σχετικά με την μη τήρηση της συνταγογραφούμενης αντιψυχωσικής αγωγής	Μελέτη περίπτωσης DAI-30, BPRS	-
----	--------------------------------------	--	-----------------------------------	---

Πίνακας 1. Συνοπτική παρουσίαση αποτελεσμάτων βιβλιογραφικής ανασκόπησης.

Εάν οι ομάδες θεραπείας συνεργάζονται για να προωθήσουν την φαρμακευτική συμμόρφωση της αντιψυχωσικής αγωγής, τα αποτελέσματα για τους ασθενείς με ψυχικές διαταραχές μπορούν να βελτιωθούν σε σημαντικό βαθμό. [17,20]

Περιορισμοί

Η παρούσα εργασία αντιμετωπίζει ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, όλες οι μελέτες που συμπεριλήφθησαν ήταν γραμμένες στην αγγλική γλώσσα και με χρονικό περιορισμό την τελευταία δεκαετία. Δεύτερον, σε κάποιες μελέτες το δείγμα ήταν σχετικά μικρό. Επίσης, το αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο θεωρείται χαμηλής αξιοπιστίας και δεν

υπάρχει διασταύρωση των δεδομένων. Τέλος, τα εργαλεία μέτρησης που χρησιμοποιήθηκαν για την μη φαρμακευτική συμμόρφωση ήταν διαφορετικά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η τήρηση της αντιψυχωσικής φαρμακευτικής αγωγής είναι ένα πολύπλοκο ζήτημα πολλών παραγόντων και αποτελεί πρόβλημα για τη δημόσια υγεία. Οι συνέπειες της μερικής, λανθασμένης ή/και διακοπής της αγωγής σε ασθενείς με σοβαρές ψυχικές διαταραχές, έχει να κάνει με υψηλά ποσοστά υποτροπής και με περισσότερες νοσηλείες. [8] Εκτός από το προσωπικό κόστος για τους ασθενείς, σημαντικό είναι τόσο το κοινωνικό όσο και το οικονομικό κόστος για τις υπηρεσίες υγείας. [29,31].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization (2003) Adherence to long - term therapies. Evidence for action. WHO, Geneva, Switzerland: 2003
2. Henry M. Failure to take prescribed medicine for chronic diseases is a massive, world-wide problem (2013) Media Centre. World Health Organization, 2013
3. Pharmaceutical Group of the European Union (2018 0. Adherence. PGEU. Available at: pgeu.eu/en/policy/5-adherence.html, accessed 25/7/2019
4. American Heart Association (2016). Medication Adherence - Taking Your Meds as Directed. 2016

5. Velligan D, Weiden P, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, et al. Expert Consensus Panel on Adherence Problems in Serious and Persistent Mental Illness. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1-46.
6. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry* 2013;12:216-226.
7. Sendt KV, Tracy DK, Bhattacharyya S. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Res.* 2015;225(1-2):14-30.
8. D. Novick, J.M. Haro, D. Suarez, V. Perez, R.W. Dittmann, P.M. Haddad. (2009) Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia *Psychiatry Research journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychres*
9. M. DiBonaventura, S. Gabriel, L. Dupclay, S. Gupta, E. Kim. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: Results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia *BMC Psychiatry* (2012) 12(1):20
10. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry* 2013;12:216-226.
11. Dibonaventura M, Gabriel S, Dupclay L, Gupta S, Kim E. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2012 Mar 20;12:20.
12. Achtyes E, Simmons A, Skabeev A, Levy N, Jiang Y, Marcy P, Weiden PJ. Patient preferences concerning the efficacy and side-effect profile of schizophrenia medications: a survey of patients living with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2018 Sep 12;18(1):292.
13. Teferra S, Hanlon C, Beyero T, Jacobsson L, Shibre T. Perspectives on reasons for non-adherence to medication in persons with schizophrenia in Ethiopia: a qualitative study of patients, caregivers and health workers. *BMC Psychiatry*. 2013 Jun 17;13:168.
14. Lincoln TM, Jung E, Wiesjahn M, Wendt H, Bock T, Schlier B. The impact of negative treatment experiences on persistent refusal of antipsychotics. *Compr Psychiatry*. 2016 Oct;70:165-73.
15. Eticha T, Teklu A, Ali D, Solomon G, Alemayehu A. Factors associated with medication adherence among patients with schizophrenia in Mekelle, Northern Ethiopia. *PLoS One*. 2015 Mar 27;10(3):e0120560.
16. Uhlmann C, Kaehler J, Harris MS, Unser J, Arolt V, Lencer R. Negative impact of self-stigmatization on attitude toward medication adherence in patients with psychosis. *J Psychiatr Pract*. 2014 Sep;20(5):405-10.
17. Chang YT, Tao SG, Lu CL. Qualitative inquiry into motivators for maintaining medication adherence among Taiwanese with schizophrenia. *Int J Ment Health Nurs*. 2013 Jun;22(3):272-8.
18. Bressington D, Mui J, Gray R. Factors associated with antipsychotic medication adherence in community-based patients with schizophrenia in Hong Kong: a cross sectional study. *Int J Ment Health Nurs*. 2013 Feb;22(1):35-46.

19. Landolt K, Rössler W, Ajdacic-Gross V, Derks EM, Libiger J, Kahn RS, et al; EUFEST Study Group. Predictors of discontinuation of antipsychotic medication and subsequent outcomes in the European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). *Schizophr Res*. 2016 Apr;172(1-3):145-51.
20. Moritz S, Favrod J, Andreou C, Morrison AP, Bohn F, Veckenstedt R, et al. Beyond the usual suspects: positive attitudes towards positive symptoms is associated with medication noncompliance in psychosis. *Schizophr Bull*. 2013 Jul;39(4):917-22.
21. Stentzel U, van den Berg N, Schulze LN, Schwaneberg T, Radicke F, Langosch JM, et al. Predictors of medication adherence among patients with severe psychiatric disorders: findings from the baseline assessment of a randomized controlled trial (Tecla). *BMC Psychiatry*. 2018 May 29;18(1):155.
22. Aldridge MA. Addressing non-adherence to antipsychotic medication: a harm-reduction approach. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2012 Feb;19(1):85-96.
23. Stentzel U, van den Berg N, Schulze LN, Schwaneberg T, Radicke F, Langosch JM, et al. Predictors of medication adherence among patients with severe psychiatric disorders: findings from the baseline assessment of a randomized controlled trial (Tecla). *BMC Psychiatry*. 2018 May 29;18(1):155.
24. Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, Teale EA, Young J, Taylor J, et al. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 11;3:CD005563.
25. Sendt KV, Tracy DK, Bhattacharyya S. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Res*. 2015;225(1-2):14-30.
26. Bighelli I, Ostuzzi G, Girlanda F, Cipriani A, Becker T, Koesters M, et al. Implementation of treatment guidelines for specialist mental health care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec 15;12:CD009780.
27. Hickling LM, Kouvaras S, Nterian Z, Perez-Iglesias R. Non-adherence to antipsychotic medication in first-episode psychosis patients. *Psychiatry Res*. 2018 Jun;264:151-154.
28. Dibonaventura M, Gabriel S, Dupclay L, Gupta S, Kim E. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2012 Mar 20;12:20.
29. Andrade C. Antipsychotic Drugs in Schizophrenia: Relative Effects in Patients With and Without Treatment Resistance. *J Clin Psychiatry*. 2016 Dec;77(12):e1656-e1660.
30. O. Velentza, E. Grampsa, E. Vasiliadi. Psychoeducational Interventions in Bipolar Disorder. *American journal of Nursing Science* 2018;7(3-1):51-56
31. Markowitz M, Karve S, Panish J, Candrilli SD, Alphs L (2013) Antipsychotic adherence patterns and health care utilization and costs among patients discharged after a schizophrenia-related hospitalization. *BMC Psychiatry* 13:246 10.1186/1471-244X-13-246.

REVIEW

Factors affecting the pharmaceutical compliance of patients with mental disorders – A literature review

Olga Velentza

RN, MSc, Aiginiteio Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT

Objective purpose: The investigation and recording of those factors related to the poor or lack of drug compliance of patients with severe mental disorders.

Methodology: A literature search was conducted in the Pubmed and Scopus databases, from 2010 to 2020, with a critical evaluation and synthesis of all data. The keywords used either individually or in combination were antipsychotic treatment, drug compliance, mentally ill, chronic illness, comorbidity.

Results: Out of a total of three hundred and twenty studies, twelve were included. All in English and the last decade. Of the twelve studies, eight were quantitative, one study was qualitative, two cross-sectoral studies and one case study. The most commonly reported reasons for discontinuation of the medication were: side effects, concomitant use of alcohol and other substances, lack of information about the action of the drug and its exact dosage, lack of patient anesthesia, stigma, limited access and use of health services.

Conclusions: Studies examining the factors that affect the medical compliance of the mentally ill have shown that non-compliance with medication is associated with an increased risk of relapse, hospitalization and suicide. Also, poor drug compliance or discontinuation of treatment is responsible for 40% of re-admission and results in a significant increase in health expenditure.

Keywords: Drug compliance, antipsychotic treatment, mentally ill, chronic illness, comorbidity.

O. Velentza. Factors affecting the pharmaceutical compliance of patients with mental disorders – A literature review. Scientific Chronicles 2021; 26(2): 298-308

ΠΡΩΤΟΤΥΠΟ ΑΡΘΡΟ

Διερεύνηση της διαχείρισης συγκρούσεων του προσωπικού σε δημόσιο ελληνικό νοσοκομείο

Α. Μπακαλάκη¹, Ι. Αποστολάκης², Μ. Μαλλιάρου³, Π. Σαράφης⁴

¹ΠΜΣ Διοίκηση Μονάδων Υγείας, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα, ²ΠΜΣ Διοίκηση Μονάδων Υγείας, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα / Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο, Αθήνα, ³ΠΜΣ Διοίκηση Μονάδων Υγείας, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα / Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, ⁴Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα / Αναπληρωτής Καθηγητής, Γενικό Τμήμα Λαμίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λαμία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Σκοπός της έρευνας ήταν η διερεύνηση των παραγόντων πυροδότησης συγκρούσεων στο εργασιακό περιβάλλον καθώς και των προτιμώμενων στρατηγικών αντιμετώπισής τους από το προσωπικό. Παράλληλα, μελετήθηκε η επίδραση των δημογραφικών παραγόντων στους παράγοντες συγκρούσεων και στις στρατηγικές επίλυσης συγκρούσεων.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε ηλεκτρονική διανομή του ερωτηματολογίου σε γιατρούς, νοσηλευτές Π.Ε., νοσηλευτές Τ.Ε. και βοηθούς νοσηλευτών Δ.Ε. Η έρευνα διεξήχθη από τον Απρίλιο έως και το Μάιο του 2020. Συνολικά πήραν μέρος 102 εργαζόμενοι στο Γ.Ν. Δράμας.

Αποτελέσματα: Το 54,9% των συμμετεχόντων ήταν Νοσηλευτές Τ.Ε. Το 47,1% είχε επιμόρφωση σχετικά με τη διαχείριση συγκρούσεων. Η αποφυγή της σύγκρουσης προτιμάται από το προσωπικό σε ποσοστό 88,2%. Η πλειονότητα συγκρούεται με συναδέλφους (62,7%) και υφισταμένους τους (49,1%). Ο εργασιακός φόρτος (44,1%) και οι μη ικανοποιητικές αποδοχές (59,8%), αποτελούν πιθανά αίτια συγκρούσεων οργανωτικής φύσης. Υπάρχει σχετική σαφήνεια της κατανομής των αρμοδιοτήτων (42,2%), ενώ μετρίως καλή θεωρείται η κατανομή των πόρων (35,3%). Η προαγωγή και η επαγγελματική εξέλιξη αφορά πολλούς από τους εργαζομένους, ενώ μεταξύ των βαθμίδων εκπαίδευσης υπάρχουν επικοινωνιακά προβλήματα σε ποσοστό 39,2%. Οι άνδρες είχαν περισσότερες συγκρούσεις συγκριτικά με τις γυναίκες ($p\text{-value}=0,017$), ενώ δήλωσαν πως ενδιαφέρονται περισσότερο από τις γυναίκες για προαγωγή ($p\text{-value}=0,044$). Οι εργαζόμενοι με 0-2 έτη εργασίας δήλωσαν μεγαλύτερη ικανοποίηση από τις ανταμοιβές ($p\text{-value}=0,001$). Όσοι είχαν γνώσεις διαχείρισης συγκρούσεων, δήλωσαν περισσότερο ικανοποιημένοι από τις οικονομικές απολαβές ($p\text{-value}=0,048$), ενώ είχαν υψηλότερες προσδοκίες για προαγωγή ($p\text{-value}=0,037$).

Συμπεράσματα: Η πλειονότητα των συμμετεχόντων έχουν συγκρούσεις με συναδέλφους. Παρατηρήθηκε πως το προσωπικό με γνώσεις σχετικά με την αντιμετώπιση συγκρούσεων ήταν περισσότερο ικανοποιημένο από τις μηνιαίες αποδοχές. Οργανωτικές ασάφειες συντελούν στην πρόκληση εντάσεων. Οι αντικρουόμενες πλευρές πρέπει να ακούγονται και να διερευνώνται τα αίτια που προκάλεσαν τη σύγκρουση.

Λέξεις ευρετηρίου: Συγκρούσεις στις υπηρεσίες υγείας, στρατηγικές διαχείρισης συγκρούσεων, παράγοντες συγκρούσεων

Α. Μπακαλάκη, Ι. Αποστολάκης, Μ. Μαλλιάρου, Π. Σαράφης. Διερεύνηση της διαχείρισης συγκρούσεων του προσωπικού σε δημόσιο ελληνικό νοσοκομείο. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(2): 309-321

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι συγκρούσεις συναντώνται στις περισσότερες εκφάνσεις της καθημερινότητας. Η έννοια των συγκρούσεων αποτελεί αντικείμενο διερεύνησης διαφόρων επιστημών, οι θεωρίες και προσεγγίσεις των οποίων διαφέρουν ανάλογα με την οπτική του εκάστοτε επιστημονικού κλάδου. Παρ' όλα αυτά, τα ερωτήματα που διερευνώνται είναι παρόμοια [1]. Ο Μπουραντάς [2] ορίζει τις συγκρούσεις ως την κατάσταση στην οποία «η συμπεριφορά ενός ατόμου ή ομάδας που σκόπιμα επιδιώκει να εμποδίσει την επίτευξη των στόχων ενός άλλου ατόμου ή ομάδας». Οι συγκρούσεις είναι συχνότερες σε οργανισμούς εκτεταμένου μεγέθους, λόγω της διεπιστημονικής συνεργασίας και αναγκαστικής συνύπαρξης του προσωπικού [3]. Το φαινόμενο των συγκρούσεων, παρά τις αρνητικές επιπτώσεις που συνεπάγεται, δύναται να λειτουργήσει ως κίνητρο για τη βελτίωση του οργανισμού, καθώς είναι προτιμότερο οι συγκρούσεις να εκδηλώνονται παρά να μένουν στην αφάνεια. Οι Cosier & Dalton [4] αναφέρουν τις συγκρούσεις ως διαμάχες που προάγουν καινοτόμες λύσεις μέσω της πολύπλευρης θέασης των προβλημάτων.

Η σύνθετη φύση των υπηρεσιών υγείας και το στρεσογόνο περιβάλλον του νοσοκομειακού χώρου συντελούν στη δημιουργία εντάσεων. Ο εξειδικευμένος τρόπος παροχής των

υπηρεσιών υγείας προϋποθέτει τη στενή συνεργασία του προσωπικού, συμβάλλοντας παράλληλα στην αύξηση των εντάσεων μεταξύ του προσωπικού [5].

Ενδεικτικά, οι συγκρούσεις μπορούν να ταξινομηθούν στις παρακάτω κατηγορίες:

α) Κατακόρυφες και οριζόντιες: ανάλογα με τον εάν υπάρχουν ή όχι διαφοροποιήσεις στο επίπεδο εξουσίας των εμπλεκόμενων μερών [6]

β) Διαπροσωπικές και ομαδικές ανάλογα με τον εάν οι συγκρούσεις αφορούν σε άτομα ή ομάδες [2],

γ) Ενδοπροσωπικές και διαπροσωπικές, ανάλογα με το εάν οι συγκρούσεις βιώνονται εσωτερικά από το ίδιο το άτομο σε επίπεδο σκέψεων ή μεταξύ δύο ατόμων λόγω ασυμφωνίας αντιλήψεων [6],

δ) Ενδοομαδικές και μεταξύ των ομάδων, που αφορούν σε συγκρούσεις εντός της ομάδας ή μεταξύ διαφορετικών ομάδων [6]

Η διαμόρφωση των στρατηγικών αντιμετώπισης των συγκρούσεων, γίνεται με κριτήριο το βαθμό της διεκδικητικής συμπεριφοράς και του συνεργατικού πνεύματος που αναπτύσσουν τα εμπλεκόμενα μέρη. Ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο, είναι το μοντέλο «Thomas - Killman conflict mode» (1972) [7], το οποίο αποτελεί έγκυρο

εργαλείο διερεύνησης της συμπεριφοράς των εμπλεκόμενων μερών στο πλαίσιο μιας σύγκρουσης. Οι στρατηγικές αντιμετώπισης των συγκρούσεων είναι οι εξής [8-9]:

ι) Αποφυγή - avoidance: το πρόβλημα αποσιωπείται, το κόστος της προσπάθειας επίλυσης αντισταθμίζει τα όποια θετικά οφέλη, διαιωνίζεται το πρόβλημα [10],[6],

ιι) Υποχώρηση ή αποδοχή ή διευκόλυνση ή συνδιαλλαγή - accommodation: η μία πλευρά λειτουργεί υποχωρητικά για τη διατήρηση υγιών σχέσεων, ύπαρξη ιεραρχικών διαφορών των εμπλεκόμενων μερών [10],

ιιι) Συμβιβασμός- compromise: οι απώλειες των αντικρουόμενων πλευρών βρίσκονται σε ισορροπία, υπάρχει ισότητα στα επίπεδα εξουσίας [11],

ιiv) Ανταγωνισμός ή διεκδίκηση ή ανταγωνισμός ή επιβολή - competition: στρατηγική χρήσιμη για λήψη άμεσων αποφάσεων και για περιπτώσεις όπου υπάρχει πίεση χρόνου για τη λήψη αποφάσεων [10],

v) Συνεργασία ή διαπραγμάτευση για αμοιβαίο όφελος - collaboration: αποτελεί ιδανικό τρόπο επίλυσης για υπηρεσίες υγείας, αλλά απαιτεί απεριόριστο διαθέσιμο χρόνο από τα εμπλεκόμενα μέρη της σύγκρουσης [10].

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στην παρούσα έρευνα ο πληθυσμός ήταν το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό του Γενικού Νοσοκομείου Δράμας. Το σύνολο του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού, ανέρχεται σε

371 άτομα, εκ των οποίων πήραν μέρος 102 εργαζόμενοι. Η διανομή των ερωτηματολογίων πραγματοποιήθηκε μέσω ηλεκτρονικού ερωτηματολογίου Google Forms (εξαιτίας των περιοριστικών μέτρων λόγω της πανδημίας) κατά τη χρονική περίοδο από 15.04.2020 έως 30.05.2020. Για τη διανομή του ερωτηματολογίου υπήρξε έγκριση από τη διοίκηση του νοσοκομείου. Η συμμετοχή του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού ήταν εθελοντική και τηρήθηκε η ανωνυμία τους. Ελήφθησαν όλα τα απαραίτητα μέτρα για τη διασφάλιση της εμπιστευτικότητας των στοιχείων των συμμετεχόντων.

Χρησιμοποιήθηκε η ελληνική έκδοση ερωτηματολογίου, των Kisa & Tengilimonlu (2005) [3], που έχει μεταφραστεί από τους Κοντογιάννη, Γαλάνη, Σίσκου, Τσαβαλιά, Μάτζιου, Κούλη και συν.[10]. Ζητήθηκε και δόθηκε άδεια χρήσης του ερωτηματολογίου από τους δημιουργούς. Το ερωτηματολόγιο αποτελείτο από 5 ενότητες που περιελάμβαναν ερωτήσεις κλειστού τύπου. Πιο αναλυτικά, υπήρχαν ερωτήσεις σχετικά με τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων, την κουλτούρα όσον αφορά στην αντιμετώπιση των συγκρούσεων, τους οργανωτικούς και άλλους παράγοντες συγκρούσεων. Η βαθμολόγηση πραγματοποιήθηκε μέσω 5βάθμιας κλίμακας Likert. Στην τελευταία ενότητα υπήρχε η ενότητα με προτάσεις επίλυσης των συγκρούσεων, καθώς και μία ερώτηση ανοικτού τύπου σχετικά με τους τρόπους επίλυσης των συγκρούσεων.

Η επεξεργασία των δεδομένων έγινε με τη χρήση SPSS 25.0 (Statistical Package for Social

Sciences). Για τον έλεγχο υποθέσεων που αφορούν στη σχέση δημογραφικών χαρακτηριστικών και της επιλογής στρατηγικής επίλυσης συγκρούσεων, έγινε χρήση του chi-square test (χ^2), ενώ για τον έλεγχο μεταβλητών που ανήκαν στην κατηγορία 2Χ2 έγινε χρήση του ελέγχου του Fisher σε επίπεδο σημαντικότητας 0,05 [12].

Για τις μεταβλητές με έως 2 κατηγορίες (Φύλο, Διοικητική θέση, Ενημέρωση σχετικά με συγκρούσεις) πραγματοποιήθηκε έλεγχος διαφορών με τη χρήση του μη παραμετρικού τεστ Mann-Whitney (σε επίπεδο σημαντικότητας 0,05). Αντίστοιχα, για τη διερεύνηση των διαφορών δημογραφικών χαρακτηριστικών με μεταβλητές με >2 κατηγορίες (Έτη εργασίας, Επάγγελμα, Επίπεδο σπουδών) έγινε χρήση του μη παραμετρικού τεστ Kruskal-Wallis (σε επίπεδο σημαντικότητας 0,05) [13].

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην έρευνα συμμετείχαν 102 άτομα από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό. Στον Πίνακα 1 δίνονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων. Οι γυναίκες συμμετείχαν σε ποσοστό 88,2%, ενώ οι άνδρες σε ποσοστό 11,8%. Το 66,7 % των συμμετεχόντων είχαν εργασιακή εμπειρία άνω των 10 ετών. Το 54,9% ήταν Νοσηλευτές Τ.Ε., το 33,3% βοηθοί νοσηλευτών Δ.Ε, το 8,8% ήταν γιατροί και 2,9% Νοσηλευτές Π.Ε. Σχετικά με το επίπεδο σπουδών παρατηρείται πως το 86,3% ήταν κάτοχοι βασικού τίτλου σπουδών, διπλώματος ή πτυχίου ΑΕΙ/ΑΤΕΙ. Το 11,8% κατείχαν διοικητική θέση. Ενημερωμένοι

Μεταβλητή	Τιμή μεταβλητής	N (%)
Φύλο	Άνδρας	11,8
	Γυναίκα	88,2
Χρονική διάρκεια εργασίας (σε έτη)	0-2	11,8
	3-5	10,8
	6- 10	10,8
	Περισσότερα από 10	66,7
Επάγγελμα	Ιατρός	8,8
	Νοσηλεύτης Π.Ε.	2,9
	Νοσηλεύτης Τ.Ε.	54,9
	Βοηθός νοσηλεύτη Δ.Ε	33,3
Επίπεδο σπουδών	Δίπλωμα/Πτυχίο	86,3
	MSc	12,7
	PhD	1
	Συνολικά	100
Έχετε διοικητική θέση;	Ναι	11,8
	Όχι	88,2
Αν ναι προσδιορίστε	Διευθυντής	2
	Αν. Διευθυντής	1
	Προϊστάμενος	4,9
	Αν. Προϊστάμενος	3,9
Έχετε ενημερωθεί ποτέ για θέματα διαχείρισης	Ναι	47,1
	Όχι	52,9
Αν ναι, πότε;	Σχολή διετούς φοίτησης	8,8
	Α.Ε.Ι/Τ.Ε.Ι.	22,5
	Μεταπτυχιακό	8,8
	Άλλο	6,9

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία.

	Σχετικές συχνότητες (%) επί των συμμετεχόντων
Συναδέλφους	75,3%
Ιατρούς	47,1%
Νοσηλευτές Π.Ε.	23,5%
Νοσηλευτές Τ.Ε.	34,1%
Βοηθός νοσηλεύτη	31,8%
Διοικητικούς υπάλληλους	28,2%
Άλλη επαγγελματική ομάδα	24,7%
Προϊσταμένους	51,8%
Υφιστάμενους	58,8%
Διοίκηση Νοσοκομείου	23,5%

Πίνακας 2. Με ποιους έχετε συγκρούσεις συνήθως;

σχετικά με τη διαχείριση των συγκρούσεων δήλωσαν το 47,1% των συμμετεχόντων.

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται οι απαντήσεις του προσωπικού σχετικά με ποιους έχουν συχνότερες συγκρούσεις. Το 75,3% ανέφεραν μεταξύ των ατόμων που συγκρούονταν τους συναδέλφους τους, το 58,8% ανέφεραν συγκρούσεις με υφισταμένους τους, ενώ το 51,8% των συμμετεχόντων δήλωσαν πως είχαν συγκρούσεις με τους προϊσταμένους τους. Η κατηγορία «περισσότερα από 10» έτη εργασίας και οι βοηθοί νοσηλευτών παρουσίασαν, συγκριτικά με τις υπόλοιπες ομάδες τη μεγαλύτερη σχετική διαφορά, όσον αφορά στις συγκρούσεις με τους συναδέλφους. Το προσωπικό με περισσότερα από 10 έτη εργασίας είχε αυξημένες

συγκρούσεις με υφιστάμενο προσωπικό. Το 89,1% ανέφερε πως αποφεύγει τη σύγκρουση, το 69,3% επιλέγει να διαπραγματευτεί, ενώ το 48,5% επιλέγει τη διαμεσολάβηση τρίτου προσώπου. Η αποφυγή της σύγκρουσης επιλέγεται συχνότερα από το προσωπικό που δεν είχε προηγούμενη ενημέρωση σχετικά με τη διαχείριση των συγκρούσεων. Η διαπραγμάτευση αποτελεί τη 2η συχνότερη στρατηγική. Το προσωπικό που δεν είχε προηγούμενη επιμόρφωση όσον αφορά στη διαχείριση των συγκρούσεων, φαίνεται να επιλέγει τη διαπραγμάτευση με την αντίθετη πλευρά με σκοπό το αμοιβαίο όφελος.

Όσον αφορά στους παράγοντες συγκρούσεων, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 3, στην ερώτηση «Πιστεύετε ότι ο φόρτος εργασίας σας είναι μεγαλύτερος σε σύγκριση με το φόρτο εργασίας άλλων επαγγελματικών ομάδων;» το 45% απάντησε «Πάρα πολύ», όπως και στην ερώτηση σχετικά με το εάν οι αποδοχές λειτουργούν ως κινητήριοις δύναμη, το 30,4% απάντησε «Λίγο», ενώ το 29,4% απάντησε «Καθόλου». Στις ερωτήσεις «Πιστεύετε ότι θα ήσασταν περισσότερο χαρούμενος, ήρεμος και αποδοτικός αν εργαζόσασταν σε άλλο επάγγελμα από το σημερινό;» και «Η σημερινή σας εργασία μοιάζει καθόλου με την εντύπωση που έχετε για την ιδανική για εσάς εργασία;» οι συμμετέχοντες απάντησαν στο 32,4% «Πάρα πολύ» και 30,4% «Καθόλου», αντίστοιχα. Η αποδοχή εντολών από περισσότερους από έναν προϊσταμένους φαίνεται να προκαλεί μειωμένη εργασιακή απόδοση σύμφωνα με τις δηλώσεις των συμμετεχόντων, καθώς το 51% επηρεάζεται δυσμενώς. Αντίστοιχα, οι εντολές από πολλούς προϊσταμένους προκαλούν αρκετές

Παράγοντες συγκρούσεων	Καθόλου	Λίγο	Αρκετά	Πολύ	Πάρα πολύ
Πόσο ικανοποιημένοι είστε σε προσωπικό και επαγγελματικό επίπεδο από τους ρόλους και τα καθήκοντα που σας έχουν ανατεθεί;	13 (12,7%)	14 (13,7%)	36 (35,3%)	29 (28,4%)	10 (9,8%)
Πιστεύετε ότι ο φόρτος εργασίας σας είναι μεγαλύτερος σε σύγκριση με το φόρτο εργασίας άλλων επαγγελματιών ομάδων;	4 (3,9%)	13 (12,7%)	15 (14,7%)	25 (24,5%)	45 (44,1%)
Πιστεύετε ότι οι αποδοχές σας είναι αρκετές για να σας παρακινήσουν ικανοποιητικά δεδομένου του φόρτου εργασία σας;	30 (29,4%)	31 (30,4%)	24 (23,5%)	10 (9,8%)	7 (6,9%)
Πιστεύετε ότι θα ήσασταν περισσότερο χαρούμενος, ήρεμος και αποδοτικός αν εργαζόσασταν σε άλλο επάγγελμα από το σημερινό;	6 (5,9%)	12 (11,8%)	30 (29,4%)	21 (20,6%)	33 (32,4%)
Θεωρείτε την εξουσία που σας έχει δοθεί επαρκή για να διεκπεραιώσετε τα καθήκοντα σας;	12 (11,8%)	18 (17,6%)	37 (36,3%)	28 (27,5%)	6 (5,9%)
Όταν λαμβάνετε επαγγελματικές αποφάσεις πόσο αυτόνομοι και ανεξάρτητοι νιώθετε υπό την έννοια ότι δεν αισθάνεστε πιεσμένοι, κατευθυνόμενοι ή παρεμποδιζόμενοι;	7(6,9%)	27 (26,5%)	47 (46,1%)	16 (15,7%)	4(3,9%)
Πόσο οι διαφορές στο επίπεδο εκπαίδευσης οδηγούν σε προβλήματα επικοινωνίας μεταξύ των διαφόρων επαγγελματιών ομάδων;	5 (4,9%)	9 (8,8%)	40 (39,2%)	34 (33,3%)	14 (13,7%)
Πόσο η προαγωγή και η επαγγελματική εξέλιξη σχετίζονται με τις προσδοκίες σας;	19 (18,6%)	21 (20,6%)	38 (37,3%)	17 (16,7%)	7 (6,9%)

Πίνακας 3. Παράγοντες συγκρούσεων.

συγκρούσεις μεταξύ τους, όπως αυτό γίνεται αντιληπτό από το προσωπικό, στο 32,4%. Ένα σημαντικό ποσοστό έρχεται αντιμέτωπο με συγκρούσεις εξαιτίας της διεπαγγελματικής

συνεργασίας που χαρακτηρίζει τις υγειονομικές υπηρεσίες (38,2%).

Στην ερώτηση «Πόσο ικανοποιημένοι είστε σε προσωπικό και επαγγελματικό επίπεδο από τους ρόλους και τα καθήκοντα που σας έχουν

ανατεθεί;», το 35,3% απάντησε «αρκετά» και το 28,4% «πολύ». Το 36,3% θεωρεί την εξουσία που τους έχει δοθεί για την εκτέλεση των καθηκόντων «αρκετή», ενώ παράλληλα όταν λαμβάνουν αποφάσεις αισθάνονται ανεξαρτησία σε ποσοστό 46,1%. Επιπρόσθετα, αντιλαμβάνονται πως οι κανονισμοί ορίζουν με αρκετή σαφήνεια τις αρμοδιότητές τους. Η κατανομή πόρων θεωρείται αρκετά δίκαιη σε ποσοστό 35,3%.

Τα μηνύματα των ερωτηθέντων ήταν αντιληπτά σε αρκετά μεγάλο βαθμό από το προσωπικό με το οποίο συνεργάζονται στο 44,1%. Στο 39,2%, όμως, οι εκπαιδευτικές διαφορές θεωρήθηκαν «αρκετά» πιθανές για πυροδότηση εντάσεων σε ποσοστό 39,2%, ενώ ακολούθησε η επιλογή «πολύ» στο 33,3%.

Το 34,3% πιστεύει πως η διοίκηση έχει αρκετή επίγνωση της συνεισφοράς τους. Τέλος, η προοπτική προαγωγής και επαγγελματικής εξέλιξης, αφορά «αρκετά» στο 37,3%. Το προσωπικό στην τελευταία ενότητα του ερωτηματολογίου κλήθηκε να επιλέξει τον καλύτερο δυνατό τρόπο επίλυσης των συγκρούσεων, μέσω της επιλογής μίας εκ των προτάσεων επίλυσης. Η επιλογή «Οι αιτίες των συγκρούσεων πρέπει να εντοπιστούν και οι δύο πλευρές θα πρέπει να ακούγονται», υπερτερεί των υπολοίπων επιλογών με 14,7%. Ακολουθεί η επιλογή της εδραίωσης της επικοινωνίας και της σαφήνειας στην κατανομή των αρμοδιοτήτων.

Αποτελέσματα οργανωτικών παραγόντων πρόκλησης συγκρούσεων ως προς τους δημογραφικούς παράγοντες

Εξετάζοντας το φύλο και τις διαφοροποιήσεις που παρατηρούνται όσον αφορά στους

οργανωτικούς παράγοντες, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του φύλου και της ερώτησης «Έχετε συγκρούσεις με άλλους επαγγελματίες εξαιτίας της συνεργασίας που χαρακτηρίζει την παραγωγή υπηρεσιών υγείας στα νοσοκομεία;» ($p=0,017$). Αναλυτικότερα, φαίνεται πως οι άνδρες έχουν περισσότερες συγκρούσεις εξαιτίας της διεπιστημονικής συνεργασίας που χαρακτηρίζει τον εργασιακό χώρο του νοσοκομείου, σε σχέση με τις γυναίκες εργαζόμενες στο νοσοκομείο.

Υπήρξε διαφοροποίηση της ομάδας με 6-10 έτη εργασίας και της ερώτησης «Πιστεύετε ότι ο φόρτος εργασίας σας είναι μεγαλύτερος σε σύγκριση με το φόρτο εργασίας άλλων επαγγελματιών ομάδων;» ($p=0,021$). Όσοι είχαν 6-10 έτη εργασίας, θεωρούσαν περισσότερο από τις άλλες ομάδες πως ο εργασιακός τους φόρτος ήταν δυσανάλογος με τον εργασιακό φόρτο άλλων επαγγελματιών ομάδων, συγκρινόμενοι με το υπόλοιπο προσωπικό.

Οι βοηθοί νοσηλευτών Δ.Ε. πιστεύουν πως θα ήταν περισσότερο χαρούμενοι σε κάποιο άλλο επάγγελμα ($p=0,004$). Δηλαδή, υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά των απόψεων των βοηθών νοσηλευτών Δ.Ε. στην ερώτηση «Πιστεύετε ότι θα ήσασταν περισσότερο χαρούμενος, ήρεμος και αποδοτικός αν εργαζόσασταν σε άλλο επάγγελμα από το σημερινό;» σε σχέση με τις υπόλοιπες επαγγελματικές ομάδες. Οι βοηθοί νοσηλευτών θεωρούν περισσότερο από τις υπόλοιπες επαγγελματικές ομάδες, πως θα είχαν περισσότερη ηρεμία και εργασιακή αποδοτικότητα σε άλλο επάγγελμα.

Όσοι από τους συμμετέχοντες είχαν ενημερωθεί σχετικά με τη διαχείριση συγκρούσεων, φαίνεται να ήταν πιο ικανοποιημένοι από τις αποδοχές, οι οποίες λειτουργούσαν ως κίνητρο για τη συγκεκριμένη ομάδα, σε σχέση με όσους δεν είχαν προηγούμενη ενημέρωση ($p=0,048$).

Στην ερώτηση «Κατά πόσο η κατανομή των πόρων πραγματοποιείται δίκαια μεταξύ των τμημάτων;» υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά, καθώς όσοι είχαν επιμόρφωση σχετικά με τη διαχείριση συγκρούσεων ήταν περισσότερο ικανοποιημένοι από τον τρόπο με τον οποίο κατανέμονταν οι πόροι στο νοσοκομείο ($p=0,037$).

Αποτελέσματα παραγόντων πρόκλησης συγκρούσεων, που σχετίζονται με τις προσδοκίες των εργαζομένων, ως προς τους δημογραφικούς παράγοντες

Κατά την εξέταση της μεταβλητής «Θεωρείτε ότι λαμβάνεται τις επιβραβεύσεις/ ανταμοιβές ανάλογα με την απόδοση στην εργασία σας; (πρώρη προαγωγή, άδειες, εκτίμηση κ.λπ.) με το φύλο, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά $p=0,049$. Πιο συγκεκριμένα, οι άνδρες φαίνεται να θεωρούν περισσότερο από τις γυναίκες πως δεν λαμβάνουν αμοιβές ανάξιας της αποδοτικότητάς τους.

Στο ερώτημα «Πόσο η προαγωγή και η επαγγελματική εξέλιξη σχετίζονται με τις προσδοκίες σας;», οι άνδρες παρουσιάζονται πιο ανταγωνιστικοί ($p=0,044$) σε σχέση με τις γυναίκες, δηλώνοντας πως η προαγωγή και η επαγγελματική ανέλιξη τους αφορούν περισσότερο.

Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της εμπειρίας και της ερώτησης «Θεωρείτε ότι υπάρχουν δίκαιες ανταμοιβές μεταξύ των διαφόρων επαγγελματικών ομάδων;». Συγκεκριμένα, η ομάδα εργαζομένων με 0-2 έτη εργασίας είναι πιο ικανοποιημένη από τον τρόπο κατανομής των ανταμοιβών, καθώς θεωρεί πως υπάρχει δικαιοσύνη ανταμοιβών μεταξύ των διαφορετικών εργασιακών ομάδων ($p=0,001$), σε σχέση με το προσωπικό με περισσότερα έτη εργασίας.

Ο παράγοντας της ενημέρωσης σχετικά με τρόπους διαχείρισης των συγκρούσεων, διαφοροποιείται με την ερώτηση «Πόσο η προαγωγή και η επαγγελματική εξέλιξη σχετίζονται με τις προσδοκίες σας;». Αναλυτικότερα, όσοι είναι ενημερωμένοι για τους τρόπους αντιμετώπισης των συγκρούσεων, έχουν υψηλότερες προσδοκίες για επαγγελματική εξέλιξη ($p=0,037$).

Αποτελέσματα συσχετίσεων της συγκρουσιακής συμπεριφοράς ως προς τους δημογραφικούς παράγοντες

Για την εξέταση της πιθανής συσχέτισης δημογραφικών στοιχείων με τα είδη στρατηγικών έγινε ομαδοποίηση της μεταβλητής «έτη εργασίας» σε δύο κατηγορίες (0-10 και >10). Αντίστοιχα, έγινε και για την εξέταση της μεταβλητής «επάγγελμα», για τον έλεγχο της οποίας οι κατηγορίες των μεταβλητών ομαδοποιήθηκαν ανάλογα με το επίπεδο εκπαίδευσης, σε Δευτεροβάθμιας και Τριτοβάθμιας εκπαίδευσης.

Κατά την εξέταση των δημογραφικών χαρακτηριστικών με τις στρατηγικές διαχείρισης των συγκρούσεων, διαπιστώθηκε

πως υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση όσον αφορά στην ανεξάρτητη μεταβλητή «Ενημέρωση για συγκρούσεις» με τη στρατηγική της διαπραγμάτευσης $\chi^2(1)=8,806$, $p=0,005$ και της αποδοχής $\chi^2(1)=5,399$, $p=0,027$. Αναλυτικότερα, τα άτομα που είχαν ενημέρωση σχετικά με συγκρούσεις, ήταν πιο πιθανό να μην επιλέξουν τη στρατηγική της διαπραγμάτευσης ($p=0,005$). Παράλληλα, οι εργαζόμενοι που δεν είχαν ενημέρωση σχετικά με συγκρούσεις, ήταν πιθανότερο να επιλέξουν τη στρατηγική της αποδοχής ($p=0,027$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από την έρευνα διαπιστώθηκε πως το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό έχει συχνότερες συγκρούσεις με συναδέλφους, με τους οποίους βρίσκεται στο ίδιο τμήμα (σε ποσοστό 75,3%) [10,14]. Ακολουθούν οι συγκρούσεις με υφιστάμενο προσωπικό (σε ποσοστό 58,8%) και με προϊσταμένους (σε ποσοστό 51,8%). Το παραπάνω εύρημα έρχεται σε αντίθεση με αποτέλεσμα των Kisa & Tengilimonglu [3], οι οποίοι εξετάζοντας τις συγκρούσεις σε δημόσιο νοσοκομείο της Τουρκίας, διαπίστωσαν πως οι συγκρούσεις με τις δύο αυτές κατηγορίες (υφιστάμενους και προϊσταμένους) ήταν οι λιγότερες σε σχέση με άλλες επαγγελματικές ομάδες.

Το προσωπικό στην πλειονότητα του επιλέγει τη στρατηγική της αποφυγής της σύγκρουσης (σε ποσοστό 89%). Η αποφυγή αποτελεί την πιο συχνή επιλογή των εργαζομένων [10]. Ακολουθούν η διαπραγμάτευση (69,3%) και η διαμεσολάβηση τρίτου προσώπου ως κριτή (48,5%). Η Κοντογιάννη, Γαλάνης, Σίσκου,

Τσαβαλιάς, Μάτζιου, Κούλη και συν. [10], εξετάζοντας τους τρόπους αντιμετώπισης των συγκρούσεων, διαπίστωσαν πως οι συμμετέχοντες επέλεξαν τη στρατηγική της αποφυγής περισσότερο από κάθε άλλη στρατηγική. Τα δεδομένα επιβεβαιώθηκαν σε έρευνα των Moisoglou, Prezerakos, Galanis, Siskou, Maniadakis Kaitelidou [15], που έλαβε χώρα σε ελληνικό γενικό νοσοκομείο, όπου οι περισσότεροι εργαζόμενοι δήλωσαν πως αποφεύγουν την εμπλοκή σε συγκρούσεις, με δεύτερη σημαντικότερη επιλογή τη διαπραγμάτευση των εμπλεκόμενων μερών. Την αποφυγή της σύγκρουσης επέλεξαν συχνότερα οι προϊστάμενοι νοσηλευτών με εμπειρία 6-10 έτη, σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε τρία νοσοκομεία της Τουρκίας [16]. Η αποφυγή, ως τρόπος αντιμετώπισης των συγκρούσεων, θεωρείται αποτελεσματική μόνο για σύντομο χρονικό διάστημα [10]. Οι εργαζόμενοι, οι οποίοι δεν είχαν ενημερωθεί σχετικά με τη διαχείριση των συγκρούσεων, φαίνεται να αποφεύγουν τη σύγκρουση, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνάς μας.

Οι απαντήσεις στην ερώτηση που αφορούσε στην επιλογή τρίτου προσώπου ως κριτή (διαμεσολαβητή) για την επίλυση της σύγκρουσης, έδειξαν πως η πλειοψηφία του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού επιλέγει κάποιο συνάδελφο (65,8%) ή προϊστάμενο (64,4%), ενώ «οποιοδήποτε» άτομο ως κριτή-διαμεσολαβητή επέλεξε μόνο το 12,2%.

Η εκπαίδευση του προσωπικού σχετικά με τη διαχείριση συγκρούσεων, ανέρχεται σε ποσοστό αρκετά υψηλότερο συγκρινόμενο με αποτελέσματα αντίστοιχων ερευνών, [10,17] καθώς σχεδόν οι μισοί συμμετέχοντες

δήλωσαν επιμορφωμένοι σχετικά με τρόπους αντιμετώπισης συγκρούσεων.

Όσον αφορά στα οργανωτικά αίτια συγκρούσεων, το προσωπικό πιστεύει πως υπάρχει αρκετή σαφήνεια στον καθορισμό των αρμοδιοτήτων, γεγονός το οποίο αντιτίθεται σε παρόμοιες έρευνες, στις οποίες η αλληλοεπικάλυψη αρμοδιοτήτων αποτελεί σημαντικό παράγοντα συγκρούσεων [10,15]. Η διεπαγγελματική συνεργασία, όμως, προκαλεί αρκετές συγκρούσεις, ειδικά σε άντρες οι οποίοι παρουσιάζονται περισσότερο ανταγωνιστικοί σε σχέση με τις γυναίκες. Ο φόρτος εργασίας θεωρήθηκε μεγαλύτερος σε σχέση με άλλες επαγγελματικές ομάδες, συμβαδίζοντας με άλλες έρευνες [15]. Το παραπάνω συναντάται σε εργαζόμενους οι οποίοι είχαν εργασιακή εμπειρία 6 έως 10 έτη εργασίας.

Οι αποδοχές αποτελούν πιθανό αίτιο σύγκρουσης, καθώς δεν θεωρήθηκαν ικανές να παρακινήσουν το προσωπικό. Παρ' όλα αυτά οι εργαζόμενοι που είχαν επιμόρφωση σχετική με συγκρούσεις παρουσιάζονται περισσότερο ικανοποιημένοι από το μισθό [17]. Παράλληλα, δήλωσαν πως η παρούσα εργασιακή απασχόλησή τους δεν έχει στοιχεία που την καθιστούν ιδανική και θα είχαν περισσότερη ηρεμία σε διαφορετικό επάγγελμα, κάτι που συμβαδίζει με ανάλογες μελέτες [17]. Η αποδοχή εντολών από περισσότερους από έναν προϊστάμενους αποτελεί ακόμα μία πιθανή αιτία συγκρούσεων και μείωσης της παραγωγικότητας, αποτέλεσμα σύμφωνο με παρόμοια ερευνητικά δεδομένα [17,3,10]. Σε αντίθεση με την έρευνα των Moisoglou *et.al.* [15], στην οποία η κατανομή πόρων θεωρείται

άδικη, στην παρούσα η κατανομή πόρων θεωρείται αρκετά δίκαιη (35,3%).

Οι διαφορές στο επίπεδο εκπαίδευσης φαίνεται να επηρεάζουν την επικοινωνία του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού. Παράλληλα όμως, τα επίπεδα επικοινωνίας χαρακτηρίζονται μετρίως καλά, καθώς το προσωπικό δήλωσε πως τα μηνύματα είναι αρκετά αντιληπτά από τους συναδέλφους τους. Οι Kisa & Tengilimonglu [3], ανέδειξαν πως οι εκπαιδευτικές διαφορές εμποδίζουν σημαντικά την επικοινωνία των εργαζομένων και δυσκόλευαν το προσωπικό. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνάς μας, το προσωπικό με εμπειρία 0-2 έτη εργασίας, δείχνει αρκετά ικανοποιημένο από τις ανταμοιβές, ενώ οι άντρες ενδιαφέρθηκαν περισσότερο για ενδεχόμενη προαγωγή και επαγγελματική εξέλιξη.

Η πλειοψηφία του προσωπικού επέλεξε ως τρόπο επίλυσης των συγκρούσεων τη διερεύνηση των αιτιών μέσω της ακρόασης εμπλεκόμενων μερών. Η Λαχανά και συν. [17], σε αντίστοιχη έρευνα που πραγματοποίησαν σε δείγμα 100 νοσηλευτών, διαπίστωσαν πως η διερεύνηση των αιτιών της σύγκρουσης ήταν η δεύτερη σημαντικότερη επιλογή των συμμετεχόντων.

Περιορισμοί

Τα αποτελέσματα αναφέρονται στον πληθυσμό του συγκεκριμένου νοσοκομείου στη συγκεκριμένη χρονική περίοδο. Η έρευνα συνέπεσε χρονικά με μία πιεστική συγκυρία για ιατρονοσηλευτικό προσωπικό, εξαιτίας της επαγρύπνησης που υπήρχε λόγω της πανδημίας. Επιπρόσθετο περιοριστικό παράγοντα αποτελεί η ηλεκτρονική διανομή

του ερωτηματολογίου, χωρίς τη φυσική παρουσία της ερευνήτριας. Το γεγονός αυτό δημιουργεί ανασφάλεια σχετικά με την εμπιστευτικότητα των δεδομένων, παρά το ότι

υπήρχε «δήλωση εμπιστευτικότητας και συναίνεσης» στην αρχή του ερωτηματολογίου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. De Dreu C KW, Gelfand MJ (Eds.). The organizational frontiers series. The psychology of conflict and conflict management in organizations. Taylor & Francis Group/Lawrence Erlbaum Associates; 2008.
2. Μπουραντάς Δ. Μάνατζμεντ: Θεωρητικό υπόβαθρο, Σύγχρονες πρακτικές. Α' έκδοση. Αθήνα: Εκδόσεις Μπένου. 2002.
3. Tengilimoglu D, Kisa A. Conflict Management in Public University Hospitals in Turkey. Health Care Manag. 2005;24(1):55-60.
4. Cosier AR, Dalton RD. Positive effects of conflict: A field assessment. Int J Confl Manag. 1990;1(1):81-92.
5. Σαπουτζή-Κρέππα Δ. Ομάδα Υγείας: Διεπαγγελματική συνεργασία, συγκρούσεις και διαχείριση συγκρούσεων. Νοσηλευτική. 2001;40(1):75-81.
6. Madalina O. Conflict management, a new challenge. Procedia Econ Financ. 2016; 39:807-814.
7. Thomas KW & Kilmann RH. The Thomas-Kilmann conflict mode instrument. Tuxedo, N.Y.: Xicom, 1974.
8. Σταθοπούλου Χ. Επίλυση συγκρούσεων σε νοσοκομειακό περιβάλλον. Νοσηλευτική. 2006;45(1):50-58.
9. Μπόρου Α, Κορακίδη Δ, Σαρακατσιάνου Χ, Ματράκη Γ, Ματράκη Α, Χαρίση Ε, Κοτρώτσιου Σ, Παραλίκας Θ. Διερεύνηση των στρατηγικών επίλυσης συγκρούσεων μεταξύ νοσηλευτριών σε δημόσια νοσοκομεία. Διεπιστημ Φροντίδα Υγ. 2013; 5(3):120-129.
10. Κοντογιάννη Α, Γαλάνης Π, Σίσκου Ο, Τσαβαλιάς Κ, Κούλη Ε, Μάτζιου Β, Καϊτελίδου Δ. Διαχείριση Συγκρούσεων στο Ιατρονοσηλευτικό Προσωπικό Παιδιατρικών Τμημάτων. Νοσηλευτική. 2011;50(3):320-331.
11. Dove A. Conflict, process and resolution. Nurs Manage. 1998;29(4):30-32.
12. Αποστολάκης Ι, Καστανιά Α, Πιεράκου Χ. Στατιστική Επεξεργασία Δεδομένων στην Υγεία. Αθήνα: Εκδόσεις Παπαζήση. 2003.
13. Αποστολάκης Ι, Σταμούλη ΑΜ. Ασκήσεις υπολογιστικής στατιστικής στην υγεία Τεύχος Α. Αθήνα: Εκδόσεις Παπαζήση. 2007.

14. Παναγιωτοπούλου Α. Διερεύνηση και διαχείριση συγκρούσεων ανάμεσα στις διαφορετικές εκπαιδευτικές βαθμίδες του νοσηλευτικού προσωπικού του Γενικού Νοσοκομείου Αγρινίου Διπλωματική εργασία. Πάτρα: Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο. 2009.
15. Moisoglou I, Prezerakos P, Galanis P, Siskou O, Maniadakis N, & Kaitelidou D. Conflict Management in a Greek Public Hospital: Collaboration or Avoidance?. Int J Caring Sci. 2014;7(1):75–82.
16. Kantek F, Kavla I. Nurse Nurse Manager Conflict How Do Nurse Managers Manage It?. Health Care Manag. 2007;26(2):147–151.
17. Λαχανά Ε, Τσάρας Κ, Καλαϊτζίδου Κ, Γαλάνης Π, Καϊτελίδου Δ, & Σαράφης Π. Οργανωτικοί παράγοντες και επαγγελματικές προσδοκίες ως κύριες αιτίες συγκρούσεων των νοσηλευτών δημόσιου ελληνικού νοσοκομείου. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής. 2018;35(1):81–89

ORIGINAL ARTICLE

An investigation of conflict management among employees in a Greek public hospital

A. Mpakalaki¹, I. Apostolakis², M. Malliarou³, P. Sarafis⁴

¹School of Social Sciences, Hellenic Open University, Patras, ²School of Social Sciences, Hellenic Open University, Patras /Laboratory of Medical Physics, School of Medicine, National and Kapodistrian University, Athens, ³School of Social Sciences, Hellenic Open University, Patras/ Department of Nursing, University of Thessaly, ⁴ School of Social Sciences, Hellenic Open University, Patras / Associate Professor, General Department, University of Thessaly, Lamia, Greece

ABSTRACT

Objective: The purpose of the survey was to investigate the factors that trigger workplace conflicts and the strategies preferred by the study population. Meanwhile, the impact of demographic factors in terms of conflict factors and conflict resolution strategies were studied.

Methodology: A survey was conducted, in which Doctors, Nurses, Nurses' assistants were invited to fill in the electronic questionnaire form, from April to May 2020. A total of 102 employees participated in the General Hospital of Drama.

Results: 54.9% of the participants were Nurses of Technological education. 47.1% of the participants had conflict management training. The staff avoids conflicts at a rate of 88.2%. The majority clashes with colleagues (62.7%) and their subordinates (49.1%). Workload (44.1%) and low wages, which do not act as an incentive (59.8%), are possible organizational causes of conflict. At the same time, they consider that there is a questionable clarity of responsibilities (42.2%), while the distribution of resources (35.3%) is considered to be moderately good. Promotion and career development concerns some of the employees, while educational differences may cause communicational problems at a rate of 39.2%. Men were associated with increased conflict rate (p -value = 0.017), while they were also associated with greater interest in developing professionally more than women (p -value = 0.044). Employees with 0-2 years of work are more satisfied when they are praised for their work (p -value = 0.001). Those with conflict management skills were more satisfied with their financial earnings (p -value = 0.048), while they had higher interest in developing professionally (p -value = 0.037).

Conclusions: The majority of the participants have conflicts with colleagues. It was observed that staff with conflict management skills is more satisfied of the salary. Organizational problems contribute to conflicts. Contradictory aspects need to be heard and the causes of the conflict be explored.

Keywords: Conflict in healthcare organizations, Strategies conflict management, conflict factors

A. Mpakalaki, I. Apostolakis, M. Malliarou, P. Sarafis. An investigation of conflict management among employees in a Greek public hospital. Scientific Chronicles 2021; 26(2): 309-321

ΠΡΩΤΟΤΥΠΟ ΑΡΘΡΟ

Επίδραση της θεραπείας με ανάλογα GLP-1 στους δείκτες λιπώδους διήθησης του ήπατος και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: προοπτική μελέτη ενός έτους

Α. Παπαζαφειροπούλου, Γ. Αθανασάκης, Σ. Παπαντωνίου, Κ. Αναγνωστοπούλου, Ε. Καγκελάρη, Μ. Γεωργόπουλος, Ε. Παντζοπούλου, Γ. Χριστοφυλλίδης, Σ. Αντωνόπουλος

Α' Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπόβαθρο και σκοπός: Είναι γνωστή, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μεγάλων πολυκεντρικών κλινικών μελετών, η ευνοϊκή επίδραση των αναλόγων GLP-1 τόσο στον γλυκαιμικό έλεγχο όσο και σε παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και στη λιπώδη διήθηση του ήπατος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση των παραπάνω σε δεδομένα πραγματικού κόσμου από την παρακολούθηση ασθενών με ΣΔ2 διάρκειας ενός έτους.

Μέθοδος: Στη μελέτη συμμετείχαν 189 άτομα με ΣΔ2 (60% άνδρες, μέσης ηλικίας $64,2 \pm 10,9$ έτη και διάρκειας ΣΔ2 $15,8 \pm 8,2$ έτη) που παρακολουθούνται στο Διαβητολογικό Κέντρο του Νοσοκομείου μας. Σε όλους τους ασθενείς έγινε καταγραφή σωματικών και κλινικών παραμέτρων τόσο κατά την έναρξη της αγωγής με ανάλογο GLP-1 όσο και ένα έτος μετά. Η εκτίμηση της παρουσίας λιπώδους διήθησης του ήπατος έγινε με το δείκτη Fibrosis-4 score.

Αποτελέσματα: Η θεραπεία με ανάλογα GLP-1 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της HbA1c ($8,1 \pm 1,6$ έναντι $7,5 \pm 1,4\%$, $p=0,05$) του σωματικού βάρους ($97,6 \pm 22,7$ έναντι $96,5 \pm 22,3$ Kg, $p<0,001$), της ολικής χοληστερόλης ($176,1 \pm 44,4$ έναντι $161,2 \pm 38,1$ mg/dl, $p<0,001$) και της LDL-χοληστερόλης ($101,8 \pm 60,9$ έναντι $90,7 \pm 38,2$ mg/dl, $p=0,01$). Τέλος, παρατηρήθηκε βελτίωση της λιπώδους διήθησης του ήπατος ($1,9 \pm 0,7$ έναντι $1,3 \pm 0,3\%$, $p=0,09$).

Συμπέρασμα: Επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματα των μελετών η θεραπεία με ανάλογα GLP-1 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της HbA1c, του σωματικού βάρους, της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης και ήταν καλά ανεκτή από τους ασθενείς.

Λέξεις ευρετηρίου: Διαβήτης, Ανάλογα GLP-1, HbA1c, LDL-χοληστερόλη, Λιπώδης διήθηση ήπατος

Α. Παπαζαφειροπούλου, Γ. Αθανασάκης, Σ. Παπαντωνίου, Κ. Αναγνωστοπούλου, Ε. Καγκελάρη, Μ. Γεωργόπουλος, Ε. Παντζοπούλου, Γ. Χριστοφυλλίδης, Σ. Αντωνόπουλος. Επίδραση της θεραπείας με ανάλογα GLP-1 στους δείκτες λιπώδους διήθησης του ήπατος και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: προοπτική μελέτη ενός έτους. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(2): 322-329

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ τύπου 2) είναι ένα σύνηθες πρόβλημα υγείας παγκοσμίως και η επίπτωση του έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες [1]. Η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος (ΜΑΛΔΗ) είναι μια κοινή νόσος του μεταβολισμού συσχετιζόμενη με το ΣΔ τύπου 2, τον ινσουλινοανθεκτικό και με άλλες νόσους του μεταβολισμού [2,3]. Η ΜΑΛΔΗ παρατηρείται στο 70-90% των ασθενών με ΣΔ τύπου 2, κάνοντας την ένα κοινό πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως [4,5]. Παρόλο που η θεραπεία του ΣΔ τύπου 2 έχει αλλάξει σημαντικά τα τελευταία έτη, η καλύτερη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2 επιλεγμένου με ΜΑΛΔΗ παραμένει άγνωστη [6]. Επομένως, είναι σημαντικό να ανακαλυφθούν νέες μέθοδοι για τη θεραπεία της ΜΑΛΔΗ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.

Μια προηγούμενη μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με ΜΑΛΔΗ και οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 μοιράζονται μερικά κοινά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά [7], όπως ινσουλινοαντίσταση, ανώμαλη έκκριση ινσουλίνης, επιγενετικές μεταβολές, διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων και παράγοντες που συσχετίζονται με τον τρόπο ζωής [7]. Πειραματικά δεδομένα προτείνουν ότι ο αγωνιστής GLP-1 μπορεί να βελτιώνει τον ηπατικό μεταβολισμό και να μειώνει την πρόσληψη τροφής [8,9]. Μια μακροχρόνια μελέτη έδειξε ότι η λιραγλουτίδη ήταν ασφαλής και αποτελεσματική στη θεραπεία της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας σε σύγκριση με τη θεραπεία με φάρμακο placebo [10].

Σκοπός, συνεπώς, της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της επίδρασης της θεραπείας με ανάλογο GLP-1 τόσο στον γλυκαιμικό έλεγχο όσο και σε παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και στην λιπώδη διήθηση του ήπατος σε ασθενείς με ΣΔ2 με δεδομένα πραγματικού κόσμου από την παρακολούθηση ασθενών διάρκειας ενός έτους.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη συμμετείχαν 189 άτομα με ΣΔ2 (60% άνδρες, μέσης ηλικίας: $64,2 \pm 10,9$ έτη και διάρκειας ΣΔ2: $15,8 \pm 8,2$ έτη) που παρακολουθούνται στο Διαβητολογικό Κέντρο του Νοσοκομείου μας. Σε όλους τους ασθενείς έγινε καταγραφή σωματικών και κλινικών παραμέτρων τόσο κατά την έναρξη της αγωγής με ανάλογο GLP-1 όσο και ένα έτος μετά. Η εκτίμηση της παρουσίας λιπώδους διήθησης του ήπατος έγινε με το δείκτη Fibrosis-4 score.

Σε όλα τα άτομα της μελέτης ελήφθη έγκριση από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου μας. Όλες οι διαδικασίες έγιναν σύμφωνα με τις προβλεπόμενες προϋποθέσεις της διακήρυξης του Ελσίνκι. Όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν προφορική συγκατάθεση.

Στατιστική ανάλυση

Για τον έλεγχο της κανονικής κατανομής των ποσοτικών μεταβλητών εφαρμόστηκε ο έλεγχος των Kolmogorov-Smirnov και τα διαγράμματα κανονικότητας. Οι μεταβλητές με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέσες τιμές $\pm$ τυπική απόκλιση. Για τη

σύγκριση των διαφορών των ποσοτικών παραμέτρων μεταξύ των ομάδων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το student t-test, ενώ των ποιοτικών χαρακτηριστικών η δοκιμασία χ^2 . Ως στατιστικά σημαντική για όλες τις αναλύσεις, θα θεωρηθεί η τιμή $p < 0.05$. Η επεξεργασία και η στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα άτομα της μελέτης, εκτός του αναλόγου GLP-1, ελάμβαναν μετφορμίνη (87,8%), σουλφονυλουρία (24,9%), αναστολείς του υποδοχέα SGLT-2 (28,4%) και βασική ινσουλίνη (64%). Αρτηριακή υπέρταση είχε το 81,4%, δυσλιπιδαιμία το 80,9%, χρόνια νεφρική νόσο το 16,5%, στεφανιαία νόσο το 22,9%, καρδιακή ανεπάρκεια το 12,1%, ιστορικό Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου το 1,6% και περιφερική αγγειακή νόσο το 18,1%, αμφιβληστροειδοπάθεια (15,4%) και περιφερική νευροπάθεια (8%).

Η θεραπεία, διάρκειας ενός έτους, με ανάλογα GLP-1 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της HbA1c ($8,1 \pm 1,6$ έναντι $7,5 \pm 1,4\%$, $p=0,05$) του σωματικού βάρους ($97,6 \pm 22,7$ έναντι $96,5 \pm 22,3$ Kg, $p<0,001$), της ολικής χοληστερόλης ($176,1 \pm 44,4$ έναντι $161,2 \pm 38,1$ mg/dl, $p<0,001$) και της LDL-χοληστερόλης ($101,8 \pm 60,9$ έναντι $90,7 \pm 38,2$ mg/dl, $p=0,01$). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα επίπεδα της συστολικής και διαστολικής πίεσης, των τριγλυκεριδίων και της HDL-χοληστερόλης, των τρανσαμινασών, της

αιμοσφαιρίνης, του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και του ουρικού οξέος. Τέλος, παρατηρήθηκε βελτίωση της λιπώδους διήθησης του ήπατος ($1,9 \pm 0,7$ έναντι $1,3 \pm 0,3\%$, $p=0,09$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι η θεραπεία με ανάλογα GLP-1 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της HbA1c, του σωματικού βάρους, της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης και ήταν καλά ανεκτή από τους ασθενείς.

Είναι γνωστό ότι οι αγωνιστές του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1 (glucagon-peptide like-1 agonists, αγωνιστές GLP-1) ασκούν την δράση της στο πάγκρεας, στον εγκέφαλο και στον λιπώδη ιστό μέσω του ελέγχου πρόσληψης τροφής, της απορρόφησης ενέργειας και της γλυκοζο-εξαρτώμενης έκκρισης ινσουλίνης. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι οι αγωνιστές GLP-1 βελτιώνουν την ηπατική ευαισθησία της ινσουλίνης, την ηπατική στεάτωση καθώς και την ίνωση [12]. Σημειώνεται πως η exendin-4 μειώνει σημαντικά την de novo λιπογένεση τόσο in vitro όσο και in vivo. Σε μια άλλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 60 ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ τύπου 2, παχυσαρκία και ΜΑΛΔΗ με αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών, συγκρίθηκε ο συνδυασμός εξενατίδης + γλαργινική ινσουλίνη με τον συνδυασμό γλαργινικής ινσουλίνης + ινσουλίνη aspart. Στην ομάδα της εξενατίδης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των αμινοτρανσφερασών και της γ-GT και αύξηση του ρυθμού της υποστροφής

του λίπους εντός των ηπατοκυττάρων. Σε μια μετα-ανάλυση όπου έγινε σύγκριση της λιξισενατίδης με το εικονικό φάρμακο ή ενεργούς μεταβολίτες, παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού της ομαλοποίησης της ALT στην ομάδα της λιξισενατίδης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ή τους ενεργούς μεταβολίτες του [13].

Η λιραγλουτίδη μείωσε το ηπατικό λίπος-όπως αξιολογήθηκε από την απεικονιστική μέθοδο MRS - σε ανεπαρκώς ρυθμισμένους διαβητικούς με ΣΔ τύπου 2 συγκριτικά με την γλαργινική ινσουλίνη, η οποία δεν πέτυχε μείωση του σωματικού βάρους και του ηπατικού λίπους. Ωστόσο σε μια άλλη μελέτη όπου συγκρίθηκε η γλαργινική ινσουλίνη με την λιραγλουτίδη σε διάρκεια 12 εβδομάδων (35 συμμετέχοντες με ανεπαρκώς ελεγχόμενο ΣΔ τύπου 2, οι οποίοι είτε λάμβαναν μονοθεραπεία με ινσουλίνη ή και συνδυασμό αντιδιαβητικών αγωγών), η γλαργινική ινσουλίνη μείωσε το ηπατικό λίπος (όπως αυτό αξιολογήθηκε ακτινολογικά), συγκριτικά με την ομάδα της λιραγλουτίδης όπου δεν παρατηρήθηκε ανάλογη μείωση. Και στις 2 ομάδες επιτεύχθη παρόμοιος γλυκαιμικός έλεγχος. Σε συμφωνία με τα ανωτέρω αποτελέσματα, σε μια άλλη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 52 υπέρβαροι διαβητικοί με ΣΔ τύπου 2 που λάμβαναν είτε μετφορμίνη είτε σουλφονουλουρία, η προσθήκη λιραγλουτίδης ή σιταγλιπτίνης ή placebo, δεν οδήγησε σε μείωση του ηπατικού λίπους και των βιοδεικτών στο χρονικό διάστημα των 12 εβδομάδων που διήρκεσε η μελέτη [11].

Η επίδραση της λιραγλουτίδης μελετήθηκε σε 22 ασθενείς με επαρκώς ρυθμισμένο ΣΔ τύπου

2. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία με μονή τυφλή μέθοδο είτε στη χορήγηση λιραγλουτίδης 1.8mg είτε στη χορήγηση φαρμάκου placebo μια φορά την ημέρα για 16 εβδομάδες. Η απώλεια βάρους την 16η εβδομάδα ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων: παρατηρήθηκε μείωση 2.4kg (-2.5%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης και -2.1kg (-2.2%) στην ομάδα του φαρμάκου placebo. Η τιμή της HbA1c βελτιώθηκε κατά 6.4 mmol/mol (0.6%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης ($P = 0.005$). Το ηπατικό λίπος μειώθηκε και στις 2 ομάδες, κατά 31% στην ομάδα της λιραγλουτίδης και κατά 18% στην ομάδα του φαρμάκου placebo. Παρατηρήσαμε σημαντική μείωση στις μεταγευματικές τιμές τριγλυκεριδίων, χυλομικρών και VLDL στο πλάσμα και στο υπολειπόμενο μόριο χοληστερόλης μετά τη θεραπεία στην ομάδα της λιραγλουτίδης [14].

Σε μια μετα-ανάλυση 6 προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών που ανήκουν στο κλινικό πρόγραμμα LEAD- φάσης 3 διάρκειας 26 εβδομάδων-η θεραπεία με λιραγλουτίδη στην δοσολογία των 1,8 mg οδήγησε στην μείωση τόσο των αμινοτρανσφερασών όσο και της ηπατικής στεάτωσης [15]. Τα ανωτέρω θετικά αποτελέσματα αποδόθηκαν τόσο στην απώλεια βάρους όσο και στην γλυκαιμική ρύθμιση. Στην μελέτη LEAN-προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη όπου 52 ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε λιραγλουτίδη 1,8 mg είτε φάρμακο placebo για χρονικό διάστημα 48 εβδομάδων-η χορήγηση της λιραγλουτίδης συσχετίστηκε με υποστροφή της στεατοηπατίτιδας και της προόδου της ίνωσης. Σημειώνεται πως το

32,7% των συμμετεχόντων εμφάνιζε ΣΔ τύπου 2. Σε αυτή την ομάδα ασθενών παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, της γλυκόζης νηστείας και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης [16].

Πρόσφατα έλαβε έγκριση όσον αφορά την θεραπευτική του ΣΔ τύπου 2 η χορήγηση ενός νέου αγωνιστή υποδοχέων GLP-1, της ντουλαγλουτίδης, η οποία χορηγείται άπαξ εβδομαδιαίως, σε δοσολογία 0,75 και 1,5 mg. Μια πρόσφατη μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, όπου οι συμμετέχοντες εμφάνιζαν ιστολογικά επιβεβαιωμένη ΜΑΛΔΗ, έδειξε πως η ντουλαγλουτίδη μείωσε το σωματικό βάρος, την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και την ALT, παρόλο που ένα ποσοστό εκ των συμμετεχόντων διέκοψε την αγωγή λόγω γαστρεντερικών διαταραχών [17].

Συνολικά, 1499 συμμετέχοντες από τις κλινικές μελέτες AWARD-1, AWARD-5, AWARD-8 και AWARD-9 συμπεριλήφθηκαν σε μια ανάλυση όπου εκτιμήθηκαν σε έναν πληθυσμό με ΣΔ τύπου 2 και σε μια υποομάδα με ΜΑΛΔΗ/μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα οι επιδράσεις της ντουλαγλουτίδης έναντι φαρμάκου placebo στο ήπαρ και στις γλυκαιμικές/μεταβολικές μετρήσεις. Στον συνολικό πληθυσμό στους 6 μήνες, η ντουλαγλουτίδη μείωσε σημαντικά τις τιμές της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, της αμινοτρανσφεράσης του ασπαρτικού και γαμμα-γλουταμυλ-

τρανσπεπτιδάσης έναντι του φαρμάκου placebo. Στην υποομάδα με ΜΑΛΔΗ/μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα παρατηρήθηκαν περισσότερο σαφείς μειώσεις των τιμών της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης από τη βασική τιμή στους ασθενείς που έλαβαν ντουλαγλουτίδη σε σχέση με το φάρμακο placebo. Η χορήγηση ντουλαγλουτίδης μια φορά την εβδομάδα βελτίωσε τις τιμές της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, της αμινοτρανσφεράσης του ασπαρτικού και των επιπέδων της γαμμα-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάσης σε σύγκριση με το φάρμακο placebo σε ένα σταθερό μοτίβο μείωσης του ηπατικού λίπους. Τα αποτελέσματα μας προσθέτουν περισσότερη βαρύτητα στην αντίληψη ότι οι αγωνιστές του υποδοχέα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1 μπορεί να παρέχουν περισσότερο όφελος στη μείωση του ηπατικού λίπους, επιπρόσθετα από άλλες μεταβολικές δράσεις [18].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η θεραπεία με ανάλογα GLP-1 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της HbA1c, του σωματικού βάρους, της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης και ήταν καλά ανεκτή από τους ασθενείς, ευρήματα που επιβεβαιώνονται από τη διεθνή βιβλιογραφία. Τέλος, παρατηρήθηκε τάση για βελτίωση δεικτών λιπώδους διήθησης του ήπατος στους ασθενείς της μελέτης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. DeFronzo, R.A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R.R., Herman, W.H., Holst, J.J. et al. (2015) Type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Dis. Primers* 1, 15019,
2. Hart, K.M., Fabre, T., Sciurba, J.C., Rd, G.R., Borthwick, L.A., Vannella, K.M. et al. (2017) Type 2 immunity is protective in metabolic disease but exacerbates NAFLD collaboratively with TGF- β . *Sci. Transl. Med.* 9, 3694.
3. Katsiki, N., Athyros, V.G. and Mikhailidis, D.P. (2017) Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: effects of statins and antidiabetic drugs. *J. Diabetes Complications* 31, 521–522
4. Targher, G., Bertolini, L., Padovani, R., Rodella, S., Tessari, R., Zenari, L. et al. (2007) Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 30, 1212–1218,
5. Silaghi, C.A., Silaghi, H., Craţciun, A.E., Faţca, A., Colosi, H.A., Cosma, D.T. et al. (2015) Age, abdominal obesity, and glycated hemoglobin are associated with carotid atherosclerosis in type 2 diabetes patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Med. Ultrason.* 17, 300–307,
6. Mazzotti, A., Caletti, M.T., Marchignoli, F., Forlani, G. and Marchesini, G. (2017) Which treatment for type 2 diabetes associated with non-alcoholic fatty liver disease? *Diges. Liver Dis.* 49, 235–240,
7. Saponaro, C., Gaggini, M. and Gastaldelli, A. (2015) Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: common pathophysiologic mechanisms. *Curr.Diabetes Rep.* 15, 607,
8. Suzuki, D., Toyoda, M., Kimura, M., Miyauchi, M., Yamamoto, N., Sato, H. et al. (2013) Effects of liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on body weight, body fat area and body fat-related markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Intern. Med.* 52, 1029–1034,
9. Zhang, F., Tong, Y., Su, N., Li, Y., Tang, L., Huang, L. et al. (2014) Weight loss effect of glucagon-like peptide-1 mimetics on obese/overweight adults without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Diabetes* 7, 329–339,
10. Armstrong, M.J., Gaunt, P., Aithal, G.P., Barton, D., Hull, D., Parker, R. et al. (2016) Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 387, 679–690
11. Smits MM, Tonneijck L, Muskiet MH, Kramer MH, Pouwels PJ, Pieters-van den Bos IC, et al. Twelve week liraglutide or sitagliptin does not affect hepatic fat in type 2 diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia* 2016;59(12):2588-93.
12. Trevaskis JL, Griffin PS, Wittmer C, Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Dolman CS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonism improves metabolic, biochemical, and histopathological indices of nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302:G762–72.
13. Gluud LL, Knop FK, Vilsboll T. Effects of lixisenatide on elevated liver transaminases: systematic review with individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials on patients with type 2 diabetes. *BMJ Open* 2014;4:e005325.
14. Niina Matikainen, Sanni Söderlund, Elias Björnson, Kirsi Pietiläinen, Antti Hakkarainen, Nina Lundbom, Marja-Riitta Taskinen, Jan Borén. Liraglutide treatment improves postprandial lipid metabolism and cardiometabolic risk factors in humans with adequately controlled type 2 diabetes: A single-centre randomized controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Jan;21(1):84-94. doi: 10.1111/dom.13487. Epub 2018 Sep 4.

15. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, Clausen WH, Elbrond B, Gough SC, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data metaanalysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:234–42.
16. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679–90.
17. Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Mori K, Taketani H, Ishiba H, et al. Effect of dulaglutide for 12week in biopsy-proven NAFLD patients with type 2 diabetes in Japan. *Hepatol Res* 2017;47(11):1206-11.
18. K Cusi, N Sattar, L-E García-Pérez, I Pavo, M Yu, K E Robertson, C A Karanikas, A Haupt. Dulaglutide decreases plasma aminotransferases in people with Type 2 diabetes in a pattern consistent with liver fat reduction: a post hoc analysis of the AWARD programme. *Diabet Med*. 2018 Oct;35(10):1434-1439. doi: 10.1111/dme.13697. Epub 2018 Jun 22.

ORIGINAL ARTICLE

The effect of therapy with GLP-1 analogues at indicators of fatty liver disease and cardiovascular risk factors in patients with diabetes mellitus type 2: a prospective study of one year

A. Papazafiropoulou, G. Athanasakis, S. Papantoniou, K. Anagnostopoulou, E. Kagkelari, M. Georgopoulos, E. Pantzopoulou, G. Christofyllidis, S. Antonopoulos

First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Greece

ABSTRACT

Background and aims: It is known, according to the results of large multicenter clinical studies, that GLP-1 analogues ask their favorable effect at the control of blood glucose, the cardiovascular risk factors and the fatty liver disease in patients with diabetes mellitus type 2 (DM2). Aim of this study was to estimate all the above in a real-world routine during follow-up of patients with DM2 with duration of 1 year.

Method: In the study, there participated 189 persons with DM 2 (60% males with mean age $64,2 \pm 10,9$ years and duration of DM2 $15,8 \pm 8,2$ years) who are under follow-up at the Diabetic Control Center of our Hospital. Physical and clinical parameters were recorded for all patients at the beginning of therapy with GLP-1 and 1 year after. For the estimation of the presence of fatty liver disease the indicator Fibrosis-4 score was used.

Results: Therapy with GLP-1 analogues lead to a significant reduction of the HbA1c value ($8,1 \pm 1,6$ versus $7,5 \pm 1,4\%$, $p=0,05$), the body weight ($97,6 \pm 22,7$ versus $96,5 \pm 22,3$ Kg, $p<0,001$), the total blood cholesterol ($176,1 \pm 44,4$ versus $161,2 \pm 38,1$ mg/dl, $p<0,001$) and the LDL-cholesterol ($101,8 \pm 60,9$ versus $90,7 \pm 38,2$ mg/dl, $p=0,01$). Finally, there was observed an improvement in fatty liver disease ($1,9 \pm 0,7$ versus $1,3 \pm 0,3\%$, $p=0,09$).

Conclusion: Confirming the results of the previous studies, therapy with GLP-1 analogues lead to a significant reduction of HbA1c, the total body weight, total blood cholesterol levels and LDL-cholesterol and it was well-tolerated by the patients.

Keywords: GLP-1 analogues, HbA1c, LDL-cholesterol, Fatty Liver Disease

A. Papazafiropoulou, G. Athanasakis, S. Papantoniou, K. Anagnostopoulou, E. Kagkelari, M. Georgopoulos, E. Pantzopoulou, G. Christofyllidis, S. Antonopoulos. The effect of therapy with GLP-1 analogues at indicators of fatty liver disease and cardiovascular risk factors in patients with diabetes mellitus type 2: a prospective study of one year. Scientific Chronicles 2021; 26(2): 322-329

CASE REPORT

Laser acupuncture and electroacupuncture induced height increase: a case report

Georgios Papadopoulos¹, Evangelia Samara², Petros Tzimas¹

¹Department of Anaesthesiology and Postoperative Intensive Care, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Ioannina, Greece, ²Department of Anaesthesiology, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece

ABSTRACT

Low height in teenagers is considered to have negative social impact. We present the case of a teenager who underwent laser acupuncture and electroacupuncture to increase his height. A 15-year-old teenager, whose height was 165 cm for two years underwent Low Level Laser Therapy (LLLT) and electroacupuncture. A total of 16 sessions were applied as frequent as once to twice a week. The hand x-ray was compatible with the age of 17. Pre-treatment binding protein IGFBP-3 level was significantly low (0.7 ng/mL), to be increased one month later (5.3 ng/mL) and remain within normal range (4.5 ng/mL) four months later. Three months post treatment, the teenager gained 2 cm of height and a month later 2 cm more. Body weight and nose length did not alter. A patient undergoing laser acupuncture and electroacupuncture treatment gained 4 cm in four months. To verify the effectiveness of such treatment, further studies need to be carried out.

Keywords: growth hormone, laser acupuncture, Low Level Laser Therapy, case report, short stature

G. Papadopoulos, E. Samara, P. Tzimas. Laser acupuncture and electroacupuncture induced height increase: a case report. *Scientific Chronicles* 2021; 26(2): 330-335

INTRODUCTION

Low height in teenagers is considered to have negative social impact and cause concern both to them and their parents [1,2].

Growth hormone (GH) therapy for height gain in children has been considered safe. However, individual responses to growth hormone therapy are highly variable and the mean final height in treated individuals remains relatively small compared to average

height. In addition, significant side effects have been reported, such as benign intracranial hypertension, femoral head slip, scoliosis, acromegaly features, pancreatitis and more. [3]

There is an increasing demand for alternative therapies that are safe and effective in stimulating the growth plate and finally increasing the height of children.

We present the case of a teenager who underwent laser acupuncture and electroacupuncture to increase his height.

CASE PRESENTATION

A 15-year-old teenager visited the outpatient clinic seeking a method to increase his height. According to his history, his height was 165 cm, non-increasing for the last two (2) years and he had experienced a lot of stress and significant difficulties in sleeping, while his parents had been even more anxious. Father's and mother's height was 160cm and 163cm respectively.

He also stated that he had visited an endocrinologist, who, after laboratory testing and a hand x-ray performed, suggested treatment with growth hormone, about which the family had several reservations.

After informed consent, the teenager underwent Low Level Laser Therapy (LLLT) with red light. The device used was Physiolaser Olympic®, REIMERS & JANSSEN GmbH Medical Laser, (635-680 nm / 40 mW). Laser stimulation was performed on acupuncture points ST36 (Zu San Li) and SP6 (San Yin Jiao), bilaterally, commonly used in the treatment of growth stimulation [4]. Acupuncture points were detected using a point detector and dosimetry was 5 J energy, 20 sec duration, and 471 Hz for the stomach meridian, 702Hz for the spleen meridian frequency. The 3 mm diameter laser beam was in contact and perpendicular to the skin.

Particular emphasis was also placed on the anxiety treatment by applying sequential electroacupuncture of 2 Hz frequency and 60 sec duration at the ac-upuncture points: H9, P6, H3, Yin Tang and GV20 as well as for the treatment of insomnia at points UB62, K5, LI4, H7, L9, P6, Yin Tang. A total of 16 laser and electroacupuncture sessions were applied as frequent as once to twice a week.

Adolescent's height was measured before treatment, one month and four months later.

Based on the Greulich and Pyle atlas [5], the x-ray was compatible with the chronological age of 17 with SD = 15.1 months.

Pre-treatment laboratory testing revealed a significant deficiency of the binding protein IGFBP-3 (0.7 ng/mL), with normal values of IGF-1 (333 ng/mL, normal range 202 - 907ng/mL). One month and six (6) sessions later, IGFBP-3 was significantly increased (5.3ng/mL) and IGF-1 was increased to 360 ng/mL, while four months later, both IGFBP-3 and IGF-1 levels remained within normal range (4.5 and 317 ng/mL, respectively). Table 1 demonstrates the variation of laboratory findings before treatment, one month and four months later.

Prolactin, thyroid, and gonadotropin hormones' levels, as well as cortisol and other laboratory tests were and remained within normal levels pre and post treatment.

Three months post treatment, the teenager's height rose from 165 to 167 cm and a month later to 169 cm. Unfortunately, due to the family's relocation, we could not follow him up for six months.

	I	II	III	normal range
hGH (ng/ml)	0.07	0.09	0.07	(0.01 - 0.97)
IGF - 1 (ng/ml)	337	360	317	(202 - 907)
IGFBP - 3 (ng/ml)	0.7	5.3	4.5	(2.9 - 7.3)
Ca²⁺ (mg/dl)	9.5	9.6	9.5	(8.2 - 10.6)
25-OH-D (ng/ml)	33.97	33.89	35	(30 -60)

Table 1. Laboratory findings before treatment (I), one month later (II) and four months later (III).

The body weight (62 kg) and the nose length remained unchanged.

Both the patient and the parents were satisfied with the treatment received, concerning the outcome and the fact that there were no adverse events.

DISCUSSION

In the presented case laser acupuncture induced a teenager's height increase by 4 cm in a 4-month period. Simultaneously, stress and insomnia alleviation was significant.

Body height increase is mainly due to the elongated bone growth, which reflects the synchronized processes of chondrogenesis (proliferation and differentiation of chondrocytes in the growth plates) and cartilage ossification (calcification in metaphysis). The growth plate is consisted by three layers: the sedative, the proliferative and the hypertrophic zones [6].

Our study also demonstrated a significant increase in IGFBP - 3 concentration, which was maintained within normal range for 4 months.

We consider a coincidental growth highly unlikely, based on the endocrinologist's consultation, who suggested growth hormone therapy. Moreover, there has been a change in IGFBP - 3 concentration while on acupuncture treatment. However, such case cannot be excluded.

IGFBP-3 (Insulin-like growth factor-binding - protein 3) is encoded in humans by the IGFBP3 gene and is one of six (IGFBP-1 to IGFBP-6) binding proteins to bind the growth factors IGF-1 and IGF- 2 with high affinity. It is the major circulatory protein of IGF in the bloodstream, mainly found in stable complexes containing the binding protein IGF-1 and IGF-2, and a third protein, the acid-labile subunit (ALS).

Within tissues, IGF-1 and IGF-2 are released by many cell types and activate the IGF-1

receptor. IGFBP-3 also interacts with cell surface proteins, affecting cellular signaling and also entering the cell nucleus where it binds to nuclear hormone receptors as well as other receptors. IGFBP-3 levels depend on growth hormone (GH) and are increased in acromegaly and in children with growth hormone deficiency. [7]

IGF-1 is an important factor in longitudinal bone growth by stimulating the platelet chondrocyte proliferation [8]

LLLT is a non-invasive form of phototherapy which shares the same principles as traditional acupuncture and proves an equal biological effect as needle acupuncture [9-11].

Recently, acupuncture as well as laser acupuncture (LA) have been proposed as an intervention to improve longitudinal bone growth in adolescent rats.

In a study by Yeom *et al* in adolescent male rats, laser acupuncture was found to promote longitudinal bone growth, with a significant increase in bone growth rate and platelet growth by increasing the number of chondrocytes in the hypertrophic zone. IGF-1 protein in growth plates was increased [12]. Also, longitudinal growth and final height regulation by systemic hormones, such as GH and IGF-1, is well known [13].

It seems that laser acupuncture can be a very promising intervention to improve the

developmental potential of children and adolescents. Although the mechanism of laser acupuncture is not fully understood, the following effects of LLLT are known: cell growth, cell regeneration, and cellular activity increase [14]. This may help explain the positive mechanism of laser acupuncture in longitudinal bone growth.

Several studies have demonstrated the effects of LLLT on epithelial growth, but the results are controversial. Certain findings suggest that LLLT can stimulate chondrogenesis in vitro [15] and improve the cartilage structure in vivo. [16-17]

According to the literature, the effects of electroacupuncture on the growth plate and bones also seem to be important. In Yi Feng's study electroacupuncture was proved to increase the concentration of IGF-I and IGF-BP1 in a model of ovarian resection induced osteoporosis in rats.[18]

Our study is limited by the fact that we could not follow up the patient for more than the four-month treatment, as the family moved to another city and did not keep contact.

In conclusion, this case report describes a patient undergoing laser acupuncture and electroacupuncture treatment for height gain, who experienced positive clinical outcome gaining 4 cm in four months. To verify the effectiveness of such treatment, further studies need to be carried out.

REFERENCES

1. McArthur RG. Growth retardation: an approach to management. *Can Fam Physician*. 1985; 31:1039–1043.
2. Theunissen NCM, Kamp GA, Koopman HM, et al. Quality of life and self-esteem in children treated for idiopathic short stature. *J Pedi-atr*. 2002;140(5):507–515.
3. Allen DB. Growth hormone therapy for short stature: is the benefit worth the burden? *Pediatrics*. 2006;118(1):343–348.
4. Zhang W, Kanehara M, Ishida T, et al. Preventive and therapeutic effects of acupuncture on bone mass in osteopenic ovariectomized rats. *Am J Chin Med*. 2004;32(3):427–443.
5. Greulich W, Pyle I. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. London: Stanford University Press; London1959
6. Hunziker EB. Mechanism of longitudinal bone growth and its regulation by growth plate chondrocytes. *Microsc Res Tech*. 1994;28(6):505–519.
7. Ranke MB. Insulin-like growth factor binding-protein-3 (IGFBP-3). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(5):701–711.
8. Wang Y, Nishida S, Sakata T, et al. Insulin-like growth factor-I is essential for embryonic bone development. *Endocrinology*. 2006;147(10):4753–4761.
9. Whittaker P. Laser acupuncture: past, present, and future. *Lasers Med Sci*. 2004;19(2):69–80.
10. Hsieh C, Hsieh C, Wu J, et al. Different brain network activations induced by modulation and nonmodulation laser acupuncture. *Evid Based Com-plement Alternat Med*. 2011; 2011:8 pages.951258
11. Litscher G. Cerebral and peripheral effects of laser needle-stimulation. *Neurol Res*. 2003;25(7):722–728.
12. Yeom M, Kim SH, Lee B, et al. Effects of laser acupuncture on longitudinal bone growth in adolescent rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013:424587. doi:10.1155/2013/424587
13. van der Eerden BCJ, Karperien M, Wit JM. Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocr Rev*. 2003;24(6):782–801.
14. Dawood MS, Salman SD. Low level diode laser accelerates wound heal-ing. *Lasers Med Sci*. 2012;28(3):941–945.
15. Kushibiki T, Tajiri T, Ninomiya Y, et al. Chondrogenic mRNA expression in prechondrogenic cells after blue laser irradiation. *J Photochem Photobiol B*. 2010;98(3):211–215.
16. Lin H, He C, Luo Q, et al. The effect of low-level laser to apoptosis of chondrocyte and caspases expression, including caspase-8 and caspase-3 in rabbit surgery-induced model of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32(3):759–766.
17. Cressoni MDC, Giusti HHKD, Pião AC, et al. Effect of GaAlAs laser irradi-ation on the epiphyseal cartilage of rats. *Photomed Laser Surg*. 2010;28(4):527–532.
18. Yi F, Huagang L, Ying Z, et al. Electroacupuncture Promotes Insulin-Like Growth Factors System in Ovariectomized Osteoporosis Rats. *Am J Chin Med*. 2008;36(5):889–897.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Αύξηση ύψους με Laser βελονισμό και ηλεκτροβελονισμό: αναφορά περιστατικού

Γεώργιος Παπαδόπουλος¹, Ευαγγελία Σαμαρά², Πέτρος Τζίμας¹

¹Πανεπιστημιακή Κλινική Αναισθησιολογίας και Μετεγχειρητικής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Ιατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, ²Αναισθησιολογικός Τομέας, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το χαμηλό ύψος στους εφήβους συχνά έχει αρνητικό κοινωνικό αντίκτυπο. Παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός εφήβου που υποβλήθηκε σε βελονισμό με laser και ηλεκτροβελονισμό για αύξηση ύψους. Ένας 15χρονος έφηβος, του οποίου το ύψος ήταν 165 εκατοστά, αμετάβλητο για δύο χρόνια, υποβλήθηκε σε Low Level Laser Therapy (LLLT) και ηλεκτροβελονισμό. Συνολικά εφαρμόστηκαν 16 συνεδρίες με συχνότητα μία έως δύο φορές την εβδομάδα. Η ακτινογραφία χειρός ήταν συμβατή με την ηλικία των 17 ετών. Τα επίπεδα της πρωτεΐνης IGFBP-3 πριν από τη θεραπεία ήταν σημαντικά χαμηλά (0,7 ng/mL), για να αυξηθούν ένα μήνα αργότερα (5,3ng/mL) και παραμένουν εντός φυσιολογικού εύρους (4,5 ng/mL) τέσσερις μήνες αργότερα. Τρεις μήνες μετά τη θεραπεία, ο έφηβος κέρδισε 2 εκατοστά ύψους και ένα μήνα αργότερα 2 εκατοστά επιπλέον. Το σωματικό βάρος και το μήκος της μύτης παρέμειναν αμετάβλητα. Στην περίπτωση μας, ένας ασθενής που υποβλήθηκε σε θεραπεία με βελονισμό και ηλεκτροβελονισμό κέρδισε 4 εκατοστά ύψους σε τέσσερις μήνες. Για να εξακριβωθεί η αποτελεσματικότητα μιας τέτοιας θεραπείας, θα πρέπει να διεξαχθούν περαιτέρω μελέτες.

Λέξεις ευρετηρίου: αυξητική ορμόνη, laser βελονισμός, Low Level Laser Therapy, ηλεκτροβελονισμός, χαμηλό ανάστημα

Γ. Παπαδόπουλος, Ε. Σαμαρά, Π. Τζίμας. Αύξηση ύψους με Laser βελονισμό και ηλεκτροβελονισμό: αναφορά περιστατικού. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(2): 330-335

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Εγκυμοσύνη και σύνδρομο Wolff-Parkinson-White: περιγραφή περίπτωσης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Ιωάννης Κ. Θανασάς, Νικολέτα Κουταλιά, Ευάγγελος Μυργιώτης

Μαιευτική & Γυναικολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η περιγραφή της περίπτωσης αφορά σε έγκυο πρωτότοκο, με ιστορικό ασυμπτωματικού συνδρόμου Wolff – Parkinson – White (WPW) διαγνωσμένο από την παιδική ηλικία, η οποία κατά την εγκυμοσύνη ανέφερε τρία επεισόδια υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας. Τα πρώτα δύο επεισόδια ανατάχθηκαν αυτόματα και το τρίτο επεισόδιο υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας ανατάχθηκε μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση αδενοσίνης. Διανύοντας την 38η εβδομάδα της εγκυμοσύνης προσήλθε στο νοσοκομείο με αυτόματη ρήξη των εμβρυικών υμένων και έναρξη τοκετού. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα έδειξε φλεβοκομβικό ρυθμό με 80 παλμούς/λεπτό, βράχυνση του διαστήματος PR και διεύρυνση του συμπλέγματος QRS. Υπήρχαν θετικά κύματα δέλτα. Ο υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Η εκτέλεση καισαρικής τομής κρίθηκε αναγκαία, λόγω της ισχιακής προβολής του εμβρύου. Η λεχώδα εξήλθε από την κλινική μας την πέμπτη μετεγχειρητική ημέρα έχουσα καλώς, με οδηγία από την ομάδα των καρδιολόγων για την μετέπειτα αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με το σύνδρομο WPW ταχυαρρυθμίας.

Λέξεις ευρετηρίου: Σύνδρομο Wolff – Parkinson – White, εγκυμοσύνη, διάγνωση, αντιμετώπιση, πρόγνωση

I.K. Θανασάς, N. Κουταλιά, E. Μυργιώτης. Εγκυμοσύνη και σύνδρομο Wolff-Parkinson-White: περιγραφή περίπτωσης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(2): 336-344

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν σήμερα την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στις περισσότερες κοινωνίες του Δυτικού Κόσμου, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 31% των καταγεγραμμένων θανάτων ετησίως [1,2]. Οι συγγενείς καρδιακές παθήσεις εξακολουθούν να συγκαταλέγονται στις συνηθέστερες γενετικές διαταραχές. Εκτιμάται ότι επηρεάζουν περίπου 40000 γεννήσεις ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής [3] και

περιλαμβάνουν πολυάριθμες καταστάσεις: από την πιο διαδεδομένη υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και την οικογενή υπερχοληστεριναιμία έως τα συγκριτικά λιγότερο κοινά σύνδρομα κληρονομικής αρρυθμίας, όπως είναι το σύνδρομο του μακρού QT, η κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία και το σύνδρομο Wolff – Parkinson – White [4]. Η ραγδαία εξέλιξη κατά την τελευταία δεκαετία στις τεχνικές της προγεννητικής διάγνωσης των κληρονομικών καρδιακών παθήσεων είναι πολύ σημαντική

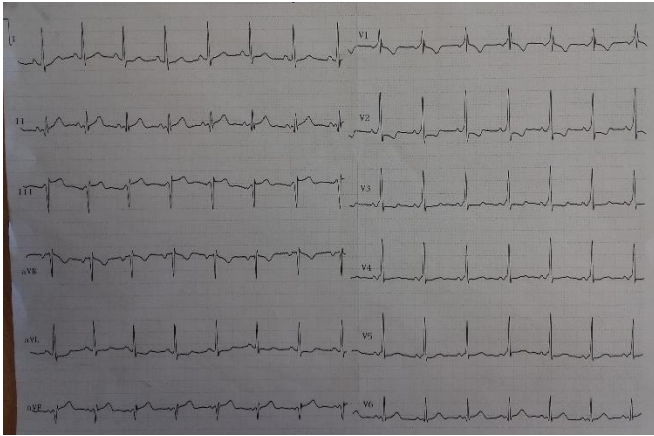
για τη λήψη των καταλληλότερων αποφάσεων σύγχρονης κλινικής διαχείρισης αυτών των εγκύων, συμπεριλαμβανομένων της προγεννητικής και μεταγεννητικής διαχείρισης και συστάσεις για τον τερματισμό της εγκυμοσύνης και την έγκαιρη παραπομπή σε νοσηλευτικά ιδρύματα που διαθέτουν παιδιατρικά καρδιαγγειακά χειρουργικά κέντρα [5].

Το σύνδρομο Wolff - Parkinson - White (WPW) ή σύνδρομο προδιέγερσης ή ανώμαλη κολποκοιλιακή διέγερση είναι ένα συγγενές σύνδρομο καρδιακής προδιέγερσης το οποίο χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική καρδιακή ηλεκτρική αγωγή, μέσω μιας βοηθητικής οδού που μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματικές και απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες [6]. Η πρώτη αναφορά στα χαρακτηριστικά του συνδρόμου έγινε στις αρχές της δεκαετίας του 1900 από τον Frank Wilson και τον Alfred Wedd. Αργότερα το 1930, οι Louis Wolff, Sir John Parkinson και Paul Dudley White δημοσίευσαν σειρά περιπτώσεων με παρουσία των χαρακτηριστικών ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλαγών που αποτέλεσαν ξεχωριστή κλινική οντότητα η οποία στη συνέχεια ονομάστηκε σύνδρομο Wolff - Parkinson - White [7,8]. Το σύνδρομο WPW είναι μια σχετικά κοινή αρρυθμία με γενικό επιπολασμό που εκτιμάται ότι αφορά μεταξύ 1 έως 3 περιπτώσεις ανά 1000 άτομα. Η κληρονομική μορφή του συνδρόμου με μετάλλαξη στο γονίδιο PRAKAG2 που οδηγεί σε αύξηση του επιπολασμού σε συγγενείς πρώτου βαθμού είναι σπάνια και συνήθως σχετίζεται με μυοκαρδιοπάθεια [9].

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Η περιγραφή της περίπτωσης αφορά σε έγκυο πρωτότοκο ηλικίας 30 ετών, με ιστορικό ασυμπτωματικού συνδρόμου Wolff - Parkinson - White διαγνωσμένο από την παιδική ηλικία, η οποία κατά την εγκυμοσύνη και μέχρι την 30η εβδομάδα που προσήλθε από το ιδιωτικό μαιευτικό ιατρείο στα εξωτερικά ιατρεία της κλινικής μας, ανέφερε τρία επεισόδια υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας με ρυθμό περίπου 200 παλμούς ανά λεπτό. Τα πρώτα δύο επεισόδια που συνέβησαν στο ίδιο εικοσιτετράωρο ανατάχθηκαν αυτόματα και ο καρδιακός ρυθμός μετατράπηκε αυτόματα σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Την επομένη ημέρα η έγκυος είχε νέο επεισόδιο υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας με ρυθμό περίπου 220 παλμούς ανά λεπτό η οποία ανατάχθηκε με ενδοφλέβια χορήγηση αδενοσίνης. Το οικογενειακό της ιστορικό ήταν ελεύθερο. Εκτός από τα συμπληρώματα της εγκυμοσύνης, δεν ελάμβανε άλλα φάρμακα.

Η έγκυος διανύοντας την 38^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης προσήλθε στο νοσοκομείο μας με αυτόματη ρήξη των εμβρυικών υμένων και έναρξη τοκετού. Από τον επείγοντα εργαστηριακό έλεγχο τα αποτελέσματα ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (Εικόνα 1) έδειξε φλεβοκομβικό ρυθμό με καρδιακό ρυθμό 80 παλμούς/λεπτό, διάστημα PR 0.12 δευτερόλεπτα και διάρκεια QRS 0.08 δευτερόλεπτα. Υπήρχαν θετικά κύματα δέλτα. Τα διαστήματα ST ήταν φυσιολογικά. Ο υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος ήταν ουσιαστικά χωρίς παθολογικά ευρήματα. Μετά από την εκτέλεση καισαρικής τομής, λόγω ισχιακής προβολής του εμβρύου,



Εικόνα 2. Ηλεκτροκαρδιογραφική απεικόνιση εγκού με σύνδρομο Wolff – Parkinson – White (δική μας περίπτωση).

γεννήθηκε ένα νεογνό άρρεν, ζων, ώριμο το οποίο δεν χρειάστηκε νεογνολογική υποστήριξη. Κατά την άμεση περίοδο μετά την καισαρική τομή η ασθενής μας δεν εμφάνισε επεισόδιο υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας. Η λεχωίδα εξήλθε από την κλινική μας η ίδια και το νεογνό την πέμπτη μετεγχειρητική ημέρα έχουσα καλώς, με οδηγία από την ομάδα των καρδιολόγων για την μετέπειτα αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με το σύνδρομο WPW ταχυαρρυθμίας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

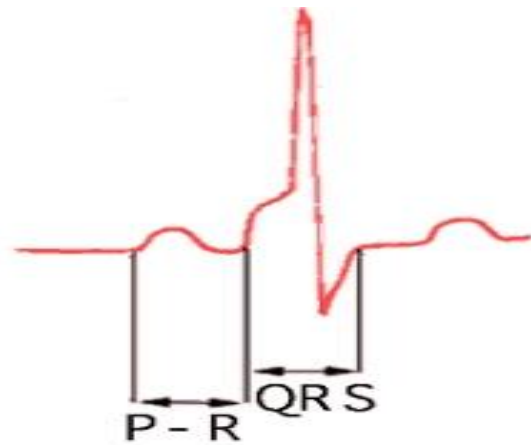
Το σύνδρομο WPW είναι μια ασυνήθιστη καρδιακή πάθηση η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία, εκτός της φυσιολογικής οδού του κολποκοιλιακού κόμβου και του συστήματος αγωγής του His – Purkinje, και μιας ανώμαλης – παρακαμπτήριας ζώνης κολπικού ιστού, το δερμάτιο του Kent, το οποίο συνδέει τους κόλπους και τις κοιλίες και μπορεί να παρακάμψει τον κολποκοιλιακό

κόμβο και να προκαλέσει αρρυθμίες [10]. Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας η πιο κοινή αρρυθμία είναι η παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία. Η υπερκοιλιακή ταχυκαρδία κατά την εγκυμοσύνη ορίζεται ως η αύξηση του καρδιακού ρυθμού με συχνότητα μεγαλύτερη από 120 παλμούς/λεπτό [11]. Η ακριβής επίπτωση του συνδρόμου WPW κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είναι γνωστή. Ωστόσο όμως, εκτιμάται ότι η ίδια η εγκυμοσύνη μπορεί να διευκολύνει την εμφάνιση ταχυαρρυθμίας σε ασθενείς με ιστορικό ασυμπτωματικής προδιέγερσης [12]. Η αυξημένη αδρενεργική ευαισθησία οφειλόμενη στην φυσιολογική αύξηση των οιστρογόνων ορμονών, ο αυξημένος όγκος πλάσματος που φυσιολογικά παρατηρείται κατά την ομαλά εξελισσόμενη εγκυμοσύνη και η υψηλή επίπτωση άγχους που χαρακτηρίζει συνήθως τις έγκυες μπορεί να είναι μερικοί από τους αιτιολογικούς παράγοντες που προδιαθέτουν στην αυξημένη τάση υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [13].

Η διάγνωση του συνδρόμου στις έγκυες στηρίζεται στο ιστορικό, τα κλινικά ευρήματα και τις χαρακτηριστικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις. Αν και σε πολλές περιπτώσεις τα άτομα με παραπληρωματικό δερμάτιο είναι ασυμπτωματικά, χωρίς να έχουν εκδηλώσει ποτέ κάποιο επεισόδιο ταχυκαρδίας, δεν σημαίνει ότι μπορεί να αποκλεισθεί μελλοντικός κίνδυνος σοβαρής μάλιστα αρρυθμίας, απειλητικής για τη ζωή της ασθενούς. Η υπερκοιλιακή ταχυκαρδία είναι η πιο κοινή αιτία καρδιακών αρρυθμιών στην εγκυμοσύνη. Η κλινική πορεία τους είναι

γενικά καλοήθης. Ωστόσο όμως, επειδή η κοιλιακή μαρμαρυγή μπορεί να μεταδοθεί γρήγορα στην κοιλία μέσω βοηθητικής οδού, μπορεί να εμφανιστούν απειλητικές για τη ζωή κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες που επηρεάζουν τόσο τη μητέρα, όσο και το έμβρυο, με αποτέλεσμα την συχνότερη εμφάνιση αναπνευστικής δυσχέρειας, καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου και έκλυσης πρόωρου τοκετού [14]. Επιπλέον, οι ασθενείς με σύνδρομο WPW μπορεί να παρουσιάσουν διάφορα άλλοτε άλλης έντασης συμπτώματα, παρόμοια με άλλων υπερκοιλιακών ταχυκαρδιών και με αλλαγές που φυσιολογικά συμβαίνουν κατά την ομαλά εξελισσόμενη εγκυμοσύνη, όπως είναι το αίσθημα παλμών, το αίσθημα δύσπνοιας, η μειωμένη αντοχή στην κόπωση, το θωρακικό άλγος, η ναυτία, η ζάλη, η υπόταση, έως και σοβαρή καρδιοπνευμονική δυσλειτουργία [15,16].

Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με το ηλεκτροκαρδιογράφημα. Η ύπαρξη εμφανούς παραπληρωματικού δεματίου συνοδεύεται από την παρουσία χαρακτηριστικών ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλαγών στον φλεβοκομβικό ρυθμό (Εικόνα 2), όπως είναι η βράχυνση του διαστήματος PR, η διεύρυνση του συμπλέγματος QRS και κυρίως η ύπαρξη του κύματος δ (δέλτα). Το κύμα δ το οποίο μπορεί να μην είναι εμφανές σε όλες τις επαγωγές είναι το αποτέλεσμα της πάχυνσης του αρχικού τμήματος του R ή του S ή του QS, λόγω της βραδείας εξαπλώσεως του ερεθίσματος στα πρώτα τμήματα του κοιλιακού μυοκαρδίου από την κάθοδο του ερεθίσματος μέσω του παραπληρωματικού δεματίου του Kent. Η διεύρυνση του



Εικόνα 2. Χαρακτηριστικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές του συνδρόμου Wolff – Parkinson – White.

συμπλέγματος QRS είναι ανάλογη με τη βράχυνση του διαστήματος PR, έτσι ώστε η διάρκεια του διαστήματος PJ (J είναι το όριο μεταξύ του τέλους του QRS και της έναρξης του ST) να παραμένει σταθερή και οπωσδήποτε κάτω των 0.26 δευτερολέπτων [17]. Εκτιμάται ότι σε κάποιες περιπτώσεις, εκτός από το τυπικό εύρημα του μικρού διαστήματος PR (< 0.12 sec) και του ευρέος συμπλέγματος QRS (> 0.10 sec), στο ηλεκτροκαρδιογράφημα μπορεί να απεικονισθούν αρνητικά κύματα Q και να προκύψει δύσκολο διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα με το έμφραγμα του μυοκαρδίου [18,19].

Η άμεση ανάταξη του επεισοδίου ταχυκαρδίας επενεισόδου με συμμετοχή του παραπληρωματικού δεματίου αρχικά πρέπει να επιχειρηθεί με τους λεγόμενους βαγοτονικούς χειρισμούς, όπως είναι το κράτημα της αναπνοής, το σφίξιμο, ο βήχας ή με μάλαξη του καρωτιδικού κόλπου. Η αντιμετώπιση της επαναλαμβανόμενης

υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας που σχετίζεται με το σύνδρομο WPW κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να είναι δύσκολη, κυρίως λόγω των σχετικών ανησυχιών αναφορικά με τις επιδράσεις της φαρμακοθεραπείας στο έμβρυο. Για τις περιπτώσεις εκείνες που τα φάρμακα κρίνονται απαραίτητα η αδενοσίνη αποτελεί την πρώτη θεραπευτική επιλογή. Η αδενοσίνη εκτιμάται ότι είναι αποτελεσματική στην ταχεία διακοπή των ταχυαρρυθμιών πριν και κατά τη διάρκεια του τοκετού σε έγκυες με σύνδρομο WPW. Επίσης, εκτιμάται ότι μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της εμβρυϊκής βραδυκαρδίας η οποία προκύπτει ως αποτέλεσμα της αρρυθμίας της μητέρας [20,21].

Σε περιπτώσεις κολπικής μαρμαρυγής ή κολπικού πτερυγισμού με κάθοδο των ερεθισμάτων από το δεμάτιο, ή ακόμη και σε περιπτώσεις μη ανεκτής ταχυκαρδίας μπορεί να απαιτηθεί άμεση ηλεκτρική ανάταξη. Η συνήθης κατάλυση με ρεύμα ραδιοσυχνότητας (RF ablation) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελεί μια ασφαλή εναλλακτική θεραπευτική παρέμβαση και πρέπει να επιλέγεται για τις περιπτώσεις εκείνες που οι ταχυαρρυθμίες θέτουν σε υπαρκτό κίνδυνο την αιμοδυναμική κατάσταση τόσο της εγκύου, όσο και του εμβρύου και του νεογνού [22,23]. Παράλληλα, εκτιμάται ότι η μέθοδος μπορεί να εξασφαλίσει τη μόνιμη και οριστική θεραπεία της ασθενούς, με υψηλό ποσοστό επιτυχίας αντιμετώπισης του συνδρόμου WPW χωρίς την απαίτηση οποιασδήποτε άλλης μελλοντικής θεραπευτικής παρέμβασης [24]. Ωστόσο όμως, σπάνιες επιπλοκές, όπως είναι ο τραυματισμός της στεφανιαίας

αρτηρίας κατά την αφαίρεση του καθετήρα, η στένωση των στεφανιαίων κόλπων και η πρόκληση περικαρδίτιδας είναι πιθανό να συμβούν και θα πρέπει να εκτιμώνται με ιδιαίτερη προσοχή, ιδιαίτερα κατά την εγκυμοσύνη [25,26].

Ο τρόπος τοκετού εξαρτάται από την ένταση και τη συχνότητα των συμπτωμάτων. Ο φυσιολογικός τοκετός σε έγκυες με σταθερή αιμοδυναμική κατάσταση δεν αποτελεί αντένδειξη. Επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας που θα εμφανισθούν κατά τον τοκετό ή στην άμεση περίοδο μετά τον τοκετό μπορούν να αντιμετωπισθούν με απόλυτη επιτυχία φαρμακευτικά. Στην περίπτωση που θα επιλεγεί η εκτέλεση προγραμματισμένης καισαρικής τομής ή θα αποτελέσει λύση έκτακτης ανάγκης επί μαιευτικών ενδείξεων (δική μας περίπτωση), η επισκληρίδια αναισθησία καλό είναι να προτιμάται, καθώς παρέχει το πρόσθετο πλεονέκτημα της αιμοδυναμικής σταθερότητας και της μετεγχειρητικής αναλγησίας [27]. Η νεοστιγγίνη που χρησιμοποιείται ως παράγοντας αναστροφής στη γενική αναισθησία μπορεί να προκαλέσει θανατηφόρες αρρυθμίες, προκαλώντας αλλαγές στην καρδιακή αγωγή. Για αυτές τις περιπτώσεις εκτιμάται ότι το sugammadex το οποίο χρησιμοποιείται με ασφάλεια σήμερα σε πολλούς τομείς στην καθημερινή κλινική πρακτική, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τις ανάγκες της καισαρικής τομής με γενική αναισθησία σε έγκυες που έχουν διαγνωστεί με σύνδρομο WPW [15].

Η πρόγνωση συνήθως είναι καλή. Η σχετιζόμενη με ανωμαλία Ebstein εγκυμοσύνη, συμπεριλαμβανομένου και του

σύνδρομου WPW μπορεί να επιπλακεί με ταχυαρρυθμίες ή καρδιακή ανεπάρκεια [28]. Ο Nahurij και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα της μελέτης τους, σκοπός της οποίας ήταν η αξιολόγηση της περιγεννητικής διαχείρισης και της καρδιακής έκβασης των εμβρύων με ταχυαρρυθμία ή βραδυαρρυθμία έδειξαν ότι το ποσοστό θνησιμότητας είναι χαμηλό σε ασθενείς με υπερκοιλιακή ταχυκαρδία και κολπικό πτερυγισμό, αλλά υψηλό σε ασθενείς με κολποκοιλιακό αποκλεισμό, με τη σχετική νοσηρότητα να περιλαμβάνει το σύνδρομο WPW και άλλες συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ηλεκτροκαρδιογραφική εξέταση πριν από την εφηβεία θα πρέπει να αποτελεί εξέταση ρουτίνας σε κάθε περίπτωση εμβρυϊκής υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας, καθώς το σύνδρομο WPW μπορεί να εμφανιστεί αργότερα κατά την ενήλικη ζωή [29].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σχετιζόμενη με το σύνδρομο WPW ταχυαρρυθμία κατά την εγκυμοσύνη αποτελεί μια σοβαρή παθολογική κατάσταση που πρέπει να αξιολογηθεί με ιδιαίτερη προσοχή. Η ηλεκτροκαρδιογραφική επιβεβαίωση της διάγνωσης και η στενή παρακολούθηση της εγκύου για την πρόληψη της μητρικής και περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας κρίνεται επιβεβλημένη. Οι ασυμπτωματικές έγκυες ή εκείνες που φέρουν ήπια συμπτώματα συνήθως δεν απαιτούν καμία θεραπεία. Η ενδοφλέβια χορήγηση αδενοσίνης φαίνεται να αποτελεί την καταλληλότερη και ασφαλέστερη θεραπευτική επιλογή για την άμεση διακοπή των ταχυαρρυθμιών σε έγκυες με σύνδρομο WPW. Η καρδιομετατροπή συνεχούς ρεύματος, όταν απαιτηθεί είναι αποδεκτή σε όλα τα στάδια της εγκυμοσύνης. Ο φυσιολογικός τοκετός σε έγκυες με σταθερή αιμοδυναμική κατάσταση δεν πρέπει να αποτελεί αντένδειξη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization. Cardiovascular Diseases (CVDs) WHO; Geneva, Switzerland: 2017.
2. Alawieh H, Chemaly TE, Alam S, Khraiche M. Towards Point - of - Care Heart Failure Diagnostic Platforms: BNP and NT - proBNP Biosensors. *Sensors* (Basel). 2019; 19(22). pii: E5003.
3. Brown MA, Rajamarthandan S, Francis B, O'Leary - Kelly MK, Sinha P. Update on stem cell technologies in congenital heart disease. *J Card Surg*. 2020; 35(1): 174 - 179.
4. Ingles J, Macciocca I, Morales A, Thomson K. Genetic Testing in Inherited Heart Diseases. *Heart Lung Circ*. 2020; 29(4): 505 - 511.
5. Aydin E, Aypar E, Oktem A, Ozyuncu O, Yurdakok M, Guvener M, Demircin M, Beksac MS. Congenital heart defects: the 10 - year experience at a single center. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020; 33(3): 368 - 372.
6. Chhabra L, Goyal A, Benham MD. Wolff Parkinson White Syndrome (WPW). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-2020 Feb 17.
7. Wolff L, Parkinson J, White PD. Bundle - branch block with short P - R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. 1930. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006; 11(4): 340 - 353.

8. Wilson FN. A case in which the vagus influenced the form of the ventricular complex of the electrocardiogram. 1915. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2002; 7(2): 153 – 173.
9. Coban – Akdemir ZH, Charng WL, Azamian M, Paine IS, Punetha J, et al. Wolff – Parkinson – White syndrome: De novo variants and evidence for mutational burden in genes associated with atrial fibrillation. *Am J Med Genet A.* 2020 Mar 31. doi: 10.1002/ajmg.a.61571. [Epub ahead of print].
10. Deviseti P, Pujari VS. Spinal Anaesthesia is Safe in a Patient with Wolff – Parkinson – White Syndrome Undergoing Evacuation of Molar Pregnancy. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(2): UD01 – 2.
11. Nelson – Piercy C. 2nd ed. London: Martin Dunitz; 2002. *Handbook of Obstetric Medicine*; pp. 22 – 23.
12. Robins K, Lyons G. Supraventricular tachycardia in pregnancy. *Br J Anaesth.* 2004; 92(1): 140 – 143.
13. Kounis NG, Zavras GM, Papadaki PJ, Soufras GD, Kitrou MP, Poulos EA. Pregnancy – induced increase of supraventricular arrhythmias in Wolff – Parkinson – White syndrome. *Clin Cardiol.* 1995; 18(3): 137 – 140.
14. Chauveau S, Le Vasseur O, Morel E, Dulac A, Chevalier P. Flecainide is a safe and effective treatment for pre – excited atrial fibrillation rapidly conducted to the ventricle in pregnant women: a case series. *Eur Heart J Case Rep.* 2019; 3(2). pii: ytz066.
15. Sengul T, Saracoglu A, Sener S, Bezen O. The use of sugammadex in a pregnant patient with Wolff – Parkinson – White syndrome. *J Clin Anesth.* 2016; 33: 1 – 4.
16. van der Steld LP, Campuzano O, Pérez – Serra A, Moura de Barros Zamorano M, Sousa Matos S, Brugada R. Wolff – Parkinson – White Syndrome with Ventricular Hypertrophy in a Brazilian Family. *Am J Case Rep.* 2017; 18: 766 – 776.
17. Butt MU, Patel R, Darrat YH, Morales GX, Elayi CS. When a Pseudo – Infarct Electrocardiogram (ECG) Pattern in a Posterior Accessory (Wolff – Parkinson – White) Pathway Masks a True Inferior Infarct. *Am J Case Rep.* 2018; 19: 685 – 688.
18. Bolognesi M. Intermittent delta waves mimics inferior myocardial infarction in young athlete. *Cardiovasc Disord Med.* 2016; 2(1): 1 – 2.
19. Ling KH, Ng KS. Masking of myocardial infarction ECG in a patient with Wolff – Parkinson – White syndrome. *Singapore Med J.* 2018; 59(10): 558 – 559.
20. Afridi I, Moise KJ Jr, Rokey R. Termination of supraventricular tachycardia with intravenous adenosine in a pregnant woman with Wolff – Parkinson – White syndrome. *Obstet Gynecol.* 1992; 80(3 Pt 2): 481 – 483.
21. Tak T, Berkseth L, Malzer R. A case of supraventricular tachycardia associated with Wolff – Parkinson – White syndrome and pregnancy. *WMJ.* 2012; 111(5): 228 – 232.
22. Domínguez A, Iturralde P, Hermosillo AG, Colin L, Kershenovich S, Garrido LM. Successful radiofrequency ablation of an accessory pathway during pregnancy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999; 22(1 Pt 1): 131 – 134.
23. Kanjwal Y, Kosinski D, Kanj M, Thomas W, Grubb B. Successful radiofrequency catheter ablation of left lateral accessory pathway using transseptal approach during pregnancy. *J Interv Card Electrophysiol.* 2005; 13(3): 239 – 242.
24. Zheng MF, Wang Z, Bao ZY. Myocardial injury and pericarditis after combined left atrial and coronary sinus ablation in Wolff – Parkinson – White syndrome: a case report. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20(1): 18.
25. Li HY, Chang SL, Chuang CH, Lin MC, Lin YJ, Lo LW, Hu YF, Chung FP, Chang YT, Chung CM, Chen SA, Lee PC. A Novel and Simple Algorithm Using Surface Electrocardiogram That Localizes Accessory

- Conduction Pathway in Wolff – Parkinson – White Syndrome in Pediatric Patients. *Acta Cardiol Sin.* 2019; 35(5): 493 – 500.
26. Garabelli PJ, Stavrakis S, Po SS. A case series and review of the literature regarding coronary artery complications associated with coronary sinus catheter ablation. *HeartRhythm Case Rep.* 2015; 1(5): 315 – 319.
27. Palaria U, Rasheed MA, Jain G, Sinha AK. Anesthetic management of Wolff – Parkinson – White syndrome in a pregnant patient posted for emergency caesarean section. *Anesth Essays Res.* 2013; 7(3): 408 – 410.
28. Katsuragi S, Kamiya C, Yamanaka K, Neki R, Miyoshi T, Iwanaga N, Horiuchi C, Tanaka H, Yoshimatsu J, Niwa K, Ikeda T. Risk factors for maternal and fetal outcome in pregnancy complicated by Ebstein anomaly. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209(5): 452. e1 – 6.
29. Hahurij ND, Blom NA, Lopriore E, Aziz MI, Nagel HT, Rozendaal L, Vandenbussche FP. Perinatal management and long – term cardiac outcome in fetal arrhythmia. *Early Hum Dev.* 2011; 87(2): 83 – 87.

CASE REPORT

Pregnancy and Wolff-Parkinson-White syndrome: a case report and review of the literature**Ioannis K. Thanasas, Nikoleta Koutalia, Evangelos Myrgiwtis**

Department Obstetric and Gynecology, General Hospital of Trikala, Trikala, Greece

ABSTRACT

The description of the case concerns a pregnant woman with a history of asymptomatic Wolff – Parkinson – White syndrome (WPW) diagnosed in childhood, who reported three episodes of supraventricular tachycardia during pregnancy. The first two episodes recurred automatically and the third episode of supraventricular tachycardia recurred after intravenous administration of adenosine. During the 38th week of pregnancy, she arrived at the hospital with an automatic rupture of the membranes and the onset of labor. The electrocardiogram showed a sinus rhythm at 80 beats / minute, a shortening of the PR interval and an enlargement of the QRS complex. There were positive delta waves. The echocardiographic examination was without pathological findings. Cesarean section was considered necessary due to the sciatic projection of the fetus. The patient was discharged from our clinic on the fifth postoperative day in good health, with instructions from the team of cardiologists for the subsequent treatment of WPW-associated tachyarrhythmia.

Keywords: Wolff – Parkinson – White Syndrome, pregnancy, diagnosis, management, prognosis

I.K. Thanasas, N. Koutalia, E. Myrgiwtis. Pregnancy and Wolff-Parkinson-White syndrome: a case report and review of the literature. Scientific Chronicles 2021; 26(2): 336-344

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Πλάγια παρεκτοπισμένος άπω ουρητήρας με φυσιολογική έκφυση: περιγραφή περίπτωσης

Γεώργιος Σιμάτος, Κωνσταντίνος Σταματίου

Ουρολογική Κλινική, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ουρητήρας είναι μια κινητή δομή που συνήθως εμφανίζει πολλές παραλλαγές στην οπισθοπεριτοναϊκή πορεία του. Λόγω της κινητικότητάς του, η θέση του μεταβάλλεται εύκολα από πολλές εξωπεριτοναϊκές και περιστασιακά ενδοπεριτοναϊκές παθολογικές καταστάσεις. Επιπλέον, και οι συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες του ουρητήρα δεν είναι σπάνιες, καθώς εμφανίζονται σε περίπου 3% του πληθυσμού. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι ανατομικές ανωμαλίες του ουρητήρα προκαλούν θορυβώδη συμπτώματα ή σιωπηλή καταστροφή του άνω ουροποιητικού συστήματος. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ανατομικές ανωμαλίες του ουρητήρα συνοδεύονται συχνά από συγγενείς δυσπλασίες άλλων οργάνων. Για τους παραπάνω λόγους αποτελούν συχνά σημαντικές διαγνωστικές και θεραπευτικές προκλήσεις. Αυτό το άρθρο παρουσιάζει μια ασυμπτωματική ανωμαλία του απώτερου ουρητήρα που βρέθηκε κατά λάθος κατά την έρευνα αιματοουρίας.

Λέξεις ευρετηρίου: παρεκτοπισμένος ουρητήρας, ανατομικές ανωμαλίες του ουρητήρα, από συγγενείς δυσπλασίες

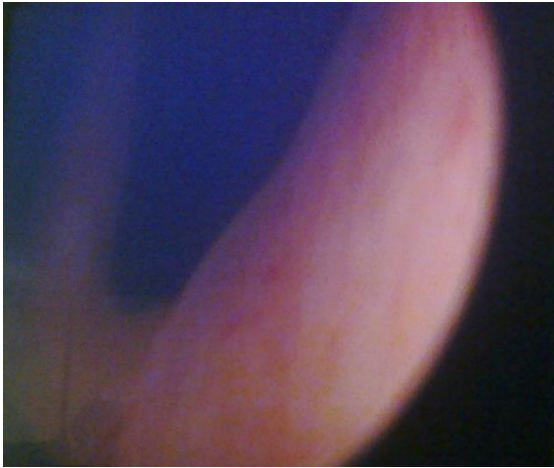
Γ. Σιμάτος, Κ. Σταματίου. Πλάγια παρεκτοπισμένος άπω ουρητήρας με φυσιολογική έκφυση: περιγραφή περίπτωσης. Επιστημονικά Χρονικά 2021; 26(2): 345-348

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιογεννητικού συστήματος εμφανίζονται στο 10% περίπου του πληθυσμού και αντιπροσωπεύουν περίπου το ένα τρίτο όλων των συγγενών δυσπλασιών. Συχνά αποτελούν μείζονες διαγνωστικές και θεραπευτικές προκλήσεις. Στο παρόν άρθρο παρουσιάζεται μια περίπτωση πλάγια παρεκτοπισμένου ουρητήρα με ελεύθερη ενδοκυστική πορεία χωρίς ουρητηροκήλη ως τυχαίο εύρημα διερεύνησης αιματοουρίας.

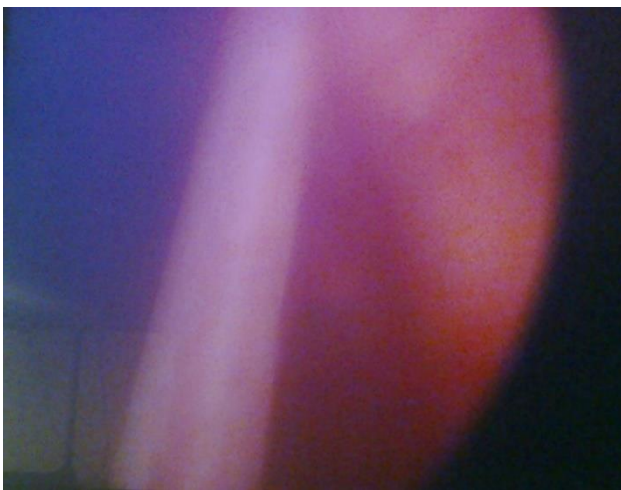
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άνδρας ηλικίας 43 ετών προσέρχεται στο τμήμα με αναφερόμενη αιματοουρία. Ο εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος δεν ανέδειξε άλλη παθολογία πλην ενός κυλινδρόσχημου σχηματισμού στην ουροδόχο κύστη. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε



Εικόνα 1. Πρόσφυση του ουρητήρα στην μεσουρητηρική πτυχή.

κυστεοσκόπηση η οποία ανέδειξε ελεύθερο σωληνωτό σχηματισμό εντός του αυλού της ουροδόχου κύστης ο οποίος διέσχιζε το το πλάγιο τοίχωμα και κατέληγε στο αριστερό άκρο του κυστικού τριγώνου πίσω από το έπαρμα του ουρητηρικού στομίου (Εικόνες 1 και 2) το οποίο είχε ανωφερή φορά. Κατά τον καθετηριασμό του στομίου για λήψη υλικού για κυτταρολογική εξέταση διακρίνονταν η προώθησή του εντός του σωληνωτού σχηματισμού (Εικόνα 3).



Εικόνα 2. Σημείο εισόδου από το αριστερό πλάγιο τοίχωμα.



Εικόνα 3. Προώθηση ουρητηρικού καθετήρα.

Το ιστορικό του ασθενούς ήταν ελεύθερο και δεν είχε υποβληθεί σε κανενός είδους εξέταση ή παρέμβαση για το ουροποιητικό σύστημα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο όρος «έκτοπος ουρητήρας» αναφέρεται κατά κανόνα σε περιπτώσεις που το στόμιο του εκβάλλει σε μη φυσιολογική θέση [1]. Στην προκείμενη περίπτωση η θέση εισόδου του ουρητήρα στην κύστη είναι φυσιολογική και το σημείο εκβολής του ουρητήρα γίνεται από στόμιο σε φυσιολογική θέση αλλά δεν υπάρχει ενδοτοιχική πορεία στην ουροδόχο κύστη. Γενικά, η συχνότητα του έκτοπου ουρητήρα στον γενικό πληθυσμό εκτιμάται πως είναι 1/2,000–4,000 με αναλογία ανδρών-γυναικών 2/6. Ωστόσο, η πραγματική του συχνότητα είναι άγνωστη δεδομένου ότι πολλοί είναι ασυμπτωματικοί. Οι πιο συχνές θέσεις εισόδου του έκτοπου ουρητήρα στα άρρενα άτομα είναι η οπίσθια ουρήθρα (47%), οι σπερματοδόχες κύστεις (33%) και το σπερματικό λοφίδιο (10%) [2]. Η πλειονότητα των περιστατικών αυτών ανακαλύπτονται ήδη από την παιδική ηλικία στο πλαίσιο

διερεύνησης συμπτωμάτων που συνδέονται με την ανατομική ανωμαλία. Τα συμπτώματα αυτά εξαρτώνται από τη θέση εισαγωγής του έκτοπου ουρητήρα και ποικίλλουν με κυριότερα την συγγενή έπειξη, την ακράτεια ούρων ή τις υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις [1]. Αξιοσημείωτα, τα άρρενα άτομα δεν παρουσιάζουν ακράτεια ούρων δεδομένου ότι η θέση εισαγωγής του ουρητήρα είναι πάντοτε πάνω από το επίπεδο του έξω σφιγκτήρα. Στις περισσότερες περιπτώσεις (80–85%) ο έκτοπος ουρητήρας συνδέεται με διπλό αποχετευτικό σύστημα (με δυσπλασία ή υδρονέφρωση του άνω τμήματος) και μόλις στο 20% αφορά μονό σύστημα [3,4]. Σε όλες τις περιπτώσεις η περαιτέρω διερεύνηση είναι υποχρεωτική για την επιβεβαίωση της διάγνωσης αλλά και γιατί μπορεί να συνυπάρχουν άλλες συγγενείς ανωμαλίες όπως νεφρική δυσπλασία, συγγενείς καρδιακές παθήσεις, δυσπλασίες του νωτιαίου μυελού, κ.λπ. [1]. Στον ασθενή μας δεν ανιχνεύτηκε άλλη ανωμαλία. Η αξιολόγηση περιλαμβάνει το ιατρικό ιστορικό, τη φυσική εξέταση και τις

μελέτες απεικόνισης μολονότι η απώλεια της φυσιολογικής πλευρικής κυρτότητας του πυελικού ουρητήρα θα έπρεπε να οδηγήσει σε υποψία μέσης απόκλισης [5]. Το υπερηχογράφημα και η απεκκριτική ουρογραφία παρέχουν αρκετά δεδομένα σχετικά με την ακριβή ανατομία, καθώς και στην οριοθέτηση της σχέσης μεταξύ του ουρητήρα, της ουροδόχου κύστης και του προστάτη ή του κόλπου. Επομένως, η υπολογιστική τομογραφία με σκιαστικό μέσο ή η μαγνητική ουρογραφία θα πρέπει να είναι η μέθοδοι επιλογής για την απεικόνιση ή τον αποκλεισμό ενός έκτοπου ουρητήρα [5]. Η διαχείριση ενός πλαγιά παρεκτοπισμένου άπω ουρητήρα εξαρτάται από τα συμπτώματα, τη νεφρική λειτουργία, την ηλικία κατά την διάγνωση και την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Στην περίπτωση που αναφέρουμε λόγω της απουσίας συμπτωμάτων δεν χρειάστηκαν περαιτέρω ενέργειες. Η συχνότητά της συγκεκριμένης ανατομικής ανωμαλίας είναι άγνωστη γιατί είναι ασυμπτωματική.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Baskin Laurence S. Ectopic Ureter. Up to date (2016) Available online at: <http://www.uptodate.com/contents/ectopic-ureter>
2. Basavaraju M, Zachariah N. Solitary ureteric ectopia with incontinence: a case report and review of literature. J Curr Res Sci Med. 2016;2:39–4.
3. Hanson GR, Gatti JM, Gittes GK, Murphy JP. Diagnosis of ectopic ureter as a cause of urinary incontinence. J Pediatr Urol. 2007;3:53–7.
4. Stavrinides V, Charlesworth P, Wood D, Desai D, Cherian A, Mushtaq I, et al. Isolated bilateral simplex ureteric ectopia: bladder capacity as an indicator of continence outcome. J Pediatr Urol. 2017;13:493.e1–9.
5. Lucas MG, Bedretdinova D, Berghmans LC, Bosch JLHR, Burkhard FC, Cruz F, et al. European Association of Urology; Guidelines on Urinary Incontinence (2015) Available online at: http://uroweb.org/wp-content/uploads/20-Urinary-Incontinence_LR1.pdf

CASE REPORT

Medial deviation of the distal ureter with normal outgrowth**Georgios Simatos, Konstantinos Stamatiou**

Department of Urology, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Greece

ABSTRACT

The ureter is a mobile structure and normally shows a great deal of variation in its retroperitoneal course. Because of this mobility, its location is easily altered by numerous extraperitoneal and occasionally intraperitoneal pathologic processes. Moreover, congenital anatomical abnormalities of the ureter are not rare as they occur in about 3% of the population. In most of the cases anatomical abnormalities of the ureter are causing either noisy symptoms or silent destruction of the upper urinary system. Of note, anatomical abnormalities of the ureter are often accompanied by congenital malformations of other organs. For the above reasons they are often major diagnostic and therapeutic challenges. This article presents an asymptomatic anomaly of the distal ureter accidentally found upon hematuria investigation.

Keywords: deviation of the ureter, anatomical abnormalities of the ureter, congenital malformations

G. Simatos, K. Stamatiou. Medial deviation of the distal ureter with normal outgrowth. *Scientific Chronicles* 2021; 26(2): 345-348
