

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

Έκδοση του Επιστημονικού Συμβουλίου του Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά «Τζάνειο»

Scientific Chronicles

I. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

1. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και παθολογοανατομικές βλάβες στην εγκεφαλοπάθεια Wernicke
2. Προσεγγίσεις της σύγχρονης ιατρικής στη διάγνωση και θεραπεία των πηλημάτων
3. Προεγχειρητική Αξιολόγηση και Φροντίδα Ηλικιωμένων Ασθενών
4. Αντιδιαβητικές αγωγές και εντερικό μικροβίωμα
5. Οστικός μεταβολισμός και καρδιαγγειακές παθήσεις
6. Efficiency and safety of dilation methods in eustachian tube dysfunction: a systematic review
7. Χαρακτηριστικά αγαθού και αγοράς υγείας: Η σημασία της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης στον έλεγχο φαρμακευτικών δαπανών

II. ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΑΡΘΡΑ

1. LaPSe method: A novel laser assisted surgical technique in the treatment of pilonidal disease
2. Αλλαγές στη σεξουαλικότητα και τη σεξουαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της κύησης

III. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

1. Λειομύωμα ωθήκης, μια σπάνια νοσολογική οντότητα: περιγραφή περίπτωσης
2. Τρισωμία 13: τυχαίο εύρημα σε υπερηχογράφηκο έλεγχο δευτέρου τριμήνου



ΕΚΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΠΕΙΡΑΙΑ «ΤΖΑΝΕΙΟ»

ΠΡΟΕΔΡΟΣ: κ. Καίτη Θέμελη – Διγαλάκη

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

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

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αγιομαμίτης Γεώργιος, Επιμελητής Α', Α' Χειρουργική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"

Αντωνόπουλος Σταύρος, Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής, ΓΝΠ "Τζάνειο"

Ζαρκωτού Ολυμπία, Επιμελήτρια Α', Μικροβιολογικού Εργαστηρίου, ΓΝΠ "Τζάνειο"

Ζήζη - Σερμπετζόγλου Αδαμαντία, Διευθύντρια, Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, ΓΝΠ "Τζάνειο"

Θεοδόσης - Γεωργιάς Αναστάσιος, Επιμελητής Β', Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"

Κοττορού Δημήτρα, Επιμελήτρια Α', Παιδοψυχιατρική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"

Μάμαλη Βασιλική, Επιμελήτρια Α', Μικροβιολογικού Εργαστηρίου, ΓΝΠ "Τζάνειο"

Μοσχούρης Ιπποκράτης, Επιμελητής Α', Ακτινολογικό Εργαστήριο, ΓΝΠ "Τζάνειο"

Μπαλατσούρας Δημήτριος, Διευθυντής, Ωτορινολαρυγγολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"

Παπαγιαννακοπούλου Παναγιώτα, Διευθύντρια Φαρμακοποιός, ΓΝΠ "Τζάνειο"

Παπαδοπούλου Δέσποινα, Νοσηλεύτρια Ουρολογικής Κλινικής, ΓΝΠ "Τζάνειο"

Παπαζαφειροπούλου Αθανασία, Επιμελήτρια Β', Α' Παθολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"

Ράλλης Δημήτριος, Επιμελητής Α', Νευρολογικό Τμήμα, ΓΝΠ "Τζάνειο"

Σταθοπούλου Χαρά, Νοσηλεύτρια, Διεύθυνση Νοσηλευτικής Υπηρεσίας, ΓΝΠ "Τζάνειο"

Σταματίου Κωνσταντίνος, Επιμελητής Α', Ουρολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"

Τριανταφυλλίδης Γεώργιος, Επιμελητής Α', Παιδιατρική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"

Τσελέντη Αικατερίνη, Διευθύντρια Βιοχημικού Εργαστηρίου, ΓΝΠ "Τζάνειο"

Τσελιώτη Παρασκευή, Διευθύντρια, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ΓΝΠ "Τζάνειο"

Χελιώτη Ελένη, Επιμελήτρια Α', Νεφρολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο"

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κατσούλης Μιχαήλ, Διευθυντής Ιατρικής Υπηρεσίας

Μελιδώνης Ανδρέας, Συντονιστής Διευθυντής Α' Παθολογικού Τμήματος, Διευθυντής Παθολογικού Τομέα

Καμπέρος Αντώνιος, Συντονιστής Διευθυντής ΩΡΛ Τμήματος, Διευθυντής Χειρουργικού Τομέα

Κάρλε Αρχοντία, Συντονίστρια Διευθύντρια Ανοσολογικού Εργαστηρίου, Διευθύντρια Εργαστηριακού Τομέα

Πρεκατές Αθανάσιος, Συντονιστής Διευθυντής ΜΕΘ

Ηρακλειανού Στυλιανή, Διευθύντρια Γ' Παθολογικού Τμήματος

Πισιμής Ευάγγελος, Συντονιστής Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος

Γρίβας Θεόδωρος, Συντονιστής Διευθυντής Ορθοπαιδικού Τμήματος

Σακελλαρίδης Νικόλαος, Συντονιστής Διευθυντής Νευροχειρουργικού Τμήματος

Γκερλέ Ζωή, Διευθύντρια Παιδιατρικού Τμήματος

Οικονόμου Σταυρούλα, Διευθύντρια Αναισθησιολογικού Τμήματος

Βλαχάκος Νικόλαος, Διευθυντής Α' Χειρουργικού Τμήματος

Φουρνογεράκης Σπυρίδων, Διευθυντής Β' Χειρουργικού Τμήματος

Κορνάρος Στυλιανός, Διευθυντής Γ' Χειρουργικού Τμήματος

Αλέπη Χρυσούλα, Διευθύντρια Αιμοδοσία

Σταθερού Κυριακή, Διευθύντρια Αιματολογικού Εργαστηρίου

Κατσαντώνης Ιωάννης, Διευθυντής Δερματολογικού Ιατρείου

Κατσουλάκου Σμαράγδα, Διευθύντρια Νευρολογικού Τμήματος

Τσιλιβίγκου Μαρία, Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος και Μ.Τ.Ν.

Αναγνωστοπούλου Ειρήνη, Διευθύντρια Κυτταρολογικού Εργαστηρίου

Χρύσος Γεώργιος, Διευθυντής Μονάδας Ειδικών Λοιμώξεων

ΤΟΜΟΣ 24, ΤΕΥΧΟΣ 2, 2019**ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ****I. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ**

- 1. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και παθολογοανατομικές βλάβες στην εγκεφαλοπάθεια Wernicke**
Θ. Κυζιρίδης
Γ' Ψυχιατρική κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ
- 2. Προσεγγίσεις της σύγχρονης ιατρικής στη διάγνωση και θεραπεία των πιλημάτων**
Κ.Α. Πάσχος, Κ. Χατζηπουργάνης, Α. Τριανταφυλλίδης, Ι. Γαβραλίδου, Α. Παρασκευά, Α. Χατζηγεωργιάδης
Χειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο Δράμας
- 3. Προεγχειρητική Αξιολόγηση και Φροντίδα Ηλικιωμένων Ασθενών**
Παναγιώτα Κοπανιτσάνου
Νοσηλεύτρια ΠΕ, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»
- 4. Αντιδιαβητικές αγωγές και εντερικό μικροβίωμα**
Ε. Ξουργιά, Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου, Σ. Παπαντωνίου, Α. Μελιδώνης
Α' Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο, Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά
- 5. Οστικός μεταβολισμός και καρδιαγγειακές παθήσεις**
Σ. Ναούμ
Υγειονομική Υπηρεσία 116 Πτέρυγα μάχης, Άραξος
- 6. Efficiency and safety of dilation methods in eustachian tube dysfunction: a systematic review**
C. Sialakis

Department of Otorhinolaryngology, Giannitsa General Hospital, Pella, Northern Greece

7. Χαρακτηριστικά αγαθού και αγοράς υγείας: Η σημασία της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης στον έλεγχο φαρμακευτικών δαπανών

Σ. Ναούμ

Υγειονομική Υπηρεσία 116 Πτέρυγα μάχης, Άραξος

II. ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΑΡΘΡΑ

1. LaPSe method: A novel laser assisted surgical technique in the treatment of pilonidal disease

John Kalaitzis

Scientific Director, YODA One Day Surgical Clinic, Piraeus, Greece

2. Αλλαγές στη σεξουαλικότητα και τη σεξουαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της κύησης

Κ. Ζαχαρή¹, Σ. Κραββαρίτης¹, Ε. Λιάκου², Δ. Κυριλλίδη², Ε. Χρυσανοπούλου¹, Θ. Χαρίτος¹, Α. Φούκα¹

¹ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική και ² Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λαμίας, Λαμία

III. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

1. Λειομύωμα ωθήκης, μια σπάνια νοσολογική οντότητα: περιγραφή περίπτωσης

Ι. Θανασάς, Ι. Οικονόμου

Μαιευτική & Γυναικολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων, Τρίκαλα

2. Τρισωμία 13: τυχαίο εύρημα σε υπερηχογραφικό έλεγχο δευτέρου τριμήνου

Κ. Ζαχαρή, Σ. Κραββαρίτης, Θ. Χαρίτος, Ε. Χρυσανοπούλου, Α. Φούκα

Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λαμίας, Λαμία

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Το 2^ο τεύχος του 24^{ου} τόμου των «Επιστημονικών Χρονικών» για το έτος 2019 δημοσιεύεται με ποικίλη ύλη και θεματολογία από όλες τις ιατρικές ειδικότητες.

Στις ανασκοπήσεις περιλαμβάνονται άρθρα με ποικίλη θεματολογία. Η πρώτη αφορά στη μελέτη των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και τις παθολογοανατομικές βλάβες στην εγκεφαλοπάθεια Wernicke, ενώ η δεύτερη στη διάγνωση και θεραπεία των πλημάτων. Ακολουθεί η ανασκόπηση σχετικά με την αξιολόγηση προεγχειρητικά και την φροντίδα των ηλικιωμένων ασθενών, ενώ η τέταρτη αφορά στις αντιδιαβητικές αγωγές και την επίδρασή τους στο εντερικό μικροβίωμα. Οι ανασκοπήσεις ολοκληρώνονται με την αναφορά στον οστικό μεταβολισμό και τις καρδιαγγειακές παθήσεις, την συστηματική ανασκόπηση κι ανάλυση των μεθόδων διαστολής της ευσταχιανής σαλπινγας και, τέλος, τη σημασία της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης στον έλεγχο των φαρμακευτικών δαπανών.

Στα πρωτότυπα άρθρα, δημοσιεύουμε την εξαιρετική εργασία της χειρουργικής θεραπείας με την χρήση laser της κύστης κόκκυγος, καθώς την εξαιρετικά ενδιαφέρουσα μελέτη των αλλαγών στη σεξουαλικότητα και τη σεξουαλική δραστηριότητα των γυναικών κατά τη διάρκεια της κύησης.

Στα ενδιαφέροντα περιστατικά περιλαμβάνονται περιγραφές φθοο γυναικολογικών περιπτώσεων: η μια αφορά σε σπάνια περίπτωση λειομύματος ωθήκης και η δεύτερη σε ανακάλυψη τρισωμίας 13 σε τυχαίο υπερηχογραφικό έλεγχο στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης.

Προσκαλούμε με ιδιαίτερη χαρά τους ιατρούς όλων των νοσοκομειακών ειδικοτήτων, τους νοσηλευτές καθώς και τους επιστήμονες υγείας που εμπλέκονται στο νοσοκομειακό περιβάλλον **από όλα τα νοσοκομεία της χώρας και του εξωτερικού να υποβάλλουν εργασίες στο περιοδικό μας.**

Καλή ανάγνωση!!

Αθανάσιος Μαρίνης

Διευθυντής Σύνταξης

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και παθολογοανατομικές βλάβες στην εγκεφαλοπάθεια Wernicke

Θ. Κυζιρίδης

Γ' Ψυχιατρική κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εγκεφαλοπάθεια Wernicke είναι οξύ νευροψυχιατρικό σύνδρομο απότοκο της έλλειψης θειαμίνης. Παρά το γεγονός πως πολλοί αιτιολογικοί παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν στην εκδήλωση του συνδρόμου, η κατάχρηση αλκοόλ αποτελεί την πιο συχνή αιτία στις αναπτυγμένες χώρες. Η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να αποσοβήσει σοβαρές, συχνά απειλητικές επιπλοκές για τη ζωή των ασθενών.

Η θειαμίνη έχει πολλούς σημαντικούς βιολογικούς ρόλους και η έλλειψή της, που συνεπάγεται την εμφάνιση νευρολογικών βλαβών εντός 2-3 εβδομάδων, οδηγεί σε διαταραγμένο οξειδωτικό μεταβολισμό, ελαττωμένη σύνθεση ATP στον εγκέφαλο, ελαττωμένη παραγωγή ενέργειας και εκπόλωση των νευρώνων και, ακολούθως, κυτταροτοξικότητα και νευροεκφύλιση.

Αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, η έλλειψη θειαμίνης οδηγεί σε δομικές βλάβες σε συγκεκριμένες, ευάλωτες περιοχές του εγκεφάλου, όπως στα μαστία, στον θάλαμο, στην παρεγκεφαλίδα, στο κάτω διδύμιο του μεσεγκεφάλου, στην κάτω ελαία του εγκεφαλικού στελέχους και στους αιθουσαίους πυρήνες. Οι μακροσκοπικές και οι μικροσκοπικές βλάβες στον εγκέφαλο των ασθενών με EW εξαρτώνται από το στάδιο και τη βαρύτητα της νόσου και εξελίσσονται σε τρία στάδια: οξύ, υποξύ και χρόνιο.



Λέξεις ευρετηρίου: Εγκεφαλοπάθεια, Νευροπαθολογία, Παθοφυσιολογία, Wernicke



Θ. Κυζιρίδης. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και παθολογοανατομικές βλάβες στην εγκεφαλοπάθεια Wernicke. *Επιστημονικά Χρονικά* 2019; 24(2): 132-140

eoi: <http://eoi.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.1>

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εγκεφαλοπάθεια Wernicke (EW) περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1881 ως ανώτερη αιμορραγική πολυεγκεφαλίτιδα σε δύο άνδρες που έκαναν κατάχρηση αλκοόλ και σε μία νεαρή γυναίκα με συνεχείς εμέτους λόγω πυλωρικής στένωσης [1]. Η συσχέτισή

της με την έλλειψη θειαμίνης, ως αιτιολογικού παράγοντα, ακολούθησε περίπου έξι δεκαετίες αργότερα [2].

Η EW αποτελεί οξύ νευροψυχιατρικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από νυσταγμό, οφθαλμοπληγία, ψυχιατρικές

εκδηλώσεις και αστάθεια βάδισης [3]. Είναι πιο συχνή στους άνδρες [4] και οφείλεται στην έλλειψη θειαμίνης, της οποίας η βιολογικά δραστική μορφή είναι απαραίτητο συνένζυμο σε πολλές βιοχημικές οδούς στον εγκέφαλο [5].

Στις αναπτυγμένες χώρες, οι περισσότερες περιπτώσεις EW συναντώνται σε άτομα που κάνουν κατάχρηση αλκοόλ παρότι δεν υπάρχει εμφανής συσχέτιση μεταξύ του επιπολασμού της EW και της κατά κεφαλή κατανάλωσης αλκοόλ [6]. Η κατάχρηση αλκοόλ από μόνη της δεν επαρκεί για να εκδηλωθεί EW αν είναι επαρκής η πρόσληψη θειαμίνης με τη διατροφή [7]. Παρ' όλα αυτά, οι αλκοολικοί ασθενείς βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης EW για μια σειρά από λόγους: παραμέληση διατροφής, χαμηλή περιεκτικότητα αλκοολούχων ποτών σε βιταμίνες, ελαττωμένη ικανότητα ήπατος για αποθήκευση βιταμινών, αυξημένες απαιτήσεις θειαμίνης σε σύγκριση με μη αλκοολικά άτομα [8, 9].

Στην EW, η αρχική δυσλειτουργία σε περιοχές-κλειδιά του μεταϊχμιακού συστήματος μπορεί να οδηγήσει ταχέως σε δομικές βλάβες και, κατά συνέπεια, να έχει σαν αποτέλεσμα σοβαρές και, συχνά, απειλητικές επιπλοκές για τη ζωή [10]. Η εργασία αποτελεί μία βραχεία αναφορά αυτών των παθοφυσιολογικών διεργασιών και των ανατομικών βλαβών σε ασθενείς με EW.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η θειαμίνη απορροφάται στο δωδεκαδάκτυλο και η μεταφορά της στον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό γίνεται με

ενεργητικούς και παθητικούς μηχανισμούς [11]. Στους νευρώνες και στα κύτταρα της γλοίας, η θειαμίνη μετατρέπεται σε πυροφωσφορική θειαμίνη που είναι η βιολογικά δραστική μορφή. Αυτή είναι απαραίτητη για μεταβολικές οδούς όπως τον διάμεσο μεταβολισμό των υδατανθράκων, τον μεταβολισμό των λιπιδίων και την παραγωγή αμινοξέων και νευροδιαβιβαστών, όπως το γλουταμινικό και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ [5].

Η θειαμίνη διαδραματίζει επιπλέον πιθανώς ρόλο στη χολινεργική και στη σεροτονινεργική συναπτική διαβίβαση καθώς και στην αγωγιμότητα των νευραξόνων [12]. Οι χολινεργικοί νευρώνες είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην έλλειψη θειαμίνης σε αντιδιαστολή με τους GABA-εργικούς νευρώνες [13] – μετά από παρατεταμένη έλλειψη θειαμίνης, υπάρχει απώλεια χολινεργικών νευρώνων στον πρόσθιο εγκέφαλο [14] και απώλεια των χολινεργικών ινών που νευρώνουν τον ιππόκαμπο [15]. Επιπλέον, τα χολινεργικά κύτταρα έχουν υψηλότερες απαιτήσεις σε ενέργεια και είναι πιο ευαίσθητα στην έλλειψη γλυκόζης [16].

Καθώς η θειαμίνη είναι απαραίτητη για την αποκαρβοξυλίωση κατά τον μεταβολισμό της γλυκόζης, η έλλειψή της οδηγεί σε διαταραγμένο οξειδωτικό μεταβολισμό [17], ελαττωμένη σύνθεση ATP στον εγκέφαλο [18], ελαττωμένη παραγωγή ενέργειας και εκπόλωση των νευρώνων [19], και, ακολούθως, κυτταροτοξικότητα από γλουταμινικό και νευροεκφύλιση [20]. Ο διαταραγμένος οξειδωτικός μεταβολισμός οδηγεί σε σοβαρές λειτουργικές διαταραχές περιλαμβανομένων της χρήσης της γλυκόζης, διαταραχών στους νευροδιαβιβαστές, οξειδωτικού στρες, γαλακτικής οξέωσης,

κυτταροτοξικότητας και δυσλειτουργίας του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού [10].

Η έλλειψη θειαμίνης οδηγεί σε νευρολογικές βλάβες εντός 2-3 εβδομάδων [21] καθώς τα αποθέματα θειαμίνης στον οργανισμό επαρκούν συνήθως για περίπου 18 ημέρες [22]. Μετά από 3 εβδομάδες έλλειψης θειαμίνης, τα επίπεδά της στο αίμα επίσης πέφτουν [23] οδηγώντας σε διατάραξη της λειτουργίας των ενζύμων που χρειάζονται την πυροφωσφορική θειαμίνη σαν συνένζυμο [21, 22].

Μετά από περίπου 4 ημέρες έλλειψης θειαμίνης, εμφανίζονται οι πρώτες βιοχημικές διαταραχές που συνίστανται σε ελάττωση της δραστηριότητας της αφυδρογονάσης του α-κετογλουταρικού στα αστροκύτταρα [24, 25]. Αυτό επιβεβαιώνεται τόσο από πειραματικές μελέτες όσο και από ευρήματα σε ασθενείς με EW: σε αμφότερες τις περιπτώσεις έλλειψης θειαμίνης ανευρίσκονται βλάβες σε κύτταρα της γλοίας αλλά χωρίς να βλάπτονται οι νευρώνες [26, 27].

Μετά από 7 ημέρες έλλειψης θειαμίνης ελαττώνεται η δραστηριότητα της τρανσακετολάσης και μετά από περίπου 10 ημέρες παρατηρείται μεταβολή στη δραστηριότητα της πυρουβικής αφυδρογονάσης [24]. Αυτές οι μεταβολές έχουν σαν συνέπεια την ελάττωση της χρήσης γλυκόζης στον εγκέφαλο και, κατά συνέπεια, τη σοβαρή διαταραχή του ενεργειακού μεταβολισμού σε κυτταρικό επίπεδο [28]. Έτσι, παραβλάπτονται λειτουργίες όπως ο έλεγχος των ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων συγκεντρώσεων γλουταμινικού (που είναι ο κυριότερος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής στο κεντρικό νευρικό σύστημα), η διατήρηση της ιοντικής

ισορροπίας εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης και η διαπερατότητα του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού [29].

Στο συμπτωματικό στάδιο της EW, οι νευρώνες και τα αστροκύτταρα υπερπαραγάγουν γαλακτικό οξύ το οποίο συσσωρεύεται μέσα στα κύτταρα ελαττώνοντας το pH και οδηγώντας σε εστιακή οξέωση [30]. Μετά από περίπου 14 ημέρες έλλειψης θειαμίνης, παρατηρείται κατακερματισμός του DNA στους νευρώνες του θαλάμου με συνέπεια τον αποπτωτικό θάνατο των κυττάρων [31]. Επιπλέον, παρατηρούνται δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενδοκυττάρια οξειδωτικό στρες, παραγωγή ελευθέρων ριζών και κυτταροκινών και αυξημένη παραγωγή οξειδίου του αζώτου [32]. Όλες αυτές οι μεταβολές οδηγούν σε απώλεια της οσμωτικής ισορροπίας εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης, σε κυτταροτοξικό οίδημα και σε προοδευτική αύξηση του όγκου των κυττάρων (αρχικά των αστροκυττάρων και αργότερα των νευρωνικών κυττάρων) [33, 34] (Γράφημα 1).

Σε πειραματικά μοντέλα με μύες, δίαιτα χωρίς θειαμίνη έχει οδηγήσει σε μόλις 9 ημέρες σε διαταραχές της νευρογένεσης του υποκάμπου χωρίς να έχει επηρεαστεί σημαντικά η ανατομική δομή ή η φυσιολογία του [14]. Μετά από την πάροδο 30 ημερών, διαπιστώθηκαν σημαντικά ελαττωμένα επίπεδα ακετυλοχολίνης στον φλοιό και στον υποκάμφο [35]. Μελέτες σε πρωτεύοντα έδειξαν ότι και μία μόνο περίοδος έλλειψης θειαμίνης μπορεί να οδηγήσει σε δομικές εγκεφαλικές βλάβες και ότι η χρονική διάρκεια αυτής της περιόδου στέρησης μπορεί να είναι πιο σημαντική από τον



Γράφημα 1. Παθοφυσιολογικές διεργασίες στην εγκεφαλοπάθεια Wernicke [34].

αριθμό αυτών των περιόδων. Οι επιδράσεις της έλλειψης θειαμίνης είναι αθροιστικές και το αλκοόλ προκαλεί μόνιμες δομικές βλάβες σε εγκέφαλο που έχει έλλειψη θειαμίνης σε μεγαλύτερο βαθμό από την έλλειψη θειαμίνης μόνο [36].

Αν αντιμετωπιστεί έγκαιρα η EW, οι προαναφερθείσες διαταραχές είναι αναστρέψιμες: πρόκειται για το στάδιο των αναστρέψιμων βιοχημικών βλαβών [29]. Σε διαφορετική περίπτωση, το αποτέλεσμα μπορεί να είναι μόνιμες δομικές βλάβες του εγκεφάλου και λειτουργικά νευρολογικά επακόλουθα ή ακόμη και θανατηφόρος έκβαση [27]: η έλλειψη θειαμίνης οδηγεί σε δομικές βλάβες σε συγκεκριμένες, ευάλωτες περιοχές του εγκεφάλου, όπως στα μαστία, στον θάλαμο, στο κάτω διδύμιο του μεσεγκεφάλου, στην κάτω ελαία του εγκεφαλικού στελέχους και στους αιθουσαίους πυρήνες [37].

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

Οι μακροσκοπικές και οι μικροσκοπικές βλάβες στον εγκέφαλο των ασθενών με EW εξαρτώνται από το στάδιο και τη βαρύτητα της νόσου [38] και εξελίσσονται σε τρία στάδια: οξύ, υποξύ και χρόνιο [39].

Σχεδόν οι μισοί ασθενείς παρουσιάζουν συμμετρικές, στικτές αιμορραγίες στη φαιά ουσία περί τον υδραγωγό, στα μαστία και στη μέση μοίρα του θαλάμου [40]. Οι ραχιαίοι πυρήνες της μέσης μοίρας του θαλάμου προσβάλλονται σε πρακτικά όλους τους ασθενείς και το άνω τμήμα του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας στο 1/3 [40].

Κατά την ιστολογική εξέταση, οι οξείες βλάβες από την ταχεία εξάλειψη της θειαμίνης περιλαμβάνουν συμμετρικές, πολλαπλές, μικρές, νέες αιμορραγίες στο στέλεχος και στον θάλαμο χωρίς να υπάρχει διήθηση από μακροφάγα ή σημαντική τριχοειδική υπερπλασία [41]. Συνυπάρχουν

απομυελίνωση, υπερπλασία της γλοίας και υπερτροφία του ενδοθηλίου [42].

Οι χρόνιες βλάβες περιλαμβάνουν οίδημα των αστροκυττάρων, ελάττωση των εμμέλων ινών και αντιδραστική αστρογλοΐωση [38, 40], νέκρωση, δευτεροπαθώς στο έδαφος της γλοΐωσης, και απώλεια νευρώνων [43].

Σε κυτταρικό επίπεδο, η EW μπορεί να θεωρηθεί ως πρωτοπαθής παθολογική κατάσταση των αστροκυττάρων. Ο κυρίαρχος μηχανισμός σχετίζεται με μεγάλο βαθμό προς τα κάτω ρύθμιση των μεταφορέων γλουταμινικού των αστροκυττάρων EAAT1 και EAAT2 (η αντίστοιχη προς τα κάτω ρύθμιση των ίδιων υποδοχέων συμβαίνει στη νόσο *beri beri*, που αποτελεί μια μορφή διαιτητικού ελλείμματος θειαμίνης) [44].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η EW αποτελεί οξεία κατάσταση που οφείλεται σε αρχικά αναστρέψιμη βιοχημική εγκεφαλική βλάβη που είναι αποτέλεσμα των ελαττωμένων ενδοκυττάρων επιπέδων

θειαμίνης. Αυτή η ανισορροπία οδηγεί σε έλλειμμα κυτταρικής ενέργειας, εστιακή οξέωση, τοπική αύξηση του γλουταμινικού (που είναι διεγερτικός νευροδιαβιβαστής) και κυτταρικό θάνατο [11]. Παρά το γεγονός πως διάφορες παθολογικές καταστάσεις μπορεί να οδηγήσουν σε EW, στις βιομηχανικές χώρες, η κατάχρηση αλκοόλ ευθύνεται για τη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων του συνδρόμου [9].

Οι μακροσκοπικές νευροπαθολογικές μεταβολές της EW περιλαμβάνουν ατροφία του εγκεφάλου, αιμορραγίες, οιδηματώδη νέκρωση, βλάβες της λευκής ουσίας, πυρήνων του στελέχους και της παρεγκεφαλίδας, γλοΐωση και σημαντική νευρωνική απώλεια [45].

Η κατανόηση των παθοφυσιολογικών διεργασιών και των ανατομικών βλαβών που μπορούν να επιφέρουν στον εγκέφαλο των ασθενών είναι σημαντική. Μπορεί να αυξήσει την κλινική επαγρύπνηση ώστε να υπάρχει αυξημένη υποψία για τη διάγνωση και πιο έγκαιρη αντιμετώπιση με στόχο την υποστροφή των βλαβών όταν αυτό είναι εφικτό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wernicke C. Die akute haemorrhagische polioencephalitis superior. In: Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studierende, Bd II, Fisher Verlag, Kassel, 1881:p.229–242.
2. Campbell ACP, Russel WR. Wernicke's encephalopathy: the clinical features and their probable relationship to vitamin B deficiency. Q J Med. 1941;10:41–64.
3. Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1986;49:341–345.

4. Victor M. The Wernicke-Korsakoff syndrome. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds) Handbook of clinical neurology, vol 28, part II. Amsterdam: North-Holland Publishing Company; 1976:p.243–270.
5. Manzo L, Locatelli C, Candura SM, Costa LG. Nutrition and alcohol neurotoxicity. *Neurotoxicology*. 1994;15:555–565.
6. Harper C, Fornes P, Duyckaerts C, Lecomte D, Hauw JJ. An international perspective on the prevalence of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Metab Brain Dis*. 1995;10:17–24.
7. Zimitat C, Kril JJ, Harper CG, Nixon PF. Progression of neurological disease in thiamin-deficient rats is enhanced by ethanol. *Alcohol*. 1990;7:493–501.
8. Their P. Acute and chronic alcohol related disorders. In: Brandt T, Caplan LR, Dichgans J, Diever HC, Kennard C (eds) *Neurological Disorders. Course and treatment*. London: Academic Press; 1998: p.677–693.
9. Thomson AD. Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol Suppl*. 2000;35:2–7.
10. Abdou E, Hazell AS. Thiamine deficiency: an update of pathophysiologic mechanisms and future therapeutic considerations. *Neurochem Res*. 2015;40(2):353–361.
11. Thomson AD, Cook CCH, Touquet R, Henry JA. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke’s encephalopathy in the accident and emergency department. *Alcohol Alcohol Suppl*. 2002;37:513–521.
12. Iwata H. Possible role of thiamine in the nervous system. *Trends Pharmacol Sci*. 1982;4:171–173.
13. Roland JJ, Savage LM. The role of cholinergic and GABAergic medial septal/diagonal band cell populations in the emergence of diencephalic amnesia. *Neuroscience*. 2009;160 (1):32–41.
14. Zhao N, Zhong C, Wang Y, Zhao Y, Gong N, Zhou G, Xu T, Hong Z. Impaired hippocampal neurogenesis is involved in cognitive dysfunction induced by thiamine deficiency at early pre-pathological lesion stage. *Neurobiol. Dis*. 2008;29 (2):176–185.
15. Nakagawasai O, Tadano T, Hozumi S, Tan-No K, Nijima F, Kisara K. Immunohistochemical estimation of brain choline acetyltransferase and somatostatin related to the impairment of avoidance learning induced by thiamine deficiency. *Brain Res Bull*. 2000;52(3):189–196.
16. Szutowicz A, Bielarczyk H, Gul S, Ronowska A, Pawełczyk T, Jankowska-Kulawy A. Phenotype-dependent susceptibility of cholinergic neuroblastoma cells to neurotoxic inputs. *Metab Brain Dis*. 2006;21(2-3):149–161.
17. Witte KK, Clark AL, Cleland JG. Chronic heart failure and micronutrients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1765–1774.

18. Aikawa H, Watanabe IS, Furuse T, Iwasaki Y, Satoyoshi E, Sumi T, Moroji T. Low energy levels in thiamine-deficient encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1984;43:276–287.
19. Hazell AS, Hakim AM, Senterman MK, Hogan MJ. Regional activation of L-type voltage-sensitive calcium channels in experimental thiamine deficiency. *J Neurosci Res*. 1998;52:742–749.
20. Beal MF. Mitochondria, free radicals, and neurodegeneration. *Curr Opin Neurobiol*. 1996;6:661–666.
21. Schenker S, Henderson GI, Hoyumpa AM Jr, Mc Candless DW. Hepatic and Wernicke's encephalopathies: current concepts of pathogenesis. *Am J Clin Nutr*. 1980;33:2719–2726.
22. Tanphaichitr V. Thiamin. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC (eds) *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore MD: Williams and Wilkins; 1999;p.381–389.
23. Leevy CM. Thiamine deficiency and alcoholism. *Ann N Y Acad Sci*. 1982;378:316–326.
24. Butterworth RF. Cerebral thiamine-dependent enzyme changes in experimental Wernicke's encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 1986;1:165–175.
25. Hazell AS, Pannunzio P, Rama Rao KV, Pow DV, Rambaldi A. Thiamine deficiency results in down-regulation of the GLAST glutamate transporter in cultured astrocytes. *Glia*. 2003;43:175–184.
26. Collins GH. Glial cell changes in the brain stem of thiamine-deficient rats. *Am J Pathol*. 1967;50:791–814.
27. Victor M, Adams RD, Collins GH. *The Wernicke-Korsakoff syndrome (WKS) and related neurologic disorders due to alcoholism and malnutrition*. 2nd ed. Philadelphia: FA Davie; 1989;p.61–110.
28. Hakim AM, Pappius HM. Sequence of metabolic, clinical, and histological events in experimental thiamine deficiency. *Ann Neurol*. 1983;13:365–375.
29. Hazell AS, Todd KG, Butterworth RF. Mechanisms of neuronal cell death in Wernicke's encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 1998;13:97–122.
30. Navarro D, Zwingmann C, Hazell AS, Butterworth RF. Brain lactate synthesis in thiamine deficiency: a re-evaluation using ¹H-¹³C nuclear magnetic spectroscopy. *J Neurosci Res*. 2005;79:33–41.
31. Matsushima K, MacManus JP, Hakim AM. Apoptosis is restricted to the thalamus in thiamine-deficient rats. *Neuroreport*. 1997;8:867–870.
32. Desjardins P, Butterworth RF. Role of mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the pathogenesis of selective neuronal loss in Wernicke's encephalopathy. *Mol Neurobiol*. 2005;31:17–25.

33. Chan F, Butterworth RF, Hazell AS. Primary cultures of rat astrocytes respond to thiamine deficiency-induced swelling by down-regulating aquaporin-4 levels. *Neurosci Lett*. 2004;366:231–234.
34. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007;6:442-455.
35. Pires RGW, Pereira SRC, Oliveira-Silva IF, Franco GC, Ribeiro AM. Cholinergic parameters and the retrieval of learned and re-learned spatial information: a study using a model of Wernicke-Korsakoff Syndrome. *Behav Brain Res*. 2005;162(1):11–21.
36. Thomson AD, Jane Marshall E. The natural history and pathophysiology of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis. *Alcohol Alcohol*. 2006;41(2):151-158.
37. Troncoso JC, Johnston MV, Hess KM, Griffin JW, Price DL. Model of Wernicke's encephalopathy. *Arch Neurol*. 1981;38:350–354.
38. Harper C, Butterworth R. Nutritional and metabolic disorders. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds) *Handbook of Clinical Neurology*, vol 28. Amsterdam: Elsevier; 1997:p.243–270.
39. Graham DI, Lantos PL (eds) *Greenfield's neuropathology*. 7th ed. London: Arnold; 2002:p.610–618.
40. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome: a clinical and pathological study of 245 patients, 82 with post-mortem examinations. *Contemp Neurol Ser*. 1971;7:1–206.
41. Vortmeyer AO, Hagel C, Laas R. Haemorrhagic thiamine deficient encephalopathy following prolonged parenteral nutrition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:826–829.
42. Butterworth RF, Kril JJ, Harper CG. Thiamine-dependent enzyme changes in the brains of alcoholics: relationship to the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Clin Exp Res*. 1993;17:1084–1088.
43. Kril JJ. Neuropathology of thiamine deficiency disorders. *Metab Brain Dis*. 1996;11:9-17.
44. Verkhratsky A, Parpura V. Astroglipathology in neurological, neurodevelopmental and psychiatric disorders. *Neurobiol. Dis*. 2016;85:254-261.
45. Jhala SS, Hazell AS. Modeling neurodegenerative disease pathophysiology in thiamine deficiency: Consequences of impaired oxidative metabolism. *Neurochem Int*. 2011;58(3):248-260.

Pathophysiologic mechanisms and pathological lesions in Wernicke's encephalopathy

T. Kyziridis

3rd Department of Psychiatry, AUTH Medical School, AHEPA University Hospital of Thessaloniki, Greece

ABSTRACT

Wernicke's encephalopathy is an acute neuropsychiatric syndrome resulting from thiamine deficiency. Despite the fact that multiple etiological factors can give rise to this syndrome, alcohol abuse remains the commonest cause in developed countries. Proper diagnosis can prevent serious and frequently threatening complications for the life of the patients.

Thiamine has various important biological roles and its deficiency, which can lead to neurological manifestations within 2-3 weeks, leads to disordered oxidative metabolism, decreased ATP synthesis in the brain, decreased energy production and neuronal depolarization and, consequently, excitotoxicity and neurodegeneration.

If not properly treated, thiamine deficiency leads to structural lesions in particular, vulnerable parts of the brain, such as the mamillary bodies, thalamus, cerebellum, inferior colliculus in midbrain, inferior olive of brainstem and vestibular nucleus. Macroscopic and microscopic brain lesions in patients with Wernicke's encephalopathy depend on the stage and the severity of the syndrome and evolve in three stages: acute, subacute and chronic.



Keywords: Encephalopathy, Neuropathology, Pathophysiology, Wernicke



Citation

T. Kyziridis. Pathophysiologic mechanisms and pathological lesions in Wernicke's encephalopathy. *Scientific Chronicles* 2019; 24(2): 132-140

eoi: <http://eoi.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.1>

Προσεγγίσεις της σύγχρονης ιατρικής στη διάγνωση και θεραπεία των πιλημάτων

Κ.Α. Πάσχος, Κ. Χατζηπουργάνης, Α. Τριανταφυλλίδης, Ι. Γαβραλίδου, Α. Παρασκευά, Α. Χατζηγεωργιάδης

Χειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο Δράμας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα πιλήματα (bezoars) είναι μάζες μερικώς ή πλήρως άπεπτων υλικών, οι οποίες δημιουργούνται εντός του αυλού του πεπτικού σωλήνα (ΠΣ). Η συχνότητά τους είναι μικρή, λιγότερο του 0,4% του συνόλου των ενδοσκοπήσεων του ανώτερου ΠΣ. Σύμφωνα με τα υλικά που τα δημιουργούν, τα πιλήματα διαιρούνται σε φυτοπιλήματα, τριχοπιλήματα, φαρμακοπιλήματα, γαλακτοπιλήματα και άλλα σπανιότερα είδη, όπως χαρτοπιλήματα, μεταλλοπιλήματα, παρασιτοπιλήματα, κ.ά. Κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι το ιστορικό χειρουργικής παρέμβασης στο στομάχο, η πλημμελής μάσηση, η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων ωμών φρούτων και λαχανικών, αλλά και διάφορες χρόνιες παθήσεις. Η συμπτωματολογία των πιλημάτων κυμαίνεται από ήπιο κοιλιακό άλγος, ανορεξία, δυσκαταποσία, ως συμπτώματα αιμορραγίας του ΠΣ όπως αιματέμεση, αιματοχεσία, μέλαινα και συμπτώματα απόφραξης ή ρήξης όπως κοιλιακή σύσπαση, υπόταση, καταπληξία. Η διάγνωση των πιλημάτων έχει εξελιχθεί με την τεχνολογική εξέλιξη της αξονικής τομογραφίας (ΑΤ) και της ενδοσκόπησης. Η πρώτη με τη μορφή της ελικοειδούς πολλαπλών τομών ΑΤ και τη χρήση ακτινοσκοπικών ουσιών αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο εκλογής, ενώ η δεύτερη με κάμερες και οθόνες υψηλής ευκρίνειας, μπορεί να συμβάλλει καίρια είτε στη διάγνωση είτε στη θεραπεία με χορήγηση χημικών ουσιών για διάλυση των πιλημάτων ή μηχανικό τεμαχισμό τους. Σε περίπτωση που οι μάζες αυτές εντοπίζονται στον κατώτερο ΠΣ, προκαλούν σοβαρές επιπλοκές ή όταν οι συντηρητικές θεραπείες αποβούν αναποτελεσματικές, τότε η χειρουργική είναι η μόνη επιλογή. Η ανοιχτή χειρουργική με κύρια επέμβαση την εντεροτομή για αφαίρεση του πιλήματος έχει επιβιώσει επιτυχώς στο χρόνο, ενώ η λαπαροσκοπική χειρουργική τείνει να εφαρμόζεται με αυξανόμενη συχνότητα την τελευταία δεκαετία, σε σωστά επιλεγμένα περιστατικά και κατάλληλα εξοπλισμένα ιατρικά κέντρα. Με την παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται σύγχρονα δεδομένα από την ελληνική, αγγλική και γαλλική βιβλιογραφία για τη διάγνωση και θεραπεία των πιλημάτων, ενώ παράλληλα συγκρίνονται με καθιερωμένες τεχνικές και μεθόδους.



Λέξεις ευρετηρίου: ειλεός, ενδοσκόπηση, πίλημα, τριχοπίλημα, φυτοπίλημα



Κ.Α. Πάσχος, Κ. Χατζηπουργάνης, Α. Τριανταφυλλίδης, Ι. Γαβραλίδου, Α. Παρασκευά, Α. Χατζηγεωργιάδης. Προσεγγίσεις της σύγχρονης ιατρικής στη διάγνωση και θεραπεία των πιλημάτων. *Επιστημονικά Χρονικά* 2019; 24(2): 141-155

eoι: <http://eoι.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.2>

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα πιλήματα (bezoars) αποτελούν συσσωματώματα άπεπτων υλικών τα οποία αναπτύσσονται και εντοπίζονται εντός του αυλού του πεπτικού σωλήνα. Η ετυμολογία του ονόματος προέρχεται από την περσική λέξη “rad-zahr” που μεταφράζεται ως η αποβολή δηλητηρίου-αντίδοτο. Χαρακτηριστικά, σε πολλές κοινωνίες ως το μεσαίωνα κυριαρχούσε η άποψη ότι τα πιλήματα διέθεταν φαρμακευτικές ή και μαγικές ιδιότητες που επέτρεπαν την χρήση τους για την εξουδετέρωση οποιουδήποτε δηλητηρίου. Ο ανδαλουσιανός ιατρός Ibn Zuhr, γνωστός στη Δύση ως Avenzoar, πιθανώς να χρησιμοποίησε και περιέγραψε για πρώτη φορά τη λέξη πιλήμα ως ιατρικό όρο στις αρχές του 11ου αιώνα. Επιπλέον, εκτεταμένη αναφορά γίνεται για τα πιλήματα στο Αράβικο εγχειρίδιο αστρολογίας και μαγείας «Ghâyat al-Hakîm fi'l-sihr», γνωστό στη Δύση ως Picatrix, το οποίο γράφτηκε το 10ο αιώνα. Το 1854, ο Ιρλανδός ανατόμος και χειρουργός του πανεπιστημίου του Λονδίνου (UCL) Richard Quain είναι ο πρώτος σύγχρονος ιατρός που περιγράφει με τον ιατρικό όρο πιλήμα (bezoar) μάζα άπεπτων φυτικών ινών καρύδας σε στόμαχο άνδρα κατά τη διάρκεια νεκροτομής, η οποία είχε προκαλέσει διάτρηση του ελάσσονος τόξου [1,2].

Η διερεύνηση δεδομένων από ενδοσκοπήσεις πεπτικού σε διάφορες κλινικές μελέτες κατέδειξε ότι τα πιλήματα

καταγράφονται σπάνια, λιγότερο από 0,4% των περιπτώσεων. Εμφανίζονται ως ξένα σώματα που ανιχνεύονται σε οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα (ΓΝΣ), συχνότερα όμως εντός του στομάχου [3]. Τα πιλήματα του εντέρου στην πλειοψηφία τους σχηματίζονται στο στόμαχο και στη συνέχεια, σε άλλοτε άλλο χρόνο μεταφέρονται στο έντερο. Συνόπαρξη γαστρικού και εντερικού πιλήματος αναφέρεται στο 17-21% των ασθενών [4,5].

Ανάλογα με τη σύνθεσή τους, τα πιλήματα ταξινομούνται σε διάφορες κατηγορίες-τύπους, ως εξής [6-8]:

- **φυτοπιλήματα:** πρόκειται για τα συχνότερα πιλήματα που αποτελούνται από φυτικές ίνες από λαχανικά και φρούτα, όπως σέλινα, βερίκοκα, ροδάκινα, σταφύλια, κολοκύθια, μανιτάρια, λωτούς κ.ά. (Εικόνα 1)
- **τριχοπιλήματα:** σχηματίζονται από την κατάποση τριχών, παρατηρούνται κατά κύριο λόγο σε νέες γυναίκες με ψυχιατρικές διαταραχές
- **γαλακτοπιλήματα:** σχηματίζονται από τις πρωτεΐνες του γάλακτος που περιέχονται σε τεχνητώς παραγόμενα προϊόντα που καταναλώνονται από πρόωρα νεογνά
- **φαρμακοπιλήματα:** προκαλούνται από φάρμακα και φαρμακευτικά προϊόντα, όπως η χολεστυραμίνη, αντιόξινα φάρμακα, σουλφονικό πολυστιρενικό νάτριο (kayexalate)

- **χαρτοπλήματα** και διάφορες άλλες σπάνιες οντότητες

ΜΕΘΟΔΟΣ

Η παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζει σύγχρονα δεδομένα που αφορούν στην επιδημιολογία, την κλινική εικόνα, τη διάγνωση και τη θεραπευτική προσέγγιση των πηλημάτων. Ανασκοπήθηκε η ελληνική, αγγλική και γαλλική βιβλιογραφία τα τελευταία 20 έτη (1999-2018) , μέσω του διαδικτύου με επίσκεψη των ιστοτόπων (iatrotek on-line, pubmed, medline, google scholar). Αναζητήθηκαν οι όροι πηλημα, φυτοπήλημα (ελληνικοί), bezoar, phytobezoar, trichobezoar (αγγλικοί), bézoard, phytobézoard, trichobézoard (γαλλικοί). Βρέθηκαν 8 άρθρα κλινικών περιπτώσεων στην ελληνική γλώσσα, 1084 άρθρα στην αγγλική γλώσσα (122 ανασκοπήσεις, 962 παρουσιάσεις περιπτώσεων και κλινικές μελέτες) και 41 άρθρα στη γαλλική γλώσσα (4 ανασκοπήσεις και 37 παρουσιάσεις περιπτώσεων και κλινικές μελέτες). Χαρακτηριστικά η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών (>70%) αφορά σε ανακοινώσεις μιας ή δυο περιπτώσεων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

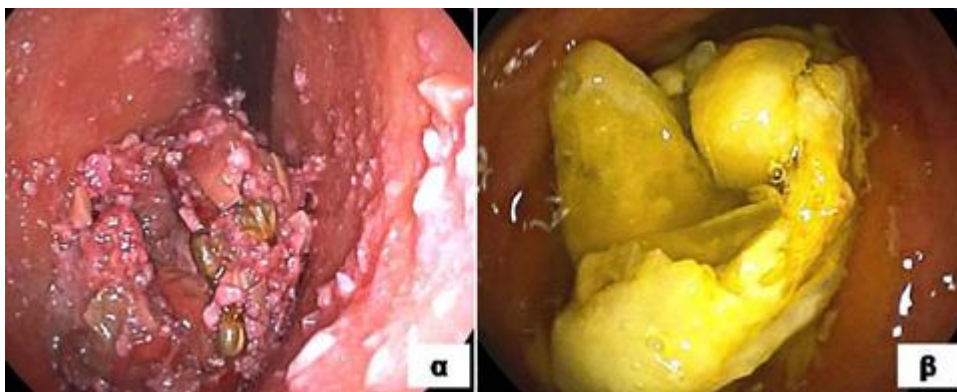
1. Επιδημιολογία

Είναι γενικά αποδεκτό ότι τα πηλήματα είναι σπάνιες παθολογικές οντότητες, παρά το γεγονός ότι διάφορες μελέτες που προσπαθούν να εκτιμήσουν την επίπτωσή τους παρουσιάζουν ποικίλα αποτελέσματα.

Έτσι, οι Kadian και συν ανάλυσαν 1400 γαστροσκοπήσεις σε διάρκεια πέντε ετών και ανακάλυψαν το 1978 έξι περιπτώσεις γαστρικών πηλημάτων (0,43%) [9]. Παρομοίως, οι Ahi και συν κατέληξαν στο ίδιο ποσοστό αναλύοντας 3247 ενδοσκοπήσεις ανώτερου πεπτικού σε επτά έτη το 1987 [10]. Πιο πρόσφατα οι Mihai και συν ανακάλυψαν 49 περιπτώσεις πηλημάτων, 34 εκ των οποίων φυτοπήματα, σε διάρκεια είκοσι ετών, καταλήγοντας σε ποσοστό 0,068% [11].

Τα πηλήματα δημιουργούνται και ανακαλύπτονται κυρίως στο στόμαχο, απ' όπου μπορεί να μετακινηθούν στο λεπτό και παχύ έντερο. Σπάνια μπορεί να προκαλέσουν ειλεό [5]. Οι Dervisoglou και συν μελέτησαν 369 ασθενείς με οξεία εντερική απόφραξη στη διάρκεια 5 ετών και συμπέραναν ότι 2,39% οφειλόταν στα πηλήματα, που αποτελούν την 5η συχνότερη αιτία [12]. Παρομοίως, οι Kirshstein και συν αντιμετώπισαν λαπαροσκοπικά 65 ασθενείς με απόφραξη λεπτού εντέρου σε 6 έτη, αποδίδοντας 3 περιπτώσεις σε πηλήματα, αποτελώντας την 5η συχνότερη αιτία (4,6%) [13]. Επιπλέον, ο Yakan και συν παρακολούθησαν 432 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν για απόφραξη λεπτού εντέρου στη διάρκεια 10 ετών και ανέφεραν ότι τα φυτοπήματα ήταν υπεύθυνα για 14 περιπτώσεις (3,2%) [14].

Συνεπώς, σύμφωνα με κλινικές μελέτες, τα γαστρικά πηλήματα ανακαλύπτονται σε λιγότερο από 0,5% στις ενδοσκοπήσεις ανώτερου πεπτικού, ενώ τα πηλήματα του λεπτού εντέρου δυνατό να προκαλέσουν ειλεό σε ποσοστό 0,4-4,8% στο



Εικόνα 1. α. Φυτοπύλημα από σταφύλια εντός του στομάχου που αντιμετωπίστηκε με χημική διάλυση με Coca Cola® β. Φυτοπύλημα από μανταρίνι εντός του στομάχου που απομακρύνθηκε ενδοσκοπικά.

σύνολο των περιπτώσεων απόφραξης εντέρου. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η επίπτωση των φυτοπυλημάτων, τα οποία είναι τα πιο συχνά πυλήματα, ποικίλει ανάμεσα σε διάφορες χώρες και εθνικότητες, λόγω της καλλιέργειας συγκεκριμένων φυτών, καθώς και εθνικών και θρησκευτικών διατροφικών ιδιαιτεροτήτων που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη τέτοιων μαζών στο ΓΝΣ. Για παράδειγμα τα φυτοπυλήματα από το φυτό της οικογένειας διόσπυρος (λωτός), ανακαλύπτονται κυρίως σε χώρες που παράγουν και εξάγουν το φυτό (Κίνα, Νότιος Κορέα, Ιαπωνία, Βραζιλία), ή παρουσιάζουν υψηλή κατανάλωση λόγω τοπικής παράδοσης (Τουρκία, Ισπανία κ.ά). Τα πιο σπάνια πυλήματα όπως τα τριχο- χαρτο- και μεταλλοπυλήματα συνδέονται με ορισμένες ψυχιατρικές διαταραχές, οι οποίες είναι πιο συνηθισμένες σε αναπτυσσόμενες χώρες ή σε φτωχούς και αμόρφωτους πληθυσμούς [3,15].

2. Προδιαθεσικοί παράγοντες

Πολυάριθμοι παράγοντες μπορούν να συνεισφέρουν στην δημιουργία των πυλημάτων. Το ιστορικό χειρουργικής παρέμβασης στο στομάχο φαίνεται να αποτελεί κύριο παράγοντα κίνδυνου, καθώς η συχνότητα εμφάνισης πυλήματος σε τέτοιους ασθενείς κυμαίνεται μεταξύ 5%-12%. Συγκεκριμένα, η βαγοτομή και η μερική γαστρεκτομή που πραγματοποιήθηκαν για χρόνια έλκη ουσιαστικά μειώνουν την οξύτητα και την ποσότητα του γαστρικού υγρού, κι έτσι επηρεάζουν την πεπτική δραστηριότητα. Συγχρόνως, η πυλωροπλαστική, η αντρεκτομή ή η γαστρονησιτιδοστομία έχουν ως αποτέλεσμα μια ευρεία γαστρική έξοδο. Έχοντας υπόψιν ότι το γαστρικό άντρο ρυθμίζει το μηχανικό θρυμματισμό των τροφών και ο πυλωρός ελέγχει τη διέλευση των τροφών αποτρέποντας τη δίοδο ευμεγέθων τεμμαχίων, οι προαναφερθείσες εγχειρήσεις διευκολύνουν την δίοδο μεγάλων δύσπεπτων βλωμών στο δωδεκαδάκτυλο και το λεπτό έντερο, προδιαθέτοντας στο σχηματισμό πυλημάτων. Τέτοιες μάζες φαίνεται να

δημιουργούνται από 9 μήνες μέχρι 30 χρόνια μετά το χειρουργείο, σύμφωνα με διάφορες μελέτες. Πιο σπάνια, τα πρήγματα εμφανίζονται πρωτίστως στο λεπτό έντερο, προκαλώντας διαλείπουσα ή μόνιμη εντερική απόφραξη [16-18].

Γενικά, η υπερβολική κατανάλωση τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε ίνες μπορεί να συνεισφέρει στην δημιουργία φυτοπλημάτων. Άγουρα φρούτα ή λαχανικά και ιδιαίτερα οι λωτοί, που καταναλώνονται συχνά σε μεγάλες ποσότητες με πλημμελή μάσηση φαίνεται να δημιουργούν τις συνθήκες ανάπτυξης φυτοπλημάτων [4].

Άλλοι λιγότερο συνηθισμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η φαρμακευτική αγωγή που επιβραδύνει τη γαστρική κινητικότητα, η γρήγορη κατάποση μεγάλων ποσοτήτων τροφής, η πλημμελής μάσηση λόγω τεχνητής οδοντοστοιχίας κυρίως σε ηλικιωμένους και ασθένειες όπως η διανοητική καθυστέρηση (τριχοπλήματα), υποθυρεοειδισμός, σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική βλάβη, μετεγχειρητικές συμφύσεις. Εντούτοις, υπάρχουν μελέτες που περιγράφουν ασθενείς με πρήγματα χωρίς να έχει ανακαλυφθεί προδιαθεσικός παράγοντας. Πιθανόν εδώ να ενέχονται παράγοντες που δρουν για μικρό χρονικό διάστημα, όπως διατροφικές συνήθειες ή προσωρινές μεταβολές του pH του στομάχου [19,18].

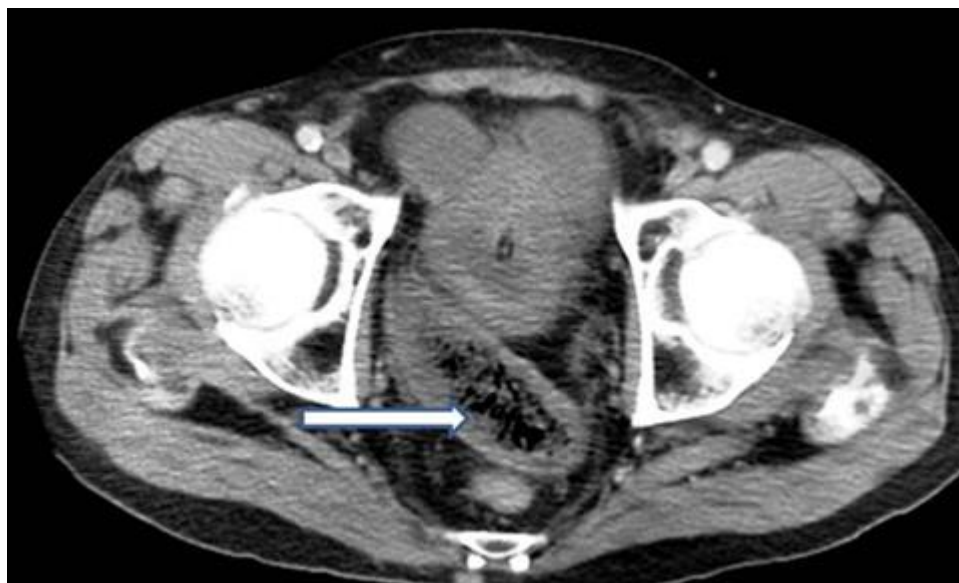
3. Συμπτώματα και σημεία-διάγνωση

Τα πρήγματα μπορεί να είναι ασυμπτωματικά ή να προκαλούν πολλαπλά συμπτώματα και σημεία από το ΓΝΣ. Πιο

συχνά μπορεί να προκαλέσουν κοιλιακή δυσφορία, πληρότητα ή άλγος, δυσκολία στην κατάποση, ανορεξία. Επιπλέον, συμπτώματα που σχετίζονται με γαστρεντερική αιμορραγία, όπως αναιμία, αιματοχεσία ή μέλαινα, αιματέμεση ή λιποθυμικά επεισόδια μπορεί να είναι αποτέλεσμα ελκών ή/και νεκρώσεων του βλεννογόνου λόγω της ενδοαυλικής πίεσης που ασκούν τα πρήγματα. Σε πιο σπάνιες περιπτώσεις όπου υπάρχει πλήρης εντερική απόφραξη ή διάτρηση, δυνατόν να παρουσιαστούν σοβαρές εκδηλώσεις οξείας κοιλίας, από έμετο, κοιλιακή διάταση ή σύσπαση μέχρι υπόταση, αποπροσανατολισμός και σοκ [20-23].

Η χρήση της σύγχρονης τεχνολογίας στην ενδοσκόπηση του πεπτικού συστήματος με κάμερες και οθόνες υψηλής ευκρίνειας έχει διευκολύνει την ανίχνευση των πλημάτων. Αυτά συνήθως εμφανίζονται ως μεμονωμένες μάζες με διάφορα χρώματα (μαύρο, πράσινο, μπλε ή άλλο) [3].

Η ακτινολογική απεικόνιση παίζει κομβικό ρόλο στη διαγνωστική προσέγγιση. Ενώ οι απλές ακτινογραφίες δείχνουν υγραερικά επίπεδα τα οποία υποδεικνύουν εντερική απόφραξη, η απεικόνιση με χορήγηση βαρίου συντελεί στη διαφορική διάγνωση μεταξύ εντερικών εκκολπωμάτων, αδενωμάτων, κακοηθειών και πλημάτων. Ωστόσο, η αξονική τομογραφία (ΑΤ) είναι η ακτινολογική μέθοδος με την υψηλότερη ευαισθησία (πάνω από 90%) και ειδικότητα (πάνω από 60%). Ειδικά τα φυτοπρήγματα απεικονίζονται ως κυκλικές ή ωοειδείς μάζες με φυσαλίδες αέρα (Εικόνα 2). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι μπορεί να



Εικόνα 2. Φυτοπίλημα λεπτού εντέρου, με χαρακτηριστική εικόνα μάζας -έλλειμμα πλήρωσης- με φυσαλίδες αέρα (βέλος) (ελικοειδής αξονική τομογραφία κοιλίας με χορήγηση ακτινοσκοπικού υλικού).

μοιάζουν με κόπρανα λεπτού εντέρου. Πρέπει να σημειωθεί ότι η ακτινολογική διαφοροποίηση τους είναι εφικτή, καθώς τα κόπρανα γενικά καταλαμβάνουν μεγαλύτερα τμήματα του εντέρου και σχετίζονται με απότομη διάταση του εντέρου σε σχέση με τα πηλμάτα, τα οποία τείνουν να ολισθαίνουν ενδοαυτικά εμπρός και πίσω. Ακόμα, με την ΑΤ μπορεί να εντοπιστούν πολλαπλά πηλμάτα και να αποκλειστούν άλλες αιτίες εντερικής απόφραξης. Συνήθως, μετά τη διάγνωση πηλμάτος με ΑΤ, η χειρουργική επέμβαση ακολουθεί εντός 48 ωρών [24-26].

4. Θεραπεία

Η θεραπεία των πηλμάτων εξαρτάται από τον όγκο τους, την χημική τους σύσταση, εντόπιση και την παθολογία που προκαλούν. Σήμερα, υπάρχουν πολλαπλές θεραπευτικές επιλογές, όπως διάλυση με διάφορες χημικές

ενώσεις, ενδοσκοπικός θρυμματισμός και αφαίρεση, λαπαροτομία και λαπαροσκοπική εγχείριση. Σε περιπτώσεις εντερικής απόφραξης και πιο σπάνια γαστρικής απόφραξης, η γαστρική και εντερική αποσυμφόρηση με αποκατάσταση υγρών και ηλεκτρολυτών πρέπει να είναι η αρχική θεραπευτική προσέγγιση. Η αφαίρεση των πηλμάτων συνήθως ακολουθεί μετά την αποκατάσταση αυτών των διαταραχών και τη σταθεροποίηση του ασθενούς [27,18].

4.1 Χημική διάλυση

Αλατούχα διαλύματα, το υδροχλωρικό οξύ, το διττανθρακικό νάτριο, η Coca Cola® (cc) και διάφοροι ενζυματικοί παράγοντες (όπως παπαΐνη, κυτταρίνη, παγκρεατίνη) έχουν περιγραφεί, μόνα ή σε συνδυασμό, ως αποτελεσματικά για την

διάλυση των πιλημάτων με διάφορα ποσοστά επιτυχίας [28].

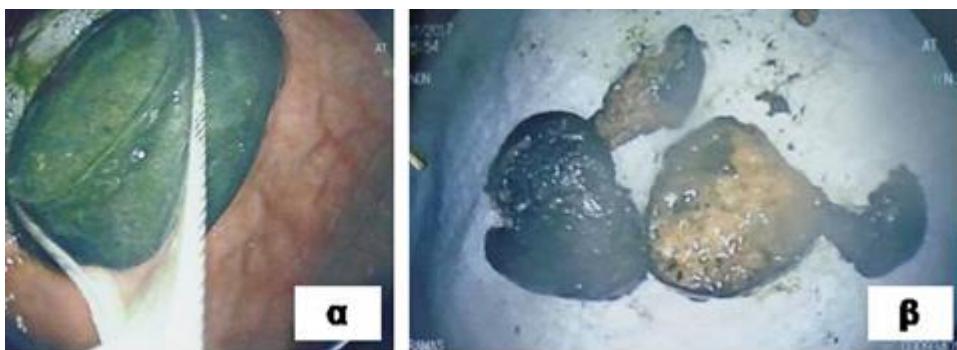
Η cc είναι ο πιο γνωστός χημικός παράγοντας που έχει χρησιμοποιηθεί για την επιτυχή διάλυση των φυτοπιλημάτων. Οι Ladas και συν επανεξέτασαν 46 ασθενείς από διάφορες μελέτες και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ένα ποσοστό 91% των φυτοπιλημάτων διαλύονται με την cc, με ή χωρίς ενδοσκοπική παρέμβαση. Προτείνει γαστρικές πλύσεις με 3 λίτρα cc χορηγούμενα per os ή μέσω ρινογαστρικού σωλήνα [29]. Οι Mihaï και συν αντιμετώπισαν 12 ασθενείς με 4,8 λίτρα cc για 12 ώρες και κατέληξαν ότι το 42% είχε πλήρη αποκατάσταση και στο ίδιο ποσοστό επιτεύχθηκε τεμαχισμός της μάζας [11]. Παρά το γεγονός ότι τα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών είναι αισιόδοξα, δεν υπάρχει συμφωνία στη δόση και το χρόνο δράσης της cc. Επιπλέον, σε γηραιότερους ασθενείς με ιστορικό γαστρικού έλκους και σακχαρώδη διαβήτη πιθανότατα να προκληθούν σοβαρές επιπλοκές (έλκος, ηλεκτρολυτικές ανωμαλίες κ.ά.) όταν η θεραπεία περιλαμβάνει χορήγηση μεγάλης ποσότητας cc. Επιπρόσθετα, υποκρύπτεται ο κίνδυνος τεμάχια από τα πιλήματα να αποφράξουν το πυλωρικό στόμιο και/ή να μεταφερθούν στο λεπτό έντερο και να

προκαλέσουν ειλεό [30,31].

Η κυτταρινάση έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία των φυτοπιλημάτων. Καθώς τα λαχανικά και φρούτα περιέχουν σημαντικά ποσά κυτταρίνης, η κυτταρινάση μπορεί να διαλύσει τους πολυσακχαρίτες με την διάσπαση των γλυκοσιδικών δεσμών. Οι Pollard και Block αρχικά περιέγραψαν το 1968 την επιτυχή διάλυση των πιλημάτων με την δράση της κυτταρινάσης. Ωστόσο, τα φυτοπιλήματα από λωτούς καθώς και τα τριχοπιλήματα παρουσιάζουν υψηλή ανθεκτικότητα στη χημική διάλυση [32].

4.2 Ενδοσκοπικός τεμαχισμός – αφαίρεση

Καθώς τα πιλήματα εντοπίζονται συχνότερα στο στόμαχο, οι γαστροσκοπικές μέθοδοι επικράτησαν στη θεραπεία των γαστρικών πιλημάτων. Ο μηχανικός τεμαχισμός μπορεί να επιτευχθεί μέσω του λιθοτρίπτη, της λαβίδας βιοψίας, τους βρόγχους πολυπεκτομής διαφόρων μεγεθών, τις συσκευές αργού, τα ηλεκτροχειρουργικά μαχαιρίδια και συσκευές λείζερ. Τα τεμάχια είναι δυνατόν να αφαιρεθούν μέσω βρόγχων και καλαθιών Dormia [33-36] (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Φυτοπίλημα εντός του στομάχου. α. Σύλληψη με βρόγχο κατά τη διάρκεια οισοφαγογαστροσκόπησης β. Τεμάχια του φυτοπιλήματος μετά το θρυμματισμό του και απομάκρυνση με βρόγχο.

Τα τριχοπλήματα εμφανίζονται πάλι ανθεκτικά και συνηθέστατα απαιτούν χειρουργική απομάκρυνση. Ωστόσο, έχει αναφερθεί τεμαχισμός τους με ηλεκτροχειρουργικό μαχαιρίδιο [37].

4.3 Χειρουργική διαδικασία

Σε περίπτωση που τα πρήγματα έχουν διαγνωστεί στον κατώτερο ΓΝΣ ή προκαλούν ειλεό, εντερική ισχαιμία και/ή διάτρηση, αλλά και σε περίπτωση που η συντηρητική θεραπεία καταστεί ανεπιτυχής, τότε η χειρουργική επέμβαση είναι απαραίτητη. Η εντερική απόφραξη από πρήγματα εμφανίζεται συχνότερα στο περιφερικό άκρο του λεπτού εντέρου, σε απόσταση λιγότερο από 100εκ από την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Αυτό μπορεί να οφείλεται στη μειωμένη διάμετρο του εντερικού αυλού εγγύς της βαλβίδας, τη μειωμένη κινητικότητα του λεπτού εντέρου στην περιοχή αυτή, όπως και την αυξημένη απορρόφηση νερού στο περιφερικό άκρο του ειλεού που μπορεί να προκαλέσει ακινητοποίηση και προσκόλληση των πρήγμάτων στο βλεννογόνο του εντέρου [27,3].

Η κύρια επέμβαση είναι η εντεροτομή και αφαίρεση της μάζας (Εικόνα 4). Η τεχνική της άμεξης για την προώθηση της μάζας είτε προς το στόμαχο είτε στο παχύ έντερο μέσω της ειλεοτυφλικής βαλβίδας έχει επίσης περιγραφεί. Ωστόσο, η θεραπευτική αυτή επιλογή μπορεί να συνοδεύεται από επιπλοκές, καθώς η άμεξη του εντέρου μπορεί να προκαλέσει τραυματισμό του εντερικού τοιχώματος ή του μεσεντερίου, όπως επίσης και αιμορραγία του βλεννογόνου [14,38]. Προφανώς όταν συμβαίνει ισχαιμία και/ή διάτρηση του εντέρου, οι προαναφερθείσες τεχνικές δεν έχουν θέση και έτσι τμηματικές εκτομές με αναστόμωση ή στομία είναι οι εφαρμοζόμενες προσεγγίσεις [18].

Παρά το ότι η αφαίρεση των πρήγμάτων με ανοιχτή χειρουργική επέμβαση χρησιμοποιείται για πολλές δεκαετίες, η λαπαροσκοπική χειρουργική κερδίζει έδαφος τα τελευταία έτη. Βεβαίως, πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλα εξοπλισμένα ιατρικά κέντρα, μετά από λεπτομερή προεγχειρητική εκτίμηση (κλινική, ακτινολογική, ενδοσκοπική) από χειρουργούς με κατάλληλη εμπειρία.



Εικόνα 4. Φυτοπλήγμα λεπτού εντέρου-αφαίρεση με εντεροτομή (διεγχειρητική εικόνα).

Η προεγχειρητική μελέτη είναι απαραίτητη για την καταγραφή και τον εντοπισμό διατεταμένων εντερικών ελίκων, συμφύσεων από προηγούμενα χειρουργεία, πολλαπλών πηλημάτων. Η παρουσία τους ή επιπλοκές όπως (διάτρηση και/ή περιτονίτιδα) μπορούν να δυσχεράνουν ή να ακυρώσουν την λαπαροσκοπική προσέγγιση [39,40]. Αναμφίβολα η λαπαροσκόπηση προσφέρει καλύτερο οπτικό έλεγχο ολόκληρης της κοιλίας, ενώ συνήθως συνοδεύεται από λιγότερες επιπλοκές και σύντομη νοσηλεία, όταν πραγματοποιείται από έμπειρους χειρουργούς σε σωστά επιλεγμένα περιστατικά [41]. Η λαπαροσκοπική αφαίρεση τεράστιων γαστρικών πηλημάτων έχει περιγραφεί σε κάποια περιστατικά, παρόλο που η θέση της γαστροτομής και ο κίνδυνος της ενδοπεριτοναϊκής επιμόλυνσης πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη [42,43].

4.4 Άλλες θεραπευτικές επιλογές

Σε περιπτώσεις όπου τα πηλήματα είναι τυχαίο εύρημα και δεν παρουσιάζουν συμπτωματολογία, η παρακολούθησή τους χωρίς θεραπεία μπορεί να αποτελέσει πρώτη επιλογή. Εξαφάνιση τέτοιων μαζών χωρίς θεραπεία έχει περιγραφεί σε κάποιους ασθενείς. Η φύση και η αιτιολογία τέτοιων πηλημάτων παράλληλα με την επιτυχή τους πέψη και μετακίνηση εντός του εντέρου θα πρέπει να ερευνηθούν και να διευκρινιστούν [9].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στη σύγχρονη εποχή, τόσο παγκόσμια αλλά περισσότερο στις ανεπτυγμένες κοινωνίες, παρατηρείται μια ταχύτατη γήρανση του πληθυσμού, η οποία συμβαδίζει με την αύξηση της επίπτωσης διαφόρων νόσων, μεταξύ των οποίων και της εμφάνισης πηλημάτων. Η κακή μάζηση, χρήση οδοντοστοιχίας, διάφορα φάρμακα, οι πεπτικές διαταραχές και χειρουργικές επεμβάσεις στο στόμαχο, τα οποία συχνότερα καταγράφονται σε ηλικιωμένους, αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για τη δημιουργία πηλημάτων. Ως πιθανότερο φαίνεται ότι ο συνδυασμός πολλών παραγόντων και η δράση τους για μεγάλο χρονικό διάστημα οδηγούν τελικά στο σχηματισμό ευμεγέθων και συμπτωματικών τέτοιων μαζών εντός του ΓΝΣ.

Η σύγχρονη τεχνολογία που αξιοποιείται στην απεικόνιση με ΑΤ και την ενδοσκόπηση του ανώτερου ΓΝΣ, έχουν προάγει τη διάγνωση των πηλημάτων και αύξησαν την επίπτωσή τους. Επιπλέον, η τεχνολογία έχει προάγει και τη θεραπεία, με την ενδοσκοπική διάλυση, τεμαχισμό και απομάκρυνση των πηλημάτων ή την αφαίρεσή τους με λαπαροσκοπική χειρουργική. Στο μέλλον, κλινικές και εργαστηριακές έρευνες πρέπει να αποσαφηνίσουν τον τρόπο σχηματισμού αυτών των μαζών, τη χημική τους σύσταση και τη σύνδεσή τους με συγκεκριμένες νόσους. Η επιτυχής αποτροπή σχηματισμού τους είναι ο καλύτερος τρόπος αντιμετώπισης των πολύ επικίνδυνων επιπλοκών που μπορεί να προκαλέσουν τα πηλήματα, ιδιαίτερα σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kement M, Ozlem N, Colak E, Kesmer S, Gezen C, Vural S. Synergistic effect of multiple predisposing risk factors on the development of bezoars. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(9): 960-964
- 2 Eng K, Kay M. Gastrointestinal bezoars: history and current treatment paradigms. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012; 8(11): 776-778
3. Iwamuro M, Okada H, Matsueda K, et al. Review of the diagnosis and management of gastrointestinal bezoars. *World J Gastrointest Endosc*. 2015; 7(4): 336-345
4. Erzurumlu K, Malazgirt Z, Bektas A, et al. Gastrointestinal bezoars: a retrospective analysis of 34 cases. *World J Gastroenterol*. 2005; 11(10): 1813-1817
5. Σακελλαρίου Β, Βαϊκούση Ε, Κολώνης Ι, Ανδρεάδης Ι. Φυτοπίλημα: Ένα σπάνιο αίτιο εντερικής απόφραξης. *Χειρουργικά Χρονικά*. 2005; 10 (2):117-120
6. Andrus CH, Ponsky JL. Bezoars: classification, pathophysiology, and treatment. *Am J Gastroenterol*. 1988; 83 (5):476-478
7. England G, Heath KJ, Gilbert JD, Byard RW. Forensic features of pharmacobezoars. *J Forensic Sci*. 2015; 60 (2):341-345
8. Gorter RR, Kneepkens CM, Mattens EC, Aronson DC, Heij HA. Management of trichobezoar: case report and literature review. *Pediatr Surg Int*. 2010; 26 (5):457-463
9. Kadian RS, Rose JF, Mann NS. Gastric bezoars--spontaneous resolution. *Am J Gastroenterol*. 1978; 70 (1):79-82
10. Ahn YH, Maturu P, Steinheber FU, Goldman JM. Association of diabetes mellitus with gastric bezoar formation. *Arch Intern Med*. 1987;147 (3):527-528
11. Mihai C, Mihai B, Drug V, Cijevschi Prelipcean C. Gastric bezoars--diagnostic and therapeutic challenges. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2013; 22 (1):111
12. Dervisoglou A, Condilis N, Liveranou S, Pinis S. A causal factors and treatment of obstructive ileus in 369 patients. *Ann Ital Chir*. 2005; 76 (5):477-480
13. Kirshtein B, Roy-Shapira A, Lantsberg L, Avinoach E, Mizrahi S. Laparoscopic management of acute small bowel obstruction. *Surg Endosc*. 2005; 19 (4):464-467
14. Yakan S, Sirinocak A, Telciler KE, Tekeli MT, Denecli AG. A rare cause of acute abdomen: small bowel obstruction due to phytobezoar. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2010 16 (5):459-463

15. Granot E, Fich A, Ayalon A, Manny J, Winograd I, Schwartz J, Rachmilewitz D. An epidemic of persimmon bezoars in Israel. *Isr J Med Sci.* 1984; 20 (2):167-169
16. Bowden TA, Jr., Hooks VH, 3rd, Mansberger AR, Jr. The stomach after surgery. An endoscopic perspective. *Ann Surg.* 1983; 197 (6):637-644
17. Χριστοφορίδης Ε, Τζίνας Σ, Νικολόπουλος Θ, Μπόσκου Β. Οι επεμβάσεις στομάχου ως αιτία ελαιοφύτων από φυτοπλήγματα. *Γαληνός.* 1993; 35 (1):69-72
18. Dikicier E, Altintoprak F, Ozkan OV, Yagmurkaya O, Uzunoglu MY. Intestinal obstruction due to phytobezoars: An update. *World J Clin Cases.* 2015; 3 (8):721-726
19. Cebi Olgun D, Kayadibi Y, Simsek O, Karaduman Z. The journey of gastric phytobezoar followed by tomography. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2014; 20 (5):389-391
20. Iwamuro M, Tanaka S, Shiode J, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of nineteen Japanese patients with gastrointestinal bezoars. *Intern Med.* 2014; 53 (11):1099-1105
21. Pujar KA, Pai AS, Hiremath VB. Phytobezoar: a rare cause of small bowel obstruction. *J Clin Diagn Res.* 2013; 7 (10):2298-2299
22. Stratakis K, Tsepelaki A, Karallas E, Koutsopoulos K. Bezoar: An unusual cause of intestinal obstruction. *Hel J Surg.* 2014; 86 (1):29-33
23. Fiel DC, Santos I, Santos JE, et al. Cecum perforation associated with a calcium polystyrene sulfonate bezoar - a rare entity. *J Bras Nefrol.* 2018
24. Chen YC, Liu CH, Hsu HH, et al. Imaging differentiation of phytobezoar and small-bowel faeces: CT characteristics with quantitative analysis in patients with small-bowel obstruction. *Eur Radiol.* 2015; 25 (4):922-931
25. Lee KH, Han HY, Kim HJ, Kim HK, Lee MS. Ultrasonographic differentiation of bezoar from feces in small bowel obstruction. *Ultrasonography.* 2015; 34 (3):211-216
26. Wang PY, Wang X, Zhang L, et al. Bezoar-induced small bowel obstruction: Clinical characteristics and diagnostic value of multi-slice spiral computed tomography. *World J Gastroenterol.* 2015; 21 (33):9774-9784
27. Koulas SG, Zikos N, Charalampous C, Christodoulou K, Sakkas L, Katsamakis N. Management of gastrointestinal bezoars: an analysis of 23 cases. *Int Surg.* 2008; 93 (2):95-98
28. Cerezo Ruiz A, Dominguez Jimenez JL, Uceda-Vano A. Cellulase, Coca-Cola(R), pancreatin and ursodeoxycholic acid in the dissolution of gastric bezoars: why not all together? *Rev Esp Enferm Dig.* 2018; 110 (7):472-473

29. Ladas SD, Kamberoglou D, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Zouboulis-Vafiadis I. Systematic review: Coca-Cola can effectively dissolve gastric phytobezoars as a first-line treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37 (2):169-173
30. Qin B, Wan XL, Guo XY, Dong L. Successful endoscopic treatment of an intestinal diospyrobezoar migrated from the stomach. *BMJ Case Rep.* 2014; 2014
31. Lu L, Zhang XF. Gastric Outlet Obstruction--An Unexpected Complication during Coca-Cola Therapy for a Gastric Bezoar: A Case Report and Literature Review. *Intern Med.* 2016; 55 (9):1085-1089
32. Pollard HB, Block GE. Rapid dissolution of phytobezoar by cellulase enzyme. *Am J Surg.* 1968; 116 (6):933-936
33. Ugenti I, Travaglio E, Lagouvardou E, Caputi Iambrenghi O, Martines G. Successful endoscopic treatment of gastric phytobezoar: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2017; 37:45-47
34. Mao Y, Qiu H, Liu Q, Lu Z, Fan K, Huang Y, Yang Y. Endoscopic lithotripsy for gastric bezoars by Nd:YAG laser-ignited mini-explosive technique. *Lasers Med Sci.* 2014; 29 (3):1237-1240
35. Tao Z, Yu Y, Zhou X. A new application of dual knife: easier removal of a giant gastric bezoar. *Dig Endosc.* 2019
36. Paschos KA, Chatzigeorgiadis A. Surgical and Endoscopic Treatment of a Double Phytobezoar Causing Ileus and Jaundice: A Case Report. *Iran J Med Sci.* 2019; 44 (1):70-73
37. Maini A, John J. Trichobezoar requiring surgical intervention. *Jaapa.* 2018; 31 (9):32-34
38. Aysan E, Demir M, Kinaci E, Basak F. Complications of intestinal milking: experimental model. *ANZ J Surg.* 2005; 75 (5):322-325
39. Horesh N, Rosin D, Dreznik Y, et al. A Single Tertiary Center 10-Year Experience in the Surgical Management of Gastrointestinal Bezoars. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018; 28 (8):967-971
40. Castle SL, Zmora O, Papillon S, Levin D, Stein JE. Management of Complicated Gastric Bezoars in Children and Adolescents. *Isr Med Assoc J.* 2015; 17 (9):541-544
41. Javed A, Agarwal AK. A modified minimally invasive technique for the surgical management of large trichobezoars. *J Minim Access Surg.* 2014; 9 (1):42-44
42. Sharma D, Srivastava M, Babu R, Anand R, Rohtagi A, Thomas S. Laparoscopic treatment of gastric bezoar. *Jsls.* 2010; 14 (2):263-267

43. Ulukent SC, Ozgun YM, Sahbaz NA. A modified technique for the laparoscopic management of large gastric bezoars. Saudi Med J. 2016; 37 (9):1022-1024

Current medicine approaches in the diagnosis and treatment of bezoars

KA Paschos, K Chatzipourganis, A Triantaphylidis, I Gravalidou, A Paraskeva, A Chatzigeorgiadis

Department of Surgery, General Hospital of Drama, Drama, Greece

ABSTRACT

Bezoars are masses of partly or completely undigested materials created within the gastrointestinal tract (GI). Their incidence is low, less than 0.4% of all endoscopies of upper GI. According to the materials that compose them, bezoars are classified as phytobezoars, trichobezoars, pharmacobezoars, lactobezoars and various other types, such as paperbezoars, metalbezoars, parasitebezoars etc. Main predisposing factors are a previous gastric surgical intervention, poor mastication, high consumption of raw fruits and vegetables, as well as various chronic diseases. Bezoars may cause symptoms that range from mild abdominal pain, anorexia, dysphagia to symptoms of GI hemorrhage including hematemesis, hematochesia, melena and symptoms of intestinal obstruction or perforation including abdominal contraction, hypotension and shock. The diagnosis of bezoars has evolved along with the technological progress of computerized tomography (CT) and endoscopy. The former through helical multi-sliced CT and the use of contrast substances constitutes the imaging technique of choice, while the latter through high definition cameras and monitors may contribute crucially, either to diagnosis or treatment via chemical bezoar disintegration or mechanical fragmentation. In case these masses are located in the lower GI, cause serious complications or conservative methods are unsuccessful, then surgery is the only choice. Open surgery with enterotomy as the main operation has been successful in time, while laparoscopic surgery tends to prevail in the last decade in the right cases and properly equipped medical centers. The current review presents contemporary data on the diagnosis and treatment of bezoars through the Greek, English and French literature, also comparing them with well-established techniques and methods.



Keywords: bezoar, endoscopy, ileus, phytobezoar, trichobezoar



Citation

KA Paschos, K Chatzipourganis, A Triantaphylidis, I Gravalidou, A Paraskeva, A Chatzigeorgiadis. Current medicine approaches in the diagnosis and treatment of bezoars. Scientific Chronicles 2019; 24(2): 141-155

eoi: <http://eoi.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.2>

Προεγχειρητική Αξιολόγηση και Φροντίδα Ηλικιωμένων Ασθενών

Παναγιώτα Κοπανιτσάνου

Νοσηλεύτρια ΠΕ, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο αριθμός των ηλικιωμένων ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις συνεχώς αυξάνεται, λόγω των δημογραφικών αλλαγών και των εξελίξεων στις χειρουργικές και αναισθησιολογικές τεχνικές. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσιάζουν πολυνοσηρότητα, έκπτωση των φυσιολογικών εφεδρειών, γηριατρικά σύνδρομα και λειτουργικούς περιορισμούς, που οδηγούν σε πτωχές εκβάσεις θεραπείας και συνοδεύονται από υψηλότερο κόστος. Ωστόσο, η ευπάθεια αποτελεί δυναμική κατάσταση, η οποία μπορεί να βελτιωθεί με τις κατάλληλες παρεμβάσεις, όπως η διαχείριση των χρόνιων νοσημάτων. Καθώς πολλοί ηλικιωμένοι χειρουργικοί ασθενείς βρίσκονται σε κατάσταση υποθρεψίας, ενδέχεται να ωφελούνται από κατάλληλα προεγχειρητικά προγράμματα διατροφής και ελαχιστοποίηση των περιόδων νηστείας. Η προεγχειρητική άσκηση φαίνεται επίσης να συνδέεται με μείωση των μετεγχειρητικών επιπλοκών και της διάρκειας της περιεγχειρητικής νοσηλείας των ηλικιωμένων ασθενών. Οι ψυχολογικές παρεμβάσεις (γνωσιακές παρεμβάσεις, τεχνικές χαλάρωσης) που μειώνουν τα αρνητικά συναισθήματα (άγχος, κατάθλιψη) για την επερχόμενη χειρουργική επέμβαση πιθανώς οδηγούν σε καλύτερες εκβάσεις μετεγχειρητικά. Τέλος, η ενημέρωση των ασθενών και των συγγενών τους είναι πολύ σημαντική παρέμβαση για τη λήψη πληροφορημένης συναίνεσης, τη διαμόρφωση ρεαλιστικών προσδοκιών σε σχέση με τη θεραπεία, τη βελτίωση των εκβάσεων και την αύξηση της ικανοποίησης από τη φροντίδα. Η Ολοκληρωμένη Γηριατρική Αξιολόγηση αποτελεί μία τεκμηριωμένη και ολιστική μεθοδολογία πολυεπιστημονικής αξιολόγησης των πραγματικών και δυνητικών προβλημάτων του ασθενούς. Περιλαμβάνει ζητήματα βιοσωματικής, πνευματικής και ψυχικής υγείας, λειτουργικότητας και κοινωνικά ζητήματα και συχνά οδηγεί σε τροποποιήσεις του εξατομικευμένου σχεδίου θεραπείας για τη βελτιστοποίηση της κατάστασης της υγείας των ασθενών προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Ιδιαίτερα στην ορθοπαιδική, η ορθογηριατρική προσέγγιση έχει οδηγήσει σε μείωση της θνησιμότητας, των μετεγχειρητικών επιπλοκών και της διάρκειας νοσηλείας σε ευπαθείς ηλικιωμένους και αποτελεί το πρότυπο φροντίδας στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες.



Λέξεις ευρετηρίου: ηλικιωμένοι ασθενείς, ευπάθεια, χειρουργική επέμβαση/χειρουργείο, γηριατρική αξιολόγηση, προεγχειρητική προετοιμασία



Π. Κοπανιτσάνου. Προεγχειρητική Αξιολόγηση και Φροντίδα Ηλικιωμένων Ασθενών. Επιστημονικά Χρονικά 2019; 24(2): 156-170

eoi: <http://eoi.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.3>

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο αριθμός των ηλικιωμένων ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις (επιλογής, άμεσες, επείγουσες) συνεχώς αυξάνεται, λόγω των δημογραφικών αλλαγών και των εξελίξεων στις χειρουργικές και αναισθησιολογικές τεχνικές [1,2]. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσιάζουν, εκτός από το χειρουργικό πρόβλημα, πολυνοσηρότητα (ταυτόχρονη παρουσία δύο ή περισσότερων παθήσεων), έκπτωση των φυσιολογικών εφεδρειών, γηριατρικά σύνδρομα (κατάθλιψη, άνοια, παραμέληση, υποθρεψία, πτώσεις, ακράτεια, οστεοπόρωση) [3] και λειτουργικούς περιορισμούς [2].

Όλες αυτές οι καταστάσεις σε συνδυασμό με την περιεγχειρητική ακινησία οδηγούν σε πτωχότερες συστηματικές εκβάσεις μετεγχειρητικά σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς, ενώ τα ποσοστά των τοπικών/ χειρουργικών επιπλοκών έχει βρεθεί πως παραμένουν σχετικά σταθερά παρά την αύξηση της ηλικίας. Εκτός από την αυξημένη συχνότητα των επιπλοκών, οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν υψηλότερη θνησιμότητα (άμεσα μετεγχειρητικά και μακροπρόθεσμα) και η νοσηλεία τους συνδέεται με υψηλότερο κόστος (παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας, αυξημένες ανάγκες για αποκατάσταση) [2]. Ωστόσο, η μεγαλύτερη ηλικία δεν αποτελεί αντένδειξη για την πραγματοποίηση κάποιας

χειρουργικής επέμβασης [4] και τα οφέλη των χειρουργικών επεμβάσεων στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι καλά τεκμηριωμένα (π.χ. ανακούφιση από συμπτώματα, παράταση της ζωής) [2].

Η ιδανική προεγχειρητική φροντίδα των ηλικιωμένων ασθενών περιλαμβάνει, επιπλέον της διαχείρισης των θεμάτων που σχετίζονται με τη χειρουργική επέμβαση και τη χορήγηση αναισθησίας, την Ολοκληρωμένη Γηριατρική Αξιολόγηση (ΟΓΑ) και τη βελτιστοποίηση της προεγχειρητικής κατάστασης με την εφαρμογή των αντίστοιχων παρεμβάσεων [2]. Η ψυχολογική προετοιμασία και η εκπαίδευση των ασθενών και των οικογενειών τους κρίνονται επίσης ως εξαιρετικής σημασίας [5,6].

Αν και η γηριατρική αξιολόγηση συνεχίζεται και μετεγχειρητικά, σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η συνοπτική παρουσίαση των μεθόδων για την αξιολόγηση και βελτιστοποίηση της κατάστασης των ηλικιωμένων χειρουργικών ασθενών, όπως αυτές περιγράφονται στην τρέχουσα βιβλιογραφία, μόνο κατά την προεγχειρητική περίοδο.

ΕΥΠΑΘΕΙΑ

Η ευπάθεια αποτελεί μία κατάσταση μειωμένων φυσιολογικών εφεδρειών και ελαττωμένης αντοχής σε στρεσογόνους παράγοντες [7]. Ο επιπολασμός της αυξάνεται με την ηλικία και εκτιμάται ότι 26% των ατόμων ηλικίας άνω των 85 ετών πάσχουν. Καθώς ο πληθυσμός γηράσκει, η ευπάθεια παρατηρείται όλο και συχνότερα στους χειρουργικούς ασθενείς [1]. Οι ευπαθείς ηλικιωμένοι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις έχουν αυξημένη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη θνησιμότητα [8,9,10] και παρουσιάζουν συχνότερα επιπλοκές όπως έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [8,9], μετεγχειρητική γνωστική δυσλειτουργία και οξύ οργανικό ψυχοσύνδρομο (ντελίριο) [1,11], έλκη πίεσης, πτώσεις και υποθρεψία [11], που με τη σειρά τους σχετίζονται με απώλεια λειτουργικότητας και ιδρυματοποίηση [8,11]. Άλλες εκβάσεις που είναι πολύ σημαντικές για τους ηλικιωμένους, όπως η ποιότητα ζωής και η λειτουργικότητα σε σχέση με την ευπάθεια, έχουν μελετηθεί λιγότερο στη βιβλιογραφία και χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση.

Υπάρχουν δύο κύριες προσεγγίσεις για τον ορισμό της ευπάθειας. Η πρώτη περιγράφεται από τους Fried et al (2001) ως σύνδρομο που πληροί τρία ή περισσότερα από πέντε κριτήρια (μυϊκή αδυναμία-μειωμένη δύναμη δραγμού, βραδύτητα βάδισης, μειωμένη φυσική δραστηριότητα, αυτοαναφερόμενη εξάντληση, μη σκοπούμενη απώλεια βάρους μεγαλύτερη των 4,5 κιλών κατά το τελευταίο έτος) [12]. Σύμφωνα με τη δεύτερη προσέγγιση η

ευπάθεια θεωρείται πολυδιάστατη κατάσταση κινδύνου, η οποία ποσοτικοποιείται με το άθροισμα των ελλειμμάτων υγείας σε ένα άτομο, παρά τη φύση του κάθε προβλήματος ξεχωριστά. Για παράδειγμα, αν και η απώλεια της ακοής, η δυσκολία στη βάδιση, η καρδιακή νόσος και η πολυφαρμακία ξεχωριστά δεν έχουν ως αποτέλεσμα την ευπάθεια, ως άθροισμα οδηγούν σε αυξημένη ευαλωτότητα. Όσο περισσότερα ελλείμματα παρουσιάζει ένα άτομο, τόσο πιο ευπαθές θεωρείται [13].

Πολλοί παράγοντες συμβάλλουν συλλογικά στην ευπάθεια και είναι δυναμικά τροποποιήσιμοι, όπως κοινωνικοί (π.χ. κοινωνική απομόνωση, έλλειψη πρόσβασης σε μεταφορικά μέσα, κακοποίηση, φτώχεια, αδυναμία προετοιμασίας γευμάτων) και ιατρικοί παράγοντες (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, νόσοι του γαστρεντερικού συστήματος που επηρεάζουν την απορρόφηση των τροφών, νοσήματα του θυρεοειδούς, ανορεξία, μειωμένη ικανότητα σίτισης, δυσφαγία, αισθητηριακές διαταραχές, προβλήματα της στοματικής κοιλότητας). Άλλοι παράγοντες είναι πιο δύσκολο να τροποποιηθούν (π.χ. άνοια, καταβολισμός, γαστρίτιδα, καρκίνος, κατάθλιψη, πολυφαρμακία) [14]. Η ευπάθεια αποτελεί δυναμική κατάσταση, η οποία μπορεί να βελτιωθεί ή να επιδεινωθεί με την πάροδο του χρόνου, αναλόγως με τις παρεμβάσεις. Συνήθεις παρεμβάσεις για την πρόληψη και τη θεραπεία της ευπάθειας περιλαμβάνουν τη διαχείριση των χρόνιων νοσημάτων, την παροχή βοήθειας και υποστήριξης, την αντιμετώπιση της πολυφαρμακίας [14], την άσκηση και την

κατάλληλη διατροφή (πλούσια σε πρωτεΐνες, λήψη συμπληρωμάτων και βιταμίνης D) [15,16].

Τα διαθέσιμα εργαλεία για την αξιολόγηση της ευπάθειας είναι πολλά [π.χ. Κλίμακα FRAIL, Δείκτης FRAIL, Vulnerable Elderly Survey (VES-13), Triage Risk Screening Tool, Geriatric-8, Groningen Frailty Index]. Σε συστηματική ανασκόπηση 23 μελετών σχετικά με την επίδραση της ευπάθειας στις εκβάσεις χειρουργικών ασθενών με ηλικία ίση ή μεγαλύτερη των 75 ετών βρέθηκαν 21 διαφορετικά εργαλεία για την αξιολόγησή της [10]. Ωστόσο, συνήθως χρησιμοποιούνται περισσότερα από ένα εργαλεία ταυτόχρονα, ενώ δεν θεωρείται πως υπάρχει ένα και μοναδικό κατάλληλο εργαλείο. Η αξιολόγηση της ευπάθειας προεγχειρητικά, που επί του παρόντος δεν αποτελεί πρακτική ρουτίνας, ενδεχομένως θα συνεισέφερε στην καλύτερη διαχείριση των ασθενών υψηλού κινδύνου [17] μέσω της αυξημένης παρακολούθησης και της εφαρμογής κατάλληλων πολυεπιστημονικών παρεμβάσεων [18].

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΕΙΣ

Αυτό που συμβαίνει συνήθως προεγχειρητικά, με την ιατρική και νοσηλευτική αξιολόγηση, είναι να προσδιορίζονται, εκτός από το είδος της χειρουργικής επέμβασης και της αναισθησίας, τα πιθανά προβλήματα για την ανάρρωση και την αποκατάσταση (π.χ. αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια, λοιμώξεις, παροξυσμός χρόνιας αποφρακτικής

πνευμονοπάθειας, οξεία νεφρική βλάβη), τα οποία αναφέρονται στους γενικούς ιατρούς ή στους παθολόγους για την προεγχειρητική βελτιστοποίηση της κατάστασης του ασθενούς [2,6,18]. Αυτή, ωστόσο, η πρακτική δεν εξασφαλίζει τη συνέχεια της φροντίδας και είναι αποσπασματική. Αντιθέτως, οι πολυεπιστημονικές ομάδες περιεγχειρητικής φροντίδας (οι οποίες αποτελούνται συνήθως από γηρύατρο, εξειδικευμένο νοσηλευτή, φυσιοθεραπευτή και κοινωνικό λειτουργό) παρέχουν μία ολιστική και εξατομικευμένη προσέγγιση για συντονισμένη φροντίδα για τους ηλικιωμένους ασθενείς, μειώνοντας τον αριθμό των επεμβάσεων που αναβάλλονται και βελτιώνοντας τις εκβάσεις των ασθενών [6].

Η ΟΓΑ αποτελεί μία τεκμηριωμένη μεθοδολογία πολυεπιστημονικής αξιολόγησης [20,21] όλων των προβλημάτων του ασθενούς (υπαρκτών και δυνητικών, προϋπαρχόντων και νεοδιαγνωσθέντων) [19], για την προεγχειρητική ταυτοποίηση των ασθενών υψηλού κινδύνου και τις συνεργατικές στρατηγικές βελτιστοποίησης της κατάστασής τους [7]. Ευρήματα της ΟΓΑ που έχουν βρεθεί να προβλέπουν δυσμενείς εκβάσεις (π.χ. αυξημένες μετεγχειρητικές επιπλοκές, έξοδο προς κάποιο ίδρυμα) στους ηλικιωμένους χειρουργικούς ασθενείς έχουν να κάνουν με ελλείμματα στις δραστηριότητες καθημερινής ζωής με συσκευές (instrumental activities of daily living), την κόπωση, τη γνωστική κατάσταση και την ευπάθεια [22].

Η ΟΓΑ περιλαμβάνει ζητήματα βιοσωματικής υγείας (π.χ. ευπάθεια, συννοσηρότητα, σοβαρότητα της νόσου,

πολυφαρμακία, κατάσταση θρέψης), ψυχικής υγείας (π.χ. ύπαρξη γνωστικών διαταραχών, άγχος, κατάθλιψη), λειτουργικότητας (π.χ. ισορροπία, κατάσταση δραστηριότητας/ άσκησης, δυνατότητα για εργασία, δραστηριότητες καθημερινής ζωής, κίνδυνος για πτώση) και κοινωνικά ζητήματα (π.χ. άτυπη υποστήριξη από την οικογένεια, κοινωνικό δίκτυο, δυνατότητα χρήσης τεχνολογίας, προσβασιμότητα σε τοπικούς πόρους) [21,23,24]. Ιδιαίτερα η αξιολόγηση των γνωστικών λειτουργιών, η οποία επί του παρόντος δεν αποτελεί πρακτική ρουτίνας [1,18], οδηγεί σε αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου για εμφάνιση οξέος οργανικού ψυχοσυνδρόμου και σε αντίστοιχες παρεμβάσεις για την πρόληψή του.

Έχει υποστηριχθεί πως οι εξατομικευμένες παρεμβάσεις που βασίζονται στην ΟΓΑ ίσως δεν συνδέονται με στατιστικά σημαντικά διαφορετικές εκβάσεις για τους ασθενείς (επιπλοκές, επανεγχείρηση, διάρκεια νοσηλείας, επανεισαγωγή) μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου [25,26]. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν πως η ΟΓΑ σχετίζεται με μικρότερη διάρκεια νοσηλείας [27,28,29], μικρότερη θνησιμότητα [25,30], λιγότερες επιπλοκές [27,28] και, επίσης, πως βοηθά τους επαγγελματίες υγείας να κατανοήσουν καλύτερα τον ρόλο τους μέσα στην πολυεπιστημονική ομάδα [28].

Η ΟΓΑ οδηγεί συνήθως σε τροποποιήσεις του σχεδίου θεραπείας για τη βελτιστοποίηση της κατάστασης της υγείας των ασθενών πριν από την επέμβαση [31,32], έστω και εάν αυτό δεν συνδέεται απαραίτητα

με τις μετεγχειρητικές εκβάσεις [19]. Στη μελέτη των Harari et al (2007) η ΟΓΑ ηλικιωμένων ασθενών που υποβάλλονταν σε χειρουργική επέμβαση επιλογής ανέδειξε υψηλά επίπεδα συνοσηρότητας και πολλά δυνητικά τροποποιήσιμα προβλήματα [27] και στη μελέτη των Mason et al (2018) οδήγησε σε πρόσθετες διαγνώσεις και αντίστοιχες παρεμβάσεις στο 83% των ασθενών. Τα συνηθέστερα προβλήματα που εντοπίστηκαν περιελάμβαναν κάποια νέα ιατρική διάγνωση, την πολυφαρμακία, το ιστορικό πρόσφατων πτώσεων, την μη σκοπούμενη απώλεια βάρους και την ανεπαρκή διαχείριση του πόνου [33].

ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Οι ηλικιωμένοι χειρουργικοί ασθενείς αντιμετωπίζουν πολλές προκλήσεις περιεγχειρητικά εκτός από την επέμβαση, όπως την περίοδο της νηστείας, τη λήψη οπιοειδών και αναισθητικών φαρμάκων, την απώλεια αίματος, τον πόνο, τη ναυτία και τον έμετο, το άγνωστο περιβάλλον και την ακινησία. Ακόμη και ένα μικρό στρες μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια λειτουργικότητας σε ένα άτομο με ευπάθεια [1]. Αυτός είναι ο λόγος που η βελτιστοποίηση της προεγχειρητικής κατάστασης της υγείας των ηλικιωμένων ασθενών θεωρείται μείζονος σημασίας. Για παράδειγμα, σε μία μελέτη η προεγχειρητική βελτιστοποίηση ασθενών ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών που υποβάλλονταν σε αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις επιλογής

σχετιζόταν με μικρότερη διάρκεια νοσηλείας και λιγότερες επιπλοκές [29].

Στην ορθοπαιδική η ορθογεριατρική προσέγγιση, η οποία διακρίνεται από συνδιαχείριση των ασθενών από γηριάτρους και ορθοπαιδικούς χειρουργούς, έχει οδηγήσει σε μείωση της θνησιμότητας [34], των μετεγχειρητικών επιπλοκών και της διάρκειας νοσηλείας [21] σε ηλικιωμένους με κατάγματα ισχίου, οι οποίοι είναι μερικοί από τους πιο ευπαθείς χειρουργικούς ασθενείς [35]. Αυτό το μοντέλο διαχείρισης αποτελεί πλέον το πρότυπο φροντίδας στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες [1,19] και υποδεικνύει τον τρόπο που οι πολυεπιστημονικές ομάδες λειτουργούν περιεγχειρητικά για την επιλογή της καταλληλότερης χειρουργικής επέμβασης και χρονικής στιγμής πραγματοποίησής της, καθώς και την εφαρμογή παρεμβάσεων για τη βελτίωση της κατάστασης της υγείας των ασθενών προεγχειρητικά [17].

Έχει βρεθεί πως αν και οι ηλικιωμένοι ασθενείς που υποβάλλονταν παλαιότερα σε χειρουργικές επεμβάσεις στο Ηνωμένο Βασίλειο είχαν αρκετούς τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου προεγχειρητικά, σπάνια λάμβαναν τις αντίστοιχες πολυεπιστημονικές παρεμβάσεις. Ως αποτέλεσμα πολλοί ασθενείς εμφάνιζαν καθυστερήσεις στην πραγματοποίηση της χειρουργικής τους επέμβασης για λόγους που θα μπορούσαν εύκολα να είχαν αντιμετωπισθεί, όπως η αποτυχία διακοπής της αντιπηκτικής αγωγής που λάμβαναν για άλλο νόσημα [2]. Αυτά τα προβλήματα αντιμετωπίζονται πλέον με εξατομικευμένες και πολυεπιστημονικές παρεμβάσεις [π.χ.

προεγχειρητική διαχείριση των χρόνιων νοσημάτων (συνηθέστερα ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης, της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, του σακχαρώδη διαβήτη, της αναιμίας), συμβουλευτική, προεγχειρητική φυσιοθεραπεία και άσκηση (αναπνευστικές ασκήσεις και ασκήσεις ενδυνάμωσης), διατροφικές παρεμβάσεις- ελαχιστοποίηση της περιόδου νηστείας] [2,27].

Άλλοι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου (ύπαρξη καταθλιπτικών συμπτωμάτων, κάπνισμα), είναι επίσης δυνατό να αντιμετωπισθούν προεγχειρητικά [19,36]. Ακόμη, υπάρχουν πολλά τεκμήρια σχετικά με την αποτελεσματικότητα των προληπτικών μέτρων για το ντελίριο (π.χ. τροποποίηση παραγόντων κινδύνου, καθιέρωση μίας καθημερινής ρουτίνας, βελτίωση του ύπνου, αποφυγή χρήσης μέτρων περιορισμού, χορήγηση οξυγόνου, επαναπροσανατολισμός σε χώρο-χρόνο, διαχείριση του πόνου- με την ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση της χρήσης οπιοειδών) [18]. Τηλεφωνικές παρεμβάσεις πριν από την εισαγωγή στο νοσοκομείο και τη χειρουργική επέμβαση έχει βρεθεί πως αυξάνουν την προσήλωση των ηλικιωμένων ασθενών στο προεγχειρητικό σχέδιο φροντίδας για τη βελτιστοποίηση της κατάστασής τους [37].

Ένα υψηλό ποσοστό των ηλικιωμένων χειρουργικών ασθενών πιθανώς βρίσκεται σε κατάσταση υποθρεψίας και σωματικής εξασθένησης [38] και, επομένως, ενδέχεται να ωφεληθεί από ένα κατάλληλο και εξατομικευμένο προεγχειρητικό πρόγραμμα διατροφής. Η βελτιστοποίηση της κατάστασης των ασθενών πριν από τη

χειρουργική επέμβαση με συνδυασμούς διατροφής, άσκησης και ψυχολογικής υποστήριξης έχει βρεθεί να οδηγεί σε υψηλότερο επίπεδο λειτουργικότητας μετεγχειρητικά [39,40], αύξηση της σκελετικής μυϊκής μάζας, της μυϊκής δύναμης και της ταχύτητας βάδισης και λιγότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές [41], καθώς η διατροφή και η άσκηση έχουν συνεργικά αποτελέσματα.

Ειδικότερα σε σχέση με την άσκηση, σε συστηματική ανασκόπηση υποστηρίχθηκε ότι δεν συνδέεται με σημαντική μείωση των μετεγχειρητικών επιπλοκών ή τη διάρκεια της νοσηλείας των ηλικιωμένων ατόμων, αν και σε κάποιες μελέτες αναφέρεται βελτίωση της σωματικής κατάστασης (π.χ. διανυόμενη απόσταση βάδισης, αναπνευστική αντοχή) [42]. Σε άλλη συστηματική ανασκόπηση βρέθηκε πως η προεγχειρητική φυσιοθεραπεία ίσως βελτιώνει τις μετεγχειρητικές εκβάσεις σε ηλικιωμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική γόνατος [43]. Τέλος, σε συστηματική ανασκόπηση σχετικά με την επίδραση της προεγχειρητικής άσκησης σε καρκινοπαθείς η άσκηση σχετίστηκε με σημαντική βελτίωση της ικανότητας βάδισης και της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας [44]. Σε άλλες μελέτες, η προεγχειρητική άσκηση έχει υποστηριχθεί πως μειώνει τις μετεγχειρητικές επιπλοκές σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα [45], τη διάρκεια της νοσηλείας και τις μετεγχειρητικές επιπλοκές σε ευπαθείς ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση [46] και πως βελτιώνει τη γνωστική και λειτουργική ικανότητα [47]. Τα διαθέσιμα τεκμήρια είναι περισσότερα

σχετικά με τη θετική επίδραση των αναπνευστικών ασκήσεων: σε συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση βρέθηκε ότι μειώνει σημαντικά τον χρόνο νοσηλείας και τον κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών στα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας [48].

ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Πολλοί άνθρωποι βιώνουν έντονο άγχος και αρνητικά συναισθήματα πριν από μία χειρουργική επέμβαση [49]. Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί με τους οποίους οι ψυχολογικοί παράγοντες επηρεάζουν την ανάρρωση: τα αρνητικά συναισθήματα ενισχύουν την αίσθηση του πόνου [50], η συναισθηματική κατάσταση επηρεάζει τη συμπεριφορά (π.χ. την πραγματοποίηση ασκήσεων φυσιοθεραπείας, τη λήψη αναλγητικών) και, τέλος, το άγχος έχει συνδεθεί με βραδύτερη επουλώση των τραυμάτων μέσω ψυχονευροανοσολογικών μηχανισμών [51].

Είναι, επομένως, πιθανό οι ψυχολογικές παρεμβάσεις που μειώνουν τα αρνητικά συναισθήματα, όπως το άγχος, η κατάθλιψη και η ανησυχία για τη χειρουργική επέμβαση, να οδηγούν σε καλύτερες εκβάσεις μετεγχειρητικά. Σε συστηματική ανασκόπηση αναφέρεται πως η ψυχολογική προετοιμασία σχετίζεται με λιγότερο μετεγχειρητικό πόνο και αρνητικά συναισθήματα και μικρότερη διάρκεια νοσηλείας, ενώ είναι μάλλον απίθανο να είναι επιβλαβής [5]. Οι τεχνικές ψυχολογικής

υποστήριξης περιλαμβάνουν την ενημέρωση και παροχή πληροφοριών [σχετικά με τις διαδικασίες και τις αισθητηριακές πληροφορίες (ποια θα είναι η εμπειρία και ποιες αισθήσεις ενδέχεται να επηρεασθούν, π.χ. γεύση, οσμή)], γνωσιακές παρεμβάσεις (οι οποίες αποσκοπούν στην αλλαγή του τρόπου σκέψης), τεχνικές χαλάρωσης (π.χ. χαλάρωση σκελετικών μυών, διαφραγματική αναπνοή), ύπνωση, οδηγίες σχετικά με τη συμπεριφορά (τι πρέπει να κάνουν οι ασθενείς για να βοηθήσουν στην ανάρρωσή τους) [5].

Η ενημέρωση των ασθενών και των συγγενών τους σχετικά με τις πιθανές εκβάσεις μίας χειρουργικής επέμβασης είναι επίσης πολύ σημαντική για αρκετούς λόγους, όπως η λήψη συναίνεσης κατόπιν ενημέρωσης, η διαμόρφωση ρεαλιστικών προσδοκιών [1], η βελτίωση των εκβάσεων και η αύξηση της ικανοποίησης από τη φροντίδα [24]. Η Αμερικανική Γηριατρική Εταιρεία συνιστά η προεγχειρητική αξιολόγηση να συμπεριλαμβάνει τους θεραπευτικούς στόχους και τις προσδοκίες των ηλικιωμένων ασθενών [23], καθώς σε αυτόν τον πληθυσμό η ποιότητα ζωής, οι προσδοκίες για τη θεραπεία και οι σκέψεις σχετικά με το τέλος της ζωής θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη λόγω της αυξημένης θνησιμότητας, νοσηρότητας και του κινδύνου ιδρυματοποίησης [52].

Ωστόσο, έχει βρεθεί πως αν και οι προσδοκίες των ηλικιωμένων ασθενών για γνώση είναι υψηλές, ιδιαίτερα σε λειτουργικά (π.χ. συμμετοχή στη φροντίδα και στην κινητοποίηση) και βιοσωματικά ζητήματα (π.χ. σημεία/ συμπτώματα, διαγνωστικές

εξετάσεις), εντούτοις οι προσδοκίες τους αυτές δεν καλύπτονται επαρκώς [53]. Η ανεπάρκεια ή η έλλειψη πληροφοριών καθώς και η παροχή τους με τρόπο που να μην γίνονται κατανοητές οδηγούν σε αίσθημα ευαλωτότητας στους ηλικιωμένους ασθενείς [54]. Η αξιολόγηση των εκπαιδευτικών αναγκών, των προτιμήσεων και της ετοιμότητάς τους για μάθηση είναι σημαντική, ώστε να καταρτισθεί και εφαρμοσθεί το κατάλληλο σχέδιο εκπαίδευσης. Η ηλικία και το αναπτυξιακό στάδιο κάθε ασθενούς (φυσική/ γνωστική ικανότητα, ψυχοκοινωνική ανάπτυξη) πρέπει να συνυπολογίζονται, ώστε να επιλέγονται οι καταλληλότερες εκπαιδευτικές στρατηγικές [55]. Η εκπαίδευση που δεν είναι κατάλληλη για την ηλικία των ασθενών και των συγγενών που τους φροντίζουν εμποδίζει τη συμμετοχή τους στη λήψη των αποφάσεων και την κατανόηση σημαντικών ζητημάτων σχετικά με την υγεία [56], επηρεάζοντας την ανάρρωση και την αποκατάσταση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ιδανική προεγχειρητική φροντίδα των ηλικιωμένων ασθενών βασίζεται στην ολοκληρωμένη γηριατρική αξιολόγηση, η οποία περιλαμβάνει ζητήματα βιοσωματικής, πνευματικής και ψυχικής υγείας, λειτουργικότητας και κοινωνικά ζητήματα. Τα ευρήματά της μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να καθορίσουν τις εξατομικευμένες και πολυεπιστημονικές παρεμβάσεις για τη βελτιστοποίηση της προεγχειρητικής κατάστασης της υγείας των ασθενών. Οι παρεμβάσεις συνήθως

περιλαμβάνουν τη διαχείριση των χρόνιων νοσημάτων, την παροχή βοήθειας και υποστήριξης, την αντιμετώπιση της πολυφαρμακίας, εξατομικευμένα προγράμματα άσκησης και διατροφής, ψυχολογικές παρεμβάσεις και εκπαίδευση των ασθενών και των συγγενών τους.

Ιδιαίτερα στην ορθοπαιδική, η ορθογεριατρική προσέγγιση έχει οδηγήσει σε μείωση της θνησιμότητας, των μετεγχειρητικών επιπλοκών και της διάρκειας νοσηλείας σε ευπαθείς ηλικιωμένους ασθενείς και αποτελεί το πρότυπο φροντίδας στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lin HS, McBride RL, Hubbard RE. Frailty and anesthesia – risks during and post-surgery. *Local Reg Anesth*. 2018; 11: 61–73.
2. Partridge J, Sbail M, Dhesis J. Proactive care of older people undergoing surgery. *Aging Clin Exp Res*. 2018 ;30(3):253-257.
3. Fearon KC, Jenkins JT, Carli F, Lassen K. Patient optimization for gastrointestinal cancer surgery. *Br J Surg*. 2013; 100: 15–27.
4. Grifasi C, Calogero A, Esposito A, Dodaro C. Perioperative care of elderly outpatients. A review. *Ann Ital Chir*. 2015; 86(2):100-105.
5. Powell R, Scott NW, Manyande A, Bruce J, Vögele C, Byrne-Davis LMT, et al. Psychological preparation and postoperative outcomes for adults undergoing surgery under general anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD008646.
6. Pearce L, Bunni J, McCarthy K, Hewitt J. Surgery in the older person: Training needs for the provision of multidisciplinary care. *Ann R Coll Surg Engl*. 2016;98(6):367-370.
7. Graham A, Brown CH. Frailty, Aging, and Cardiovascular Surgery. *Anesth Analg*. 2017; 124(4): 1053–1060.
8. Beggs T, Sepehri A, Szwajcer A, Tangri N, Arora RC. Frailty and perioperative outcomes: a narrative review. *Can J Anaesth*. 2015; 62(2):143–157.
9. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A Jr, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015; 386(9990):266–273.
10. Lin HS, Watts JN, Peel NM, Hubbard RE. Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2016;16(1):157.

11. McRae PJ, Mudge AM, Peel NM, Walker PJ. Geriatric syndromes in older surgical patients: a literature review. *J Frailty Aging*. 2013;2(4):205–210.
12. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Biol Med Sci*. 2001; 56(3): M146–M156.
13. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol Biol Med Sci*. 2007; 62 (7): 722–727.
14. Marques A, Queirós C. Frailty, Sarcopenia and Falls. In: Hertz K, Santy-Tomlinson J (Eds.). *Fragility Fracture Nursing*. Springer International Publishing 2018. ISBN 978-3-319-76681-2 (eBook) Available from: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-76681-2/>. [Accessed 27th January 2019].
15. Morley JE. Frailty screening comes of age. *J Nutr Health Aging*. 2014; 18 (5): 453–454.
16. Tello-Rodriguez T, Varela-Pinedo L. [Frailty in older adults: detection, community- based intervention, and decision-making in the management of chronic illnesses]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2016; 33 (2): 328–334.
17. Story DA. Postoperative mortality and complications. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2011;25(3):319–327.
18. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(1):142–150.
19. Gordon AL, Evans BJ, Dhese J. The physician's role in perioperative management of older patients undergoing surgery. *Clin Med*. 2017; 17(4): 357–359.
20. Ellis G, Whitehead MA, Robinson D, O'Neill D, Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d6553.
21. Partridge JSL, Harari D, Martin FC, Dhese JK. The impact of pre-operative comprehensive geriatric assessment on postoperative outcomes in older patients undergoing scheduled surgery: a systematic review. *Anaesthesia*. 2014; 69(Suppl 1):8–16.
22. Feng MA, McMillan DT, Crowell K, Muss H, Nielsen ME, Smith AB. Geriatric Assessment in Surgical Oncology: A Systematic Review. *J Surg Res*. 2015; 193(1): 265–272.
23. Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, Ko CY, Esnaola NF; American Geriatrics Society. American College of Surgeons- National Surgical Quality Improvement Program. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the

American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*. 2012; 215(4):453–466.

24. Chun A. Medical and Preoperative Evaluation of the Older Adult. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018;51(4):835-846.

25. McIsaac DI, Huang A, Wong CA, Wijeyesundera DN, Bryson GL, van Walraven C. Effect of preoperative geriatric evaluation on outcomes after elective surgery: a population-based study. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(12):2665-2672.

26. Ommundsen N, Wyller TB, Nesbakken A, Bakka AO, Jordhøy MS, Skovlund E, et al. Preoperative geriatric assessment and tailored interventions in frail older patients with colorectal cancer: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis*. 2018;20(1):16-25.

27. Harari D, Hopper A, Dhesi J, Babic-Illman G, Lockwood L, Martin F. Proactive care of older people undergoing surgery ('POPS'): designing, embedding, evaluating and funding a comprehensive geriatric assessment service for older elective surgical patients. *Age Ageing*. 2007; 36:190–196.

28. Braude P, Goodman A, Elias T, Babic-Illman G, Challacombe B, Harari D, et al. Evaluation and establishment of a ward-based geriatric liaison service for older urological surgical patients: Proactive care of Older People undergoing Surgery (POPS)-Urology. *BJU Int*. 2017;120(1):123-129.

29. Partridge JSL, Harari D, Martin FC, Peacock JL, Bell R, Mohammed A, et al. Randomized clinical trial of comprehensive geriatric assessment and optimization in vascular surgery. *Br J Surg*. 2017; 104:679–687.

30. Hall DE, Arya S, Schmid KK, Carlson MA, Lavedan P, Bailey TL, et al. Association of a frailty screening initiative with postoperative survival at 30, 180, and 365 Days. *JAMA Surg*. 2017;152(3):233–240.

31. Schiphorst AH, Ten Bokkel Huinink D, Breumelhof R, Burgmans JP, Pronk A, Hamaker ME. Geriatric consultation can aid in complex treatment decisions for elderly cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2016;25(3):365-370.

32. Verweij NM, Souwer ETD, Schiphorst AHW, Maas HA, Portielje JEA, Pronk A, et al. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions for older patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32(11):1625-1629.

33. Mason MC, Crees AL, Dean MR, Bashir N. Establishing a proactive geriatrician led comprehensive geriatric assessment in older emergency surgery patients: Outcomes of a pilot study. *Int J Clin Pract*. 2018;72(5):e13096.

34. Grigoryan KV, Javedan H, Rudolph JL. Orthogeriatric care models and outcomes in hip fracture patients: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Trauma*. 2014;28(3):e49–55.
35. Riemen AH, Hutchison JD. The multidisciplinary management of hip fractures in older patients. *Orthop Trauma*. 2016;30(2):117–122.
36. Watt J, Tricco AC, Talbot-Hamon C, Pham B, Rios P, Grudniewicz A, et al. Identifying older adults at risk of harm following elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2018;16(1):2.
37. Kata A, Sudore R, Finlayson E, Broering JM, Ngo S, Tang VL. Increasing Advance Care Planning Using a Surgical Optimization Program for Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(10):2017–2021.
38. Mosk CA, LA van Vugt J, de Jonge H, Witjes CD, Buettner S, Ijzermans JN, et al. Low skeletal muscle mass as a risk factor for postoperative delirium in elderly patients undergoing colorectal cancer surgery. *Clin Interv Aging*. 2018;13: 2097–2106.
39. Gillis C, Li C, Lee L, Awasthi R, Augustin B, Gamsa A, et al. Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. *Anesthesiology*. 2014;121(5):937–947.
40. Carli F, Scheede-Bergdahl C. Prehabilitation to enhance perioperative care. *Anesthesiol Clin*. 2015;33(1):17–33.
41. Yamamoto K, Nagatsuma Y, Fukuda Y, Hirao M, Nishikawa K, Miyamoto A, et al. Effectiveness of a preoperative exercise and nutritional support program for elderly sarcopenic patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2017;20(5):913–918.
42. Bruns ER, van den Heuvel B, Buskens CJ, van Duijvendijk P, Festen S, Wassenaar EB, et al. The effects of physical prehabilitation in elderly patients undergoing colorectal surgery: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2016;18(8):O267–277.
43. Chesham RA, Shanmugam S. Does preoperative physiotherapy improve postoperative, patient-based outcomes in older adults who have undergone total knee arthroplasty? A systematic review. *Physiother Theory Pract*. 2017;33(1):9–30.
44. Singh F, Newton RU, Galvao DA, Spry N, Baker MK. A systematic review of pre-surgical exercise intervention studies with cancer patients. *Surg Oncol*. 2013;22(2):92–104.
45. Salvi R, Meoli I, Cennamo A, Perrotta F, Saverio Cerqua F, Montesano R, et al. Preoperative high-intensity training in frail old patients undergoing pulmonary resection for NSCLC. *Open Med (Wars)*. 2016;11(1):443–448.

46. Rumer KK, Saraswathula A, Melcher ML. Prehabilitation in our most frail surgical patients: are wearable fitness devices the next frontier? *Curr Opin Organ Transplant*. 2016;21(2):188–193.
47. Vaughan S, Wallis M, Polit D, Steele M, Shum D, Morris N. The effects of multimodal exercise on cognitive and physical functioning and brain-derived neurotrophic factor in older women: a randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2014;43(5):623–629.
48. Snowdon D, Haines TP, Skinner EH. Preoperative intervention reduces postoperative pulmonary complications but not length of stay in cardiac surgical patients: a systematic review. *J Physiother*. 2014; 60: 66–77.
49. Mathews A, Ridgeway V. Personality and surgical recovery: a review. *Br J Clin Psychol*. 1981;2: 243–260.
50. van Middendorp H, Lumley MA, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ, Geenen R. The effects of anger and sadness on clinical pain reports and experimentally-induced pain thresholds in women with and without fibromyalgia. *Arthritis Care Res*. 2010; 62(10):1370–1376.
51. Walburn J, Vedhara K, Hankins M, Rixon L, Weinman J. Psychological stress and wound healing in humans: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2009;67:253–241.
52. Shem Tov L, Matot I. Frailty and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(3):409–417.
53. Κοπανιτσάνου Π, Σουρτζή Π, Valkeapaa K, Λεμονίδου Χ. Εκπαίδευση ενδυνάμωσης ασθενών που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική γόνατος ή ισχίου. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*. 2016; 33(3): 386–398.
54. Samuelsson KS, Egenvall M, Klarin I, Lökk J, Gunnarsson U, Iwarzon M. The older patient's experience of the healthcare chain and information when undergoing colorectal cancer surgery according to the enhanced recovery after surgery concept. *J Clin Nurs*. 2018;27(7-8):e1580–e1588.
55. EuroMed Info. Providing Age-Appropriate Patient Education: Introduction. Available from: <http://www.euromedinfo.eu/providing-age-appropriate-patient-education.html/>. [Accessed 5th October 2017].
56. Standing Committee of European Doctors, European Patients Forum, Maastricht University, Merck-Sharp & Dohme. Concept Paper on Health Literacy, Making health literacy a priority in EU policy. 2013. Available from: http://www.eu-patient.eu/globalassets/policy/healthliteracy/health-literacy-concept-paper_final.pdf. [Accessed 5th October 2017].

Preoperative Assessment and Care of Older Patients

Panagiota Copanitsanou

Registered Nurse, BSc, MSc, PhD

Tzaneio General Hospital, Piraeus, Greece

ABSTRACT

The number of older patients undergoing surgical procedures is constantly increasing due to demographic changes and developments in surgical and anesthesiology techniques. Older patients experience multiple comorbidities, decreased physiological reserves, geriatric syndromes and functional limitations, which lead to poor therapy outcomes and are accompanied by higher costs. However, frailty is a dynamic situation, which can be improved by appropriate interventions, such as chronic disease management. As many surgical patients of older age are malnourished, they may benefit from proper preoperative diet interventions and minimization of fasting periods. Preoperative exercise also appears to be associated with a reduction of postoperative complications and of the length of perioperative hospital stay in older patients. Psychological interventions (cognitive interventions, relaxation techniques) that reduce negative emotions (anxiety, depression) about the upcoming surgery may lead to improved postoperative outcomes. Finally, informing patients and their relatives is a very important intervention to obtain informed consent, to help them form realistic treatment expectations, to improve outcomes, and to increase satisfaction from care. The Comprehensive Geriatric Assessment is an evidence based and holistic methodology of multidisciplinary assessment of the patient's actual and potential problems. It includes biophysiological, mental, functional, and social issues, and often leads to modifications of the individualised treatment plan to optimise patients' health status both preoperatively and postoperatively. In orthopaedics in particular, the orthogeriatric approach has led to a reduction in mortality, postoperative complications and length of hospital stay in vulnerable older patients and constitutes the standard of care in most developed countries.



Keywords: older patients, frailty, surgical operation/ surgery, geriatric assessment, preoperative preparation



Citation

P. Copanitsanou. Preoperative Assessment and Care of Older Patients. Scientific Chronicles 2019; 24(2): 156-170

doi: <http://eoi.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.3>

Αντιδιαβητικές αγωγές και εντερικό μικροβίωμα

Ε. Ξουργιά, Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου, Σ. Παπαντωνίου, Α. Μελιδώνης

Α' Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο, Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο ανθρώπινο σώμα συνυπάρχουν πολυάριθμοι μικροοργανισμοί δημιουργώντας μια σχέση συμβίωσης ή δυσβίωσης με τον ξενιστή. Το σύνολο των μικροβιακών αυτών πληθυσμών είναι γνωστό ως μικροβίωμα. Το μικροβίωμα συμβάλλει στον έλεγχο της διαπερατότητας του εντερικού βλεννογόνου, στο μεταβολισμό των χολικών αλάτων, στη σύνθεση των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, στη ζύμωση των πολυσακχαριτών που προσλαμβάνονται με την τροφή καθώς και στη σηματοδότηση μονοπατιών όπως το FXR/TGR5. Μεταβολές στη σύνθεση και τη λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ινσουλινοαντίσταση και παχυσαρκία. Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφεται η παθοφυσιολογική σύνδεση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 με το εντερικό μικροβίωμα ενώ, παράλληλα, μελετάται η επίδραση των αντιδιαβητικών φαρμάκων στο εντερικό μικροβίωμα.



Λέξεις Ευρετηρίου: αντιδιαβητικά φάρμακα, δυσβίωση, συμβίωση, μικροβίωμα, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2



Ε. Ξουργιά, Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου, Σ. Παπαντωνίου, Α. Μελιδώνης. Αντιδιαβητικές αγωγές και εντερικό μικροβίωμα. *Επιστημονικά Χρονικά* 2019; 24(2): 171-182

eoι: <http://eoι.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.4>

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα (ΕΜ) αποτελείται από περίπου 10 δισεκατομμύρια μικροοργανισμούς που ταξινομούνται περαιτέρω σε 500 διαφορετικά μικροβιακά είδη εκ των οποίων τα περισσότερα είναι αναερόβια και δημιουργούν μια συμβιωτική σχέση με τον

ξενιστή [1]. Το ΕΜ αποτελείται από 4 βασικά είδη, τα Bacteroidetes, τα Firmicutes, τα Actinobacteria και τα Proteobacteria τα οποία είναι κοινά σε όλα τα άτομα [1]. Ένα άλλο χαρακτηριστικό του ΕΜ είναι η ποικιλομορφία που παρουσιάζει και η οποία διαφέρει από τον οισοφάγο μέχρι το ορθό [1].

Ο οισοφάγος, το δωδεκαδάκτυλο και ο ειλεός αποικίζονται κυρίως από στελέχη του γένους *Streptococcus* ενώ στο στόμαχο κυριαρχούν είδη του γένους *Helicobacter*. Η μεγαλύτερη ετερογένεια παρατηρείται στο παχύ έντερο όπου συνυπάρχουν ποικίλα είδη. Το ΕΜ βρίσκεται σε συμβιωτική σχέση με τον ξενιστή επηρεάζοντάς πολλές λειτουργικές του ανθρώπινου οργανισμού, όπως ο μεταβολισμός των υδατανθράκων και η πέψη των ολιγοσακχαριτών.[2] Με τη διαδικασία αυτή παράγονται απαραίτητοι μεταβολίτες για τον ανθρώπινο οργανισμό, όπως είναι τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσού.3 Επιπλέον, το ΕΜ συμμετέχει στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών και των λιπιδίων.[1-3]

Το ΕΜ μπορεί να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική διαφόρων ουσιών είτε ενεργοποιώντας είτε εξουδετερώνοντας αυτές ή ακόμα και τροποποιώντας το χρόνο ημίσειας ζωής τους παρεμβαίνοντας στην αλληλεπίδραση βλεννογόνου εντερικού σωλήνα -φαρμάκου.[4] Οι μεταβολές στο ΕΜ μπορεί να είναι αποτέλεσμα βακτηριακών λοιμώξεων, χρήσης αντιβιοτικών ή αναστολέων αντλίας πρωτονίων, μεταβολών στο τρόπο ζωής ή διατροφικών αλλαγών και χειρουργικών επεμβάσεων.[5-7] Οι αλλαγές που προκαλούνται από τους παραπάνω παράγοντες οδηγούν σε δυσβιωτική σχέση μεταξύ ΕΜ και ξενιστή η οποία έχει συσχετιστεί με την παθογένεια της παχυσαρκίας, της ινσουλινοαντίστασης, του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), της καρδιαγγειακής νόσου, των φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου, του καρκίνου, του αυτισμού, των ηπατικών νοσημάτων και του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας.[8,9]

Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ ΣΔ2 και ΕΜ [10-15] και πολλαπλοί παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να ερμηνεύσουν τη συσχέτιση αυτή.[16]

Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφεται η παθοφυσιολογική σύνδεση του ΣΔ2 με το ΕΜ ενώ, παράλληλα, μελετάται η επίδραση των αντιδιαβητικών φαρμάκων στο ΕΜ.

ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

Πολλαπλά παθοφυσιολογικά μονοπάτια έχουν περιγραφεί ως υπόστρωμα της δυσβιωτικής σχέσης ΕΜ και ΣΔ2, η οποία έχει χαρακτηριστεί ως «μεταβολική ενδοτοξαιμία».[17] Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή οι λιποπολυσακχαρίτες (lipopolysaccharide, LPS), που αποτελούν συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος των gram (-) βακτηρίων, μπορούν να ενεργοποιήσουν τη φλεγμονώδη απόκριση του ξενιστή, οδηγώντας στις μεταβολικές διαταραχές που χαρακτηρίζουν τον ΣΔ2. Οι LPS σε συνδυασμό με το CD [14] το λεμφοκυτταρικό αντιγόνο 96 (MD-2) και τον υποδοχέα 4 (toll-like receptor 4, TLR4) δημιουργούν ένα μονοπάτι μέγιστης σημασίας για τις μεταβολικές διαδικασίες. [17,18] Τελικά όλα τα μονοπάτια συγκλίνουν στην διαμεσολαβούμενη από τον NF-kB ενεργοποίηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως ο παράγων νέκρωσης όγκων (tumor necrosis factor, TNF)-α, η ιντερλευκίνη (interleukin, IL)-1, IL-6, IL-8, τον

παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και τελικά στην έναρξη της φλεγμονώδους διεργασίας. Οι LPS έχουν συσχετισθεί με την ινσουλινοαντίσταση, καθώς δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οξέα οδηγούν σε αύξηση της συγκέντρωσης των LPS που με τη σειρά της οδηγεί σε γλυκαιμία, ινσουλιναίμια και αύξηση του σωματικού βάρους.[19]

Επιπλέον, όπως έδειξε μελέτη σε ερευνητικό μοντέλο η διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου φαίνεται να επηρεάζεται από την υψηλή σε λιπαρά οξέα διαίτα, επάγοντες αλλαγές στο EM και οδηγώντας σε ενδοτοξαιμία.[20] Από την άλλη πλευρά, έχει βρεθεί ότι σε παχύσαρκα άτομα το EM παρεμβαίνει στο μεταβολισμό του ξενιστή επιτρέποντας τη συγκομιδή περισσότερης ενέργειας από την πρόσληψη τροφής συγκριτικά με τα λεπτόσωμα άτομα.[16,21,22]

ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

1. Διγουανιδία

Η μετφορμίνη αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπευτικής διαχείρισης των ατόμων με ΣΔ2 και ανήκει στην ομάδα των διγουανιδίων. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της μετφορμίνης δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί αλλά φαίνεται ότι η δράση της εκδηλώνεται κυρίως στο ήπαρ, στους σκελετικούς μύες και στο έντερο.[23] Οι κύριες μεταβολικές δράσεις της μετφορμίνης είναι η μείωση της ηπατικής γλυκονεογένεσης και γλυκόλυσης και η αύξηση της πρόσληψης της γλυκόζης στην περιφέρεια.[24] Η μετφορμίνη παρουσιάζει πολλαπλές δράσεις

και στη γαστρεντερική οδό μέσω της τροποποίησης του EM, της αυξημένης πρόσληψης γλυκόζης από τα εντεροκύτταρα, της αυξημένης παραγωγής του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (glucagon like peptide 1, GLP-1) και γαλακτικού οξέος καθώς και στον εντεροηπατικό κύκλο των χολικών οξέων.[25]

Μελέτες σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους έδειξαν ότι η μετφορμίνη μεταβάλλει το EM ως προς τη σύνθεση του και σε συνδυασμό με τη διαίτα οδηγεί σε μείωση του μικροβιακού του πληθυσμού.[26-28] Συγκεκριμένα, μελέτες έδειξαν ότι η θεραπεία με μετφορμίνη οδήγησε σε αύξηση του *Akkemansia muciniphila* που έχει σχετιστεί με την παχυσαρκία, τον ΣΔ2, την καρδιαγγειακή νόσο και τη φλεγμονή.[28,29] Επιπλέον, δεδομένα από τους Forslund et al., σε ασθενείς με ΣΔ2 έδειξαν ότι βακτήρια που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου διευκολύνουν τις φαρμακολογικές δράσεις της μετφορμίνης ενισχύοντας την παραγωγή βουτυρικού και προπιονικού οξέος. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι οι γαστρεντερικές διαταραχές που παρατηρούνται με τη χορήγηση μετφορμίνης σχετίστηκαν με αύξηση των συγκεντρώσεων της *E.coli*. [30] Σε μια διπλά τυφλή μελέτη ασθενών με ΣΔ2, οι Wu et al., τυχαιοποίησαν τους συμμετέχοντες σε placebo και μετφορμίνη για 4 μήνες.[31] Σε όλα τα άτομα της μελέτης ελήφθησαν δείγματα κοπράνων και έγινε χαρτογράφηση της αλληλουχίας του γονιδιώματος. Στη συνέχεια έγινε τροποποίηση της διαιτητικής αγωγής και στις δύο ομάδες της μελέτης που είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του δείκτη μάζας σώματος. Στην ομάδα του

placebo, μείωση του δείκτη μάζας σώματος συνδυάστηκε με μεταβολή σε ένα μόνο είδος βακτηριδίου. Στην ομάδα της μετοφορμίνης, υπήρξε μεταβολή σε 81 είδη βακτηριδίων μετά από 2 μήνες θεραπείας και σε 86 είδη βακτηριδίων μετά από 4 μήνες θεραπείας. Οι αλλαγές αφορούσαν κυρίως βακτήρια του γένους *Firmicutes*. [31] Στην ίδια μελέτη υπήρξε αύξηση του είδους *A. muciniphila* στην ομάδα της μετοφορμίνης όπως έχει διαπιστωθεί και από άλλους ερευνητές. [26,28,29]

2. Αναστολείς α-γλυκοσιδάσης

Οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης είναι μια κατηγορία αντιδιαβητικών παραγόντων που δρουν στο επιθήλιο του εντέρου, επιβραδύνοντας την πέψη των υδατανθράκων μέσω αναστρέψιμης και συνεργικής αναστολής των εντερικών α-γλυκοσιδών μειώνοντας με τον τρόπο αυτόν την απορρόφηση της γλυκόζης και την μεταγευματική γλυκαιμία. [32] Στην ουσία οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης είναι βακτηριακά προϊόντα που λειτουργούν ανταγωνιστικά στο μικροβιακό πληθυσμό του εντέρου εξαιτίας της ικανότητας τους να επηρεάζουν μια σημαντική διατροφική πηγή όπως οι υδατάνθρακες. [33] Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η ακαρβόζη, η μιγλιτόλη και η βογλιβόζη.

Μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη δοκιμή από τους Zhang et al., που περιλάμβανε ασθενείς με προδιαβήτη έδειξε ότι η θεραπεία με ακαρβόζη μεταβάλλει το μικροβιακό πληθυσμό συγκριτικά με το placebo, υποθέτοντας ότι οι προκαλούμενες από το φάρμακο μεταβολές στο ΕΜ ενδέχεται να σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα

του. [34] Συγκεκριμένα η θεραπεία με ακαρβόζη οδηγεί σε αυξημένη συγκέντρωση των *Lactobacilli* και *Bifidobacteria* και μείωση των *Bacteroides*. [35-37] Σε μία άλλη μελέτη σε τρωκτικά με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και σουκρόζη, η θεραπεία με μιγλιτόλη είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης και συνέβαλλε στην πρόληψη της ανάπτυξης μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας καθώς και σε μείωση της φλεγμονής. [38] Όμοια με τη μιγλιτόλη, η θεραπεία με βογλιβόζη οδήγησε σε πρόληψη της παχυσαρκίας, της δυσλιπιδαιμίας και της διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης σε πειραματικά μοντέλα. Οι πιθανοί υποκείμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη μεταβολή στο πληθυσμό του ΕΜ, τη μεταβολή στο μεταβολισμό των χολικών και λιπαρών οξέων και την αύξηση των επιπέδων του GLP-1. [39] Η ανάλυση του ΕΜ έδειξε μείωση της αναλογίας *Firmicutes/Bacteroides* στην ομάδα που έλαβε βογλιβόζη. Αυτό το εύρημα επισημαίνει τα οφέλη της βογλιβόζης στο ΕΜ δεδομένου ότι η δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά αυξάνει την παραπάνω αναλογία. [40,41]

3. Παράγοντες που δρουν στο ενκρετινικό σύστημα

Το GLP-1 αποτελεί μια ενκρετινική ορμόνη η οποία καθυστερεί την γαστρική κένωση, καταστέλλει την όρεξη και ενεργοποιεί την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης ενώ προκαλεί μείωση της έκκρισης γλυκαγόννης. [42] Το GLP-1 έχει πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής καθώς απενεργοποιείται άμεσα από το ένζυμο διπεπτυλπεπτιδάση (*dipeptidyl peptidase*,

DPP)-4. Για το λόγο αυτό στην κατηγορία των ινκρετινών ανήκουν και οι αναστολές της DPP-4 (αλογλιπτίνη, λιναγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη, σίταγλιπτίνη και βιλνταγλιπτίνη) οι οποίοι αναστέλλουν το ένζυμο αυξάνοντας με τον τρόπο αυτό τις συγκεντρώσεις του GLP-1 στο πλάσμα. Στους αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 ανήκουν τα εξής: εξενατίδη, λιραγλουτίδη, λιξιενατίδη, εξενατίδη, ντουλαγλουτίδη, αλμπιγλουτίδη και σεμαγλουτίδη.[42]

4. Αναστολές τηςDPP-4

Σε μια μελέτη για την επίδραση της σιταγλιπτίνης στο ΕΜ σε τρωκτικά που τρέφονταν με υψηλή σε λίπος και υδατάνθρακες διαίτα βρέθηκε ότι τα είδη Firmicutes και Tenericutes αυξήθηκαν ενώ μειώθηκαν τα είδη Bacteroides. Η δράση της σιταγλιπτίνης εκδηλώθηκε μέσω μεταβολής στο πληθυσμό των βακτηρίων που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου.[43] Σε παρόμοια πειραματική μελέτη, η θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη σχετίστηκε με μείωση της αναλογίας Firmicutes/Bacteroides με ταυτόχρονη αύξηση τωνBacteroides και μείωση τωνFirmicutes.[44] Σε πρόσφατη μελέτη του Olivares et al., η βιλνταγλιπτίνη σχετίστηκε με μείωση των ειδών Oscillibacter και με αύξηση των ειδών Lactobacillικαθώς και της παραγωγής προπιονικούοξέος.[45] Τα ευρήματα αυτά συνέβαλλαν στην ιδέα της άμεσης δράσης των αναστολέωνDPP-4 στη γαστρεντερική οδό, που υποστηρίχτηκε και περαιτέρω από τα ευρήματα της μελέτης του Olivares et al.,δείχνοντας την απευθείας δράση των αναστολέων DPP-4 στους εντερικούς μικροβιακούς πληθυσμούς.[45,46] Εν αντιθέσει με τους υπόλοιπους αναστολές

DPP-4, η σαξαγλιπτίνη δεν έδειξε να μεταβάλλει το ΕΜ σε μελέτη διάρκειας 8 εβδομάδων σε ποντίκια.[47]

5. ΑγωνιστέςGLP-1

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν την ύπαρξη μιας αμοιβαίας συσχέτισης μεταξύ των αγωνιστών GLP-1 και των μεταβολών του ΕΜ.[49] Οι Wang et al., χορηγώντας σαξαγλιπτίνη και λιραγλουτίδη σε ποντίκια έδειξαν ότι η λιραγλουτίδη μεταβάλλει τις σχετικές συγκεντρώσεις των μικροβίων επιδρώντας στη ρύθμιση του σωματικού βάρους. Συγκεκριμένα, μικρόβια των ειδών Erysipeotrichaceae, Lachnospiraceae, Lactobacillaceae και Porphyromonadaceae αυξήθηκαν ενώ μικρόβια των ειδών Clostridiales και Bacteroidales μειώθηκαν.[47] Σε άλλη μελέτη, στην οποία έγινε σύγκριση της λιραγλουτίδης με τη μετφορμίνη σε άτομα με ΣΔ2 έδειξε ότι στην ομάδα της λιραγλουτίδης, τα βακτήρια του γένους Akkermansia αυξήθηκαν ενώ εκείνα του γένους Sutterela μειώθηκαν συγκριτικά με την ομάδα της μετφορμίνης.[50] Το βακτηριακό πρότυπο του ΕΜ που παρατηρήθηκε στην ομάδα της λιραγλουτίδης είναι το αντίθετο αυτού που παρατηρείται στο μεταβολικό σύνδρομο.[51] Η αναδιαμόρφωση της εντερικής μικροχλωρίδας που σχετίζεται με τη θεραπεία με λιραγλουτίδη επιβεβαιώθηκε και στη πειραματική μελέτη του Zhang et al.[52] Η θεραπεία με λιραγλουτίδη σε διαβητικά ποντίκια είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση βακτηρίων που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, τη μείωση της αναλογίας Firmicutes/Bacteroidetes και την αύξηση των Tenericutes.[52]

6. Αναστολείς SGLT-2

Οι αναστολείς του συµµεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (sodium-glucose cotransporter, SGLT)-2 (δαπαγλιφλοζίνη, εµπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη, τοφογλιφλοζίνη, σοταγλιφλοζίνη, λουσολιφλοζίνη, ερτουγλιφλοζίνη και ιπραγλιφλοζίνη) είναι µια καινούρια κατηγορία αντιδιαβητικών παραγόντων που αναστέλλουν την επαναρρόφηση της γλυκόζης, αναστέλλοντας το συµµεταφορέα νατρίου-γλυκόζης στο εγγύς εσπειραµένο σωληνάριο. Με τον τρόπο αυτό ενισχύουν τη γλυκοζουρία ενώ αναστέλλουν την γλυκόζη ορού.[53,54]

Μια µελέτη σε διαβητικά ποντίκια, διάρκειας 8 εβδοµάδων, έδειξε ότι η προσθήκη δαπαγλιφλοζίνης στη διαίτα βελτίωσε την αγγειακή λειτουργία και το ΕΜ συγκριτικά µε τα πειραµατόζωα που έλαβαν µόνοδίαιτα.[55] Τα ποντίκια που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη παρουσίασαν µείωση του λόγου Firmicutes/Bacteroides κατάτι που δεν παρατηρήθηκε στην οµάδα ελέγχου.[55] Οι Du et al., εξέτασαν την επίδραση της διπλής αναστολής (αναστολή των εντερικών SGLT-1 επιπρόσθετα µε την αναστολή SGLT-2) σε διαβητικά ποντίκια.56Αν και η διπλή αναστολή ήταν ιδιαίτερα αποτελεσµατική

στην πρόκληση γλυκοζουρίας και στην επίτευξη γλυκαιµικού ελέγχου, ωστόσο, δεν είχε καµία επίδραση στη µεταβολή του ΕΜ. Βέβαια, µια πιθανή εξήγηση του ευρήµατος αυτού είναι η µικρή διάρκεια της θεραπείας (6ηµέρες) η οποία πιθανώς ήταν ανεπαρκής για την αναδιαµόρφωση του ΕΜ.[56] Τέλος, οι Mishima et al., εξέτασαν την επίδραση της θεραπείας µε καναγλιφλοζίνη (10mg/kg) διάρκειας 2 εβδοµάδων σε τρωκτικά µε χρόνια νεφρική νόσο και έδειξαν βελτίωση του ΕΜ και µείωση των τοξινών.[57]

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδοµένα τεκµηριώνουν την ύπαρξη συσχέτισης µεταξύ ΕΜ και ΣΔ2. Επιπλέον, οι υπάρχουσες αντιδιαβητικές αγωγές φαίνεται να ασκούν την ευνοϊκή επίδραση τους στο ΕΜ µέσω της µείωσης του λόγου Firmicutes/Bacteroidetes. Παρόλα αυτά απαιτούνται περαιτέρω µελέτες προκειµένου να γίνουν γνωστοί οι ακριβείς µηχανισµοί µέσω των οποίων οι νεότερες αντιδιαβητικές αγωγές, αναστολείς SGLT-2 και αγωνιστές GLP-1, ασκούν την ευνοϊκή δράση τους στο ΕΜ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lepage P. Le microbiome digestif humain: interactions avec l'hôte et dysfonctions. Rev Mal Respir. 2017;34(10):1085-1090.

2. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787-8803.
3. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc*. 2003;62(01):67-72.
4. Enright EF, Gahan CGM, Joyce SA, Griffin BT. The Impact of the gut microbiota on drug metabolism and clinical outcome. *Yale J Biol Med*. 2016;89(3):375-382.
5. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26050.
6. Ticinesi A, Milani C, Lauretani F, et al. Gut microbiota composition is associated with polypharmacy in elderly hospitalized patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):11102.
7. Reveles KR, Ryan CN, Chan L, Cosimi RA, Haynes WL. Proton pump inhibitor use associated with changes in gut microbiota composition. *Gut*. 2017;gutjnl-2017-315306.
8. Zhang Y-J, Li S, Gan R-Y, Zhou T, Xu D-P, Li H-B. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci*. 2015;16(4):7493-7519.
9. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;14(2):88-98.
10. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010;5(2):e9085.
11. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55-60.
12. Graessler J, Qin Y, Zhong H, et al. Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters. *Pharmacogenomics J*. 2013;13(6):514-522.
13. Zhang X, Shen D, Fang Z, et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One*. 2013;8(8):e71108.
14. Napolitano A, Miller S, Nicholls AW, et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2014;9(7):e100778.
15. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;498(7452):99-103.
16. Lau E, Carvalho D, Pina-Vaz C, Barbosa J-A, Freitas P. Beyond gut microbiota: understanding obesity and type 2 diabetes. *Hormones*. 2015;14(3):358-369.

17. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:26191.
18. Pålsson-McDermott EM, O'Neill LAJ. Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4. *Immunology.* 2004;113(2):153-162.
19. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56(7):1761-1772.
20. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008;57(6):1470-1481.
21. Ding S, Chi MM, Scull BP, et al. High-Fat Diet: Bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS One.* 2010;5(8):e12191.
22. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444(7122):1027-1131.
23. Song R. Mechanism of metformin: a tale of two sites. *Diabetes Care.* 2016;39(2):187-189.
24. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* 2017;60(9):1577-1585.
25. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia.* 2016;59(3):426-435.
26. Shin N-R, Lee J-C, Lee H-Y, et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut.* 2014;63(5):727-735.
27. Lee H, Ko G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(19):5935-5943.
28. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, et al. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading *akkermansia muciniphila* and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut. *Diabetes Care.* 2017;40(1):54-62.
29. Cani PD, de Vos WM. Next-generation beneficial microbes: the case of *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol.* 2017;8:1765.

30. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262-266.
31. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med*. 2017;23(7):850-858.
32. Bischoff H. The mechanism of alpha-glucosidase inhibition in the management of diabetes. *Clin Invest Med*. 1995;18(4):303-311.
33. Wehmeier UF, Piepersberg W. Biotechnology and molecular biology of the α -glucosidase inhibitor acarbose. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2004;63(6):613-625.
34. Zhang X, Fang Z, Zhang C, et al. Effects of acarbose on the gut microbiota of prediabetic patients: a randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Diabetes Ther*. 2017;8(2):293-307.
35. Gu Y, Wang X, Li J, et al. Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment. *Nat Commun*. 2017;8(1):1785.
36. Su B, Liu H, Li J, et al. Acarbose treatment affects the serum levels of inflammatory cytokines and the gut content of bifidobacteria in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2015;7(5):729-739.
37. Maruhama Y, Nagasaki A, Kanazawa Y, et al. Effects of a glucoside-hydrolase inhibitor (Bay g 5421) on serum lipids, lipoproteins and bile acids, fecal fat and bacterial flora, and intestinal gas production in hyperlipidemic patients. *Tohoku J Exp Med*. 1980;132(4):453-462.
38. Kishida Y, Okubo H, Ohno H, Oki K, Yoneda M. Effect of miglitol on the suppression of nonalcoholic steatohepatitis development and improvement of the gut environment in a rodent model. *J Gastroenterol*. 2017;52(11):1180-1191.
39. Do HJ, Lee YS, Ha MJ, et al. Beneficial effects of voglibose administration on body weight and lipid metabolism via gastrointestinal bile acid modification. *Endocr J*. 2016;63(8):691-702.
40. Dalby MJ, Ross AW, Walker AW, Morgan PJ. Dietary uncoupling of gut microbiota and energy harvesting from obesity and glucose tolerance in mice. *Cell Rep*. 2017;21(6):1521-1533.
41. Zhang M, Yang X-J. Effects of a high fat diet on intestinal microbiota and gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2016;22(40):8905-8909.
42. Vella A. Mechanism of action of DPP-4 Inhibitors—New insights. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2626-2628.

43. Yan X, Feng B, Li P, Tang Z, Wang L. Microflora disturbance during progression of glucose intolerance and effect of sitagliptin: an animal study. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2093171.
44. Zhang Q, Xiao X, Li M, et al. Vildagliptin increases butyrate-producing bacteria in the gut of diabetic rats. *PLoS One*. 2017;12(10):e0184735.
45. Olivares M, Neyrinck AM, Pötgens SA, et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin impacts the gut microbiota and prevents disruption of intestinal homeostasis induced by a Western diet in mice. *Diabetologia*. 2018;61(8):1838-1848.
46. Wang L, Li P, Tang Z, Yan X, Feng B. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci Rep*. 2016;6(1):33251.
47. Olivares M, Neyrinck AM, Pötgens SA, et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin impacts the gut microbiota and prevents disruption of intestinal homeostasis induced by a Western diet in mice. *Diabetologia*. 2018;61(8):1838-1848.
48. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):728-742.
49. Grasset E, Puel A, Charpentier J, et al. A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces glp-1 resistance through an enteric NO-dependent and gut-brain axis mechanism. *Cell Metab*. 2017;25(5):1075-1090.e5.
50. Wang Z, Saha S, Van Horn S, et al. Gut microbiome differences between metformin- and liraglutide-treated T2DM subjects. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;1(1):e00009.
51. Lim MY, You HJ, Yoon HS, et al. The effect of heritability and host genetics on the gut microbiota and metabolic syndrome. *Gut*. 2017;66(6):1031-1038.
52. Zhang Q, Xiao X, Zheng J, et al. Featured article: Structure moderation of gut microbiota in liraglutide-treated diabetic male rats. *Exp Biol Med*. 2018;243(1):34-44.
53. Jabbour SA. SGLT2 Inhibitors to control glycemia in type 2 diabetes mellitus: a new approach to an old problem. *Postgrad Med*. 2014;126(1):111-117.
54. Pafili K, Maltezos E, Papanas N. The potential of SGLT2 inhibitors in phase II clinical development for treating type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(10):1133-52.
55. Lee DM, Battson ML, Jarrell DK, et al. SGLT2 inhibition via dapagliflozin improves generalized vascular dysfunction and alters the gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):62.

56. Du F, Hinke SA, Cavanaugh C, et al. Potent sodium/glucose cotransporter SGLT1/2 dual inhibition improves glycemic control without marked gastrointestinal adaptation or colonic microbiota changes in rodents. *J Pharmacol Exp Ther*. 2018;365(3):676-687.
57. Mishima E, Fukuda S, Kanemitsu Y, et al. Canagliflozin reduces plasma uremic toxins and alters the intestinal microbiota composition in a chronic kidney disease mouse model. *Am J Physiol Physiol*. 2018;315(4):F824-F833.

Antidiabetic treatment and gut microbiome

Eleni Xourgia, Athanasia Papazafiropoulou, Styliani Papantoniou, Andreas Melidonis

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Numerous micro-organisms naturally reside in the human body assuming a symbiotic, or, at times, even a dysbiotic relationship with the host. These microbial populations are referred to as the human microbiota. Host microbial populations are an important mediator of gastro-intestinal mucosal permeability, bile acid metabolism, short-chain fatty acids synthesis, fermentation of dietary polysaccharides and FXR/TGR5 signaling. Variations in the composition and function of gut microbiota have been observed in type 2 diabetes mellitus, insulin resistance and obesity, as well as in inflammatory bowel diseases. In this review, we describe the pathophysiological links between type 2 diabetes mellitus and gut microbiota, explore the effect of anti-diabetic drugs on gut microbiota and suggest possible therapeutic targets.



Keywords: Antidiabetic agents, dysbiosis, symbiosis, microbiome, type 2 diabetes mellitus



E. Xourgia, A. Papazafiropoulou, S. Papantoniou, A. Melidonis. Antidiabetic treatment and gut microbiome. *Scientific Chronicles* 2019; 24(2): 171-182

eoi: <http://eoi.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.4>

Συγγραφέας επικοινωνίας: Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου, E-mail: athan@ath.forthnet.gr

Οστικός μεταβολισμός και καρδιαγγειακές παθήσεις

Σ. Ναούμ

Υγειονομική Υπηρεσία 116 Πτέρυγα μάχης, Άραξος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν τη σχέση μεταξύ οστεοπόρωσης, καρδιαγγειακής νοσηρότητας και καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Παρόλο που αυτές οι νόσοι παραδοσιακά θεωρήθηκαν ως ξεχωριστές οντότητες, σχετιζόμενες με τη γήρανση, υπάρχουν ολοένα και πιο πολλά στοιχεία που επιβεβαιώνουν ότι και οι δύο προκαλούνται από κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ενώ και η σχέση που υπάρχει μεταξύ των οστικών κυττάρων και των κυττάρων του αγγειακού δικτύου αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο. Η σχέση μεταξύ των πρωτεϊνών που σχετίζονται με τα οστά όπως η οστεοκαλσίνη και η οστεοπροτεγερίνη και την αγγειακή νόσο έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν την επίδραση του οστικού μεταβολισμού στο ενεργειακό ισοζύγιο που μπορεί να είναι σημαντικό για την εξέλιξη των καρδιαγγειακών παθήσεων. Έχουν επίσης σημειωθεί πρόοδοι στην κατανόηση της επίδρασης παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η παχυσαρκία και η δυσλιπιδαιμία, στον μεταβολισμό των οστών. Τέλος, διάφορες μελέτες έχουν δείξει την επίδραση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ευρέως στις οστικές καταστάσεις-όπως τα διφωσφονικά-στο αγγειακό σύστημα, καθώς και την επίδραση των στατινών και των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην οστική μάζα και τον κίνδυνο καταγμάτων. Μία βαθύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που είναι κοινοί σε αμφότερες τις παθήσεις μπορεί να συμβάλει στη μελλοντική ανάπτυξη φαρμάκων που δρουν στον μεταβολισμό των οστών και στην καρδιαγγειακή νόσο.



Λέξεις ευρετρίου: οστικός μεταβολισμός, οστεοπόρωση, καρδιαγγειακή νόσος, οστεοπροτεγερίνη, οστεοκαλσίνη



Σ. Ναούμ. Οστικός μεταβολισμός και καρδιαγγειακές παθήσεις. *Επιστημονικά Χρονικά* 2019; 24(2): 183-193

eoι: <http://eoι.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.5>

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συσχέτιση μεταξύ οστεοπόρωσης, καρδιαγγειακής νόσου και της θνησιμότητας που σχετίζονται με αυτή, έχει αναφερθεί προηγουμένως στη διεθνή βιβλιογραφία [1-3]. Παρόλο που αυτές οι νόσοι παραδοσιακά θεωρήθηκαν ως ξεχωριστές οντότητες, σχετιζόμενες με τη γήρανση, υπάρχουν ολοένα και πιο πολλά στοιχεία που επιβεβαιώνουν ότι και οι δύο προκαλούνται από κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.

Η σχέση μεταξύ της χαμηλής οστικής μάζας, των καταγμάτων και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας είναι καλά τεκμηριωμένη. Γυναίκες με χαμηλή οστική μάζα παρουσιάζουν αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα που κυμαίνεται από 22% έως 40% ενώ στους άνδρες η καρδιαγγειακή θνησιμότητα μειώνεται κατά 24% [4,5]. Επιπλέον, οι θάνατοι από καρδιαγγειακές παθήσεις είναι 30% πιο συχνές σε γυναίκες με σπονδυλικά κατάγματα [6]. Ομοίως, η οστική μάζα μειώνεται σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ανεξάρτητα από την ηλικία, και η παρουσία περιφερικής αρτηριακής νόσου και/ή ισχαιμικής καρδιακής νόσου συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων ισχίου [7]. Έχει επίσης αναφερθεί σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας εμφράγματος του μυοκαρδίου και της χαμηλής οστικής πυκνότητας και μεταξύ της παρουσίας οστεοπόρωσης/οστεοπενίας και αυξημένου κινδύνου αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου και στα δύο φύλα [8,9]. Έχει επίσης αναφερθεί συσχέτιση εμφάνισης νόσου

εγκεφαλικών αγγείων και περιφερικής αγγειοπάθειας με χαμηλή οστική μάζα και αυξημένη συχνότητα καταγμάτων [10]. Τέλος, υπάρχει επίσης μια σχέση μεταξύ δεικτών αθηροσκλήρωσης και οστικής νόσου.

Έτσι, οι περισσότερες συγχρονικές μελέτες ανέφεραν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της παρουσίας, της σοβαρότητας και της εξέλιξης της ασβεστοποίησης της κοιλιακής αορτής και της οστικής μάζας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης τόσο στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση όσο και στους άνδρες. Επιπλέον, η ασβεστοποίηση της αορτής συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος ισχίου σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Η αθηρωμάτωση καρωτίδας, ένας άλλος δείκτης καρδιαγγειακής νόσου, έχει συσχετισθεί με χαμηλή οστική μάζα σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και με αυξημένο κίνδυνο μη σπονδυλικού κατάγματος. Ομοίως, η παρουσία σπονδυλικού κατάγματος σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρωτιδικής αθηρωμάτωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα, ενώ η απώλεια μάζας οστού που μετράται σε μετακάρπιο συνδέεται με την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης στις γυναίκες[10].

ΣΥΧΝΟΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Είναι γνωστό ότι οι δύο αυτές συνθήκες οφείλονται σε κοινούς παράγοντες κινδύνου που θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν τη συσχέτιση μεταξύ τους. Τέτοιοι παράγοντες περιλαμβάνουν την

ηλικία, την εξάντληση των οιστρογόνων, τον καθιστικό τρόπο ζωής, την κατανάλωση οινόπνεύματος, το κάπνισμα και διαιτητικούς παράγοντες όπως η πρόσληψη ασβεστίου, η κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων και τα ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης C και K.

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η παχυσαρκία αποτελεί σαφή παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η μελέτη της επίδρασης των διαφόρων κυτοκινών που εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό-που αποτελεί ένα μεταβολικά ενεργό ιστό-προς το οστό και στο αγγειακό δίκτυο έχει καταστεί σημαντική τα τελευταία χρόνια. Η λεπτίνη, μια αδιποκίνη η οποία αυξάνεται σε ασθενείς με παχυσαρκία, έχει διπλή επίδραση καθώς επιβραδύνει το σχηματισμό οστού-σε υποθαλαμικό επίπεδο-παρεμποδίζοντας το σχηματισμό οστεοβλαστών[11]. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν την επίδραση της λεπτίνης στο καρδιαγγειακό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων των επιπτώσεων στην καρδιακή αναδιαμόρφωση[12]. Ωστόσο, οι κλινικές μελέτες που αξιολογούν τη σχέση μεταξύ λεπτίνης και καρδιαγγειακής νόσου δεν είχαν σαφή αποτελέσματα[10]. Η αδιπονεκτίνη, μια άλλη αδιποκίνη η οποία μειώνεται στην παχυσαρκία, έχει αποδειχθεί ότι προάγει τον σχηματισμό οστού ενώ στο αγγειακό σύστημα - δίκτυο μειώνει την αθηρωμάτωση, αναστέλλοντας την ικανότητα προσκόλλησης μονοκυττάρων και τη συσσώρευση τροποποιημένων λιποπρωτεϊνών στο αγγειακό τοίχωμα. Η

αδιπονεκτίνη μειώνει επίσης την ενδοθηλιακή βλάβη και διεγείρει την παραγωγή νιτρικού οξειδίου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα[10]. Διαφαίνεται συνεπώς ότι, τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης θα μπορούσαν να συμβάλλουν εν μέρει στη διαδικασία αθηρωμάτωσης.

ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ

Η έρευνα σε αυτόν τον τομέα είναι ιδιαίτερα εντατική καθώς πρόσφατα έγινε οι μεγάλες προόδους σχετικά με την κατανόηση των κοινών παθοφυσιολογικών μηχανισμών που «μοιράζονται» η παθολογία του αγγειακού δικτύου και η αναμόρφωση των οστών. Διαφορετικές πρωτεΐνες που παράγονται από οστικά κύτταρα, όπως οστεοκαλσίνη, οστεοποντίνη, οστεοπροτεγερίνη, ενεργοποιητής υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κάπα-β (receptor activator of nuclear factor kappa-β RANKL) και οι μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών (bone morphogenetic proteins-BMP) βρίσκονται σε αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις[13]. Έχει επίσης αναφερθεί η παρουσία οστεοβλαστικών κυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα[10].

Η επίδραση αυτών των παραγόντων στην παθογένεση καρδιαγγειακής νόσου έχει αποδειχθεί μέσω μελετών σε ζωικά μοντέλα. Η οστεοκαλσίνη αποτελεί μία πρωτεΐνη που συντίθεται από οστεοβλάστες και απελευθερώνεται στο αίμα αφού υποβληθεί σε διαδικασία καρβοξυλίωσης. Αν και η

οστεοκαλσίνη έχει παραδοσιακά θεωρηθεί ως δείκτης σχηματισμού οστού, ο ρόλος του ως ορμόνης αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο. Σε ζωικά μοντέλα περιφερικής αρτηριακής νόσου, η σοβαρότητα της κατάστασης σχετίζεται με τον αριθμό των μονοπύρηνων κυττάρων ανοσοαντιδραστικών προς τα επίπεδα οστεοκαλσίνης, γεγονός που μπορεί συνεπώς να σχετίζεται με αγγειακή εμπλοκή. Στους ανθρώπους, έχει πρόσφατα επεκταθεί η γνωστή σχέση μεταξύ χαμηλών επιπέδων δεικτών αναμόρφωσης οστού και σοβαρότητας αθηροσκλήρωσης. Έτσι, η έκκριση οστεοκαλσίνης γίνεται παράλληλα με την έκκριση της πρωτεΐνης Gla (matrix Gla protein-MGP) τόσο στα φυσιολογικά αγγεία όσο και στις αρτηριοσκληρωτικές πλάκες, ενώ τα επίπεδα οστεοκαλσίνης ορού έδειξαν αρνητική συσχέτιση με το πάχος του καρωτιδικού τοιχώματος σε ασιατικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΙΙ). Επιπλέον, ασθενείς με καρωτιδική αθηρωμάτωση και αορτική ασβεστοποίηση έχουν χαμηλότερα επίπεδα οστεοκαλσίνης σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες[10]. Σε ασιατικούς ασθενείς επίσης, τα χαμηλά επίπεδα οστεοκαλσίνης ορού συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας[14]. Άλλοι συγγραφείς ανέφεραν διαφορετικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένου ενός υψηλότερου επιπολασμού καρωτιδικής αθηρωμάτωσης σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αυξημένα επίπεδα οστεοκαλσίνης[10]. Τα συγκρουόμενα αποτελέσματα των μελετών αυτών μπορεί εν μέρει να εξηγηθούν από τις διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών και τις φυλετικές διαφορές στον βαθμό λιπώδους ισορροπίας και πιθανώς και

στα επίπεδα της αδιποκίνης. Αν και είναι επί του παρόντος άγνωστο το γεγονός εάν η οστεοκαλσίνη που παράγεται από οστεοβλάστες στο αρτηριακό τοίχωμα έχει τροποποιητικό ρόλο στην αθηροσκλήρωση, οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να επιβεβαιώνουν την τιμή μέτρησης της οστεοκαλσίνης για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της αγγειακής νόσου, καθώς τα αρχικά δεδομένα είναι αρκετά ελπιδοφόρα. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν την επίδραση που ασκούν τα οστικά κύτταρα στον μεταβολισμό και την ομοιοστασία της γλυκόζης, παράγοντες που έχουν δυνητικές επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. Σε πειραματόζωα, η οστεοκαλσίνη αυξάνει την απελευθέρωση και την ευαισθησία της ινσουλίνης, μειώνει το σπλαχνικό λίπος και αυξάνει την ενεργειακή κατανάλωση[10]. Οι *in vivo* μελέτες υποστηρίζουν τη συσχέτιση των επιπέδων οστεοκαλσίνης στον ορό με το βαθμό της αντίστασης στην ινσουλίνη και την απελευθέρωση της ινσουλίνης καθώς και θετικό αποτέλεσμα της απώλειας βάρους[10]. Τέλος, στο ΣΔΙΙ, τα επίπεδα οστεοκαλσίνης ορού έχουν αρνητική σχέση με τα επίπεδα γλυκόζης και το βαθμό του μεταβολικού ελέγχου, όπως μετράται μέσω των τιμών HbA1c, με την υπογλυκαιμική θεραπεία να προκαλεί αυξημένα επίπεδα οστεοκαλσίνης [15].

ΟΣΤΕΟΠΡΟΤΕΓΕΡΙΝΗ

Η οστεοπροτεγερίνη (Osteoprotegerin-OPG) είναι πρωτεΐνη από την οικογένεια TNF (παράγοντα νέκρωσης όγκων) που ρυθμίζει τη διαδικασία οστεοκλασματο-

γένεσης μέσω αναστολής του RANKL. Το σύστημα OPG/RANKL είναι ένας κρίσιμος παράγοντας που καθορίζει το βαθμό ενεργοποίησης των οστεοβλαστών και, συνεπώς, το βαθμό αποδόμησης των οστών. Η OPG εκκρίνεται από οστεοβλάστες οστά και επίσης από κύτταρα των αγγείων, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων και των μυϊκών κυττάρων στις στεφανιαίες αρτηρίες. Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η OPG μπορεί να συνιστά ένα σημαντικό παράγοντα που ρυθμίζει την αρτηριακή ασβεστοποίηση και μπορεί να αποτελεί δείκτη αγγειακής βλάβης. Επιπλέον, η σχέση μεταξύ υψηλότερων επιπέδων OPG και αυξημένης συχνότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακές παθήσεις έχει επιβεβαιωθεί σε διαφορετικούς πληθυσμούς μελέτης. Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, τα υψηλά επίπεδα OPG στο πλάσμα συσχετίζονται με την παρουσία και τη σοβαρότητα της ασθένειας[16]. Τα επίπεδα OPG με τη σειρά τους συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της περιφερικής αρτηριακής νόσου και η OPG εκφράζεται σε υψηλές ποσότητες σε καρωτιδικές αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις. Αυτά τα δύο ευρήματα συνδυαζόμενα μεταξύ τους, υποστηρίζουν το ρόλο της οστεοπροτεγερίνης ως δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου. Η οστεοπροτεγερίνη έχει επίσης συσχετιστεί με δείκτες υποκλινικής αθηροσκλήρωσης όπως το πάχος μέσου χιτώνα της καρωτίδας (intima media thickness-IMT). Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, υψηλά επίπεδα OPG σχετίζονται θετικά με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αρτηριακή δυσκαμψία και υψηλή τιμή IMT[16]. Αντίθετα, άλλες μελέτες

δεν διαπίστωσαν καμία σχέση μεταξύ OPG και υψηλή τιμή IMT ή ανέφεραν ακόμα και αντίστροφη συσχέτιση[10]. Η οστεοπροτεγερίνη αυξάνεται σε ασθενείς με ΣΔΙΙ και των δύο φύλων σε σύγκριση με τους μάρτυρες χωρίς σακχαρώδη διαβήτη και η αξία του ως προγνωστικού δείκτη θνησιμότητας φαίνεται να είναι ακόμη πιο σημαντική σε αυτή την ομάδα ασθενών από ότι στον μη διαβητικό πληθυσμό[17]. Αυξημένα επίπεδα OPG εμφανίζονται σε διαβητικούς ασθενείς από τα πρώτα στάδια της νόσου και παρόλο που η ρύθμιση της έκκρισης OPG στα αγγειακά κύτταρα δεν είναι πλήρως γνωστή, γνωρίζουμε ότι η γλυκόζη του αίματος δεν φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και ότι δεν υπάρχει σχέση με τη λεπτίνη ή την αδιπονεκτίνη, γεγονός που υποδηλώνει ότι η παχυσαρκία αποτελεί λόγο αύξησης της OPG σε αυτή την ομάδα ασθενών[17]. Όσον αφορά τις αγγειακές επιπλοκές σε διαβητικούς ασθενείς, τα υψηλά επίπεδα OPG σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο «σιωπηρής» ισχαιμίας του μυοκαρδίου και μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών[10]. Όπως και στο γενικό πληθυσμό, τα επίπεδα OPG στον ορό σχετίζονται με την παρουσία και τη σοβαρότητα της στεφανιαίας ασβεστοποίησης σε ασθενείς με ΣΔΙΙ. Τέλος, οι μελέτες in vitro δείχνουν σαφώς την επίδραση του συστήματος OPG/RANKL στην αγγειακή φυσιολογία και την παθολογία, τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών έχουν συγκρουόμενα αποτελέσματα σε ορισμένες περιπτώσεις.

Η καλύτερη κατανόηση των παραγόντων που σχετίζονται με τη ρύθμιση

του και η πρόοδος στις διαδικασίες μέτρησης των πρωτεϊνών αυτού του συστήματος οδήγησαν στην εξαγωγή σημαντικών αποτελεσμάτων στις πιο πρόσφατες μελέτες. Ωστόσο, δεν έχει διασαφηνιστεί ακόμη αν η αύξηση των επιπέδων OPG στον ορό σε διάφορες καρδιαγγειακές παθήσεις αντιπροσωπεύει έναν αντισταθμιστικό μηχανισμό για την πρόληψη αγγειακής βλάβης ή ευθύνεται για τέτοιου είδους βλάβες.

Η ΔΙΑΔΡΟΜΗ WNT

Η οδός-διαδρομή WNT αποτελείται από 19 διαλυτές γλυκοπρωτεΐνες που διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της ανάπτυξης των οστεοβλαστών και, συνεπώς, της διαδικασίας σχηματισμού οστών. Αυτές οι πρωτεΐνες δεσμεύονται σε δύο υποδοχείς, LRP-5 και LRP-6, αρχίζοντας τη σηματοδότηση πυρηνικών παραγόντων που εμπλέκονται στον σχηματισμό του οστού. Αυτή η οδός σηματοδότησης εμπλέκεται επίσης στη ρύθμιση της αγγειακής αβεστοποίησης και στη διαφοροποίηση των λείων μυϊκών κυττάρων σε οστεοβλάστες[18]. Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν την αναστολή της οδού Wnt από το οξειδωτικό στρες της γήρανσης που συνιστά κοινό μηχανισμό ανάπτυξης οστεοπόρωσης και αθηροσκλήρωσης[10].

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ CBFA1 ΚΑΙ RUNX2

Ο παράγοντας δέσμευσης πυρήνα a1 (core-binding factor a1-Cbfa1) και ο

σχετιζόμενος με Runt μεταγραφικός παράγοντας-2 (Runt-related transcriptional factor-2-Runx2) είναι δύο παράγοντες που επάγουν τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και συμμετέχουν στη διαδικασία «ανοργανοποίησης» (mineralization process). Η έκφραση Runx2 έχει αποδειχθεί σε αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις ανθρώπους, αλλά όχι σε υγιή αγγεία, υποδεικνύοντας έτσι έναν πιθανό ρόλο αυτών των παραγόντων στην αγγειακή αβεστοποίηση. Φαίνεται επίσης ότι έχουν ένα ρόλο στη διαδικασία αγγειακής αβεστοποίησης που προκαλείται από οξειδωτικό stress[19].

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΙΝΟΒΛΑΣΤΩΝ 23-FGF 23

Ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών 23 (FGF 23) είναι μια πρωτεΐνη 251 αμινοξέων που εκκρίνεται από οστεοκύτταρα, έχοντας σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των μεταλλικών στοιχείων. Ο FGF 23 έχει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην νεφρική φυσιολογία. Καθώς τα επίπεδα του αυξάνονται ήδη από τα αρχικά στάδια της νεφρικής ανεπάρκειας και συνεπώς εμπλέκονται τόσο στην φυσιολογία όσο και στις μεταβολές του μεταβολισμού του φωσφόρου και του ασβεστίου που χαρακτηρίζουν τη νεφρική ανεπάρκεια[20]. Πρόσφατα προτάθηκε επίσης ότι μπορεί να είναι ένας παθογενετικός μηχανισμός για την καρδιαγγειακή νόσο, δεδομένης της συσχέτιση αυτού με την νεφρική ανεπάρκεια καθώς και από το γεγονός ότι άλλοι αυξητικοί παράγοντες από αυτήν την

οικογένεια σχετίζονται με το μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης. Έτσι, σε καυκάσιους πληθυσμούς, έχει αποδειχθεί αρνητικός συσχετισμός μεταξύ των επιπέδων FGF 23 και HDL στον ορό και θετικός συσχετισμός μεταξύ του FGF23 και των τριγλυκεριδίων, του δείκτη μάζας σώματος, της αναλογίας μέσης/ισχίου και του σπλαχνικού λίπους, καθώς και του κινδύνου εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου[21]. Η πρόσφατη συσχέτιση που διαπιστώθηκε μεταξύ αυτού του αυξητικού παράγοντα που συντίθεται από κύτταρα οστών, λιπώδους μάζας και λιπιδικών μεταβολών παρουσιάζει έναν νέο κοινό μηχανισμό που εξηγεί τη σχέση μεταβολισμού των οστών και καρδιαγγειακού κινδύνου.

ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

Υπάρχουν πολλές αποδείξεις για το ρόλο της βιταμίνης D στην παθογένεση των καρδιαγγειακών παθήσεων. Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν αποδειχθεί ότι είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη, καρδιακής ανεπάρκειας, εγκεφαλικού επεισοδίου, περιφερικής αγγειοπάθειας, ισχαιμικής καρδιοπάθειας και θνησιμότητας που συνδέονται με αυτές τις καταστάσεις[22]. Ωστόσο, οι παρεμβατικές μελέτες που αξιολογούν την επίδραση της αντιμετώπισης-θεραπείας με βιταμίνη D σε διαφορετικά καρδιαγγειακά αποτελέσματα δεν έδειξαν αξιόλογα αποτελέσματα. Επομένως, δεν υπάρχουν σήμερα επαρκή αποδεικτικά στοιχεία που να συνιστούν τη χρήση

σκευασμάτων με βιταμίνη D για τη θεραπεία ή/και την πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων, αν και απαιτείται περισσότερη έρευνα στον τομέα αυτό.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Στατίνες

Αρκετοί συγγραφείς εξέτασαν τη συσχέτιση των επιπέδων των λιπιδίων στο πλάσμα με την οστική πυκνότητα και την παρουσία καταγμάτων με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Έχουν βρεθεί πιο συνεπή αποτελέσματα όσον αφορά την επίδραση της στατίνης στον μεταβολισμό των οστών. Οι στατίνες διεγείρουν τον σχηματισμό οστού σε *in vitro* μελέτες, ενώ οι επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται να δείχνουν ότι οι γυναίκες που έλαβαν στατίνες, τόσο εκείνες που βρίσκονται σε εμμηνόπαυση όσο και εκείνες με σακχαρώδη διαβήτη, έχουν υψηλότερες τιμές οστικής πυκνότητας[23]. Αντίθετα, η επίδραση στον κίνδυνο κατάγματος είναι αμφιλεγόμενη, καθώς αφενός μερικές συγχρονικές μελέτες φαίνεται να δείχνουν προστατευτική επίδραση, αφετέρου όμως, αυτό δεν επιβεβαιώθηκε από άλλες προοπτικές μελέτες, μολονότι παρατηρήθηκαν οφέλη στην πώρωση κατάγματος[10].

Αντιυπερτασικά φάρμακα

Αν και δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως εάν η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για χαμηλή οστική μάζα ή/και κατάγματα, έχει μελετηθεί ευρέως η επίδραση διαφόρων αντιυπερτασικών

φαρμάκων στο μεταβολισμό των οστών. Έτσι, οι θειαζίδες μειώνουν την έκκριση αλβερίου στα ούρα και έχει αποδειχθεί ότι εμποδίζει την απώλεια μάζας οστού σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες[10]. Έχει επίσης αποδειχθεί η άμεση επίδραση τους στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και στην ανοργανοποίηση των οστών[24]. Η αγγειοτενσίνη II διεγείρει την απώλεια οστού προκαλώντας αύξηση των επιπέδων RANKL, ενώ η θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II αναστέλλει αυτή την επίδραση[24]. Τα στοιχεία από κλινικές μελέτες είναι αντικρουόμενα, με μερικά δεδομένα να δείχνουν αύξηση οστικής μάζας και άλλα χωρίς αποτέλεσμα. Τέτοιες διαφορές εξηγούνται πιθανώς από πολυμορφισμούς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Τέλος, οι β-αναστολές ασκούν επίδραση στην αναμόρφωση του οστού μέσω του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Μια μεγάλη, προοπτική πληθυσμιακή μελέτη έδειξε ότι αυτά τα φάρμακα μειώνουν τον κίνδυνο κατάγματος-ραγίσματος, παρόλο που η χρήση τους για την πρόληψη των καταγμάτων δεν συνίσταται επί του παρόντος[10].

Διφωσφονικά

Αρκετές μελέτες υποδεικνύουν ότι τα διφωσφονικά έχουν αντι-αθηρογενετική δράση μέσω ενός άμεσου μηχανισμού στο αγγειακό τοίχωμα, καθώς και από τις έμμεσες επιδράσεις τους σε άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. In vitro, αναστέλλουν την-εκτός των οστών-αλβερίοποίηση, μειώνουν τη συσσώρευση λιπιδίων και την ίνωση σε αθηροσκληρωτικές βλάβες και μειώνουν τις εναποθέσεις

αλβερίου[25]. Η από του στόματος χορήγηση ετιδρονάτης μείωσε το καρωτιδικό IMT σε ασθενείς με ΣΔΙΙ και οστεοπενία, ενώ η μακροχρόνια θεραπεία με από του στόματος διφωσφονικά σε γυναίκες στην εμμηνοπαυση, μειώνει τα επίπεδα LDL χοληστερόλης και αυξάνει τα επίπεδα HDL χοληστερόλης, βελτιώνοντας την αρτηριακή ενδοτικότητα και μειώνοντας την αρτηριακή αντίσταση ανεξάρτητα από τις μεταβολές στο επίπεδο λιπιδίων[10].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην ήδη γνωστή επιδημιολογική σχέση μεταξύ της οστεοπόρωσης, των καταγμάτων και των καρδιαγγειακών παθήσεων. Έτσι, η σχέση που υπάρχει μεταξύ των οστικών κυττάρων και των κυττάρων του αγγειακού δικτύου αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο. Έχουν επίσης σημειωθεί πρόοδοι στην κατανόηση της επίδρασης παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η παχυσαρκία και η δυσλιπιδαιμία, στον μεταβολισμό των οστών. Τέλος, διάφορες μελέτες έχουν δείξει την επίδραση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ευρέως στις οστικές καταστάσεις-όπως τα διφωσφονικά-στο αγγειακό σύστημα, καθώς και την επίδραση των στατινών και των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην οστική μάζα και τον κίνδυνο καταγμάτων. Μια βαθύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που είναι κοινοί σε αμφότερες τις παθήσεις μπορεί να συμβάλει στη μελλοντική ανάπτυξη

φαρμάκων που δρουν στον μεταβολισμό των οστών και στην καρδιαγγειακή νόσο.

REFERENCES

1. McFarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ, Bathiyar G, Sowers JR. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? *Endocrine*. 2004;23:1-10.
2. Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1912-1920.
3. Sambrook PN, Chen CJS, March LM, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, et al. High bone turnover is an independent predictor of mortality in the frail elderly. *J Bone Miner Res*. 2006;21:549-555.
4. Van Der Klift M, Pols HA, Geleijnse JM, Van Der Kuip DA, Hofman A, De Laet CE. Bone mineral density and mortality in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2002;30:643-648.
5. Trivedi DP, Khaw KT. Bone mineral density at the hip predicts mortality in elderly men. *Osteoporos Int*. 2001;12:259-265.
6. Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, Nevitt MC, Kado DM, Hochberg MC, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Fracture Intervention Trial Research Group. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:241-249.
7. Sennerby U, Farahmand B, Ahlbom A, Ljunghall S, Michaëlsson K. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women. *Osteoporos Int*. 2007;18:1355-1362.
8. Pérez-Castrillón JL, Vega G, Abad L, Sanz A, Chaves J, Hernández G, et al. Effects of atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *Am J Cardiol*. 2007;99:903-905.
9. Varma R, Aronow WS, Basis Y, Singh T, Kalapatapu K, Weiss MB, et al. Relation of bone mineral density to frequency of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2008;101:1103-1104.
10. Reyes-Garcia R, Rozas-Moreno P, Munoz-Torres M. Cardiovascular disease and bone metabolism. *Endocrinol Nutr* 2011;58:353-359.
11. Frost ML, Grella R, Millasseau SC, Jiang BY, Hampson G, Fogelman I, et al. Relationship of calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. *Calcif Tissue Int*. 2008;83:112-120.
12. Gosll M, Modder UI, Atkinson EJ, Lerman A, Khosla S. Osteocalcin expression by circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1314-1325.
13. Fernández-Real JM, Izquierdo M, Ortega F, Gorostiaga E, Gómez-Ambrosi J, Moreno-Navarrete JM, et al. The relationship between serum osteocalcin concentration to insulin

- secretion, sensitivity, and disposal with hipocaloric diet and resistance training. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:237-245.
14. Jono S, Ikari Y, Shioi A, Mori K, Miki T, Hara K, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation.* 2002;106:1192-1194.
 15. Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation.* 2004;109:2175-2180.
 16. Avignon A, Sultan A, Piot C, Mariano-Goulart D, Thuan Dit Dieudonné JF, Cristol JP, et al. Osteoprotegerin: a novel independent marker for silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007;30:2934-2939.
 17. Banerjee C, McCabe LR, Choi JY, Hiebert SW, Stein JL, Stein GS, et al. Runt homology domain proteins in osteoblast differentiation: AML3/CBFA1 is a major component of a bone-specific complex. *J Cell Biochem.* 1997;66:1-8.
 18. Byon CH, Javed A, Dai Q, Kappes JC, Clemens TL, Darley-Usmar VM, et al. Oxidative stress induces vascular calcification through modulation of the osteogenic transcription factor Runx2 by AKT signaling. *J Biol Chem.* 2008;283:15319-15327.
 19. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2600-2608.
 20. Mirza MA, Alsiö J, Hammarstedt A, Erben RG, Michaëlsson K, Tivesten A, et al. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with fat mass and dyslipidemia in two independent cohorts of elderly individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:219-227.
 21. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets.* 2011;12:54-60.
 22. Bolland MJ, Ames RW, Horne AM, Orr-Walker BJ, Gamble GD, Reid IR. The effect of treatment with a thiazide diuretic for 4 years on bone density in normal postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2007;18:479-486.
 23. Shimizu H, Nakagami H, Osako MK, Hanayama R, Kunugiza Y, Kizawa T, et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. *FASEB J.* 2008;22:2465-2475.
 24. Meisinger C, Heier M, Lang O, Döring A. Beta-blocker use and risk of fractures in men and women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Osteoporos Int.* 2007;18:1189-1195.
 25. Adami S, Braga V, Guidi G, Gatti D, Gerardi D, Fracassi E. Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol. *J Bone Miner Res.* 2000;5:599-604.

Bone metabolism and cardiovascular disease

S. Naoum

116 Combat Wing Health Service, Araxos, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Various epidemiological studies show the relationship between osteoporosis, cardiovascular morbidity and cardiovascular mortality. Despite the fact that these diseases have been considered as distinct aging-related entities, there is a growing evidence that they are both caused by common pathophysiological mechanisms and the relationship between bone and vascular cells is recognized more and more. The relationship between bone related proteins such as osteocalcin and osteoprotegerin and vascular diseases are of particular interest. Recent evidence suggests the effect of bone metabolism on the energy balance that may be important for the progression of cardiovascular disease. Progress has also been made in understanding the effect of cardiovascular risk factors, such as obesity and dyslipidaemia, on bone metabolism. Finally, several studies have shown the effect of drugs widely used in bone conditions - such as bisphosphonates - on the vascular system, as well as the effect of statins and antihypertensive drugs on bone mass and the risk of fractures. A deeper understanding of the pathophysiological mechanisms common to both diseases can contribute to the future development of drugs that act on bone metabolism and cardiovascular disease.



Keywords: bone metabolism, osteoporosis, cardiovascular disease, osteoprotegerin, osteocalcin



Citation

S. Naoum. Bone metabolism and cardiovascular disease. Scientific Chronicles 2019; 24(2): 183-193

eoi: <http://eoi.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.5>

Efficiency and safety of dilation methods in eustachian tube dysfunction: a systematic review

C. Sialakis

Department of Otorhinolaryngology, Giannitsa General Hospital, Pella, Northern Greece

ABSTRACT

Background: Eustachian tube dysfunction is a pathological condition that comes under Otolaryngology specialty. Eustachian tube dysfunction constitutes a public health problem that has to be recognized and treated in appropriate way.

Aim: This study aims to investigate the effectiveness and safety of dilation methods as treatment for Eustachian tube dysfunction. It is important to notice that in clinical praxis every case could be different, and the treatment as well varies. This paper aims to study the dilation methods of Eustachian tube, when these are decided as the treatment.

Materials and Methods: A research was conducted in PubMed database and Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) using the keywords: 'Eustachian tube dysfunction'. 'Balloon dilation', 'Eustachian tube treatment', 'review'.

Results: The search strategy produced 29 results totally . Only 6 studies were eligible for inclusion, with basic criterion to include only systematic reviews with or without a meta-analysis.

Conclusions: According to the reviews included, Eustachian tube dilation may have a benefit in treatment of the disease but the evidence needs to be supported with more studies, taking into account the adverse effects of the intervention.



Keywords: Eustachian tube dysfunction, balloon dilation, Eustachian tube dilation, review



Citation

C. Sialakis. Efficiency and safety of dilation methods in eustachian tube dysfunction: a systematic review. *Scientific Chronicles* 2019; 24(2): 194-206

doi: <http://doi.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.6>

BACKGROUND

Description of the condition

Definition

Although a standard definition is lacking [1], a definition was proposed as a “failure of the functional valve of Eustachian tube to open and / or close properly” [2]. A strict definition could be “the failure to perform any of its functions” [2].

Study description

In this review 6 studies are included [3-8].

History

The auditory tube was described by Eustachius in 1563 and after by Valsava in 1717. Carus in 1818 and Rathke in 1825 published observations in amphibian embryos and pig embryos respectively [9]

Anatomy and physiology

The eustachian tube is composed of bony and cartilaginous parts. It is longer in adults than infants. Four muscles support the tube; these are the levator veli palatini, tensor veli palatini, tensor tympani and salpigopharygeus. [10]

The Eustachian tube, also known as pharyngotympanic tube, is a tube that connects the middle ear with nasopharynx. Its functions are the following [10]

1. Equalizes the atmospheric pressure in middle ear cavity.
2. Protects the middle ear from secretions and sound pressures.
3. Clears the mucus of middle ear to nasopharynx.

Eustachian tube dysfunction

The prevalence of the disease is about 0.9% on general population indicating a significant impact [3].

There are recognized three sybtypes of dysfunction [2]:

1. Patulous Eustachian tube dysfunction
2. Baro-induced Eustachian tube dysfunction
3. Dilatory Eustachian tube dysfunction.

Symptoms of the disease that the patients may experience are muffle hearing, pain, tinnitus and feeling of fullness in the ear [11].

Description of the intervention

Patients suffering from Eustachian tube dysfunction, undergone dilation of Eustachian tube in order to improve symptoms or treat the disease.

How the intervention might work

In order to treat the disease, two of the most common procedures are balloon dilation and laser tuboplasty [6]. In case of balloon dilation, a balloon catheter is inserted into

Eustachian tube and inflated in order to dilate the canal [6].

Why it is important to do this overview

As stated already, Eustachian tube dysfunction constitutes a significant impact on general population. For this reason it was considered important to perform a research about the possible treatments of the disease, and summarize them in an overview. The aggregated results of reviews, gives the potential to extract conclusions on well based scientific evidence.

MATERIALS AND METHODS

Objectives

To investigate the efficiency and safety of Eustachian tube dilation methods as treatment modalities.

Inclusion criteria

1. Studies including patients with Eustachian tube dysfunction.
2. Studies in which balloon dilation was applied alone or in comparison with other treatment.
3. Only review studies with or without meta analysis.

Exclusion criteria

1. Studies that do not include patients with Eustachian tube dysfunction
2. Studies that do not apply balloon dilation as a treatment

3. Studies that are not reviews.

PICO

Population: Patients suffering from eustacian tube dysfunction.

Intervention: Balloon dilation, Eustachian tube tuboplasty.

Comparison: No treatment or other intervention (laser tuboplasty).

Outcomes: Improvement of symptoms of Eustachian tube dysfunction and safety of the procedures.

Search methods for identification of reviews

For the research the Pubmed database, Cochrane Database of Systematic Reviews and Google Scholar was used.

- PubMed Keywords were used like "Eustachian tube dysfunction", "balloon dilation", and "Eustachian tube treatment". Filter was applied for reviews only. The exact search strategy was the following:
 (("Eustachian tube"[MeSH Terms] OR ("Eustachian"[All Fields] AND "tube"[All Fields]) OR "eustachian tube"[All Fields]) AND ("physiopathology"[Subheading] OR "physiopathology"[All Fields] OR "dysfunction"[All Fields])) AND ((balloon[All Fields] AND ("dilatation"[MeSH Terms] OR "dilatation"[All Fields] OR "dilation"[All Fields])) OR (balloon[All Fields] AND tuboplasty[All Fields])) AND ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR

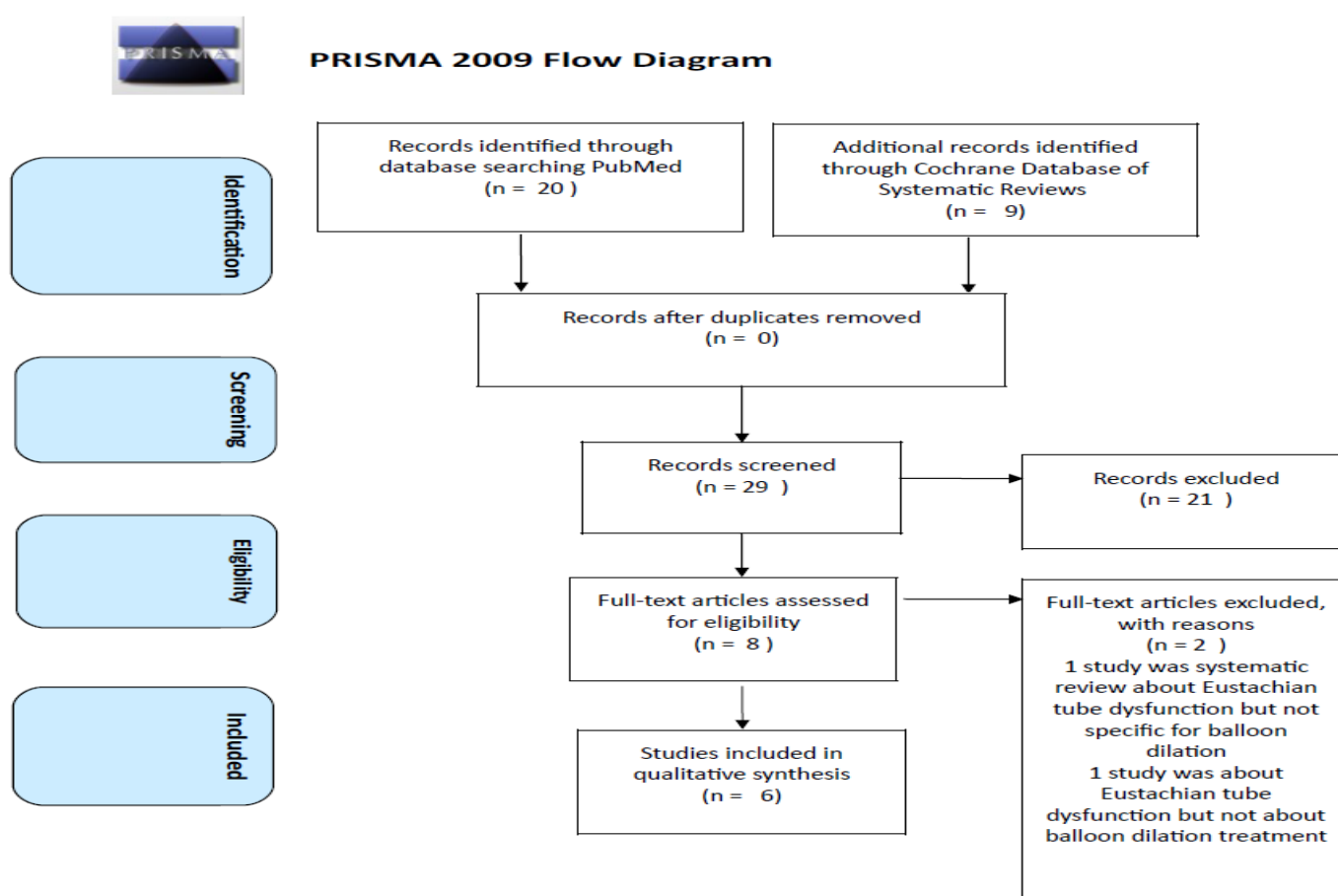
"review"[All Fields]), which yielded 20 results.

- Cochrane Database of Systematic Reviews Keywords "Balloon dilation", "Eustachian tube dysfunction", which produced 9 results. No chronological limit was applied.
- Google Scholar was used as an additional tool. Only 6 studies were eligible to be

included according to the criteria of this overview.

Flow diagram

For the description of the search strategy a prisma flow diagram [12] was used.



Selection of reviews

The studies identified through the search strategy, selected according to the selection criteria decided.

Data extraction and management

For the data extraction, a data collection form was used. Information collected was about review title or ID, type of study, type of intervention, participants, type of comparison, types of outcome measures, aim

of study, funding and possible conflict of interests.

Quality assessment of included reviews

For the quality assessment of included reviews, the AMSTAR 2 [13] appraisal tool was used. A full version of the tool is found here

https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php.

According to the author's appraisal, the included reviews were low or critically low overall confidence.

RESULTS

Description of included reviews

In order to describe the included studies, five elements were selected. These are number of patients, intervention, comparison, outcomes and number of studies included in each review

- Huisman et al [3] conducted Systematic review with meta-analysis including 15 Case Series studies [14-28] comprising 1155 patients. The intervention was Eustachian Tube Balloon Dilation. The main outcomes were: 1. Otoscopy 2. Valsalva maneuver or Toynbee maneuver and 3. Eustachian tube score.
- Hwang et al [4] in their Systematic review included 9 Prospective studies (cohort or randomized) [15,19,21-23,25,26,29,30] comprising 474 patients. The intervention was Eustachian Tube Balloon Dilation and the outcomes were: 1. Valsalva or Toynbee maneuver, 2. Tympanometry, 3. Quality of life and 4. Complications.
- Jufas and Patel [5] conducted a Systematic review including 3 case series studies [31-

33] comprising 11 patients and 6 human cadavers. The intervention under study was Eustachian Tube Balloon Dilation (Trans - tympanic approach only). Outcomes were safety and efficiency.

- Wang et al [6] performed a Systematic Review with Meta-analysis. The intervention was Eustachian Tube Balloon Dilation versus Laser Eustachian Tuboplasty as a comparison. The study included 2 Balloon Retrospective studies [18,24], 6 Balloon prospective [17,19,21-23,25] and 5 Laser prospective [34-38] comprising 1063 patients (942 eustachian tube balloon dilation and 121 laser tuboplasty). The main outcomes of the study were: 1. Improvement of Eustachian Tube Score, 2. Tympanometry results, 3. Valsalva maneuver results.
- Luukkainen et al [7] conducted a systematic review including 6 prospective studies [17,21,23,25,39,40] and 4 retrospective studies [14,24,28,41] comprising 1160 patients. The intervention examined was Eustachian Tube Tuboplasty and outcomes were: 1. Symptoms and Disease-Specific Questionnaire ETDQ-7, 2. Valsalva and Toynbee Maneuvers. 3. Tympanometry and 4. Computed Tomography (CT) Scans.
- Randrup and Ovesen [8] performed a systematic review including 9 case series [14,15,19,21-23,25,29,30] comprising 443 patients. The intervention examined was Eustachian Tube Tuboplasty and outcomes reported were: 1. ETDQ-7 score, 2. Valsalva test, 3. Tympanometry and 4. Mucosal inflammation.

Effect of interventions

- Huisman et al [3] in meta-analysis conducted, found that Eustachian tube balloon dilation showed:

1. Reduction of abnormal tympanic membranes detected by otoscopy “(RR: 0.38, 95% CI 0.07–2.05, P = 0.26, I² = 99%)”.

2. After Eustachian tube balloon dilation a reduction in inability to perform Valsava manuver was observed “(RR: 0.13, 95% CI: 0.04–0.38, P = 0.0002, I² = 78%)”.

3. Decline in inability to dilute the Eustachian tubes “(RR: 0.47, 95% CI 0.32–0.70, P = 0.0002, I = 84%)”.

4. The Eustachian tube score showed improvement of “3.94 (95% CI: 2.60–5.27, P < 0.00001, I² = 66%)”.

- Hwang et al [4] found that the ability to perform Valsava or Toynbee maneuver before and after Eustachian tube dilation showed improvement from 8 per cent to 72 percent, from total 245 ears subjected to the procedure. According to the study [4] tympanograms classifies as type A (5 per cent) before the procedure and (61 per cent) post operatively. For the quality of life outcome, a statistically significant improvement was detected. According to a study of the review [21] the “7-item Eustachian Tube Dysfunction

Questionnaire pre-operative mean score of 4.5 decreased to 2.8 at 6 months (p < 0.001), and the SNOT-22 pre-operative mean score decreased from 51.4 to 30 at 6 months (p = 0.001).

- Jufas et al [5] reports 3 studies about Eustachian tube dilation via transnasal approach. A study [31] in the review was about Eustachian tube dilation in cadavers. In other study [32], the method was applied in live human patients. The study describes no

TOMOS 24^{ος} – ΤΕΥΧΟΣ 2 - 2019

operative complications. The other study [33] of the review was on live human patients. In this study transnasal and transtympanic approach was applied.

- Wang et al [6] performed meta analysis comparing of Balloon dilation vs Laser Eustachian tuboplasty. According to the study

1. Balloon Eustachian tuboplasty (BET) showed improvement in “Eustachian tube score, SMD 0.94; 95% confidence interval [CI], 0.23- 1.66; P = .009”.

2. Balloon Eustachian tuboplasty showed improvement in tympanometry, “pooled event rate = 73% vs 13%; P = .001, in comparison to laser tuboplasty”.

3. Valsava maneuver showed no difference among the two methods.

- Lukkainen et al [7] reports that studies were heterogeneous in selecting patients and outcome measurement. According to Lukkainen et al [7], the “Valsava maneuver improved 80-98% , overall subjective symptoms improved in 73-98% , otoscopic findings 90% , tympanometry in 24-54% and tubanometry in 28-43% of the patients”. Furthermore the “aural fullness disappeared in 83% of the patients , feeling of pressure dissappeared in 26% , subjective hearing loss improved in 21% and otalgia in 6% of the patients”.

- Rundrup et al [8] reports a positive mean score in EDTQ-7, from 4.5 (SD, 1.2) to 2.8 (SD 1.3) p < 0.001 [21]. According to the studies of the review [8] tympanic membrane (TM) status tends to normal (50-97%) at follow up 6 months to 1.5 years. Furthermore high rate of

changes were observed from type B and C tympanograms to type A at follow up (6 months to 1.5 years). The authors report improvement on Valsava maneuver. The authors report a study [14] that found increased quality of life (QoL) in 30 patients “(88% response) by the Glasgow Benefit Inventory (GBI) questionnaire at a range of 6 to 18 months”.

DISCUSSION

Main results

This study closely adheres with PRISMA guidelines [12] and Cochrane guidelines of Overview of reviews [42] chapter 22. In this overview included 6 reviews, 2 of them included also a meta-analysis. Totally of them comprise 28 unique studies. Since the included reviews had one or more critical flaws with or without non critical weakness, the rating for overall confidence was low or critically low according to the author's appraisal interpretation.

The reviews included [3-8] had high heterogeneity in individual studies included as reported due to heterogeneous inclusion criteria, study outcomes, follow up times and methods applied as well as high risk of bias. Moreover the reviews agree that further research is needed about the efficiency and safety of balloon dilation for Eustachian tube dysfunction. Huisman et al [3] concluded that the Balloon dilation of the Eustachian tube can be a helpful. Hwang et al [4] concluded a “potential benefit” of balloon dilation although further research is needed. As far as transtympanic balloon dilation, Jufas et al [5]

concluded that there is limited evidence with “conflicting results” which should be interpreted with caution. Furthermore safety concerns arise about the procedure. According to Wang et al [6] both balloon eustachian tuboplasty and laser tuboplasty can improve symptoms of Eustachian tube dysfunction but due to limited evidence is unclear which procedure is most beneficial. Luukkainen et al [7] conclude that “the long-term outcome of BET is promising”. Randrup and Ovesen [8] report that no standard conclusion can be extracted about “patients who will benefit from the procedure” and “to predict surgical results” and “the results suggest a certain benefit of BET”.

Adverse events

Huisman et al [3] reported “diffuse crash injury” and “local bleeding of the mucosa at the site of the Eustachian tube”. Jufas et al [5] reported for transtympanic method “a risk of carotid artery injury”. Furthermore Randrup and Ovesen [8] reported “minor epistaxis” and “temporarily increased tinnitus”.

Strengths and limitations of the study

This overview consolidates the current literature about the research question, creating stronger evidence. A limitation of this study was the lack of sufficient number of existing studies to be assessed and included.

Future research

Further research is needed with studies of higher quality.

Overall completeness and applicability of evidence

This study focusing at review level evidence about the efficiency and safety of Eustachian tube dilation methods identified a lack of sufficient evidence in the literature.

Potential biases in the overview process

The research strategy was comprehensive and no bias detected in the overview.

CONCLUSION

According to the reviews included in this overview, there is a low level of evidence that Eustachian tube dilation may have a benefit to the patients with Eustachian tube dysfunction although to support the evidence more studies of higher quality are needed.

Furthermore, it is important to consider the adverse effects of the intervention.

Disclosures

Competing interests: None.

Funding source: None.

REFERENCES

1. Poe D, Deschler D G, Bloom A. Eustachian tube dysfunction. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/eustachian-tube-dysfunction> . Last accessed 18/8/2018
2. Schilder AG, Bhutta MF, Butler CC, Holy C, Levine LH, Kvaerner KJ, Norman G, Pennings RJ, Poe D, Silvola JT, Sudhoff H, Lund VJ . Eustachian tube dysfunction: consensus statement on definition, types, clinical presentation and diagnosis. Clin Otolaryngol. 2015 Oct;40(5):407-11.
3. Huisman J, Verdam F, Stegeman I, Alexander de Ru J. Treatment of Eustachian Tube Dysfunction With Balloon Dilation: A Systematic Review. Laryngoscope, 128:237–247, 2018
4. HWANG S Y , KOK S, WALTON J. Balloon dilation for eustachian tube dysfunction: systematic review. The Journal of Laryngology & Otology (2016), 130 (Suppl. S4), S2–S6.
5. JUFAS N , PATEL N. Transtympanic balloon dilatation of the eustachian tube: systematic review. The Journal of Laryngology & Otology (2016), 130, 425–430.

6. Wang T C, Lin C D, Shih T C, Chung H K, Wang C Y, Tsou Y A, Huang C H, Tsai M H. Comparison of Balloon Dilation and Laser Eustachian Tuboplasty in Patients with Eustachian Tube Dysfunction: A Meta-analysis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2018, Vol. 158(4) 617-626
7. Luukkainen V, Kivekäs I, Silvola J, Jero J, Sinkkonen S T. Balloon Eustachian Tuboplasty: Systematic Review of Long-term Outcomes and Proposed Indications. *J Int Adv Otol* 2018; 14(1): 112-26 • DOI: 10.5152/iao.2018.4769.
8. Randrup T S, Ovesen T. Balloon Eustachian Tuboplasty: A Systematic Review. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2015, Vol. 152(3) 383-392.
9. Proctor B. Embryology and Anatomy of the Eustachian Tube. *Arch Otolaryngol.* 1967;86(5):503-514. doi:10.1001/archotol.1967.00760050505008
10. Tewfik T L ,Singh H, Talavera F, Gianoli G J, Meyers A D , Viswanatha B. Eustachian Tube Function. Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/874348-overview#showall> . Last accessed 18/8/2018
11. Norman G , Llewellyn A , Harden M, Coatesworth A , Kimberling D , Schilder A and McDaid, C . Systematic review of the limited evidence base for treatments of Eustachian tube dysfunction: a health technology assessment . *Clin. Otolaryngol.* 2014, 39 , 6-21
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
14. Bast F, Frank A, Schrom T. Balloon dilatation of the Eustachian tube: postoperative validation of patient satisfaction. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2013;75:361-365.
15. Catalano PJ, Jonnalagadda S, Yu VM. Balloon catheter dilatation of Eustachian tube: a preliminary study. *Otol Neurotol* 2012;33:1549-1552.
16. Dai S, Guan G-F, Jia J, et al. Clinical evaluation of balloon dilation Eustachian tuboplasty surgery in adult otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol* 2016;136:764-767.

17. Dalchow C V, Loewenthal M, Kappo N, Jenckel F, Loerincz BB, Knecht R. First results of endonasal dilatation of the Eustachian tube (EET) in patients with chronic obstructive tube dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:607–613.
18. Gurtler N, Husner A, Flurin H. Balloon dilation of the Eustachian tube: early outcome analysis. *Otol Neurotol* 2015;36:437–443.
19. Jurkiewicz D, Bien D, Szczygielski K, Kantor I. Clinical evaluation of balloon dilation Eustachian tuboplasty in the Eustachian tube dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:1157–1160.
20. Kivekas I, Chao W-C, Faquin W, et al. Histopathology of balloon-dilation Eustachian tuboplasty. *Laryngoscope* 2015;125:436–441.
21. McCoul ED, Anand VK. Eustachian tube balloon dilation surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2012;2:191–198.
22. Ockermann T, Reineke U, Upile T, Ebmeyer J, Sudhoff HH. Balloon dilatation Eustachian tuboplasty: a clinical study. *Laryngoscope* 2010;120: 1411–1416.
23. Poe DS, Silvola J, Pyykko I. Balloon dilation of the cartilaginous eustachian tube. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144:563–569.
24. Schroder S, Lehmann M, Ebmeyer J, Upile T, Sudhoff H. Balloon Eustachian tuboplasty: a retrospective cohort study. *Clin Otolaryngol* 2015;40:629–638.
25. Silvola J, Kivekas I, Poe DS. Balloon dilation of the cartilaginous portion of the Eustachian tube. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151:125–130.
26. Wanscher JH, Svane-Knudsen V. Promising results after balloon dilatation of the Eustachian tube for obstructive dysfunction. *Dan Med J* 2014;61:A4818.
27. Williams B, Taylor BA, Clifton N, Bance M. Balloon dilation of the Eustachian tube: a tympanometric outcomes analysis. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;45:13.
28. Xiong H, Liang M, Zhang Z, et al. Efficacy of balloon dilation in the treatment of symptomatic Eustachian tube dysfunction: one year follow-up study. *Am J Otolaryngol* 2016;37:99–102.
29. Schroder S, Reineke U, Lehmann M, Ebmeyer J, Sudhoff H. Chronic obstructive eustachian tube dysfunction in adults: long-term results of balloon eustachian tuboplasty [in German]. *HNO* 2013;61:142–51
30. Tisch M, Maier S, Maier H. Eustachian tube dilation using the Bielefeld balloon catheter: clinical experience with 320 interventions [in German]. *HNO* 2013;61:483–7

31. Kepchar J, Acevedo J, Schroeder J, Littlefield P. Transtympanic balloon dilatation of eustachian tube: a human cadaver pilot study. *J Laryngol Otol* 2012;126:1102-7
32. Tarabichi M, Najmi M. Transtympanic dilatation of the eustachian tube during chronic ear surgery. *Acta Otolaryngol* 2015; 135:640-4
33. Testa JR, Tamiso AB, Paris O, Testa T, Filho LL, Penido N. Retrograde guided balloon dilatation eustachian tuboplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145(2 suppl):P226
34. Sedlmaier B, Pomorzev A, Haisch A, Halleck P, Scherer H, Goˆktas O. The improvement of middle ear ventilation by laser ablation of the epipharyngeal eustachian tube: a prospective study. *Lasers Med Sci.* 2009;24:793-800.
35. Caffier PP, Sedlmaier B, Haupt H, Goˆktas O, Scherer H, Mazurek B. Impact of laser eustachian tuboplasty on middle ear ventilation, hearing, and tinnitus in chronic tube dysfunction. *Ear Hear.* 2011;32:132-139.
36. Jumah MD, Jumah M, Pazen D, Sedlmaier B. Laser eustachian tuboplasty: efficiency evaluation in the pressure chamber. *Otol Neurotol.* 2012;33:406-412.
37. Poe DS, Grimmer JF, Metson R. Laser eustachian tuboplasty: two-year results. *Laryngoscope.* 2007;117:231-237.
38. Jumah MJ, Jumah MD, Sedlmaier B. Restoring middle ear pressure equalization in divers by laser eustachian tuboplasty. *Undersea Hyperb Med.* 2013;40:299-306.
39. Liang M, Xiong H, Cai Y, Chen Y, Zhang Z, Chen S, et al. Effect of the combination of balloon Eustachian tuboplasty and tympanic paracentesis on intractable chronic otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol* 2016; 37: 442-6.
40. Bowles PF, Agrawal S, Salam MA. Balloon tuboplasty in patients with Eustachian tube dysfunction: a prospective study in 39 patients (55 ears). *Clin Otolaryngol* 2017; 2017 42: 1057-60.
41. Leichtle A, Hollfelder D, Wollenberg B, Bruchhage KL. Balloon Eustachian Tuboplasty in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274:2411-2419.
42. Julian PT Higgins and Sally Green. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.1.0 [updated March 2011]. Chapter 22. https://handbook-5-1.cochrane.org/index.htm#front_page.htm

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των μεθόδων διάνοιξης στη δυσλειτουργία της Ευσταχιανής Σάλπιγγας: συστηματική ανασκόπηση

Χ. Σιαλάκης MD, MPH, FRSPH

ΩΡΛ, Γενικό Νοσοκομείο Γιαννιτσών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπόβαθρο : Η δυσλειτουργία της Ευσταχιανής σάλπιγγας είναι μια παθολογική κατάσταση που εμπίπτει στην ειδικότητα της Ωτορινολαρυγγολογίας. Η δυσλειτουργία της Ευσταχιανής σάλπιγγας , αποτελεί πρόβλημα που άπτεται της δημόσιας υγείας , και για αυτόν τον λόγο χρειάζεται να αντιμετωπιστεί με τον κατάλληλο τρόπο.

Σκοπός: Αυτή η μελέτη στοχεύει στη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των μεθόδων διαστολής ως θεραπεία στην δυσλειτουργία της Ευσταχιανής σάλπιγγας. Είναι σημαντικό να διευκρινιστεί ότι στην κλινική πράξη οι περιπτώσεις της πάθησης μπορούν να διαφέρουν και για αυτόν τον λόγο , η αντιμετώπιση τους ποικίλει. Η παρούσα έρευνα αποσκοπεί στο να ερευνήσει την διαστολή της Ευσταχιανής σάλπιγγας ως θεραπεία , όταν κριθεί απαραίτητη.

Υλικά - Μέθοδος: Διεξήχθη έρευνα στη βάση δεδομένων PubMed και στη βάση δεδομένων Cochrane Systematic Reviews (CDSR) χρησιμοποιώντας τις λέξεις-κλειδιά: ‘δυσλειτουργία της Ευσταχιανής σάλπιγγας’ , ‘διαστολή με μπαλόνι’, ‘θεραπεία Ευσταχιανής σάλπιγγας’, ‘ανασκόπηση’.

Αποτελέσματα: Η στρατηγική αναζήτησης έδωσε συνολικά 29 αποτελέσματα. Μόνο 6 μελέτες συμπεριλήφθηκαν , με βασικό κριτήριο να είναι μόνο συστηματικές ανασκοπήσεις με ή χωρίς μετα - ανάλυση.

Συμπεράσματα: Σύμφωνα με τις ανασκοπήσεις που περιλαμβάνονται, η διαστολή της Ευσταχιανής σάλπιγγας μπορεί να έχει όφελος στην θεραπεία της πάθησης, αλλά τα στοιχεία πρέπει να υποστηριχθούν με περισσότερες μελέτες λαμβάνοντας υπ’ όψιν και τις επιπλοκές της παρέμβασης.



Λέξεις ευρετηρίου: Δυσλειτουργία Ευσταχιανής σάλπιγγας, διαστολή με μπαλόνι, διαστολή Ευσταχιανής σάλπιγγας, ανασκόπηση



Χ. Σιαλάκης. Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των μεθόδων διάνοιξης στη δυσλειτουργία της Ευσταχιανής Σάλπιγγας: συστηματική ανασκόπηση. *Επιστημονικά Χρονικά* 2019; 24(2): 171-206

eoι: <http://eoι.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.6>

Χαρακτηριστικά αγαθού και αγοράς υγείας: Η σημασία της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης στον έλεγχο φαρμακευτικών δαπανών

Σ. Ναούμ

Υγειονομική Υπηρεσία 116 Πτέρυγα μάχης, Άραξος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η φροντίδα υγείας είναι εμπορεύσιμο προϊόν, με χαρακτηριστικά που την διαφοροποιούν από άλλες υπηρεσίες-αγαθά, όπως η κρατική παρέμβαση, η αβεβαιότητα στη ζήτησή της, η ασυμμετρία πληροφόρησης μεταξύ παρόχων φροντίδας υγείας-ασθενών και οι εξωτερικές επιδράσεις. Τα χαρακτηριστικά αυτά, καθιστούν τον ανταγωνισμό της αγοράς υγείας-φροντίδα υγείας αναποτελεσματικό, χωρίς να οδηγούν στη μεγιστοποίηση της κοινωνικής ευημερίας και χωρίς να πληρούν το κριτήριο Pareto, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται άριστη κατανομή των πόρων. Αντιθέτως, η φροντίδα υγείας επιφέρει μεγάλες δαπάνες στον τομέα της υγείας, δημιουργώντας προβλήματα στους κρατικούς προϋπολογισμούς. Στην Ελλάδα, ιδιαίτερα στην περίοδο της κρίσης, ελήφθησαν μέτρα για τη μείωση της φαρμακευτικής δαπάνης, μεταξύ των οποίων και η λειτουργία συστήματος ηλεκτρονικής συνταγογράφησης. Παρότι δεν υπάρχει άμεση-στατιστική απόδειξη, εν τούτοις η εφαρμογή της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης περιλαμβάνει φίλτρα που συμβάλουν στη μείωση της φαρμακευτικής δαπάνης και στον έλεγχο της προκλητής ζήτησης.



Λέξεις ευρετηρίου: χαρακτηριστικά αγαθού υγείας, ασυμμετρία πληροφόρησης, αβεβαιότητα, ηλεκτρονική συνταγογράφηση, φαρμακευτική δαπάνη



Παραπομπή

Σ. Ναούμ. Χαρακτηριστικά αγαθού και αγοράς υγείας: Η σημασία της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης στον έλεγχο φαρμακευτικών δαπανών. *Επιστημονικά Χρονικά* 2019; 24(2): 207-219

eoi: <http://eoi.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.7>

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υγεία ως «η κατάσταση πλήρους φυσικής, διανοητικής και κοινωνικής ευεξίας και όχι απλώς απουσίας ασθένειας ή αναπηρίας», αποτελεί θεμελιώδες αγαθό, που το κράτος έχει υποχρέωση να φροντίζει για

την προστασία και προαγωγή του στους πολίτες, καθολικά και χωρίς αποκλεισμούς.[1] Για την προστασία-βελτίωση της υγείας, γίνεται χρήση της φροντίδας υγείας (ΦΥ) (υπηρεσίες και αγαθά), η οποία αποτελεί

εμπορεύσιμο και ανελαστικό προϊόν, καθώς η ζήτησή της επηρεάζεται ελάχιστα από την αύξηση των τιμών της.[2,3]

Η ζήτηση ΦΥ προκύπτει-παράγεται από τη ζήτηση για υγεία και αποτελεί φθίνουσα (αρνητική) συνάρτηση του επιπέδου υγείας των ατόμων, ενώ η κατανάλωσή της εξαρτάται από την κατάσταση της υγείας των, τις προτιμήσεις των και αποτελεί θετική (αύξουσα) συνάρτηση του εισοδήματός των και αρνητική (φθίνουσα) συνάρτηση της τιμής.[2]

Η ΦΥ διαθέτει χαρακτηριστικά που τη διαφοροποιούν από άλλες υπηρεσίες-αγαθά, ενώ η παροχή της οδηγεί σε μεγάλες δαπάνες. Υπό το πρίσμα της τρέχουσας χρηματοπιστωτικής κρίσης στην Ελλάδα, εφαρμόστηκαν μέτρα περιορισμού του κόστους και ρύθμισης της φαρμακευτικής αγοράς για τον εξορθολογισμό της φαρμακευτικής δαπάνης (ΦΔ), μεταξύ των οποίων και η εφαρμογή συστήματος ηλεκτρονικής συνταγογράφησης (ΗΣ).[4]

Στην εργασία γίνεται αναφορά στα χαρακτηριστικά της υγείας-ΦΥ και τεκμηριώνεται η αποτυχία της αγοράς ΦΥ για την επίτευξη της μεγιστοποίησης της κοινωνικής ευημερίας και την άριστη κατανομή πόρων. Επίσης, επιχειρείται να γίνει αξιολόγηση της συμβολής της ΗΣ στη μείωση της δημόσιας φαρμακευτικής δαπάνης (ΔΦΔ) και στον έλεγχο της προκλητής ζήτησης.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΓΑΘΟΥ ΥΓΕΙΑΣ-ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ

Η αποτυχία της αγοράς υγείας στη μεγιστοποίηση της κοινωνικής ευημερίας-άριστης κατανομής πόρων.

Στον τομέα της υγείας υπάρχουν ιδιαιτερότητες, με αποτέλεσμα να μην ισχύουν οι κανόνες ελεύθερης αγοράς, καθώς το κράτος έχει την υποχρέωση να παρέχει τις απαραίτητες φροντίδες σε όλους τους πολίτες. Συνεπώς, δεν υφίσταται ανταγωνισμός μεταξύ καταναλωτών-ασθενών, έτσι ώστε η κατανάλωση υπηρεσιών-αγαθών ΦΥ από μια ομάδα καταναλωτών-ασθενών να μειώνει τη διαθέσιμη ποσότητα υπηρεσιών-αγαθών ΦΥ για άλλους καταναλωτές-ασθενείς. Επίσης, δεν αποκλείονται καταναλωτές-ασθενείς από αγαθά ΦΥ, επειδή δεν έχουν την οικονομική δυνατότητα να τα αποκτήσουν. Λόγω αυτών των ιδιαιτεροτήτων, η υγεία δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ως «ιδιωτικό αγαθό», αλλά ως «δημόσιο αγαθό».[5,6]

Το αγαθό-υπηρεσίες υγείας-ΦΥ διαθέτει χαρακτηριστικά, που το διαφοροποιούν από άλλες υπηρεσίες-αγαθά, όπως: α) η παρέμβαση που υφίσταται από το κράτος, β) η αβεβαιότητα που υπάρχει στη ζήτησή του, γ)η διαφορά επιπέδου (ασυμμετρία) πληροφόρησης μεταξύ παρόχων ΦΥ-ασθενών και δ)οι εξωτερικές επιπτώσεις-επιδράσεις, τα οποία και αναλύονται παρακάτω.[7]

Α) Παρέμβαση του κράτους: Η διάθεση της ΦΥ μέσα από ένα σύστημα αγοράς, θα είχε σαν αποτέλεσμα οι «παραγωγοί-πάροχοι» ΦΥ (γιατροί-νοσοκομεία) να χρέωναν στους «καταναλωτές-ασθενείς», τιμές που δεν θα

μπορούσαν να πληρώσουν, δημιουργώντας μια κατάσταση που θα οδηγούσε σε κοινωνική αδικία («απώλεια δικαιοσύνης»-equity loss), καθώς τα άτομα χαμηλού εισοδήματος θα αποκλείονταν από τη ΦΥ, καθώς επίσης θα ήταν και οικονομικά μη αποδοτική, αφού είναι αδύνατο να υπάρξει αγορά που να καλύψει το σχετικό κόστος.[8] Συνεπώς, το κράτος έχει την υποχρέωση για τη δημιουργία συστημάτων παροχής ΦΥ (μεικτά συστήματα δημοσίων-ιδιωτικών φορέων, εθνικά συστήματα υγείας) στηρίζοντάς τα με ρυθμίσεις, φορολόγηση, επιδότηση.[2]

Β) Αβεβαιότητα: Ο όρος αναφέρεται τόσο στην αβεβαιότητα της χρήσης ΦΥ, καθώς η στιγμή που ο καταναλωτής-ασθενής θα την χρειαστεί παραμένει άγνωστη, όσο και στην αβεβαιότητα από το αποτέλεσμα της χρήσης της, αφού δεν είναι γνωστό ότι θα ικανοποιηθούν οι ανάγκες του.[9] Δεδομένου ότι η ζήτηση ΦΥ είναι απρόβλεπτη, οι καταναλωτές-ασθενείς δεν είναι πάντα σε θέση να προγραμματίσουν τις δαπάνες τους ώστε να μπορούν να ανταπεξέλθουν σε περίπτωση ξαφνικής ανάγκης, με πιθανές καταστροφικές συνέπειες στη θεραπεία τους, όταν η σχετική δαπάνη είναι μεγάλη. Αντιμετώπιση της αβεβαιότητας σε ένα σύστημα αγοράς αποτελεί η ασφάλιση. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμοί στην αποτελεσματικότητα της ασφάλισης, λόγω φαινομένων όπως ο ηθικός κίνδυνος και η δυσμενής επιλογή.[2]

Ο ηθικός κίνδυνος (moral hazard), αναφέρεται στο ότι, υπό καθεστώς ασφαλιστικής κάλυψης, ο χρήστης των υπηρεσιών δεν έχει άμεση σχέση με το κόστος

της υπηρεσίας που επιθυμεί να καταναλώσει, δεν αντιλαμβάνεται το ύψος της δαπάνης ενώ επίσης δεν επιθυμεί τον περιορισμό της, λόγω απουσίας κινήτρων εξοικονόμησης πόρων, με συνέπεια την αύξηση της πιθανότητας αλλά και του κόστους κατανάλωσης ΦΥ.[10] Συμπερασματικά, υπό ορισμένες συνθήκες, οι άνθρωποι αγνοούν τις ηθικές συνέπειες των επιλογών τους (επιβάρυνση της συνολικής ασφαλιστικής δαπάνης) και αντί να πράξουν ορθά, πράττουν ανάλογα με το συμφέρον τους.[11] Όσον αφορά την αντιμετώπιση του ηθικού κινδύνου, δεν φαίνεται να υπάρχουν αποτελεσματικά και χωρίς παρενέργειες μέτρα ελέγχου. Η συμμετοχή με μικρό ποσοστό του ασφαλισμένου στο κόστος περίθαλψης (συνασφάλιση), επιλύει μερικώς το πρόβλημα υπερκατανάλωσης, ενώ το μεγάλο ποσοστό συμμετοχής οδηγεί σε μείωση του βαθμού ασφαλιστικής κάλυψης.

Η δυσμενής επιλογή (adverse selection), οφείλεται στην αδυναμία των ασφαλιστικών φορέων να διακρίνουν τα άτομα «υψηλού κινδύνου» από του «χαμηλού κινδύνου». Το ύψος των ασφαλιστρών ορίζεται σε ενιαίο επίπεδο, ανάλογο με το «μέσο κίνδυνο» (μέση προσδοκώμενη δαπάνη του ασφαλιστικού φορέα για την καταβολή αποζημιώσεων).[10] Η δυσμενής επιλογή έχει πιθανή συνέπεια, άτομα χαμηλού κινδύνου να αποσύρουν την ασφάλιση τους, θεωρώντας το επίπεδο των ασφαλιστρών ασύμφορο. Η απόσυρση έχει αλυσιδωτές αντιδράσεις, καθώς η αναλογία των ατόμων υψηλού κινδύνου θα αυξηθεί-συνεπώς και η μέση δαπάνη για αποζημιώσεις, άρα και τα ασφαλιστρα-με

αποτέλεσμα την πιθανή απόσυρση περισσότερων ατόμων χαμηλού κινδύνου, κ.ο.κ. Το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίζεται με την υποχρεωτική συμμετοχή στην ασφάλιση (με ασφαλιστικές εισφορές ανάλογες του εισοδήματος), μέσω δημόσιας παρέμβασης.[2,10]

Γ) Ασύμμετρη Πληροφόρηση: Η διαφορά επιπέδου πληροφόρησης παρόχων ΦΥ-ασθενών, έχει σαν αποτέλεσμα να μην ισχύει στην αγορά ΦΥ η βασική αρχή του ανταγωνισμού, ότι δηλαδή οι άνθρωποι βρίσκονται σε καλύτερη θέση όταν έχουν τη δυνατότητα επιλογής, γιατί ο ασθενής, κατά κανόνα, δεν γνωρίζει επαρκώς την κατάσταση της υγείας του, τις εναλλακτικές θεραπείες-αποτελεσματικότητά τους ή/και τις πιθανές παρενέργειες. Έτσι, οι «παραγωγοί-πάροχοι» ΦΥ, μπορούν να επηρεάζουν σημαντικά τη ζήτηση.[2,10] Η ασύμμετρη πληροφόρηση επηρεάζει τη σχέση ιατρού-ασθενή, καθώς οι ασθενείς-συνήθως-επιλέγουν ιατρούς που τους πληροφορούν-ενημερώνουν καλύτερα, με αποτέλεσμα να τους διατηρούν και να μην επιλέγουν άλλον ιατρό κάθε φορά που τον χρειάζονται ώστε να προκαλείται ανταγωνισμός, με συνέπεια οι γιατροί να συμπεριφέρονται συχνά ως μονοπωλητές, χρεώνοντας υψηλές αμοιβές χωρίς μεγάλο κίνδυνο να «χάσουν πελατεία»).[2] Επιπρόσθετα, επηρεάζεται η σχέση ιατρού-ασφαλιστικού φορέα, καθώς η πληροφόρηση προς τον ασφαλιστικό φορέα προέρχεται από τους ίδιους τους γιατρούς, οι οποίοι, ενεργώντας ως «εκπρόσωποι» των ασθενών, είναι δυνατόν να ορίσουν θεραπεία υψηλότερου κόστους από αυτή που θα διάλεγε ο ασθενής εάν είχε τέλεια-πλήρη

πληροφόρηση. Ο γιατρός μπορεί να προκαλέσει αύξηση της ζήτησης των ιατρικών υπηρεσιών, αποσκοπώντας στην άμεση ή έμμεση αύξηση των αποδοχών του.[9] Συνεπώς, η ασύμμετρη πληροφόρηση μπορεί να οδηγήσει σε προκλητή ζήτηση (supplier-induced demand), δηλαδή σε ζήτηση υπηρεσιών-αγαθών ΦΥ που δεν αντιστοιχεί σε υπαρκτές ανάγκες υγείας-ΦΥ, αλλά προκαλείται από άλλους παράγοντες[12], με αποτέλεσμα την αύξηση των δαπανών-γενικότερα-στον τομέα της υγείας και-ειδικότερα-της ΦΔ.[2]

Δ) Εξωτερικές επιπτώσεις-επιδράσεις: Ο όρος εξωτερική επίπτωση-επίδραση, χρησιμοποιείται για να περιγράψει την κατάσταση που η δραστηριότητα μιας πλευράς (ατόμου ή επιχείρησης) μεταβάλλει άμεσα την ευημερία ή το κόστος κάποιας άλλης, χωρίς καμιά οικονομική επίπτωση στην πλευρά που προκάλεσε τη μεταβολή (μία πλευρά επηρεάζει άμεσα την ευημερία ή το κόστος μιας άλλης, όντας «εξωτερική» προς αυτή). Οι εξωτερικές επιπτώσεις μπορεί να προκληθούν τόσο από την παραγωγή όσο και από την κατανάλωση ορισμένων αγαθών-υπηρεσιών, ενώ μπορεί να είναι θετικές ή αρνητικές, μονομερείς ή αμοιβαίες.[3] Παράδειγμα θετικής εξωτερικής επίδρασης-επίπτωσης αποτελεί το παρακάτω: Ο Α καταναλωτής εμβολιαζόμενος έναντι μιας νόσου, απολαμβάνει μια ικανοποίηση (χρησιμότητα) από τη βεβαιότητα μη προσβολής του από τη νόσο. Ομοίως, όμως, και ο Β, που είναι αναγκασμένος να συναναστρέφεται τον Α, απολαμβάνει μια ικανοποίηση από τον εμβολιασμό του Α, γιατί η πιθανότητα προσβολής του από τη

νόσο, μειώνεται λόγω του εμβολιασμού του Α. Ο Β, ωστόσο, δεν καταβάλλει καμία αποζημίωση στον Α για την ωφέλεια αυτή. Στις θετικές εξωτερικές επιδράσεις-επιπτώσεις, το οριακό κοινωνικό όφελος (social marginal benefit-SMB) είναι μεγαλύτερο από το ιδιωτικό όφελος (private marginal benefit-PMB) των εμβολιασθέντων. Ισχύει ότι $SMB = PMB + MD$, όπου MD το όφελος που προκαλείται στους μη εμβολιασθέντες. Συνεπώς, λόγω της θετικής εξωτερικής επίδρασης-επίπτωσης στην κατανάλωση (εμβολιασμοί), διοχετεύονται λιγότεροι παραγωγικοί πόροι στην παραγωγή του αγαθού αυτού (εμβολίων), σε σχέση με την επιθυμία της κοινωνίας (οριακό κοινωνικό όφελος).[3]

Η μεγιστοποίηση της κοινωνικής ευημερίας επιτυγχάνεται σε ένα σύστημα αποκεντρωμένων αγορών, κάτω από συνθήκες τέλει ανταγωνισμού, όπως:

α) Τα αγαθά που παράγονται πρέπει να είναι «ιδιωτικά», δηλαδή το αγαθό-υπηρεσία που καταναλώνει ένα άτομο να μην μπορεί ταυτόχρονα να το καταναλώνει κάποιο άλλο άτομο.[13]

β) Ο ανταγωνισμός μεταξύ των καταναλωτών συνεπάγεται ότι η κατανάλωση αγαθών από μια ομάδα καταναλωτών μειώνει τη διαθέσιμη ποσότητα αγαθών για τις υπόλοιπες κοινωνικές ομάδες.[5,6]

γ) Υπάρχει η δυνατότητα οι καταναλωτές να αποκλειστούν από συγκεκριμένα αγαθά επειδή δεν έχουν την οικονομική δυνατότητα να τα αποκτήσουν.[5,6]

δ) Πρέπει να επικρατούν συνθήκες τέλει ανταγωνισμού.[13]

ε) Όλοι οι παράγοντες της οικονομίας (άτομα, επιχειρήσεις, κλπ) πρέπει να έχουν τέλεια πληροφόρηση σχετικά με τα αγαθά-υπηρεσίες που παράγονται, καταναλώνονται και ανταλλάσσονται.[13]

Από τα προαναφερθέντα για τη ΦΥ, είναι προφανές ότι δεν τηρούνται οι συνθήκες (α),(β),(γ),(ε), ενώ η ύπαρξη μεγάλων πολυεθνικών φαρμακευτικών εταιρειών, μεγάλων διαγνωστικών κέντρων, κλπ, συντελούν στο να μην επικρατεί τέλει ανταγωνισμός. Συμπερασματικά, η αγορά ΦΥ δεν επιτυγχάνει τη μεγιστοποίηση της κοινωνικής ευημερίας. Επιπρόσθετα, βάσει των προαναφερθέντων χαρακτηριστικών της ΦΥ και σύμφωνα με το κριτήριο Pareto, όπου: «μία κατανομή πόρων x είναι κατά Pareto αποτελεσματική (άριστη), όταν δεν υπάρχει άλλη κατανομή πόρων x' τέτοια ώστε ένας τουλάχιστον καταναλωτής να βελτιώνει την ευημερία του χωρίς να χειροτερεύει μειώνεται η ευημερία κανενός εκ των υπολοίπων»[13], προκύπτει ότι η αγορά ΦΥ αποτυγχάνει να επιφέρει άριστη κατανομή των πόρων ΦΥ, διότι υπάρχουν χαρακτηριστικά που δεν ικανοποιούν το κριτήριο Pareto, όπως:

1. Η ασύμμετρη πληροφόρηση, όπου ο καλύτερα πληροφορημένος πάροχος ΦΥ έχει κίνητρο να χρησιμοποιήσει την πληροφορία προς όφελός του και εις βάρος του ασφαλιστικού φορέα.

2. Ο ηθικός κίνδυνος, όπου κάποιος έχει την τάση να αυξάνει την κατανάλωση

ΦΥ προς όφελός του, ζημιώνοντας τον ασφαλιστικό του οργανισμό λόγω αύξησης των σχετικών δαπανών.

3. Η δυσμενής επιλογή, όπου η αύξηση των ασφαλιστρών ωφελεί τον ασφαλιστικό φορέα, αλλά ζημιώνει τους ασφαλισμένους που αποσύρονται, λόγω αδυναμίας καταβολής των αυξημένων ασφαλιστρών.

Τέλος, όταν προκαλούνται αρνητικές ή θετικές εξωτερικές επιβαρύνσεις, υπάρχει διάσταση μεταξύ κοινωνικού και ιδιωτικού κόστους ή κοινωνικού και ιδιωτικού οφέλους (αντίστοιχα), με αποτέλεσμα τη μη πλήρη λειτουργία του μηχανισμού της αγοράς. Για τη διόρθωση αυτών των αποτυχιών της αγοράς, η κυβέρνηση παρεμβαίνει, φορολογώντας τα αγαθά που έχουν αρνητικές «εξωτερικότητες» και επιδοτώντας ή παρέχοντας δωρεάν τα αγαθά που έχουν θετικές.[3,14]

ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗ **Αξιολόγηση της συμβολής της στη μείωση** **της φαρμακευτικής δαπάνης και της** **προκλητής ζήτησης**

Η φαρμακευτική δαπάνη (ΦΔ), είναι η δαπάνη για συνταγογραφούμενα και μη συνταγογραφούμενα φάρμακα και λοιπά φαρμακευτικά είδη, που χορηγούνται σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς. Δηλαδή, περιλαμβάνονται μόνο τα φάρμακα που χορηγούνται από τα φαρμακεία της χώρας, ενώ η κατανάλωση φαρμάκων εντός νοσοκομείου, συμπεριλαμβάνεται στη νοσοκομειακή δαπάνη.[15] Η δημόσια φαρμακευτική δαπάνη (ΔΦΔ), περιλαμβάνει

τη ΦΔ που επιβαρύνει την κοινωνική ασφάλιση (Ταμεία), ενώ η καθαρή δημόσια φαρμακευτική δαπάνη (ΚΔΦΔ) είναι η ΔΦΔ, που αποζημιώνουν τα ασφαλιστικά ταμεία, μετά την αφαίρεση των rebates και του clawback.[16]

Το 2009, η ΔΦΔ ανήλθε στο ποσό των πέντε δισ. ευρώ, που ισοδυναμούσε με το 40% της ετήσιας κρατικής επιχορήγησης προς τα ασφαλιστικά ταμεία. Κύρια αιτία για το μεγάλο αυτό ποσό, θεωρήθηκε η προκλητή ζήτηση υπηρεσιών-αγαθών ΦΥ, που οφείλεται σε παράγοντες όπως η προκλητή, η κατευθυνόμενη και η παράνομη συνταγογράφηση, η εικονική χρήση συνταγών ή η χρήση τους για άλλους σκοπούς.[17] Υπήρξαν περιπτώσεις όπου γιατροί συνταγογραφούσαν 10 συνταγές μηνιαίως για τον ίδιο ασθενή με 20 διαφορετικά φάρμακα, όπως και χρόνιοι ασθενείς που κατανάλωναν περισσότερα από 15 διαφορετικά φάρμακα ανά μήνα.[18] Το μερίδιο όλων αυτών στη δαπάνη, ισοδυναμούσε με το 20-25% του συνόλου, ενώ ο δε έλεγχός τους εκτιμήθηκε ότι θα προκαλούσε εξοικονομήσεις της τάξεως του ενός δισ. ευρώ.[17]

Όπως προαναφέρθηκε, η ασύμμετρη πληροφόρηση δημιουργεί φαινόμενα προκλητής ζήτησης, ιδιαίτερα στα συστήματα ασφάλισης υγείας, όπου ο γιατρός αμείβεται κατά πράξη-παραπομπή, και επιτείνεται σε περιπτώσεις που το κόστος καλύπτεται από τους ασφαλιστικούς φορείς, επίσης σημαντικός παράγοντας στη δημιουργία της είναι η άμεση ή έμμεση διαφήμιση ιατρικών «προϊόντων», προκειμένου να αυξηθεί η κερδοφορία των ιατρικών-φαρμακευτικών

επιχειρήσεων.[19] Η ασύμμετρη πληροφόρηση σε συνδυασμό με τον ηθικό κίνδυνο επιτείνει το πρόβλημα της προκλητής ζήτησης.

Η αυξημένη ΔΦΔ οδήγησε σε μια σειρά μέτρων μεταξύ των οποίων στην καθιέρωση της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης (ΗΣ) ως υποχρέωση της Ελλάδας στην πρώτη δανειακή σύμβαση (Μνημόνιο-Ι/Μάιος 2010). Η ΗΣ είχε θεσμοθετηθεί νωρίτερα, με το Ν.3892/2010[20] ως μέρος του γενικότερου σχεδίου ηλεκτρονικής διακυβέρνησης της κυβέρνησης Γεωργίου Α. Παπανδρέου,[21] ενώ τέθηκε σε λειτουργία το 2012.[22]

Με τον όρο ΗΣ (e-prescription), εννοείται η χρήση τεχνολογίας ηλεκτρονικών υπολογιστών-τηλεπικοινωνιών για τη δημιουργία, διακίνηση αλλά και τον έλεγχο του συνόλου των ιατρικών πράξεων, δηλαδή φαρμάκων, παραπεμπτικών για διαγνωστικές εξετάσεις και χειρουργικές επεμβάσεις.[23] Μέσω της εφαρμογή της ΗΣ ωφελούνται:[24]

Α) Οι ασθενείς, καθώς διευκολύνονται από την άμεση εκτέλεση των συνταγών και τη λήψη των φαρμάκων τους όπως και με τη μείωση των δυσκολιών αναφορικά με την ασφαλιστική κάλυψη των συνταγών. Επίσης, ικανοποιούνται από την απλούστευση της διαδικασίας, ιδίως σε ό,τι αφορά στην ανανέωση των συνταγών και διασφαλίζεται η παροχή ευανάγνωστων ελεγμένων συνταγών.

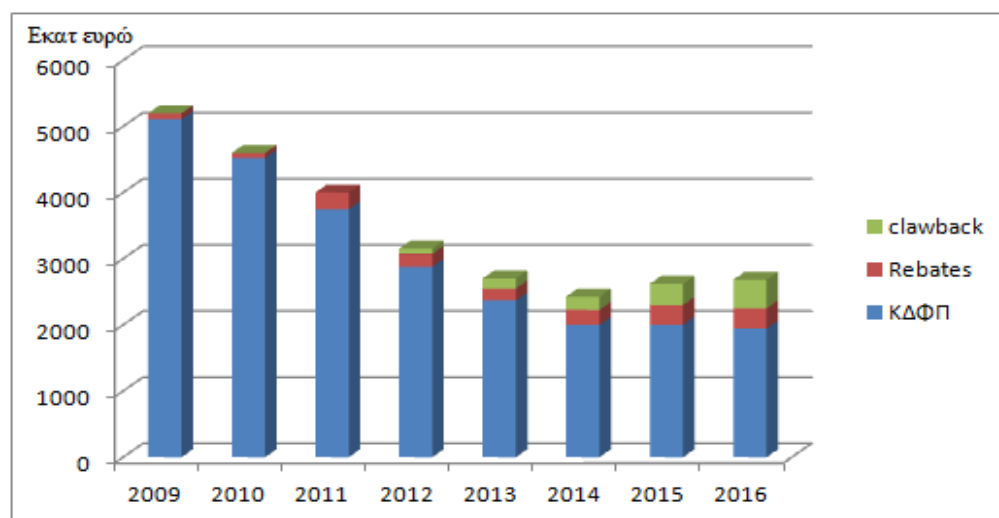
Β) Οι φαρμακοποιοί, αποφεύγοντας λάθη από την εσφαλμένη ανάγνωση των

χειρόγραφων συνταγών, ενώ παράλληλα απλουστεύεται η διαδικασία αποζημίωσης των φαρμάκων.

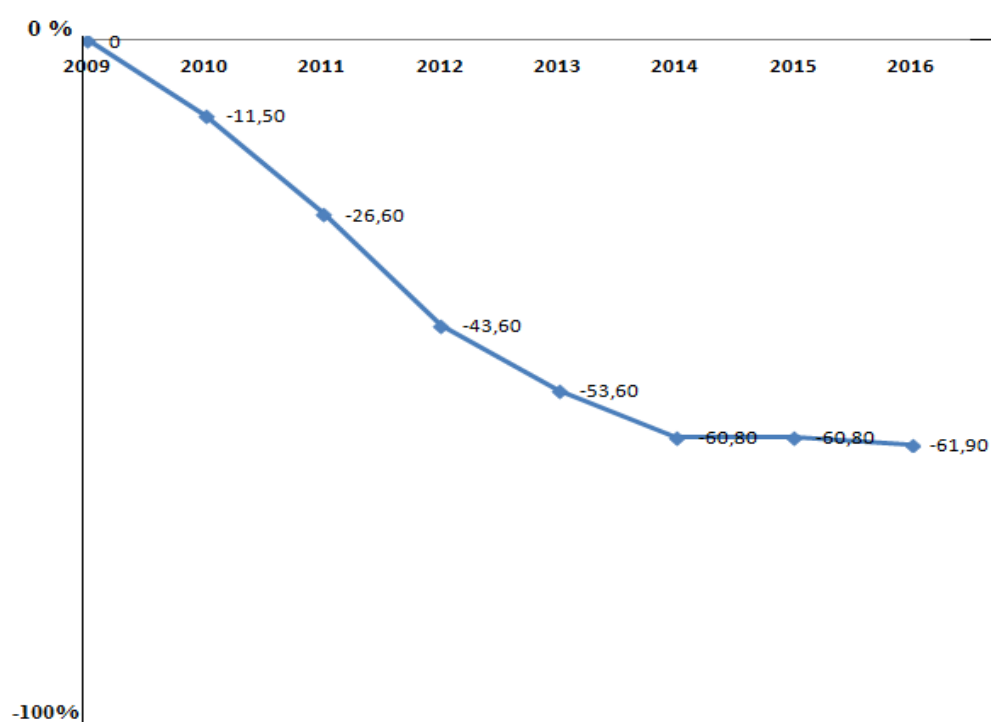
Γ) Οι γιατροί, διαθέτοντας ηλεκτρονική πρόσβαση στο ιστορικό του ασθενούς, δυνατότητα καλύτερης εφαρμογής του συνταγολογίου, ηλεκτρονική ειδοποίηση σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων και δυνατότητα ελέγχου του κόστους της συνταγής.

Δ) Οι Υγειονομικές Αρχές, αντιμετωπίζοντας λιγότερη γραφειοκρατία, λόγω μείωσης χρόνου σε γραφειοκρατικές διαδικασίες, ενώ η κατάργηση του χειρόγραφου συστήματος συνέβαλε στην εξάλειψη της γεωγραφικής διασποράς των σημείων δημιουργίας και εκτέλεσης συνταγών με συνέπεια τη μείωση του κόστους διαχείρισής των. Επιπλέον υποστηρίζεται: α) ο έλεγχος των δαπανών συνταγογράφησης-παραπεμπτικογραφίας, β) η συνταγογράφηση γενόσημων φαρμάκων, με επακόλουθο τη μείωση των σχετικών δαπανών, γ) η άμεση παροχή πληροφοριών αναφορικά με το ιστορικό συνταγογράφησης των γιατρών και την κατάσταση της υγείας των πολιτών, ενώ εξασφαλίζονται αξιόπιστα στατιστικά στοιχεία.

Σχετικά με τη ΔΦΔ, σημειώνεται ότι: από το διάγραμμα-1, φαίνεται ότι από το 2009 και μετέπειτα, βαίνει μειούμενη, ενώ το 2012 ξεκίνησε-εκτός της ΗΣ-και το clawback και τα rebates, που βαίνουν αυξανόμενα στο διάστημα 20012-2016, ενώ από το διάγραμμα-2 φαίνεται ότι η συσσωρευτική μεταβολή της ΔΦΔ την περίοδο 2009-2016 ήταν -61,9%.

Διάγραμμα-1: Δημόσια Φαρμακευτική Δαπάνη στην Ελλάδα, 2009-2016

Πηγή: Σύνδεσμος Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος, ΙΟΒΕ Παρατηρητήριο της Υγείας. Η φαρμακευτική αγορά στην Ελλάδα:Γεγονότα-Στοιχεία 2015-2026, Αθήνα, 2016

Διάγραμμα-2: % Συσσωρευτική μεταβολή ΚΔΦΔ από το 2009

Πηγή: Σύνδεσμος Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος, ΙΟΒΕ Παρατηρητήριο της Υγείας. Η φαρμακευτική αγορά στην Ελλάδα:Γεγονότα-Στοιχεία 2015-2026, Αθήνα, 2016

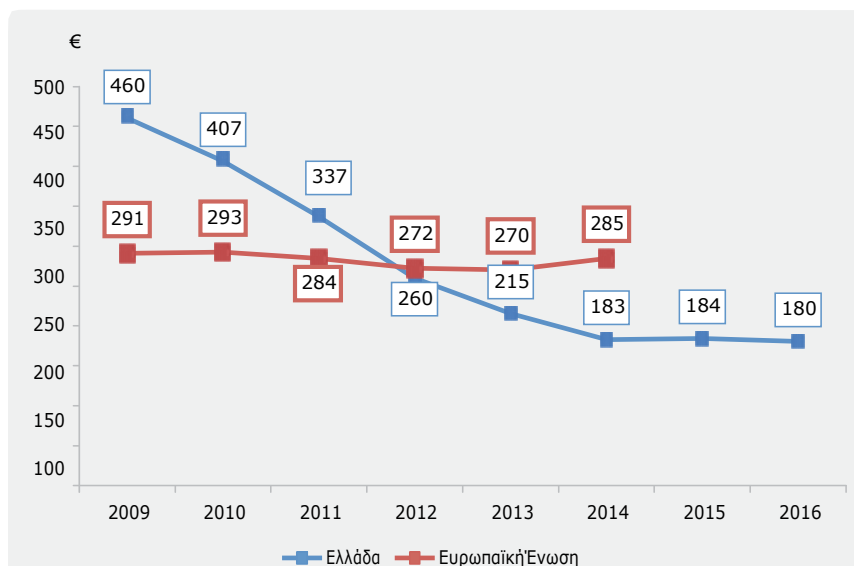
Από τα παραπάνω διαγράμματα, προκύπτει ο Πίνακας-1.

Πίνακας-1: Μεταβολές ΚΔΦΠ, rebates, clawback, % συσσωρευτικής μεταβολής από το 2009, το χρονικό διάστημα 2009-2016.

Έτος	ΚΔΦΠ	Rebates	clawback	% Συσσωρευτική μεταβολή από το 2009
2009	5108	92	0	0
2010	4522	78	0	-11,50
2011	3750	250	0	-26,60
2012	2880	193	79	-43,60
2013	2371	177	152	-53,60
2014	2000	226	202	-60,80
2015	2000	300	319	-60,80
2016	1945	304	432	-61,90

Πηγή: Σύνδεσμος Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος, IOBE Παρατηρητήριο της Υγείας. Η φαρμακευτική αγορά στην Ελλάδα-Γεγονότα-Στοιχεία 2015-2016, Αθήνα, 2016

Στο Διάγραμμα-3 γίνεται φανερό, ότι στο διάστημα 2009-2016, η κατά κεφαλήν ΚΔΦΔ στην Ελλάδα ακολουθεί πτωτική πορεία, παρά το ότι την ίδια περίοδο ο πληθυσμός μειώθηκε κατά -3,24%.[25] Στις χώρες της Ε.Ε (διαθέσιμα στοιχεία για 22 χώρες), προκύπτει ότι η μέση κατά κεφαλήν ΚΔΦΔ από €291 το 2009, διαμορφώθηκε στα €285 το 2014, δηλαδή περίπου €100 υψηλότερα συγκριτικά με της Ελλάδας.



Πηγή: Σύνδεσμος Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος, IOBE Παρατηρητήριο της Υγείας. Η φαρμακευτική αγορά στην Ελλάδα: Γεγονότα Στοιχεία 2015-2016, Αθήνα 2016
 *Τα στοιχεία φαρμακευτικής δαπάνης περιλαμβάνουν την δαπάνη που αποζημιώνεται από τους φορείς κοινωνικής ασφάλισης, μετά τον υπολογισμό των clawback και rebates;
 **ΕΕ-22: (μη διαθέσιμα στοιχεία για Βουλγαρία, Κροατία, Κύπρος, Ρουμανία, Μάλτα, Η. Βασίλειο)

Για τη συνεχή μείωση της ΔΦΔ την περίοδο 2009-2016, δεν μπορεί να υποστηριχθεί ότι η ΗΣ αποτελεί το μοναδικό λόγο επίτευξης της, καθώς έγιναν, παράλληλα, πολλές άλλες παρεμβάσεις στην ίδια περίοδο, που συμπίπτει με την οικονομική κρίση, για τον έλεγχο-περιορισμό της ΔΦΔ, όπως: 1) εισαγωγή αρνητικού και θετικού καταλόγου φαρμάκων που η δαπάνη τους δεν επιστρέφεται ή επιστρέφεται (αντίστοιχα) από τον ΕΟΠΠΥ, 2) μείωση των περιθωρίων των χονδρεμπόρων και των φαρμακοποιών, 3) νέο σύστημα τιμολόγησης για φάρμακα, 4) αναθεωρήσεις τιμών μέχρι 4 φορές το χρόνο, 5) εκπτώσεις από φαρμακευτικές εταιρείες και φαρμακεία (rebates), 6) η επιστροφή χρημάτων από τις φαρμακευτικές βιομηχανίες σε περίπτωση υπέρβασης των ετήσιων στόχων (clawback), 7) κίνητρα ασθενών για την επιλογή γενόσημων φαρμάκων, 8) υποχρεωτική συνταγογράφηση βάσει της διεθνούς ονομασίας της δραστικής ουσίας, 9) ΗΣ, 10) θεραπευτικές οδηγίες που ενσωματώνονται στο ηλεκτρονικό σύστημα συνταγών προς διευκόλυνση των ιατρών για τη συνταγογράφηση φθηνότερων και το ίδιο αποτελεσματικών φαρμάκων, 11) αύξηση των επιπέδων συν-πληρωμής των ασφαλισμένων για πολλές ασθένειες (ΧΑΠ, Αλτοχάιμερ κ.λπ.), 12) παροχή δαπανηρών φαρμάκων μέσω φαρμακείων ΕΟΠΠΥ και νοσοκομειακών φαρμακείων, 13) πληρωμή από τον ασφαλισμένο 1 ευρώ ανά ιατρική συνταγή για την αντιμετώπιση της έκδοσης μεγάλου αριθμού συνταγών. κ.α.[17]

Είναι όμως βέβαιο, ότι η ΗΣ συντελεί στη μείωση της ΔΦΔ, της προκλητής ζήτησης,

αλλά και του κόστους της παραπεμπτικογραφίας, διότι: 1) παρέχει τη δυνατότητα πραγματοποίησης ελέγχου της κίνησης των συνταγών και των παραπεμπτικών, ώστε να παρεμποδιστούν φαινόμενα κατάχρησης και 2) περιέχει «φίλτρα» που εξορθολογούν την συνταγογράφηση-παραπεμπτικογράφηση, αποσκοπώντας στην περιστολή δαπανών και προκλητής ζήτησης, όπως ο καθορισμός συνταγογραφούμενης ποσότητας φαρμάκου ανά είδος ιατρού (αγροτικός, άνευ ειδικότητας, ειδικευόμενος), η απαγόρευση στο φαρμακοποιό να δώσει οποιοδήποτε άλλο φάρμακο πλην αυτό/ών που καταχώρησε ο ιατρός, κ.α.[26,27]

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η υγεία αποτελεί ένα θεμελιώδες, μη εμπορεύσιμο κοινωνικό αγαθό, που τα κράτη οφείλουν να διατηρούν σε υψηλό επίπεδο, συνολικά και χωρίς καμία διάκριση, παρέχοντας ΦΥ. Η ΦΥ είναι ένα εμπορεύσιμο προϊόν με ποικίλα χαρακτηριστικά, όπως η παρέμβαση που υφίσταται από το κράτος, η αβεβαιότητα που υπάρχει στη ζήτησή της, η διαφορά επιπέδου (ασυμμετρία) πληροφόρησης μεταξύ παρόχων ΦΥ και «καταναλωτών»-ασθενών και οι εξωτερικές επιπτώσεις-επιδράσεις. Η ύπαρξη των προαναφερθέντων χαρακτηριστικών καθιστά την αγορά υγείας-ΦΥ ως αποτυχημένη για τη μεγιστοποίηση-βελτίωση της κοινωνικής ευημερίας και της άριστης κατανομής των πόρων.

Η φροντίδα υγείας, παγκοσμίως, συνοδεύεται από μεγάλες φαρμακευτικές δαπάνες, γεγονός που οδήγησε στη λήψη μέτρων με σκοπό την μείωσή της. Κατά συνέπεια, στην περίπτωση της Ελλάδας, ιδιαίτερα την περίοδο της οικονομικής κρίσης, τα μέτρα είχαν σαν αποτέλεσμα την συνεχή μείωση της ΔΦΔ από το 2009 (αρχή της κρίσης) μέχρι το 2016. Στα μέτρα αυτά

συγκαταλέγεται και η εφαρμογή της ΗΣ, που ξεκίνησε το 2012, συντελώντας συνεργικά με τα υπόλοιπα μέτρα στη μείωση της ΔΦΔ, του κόστους της παραπεμπτικογραφίας και του ελέγχου της προκλητής ζήτησης, όπως επίσης και στον εκσυγχρονισμό της δημόσιας διοίκησης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO. Καταστατικό: Αρχές. Διαθέσιμο στο: <http://www.who.int/about/mission/en/>
Αλετράς Β, Ματσαγγάνης Μ, Νιάκας Δ. Οικονομική και Χρηματοδοτική Διαχείριση Υπηρεσιών Υγείας-Τόμος Α, ΕΑΠ, Πάτρα, 2002
2. Καραγιάννη Σ, Πεμπιεζόγλου Μ. Σημειώσεις στο μάθημα «Δημόσια Οικονομική». Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης-Τμήμα Κοινωνικής Διοίκησης, Κομοτηνή, 2008
3. Polyzos N, Kastanioti C, Zilidis C, Mavridoglou G, Karakolias S, Litsa P et al. Greek National E-Prescribing System: Preliminary Results of a Tool for Rationalizing Pharmaceutical Use and Cost. *Global Journal of Health Science* 2016, 8: 241-249
4. Δαρβίρη Χ. Μεθοδολογία Έρευνας στο Χώρο της Υγείας. Πασχαλίδης Π.Χ, Αθήνα, 2009.
Σούλης Σ. Οικονομική της Υγείας. 2η έκδοση, Παπαζήσης, Αθήνα, 1999.
5. Δαρβίρη Χ. Προαγωγή Υγείας. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης Π.Χ, Αθήνα, 2007.
Ιωακείμογλου Η. Υπηρεσίες Υγείας Από το δημόσιο αγαθό στο εμπόρευμα. Ινστιτούτο Εργασίας (INE) ΓΣΕΕ – ΑΔΕΔΥ, Αθήνα, 2010.
6. Malliarou M, Sarafis P, Karathanasi K, Sotiriadou K. Characteristics of health and inability to impose rules of the free competitive market. *Interscientific Health Care* 2011, 3:38-43
Κυριόπουλος Γ. Τα οικονομικά της υγείας. Βασικές έννοιες, αρχές και μέθοδοι. Εκδ Παπαζήση, Αθήνα, 2007.
7. Moral Hazard-What It Is and How It Works. Available at: <https://www.thebalance.com/moral-hazard-what-it-is-and-how-it-works-315515>
8. Τούντας Γιάννης. Προκλητή ζήτηση και αλόγιστη χρήση υπηρεσιών υγείας. Διαθέσιμο στο: <http://www.iatronet.gr/ygeia/pathologia/article/3386/prokliti-zitisi-kai-alogisti-xrisi-ypiresiwn-ygeias.html>
9. Ράπανος Β. Αποτυχίες της Αγοράς-Σημειώσεις για εισαγωγή στο μάθημα οικονομικής πολιτικής. Αυτοδημοσίευση, ΕΚΠΑ-τμήμα Οικονομικών επιστημών, Αθήνα, 2002
10. η-Τάξη (e-class) Πανεπιστημίου Πειραιώς. Εισαγωγή στις ατελείς αγορές. Διαθέσιμο στο <https://eclass.unipi.gr/modules/.../Diathesi%20Agathwn%20apo%20to%20Kratos.pdf>

11. Κυριόπουλος Γ, Μανιαδάκης Ν, Στουρνάρας Γ, Αθανασάκης Κ, Βεντούρης Ν, Καπάκη Β και συν. Δαπάνες υγείας και πολιτικές υγείας στην Ελλάδα κατά την περίοδο του μνημονίου. Ίδρυμα Οικονομικών και Βιομηχανικών Ερευνών, Αθήνα, 2011
12. Σύνδεσμος Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος-ΙΟΒΕ Παρατηρητήριο της Υγείας. Η φαρμακευτική αγορά στην Ελλάδα: Γεγονότα Στοιχεία 2015-2016, Αθήνα, 2016
13. Αιτιολογική έκθεση προς τη Βουλή των Ελλήνων στο σχέδιο νόμου «Ηλεκτρονική καταχώριση και εκτέλεση συνταγών» Διαθέσιμη στο: http://www.opengov.gr/minlab/wp-content/uploads/downloads/2010/09/aitiologiki_ek8esi.pdf
14. Yfantopoulos N, Yfantopoulos P, Yfantopoulos J. Pharmaceutical Policies under Economic Crisis: The Greek case. Journal of Health Policy and Outcome Research 2016, 2: 5-16
15. Τούντας Γ Κ. Προκλητή ζήτηση και αλόγιστη χρήση υπηρεσιών υγείας. Διαθέσιμο στο: <http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=813>
16. Ν.3892/2010: Ηλεκτρονική καταχώριση και εκτέλεση ιατρικών συνταγών και παραπεμπτικών ιατρικών εξετάσεων. Διαθέσιμο στο: <https://www.e-nomothesia.gr/kat-yegeia/n-3892-2010.html>
17. Επικαιρότητα 19/2/2010. Διαθέσιμο στο: <http://www.ictplus.gr/default.asp?pid=30&rID=10166&ct=0&la=1>
18. Έναρξη Ηλεκτρονικής Συνταγογράφησης. Διαθέσιμο στο λειτουργίας Επικαιρότητα 20/05/2012. Διαθέσιμο στο: <http://www.tsay.gr/Default.aspx?id=8906&nt=108>
19. Κούτρας Μ Γ. Η ηλεκτρονική συνταγογράφηση ως αφετηρία του e-Health στη χώρα. Διαθέσιμο στο: http://www.ictplus.gr/files/2_DIGITAL_HEALTH_CARE/MICHALIS_KOYTRAS.pdf
20. ΕΣΠΑ ΤΠΕ. Ηλεκτρονική Συνταγογράφηση. Διαθέσιμο στο: <http://www.digitalplan.gov.gr/portal/resource/Hlektronikh-Syntagografhsh>
21. Παγκόσμια Τράπεζα. Πληθυσμός, συνολικό. Διαθέσιμο στο: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL?locations=GR>
22. ΗΔΙΚΑ: Περιορισμοί στην Ηλεκτρονική Συνταγογράφηση για τους αγροτικούς ιατρούς, ιατρούς άνευ ειδικότητας και ειδικευόμενους. Διαθέσιμο στο: http://farmakopoioi.blogspot.gr/2017/02/blog-post_84.html
23. Αποσαφηνίσεις για την ηλεκτρονική συνταγογράφηση. Διαθέσιμο στο: <http://www.fsa.gr/Circulars/noemvrios.pdf>.

Health care and Health Market Characteristics: The Importance of Electronic Prescription in Controlling Pharmaceutical Expenses

S. Naoum

116 Combat Wing Health Service, Araxos, Greece

ABSTRACT

Health care is a marketable product with characteristics that differentiate it from other services-goods, such as government intervention, uncertainty in its demand, asymmetry of information between health care providers and patients and external influences. These characteristics not only make healthcare-healthcare competition ineffective, but also they don't lead to maximizing social well-being or meeting the Pareto criterion, so as to achieve an optimal allocation of resources. Healthcare, on the other hand, generates large health expenditures, creating problems for state budgets. In Greece, especially in the period of crisis, measures were taken to reduce pharmaceutical expenditure, including the operation of a system of electronic prescribing (e-prescription). Although there is no direct statistical evidence, however, the application of e-prescription includes filters that help in reducing pharmaceutical expenditure and in controlling artificial demand.



Keywords: healthcare characteristics, asymmetry of information, uncertainty, e-prescription, pharmaceutical expense



Citation

S. Naoum. Health care and Health Market Characteristics: The Importance of Electronic Prescription in Controlling Pharmaceutical Expenses. Scientific Chronicles 2019; 24(2): 207-219

eoi: <http://eoi.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.7>

Συγγραφέας επικοινωνίας: Σ. Ναούμ, E-mail: naoumsimeon@gmail.com

LaPSe method: A novel laser assisted surgical technique in the treatment of pilonidal disease

John Kalaitzis

Scientific Director, YODA One Day Surgical Clinic, Piraeus, Greece

ABSTRACT

Aim-Background: Our objective is to introduce a novel laser assisted surgical technique in the treatment of pilonidal sinus disease. Laser assisted pilonidal sinus excision (LaPSe) method is a combination of novel diode laser technology and minimally invasive surgical technique. Primary goal is to achieve recurrence rates lower or similar to the classic primary open technique while incorporating the benefits of diode laser technology.

Method: This is a prospective study. A total of 21 patients, 19 males and 2 females, median age 22, underwent laser assisted pilonidal sinus excision surgery for pilonidal disease between January and August 2018. The procedure was performed in a step by step approach under local anesthesia. Follow up was obtained on the tenth post operative day by means of physical examination, and at three and six months, with phone call interview.

Results: Mean operation time was 33, 5 minutes. All patients had an uneventful procedure and were discharged within one hour after the operation. Physical examination on the tenth post operative day showed proper wound healing in all the cases. One patient needed painkillers for the first post operative day. One patient had delayed wound healing that was treated conservatively, with no need for reoperation. Follow up at three and six months was clear for all the patients, with no reported symptoms or signs of recurrence.

Conclusion: LaPSe method is a new laser assisted step wise approach in the treatment of pilonidal disease with very promising preliminary results regarding recurrence and high acceptance rates by the patients in terms of postoperative comfort and functionality.



Keywords: Pilonidal sinus, pilonidal cyst, laser, radial probe, minimally invasive surgery



Citation

J. Kalaitzis. LaPSe method: A novel laser assisted surgical technique in the treatment of pilonidal disease. Scientific Chronicles 2019; 24(2): 220-227

eoi: <http://eoi.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.8>

INTRODUCTION

Pilonidal sinus disease (PSD) is a common skin and soft tissue infection of the sacrococcygeal region [1]. A common pattern of PSD is hair-containing cysts connected with sinuses that occasionally evolve into symptomatic abscesses. There is no clear mechanism regarding the formation of PSD. At present, and though many theories have been proposed, PSD is considered an acquired rather than a congenital condition, with hair insertion in the coccygeal region as a primary causative incident [2].

The incidence of PSD is approximately 25 per 100.000 population. Males are more commonly affected than females with a 3-4:1 ratio and the average age peak is between 15 and 25 years old [3]. Main risk factors for PSD are Caucasian race, obesity and deep natal cleft with excessive hair growth. Recent reports show a steady increase of PSD over the last decades, for not known reasons [4].

While the treatment of pilonidal disease is traditionally surgical, many different surgical approach techniques have been proposed over the years. Open surgical treatment, primary asymmetric closure and flap techniques have been the most popular among surgeons, mainly due to their lower recurrence rates compared to other [5]. However, the long and discomfort healing period of open surgical approach or the highly invasive flap techniques gave rise to the need of new minimally invasive approaches in the treatment of PSD, such as limited excision, pit picking, phenol treatment and laser treatment [6, 7].

Recently, the successful application of diode laser technology in varicose veins treatment motivated exploration of possible laser applications in the treatment of pilonidal disease [7]. Several reports have been addressing the implementation of diode laser in PSD [8]. Fundamental problem of these reports is the lack of uniformity in the surgical method applied i.e. laser alone, laser and pit picking, laser and surgical excision, thus compromising results and recurrence follow-up.

AIM

This study objective is to introduce a novel laser-assisted surgical technique in the treatment of PSD. Laser assisted Pilonidal Sinus excision (LaPSe) method is a combination of diode laser technology and minimally invasive surgical technique, presented in a step by step approach.

METHOD

This is a prospective study. A total of 21 patients, 19 males and 2 females, median age 22, underwent LaPSe surgery for pilonidal disease between January and August 2018. The operation was performed under local anesthesia. Follow up was obtained on the tenth post operative day by means of physical examination, and at three and six months with phone call interview (table 1).

Surgical terms: **Primary pit (PP)** is a skin lesion on the midline of the natal cleft. **Secondary pit (SP)** is a skin lesion off the

Patients	
Cohort	21 patients
Gender	19 males / 2 females
Age	15-34 years (median 22)
Operation time	28-47 min (mean 33,5)
Energy delivered	619-856 joules (mean 786,4)
Procedure related complications	None
Postoperative pain treatment	1 patient, first post operative day, 1000 mg paracetamol
Complications	1 patient, delayed healing, treated successfully
3 months follow up	no symptoms
6 months follow up	no symptoms

Table 1. Patient's demographics, postoperative results and follow up.

midline, to the left, right or above the natal cleft (figure 1). **Iatrogenic secondary pit (ISP)** is a small circular skin incision performed by the surgeon.

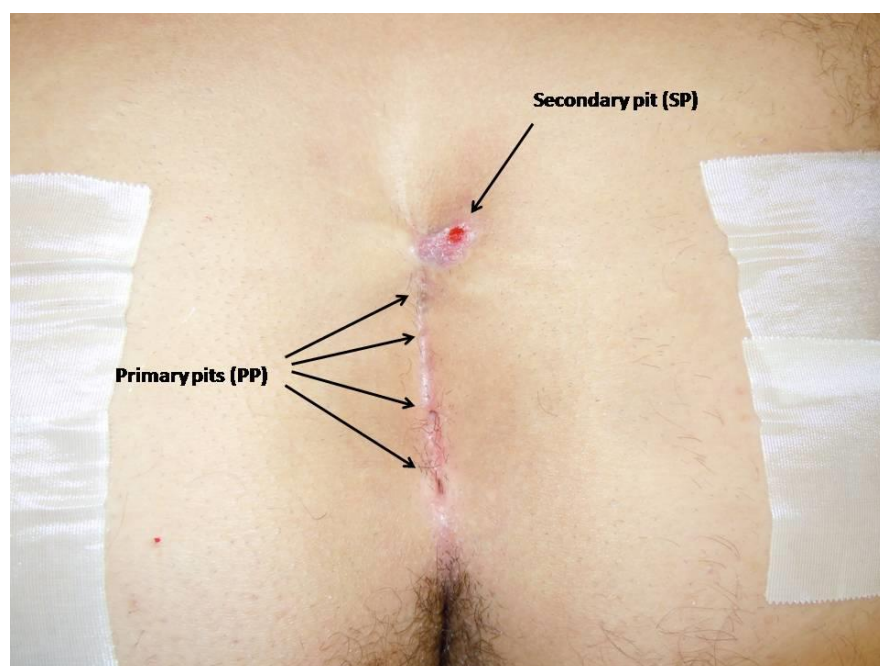


Figure 1. A 33 years-old male with pilonidal sinus disease. Four primary pits (PP) and one secondary pit (SP) are depicted.

Surgical technique: The patient is placed in the prone position. The gluteal regions are tacked apart exposing the natal cleft. After skin disinfection with povidone iodine 10% solution, a thorough examination of the coccygeal region is performed. Local anesthesia is applied in the area with a solution of 1:1 lidocaine 2% / ropivocaine 0,75% 20ml. First step is, starting from the lowest, to identify all the PP's on the midline of the natal cleft and SP's outside the natal cleft. Next, by using a proper metal probe through the existent PP's and SP's, with or without instillation of hydrogen peroxide, a thorough identification of pilonidal sinus network is performed. Then, a thin laser fiber with a circumferential laser beam of 360 degrees is inserted in the sinus network and energy is delivered at 1470 nm wavelength. Next, we perform a circular incision with a few millimeters diameter around every PP and SP if present. If a sinus has a blunt tip outside the natal cleft, an ISP is opened over the far most end.



Figure 3. Complete excision of the sinus network.

With the use of a sharp scissor, a surgical excision of PP's and SP's along with the sinus tracts involved is performed through the skin openings (figure 2, 3). Finally, the laser fiber is inserted and laser energy is delivered throughout the surgical site (figure 4). Sterile gauze dressings are applied.



Figure 2. Surgical excision of the sinus network is being performed, starting from the lowest primary pit (PP).

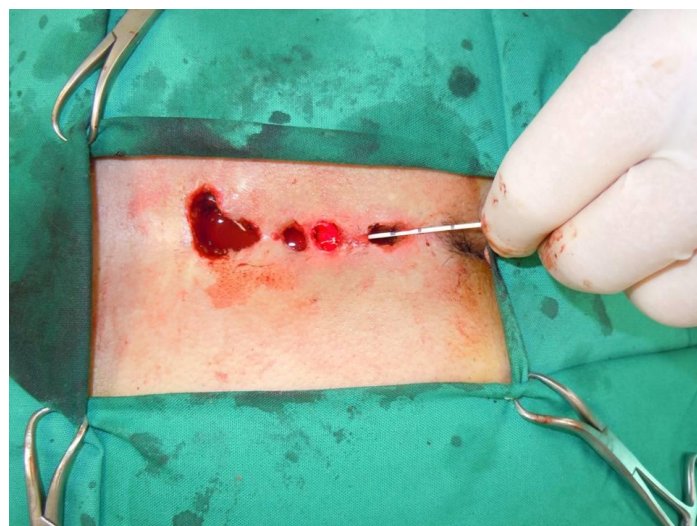


Figure 4. Insertion of the radial laser probe, 1470 nm, and delivery of energy throughout the surgical excision site.

RESULTS

Twenty one patients underwent LaPSe surgery for pilonidal disease. Mean operation time was 33,5 minutes. Mean energy delivered by laser probe was 786,4 joules. All patients had an uneventful recovery and were discharged within one hour after the operation. Physical inspection of the surgical site on the tenth post operative day was as expected for all the patients, with proper progression of healing. One patient reported mild discomfort in the first post operative day and received paracetamol 1000 mg pos. Another patient was examined on the thirty-fourth day for delayed healing of one excision site. The patient was given proper advice and with conservative measures, after fourteen days, a complete closure of the skin had been achieved (table 1). Follow up at three and six months was clear for all the patients, with no reported symptoms or signs of recurrence (figure 5).



Figure 5. A 20 year old male patient before and 30 days after the operation, with complete healing of the area.

DISCUSSION

Since the first report of PSD in 1833, there have been hundreds of published studies regarding the treatment of pilonidal disease. The reason for that is mainly the high rate of recurrence after surgical operation. In a recently published meta analysis, a total of 89583 patients were included, and the overall recurrence rate was 10,8 % at 60 months [9]. Disappointingly, the overall recurrence rate reached 60% at 240 months, thus justifying the many different surgical approaches proposed over the years.

On the contrary, the lowest recurrence rates can be seen in primary assumetric closure, such as Karydakis / Bascom and other flap techniques [10,11]. Common ground in all of them is the appliance of highly invasive surgical methods with an elongated postoperative healing period. Therefore surgeons usually choose to perform these techniques in complicated cases with multiple recurrences.

In this paper we propose a novel laser assisted surgical technique that combines the benefits of advanced laser technology along with minimally invasive surgical technique. The published laser treatments so far to our knowledge, use laser energy only to destroy the sinus track [8,12]. That is not effective to our opinion, because the sinus track is randomly expanding as the disease progresses, with narrow sections, that can't be reached by the laser probe or wide spaces that can't be burned adequately by laser beam, leading to high recurrence rates. Additionally, primary pits in the midline that are not active at the moment, stay intact, and

that is another reason for recurrence to our opinion.

LaPSe method overcomes these potential pitfalls. At the beginning of the operation we use radial laser energy to burn and shrink the accessible sinus tracks, making them more easily removable. After that we completely remove all the primary pits on the midline and associated sinus formations. If there is a blunt sinus end outside the natal cleft, we perform iatrogenic secondary pit entrance, in order to remove and burn more adequately the area. Furthermore, LaPSe method fulfils two basic technical parameters as stated by Karydakakis and Bascom [13]. The first is the avoidance of extensive incisions in the midline and the second parameter is the rise of the natal cleft as we remove the sinus network underneath it. Finally, the use of the radial laser probe after sinus excision adequately destroys all the remnant sinus wall fragments that could be causes of possible recurrence.

Last but most important of all the advantages of LaPSe operation, is the fact

that it has a painless postoperative recovery, and the person returns back to his everyday practice, the same day. Furthermore, the preliminary results of the short duration follow up are more than promising. As the cohort increases we will soon have adequate follow up reports in one and two years, consequently.

CONCLUSIONS

In conclusion, LaPSe method is a new laser-assisted step wise approach in the treatment of pilonidal disease with very promising preliminary results regarding recurrence and high acceptance rates by the patients in terms of postoperative comfort and functionality.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest, they have full control of all primary data and they agree to allow the journal to review their data if requested.

REFERENCES

1. Hull TL, Wu J. Pilonidal disease. Surg Clin North Am. 2002 Dec. 82(6):1169-85.
2. da Silva JH. Pilonidal cyst: cause and treatment. Dis Colon Rectum. 2000 Aug. 43(8):1146-56.
3. Khanna A, Rombeau JL. Pilonidal disease. Clin Colon Rectal Surg. 2011 Mar. 24 (1):46-53.
4. Evers, T. et al. Trends in incidence and long-term recurrence rate of pilonidal sinus disease and analysis of associated influencing factors. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2011;49, 799-803.

5. Abdelrazeq, A. S., Rahman, M., Botterill, I. D. & Alexander, D. J. Short-term and long-term outcomes of the cleft lift procedure in the management of nonacute pilonidal disorders. *Dis Colon Rectum*. 2008;51, 1100-1106.
6. Calikoglu, I. et al. Phenol Injection Versus Excision With Open Healing in Pilonidal Disease: A Prospective Randomized Trial. *Dis Colon Rectum*. 2017;60, 161-169.
7. Lukish, J. R., Kindelan, T., Marmon, L. M., Pennington, M. & Norwood, C. Laser epilation is a safe and effective therapy for teenagers with pilonidal disease. *J Pediatr Surg* 44, 282-285, <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.10.057> (2009).
8. Michael Dessily, Fadi Charara, Sebastian Ralea & Jean-Louis Allé. Pilonidal sinus destruction with a radial laser probe: technique and first Belgian experience, *Acta Chirurgica Belgica*. 2017 117:3, 164-168.
9. V. K. Stauffer et al. Common surgical procedures in pilonidal sinus disease: A metaanalysis, merged data analysis, and comprehensive study on recurrence. *Scientific Reports*. 2018;8, Article number: 3058.
10. Keshvari, A. et al. Karydakakis flap versus excision-only technique in pilonidal disease. *J Surg Res*. 2015;198, 260-266, <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.05.039>.
11. Shabbir, F. et al. Modified Limberg's flap versus primary closure for treatment of pilonidal sinus disease: a comparative study. *J Pak Med Assoc*. 2014;64, 1270-1273.
12. Shafigh, Y., Beheshti, A., Charkhchian, M. & Rad, F. S. Successful treatment of pilonidal disease by intense pulsed light device. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23, 277-282.
13. Surgical treatment of pilonidal disease. *BMJ* 2008; 336:842.

LaPSe method: μια νέα χειρουργική τεχνική με την υποβοήθηση laser για την θεραπεία της κύστης κόκκυγος

I. Καλαϊτζής

Επιστημονικός Υπεύθυνος Μονάδα Ημέρας Νοσηλείας YODA, Πειραιάς

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κύστη κόκκυγος είναι μια χρόνια φλεγμονή των μαλακών μορίων της ιεροκοκκυγικής χώρας που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη συριγγίων και κύστεων που συνήθως περιέχουν τρίχες. Είναι μία επίκτητη νόσος και προσβάλλει συνήθως νεαρούς άνδρες μεταξύ 15 και 30 ετών. Διάφορες χειρουργικές τεχνικές έχουν αναπτυχθεί για τη θεραπεία της νόσου σε μία προσπάθεια να μειωθούν τα υψηλά ποσοστά υποτροπής αλλά και να βελτιωθεί η μετεγχειρητική ποιότητα ζωής των ασθενών. Ιδιαίτερα δε τα τελευταία έτη, χρησιμοποιείται το νέας τεχνολογίας διοδικό laser με ίνα περιμετρικής εκπομπής 360 μοιρών χωρίς όμως να συνδυάζεται με χειρουργική αφαίρεση βλαβών, με αποτέλεσμα να υπάρχει αυξημένο ποσοστό υποτροπών. Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει μία νέα μέθοδο υποβοηθούμενης με laser χειρουργικής θεραπείας της κύστης κόκκυγος (LaPSe method). Εικοσιένα ασθενείς υποβλήθηκαν στη συγκεκριμένη χειρουργική επέμβαση για κύστη κόκκυγος, από τον Ιανουάριο μέχρι τον Αύγουστο του 2018. Όλοι οι ασθενείς είχαν πλήρη επούλωση χωρίς σημεία ή συμπτώματα υποτροπής της νόσου, στους τρεις και έξι μήνες μετά την επέμβαση.



Λέξεις ευρετηρίου: κύστη κόκκυγος, laser, ελάχιστα επεμβατική χειρουργική



Παραπομπή

I. Καλαϊτζής. LaPSe method: μια νέα χειρουργική τεχνική με την υποβοήθηση laser για την θεραπεία της κύστης κόκκυγος. Επιστημονικά Χρονικά 2019; 24(2): 220-227

eoι: <http://eoι.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.8>

Αλλαγές στη σεξουαλικότητα και τη σεξουαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της κύησης

Κ. Ζαχαρή¹, Σ. Κραββαρίτης¹, Ε. Λιάκου², Δ. Κυριλλίδη², Ε. Χρυσάφοπούλου¹, Θ. Χαρίτος¹, Α. Φούκα¹

¹ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική και ² Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λαμίας, Λαμία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σεξουαλικότητα και η σεξουαλική δραστηριότητα μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια της κύησης, υπό την επίδραση βιολογικών, ψυχολογικών καθώς και κοινωνικών παραγόντων. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογήσει τις σεξουαλικές εμπειρίες των γυναικών κατά τη διάρκεια των τριών τριμήνων της κύησης και να προσδιορίσει τις επιρροές της κύησης στη σεξουαλική τους ζωή. Στις γυναίκες δόθηκαν ερωτηματολόγια για να συμπληρώσουν ανώνυμα και να τα επιστρέψουν σε κυτίο που υπήρχε στην κλινική. Από τη μελέτη μας συμπεραίνουμε ότι η συχνότητα των σεξουαλικών επαφών μειώνεται στη διάρκεια της κύησης. Η ελάττωση της επιθυμίας για σεξουαλική επαφή παρατηρήθηκε τόσο στις γυναίκες όσο και στους συντρόφους τους. Επίσης, η απόλαυση της σεξουαλικής επαφής μειώθηκε καθώς προχωρούσε η κύηση. Ως εκ τούτου, το ιατρικό προσωπικό πρέπει να συζητά και να συμβουλεύει τα ζευγάρια σχετικά με τη σεξουαλική δραστηριότητα στη διάρκεια της κύησης.



Λέξεις ευρετηρίου: σεξουαλική δραστηριότητα, σεξουαλικότητα, κύηση



Κ. Ζαχαρή, Σ. Κραββαρίτης, Ε. Λιάκου, Δ. Κυριλλίδη, Ε. Χρυσάφοπούλου, Θ. Χαρίτος, Α. Φούκα. Αλλαγές στη σεξουαλικότητα και τη σεξουαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της κύησης. *Επιστημονικά Χρονικά* 2019; 24(2): 228-234

doi: <http://eoi.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.9>

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κύηση είναι μια περίοδος σωματικών και ψυχολογικών αλλαγών και σε συνδυασμό με συναισθηματικές, κοινωνικές και πολιτισμικές επιδράσεις, μπορεί να

επηρεάσει τη σεξουαλικότητα της γυναίκας και κατ' επέκταση τη σεξουαλική δραστηριότητα του ζευγαριού στη διάρκειά της [1-2]. Συχνά, ιατροί και μαιές χρειάζεται

να δώσουν συμβουλές στις έγκυες και στους συντρόφους τους σχετικά με τις ενδεχόμενες αλλαγές στην κύηση [3].

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να προσδιορίσει τις σεξουαλικές συνήθειες των γυναικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και να αποτυπώσει τις τυχόν διαφοροποιήσεις στη σεξουαλική τους δραστηριότητα εκτός κύησης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

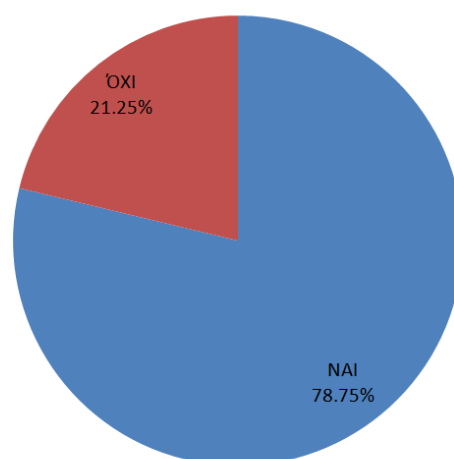
Κατά τη χρονική περίοδο Ιανουάριος – Μάιος 2018, 80 λεχвіδες συμπλήρωσαν ένα ανώνυμο έντυπο κατά την έξοδο τους από τη Μαιευτική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λαμίας. Το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε δημογραφικά στοιχεία, και ερωτήσεις κλειστού τύπου σχετικά με τη σεξουαλικότητά τους και τη σεξουαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της κύησης. Ακολούθησε στατιστική ανάλυση των απαντήσεων καθώς και συσχέτιση μεταξύ των.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο ερωτηματολόγιο απάντησαν 80 γυναίκες ηλικίας 15-47 χρόνων, με μέσο όρο ηλικίας τα 28 έτη, ενώ το ηλικιακό εύρος των συντρόφων τους ήταν από 15 έως 51 έτη. Για 39 γυναίκες (48,75%) ήταν η πρώτη τους εγκυμοσύνη, για 26 ήταν η δεύτερη κύηση (32,5%), ενώ 13 διένευαν την τρίτη τους εγκυμοσύνη (16,25%) και μόνο δύο (2,5%) είχαν ήδη τρία ή περισσότερα παιδιά.

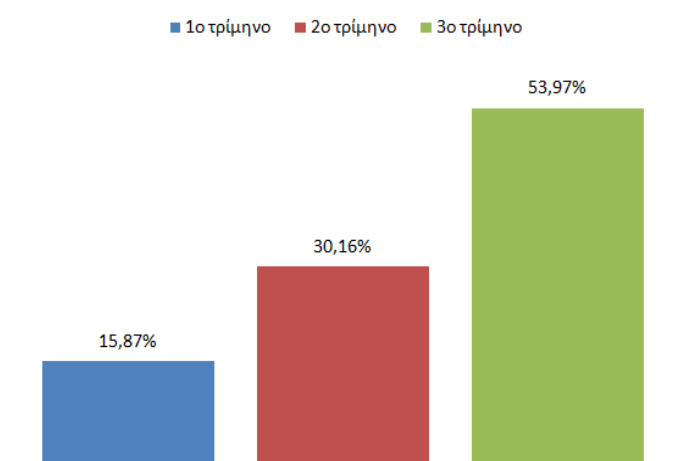
Από τις 80 λεχвіδες, οι 63, ποσοστό 78,75%, απάντησαν ότι είχαν σεξουαλικές επαφές κατά την κύηση (Γράφημα 1). Εξ'

ΤΟΜΟΣ 24^{ος} – ΤΕΥΧΟΣ 2 - 2019



Γράφημα 1. Σεξουαλικές επαφές κατά τη διάρκεια της κύησης

αυτών, οι 52 δήλωσαν ότι μειώθηκε η συχνότητα των επαφών τους, ποσοστό 82,54%. Ανάμεσα στις 63 γυναίκες, το 15,87% είχαν σεξουαλικές επαφές μόνο στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, το 30,16% είχε επαφές και κατά το δεύτερο τρίμηνο, ενώ επαφές καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης δήλωσε το 53,97% (Γράφημα 2).



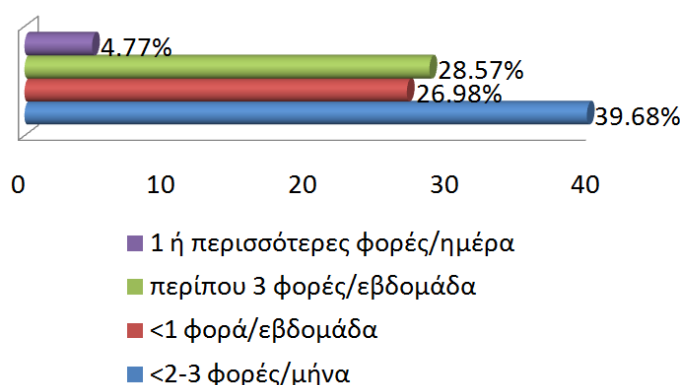
Γράφημα 2. Σεξουαλικές επαφές ανά τρίμηνο της κύησης

Αξιζει να σημειωθεί ότι 11 λεχвіδες (17,46%) δεν παρατήρησαν καμία αλλαγή στην τακτικότητα των επαφών τους, εκ των οποίων οι 8 ήταν πρωτοτόκες. Αντιθέτως, το

ποσοστό των λεχιδών που δήλωσαν ότι δεν είχαν σεξουαλικές επαφές ήταν 21,25%. Από αυτές το 64,70% απάντησε ότι μειώθηκε η διάθεσή τους για σεξουαλική επαφή, ενώ η επιθυμία του συντρόφου τους μειώθηκε κατά 47%.

Στη συνέχεια, η συχνότητα των σεξουαλικών επαφών ομαδοποιήθηκε ως εξής (Γράφημα 3):

- 1 ή περισσότερες φορές/ημέρα (4,77%)
- περίπου 3 φορές/εβδομάδα (28,57%)
- <1 φορά/εβδομάδα (26,98%)
- <2-3 φορές/μήνα (39,68%)



Γράφημα 3. Συχνότητα σεξουαλικών επαφών κατά τη διάρκεια της κύησης

Στο είδος των επαφών τα ποσοστά διαμορφώθηκαν όπως αναγράφονται στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 1).

Είδος σεξουαλικών επαφών	Ποσοστό (%)
Αποκλειστικά κολπική επαφή	77,77%
Κολπική και από του στόματος επαφή	11,11%
Κολπική και πρωκτική επαφή	3,18%
Κολπική, πρωκτική και από του στόματος επαφή	3,18%
Άλλου είδους επαφή (αμοιβαίος αναντισμός, χάδια)	4,76%

Πίνακας 1. Είδος σεξουαλικών επαφών κατά τη διάρκεια της κύησης.

Οι γυναίκες που είχαν σεξουαλικές επαφές κατά τη διάρκεια της κύησης, όταν ερωτήθηκαν για τη χρήση προφυλακτικού κατά τις επαφές απάντησαν ότι δεν χρησιμοποιούσαν σε ποσοστό 85,71%. Τέλος, στην ερώτηση για την απόλαυση κατά την επαφή, το ποσοστό των γυναικών που απάντησε ότι απολάμβανε τη σεξουαλική επαφή περισσότερο κατά την κύηση ήταν 19,04%, ενώ λιγότερη απόλαυση δήλωσε το 52,38%. Καμία διαφορά στην απόλαυση συγκριτικά με τις επαφές εκτός κύησης απάντησε το 28,58%.

Αναλύοντας τα αποτελέσματα της μελέτης μας παρατηρούμε ότι, η γυναίκα εξακολουθεί να έχει σεξουαλικές επαφές κατά τη διάρκεια της κύησης, αν και μειώνεται αισθητά τόσο επιθυμία της όσο και η συχνότητα των επαφών της. Επίσης, παρατηρούμε ότι δε φοβάται να έχει σεξουαλική επαφή έως και το τέλος της κύησης και να επιλέγει την κολπική επαφή. Τέλος, παρατηρείται ότι, η μείωση της συχνότητας των επαφών δεν επηρεάστηκε από τον τόκο, καθώς τόσο οι πρωτότοκες όσο και οι πολύτοκες συμπεριφέρονται εξίσου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η εγκυμοσύνη είναι μια κατάσταση που έχει αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα των σεξουαλικών σχέσεων μεταξύ των ζευγαριών. Η φυσιολογική σεξουαλική ζωή κατά τη διάρκεια της κύησης αποτελεί κλειδί ώστε το ζευγάρι να εξελιχθεί από σύντροφοι σε γονείς. Μελέτες έχουν δείξει ότι, υπάρχει αρνητική σχέση μεταξύ κύησης και σεξουαλικής δραστηριότητας [4], γεγονός που επιβεβαιώθηκε και από τα αποτελέσματα της έρευνάς μας.

Η σεξουαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να επηρεάζεται από φυσικούς παράγοντες, όπως η οσφυαλγία, το άλγος των κάτω άκρων, οι κράμπες και η δυσκοιλιότητα, καθώς και από παράγοντες όπως η ηλικία της εγκύου, το μορφωτικό επίπεδο και η ηλικία κύησης [5]. Από την άλλη πλευρά, μία μελέτη στην οποία διερευνήθηκε ο αντίκτυπος της επίγνωσης της εγκυμοσύνης στη σεξουαλική δραστηριότητα κατά το πρώτο τρίμηνο, έδειξε σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα σεξουαλικής δραστηριότητας στις γυναίκες που είχαν προηγουμένως συνειδητοποιήσει την εγκυμοσύνη τους σε σύγκριση με εκείνες που την αγνοούσαν [6].

Πριν από την κύηση, τα ζευγάρια δεν πληροφορούνται σχετικά με τους τρόπους με τους οποίους μπορούν να διαχειριστούν τη σεξουαλική τους ζωή και να ικανοποιήσουν τις σεξουαλικές τους ανάγκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παράλληλα, οι ιατροί και οι μαιές δεν αξιολογούν

συστηματικά τη σεξουαλική υγεία των εγκύων και των συντρόφων τους [7].

Επομένως, τα προγράμματα σεξουαλικής εκπαίδευσης αποτελούν πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς με συντηρητική κουλτούρα προς τη σεξουαλικότητα. Η ατομική και πρόσωπο με πρόσωπο σεξουαλική εκπαίδευση των ζευγαριών που περιμένουν ένα παιδί είναι αποτελεσματική για τη σεξουαλική τους ευημερία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας. Συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι τα ζευγάρια που συμμετείχαν σε αυτά τα εκπαιδευτικά προγράμματα, βελτίωσαν τη σεξουαλική τους ζωή, τόσο τη συχνότητα των επαφών τους, όσο και την ικανοποίησή τους [7].

Σύμφωνα με τα παραπάνω συμπεραίνουμε ότι οι ιατροί αλλά και οι άλλοι επαγγελματίες υγείας στον τομέα της μαιευτικής (μαιές, βοηθοί μητρότητας) θα πρέπει να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τις ψυχολογικές και σεξουαλικές μεταβολές που μπορεί να παρουσιαστούν στη διάρκεια της κύησης [8-10]. Τα ζευγάρια από την πλευρά τους, είναι σημαντικό, να κατανοήσουν τις φυσιολογικές διακυμάνσεις του σεξουαλικού ενδιαφέροντος και τη σταδιακή ελάττωση της σεξουαλικής επιθυμίας. Η εξατομικευμένη συμβουλευτική πρέπει να διενεργείται από εξειδικευμένο προσωπικό με σκοπό, τόσο την προστασία της κύησης, όσο και την ελαχιστοποίηση του άγχους σχετικά με τη σεξουαλική τους ζωή [11-13].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bartellas E, Crane JM, Daley M, Bennett KA, Hutchens D. Sexuality and sexual activity in pregnancy. BJOG 2000;107:964-8.
2. Gökyildiz S, Beji NK. The effects of pregnancy on sexual life.. J Sex Marital Ther. 2005 May-Jun;31(3):201-15.
3. Pauleta JR, Pereire NM, Graca LM. Sexuality during pregnancy. J Sex Med 2010;7:136-42.
4. Khalesi ZB, Bokaie M, Attari SM. Effect of pregnancy on sexual function of couples. Afr Health Sci. 2018 Jun;18(2):227-234.
5. Tomoko Tanaka Saotome, Keiko Yonezawa, Nobuhiko Suganuma. Sexual Dysfunction and Satisfaction in Japanese Couples During Pregnancy and Postpartum. Sex Med. 2018 Dec; 6(4): 348-355.
6. Corbacioglu A, Bakir VL, Akbayir O, Cilesiz Goksedef BP, Akca A. The role of pregnancy awareness on female sexual function in early gestation. J Sex Med. 2012 Jul;9(7):1897-903.
7. Heidari M, Amin Shokravi F, Zayeri F, Azin SA, Merghati-Khoei E. Sexual Life During Pregnancy: Effect of an Educational Intervention on the Sexuality of Iranian Couples: A Quasiexperimental Study. J Sex Marital Ther. 2018 Jan 2;44(1):45-55.
8. Lee JT1, Lin CL, Wan GH, Liang CC. Sexual positions and sexual satisfaction of pregnant women. J Sex Marital Ther. 2010;36(5):408-20.
9. Johnson C. Sexual health during pregnancy and the postpartum. J Sex Med 2011;8:1267-84.
10. Chang SR, Chen KH, Lin HH, Yu HJ. Comparison of overall sexual function, sexual intercourse/activity, sexual satisfaction, and sexual desire during the three trimesters of pregnancy and assessment of their determinants. J Sex Med. 2011 Oct;8 (10):2859-67.
11. Sagiv-Reiss DM, Birnbaum GE, Safir MP. Changes in sexual experiences and relationship quality during pregnancy. Arch Sex Behav. 2012 Oct;41(5):1241-51.
12. Syty K, Łepecka-Klusek C, Pilewska-Kozak AB, Jakiel G. The influence of pregnancy on sexual satisfaction among women. Wiad Lek. 2012;65(3):157-61.
13. Staruch M, Kucharczyk A, Zawadzka K, Wielgos M, Szymusik I. Sexual activity during pregnancy. Neuro Endocrinol Lett. 2016;37(1):53-8.

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΜΙΑΣ

ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΡΙΑ ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΦΟΥΚΑ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ

ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ**ΑΝΩΝΥΜΟ ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΗΣ**

Ηλικία

Ηλικία συντρόφου

Ποια εγκυμοσύνη σας είναι η συγκεκριμένη; (συμπληρώστε με αριθμό)

Είχατε επαφές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης; NAI ☐ OXI ☐

Μέχρι ποιο μήνα της εγκυμοσύνης σας είχατε σεξουαλικές επαφές; (συμπληρώστε με αριθμό)

Μειώθηκε η διάθεσή σας για σεξουαλική επαφή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης;

NAI ☐ OXI ☐

Μειώθηκε η διάθεση του συντρόφου σας για σεξουαλική επαφή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης;

NAI ☐ OXI ☐

Μειώθηκε η συχνότητα των σεξουαλικών επαφών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης;

NAI ☐ OXI ☐

Συχνότητα σεξουαλικών επαφών:

- 1 ή περισσότερες φορές/ημέρα ☐
- περίπου 3 φορές/εβδομάδα ☐
- < 1 φορά/εβδομάδα ☐
- < 2-3 φορές/μήνα ☐

Είδος σεξουαλικών επαφών:

- κολπική επαφή ☐
- πρωκτική επαφή ☐
- από του στόματος επαφή ☐
- άλλου είδους επαφή ☐

Χρησιμοποιούσατε προφυλακτικό στην σεξουαλική επαφή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης;

NAI ☐ OXI ☐

Απόλαυση σεξουαλικών επαφών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

- περισσότερο ☐
- λιγότερο ☐
- καμία διαφορά με τις επαφές εκτός εγκυμοσύνης ☐

Changes in sexuality and sexual activity during pregnancy

K. Zacharis¹, S. Kravvaritis¹, E. Liakou², D. Kyrillidi², E. Chrysafopoulou¹, T. Charitos¹, A. Fouka¹

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, and ² Department of Pediatrics, General Hospital of Lamia, Lamia, Greece

ABSTRACT

Sexuality and sexual activity modify as pregnancy progresses, influenced by biological, psychological and social factors. The objective of this study was to evaluate women's sexual experiences in pregnancy during all three trimesters, and to define the effects of pregnancy on sexual life. Women were given a self-administered written questionnaire to complete anonymously and return in a box provided in the clinic. We determined in our study, that frequency of sexual contacts decreases during gestation. A reduction in sexual desire occurred in both women and their partners. Also, sexual satisfaction of women declined as pregnancy progressed. Hence, medical staff should discuss with couples and provide advice regarding sexual activity during pregnancy.



Keywords: sexual activity, sexuality, pregnancy



Citation

K. Zacharis, S. Kravvaritis, E. Liakou, D. Kyrillidi, E. Chrysafopoulou, T. Charitos, A. Fouka. Changes in sexuality and sexual activity during pregnancy. Scientific Chronicles 2019; 24(2): 228-234

eoi: <http://eoi.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.9>

Λειομύωμα ωοθήκης, μια σπάνια νοσολογική οντότητα: περιγραφή περίπτωσης

Ι. Θανασάς, Ι. Οικονόμου

Μαιευτική & Γυναικολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων, Τρίκαλα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρουσίαση του περιστατικού μας αφορά στη χειρουργική αντιμετώπιση ασθενούς με λειομύωμα της ωοθήκης. Ασθενής μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας με γνωστό ιστορικό ινομυώματος στη μήτρα προσήλθε στο τακτικό εξωτερικό ιατρείο για γυναικολογική εξέταση. Κλινικά διαπιστώθηκε η ύπαρξη συμπαγούς ανώδυνης πυελικής μάζας, πιθανότατα προερχόμενη από το δεξιό εξάρτημα. Οι δείκτες κακοήθειας ήταν αρνητικοί. Με τον απεικονιστικό έλεγχο ενισχύθηκε η κλινική διάγνωση της εξαρτηματικής μάζας και εκτελέστηκε κοιλιακή ολική υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη εξαρτηματεκτομία. Η ιστολογική εξέταση του εγχειρητικού παρασκευάσματος επιβεβαίωσε τη διάγνωση του ωοθηκικού ινομυώματος. Μετά από νοσηλεία 5 ημερών και ομαλή μετεγχειρητική πορεία η ασθενής έχουσα καλώς εξήλθε από την κλινική μας. Στην παρούσα εργασία επιχειρείται με βάση τα σύγχρονα δεδομένα μια σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση της σπάνιας αυτής νοσολογικής οντότητας, αναφορικά κυρίως με τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση.



Λέξεις ευρετηρίου: λειομύωμα ωοθήκης, διάγνωση, αντιμετώπιση



Ι. Θανασάς, Ι. Οικονόμου. Λειομύωμα ωοθήκης, μια σπάνια νοσολογική οντότητα: περιγραφή περίπτωσης. Επιστημονικά Χρονικά 2019; 24(2): 235-243

eoι: <http://eoι.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.10>

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα ινομυώματα είναι τα συχνότερα καλοήγη νεοπλάσματα της μήτρας. Αποτελούνται κυρίως από λείες μυϊκές ίνες διαπλεκόμενες με δεσμίδες συνδετικού ιστού, ανάλογα με τη περιεκτικότητα του οποίου ονομάζονται και λειομυώματα ή μυώματα.

Τα ινομυώματα είναι εξαιρετικά ετερογενή αναφορικά με την παθοφυσιολογία, το μέγεθος, την τοποθεσία και την κλινική συμπτωματολογία. Είναι επίσης μέρος ενός φάσματος ασθενειών στις οποίες ορισμένες παραλλαγές έχουν πτυχές κακοήθους

συμπεριφοράς, αλλά συνολικά είναι όγκοι χαμηλής δυνητικής κακοήθειας και καλής πρόγνωσης [1,2]. Ανευρίσκονται περίπου στο 20% – 40% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας [3], ενώ σε γυναίκες ηλικίας 50 ετών η εκτιμώμενη επίπτωση της νόσου ανέρχεται και φτάνει περίπου στο 70% των περιπτώσεων [4,5]. Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση οι εκτιμήσεις του επιπολασμού κυμαίνονται από 4.5% έως 68.6%, ανάλογα με τον πληθυσμό της μελέτης και τη μεθοδολογία, με τον επιπολασμό να αυξάνεται ανάλογα με την ηλικία της ασθενούς μέχρι την εμμηνόπαυση, και στη συνέχεια να μειώνεται σταδιακά [6,7]. Με βάση πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα εκτιμάται σήμερα ότι με τη χρήση των υπερήχων το εκτιμώμενο ποσοστό επίπτωσης των λειομυμάτων της μήτρας έως την ηλικία των 50 ετών είναι σημαντικά υψηλότερο στις γυναίκες της μαύρης φυλής (80%) σε σύγκριση με τις λευκές γυναίκες (σχεδόν 70%) [8]. Ανάλογα με την ανατομική τους θέση σε σχέση με το σώμα της μήτρας τα ινομυώματα διακρίνονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: τοιχωματικά, υπορογόνια και υποβλενογόνια. Σημαντική αύξηση του μεγέθους των υπορογόνιων και υποβλενογόνιων ινομυωμάτων συνεπάγεται την εμφάνιση μισχωτών και τεχθέντων ινομυωμάτων της μήτρας, αντίστοιχα [9].

Ωοθηκικά ονομάζονται τα λειομυώματα, η εγκατάσταση των οποίων αφορά στις ωοθήκες. Από την πρώτη αναφορά στα πρωτοπαθή λειομυώματα των ωοθηκών το 1862, μέχρι σήμερα υπολογίζεται ότι λιγότερες από 100 περιπτώσεις συνολικά έχουν περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία [10,11]. Τα πρωτοπαθή λειομυώματα της ωοθήκης είναι σπάνιοι καλοήθεις όγκοι που

συνήθως εμφανίζονται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 85% των περιπτώσεων) και οι οποίοι εκτιμάται ότι αφορούν στο 0.5% – 1% του συνόλου των καλοηθών νεοπλασμάτων των ωοθηκών [12]. Τα περισσότερα από τα ωοθηκικά λειομυώματα είναι όγκοι ετερόπλευροι, έχουν διάμετρο συνήθως μικρότερη από 3 εκατοστά και σπάνια προκαλούν οξεία κοιλία [13,14]. Στην παιδική και την εφηβική ηλικία η αμφοτερόπλευρη εντόπιση της νόσου είναι πιο συχνή, ενώ σε ασθενείς άνω των 35 ετών δεν έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία αμφοτερόπλευρη εντόπιση ωοθηκικών λειομυωμάτων [15]. Ο Doss και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα παλαιότερης μελέτης τους που περιελάμβανε μια σειρά από 15 περιπτώσεις ωοθηκικών λειομυωμάτων διαπίστωσαν ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων (78%) τα λειομυώματα της ωοθήκης συνοδεύονται από λειομυώματα του σώματος της μήτρας [12]. Αντίθετα, το σύνδρομο του Meigs το οποίο αφορά στη συνύπαρξη ωοθηκικού λειομυώματος με ασκίτη και/ή πλευριτικό υγρό αποτελεί μια εξαιρετικά σπάνια νοσολογική οντότητα [16].

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

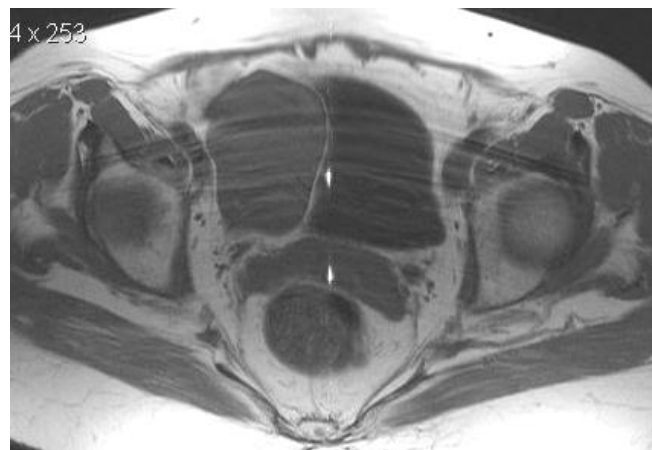
Η περιγραφή της περίπτωσης αφορά σε ασθενή μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας 72 ετών η οποία προσήλθε στο τακτικό εξωτερικό ιατρείο της κλινικής μας και υποβλήθηκε σε γυναικολογική εξέταση ρουτίνας. Η ασθενής ήταν στην εμμηνόπαυση από εικοσαετίας και πλέον. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρθηκε

γνωστό ινομύωμα της μήτρας, η ύπαρξη του οποίου διαπιστώθηκε υπερηχογραφικά για πρώτη φορά προ πενταετίας περίπου. Το κληρονομικό ιστορικό ήταν χωρίς παθολογική σημασία. Κατά την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε η ύπαρξη ανώδυνης πυελικής μάζας στην ανατομική θέση του δεξιού εξαρτήματος. Με βάση το ιστορικό γνωστού ινομυώματος της μήτρας και την κλινική υποψία παρουσίας εξαρτηματικής μάζας η ασθενής υποβλήθηκε σε απεικονιστικό έλεγχο. Το διακοιλιακό υπερηχογράφημα δεν ήταν ιδιαίτερα διαγνωστικό. Παρόμοια, η διακολπική υπερηχογραφική εξέταση έδειξε μια συμπαγή ηχογενή μάζα στο δεξίο παραμήτριο, χωρίς να μπορεί να καθορίσει την προέλευσή της.



Εικόνα 1. CT απεικόνιση ωθηκικού λειομώματος (δική μας περίπτωση).

Η αξονική τομογραφία (εικόνα 1) και η τομογραφία μαγνητικού συντονισμού (εικόνα 2) επιβεβαίωσαν τα κλινικά ευρήματα, χωρίς όμως να είναι σε θέση να αποκλείσουν την ύπαρξη μισχωτού υπορογόνιου ινομυώματος του σώματος της μήτρας. Από τον προγραμματισμένο εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε: Ht 41%, Hb 13.1 gr/dl, PLT $235 \times 10^3/\text{ml}$, WBC



Εικόνα 2. MRI απεικόνιση ωθηκικού λειομώματος (δική μας περίπτωση).

$7.1 \times 10^3/\text{ml}$, NEUT 63%. Οι δείκτες κακοήθειας ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Ο βιοχημικός έλεγχος και η γενική εξέταση των ούρων ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Μετά την ολοκλήρωση του προεγχειρητικού ελέγχου, στο πλάνο του οποίου συμπεριλήφθηκε και η εκτέλεση κολονοσκόπησης (φυσιολογικά ευρήματα), αποφασίσθηκε η χειρουργική αντιμετώπιση της ασθενούς με λαπαροτομία. Διεγχειρητικά, μετά τη διάνοιξη του κοιλιακού τοιχώματος και του περιτοναίου με μέση κάθετη υπομφάλια τομή διαπιστώθηκε η παρουσία συμπαγούς ωθηκικής μάζας μεγίστης διαμέτρου περίπου 5 εκατοστών με καλοήθεις χαρακτήρες (εικόνα 3). Εκτελέσθηκε κοιλιακή ολική υστερεκτομία και αμφοτερόπλευρη εξαρτηματεκτομία. Η ιστολογική εξέταση του εγχειρητικού παρασκευάσματος επιβεβαίωσε τη διάγνωση του ωθηκικού ινομυώματος. Η κυτταρολογική εξέταση του εκπλύματος της περιτοναϊκής κοιλότητας ήταν αρνητική για κακοήθεια. Μετά από νοσηλεία 5 ημερών και ομαλή μετεγχειρητική πορεία η ασθενής



Εικόνα 3. Διεγχειρητική απεικόνιση ωοθηκικού λειομώματος (δική μας περίπτωση).

εξήλθε από την κλινική μας με οδηγία για επανεξέταση στο τακτικό εξωτερικό ιατρείο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κλινική διάγνωση των ινομυωμάτων της ωοθήκης συνήθως δεν είναι εύκολη. Κλινικά οι περισσότεροι ασθενείς με λειομώματα στη μία ή και στις δύο ωοθήκες είναι ασυμπτωματικοί και οι εξαρτηματικές βλάβες ανακαλύπτονται τυχαία [14] (δική μας περίπτωση). Στις περιπτώσεις εκείνες που θα εκδηλωθούν συμπτώματα, αυτά συνήθως σχετίζονται με συμπτώματα παρουσίας εξαρτηματικής μάζας, τα οποία συνήθως συνοδεύονται από αίσθημα βάρους στην κοιλιακή χώρα ή από κοιλιακό άλγος. Τα ωοθηκικά ινομώματα δεν συνοδεύονται από διαταραχές της εμμηνορρυσίας. Η απώλεια βάρους, ο ασκίτης και ο μετεωρισμός της κοιλίας όταν συνοδεύονται από μεγάλους και γρήγορα αυξανόμενους ωοθηκικούς όγκους χρήζουν περαιτέρω διαγνωστικής διερεύνησης, προκειμένου να αποκλεισθεί η

κακοήθεια από τις ωοθήκες. Σπάνια τέτοιοι όγκοι μπορούν να υποστούν συστροφή, αιμορραγία και νέκρωση. Στις περισσότερες των περιπτώσεων τα ωοθηκικά λειομώματα είναι ελεύθερα, κινητά, μη συμφυόμενα με τους παρακείμενους ιστούς (δική μας περίπτωση), ενώ μερικές φορές είναι δυνατόν να προσκολληθούν με το επίπλουν, το έντερο ή τη μήτρα [17]. Επιπλέον, οι ασθενείς με λειομώματα της ωοθήκης συχνά περιπλέκονται με ιστορικό υστερεκτομής [18] καθώς και με τη συνύπαρξη περιτοναϊκής λειομωμάτωσης [19]

Σε αντίθεση με τα κλινικά κριτήρια, η συμβολή των σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων στη διάγνωση των ωοθηκικών λειομωμάτων φαίνεται να είναι περισσότερο καθοριστική. Το διακοιλιακό και ιδιαίτερα το διακολπικό υπερηχογράφημα έχουν καλά τεκμηριωθεί στις μέρες μας ως το καλύτερο διαγνωστικό μέσο για τις πυελικές οργανικές μάζες (όπως και στην περίπτωσή μας), αλλά στη διαγνωστική προσέγγιση των ωοθηκικών λειομωμάτων συναντούν ιδιαίτερες δυσκολίες στη διαφορική διάγνωση των ινομυωμάτων της ωοθήκης από άλλους ωοθηκικούς όγκους. Παρόμοια, η αξονική τομογραφία είναι δύσκολο να ξεχωρίσει το ωοθηκικό λειομώμα από άλλες ωοθηκικές μάζες και σε μερικές περιπτώσεις η ωοθηκική μάζα αναφέρεται σαν κακοήθεια [20]. Η τομογραφία μαγνητικού συντονισμού είναι χρήσιμη για τη διάγνωση των ωοθηκικών λειομωμάτων, τα οποία όπως και τα ινομώματα του σώματος της μήτρας έχουν μέτριας έντασης σήμα σε T1 απεικονίσεις και χαμηλής έντασης σήμα σε T2 απεικονίσεις [21]. Η μαγνητική τομογραφία είναι δυνατό να αποκαλύψει μια ωοθηκική μάζα με διακριτά τμήματα κυρίως χαμηλής έντασης

και κυρίως υψηλής έντασης σε T2 σταθμισμένη εικόνα. Το τμήμα με χαμηλό σήμα μπορεί να αποκαλύψει ασθενή αύξηση στη μελέτη αντίθεσης και το τμήμα με υψηλή ένταση εκτεταμένο οίδημα ινώδους στρώματος. Επιπλέον, η μάζα είναι δυνατόν να δείξει χαμηλή ένταση σήματος παρόμοια με αυτή του μυομητρίου σε ζυγισμένη με διάχυση εικόνα και να αποδώσει υψηλές τιμές στην εικόνα του χάρτη φαινόμενης διάχυσης. Το εκτεταμένο οίδημα του λειομυώματος των ωοθηκών παρουσιάζει ασυνήθιστα ευρήματα απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού που απαιτούν προσεκτική ερμηνεία [22].

Το ίνωμα της ωοθήκης αποτελεί την πιο σημαντική νοσολογική οντότητα που θα πρέπει να συμπεριληφθεί στη διαφορική διάγνωση των ωοθηκικών λειομυωμάτων [23]. Η πρωτοπαθής ωοθηκική μάζα πιστοποιείται είτε με την απουσία της ομόπλευρης ωοθήκης, είτε με την παρουσία μικρών ωοθυλακίων να περιβάλλουν τη μάζα, ευρήματα που επίσης όμως ανευρίσκονται και στο ίνωμα της ωοθήκης [24]. Ωστόσο, πολλές φορές τα φυσιολογικά ωοθυλάκια μπορεί να μην είναι ορατά, εφόσον αυτοί οι όγκοι σχετίζονται με μη φυσιολογικό ωοθηκικό ιστό, ενώ σε μερικές περιπτώσεις είναι δυνατή η απουσία του ωοθηκικού ιστού [25]. Επίσης, έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία περιπτώσεις ασθενών με λειομώματα της μήτρας, τα οποία λανθασμένα έχουν εκλυφθεί ως ωοθηκικές μάζες [26]. Τα λειομώματα της μήτρας αρκετά συχνά παρουσιάζουν εκφυλιστικές μεταβολές, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν δυσκολία και σύγχυση στην κλινική τους διάγνωση και διαφοροδιάγνωση από τους ωοθηκικούς όγκους [27]. Επίσης,

TOMOS 24^{ος} – ΤΕΥΧΟΣ 2 - 2019

ευμεγέθη ωοθηκικά λειομώματα μπορούν εσφαλμένα να διαγνωσθούν προεγχειρητικά ως κακοήθεις εξαρτηματικοί όγκοι [28].

Η θεραπεία εκλογής των ωοθηκικών λειομωμάτων είναι χειρουργική. Η εξαρτηματεκτομή με ή χωρίς την αφαίρεση της μήτρας, ανάλογα με την ηλικία της ασθενούς, τη γενική της κατάσταση και τη σύσταση του όγκου, φαίνεται να αποτελεί την καταλληλότερη θεραπευτική επιλογή. Μετά από την πλήρη εκτομή, το ωοθηκικό λειομύωμα σπάνια επανεμφανίζεται, η μετεγχειρητική ανοσοενισχυτική θεραπεία δεν απαιτείται και η πρόγνωση είναι καλή. Για τις γυναίκες που απαιτούν έντονα να διατηρήσουν τις αναπαραγωγικές τους λειτουργίες, η συντηρητική χειρουργική δεν είναι σε θέση να απομακρύνει εντελώς τον όγκο [29]. Η λαπαροσκοπική προσπέλαση εκτιμάται σήμερα ότι θα πρέπει να είναι ο προτιμώμενος τρόπος για την αφαίρεση του ωοθηκικού λειομώματος, ακόμη και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [14]. Πολλοί είναι οι ερευνητές σήμερα που προτείνουν ότι η ταχεία βιοψία πρέπει απαραίτητα να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της λαπαροσκοπικής χειρουργικής, προκειμένου να γίνει κατανοητή η φύση του όγκου και να καθοριστεί το εύρος της χειρουργικής επέμβασης. Η ιστολογική εξέταση του εγχειρητικού παρασκευάσματος σε κάθε περίπτωση (όπως και στη δική μας) είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Τα ωοθηκικά ινομώματα είναι όγκοι ορμονικά εξαρτώμενοι και η ανάπτυξή τους σταματά μετά το τέλος της αναπαραγωγικής ηλικίας της γυναίκας [30].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα ωοθηκικά λειομώματα δεν είναι συχνά. Τα ινομώματα αφορούν πολύ πιο σπάνια στην ωοθήκη από ότι στο σώμα της μήτρας. Η σύγχρονη διαγνωστική προσέγγιση των ωοθηκικών λειομωμάτων αποτελεί ένα πολύ σημαντικό βήμα για την επιτυχή αντιμετώπιση της σπάνιας αυτής νοσολογικής οντότητας. Η πρόωπη αναγνώριση των συμπτωμάτων που

ενδέχεται πιθανότατα να σχετίζονται με τη νόσο και η σωστή εφαρμογή της σύγχρονης εξελιγμένης τεχνολογίας επιτρέπουν σήμερα την έγκαιρη διάγνωση και την άμεση εφαρμογή των πλέον κατάλληλων σύγχρονων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών, προκειμένου να εξασφαλισθεί η καταλληλότερη αντιμετώπιση της νόσου και να μειωθεί ο κίνδυνος νοσηρότητας και θνησιμότητας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stewart EA, Laughlin – Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16043.
2. Hildreth CJ, Lynn C, Glass RM. JAMA patient page. Uterine fibroids. *JAMA*. 2009; 301(1): 122.
3. Walker CL, Stewart EA. Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science*. 2005; 308(5728): 1589 – 1592.
4. American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012; 19(1): 3 – 10.
5. Liu T, Yu J, Kuang W, Wang X, Ye J, Qiu X, Xi W, Zeng Y, Zou H, Liu Y. Acupuncture for uterine fibroids: Protocol for a systematic review of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(8): e14631.
6. Drayer SM, Catherino WH. Prevalence, morbidity, and current medical management of uterine leiomyomas. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015; 131(2): 117 – 122.
7. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze – Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017; 124(10): 1501 – 1512.
8. Al – Hendy A, Myers ER, Stewart E. Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need. *Semin Reprod Med*. 2017; 35(6): 473 – 480.
9. Θανασάς Ι, Κουμαντάκης Ε, Σηφάκης Σ. Η συμβολή της υπερηχογραφίας στην εκτίμηση του χρόνιου πυελικού άλγους. *Υπερηχογραφία* 2006; 3: 73 – 91.

10. Safaei A, Khanlari M, Azarpira N, Monabati A. Large ovarian leiomyoma in a postmenopausal woman. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011; 54(2): 413 – 414.
11. Blue NR, Felix JC, Jaque J. Primary ovarian leiomyoma in a premenarchal adolescent: first reported case. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014; 27(4): e87 – 88.
12. Doss BJ, Wanek SM, Jacques SM, Qureshi F, Ramirez NC, Lawrence WD. Ovarian leiomyomas: clinicopathologic features in fifteen cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1999; 18(1): 63 – 68.
13. Ozcimen EE, Oktem M, Zeyneloglu HB, Ozdemir BH, Kuscü E. Primary leiomyoma of the ovary in a young woman: literature review and report of a case. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006; 27(3): 310 – 312.
14. Kim M. Laparoscopic management of a twisted ovarian leiomyoma in a woman with 10 weeks' gestation: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(44): e5319.
15. Lim SC, Jeon HJ. Bilateral primary ovarian leiomyoma in a young woman: case report and literature review. *Gynecol Oncol.* 2004; 95(3): 733 – 735.
16. Pauls M, MacKenzie H, Ramjeesingh R. Hydropic leiomyoma presenting as a rare condition of pseudo – Meigs syndrome: literature review and a case of a pseudo – Meigs syndrome mimicking ovarian carcinoma with elevated CA125. *BMJ Case Rep.* 2019; 12(1). pii: bcr – 2018 – 226454.
17. Agrawal R, Kumar M, Agrawal L, Agrawal KK. A huge primary ovarian leiomyoma with degenerative changes-an unusual. *J Clin Diagn Res.* 2013; 7(6): 1152 – 1154.
18. Sanverdi I, Vural F, Temizkan O, Temel O, Ayvaci H, Gunes P. Primary ovarian leiomyoma in a postmenopausal woman: A case report. *North Clin Istanbul.* 2016; 3(3): 222 – 224.
19. Paladini D, Testa A, Van Holsbeke C, Mancari R, Timmerman D, Valentin L. Imaging in gynecological disease (5): clinical and ultrasound characteristics in fibroma and fibrothecoma of the ovary. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34(2): 188 – 195.
20. Khangar B, Mallya V, Khurana N, Sachdeva P, Kashyap S. Coexisting leiomyomata peritonealis disseminata and ovarian leiomyoma. *J Midlife Health.* 2017; 8(1): 45 – 47.
21. Fasih N, Prasad Shanbhogue AK, Macdonald DB, Fraser – Hill MA, Papadatos D, Kiehl AZ, Doherty GP, Walsh C, McInnes M, Atri M. Leiomyomas beyond the uterus: unusual locations, rare manifestations. *Radiographics.* 2008; 28(7): 1931 – 1948.
22. Kozawa E, Inoue K, Tanaka J, Meguro S, Yasuda M, Fujiwara K, Kimura F. Unusual MR findings in ovarian leiomyoma. *Magn Reson Med Sci.* 2013; 12(1): 57 – 61.
23. Tamada T, Sone T, Tanimoto D, Higashi H, Miyoshi H, Egashira N, Yamamoto A, Imai S. MRI appearance of primary giant ovarian leiomyoma in a hysterectomised woman. *Br J Radiol.* 2006; 79(946): e126-8.

24. Siegelman ES, Outwater EK. Tissue characterization in the female pelvis by means of MR imaging. *Radiology*. 1999; 212(1): 5 - 18.
25. Lim SC, Jeon HJ. Bilateral primary ovarian leiomyoma in a young woman: case report and literature review. *Gynecol Oncol*. 2004; 95(3): 733 - 735.
26. Kayadibi Y, Ozmen E, Emir H, Emre S, Dervisoglu S, Adaletli I. Subserosal leiomyoma of uterus mimicking an ovarian tumor in adolescent patient. *Jpn J Radiol*. 2014; 32(1): 48 - 52.
27. Yorita K, Tanaka Y, Hirano K, Kai Y, Arii K, Nakatani K, Ito S, Imai T, Fukunaga M, Kuroda N. A subserosal, pedunculated, multilocular uterine leiomyoma with ovarian tumor - like morphology and histological architecture of adenomatoid tumors: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2016; 10(1): 352.
28. Wang QM, Zhao Y, Ma Y, Yao LT, Han X. One case report of giant atypical leiomyoma of the ovary. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(40): e12526.
29. Wei C, Lilic N, Shorter N, Garrow E. Primary ovarian leiomyoma: a rare cause of ovarian tumor in adolescence. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2008; 21(1): 33 - 36.
30. van Esch EM, van Wijngaarden SE, Schaafsma HE, Smeets MJ, Rhemrev JP. The diagnostic and therapeutic approach of a primary bilateral leiomyoma of the ovaries: a case report and a literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 283(6): 1369 - 1371.

Ovarian leiomyoma: a rare disease entity and case report

I. K. Thanasas, I. Oikonomou

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

ABSTRACT

The presentation of our incidents regarding the surgical treatment of patients with ovarian leiomyoma. Patient postmenopausal age with a known fibroid uterus went to the outpatient clinic for gynecological examination. Clinically established the existence of compact painless pelvic mass, probably originating from the right accessory. The indicators were negative malignancy. By imaging, the clinical diagnosis of the ovarian mass was enhanced and was performed total abdominal hysterectomy and bilateral exartimatektomy. Histological examination of the surgical preparation confirmed diagnosis of ovarian leiomyoma. After being hospitalized for 5 days and smooth postoperative course, the patient left our clinic being well. This paper attempts based on current data a brief literature review of this rare disease entity, particularly with respect to diagnostic and therapeutic approach.



Keywords: ovarian leiomyoma, diagnosis, management



Citation

I. K. Thanasas, I. Oikonomou. Ovarian leiomyoma: a rare disease entity and case report. Scientific Chronicles 2019; 24(2): 235-243

doi: <http://eoi.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.10>

Τρισωμία 13: τυχαίο εύρημα σε υπερηχογραφικό έλεγχο δευτέρου τριμήνου

Κ. Ζαχαρής, Σ. Κραββαρίτης, Θ. Χαρίτος, Ε. Χρυσάφοπούλου, Α. Φούκα

Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λαμίας, Λαμία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η τρισωμία 13 είναι η τρίτη πιο συχνή αυτοσωμική τρισωμία συμβατή με τη ζωή. Στην παρούσα εργασία περιγράφουμε περιστατικό τρισωμίας 13 ως εύρημα σε έγκυο κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου της κύησης.

Γυναίκα 37 ετών, άτοκος, προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία με θετικό τεστ κύησης ούρων και ιστορικό αμηνόρροιας 15 εβδομάδων. Ο διακοιλιακός υπερηχογραφικός έλεγχος επιβεβαίωσε την ύπαρξη ενδομήτριας κύησης με ζωντανό έμβρυο με εικόνα ολοπροσεγκεφαλίας, υπολειπόμενη ανάπτυξη και μειωμένη ποσότητα αμνιακού υγρού. Το ζευγάρι παραπέμφθηκε για γενετική συμβουλευτική και αποφάσισε διακοπή της κύησης. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε ολοπροσεγκεφαλία, απουσία οπτικών νεύρων, υποπλαστικά ρινικά οστά, απουσία ρινικού διαφράγματος, χειλεοσχιστία και υπερωιοσχιστία. Παρατηρήθηκε υποπλαστική αριστερή κοιλία και πάχυνση του τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας. Μακροσκοπικά αναδεικνυόταν συνδακτυλία του 2ου και του 3ου δακτύλου των άκρων χειρών και του 2ου, 3ου και 4ου δακτύλου των άκρων ποδών. Τέλος, παρατηρήθηκαν εκτεταμένες εναποθέσεις ασβεστίου στις χοριακές λάχνες του πλακούντα και μονήρης ομφαλική αρτηρία. Όλες οι ανωτέρω συγγενείς ανωμαλίες είναι συμβατές με τρισωμία 13.

Η τρισωμία 13 μπορεί να ανιχνευθεί υπερηχογραφικά, όταν διενεργηθεί πλήρης έλεγχος της ανατομίας του εμβρύου, συμπεριλαμβανομένης της υπερηχοκαρδιογραφίας. Εξαιτίας της πτωχής πρόγνωσης του συνδρόμου, κρίνεται σκόπιμη η πρόιμη προγεννητική διάγνωση του.



Λέξεις ευρετηρίου: τρισωμία 13, σύνδρομο Patau, προγεννητική διάγνωση, υπερηχογραφικό εύρημα



Κ. Ζαχαρής, Σ. Κραββαρίτης, Θ. Χαρίτος, Ε. Χρυσάφοπούλου, Α. Φούκα. Τρισωμία 13: τυχαίο εύρημα σε υπερηχογραφικό έλεγχο δευτέρου τριμήνου. *Επιστημονικά Χρονικά* 2019; 24(2): 244-249

eoi: <http://eoi.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.11>

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η τρισωμία 13 ή σύνδρομο Patau προκύπτει από την ύπαρξη ενός επιπλέον χρωμοσώματος 13, είναι η τρίτη πιο συχνή αυτοσωμική ανευπλοειδία μετά τις τρισωμίες 21 και 18 και περιγράφηκε πρώτη φορά από τον Klaus Patau το 1960. Η συχνότητα εμφάνισης υπολογίζεται μεταξύ 1 ανά 5.000 έως 1 ανά 20.000 ζωντανές γεννήσεις, οδηγώντας σε νεογνά που καταλήγουν σύντομα μετά τη γέννηση. Από τα νεογνά με τρισωμία 13, μόνο 20% αυτών θα επιβιώσουν μέχρι τον πρώτο μήνα της ζωής και μόνο 5% των νεογνών θα επιζήσουν μέχρι και τους έξι μήνες. Το σύνδρομο Patau οφείλεται συχνότερα σε μη-διαχωρισμό των ομόλογων μητρικών χρωμοσωμάτων 13 κατά τη μείωση ή σπανιότερα σε μη-ισοζυγισμένη μετάθεση κατά Robertson. Η προχωρημένη ηλικία της μητέρας συνιστά τον συχνότερο παράγοντα κινδύνου. Η τρισωμία 13 χαρακτηρίζεται από πολλαπλές σοβαρές ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος, του προσώπου, της καρδιάς, των νεφρών και των άκρων.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση περιστατικού ενδομήτριας διάγνωσης εμβρύου με τρισωμία 13 κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου της κύησης και η σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την προγεννητική διάγνωση της τρισωμίας 13.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Γυναίκα 37 ετών, άτοκος, προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία της Μαιευτικής κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Λαμίας με θετικό τεστ κύησης ούρων. Από τη λήψη του

ιστορικού, διαπιστώθηκε αμηνόρροια 15 εβδομάδων. Ο διακοιλιακός υπερηχογραφικός έλεγχος ανέδειξε ενδομήτρια κύηση με ζωντανό έμβρυο. Η μειωμένη ποσότητα αμνιακού υγρού κατέστησε δυσχερή την απεικόνιση της εμβρυϊκής ανατομίας. Υπερηχογραφικά αναδείχθηκε ολοπροσεγκεφαλία, το ρινικό οστό ήταν αδύνατο να εξεταστεί, ο στόμαχος δεν ήταν ορατός, και αναγνωρίστηκε υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Υπερηχογραφική απεικόνιση του κύηματος. Εικόνα ολοπροσεγκεφαλίας.

Στη συνέχεια, το ζευγάρι παραπέμφθηκε για γενετική συμβουλευτική και αποφάσισαν διακοπή της κύησης. Η ασθενής εισήχθη στη μαιευτική κλινική και ακολούθησε φαρμακευτική διακοπή της

κύησης με μισοπροστόλη από του στόματος και διακολπικά. Έγινε αυτόματη αποβολή του κυήματος και ακολούθησε ήπια μαιευτική απόξεση της μήτρας. Το έμβρυο με τον πλακούντα εστάλησαν προς παθολογοανατομική εξέταση χωρίς τη διενέργεια χρωμοσωμικής ανάλυσης (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Έμβρυο και πλακούντας μετά την αυτόματη αποβολή.

Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε ολοπροσεγκεφαλία, απουσία οπτικών νεύρων, υποπλαστικά ρινικά οστά, απουσία ρινικού διαφράγματος, χειλεοσχιστία και υπερωιοσχιστία. Παρατηρήθηκε ανώμαλο περίγραμμα της καρδιάς, υποπλαστική αριστερή κοιλία και πάχυνση του τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας. Μακροσκοπικά αναδεικνυόταν συνδακτυλία του 2ου και του 3ου δακτύλου των άκρων χειρών και του δευτέρου, τρίτου και τετάρτου δακτύλου των άκρων ποδών. Ιστολογικώς παρατηρήθηκαν

εκτεταμένες εναποθέσεις ασβεστίου στις χοριακές λάχνες του πλακούντα και μονήρης ομφαλική αρτηρία. Όλες οι ανωτέρω συγγενείς ανωμαλίες είναι συμβατές με τρισωμία 13.

ΣΧΟΛΙΟ

Οι δυσμορφίες που απαντώνται συχνότερα στην τρισωμία 13 είναι οι καρδιαγγειακές ανωμαλίες σε ποσοστό 80% με 90% και η ολοπροσεγκεφαλία σε ποσοστό 70%. Ο φαινότυπος μπορεί να περιλαμβάνει χαρακτηριστικά όπως, η μικροκεφαλία, ο υποτελορισμός και ανωμαλίες της μύτης και της υπερώας. Νεογνά με τρισωμία 13 μπορούν επίσης να εμφανίσουν ομφαλοκήλη, πολυκυστικούς νεφρούς και πολυδακτυλία. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Patau μπορούν να διαχωριστούν σε μείζονες και ελάσσονες ανωμαλίες, όπως κατατάσσονται στον πίνακα 1.

Η προγεννητική διάγνωση της τρισωμίας 13 κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης μπορεί να στηριχθεί στον υπερηχογραφικό έλεγχο και στη μέτρηση της ελεύθερης β-hCG και της PAPP-A στον ορό της μητέρας. Ένας αριθμός μελετών αναφέρουν ότι η τρισωμία 13 σχετίζεται με τη μείωση της ελεύθερης β-hCG και της PAPP-A στον ορό της μητέρας. Ωστόσο, η υπερηχογραφική ανίχνευση της τρισωμίας 13 κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης παρουσιάζει ευαισθησία 90%, όταν πραγματοποιηθεί ολοκληρωμένη απεικόνιση του εμβρύου, συμπεριλαμβανομένης και της καρδιάς. Η διενέργεια καρυότυπου του εμβρύου είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

ΜΕΙΖΟΝΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΣΕ ΕΜΒΡΥΑ ΜΕ ΤΡΙΣΩΜΙΑ 13			
Ανωμαλίες Συστήματος	Κεντρικού	Νευρικού	Ολοπροσεγκεφαλία
			Κοιλιομεγαλία
			Κύστεις οπισθίου βόθρου
Καρδιαγγειακές Ανωμαλίες			Έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος
Κρανιοπροσωπικές Ανωμαλίες			Χειλοσχιστία
			Υπερωιοσχιστία
			Μικρογναθία
Νεφρικές Ανωμαλίες			Πολυκυστικοί νεφροί
Γαστρεντερικές Ανωμαλίες			Ομφαλοκήλη
Μυοσκελετικές Ανωμαλίες			Πολυδακτυλία
			Συνδακτυλία
			Κλινοδακτυλία
ΕΛΑΣΣΟΝΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΣΕ ΕΜΒΡΥΑ ΜΕ ΤΡΙΣΩΜΙΑ 13			
Αυχενική διαφάνεια >6mm			
Κύστεις χοριοειδούς πλέγματος			
Υπερηχογενές έντερο			
Βραχύ μηριαίο/βραχιόνιο οστό			
Ηχογενής ενδοκαρδιακή εστία			
ΑΛΛΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ ΕΜΒΡΥΑ ΜΕ ΤΡΙΣΩΜΙΑ 13			
Εμβρυικός ύδρωπας			
Πολυυδράμνιο			
Μονήρης ομφαλική αρτηρία			
Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης			

Πίνακας 1. Ανωμαλίες σε έμβρυα με Τρισωμία 13

Η Megan P. Hall και οι συνεργάτες της περιέγραψαν μια μη επεμβατική μέθοδο, που διαγιγνώσκει προγεννητικά την τρισωμία 13 στο ελεύθερο εμβρυικό DNA που απομονώνεται στο πλάσμα της μητέρας και η οποία βασίζεται στους μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNP's).

Τέλος, η ανάπτυξη κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών για την διαχείριση κήσεων με προγεννητική διάγνωση τρισωμίας 13, οι οποίες θα λαμβάνουν υπόψη τα δυνητικά αποτελέσματα και τις επιπλοκές αυτών των κήσεων, θα μπορούσε να βοηθήσει τους επαγγελματίες υγείας στον τομέα της εμβρυομητρικής ιατρικής, που ασχολούνται με αντίστοιχες περιπτώσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Papp C., Beke A., Ban Z., Szigeti Z., Toth-Pal E., Papp Z. Prenatal diagnosis of trisomy 13: analysis of 28 cases. *J Ultrasound Med.* 2006 Apr; 25(4): 429-35.
2. Witters I., Van Robays J., Willekes C., Coumans A., Peeters H., Gyselaers W., et al., Trisomy 13, 18, 21, Triploidy and Turner syndrome: the 5T's. Look at the hands. *Facts Views Vis Obgyn.* 2011; 3(1): 15-21.
3. Houlihan O.A, O'Donoghue K. The natural history of pregnancies with a diagnosis of Trisomy 18 or Trisomy 13; a retrospective case series. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013 Nov 18; 13: 209.
4. Kroes I., Janssens S., Defoort P. Ultrasound features in trisomy 13 (Patau syndrome) and trisomy 18 (Edwards syndrome) in a consecutive series of 47 cases. *Facts Views Vis Obgyn.* 2014; 6(4): 245-249.
5. Hall M.P., Hill M., Zimmermann B., Sigurjonsson S., Westemeyer M., Saucier J., Demko Z., et al., Non-Invasive Prenatal Detection of Trisomy 13 Using a Single Nucleotide Polymorphism- and Informatics-Based Approach. *PLoS One.* 2014; 9(5): e96677.

Trisomy 13: an incidental finding during second-trimester sonographic examination

K. Zacharis, S. Kravvaritis, T. Charitos, E. Chrysafopoulou, A. Fouka

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

ABSTRACT

Introduction: Trisomy 13 is the third most common of the autosomal trisomies compatible with viability. We hereby report a case of a fetus with trisomy 13 during a second trimester sonographic examination.

Case presentation: A 37-year-old woman attended to our department with a positive pregnancy test and a period of amenorrhea of 15 weeks. Ultrasound examination showed an intrauterine pregnancy with viable fetus, reduced levels of amniotic fluid. Holoprosencephaly was identified by ultrasonography, nasal bone and stomach were not visible, and fetal growth retardation occurred. The woman along with her husband were referred for genetic counseling and decided pregnancy termination. A medical induced miscarriage occurred, followed by curettage. Histopathology of the specimen revealed holoprosencephaly, bilateral absence of the optic nerves, hypoplastic nasal bones, absence of nasal septum, cleft lip and cleft palate. Abnormal heart shape with hypoplastic left ventricle and wall thickness of the right ventricle were noticed. Syndactyly occurred between middle and ring fingers and between second and third toes. Extensive calcium deposits in the placenta and a two-vessel umbilical cord were also reported. All the above congenital anomalies are compatible with Trisomy 13. **Discussion:** Trisomy 13 can be sonographically detected when a complete morphology scan of the fetus, including the heart, is performed. Because the prognosis of the syndrome is very poor, early prenatal diagnosis is important.



Keywords: trisomy 13, Patau syndrome, prenatal diagnosis, ultrasound finding



Citation

K. Zacharis, S. Kravvaritis, T. Charitos, E. Chrysafopoulou, A. Fouka. Trisomy 13: an incidental finding during second-trimester sonographic examination. *Scientific Chronicles* 2019; 24(2): 244-249

eoι: <http://eoι.citefactor.org/10.11212/exronika/2019.2.11>