ISSN: 1523-3804
ISSN (ON LINE): 1534-6242

# ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ACHAIKI IATRIKI

ΤΟΜΟΣ 30 • ΤΕΥΧΟΣ 1 • ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2011
VOLUME 30 • ISSUE 1 • APRIL 2011

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

*Άρθρο Σύνταξης*
- Απόπτωση
- Ιατρική: Λειτούργημα–«Αποστολή»

*Κλινική Μελέτη*
- Δίδυμη Κύηση: Συχνότητα και περιγεννητική έκβαση σε νοσοκομείο της Νιγηρίας

*Ανασκοπήσεις*
- Ορμονικοί υποδοχείς και συσχέτισή τους με τον καρκίνο
- Ηπατοκυτταρικός καρκίνος: Παράγοντες κινδύνου, νεότερα διαγνωστικά δεδομένα, θεραπευτικές προσεγγίσεις
- Πόνος κατά τη διάρκεια του τοκετού και η αντιμετώπισή του

*Γνωστό Άγνωστο*
- Τα σκευάσματα Ασβεστίου αυξάνουν τον κίνδυνο Εμφράγματος του Μυοκαρδίου, αλλά όχι τη θνητότητα ή την εμφάνιση ΑΕΕ στους ενήλικες

*Ενδιαφέρουσα Περίπτωση*
- Ιδιοπαθής Εγκολεασμός σε ενήλικα άνδρα

*Ο Θεράπων Ιατρός*
- Κολπική Μαρμαρυγή και Σύνδρομο Brugada
  Ο ρόλος του καρδιολόγου της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας
- Διαταραχές της γυναικείας σεξουαλικότητος

*Νοσηλευτικά και άλλα*
- Η συσχέτιση της Δια Βίου Εκπαίδευσης του Νοσηλευτικού Προσωπικού με τη Βασική Νοσηλευτική Φροντίδα σε Παιδιατρικά Νοσοκομεία

*Ειδικό άρθρο*
- Ευθανασία: η σφραγίδα της αποτυχίας του σύγχρονου Πολιτισμού

*Πολιτιστικά, ενημέρωση κ.ά.*

**ACHAIKI IATRIKI**

*OFFICIAL PUBLICATION OF THE MEDICAL SOCIETY OF WESTERN GREECE AND PELOPONNESUS*

**Editor In-Chief**
Professor *Nicholas G Kounis*
Department of Medical Sciences, Patras Highest Institute of Education and Technology,
7 Aratou Street, Queen Olgas Square, Patras 26221, Greece
E-mail: ngkounis@otenet.gr

**Deputy editors**
Professor *Ioannis Tsolakis*, surgery
Professor *Konstantinos Chrysanthopoulos*, medicine

**Assistant editors**
Assistant Professor *Stavros Kakkos*, surgery
*Lydia Leonidou*, attending physician, medicine

**Members of the editorial committee**
Assistant Professor *Helen Gelastopoulou*, public health and epidemiology
*Ioannis Karaindros*, medicine
*Andreas Mitropoulos*, rheumatology
*George Tsiros*, general practice

**Scientific committee**
Professor *Dimitrios Alexopoulos*, Cardiologist, Patras, Greece
*George Asimakopoulos*, Consultant Physician, Sparta, Greece
*Panagiotis Christopoulos*, Consultant Neurologist-Psychiatrist, Pirgos, Greece
*Dionysios Feretis*, Consultant Ophthalmic Surgeon, Patras, Greece
Professor *Sotirios Gartaganis*, Ophthalmic Surgeon, Patras, Greece
Professor *Charalambos Gogos*, Physician, Patras, Greece
Professor *Panos Goumas*, ENT Surgeon, Patras, Greece
Professor *Dimitrios Dougenis*, Cardiothoracic Surgeon, Patras, Greece
Professor *Fotios Kalfarentzos*, Surgeon, Patras, Greece
*George Krokidas*, Consultant Paediatrician, Patras, Greece
*Panagiotis Korovesis*, Consultant Orthopaedic Surgeon, Patras, Greece
Professor *Stefanos Mantagos*, Paediatrician, Patras, Greece
Professor *Theodoros Maraziotis*, Neurosurgeon, Patras, Greece
Professor *Panagiotis Papathanasopoulos*, Neurologist, Patras, Greece
Professor *Nicholas Zoumpos*, Hematologist, Patras, Greece

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

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

# Instructions to authors

## General

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

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

## Peer review process

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

## Conflict of interest

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

## Informed Consent

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

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

## Statement of Human and Animal Rights

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

## Ethics

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

# *Instructions to authors*

## Types of papers

The journal publishes the following type of papers:

1. **Editorials**: up to 4 typed double spaced pages with no more than 10 contemporary references. Editorials are solicited by the Editor.
2. **Comprehensive Reviews**: Up to 10 typed double-space pages
3. **Clinical or experimental papers**: Up to 10 typed double space pages
4. **Case reports**: Up to 6 typed double-space pages with no more than 10 references.
5. **"The general Practitioner"**: Physicians, irrespectively if they are in private practice or work in an institution, are strongly encouraged to submit for publication any interesting case or subject which he has encountered in his everyday practice of unusual, strange, peculiar or even humorous course and ending, up to 5 typed double spaced pages.
6. **Nursing and allied disciplines**: Every scientist working in nursing or allied sciences is encouraged to submit papers of no more than 5 types double-space pages.
7. **Student and other news**: medical students and students of other health disciplines are also strongly encouraged to submit thoughts, views or even scientific work up to 5 typed double spaced pages.

ACHAIKI IATRIKI also publishes letters to the editor, interesting images, scientific quizzes, vignettes and the news of the society of western Greece and Peloponnesus.

## Manuscript format

1. **First page**: Include a brief and descriptive title of the article, the author's full names with academic degrees, hospital and academic affiliations and the name, address, telephone, fax, and e-mail of the author responsible for correspondence.
2. **Second page**: Include a brief, structured abstract of no more than 200 words as follows: Objective and background, methods, results and conclusion in case of clinical or experimental articles. List 3-5 key words for indexing.
3. **Following pages**: Include introduction, material and methods, results and discussion for clinical or experimental studies. For case reports include, introduction, report of the case, discussion, conclusion.
4. **Include any relevant table or figure.**
5. **The last page**: Include numbered references in the order in which they are cited in the text according to the Vancouver system as the following examples:

   - Journal article: Zavras GM, Papadaki PJ, Kokkinis SE, Kalokairinou K, Kouni SN, Batsolaki M, Gouvelou- Deligianni GV and Koutsojannis CM. Kounis syndrome secondary to allergic reaction following shellfish ingestion. Int J Clin Pract 2003; 57:622-624.
   - Textbook: Hudson R. Cardiovascular Pathology, Ist edition. Edward Arnold (publisher) Ltd, London, 1965; 1341- 1350.
   - Book chapter: Opie LH. Mechanism of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald E, editor. Heart Disease, 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1997; 360-393.

## Paper Submission

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

Manuscripts can also be submitted with computer disk or CD and the submitting letter to: the Editor, Prof Nicholas G. Kounis MD, FESC, FACC, 7 Aratou Street, Queen Olgas Square, Patras 262 21, Greece.

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

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

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

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

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

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

Since 1975, the IEDEP publishes the peer reviewed journal ACHAIKI IATRIKI, in collaboration with doctors from the Peloponnese, other areas of Greece and abroad.

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

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

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

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

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

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

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

## Directors of the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus

THE 13-MEMBER BOARD

**President**:
Professor Charalambos Gogos, medicine and infectious diseases

**Vice president:**
Panagiotis Theodoropoulos, medicine and renal diseases

**General secretary:**
Helen Gelastopoulou, public health and epidemiology

**Assistant secretary:**
George Tsiros, general practice

**Treasurer:**
Margarita Ntonti-Dekavala, radiology

**Members**
Andreas Hatzialexandrou, general practice
Nicholas Harokopos, pulmonary diseases
Pantelitsa Kaliakmani, renal diseases
Nicholas Kounis, cardiology
Sotirios Koureleas, surgery
Ioannis Lentzas, general practice
Andreas Mitropoulos, rheumatology,
Ioannis Tsolakis, vascular surgery

**Past Presidents of IEDEP**
Nikolaos Lagoumintzis (1975-1981)
Aristidis Ntontis (1981-1984)
Athanasios Diamadopoulos (1984-1990)
Spiros Papoutsakis (1990-1991)
Ioannis Karaindros (1992-1998)
Andreas Mitropoulos (1999-2004)
Sotirios Koureleas (2004-2006)

# ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

*ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ - ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ (ΙΕΔΕΠ)*



**ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΧΑΪΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Διευθυντής Σύνταξης:**

Κούνης Νικόλαος, *Καρδιολόγος*

**Αναπληρωτές Διευθυντές Σύνταξης:**

Τσολάκης Ιωάννης, *Αγγειοχειρουργός*

Χρυσανθόπουλος Κωνσταντίνος, *Παθολόγος*

**Βοηθοί Διευθυντή Σύνταξης**

Κάκκος Σταύρος, *Αγγειοχειρουργός*

Λεωνίδου Λυδία, *Παθολόγος*

**Μέλη**:

Γελαστοπούλου Ελένη, *Ιατρός - Επιδημιολόγος*

Καραΐνδρος Ιωάννης, *Παθολόγος*

Μητρόπουλος Ανδρέας, *Ρευματολόγος*

Τσίρος Γεώργιος, *Γενικός Ιατρός*

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΧΑΪΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

Καθηγητής Αλεξόπουλος Δημήτριος, *Καρδιολόγος - Πάτρα*

Διευθυντής Ασημακόπουλος Γεώργιος, *Παθολόγος - Σπάρτη*

Καθηγητής Γαρταγάνης Σωτήριος, *Οφθαλμίατρος - Πάτρα*

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

Καθηγητής Γώγος Χαράλαμπος, *Παθολόγος - Πάτρα*

Καθηγητής Δουγένης Δημήτριος, *Καρδιοθωρακοχειρουργός, Αντιπρύτανης - Πάτρα*

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

Καθηγητής Καλφαρέντζος Φώτιος, *Χειρουργός, Πρόεδρος Ιατρικού Τμήματος - Πάτρα*

Διευθυντής Κροκιδάς Γεώργιος, *Παιδίατρος - Πάτρα*

Διευθυντής Κοροβέσης Παναγιώτης, *Ορθοπαιδικός - Πάτρα*

Καθηγητής Μανταγός Στέφανος, *Παιδίατρος - Πάτρα*

Καθηγητής, Μαραζιώτης Θεόδωρος, *Νευροχειρουργός - Πάτρας*

Παναγιωτόπουλος Κωνσταντίνος, *Καρδιολόγος - Άργος*

Καθηγητής Παπαθανασόπουλος Παναγιώτης, *Νευρολόγος - Πάτρα*

Διευθυντής Φερέτης Διονύσιος, *Οφθαλμίατρος - Πάτρα*

Διευθυντής Χριστόπουλος Παναγιώτης, *Νευρολόγος-Ψυχίατρος - Πύργος*

# *Οδηγίες για τους Συγγραφείς*

## Γενικά

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

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

## Είδη Εργασιών

Η ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ δημοσιεύει τα πιο κάτω είδη εργασιών:

1. **Άρθρα σύνταξης**: μέχρι 4 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες με μέχρι 10 σύγχρονες βιβλιογραφικές παραπομπές. Τα άρθρα σύνταξης γράφονται με πρόσκληση του διευθυντού σύνταξης.
2. **Ανασκοπήσεις**: μέχρι 10 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες.
3. **Κλινικές και πειραματικές εργασίες**: μέχρι 10 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες.
4. **Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις**: μέχρι 6 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες με μέχρι 10 βιβλιογραφικές παραπομπές.
5. **Ο θεραπευτής γιατρός**: κάθε γιατρός άσχετα εάν εργάζεται ελεύθερα ή είναι γιατρός ασφαλιστικού ιδρύματος ή νοσοκομείου ενθαρρύνεται να υποβάλει προς δημοσίευση, ενδιαφέρουσες περιπτώσεις που αντιμετώπισες στην καθημερινή του πράξη με ασυνήθη, περίεργη, απρόβλεπτη, παράξενη ή ακόμη χιουμοριστική εξέλιξη.

   Μέχρι 5, διπλού διαστήματος, δακτυλογραφημένες σελίδες.
6. **Νοσηλευτικά και άλλα**: Επιστήμονες από συναφείς επιστήμες υγείας ενθαρρύνονται να υποβάλλουν εργασίες μέχρι 5 δακτυλογραφημένες διπλού διαστήματος σελίδες.
7. **Φοιτητικά και άλλα**: Οι φοιτητές της Ιατρικής και των άλλων τμημάτων των επιστημών υγείας ενθαρρύνονται να υποβάλλουν σκέψεις, απόψεις αλλά και εργασίες ακόμη, μέχρι 5 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες.

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

## Δομή εργασιών

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

1. **Πρώτη σελίδα**: περιλαμβάνονται ο τίτλος της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων με την ειδικότητά τους, τα νοσοκομεία, κλινικές ή εργαστήρια ή άλλα ιδρύματα όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία ή εργάζονται οι συγγραφείς και η πόλη.

   Επίσης στο κάτω μέρος της σελίδας η πλήρης ταχυδρομική διεύθυνση, τηλέφωνο, e-mail ή fax του πρώτου συγγραφέα προς επικοινωνία).
2. **Δεύτερη σελίδα**: αυτή περιλαμβάνει την περίληψη της εργασίας και 3-5 λέξεις ευρετηρίου. Η περίληψη πρέπει να αποτελείται από λιγότερες από 200 λέξεις και στην περίπτωση των κλινικών ή πειραματικών εργασιών να είναι δομημένη στις εξής τέσσερις επώνυμες παραγράφους: Εισαγωγή, Μέθοδοι, Αποτελέσματα, Συμπεράσματα. Χρησιμοποιείται το πρώτο Πρόσωπο (ερευνήσαμε, βρήκαμε συμπεραίνουμε κ.λπ.).
3. **Οι επόμενες σελίδες**: αυτές περιλαμβάνουν την οργάνωση του κυρίως κειμένου με εξής διάταξη: Εισαγωγή, Υλικό και Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συζήτηση.

   Στις ενδιαφέρουσες περιπτώσεις η οργάνωση του κυρίως κειμένου είναι: Εισαγωγή, Περιγραφή της περίπτωσης, Συζήτηση.

# *Οδηγίες για τους Συγγραφείς*

4. Ακολουθούν οι τυχόν πίνακες και εικόνες σε ξεχωριστές σελίδες με υπότιτλους στο κάτω μέρος του κάθε πίνακα ή εικόνας.

5. **Περίληψη στα αγγλικά**: Η αρχική περίληψη στα ελληνικά πρέπει να μεταφράζεται στα αγγλικά μαζί με τον τίτλο εργασίας, συγγραφείς, introduction, material and methods, results, discussion, conclusion.

6. **Η τελευταία σελίδα**: Αυτή περιλαμβάνει τη βιβλιογραφία όπως στα πιο κάτω παραδείγματα κατά το σύστημα Vancouver. Τα ονόματα των περιοδικών γράφονται με την καθιερωμένη στον index medicus σύντμηση. Όλοι οι συγγραφείς πρέπει να περιλαμβάνονται.

**Α) Άρθρα σε περιοδικά:**

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

**Β) Βιβλία:**

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

**Γ) Κεφάλαια σε βιβλία:**

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

## Ελληνική Βιβλιογραφία

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

## Υποβολή των εργασιών

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

Οι εργασίες αποστέλλονται στον διευθυντή σύνταξης του περιοδικού Καθηγητή Νικόλαο Κούνη, στην ηλεκτρονική διεύθυνση: **ngkounis@otenet.gr**. Οι συγγραφείς μπορούν επίσης να υποβάλλουν τα άρθρα τους σε δισκέτα ή CD στη διεύθυνση: Αράτου 7, Πλατεία Όλγας, Πάτρα 262 21.

## ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ - ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ (ΙΕΔΕΠ)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Το νέο Διοικητικό Συμβούλιο που προέκυψε πρόσφατα είναι:

**Πρόεδρος:**

Γώγος Χαράλαμπος, *Παθολόγος*

**Αντιπρόεδρος:**

Θεοδωρόπουλος Παναγιώτης, *Νεφρολόγος*

**Γενικός Γραμματέας:**

Γελαστοπούλου Ελένη, *Ιατρός - Επιδημιολόγος*

**Ειδικός Γραμματέας:**

Τσίρος Γεώργιος, *Γενικός ιατρός*

**Ταμίας:**

Μαργαρίτα Ντόντη - Δεκαβάλα, *Ακτινολόγος*

**Μέλη:**

Καλιακμάνη Παντελίτσα, *Νεφρολόγος*

Κούνης Νικόλαος, *Καρδιολόγος*

Κουρελέας Σωτήριος, *Χειρουργός*

Λέντζας Ιωάννης, *Γενικός ιατρός*

Μητρόπουλος Ανδρέας, *Ρευματολόγος*

Τσολάκης Ιωάννης, *Αγγειοχειρουργός*

Χαντζηαλεξάνδρου Αντρέας, *Γενικός ιατρός*

Χαροκόπος Νικόλαος , *Πνευμονολόγος*

**Publishing production**

Synedra, Ioannis Pikramenos, www.synedra.gr
92 Iroon Polytechniou, Patras 26442
Tel: +30 26120 432200, Fax: +30 2610 430884
e-mail: info@synedra.gr

# Περιεχόμενα/Contents

Οδηγίες στους συγγραφείς / Instructions to authors ..... 3 - 8

Γράμμα του Διευθυντή της Σύνταξης / Letter from the Editor ..... 15

**Άρθρο Σύνταξης**
***Editorial***

Απόπτωση
Apoptosis ..... 16 PDF
*George D Soufras, Department of Emergency Medicine, Agios Andreas State General Hospital, Patras, Greece*
*Nicholas G Kounis, Department of Medical Sciences, Patras Highest Institute of Education and Technology, Patras Greece*

Ιατρική: Λειτούργημα-«Αποστολή»
Medicine: Vocation – "Mission" ..... 18 PDF
*Basil P. Kekis, Emeritus Professor of Surgery University of Athens, Athens, Greece*

**Κλινική Μελέτη**
***Clinical Study***

Δίδυμη Κύηση: Συχνότητα και Περιγεννητική Έκβαση σε Νοσοκομείο της Νιγηρίας
Twin Delivery: Incidence and Perinatal Outcome in a Nigerian Mission Hospital ..... 21 PDF
*Alphonsus N. Onyiriuka, Benin City, Nigeria*

**Ανασκοπήσεις**
***Reviews***

Ορμονικοί Υποδοχείς και Συσχέτισή τους με τον Καρκίνο
Hormone Receptors and their Relation with Cancer ..... 28 PDF
*Φώτης Καρβελάς και συν, Πάτρα / Fotis Karvelas et al, Patras*

Ηπατοκυτταρικός Καρκίνος: Παράγοντες Κινδύνου, Νεώτερα Διαγνωστικά Δεδομένα, Θεραπευτικές Προσεγγίσεις
Hepatocellular Carcinoma: Risk Factors, Diagnostic Strategies, Therapeutics Approaches ..... 35 PDF
*Δήμητρα Δημητροπούλου και συν, Πάτρα / Dimitra Dimitropoulou et al, Patras*

Πόνος Κατά την Διάρκεια του Τοκετού και η Αντιμετώπισή του
Labor Pain and its Treatment ..... 45 PDF
*Νικόλαος Νούλας και συν, Κόρινθος / Nikolaos Noulas et al, Corinth*

# Περιεχόμενα

PDF **Quiz / Απάντηση** ..... 51 / 58

PDF **Γνωστό Άγνωστο 1**
***Known Unknown 1***

Τα Σκευάσματα Ασβεστίου Αυξάνουν τον Κίνδυνο Εμφράγματος του Μυοκαρδίου, αλλά Οχι τη Θνητότητα ή την Εμφάνιση ΑΕΕ στους Ενήλικες
Calcium Supplements Increase Risk for Myocardial Infarction but not Mortality or Stroke in Adults ..... 52

PDF **Ενδιαφέρουσα περίπτωση**
***Interesting Case***

Ιδιοπαθής Εγκολεασμός σε Ενήλικα Άνδρα.
Μία Ενδιαφέρουσα Περίπτωση
Intussusception of Benign Etiology in Adult Male.
An Interesting Case ..... 53
*Μαρία Μανούση και συν, Πάτρα / Maria Manousi et al, Patras*

PDF **Ο Θεράπων Ιατρός**
**Practicng Physician**

Κολπική Μαρμαρυγή και Σύνδρομο Brugada
Ο ρόλος του Καρδιολόγου της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας
Atrial Fibrillation and Brugada Syndrome ..... 59
*Κωνσταντίνος Καρόγιαννης, Νικόλαος Καρόγιαννης, Πάτρα / C. Karoyannis, N. Karoyannis, Patras*

PDF

Διαταραχές της Γυναικείας Σεξουαλικότητος
Disturbances of Female Sexuality ..... 67
*Χ. Αναγνωστόπουλος Πάτρα / C. Anagnostopoulos, Patras*

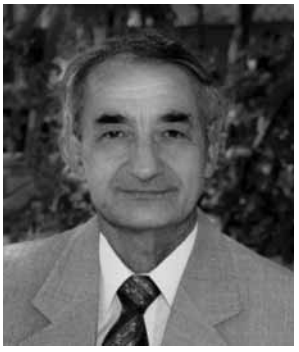
PDF **Νοσηλευτικά και άλλα**
**Nursing and allied disiplines**

Η Συσχέτιση της δια Βίου Εκπαίδευσης του Νοσηλευτικού Προσωπικού με τη Βασική Νοσηλευτική Φροντίδα σε Παιδιατρικά Νοσοκομεία
The Correlation of Lifelong Learning of the Nursing Staff with the Basic Nursing Care in Children Hospitals ..... 71
*Ν. Μπακάλης και συν Πάτρα / N. Bakalis, Patras*

PDF **Ειδικό άρθρο**
**Special article**

Ευθανασία: η Σφραγίδα της Αποτυχίας του Σύγχρονου Πολιτισμού
Euthanasia: The Seal of the Failure of the Contemporary Civilization ..... 76
*Αρχιμανδρίτης Κύριλλος Κωστόπουλος Πάτρα / Archimandrite Kirillos Kostopoulos, Patras*

# Γράμμα του Διευθυντή της Σύνταξης
## *Letter from the Editor*



**Νίκος Κούνης, MD, FESC, FACC**

Το τεύχος αυτό της ΑΧΑΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ εκδίδεται πιο γρήγορα από την κανονική του έκδοση για να προηγηθεί του επίσης μεγάλου συνεδρίου της ΙΕΔΕΠ που είναι οι «ΑΧΑΙΚΕΣ ΗΜΕΡΕΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ» και που θα λάβει χώρα στις 2–3 του Απρίλη στο Συνεδριακό Κέντρο του Πανεπιστημίου της Πάτρας.

Στο τεύχος αυτό εκτός από τα άρθρα σύνταξης περιέχονται ανασκοπήσεις, κλινική μελέτη στην αγγλική γλώσσα από το εξωτερικό, περιγραφή περίπτωσης στην αγγλική γλώσσα από το εσωτερικό ως επίσης QUIZ, γνωστό–άγνωστο, και εκλεκτές συνεργασίες από θεράποντες ιατρούς της περιοχής μας. Όλους αυτούς τους ευχαριστούμε για άλλη μια φορά για την προθυμία τους να γράψουν αλλά και να αποδεχθούν την κρίση των εργασιών τους από τους εκλεκτούς κριτές από όλη την Ελλάδα.

Παράκληση όπως τα σχόλια των κριτών που κρίνουν τις εργασίες που στέλνονται για δημοσίευση στο περιοδικό είναι όσο το δυνατόν πλήρη και λεπτομερή και να εκφράζουν την γνώμη των για ποιότητα, η τις αδυναμίες, την σχετικότητα και την σημασία της εργασίαςγια το επιστημονικό πεδίο που διαπραγματεύεται. Πολύ χρήσιμα θα είναι τα ειδικά σχόλια που θα αφορούν ειδικά τμήματα, σελίδες, παραγράφους και σειρές της εργασίας. Οι κριτές πρέπει να θεωρούν τους εαυτούς τους ως σύμβουλους (mentors) του (των) συγγραφέα (ων). Τα σχόλια πρέπει να είναι συμβουλευτικά και οι συμβουλές να έχουν σκοπό την βελτίωση και επαύξηση της ποιότητας της κρινόμενης εργασίας.

Οι «ΑΧΑΙΚΕΣ ΗΜΕΡΕΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ» μας περιμένουν στις 2–3 του Απρίλη με πολύ ενδιαφέρουσες εισηγήσεις, διαλέξεις και στρογγυλά τραπέζια που καλύπτουν ένα μεγάλο φάσμα της παθολογίας αλλά και της χειρουργικής. Σας περιμένουμε και εμείς όλους σας εκεί.

**Άρθρο Σύνταξης**
***Editorial***

# *Απόπτωση*

# *Apoptosis*

**George D Soufras**[1]
**Nicholas G Kounis**[2]

[1]Department of Emergency Medicine, Agios Andreas State General Hospital, Patras, Greece
[2]Department of Mediacal Sciences, Patras Highest Institute of Education and Technology, Patras Greece

**Η απόπτωση είναι ο προγραμματισμένος θάνατος των κυττάρων στα διάφορα οργανικά συστήματα του ανθρώπινου σώματος.**

Η λέξη απόπτωση, που έχει καθιερωθεί διεθνώς,σημαίνει πτώση των πετάλων ενός λουλουδιού, πτώση των τριχών ή του φτερώματος. Χρησιμοποιείται στην ιατρική από το 1970. Ένας καθηγητής της Ελληνικής γλώσσας στο Πανεπιστήμιο του Aberdeen της Σκωτίας συνέστησε τον όρο αυτό στους συναδέλφους του παθολογοανατόμους για να περιγράψει τον προγραμματισμένο θάνατο των κυττάρων. Φαίνεται ότι η απόπτωση αποτελεί φυσιολογικό φαινόμενο όπως η πτώση των φύλλων στα φυλλοβόλα δέντρα το φθινόπωρο. Με την απόπτωση γίνεται μια φυσιολογική αυτοκτονία των κυττάρων που δεν είναι πλέον απαραίτητα, όπως εμβρυϊκών κυττάρων ή των προκαρκινικών κυττάρων που έχουν μια ανεξέλεγκτη τάση για πολλαπλασιασμό και αύξηση. Εάν κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης τα άχρηστα κύτταρα δεν απομακρύνονταν με την απόπτωση τότε οι άνθρωποι μπορεί να γεννιούνταν με πτερύγια μεταξύ των δακτύλων τους, με ουρά ή και με βράγχια ακόμα.

Η απόπτωση διαφέρει της νέκρωσης διότι δεν προκαλεί φλεγμονή ή αντιδραστική ίνωση, αλλά αντίθετα επιτρέπει στα κύτταρα να εξαφανίζονται χωρίς να αφήνουν ίχνη.[1] Η απόπτωση αρχίζει με ένα σήμα θανάτου που προκαλεί συρρίκνωση του κυττάρου, με άθικτη όμως αρχικά την κυτταρική μεμβράνη αλλά με συμπύκνωση του κυτταροπλάσματος και του πυρήνα. Στη συνέχεια όμως επέρχεται διάσπαση του κυττάρου και του DNA σε πολλά αποπτωτικά σωματίδια που περιβάλλονται από κυτταροπλασματική μεμβράνη που τελικά ενθυλακώνονται και πέπτονται από τα φαγοκύτταρα. Σήματα θανάτου που επάγουν τη απόπτωση μπορεί να είναι η βλάβη του DNA, από ιονίζουσα ακτινοβολία, η βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης, η αυξημένη διαπερατότητα των μιτοχονδρίων που οδηγεί στην απελευθέρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου, η αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου, η παραγωγή ελεύθερων ριζών από ήπια ισχαιμία ή από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες.

Στη νέκρωση προκαλείται βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης η οποία χάνει

**Correspondence:**
Nicholas G Kounis,
7 Aratou Streen Patras 26221, Greece
Tel +30 2610 279579,
Fax: +30 2610 279579,
e-mail: ngkounis@otenet. gr

την ικανότητά της να δρα ως φραγμός στην ανεξέλεγκτη διαπερατότητά της με αποτέλεσμα την εξοίδηση του κυττάρου και την τελική διάσπασή του. Η επακολουθούσα έξοδος του περιεχομένου του κυττάρου προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση που οδηγεί σε ίνωση και ουλοποίηση. Κλασσικό παράδειγμα νέκρωσης είναι η ισχαιμική νέκρωση του καρδιομυοκυττάρου στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι διαφορές μεταξύ απόπτωσης και νέκρωσης[1] φαίνονται στον πίνακα 1.

Πολλοί ονομάζουν την απόπτωση θάνατο από αυτοκτονία, και την νέκρωση θάνατο από δολοφονία. Σε πολλές όμως περιπτώσεις ένας κυτταρικός θάνατος μπορεί να ξεκινήσει σαν απόπτωση και να καταλήξει σε νέκρωση.

**Πίνακας 1.**Οι διαφορές απόπτωσης και νέκρωσης

| **Απόπτωση** | **Νέκρωση** |
|---|---|
| Συρρίκνωση κυττάρου | Εξοίδηση κυττάρου |
| Άθικτη κυτταρική μεμβράνη αρχικά | Απώλεια της συνέχειας της κυτταρικής μεμβράνης |
| Διάσπαση του DNA σε ομοιόμορφα σωματίδια | Ασύμμετρη διάσπαση του DNA |
| Μικρό ή καθόλου οίδημα των μιτοχονδρίων | Οίδημα των μιτοχονδρίων |
| Μκρή ή καθόλου φλεγμονώδης αντίδραση | Έντονη φλεγμονώδης αντίδραση |

*1. Yeth ETH. Life and Death in Cardiovascular System. Circulation 1997;95:782-786.

**Άρθρο Σύνταξης**
***Editorial***

# *Ιατρική: Λειτούργημα – «Αποστολή»*

## *Medicine: Vocation – Mission*

**Basil P. Kekis**
University of Athens, Athens, Greece

In our era we experience phenomena of destructive moral values, which shatter and collapse like any construct made of cards.

I thought of writing about medicine as a "value" that we are called upon to serve in an attempt to resist the crumbling social values and ruins that surround us.

"Please doctor, help me"!

How many of us doctors have not heard this cry coming from deep inside the soul of a patient who looks right into our eyes in order to draw courage, and face his ordeal.

"Doctor, think of my child! My wife! My mother! Please, do whatever you can! I will be grateful to you for life".

I would like to ask you. Have you ever thought of this doctor, at moments of peace, at moments of happiness, at moments of health? Have you thought of this doctor, of whom society requires not to exercise a profession but a vocation, and to assume a social mission?

A vocation? Why? A mission? How?

A long time ago, I met a priest who had been operated on; he had found himself in the operating room under local anesthesia and had therefore been awake and able to observe the operating room and watch the procedure the surgeon performed before proceeding with his operation.

As we are all aware, in order to approach the operating table and start an operation, the surgeon has to prepare himself. First of all he needs to replace his outdoor clothes with clean scrubs, and thus adjust to the environment of the operating room. Before he starts the operation, he puts on a special cap, a mask, he washes his hands and, when he is ready, a nurse comes, dresses him in a sterilized surgical gown, ties it on the back so that he cannot be touched, puts his gloves on for him and when finally everything is ready, he comes to the surgical table in order to proceed with an open surgical procedure.

It is this procedure that the aforementioned priest was able to observe and come up with the following comparison: "As I watched the surgeon performing his tasks of preparation," he told me, "I understood that there is a similar-

**Correspondence:**
Basil P. Kekkis
21 Salonon Street,
Athens 11527
Tel: +30 210 6197448
e-mail: bkekkis@otenet.gr

ity to what I, as a priest, perform on the altar. According to the ecclesiastic terminology, the priest proceeds in a similar way to prepare for participation in the mass. He comes to the church, he enters the sanctuary, he takes off his lay clothes and puts on his special ceremonial gowns and his miter. He dresses himself festively and then proceeds to the holy altar in order to perform the no longer blood-red sacrifice. As I watched you perform your ritual before the operation, I thought of the similarities between our two roles".

When he told me this, I wondered, can a doctor's profession possibly be paralleled to that of a clergyman? Is the medical profession, then, a vocation? It certainly is. And here comes the question. From where does the doctor take the right to consider an operation a vocation in the service of God, and his work a mission and a service to the community?

A brief survey of the literature helped me justify this opinion, especially what I read in the Old Testament, Chapter 38 of the Sirach Wisdom.

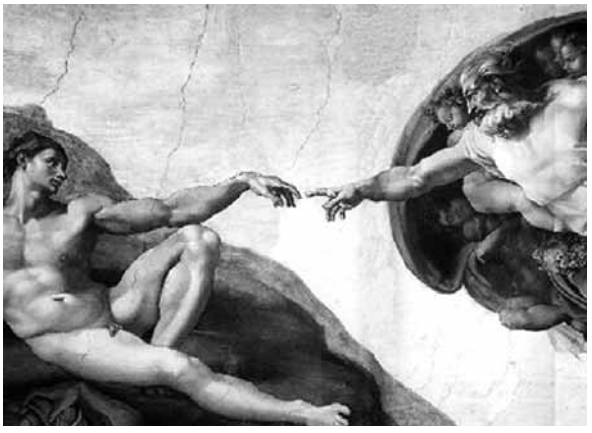
- Honor the physician with the honor due him, according to your need of him, for the Lord created him.
- The skill of the physician lifts up his head, and in the presence of great men he is admired.
- And he gave skill to men that he might be glorified in his marvelous works.
- My son, when you are sick do not be negligent.
- Give up your faults and direct your hands aright.
- And give your physician his place, for the Lord created him.
- Let him not leave you, for there is need of him.
- There is a time when success lies in the hands of physicians.

Hence I would like to present you with the following question: How many of your patients that have been cured from an illness do not tell you, "Thank you doctor. I am cured. Glory be to God"? In other words, through your work, by following a certain treatment, you provide the person with an opportunity to thank God.

And then the question arises, "Who among all the scientists might claim such a 'divine' recognition, like the doctor who, in the likeness of a clergyman, has the privilege to honour the "Holy" through his therapeutic capability?

Paracelsus claimed that "doctors originate from God". He said that "part of the power that created the sky and the earth, the animals and the plants, can be found within doctors. We doctors are the deacons and servants of life. To examine and treat is an act of creation, even though medical creation (or, rather, re-creation) is a relative and not completely divine act, as the doctor is and remains a human being".

Furthermore, Hippocrates in his writings on decency



explicitly mentions: «Ιητρός γαρ φιλόσοφος ισόθεος», in other words "the physician is equal to a God".

The physician – especially the surgeon – often holds life itself in his hands. He has the power to give a life or take it; he experiences the miracle of the continuation of life.

Let me give you a simple example. I would like to remind you of our colleagues, the cardiac surgeons, who by extracorporeal circulation stop the pulse of the heart, ensuring mechanical respiration and circulation to their patients and then, with an electrical impulse, they bring them back to life, just like God who touches Adam on Michelangelo's painting of "Genesis" in the Capella Sistina.

And when Hippocrates claims that the physician is "equal to a God", at the same time he also defines and specifies the context of his medical science, as well as his mission. He asks us to take an oath whereby we swear that "in purity and holiness we shall guard our life and our art": "in purity", which means immaculateness in life, and "in holiness", which refers to the sacred relation to God as a condition for the purity of life.

And he continues in his writings on "decency": "The doctor, like a god himself, finds strength in the holy, and takes care of all alike without discriminating between rich and poor. In the same way that death knocks on the door of the poorest man's hut and the richest man's castle, the doctor tries to turn death away from the former and the latter. He strives not to make money or stand to gain from his efforts, but to alleviate the pain of the sick and preserve them in good health. He even manages to find the opportune moment to secure financial assistance from his richer patients towards his poorer patients. That not being manageable, he may even proceed to help a poorer patient himself out of his own personal finances". And Hippocrates concludes, "every day and night of his life, a doctor studies his science and widens his knowledge of it dedicating soul, mind and body to the wel-

fare of his patients; aiming to successfully handle both easy and difficult cases, use his experience safely, offer clear and accurate diagnoses and perform the duties of a true Physician correctly".

Therefore, our whole life, with its pains and joys is a self-study and a self-development process; a study of human nature and of the medical science. We sacrifice this life of ours and commit ourselves to our science in order to experience its deeper essence and express it as a blessing through our vocation.

The ideal Physician, according to the Hippocratic Oath enters the patient's home, into his private world and respects this privacy with consistency. He gets to know the patient's soul and body, his weaknesses and hopes. The patient opens his heart, presents his wound, describes his pain, which often he cannot comprehend or put into coherent words. He wants the doctor to quench his deep thirst for health, for life and for whatever lies beyond, the unapproachable, which he desires but sometimes does not dare speak of. The patient does not just ask for a painkiller! He asks for his health back; he asks for his previous life back. He desires "not to die", and here lies the deeper meaning of our mission.

When he addresses us with the agonizing question, sometimes in words and others with just a glance, "Doctor, shall I live?", we are faced with the patient's anguish in the face of the unknown, in the face of death! This is the moment when the physician's presence can act beneficially for the patient who sees in his face a savior. The physician becomes for a patient in agony, a symbol of survival, a hope for life. His every move becomes of utmost significance and importance and he hangs on to his every word like dear life. In this unique, sacred moment, a careless phrase, a cold glance, an indifferent facial expression can undo the patient emotionally. On the other hand, a warm smile, a kind word, a caring glance, a warm gesture, can give him strength, courage or even regenerate the will to live.

The patient's agony, when he is agonizingly seeking for a sign of hope from the physician, is similar to the moment the pulse of the heart is heard through the manometer the physician puts around the patient's arm. When the manometer is completely loose, the physician can hear nothing in his ear; similarly, there is complete silence when it is exceedingly tight too. There is a transitional period between the two, when a certain sign is transmitted. This sign, the pulse of the heart, is a sign of life. It is this sign of life that the physician should show in the face of his patient's agony, in order both to justify his science and accomplish his mission.

Some time ago I happened to find a book by a German surgeon, Hans Killian, entitled "Sub umbra Dei" (God Stands Behind Us). In it he writes, "In this book I shall narrate a series of events that have remained unforgettable for me throughout my years as a surgeon. When I use the term 'behind us' in the title of my book, I mean God stands behind all us surgeons, who, standing by the patient's bed or by the surgical table, struggle all alone with the sole company of the responsibility for our patient. We all hold our patient's life in our hands. We all have a better understanding of the power of death than most of our fellow humans. We are aware of how futile our human efforts become when Death approaches – unstoppable and irreversible. Yet we also experience the joy wholeheartedly when, contrary to any logical reason and scientific explanation, the miracle of a cure occurs and life is restored to the patient. This is an experience that frequently renders us physicians both modest and happy. This is why behind every event and every incident in my narration," Killian continues, "there is the face of God in the shadows. Most of the times, it is serious. However, it is always full of benevolence and sometimes it may even smile at our weaknesses and shortcomings".

We are all aware of the fact that at the difficult moment of a threatening storm, the captain of a ship makes the difficult decision of sacrificing valuable, vital parts of a ship's cargo, in order to save living souls. Similarly, the surgeon may at times need to sacrifice a patient's limb or organ in order to save the person and grant them the gift of life, which, as our earlier colleagues said when prescribing, is always done with the help of God, "Cum Deo".

We have all chosen a profession that brings us to a dramatically advantageous position. We meet humans upon the most difficult and sacred moment of their lives; upon their agony "not to die". To their agony, let us send a message and offer an assertion: Medicine is for us a vocation; it therefore is our mission to palliate the agony and the pain of our fellow people.

## REFERENCES

1. The Jerusalem Bible, Wisdom-Eccleciasticus (Medicine & Illness), Chapter 38, 1-15 pag 947-48, London Darton, Longman & Todd 1968
2. Omnia Opera Hippocratis, De medico (περί Ιητρού) De probitate (περί ευσχημοσύνης), Reprint pattern, edition of Venice 1526, DUPHAR HELLAS Athens 1979
3. Hartmann Franz, The life of Paracelsus and the Substance of his Teachings, London1887 – Athens Tetraktys 1992
4. Killian Hans, Hinter uns steht nur des Herrgott-sub umbra dei, London, Barrie, 1958

**Κλινική Μελέτη**
***Clinical Study***

# *Διδυμη Κύηση: Συχνότητα και Περιγεννητική Έκβαση σε Νοσοκομείο της Νιγηρίας*

# *Twin Delivery: Incidence and Perinatal Outcome in a Nigerian Mission Hospital*


**ABSTRACT**

***Twin Delivery: Incidence and Perinatal Outcome in a Nigerian Mission Hospital***



***Alphonsus N. Onyiriuka***
Department of Child Health, University of Benin Teaching Hospital, PMB 1111, Benin City, Nigeria



**Background:**The incidence of twin delivery in Nigeria may have changed, in view of the worldwide increase in the rates of twinning attributed to increasing maternal age and use of fertility therapies. Twin gestation is associated with increased risk of adverse perinatal outcome. **Objective:** To determine the current incidence of twin delivery in Benin City and document their perinatal outcome. **Methods:** A four-year cross-sectional study of twin deliveries in a Nigerian mission hospital was conducted. The perinatal outcome in 115 sets of twin was compared with that of 230 singleton controls. **Results:** The current incidence of twin delivery was 25.3 per 1000 deliveries or one in 40 births. Sex ratio was 0.98:1 in favour of females. The highest incidence was in the month of August while the lowest incidence was in the month of November ($p<0.05$). Twin pregnancies were at a significantly higher risk of adverse perinatal outcome such as low birthweight (LBW), preterm delivery, birth asphyxia and Caesarean delivery compared to singleton pregnancies ($p<0.001$).

**Conclusions:** Twinning rate was higher in older women aged 35 years and above with the highest twin delivery rate in the month of August. Twin pregnancy was associated with a significantly increased risk of delivery of preterm and low birthweight infants as well as birth asphyxia. **[Ach Iatr 2011;30:21-27]**.



***Key words***: Twins delivery, Incidence, Perinatal outcome, Nigeria.



***Correspondence***: Alphonsus N. Onyiriuka
Department of Child Health, University of Benin Teaching Hospital, PMB 1111,
Benin City, Nigeria
e-mail: alpndiony@yahoo.com & didiruka@gmail.com



*Submitted: 3/11/10, Revision accepted: 5/12/10*

**Dr Alphonsus N. Onyiriuka**
Department of Child Health
University of Benin Teaching Hospital
Benin City, Nigeria

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

**Εισαγωγή: Η συχνότητα της δίδυμης κύησης στη Νιγηρία έχει αυξηθεί λόγω της αύξησης των διδύμων κυήσεων παγκοσμίως αλλά και λόγω της αύξησης της μητρικής ηλικίας και των θεραπειών γονιμότητας. Η δίδυμη κύηση σχετίζεται και με αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικών επιπλοκών.**

**Σκοπός: Ο καθορισμός της τρέχουσας συχνότητας των διδύμων κυήσεων στην πόλη Benin της Νιγηρίας και των περιγεννητικών επιπλοκών.**

**Μέθοδοι: Συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα οι 115 διδύμων κυήσεων στο ως άνω νοσοκομείο με 230 μονήρεις κυήσεις που χρησίμευσαν σαν ομάδα ελέγχου.**

**Αποτελέσματα: Η συχνότητα της δίδυμης κύησης ήταν 25.3% σε 1000 τοκετούς η μία σε 40 γεννήσεις. Η αναλογία του φύλου ήταν 0.98:1 υπέρ των θήλεων. Η μεγίστη συχνότητα ήταν τον μήνα Αύγουστο και η ελαχίστη τον μήνα Νοέμβριο ($p< 0.05$). Οι δίδυμες εγκυμοσύνες είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο περιγεννητικών επιπλοκών όπως μικρότερο βάρος, πρώιμο τοκετό, ασφυξία κατά την γέννηση και καισαρική τομή σε σύγκριση με τις μονήρεις εγκυμοσύνες ($p< 0.001$).**

**Συμπεράσματα: Η συχνότητα των διδύμων κυήσεων ήταν αυξημένη σε γυναίκες πέραν των 35 ετών και συνέβαιναν τον μήνα Αύγουστο. Η δίδυμη κύηση σχετιζόταν με πρώιμο τοκετό, χαμηλού βάρους παιδιά και περιγεννητική ασφυξία. [Αχ Ιατρ 2011;30:21-27].**

***Λέξεις Κλειδιά: Δίδυμη κύηση, Περιγεννητικές επιπλοκές, Νιγηρία, Συχνότητα***

**Αλληλογραφία:**
Alphonsus N. Onyiriuka
Τμήμα Υγείας του Παιδιού,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Benin,
Πόλη Benin PMB 1111, Νιγηρία
e-mail: alpndiony@yahoo.com
& didiruka@gmail.com

## INTRODUCTION

Perinatal morbidity and mortality rates are higher in twins compared to singletons. For instance, a need for resuscitation, intrauterine growth restriction, preterm delivery, congenital malformations and perinatal deaths are all known to be more common in twins than in singletons.[1-4] In addition, complications such as feto-fetal transfusion syndrome (FFTS), intrapair birthweight discordance and conjoined twins are pecurliar disorders uniquepeculiar to twins.[1, 2, 5]

The incidence of twin delivery shows considerable ethnic and geographic variations. For instance, the reported incidence of twin delivery among the Yorubas in Nigeria was more than four times of that of Caucasian populations. In Nigeria, the reported rates of twin delivery varied from 28 per 1000 deliveries in the North[7] to 54 per 1000 deliveries in the West[8] with an intermediate rate of 33 per 1000 deliveries in Benin City.[4] Other African countries have an average overall rate of 20 per 1000 deliveries.[4] The rate ranged from 6 per 1000 deliveries in Asia to 11 per 1000 deliveries in Europe[4] and America.[9] From the 1980s, there has been a worldwide increase in the rates of twinning attributed to increasing maternal age and use of fertility therapies.[4, 9-12] In Nigeria, maternal age of our obstetric population seems to be increasing[13] and the majority of the twin gestations are spontaneously conceived.[4] On the other hand, spontaneously conceived twins have actually been decreasing during the past couple of decades.[2] It may, therefore, be surmised that in Nigeria twin delivery rate have changed over time. This study, therefore, sought to determine the rate of twin delivery in Benin City and also document their perinatal outcome.

## MATERIALS AND METHODS

This descriptive (cross–sectional) study was conducted at St Philomena Catholic Hospital (SPCH), Benin City, Nigeria. The hospital has a large maternity unit with an average of 1,344 deliveries annually.[14] It was chosen for the study because of its central location and non–selection of cases which was shown by the fact that the social stratification pattern of women attending the hospital was more representative of the overall pattern in Benin City. This was revealed in a survey in 1983.[15]

During the four–year study period, 1st January, 2000 to 31st December, 2003 all twin babies delivered at SPCH were weighed naked, by a trained midwife, within the first hour after birth, using a mechanical Waymaster weighing scale calibrated to the nearest 50 grammes. The scale was checked and standardized, using standard weights by a technician and it was also checked daily for zero error throughout the period of the study to ensure accuracy. The weights and sexes of the twin (study) babies were recorded according to the month and year of delivery. Gestational age was determined by using maternal dates and by the Dubowitz method;[16] and if a discrepancy of more than two weeks was observed, the latter was used. The Apgar scores were determined by the attending physician and/or the trained midwife present at the delivery using the Apgar Scoring System.[17] Other perinatal outcome measures of interest included mode of delivery, stillbirth rate and the need for admission into the Special Care Baby Unit (SCBU). Indication(s) for such admission was determined by the attending physician since the hospital had no specific management policy for twin pregnancies during the study period. For each set of twin babies delivered, two cases of singleton babies delivered consecutively following the twin delivery were recruited as controls. Similar perinatal outcome measures were documented for the control babies and were compared with those of twin (study) babies. The haematocrit/haemoglobin values of each set of twin babies were determined and documented at birth. Data on total number of deliveries was obtained from the relevant delivery registers of the hospital. Maternal age and parity were also documented.

**Table I:** Incidence of twin delivery according to maternal age.

| Maternal age group (years) | Total No of deliveries | No of twin deliveries | Percent of total deliveries |
|---|---|---|---|
| 15-19[a] | 109 | 1 | 0.9 |
| 20-29[b] | 2406 | 58 | 2.4 |
| 30-39[c] | 1910 | 52 | 2.7 |
| ≥ 40[d] | 94 | 3 | 3.2 |
| Unknown | 25 | 1 | 4.0 |
| **Total** | **4544** | **115** | **2.5** |

b versus c $\chi^2 = 0.416$ $p>0.05$
b versus d $\chi^2 = 0.232$ $p>0.05$

**Table II:** Incidence of twin delivery according to maternal parity.

| Maternal Parity | Total No of deliveries | No of twin deliveries | Percent of total deliveries |
|---|---|---|---|
| 0[a] | 1478 | 42 | 2.8 |
| 1-4[b] | 2605 | 65 | 2.5 |
| ≥ 5[c] | 461 | 8 | 1.7 |
| **Total** | **4544** | **115** | **2.5** |

b versus a $\chi^2 = 0.443$ $p>0.05$
b versus c $\chi^2 = 22.653$ $p<0.001$

### Definition of terms used and statistical methods

A preterm infant was one delivered before 37 completed weeks of gestation. A low birthweight (LBW) infant was one whose birthweight was less than 2500g, regardless of gestational age. Birth asphyxia referred to Apgar score of less than seven at one minute. Intrapair birth–weight difference equal or greater than 20% of the birthweight of the heavier twin was accepted as birth weight discordance. Feto–fetal transfusion syndrome was diagnosed when a given set of twins exhibited a haemoglobin difference of more than 5g per 100ml at birth. Using the criteria suggested by Marivate and Norman,[18] intrauterine growth restriction (IUGR) was diagnosed in a twin when the birthweight was less than the tenth percentile for gestational age on the singleton weight curve or when the birthweight is less than 85 percent of the birth weight of the co-twin, even if the smaller twin's birthweight was above the tenth percentile. The season was defined as wet humid season (May to October) and dry season (November to April). The chi–square test and the Student's t test were used in ascertaining the level of significance of two differences, which was set at $p < 0.05$.

## RESULTS

### Incidence of twin delivery

Twin delivery occurred in 115 of 4,544 deliveries for an incidence of 25.3 per 1000 deliveries, corresponding to 1 in 40 births. Sex ratio was 0.98: 1 in favour of fe-

**Table III:** Distribution of live-born twin babies by birth weight categories.

| Birthweight groups (grams) | No of live-born twin babies | Percent of twin babies |
|---|---|---|
| < 1000 | 6 | 2.8 |
| 1000-1499 | 9 | 4.2 |
| 1500-1999 | 26 | 12.0 |
| 2000-2499 | 66 | 30.6 |
| 2500-2999 | 74 | 34.2 |
| 3000-3499 | 25 | 11.6 |
| 3500-3999 | 10 | 4.6 |
| ≥ 4000 | 0 | 0 |
| **Total** | **216** | **100** |

**Table IV:** Comparison of mean birth weight of male live-born twin and singleton babies.

| Year of Study | No | Twin Babies MBWT (SD)g | No | Singleton Babies MBWT (SD)g | t-statistic (P value) |
|---|---|---|---|---|---|
| 2000 | 28 | 2210(402) | 31 | 3199 (512) | 8.29 (<0.001) |
| 2001 | 29 | 2334 (436) | 34 | 3283 (538) | 7.73 (<0.001) |
| 2002 | 23 | 2530 (510) | 25 | 3281 (566) | 4.84 (<0.01) |
| 2003 | 27 | 2656 (524) | 29 | 3340 (535) | 4.83 (<0.01) |
| **Total** | **107** | **2426 (486)** | **119** | **3276 (550)** | **12.33(<0.001)** |

MBWT(SD)g = Mean BirthWeight (Standard deviation) in grams.

males. Only one of the 115 (0.9%) women who delivered twins had a history of ovulation induction with clomiphene, the rest 114 (99.1%) were conceived spontaneously. Comparing the incidence of delivery of twins during the wet humid and dry seasons, it was 2.7% (63/2330) versus 2.3% (52/2214) $\chi^2 = 0.581$ p>0.05. Peak incidence, 58.8 per 1000 deliveries (20/340), was in August, accounting for 17.4% of total twin deliveries. The lowest incidence, 15.0 per 1000 deliveries, (5/333), was in November, accounting for only 4.3% of total twin deliveries $\chi^2 = 12.680$ p<0.05. The majority (80.9%) of mothers who delivered twins were aged between 25–39 years old. Twinning rate was higher in

**Table V:** Comparison of mean birth weight of female live-born twin and singleton babies.

| Year of Study | No | Twin Babies MBWT (SD)g | No | Singleton Babies MBWT (SD)g | t-statistic (P value) |
|---|---|---|---|---|---|
| 2000 | 29 | 2168 (465) | 27 | 3141(576) | 6.92 (<0.001) |
| 2001 | 30 | 2140 (428) | 30 | 3071(487) | 7.87 (<0.001) |
| 2002 | 25 | 2515 (488) | 27 | 3081 (530) | 4.01 (<0.02) |
| 2003 | 25 | 2526 (409) | 24 | 3146 (535) | 4.54 (<0.01) |
| **Total** | **109** | **2323 (412)** | **108** | **3112 (492)** | **12.80 (<0.001)** |

older women with a peak incidence among those who were aged 35 years and above. Further details are shown in Table 1. Comparing mean maternal age of twin and singleton mothers it was 27.9 years (95% confidence interval, CI = 27.2 – 29.8) versus 27.3 years (95% CI = 26.6 – 29.2) t-statistic = 0.93 p>0.05.

As shown in Table II, the incidence of delivery of twins was similar in primiparous and multiparous women. Two of the 115 (1.7%) mothers of twins had a history of previous delivery of a set of twins. None of the women who delivered twins was a twin herself.

**Perinatal Outcome**

Of the 115 sets of twins, 73 (63.5%) were same–sex (36 male and 37 female sets) while 42 (36.5%) were different–sex twins. Retention of the second twin occurred in nine of the 115 (7.8%) twin deliveries. Of the 14 stillbirths (seven males and seven females) in the study group, both twins died in three cases (a total of six babies) while the remaining eight stillbirths consisted of one from each set of twins. As a result, analysis of other perinatal outcome measures in the study (twin) group involved 104 sets of live–born twins and a total of 216 (107 males and 109 females) live-born babies. For the control group there were three stillbirths, leaving 227 (119 males and 108 females) live–born babies for comparison.

Comparing stillbirth rates in twin and singleton pregnancies, it was 60.9 versus 13.0 per 1000 deliveries, with an odd ratio of 4.7 (95% CI = 0.57–1.95). Of the 14 stillbirths, six (42.9%) were from different–sex sets of twins while the remaining eight (57.1%) were from same–sex set of twins. Eleven of the 14 (78.6%) stillbirths in the study group were fresh while the remain-

**Table VI:** Comparison of perinatal outcome in twin and singleton pregnancies.

| Parameters | Twins | % | Singleton | % | $\chi^2$ (P value) |
|---|---|---|---|---|---|
| No. of livebirths | n=230 | 93.9 | n=230 | 98.7 | 7.39 (>0.05) |
| No. of stillbirths | n=230 | 6.1 | n=230 | 1.9 | 11.39 (<0.05) |
| Early neonatal deaths | n=216 | 6.0 | n=230 | 1.3 | 7.38 (>0.05) |
| Preterm delivery | n=216 | 53.7 | n=227 | 11.9 | 88.5 (<0.001) |
| IUGR | n=216 | 10.6 | n=227 | 3.5 | 8.63 (>0.05) |
| LBW | n=216 | 66.2 | n=227 | 18.1 | 105.64 (<0.001) |
| Birth asphyxia | n=216 | 30.6 | n=227 | 1.8 | 68.97 (<0.001) |
| Caesarean delivery | n=115 | 40.0 | n=230 | 13.0 | 32.80 (<0.001) |
| SCBU admission | n=216 | 62.8 | n=227 | 13.7 | 116.46 (<0.001) |

* Percentage of n
IUGR= Intrauterine Growth Restriction
LBW= Low Birth Weight
SCBU= Special Care Baby Unit

ing three (21.4%) were macerated stillbirths. For the control group, one of the three (33.3%) stillbirths was fresh while two (66.7%) were macerated stillbirths.

When the birthweight of the heaviest male twin neonate was compared with his singleton counterpart, it was 3,800g versus 5,800g, a difference of 2,000g. The birthweight of the heaviest female twin neonate was 3,650g compared to 5,650g for her singleton counterpart. Further details are shown in Table III. As shown in Tables IV and V, for each year of study, the mean birthweight was higher in a singletons compared to twins, even after controlling for gender. Of the 115 sets of twins, 26 (22.6%) showed intrapair birthweight discordance with 16 (61.5%) being same–sex twin pairs while ten (38.5%) were different–sex twin pairs. Five of the 16 (31.3%) same–sex set of twins were males and the remaining 11(68.7%) were females. Two of the 104 (1.9%) sets of live–born twins had feto-fetal transfusion syndrome (FFTS).

Of the 66 asphyxiated babies in the study (twin) group, 52 (78.8%) had mild to moderate degree of birth asphyxia while the remaining 14 (21.2%) had severe form (Apgar score ≤ 3 at one minute). For the control group, three out of the four (75.0%) asphyxiated babies had mild to moderate birth asphyxia while one (25.0%) had severe form. Although the incidence of mild to moderate birth asphyxia did not differ with birth order of the twins, the risk of severe birth asphyxia was three times higher in the second compared to the first twin. Further details on perinatal outcome measures are shown in Table VI.

## DISCUSSION

The incidence (25.3 per 1000 deliveries) of twin delivery reported herein was lower than the 33 per 1000 deliveries previously documented at the University of Benin Teaching Hospital (UBTH), Benin City.[3] This difference may be partly accounted for by the fact that UBTH being traditionally a referral centre, may have more twin pregnancies referred to it for antenatal care and delivery, resulting in referral bias. Referral–bias is known to increase the incidence of medical conditions.[19] In view of this, it is possible that the incidence of twin delivery reported in the present study was more representative of the true figure in Benin City since St Philomena Catholic Hospital (SPCH) caters for all categories of pregnant women as revealed in a survey by Olusanya et al.[15] On the other hand, the lower incidence found in the present study may indicate an actual fall in rate of twin delivery in Benin City. This view is supported by data from a previous study by Marinho et al[20] which showed a fall in rate multiple births in Ibadan and Igbo–Ora in Nigeria. However, caution should be exercised in extrapolating the twinning rate reported here to the whole country since the data was obtained from one hospital and twinning rate may also vary from region to region within the same country. The fact that almost all (99.1%) of the twin births in the present study were spontaneously conceived may have also contributed to our lower incidence. Unfortunately, this view could not be substantiated because extensive literature search revealed that there is no documented clomiphene twin rate in Nigeria but it is widely believed to increase twinning rate by ten percent. With regard to in vitro fertilization, the programme is at its infancy in Nigeria with no statistics on its associated twinning rate. This represents an area of future research and documentation. Recently, a decline in rate of spontaneously conceived twins has been documented.[2]

The incidence of twin delivery was significantly higher in multiparous compared to their grand multiparous counterparts. Nutrition may be less optimal in grand multiparous mothers compared to their multiparous counterparts because of higher number of previous pregnancies/deliveries, especially if in quick succession, which may have exhausted the former nutritionally. Along with a woman's gene, good nutrition is known to play a role in the natural conception of twins.[2]

As in other studies,[3,21,22] twinning rate was higher in older women with a peak incidence among those aged 35 years and above. Generally, fecundity declines with age but twinning rate has been found to be higher in older women. This paradoxical increase in twinning rate in older women is believed to be due to apparently deficient feedback mechanism between ovary and hormones. With aging high levels of hormones (gonadotropins) are produced, promoting the release of more eggs from the ovaries which in turn result in increased twinning rate among older women.[23] Indeed, it has been documented that mothers of dizygotic twins, especially in Nigeria, demonstrate high levels of gonadotropic hormones that induce eggs to ripen and burst out from the ovary,[23] partially accounting for the high twinning rate in Nigeria. A search of the literature revealed that the rate of twinning diminished after the age of forty years except among black women in whom the incidence of twinning continues to rise up to the age of forty nine years.[23]

In the present study, the probability of twin birth was highest in August but lowest in November. In contrast, a report from both England and the United States indicated that twin delivery rate was highest in November.[2] In the same report, the lowest twin delivery rates in England and the United States were in May and April respectively.[2] The reason for this finding is not clear but it has been speculated that environmental influences may affect the egg, the uterine environment, or both,[2] accounting for differences in incidence in the various months.

In concsordnance with previous studies,[1,7,24,25] the incidence of delivery of a low birthweight (LBW) as well as a preterm infant was significantly higher in twin compared to singleton pregnancies. This may be explained by the fact that sharing one uterus by two foetuses represents a competitive struggle for space so that as pregnancy advances, the uterus becomes a crowded environment apart from the problem of placentation and sharing of nutrients. Stretch of the uterine musculature especially by twins plays a role in eliciting uterine contractions of parturition.[26] The pituitary gland of the foetus also secretes oxytocin (greater in twins) that could possibly play a role in exciting the uterus, initiating labour. These two mechanisms lead to initiation of, and delivery of preterm/low birthweight infants. Prematurity was a major factor influencing the morbidity and mortality in twin pregnancies, largely accounting for a greater percentage of admission into the Special Care Baby Unit (SCBU) of the hospital. The implication of the increased neonatal admission is that it will stretch the human and material resources of the in-patient services of the hospital, apart from the requirements for the comparatively increased rate of caesarean delivery and neonatal resuscitation in cases of birth asphyxia reported herein. Prematurity and LBW are co–variant factors. Although, not statistically significant, using the criteria suggested by Marivate and Norman,[18] the incidence of intrauterine growth restriction (IUGR) was three times higher in twins than in singletons but lower than the ten-fold increase reported by Manlan et al.[27] A previous study[3] on twin deliveries in UBTH was silent on the issue of IUGR, thereby making comparison impossible. The reason for IUGR in twin gestations may be found in the study by Guaschino et al[28] which showed that 33% of twin pregnancies was associated with IUGR–predisposing factors such as inadequate placentation, unequal sharing of placental mass, chronic malnutrition and anaemia. Maternal dietary supplementation in pregnancy has the potential of preventing the last two factors, thereby reducing incidence of IUGR.[29] Mean birthweight was significantly lower in twins compared to singletons. Other investigators have reported similar findings.[4,7]

In concordance with a previous report,[3] the risk of stillbirth was higher in twin than singleton pregnancies. Implantation, placentation and birth all present foetal survival issues that are more of a challenge to twins than to singletons,[2] accounting for the higher foetal wastage in twin than in singleton pregnancies.

In conclusion, the incidence of twin delivery tended to increase with maternal age with peak in twinning rate found among women aged 35 years and above. Incidence of delivery of twins was highest in the month of August. Perinatal outcome measures such as prematurity, low birthweight and birth asphyxia were significantly more adversely affected in twin than in singleton pregnancies. It is recommended that all twin pregnancies should be supervised followed–up in health institutions with facilities for the care of the preterm infant.

Personnel skilled in neonatal resuscitation should be present at during all twin deliveries.

## REFERENCES


1. McCullock K. Neonatal Problems in Twins. Clin Perinatol 1988;15(1):141-158.
2. Noble E. Having Twins and More: A Parent's Guide to Multiple Pregnancy, Birth and Early Childhood. 3rd edn. New York, Houghton Mifflin Company, 2003:109–146.
3. Omu AE, Akingba JB. Contribution of multiple pregnancy to perinatal mortality in Benin City. Trop J Obstet Gynaecol 1983; 3:227–232.
4. Omu AE. Multifetal pregnancy. In: Okpere EE (ed). Clinical Obstetrics. Benin City. Uniben Press (Publishers) 2003;180–188.
5. Yu VYH. Risks in multiple births especially from twin-twin transfusion syndrome. J Arab Neonatol Forum 2004;1:9–14.
6. Creinin M, Keith LG. The Yoruba contribution of our understanding of the twinning process J Reprod Med 1989;34:379–387.
7. Aisien AO, Olarewaju RS, Imade GE. Twins in Jos, Nigeria: a seven-year retrospective study Med Sci Monit 2000;6:945–950.
8. Fisk NM. Multiple pregnancy. In: Edmonds DK (ed). Dewhurst's Textbook of Obstetrics and Gynaecology for Postgraduates. Oxford: Blackwell Science (publishers), 1999;298–307.
9. James WH. Second Survey of secular trends in twinning rates. J Biosoc Sci 1982;14:481–479.
10. Westergaard T, Wohltahrt J, Aaby P, Melbye M. Population based study of rates of multiple pregnancies in Denmark, 1980-94. Br Med J 1997;314:775–779.
11. Jewell SE, Yip R. Increasing trends in plural births in the United States. Obstet Gynecol 1995;85:229–232.
12. Wilcox LS, Kiely JL, Melvin CL, Martin MC. Assisted reproductive technologies: estimates of their contribution to multiple births and newborn hospital days in the United States. Fertil Steril 1996;65:361–366.
13. Ogedengbe OK, Ogunmokun AA. Grand multiparity in Lagos, Nigeria. Nig Med Pract 2001;39:11–14.
14. Onyiriuka AN. Trend in birth-weight of babies born in Benin City, Nigeria. Ann Biomed Sci 2002;1:148–151.
15. Olusanya O, Okpere EE, Ezimokhai M. The importance of social class in voluntary fertility control in a developing country. West Afr J Med 1985;4:205–211.
16. Dubowitz LMS, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age of the newborn infant. J Pediatr 1970;77:1–10.
17. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. Current Reseach Anaesthesia and Analgesia 1953; 32: 260–267.
18. Marivate M, Norman RJ. Twins. Clin Obstet Gynecol 1982;9:723–728.
19. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. Lancet 2002;359:248–252.
20. Marinho AO, Ilesanmi AO, Omigbodun A, Oyejide CO. A fall in the rate of multiple births in Ibadan and Igbo-Ora, Nigeria. Acta Genet Med Gumellol 1986;201–204.
21. Sunday-Adeoye I, Twomey ED, Egwuatu VE. A 20-year review of twin births at Mater Misericordiae Hospital, Afikpo, South Eastern Nigeria. Nig J Clin Pract 2008;11(3):231–234.
22. Ekure EN, Iroha EO. Perinatal mortality among twins in Lagos University Teaching Hospital: Associated risk factors. Nig Qt J Hosp Med 2002;12:21–25.
23. Noble E. Having Twins and More: A Parent Guide to Multiple Pregnancy, Birth and Early Childhood. 3rd edn. New York, Houghton Mifflin Company, 2003:52–61.
24. Cetrulo CL. The controversy of mode of delivery in twins: The intrapartum management of twin gestation (part 1). Semin Perinatol 1986;10:39–45.
25. HO SK, Wu PYK. Perinatal factors and neonatal morbidity in twin pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1975; 127:979–987.
26. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 10th edition Elsevier (publisher) New Delhi;1996;952–954.
27. Manlan G, Scott KE. Contribution of twin pregnancy to perinatal mortality and fetal growth retardation; Reversal of growth retardation after birth. Can Med Assoc J 1978;118:365–8.
28. Guaschino S, Spinillo A, Stola E, Pesando PC. Growth retardation, size at birth and perinatal mortality in twin pregnancy. Int J Gynecol Obstet 1987;25:399–403.
29. Prentice AM, Watkinson M, Cole TJ, Whitehead RG, Lamb WH. Prenatal dietary supplementation of African women and birth weight. Lancet 1983;11:489–492.

**Ανασκόπηση**
***Review***

# *Ορμονικοί Υποδοχείς και Συσχέτισή τους με τον Καρκίνο*
# *Hormone Receptors and their Relation with Cancer*


**ABSTRACT**

***Hormone Receptors and their Relation with Cancer***



***Fotis Karvelas, Vassiliki Gavala, Pavlos Athanasopoulos***
Department of Surgery, General Hospital of Patras "O Agios Andreas"


Malignant neoplasms are very heterogeneous in their behavior. Quite often the clinical course and the prognosis of neoplasms with similar staging and histological type is completely different.

Extensive clinical investigation has led to the understanding of the mechanisms by which hormones regulate the tumor progression. The discovery of tumor markers helped us to predict the course of the neoplastic disease and the best treatment approach of it.

We present the hormone receptors (estrogen receptors, progesterone receptors, androgenic receptors etc) which are found in several tissues (breast, liver, kidney, ovary, skin, etc) and we discuss their significance in prognosis for tumor aggressiveness.

Great effort is made for the determination of reliable methods of detection through immunohistochemistry due to their specificity, antigenicity, binding capacity and heterogenity of their expression in tissues.

Most of the clinical trials have not yet proved a relation between their existence and appearance of the tumor. **[Ach Iatr 2011;30:28–34]**.



***Key words***: Antigenicity, Hormone receptors, Immunohistochemistry, Neoplasm



***Correspondence***: Fotis Karvelas, 47 Sachtouri Str, Patras 26222, Greece
Tel.: +30 6944590211, Fax: +30 2610342077



*Submitted: 15/11/10, Revision accepted: 20/12/10*

**Φώτης Καρβελάς**
**Βασιλική Γαβαλά**
**Παύλος Αθανασόπουλος**
Χειρουργική Κλινική Νοσοκομείου «Ο Άγιος Ανδρέας»

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

**Τα κακοήθη νεοπλάσματα χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερη ετερογένεια στη συμπεριφορά τους. Αρκετά συχνά ασθενείς με νεόπλασμα παρόμοιας σταδιοποίησης και ιστολογικού τύπου έχουν διαφορετική κλινική πορεία και πρόγνωση.**

**Εκτεταμένες κλινικές έρευνες έχουν οδηγήσει στη κατανόηση των μηχανισμών εκείνων μέσω των οποίων οι ορμόνες ρυθμίζουν την εξέλιξη των όγκων. Η ανακάλυψη καρκινικών δεικτών μας βοηθά στην πρόγνωση της πορείας της νεοπλασματικής νόσου και στην καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση αυτής.**

**Πρόκειται για τους ορμονικούς υποδοχείς (οιστρογονικοί, προγεστερονικοί, ανδρογονικοί υποδοχείς). Ανευρίσκονται σε πολλούς ιστούς (μαστός, ήπαρ, νεφρός, ωοθήκες, δέρμα κ.α) και η ύπαρξή τους είναι προγνωστική για την επιθετικότητα των όγκων.**

**Μεγάλη προσπάθεια καταβάλλεται για τον προσδιορισμό αξιόπιστων μεθόδων ανίχνευσής τους μέσω της ανοσοιστοχημείας λόγω της ειδικότητας, αντιγονικότητας, της δεσμευτικής τους ικανότητας και της ετερογένειας στην έκφρασή τους στους ιστούς.**

**Οι περισσότερες κλινικές μελέτες δεν έχουν ακόμη αποδείξει κάποια σχέση μεταξύ της ύπαρξής αυτών με την εμφάνιση του όγκου.[Αχ Ιατρ 2011;30:28–34].**

***Λέξεις Κλειδιά: Αντιγονικότητα, Ορμονικοί υποδοχείς, Ανοσοϊστοχημεία, Νεόπλασμα***

**Αλληλογραφία:**
Φώτης Καρβελάς
Σαχτούρη 47, Πάτρα
Τ.Κ:26222
Fax: 2610342077
Τηλ: 6944590211
*Υποβλήθηκε: 15/11/10*
*Αναθεωρημένη εγινε δεκτή: 20/12/10*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα κακοήθη νεοπλάσματα παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια στη συμπεριφορά τους. Έτσι παρατηρείται συχνά σε ασθενείς πάσχοντες από συγκεκριμένο νεόπλασμα παρόμοιας σταδιοποίησης και ιστολογικού τύπου,να διαφέρει, ανοσοϊστοχημικά η κλινική πορεία και κατά συνέπεια και η πρόγνωση.

Έκτεταμένες έρευνες, έχουν οδηγήσει στην κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων συγκεκριμένες ορμόνες ρυθμίζουν την ανάπτυξη του όγκου και στην ανεύρεση δεικτών οι οποίοι βοηθούν στην πρόγνωση τόσο της πορείας της νεοπλασματικής νόσου όσο και στην ορθότερη θεραπευτική προσέγγιση αυτής. Πρόκειται για τους ορμονικούς υποδοχείς. Ο προσδιορισμός τους γίνεται ανοσοιστοχημικά και η ανεύρεση και ποσοτικοποίησή τους στοχεύει στην επιλογή των ασθενών εκείνων που θα υποβληθούν σε επικουρική θεραπεία και ορμονοθεραπεία.

Η εξέλιξη μερικών καρκίνων είναι δυνατόν να επηρρεάζεται από αλλαγές της ορμονικής κατάστασης του ξενιστή.

Το φαινόμενο της ορμονοεξάρτησης έχει τροποποιήσει την παραδοσιακή θεραπεία των περισσοτέρων νεοπλασιών και έχει εφαρμοσθεί επιτυχώς σε αρκετές περιπτώσεις παρηγορητικής θεραπείας, ειδικά στον καρκίνο του μαστού, του προστάτη, του σώματος της μήτρας και του θυρεοειδούς. Η ορμονοθεραπεία από μόνη της δε μπορεί να σταματήσει την πρόοδο της καρκινικής νόσου, αλλά επιφέρει σημαντική ύφεση του πρωτοπαθούς όγκου ή των μεταστάσεων συνεπικουρώντας την κύρια θεραπευτική αντιμετώπιση που είναι συνήθως η χειρουργική. Σε μερικές περιπτώσεις η ύφεση διαρκεί μεγάλο χρονικό διάστημα και η ορμονοθεραπεία σε αυτές αποτελεί την καλύτερη επιλογή έχοντας τώρα πια τη θέση της απαραίτητης συμπληρωματικής αγωγής.

Μετά από αναζήτηση, σε βιοπτικό υλικό υποδοχέων ειδικών ορμονών γίνεται θεραπεία καταστολής ή απενεργοποίησης αυτών, είτε με ανταγωνιστικές ορμόνες είτε με δέσμευση ή μείωση της έκφρασης αυτών με ουσίες μη ορμονικής φύσεως (ταμοξιφαίνη, αναστολείς αρωματάσης κλπ).

Οι ορμονικοί υποδοχείς είναι ειδικές πρωτεΐνες παραγόμενες από τα κύτταρα στόχους των στεροειδικών ορμονών, μέσω των οποίων ασκείται η δράση στους ιούς στόχους.

Γενικότερα, η πλειονότητα του πρωτογενούς αδέσμευτου υποδοχέα εδράζεται στο πυρηνικό διαμέρισμα όπου βρίσκεται χαλαρά συνδεδεμένος, εύκολα εκχυλιζόμενος στο κυτταρικό διάλυμα και σε ισορροπία με μικρές ποσότητες εξωπυρηνικού υποδοχέα. Ο εξωπυρηνικός υποδοχέας, ο οποίος δεσμεύει τα στεροειδή πολύ πιο ισχυρά από ότι οι μεταφέρουσες αυτά πρωτεΐνες του αίματος, χρησιμεύει στο να παραλαμβάνει την ορμόνη εντός του κύτταρου στόχου. Το σύμπλεγμα ορμόνης –υποδοχέα μεταφέρεται στον πυρήνα και ενεργοποιείται. Ο ενεργοποιημένος αυτός τύπος συμπλέγματος δεσμεύεται ισχυρά στις θέσεις αποδέκτες της χρωματίνης, από όπου θα ενεργοποιηθεί η έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων και ως αποτέλεσμα η παραγωγή ειδικών κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών, υπεύθυνων για την διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των κυτττάρων.

Τα όργανα–στόχος περιέχουν 10.000–16.000 ορμονικούς υποδοχείς ανά κύτταρο. Ο αριθμός αυτός δεν είναι πάντα σταθερός, αλλά εξαρτώμενος από παράγοντες όπως η ένταση και η διάρκεια προηγούμενης ορμονικής διέγερσης, ο βαθμός της κυτταρικής διαφοροποίησης, η φάση του κυτταρικού κύκλου, η κυτταρική ηλικία και μεταβολισμός, γενετικοί παράγοντες, φαρμακολογικές αντιδράσεις, επιδράσεις άλλων ορμονών.

Οι οιστρογονικοί υποδοχείς είναι ειδικά μόρια πρωτεϊνικής φύσεως που παρουσιάζουν μεγάλη συγγένεια με το μόριο των οιστρογόνων και βρίσκονται ενδοκυττάρια. Η είσοδος των λιποδιαλυτών μορίων οιστρογόνων γίνεται πολύ εύκολα μέσω απλής μεμβρανικής διάχυσης λόγω διαφοράς στη διαμεμβρανική συγκέντρωση. Οι υποδοχείς είναι ελεύθεροι στη κυτοσόλη και μετά τη δέσμευσή τους μετατοπίζονται στον πυρήνα και συνδέονται σε αυτόν σταθερά.[1–3]

Υπάρχει όμως και η θεωρία πως οι υποδοχείς είναι ευθύς εξαρχής τμήματα του πυρήνα με συνδεδεμένο τμήμα στο κυτταρικό DNA και ελεύθερο άκρο δεκτικό στην σύνδεση μόνο με οιστρογόνα λόγω πολύ μεγάλης ειδικότητας.

Η ενεργοποίηση του υποδοχέα είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που τελικά μετά από μεταβολές στη τριτοταγή δομή του πρωτεϊνικού μορίου (μέσω αλλαγής της επαγωγικής πολώσεως, της ενδομοριακής χημικής συγγένειας, των χημικών εσωτερικών δεσμών διαμορφώσεως) έχουμε αύξηση του μεγέθους του μορίου του υποδοχέα από 4s σε 5s, λόγω της διμερούς συνδέσεως και μετατροπή της χαλαρής ή ανύπαρκτης πυρηνικής σύνδεσης σε εξαιρετικά συμπαγή. Το σύμπλεγμα ενεργοποιεί την μεταγραφική μετάφραση τμημάτων του DNA και μετά από πάροδο περίπου 6 ωρών χάνει την επαφή του με τον πυρήνα λόγω εξασθενήσεως και αποδομείται. Η συνεχής παρουσία των οιστρογονικών υποδοχέων είναι σημαντική για την διατήρηση της δυνατότητας απάντησης των ιστών στόχων. Οι πρωτεΐνες που ρυθμίζονται από τη διέγερση των οιστρογονικών υποδοχέων είναι η καθεψίνη D, p52, HSP (Heat Shock Protein).[4–7]

Φυσιολογικά, εκφράζονται στους πυρήνες του στρώματος του χορίου της μήτρας, του ενδομητρίου, των λείων μυικών ινών του μυομητρίου, τα επιθηλιακά κύτταρα του τράχηλου της μήτρας, του κόλπου, των σαλπίγγων, στα κύτταρα της δικτυωτής στοιβάδας του επινεφριδίου και στα επιθηλιακά κύτταρα των λοβίων και των εκφορητικών πόρων του μαστού.

Οι προγεστερονικοί υποδοχείς αποτελούν τελικό προϊόν των διεργασιών που ελέγχονται από τα οιστρογόνα και στις οποίες λαμβάνουν μέρος οι οιστρογονικοί υποδοχείς. Αποτελούνται από δύο υποομάδες 95kD & 120 kD. Δεν είναι γνωστό αν αυτές οι δύο πρωτεΐνες είναι αποτέλεσμα έκφρασης δύο διαφορετικών μορίων ή αλλοτροπισμός και φυσική χρονική μεταβολή του ίδιου γονιδιακού μορίου. Και για τους προγεστερονικούς υποδοχείς ισχύουν δύο θεωρίες για την κυτταροπλασματική ή την πυρηνική τους θέση. Συνδέονται μετά από διάχυση με τα μόρια της προγεστερόνης ή πρόδρομων αυτής μορίων (πρεγνενολόνη) και ενεργοποιούν μέσω σταθερής σύνδεσης γονίδια που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή cathepsin D, pS2 & HSP.[8]

Φυσιολογικά, εκφράζονται στους πυρήνες του στρώματος του χορίου της μήτρας, του ενδομητρίου, των λείων μυικών ινών του μυομητρίου, τα επιθηλιακά κύτταρα του τράχηλου της μήτρας, του κόλπου, των σαλπίγγων, στα κύτταρα της δικτυωτής στοιβάδας του επινεφριδίου και στα επιθηλιακά κύτταρα των λοβίων και των εκφορητικών πόρων των μαστών.

Οι ανδρογονικοί υποδοχείς συνδέονται με μεγάλη ομάδα μορίων με ανδρογονική ειδικότητα. Είναι ενδοκυττάρια μόρια που συνδέονται με τον πυρήνα και τον ενεργοποιούν. Εκφράζονται στα κύτταρα του όρχεως, του προστάτη, της επιδιδυμίδας, των σπερματικών εκ-

φορητικών πόρων, στο επινεφρίδιο και στο πέος.

Οι υποδοχείς αυξητικών παραγόντων είναι υποδοχείς πολυπεπτιδικών ορμονών που επηρεάζουν την κυτταρική αύξηση. Άλλοι διεγείρουν άμεσα την σύνθεση του DNA, άλλοι εισάγουν τα κύτταρα στη φάση G0, G1 οδηγώντας στον διπλασιασμό του DNA ενώ είναι δυνατόν να επηρεάζουν και άλλες λειτουργίες όπως η μετανάστευση, η διαφοροποίηση και η επιδιόρθωση των ιστών. Μπορούν να βρίσκονται στη κυτταρική επιφάνεια ή ενδοκυττάρια. Να μη ξεχνάμε ότι και οι υποδοχείς των στεροειδικών ορμονών ανήκουν στους υποδοχείς αυτούς μιας και τα οιστρογόνα, η προγεστερόνη και τα ανδρογόνα είναι οι ίδιοι αυξητικοί παράγοντες. Μπορούν να έχουν ενδοκρινική, αυτοκρινική και παρακρινική δράση. Η κωδικοποίηση των υποδοχέων αυτών γίνεται στις νεοπλασίες από τα ογκογονίδια. Η λειτουργία τους είναι του τύπου των κινασών και των φωσφοκινασών που προσθέτουν ή αφαιρούν φωσφορικές ρίζες από υπολλειμματικά μόρια τυροσίνης ή σερίνης–θρεονίνης. Με τη σειρά τους οι πρωτεΐνες αυτές επιδρούν στον πυρήνα προκαλώντας το διπλασιασμό του νουκλεϊκού υλικού, τη παραγωγή mRNA ή τη διέγερση των ριβοσωμάτων και των μιτοχονδρίων αυτοκρινικά. Οι υποδοχείς μπορεί να είναι οι ίδιοι κινάσες ή να βρίσκονται δίπλα στα συστήματα των κινασών. Χρειάζεται να συνδεθούν στην κυτταρική επιφάνεια με τον μεσολαβητή–συνδέτη (ligand) προκειμένου να ενεργοποιηθούν.

Οι υποδοχείς αυτοί χονδρικά κατατάσσονται σε υποδοχείς του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF–R), με κυριότερο εκπρόσωπο τον HER2/neu που απαντάται στον καρκίνο του μαστού), του παράγοντα των αιμοπεταλίων(PDGF–R), του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (a/b FGF–R), του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα (R–TGF–β), των αυξητικών παραγόντων που μοιάζουν της ινσουλίνης (ILGR–R), του παράγοντα της αγγειοδιαπερατότητας (VPF–R/ECGF–R), των ηπατικών αυξητικών παραγόντων (Sf–R), του αυξητικού παράγοντα των νεύρων, της ερυθροποιητίνης, των κυτοκινών και των αυξητικών παραγόντων της μυελικής σειράς.

Ειδικότερα ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα έχει μιτογόνο δράση σε ποικιλία επιθηλιακών κυττάρων και ινοβλαστών, ενώ προκαλεί τη διαίρεση των ηπατοκυττάρων. Διεγείρει το σύστημα της τυροσινικής κινάσης, είναι διαμεμβρανικός και έχει την ονομασία c–erb–B1/2/3.

Ο υποδοχέας του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων έχει δυο διαφορετικά μόρια δράσης πρωτεϊνικής κινάσης και προκαλεί τη μετανάστευση και αύξηση του αριθμού των ινοβλαστών των λείων μυικών ινών και των μονοκυττάρων.

Ο υποδοχέας των αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών είναι διαμεμβρανικός, ισχυρά ανιονικός και επάγει την αγγειογένεση και τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, των μακροφάγων και ανανεούμενων τμημάτων του νευρικού ιστού.

Ο υποδοχέας του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα είναι ο ίδιος με τον EGF–R ή διαμεμβρανικό μόριο που του ομοιάζει. Έχει δράση πρωτεϊνικής κινάσης της τυροσίνης. Η ενεργοποίησή του προκαλεί αναστολή της αύξησης των επιθηλιακών κυττάρων, αναστέλλει την έκφραση του ορμονικού υποδοχέα PDGF, διεγείρει την χημειοταξία των ινοβλαστών, την παραγωγή κολλαγόνου και ινονεκτίνης και την παραγωγή αντιπρωτεασών ελαττώνοντας τις πρωτεάσες και ειδικά αυτές που αποδομούν το κολλαγόνο. Η ισχυρή διέγερση σε μεγάλη πυκνότητα του υποδοχέα αυτού έχει ισχυρή έως εκτρωτική μιτογόνο δράση ενώ αντίθετα η ενεργοποίηση μικρού αριθμού υποδοχέων έχει ανασταλτική δράση.

Όλοι σχεδόν οι λοιποί υποδοχείς έχουν διαμεμβρανική φύση και η διέγερσή τους προκαλεί επαγωγή της μιτωτικής διεργασίας στους φυσιολογικούς ιστούς. Στους υποδοχείς των αυξητικών παραγόντων ανήκει πλέον και ο υποδοχέας των θυρεοειδικών ορμονών, εξαιτίας μιας τυχαίας ανακάλυψης που απέδειξε ότι η σύνθεση αυτού του διαμεμβρανικού υποδοχέα κωδικοποιούνταν στο χρωμόσωμα 17q και κατευθυνόταν από το ογκογονίδιο c–erb–A1. Έκτοτε οι εξελίξεις και έρευνα στο πεδίο των ογκογονιδίων απέδειξαν οτι τα περισσότερα από αυτά κωδικοποιούν πρωτεϊνικούς ορμονικούς υποδοχείς.[9–13]

Η ανακάλυψη αυτή έδωσε και νέα κατεύθυνση στην διαγνωστική αλλά και στην θεραπευτική παρέμβαση. Πρέπει να λάβουμε σοβαρά υπόψη μας οτι η διέγερση ενός ογκογονιδίου, ανεξάρτητα από τον μηχανισμό που μπορεί να την έχει προκαλέσει, οδηγεί στην υπερέκφραση ορμονικών υποδοχέων που κάτω από φυσιολογικές συνθήκες έχουν μιτογόνο δράση. .Τώρα όμως που πέραν των άλλων έχουμε την ανώμαλη και αυξημένη ποσοτικά παραγωγή αυτών των υποδοχέων δημιουργούνται οι ικανές εκείνες συνθήκες που δύνανται να προκαλέσουν εκτρωτικό πολλαπλασιασμό κυττάρων που ήδη διαφέρουν από

προγονικά τους κύτταρα και να έχουμε την απαρχή της δημιουργίας ενός νεοπλάσματος που έχει τη δυνητική ικανότητα να θανατώσει τον ξενιστή του αν ξεφύγει από τους αμυντικούς του μηχανισμούς.

## ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΜΑΣΤΟΥ

Οι οιστρογονικοί και προγεστερονικοί υποδοχείς στα καρκινώματα του μαστού θεωρούνται από τους σημαντικότερους προγνωστικούς δείκτες. Η έκφραση των δδ και ρρ υποδοχέων παρουσιάζει ομοιογένεια στις προκαρκινωματώδεις και στον αρχόμενο καρκίνο του μαζικού αδένα η οποία χάνεται στον διηθητικό καρκίνο.[14] Η έκφραση των ER στον καρκίνο του μαστού αυξάνει με την ηλικία που δεν ισχύει για αυτή του PR. Γυναίκες με θετικούς ER έχουν καλύτερη πρόγνωση. Η θετικότητα των ER & PR έχει μεγαλύτερη προγνωστική σημασία στις ασθενείς που έχουν θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες ή απομακρυσμένες μεταστάσεις. Αντίθετα από το μέγεθος του όγκου, η περιεκτικότητα σε υποδοχείς δεν καθορίζει την ύπαρξη ή όχι λεμφαδενικών μεταστάσεων. Ενδοκρινική θεραπεία στον καρκίνο του μαστού χρησιμοποιήθηκε πριν από 100 χρόνια με την αμφοτερόπλευρη αφαίρεση των ωοθηκών. Ογδόντα χρόνια αργότερα, παρατήρησαν οτι οι γυναίκες με καρκίνο του μαστού και θετικούς ER & PR υποδοχείς ανταποκρίνονταν στην ενδοκρινική θεραπεία.[15–17]

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με όγκους ER+/PR+ ήταν 77% ενώ για ER–/PR– ήταν 11% και 27% για όγκους ER+/PR–. Η ανταπόκριση στη θεραπεία έχει άμεση σχέση με τον αριθμό των ER υποδοχέων. Η επιβίωση ασθενών με δδ+/ρρ+ είναι καλύτερη σε σχέση με ασθενείς που δεν έχουν υποδοχείς. Ασθενείς με θετικούς ER μετά πέντε έτη ήταν ελεύθεροι νόσου κατά 74% και είχαν συνολική επιβίωση 90%. Τα αντίστοιχα ποσοστά για ασθενείς αρνητικούς στους ER ήταν 60% και 81%. Ασθενείς θετικοί και στους δύο υποδοχείς παρουσιάζουν καλύτερη πρόγνωση.[18] Αρκετοί υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς σταδίου ΙΙ παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στα επίπεδα των PR σε σχέση με τους ER υποδοχείς.[19–20] Η περιεκτικότητα των όγκων σε ER & PR έχει προγνωστική σημασία. Συχνά όγκοι πλούσιοι σε υποδοχείς και καλά διαφοροποιημένοι αναπτύσσονται αργά και συμπεριφέρονται λιγότερο επιθετικά. Συνεπώς οι ασθενείς αυτοί έχουν μεγαλύτερη και καλύτερη επιβίωση. Καθώς η νόσος εξελίσσεται όγκοι με αρνητικούς υποδοχείς μεθίστανται πιο συχνά στα όργανα της κοιλίας, ενώ όγκοι με θετικούς υποδοχείς μεθίστανται συχνότερα στα οστά.

Μεγάλης σημασίας είναι η ανίχνευση του υποδοχέα HER2/neu ή RTK που ουσιαστικά είναι μια πρωτεϊνική κινάση EGFR και η αναστολή του με τη βοήθεια μονοκλωνικών αντισωμάτων δίνει πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Μάλιστα η αναστολή του EGFR αυξάνει επιπλέον την ευαισθησία του όγκου στα συνήθη χημειοθεραπευτικά.

## ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ Ca ΩΟΘΗΚΩΝ

Το 60–70% των ωοθηκικών νεοπλασμάτων περιέχουν ER υποδοχείς και το 30% PR υποδοχείς. Αντίθετα ο φυσιολογικός ωοθηκικός ιστός περιέχει σε πολύ μικρότερη ποσότητα ER υποδοχείς ενώ έχει μεγαλύτερη αναλογία σε PR υποδοχείς. Από τους όγκους, οι ορώδεις κυστικοί είναι συχνότερα θετικοί στους υποδοχείς, πολύ λιγότερο θετικοί είναι οι συμπαγείς και εκείνοι του ενδομητρίου, ενώ οι βλεννώδεις δεν εκφράζουν σχεδόν ποτέ υποδοχείς. Οι κοκκιοκυτταρικοί όγκοι εκφράζουν συχνά υποδοχείς ER ενώ οι όγκοι από γεννητικά κύτταρα σπάνια περιέχουν ορμονικούς υποδοχείς. Αντίθετα με ότι συμβαίνει με τον καρκίνο του μαστού και του ενδομητρίου, στον καρκίνο της ωοθήκης δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ περιεκτικότητας ER &PR της διαφοροποίησης, του κλινικού σταδίου, της ηλικίας και της μετεμμηνοπαυσιακής κατάστασης.[21] Η ανίχνευση του HER2/neu καθώς και υποδοχέων του τύπου του EGFR(c–erb–B2),VEGFR, β–TGFR οδήγησαν στην χρήση αντισωμάτων έναντι αυτών. Η ορμονική θεραπεία και η καταστολή των υποδοχέων ακόμα δεν έχει αποδώσει τα επιθυμητά αποτελέσματα, φαίνεται όμως να υποβοηθά την κλασσική θεραπεία.

## ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΣΤΟ Ca ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ/ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Το φυσιολογικό και υπερπλαστικό ενδομήτριο και ο ενδοτράχηλος είναι πλούσια σε ER & PR υποδοχείς. Συχνά λοιπόν και τα καρκινώματα τους είναι πλούσια σε αυτούς τους υποδοχείς. Επιπλέον διαπιστώθηκε ότι η αυξημένη έκφραση των υποδοχέων συνδέεται με υψηλής διαφοροποίησης όγκους και ως εκ τούτου με καλύτερη επιβίωση. Ασθενείς με θετικούς τους οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς ανταποκρίνονται στην ορμονοθεραπεία κατά 72% και 86% αντίστοιχα. Ο διαυγοκυτταρικός και ο θηλώδης καρκίνος του ενδομητρίου παρουσιάζει χαμηλότερη περιεκτικότητα σε υποδοχείς. Υπάρχουν επίσης υποδοχείς τύπου HER2/neu, EGFR, VEGFR, β–TGFR.

**ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ Ca ΟΡΧΕΟΣ**

Ανευρίσκονται μόνο υποδοχείς ανδρογόνων και α–χοριακής γοναδοτροπίνης, κυρίως σε σεμινώματα. Η χρήση αντιανδρογονικών σκευασμάτων δεν έχει αποδώσει τα αναμενόμενα. Όγκοι με μεγάλη έκφραση των υποδοχέων είναι εξαιρετικά επιθετικοί. Υποδοχείς αυξητικών παραγόντων, κυρίως EGFR, FGFR, TGFR σε μεγάλη πυκνότητα αποδεικνύουν μόνο μεγάλη επιθετικότητα του όγκου λόγω χαμηλού βαθμού διαφοροποίησης.

**ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ Ca ΠΡΟΣΤΑΤΗ**

Στον υπερπλαστικό αδένα καθώς και στον καρκίνο του προστάτη ανευρίσκονται αυξημένοι υποδοχείς των ανδρογόνων και μάλιστα με υψηλή συσχέτιση ως προς τους υποδοχείς που ελέγχεται η παραγωγή τους από την έκφραση ορισμένων ογκογονιδίων. Είναι συνήθως τύπου υποδοχέα ενεργοποίησης της τυροσινικής κινάσης, c–erb–B1/3. Οι όγκοι αυτοί συνήθως ανταποκρίνονται στην αντιανδρογονική θεραπεία. Σε διαφορετική περίπτωση επί εξελισσομένου καρκίνου του προστάτη υπάρχουν δυο χαρακτηρισμοί α) ανδρογονοανεξάρτητος όπου συμβαίνει αλλαγή της αρχικής ανδρογονικής σηματοδοσίας επί του υποδοχέα και μεταβάλλεται αυξητικά η έκφραση της ογκοπρωτεΐνης bcl2 με μείωση της απόπτωσης και β) ορμονοανεξάρτητος όπου υπάρχει μεταλλαγή του ογκοκατασταλτικού ογκογονιδίου p53 με ταυτόχρονη ενεργοποίηση του p21 και αύξηση των μιτογόνων υποδοχέων του EGFR και σύγχρονη μείωση του β–TGFR υποδοχέων. Οι ασθενείς αυτοί δεν ανταποκρίνονται στην αντιανδρογονική θεραπεία αλλά η διακοπή αυτής μπορεί να επιφέρει ύφεση της νόσου.[22–23]

**ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ Ca ΟΡΘΟΥ ΚΑΙ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ.**

Ανευρίσκονται υποδοχείς τύπου τυροσινικής κινάσης. Είναι του τύπου της EGFR/HER2/neu και ελέγχεται από το μεταλλαγμένο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53.Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αναστολή της απόπτωσης και προγνωστικά χαρακτηρίζεται από αυξημένη επιθετικότητα όταν έχει μεγάλη περιεκτικότητα υποδοχέων. Οι όποιοι ορμονικοί χειρισμοί δεν έχουν αποδώσει αν και έρευνες βρίσκονται σε εξέλιξη.[24]

**ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ Ca ΣΤΟΜΑΧΟΥ.**

Υποδοχείς αυξητικών παραγόντων κυρίως EGFR/c–erb–B1, 2, 3, β–TGFR, a/BFGFR, VEGFR, VPFR, που σε μεγάλη πυκνότητα υποδηλώνουν επιθετικό νεόπλασμα.[25]

**ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ Ca ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ**

Υποδοχείς αυξητικών παραγόντων κυρίως EGFR/c–erb–B1,2,3, β–TGFR, ILGFR, VPFR και των ορμονών που πιθανόν να εκκρίνουν τα ανεξάρτητα αδενώματα. Η ύπαρξη υποδοχέων της α–χοριακής γοναδοτροπίνης αποτελεί τον μόνο προς το παρόν δείκτη αυξημένης αξιοπιστίας για πιθανό καρκίνο του παγκρέατος ενώ δεν φαίνεται να είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι οι υποδοχείς.

**ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ Ca ΗΠΑΤΟΣ**

Στα νεοπλάσματα του ήπατος ανευρίσκονται υποδοχείς ανδρογόνων, οιστρογόνων, προγεστερόνης, κορτιζόλης, καλσιτονίνης, EGFR/c–erb–B1, 2, 3, β–TGFR, a, b FGFR, ILGFR, VPFR, α, β –Hcg και τους ειδικούς ηπατικούς SFR που η παρουσία τους υποδηλώνει σχετικώς καλόηθες νεόπλασμα, σε αντίθεση με τους προηγούμενους που υποδηλώνουν εξαιρετικά κακοήθη νεοπλάσματα. Οι υποδοχείς προς το παρόν δεν έχει αποδειχθεί να έχουν άλλη κλινική σημασία παρά του ότι μελέτες διεξάγονται πάνω σε αυτό.

**ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ Ca ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ**

Πρόκειται για υποδοχείς των θυρεοειδικών ορμονών, της κορτιζόλης, της καλσιτονίνης, EGFR, β–TGFR, c–erb–A1 που όμως δεν έχουν προς το παρόν κάποια χρησιμότητα.

**ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ Ca ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΣΙΕΛΟΓΟΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ**

Είναι υποδοχείς κορτιζόλης και αυξητικών παραγόντων του τύπου του EGFR, c–erb–A1, c–erb–B1, 2, 3 που όμως δεν έχουν προς το παρόν ιδιαίτερη κλινική σημασία.

**ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ Ca ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

Τον κύριο λόγο έχουν υποδοχείς του τύπου HER2/neu, EGFR, β–TGFR, κορτιζόλης και καλσιτονίνης. Προγνωστικά η αυξημένη πυκνότητά τους στους καρκινικούς όγκους δείχνει αυξημένη κακοήθεια και άσχημη πρόγνωση, χωρίς άλλη κλινική σημασία. Μεγάλη είναι η προσπάθεια που καταβάλεται για τον προσδιορισμό αξιόπιστων μεθόδων ανίχνευσης των υποδοχέων στους ιστούς (ανοσοϊστοχημεία) λόγω της ειδικότητας, της αντιγονικότητας, της δεσμευτικής τους ικανότητας και της ετερογένειας της έκφρασής τους στους ιστούς.

Συμπερασματικά, η κλινική εφαρμογή της ανίχνευσης αυτών είναι σημαντική λόγω του οτι ανευρίσκονται σε όλα τα όργανα όπως αναφέρθηκε και η ύπαρξή τους είναι ιδιαίτερα προγνωστική για την επιθετικότητα

κάποιων νεοπλασμάτων, την ανταπόκρισή τους στην αγωγή και γενικότερα στη συνολική επιβίωση. Οι περισσότερες κλινικές μελέτες δεν έχουν αποδείξει ακόμη τη συσχέτιση της ύπαρξης των ορμονικών υποδοχέων με την εμφάνιση του όγκου.

## REFERENCES


1. Greene GL, Sobel NB, King WJ, Jensen EV: Immunochemical studies of estrogen receptors. J Steroid Biochem 1984;20:51–56
2. King WJ, Greene GL: Monoclonal antibodies localize estrogen receptor in the nuclei of target cells. Nature 1984;307:745–747
3. Speroff L, Glace RH, Kase NG: Hormone biosynthesis, metabolism and mechanisms of action. Clinical gynecologic endocrinology and infertility 1989;1–46
4. DeLellis RA: Advances in immunohistochemistry. Raven Press 1988:341–361
5. Nakopoulou L, Lazaris AC, Giannopoulou I, Kavantzas N, Tzonou A : Prognostic evaluation of oestrogen–regulated protein immunoreactivity in ductal invasive (NOS) breast cancer. Virchows Arch. 1995;427(1):33–40
6. Sahin AA, Ordonez N: Quantitative estrogen receptor immunohistochemical analysis of breast cancer: advantages and potential problems. Adv Anat Pathol. 1996:3;97–100.
7. Pertschuk LP, Masood D, Simone J, Feldman JG, Fruchter RG, Axiotis CA, Greene GL: Estrogen receptor immunocytochemistry in endometrial carcinoma: a prognostic marker for survival. Gynecol Oncol 1996;63:28–33
8. Hanks SK, Quinn AM, Hunter T: The protein kinase family: conserved features and deduced phylogeny of the catalytic domains. Science 1988;241:42–52.
9. Bishop JM: Viral oncogenes. Cell 1985;42:23–38
10. Harris CC, Hollstein M: Clinical implications of the p53 tumor suppressor gene. N Engl J Med 1993;329:1318–1327
11. Lipponen P: Expression of c–erbB–2 oncoprotein in transitional cell bladder cancer. Eur J Cancer 1993;29:749–53.
12. Press MF, Cordon–Cardo C, Slamon DJ: Expression of the HER–2/neu proto oncogene in normal human adult and fetal tissues. Oncogene 1990;5:953–962
13. Tokunaga A, Onda M, Okuda T, Teramoto T, Fujita I, Mizutzi T: Clinical significance of epidermal growth factor (EGF), EGF receptor, and c–erb b2 in human gastric cancer. Cancer. 1995;75(6 Suppl):1418–25
14. Fabris G, Marchetti E, Marzola A, Bagni A, Querzoli P, Nenci I: Pathophysiology of estrogen receptors in mammary tissue by monoclonal antibodies. J Steroid Biochem 1987:27:171–1 76
15. Osborne CK, Yochmowitz MG, Knight WA, McGuire WL: The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancers. Cancer 1980;46:2884–2888.
16. Osborne CK: Steroid hormone receptors in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1998;51:227–238
17. Rodriguez–Gonzales A, Cyrus K, Salcius M, Kim K, Crews CM, Deshaies RJ, Sakamoto KM: Targeting steroid hormone for ubiquitination and degradation in breast and prostate cancer. Oncogene 2008;27:7201–7211
18. Maass H, Jonat W: Steroid receptors as a guide for therapy of primary and metastatic breast cancer. J Steroid Biochem 1983;19:833–837.
19. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the Her–2/neu oncogene. Science 1987;235:177–182
20. Barnes DM, Hanby AM: Oestrogen and progesterone receptors in breast cancer: past, present and future. Histopathology 2001;38(3):271–274
21. Sutton GP, Stehman FB, Michael H, Young PC, Ehrlich CE: Estrogen and progesterone receptors in uterine sarcomas. Obstet Gynecol 1986;68:709–714
22. Eisenberger MA, Simon R, O'Dwyer PJ, Wittes RE, Friedman MA: A reevaluation of non hormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic cancer. J Clin Oncol 1985;3:827–841
23. Eisenberger M: Chemotherapy for prostate cancer. World J Urol 1990;8:40–46
24. FangYJ, Pan ZZ, Li LR, Lu ZH, Zhang LY, Wan DS: MMP7 expression regulated by endocrine therapy in ERβ–positive colon cancer cells. J Exp Clin Cancer Res 2009;28:132
25. Matsui M, Kojima O, Kawakami S, Uehara Y, Takahashi T: The prognosis of patients with gastric cancer possessing sex hormone receptors. Surg Today 1992;22:421–5.

**Ανασκόπηση**
***Review***

# *Ηπατοκυτταρικός Καρκίνος: Παράγοντες Κινδύνου, Νεώτερα Διαγνωστικά Δεδομένα, Θεραπευτικές Προσεγγίσεις*

## *Hepatocellular Carcinoma: Risk Factors, Diagnostic Strategies, Therapeutic Approaches*

**ABSTRACT**

***Hepatocellular carcinoma: Risk Factors, Diagnostic Strategies, Therapeutic Approaches***

***Dimitra Dimitropoulou, Ourania Kyriakopoulou, Charalambos Gogos***
Department of Medicine, Patras University General Hospital Patras, Greece

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a malignancy of worldwide significance and has become increasingly important in the last decades. HCC is currently the fifth most common solid tumor worldwide and the third leading cause of cancer related death. The incidence and absolute mortality of HCC is increasing in Europe and United States, and is currently the leading cause of death among cirrhotic patients. Hepatocellular carcinoma is a heterogeneous disease in terms of etiology and underlying associations as well as biological and clinical behavior. Risk factors for HCC may be affected by several known environmental factors, including hepatitis viruses, alcohol, cigarette smoking, metabolic syndrome and others. The majority of HCC occurs in patients with liver cirrhosis and consequent hepatic dysfunction, which compromises safe administration of systemic therapy. For this reason, early detection of HCC is of great importance for a successful outcome. **[Ach Iatr 2011;30:35–44]**.

***Key words***: Hepatocellular Carcinoma, Cirrhosis, Hepatitis B, Hepatitis C

***Correspondence***: Dimitra Dimitropoulou, Department of Medicine,
University of Patras Medical School, Patras, Greece
Tel: +30 6945894559, e-mail: demidim13@yahoo.gr

**Δήμητρα Δημητροπούλου**
**Ουρανία Κυριακοπούλου**
**Χαράλαμπος Γώγος**
Παθολογική Κλινική ΠΓΝ Πατρών

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

**Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) είναι μία κακοήθεια της οποίας η επίπτωση έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια στην Ευρώπη και στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, καθώς αποτελεί τον πέμπτο σε συχνότητα συμπαγή όγκο και την τρίτη σε συχνότητα αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως, ενώ αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου μεταξύ των κιρρωτικών ασθενών. Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος είναι ένα ετερογενές νόσημα, όχι μόνο σε ότι αφορά την αιτιολογία του, αλλά και την κλινική και βιολογική του συμπεριφορά. Ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΗΚΚ αναφέρονται ιϊκοί παράγοντες όπως ο ιός της ηπατίτιδας Β και C, το αλκοόλ, το κάπνισμα, το μεταβολικό σύνδρομο και άλλοι. Η πλειονότητα των ασθενών που πάσχουν από ΗΚΚ έχουν διαταραγμένη ηπατική λειτουργία, γεγονός που δυσχαιρένει την εφαρμογή αποτελεσματικής θεραπείας. Για το λόγο αυτό είναι αναγκαία η εφαρμογή πρακτικών που θα οδηγήσουν σε πρώιμη διάγνωση της νόσου καθώς και στην αναγνώριση των ασθενών που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου ώστε να μπορέσει να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό θεραπευτικό αποτέλεσμα. [Αχ Ιατρ 2011;30:33–42.]**

***Λέξεις κλειδιά: Ηπατίτιδα Β, Ηπατίτιδα C, Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, Κίρρωση***

**Αλληλογραφία:**
Δημητροπούλου Δήμητρα
Παθολογική Κλινική ΠΓΝ Πατρών
Τηλ: 6945894559,
e-mail: demidim13@yahoo.gr
*Υποβλήθηκε: 28-12-10*
*Αναθεωρημένη εγινε δεκτη: 11-1-11*

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) αποτελεί την πέμπτη σε συχνότητα αιτία καρκίνου παγκοσμίως και την τρίτη σε συχνότητα αιτία θανάτου από κακοήθειες. Το 80% των νέων περιπτώσεων συμβαίνει στις αναπτυσσόμενες χώρες (Αφρική και Ανατολική Ασία), όμως αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ΗΚΚ έχει εμφανιστεί στην Ευρώπη και στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής.[1]

Αυξημένη επίπτωση εμφανίζεται στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες σε αναλογία 2:1 έως 4:1. Τάση αύξησης του ηπατοκυτταρικού καρκίνου εμφανίζεται στις νεώτερες ηλικίες, γεγονός που σχετίζεται με αύξηση της συχνότητας της λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας C στις ηλικίες αυτές.[2]

Η πλειονότητα (60–90%) των περιπτώσεων του ΗΚΚ εμφανίζεται σε ασθενείς με ηπατική κίρρωση και υποκείμενη ηπατική δυσλειτουργία γεγονός που αποτελεί περιοριστικό παράγοντα για την εφαρμογή χειρουργικήςεκτομής ή συστηματικής χημειοθεραπείας.

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος αποτελεί ένα ετερογενές νόσημα όσο αφορά την αιτιολογία, τη βιολογική και κλινική συμπεριφορά.

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

### Περιβαλλοντικοί

Η γεωγραφική κατανομή της συχνότητας του ηπατοκυτταρικού καρκίνου σχετίζεται με την έκθεση στους ιούς της ηπατίτιδας Β και C. Η χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β και C θεωρείται ως αιτιολογικός παράγων για το 75% των περιπτώσεων του καρκίνου του ήπατος. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β είναι 30 φορές πιο αυξημένος σε σχέση με τους μη προσβεβλημένους ασθενείς. Η ετήσια επίπτωση ΗΚΚ είναι 0,5% σε χρόνιους ανενεργούς φορείς, 1% σε χρόνια ενεργό ηπατίτιδα και 1,5–6% σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και κίρρωση.[3] Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C αποτελεί επίσης σημαντικό αίτιο ανάπτυξης ΗΚΚ. Ο ρόλος της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) στην καρκινογένεση είναι διαφορετικός από αυτόν της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV).

Η ενσωμάτωση του HBV στο γονιδίωμα του ξενιστή ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για την ηπατοκαρκινογένεση, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι κιρρώσεως. Ακολουθίες του γονιδιώματος του ιού που έχουν ενσω-

ματωθεί στο γονιδίωμα του ξενιστή, κωδικοποιούν ένα σύνολο από φυσικές ή τροποποιημένες πρωτεΐνες του HBV, που μπορεί να δράσουν σε διάφορα μεταβολικά στάδια του ηπατοκυττάρου, που έτσι γίνεται ευάλωτο στις μεταλλαξιογόνες ιδιότητες μερικών εξωγενών ή ενδογενών ογκογόνων παραγόντων. Φαίνεται ότι η ανεξέλεγκτη έκφραση της πρωτεΐνης X του ιού μπορεί να προκαλέσει την ενεργοποίηση διαφόρων ογκογονιδίων και την απενεργοποίηση της πρωτεΐνης p53 με αποτέλεσμα την αναστολή της αποπτώσεως. Επίσης, η ενσωμάτωση των αλληλουχιών του HBV στο DNA των ηπατοκυττάρων μπορεί να συνεπάγεται ανάπτυξη ΗΚΚ με τους γνωστούς μηχανισμούς προκλήσεως μεταλλάξεων μετά από ενσωμάτωση, ενεργοποιώντας πρωτο-ογκογονίδια ή δευτεροπαθείς χρωμοσωμιακές μεταβολές.[4] Παράγοντες κινδύνου που μπορεί να οδηγήσουν σε ΗΚΚ σε ασθενείς με HBV λοίμωξη είναι το άρρεν φύλο, η προχωρημένη ηλικία, το αλκοόλ, το κάπνισμα, ιικοί παράγοντες όπως ο γονότυπος (B>C), εθνικότητα (ασιάτες και αφρικανοί) και το κληρονομικό ιστορικό.

Ο μηχανισμός με τον οποίο η HCV λοίμωξη σχετίζεται με την ανάπτυξη του ΗΚΚ, δεν είναι απόλυτα γνωστός, φαίνεται όμως ότι ο ιός έχει έναν έμμεσο ρόλο μέσω της εξέλιξης σε κίρρωση. Εντούτοις, πιο πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν μία πιο άμεση δράση του ιού μέσω της πυρηνικής του πρωτεΐνης, η οποία μπορεί να οδηγήσει τόσο σε ογκογόνο μετάλλαξη των ινοβλαστών όσο και αντι-αποπτωτική δράση.[5] Άλλες πρωτεΐνες του ιού που ενέχονται στην ανάπτυξη ΗΚΚ είναι η NS5A και η NS3. Η NS3 είναι μια πρωτεάση σερίνης που μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία διαφόρων πρωτεϊνών του ξενιστή, ενώ παράλληλα αυξάνει το μονοξείδιο του αζώτου, το οποίο μπορεί να προκαλέσει κυτταρική μεταμόρφωση. Η NS5A είναι μια μη δομική πρωτεΐνη η οποία ενώνεται με το γονίδιο p53 με αποτέλεσμα την αναστολή της αποπτωτικής του ιδιότητας. Επιβαρυντικοί παράγοντες ηπατοκαρκινογέννεσης σε ασθενείς με HCV λοίμωξη αποτελούν το άρρεν φύλλο, η προχωρημένη ηλικία, το αλκοόλ, το κάπνισμα, η συλλοίμωξη με HBV ή HIV, η παρουσία ίνωσης ή κίρρωσης, η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης.[6]

Άλλοι επιδημιολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη του ΗΚΚ φαίνεται ότι είναι η κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα.[7,8]

Οι αφλατοξίνες είναι τοξικοί μεταβολίτες μυκήτων, κυρίως του Aspergillus flavus, και ο ρόλος τους στην καρκινογένεση έχει σαφώς αναγνωρισθεί.[9,10] Η αφλατοξίνη B1 φαίνεται ως ο κύριος τοξικός μεταβολίτης και έχει βρεθεί σε υψηλά επίπεδα σε αγροτικά προϊόντα όπως σιτάρι, καλαμπόκι, ρεβύθια, λευκό και καστανό ρύζι. Οι αφλατοξίνες προκαλούν μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 που οδηγεί σε υπερπλασία του ηπατικού κυττάρου και ΗΚΚ.

Η επαγγελματική έκθεση σε εντομοκτόνα, φαίνεται επίσης ότι κατέχει συνεπικουρικό ρόλο στη καρκινογένεση.[11]

**Γενετικοί παράγοντες**

Εκτός των επιδημιολογικών παραγόντων, υπάρχουν και γενετικοί παράγοντες που προδιαθέτουν σε ανάπτυξη ΗΚΚ.[12]

Η ανεπάρκεια της α1 αντιθρυψίνης, οδηγεί σε έλλειψη ενός αναστολέα της ελαστάσης των ουδετεροφίλων και διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ πρωτεασών και αντιπρωτεασών. Οι ασθενείς αυτοί αναπτύσσουν πνευμονικό εμφύσημα και ηπατική νόσο με πιθανό επακόλουθο τη δημιουργία ΗΚΚ. Εντούτοις, μόνο το 15% αυτών των ασθενών θα εμφανίσει ηπατική νόσο, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι είναι αναγκαία η συνύπαρξη και άλλων επιβαρυντικών παραγόντων.[13]

Η αιμοχρωμάτωση είναι ένα συχνό μεταβολικό νόσημα που χαρακτηρίζεται από αυξημένη απορρόφηση του σιδήρου και αυξημένη εναπόθεση αυτού σε διάφορα όργανα, όπως το ήπαρ, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη κίρρωσης και ΗΚΚ. Ο κίνδυνος ηπατοκαρκινογέννεσης σε ασθενείς με αιμοχρωμάτωση είναι 20 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με αυτό του γενικού πληθυσμού.[14]

Η ηπατική πορφυρία αποτελεί μία ομάδα νοσημάτων που σχετίζεται με διαταραχή στην οδό βιοσύνθεσης της αίμης. Σε ηπατικές βιοψίες αυτών των ασθενών περιγράφονται μορφολογικές αλλοιώσεις των ηπατοκυττάρων καθώς και διαταραχές στην ηπατική βιοχημεία, ενώ ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ φαίνεται σαφώς μεγαλύτερος σε σχέση με αυτόν του γενικού πληθυσμού.[15]

**Πολυπαραγοντικοί παράγοντες**

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα αποτελεί μία σπάνια ηπατική νόσο, που έχει ως αποτέλεσμα την προοδευτική καταστροφή του ηπατικού παρεγχύματος, λόγω απώλειας της ανοσολογικής ανοχής έναντι των ηπατοκυττάρων και χαρακτηρίζεται από πυλαία και περιπυλαία φλεγμονή στην ηπατική βιοψία. Σημαντική αύξηση του κινδύνου καρκινογένεσης του ήπατος και των χοληφόρων, έχει παρατηρηθεί σε αυτούς τους ασθενείς. Πολυμορφισμοί που εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 6p21.3, φαί-

νεται ότι σχετίζονται με την επίπτωση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας.[16]

Το οικογενειακό ιστορικό ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε συνδυασμό με περιβαλλοντολογικούς παράγοντες φαίνεται ότι επίσης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο της νόσου.[17]

Μικρός αριθμός πρόσφατων μελετών, περιγράφει συσχέτιση του υποθυροειδισμού[18] με την ηπατοκαρκινογένεση. Συγκεκριμένα, μακροχρόνιο ιστορικό υποθυροειδισμού (>10 έτη), σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ σε γυναίκες μετά από προσαρμογή για δημογραφικούς παράγοντες, διαβήτη, ιογενείς ηπατίτιδες, κατανάλωση αλκοόλ, καπνίσματος και οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ. Τα ευρήματα αυτά μπορούν να εξηγηθούν λαμβάνοντας υπόψιν το ρόλο των θυροειδικών ορμονών στην κινητοποίηση των λιπών και στην οξείδωση των λιπαρών οξέων.

#### Μεταβολικοί παράγοντες[19]

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τελευταία με την ύπαρξη ή όχι συσχέτισης μεταβολικών παραγόντων και ανάπτυξης ΗΚΚ σε ασθενείς τόσο με συνυπάρχουσα λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β ή C, όσο και σε μη πάσχοντες ασθενείς.

Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, φαίνεται ότι η αύξηση της έκκρισης του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα (IGF), ενέχεται στη διαδικασία της ηπατοκαρκινογένεσης. Συσχέτιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 με ανάπτυξη ΗΚΚ, δεν έχει σαφώς αναγνωρισθεί.[20, 21]

Το μη αλκοολικό λιπώδες ήπαρ είναι μία συνηθισμένη ηπατική πάθηση που σχετίζεται με ποικίλες καταστάσεις όπως παχυσαρκία, υποθυροειδισμό, σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, φαρμακευτικούς παράγοντες, παρεντερική διατροφή και μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση και σύμφωνα με νεότερες μελέτες και σε ΗΚΚ. Το οξειδωτικό στρες και η υπεροξείδωση των λιπιδίων φαίνεται ότι σχετίζεται με την πιθανότητα ηπατικής βλάβης, ίνωσης και κίρρωσης. Εντούτοις, συσχέτιση με την ηπατοκαρκινογένεση φαίνεται ότι υπάρχει με τη πιο σοβαρή μορφή του λιπώδους ήπατος, τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα.[22]

Αντίθετα με τα παραπάνω ευρήματα, φαίνεται μία αντίστροφη σχέση της ύπαρξης υπερτριγλυκεριδαιμίας και ΗΚΚ ειδικότερα σε ασθενείς με λοίμωξη από ηπατίτιδα Β. Υποστηρίζεται ότι η πρωτεΐνη Χ του HBV, αναστέλλει την έκκριση της απολιποπρωτεΐνης Β που αποτελεί βασικό συστατικό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια VLDL σωματιδίων.[19] Ο ρόλος της πρωτεΐνης Χ, παραμένει αδιευκρίνιστος, φαίνεται όμως ότι αλληλεπιδρά με κυτταρικές πρωτεΐνες στον πυρήνα και στο κυτταρόπλασμα και ενέχεται στη ρύθμιση διαφόρων κυτταρικών λειτουργιών. Οι μεταλλαγές στη Χ, έχουν συσχετισθεί με χρόνια ηπατίτιδα και ειδικότερα με την ανάπτυξη ΗΚΚ.

#### Παθογένεια του ηπατοκυτταρικού καρκίνου[23,24]

Η νεοπλασία είναι μια γενετική βλάβη η οποία αρχίζει από σημειακές μεταλλάξεις, μικρές μεταθέσεις αλληλουχιών σε ογκογονίδια ή ογκοκατασταλτικά γονίδια. Ο κλωνικός πολλαπλασιασμός των κυττάρων αυτών οδηγεί σε διάφορες προσωρινές φαινοτυπικές αλλαγές οι οποίες μπορεί να αρθούν με την εξαφάνιση του ερεθίσματος. Στη φάση αυτή, μπορεί να επισυμβούν αλλαγές που δημιουργούν αυτόνομα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα και προοδευτική καρκινική εξαλλαγή.

Η εκτροπή του ηπατοκυττάρου σε νεοπλασματικό κύτταρο είναι αποτέλεσμα μιας πολυσταδιακής διαδικασίας με πρωτεύοντα ρόλο τη διαταραχή του μηχανισμού ισορροπίας μεταξύ πολλαπλασιασμού και αποπτώσεως του κυττάρου. Προκαρκινωματώδεις καταστάσεις στον ηπατικό ιστό αποτελούν η ηπατοκυτταρική δυσπλασία από μικρά κύτταρα και οι δυσπλαστικοί όζοι. Η παρουσία ηπατοκυτταρικής δυσπλασίας από μικρά κύτταρα στο κιρρωτικό ήπαρ έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου ειδικά σε παρουσία κιρρωτικού ήπατος. Οι δυσπλαστικοί όζοι αποτελούν ενδιάμεση αλλοίωση μεταξύ αναγεννητικών όζων και ΗΚΚ. Είναι κυτταροβριθείς και αποτελούνται από μικρά κύτταρα με έντονο πολλαπλασιασμό.

Οι νεκροφλεγμονώδεις βλάβες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Οι βλάβες αυτές συνδυάζονται με αναγεννητική αύξηση, η οποία σχετίζεται με την αυξημένη έκφραση γονιδίων από τα κύτταρα του Kupffer και συμμετέχουν στην οξεία φλεγμονώδη αντίδραση του ήπατος και την αναγεννητική φάση.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η κλινική εικόνα του ΗΚΚ παρουσιάζει ευρύ φάσμα και εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου και τη βαρύτητα της υποκείμενης ηπατικής νόσου. Συχνά η διάγνωση τίθεται στα πλαίσια της παρακολούθησης του υποκείμενου νοσήματος, ενώ ο ασθενής παραμένει ασυμπτωματικός. Σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών ο

ΗΚΚ προκαλεί ρήξη της αντιρροπήσεως της κίρρωσης με εμφάνιση ασκίτη, ικτέρου, αιμορραγίας από το γαστρεντερικό ή ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Σπάνια, ο ΗΚΚ μπορεί να εκδηλωθεί με αιμοπεριτόναιο και περιφερική καταπληξία. Γενικά συμπτώματα όπως ανορεξία, απώλεια βάρους, καταβολή, πυρετός και άλγος δεξιού υποχονδρίου μπορεί να εμφανιστούν στο 1/3 των περιπτώσεων. Το άλγος του δεξιού υποχονδρίου μπορεί να οφείλεται σε διήθηση της κάψας του ήπατος, ρήξη και σχηματισμό υποκάψιου αιματώματος ή σε εκσεσημασμένη νέκρωση και σχηματισμό αποστήματος.

Οι παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις είναι σπάνιες και σε αυτές μπορεί να συμπεριλαμβάνονται ο πυρετός, η υπογλυκαιμία, δερματολογικές εκδηλώσεις και σπάνιες νευρολογικές εκδηλώσεις.

Απομακρυσμένες μεταστάσεις μπορεί να υπάρχουν στο 5–15% κατά τη στιγμή της διάγνωσης, με εντόπιση κυρίως στους πνεύμονες και τα οστά και σπανιότερα στους κοιλιακούς λεμφαδένες, το περιτόναιο, τα επινεφρίδια και τον εγκέφαλο.

Κατά την φυσική εξέταση προέχουν τα ευρήματα της υποκείμενης κίρρωσης, ενώ τα ευρήματα από την ψηλάφηση του ήπατος εξαρτώνται από το μέγεθος και την εντόπιση του όγκου. Ο ασκίτης εάν υπάρχει, ενδέχεται να είναι αιμορραγικός σε ποσοστό 10%. Η ύπαρξη φυσήματος στην περιοχή του ήπατος, αν και πολύ σπάνια, έχει διαγνωστική αξία.

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Τα ευρήματα εξαρτώνται από τα χαρακτηριστικά του όγκου και τη βαρύτητα της υποκείμενης νόσου. Αύξηση των χολοστατικών ενζύμων με ή χωρίς αύξηση της χολερυθρίνης αποτελούν συχνό εύρημα του ΗΚΚ. Αναιμία μπορεί να εμφανιστεί στο 15% των περιπτώσεων, ενώ λευκοκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση ή ερυθροκυττάρωση μπορεί να εμφανιστούν στα πλαίσια παρανεοπλασματικής εκδήλωσης.

Η τιμή της α-εμβρυικής σφαιρίνης είναι αυξημένη στα 2/3 των περιπτώσεων, αλλά μόνο στο 40% είναι διαγνωστική με τιμές >400ng/ml.

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Έως το 2000, τη μόνη αποδεκτή μέθοδος για την διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου αποτελούσε η συμβατή ιστολογική εικόνα. Η υπό αξονική τομογραφία βιοψία διά βελόνης σε κιρρωτικούς ασθενείς έχει όμως περιορισμούς όχι τόσο λόγω των κινδύνων της τεχνικής, αλλά κυρίως λόγω της δυσκολίας λήψης επαρκούς υλικού, ιδιαίτερα από μικρού μεγέθους όγκους καθώς και στην ύπαρξη δυσκολίας στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ του ηπατοκυτταρικού καρκίνου και των υψηλής διαφοροποίησης δυσπλαστικών οζιδίων της κίρρωσης. Το 2000 στη Βαρκελώνη, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος (EASL), θέσπισε για πρώτη φορά μη επεμβατικά κριτήρια για τη διάγνωση του ΗΚΚ σε κιρρωτικούς ασθενείς, βασισμένα σε συνδυασμό απεικονιστικών και εργαστηριακών ευρημάτων. Τα κριτήρια αυτά περιλαμβάνουν α) την ανίχνευση εστιακού όγκου > 2εκ, ο οποίος χαρακτηρίζεται από αρτηριακή ενίσχυση σε δύο απεικονιστικές τεχνικές ή β) την ανίχνευση εστιακού όγκου > 2εκ με αρτηριακή ενίσχυση σε μία απεικονιστική τεχνική σε συνδυασμό με τιμή α1 εμβρυικής σφαιρίνης > 400ng/ml. Εντούτοις, η βιοψία είναι ακόμα απαραίτητη για βλάβες < 2εκ, ενώ για βλάβες < 1εκ, οι οδηγίες περιλαμβάνουν στενή παρακολούθηση.

Το 2005[25] οι Αμερικάνικες οδηγίες, δεν περιέλαβαν την α1 εμβρυική σφαιρίνη στη διάγνωση του ΗΚΚ, αλλά στηρίχθηκαν μόνο σε απεικονιστικές μεθόδους, οι οποίες χρησιμοποιούν όχι μόνο την αρτηριακή ενίσχυση του όγκου, αλλά και την αργή έκπλυση (washout) αυτού στη καθυστερημένη φλεβική φάση. Έτσι, για όγκους > 2εκ η παρουσία τυπικής εικόνας σε μία δυναμική απεικονιστική εξέταση πιστοποιεί την ύπαρξη ΗΚΚ, ενώ για όζους 1–2εκ η διάγνωση στηρίζεται στην παρουσία τυπικού αγγειικού προτύπου σε 2 απεικονιστικές μεθόδους, ενώ σε μη τυπική εικόνα η τεκμηρίωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου γίνεται μέσω βιοψίας. Εντούτοις, σε ένα πολύ πρόσφατο άρθρο,[26] φαίνεται ότι η χαρακτηριστική ακτινολογική εικόνα σε μία μόνο εξέταση, μπορεί να είναι επαρκής για τη διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και σε όζους μεγέθους 1–2εκ.

Οι απεικονιστικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του ΗΚΚ είναι η αξονική τομογραφία 3 φάσεων–αξονική αγγειογραφία ήπατος, η δυναμική μαγνητική τομογραφία με γαδολίνιο και η χρήση υπερηχογραφίας με έγχυση σκιαγραφικών μέσων με μικροφυσαλλίδες.

Στην αξονική τομογραφία, ο όζος πριν την έγχυση σκιαγραφικού φαίνεται ως υπόπυκνη ή ισόπυκνη βλάβη, ενώ στην αρτηριακή φάση παρατηρείται έντονη σκιαγράφηση. Ακολούθως, στην πυλαία φάση έχουμε ισόπυκνο ή υπόπυκνο όζο με έντονη πρόσληψη της κάψας και των διαφραγμάτων ενώ, τέλος, στην καθυστερημένη φάση παραμένει η πρόσληψη σε σημεία που αντιστοιχούν στην παρουσία ινώδους ιστού.[27]

Η δυναμική μαγνητική τομογραφία με γαδολίνιο[27] έχει υψηλή διακριτική ικανότητα αντίθεσης, ενώ παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία στο κιρρωτικό ήπαρ. Η εικόνα (μαγνητικό σήμα) εξαρτάται από το μέγεθος του νεοπλάσματος και το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου. Συγκριτικά με την αξονική, είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην ανίχνευση μικρού μεγέθους ΗΚΚ σε κιρρωτικό ήπαρ, ενώ είναι πιο αποτελεσματική στα νεοπλάσματα με άτυπους ακτινολογικούς χαρακτήρες. Επίσης, το ινοπεταλιώδες καρκίνωμα έχει χαρακτηριστική εικόνα στην μαγνητική τομογραφία.

Μία νέα απεικονιστική μέθοδο αποτελεί ο υπέρηχος με έγχυση σκιαγραφικού που αποτελείται από μικροφυσαλλίδες αέρα ή υπερφθορισμένου υδρογονάνθρακα διαμέτρου 3μm, οι οποίες σταθεροποιούνται από περίβλημα πρωτεϊνών ή λιπιδίων. Το μικρό μέγεθος και η σταθερότητα των μικροφυσαλλίδων τους επιτρέπει να διαπερνούν τα πνευμονικά τριχοειδή και επομένως να εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία. Ο υπέρηχος έχει υψηλή ευαισθησία παρόμοια με αυτή της μαγνητικής σε ΗΚΚ > 1εκ, όμως η ευαισθησία του είναι αρκετά μικρότερη σε όζους < 1εκ.[28] Συστήνεται σε όλες τις βλάβες >1εκ που ανιχνεύονται με τον απλό υπέρηχο.

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΗΚΚ, δεν επηρεάζεται από τον αιτιολογικό παράγοντα της υποκείμενης ηπατικής νόσου, αλλά εξαρτάται από το μέγεθος και την έκταση του όγκου, τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του όγκου, τη σοβαρότητα τυχόν συνυπάρχουσας ηπατικής ανεπάρκειας και τη γενική κατάσταση του ασθενούς. Ο ΗΚΚ από πλευράς θεραπευτικής άποψης μπορεί να διακριθεί σε χειρουργικά εξαιρέσιμο και μη.

### Χειρουργικά εξαιρέσιμος όγκος.

Περισσότεροι από το 80% των ασθενών με ΗΚΚ έχουν υποκείμενη κίρρωση και μόνο το 10–15% αυτών, έχουν χειρουργικά εξαιρέσιμο όγκο.

Προϋποθέσεις χειρουργικής εξαίρεσης[29] είναι α) μικρό μέγεθος όγκου (ένας όγκος διαμέτρου 5 cm ή μέχρι 3 όγκοι με μέγιστη διάμετρο μέχρι 3 cm), β) απουσία διήθησης μεγάλων αγγείων ή χοληδόχου πόρου, γ) απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων και δ) γενική κατάσταση του ασθενούς που να επιτρέπει μια μείζονα χειρουργική επέμβαση. Χειρουργική εξαίρεση ΗΚΚ μπορεί να γίνει με ηπατεκτομή ή ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος, ανάλογα με το βαθμό της συνυπάρχουσας ηπατικής ανεπάρκειας.

Η ηπατεκτομή επιχειρείται συνήθως σε μονήρεις χειρουργικά εξαιρέσιμους όγκους που εμφανίζονται σε τμήμα του ήπατος που μπορεί να αφαιρεθεί. Ασθενείς σταδίου Child A ή B μπορούν να ανταπεξέλθουν εκτομών μέχρι και 50% ή 25% του ηπατικού παρεγχύματος αντίστοιχα. Η επιβίωση μετά χειρουργική εξαίρεση εξαρτάται από τα όρια της εκτομής, την παρουσία ή όχι κίρρωσης, την πιθανή αγγειακή διήθηση, το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου, την παρουσία διήθησης της κάψας, τη γενική κατάσταση του ασθενούς και την εμπειρία και ικανότητα του χειρουργού. Έτσι, η συνολική 5ετής επιβίωση στις περισσότερες μελέτες κυμαίνεται από 15–50%, ενώ η χειρουργική εξαίρεση μονήρους όγκου σε υγιή όρια επιτυγχάνει 5ετή επιβίωση >75%.[30,31,32]

Η ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος[33] αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπευτική επιλογή για ΗΚΚ που πληροί τα κριτήρια για χειρουργική εξαίρεση αλλά οι ασθενείς έχουν σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (στάδιο Child C) ή για ασθενείς στους οποίους η ηπατεκτομή παρουσιάζει τεχνικές δυσκολίες. Η μεταμόσχευση ήπατος όχι μόνο αφαιρεί τον όγκο αλλά παράληλλα αντιμετωπίζει και την υποκείμενη ηπατική νόσο. Η έλλειψη όμως επαρκούς αριθμού μοσχευμάτων αποτελεί σημαντικό περιοριστικό παράγοντα αυτής της επιλογής και για αυτό το λόγο είναι επιτακτική η ανάγκη προσεκτικής επιλογής των υποψηφίων ληπτών καθώς πολλοί από τους ασθενείς αυτούς την ώρα της μεταμόσχευσης έχουν ήδη προχωρημένη νόσο με αγγειακή επέκταση και λεμφαδενική διασπορά, γεγονός που μειώνει κατά πολύ τα ποσοστά επιτυχίας της μεταμόσχευσης.

Τα ισχύοντα μέχρι τώρα κριτήρια, λαμβάνουν υπόψιν κυρίως ακτινολογικά κριτήρια και όχι ιστολογικά κριτήρια (βαθμός διαφοροποίησης του όγκου και πληροφορίες για μικροαγγειακή διήθηση) τα οποία επίσης μπορούν να αποτελέσουν προγνωστικούς παράγοντες υποτροπής και συνολικής επιβίωσης. Για το λόγο αυτό νεώτερες μελέτες προτείνουν την διενέργεια βιοψίας με βελόνη προεγχειρητικά, κυρίως σε όγκους < 2 εκ, με σκοπό την συλλογή ακόμα περισσότερων πληροφοριών που θα μπορέσουν να προβλεψουν με ακόμη περισσότερη ασφάλεια την επιτυχημένη πορεία της ορθοτοπικής μεταμόσχευσης ήπατος.[29]

### Θεραπευτικές προσεγγίσεις σε ασθενείς με μη χειρουργικά εξαιρέσιμο ΗΚΚ

Σημαντικές τεχνικές έχουν ευρέως εφαρμοσθεί σε ασθενείς που δεν μπορούν να χειρουργηθούν είτε λόγω

πολυεστιακής νόσου, είτε λόγω ύπαρξης άλλων αντενδείξεων. Στις τεχνικές αυτές συμπεριλαμβόνονται η καυτηρίαση με τη χρήση ραδιοσυχνοτήτων, η διαδερμική έγχυση αιθανόλης, η κρυοθεραπεία, η ενδοϊστική φωτοπηξία με laser, ο καυτηριασμός με μικροκύματα και ο αρτηριακός χημειοεμβολισμός. Επαρκής αριθμός μελετών έχουν αποδείξει ότι η εφαρμογή των παραπάνω τεχνικών έχει βελτιώσει την επιβίωση σε ασθενείς με ΗΚΚ κυρίως όμως σε ασθενείς με διατήρηση της ηπατικής λειτουργίας και σε μικρούς όγκους με σαφή όρια.[34]

Η διαδερμική έγχυση αιθανόλης αποτελεί την παλαιότερη μέθοδο με χαμηλή νοσηρότητα και χαμηλό κόστος. Προκαλεί κυτταρική αφυδάτωση, πηκτική νέκρωση και τοπική ιστική ισχαιμία. Αντενδείξεις της μεθόδου αποτελούν η ύπαρξη ασκίτη, αιμορραγικής διάθεσης, αποφρακτικού ικτέρου και η παρουσία εξωηπατικών μεταστάσεων, υποδιαφραγματικών όγκων και θρόμβωση της πυλαίας. Η 3ετής επιβίωση είναι 40–70%, ενώ τα ποσοστά υποτροπής ανέρχονται στο 50% στη διετία.

Η κρυοθεραπεία[34] βασίζεται στην καταστροφή του όγκου μέσω διαδικασίας ψύξης–απόψυξης που επιτυγχάνεται με ειδικό ηλεκτρόδιο υγρού αζώτου που μεταφέρεται στον όγκο μέσω μεταλλικών στυλεών. Τα βραδεία επίπεδα ψύξης προκαλούν υπερώσμωση του ενδοκυττάριου υγρού, ταχεία εισροή νερού, κυτταρική διόγκωση, ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης και καταστροφή του όγκου.

Η χρήση υψηλής συχνότητας ραδιοκυμάτων[35] (RFA) λαπαροσκοπικά είτε υπερηχογραφικά έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ισχυρών δονήσεων οι οποίες προκαλούν ανάπτυξη ικανής θερμότητας που έχει ως αποτέλεσμα τη νέκρωση του όγκου. Με τη χρήση της μεθόδου αυτής προκαλείται νέκρωση του νεοπλασματικού ιστού σε ακτίνα 2εκ γύρω από το ηλεκτρόδιο. Ενδείξεις για τη συγκεκριμένη μέθοδο αποτελούν α)η ύπαρξη όγκου<5εκ και προχωρημένη ηπατική βλάβη (Child B ή C) β) υποτροπή μετά χειρουργική εκτομή και γ) ενδιάμεση θεραπεία μέχρι τη μεταμόσχευση. Επιπλοκές εμφανίζονται στο 5–15% των περιπτώσεων με συχνότερες αυτών την ενδοπεριτοναϊκή αιμορραγία, την δημιουργία αποστημάτων και την ανάπτυξη δεξιάς πλευριτικής συλλογής.

Η ενδοϊστική φωτοπηξία με laser[36] δημιουργεί ιστική νέκρωση μέσου της προκαλούμενης ενέργειας από την εφαρμογή μιας δέσμης φωτός υψηλής έντασης και εστίασης. Απαραίτητη είναι η χορήγηση ήπιας αναισθησίας.

Ο καυτηριασμός με μικροκύματα[36], βασίζεται στην παραγωγή υψηλής συχνότητας ηλεκτρομαγνητικού κύματος και μεταφορά του μέσω ηλεκτροδίων. Η παραγωγή θερμότητας μέσω δονήσεων και ενδοκυττάριας πρόσκρουσης μορίων προκαλεί μη αναστρέψιμη κυτταρική βλάβη λόγω τήξης πρωτεϊνών. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου συμπεριλαμβάνονται τα υψηλά ποσοστά τοπικών υποτροπών και η έλλειψη μακροχρόνιων αποτελεσμάτων.

Ο αρτηριακός χημειοεμβολισμός[37] είναι ουσιαστικά μια μέθοδος τοπικής χορήγησης χημειοθεραπευτικών παραγόντων, συνήθως adriamycin/cisplatin, αναμεμειγμένων με λιπώδες ακτινογραφικό υλικό συνήθως λιπιοδόλη, σε κλάδο της ηπατικής αρτηρίας, η οποία αιματώνει το 80% του όγκου και ακολούθως τον εμβολισμό αυτής με σπόγγους ζελατίνης ή άλλο υλικό. Κριτήρια επιλογής της συγκεκριμένης μεθόδου αποτελούν, ο περιορισμός του όγκου στο ήπαρ, ο χαρακτηρισμός του όγκου ως ανεγχείρητου, η βατότητα της πυλαίας φλέβας και μέγεθος του νεοπλάσματος < 50% του ηπατικού παρεγχύματος. Αρτηριακός χημειεμβολισμός χρησιμοποιείται είτε σε ευμεγέθεις όγκους ως παραγορητική θεραπεία, είτε προεγχειρητικά για βελτίωση της εξαιρεσιμότητας, είτε προ της μεταμόσχευσης για επιβράδυνση της αύξησης του μεγέθους του όγκου κατά την αναμονή του μοσχεύματος. Επιπλοκές της μεθόδου αποτελούν το μεθεμβολικό σύνδρομο (πυρετός, πόνος, ναυτία, έμετος), η χολοκυστίτιδα, η παγκρεατίτιδα, η δημιουργία γαστρικών ελκών ή διαβρώσεων, η αποστηματοποίηση του όγκου, η ανάπτυξη καλοήθων στενώσεων των χοληφόρων και η επιδείνωση της ηπατικής ανεπάρκειας.

**Συστηματική θεραπεία**

Σημαντικός αριθμός ασθενών που διαγιγνώσκονται με ΗΚΚ εμφανίζουν τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο που καθιστά αδύνατη τη χειρουργική εξαίρεση ή την εφαρμογή τοπικών-περιοχικών θεραπευτικών χειρισμών. Επιπλέον, στην πλειονότητα των περιπτώσεων συνυπάρχει κίρρωση κι επηρεασμένη ηπατική επάρκεια που επιπλέκει περαιτέρω τη χορήγηση συστηματικής θεραπείας αλλά και την ένταξή τους σε μελέτες με νέους φαρμακευτικούς παράγοντες.

**Χημειοθεραπεία**

Το ΗΚΚ αποτελεί έναν σχετικά χημειο-ανθεκτικό όγκο. Δεν υπάρχει μέχρι τώρα ισχυρή ένδειξη ότι η συστηματική χημειοθεραπεία βελτιώνει τη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο.[38] Οι περισσότερες κλινι-

κές μελέτες που διερεύνησαν το ρόλο των κλασσικών χημειοθεραπευτικών στο ΗΚΚ, με κύριο εκπρόσωπο τη doxorubicin, αναφέρουν πτωχή ανταπόκριση.[39]

**Βιολογικοί παράγοντες**

Οι σχετικά πρόσφατες γνώσεις σχετικά με τη βιολογία του όγκου και τα μοριακά μονοπάτια που ενέχονται στην παθογένεια του ΗΚΚ οδήγησαν στην αναγνώριση πολλαπλών δυνητικών στόχων θεραπείας. Στην πλειονότητά τους, τα μονοπάτια αυτά αφορούν σε ενεργοποίηση πρωτεϊνικών κινασών και φάνηκε ότι η στόχευση αυτών των πρωτεϊνών και των υποδοχέων τους θα μπορούσε να αναχαιτίσει την εξέλιξη της νόσου. Η καρκινογένεση στο ήπαρ φαίνεται να σχετίζεται μεταξύ άλλων με την ενεργοποίηση του υποδοχέα του VEGF (vascular endothelial growth factor)[40] και του EGFR (epidermal growth factor receptor)[41] καθώς και με την ενεργοποίηση MAPK (mitogen-activated protein kinase)[42] και PI3K/AKT/mTOR μονοπατιών.[43]

Το sorafenib[44] (Nexavar) αποτελεί έναν από του στόματος χορηγούμενο αναστολέα πολλαπλών κινασών με ένδειξη τον προχωρημένο ΗΚΚ σε ασθενείς με υποκείμενη κίρρωση σταδίου Α κατά Child–Pugh. Η μελέτη SHARP που καθιέρωσε το sorafenib ανέδειξε σαφή υπεροχή όσον αφορά στη συνολική επιβίωση.Το sorafenib είναι γενικά καλώς ανεκτό με κύριες παρενέργειες το σύνδρομο παλαμών–πελμάτων (5–8%), την κόπωση (8–10%) και την διάρροια (9%). Περιορισμένα είναι τα δεδομένα για ασθενείς με κίρρωση σταδίου Β κατά Child–Pugh ενώ σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική ανεπάρκεια, η χρήση του θα πρέπει να αποφεύγεται.

Μελλοντικά και δεδομένης της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του sorafenib θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω και ο ρόλος του σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές τεχνικές. Ικανός αριθμός μελετών εξετάζει ήδη την αποτελεσματικότητά του τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά ως επικουρική θεραπεία μετά την ηπατεκτομή σε υψηλού κινδύνου για υποτροπή ασθενείς. Επιπλέον, εν εξελίξει μελέτες διερευνούν την αποτελεσματικότητα του sorafenib σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες καθώς και με τοπικές θεραπείες.

**Πρώιμη διάγνωση**

Από τα παραπάνω φαίνεται η σπουδαιότητα της πρώιμης διάγνωσης για την εφαρμογή της καταλληλότερης θεραπευτικής επιλογής που θα μπορέσει να αυξήσει την επιβίωση των ασθενών με ΗΚΚ. Η κλινική διάγνωση καθυστερεί και όταν υπάρχουν συμπτώματα συνήθως η νόσος είναι προχωρημένη και οι επιλογές περιορισμένες. Αναγκαία είναι λοιπόν η τακτική παρακολούθηση των ασθενών με παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΗΚΚ όπως είναι οι ασθενείς με χρόνια ενεργό ή ανενεργό ηπατίτιδα Β, με χρόνια ηπατίτιδα C καθώς και όλους τους ασθενούς με κίρρωση. Ο ρυθμός ανάπτυξης του ΗΚΚ ποικίλλει και ο χρόνος διπλασιασμού του όγκου κυμαίνεται μεταξύ 1–19 μήνες με μέσο όρο τους 6 μήνες. Από τις μέχρι τώρα επιδημιολογικές παρατηρήσεις έχει βρεθεί ότι η μέτρηση της α1 εμβρυικής σφαιρίνης και το υπερηχογράφημα του ήπατος ανά 6μηνο είναι τα καταλληλότερα μέσα ελέγχου.[45,46]

Η σταδιακή αύξηση της α1 εμβρυικής σφαιρίνης συσχετίζεται με 14 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης ΗΚΚ από ότι οι οι ασθενείς με φυσιολογικές τιμές.

**Προσεγγίσεις για την πρόληψη του ΗΚΚ**

Καθώς αναγνωρίζονται όλο και περισσότεροι αιτιολογικοί παράγοντες οι οποίοι ενέχονται στην ανάπτυξη του ΗΚΚ, έχουν θεσπιστεί στρατηγικές οι οποίες σκοπό έχουν την προστασία του πληθυσμού.

Η εφαρμογή εθνικών προγραμμάτων εμβολιασμού έναντι της ηπατίτιδας Β, αποτελεί το σημαντικότερο μέτρο περιορισμού της νόσου και συνεπώς και των επιπλοκών της. Η αντιϊική αγωγή έναντι της χρόνιας ηπατίτιδας Β και C φαίνεται ότι μπορεί να εμποδίσει είτε να καθυστερήσει την ανάπτυξη ΗΚΚ. Προγράμματα ενημέρωσης για τους τρόπους μετάδοσης της ηπατίτιδας C καθώς και αυστηρός έλεγχος των αιμοδοτών αποτελούν επίσης τρόπους προφύλαξης.

Παράλληλα, μείωση της έκθεση σε αφαλατοξίνες Β1 μπορεί να αποδειχθεί αποτελεσματικό μέτρο πρόληψης. Αυτό μπορεί να γίνει είτε σε κοινωνικό επίπεδο, μέσω θέσπισης καταλλήλων αγροτικών πρακτικών, είτε σε ατομικό επίπεδο, τροποποιώντας τις διαιτητικές συνήθειες. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τελευταία μελέτες[47] για το ρόλο προβιοτικών βακτηρίων όπως Lactobacillus και Propionibacterium που φαίνεται ότι δεσμεύουν τις αφλατοξίνες των τροφών και αποτελούν αντικείμενο έρευνας για τις βιομηχανίες τροφίμων.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, φαίνεται ότι μεταβολικοί παράγοντες όπως η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης ενέχονται στη δημιουργία ΗΚΚ είτε ως ανεξάρτητοι, είτε ως αθροιστικοί παράγοντες, οπότε μέτρα πρόληψης και θεραπείας θα πρέπει να ληφθούν για την έγκαιρη αντιμετώπιση των ανωτέρω καταστάσεων.

## REFERENCES


1. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. Gastroenterology 2004;127:5–16

2. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2003;362:1907–1917

3. Fattovich G. Progression of hepatitis B and C to hepatocellular carcinoma in Western countries. Hepatogastroenterology 1998;45:1206–1213

4. Szab E, Paska S, Kaposi P, Novak Z, et al. Similarities and differences in hepatitis B and C virus induced hepatocarcinogenesis. Pathol. Oncol. Res.. 2004;1:5–11

5. Fattovich G, Llovet J. Risk factors for hepatocellular carcinoma in HCV-cirrhosis: What we know and what is missing. J of Hepatology 2006;44:1013–1016

6. Franceschi S, Montella M, Polesel J, La Vecchia C, et al. Hepatitis viruses, alcohol and tobacco in the etiology of hepatocellular carcinoma in Italy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:683–689

7. Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, Hsieh CC, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. Int J Cancer 2000;85:498–502

8. Ogimoto I, Shibata A, Kurozawa Y, Nose T, et al. Risk of death due to hepatocellular carcinoma among drinkers end ex drinkers. Univariate analysis of JACC study data. Kurume Med J 2004;51:59–70

9. Hifnawy MS, Mangoud AM, Eissa MH, Mostafa Y,et al. The role of aflatoxin contaminated food materials and HCV in developing hepatocellular carcinoma. J Egypt Soc. Parasitol.2004;34:479–488

10. Kensler TW, Egner PA, Wang J. Chemoprevention of hepatocellular carcinoma in aflatoxin endemic areas. Gastroenterology.2004;127:310–318

11. Anwar W, Khaled H, Amra H, El-Nezami H,et al. Changing pattern of hepatocellular carcinoma and its risk factors in Egypt: Possibilities for prevention. Mutation Research 2008;659:176–184

12. Dragani T. Risk of HCC: Genetic heterogeneity and complex genetics. J of Hepatology 2010;52:252–257

13. Fairbanks KD, Tavill AS. Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency: a review. Am J Gastroenterol 2008; 103:2136–2141

14. Alexander J, Kowdley KV. HFE-associated hereditary hemochromatosis. Genet Med 2009;11:307–313

15. Ostrowski J, Kostrzewska E, Michalak T, Zawirska B, et al. Abnormalities in liver function and morphology and impaired aminopyrine metabolism in hereditary hepatic porphyries. Gastroenterology 1983;85:1131–1137

16. Werner M, Almer S, Prytz H, Lindgren S, et al. Hepatic and extrahepetic malignacies in autoimmune hepatitis. A long term follow up in 473 Swedish patients. J Hepatol 2009;50:388–393

17. Hemminki K, Li X. Familial liver and gall bladder cancer: a nationwide epidemiological study from Sweden. Gut 2003;52:592–596

18. Hassan MM, Kasen A, Li D, Patt YZ, et al. Association between hypothyroidism and hepatocellular carcinoma: a case control study in the United States. Hepatology 2009;49:1563–1570

19. Chen CL, Yang H, Liu C, Chen P, et al. Metabolic Factors and risks of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: A follow-up study in Taiwan. Gastroenterology.2008;135:111–121

20. Adami HO, Chow WH, Nyren O, Berne C, et al. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. J Natl Cancer Inst 1996;1472–1477

21. Park B, Huh M, Seo J. Differential expression of transforming growth factor alpha and insulin like growth factor II in chronic active hepatitis B, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. J Hepatol 1995;22:286–294

22. Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, Taniai M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol 2009;44:89–95

23. Geissler M, Gesien A. Molecular mechanisms of hepatocarcinogenesis in liver cancer. Raven Press 1998;59–94.

24. Koskinas J, Petraki K, Rapti I, Hadziyannis S. Dysplastic/premalignant liver cell changes and hepatocellular proliferation in patients with HBV or HCV related cirrhosis. Hepatology 2000;32:235A

25. Lencionini R. Evolving strategies in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Journal of hepatology 2010. Article in press.

26. Sangiovanni A, Manini M, Lavarone M, Romeo R, et al. the diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Gut 2010;59:638–644

27. Guan Y, Sun L, Zhou X, Zheng X. Hepatocellular carcinoma treated with interventional prosedures: CT and MRI follow-up. World J Gastroenterol 2004;24:3543–3548

28. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20mm or smaller in cirrhosis: prospective vali-

dation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. Hepatology 2007;47:97–104

29. Colechia A, Scaioli E, Montrone L, Vestito A, et al. Preoperative liver biopsy in cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma represents a safe and accurate diagnostic tool for tumour grading assessment. Journal of Hepatology 2010, article in press.

30. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinoma: a retrospective and nationwide survey in Japan. Hepatology.2000;32:1224–1229

31. Chen MF, Hwang TG, Jeng LB, Jan YY, et al. Hepatic resection in 120 patients with hepatocellular carcinoma. Arch Surg.1989;124:1025–1028

32. Zibari GB, Riche A, Zizzi HC, et al.Surgical and non surgical management of primary and metastatic liver tumors. Am Surg .1998;64:211–221

33. Ishizaki Y, Kawasaki S. The evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma (past, present, future). Journal of Gastroenterology 2008;43:18–26

34. Cao X, He N, Sun J, Wang S, et al. Interventional and synthetic therapy of advanced hepatocellular carcinoma. Chin Med J.2002;115:1883–1885

35. Allgaier GP, Galandi D, Zuber I, Blum HE. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma. Dig Dis.2001;19:301–310.

36. Alsowmely AM, hodgson HJ. Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1–15.

37. Lee JK, Chung YH, Song BC, Shin JW, et al. Recurrences of hepatocellular carcinoma following initial remission by transcatheter arterial chemoembolization. J Gastroenterol Hepatol.2002;17:52–58

38. Palmer DH, Hussain SA, Johnson PJ. Systemic therapies for hepatocellular carcinoma. Expert Opin Invest Drugs 2004; 13:1555–68.

39. Johnson PJ. Are there indications for chemotherapy in hepatocellular carcinoma? Surg Oncol Clin N Am 2003; 12:127–34. 40. Moon, W.S., Rhyu, K.H., Kang, M.J., Lee, D.G.,Yu, H.C., et al. Overexpression of VEGF and angiopoietin 2: a key to high vascularity of hepatocellular carcinoma? Mod Pathol 2003;16: 552–557.

41. Schiffer, E., Housset, C., Cacheux, W., Wendum, D, Desbois-Mouthon, C., Rey, C. et al. Gefitinib,an EGFR inhibitor, prevents hepatocellular carcinoma development in the rat liver with cirrhosis. Hepatology 2005;41:307–314.

42. McKillop IH, Schmidt CM, Cahill PA, et al. Altered expression of mitogen-activated protein kinases in a rat model of experimental hepatocellular carcinoma. Hepatology 1997;26:1484–91.

43. Sieghart W, Fuereder T, Schmid K, et al. Mammalian target of rapamycin pathway activity in hepatocellular carcinomas of patients undergoing liver transplantation. Transplantation 2007; 83:425–32.

44. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P,et al. Sorafenib in advanced Hepatocellular carcinoma. N Eng J Med 2008;359:378–390

45. Pateron D, Ganne N, Trichet IC. Prospective study of screening of hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. J Hepatol 1994;20:65–71

46. Zoli M, Magalotti D, Biancchi G,et al. Efficasy of surveilance program for early detection of hepatocellular carcinoma. Cancer 1996; 78:977–985

47. Gratz S, Mykkanen H, El-Nezami H. Aflatoxin B1 binding by a mixture of Lactobacillus and Propionibacterium: in vitro versus ex vivo. J Food Protect.2005;68:2470–2474

**Ανασκόπηση**
***Review***

# *Πόνος κατά τη διάρκεια του τοκετού και η αντιμετώπισή του*
# *Labor Pain and its Treatment*


**ABSTRACT**

***Labor Pain and its Treatment***



***Nikolaos Noulas[1], Konstantinos Papadopoulos[2], Nikolaos Kambas[3], Aristomenis Grekiotis[1], Afroditi Kouvalakidou[1]***

[1]Department of Anaesthesia, General Hospital of Corinth
[2]Department of Obstetrics, General Hospital of Messolonghi,
[3]Department of Obstetrics, General Hospital of Corinth, Greece



Pain is a normal part of labor and the degree of pain experienced varies from person to person. Expectant women often ask other mothers, "How painful is childbirth?" The true answer to this question is that most pain in labor is modifiable created and completely preventable. A wide variety of natural labor pain management techniques may be used to ensure a smoother delivery. It is quite common to use different methods throughout the different stages of birth. Providing effective and safe analgesia during labor remains an ongoing challenge. **[Ach Iatr 2011;30:45–50]**.



***Key words***: Pregnancy, Pain, Opioids, Epidural, Analgesia.



***Correspondence***: Nikolaos Noulas Nikolaos, 2A Evgenidou Street, Gerakas Attikis 15344, Greece Tel: +30 210 6617243, e–mail: azk342@yahoo.gr



*Submitted: 25/10/10, Revision accepted: 2/12/10*

**Νικόλαος Νούλας[1]**
**Κωσταντίνος Παπαδόπουλος[2]**
**Νικόλαος Καμπάς[3]**
**Αριστομένης Γραικιώτης[1]**
**Αφροδίτη Κουβαλακίδου[1]**

[1]Αναισθησιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Κορίνθου,
[2]Γυναικολογική–Μαιευτική Κλινική Γ. Ν. Μεσολογγίου,
[3]Γυναικολογική–Μαιευτική Κλινική Γ. Ν. Κορίνθου

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

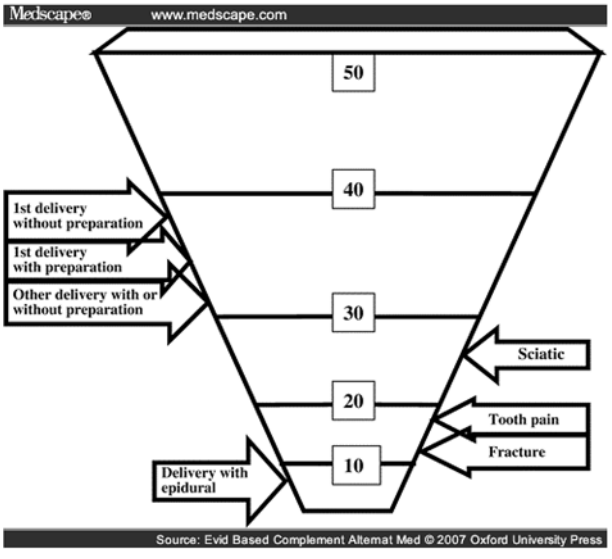
**Ο αναμενόμενος πόνος της γέννας είναι, δικαιολογημένα, μια πρωταρχική ανησυχία για κάθε εγκυμονούσα, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για την πρώτη εγκυμοσύνη. Είναι σημαντικό για κάθε γυναίκα να καταλάβει ότι ο πόνος του τοκετού είναι ισχυρότατος και σύμφωνα με έρευνες του Melzaac υπολείπεται σε ένταση μόνο από την καυσαλγία και τον ακρωτηριασμό. Ο πόνος του τοκετού είναι πολυπαραγοντικός και η μη αποτελεσματική αντιμετώπισή του μπορεί να παρεμποδίσει την εξέλιξή του και να δράσει βλαπτικά στο έμβρυο και τη μητέρα. Στις μέρες μας υπάρχουν πολλοί μέθοδοι που ελαττώνουν δραστικά τον πόνο, χωρίς να καταργούν την εμπειρία του τοκετού. Τις περισσότερες φορές μάλιστα, οι μέθοδοι αυτοί μπορεί να ευοδώνουν τον τοκετό σε μια γυναίκα η οποία δεν μπορεί να συγκεντρωθεί ή έχει εξουθενωθεί από τον πόνο των συσπάσεων. Αποτελεί σήμερα αναμφισβήτητο γεγονός ότι η κατάλληλη χορήγηση μαιευτικής αναλγησίας επιφέρει επαρκή καταστολή του πόνου και συμβάλλει στον περιορισμό της μητρικής και περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας, ιδιαίτερα στις επιτόκους υψηλού κινδύνου. Η πιο αποτελεσματική και συχνά χρησιμοποιούμενη τεχνική, η οποία μειώνει σημαντικά ή εξαλείφει τελείως τον πόνο και διευκολύνει τον κολπικό τοκετό, κυρίως σε ανώμαλη εμβρυική προβολή και σε δίδυμη κύηση, είναι η επισκληρίδιος αναλγησία. [Αχ Ιατρ 2011;30:45–50].**

**Λέξεις κλειδιά: Τοκετός, Πόνος, Οπιοειδή, Επισκληρίδιος, Αναλγησία.**

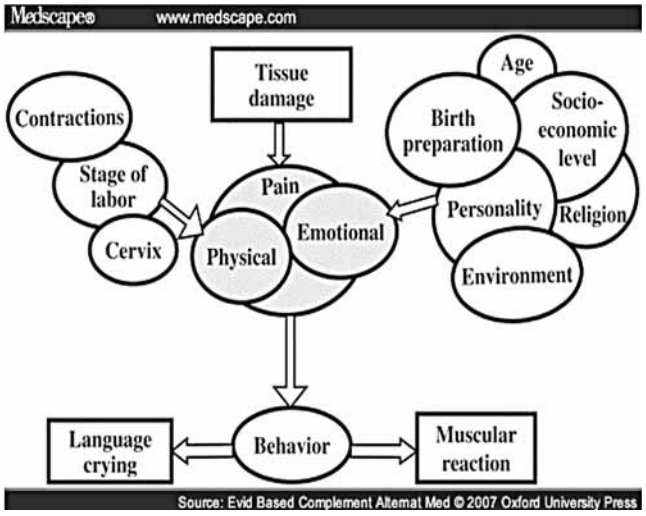
**Αλληλογραφία:**
Νικόλαος Νούλας
Ευγενίδου 2[Α] Γέρακας Αττικής ΤΚ 15344
Τηλ: 2106617243 & 6946506268
Email: azk342@yahoo.gr
*Υποβλήθηκε: 25/10/10*
*Αναθεωρημένη εγινε δεκτη: 2/12/10*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κάθε γυναίκα βιώνει διαφορετικά τους πόνους του τοκετού. Η ένταση του πόνου διαφέρει ανάμεσα στις επίτοκες, αλλά και στην ίδια γυναίκα, ανάλογα με τον τόκο (Εικόνα 1). Ο Melzaac κατέγραψε σαν πολύ σοβαρό ή μη ανεκτό το πονό του τοκετού στο 61% των πρωτοτόκων και σε 46% των πολυτόκων ενώ είναι κοινά αποδεκτό ότι οι πολύτοκες γεννούν με λιγότερο πόνο σε μικρότερο χρονικό διάστημα. Αν στη διάρκεια του τοκετού ή επίτοκος κυριευτεί από συναισθήματα αγωνίας και φόβου είναι πιθανόν να ανασταλούν οι συσπάσεις της μήτρα (η αδρεναλίνη και η κορτιζόλη ελαττώνουν τη δραστηριότητα της μήτρας). Όσον αφορά την εγκυμοσύνη και το τοκετό, το άγχος και ο φόβος της εγκύου που είναι αποτέλεσμα της άγνοιας και της λάθος πληροφόρησης για την πορεία της εγκυμοσύνης και του τοκετού. Αρκετές γυναίκες φθάνουν στην ώρα του τοκετού με την πεποίθηση ότι θα πονέσουν ή ότι πρέπει να πονέσουν, με αποτέλεσμα να αυξάνουν την αίσθηση του πόνου. Έρευνες που έχουν γίνει κάνουν συσχετισμό του πόνου με το άγχος και τον φόβο (Εικόνα 2). Οι επιστήμονες που ασχολήθηκαν με το θέμα αυτό πι-




**Εικόνα 1:** Κλίμακα πόνου




**Εικόνα 2:** Πολυπαραγοντικός πόνος της εγκυμοσύνης

στεύουν ότι η σωστή προετοιμασία και εκπαίδευση της εγκύου καθώς και η ενεργός συμμετοχή της στο τοκετό, σπάζουν τον κύκλο: φόβος – ένταση – πόνος που είναι συνδεδεμένα με το τοκετό στο δυτικό πολιτισμό. Είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι η ορθή αντιμετώπιση, του πόνου του τοκετού συμβάλει σημαντικά στη μείωση της περιγεννητικής θνησιμότητας και νοσηρότητας. Από μία ευρεία στατιστική μελέτη στον Καναδά προκύπτει ότι το ποσοστό περιγεννητικής θνησιμότητας από 8,2% χωρίς αναλγησία, μειώθηκε σε 5,49 % μετά τη περιοχική αναισθησία, ενώ στα πρόωρα νεογνά 40% χωρίς αναλγησία έναντι 14% μετά από αναλγησία.

## Η ΑΝΤΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Ποιοι είναι οι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την αντίληψη του πόνου κατά την εγκυμοσύνη;

Α. Ο φόβος του πόνου:[1] μπορεί να είναι πρωτογενής (συνήθως σε άτοκες γυναίκες, και μπορεί να συνδέεται με προϋπάρχουσα ψυχολογική νοσηρότητα και / ή άγνοια) ή δευτερογενής (π.χ., ως αποτέλεσμα προηγούμενης κακής εμπειρίας).

Β. Αυξημένη ευαισθησία στον πόνο λόγω της γενικευμένης ανησυχίας (που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη, την έκβασή της, τις συνέπειες για τη γυναίκα, ή άλλα ζητήματα).

Γ. Θετική στάση απέναντι στην εγκυμοσύνη και κοινωνικές επιπτώσεις του: μπορεί να αυξήσει την ανοχή στον πόνο, ιδιαίτερα στη γέννα (ο πόνος αντιμετωπίζεται ως «θετική» ενέργεια και όχι ως μια καταστροφική πράξη).

Δ. Επίπεδο εκπαίδευσης: η ελλιπής γνώση ή/και η παραπληροφόρηση μπορεί να επιδεινώσει τα παραπάνω.

Ε. Ηλικία: οι νεότερες γυναίκες μπορούν να έχουν αυξημένη ανοχή στον πόνο, αλλά οι μεγαλύτερες σε ηλικία επίτοκες μπορεί να είναι πιο χαλαρές και επομένως λιγότερο φοβισμένες.

ΣΤ. Νευροενδοκρινικό σύστημα:[2] Οι στεροειδείς ορμόνες π.χ., 17 βήτα–οιστραδιόλη και η προγεστερόνη, μπορούν να διαμορφώσουν το σύστημα δυνορφινών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στην αύξηση της ανοχής του πόνου.

## ΑΙΤΙΕΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΟ ΤΟΚΕΤΟ

Χωρίζονται σε ειδικές και μη ειδικές.

Α. Μη ειδικές, που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

1. Πονοκέφαλος: πιο συχνός πονοκέφαλος έντασης ή ημικρανία? Και οι δύο έχουν παρόμοια αίτια και ίδια θεραπεία.
2. Οσφυαλγία: εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 50% των εγκύων γυναικών.[3] Ο πόνος μπορεί να αυξηθεί σε προϋπάρχοντα προβλήματα όπως πολυτοκία, με την αύξηση της ηλικίας, αύξηση του σωματικού βάρους κ.λπ. Η διαχείριση του περιλαμβάνει τη κανονική καθημερινή δραστηριότητα (όπου είναι δυνατόν), φυσιοθεραπεία και αναλγητικά.
3. Κοιλιακό άλγος: μη ειδικός πόνος. Πιστεύεται ότι σχετίζεται με τη φυσική παρουσία της διευρυμένης μήτρας και το τέντωμα/μετακίνηση των κοιλιακών δομών. Χάλαση των συνδέσμων της ηβικής σύμφυσης μπορεί προκαλέσει υπερηβικό πόνο. Παγίδευση νεύρου μπορεί επίσης να συμβεί.
4. Άλλες δυνητικά επικίνδυνες καταστάσεις που μπορούν να παρουσιάσουν με τον πόνο θα πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψη, για παράδειγμα, δρεπανοκυτταρική κρίση, πνευμονική εμβολή, τραύμα.

Β. Ειδικές, σχετιζόμενες με την εγκυμοσύνη: μαιευτικές αιτίες του κοιλιακού πόνου περιλαμβάνουν συστροφή ή ρήξη ωοθηκικών κύστεων, έκτοπος κύηση, αμνιονίτιδα, πυελική φλεγμονή, αποκόλληση πλακούντα, και τέλος ρήξη μήτρας.

## ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Οι μη φαρμακολογικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται όπου είναι δυνατόν. Ο κίνδυνος βλάβης τόσο για τη μητέρα και το έμβρυο πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη.

Οι νευροενδοκρινικές αλλαγές της εγκυμοσύνης κάνουν τις επίτοκες πιο επιρρεπείς ευαίσθητες στη δράση των αναισθητικών φαρμάκων. Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των αναλγητικών μεταβάλλονται κατά την εγκυμοσύνη.

Η διαπλακουντιακή μεταφορά των αναλγητικών εξαρτάται από πρωτεΐνες, τη διαλυτότητα των λιπιδίων, το μεταβολισμό της εγκύου, και το μοριακό βάρος. Με την εξαίρεση τις μεγαλομοριακές ενώσεις (ινσουλίνη/ηπαρίνη) οι οποίες δε διέρχονται το πλακούντα, όλα τα υπόλοιπα φάρμακα μπορούν να μεταφερθούν σε ένα βαθμό.

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

### Α. Αιτίες.

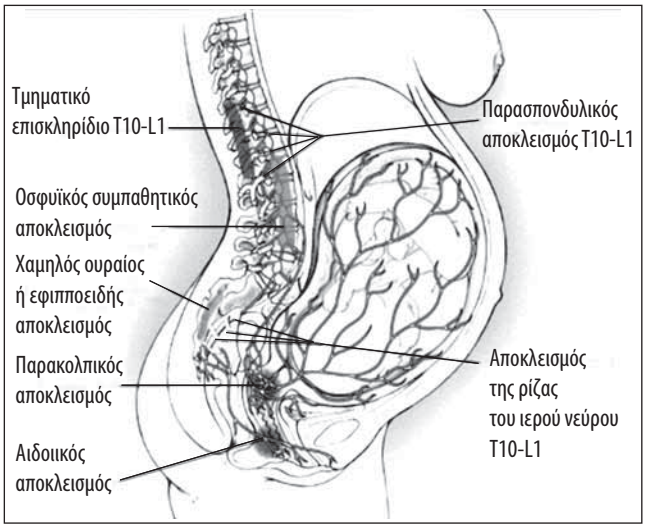
1. Πρώτο στάδιο: συστολή και διαστολή του κατώτερου τμήματος της μήτρας και του τραχήλου για να επιτρέψει το πέρασμα του εμβρύου.
2. Δεύτερο στάδιο: μεγαλύτερη πίεση του εμβρύου στις ευαίσθητες πυελικές δομές και διάταση των γειτονικών οργάνων, συνδέσμων και μαλακών μορίων.
3. Τρίτο και τέταρτο στάδιο: υπεραλγησία και πόνος που παραμένουν για αρκετές ημέρες μετά το τοκετό, ιδιαίτερα αν υπάρχει επισιοτομή.

### Β. Αλγεινοί οδοί (εικόνα 3).

1. Μήτρας και του τραχήλου αυτής: κυρίως μέσω Α–δέλτα και C ινών. Αναφερόμαστε στα Θ10–Ο1 δερμοτόμια.
2. Κόλπου και της πυελικού έξοδος: μέσω Α–δέλτα και C ίνες, ο πόνος από τη μήτρα μεταβιβάζεται και πάλι στα Θ10–Ο1 νευροτόμια ενώ ο πόνος που προέρχεται από το περιτόναιο, την ουροδόχο κύστη, την ουρήθρα και το ορθό μεταβιβάζεται στα ιερά νευροτόμια Ι–2 έως Ι–4.

### Γ. Χαρακτηριστικά.

1. Πάνω από το 90% των γυναικών πάσχουν από σοβαρό πόνο. Συνήθως, ο πόνος είναι παρόμοιος με άλλους τύπους σπλαχνικού πόνου, δηλαδή, διαλείπων και κωλικοειδής. Ξεκινά από το κάτω μέρος της κοιλιάς και πίσω, με αντανάκλαση στο περίνεο και τους μηρούς.[4]
3. Ο πόνος μπορεί να επηρεαστεί από τους παράγοντες που αναφέρονται ήδη παραπάνω, ιδίως από τις κοινωνικές και πολιτιστικές συνιστώσες του.




**Εικόνα 3:** Οδοί του πόνου κατά τη διάρκεια του τοκετού

## ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ

Ο πόνος της εγκυμοσύνης ενδέχεται να έχει αρνητικές φυσιολογικές και ψυχολογικές συνέπειες:

**1. Αναπνευστικό**: Ο κατά λεπτό αερισμός στον έντονο πόνο αυξάνεται μέχρι και 300%, η υποκαπνία επιδεινώνεται με επακόλουθο την αναπνευστική αλκάλωση και τον υποαερισμό μεταξύ των ωδινών.

**2. Καρδιαγγειακό:** αύξηση της καρδιακής παροχής και της αρτηριακής πίεσης μέσω της συμπαθητικής δραστηριότητας. Οι συστολές της μήτρας, προκαλούν αύξηση της συστολικής αρτηριακής πιέσεως κατά 20–30mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πιέσεως κατά 15–20mmHg. Αυτό μπορεί να δημιουργήσει πρόβλημα σε επίτοκες πάσχουσες από καρδιακή νόσο και /η προεκλαμψία.

**3. Νευροενδοκρινικές:** αυξάνει την έκκριση των κατεχολαμινών της μητέρας με τον κίνδυνο την μητροπλακουντιακή αιματική ανεπάρκεια.

**4. Γαστρεντερικές:** καθυστερημένη κένωση και αυξημένη έκκριση οξέος.

**5. Ψυχολογική.** Αρνητικές συνέπειες για την ψυχική υγεία της μητέρας.

**ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΤΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ**

**Α. Μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις:**

**1. Φυσική δραστηριότητα στην εγκυμοσύνη.** Όταν η εγκυμοσύνη προχωράει ομαλά και χωρίς προβλήματα, η φυσική δραστηριότητα και η ήπια σωματική άσκηση έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στο τοκετό. Οι έγκυες οι οποίες ασχολούνται με τις καθημερινές τους δραστηρίοτητες (χωρίς παθολογία κύησης) αισθάνονται ψυχολογικά καλύτερα, είναι πιο ήρεμες και πιο θετικές, έχουν περισσότερες πιθανότητες να γεννήσουν φυσιολογικά και να βιώσουν έναν ευχάριστο και σχετικά σύντομο τοκετό.

**2. Ψυχοπροφυλακτική μέθοδος.** Πρόκειται για μια διαδικασία που θα πρέπει να ξεκινά από τη στιγμή που διαπιστώνεται η εγκυμοσύνη και σκοπό έχει να βοηθήσει τη μέλλουσα μητέρα να αντιμετωπίσει την κατάσταση χωρίς προβλήματα και να έχει εύκολο τοκετό. Ο ανώδυνος τοκετός δεν περιλαμβάνει μόνο ασκήσεις αναπνοών, όπως λένε ορισμένοι. Είναι μια μέθοδος που έχει σκοπό να δείξει στη γυναίκα τι συμβαίνει στο σώμα της, να της μάθει ν' αντιδρά σωστά και κυρίως να μη φοβάται. Γιατί στην πραγματικότητα η κύρια πηγή πόνου κατά τον τοκετό είναι ο φόβος για το άγνωστο. Τι περιλαμβάνουν τα μαθήματα ανώδυνου τοκετού;

- ***Γνωριμία της γυναίκας με το σώμα της***. Η γυναίκα μαθαίνει τι ακριβώς της συμβαίνει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ποιες αλλαγές πραγματοποιούνται, πώς αναπτύσσεται το έμβρυο και πώς αντιδρά ο οργανισμός της. Μαθαίνει τι πρέπει να περιμένει και πώς να το αντιμετωπίζει.
- ***Γνωριμία και αποδοχή των νέων συναισθημάτων.*** Η μέλλουσα μητέρα εκφράζει τους φόβους και τις ανησυχίες της, διευκρινίζει τις προσδοκίες της και καλείται να «ζωγραφίσει» τη ζωή της με το νέο μέλος της οικογένειας.
- ***Πρακτικές συμβουλές*** για την καλή πορεία της εγκυμοσύνης και τον τοκετό (συμβουλές διατροφής, άσκησης, χαλάρωσης, προετοιμασίας τοκετού).
- ***Η σωστή στάση.*** Υπάρχουν κάποιες στάσεις του σώματος (π.χ. γονατόαγκωνιαία στάση στις ανώμαλες προβολές κ.α.)
- ***Οι αναπνοές.*** Η σωστή οξυγόνωση του σώματος και του εμβρύου είναι ένα από τα βασικότερα κλειδιά για εύκολο τοκετό.
- ***Η παρουσία του συντρόφου.*** Ο σύντροφος της γυναίκας μοιράζεται τον πόνο της, το άγγιγμά του την ανακουφίζει πιο πολύ από τις ενέσεις και το βλέμμα του είναι γι' αυτήν πηγή δύναμης.[5]

**3**. ***Ύπνωση***: χρειάζεται εκπαιδευμένος υπνωτιστής. Σε 10–20% των εγκύων παρουσίαζει αντίσταση στην ύπνωση.

**4**. ***Αρωματοθεραπεία, ρεφλεξολογία και βελονισμός***: βοηθούν σε καταστάσεις έντασης και άγχους τοκετού, ο δε ρόλος τους είναι περιορισμένος.

**5**. ***Διαδερμική ηλεκτρική νευρική διέγερση (TENS)***: χρησιμοποιείται συχνά στα αρχικό στάδιο του τοκετού και σε χαμηλά επίπεδα πόνου, αλλά η αποτελεσματικότητά του αμφισβητείται από μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.[6]

**6**. ***Άλλα***: περιλαμβάνουν κοιλιακή αποσυμπίεση και τεχνικές απόσπασης της προσοχής.

**Β. Συστηματική αναλγησία:**

α. «Καθαρά» οπιοειδή, π.χ., πεθιδίνη ή μορφίνη. Πιο πρόσφατα, η φεντανύλη και η ρεμιφεντανύλη. Προσοχή προκαλούν αναπνευστική καταστολή στην επίτοκο, όλα τους διαπερνούν το πλακούντα, και οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο συνίστανται σε διαταραχές του καρδιακού ρύθμου, ενώ στο νεογνό προκαλούνται αναπνευστική καταστολή και διαταραχές της νευρολογικής συμπεριφοράς.

β. «Μικτές» ουσίες, π.χ., τραμαδόλη: δεν δείχνουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα έναντι των παραδοσιακών οπιοειδών.

**Γ. Περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί:**

1. Παρατραχηλικό μπλοκ: σπάνια χρησιμοποιείται, λόγω του υψηλού κινδύνου ενδαγγειακής έγχυσης.

2. Γεννητικό μπλοκ: χρησιμοποιείται για φυσιολογικό τοκετό. Μπλοκάρει το γεννητικό νεύρο (I2–I4), που προκύπτει από το ιερό πλέγμα, παρέχοντας αναισθησία στο κόλπο, στο αιδοίο και στο περίνεο.

Αναποτελεσματική μέθοδος για διαδικασίες που απαιτούν εκτεταμένους χειρισμούς π.χ. λαβίδες, περιστροφές, εμβρυουλκούς.

**Δ. Κεντρικοί νευρικοί αποκλεισμοί:**

— Ιεροκοκκυγική: χρησιμοποιείται σπάνια στις ανεπτυγμένες χώρες.

— Οσφυϊκή επισκληρίδιος: χρησιμοποιείται ευρέως στις ανεπτυγμένες χώρες. Έχει τα ακόλουθα πλεονεκτήματα:

i. Είναι η πιο αποτελεσματική μορφή αναλγησίας στο τοκετό.
ii. Παρέχει αναλγησία ακόμα και σε εργώδεις μορφές φυσιολογικού τοκετού.
iii. Μπορεί να ρυθμιστεί η χορήγηση των φαρμάκων κατά τέτοιο τρόπο ώστε η επίτοκος να έχει δύναμη και κίνηση στα πόδια.
iv. Είναι εξαιρετικά σπάνιο για μια γυναίκα να μη μπορεί να κάνει επισκληρίδιο λόγω του ιστορικού της.
v. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί αν χρειαστεί ανάγκη για μετατροπή του φυσιολογικού τοκετού σε καισαρική τομή, ή άλλους χειρισμούς.
vi. Βελτιώνει τη διαχείριση της προεκλαμψίας.
vii. Μειώνει το καρδιαγγειακό, το αναπνευστικό, και νευρολογικό στρες από συστηματική νόσο.
viii. Μπορεί να βελτιώσει την οξεοβασική νεογνική κατάσταση σε καταστάσεις μητροπλακου–ντιακής ανεπάρκειας.

Τα μειονεκτήματα της επισκληριδίου είναι:

— Τοποθέτηση ενδοφλέβιου καθετήρα και έναρξη χορήγησης ορού.

— Θα χρειαστεί κάποια στιγμή καθετηριασμός της ουροδόχου κύστεως.

— Η αρτηριακή πίεση πρέπει να μετριέται συχνά.

— Μπορεί να καθυστερήσει η εξώθηση (αν και αυτό δεν εμπνέει ανησυχία αφού το έμβρυο παρακολουθείται και δεν υπάρχει πόνος). Σημαντικό είναι να χορηγηθούν τα φάρμακα όταν η επίτοκος ήδη έχει διαστολή στον τράχηλο μεγαλύτερη από 4 εκατοστά όταν οι συσπάσεις γίνονται επώδυνες. Ορισμένοι όμως, προτιμούν να τοποθετούν τον επισκληρίδιο καθετήρα στην λανθάνουσα φάση του πρώτου σταδιου του τοκετού, γιατί οι επίτοκες συνεργάζονται καλύτερα. Πρατηρείται επίσης μικρή αύξηση του ποσοστού των εμβρυουλκίων της εξόδου, λόγου κατάργησης του τόνου των μύων της επιτόκου και αδυναμίας εξώθησης και του αντακλαστικού της στροφής της κεφαλής του εμβρύου στο έδαφος του περίνεου.

Αντενδείξεις είναι παρόμοιες με αυτές σε μη μαιευτική πρακτική. Υποογκαιμία, θρομβοπενία και διαταραχές πηκτικότητας είναι οι πιο κοινές.

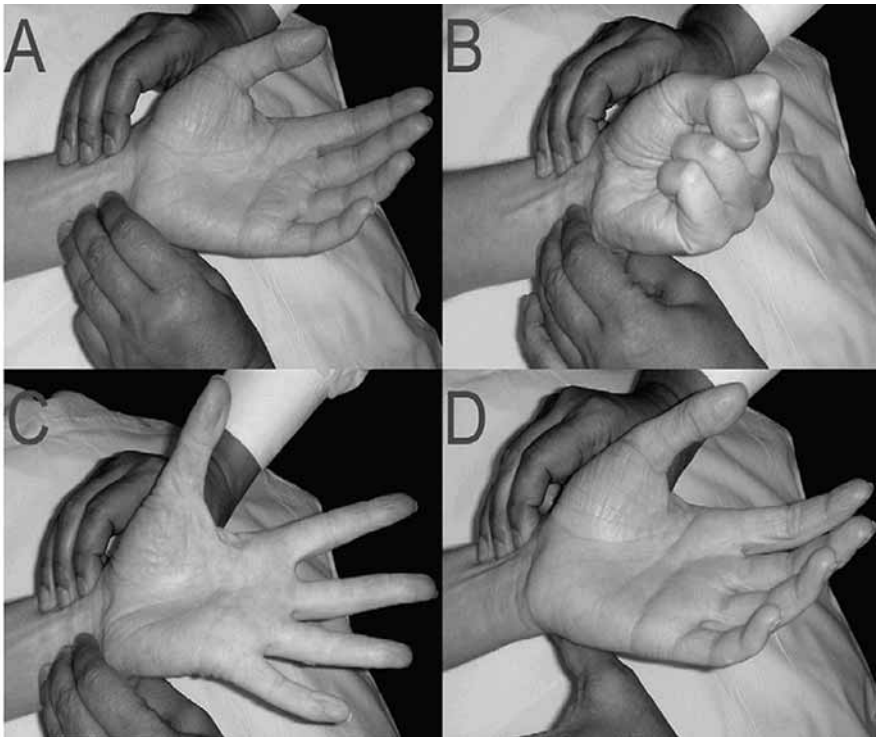
Οι επιπλοκές είναι ίδιες και σε μη έγκυες ασθενείς. Η τρώση της σκλήρας μήνιγγος. Η επίπτωση πονοκεφάλου μετά υπαραχνοειδούς αναισθησίας με 25–27 G βελόνες είναι μικρότερη του 2%.[8] Οι νευρολογικές βλάβες είναι εξαιρετικά σπάνιες, έτσι οι γυναίκες πρέπει να προειδοποιούνται για το μικρό επιπλέον κίνδυνο από τις τεχνικές αυτές.[9]

## REFERENCES


1. Saisto T, Halmesmaki E. Fear of childbirth: a neglected dilemma. Acta Obstet Gynecol Scand 2003;82:201–208.
2. Whipple B, Josimovich JB, Komisaruk BR. Sensory thresholds during the antepartum, intrapartum and postpartum periods. Int J Nurs Stud 1990;27:213–221.
3. Rathmell J, Viscomi C, Ashburn M. Management of nonobstetric pain during pregnancy and lactation. Anesth Analg 1997;85:1074–1087.
4. Lowe N. The nature of labor pain. Am J Obstet Gynecol 2002;186:S16–24.
5. Simkin P, O'Hara M. Nonpharmacologic relief of pain during labor: systematic reviews of five methods. Am J Obstet Gynecol 2002;186:S131–159.
6. Carroll D, Tramer M, McQuay H, Nye B, Moore A. Transcutaneous electrical nerve stimulation in labour pain: a systematic review. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:169–175.
7. Olofsson C, Ekblom A, Ekman–Ordeberg G, Hjelm A Irestedt L. Lack of analgesic effect of systemically administered morphine or pethidine on labour pain. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103:968–972.
8. Choi PT, Galinski SE, Takeuchi L, Lucas S, Tamayo C, Jadad AR. PDPH is a common complication of neuraxial blockade in parturients: a meta–analysis of obstetrical studies. Can J Anaesth 2003;50:460–469.
9. Loo CC, Dahlgren G, Irestedt L. Neurological in obstetric regional anaesthesia. Int J Obstet Anesth 2000;9:99–124.

# Quiz

Πως ονομάζεται η δοκιμασία που επιτελείται με τους χειρισμούς της εικόνας αυτής και σε τι αποσκοπεί?




Η απάντηση στη σελίδα 58.

**Γνωστό Άγνωστο 1**
***Known Unknown 1***

# *Τα Σκευάσματα Ασβεστίου Αυξάνουν τον Κίνδυνο Εμφράγματος του Μυοκαρδίου*

## *Calcium Supplements Increase Risk for Myocardial Infarction but not Mortality or Stroke in Adults*

Μία διεθνής ομάδα ερευνητών εξέτασε τα αποτελέσματα 11 μελετών που περιελάμβαναν 12.000 ασθενείς και οι οποίοι ελάμβαναν σκευάσματα ασβεστίου για θεραπεία της οστεοπόρωσης χωρίς βιταμίνη D. Σε όλες αυτές τις μελέτες οι ασθενείς ηλικίας άνω των 40 ετών ελάμβαναν σκευάσματα ασβεστίου σε δόσεις 500 mg και άνω.

Σε σύγκριση με αυτούς που έπαιρναν εικονικό σκεύασμα (placebo), οι ασθενείς που έπαιρναν ασβέστιο είχαν 31% αυξημένο κίνδυνο για να πάθουν έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επίσης οι ασθενείς αυτοί είχαν ελαφρά, αλλά όχι στατιστικά σημαντικό, αυξημένο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο και θάνατο.

Οι συγγραφείς του άρθρου αυτού σχολίασαν ότι «η ευρεία χρήση των σκευασμάτων ασβεστίου υποδηλώνει ότι έστω και μία μικρή αύξηση της συχνότητας της καρδιοαγγειακής νόσου από αυτά μπορεί να μεταφρασθεί σαν ένα μεγάλο βάρος ασθένειας στον πληθυσμό».

**Γιατί τα σκευάσματα ασβεστίου αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο;**

Τα σκευάσματα ασβεστίου μπορεί να επιδεινώσουν μερικούς κλασσικούς παράγοντες κινδύνου όπως την αρτηριακή πίεση και τα λιπίδια. Η συγκέντρωση του ασβεστίου στο αρτηριακό τοίχωμα οδηγεί σε ελάττωση της ενδοτικότητας αυτού μετά από χρόνια χρήση.

Η διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους, η σωματική άσκηση, όχι στο κάπνισμα, και η μέτρηση της οστικής πυκνότητας είναι μερικές από τις άλλες σπουδαίες εναλλακτικές αντιμετωπίσεις της οστεοπόρωσης.

**REFERENCES**

1. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. BMJ. 2010; 341: c3691

**Ενδιαφέρουσα Περίπτωση**
***Interesting Case***

# *Εγκολεασμός Καλοήθους Αιτιολογίας σε Ενήλικα Περιγραφή Ενδιαφέρουσας Περίπτωσης και Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας*

## *Intussusception of Benign Etiology in a Male Adult An Interesting Case and Brief Review of the Literature*

**ABSTRACT**

***Intussusception of Benign Etiology in a Male Adult An Interesting Case and Brief Review of the Literature***

***Maria Manousi, Ioannis Sarantitis, Ioannis Kyritsis, Dimitrios Douradonis, Georgios Zacharis, Andreas Mazis***

Department of General Surgery, St Andrew's General Hospital, Patras, Greece

Intussusception occurs when a proximal segment of bowel and its associated mesentery telescopes into the lumen of the adjacent distal segment. This leads to an impairment of blood supply of the bowel wall and subsequent ischemia, necrosis and perforation. In contrast to intussusception in children, which is usually idiopathic, in adulthood it is a rare entity, most commonly associated with a lesion, which acts as a lead point. Very frequently there is an underlying malignancy. In our case a 30–year–old male presented to the emergency department with a 10-hour history of abdominal pain, multiple episodes of vomiting and constipation. Clinical manifestation and signs were atypical and were indicative of an inflammatory process located in the right lower abdominal quadrant. Laboratory tests and CT imaging supported the decision to bring the patient to the operating room for exploratory laparotomy. In addition, we attempt a brief review of the literature on adult intussusception with particular reference to the diagnostic workup and therapeutic approach of this rare surgical emergency. **[Ach Iatr 2011;30:53–57]**.

***Key words***: Intussusception, Idiopathic, Malignancy, CT, Surgical emergency

***Correspondence***: Maria Manousi, 13 Lavriou street, Petroupolis 13231, Athens
Tel: +306977205755, e-mail: mmanousi@gmail.com

*Submitted: 16/12/10, Revision accepted: 9/1/11*

**Μαρία Μανούση**
**Ιωάννης Σαραντίτης**
**Ιωάννης Κυρίτσης**
**Δημήτριος Ντουραντώνης**
**Γεώργιος Ζάχαρης**
**Ανδρέας Μάζης**

Χειρουργική Κλινική ΓΝΠ «ο Άγιος Ανδρέας»

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

**Με τον όρο εγκολεασμός περιγράφεται η κατάσταση κατά την οποία τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα (εγκολεάζον), εισέρχεται στον αυλό του παρακείμενου τμήματος (εγκολεασθέν), με συνέπεια τη διαταραχή της αιμάτωσης, ακόλουθη ισχαιμία και νέκρωση του τοιχώματος αυτών. Σε αντιδιαστολή με τον εγκολεασμό στον παιδιατρικό πληθυσμό, που συνήθως είναι ιδιοπαθής, όσον αφορά τους ενήλικες, στο 70 – 90% των περιπτώσεων ο εγκολεασμός είναι δευτεροπαθής, προκαλούμενος από βλάβη που λειτουργεί ως «σημείο εκκίνησης». Ιδιαίτερης κλινικής σπουδαιότητας αποτελεί το γεγονός οτι σε ένα μεγάλο ποσοστό των περιπτώσεων εγκολεασμού στους ενήλικες υποκρύπτεται κακοήθεια.**

**Η περίπτωση που παρουσιάζουμε αφορά άνδρα ασθενή 30 ετών, ο οποίος προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) αιτιώμενος κοιλιακό άλγος, ενάρξεως από 10 ώρου περίπου με συνοδά πολλαπλά επεισόδια εμέτων και δυσκοιλιότητα. Τα κλινικά συμπτώματα καθώς επίσης τα σημεία από την φυσική εξέταση, παρότι μη ειδικά, έθεταν την υποψία οξείας χειρουργικής κοιλίας, με παθολογία εντοπιζόμενη κυρίως στο δεξιό κάτω τεταρτημόριο αυτής. Η αξονική τομογραφία κοιλίας σε συνδυασμό με τον εργαστηριακό έλεγχο ενίσχυσαν την απόφαση για εισαγωγή του ασθενούς στην χειρουργική κλινική και μεταφορά του στο χειρουργείο όπου διενεργήθηκε ερευνητική λαπαροτομία.**

**Στην παρούσα εργασία, μετά την περιγραφή της ενδιαφέρουσας κλινικής περίπτωσης, επιχειρούμε μια σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τον εγκολεασμό στους ενήλικες και ειδικότερα τη διαγνωστική και θεραπευτική του προσέγγιση. [Αχ Ιατρ 2011;30:53-57]**

***Λέξεις Κλειδιά: Εγκολεασμός, Ιδιοπαθής εγκολεασμός, Κακοήθης νεοπλασία***

**Αλληλογραφία:**
Μαρία Μανούση
Λαυρίου 13, Πετρούπολη, Αθήνα
Τηλ. +306977205755
e-mail: mmanousi@gmail.com
*Υποβλήθηκε: 16/12/10*
*Αναθεωρημένη εγινε δεκτη: 9/1/11*

## INTRODUCTION

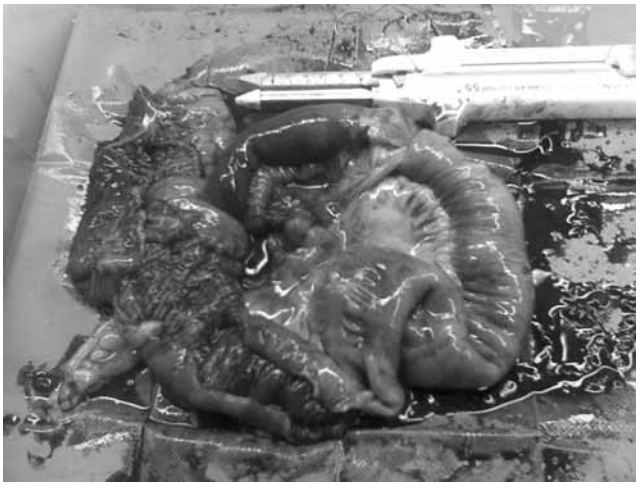
Intussusception occurs when a segment (intussusceptum) of the gastrointestinal tract invaginates (or telescopes) with its mesenteric fold into the adjacent segment (intussuscipiens). Intussusception is a rare entity in adult population; it represents 1% of patients with bowel obstruction and 5% of all intussusceptions.[1] This telescoping results from altered peristalsis and a variety of factors which act as a lead point , including tumors, ingested foreign bodies, enteric tubes, suture materials etc. In contrast to intussusception in children, a demonstrable etiology is found in 70% to 90% of cases in the adult population.[1] The exact cause of intussusception in patients, in whom no lead point is identified, is not definitely known, but it is thought to be due to dysrythmic bowel contractions,[2] likely precipitated by edema, inflammation, or infection. These cases are classified as idiopathic.

Inflammatory small bowel conditions such as Crohn's disease and celiac disease can result in enteroenteric intussusceptions that are typically transient[3] and need no surgical intervention. Non–obstructive small bowel intussusception has also been reported in patients with giardiasis.[4] In malabsorption syndromes it is thought that the dilated loops somehow disturb peristalsis and therefore can result in intussusception.[5] Patients infected with HIV are at higher risk of intussusception.[6] Pharmacological agents such as antipsychotic drugs have also been linked with cases of adult intussusception.[7]

## CASE PRESENTATION

A 30–year–old male presented with a 10-hour history of periumbilical abdominal pain with multiple episodes of vomiting and constipation for 2–3 days. The physical examination revealed abdominal distention, meteorism,

**Picture 1.** Specimen of right hemicolectomy due to invagination of terminal ileum into the adjacent segment of large bowel (cecum, ascending colon).



**Picture 2.** The same specimen showing the interior of the lumen of the large bowel.

guarding and rebound tenderness in palpation of the right iliac fossa. Rectal digital examination was negative for blood. On laboratory testing there was a mild elevation of WBC (10.900, 75.5% neutrophils) and normal Hb levels. Computed tomography of the abdomen demonstrated thickening of the wall of the cecal wall. The patient was hydrated with i.v crystalloids and the electrolyte deficit was replaced. He was given antibiotics (combination of metronidazole and ciprofloxacin), was put nil by mouth and was finally admitted to the operating room. A median laparotomy was performed and a mass was found located in the anatomical site of cecum and ascending colon (Picture 1, 2). A right hemicolectomy was performed. Postoperative course was uneventful. The pathology of the colectomy specimen revealed lipomas and ischaemia of the small bowel (terminal ileum in an approximately 25 cm segment), whereas the large bowel (cecum and ascending colon) and the appendix were normal.

## DISCUSSION

Intussusception can occur anywhere along the gastrointestinal tract. Gastric intussusception is very rare. Enteroenteric intussusception results when one loop of small bowel invaginates into the adjacent small bowel. They can be categorized as duodenojejunal, jejunojejunal or jejunoileal. Large bowel intussusceptions can be classified as ileocolic or colocolic and have been reported to occur frequently in association with underlying tumors.[8] The most frequent benign lesions concerning affecting the small bowel are lipomas, whereas adenomatous polyps seem to be the most common benign cause responsible for large bowel intussusception. The most frequent malignant cause concerning the small bowel is the metastatic melanoma, while adenocarcinoma of the cecum is the most frequent malignant cause concerning the large bowel.[9]

The clinical presentation of intussusception, when symptomatic, is, characterized by non specific, chronic symptoms of partial obstruction. These include nausea, vomiting, gastrointestinal bleeding, constipation and change in bowel habit. The most frequent symptoms are abdominal pain and vomiting whereas palpable mass is not common in adults. Patients with benign enteric lesions seem to suffer nausea, emesis and abdominal pain with the greatest frequency. Patients with malignant colonic lesions seem to present with melena or guaiac plus stool more often than with nausea, emesis or abdominal pain.[10] The mean duration of symptoms is longer in benign lesions as compared with that of malignant lesions and also is longer in enteric as compared with that of colonic lesions.[10]

The imaging methods used in preoperative diagnosis are abdominal X–ray (presenting non-specific signs such as air–fluid levels), barium enema (revealing in-

tussusception of the large bowel but not used as a routine test in the emergency setting), ultrasound (which is a basic diagnostic tool in the paediatric population but its use is limited in adults) and finally CT of the abdomen which has the greatest specificity and sensitivity.[11] In the occasional non–emergency case, a cause of invagination can be detected by using a fiberscope[12] though endoscopic polypectomy is controversial on grounds of chronic tissue ischemia.

Curcio et al[13] and Iko et al[14] in similar studies illustrate that the thick – walled intussuscipiens, the eccentrically placed intussusceptum, and the invaginated mesentery are essential components of the intussusception complex. Pathophysiologically, early stages correspond to relatively mild degrees of obstruction and are characterized by the presence of so called "target" masses. As the intussusception progresses, a "layering" pattern develops. The "layered" appearance is caused by alternating low – attenuation (mesenteric fat) and high – attenuation areas (bowel wall) within the intussusceptions ("sausage – shaped" pattern). Thickened edematous bowel with loss of the layering pattern is followed by a gangrenous state, in which CT shows excessive bowel wall thickening and loss of fascial planes.

Despite the significant advancements in CT imaging there is often a delayed admission to the operating theatre due to the associated atypical clinical manifestations and signs. The optimal management of adult intussusception remains controversial. The debate focuses on the issue of primary en block surgical resection versus initial reduction followed by a more limited resection. The proponents of primary resection cite the theoretic risk of seeding of cancer cells intraluminally and through the venous drainage during bowel manipulation.[10] Other drawbacks include the increased risk of anastomotic complications (the bowel wall may be weakened during manipulation) and the potential for bowel perforation.

On the other hand, some authors recommend a selective approach to resection. In jejunojejunal and ileoileal intussusceptions, an attempt of primary reduction followed by resection or enterotomy is justified.[15] Moreover, in patients who present with a postoperative bowel obstruction and are found to have an associated enteric intussusception, intraoperative reduction without resection is reasonable provided that the bowel appears viable.[10] Reduction of the intussusception and limited resection is also advisable in cases of repeated episodes e.g Peutz Jegher's syndrome, in order to avoid short bowel syndrome.[16] In most cases of ileocolic, ileocecocolic and colocolic intussusceptions, primary resection is the treatment of choice, especially in patients over 60 years old because of the high incidence of malignancy.[15] A formal resection along lymphatic drainage should be performed for all colonic intussusceptions.

*To conclude,* adult intussusception is a rare surgical emergency, and its diagnosis is usually delayed due to its atypical clinical presentation. The role of CT is very important as it has the greatest sensitivity and specificity. In contrast with children, reduction is not suggested as a definitive treatment in adults. Surgical resection is the treatment of choice as almost half of both colonic and enteric intussusceptions are associated with malignancy.

## REFERENCES

1. Agha FP. Intussusception in adults. AJR Am J Roentgenol 1986;146:527-31.
2. Kim YH, Blake MA, Harisinghani MG, Archer-Arroyo K, Hahn PF, Pitman MB et al. Adult intestinal intussusception: CT appearances and identification of a causative lead point. Radiographics 2006;26:733-44.
3. Knowles MC, Fishman EK, Kuhlman JE, Bayless TM. Transient intussusception in Crohn disease: CT evaluation. Radiology 1989;170:814.
4. Isbell RG, Carlson HC, Hoffman HN, II. Roentgenologic-pathologic correlation in malabsorption syndromes. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1969;107:158-69.
5. Cohen MD, Lintott DJ. Transient small bowel intussusception in adult coeliac disease. Clin Radiol 1978;29:529-34.
6. Wood BJ, Kumar PN, Cooper C, Silverman PM, Zeman RK. AIDS-associated intussusception in young adults. J Clin Gastroenterol 1995;21:158-62.
7. Pisano G, Manca A, Farris S, Tatti A, Atzeni J, Calo PG. Adult idiopathic intussusception: a case report and review of the literature. Chir Ital 2009;61:223-9.
8. Felix EL, Cohen MH, Bernstein AD, Schwartz JH. Adult intussusception; case report of recurrent intussusception and review of the literature. Am J Surg 1976;131:758-61.
9. Nagorney DM, Sarr MG, McIlrath DC. Surgical management of intussusception in the adult. Ann Surg 1981;193:230-6.
10. Azar T, Berger DL. Adult intussusception. Ann Surg 1997;226:134-8.

11. Bar-Ziv J, Solomon A. Computed tomography in adult intussusception. Gastrointest Radiol 1991;16:264-6.

12. Yamada H, Morita T, Fujita M, Miyasaka Y, Senmaru N, Oshikiri T. Adult intussusception due to enteric neoplasms. Dig Dis Sci 2007;52:764-6.

13. Curcio CM, Feinstein RS, Humphrey RL, Jones B, Siegelman SS. Computed tomography of entero-enteric intussusception. J Comput Assist Tomogr 1982;6:969-74.

14. Iko BO, Teal JS, Siram SM, Chinwuba CE, Roux VJ, Scott VF. Computed tomography of adult colonic intussusception: clinical and experimental studies. AJR Am J Roentgenol 1984;143:769-72.

15. Reijnen HA, Joosten HJ, de Boer HH. Diagnosis and treatment of adult intussusception. Am J Surg 1989;158:25-8.

16. Cherki S, Adham M, Bizollon T, Gaudin JL, Baulieux J. [Intussusception of the small intestine due to Peutz-Jeghers syndrome: a case report and review of the literature]. Ann Chir 2002;127:714-7.

**Table 1.** Type and causes of Adult Intussusception (clinical series published in 1981 – 1997). Adapted from Azar et. al., Ann Surg, 1997.

| PARAMETER | TOTALS FROM 8 CLINICAL SERIES |
|---|---|
| Number of months surveyed | 149 |
| Number of cases | 236 |
| Type | |
| Enteric | 125 (53%) |
| Colic | 111 (47%) |
| Neoplastic | |
| Malignant | 93 (39%) |
| Benign | 63 (27%) |
| Non neoplastic | |
| Idiopathic | 29 (12%) |
| Meckel diverticulum | 14 (6%) |
| Celiac disease | 0 |
| Postoperative complications or adhesions | 27 (11%) |
| Local inflammation | 2 (1%) |
| Lymphoid hyperplasia | 2 (1%) |
| Cystic fibrosis | 0 |
| Scleroderma | 1 (<1%) |
| Miscellaneous | 5 (2%) |

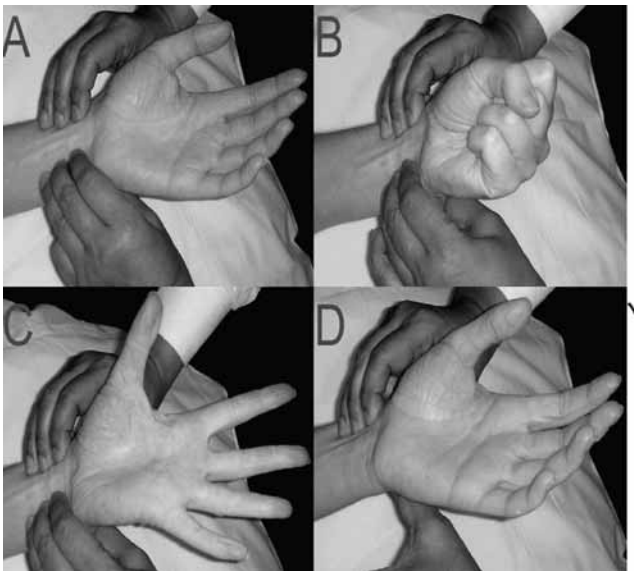
**Table 2.** Common benign and malignant lesions causing intussusception of the small and large intestine in adult population. (Adapted from Nagorney et. al., Ann Surg, 1981).

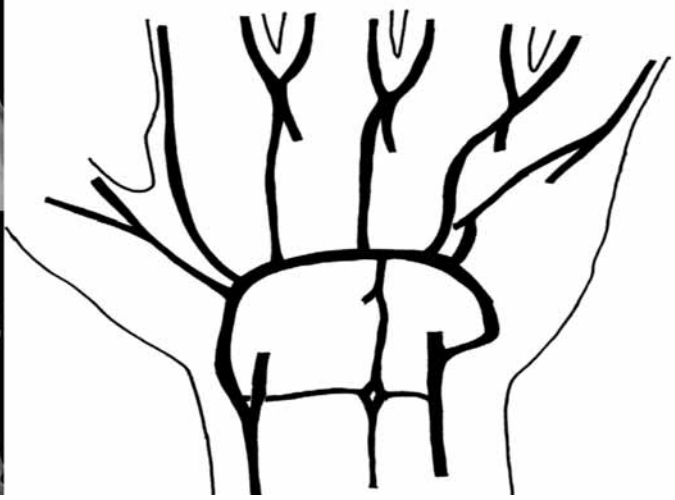
| | LARGE INTESTINE | SMALL INTESTINE |
|---|---|---|
| MALIGNANT NEOPLASM | **Carcinoma**<br>**Cecum**<br>Descending colon<br>Sigmoid colon<br>**Metastatic leiomyosarcoma** | **Leiomyosarcoma**<br>**Metastatic**<br>Melanoma<br>Myeloma<br>Renal cell<br>Squamous cell (lung) |
| BENIGN NEOPLASM | **Adenomatous polyp**<br>**Villous adenoma**<br>**Appendix**<br>Mucocele<br>Villous adenoma | **Lipoma**<br>**Fibroma**<br>**Lipomatous ileocecal valve**<br>**Peutz - Jeghers** |

| SYMPTOMS/SIGNS |
|---|
| Abdominal pain |
| Vomiting |
| Hematochezia |
| Weight loss |
| Fever |
| Diarrhea |
| Tenesmus |
| Constipation |
| Abdominal mass |
| Asymptomatic |

**Table 3.** Symptoms and signs associated with adult intussusception in a decreasing order of frequency.

## Απάντηση στο Quiz



**Allen's test:**
**Ελεγχος διαβατότητας και καλής κυκλοφορίας της ωλενίου αρτηρίας**

Η κερκιδική αρτηρία χρησιμοποιείται στην επεμβατική ιατρική για την μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, την αρτηριοφλεβική αναστόμωση (fistula) στην αιμοδιάλυση, τον καρδιακό καθετηριασμό, την διαδερμική στεφανιογραφία αλλά και τις εγχειρήσεις στεφανιαίας παράκαμψης (bypass surgery). Οι ως άνω μικροεπεμβάσεις στην κερκιδική αρτηρία προ υποθέτουν αρίστη κυκλοφορία στην ωλένιο αρτηρία προς αποφυγή ισχαιμίας στην άκρα χείρα με όλα τα επακόλουθα. Ο έλεγχος της διαβατότητας και της καλής κυκλοφορίας της ωλενίου αρτηρίας γίνεται με το ακόλουθο τροποποιημένο Allen's test.

Allen's test επιτελείται με την ταυτόχρονη πίεση τόσο της κερκιδικής όσο και της ωλενίου αρτηρίας (A) και μετά ακολουθεί διαδοχικό κλείσιμο (γροθιά) (B) και άνοιγμα της παλάμης (C) αυτής 10 φορές ούτως ώστε να επέλθει άδειασμα του αίματος και ωχρότητα (D) στην παλάμη. Μετά το χέρι κρατείται ανοικτό και όχι υπερεκτεταμένο (C). Ακολουθεί άρση της πίεσης από την ωλένιο αρτηρία (D) και μετράται ο χρόνος που απαιτείται για να επανέλθει η ερυθρότητα στην παλάμη και ειδικά στον αντίχειρα και το θέναρ. Καθυστέρηση επανόδου της ερυθρότητας μετά 5–6 δευτερόλεπτα υποδηλεί ανωμαλία στη διαβατότητα της ωλενίου αρτηρίας.

(Ann Thorac Surg 2007;84:686–7).

**Ο Θεράπων Ιατρός**
***Practicing Physician***

# *Κολπική Μαρμαρυγή και Σύνδρομο Brugada*
## *Ο Ρόλος του Καρδιολόγου της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας*
## *Atrial Fibrillation and Brugada Syndrome*

**ABSTRACT**

***Atrial Fibrillation and Brugada Syndrome***

***Constantinos Karoyannis, MD Cardiologist, MD, PhD***
***Nikolaos Karoyannis, Fellow in Cardiology***
Patras State General Hospital Patras Greece

Research in recent years has proved a genetic basis of the atrial fibrillation (AF), (the most frequent arrhythmia in clinical practice with serious consequences in health and economy of society) especially of its idiopathic form. The genetic dimension of the disease places it in the group of hereditary arrhythmias (LQT syndrome, sinus node disease, disease of the conduction system, idiopathic ventricular fibrillation, infant sudden death syndrome, a form of dilated cardiomyopathy with AF and Brugada syndrome (BrS). The association between atrial fibrillation and BrS is particularly interesting. The BrS, which is characterized by elevation of ST ≥ 2mm in the right precordial leads and inverted T, tends to cause sudden death via malignant ventricular tachyarrythmias and, while it was initially considered rare, it is now diagnosed more and more frequently. The treatment of symptomatic patients using implantable automatic defibrillator is described and the management of asymptomatic patients is discussed because they have better prognosis, but share considerable danger. The existence of latent BrS forms is stressed, which are revealed under various triggering conditions (fever, administration of certain drugs). The probability the BrS to be concealed under the mask of AF and to appear with the therapeutic administration of sodium channel blockers is discussed. The molecular and pathophysiological links of the two diseases are pointed out as well as the high frequency (20%) of AF in BrS of which it can constitute the first and unique manifestation. Finally it is recommended that physicians have a high index of suspicion when they face AF and administer sodium channel blockers, because of the possibility that AF masks a BrS.**[Ach Iatr 2011;30:59-66]**.

***Keywords***: Genetics in Atrial Fibrillation, Cardiac Ion Channels, Concealed Brugada Syndrome, Sodium Channel Blockers.

***Correspondence***: Constantinos Karoyannis, 6 Agiou Andreou Str Patras, Greece
Tel: + 30 2610 224864, e-mail:dbkarog@gmail.com

**Κωνσταντίνος Καρόγιαννης[1]**
**Νικόλαος Καρόγιαννης[2]**

[1] Διδάκτωρ Παν. Αθηνών
[2] Ειδικευόμενος Καρδιολόγος, Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πάτρας «Άγιος Ανδρέας»

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

**Οι έρευνες των τελευταίων ετών έχουν αποδείξει μια γενετική βάση στην κολπική μαρμαρυγή (την πιο συχνή αρρυθμία στην κλινική πράξη με σοβαρές συνέπειες στην υγεία και την οικονομία της κοινωνίας) και κατεξοχήν στην ιδιοπαθή μορφή της. Η γενετική διάσταση της νόσου την εντάσσει στον κύκλο των κληρονομικών αρρυθμιών (σύνδρομο μακρού QT, νόσος του φλεβοκόμβου, νόσος του συστήματος αγωγής, ιδιοπαθής κοιλιακή μαρμαρυγή, σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου νεογνών, μορφή διατατικής καρδιομυοπάθειες με κολπική μαρμαρυγή και σύνδρομο Brugada).**

**Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η σχέση της κολπικής μαρμαρυγής με το σύνδρομο Brugada.**

**Το σύνδρομο Brugada (BrS) το οποίο χαρακτηρίζεται από ανύψωση του ST ≥ 2 mm στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές και αρνητικό Τ έχει τάση για αιφνίδιο θάνατο μέσω κακοήθων κοιλιακών ταχυαρρυθμιών και ενώ αρχικά εθεωρείτο σπάνιο όλο και πιο συχνά αναγνωρίζεται με την πάροδο του χρόνου. Περιγράφεται η θεραπεία των συμπτωματικών ασθενών με χρήση εμφυτεύσιμου αυτόματου απιδωνιτή και συζητείται η αντιμετώπιση των ασυμπτωματικών ασθενών που έχουν καλύτερη πρόγνωση αλλά δεν είναι άμοιροι κινδύνων. Τονίζεται ή ύπαρξη μορφών BrS σε λανθάνουσα κατάσταση που αποκαλύπτονται κάτω από διάφορες συνθήκες (πυρετός, λήψη ορισμένων φαρμάκων) και η πιθανότητα να υποκρύπτεται κάτω από τον μανδύα της ιδιοπαθούς ΚΜ, εμφανιζόμενο με την θεραπευτική χορήγηση αποκλειστών διαύλων νατρίου. Επισημαίνονται οι μοριακοί και παθοφυσιολογικοί συνδετικοί κρίκοι των δύο παθήσεων και η μεγάλη συχνότητα της ΚΜ στο BrS (20%) του οποίου μπορεί να αποτελεί την πρώτη και μοναδική εκδήλωση. Τέλος συνιστάται ο γιατρός να έχει υψηλό δείκτη υποψίας όταν αντιμετωπίζει ΚΜ και χορηγεί αποκλειστές διαύλων νατρίου, διότι υπάρχει το ενδεχόμενο η ΚΜ να συγκαλύπτει σύνδρομο Brugada. [Αχ Ιατρ 2011;30:59–66].**

***Λέξεις κλειδιά: Γενετική στην ΚΜ, Δίαυλοι ιόντων καρδιάς, Αποκλειστές διαύλων νατρίου, Αποκάλυψη λανθάνοντος συνδρόμου Brugada.***

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι η συχνότερη αρρυθμία στην καθημερινή κλινική πράξη με σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία και την οικονομία της κοινωνίας. Ενδεικτικά, ευθύνεται για το 15% όλων των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και το 1/3 αυτών, στις ηλικίες > 65 ετών.

Το γεγονός αυτό συνιστά μεγάλη πρόκληση για την ιατρική κοινότητα, λαμβανομένου μάλιστα υπόψη, ότι ούτε η αιτιοπαθογένεια της νόσου έχει πλήρως διευκρινισθεί, ούτε η βέλτιστη θεραπεία έχει επιτευχθεί μέχρι σήμερα.

Η ΚΜ συνδυάζεται συνήθως με διάφορες καρδιοαγγειακές παθήσεις (βαλβιδοπάθειες, στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση κ.α.) αλλά και με γενικότερες παθήσεις όπως π.χ. ο υπερθυρεοειδισμός, ενώ η συχνότητά της, αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας από < 1% στους νεαρούς ενήλικες μέχρι 10% στους άνω των 80 ετών.[1]

**Correspondence:**
Constantinos Karoyannis
6 Agiou Andreou Str Patras, Greece
Tel: + 30 2610 224864,
e-mail:dbkarog@gmail.com
*Submitted 20/1/11*
*Revision accepted 14/2/11*

Υπάρχει όμως και μια υποομάδα της νόσου, που εμφανίζεται σε νεότερα άτομα επί εμφανώς υγιούς καρδιάς και χωρίς άλλη συμπαρομαρτούσα παθολογική κατάσταση. Πρόκειται για την αποκαλούμενη ιδιοπαθή ή μονήρη (Lone) κολπική μαρμαρυγή.

Η απουσία εμφανούς αιτίας, η κατανομή και σε νεότερες ηλικίες και ιδίως ο οικογενής, σε πολλές περιπτώσεις, χαρακτήρας της νόσου, έδωσαν το έναυσμα στους ερευνητές, να στραφούν σε άλλες κατευθύνσεις, προς αναζήτηση του αιτίου και ιδιαίτερα στο πεδίο της γενετικής.

Ο οικογενής χαρακτήρας της ΚΜ και ιδιαίτερα της ιδιοπαθούς, υποστηρίζεται από πολλές επιδημιολογικές έρευνες και είναι ιδιαίτερα εμφανής. Η μελέτη του Framingham έδειξε, ότι η παρουσία της ΚΜ στους γονείς αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισής της στους απογόνους. Από άλλες μελέτες προκύπτει, ότι ο οικογενής χαρακτήρας της νόσου ανέρχεται σε 5% για το σύνολο των περιπτώσεων και σε 15% για τις περιπτώσεις της ιδιοπαθούς ΚΜ. Ως προς την τελευταία, πιο πρόσφατες αναφορές ανεβάζουν το ποσοστό της οικογενειακής εμφάνισης σε πολύ υψηλότερα επίπεδα. [1,2,3.]

Η εντατική έρευνα της τελευταίας 10ετίας στο γενετικό πεδίο, έχει παρουσιάσει σοβαρές ενδείξεις, που στοιχειοθετούν τη γενετική βάση της ΚΜ (κατεξοχήν της ιδιοπαθούς).

Έχουν δε εντοπισθεί μεταλλάξεις που αφορούν κυρίως τα γονίδια των διαύλων Κ της καρδιάς αλλά και των διαύλων Na, πρωτεϊνών χασμοσυνδέσεων (gap junctions), στοιχείων του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης κ.α. Οι μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν τους διαύλους Κ (KCNQ1, KCNE, KCNJ2, KCNA5, KCNH2) μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις αποτελούν αιτία ΚΜ και ο ρόλος τους δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί.[5]

Η μετάλλαξη του γονιδίου SCN5A, που κωδικοποιεί την α-υπομονάδα των διαύλων Na βρέθηκε πρόσφατα σε ποσοστό 6% στην ΚΜ και φαίνεται ότι κατέχει κομβική θέση στη παθοφυσιολογία της νόσου.

Η μετάλλαξη αυτή είναι γνωστή από παλιότερα, όταν συνδέθηκε αιτιολογικά με μια σειρά κληρονομικών αρρυθμιογόνων καρδιοπαθειών που είναι: Το σύνδρομο μακρού QT (LQT syndrome) η νόσος του φλεβοκόμβου (ΦΚ), η ιδιοπαθής κοιλιακή μαρμαρυγή, η νόσος του συστήματος αγωγής, το σύνδρομο Brugada, το σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου των νεογνών, πιο πρόσφατα δε μια μορφή διατατικής μυοκαρδιοπάθειας συνδυαζόμενης με ΚΜ και άλλα αλληλοεπικαλυπτόμενα σύνδρομα. Σε όλες τις περιπτώσεις η μετάλλαξη του SCN5A εκφράζεται με απώλεια της λειτουργίας (Loss-of-function mutation) πλην του LQT συνδρόμου (gain-of-function mutation). [5, 6]

Οι δίαυλοι Na είναι πρωτεϊνικά συμπλέγματα, τα οποία σύγκεινται από τις κύριες α-υπομονάδες, που διαμορφώνουν πόρους εκλεκτικής διόδου των ιόντων Na δια μέσου των κυτταρικών μεμβρανών και από τις βοηθητικές β-υπομονάδες που τροποποιούν τη λειτουργία των πρώτων.[4]

Οι δίαυλοι Na στην ανθρώπινη καρδιά είναι υπεύθυνοι για την αρχική ταχεία άνοδο του δυναμικού δράσης. Η μετάλλαξη με λειτουργική έκπτωση του SCN5A προκαλεί μείωση του ρεύματος εισόδου Na και αυτό έχει σαν συνέπεια (όπως άλλωστε και η μείωση εισόδου Ca αλλά και αντίθετα η αύξηση του ρεύματος εξόδου Κ), την βράχυνση της διάρκειας του δυναμικού δράσης και της ανερέθιστης περιόδου και ακολούθως τη δημιουργία πρόσφορου υποστρώματος για ανάπτυξη κυκλωμάτων επανεισόδου και αρρυθμιογένεση. [5]

Οι δίαυλοι Na έχουν γίνει μοριακός θεραπευτικός στόχος διαφόρων αντιαρρυθμικών φαρμάκων (όπως οι αποκλειστές των διαύλων Na) μερικά από τα οποία είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία και την πρόληψη αρρυθμιών. [5]

Γενικά η φυσιολογική λειτουργία των διαύλων ιόντων (Na, K, Ca) της καρδιάς εξασφαλίζει την ηλεκτρική ισορροπία και την ομαλή μετάδοση του ερεθίσματος από τον φλεβόκομβο. Αντίθετα η διαταραχή της λειτουργίας τους προκαλεί ηλεκτρική αστάθεια και αρρυθμίες.

Πέρα από τη μετάλλαξη του SCN5A πιο πρόσφατα εντοπίσθηκαν μεταλλάξεις στα γονίδια SCN1B και SCN2B, που εκφράζονται στους κόλπους και κωδικοποιούν τις β1 και β2 – υπομονάδες των διαύλων Na. Πρόκειται για μεταλλάξεις με απώλεια της λειτουργίας που προκαλούν περαιτέρω μείωση του ρεύματος εισόδου Na και προδιαθέτουν σε ΚΜ. [4]

Ακόμα έχει διαπιστωθεί ένας κοινός πολυμορφισμός του αλληλίου SCN5A (R558) στο 1/3 μιας σειράς περιπτώσεων ιδιοπαθούς ΚΜ, που θεωρείται ότι αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για ιδιοπαθή ΚΜ και μπορεί να αυξάνει την ευαισθησία της καρδιάς για πρόκληση προαρρυθμίας μετά από χορήγηση αποκλειστών διαύλων Na.[6]

Ο πολυμορφισμός αυτός επίσης επιτείνει τη δυσλειτουργία των διαύλων Na (μείωση εισόδου Na).

Οι παραπάνω μεταλλάξεις και πολυμορφισμοί συνιστούν μια υπολογίσιμη γενετική βάση της ιδιοπαθούς ΚΜ και την εντάσσουν στον αστερισμό την κληρονομικών αρρυθμιών, που αναφέρθηκαν πιο πάνω και με τις οποίες άλλωστε συχνά συνδυάζεται. [5]

Παρ' όλα αυτά οι μέχρι τώρα ενοχοποιημένες γενετικές διαταραχές καλύπτουν μια μειοψηφία των περιπτώσεων. Το γεγονός αυτό δεν αποκλείει την ύπαρξη και άλλων ανεξακρίβωτων μεταλλάξεων, που μπορεί να αφορούν διαφορετικούς τύπους διαύλων ιόντων και δομικές πρωτεΐνες των κόλπων. [1, 2]

Εξάλλου πρέπει να τονισθεί, ότι ένα μέρος των περιπτώσεων ιδιοπαθούς κολπικής μαρμαρυγής, μπορεί να οφείλεται σε εξωγενετικές αιτίες, όπως π.χ. η αδιάγνωστη ασταθής υπέρταση, η λανθάνουσα αθηροσκλήρωση, η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, η φλεγμονή, η προηγηθείσα μυοκαρδίτις (που πέρασε απαρατήρητη, πιθανώς λόγω ήπιας διαδρομής) και ενδεχομένως η επακόλουθη αυτοανοσολογική εξέλιξη που συντηρεί μια φλεγμονώδη διαταραχή.[2]

Άλλωστε στόχος της έρευνας, είναι ο περιορισμός και, ει δυνατόν, η απάλειψη του όρου «ιδιοπαθής» που είναι σχετικός και υποδηλώνει απλώς την άγνοια του αιτίου.[2]

Φαίνεται τελικά, ότι η ΚΜ είναι μια πολυπαραγοντική νόσος με ετερογενή γενετική βάση και αλληλεπίδραση των γενετικών με επίκτητους παράγοντες.[1]

Μέσα στο φάσμα των κληρονομικών αρρυθμιών – που έρχεται να διευρύνει με την είσοδό της η ΚΜ, αξιοσημείωτη είναι η σχέση της ΚΜ με το σύνδρομο Brugada, στο οποίο εμφανίζεται με υψηλή συχνότητα (20%) [2, 7] και πολλές φορές αποτελεί την πρώτη και μοναδική εκδήλωσή του.[8] Η ενδιαφέρουσα αυτή σχέση θα αναπτυχθεί στη συνέχεια.

**Σύνδρομο Brugada (Brugada syndrome)**

Το σύνδρομο Brugada (BrS) είναι κληρονομική καρδιοπάθεια μεταβιβαζόμενη κατά τον επικρατούντα αυτοσωματικό χαρακτήρα με μικρή διεισδυτικότητα, που εμφανίζεται με χαρακτηριστικό ΗΚΓ (θολοειδής ανύψωση του ST≥ 2 mm στις δεξιές προκάρδιες $V_{1-3}$ και αρνητικό Τ) και τάση για κοακήθεις κοιλιακές αρρυθμίες και αιφνίδιο θάνατο.

Από το 1992, που το πρώτον περιγράφηκε από τους αδελφούς Brugada και θεωρήθηκε ως μια καινοφανής και σπάνια κλινική οντότητα μέχρι σήμερα, όλο και πιο συχνά αναγνωρίζεται στην καθημερινή πράξη και ειδικότερα σε ασθενείς, που ανανήπτουν επιτυχώς από αιφνίδιο θάνατο, σε ασθενείς που ερευνώνται για συγκοπή άγνωστης αιτιολογίας και σε περιπτώσεις κολπικής μαρμαρυγής ιδιαίτερα της ιδιοπαθούς.

Το σύνδρομο Brugada έχει λάβει ενδημική μορφή στους Ασιατικούς λαούς (Αν. και ΝΑ Ασία), όπου αποτελεί τη δεύτερη αιτία φυσικού θανάτου σε άνδρες <50 ετών μετά τους θανάτους από τροχαία ατυχήματα. [8, 9, 10]

Η συχνότητα στην Ιαπωνία κυμαίνεται μεταξύ 0.12-0.14% και η νόσος έχει σαφή προτίμηση στο ανδρικό φύλο (80%).[11]

Η πάθηση οφείλεται σε ηλεκτρική διαταραχή χωρίς εμφανή ανατομική βλάβη της καρδιάς, τουλάχιστον με τα συμβατικά διαγνωστικά μέσα, αν και τελευταία συνεχώς αυξάνουν οι αναφορές σχετικά με τη διαπίστωση δομικών μεταβολών, που αποκαλύπτονται με τη βοήθεια της MRI, της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας και άλλων πιο εξειδικευμένων εργαστηριακών εξετάσεων. Διατυπώνεται μάλιστα η άποψη, ότι οι μορφολογικές αυτές αλλοιώσεις είναι απότοκοι της ηλεκτρικής διαταραχής, εξελίσσονται με την πάροδο του χρόνου και συμβάλουν στην εμφάνιση των αρρυθμιών. [12, 20]

Δεν είναι άλλωστε άσχετη η αλληλοεπικάλυψη του BrS με την αρρυθμιογόνο δυσπλασία/ μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας.[13]

Το σύνδρομο Brugada αποδίδεται σε ετερογενείς γενετικές διαταραχές με προεξάρχουσα την μετάλλαξη του γονιδίου SCN5A, που κωδικοποιεί την α-υπομονάδα των διαύλων Na, όπως ήδη αναφέρθηκε στα περί κολπικής μαρμαρυγής και συνεπάγεται τη μείωση του ρεύματος εισόδου Na (μετάλλαξη του SCN5A με απώλεια της λειτουργίας), εντός των καρδιακών μυοκυττάρων. Ανευρίσκεται στο ¼ περίπου των περιπτώσεων του συνδρόμου. Πέραν τούτου έχουν διαπιστωθεί μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη GPD1L (glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like). Οι μεταλλάξεις αυτές αλληλοεπιδρούν με την α-υπομονάδα των διαύλων Na και μειώνουν τη λειτουργία τους.

Έχουν επίσης εντοπισθεί πολυμορφισμοί στην περιοχή που προάγει την έκφραση του SCN5A (promoter region) με αποτέλεσμα την περαιτέρω μείωση της εισόδου Na. Η εντόπιση αυτή είναι πιο συχνή στους Ασιάτες και πιθανώς εξηγεί τον αυξημένο επιπολασμό της νόσου στην Ασία.[14]

Ακόμα πιο πρόσφατα βρέθηκε μετάλλαξη του γονιδίου

SCN1B που κωδικοποιεί την β1-υπομονάδα των διαύλων Na (παρούσα και στην ΚΜ). [4]

Οι παραπάνω μεταλλάξεις οδηγούν στη μείωση της εισόδου Na (loss-of-function mutations) και στη δημιουργία πρόσφορου εδάφους για πρόκληση αρρυθμιών.

Όμως το σύνολο των μέχρι τώρα ταυτοποιημένων μεταλλάξεων στο BrS δεν υπερβαίνει το 30%. Για τις υπόλοιπες περιπτώσεις δεν αποκλείεται η ύπαρξη και άλλων άγνωστων μέχρι τώρα μεταλλάξεων, αλλά και η συμβολή εξωγενετικών παραγόντων.[9, 14]

Το αρρυθμιογόνο υπόστρωμα των κοιλιών στο BrS (ιδιαίτερα της δεξιάς κοιλίας και μάλιστα του χώρου εξόδου αυτής) φαίνεται ότι επεκτείνεται και στους κόλπους[14] που παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία για εμφάνιση ΚΜ (20%), η οποία μάλιστα επισυμβαίνει σε προχωρημένες μορφές BrS, πιο επιρρεπείς σε κοιλιακές αρρυθμίες.[15]

**Η διάγνωση του συνδρόμου Brugada** στηρίζεται, όπως ήδη αναφέρθηκε, στο χαρακτηριστικό ΗΚΓ που εμφανίζεται με θολοειδή ανύψωση του ST≥ 2mm στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές $V_{1-3}$ και αρνητικό Τ. Το ΗΚΓ αυτό αναφέρεται ως ΗΚΓ τύπου -1 και είναι το μόνο διαγνωστικό του BrS, ενώ περιγράφονται και οι τύποι 2 και 3 με μικρότερη ανύψωση του ST, που λαμβάνει εφιππιοειδή μορφολογία.

Τα ΗΚΓ/τα τύπου 2 και 3 δεν θεωρούνται διαγνωστικά εκτός εάν με την κατάλληλη φαρμακευτική δοκιμασία (χορήγηση αποκλειστών διαύλων Na) μετατραπούν σε τύπου -1.[16]

Το ΗΚΓ του BrS είναι δυναμικό και μπορεί κατά περιόδους να μην εμφανίζεται (ΗΚΓ φυσιολογικό). Είναι δε δυνατό κάτω από ορισμένες συνθήκες, όπως είναι οι εμπύρετες καταστάσεις, η λήψη ορισμένων φαρμάκων (αποκλειστές διαύλων Na, αναισθητικά αντιισταμινικά, αντικαταθλιπτικά) η χρήση κοκαΐνης, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές κ.α. να εμφανίζεται αιφνιδίως και να προκαλεί επικίνδυνες κοιλιακές αρρυθμίες.[17]

Η σοβαρή αυτή νόσος μπορεί ακόμα να υποκρύπτεται κάτω από τον μανδύα μιας σχετικά καλοήθους ιδιοπαθούς κολπικής μαρμαρυγής και να αποκαλύπτεται με τη θεραπευτική χορήγηση αποκλειστών διαύλων Na.[18]

Φαίνεται, ότι μεταξύ των δυο αυτών παθήσεων υφίσταται εσωτερική συγγένεια και εκτός από υψηλή συχνότητα της ΚΜ στο BrS [2, 7] και την κοινή γενετική διαταραχή, που αφορά στα γονίδια SCN5A και SCNIB υπάρχουν και άλλοι κοινοί τόποι μεταξύ τους. Πράγματι έχει βρεθεί ότι η ιδιοπαθής ΚΜ εμφανίζει σε ποσοστό 6,8% ανύψωση του ST στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές.[4] Ακόμα σε ποσοστό 3,2% πρωτοεμφανιζόμενων περιπτώσεων ιδιοπαθούς ΚΜ αποκαλύπτεται BrS κατόπιν θεραπευτικής χορήγησης Flecainide (αποκλειστής διαύλων Na).[18]

Είναι προφανές, ότι οι δυο παθήσεις μοιράζονται κοινούς μοριακούς και παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και το γεγονός αυτό, όπως θα εκτεθεί πιο κάτω, έχει μεγάλη κλινική σημασία.[4]

Πρέπει όμως να τονισθεί ότι το χαρακτηριστικό ΗΚΓ του BrS παρουσιάζεται και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις, όπως η ισχαιμία/ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η στηθάγχη Prinzmetal, η οξεία περικαρδίτις, το σύνδρομο πρώιμης επαναπόλωσης η υπερκαλιαιμία κ.λ.π., από τις οποίες το BrS πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί.

Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την ύπαρξη ενός τουλάχιστον ακόμα από τα παρακάτω συμπτώματα: συγκοπή, αιφνίδιος θάνατος σε μέλος της οικογένειας <45 ετών, βεβαιωμένη κοιλιακή ταχυκαρδία/κοιλιακή μαρμαρυγή, η πρόκληση κοιλιακών ταχυαρρυθμιών με την εφαρμογή προγραμματισμένου ηλεκτρικού ερεθίσματος στη δεξιά κοιλία κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (Inducibility). [10, 19] Όπως φαίνεται η διάγνωση του BrS δεν είναι πάντοτε εύκολη αλλά και η απόφαση για θεραπεία από ορισμένες απόψεις μπορεί να είναι εξόχως προβληματική, όπως θα φανεί στη συνέχεια.

**Θεραπεία του συνδρόμου Brugada.** Ενώ όλοι συμφωνούν ότι η αυτόματη παρουσία ΗΚΓ Τύπου -1 και ενός τουλάχιστο συμπτώματος από τα προηγουμένως αναφερθέντα αποτελεί απόλυτη ένδειξη για τοποθέτηση εμφυτεύσιμου αυτόματου απιδωνιτή (ΕΑΑ), που είναι η μόνη μέχρι τώρα αποτελεσματική θεραπεία, [16] για τους ασυμπτωματικούς ασθενείς οι απόψεις διίστανται και το θέμα παραμένει ανοιχτό έως σήμερα.

Τα συμπτωματικά άτομα υπόκεινται σε σοβαρό κίνδυνο μελλοντικών συμβαμάτων αντίθετα ο κίνδυνος σε ασυμπτωματικά άτομα είναι μικρός αλλά καθόλου αμελητέος. [21, 25]

Άλλωστε η έννοια του ασυμπτωματικού είναι σχετική και μπορεί πολλές φορές να είναι ζήτημα χρόνου, για τη μετάπτωση από την μια κατηγορία στην άλλη (στους συμπτωματικούς), λαμβανομένου επιπλέον υπόψη, ότι απαιτείται μια ικανή χρονική περίοδος για να εμφανισθούν συμπτώματα (μέσος όρος ηλικίας τα 40 έτη).[10]

Ενδεικτική για την πρόγνωση των ασθενών με BrS είναι η μελέτη FINGER που παρακολούθησε 1029 ασθενείς για μια περίπου 3ετία και έδειξε, ότι τα καρδιακά συμβάματα σε αυτούς που ανένηψαν επιτυχώς από αιφνίδιο θάνατο ήσαν 7.7% κατ' έτος, 1.9% όταν το σύμπτωμα ήταν συγκοπή και 0.5% για τους ασυμπτωματικούς.[22] Στη μελέτη αυτή η διεγερσιμότητα των ασθενών (εμφάνιση κοιλιακών ταχυαρρυθμιών κατόπιν εφαρμογής ηλεκτρικού ερεθίσματος κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη) και το οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου θανάτου δεν είχαν προβλεπτική αξία για μελλοντικά καρδιακά συμβάματα.

Για τη διαβάθμιση του κινδύνου στους ασυμπτωματικούς ασθενείς έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι δείκτες επεμβατικής (ηλεκτροφυσιολογική μελέτη) και μη επεμβατικής φύσεως. Στη δεύτερη κατηγορία, έχει ληφθεί υπόψη το δεδομένο, ότι το ΗΚΓ τύπου -1, που εμφανίζεται αυτομάτως έχει χειρότερη πρόγνωση από το ΗΚΓ τύπου -1 κατόπιν φαρμακευτικής πρόκλησης.[8]

Επειδή όμως το ΗΚΓ του συνδρόμου Burgada είναι δυναμικό και αλλάζει μέσα στο χρόνο μέχρι πλήρους φυσιολογικοποιήσης του, είναι σκόπιμο να χρησιμοποιείται το Holter ρυθμού με το οποίο μπορεί να συλληφθεί παροδική εμφάνιση ΗΚΓ/τος τύπου -1, ιδιαίτερα κατά τη νύχτα και μετά από βαρύ γεύμα.

Εκτός από το βαθμό της ανύψωσης του ST και η εικόνα πρώιμης αναπόλωσης, που μπορεί να εμφανίζεται στις κατώτερες απαγωγές σηματοδοτεί υψηλό κίνδυνο.

Επίσης η διεύρυνση του QRS> 120 ms στη $V_2$ και η κατάτμηση του QRS στις δεξιές προκάρδιες $V_{1-3}$ αποτελούν ευρήματα που απαντούν πιο συχνά στους συμπτωματικούς ασθενείς.[25]

Η πιο συζητημένη μέθοδος παραμένει η εφαρμογή προγραμματισμένου ηλεκτρικού ερεθίσματος στο ενδοκάρδιο της δεξιάς κοιλίας (ΗΦΜ). Η πρόκληση κοιλιακών ταχυαρρυθμιών με τη μέθοδο αυτή υποδηλώνει ηλεκτρική αστάθεια και οι ασθενείς που αντιδρούν με προκλητες ταχυαρρυθμίες (διεγέρσιμοι) θεωρούνται επιρρεπείς για αυτόματα αρρυθμιολογικά συμβάματα.

Η μέθοδος υποστηρίχθηκε ιδιαίτερα από τους αδελφούς Brugada, οι οποίοι πρεσβεύουν, ότι έχει μεγάλη προβλεπτική αξία για μελλοντικά καρδιακά συμβάματα, ανεξάρτητα αν το ΗΚΓ τύπου -1 εμφανίζεται αυτομάτως ή όχι και οι ασθενείς είναι συμπτωματικοί ή όχι.[8, 16]

Η μέθοδος συμπεριελήφθη για τη διαβάθμιση του κινδύνου των ασυμπτωματικών ασθενών στην ομόφωνη ανακοίνωση 2ης Διάσκεψης του 2005. [24]

Η προβλεπτική αξία όμως της μεθόδου αμφισβητήθηκε από πολλές έρευνες που ακολούθησαν [23, 24, 25] και αναζητούνται συνεχώς πιο αξιόπιστες μέθοδοι για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου των ασυμπτωματικών ασθενών.

Ο Pedro Brugada σε ένα πρόσφατο άρθρο του [8] συνοψίζει τα πορίσματα των μέχρι τώρα ερευνών, που αναφέρονται σε όλες τις διαστάσεις του προβλήματος (επιδημιολογία, παθοφυσιολογία, γενετική, θεραπεία) και καταλήγει σε ορισμένες θέσεις, τις οποίες εκτιμά ως επιστημονικά τεκμηριωμένες και σε γενικές γραμμές αποδεκτές από όλη την ιατρική κοινότητα.

Είναι δε οι ακόλουθες:

- Το BrS είναι μια ξεχωριστή οντότητα με γενετική βάση από διάφορες μεταλλάξεις που καταλήγουν όμως στον ίδιο κλινικό και ΗΚΓ/κο φαινότυπο.
- Το ίδιο ΗΚΓ εμφανίζουν και άλλες καταστάσεις, που πρέπει να αποκλεισθούν.
- Το BrS μπορεί να είναι θανατηφόρο μέσω των κακοήθων κοιλιακών ταχυαρρυθμιών αλλά μπορεί επίσης να συνδυάζεται με υπερκοιλιακές ταχυαρρυθμίες (κατεξοχήν ΚΜ). Οι κολπικές ταχυαρρυθμίες, που εμφανίζονται πολύ συχνά στο BrS (20%) μπορεί να αποτελούν την πρώτη και μοναδική εκδήλωση της νόσου, όπως συμβαίνει και με την συγκοπή, που μπορεί επίσης να είναι η πρώτη και μοναδική εκδήλωση της νόσου.
- Είναι ενδεχομένως υπεύθυνο για ορισμένες περιπτώσεις αιφνιδίου θανάτου των νεογνών.
- Ιδιαίτερη έμφαση αποδίδεται στη συγκοπή, που αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη ακόμα και όταν ο γιατρός υποψιάζεται άλλη αιτία (αγγειοκατασταλτική συγκοπή) δεδομένου ότι η διαφορική διάγνωση μεταξύ καρδιακής και αγγειοκατασταλτικής (vasovagal) συγκοπής είναι δυσχερής.
- Ως προς τη θεραπεία, ενώ τα συμπτωματικά άτομα μα αυτόματο ΗΚΓ Τύπου -1 έχουν απόλυτη ένδειξη για εμφύτευση αυτόματου απιδωνιτή χωρίς ΗΦΜ, τα ασυμπτωματικά με ΗΚΓ τύπου -1, εφόσον είναι διεργέσιμα κατά την ΗΦΜ, υποβάλλονται σε θεραπεία με εμφυτεύσιμο αυτόματο απιδωνιτή άλλως, απλώς παρακολουθούνται.

Όσο για τους ασυμπτωματικούς ασθενείς, που εμφανίζουν ΗΚΓ τύπου -1 μόνο κατόπιν φαρμακευτικής πρόκλησης,

επειδή έχουν μικρόν κίνδυνο απλώς παρακολουθούνται χωρίς να είναι απαραίτητη η ΗΦΜ.

Ως προς την τελευταία όμως κατηγορία υπάρχουν αναφορές, ότι οι περιπτώσεις συνδρόμου Brugada που ενεργοποιούνται (και αποκαλύπτονται) κάτω από διάφορες εκλυτικές συνθήκες μεταξύ των οποίων συγκαταλέγεται και η χορήγηση αποκλειστών διαύλων Na (propafenone, azmaline procainamide) για αντιμετώπιση της ΚΜ, έχουν σημαντικό κίνδυνο αρρυθμιολογικών συμβαμάτων.[17]

Το γεγονός αυτό υπογραμμίζει την κρισιμότητα της σχέσης κολπικής μαρμαρυγής και συνδρόμου Brugada, λαμβανομένου υπόψη, ότι η χορήγηση αποκλειστών διαύλων Na είναι μια συνήθης πρακτική στην αντιμετώπιση της ΚΜ.

Επομένως για αυτές τις περιπτώσεις και γενικότερα για τους ασυμπτωματικούς ασθενείς τίθεται θέμα κάποιας προληπτικής θεραπείας δεδομένου ότι η ΗΦΜ κρίνεται ανεπαρκής για τη διαβάθμιση του κινδύνου, ο οποίος δεν διαφέρει ουσιαστικά μεταξύ των διεγέρσιμων και μη διεγέρσιμων ασυπτωματικών ασθενών, που έχουν υποβληθεί σε ΗΦΜ και δοκιμασία διεγερσιμότητας.[25]

Η χορήγηση κινιδίνης εμπειρικά, ή με την καθοδήγηση της ΗΦΜ φαίνεται ότι αποτελεί μια εναλλακτική θεραπευτική πρόταση για τους ασυμπτωματικούς ασθενείς. Υπάρχουν σχετικά δεδομένα, που δείχνουν την αποτελεσματικότητα της κινιδίνης τόσο στην πρόληψη της αναπαραγωγής των κοιλιακών ταχυαρρυθμιών κατά την ΗΦΜ, όσο και των αυτόματων κοιλιακών και υπερκοιλιακών ταχυαρρυθμιών. Η κινιδίνη αναστέλλει το ρεύμα εξόδου K(Ito) και έτσι αμβλύνει την διαταραχή της ηλεκτρικής ισορροπίας που προκαλεί το BrS με τη μείωση του ρεύματος εισόδου Na. [25, 26]

Από όσα ειπώθηκαν παραπάνω θα μπορούσε να εξαχθούν ορισμένα πρακτικά συμπεράσματα χρήσιμα για τον καρδιολόγο της Α/βάθμιας Φροντίδας, τα ακόλουθα:

Απαιτείται μεγάλη προσοχή κατά την θεραπεία της ΚΜ και ιδιαίτερα της ιδιοπαθούς, που κατά κανόνα περιλαμβάνει αποκλειστές διαύλων Na (π.χ. propafenone).

Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει ο γιατρός να αναζητά στο βάθος ένα πιθανό σύνδρομο Brugada και να προβαίνει σε τακτική λήψη ΗΚΓ/τος ιδιαίτερα μετά από αύξηση της δοσολογίας, που είναι αναγκασμένος να δοκιμάζει, όταν η ΚΜ υποτροπιάζει.

Επί υποψίας ΗΚΓ Brugada η αγωγή πρέπει να διακόπτεται πάραυτα και ο ασθενής να παραπέμπεται σε αρμόδιο αρρυθμιολογικό κέντρο γιατί υπάρχει κίνδυνος ταχυαρρυθμιών και αιφνίδιου θανάτου.[17]

Η ΚΜ είναι μια σχετικά καλοήθης αρρυθμία και συνήθως ο καρδιολόγος της πρωτοβάθμιας φροντίδας αναλαμβάνει εξ ολοκλήρου την ευθύνη της αντιμετώπισής της. Συνεπώς πρέπει να υπάρχει υψηλός βαθμός επαγρύπνησης ιδιαίτερα, όταν αναφέρεται στο ιστορικό του ασθενούς συγκοπτική κρίση, που μπορεί να αποδοθεί εσφαλμένα στην ΚΜ λόγω υψηλής κοιλιακής ανταπόκρισης ή σε άλλη αιτία, όπως είναι η αγγειοκατασταλτική συγκοπή, ή όταν αναφέρεται αιφνίδιος θάνατος στο οικογενειακό περιβάλλον του ασθενούς.

Σε άτομα που έχει τεθεί ήδη η διάγνωση του BrS πρέπει να αποκλείεται η χορήγηση φαρμάκων, που ενεργοποιούν τη νόσο και να αντιμετωπίζονται εγκαίρως καταστάσεις (πυρετός, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, κ.λπ.) που έχουν ανάλογη δράση. Επιπρόσθετα ο γιατρός πρέπει να ενημερώνεται τακτικά στον σχετικό ιστότοπο (www.brugadadrugs.org) για τα νέα φάρμακα που αντενδείκνυνται στη νόσο.[25, 27]

Τέλος το σύνδρομο Brugada δεν είναι σπάνιο, όπως αρχικά θεωρήθηκε και η σχέση του με την ΚΜ, ιδιαίτερα την ιδιοπαθή μπορεί να αποτελέσει παγίδα για τον γιατρό και κίνδυνο για τη ζωή του ασθενούς, γιατί πίσω από τη μάσκα μιας συνηθισμένης κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να καιροφυλακτεί ένα επικίνδυνο σύνδρομο Brugada.

## REFERENCES


1. Fatkin D, Otway R, Vandenberg J. Genes and atrial fibrillation. (A New Look at an old Problem) Circulation 2007;116:782–792
2. Korantzopoulos P, Liu T, Milionis H, Li G, Goudevenos J. "Lone" atrial Fibrillation:hunting for the underlying causes and links. Int J Cardiol 2009;131:180–185
3. Lubitz SA, Yi BA, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation. Cardiol Clin 2009;27:25–33
4. Watanabe H, Darbar D, Kaiser D, Jiramongkolchai K, Chopra S et al. Mutations in sodium channel β1 –and β2 – subunits associated with atrial fibrillation Circ Arrhythm Electrophysiol 2009;2:268–275
5. Darbar D, Kannankeril P, Donahue B, Kucera G, Stubblefield T et al. Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation Circulation 2008; 117:1927–1935

6. Chen LY, Ballew J, Herron K,-Rodeheffer R, Olson T. A common polymorphism in SCN5A is associated with lone atrial fibrillation. Clin Pharmacol Ther 2007;81:35–41

7. Letsas K, Weber R, Arentz T, Kalusche D. Brugada –Type EEG Pattern in patients treated with oral flecainide for lone atrial fibrillation: Is there Any Clinical Implication? Hellenic J Cardiol. 2009;50:338–339

8. Brugada P. Amid the fourth lustrum after the description of Brugada syndrome: Controversies over? Europace 2009;11:412–413

9. Brugada P. Comentary on the Brugada ECG Pattern. A marker of channelopathy, structural heart disease or neither? Toward a unifying mechanism of the Brugada syndrome. Circulation: Arrythm Electrophysiol. 2010;3: 280–282

10. Yap Y, Behr E, Camm A. Drug-Induced Brugada syndrome. Europace 2009;11:989–994

11. Chen P. and Priori S. The Brugada syndrome J. Am Coll Cardiol 2008;51:1176–1180

12. Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y, Takagi Y, Ashino S, Sugimura H et al. Right Ventricular Histological substrate and conduction delay in patients with Brugada syndrome. Int Heart J 2010;51:17–23

13. Riera A, Antzelevitch C, Schapacknik E, Dubner S, and Ferreira C. Is there an overlap between Brugada syndrome and arrythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia? J Electrocardiol 2005;38:260–263

14. Francis J and Antzelevitch C. Atrial Fibrillation and Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol 2008;51:1149–1153

15. Toh N, Morita H, Nagase S, Taniguchi M, Miura D, Nishii N et al. Atrial electrophysiological and structural remodeling in high – risk patients with Brugada syndrome:assessment with electrophysiology and echocardiography. Heart Rythm 2010;7:218–224

16. Brugada P, Brugada R and Brugada J. Sould patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing ? Circulation 2005;112:279–292

17. Junttila M, Gonzalez M, Lizotte E, Benito B, Vernooy K, Sarkozy A et al. Induced Brugada – type electrocardiogram. A sign for imminent malignant arrhythmias Circulation 2008;117:1890–1893

18. Pappone C, Radinovic A, Manguso F, Vicedomim G, Sala S, Sacco FM et al. New –onset atrial fibrillation as first clinical manifestation of latent Brugada syndrome: prevalence and clinical significance. Eur Heart J. 2009;30: 2985–92

19. Liang P, Liu W, Li C, Tao W, Li L, Hu D. Genetic analysis of Burgada Syndrome and congenital long –QT syndrome type -3 in the Chinese. J Cardiovasc Dis Res. 2010;1:69–74

20. Frustaci A, Priori S, Pieroni M, Chimenti C, Napolitano C, Rivolta I, et al. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. Circulation 2005;112:3680–3687

21. Nunn L, Amato B, Lambiase P. Brugada syndrome: Controversies in Risk stratification and Management. Indian Pacing Electrophysiol J 2010;10:400–409

22. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli P, Gaita F, Tan H et al. Long- Term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome. Results From the FINGER Brugada Syndrome Registry. Circulation 2010;121:635–643

23. Nof E, and Antzelevitch C. Risk stratification of Brugada Syndrome revisited. Isr Med Assoc J 2008;10:462–464

24. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D et al. Brugada syndrome: report of the second Consensus Conference. Circulation 2005;111: 659–670

25. Viskin S, Rosso R. Risk of Sudden Death in asymptomatic Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol 2010;56: 1585–1588

26. Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Jarry G et al. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol 2004;43:1853–1860

27. Postema P, Wolpert C, Amin A, Probst V, Borggrefe M, Roden D et al. Drugs and Brugada syndrome patients: Review of the literature, recommendations and an up-to-date website (www.Brugadadrugs.org). Heart Rythm 2009;6:1335–1841

**Ο Θεράπων Ιατρός**
***Practicing Physician***

# *Διαταραχαί γυναικείας σεξουαλικότητος Συμβουλευτικαί & θεραπευτικαί προτάσεις τού θεράποντος Ιατρού*

## *Disfunction of Female Sexuality Counseling and Therapeutic Measures*

**Dr.med. FMH. Christos Anagnostopoulos**
**Chefarzt-Stellvertreter a.D. Luzern/CH**

Η σεξουαλική συμπεριφορά της γυναικός είναι διάφορος και ανάλογος προς την βιολογικήν και ηλικιακήν φάσιν, την οποίαν διανύει. Δηλαδή εξαρτάται από το εάν ευρίσκεται εις την εφηβείαν, εάν διανύη κύησιν ή λοχείαν, εάν ευρίσκεται εις την προ– ή μετεμμηνόπαυσιν, εάν πάσχη υπό γυναικολογικών παθήσεων κλπ. Διά τον γυναικολόγον σημασίαν έχει τελευταίως, το εις ποίαν ηλικίαν εμφανίζονται αι διαταραχαί και ούτω διακρίνομεν, διαταραχάς εις την εξέλιξιν του αναστολέως της φωσφωδιεστεράσης (PDE4), ήτις οδηγεί εις δυσλειτουργίαν σεξουαλικής διεγέρσεως, φυλετικάς ψυχολογικάς διαταραχάς και επιθετικότητα μετά σεξουαλικής κακομεταχειρήσεως.

**Η ταξινόμησις των σεξουαλικών διαταραχών** σήμερον (2006) έχει ως εξής:

— Ανικανότητα ρυθμίσεως υπό της πασχούσης του οργασμού ή βιώσεως αυτού.

— Διαταραχή ως προς την αναζήτησιν ικανοποιητικής σεξουαλικής επαφής

— Πόνους κατά την διάρκειαν της ερωτικής πράξεως.

— Έλλειψις φυσιολογικής αντιδράσεως, ήτις διά την πράξιν αυτήν καθ΄αυτήν είναι απαραίτητος.

Η ταξινόμησις των ως άνω σεξουαλικών διαταραχών κατά **ICD–10**, έχει ως κάτωθι:

F52.0 → Μειωμένη ή παντελής έλλειψις σεξουαλικής επιθυμίας.

F52.10 → Σεξουαλική αποστροφή

F52.11 → Μειωμένη σεξουαλική ικανοποίησις

F52.2 → Αφλογησία γεννητικών οργάνων π.χ. μείωσις ή και έλλειψις κολπικών εκκρίσεων.

F52.3 → Οργασμικαί διαταραχαί π.χ. καθυστέρησις ή διακοπή οργασμού.

**Correspondence:**
Christos Anagnostopoulos
41 Aratou Street, Patras 26221, Greece
cgana1@hol.gr
*Submitted: 20/11/2010*
*Revision accepted: 24/12/10*

F52.5 → Μη οργανική κολπική στένωσις, επερχομένη λόγω συσπάσεως των μυών πυελικού εδάφους (Vaginismus), κατάστασις ήτις εμποδίζει την είσοδον του πέους και προκαλεί πόνον.

F52.6 → Μη οργανική δυσπαρεύνοια, δηλ. άλγη κατά την εκτέλεσιν τής σεξ. πράξεως

F52.7 → Η αυξημένη σεξουαλικότης, ήτις αφορά νεαρά άτομα.

**Επιδημιολογικώς** εις τάς γυναίκας η ροπή προς σεξουαλικάς διαταραχάς είναι πολύ ηυξημένη και κυμαίνεται περίπου από 25–63%. Αναλυτικώς έχομεν μειωμένον Libido 41%, διαταραχάς οργασμού 19%, Δυσπαρεύνια 12%, Vaginismus 10%, σεξουαλικήν απέχθειαν 8% & διαταραχάς διεγέρσεως 1%.

**Παράγοντες προδιαθέσεως**, οίτινες είναι υπεύθυνοι διά τάς ως άνω διαταραχάς είναι βιολογικοσωματικοί δηλ.:

— Οικογενειακή κληρονομικότης προδιαθέσως.
— Προυπάρχουσαι ασθένειαι
— Διαταραχαί σωματικής αναπτύξεως
— Χρόνιαι σωματικαί διαφοροποιήσεις
— Ψυχολογοκοινωνικοί παράγοντες
— Πρόωραι σεξουαλικαί εμπειρίαι (USA: σεξ. αποχή μέχρι ενηληκιώσεως
— Εμπειρίαι σεξουαλικής κακομεταχειρίσεως καί βιασμού.

**Η διάγνωσις** υπό τού θεράποντος ιατρού τών σεξουαλικών διαταραχών επιτυγχάνεται διά τής ακριβούς αποκρυπτογραφήσεως τών συμπτωμάτων, όντως πρόβλημα. Επίσης προσδιορισμός τού τί κρύβεται όπισθεν τού προβλήματος, δηλ. βιολογικώς σωματικώς καί ψυχολογικώς, καθώς καί κατάταξις τής ασθενούς εις τό ICD–10.

**Εκλυτικοί παράγοντες** διά τήν σεξ. διαταρχήν τού θήλεως είναι συνήθως οξείαι παθήσεις, λήψις διαφόρων φαρμάκων, ορμονικαί διαταραχαί κλπ. Ως χρόνιοι ενισχυτικοί παράγοντες αναφέρονται μολύνσεις π.χ. γονόρροια, μή ειδικαί έμμεσαι αιτίαι, ως η πολυγαμική σχέσις.

Επίσης χρονία δυσμενής επίδρασις είναι καί η μείωσις τής τεστοστερόνης, ήτις οδηγεί εις μείωσιν τού σεξουαλικού ενδιαφέροντος καί εις ενοχάς έναντι τού συντρόφου της.

**Τό ερωτηματολόγιον**, τό τιθέμενον υπό τού θεράποντος ιατρού καί τό οποίον θα βοηθήση εις τήν *σύλληψιν* τού προβλήματος είναι:

— Πώς εκτιμά η ασθενής τήν όρεξιν καί επιθυμίαν διά sex καί τήν ενεργητικότητα επ' αυτού.
— Ο κόλπος υγραίνεται κατά τήν διάρκειαν τής σεξ. Επαφής;
— Βιώνει αύτη οργασμόν;
— Κατά τήν διάρκειαν τής επαφής αισθάνεται πόνους, τί είδους;

Η *εκτίμησις* τής παρούσης συμπεριφοράς καί βιώματος επιτυγχάνεται διά τών κάτωθι ερωτήσεων:

— Πότε καί πού είναι η γυναίκα μετά τού συντρόφου της σεξουαλικώς ενεργητική;
— Αποφεύγει νά έρχεται πλησιέστερον πρός τόν σύντροφόν της;
— Πώς βιώνει τήν ανταλλαγήν τρυφερών χειρισμών στήν καθημερινότητα;
— Πώς βιώνει τά προεισαγωγικά λεγόμενα παίγνια;
— Ποία η συχνότης καί εις ποίαν στάσιν γίγνεται η πράξις;
— Ποίος αναλαμβάνει τήν πρωτοβουλίαν;
— Ποίες σκέψεις καί αισθήματα συνοδεύουν τούς σεξουαλικούς χειρισμούς;
— Ποίαι είναι αι εμπειρίαι μετά τού αυνανισμού; Συνοδεύεται μετά φαντασιώσεως;

Η **έρευνα τού αποκρυπτομένου εδάφους** προβληματικώς έχει ως εξής:

α. Αντικειμενοποίησις τής σχέσως, ήτοι:
Η σεξουαλική συντήρησις καί λειτουργία εις έν ζεύγος παίζει σημαντικόν ρόλον εις τήν εμφάνισιν σεξουαλικών διαταραχών. Όπισθεν αυτών συνήθως κρύπτεται μία εταιρική σύγκρουσις (Konflikt).

— Πώς έχει η εξέλιξις τής συντροφικότητος;
— Ποίον τό βίωμα τής σχέσεως, όσον αφορά τήν ισχύν ή αδυναμίαν;
— Υπάρχουν συγκρούσεις μεταξύ τών μελων τού ζεύγους καί πώς διαπληκτίζονται;
— Ποία είναι τά κοινά ενδιαφέροντα καί δράσεις;

β. Σεξουαλικαί εμπειρίαι συσχετιζόμεναι μετά τής σεξουαλικής διαταραχής:

— Εις τήν παιδικήν καί εφηβικήν ηλικίαν ποίαι ήσαν αι σεξ. εμπειρίαι π.χ. λεσβιακαί, ιατροπαίγνια, εξερεύνησις σωματική κ.α.;

— Υπάρχουν τραυματικαί εμπειρίαι είτε σωματικαί είτε σεξουαλικαί;

— Ποία η σεξουαλική ενδοοικογενειακή διαπαιδαγώγησις, εξηγήσεις κλπ.;

— Βίωμα παρούσης σεξουαλικής σχέσεως;

γ. Δύσκολαι συνθήκαι διαβιώσεως, όπως καταστάσεις Stress εις τόν εργασιακόν χώρον ή εις τήν οικογένειαν, ή διάφοραι ψυχολογικαί πιέσεις δύνανται μαζικώς νά συμμετέχουν εις διαταραχάς, ως π.χ.:

— Σοβαραί κρίσεις εις τήν ζωήν λόγω διαφόρων γεγονότων προσφάτως π.χ. θάνατος προσφιλών, ασθένεια, ανεργία κλπ.

— Ποιότης τής καθημερηνότητος εις τόν χώρον εργασίας.

— Ποίαι δυνατότηται παρέχονται διά Hobbys καί ψυχοσωματικής εφησυχάσεως.

— Μήπως υπάρχουν εις τόν χώρον τού υπνοδωματίου ενοχλήσεις προερχόμενες από τηλεόραση, παιδικές φωνές κλπ.

— Μήπως υπάρχει αλκοολισμός, κατάχρησις φαρμάκων, χρήσις ναρκωτικών, άλλης φύσεως ασθένειες κλπ.

Τά στοιχεία καί οι τρόποι **προσεγγίσεως θεραπευτικώς** τού σεξουαλικού προβλήματος έχουν ως εξής:

— Ψυχοερευνητικαί προσεγγίσεις, αίτιναι οδηγούν εις τό είδος τής θεραπευτικής επεμβάσεως.

— Επί ελλείψεως πείρας, ειδικαί σωματικαί ασκήσεις.

— Ψυχοδυναμική επέμβασις επικεντρωμένη εις τό πρόβλημα, δηλ. αντιπαραθέσεις μετά τού ΕΓΩ, ενεργητικότητα κλπ.

— Θεραπευτική επέμβασις μετά τής εννοίας συμβουλών κλπ. εις τό ζεύγος.

Η **σεξουαλική καί ιατρική προσέγγισις** τών διαταραχών επιτυγχάνεται μέσω τών κατωτέρω οδών:

α. *Εφηβική ηλικία*: Καθορίζει τόν χρόνον εμφανίσεως τών σωματικών, ψυχικών καί κοινωνικών μεταβολών, συνοπτικώς «η πρώτη φορά» τού φίλου, φιλιού, τών επαφών καί τής σεξ. πράξεως. Τά προβλήματα καί συμπτώματα, άτινα προκύπτουν είναι κυρίως ο Vaginismus, όστις είναι έκφρασις καί αποτέλεσμα μή αποδοχής σωματικών χαρακτηριστικών ή δυσμορφιών τού εαυτού μας π.χ. μεγάλο στήθος, υπέρβαρος, ανάστημα κ.α.

Επίσης η σωματική εικόνα δύναται νά οδηγήση εις ανορεξίαν ή τό αντίθετον, περίεργος τρόπος εστιάσεως κ.α. Τελικώς ακόμη καί ο κίνδυνος μίας ανεπιθυμήτου εγκυμοσύνης αποτελεί σεξουαλικήν τροχοπέδην περατώσεως τής πράξεως ως καί ο φόβος μεταδόσεως νοσογόνων μολύνσεων. Άπαντα τά ανωτέρω δυνατόν νά οδηγήσουν εις κλινικάς διαταραχάς, ήτοι στείρωσιν, κοιλιακά άλγη, σωματικάς μεταβολάς, διαρκείς σεξουαλικάς διαταραχάς κλπ. Όλαι αύται αι καταστάσεις απαιτούν άμεσον αγωγήν καί θεραπείαν υπό ειδικών ιατρών.

β. *Κύησις καί λοχεία*: Ενταύθα εμφανίζονται σοβαραί βιολογικαί καί ψυχολογικαί αλλαγαί τής γυναικός. Αυτή αύτη η αλλαγή έχει ορμονικήν βάσιν, δηλαδή μίαν αύξησιν τών στεροϊδών σεξουαλικών ορμονών, ήτις είναι εμβρυικόν καί πλακουντιακόν αποτέλεσμα. Ψυχοσωματικώς καί κοινωνικώς διακρίνομεν τρείς φάσεις κατά τήν κύησιν, ήτοι τό:

— 1ον Τρίμηνον, όπερ χαρακτηρίζεται υπό ψυχικής ασταθείας καί αφορά ευσυγκινησίαν (χαράν, άγχος, λύπην, υπερηφάνειαν, ανασφάλειαν κ.α.), επίσης εμφανίζεται σταδιακή μείωσις τής οργασμικής ικανότητος.

— 2ον Τρίμηνον, όπου η έγκυος αντιλαμβάνεται καί θεωρεί τό έμβρυον ξένον σώμα ή τμήμα τού εαυτού της. Τό σεξ. ενδιαφέρον υφίσταται ισχυράς διακυμάνσεις.

— 3ον Τρίμηνον, κατά τό οποίον προεξέχει τό άγχος τού επερχομένου τοκετού δηλ. άγχος πρό τών ωδίνων, άγχος διά πιθανήν εμβρυικήν ανωμαλίαν (τερατογένεσις, αναπηρία), θάνατον νεογεννήτου κ.α. Καί ενταύθα έχομεν μείωσιν τής σεξουαλικότητος μετά τού σκεπτικού, ότι δυνατόν να επέλθη εμβρυική βλάβη κατά τήν σεξ. πράξιν κ.α.

— Κατά τήν λοχείαν έχομεν μείωσιν τού Libido, δυσπαρεύνοιαν περίπου 22–50% λόγω μητρικής συσπάσεως, άγχος διά πιθανήν μή σεξ. ικανοποίησιν τού συζύγου.

γ. *Κλιμακτήριον*: Κατ' αυτόν έχομεν εναλλασσομένην επίδρασιν ορμονικών καί ψυχολογικών παραγόντων. Προβληματικά συμπτώματα είναι η μείωσις τού Libido, τής

σεξ. διέγερσεως (20%), τής υγροποίησις κόλπου καί κυρίως τής ευαισθησίας κλειτορίδος. Κατά τήν εμμηνόπαυσιν δέν υφίσταται οργασμική μείωσις.

δ. *Παθήσεις εξ όγκων καί χειρουργεία*: Εγχειρήσεις μαστών καί γεννητικών οργάνων συνήθως οδηγούν εις περιορισμόν τής σεξουαλικής επιθυμίας, καί μείωσιν τών αντανακλαστικών εις ερωγενείς ζώνας.

Η **ειδική ιατρική σεξουαλική θεραπευτική** επέμβασις συνίσταται κατ΄αρχήν εις σωματικήν αυτογνωσίαν τής ασθενούς καί κυρίως σεξουαλικώς απείρου, μετά ασκήσεων, προβολών εικόνων, φιλμς κλπ. Έπονται ασκήσεις κατά Kegel, αίτινες αφορούν ειδικάς μυικάς ασκήσεις πυελικού εδάφους. Επίσης απαραίτηταιι είναι ασκήσεις ομού μετά τού συντρόφου, αι οποίαι αποσκοπούν εις τήν αποκάλυψιν δυσαρέστων ή ευαρέστων καταστάσεων καί τούτο δίς εβδομαδιαίως επί 10–λεπτον.

**Συμπερασματικώς** ενταύθα θά ήθελα να τονίσω, ότι τό πρόβλημα τών γυναικείων σεξουαλικών διαταραχών καί στατιστικώς καί θεραπευτικώς είναι μεγάλον καί όχι μόνον στατιστικώς, αλλά καί εκ προσωπικής πείρας κατά τήν τελευταίαν 30–ετίαν εις τό ιατρείον μου παρήλασαν αρκεταί νεαραί δεσποινίδαι, μετά συνεχούς αυξανομένου αριθμού, εμφανιζόντων σεξουαλικές διαταραχές. Κατά τήν πτωχήν μου γνώμην, βασικόν αίτιον αυτού τού προβλήματος είναι η πρόωρος σεξουαλική εμπειρία, αφορώσα νεαράς δεσποινίδας (ήδη από 12 ετών!) προφανώς μή σεξουαλικώς διδαχθείσας (γονείς, σχολεία, κοινωνία), η πλήρης χαλάρωσις τής σεξουαλικής διαχειρίσεως τού σώματος (πολυγαμική σχέσις εγένετο μόδα). Εκτός όμως τών επερχομένων παρά φύσιν σεξ. διαταρχών, η μεγαλυτέρα συμφορά διά τό γυναικείον φύλον είναι η μεταδιδομένη μολυσματική δράσις κυρίως ιών, ιών οίτινες εις σοβαρόν ποσοστόν οδηγούν εις καρκίνον κυρίως τραχηλικόν. Εν έτη 2005 π.χ. παρήλασαν εις τό ιατρείον μου 5 νεαρώταται δεσποινίδαι 24 έως 27 ετών εμφανιζόντων Ca–τραχήλου ευτυχώς εις αρχικά στάδια...! Κοινώς έχει «μαλλιάσει η γλώσσα μου» νά συνιστώ οπωσδήποτε σεξουαλική εγκράτεια μέχρι ενηλικιώσεως τού θήλεως, χρήσιν οπωσδήποτε προφυλακτικού καί όχι ορμονικών σκευασμάτων, άτινα δημιουργούν αρκετά προβλήματα, μονογαμικήν σχέσιν κλπ. Όμως η T.V. καί γυνακεία περιοδικά (όχι όλα) περί ‘άλλων τυρβάζουν! Κρίμα…

**Νοσηλευτικά και Αλλα**
***Nursing and Allied Disiplines***

# *Η Συσχέτιση της Δια Βίου Εκπαίδευσης του Νοσηλευτικού Προσωπικού με τη Βασική Νοσηλευτική Φροντίδα σε Παιδιατρικά Νοσοκομεία*

# *The Correlation of Lifelong Learning of the Nursing Staff with the Basic Nursing Care in Children Hospitals*


**ABSTRACT**

***The correlation of lifelong learning of the nursing staff with the basic nursing care in children hospitals***



***Nick A. Bakalis, Athanasoula Paraskevi, Stavroula Kappa, Marina Karagianni, Dimitra Sianna, Terris Stamatakis***

From the Department of Nursing, Patras Highest Institute of Education and Technology, Koukouli, Patras, Greece and Karamandanio Children Hospital of Patras, Patras, Greece



The basic nursing care of a hospitalized ill child is essential and is planned relied on satisfaction of child needs (physical, mental and developmental) as well as family needs.
Due to lack of similar research, the aim of the present study was to determine the opinions of nursing staff working in children hospitals about lifelong nursing education. A questionnaire was used with 30 questions. The sample consisted of 65 nurses from one Children Hospital.
The results showed that the lifelong education is provided mainly by seminars and conferences, while nurses consider sufficient their basic nursing education in order to cope with the basic nursing needs of pediatric departments. Although they prefer the hospital as a place for continuing education, it does not allocate the essential material–technical infrastructure while an office of education does not exist. The reasons that prevent lifelong education are mainly family reasons and lack of time while the main motive for lifelong education is the economy reward and the scientific information. Also, both the sister and the hospital administration are prompted the nursing staff for continuing education. Finally, nurses consider moderate the lifelong education in Greece.
We need to challenge the interest of all nurses for continuous nursing education because it will secure and guarantee their professional clinical practice and enhance their scientific role. **[Ach Iatr 2011;30:71–75]**.



***Keywords***: Children care, Continuing education, Nursing care



***Correspondence***: Nick A. Bakalis, Egnatias 13, Aktaio, Patras 26500, Greece
Tel: +30 6973677759, e-mail: nikosbakalis@teipat.gr



*Submitted 1–11–10 / Revision accepted 12–1–11*

**Δρ. Νικόλαος Α. Μπακάλης**
**Αθανασούλα Παρασκευή**
**Σταυρούλα Κάππα**
**Μαρίνα Καραγιάννη**
**Δήμητρα Σιάννα**
**Τέρρυς Σταματάκης**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

**Η βασική νοσηλευτική φροντίδα του άρρωστου παιδιού που νοσηλεύεται στο νοσοκομείο είναι απαραίτητη και σχεδιάζεται με βάση την ικανοποίηση όλων των αναγκών του (σωματικές, ψυχικές και αναπτυξιακές) καθώς και των αναγκών της οικογένειάς του.**

**Λόγω της έλλειψης παρόμοιας ερευνητικής δραστηριότητας, σκοπός της έρευνας ήταν να προσδιορίσει τις απόψεις του νοσηλευτικού προσωπικού παιδιατρικών νοσοκομείων για την δια βίου νοσηλευτική εκπαίδευση. Χρησιμοποιήθηκε ερωτηματολόγιο με 30 ερωτήσεις. Το δείγμα αποτέλεσαν 65 ερωτώμενοι από ένα Παιδιατρικό Νοσοκομείο.**

**Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η δια βίου εκπαίδευση παρέχεται κυρίως από ημερίδες-συνέδρια-σεμινάρια, ενώ θεωρούν επαρκή τη βασική τους εκπαίδευση για να ανταπεξέλθουν στις βασικές νοσηλευτικές ανάγκες των παιδιατρικών τμημάτων. Παρότι προτιμούν το νοσοκομείο ως χώρο για τη συνεχιζόμενη εκπαίδευση, δεν διαθέτει την απαραίτητη υλικοτεχνική υποδομή και δεν υπάρχει γραφείο εκπαίδευσης. Οι λόγοι που εμποδίζουν την δια βίου εκπαίδευση είναι οικογενειακοί και έλλειψη χρόνου ενώ το κυριότερο κίνητρο είναι η οικονομική απολαβή και η ενημέρωση. Επίσης, τόσο η προϊσταμένη όσο και η διοίκηση προτρέπουν το νοσηλευτικό προσωπικό για συνεχιζόμενη εκπαίδευση. Τέλος, οι νοσηλευτές θεωρούν μέτρια την δια βίου εκπαίδευση στην Ελλάδα.**

**Πρέπει να κεντρίσουμε το ενδιαφέρον όλων των νοσηλευτών για συνεχή νοσηλευτική εκπαίδευση γιατί μόνο έτσι κατοχυρώνεται ο νοσηλευτής στην άσκηση των νοσηλευτικών του καθηκόντων και αναδεικνύεται ο επιστημονικός του ρόλος. [Αχ Ιατρ 2011;30:71–75].**

***Λέξεις κλειδιά: Νοσηλευτική φροντίδα, Παιδική φροντίδα, Συνεχιζόμενη εκπαίδευση***

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Συνεχιζόμενη Νοσηλευτική Εκπαίδευση (ΣΝΕ) είναι σχετικά καινούργιο φαινόμενο για την Ελλάδα. Η βιβλιογραφία δεν κάνει σαφή λόγο για τις προσπάθειες διεύρυνσης των γνώσεων των νοσηλευτών κατά το προηγούμενο αιώνα[1]. Συνεχιζόμενη νοσηλευτική εκπαίδευση σύμφωνα με την Πανανουδάκη – Μπροκολάκη[1] είναι οι προσπάθειες που καταβάλλονται από διάφορους φορείς αλλά και από τον ίδιο το νοσηλευτή με σκοπό την εξοικείωσή του με τις νέες γνώσεις και εξελίξεις στον τομέα της παροχής υπηρεσιών υγείας.

Ο όρος συνεχιζόμενη εκπαίδευση δηλώνει μια διαρκή θητεία στη μάθηση. Πρόκειται για διαδικασία που ξεκινά μετά το τέλος των βασικών σπουδών και διαρκεί όλη τη ζωή του ατόμου. Η διάθεση για ΣΝΕ πηγάζει από την αίσθηση ευθύνης, τη συνειδητοποίηση των ελλείψεων και την ικανοποίηση της έμφυτης επιστημονικής αναζήτησης.[2]

Η δια βίου εκπαίδευση μπορεί να έχει εθελοντικό (μελέτη βιβλίων, εκπόνηση εργασιών) ή υποχρεωτικό (σεμινάρια, συνέδρια) χαρακτήρα.[3] Ο πρωταρχικός σκοπός της ΣΝΕ είναι η ανατροφοδότηση των γενικών αλλά και των ειδικών

**Υπεύθυνος Αλληλογραφίας:**
Νικόλαος Α. Μπακάλης
Εγνατίας 13 – Ακταίο Πάτρας,
ΤΚ 26500, Πάτρα.
Τηλ: 6973677759
E-mail: nikosbakalis@teipat.gr
*Υποβλήθηκε : 1/11/2010*
*Αναθεωρημένη έγινε δεκτή: 12/1/11*

προσδιορισμένων γνώσεων με την προσθήκη νέων, κάτι που θα επιτρέψει στους νοσηλευτές να εκτελέσουν την εργασία τους πιο αποδοτικά.[4]

Η ΣΝΕ επιτυγχάνεται με αυτοεκπαίδευση (ελεύθερη βούληση του κάθε ατόμου) και οργανωμένη ή κατευθυνόμενη εκπαίδευση (ενδοϋπηρεσιακή και εκπαίδευση εκτός υπηρεσίας).[3] Η ύπαρξη ενός εκπαιδευτικού προγράμματος δεν είναι από μόνη της αρκετή. Απαιτείται και συμμετοχή νοσηλευτών για να το παρακολουθήσουν και να το αξιοποιήσουν. Η χρηματοδότηση προγραμμάτων της ΣΝΕ μπορεί να επέλθει από διάφορες πηγές όπως Υπουργείο Παιδείας, Ανώτατα Εκπαιδευτικά Ιδρύματα, Νοσοκομεία, Επιστημονικές Ενώσεις, Επιχειρήσεις, κα.[4]

Η αποτελεσματικότητα της ΣΝΕ είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Παρόλα αυτά, έρευνες έχουν δείξει τη θετική συσχέτιση της γνώσης με τη λήψη κλινικών νοσηλευτικών αποφάσεων.[5, 6] Είναι γενικώς αποδεκτό ότι η ΣΝΕ καθίσταται όλο και περισσότερο απαραίτητη, εξαιτίας της ολοένα αυξανόμενης γνώσης που έχει σχέση με την υγεία.[7]

### Παιδιατρική Νοσηλευτική

Μέσα στο όλο πλαίσιο της φροντίδας υγείας, η φροντίδα του παιδιού κατέχει ξεχωριστή θέση. Η φροντίδα αυτή έχει ριζικά αλλάξει τον τελευταίο αιώνα. Τα παιδιά δεν αντιμετωπίζονται πλέον σαν «μικροί ασθενείς» αλλά ως άτομα με δική τους προσωπικότητα και μοναδικότητα και με ιδιαίτερες ανάγκες.[8] Οι γονείς σε όλη την περίοδο της παιδικής ηλικίας έχουν πρωτεύοντα ρόλο στην υγεία του παιδιού τόσο στην πρόληψη όσο και στην θεραπεία. Η νοσηλευτική φροντίδα του άρρωστου παιδιού που νοσηλεύεται στο νοσοκομείο σχεδιάζεται με βάση όλες τις ανάγκες του, σωματικές, ψυχικές και αναπτυξιακές, καθώς και τις ανάγκες της οικογένειάς του.[9]

Παιδιατρικός νοσηλευτής είναι ο νοσηλευτής, ο οποίος έχει με επιτυχία τελειώσει βασικές σπουδές νοσηλευτικής και έχει επίσης κλινική εμπειρία στη νοσηλευτική φροντίδα των βρεφών, παιδιών και των εφήβων.[8] Ο κύριος σκοπός του παιδιατρικού νοσηλευτή είναι να προστατεύει και να προωθεί τα δικαιώματα και την υγεία των παιδιών, να παρέχει βασικές και ειδικές υπηρεσίες υγείας και να ανταποκρίνεται στις ανάγκες των παιδιών και των οικογενειών τους μέσα στα νοσοκομεία.[9]

Στην χώρα μας, όμως, ο νοσηλευτής που αποφοιτά από την τριτοβάθμια εκπαίδευση (Παν/μιο, ΤΕΙ) είναι ένας γενικός νοσηλευτής που μπορεί να προβεί σε νοσηλευτικές πράξεις και φροντίδα χωρίς όμως την εξειδίκευση που απαιτείται προκειμένου να εργαστεί σε εξειδικευμένα τμήματα ή νοσοκομεία.[10] Οι εξειδικευμένες γνώσεις παρέχονται με την παρακολούθηση προγραμμάτων ειδικότητας, master και διδακτορικού.[11]

Στα Παιδιατρικά τμήματα, πάνω από 70% πρέπει να είναι διπλωματούχοι παιδιατρικοί νοσηλευτές και 30% μη διπλωματούχοι.[12] Η Ελληνική πραγματικότητα όμως διαφέρει κατά πολύ από τα διεθνή δεδομένα. Οι κυριότεροι λόγοι είναι ότι μεγάλος αριθμός θέσεων είναι κατειλημμένος από βοηθούς νοσηλευτές, δεν προκηρύσσονται νέες θέσεις εργασίας νοσηλευτών, οι σημερινοί νοσηλευτές γνωρίζοντας τις δυσκολίες του επαγγέλματος (κυκλικό ωράριο, χαμηλή αμοιβή, κ.ά.) και βρίσκουν τρόπους διαφυγής από το χώρο του νοσοκομείου (εκπαίδευση, απόκτηση δεύτερου πτυχίου κ.ά.). Στην Ελλάδα υπάρχουν τρία παιδιατρικά νοσοκομεία (δύο στην Αττική και ένα στην Αχαΐα).

Μετά από εκτεταμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση διαπιστώσαμε ότι δεν υπάρχει έρευνα για δια βίου εκπαίδευση σε νοσηλευτές παιδιατρικών νοσοκομείων. Σκοπός της έρευνας ήταν πρώτον να προσδιορίσει τις απόψεις του νοσηλευτικού προσωπικού παιδιατρικών νοσοκομείων για την δια βίου νοσηλευτική εκπαίδευση, να διευκρινιστούν οι παράγοντες εκείνοι που εμποδίζουν την βελτίωση των γνώσεων των νοσηλευτών και να διαπιστωθεί η σχέση δια βίου μάθησης και βασικής νοσηλευτικής φροντίδας.

## ΜΕΘΟΔΟΣ ΚΑΙ ΥΛΙΚΟ

Η παρούσα περιγραφική έρευνα πραγματοποιήθηκε τους μήνες Ιούνιο έως Σεπτέμβριο του 2008. Για να διαχειριστούμε μια συγκεκριμένη, αναλυτική και αποτελεσματική έρευνα, αποφασίσαμε να επικεντρωθούμε σε νοσηλευτικό προσωπικό (Παν/μιο – ΤΕΙ) Παιδιατρικών Νοσοκομείων. Τα δεδομένα συλλέχτηκαν χρησιμοποιώντας ερωτηματολόγιο με 30 ερωτήσεις. Ο βαθμός αξιοπιστίας του ερωτηματολογίου Chrobanch (α) ήταν ικανοποιητικός (0,63).[13, 14] Ανωνυμία, εμπιστευτικότητα και εθελοντική συμμετοχή των συμμετεχόντων αναφερόταν στο ερωτηματολόγιο.[15] Το δείγμα συλλέχτηκε με δειγματοληψία ευκολίας και συμμετείχαν 65 ερωτώμενοι από ένα Παιδιατρικό Νοσοκομείο. Ο χρόνος συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου κυμαινόταν από 5 έως 7 λεπτά. Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 17.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

x=μέση τιμή

Η ηλικία του δείγματος κυμαινόταν από 21 έως 57 ετών (x=39.3 έτη), εργάζονταν από 5–20 έτη (x=10.3 έτη), ήταν γυναίκες (88%), έγγαμοι (74%), απόφοιτοι Τ.Ε.Ι (67%), δεν είχαν μεταπτυχιακό τίτλο (95%) και παιδιατρική νοσηλευτική ειδικότητα (80%). Επίσης, μόνο το 44% έχει παρακολουθήσει σεμινάρια–ημερίδες σχετικά με την Παιδιατρική Νοσηλευτική ενώ το 52% των ερωτηθέντων απάντησαν ότι δεν αποτελούσε επιλογή τους η νοσηλευτική.

Οι μισοί συμμετέχοντες (50%) θεωρούν ότι η βασική τους εκπαίδευση ανταποκρίνεται καλά στην συνεχώς εξελισσόμενη γνώση και την τεχνολογία της παιδιατρικής νοσηλευτικής ενώ το 23% απάντησε καθόλου. Το μεγαλύτερο ποσοστό των νοσηλευτών (60%) ενημερώνονται, σχετικά με το αντικείμενο της παιδιατρικής νοσηλευτικής, από Συνέδρια–Σεμινάρια–Ημερίδες.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ενώ ο χώρος του νοσοκομείου συγκεντρώνει την προτίμηση της πλειονότητας των ερωτώμενων (61%) για την υλοποίηση της ΣΝΕ, το νοσοκομείο δεν διαθέτει την κατάλληλη υποδομή για την παροχή δια βίου εκπαίδευσης (75%), δεν υπάρχει γραφείο εκπαίδευσης στο χώρο του Νοσοκομείου (71%) και γενικά δεν υπάρχει χώρος μάθησης (80%). Επιπροσθέτως, οι συμμετέχοντες θεωρούν ότι πρέπει να είναι υποχρεωτική η δια βίου εκπαίδευση ενώ η Παθολογική–Χειρουργική είναι οι τομείς εκπαίδευσης που συγκεντρώνουν το μεγαλύτερο ενδιαφέρον.

Η αναβάθμιση της νοσηλευτικής φροντίδας (45%) και οι οικονομικές απολαβές (19%) αποτελούν τα σημαντικότερα κίνητρα για την αναβάθμιση των γνώσεων και των δεξιοτήτων των ερωτώμενων. Από την άλλη μεριά, οι λόγοι που εμποδίζουν τους ερωτώμενους να παρακολουθήσουν κάποιο πρόγραμμα εκπαίδευσης είναι κυρίως οι οικογενειακοί (31%) και η έλλειψη χρόνου (32%).

Το νοσηλευτικό προσωπικό ενημερώνεται για σεμινάρια και συνέδρια μέσω των ανακοινώσεων σε κοινούς χώρους του νοσοκομείου (59%). Επίσης, τόσο η προϊσταμένη (52%) όσο και η διοίκηση του νοσοκομείου (53%) προτρέπουν την παρακολούθηση δια βίου νοσηλευτικής εκπαίδευσης (αν και τα ποσοστά δεν είναι ιδιαίτερα υψηλά). Τέλος, το 67% των συμμετεχόντων απαντούν ότι η εκπαίδευση τους καθιστά πολύ αυτόνομους στο χώρο εργασίας τους ενώ το 49% των ερωτώμενων πιστεύει ότι η δια βίου εκπαίδευση στην Ελλάδα είναι μέτρια και το 25% καλή.

Τέλος, πραγματοποιώντας μη παραμετρικά τεστ, διαπιστώσαμε ότι οι πτυχιούχοι νοσηλευτές Τ.Ε.Ι νοιώθουν περισσότερο αυτόνομοι στο κλινικό τους έργο από ότι οι πτυχιούχοι νοσηλευτές Παν/μιου (t=,072, df=64, p<0.005). Επίσης, η δια βίου εκπαίδευση στην Ελλάδα είναι για τους νοσηλευτές Παν/μιου και ΤΕΙ μέτρια (t=,128, df=64, p<0.05).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Είναι γεγονός ότι ζούμε σε μια εποχή γρήγορων ανακατατάξεων και αλλαγών. Η έκρηξη στη γνώση και την τεχνολογία παίρνει καθημερινά τέτοιες δραματικές διαστάσεις που είναι αδύνατον να τις παρακολουθήσει κανείς εύκολα.[4]

Η έρευνα έδειξε ότι ένα μεγάλο ποσοστό του νοσηλευτικού προσωπικού δεν έχει μεταπτυχιακό τίτλο, παιδιατρική ειδικότητα και έχει παρακολουθήσει ελάχιστα σεμινάρια και ημερίδες. Σε συνδυασμό με το γεγονός ότι οι περισσότεροι συμμετέχοντες είχαν προϋπηρεσία από 5–20 χρόνια, που πρέπει να υπάρχει ενδιαφέρον για αναβάθμιση των γνώσεών τους, γεννιούνται ερωτήματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και αποδοτικότητα της νοσηλευτικής φροντίδας που παρέχεται στους ασθενείς (μικρά παιδιά).

Παρόλα αυτά, οι συμμετέχοντες συμφωνούν ότι η μέχρι τώρα εκπαίδευσή τους, τους καθιστά αυτόνομους στην άσκηση των βασικών νοσηλευτικών τους καθηκόντων. Οι νοσηλευτές Τ.Ε.Ι θεωρούν ότι είναι περισσότερο αυτόνομοι στα νοσηλευτικά τους καθήκοντα σε σχέση με τους νοσηλευτές Παν/μιου. Προφανώς αυτό συμβαίνει διότι οι διδακτικές μέθοδοι που πραγματοποιούνται στα εργαστήρια δίνουν την δυνατότητα στους νοσηλευτές των ΤΕΙ να αποκτούν τις απαραίτητες και κατάλληλες δεξιότητες και στρατηγικές έτσι ώστε να μπορούν να αντεπεξέλθουν στις επαγγελματικές τους υποχρεώσεις. Όπως υποστηρίζει ο Κακαβούλης[16] τα εργαστήρια είναι ο μόνος τρόπος με τον οποίο ο φοιτητής της νοσηλευτικής μπορεί να βελτιωθεί πρακτικά και σε συνδυασμό με την εμπειρία της κλινικής άσκησης οδηγείται στην τελειοποίηση των δεξιοτήτων του.

Τέλος, σχετικά με την άποψη των νοσηλευτών για την δια βίου εκπαίδευση στην Ελλάδα, τα αποτελέσματα είναι «απογοητευτικά» αφού το 64% απάντησε ότι είναι μέτρια έως φτωχή. Πρέπει λοιπόν, με οποιοδήποτε τρόπο, να κεντρίσουμε το ενδιαφέρον όλων των συναδέλφων για συνεχή νοσηλευτική εκπαίδευση γιατί μόνο έτσι κατοχυρώνεται ο νοσηλευτής στην

άσκηση των βασικών νοσηλευτικών το καθηκόντων, διαμορφώνει καλύτερη προσωπικότητα, αναβαθμίζει τις γνώσεις και δεξιότητες του και εν γένει τον ανυψώνει στο χώρο της υγείας ως πραγματικό επιστήμονα και επαγγελματία υγείας.

## ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

— Χορήγηση κονδυλίων από την Πολιτεία προκειμένου να καλυφθούν οι ανάγκες των νοσοκομείων σε υλικοτεχνική υποδομή.

— Η ίδρυση γραφείου εκπαίδευσης σε κάθε νοσοκομείο, με αποκλειστικό έργο την ανίχνευση των μαθησιακών αναγκών των νοσηλευτών και οργάνωση ανάλογων εκπαιδευτικών προγραμμάτων.

— Ησυμπλήρωση των κενών νοσηλευτικών θέσεων στα νοσοκομεία.

— Να οργανωθούν οι βιβλιοθήκες των νοσοκομείων, έτσι ώστε να υπάρχει ξένη και ελληνική νοσηλευτική βιβλιογραφία, καθώς και επαρκής αριθμός βιβλίων, περιοδικών και Η/Υ.

## REFERENCES


1. Ρηγάτος Γ. Ιστορία της Νοσηλευτικής: από την φιλανθρωπική τέχνη στη σύγχρονη επιστήμη. Ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2006;67–70.
2. Πανουδάκη – Μπροκολάκη Η. Συνεχιζόμενη Νοσηλευτική Εκπαίδευση. Νοσηλευτική 1998;6(4):320–330.
3. Μαλπίδου Α. Η Συνεχιζόμενη Εκπαίδευση στους Νοσηλευτές: Υποχρεωτική ή Εθελοντική; Νοσηλευτική 1997; 4(2):112–119.
4. Meerabeau L. Nursing education for the millennium. Jour of Adv Nurs 1999;30(1):1–3.
5. Dolphin R, Holtzclaw B. Continuing Education in Nursing: Strategies for life Long Learning. Reston Company, Virginia, 1998;117–119.
6. Duffy N, Foster C.D. Planning Nursing education for the 21st century. Jour of Adv Nurs 1995; 21(4):405–415.
7. Λανάρα Β. Διοίκηση Νοσηλευτικών Υπηρεσιών: θεωρητικό και οργανωτικό πλαίσιο. 4η έκδοση, Εκδόσεις Λανάρα, Αθήνα, 1995;89–90.
8. Κώσταλος Χ. Νεογέννητο Υψηλού Κινδύνου. Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 2005;5–10.
9. Πάνου Μ. Παιδιατρική Νοσηλευτική: εννοιολογική προσέγγιση. Ιατρικές Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα, 1998;215–216.
10. Ραγιά Α. Βασική Νοσηλευτική: θεωρητικές και δεοντολογικές αρχές. 2η έκδοση, Εκδόσεις Ραγιά, Αθήνα, 1998; 23–27.
11. De Yonk l. Dynamics of Nursing. The C.V. Mosby, Toronto, 1985;45–48.
12. Rider J, Love C. Nursing in Today's World: challenges issues and trends. 6th edition, Lippincott, Philadelphia, 1998;96–98.
13. Brint P, Wood M. Advance Design in Nursing Research. Sage, Newsbury Park, 1998;125–129.
14. Polit I, Hungler P. Nursing Research: methods appraisal and utilization. 4th edition, Lippincott, Philadelphia, 1997;90–92.
15. Σαχίνη – Καρδάση Α. Μεθοδολογία έρευνας: Εφαρμογή στο χώρο της υγείας. Ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2004;112–114.
16. Κακαβούλης Α. Μεθοδολογία Νοσηλευτικής Εκπαίδευσης: Ψυχοπαιδαγωγική Θεώρηση. Εκδόσεις Κακαβούλης, Αθήνα, 1997;68–72.

**Ειδικό Αρθρο**
***Special Article***

# *Ευθανασία:*
# *Η Σφραγίδα της Αποτυχίας του Σύγχρονου Πολιτισμού*
## *Euthanasia: The Seal of the Failure of the Contemporary Civilization*

**ABSTRACT**

***Euthanasia: The Seal of the Failure of the Contemporary Civilization***

***Archimandrite Cyril Kostopoulos PhD***
Preacher of Diocese of Patras, Patras, Achaia, Greece

The term "euthanasia" has two meanings, which do not identify completely with each other. On the one hand means the death, which comes under pleasant, tranquil and painless conditions. On the other hand indicates the hastening of the death of a patient, who can not bear any longer his fatal disease.
Those who oppose euthanasia claim that when we practice euthanasia we doubt the validity of the right to life. However, there are and those who stand up for euthanasia as an act leading to a dignified death.
Nevertheless, all the opinions concerning euthanasia are stripped of the basic and perpetual truth: that man is both soul and body. These two features, soul and body, consist the person as a whole, the human personality.
In the Western world of atheistic humanism and individualism the human being is identified with a biological organism and its various functions. Thus human life becomes acceptable as utilizable capability, which is being dealt with mechanical planning of death.
The Orthodox Church and Theology stand out against euthanasia, because they accept and they believe in meanings such as soul-body, everlasting life, sin-repentance, pain-catharsis and base their Ethic on them. According to Orthodox teachings pain constitutes a great pedagogue and a cause for deeper repentance and internal purification of the soul. Pain makes man to return to himself, philosophize about the transitory life and lastly makes him think maturely about eternal life.
Moreover we must realize that the ontological love never leads to a homicidal act, because when we are talking of *euthanasia*, we signify, both ethically and legally, the act of murder, either concealed or outspokenly.
It seems that the knowledge, that the man of our age acquired, did not broaden the horizons of his soul. Also, the disability to feel the necessity of a loving relationship and sacrifice (offering, contribution) bore forth the easy and inhuman solution of *euthanasia*. *Euthanasia* is the seal of our failure. It is the evidence of our alienation, which has darkened or has completely destroyed our human identity. **[Ach Iatr 2011;30:76-78]**.

***Keywords***: Euthanasia, Death, Soul, Catharsis, Eternal life, Loving relationship, Sacrifice

***Correspondence***: Archimandrite Cyril Kostopoulos, 14-16 Asimaki Fotila Street, Patras, Greece
Tel: +302610333797, Fax: +30 2610 459058

**Αρχιμανδρίτης**
**Κύριλλος Κωστόπουλος**
**Archimandrite Kirillos Kostopoulos**
Ιεροκήρυκας Ι. Μ. Πατρών
Διδάκτωρ Θεολογίας,
Πανεπιστήμιο Αθήνας

Ο όρος «ευθανασία» θα μπορούσαμε να πούμε ότι έχει δύο σημασίες, οι οποίες, όμως, δεν ταυτίζονται απολύτως.

Σύμφωνα με την πρώτη η ευθανασία σημαίνει τον θάνατο, ο οποίος επέρχεται κάτω από ευχάριστες, ήρεμες και ανώδυνες συνθήκες.[1]

Η δεύτερη σημασία αναφέρεται στον ασθενή, ο οποίος διανύει το τελικό στάδιο θανατηφόρου νόσου, συνοδευόμενης από αφόρητους πόνους. Έχοντας ο άνθρωπος αυτός επίγνωση της καταστάσεώς του και γνωρίζοντας από το ιατρικό προσωπικό τις μελλοντικές προοπτικές, επιζητεί ο ίδιος να επισπευθεί ο θάνατός του, προκειμένου να απαλλαγεί από τον πόνο και τις ταλαιπωρίες.[3]

Η θεολογική, η ηθική, η ιατρική, η νομική και η ψυχολογική διάσταση του σοβαρού αυτού προβλήματος προκάλεσε και προκαλεί αλλεπάλληλες διαμάχες μεταξύ των θεολόγων, φιλοσόφων, νομικών και αυτών των ιδίων των ιατρών.[3]

Εκείνοι, οι οποίοι αντιστέκονται στην σκέψη της ευθανασίας διατείνονται ότι με τον τρόπο αυτό αμφισβητούμε την εγκυρότητα του δικαιώματος στην ζωή, πράγμα το οποίο απολαμβάνει και πρέπει να απολαμβάνει κάθε ανθρώπινο πλάσμα. Ο Λέκτωρ Εφαρμοσμένης Ηθικής του Πανεπιστημίου Αθηνών Ευάγγελος Πρωτοπαπαδάκης υπογραμμίζει: «Η ευθανασία, σε γενικές γραμμές, αποτελεί ολισθηρό έδαφος για την ηθική φιλοσοφία, και ως εκ τούτου, πρέπει να προσέχουμε ιδιαίτερα το κάθε βήμα μας. Διαφορετικά... κινδυνεύουμε να σχετικοποιήσουμε την ηθική αξία της ζωής, να την απογυμνώσουμε από ποιότητες και ιδιότητες που μέχρι σήμερα της αναγνωρίζουμε και που είναι ανεξάρτητες από την συγκυρία».[4]

Υπάρχουν, όμως, και εκείνοι, οι οποίοι είναι υπέρμαχοι της ευθανασίας ως πράξεως διεξόδου για έναν «αξιοπρεπή» θάνατο. Η Ουγγαρέζα φιλόσοφος Άγκνες Χέλερ τονίζει: «Η έννοια της ευθανασίας υποδηλώνει ότι, αν είναι δυνατό να επιλέξουμε ανάμεσα στην παράταση μιας δυστυχισμένης ζωής και σε έναν καλό θάνατο, είναι ηθικά αποδεκτό, ορισμένες φορές να επιλέξουμε το δεύτερο».[5]

Η Ολλανδία είναι η πρώτη ευρωπαϊκή χώρα, η οποία απεδέχθη την ευθανασία. Ακολούθησε η Αυστραλία. Στην Ολλανδία και την Μ. Βρετανία κερδίζει έδαφος η ιδέα της living will (ή αλλιώς active declarations), δηλαδή μιας διαθήκης ζωής, με την οποία ο ίδιος ο ασθενής παραχωρεί το δικαίωμα στον γιατρό, κάτω από ορισμένες προϋποθέσεις, να αφαιρέσει την ζωή του, χωρίς ο γιατρός να διώκεται ποινικά.[6]

Αλλά και στην χώρα μας έχουμε υποστηρικτές της ευθανασίας. Ο καθηγητής της Κοινωνικής Ιατρικής Ιωάννης Τούντας υποστηρίζει το δικαίωμα της ελεύθερης επιλογής, με σεβασμό πάντα προς τους υπόλοιπους κι αναρωτιέται: «Ποιος λόγος υπάρχει να κρατάς έναν άνθρωπο στην ζωή με τεχνητή αναπνοή, όταν δεν υπάρχει ελπίδα αναστροφής της κατάστασης;».[7]

Όλες, όμως, οι απόψεις περί ευθανασίας –για έναν «αξιοπρεπή» θάνατο, όπως χαρακτηριστικά διατείνονται– είναι απογυμνωμένες από την βασική και αιώνια αλήθεια ότι ο άνθρωπος είναι ψυχοσωματική οντότητα. Τα δύο αυτά στοιχεία, η ψυχή και το σώμα, συνιστούν το πρόσωπο, την ανθρώπινη προσωπικότητα. Έτσι ο άνθρωπος είναι προικισμένος από τον Δημιουργό του Θεό με το χάρισμα να υπάρχει με τον ίδιο τρόπο που υπάρχει και ο προσωπικός Τριαδικός Θεός.

Στον Δυτικό κόσμο του αθέου ουμανισμού και ατομισμού ταυτίζεται

**Correspondence:**
Archimandrite
Kirillos Kostopoulos
14-16 Asimaki Fotila Street
Patras, Greece
Tel: +30 2610 333797,
Fax: +30 2610 459058

η ανθρώπινη ύπαρξη με τον βιολογικό οργανισμό του ανθρώπου και τις ποικίλες λειτουργίες του. Για τον λόγο αυτό δεν λαμβάνεται υπόψη ο παράγοντας αθάνατη ψυχή, άρα ούτε η δυνατότητα να επιζεί και να υπάρχει κάτι από τον άνθρωπο μετά τον θάνατο του βιολογικού οργανισμού του. Έτσι η ζωή η ανθρώπινη γίνεται αποδεκτή σαν μια χρησιμοθηρική δυνατότητα, η οποία αντιμετωπίζεται με μηχανικούς σχεδιασμούς θανάτου.[8]

Οι όροι και οι έννοιες ζωή – θάνατος, ψυχή – σώμα, αιωνιότητα, αμαρτία–μετάνοια, πόνος–κάθαρση, οι οποίες έχουν άρρηκτη σχέση με τον όρο ευθανασία είναι τελείως ξένες για τον σημερινό, κυρίως, υλιστή άνθρωπο.[9]

Η ορθόδοξη Εκκλησία και Θεολογία είναι αντίθετες προς την ευθανασία, για τον λόγο ότι αποδέχονται και πιστεύουν στις παραπάνω έννοιες και βασίζουν την ηθική τους σ' αυτές. Ο Απόστολος των Εθνών Παύλος γράφει στους Κορινθίους κάτι, το οποίο είναι δύσκολο να γίνει κατανοητό από τον σημερινό υπερφίαλο, τεχνοκράτη και υπερκαταναλωτή άνθρωπο: «Όταν γαρ ασθενώ, τότε δυνατός ειμί».[10]

Ο πόνος για την Ορθόδοξη διδασκαλία είναι ο μεγάλος παιδαγωγός και αποτελεί αιτία βαθειάς μετάνοιας και εσωτερικού καθαρμού της ψυχής. Ο Μ. Βασίλειος, γράφοντας στον Αμφιλόχιο Ικονίου, τονίζει: «Την νόσον ως άθλησιν οι δίκαιοι δέχονται, μεγάλους επί τη υπομονή αναμένοντες τους στεφάνους».[11]

Ο πόνος κάμνει τον άνθρωπο να επιστρέφει στον εαυτό του, να φιλοσοφεί την πρόσκαιρη αυτή ζωή, να ωριμάζει μέσα του η σκέψη για μια αιώνια ζωή και να αναφωνεί μαζί με τον Απόστολο Παύλο: «Όταν γαρ ασθενώ, τότε δυνατός ειμί».[12]

Για τον λόγο αυτό και η επίσημη Εκκλησία της Ελλάδος σε Δελτίο Τύπου, απευθυνόμενη στο πλήρωμα, μεταξύ άλλων υποδεικνύει με έμφαση: «Η Εκκλησία που πιστεύει στην αθανασία της ψυχής, στην ανάσταση του σώματος, στην αιώνια προοπτική και πραγματικότητα, στους πόνους ως «στίγματα του Κυρίου Ιησού εν τω σώματι ημών» (Γαλ. 6, 17), στις δοκιμασίες ως αφορμές και ευκαιρίες σωτηρίας... κάθε θάνατο που αποτελεί αποτέλεσμα ανθρωπίνων αποφάσεων και επιλογών – όσο καλός κι αν ονομάζεται – τον απορρίπτει ως «ύβριν» κατά του Θεού».[13]

Ακόμη πρέπει να κατανοήσουμε ότι η υπομονή του ασθενούς, αλλά και του ιατρού, έχει στήριγμα την αγάπη. Την αγάπη του ασθενούς προς τον Θεό και του ιατρού προς τον συνάνθρωπο. Ουδέποτε η οντολογική αγάπη οδηγεί σε φονική πράξη, γιατί όταν μιλάμε για ευθανασία, ηθικά και νομικά τον φόνο εννοούμε είτε καλυμμένα είτε απροκάλυπτα.

Φαίνεται ότι οι γνώσεις που απέκτησε ο άνθρωπος της εποχής μας δεν άνοιξαν τους ορίζοντες της ψυχής του. Οι έρευνες που έκαμε δεν έσπασαν την σιδερένια πόρτα του ατομισμού, ώστε να έλθει σε άμεση επαφή με τον Δημιουργό του Θεό και τον συνάνθρωπο.

Οι αμπαρωμένες καρδιές μας και η ανικανότητά μας να νοιώσουμε την ανάγκη της αγαπητικής κοινωνίας και της προσφοράς γέννησαν την εύκολη και απάνθρωπη λύση της ευθανασίας.

Για τους λόγους αυτούς ανεπιφύλακτα είμαστε σε θέση να ομολογήσουμε: Η ευθανασία είναι η σφραγίδα της αποτυχίας μας. Είναι το πειστήριο της αλλοτρίωσής μας, η οποία αμαύρωσε ή και κατέστρεψε την ταυτότητά μας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ


1. Liddell-Scott, *Μέγα Λεξικόν της Αρχαίας Ελληνικής Γλώσσης*, τ. 2, σελ. 362.
2. Πάπυρος, *Λεξικό της Ελληνικής Γλώσσας*, τ. 3, σελ. 716.
3. Βλ. Ερευνητική Εργασία των Θ. Δαρδαβέση, Ν. Μοσχόπουλου, Β. Ζάκη, Α. Τσολάκη, Μ. Κυρίτση, «Θέσεις και απόψεις φοιτητών Ιατρικής για την ευθανασία», Ελληνική Ιατρική 2005, 71, 1:69-76.
4. Ευαγγ. Πρωτοπαπαδάκη, «Ευθανασία: Ηθικοί προβληματισμοί», ανακοίνωση στο Φιλοσοφικό Συνέδριο της Διεθνούς Επιστημονικής Εταιρείας Αρχαίας Ελληνικής Φιλοσοφία στη Λεμεσό Κύπρου, 30-31 Μαΐου 2008, Πρακτικά Συνεδρίου, Λεμεσός 2008, σελ. 78.
5. Παππά Β., «Ευθανασία: Ύβρη κατά του Θεού ή λύτρωση;», χ.χ.ε., όπως ανακτήθηκε στις 3.11.2010 από http://www.orthodoxy.net/gr/texte/texte_v/pappa_euthanasia_gr.html.
6. «Living Wills», όπως ανακτήθηκε στις 3.11.2010 από http://www.bbc.co.uk/ethics/euthanasia/over-view/livingwills.shtml.
7. Βλ. άρθρο Γ. Ελαφρού, «Το δικαίωμα σε έναν αξιοπρεπή θάνατο», εφ. ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ, 21.4.2002.
8. Βλ. Ευαγγ. Πρωτοπαπαδάκη, *Η Ευθανασία απέναντι στη σύγχρονη Βιοηθική*, εκδ. Αντ. Ν. Σάκκουλα, Αθήνα-Κομοτηνή 2003, σσ. 63–70. Βλ. επίσης εφ. ΤΑ ΝΕΑ, «Υπέρ της παθητικής ευθανασίας οι Γερμανοί», 25.6.2010.
9. Βλ. M. Scott Peck, M.D., *Ευθανασία και θνητότητα, Η άρνηση της Ψυχής*, εκδ. Ελληνικά Γράμματα, σελ. 309.
10. Β΄ Κορ. 12, 10. Βλ. και Κολ. 1, 24. Ρωμ. 5, 3-5.
11. Μ. Βασιλείου, επ. 236, *Αμφιλοχίω Επισκόπω*, ΕΠΕ 1, Θεσ/νίκη 1972, σελ. 178. Βλ. και Γρηγορίου Θεολόγου, *Λόγος ΙΔ΄, Περί φιλοπτωχίας*, PG 35, 865C.
12. Β΄Κορ. 12, 10. Βλ. Ιωάννου Χρυσοστόμου, *Εις τους Ανδριάντας*, Ομ. ΙΣΤ΄, PG 49, 167–168.
13. Δελτίο Τύπου της Ιεράς Συνόδου της Εκκλησίας της Ελλάδος με θέμα «Ευθανασία», 14.12.2000.

**Πολιτισμός**
***CIVILISATION***

# *Η Βιομηχανική στο Λιθογραφείον*
# *The Industry in Lithografeion*

**Φάνης Δίπλας**
Ηθοποιός, Σκηνοθέτης

Η Θεατρική ομάδα ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ συστήνεται το 1999 στην Αθήνα και αποτελείται από νέους ανθρώπους, καλλιτέχνες από το ευρύ φάσμα των Παραστατικών Τεχνών. Ορίζει ως βάση της την Πάτρα και θέτει ως πρώτο σκοπό της την ανεύρεση ενός χώρου για να στεγάσει την καλλιτεχνική της δημιουργία.

**Το Λιθογραφείον**

Το 2000, υλοποιώντας τον σκοπό της, ενοικιάζει το παλαιό κτίριο του Διακίδη, που χτίστηκε το 1939 για να στεγάσει τις τυπογραφικές του ανάγκες και λειτούργησε έως το 1975, έχοντας μια δική του μεγάλη ιστορία στην Πόλη.

**Ως Θέατρο**

Ο εναλλακτικός χώρος, που επιλέχθηκε, όντας βιομηχανικός, ευνοεί την καλλιτεχνική της δημιουργία καταργώντας τα όρια μεταξύ σκηνής και πλατείας, εφόσον δεν διαθέτει μόνιμα καθίσματα και διαμορφώνεται ανάλογα με τις απαιτήσεις κάθε παράστασης, δίνοντας στον θεατή μια διαφορετική οπτική. Η ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ φέρνει στην Πάτρα ένα διαφορετικό θεατρικό γίγνεσθαι.

**Η ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ σε δράση**

Το Μάρτιο του 2002, η ομάδα Βιομηχανική, έκανε την πρώτη της εμφάνιση με σύγχρονο Ελληνικό λόγο παρουσιάζοντας το έργο της Ερωφίλλης Λέκκα «Τέλος Πάντων».

**Πληροφορίες:**
Θέατρο Λιθογραφείον
Μαιζώνος 172β Πάτρα
Τηλ. 2610328394
lithografion.gr

Η ΗΜΕΡΑ

ΠΡΩΙΝΗ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΟΣ ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΠΑΤΡΩΝ

Patras Today.gr

Μια τολμηρή παράσταση

Η ομάδα «Βιομηχανική» θα παρουσιάσει, για πρώτη φορά στην Ελλάδα, το έργο «Christie in love», στο θέατρο «Λιθογραφείον» που βασίζεται σε μια αλήθινή ιστορία

Συνετρίβη αεροπλάνον με 50 επιβάτας

Θα ανεβηθούν τα νούμερα των πλοίων

Ο Αντιπρόεδρος των Ινδιών θα έλθη

ΦΑΝΗΣ ΔΙΠΛΑΣ ΛΑΙΚΗ ΑΒΔΕΛΟΠΟΥΛΟΥ ΧΡΗΣΤΟΣ ΜΠΟΥΚΟΥΒΑΛΑΣ ΓΙΩΡΓΟΣ ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ

Το 2003 δουλεύουμε αντίστοιχα στο σύγχρονο Ευρωπαϊκό Θέατρο παρουσιάζοντας το «Cristie» του Άγγλου δραματουργού Η. Brenton σε μετάφραση της ποιήτριας Μαρίας Λαϊνά.

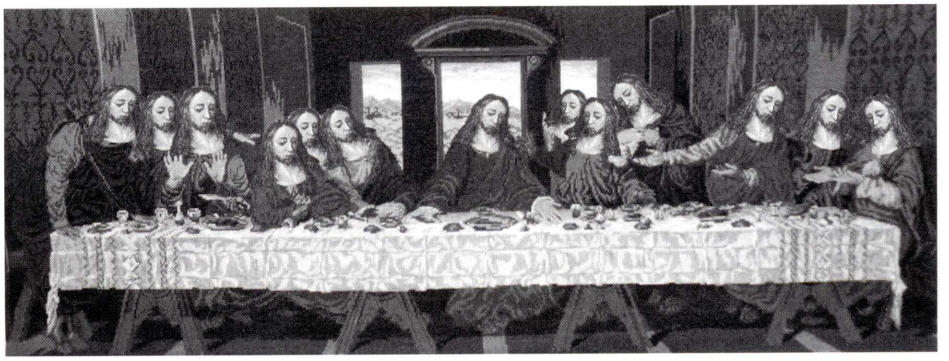
Το 2005, παρουσιάζεται μια σκηνική εκδοχή του λόγου του Ινδιάνου αρχηγού Σηάτλ με τον τίτλο «God Bless America». Η δουλειά μας αυτή παρουσιάζεται και στην Αθήνα. «Αγαμέμνων» του Αισχύλου είναι η παράστασή μας το 2006 στα πλαίσια της *επιτυχημένης* Πάτρας ως *Πολιτιστικής Πρωτεύουσας* της Ευρώπης. Ακολουθούν οι συμπαραγωγές της Βιομηχανικής με το ΔΗ.ΠΕ.ΘΕ. Πάτρας, το 2007 η παράσταση «Πτώση», βασισμένη στην ιστοριογραφία του Θουκυδίδη και το 2008 ταξιδεύουμε στην Παλαιστίνη και με τον αραβικό θίασο Al Jawal φέρνουμε στην Πάτρα την παράσταση «Ιφιγένεια η εν Ταύροις – ένα όνειρο». Συνεχίζοντας την προσπάθεια συνεργασιών για το 2009 και 2010 δουλεύουμε με τον Κάνθαρο επάνω σε ιδέα που πραγματώνεται σε δραματουργία και δίνει ως αποτέλεσμα δύο σχεδιάσματα – παραστάσεις με τίτλο «ΜΟΝΟΙ» και «Δεν είναι Αλήθεια».

Τελευταία μας δουλειά που παρουσιάζεται το 2011 στο Λιθογραφείο και στην Αθήνα είναι μια μουσική παράσταση επάνω στη ζωή και στο έργο του ποιητή Ναπολέοντα Λαπαθιώτη με τίτλο «Ένα Τραγούδι Μακρινό».

Η Βιομηχανική κάνει επίσης την Παραγωγή στην «Φεύγουσα Κόρη» το 2006 και συμμετέχει στην Πολιτιστική Ολυμπιάδα το 2004 με την παραγωγή της «Φαίδρα σε ρυθμό ζεϊμπέκικο».

Παράλληλα, το 2010 το θέατρο πιστεύοντας σε μια πιο ενεργή σχέση με την πόλη μέσα στην οποία βρίσκεται –και με αφορμή τις επικείμενες δημοτικές εκλογές– διοργανώνει μια βραδιά συζήτησης και επικοινωνίας μεταξύ των ανθρώπων της Τέχνης και των υποψηφίων Δημάρχων. Τίτλος της «Μυστικός Δείπνος» μα δεν βγήκαν και πολλά πράγματα.

Το 2000, ξεκινά στους χώρους του θεάτρου το Βιομηχανικό Εργαστήριο. Ένα studio εκπαίδευσης επάνω στη Θεατρική πράξη.

Το θέατρο Λιθογραφείον, ενδιαφέρεται για μετακλήσεις ομάδων, οι οποίες δραστηριοποιούνται στην Αθήνα και έχουν ανάλογο καλλιτεχνικό προσανατολισμό με την ομάδα μας. Με αυτό το σκεπτικό έχουν παρουσιαστεί στο Θέατρο πολύ σημαντικές δουλειές νέων ομάδων και καλλιτεχνών.

Επίσης παρουσιάζονται εκδηλώσεις από όλο το φάσμα των Παραστατικών κυρίως τεχνών. Εκθέσεις, εικαστικές εγκαταστάσεις, κινηματογραφικές προβολές, μουσικές βραδιές, χοροθέατρο. Το Λιθογραφείον, αποτελεί για το κοινό της Πάτρας κέντρο συνάντησης για το χώρο των τεχνών με μια σύγχρονη ματιά.