

ΙΟΥΛΙΟΣ-ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2012 ΤΟΜΟΣ 101 ΤΕΥΧΟΣ 4

ιατρική

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



Θεραπευτικές εφαρμογές της μελατονίνης
 Ρύθμιση ασβεστίου και φωσφόρου
 Οστικές εντοπίσεις εχινοκοκκίασης
 Επικίνδυνα ιατρικά απόβλητα
 Τοπικές εγχύσεις βηταμεθαζόνης-λιδοκαΐνης για οσφυαλγία
 Δευτεροπαθής υπερτροφική πνευμονική οστεοαρθροπάθεια

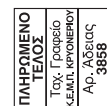
Therapeutic applications of melatonin
 Regulation of calcium and phosphorus
 Echinococcosis of the bones
 Hazardous health-care waste
 Local infusions of betamethasone-lidocaine for low back pain
 Secondary hypertrophic pulmonary osteoarthropathy



iatriki

PUBLISHED BIMONTHLY BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

JULY-AUGUST 2012 VOLUME 101 No 4



ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 1816 ΚΕΜΠ/Α
 Κωδικός 014142

ΒΗΤΑ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ

Κατεχάκη & Αθριωνείου 3 - 115 25 ΑΘΗΝΑ

ΙΑΤΡΙΚΗ

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



iatriki

BIMONTHLY PUBLISHED BY THE
SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ, ΣΥΝΤΑΞΗ

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Σεβαστουπόλεως 76, 115 26 Αθήνα
Τηλ. (210) 69 82 950 – 69 94 258
FAX: (210) 69 94 258
e-mail: eis-iatriki@otenet.gr
www.etaireia-iatrikon-spoudon.org.gr

ΕΚΔΟΤΗΣ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Ιωάννης Καραϊτιανός

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Διαφημίσεις
Εγγραφές συνδρομητών-Επιταγές:

BETA Ιατρικές Εκδόσεις
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΕΠΕ
ΑΔΡΙΑΝΕΙΟΥ 3 & ΚΑΤΕΧΑΚΗ
115 25 ΑΘΗΝΑ (Ν. ΨΥΧΙΚΟ)
☎ 210-67 14 371-67 14 340
FAX: 210-67 15 015
E-mail: BetaMedArts@hol.gr
E-shop: www.betamedarts.gr

EN ISO 9001:2000

Υπεύθυνος τυπογραφείου

Α. Βασιλάκου
Αδριανείου 3 – 115 25 Αθήνα
Τηλ. (210) 67 14 340

Εργασίες

Επιστημονική αλληλογραφία
Συνδρομές μελών

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Συνδρομή μελών 60 €

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ 2012

(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 6,5%)

Γιατροί	60 €
Φοιτητές	40 €
Εταιρείες-Οργανισμοί-Βιβλιοθήκες	130 €
Ευρωπαϊκή Ένωση	90 €
Λοιπές Χώρες	120 €

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Ι. Καραϊτιανός

Αντιπρόεδρος

Κ. Μαυραντώνης

Γενικός Γραμματέας

Δ. Δημητρουλόπουλος

Αν. Γενικός Γραμματέας

Κ. Στάμου

Ταμίας

Π. Αθανασίου

Μέλη

Χρ. Καλαντζής
Π. Κληριδής
Ε. Μαραγκουδάκης
Χ. Πανόπουλος

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθύντρια Σύνταξης

Α. Πεφάνης

Αν. Διευθύντρια Σύνταξης

Ντ. Τηνιακού

Μέλη

Α. Αδαμόπουλος
Π. Αθανασίου
Α. Αλεξοπούλου
Π. Καλοχαιρέτης
Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη
Ι. Καραϊτιανός
Μ. Καραμάνου
Α. Καραφουλίδου
Α. Κυρούδη-Βούλγαρη
Χ. Κώσταλος
Η. Μυγδάλης
Ν. Παπαντωνίου
Θ. Πέππας
Λ. Ραλλιδής
Γ. Σακοράφας
Κ. Συρίγος
Π. Τζαρδής

EDITED BY THE

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

76, Sevastoupoleos str,
GR-115 26 Athens, Greece
Tel. +30210-69 82 950 – 69 94 258
FAX: +30210-69 94 258
e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

PUBLISHER-DIRECTOR

Ι. Καραϊτιανός

EDITING

Subscription and
Advertising Enquiries:

BETA Medical Publishers Ltd
3, ADRIANIΟΥ STR.
GR-115 25 ATHENS - GREECE
☎ +30210-67 14 371-67 14 340
FAX: +30210-67 15 015
E-mail: BetaMedArts@hol.gr
E-shop: www.betamedarts.gr

EN ISO 9001:2000

Printing supervision

Α. Vassilakou
3, Adrianiou str. – GR-115 25 Athens
Tel. +30210-67 14 340

Papers' submission

Scientific correspondence

Fees payment

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

Members' subscription 60 €

2012 ANNUAL SUBSCRIPTION

(VAT 6,5% included)

Greece	
Personal edition	60 €
Student edition	40 €
Library edition	130 €
European Union	90 €
Other Countries	120 €

ADVISORY BOARD

President

Ι. Καραϊτιανός

Vice President

Κ. Μavrandonis

Secretary General

Δ. Dimitroulopoulos

Dep. Secretary General

Κ. Stamou

Treasurer

Π. Athanassiou

Members

Chr. Kalantzis
P. Kliridis
E. Maragoudakis
Ch. Panopoulos

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Α. Pefanis

Dep. Editor in Chief

Δ. Tiniakos

Members

Α. Adamopoulos
Π. Athanassiou
Α. Alexopoulou
Π. Kaloheretis
Α. Karaitianou-Velonaki
Ι. Karaitianos
Μ. Karamanou
Α. Karafoulidou
Α. Kiroudi-Voulgari
Ch. Kostalos
Η. Migdalis
Ν. Papantoniou
Th. Peppas
L. Rallidis
G. Sakorafas
Κ. Syrigos
Π. Tzardis

Περιοχόμενα

Ανασκοπήσεις

Θεραπευτικές εφαρμογές της μελατονίνης.
Κώστογλου-Αθανασίου Ι 243

Ρύθμιση ασβεστίου και φωσφόρου από τις τρεις ορμόνες (PTH, Βιταμίνη D, FGF₂₃). Παθήσεις από μεταλλάξεις εμπλεκόμενων γονιδίων. *Συγκελλάκης ΠΝ* 250

Οστικές εντοπίσεις εχινόκοκκιάσης. *Καρράς Α, Σακκάς Α, Σταματάκος Μ* 263

Ειδικό άρθρο

Επικίνδυνα ιατρικά απόβλητα. Υγιεινή και ασφάλεια της εργασίας και ελλείψεις στη νομοθεσία. *Χριστοφορίδου ΕΠ, Ριζά Ε, Χατζησταύρου Κ, Σκουτέρης Β, Λινού Α* 268

Ερευνητική εργασία

Αξιολόγηση των τοπικών εγχύσεων βηταμεθαζόνης-λιδοκαΐνης στην αντιμετώπιση δύσκολων περιπτώσεων οξείας-υποξείας οσφυαλγίας. *Βήτας Αθ, Τηλαβερίδης Π, Σοκολάκης Ι, Σεμερτζίδης Χ* 285

Ενδιαφέρουσα περίπτωση

Η δευτεροπαθής υπερτροφική πνευμονική οστεοαρθροπάθεια ως παρανεοπλασματικό σύνδρομο σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. *Τσουκαλάς Γ, Βελλόπουλος Λ, Πριφτάκης Δ, Κρητικός Ν, Ζάγκλης Α, Σαραφριανού Ε, Μπαζιώτης Ν* 302

Contents

Reviews

Therapeutic applications of melatonin. *Ko-stoglou-Athanassiou I* 243

Regulation of calcium and phosphorus homeostasis by the 3 hormones (PTH, Vitamin D, FGF₂₃). Human disorders due to mutations of the involved genes. *Singhellakis PN* 250

Echinococcosis of the bones. *Karras A, Sakkas A, Stamatakos M* 263

Special article

Hazardous health-care waste. Health and safety at work and legislation. *Christoforidou EP, Riza E, Hadjistavrou K, Scouteris B, Linos A* 268

Original paper

Evaluation of local infusions of betamethasone-lidocaine in the treatment of difficult cases of acute-subacute low back pain. *Vitas A, Tilaveridis P, Sokolakis I, Semertzidis X* 285

Case report

Secondary hypertrophic pulmonary osteoarthropathy as a paraneoplastic syndrome in non-small cell lung cancer. *Tsoucalas G, Vellopoulos L, Priftakis D, Kritikos N, Zaglis A, Sarafianou E, Baziotis N* 302

Θεραπευτικές εφαρμογές της μελατονίνης

I. Κώστογλου-Αθανασίου

Ενδοκρινολογικό Τμήμα, ΓΝ Αθηνών «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο», ΕΕΣ, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η μελατονίνη είναι ορμόνη που παράγεται από το κωνάριο ή επίφυση. Η ορμόνη συντίθεται χημικά και σήμερα χρησιμοποιείται στη θεραπευτική. Οι θεραπευτικές εφαρμογές της μελατονίνης είναι πολλές. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία του ύπνου, για την αντιμετώπιση της αϋπνίας και για την αντιμετώπιση του *delayed sleep phase syndrome*. Η μελατονίνη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του *jet lag*, δηλαδή της διαταραχής του οργανισμού που παρατηρείται μετά από μακρές πτήσεις κατά την άφιξη στον τόπο προορισμού για πτήσεις κατά τις οποίες διασχίζονται μέχρι 8 ζώνες χρόνου και προ και μετά την πτήση όταν διασχίζονται >8 ζώνες χρόνου. Η ορμόνη είναι ένα φυσικό ισχυρό αντιοξειδωτικό και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αντιοξειδωτικό. Φαίνεται ότι έχει αντιγηραντική δράση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για αυτή τη δράση της. Η μελατονίνη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στη θεραπευτική του καρκίνου, προληπτικά για την πρόληψη της εμφάνισης καρκίνου και συμπληρωματικά, ως συμπληρωματική θεραπεία σε άλλες μορφές θεραπείας του καρκίνου και για την πρόληψη της εμφάνισης επιπλοκών από τις θεραπείες αυτές. Μελλοντικά, η ορμόνη φαίνεται ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπευτική της νόσου *Alzheimer* για την αναστολή της πρόοδου της νόσου και ως θεραπεία για την πρόληψη της σηπτικής καταπληξίας, λόγω της ανοσοενισχυτικής δράσης της.

Λέξεις ευρετηρίου: Μελατονίνη, θεραπευτική δράση, αϋπνία, *jet lag*, καρκίνος, αντιγήρανση.

Αλληλογραφία: I. Κώστογλου-Αθανασίου, Κορινθίας 7, 115 26 Αθήνα
e-mail: ikostoglouathanassiou@yahoo.gr

Therapeutic applications of melatonin

I. Kostoglou-Athanassiou

Department of Endocrinology, General Hospital of Athens, “Korgialenio-Benakio”, Red Cross Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT Melatonin is a hormone produced by the pineal, a gland situated within the brain. The hormone is chemically synthesized and is currently used in therapeutics. There are many therapeutic applications of melatonin. The hormone is used in the management of sleep disorders, such as insomnia and delayed sleep phase syndrome. Melatonin is used in the management of *jet lag*, which is the disorder observed after long haul flights on arrival at the destination area when 8 or less time zones are crossed and before and after the flight when >8 time zones are crossed. Melatonin can also be used in cancer therapy, for the prevention of cancer, as an adjuvant in cancer therapy and for the prevention of adverse reactions from other forms of cancer therapy. The hormone is a strong natural antioxidant and can be used as such. It appears that it has anti-aging action and may be used for its anti-aging capacity. In the future, it seems that the hormone may also be used in the therapeutics of *Alzheimer's disease* to inhibit disease progress and as therapy for the prevention of septic shock, as it appears that it enhances immune system function.

Key words: Melatonin, therapeutic action, insomnia, *jet lag*, cancer, anti-aging action.

Corresponding author: I. Kostoglou-Athanassiou, 7 Korinthias street, GR-115 26 Athens, Greece
e-mail: ikostoglouathanassiou@yahoo.gr

1. Εισαγωγή

Η μελατονίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται από την επίφυση ή κωνάριο, αδένια που βρίσκονται στο κέντρο του εγκεφάλου.¹ Η μελατονίνη είναι μια ινδόλη, ήτοι παράγωγο ενός αμινοξέος της τρυπτοφάνης. Είναι μεταβολικό παράγωγο της σεροτονίνης. Παράγεται κατά τη νύκτα, όταν υπάρχει σκοτάδι, καθώς το φως αναστέλλει την παραγωγή της.² Η αναστολή της έκκρισης της μελατονίνης από το φως γίνεται μέσω δράσης του φωτός στον αμφιβληστροειδή.

Η παραγωγή της διεγείρεται από το συμπαθητικό σύστημα και έτσι οι β-αναστολείς ελαττώνουν τη νυκτερινή έκκρισή της. Έχει ισχυρό ενδογενή ρυθμό έκκρισης και η αιχμή της έκκρισής της παρατηρείται περί τις 02:00. Στους τυφλούς, που δεν έχουν αντίληψη του φωτός, παρατηρείται ελεύθερος ρυθμός έκκρισης της μελατονίνης που δεν συμβαδίζει με τον κύκλο φωτός-σκότους, του περιβάλλοντος.

2. Μελατονίνη και ύπνος

Η μελατονίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπευτική του ύπνου.³⁻¹² Η ορμόνη επάγει τον ύπνο και βελτιώνει την ποιότητα και τη διάρκειά του. Η βέλτιστη ώρα χορήγησης της ορμόνης είναι περί τη μία ώρα πριν την κατάκλιση.

Πλεονεκτήματα της επαγωγικής του ύπνου δράσης της ορμόνης είναι η ήπια υπνωτική της δράση, η έλλειψη επίδρασης της ορμόνης το επόμενο πρωί, δηλαδή η έλλειψη του φαινομένου "hangover", η έλλειψη εξάρτησης και η ευκολία απόσυρσης του φαρμάκου.^{5,6} Μειονεκτήματα είναι ο βραχύς χρόνος και η ηπιότητα της δράσης του φαρμάκου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι λίγες, κύρια από τις οποίες είναι η επαγωγή ζωντανών ονείρων.

Επειδή η ορμόνη έχει βραχύ χρόνο δράσης, δημιουργήθηκαν ανάλογα του φαρμάκου που έχουν μακρότερο χρόνο δράσης και δρουν στους υποδοχείς της ορμόνης στον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου αλλά και στις άλλες θέσεις δράσης της. Τα ανάλογα αυτά είναι η ουσία ramelteon (CAS 196597-26-9) και η ουσία agomelatine (CAS 138112-76-2).⁶ Τα ανάλογα αυτά της μελατονίνης θα χρη-

σιμοποιηθούν στο μέλλον για την επαγωγική του ύπνου δράση τους. Ειδικότερα, η ουσία agomelatine έχει και αντικαταθλιπτική δράση και ενδέχεται να χρησιμοποιηθεί και για τη δράση της αυτής.

3. Μελατονίνη και jet lag

Η μελατονίνη χρησιμοποιείται για την πρόληψη και θεραπεία του jet lag, ήτοι της διαταραχής του οργανισμού που παρατηρείται μετά από μακρές πτήσεις κατά τις οποίες διασχίζονται πολλές ζώνες χρόνου.^{5,13-20} Το jet lag είναι βαρύτερο όσο περισσότερες ζώνες χρόνου διασχίζονται και στις πτήσεις προς ανατολάς. Όταν διασχίζονται 5 ή περισσότερες ζώνες χρόνου η ορμόνη βοηθά στην προσαρμογή του οργανισμού στη ζώνη του χρόνου που επικρατεί στον τόπο προορισμού. Η χρήση της μελατονίνης συνιστάται σε ενήλικες ταξιδιώτες που διασχίζουν >5 ζώνες χρόνου ειδικά όταν ταξιδεύουν ανατολικά και έχουν εμφανίσει jet lag σε προηγούμενα ταξίδια.¹³ Ταξιδιώτες που διασχίζουν 2-4 ζώνες χρόνου μπορεί επίσης να τη χρησιμοποιήσουν αν τη χρειάζονται. Στον τόπο προορισμού η ορμόνη πρέπει να χορηγείται πριν από την ώρα της κατάκλισης σε δόση 0,5-5 mg, με τη δόση 5 mg να έχει τα καλύτερα αποτελέσματα. Όταν διασχίζονται μέχρι και 8 ζώνες χρόνου η χορήγηση του φαρμάκου με την άφιξη στον τόπο προορισμού επαρκεί. Όταν διασχίζονται περισσότερες από 8 ζώνες χρόνου η ορμόνη χρειάζεται να χορηγείται επί 2-3 μέρες πριν από την πτήση και να αντιμετωπίζεται ανάλογα η υπνωτική και κατασταλτική της δράση.⁵ Η ορμόνη έχει ισχυρότερη θεραπευτική δράση όσο περισσότερες ζώνες χρόνου διανύονται και στις προς ανατολάς πτήσεις.

4. Μελατονίνη και κερκάδιοι ρυθμοί

Η μελατονίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά για τον επανασυγχρονισμό των κερκάδιων ρυθμών σε περιπτώσεις αποσυγχρονισμού τους.²¹⁻³² Τέτοιες περιπτώσεις είναι οι τυφλοί που έχουν ελεύθερους ρυθμούς, δηλαδή ρυθμούς που τρέχουν ανεξάρτητα από τον χρόνο του περιβάλλοντος και οι άνθρωποι που εργάζονται τη νύκτα ή με εναλλασσόμενες βάρδιες. Όταν η ορμόνη χορηγείται σε τυφλούς βοηθά στην προσαρμογή των ελεύθερων ρυθμών στον χρόνο του πε-

ριβάλλοντος.³² Όταν χορηγείται σε ανθρώπους που εργάζονται τη νύκτα ή με εναλλασσόμενες βάρδιες βοηθά στον επανασυγχρονισμό των κιρκάδιων ρυθμών στον χρόνο του περιβάλλοντος.

Στο σύνδρομο καθυστέρησης της φάσης του ύπνου (delayed sleep phase syndrome), σύνδρομο κατά το οποίο ο ύπνος επέρχεται, είναι φυσιολογικός αλλά καθυστερεί, η μελατονίνη μπορεί να διορθώσει την καθυστέρηση στην επέλευση του ύπνου.^{22,29}

5. Μελατονίνη και κατάθλιψη

Η μελατονίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση διαταραχών του συναισθήματος όπως η εποχική κατάθλιψη.³³⁻³⁶

6. Αντιοξειδωτική δράση της μελατονίνης

Η μελατονίνη είναι πολύ ισχυρός δέκτης των ελευθέρων ριζών και γενικός αντιοξειδωτικός παράγοντας.³⁷⁻⁴² Ως αντιοξειδωτικός παράγοντας, η μελατονίνη δεσμεύει ισχυρά την πολύ τοξική ρίζα του υδροξυλίου και τη ρίζα του υπεροξειδίου. Η ιδιότητα αυτή της μελατονίνης να δρα ως αντιοξειδωτικός παράγοντας και μέσω των μεταβολιτών της την καθιστά εξαιρετικά αποτελεσματική, ακόμη και σε χαμηλές συγκεντρώσεις, στην προστασία των οργανισμών από το οξειδωτικό στρες. Σε συμφωνία με την προστατευτική της αυτή λειτουργία, σημαντικές ποσότητες μελατονίνης ανευρίσκονται σε ιστούς και όργανα που εκτίθενται σε εχθρικές προσβολές από το περιβάλλον, όπως το δέρμα και το έντερο ή σε όργανα που έχουν μεγάλη κατανάλωση οξυγόνου, όπως ο εγκέφαλος. Η παραγωγή της μελατονίνης αυξάνεται από παράγοντες που επάγουν χαμηλής έντασης στρες, όπως η άσκηση στους ανθρώπους. Η μελατονίνη είναι ένα από τα ισχυρότερα αντιοξειδωτικά που υπάρχουν στη φύση. Προστατεύει τα λιπίδια στις κυτταρικές μεμβράνες, τις πρωτεΐνες στο κυτταρόπλασμα, το DNA στον πυρήνα των κυττάρων και τα μιτοχόνδρια από τη βλάβη που μπορούν να προκαλέσουν οι ελεύθερες ρίζες.⁴² Η ουσία όταν χρησιμοποιείται ως αντιοξειδωτικό στον οργανισμό καταστρέφεται κατά τη διάρκεια αυτής της αντιοξειδωτικής λειτουργίας και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μόριο ξανά για τον ίδιο σκοπό (suicidal antioxidant).⁴³ Η αντιοξειδωτική δράση

της μελατονίνης συμβάλλει στην αντιγηραντική της δράση. Η ουσία χρησιμοποιείται ευρέως λόγω της αντιοξειδωτικής της δράσης.

7. Μελατονίνη και αντιγήρανση

Η μελατονίνη έχει αντιγηραντική δράση που επάγεται κυρίως μέσω της αντιοξειδωτικής της δράσης αλλά και μέσω της δράσης της στον επανασυγχρονισμό των κιρκάδιων ρυθμών.⁴⁴⁻⁵⁰ Είναι πιθανόν ότι η αντιγηραντική δράση που προέρχεται από τον επαρκή και καλό ύπνο, εξασκείται μέσω έκκρισης και δράσης της μελατονίνης.

8. Μελατονίνη και καρκίνος

Η μελατονίνη μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη του καρκίνου⁵¹ και μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά στη θεραπεία του καρκίνου.⁵²

Η μελατονίνη προλαμβάνει την καρκινογένεση.^{51,53-59} Μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπευτική του καρκίνου συμπληρωματικά σε άλλες μορφές θεραπείας και βελτιώνει τη θεραπευτική τους δράση.⁵² Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη και τη θεραπεία των ανεπιθύμητων ενεργειών από διάφορες μορφές αντικαρκινικής θεραπείας.

8.1. Μελατονίνη και πρόληψη της καρκινογένεσης

Η μελατονίνη έχει ογκοστατική δράση και μπορεί να συμμετέχει στην αντικαρκινική προστασία του οργανισμού.^{51,53-59} Σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις είναι κυτταροστατική. Σε φαρμακολογικές συγκεντρώσεις η μελατονίνη έχει κυτταροτοξική δράση στα καρκινικά κύτταρα. Δρα ως διαφοροποιητικός παράγοντας.⁶⁰ Μειώνει τη διηθητική και μεταστατική ικανότητα των καρκινικών κυττάρων μέσω μεταβολής των μορίων προσκόλλησης και διατήρησης της διακυτταρικής επικοινωνίας. Επάγει την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Η μελατονίνη προλαμβάνει την καρκινογένεση στον μαστό, στον προστάτη αλλά και σε άλλα όργανα.

8.2. Μελατονίνη και θεραπευτική του καρκίνου

Η μελατονίνη έχει χορηγηθεί συμπληρωματικά σε άλλες μορφές θεραπείας όπως είναι η χημειοθεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο

συμπαγούς τύπου.⁶¹⁻⁷⁰ Στις περιπτώσεις αυτές οι ασθενείς που ελάμβαναν συμπληρωματικά μελατονίνη είχαν καλύτερη ανταπόκριση στη βασική αντικαρκινική θεραπεία από αυτούς που δεν ελάμβαναν.^{63,65,66,68}

Η μελατονίνη χορηγούμενη συμπληρωματικά σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία ελάττωσε τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χημειοθεραπεία⁶⁷ ή την ακτινοθεραπεία.⁶⁹

Μελετήθηκε η επίδραση της μελατονίνης σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο συμπαγούς τύπου που ελάμβαναν υποστηρικτική θεραπεία με ή χωρίς μελατονίνη. Διερευνήθηκε επίσης η επίδραση της μελατονίνης στην αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με μεταστάσεις που χωρίστηκαν σε ομάδα που έλαβε μελατονίνη σε δόση 20 mg κατά τη νύκτα και χημειοθεραπεία, και σε ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία μόνο. Η συχνότητα της κακουχίας, καχεξίας, θρομβοπενίας και λεμφοπενίας ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν μελατονίνη από αυτούς που έλαβαν μόνο υποστηρικτική θεραπεία.^{65,66} Η αναλογία των ασθενών με σταθεροποίηση της νόσου και η ετήσια επιβίωση ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα που έλαβε μελατονίνη από την ομάδα που έλαβε μόνο υποστηρικτική θεραπεία.^{65,66} Η αντικειμενική απάντηση των ασθενών στη θεραπεία ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν μελατονίνη και χημειοθεραπεία από εκείνους που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία.^{65,66} Η ορμόνη ελαχιστοποιεί την οξειδωτική βλάβη που οφείλεται στην ιοντίζουσα ακτινοβολία.⁶⁹ Σε μεγάλη αναδρομική μελέτη παρατήρησης 122 περιπτώσεων καρκίνου του μαστού παρατηρήθηκαν σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα στους ασθενείς που χορηγήθηκε μελατονίνη μαζί με βιταμίνες με αντικαρκινική δράση (Di Bella Method).⁶³ Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκαν ιάσεις χωρίς να χρειασθεί οι ασθενείς να υποβληθούν στις συνήθεις μεθόδους θεραπείας του καρκίνου του μαστού και σημαντικά καλύτερη ανταπόκριση στις συνήθεις μεθόδους θεραπείας του καρκίνου όταν χορηγήθηκε μελατονίνη μαζί με βιταμίνες.

Συμπερασματικά, η μελατονίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά στη θεραπεία του

καρκίνου. Μπορεί να χορηγηθεί επιτυχώς στην κλινική ογκολογία ως υποστηρικτική αγωγή ασθενών με προχωρημένο καρκίνο και για την πρόληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία.

9. Μελατονίνη και ανοσοποιητικό σύστημα

Η μελατονίνη έχει ανοσοενισχυτική δράση.⁷¹⁻⁷³ Ενεργοποιεί τα Τ-λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα, τα κύτταρα φυσικούς φονείς, τα ουδετερόφιλα, την εξαρτώμενη από τα κύτταρα κυτταροτοξικότητα και επάγει τις εξαρτώμενες από τα αντισώματα απαντήσεις *in vivo*. Σε πειραματικά μοντέλα σε ζώα *in vivo* και *in vitro*, και σε μελέτες σε ανθρώπους, επάγει την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών και μονοξειδίου του αζώτου. Σε μελέτες φάνηκε ότι η μελατονίνη μπορεί να προστατεύει τα ποντίκια από ιογενή εγκεφαλίτιδα, βακτηριακές νόσους και σηπτική καταπληξία. Η μελατονίνη έχει ενδιαφέρον ανοσοθεραπευτικό δυναμικό στην πρόληψη και θεραπεία ιογενών και βακτηριακών λοιμώξεων, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διέγερση της άνοσης απόκρισης κατά τη διάρκεια ιογενών και βακτηριακών λοιμώξεων, και για την ενίσχυση της άνοσης αντίδρασης προφυλακτικά.⁷⁴

10. Μελατονίνη και νόσος Alzheimer

Μελέτες σε ποντικούς δείχνουν ότι η χορήγηση της μελατονίνης μπορεί να αναστείλει την εμφάνιση των αλλοιώσεων των νευρικών κυττάρων του εγκεφάλου και τις συνακόλουθες διαταραχές της μνήμης που παρατηρούνται στη νόσο Alzheimer.⁷⁵ Ακόμη, η συνεχής έκθεση σε φως σε επίμυς προκαλεί αλλοιώσεις ανάλογες με αυτές που παρατηρούνται στη νόσο Alzheimer ενώ η χορήγηση μελατονίνης προστατεύει από την εμφάνισή τους.⁷⁶

Σε ανθρώπους με νόσο Alzheimer παρατηρείται διαταραχή της έκκρισης της μελατονίνης και των βιολογικών ρυθμών, μεταβολές που μπορεί να οφείλονται σε εκφύλιση του άξονα αμφιβληστροειδούς, υπερχιασματικός πυρήνας, κωνάριο και διαταραχή της ρύθμισης της έκκρισης της μελατονίνης από το συμπαθητικό σύστημα. Η με-

λατονίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά για την επαναρρύθμιση των βιολογικών ρυθμών και την πρόληψη των παθολογοανατομικών αλλοιώσεων στη νόσο Alzheimer.

11. Μελατονίνη και σακχαρώδης διαβήτης

Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει σχέση μεταξύ του ανεπαρκούς νυκτερινού ύπνου και του μεταβολικού συνδρόμου. Τρεις ανεξάρτητες μελέτες που βασίστηκαν σε μελέτη συσχέτισης με ανάλυση του συνολικού γονιδιώματος έδειξαν σχέση μεταξύ ποικιλιών του γονιδίου MTNR1B του υποδοχέα της μελατονίνης και της υπεργλυκαιμίας, της διαταραχής της πρώτης φάσης της έκκρισης της ινσουλίνης και της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος.⁷⁷ Ο γονότυπος αυξημένου κινδύνου προλέγει τη μελλοντική εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Οι φορείς του γονοτύπου αυξημένου κινδύνου έχουν αυξημένη έκφραση του υποδοχέα της μελατονίνης MTNR1B στα νησίδια του παγκρέατος. Αυτό υποδεικνύει ότι τα άτομα αυτά μπορεί να είναι πιο ευαίσθητα στις δράσεις της μελατονίνης με αποτέλεσμα ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης, καθώς φαίνεται ότι η ορμόνη ελαττώνει την έκκριση της ινσουλίνης. Ο αποκλεισμός της αναστολής της έκκρισης της ινσουλίνης από τη μελατονίνη μπορεί να είναι μια νέα θεραπευτική οδός για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.⁷⁸ Σε μελέτη χορηγήθηκε μελατονίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.⁷⁹ Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι η εξωγενής χορήγηση της μελατονίνης σε ασθενείς με ΣΔ 2 και αϋπνία βελτιώνει τον ύπνο και σε μακρόχρονη

χορήγηση τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, δείκτη της γλυκαιμικής ρύθμισης.

12. Σκευάσματα μελατονίνης

Υπάρχουν πολλά σκευάσματα μελατονίνης. Δεν είναι όλα εγκεκριμένα και δεν έχουν όλα την αναγραφόμενη ποσότητα μελατονίνης. Υπάρχει σκευάσμα μελατονίνης βραδείας αποδέσμευσης που κυκλοφορεί στην αγορά ως Circadin και είναι εγκεκριμένο από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων.⁸⁰⁻⁸³ Χρειάζεται προσοχή κατά τη χορήγηση και χρήση μελατονίνης επειδή πολλά από τα κυκλοφορούντα σκευάσματα δεν περιέχουν μόνο μελατονίνη ενώ άλλα δεν είναι τυποποιημένα όσο αφορά στην ποσότητα της μελατονίνης που περιέχουν.

13. Συμπεράσματα

Η μελατονίνη είναι ορμόνη που έχει πολλαπλές και ποικίλες δράσεις. Συμμετέχει στη ρύθμιση των βιολογικών ρυθμών, συμβάλλει στη ρύθμιση του ύπνου, έχει ισχυρή αντιοξειδωτική δράση, προστατεύει τον οργανισμό από την καρκινογένεση, προστατεύει τον οργανισμό από νόσους φθοράς, όπως είναι η νόσος Alzheimer και έχει ανοσοενισχυτική δράση. Θεραπευτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της αϋπνίας, για την αντιμετώπιση του jet lag, για την επαναρρύθμιση των κερκάδιων ρυθμών σε περιπτώσεις απορρύθμισής τους, ως αντιγηραντική θεραπεία, ως αντιοξειδωτικό, συμπληρωματικά στην αντιμετώπιση του καρκίνου και μελλοντικά ενδέχεται να χρησιμοποιηθεί για την καθυστέρηση της πρόοδου της νόσου Alzheimer.

Βιβλιογραφία

1. Κώστογλου-Αθανασίου Ι. Βιολογικοί ρυθμοί και μελατονίνη. *Ιατρική* 1995, 67:579-584
2. Reiter RJ. Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: Antioxidant protection and neuroendocrine regulation. *Front Neuroendocrinol* 1995, 16:383-415
3. Skene DJ, Arendt J. Human circadian rhythms: physiological and therapeutic relevance of light and melatonin. *Ann Clin Biochem* 2006, 43:344-353
4. Morin AK, Jarvis CI, Lynch AM. Therapeutic options for sleep-maintenance and sleep-onset insomnia. *Pharmacotherapy* 2007, 27:89-110
5. Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR et al. Jet lag: therapeutic use of melatonin and possible application of melatonin analogs. *Travel Med Infect Dis* 2008, 6:17-28
6. Hardeland R, Poeggeler B, Srinivasan V et al. Melatonergic drugs in clinical practice. *Arzneimittelforschung* 2008, 58:1-10
7. Ochoa-Sanchez R, Comai S, Lacoste B et al. Promotion of non-rapid eye movement sleep and activation of reticular thalamic neurons by a novel MT2 melatonin receptor ligand. *J Neurosci* 2011, 31:18439-18452
8. Cardinali DP, Pagano ES, Scacchi Bernasconi PA et al. Disrupted chronobiology of sleep and cytoprotection in obesity: possible

- therapeutic value of melatonin. *Neuro Endocrinol Lett* 2011, 32:588–606
9. Malow B, Adkins KW, McGrew SG et al. Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. *J Autism Dev Disord* 2012, 42:1729–1737
 10. Khan S, Heussler H, McGuire T et al. Melatonin for non-respiratory sleep disorders in visually impaired children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 11:CD008473
 11. Fares A. Night-time exogenous melatonin administration may be a beneficial treatment for sleeping disorders in beta blocker patients. *J Cardiovasc Dis Res* 2011, 2:153–155
 12. Srinivasan V, Cardinali DP, Srinivasan US et al. Therapeutic potential of melatonin and its analogs in Parkinson's disease: focus on sleep and neuroprotection. *Ther Adv Neurol Disord* 2011, 4:297–317
 13. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, 2: CD001520
 14. Zee PC, Wang-Weigand S, Wright KP Jr et al. Effects of ramelteon on insomnia symptoms induced by rapid, eastward travel. *Sleep Med* 2010, 11:525–533
 15. Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Tan DX et al. Clinical uses of melatonin: evaluation of human trials. *Curr Med Chem* 2010, 17:2070–2095
 16. Sack RL. Clinical practice. Jet lag. *N Engl J Med* 2010, 362:440–447
 17. Michalik A, Bobiński R. "Jet-lag"-pathophysiology and methods of prevention and treatment. *Przegl Epidemiol* 2009, 63:589–595
 18. Jackson G. Come fly with me: jet lag and melatonin. *Int J Clin Pract* 2010, 64:135
 19. Paul MA, Miller JC, Gray GW et al. Melatonin treatment for eastward and westward travel preparation. *Psychopharmacology (Berl)* 2010, 208:377–386
 20. Zee PC, Goldstein CA. Treatment of shift work disorder and jet lag. *Curr Treat Options Neurol* 2010, 12:396–411
 21. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Spence DW et al. The roles of melatonin and light in the pathophysiology and treatment of circadian rhythm sleep disorders. *Nat Clin Pract Neurol* 2008, 4:436–447
 22. Zisapel N. Circadian rhythm sleep disorders: pathophysiology and potential approaches to management. *CNS Drugs* 2001, 15:311–328
 23. Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C et al. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2007, 30:1445–1459
 24. Bjorvatn B, Pallesen S. A practical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2009, 13:47–60
 25. Cardinali DP, Furio AM, Reyes MP et al. The use of chronobiotics in the resynchronization of the sleep-wake cycle. *Cancer Caus Cntrl* 2006, 17:601–609
 26. Claustrat B, Brun J, Borson-Chazot F. Melatonin and circadian rhythm. *Rev Neurol (Paris)* 2001, 157:S121–S125
 27. Zee PC, Manthana P. The brain's master circadian clock: implications and opportunities for therapy of sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2007, 11:59–70
 28. Lewy AJ, Ahmed S, Sack RL. Phase shifting the human circadian clock using melatonin. *Behav Brain Res* 1996, 73:131–134
 29. Skene DJ, Lockley SW, Arendt J. Use of melatonin in the treatment of phase shift and sleep disorders. *Adv Exp Med Biol* 1999, 467:79–84
 30. Pevet P, Challet E. Melatonin: Both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network. *J Physiol Paris* 2011, 105:170–182
 31. Thorpy M. Understanding and diagnosing shift work disorder. *Postgrad Med* 2011, 123:96–105
 32. Warman GR, Pawley MD, Bolton C et al. Circadian-related sleep disorders and sleep medication use in the New Zealand blind population: an observational prevalence survey. *PLoS One* 2011, 6:e22073
 33. Coogan AN, Thome J. Chronotherapeutics and psychiatry: setting the clock to relieve the symptoms. *World J Biol Psychiatry* 2011, 12(Suppl 1):40–43
 34. Dallaspesza S, Benedetti F. Chronobiological therapy for mood disorders. *Expert Rev Neurother* 2011, 11:961–970
 35. Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet* 2011, 378:621–631
 36. Catena-Dell'Osso M, Marazziti D, Rotella F et al. Emerging targets for the pharmacological treatment of depression: focus on melatonergic system. *Curr Med Chem* 2012, 19:428–437
 37. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination. *J Pineal Res* 2011, 51:1–16
 38. Reiter RJ, Coto-Montes A, Boga JA et al. Melatonin: new applications in clinical and veterinary medicine, plant physiology and industry. *Neuro Endocrinol Lett* 2011, 32:575–587
 39. Gitto E, Aversa S, Salpietro CD et al. Pain in neonatal intensive care: role of melatonin as an analgesic antioxidant. *J Pineal Res* 2012, 52:291–295
 40. Aversa S, Pellegrino S, Barberi I et al. Potential utility of melatonin as an antioxidant during pregnancy and in the perinatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012, 25:207–221
 41. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A et al. The disaster in Japan: utility of melatonin in providing protection against ionizing radiation. *J Pineal Res* 2011, 50:357–358
 42. Acupa Castroviejo D, López LC, Escames G et al. Melatonin-mitochondria interplay in health and disease. *Curr Top Med Chem* 2011, 11:221–240
 43. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ et al. Significance of melatonin in antioxidative defense system: reactions and products. *Biol Signals Recept* 2000, 9:137–159
 44. Gutierrez-Cuesta J, Tajés M, Jimenez A et al. Effects of melatonin in the brain of the senescence-accelerated mice-prone 8 (SAMP8) model. *Rev Neurol* 2011, 52:618–622
 45. Tajés M, Gutierrez-Cuesta J, Ortupo-Sahagun D et al. Anti-aging properties of melatonin in an in vitro murine senescence model: involvement of the sirtuin 1 pathway. *J Pineal Res* 2009, 47:228–237
 46. Sanchez-Hidalgo M, de la Lastra CA, Carrascosa-Salmoral MP et al. Age-related changes in melatonin synthesis in rat extrapineal tissues. *Exp Gerontol* 2009, 44:328–334
 47. Bushell WC. From molecular biology to anti-aging cognitive-behavioral practices: the pioneering research of Walter Pierpaoli on the pineal and bone marrow foreshadows the contemporary revolution in stem cell and regenerative biology. *Ann NY Acad Sci* 2005, 1057:28–49

48. Magri F, Sarra S, Cinchetti W et al. Qualitative and quantitative changes of melatonin levels in physiological and pathological aging and in centenarians. *J Pineal Res* 2004, 36:256–261
49. Manda K, Bhatia AL. Melatonin-induced reduction in age-related accumulation of oxidative damage in mice. *Biogerontology* 2003, 4:133–139
50. Armstrong SM, Redman JR. Melatonin: a chronobiotic with anti-aging properties? *Med Hypotheses* 1991, 34:300–309
51. Bukowska A. Anticarcinogenic role of melatonin--potential mechanisms. *Med Pr* 2011, 62:425–434
52. Vijayalaxmi, Thomas CR Jr, Reiter RJ et al. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics. *J Clin Oncol* 2002, 20:2575–2601
53. Santoro R, Marani M, Blandino G et al. Melatonin triggers p53(Ser) phosphorylation and prevents DNA damage accumulation. *Oncogene* 2011 (Epub ahead of print)
54. Dopfel RP, Schulmeister K, Schernhammer ES. Nutritional and lifestyle correlates of the cancer-protective hormone melatonin. *Cancer Detect Prev* 2007, 31:140–148
55. Schernhammer ES, Razavi P, Li TY et al. Rotating night shifts and risk of skin cancer in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2011, 103:602–606
56. McCune LM, Kubota C, Stendell-Hollis NR et al. Cherries and health: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2011, 51:1–12
57. Mao L, Yuan L, Slakey LM et al. Inhibition of breast cancer cell invasion by melatonin is mediated through regulation of the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Breast Cancer Res* 2010, 12:R107
58. Mediavilla MD, Sanchez-Barcelo EJ, Tan DX et al. Basic mechanisms involved in the anti-cancer effects of melatonin. *Curr Med Chem* 2010, 17:4462–4481
59. Hrushesky WJ, Grutsch J, Wood P et al. Circadian clock manipulation for cancer prevention and control and the relief of cancer symptoms. *Integr Cancer Ther* 2009, 8:387–397
60. Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr Top Med Chem* 2002, 2:113–132
61. Ravindra T, Lakshmi NK, Ahuja YR. Melatonin in pathogenesis and therapy of cancer. *Indian J Med Sci* 2006, 60:523–535
62. Hansen MV, Madsen MT, Hageman I et al. The effect of MELatOnin on Depression, anxiety, cognitive function and sleep disturbances in patients with breast cancer. The MELODY trial: protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded trial. *BMJ Open* 2012, 2:e000647
63. Di Bella G. The Di Bella Method (DBM) improved survival, objective response and performance status in a retrospective observational clinical study on 122 cases of breast cancer. *Neuro Endocrinol Lett* 2011, 32:751–762
64. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Brzezinski A et al. Melatonin, immune function and cancer. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2011, 5:109–123
65. Seely D, Wu P, Fritz H et al. Melatonin as Adjuvant Cancer Care with and without Chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integr Cancer Ther* 2011 (Epub ahead of print)
66. Lissoni P, Barni S, Meregalli S et al. Modulation of cancer endocrine therapy by melatonin: a phase II study of tamoxifen plus melatonin in metastatic breast cancer patients progressing under tamoxifen alone. *BJ Cancer* 1995, 71:854–856
67. Lissoni P, Bucovec R, Bonfanti A et al. Thrombopoietic properties of 5-methoxytryptamine plus melatonin versus melatonin alone in the treatment of cancer-related thrombocytopenia. *J Pineal Res* 2001, 30:123–126
68. Lissoni P. Is there a role for melatonin in supportive care? *Support Care Cancer* 2002, 10:110–116
69. Shirazi A, Ghobadi G, Ghazi-Khansari M. A radiobiological review on melatonin: a novel radioprotector. *J Radiat Res* 2007, 48:263–272
70. Jung B, Ahmad N. Melatonin in cancer management: progress and promise. *Cancer Res* 2006, 66:9789–9793
71. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ et al. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine* 2005, 27:189–200
72. Carrillo-Vico A, Reiter RJ, Lardone PJ et al. The modulatory role of melatonin on immune responsiveness. *Curr Opin Investig Drugs* 2006, 7:423–431
73. Lissoni P. The pineal gland as a central regulator of cytokine network. *Neuro Endocrinol Lett* 1999, 20:343–349
74. Maestroni GJ. Therapeutic potential of melatonin in immunodeficiency states, viral diseases, and cancer. *Adv Exp Med Biol* 1999, 467:217–226
75. Olcese JM, Cao C, Mori T et al. Protection against cognitive deficits and markers of neurodegeneration by long-term oral administration of melatonin in a transgenic model of Alzheimer disease. *J Pineal Res* 2009, 47:82–96
76. Ling ZQ, Tian Q, Wang L et al. Constant illumination induces Alzheimer-like damages with endoplasmic reticulum involvement and the protection of melatonin. *J Alzheimers Dis* 2009, 16:287–300
77. Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *J Pineal Res* 2008, 44:26–40
78. Mulder H, Nagorny CL, Lyssenko V et al. Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene. *Diabetologia* 2009, 52:1240–1249
79. Garfinkel D, Zorin M, Wainstein J et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011, 4:307–313
80. Lemoine P, Zisapel N. Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia. *Expert Opin Pharmacother* 2012, 13:895–905
81. Baandrup L, Fagerlund B, Jennum P et al. Prolonged-release melatonin versus placebo for benzodiazepine discontinuation in patients with schizophrenia: a randomized clinical trial - the SMART trial protocol. *BMC Psychiatry* 2011, 11:160
82. De Leersnyder H, Zisapel N, Laudon M. Prolonged-release melatonin for children with neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol* 2011, 45:23–26
83. Wade AG, Crawford G, Ford I et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin* 2011, 27:87–98

Ρύθμιση ασβεστίου
και φωσφόρου
από τις τρεις ορμόνες
(PTH, Βιταμίνη D, FGF₂₃)
Παθήσεις από μεταλλάξεις
εμπλεκόμενων γονιδίων

Π.Ν. Συγγελλάκης

Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Σημαντικές γνώσεις προέκυψαν πρόσφατα σχετικά με τους πολύπλοκους μηχανισμούς ομοιοστασίας του ασβεστίου και του φωσφόρου από τις 3 ορμόνες (PTH, βιταμίνη D, FGF₂₃). Συνοπτικά η PTH αυξάνεται επί ελάττωσης του ασβεστίου και αύξησης του φωσφόρου, και ελαττώνεται επί αύξησης του ασβεστίου, της 1-25(OH)₂ βιταμίνης D και πιθανόν και του FGF₂₃. Αυξάνει την οστεοβλαστική δραστηριότητα (έμμεσα την οστεοκλαστική) και την 1-25(OH)₂ βιταμίνη D, ελαττώνει τη σωληναριακή επαναπορρόφηση του φωσφόρου και αυξάνει εκείνη του ασβεστίου με τελικό αποτέλεσμα αύξηση του ασβεστίου και ελάττωση του φωσφόρου στο αίμα. Η 1-25(OH)₂ βιταμίνη D αυξάνεται από την PTH και ελαττώνεται από το ασβέστιο, τον φώσφορο και τον FGF₂₃. Αυξάνει την εντερική απορρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου και τον FGF₂₃ και ελαττώνει την PTH, με τελικό αποτέλεσμα αύξηση του ασβεστίου και του φωσφόρου στο αίμα. Ο FGF₂₃ αυξάνεται από τον φωσφόρο και την 1-25(OH)₂ βιταμίνη D και ελαττώνεται από το PHEX και την DMP₁. Προκαλεί φωσφορουρία, ελάττωση της 1-25(OH)₂ βιταμίνης D και πιθανόν και της PTH. Διαταραχές των πολύπλοκων διαδικασιών ομοιοστασίας του ασβεστίου και του φωσφόρου από παθολογικές μεταλλάξεις εμπλεκόμενων γονιδίων ερμηνεύουν την αιτιοπα-

Regulation of calcium and
phosphorus homeostasis
by the 3 hormones
(PTH, Vitamin D, FGF₂₃)
Human disorders due to mu-
tations of the involved genes

P.N. Singhellakis

Medical School, University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT During the last decade many insights gained into the regulation of calcium and phosphorus homeostasis by the 3 hormones (PTH, Vitamin D, FGF₂₃). PTH production and secretion are regulated by serum calcium, phosphorus, 1-25(OH)₂ vitamin D and probably by FGF₂₃ and 25(OH) vitamin D (recent observations). The hormone acts to increase serum calcium and decrease serum phosphorus by increasing osteoblast and –indirectly– osteoclast activity, by inhibiting renal phosphorus reabsorption and by stimulating 1-25(OH)₂ vitamin D synthesis. 1-25(OH)₂ vitamin D expression is regulated by PTH, serum calcium, phosphorus and FGF₂₃ levels. This steroid hormone acts to increase serum calcium and phosphorus levels by increasing the intestinal calcium and phosphorus reabsorption, by increasing serum FGF₂₃ levels and by inhibiting PTH secretion. FGF₂₃ expression is regulated by serum phosphorus and 1-25(OH)₂ vitamin D and through yet unknown mechanisms by PHEX and DMP₁. The hormone acts to reduce serum phosphorus (by inhibiting renal phosphorus reabsorption) and 1-25(OH)₂ vitamin D serum levels (which may result to hypocalcaemia) and (possibly) to inhibit PTH secretion. Activating or inactivating mutations of the relevant genes were identified as the causes of several human genetic diseases, there-

θογένεια πλήθους νόσων ή συνδρόμων, όπως οι διαταραχές της παραθυροειδικής λειτουργίας, οι κληρονομικές μορφές ραχίτιδας και οι σπάνιες διαταραχές της αναπτύξεως του σκελετού ή ασβεστώσεων, και αυξάνουν τις ελπίδες για αποτελεσματική αντιμετώπισή τους στο άμεσο μέλλον.

Λέξεις ευρετηρίου Ασβέστιο, φωσφόρος, παραθορμόνη (PTH), βιταμίνη D [1-25(OH)₂ βιταμίνη D και 25(OH)βιταμίνη D], αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών (FGF₂₃), φωσφοροτονίνες (PHEX, DMP₁, FGF₇, sFRP₋₄), ογκογονίδια, ενδοκρινικά σύνδρομα, κληρονομικές ραχίτιδες.

Αλληλογραφία: Π.Ν. Συγκελλάκης, Γράμμου 2, 172 34 Αθήνα
e-mail: p.singhellakis@gmail.com

fore increasing the expectations for appropriate treatment.

Key words Calcium, phosphorus, parathyroid hormone (PTH), vitamin D [1-25(OH)₂ vitamin D and 25(OH)vitamin D], fibroblast growth factor (FGF₂₃), phosphorotonins (PHEX, DMP₁, FGF₇, sFRP₋₄), tumor gene, endocrine syndromes, congenital rickets.

Corresponding author: P.N. Singhellakis, 2 Grammou street, GR-172 34, Athens, Greece
e-mail: p.singhellakis@gmail.com

1. Εισαγωγή

Η μεγάλη σημασία που έχουν το ασβέστιο και ο φωσφόρος στη ρύθμιση πλήθους κυτταρικών λειτουργιών (μέσω ελέγχου της παραγωγής πρωτεϊνών, ενζύμων και ορμονών) επιβάλλει όπως τα επίπεδά τους στο αίμα να κυμαίνονται (επί φυσιολογικών συνθηκών) σε πολύ στενά –φυσιολογικά– όρια (ομοιοστασία).^{1,2}

Η ομοιοστασία αυτή επιτυγχάνεται με πολύπλοκους και διαπλεκόμενους μηχανισμούς στους οποίους εμπλέκονται πλήθος ορμονών, κυτταροκινών και υποδοχέων. Σημειώνεται εν προκειμένω πως οι περισσότεροι από τους μηχανισμούς αυτούς διαπιστώθηκαν ή διευκρινίστηκαν πρόσφατα.^{1,3,4}

Βασικά η ρύθμιση και ο έλεγχος της ομοιοστασίας του ασβεστίου και του φωσφόρου επιτυγχάνονται από τρεις ορμόνες, και συγκεκριμένα την παραθορμόνη (PTH), τη βιταμίνη D και τον αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών (FGF₂₃) που μεταξύ τους παρουσιάζουν δράσεις συνεργικές αλλά και εντελώς αντίθετες, ώστε κάθε μία τους να ελέγχει τις ενέργειες-δράσεις των άλλων.¹⁻⁴

Οι ορμόνες αυτές, αφού συνδεθούν με τους ειδικούς υποδοχείς τους, ασκούν τις δράσεις τους στα όργανα-στόχους τους με τελικό αποτέλεσμα τη διέγερση ή αναστολή πολλών και διαφορετικών οδών μεταβίβασης οδηγιών (σημάτων) στους οποίους εμπλέκονται επίσης πολυάριθμοι άλλοι παράγοντες (υποδοχείς, συμμεταφορείς ιόντων, κυτταροκίνες κ.λπ.).¹⁻⁴

Είναι επόμενο, λοιπόν, η συνοπτική παρουσίαση των δεδομένων αυτών (οι περισσότερες από τις γνώσεις μας αυτές αποκτήθηκαν την τελευταία 10ετία) να παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον όχι μόνο θεωρητικό αλλά και πολύ περισσότερο πρακτικό, αφού η αναγνώριση των αιτιών αναμένεται να οδηγήσει σε πιο αποτελεσματική (όπου είναι εφικτό) θεραπευτική αντιμετώπιση και –ενδεχομένως– και αιτιολογική.^{1,4,5}

Αρχικά, θα περιγραφούν οι μηχανισμοί-τρόποι δράσης των τριών ορμονών και κατόπιν θα γίνει αναφορά των παθήσεων που προκαλούνται από διαταραχές της ομοιοστασίας του ασβεστίου και του φωσφόρου και των αιτιών (γονιδιακές μεταλλάξεις) που τις προκαλούν.

2. Ορμόνες

2.1. Παραθορμόνη

Η παραθορμόνη (PTH) συντίθεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο των παραθυρεοειδικών κυττάρων και αποθηκεύεται ως ακέραια παραθορμόνη (1-84PTH) στα εκκριτικά κυστίδια.¹⁻⁴ Οι διαδικασίες σύνθεσης, διάσπασης και αδρανοποίησης ή απελευθέρωσης της 1-84PTH ελέγχονται στα παραθυρεοειδικά κύτταρα από τον διαμεμβρανικό υποδοχέα του ασβεστίου (CaSR).¹⁻⁴

Συγκεκριμένα, αύξηση του εξωκυττάριου ασβεστίου ενεργοποιεί τον υποδοχέα με αποτέλεσμα ενδοκυττάρια απελευθέρωση ασβεστίου (μέσω φωσφορολιπάσης) και αναστολή της αδενυλικής κλάσης από αύξηση της κατασταλτικής δράσης της G πρωτεΐνης (Gi).^{1,4,5} Οι μεταβολές αυτές οδηγούν σε ενεργοποίηση ευαίσθητων στο ασβέστιο πρωτεασών στα εκκριτικά κυστίδια των παραθυρεοειδικών κυττάρων με αποτέλεσμα διάσπαση και αδρανοποίηση της PTH.^{1,4-6} Εκτός αυτών, η ενεργοποίηση του CaSR αναστέλλει την πρωτεϊνική σύνθεση και την απελευθέρωση της 1-84 PTH.^{1,4,6}

Αλλά και η 1-25(OH)₂ βιταμίνη D (πίν. 1) μειώνει με απευθείας δράση την παραγωγή και έκκριση PTH και αυξάνει την έκφραση του CaSR.^{1,3-5} Με την τελευταία αυτή δράση ευαισθητοποιεί περισσότερο τους παραθυρεοειδείς στην ανασταλ-

τική δράση του ασβεστίου.^{1,3-6} Εκτός τούτων, η 1-25(OH)₂ βιταμίνη D αυξάνει τα επίπεδα του FGF₂₃ που πιθανότατα αναστέλλει την έκκριση PTH.^{1,4,5}

Συνοψίζοντας (πίν. 1), η παραγωγή και έκκριση PTH ελαττώνεται επί αύξησης στο αίμα του ασβεστίου, της 1-25(OH)₂ βιταμίνης D και πιθανότατα και του FGF₂₃. Αντίθετα, αύξηση της παραγωγής και έκκρισης PTH παρατηρείται (πίν. 1) επί ελάττωσης του ασβεστίου και αύξησης του φωσφόρου στο αίμα. Εν προκειμένω, η δράση του φωσφόρου φαίνεται πως είναι τόσο έμμεση, από ελάττωση του εξωκυττάριου ασβεστίου, όσο και άμεση από αύξηση του mRNA της PTH και επομένως της σύνθεσης και έκκρισης PTH.^{1,3,4,6}

Η PTH και το σχετιζόμενο με αυτή πεπτιδίο (PTHrP) –το οποίο έχει διπλάσιο περίπου μέγεθος, και όμοια αλληλουχία μόνο κατά τα πρώτα 11 αμινοξέα με την PTH και εκτός από τις φυσιολογικές του δράσεις στην εγκυμοσύνη και τον τοκετό, αποτελεί συνήθη αιτία της υπερασβεστιαϊκής των καρκίνων– δρουν αφού συνδεθούν με ειδικό υποδοχέα της G-πρωτεΐνης (PTHR₁) που είναι κοινός και για τα δύο.^{1,4,5} Στον σκελετό (πίν. 1) συνεχής δράση της PTH διεγείρει έμμεσα τον αριθμό και τη δραστικότητα των οστεοκλαστών –αν και δεν έχουν υποδοχείς για την PTH– μέσω διέγερσης των οστεοβλαστών με επιτάχυνση της έκφρασης του διεγερτικού υποδοχέα

Πίνακας 1. Ρύθμιση παραγωγής και έκκρισης, μηχανισμοί και τελικό αποτέλεσμα δράσεως των τριών ορμονών

Ορμόνη	Ρύθμιση		Μηχανισμοί δράσης	Τελικό αποτέλεσμα
	Αύξηση	Ελάττωση		
PTH	↓ Ασβεστίου ↑ Φωσφόρου	↑ Ασβεστίου, ↑ 25(OH) ₂ βιταμίνης D, ↑ FGF ₂₃ (πιθανόν)	Αύξηση οστεοβλαστικής και έμμεσα οστεοκλαστικής δραστηριότητας Ελάττωση επαναπορρόφησης φωσφόρου και αύξηση εκείνης του ασβεστίου (έμμεσα) Αύξηση σύνθεσης 1-25(OH) ₂ βιταμίνης D	Αύξηση ασβεστίου και ελάττωση φωσφόρου αίματος
1-25(OH)₂βιταμίνη D	↑ PTH ↓ Ασβεστίου και φωσφόρου	↑ Ασβεστίου, ↑ Φωσφόρου, ↑ FGF ₂₃ , FGF ₇ και SFRP-4	Αύξηση εντερικής απορρόφησης ασβεστίου+φωσφόρου Ελάττωση PTH Αύξηση FGF ₂₃	Αύξηση ασβεστίου και φωσφόρου αίματος
FGF₂₃	↑ Φωσφόρου και 1-25(OH) ₂ βιταμίνης D	↑ PHEX, DMP ₁	Φωσφορουρία (ελάττωση επαναπορρόφησης) Ελάττωση 1-25(OH) ₂ βιταμίνης D και πιθανόν PTH	Ελάττωση ασβεστίου, φωσφόρου και 1-25(OH) ₂ βιταμίνης D στο αίμα. Φωσφορουρία

RANKL.^{1,4} Αποτέλεσμα της δράσης αυτής είναι η εκδήλωση οστικής νόσου που –στην τυπική της μορφή– περιγράφεται στον υπερπαραθυρεοειδισμό.² Αντίθετα, διαλλείπουσα δράση –χορήγηση– PTH (1-84 ή –συνηθέστερα– 1-34PTH) διεγείρει την αναβολική οδό wnt αναστέλλοντας τη σκληροστίνη (sclerostin) και τον παράγοντα dickkopf1 (DKK1).^{1,4,7} Πρακτική εφαρμογή του τελευταίου αποτελεί η καθημερινή χορήγηση υποδόρια μικρών δόσεων PTH (1-34 ή 1-84) για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης ιδίως της σπονδυλικής στήλης.⁸

Στους νεφρούς (πίν. 1) η PTH (πάντα μέσω του υποδοχέα της) δρα στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια με τελικό αποτέλεσμα μείωση της δραστηριότητας των συμμεταφορέων νατρίου-φωσφόρου IIa και IIc που προκαλεί φωσφοουρία, υποφωσφοραιμία και απώλεια διττανθρακικών.^{4,9} Επιπλέον, ενισχύοντας την επιθηλιακή έξοδο ιόντων χλωρίου αυξάνει την επαναπορρόφηση του ασβεστίου μέσω ευαίσθητων στις διαφορές ηλεκτρικού δυναμικού διόδων ασβεστίου.^{4,5,9}

Ακόμα, η PTH αυξάνει την παραγωγή 1-25(OH)₂ βιταμίνης D στους νεφρούς (διέγερση του ενζύμου CYP27B1).^{1,2,4} Το ένζυμο αυτό (γνωστό και ως 1α-υδροξυλάση) υπάρχει και σε άλλους ιστούς (φυσιολογικούς ή και καρκινικούς).^{2,4,10-15} Η παρουσία του ενζύμου αυτού και στα παραθυρεοειδικά κύτταρα έχει ως αποτέλεσμα και την τοπική παραγωγή 1-25(OH)₂βιταμίνης D και από τους παραθυρεοειδείς.^{1,13} Τόσο η τοπικά παραγόμενη από τους παραθυρεοειδείς όσο και η κυκλοφορούσα στο αίμα 1-25(OH)₂βιταμίνη D ελαττώνουν την παραγωγή και έκκριση PTH. Υπάρχουν μάλιστα πολύ πρόσφατες ενδείξεις πως ίδια δράση αλλά λιγότερο ισχυρή μπορεί να έχει και η κυκλοφορούσα στο αίμα 25(OH)βιταμίνη D.^{10,13,14,16,17}

Το τελικό αποτέλεσμα όλων αυτών των δράσεων της PTH είναι αύξηση του ασβεστίου και ελάττωση του φωσφόρου στο αίμα (πίν. 1). Παρατεταμένη υπερασβεστιαϊμία μπορεί να οδηγήσει και σε ήπια υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, όπως αυτή παρατηρείται χαρακτηριστικά στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (1παθής ΥΠΘ).^{4,15}

2.2. Βιταμίνη D

Υπάρχουν ακόμα αρκετά ασαφή-σκοτεινά σημεία ως προς τον μεταβολισμό και τη δράση της στεροειδικής αυτής ορμόνης, παρά τις προόδους που συντελέστηκαν.^{2,10-12} Για τους λόγους αυτούς θα γίνει υπενθύμιση των διαδοχικών σταδίων παραγωγής και μεταβολισμού της, παρουσία –με βάση και τα πρόσφατα ευρήματα– των μηχανισμών δράσης της και θα επισημανθούν οι υπάρχουσες εν προκειμένω αμφιβολίες και ερωτηματικά.

Πάνω από το 90% της βιταμίνης D στον οργανισμό προέρχεται από την 7-δεϋδροχοληστερόλη, ύστερα από ειδική διαδικασία (φωτοσύνθεση) στο δέρμα.¹⁰⁻¹² Συγκεκριμένα, περιορισμένο φάσμα της υπεριώδους ακτινοβολίας B (290–315 nm) από έκθεση του δέρματος στον ήλιο, τη μετατρέπει σε προβιταμίνη D και –αμέσως μετά– με τη δράση της θερμότητας σε βιταμίνη D₃ (χοληκαλσιφερόλη).¹⁰⁻¹² Υπερβολική έκθεση στην ηλιακή-υπεριώδη ακτινοβολία μετατρέπει την προβιταμίνη και τη βιταμίνη D₃ σε αδρανή φωτοπροϊόντα με αποτέλεσμα να προστατεύεται ο οργανισμός από τυχόν υπερβολική παραγωγή βιταμίνης D₃.¹⁰ Το υπόλοιπο (περίπου 10% στον οργανισμό) προέρχεται από την εργοστερόλη των τροφών που με ανάλογες διαδικασίες μετατρέπεται σε βιταμίνη D₂ (εργοκαλσιφερόλη).¹⁰⁻¹² Και οι δύο αυτές μορφές της βιταμίνης D αποθηκεύονται στον λιπώδη ιστό ή κυκλοφορούν στο αίμα συνδεδεμένες με την ειδική πρωτεΐνη της βιταμίνης D (Vitamin D binding protein, VDBP).^{4,10-12}

Ο γενικός όρος βιταμίνη D περιλαμβάνει τόσο την D₃ (περίπου 90% σε συνήθεις συνθήκες) όσο και την D₂. Όμως, επειδή η D₂ έχει το 1/3 περίπου της δραστηριότητας της D₃, λόγω πολύ ταχύτερου μεταβολισμού,^{10,13} θα πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ των δύο αυτών μορφών κατά την κλινική αξιολόγηση, ιδιαίτερα όταν χορηγείται εξωγενώς D₂.

Η βιταμίνη D μετατρέπεται στο ήπαρ σε 25(OH)βιταμίνη D, που αποτελεί την κυρίως κυκλοφορούσα μορφή στο αίμα και δείκτη των αποθεμάτων της ορμόνης αυτής στον οργανισμό.^{2,12-13} Στους νεφρούς η 25(OH)βιταμίνη D μετατρέπεται, από το ένζυμο 1α-υδροξυλάση (CYP27B1),

στην κυρίως δραστική βιταμίνη D, την 1-25(OH)₂ βιταμίνη D.^{2,12-13}

Έχει αξιολογηθεί πως η 1-25(OH)₂βιταμίνη D είναι 1000 φορές πιο δραστική από την 25(OH)βιταμίνη D.^{10,13} Όμως, η τελευταία είναι –σε μοριακή αναλογία– 1000 φορές περισσότερη στο αίμα.^{2,10-14} Για να δράσουν οι δύο αυτές υδροξυλιωμένες μορφές της βιταμίνης D συνδέονται –όπως όλες οι στεροειδείς ορμόνες– με τον ειδικό υποδοχέα τους (VDR).^{4,10} Η μόνη διαφορά είναι ότι η σύνδεση της 25(OH)βιταμίνης D με τον VDR είναι λιγότερο ισχυρή. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι και η 25(OH)βιταμίνη D –σε αντίθεση με ό,τι υποστηριζόταν μέχρι πριν λίγα χρόνια– έχει βιολογική δράση, που φαίνεται να είναι μικρότερη από εκείνη της 1-25(OH)₂βιταμίνης D.^{13,14} Ακόμα, πρόσφατες μελέτες συνηγορούν για το ότι και η 25(OH) – βιταμίνη D ρυθμίζει την PTH ως προς τα επίπεδά της στο αίμα και την παραγωγή-έκκρισή της.^{10,14,16,17} Σημειώνεται επίσης πως υπάρχει μεγάλη διαφορά ως προς τον βιολογικό χρόνο ημίσειας ζωής μεταξύ των δύο αυτών υδροξυλιωμένων μορφών της βιταμίνης D: περίπου 3 εβδομάδες για την 25(OH) βιταμίνη D και μόνο 4-5 ώρες για την 1-25(OH)₂ βιταμίνη D.^{10,13,18} Όμως, επειδή τα σχετικά με τη βιολογική δράση της 25(OH) βιταμίνης D ευρήματα είναι πολύ πρόσφατα, και τα δεδομένα τα σχετικά με τη δράση της βιταμίνης D, ακόμα και τα πολύ πρόσφατα, αφορούν στην κυρίως δραστική μορφή της, δηλαδή την 1-25(OH)₂ βιταμίνη D, γι' αυτό και θα αναφερθούμε σχεδόν αποκλειστικά σ' αυτή.

Αύξηση της παραγωγής 1-25(OH)₂ βιταμίνης D (πίν. 1) προκαλούν η PTH, η υπασβεστιαϊμία και η υποφωσφοραιμία.^{4,5,10-13,19} Ελάττωση επιτυγχάνουν η υπερασβεστιαϊμία, η υπερφωσφοραιμία,^{10-13,19} ο FGF₂₃ και ορισμένες φωσφοροτίνες όπως ο FGF₇ και sFRP₋₄ μέσω μείωσης της έκφρασης του ενζύμου 1α-υδροξυλάση (πίν. 1).^{4,5} Η αύξηση της 1-25(OH)₂ βιταμίνης D δεν είναι ανεξέλεγκτη κι αυτό γιατί τόσο η 1-25(OH)₂ βιταμίνη D όσο και ο FGF₂₃ αυξάνουν παράλληλα και τη δραστικότητα ενός άλλου ενζύμου στους νεφρούς, του CYP24, που υδροξυλιώνει τόσο την 25(OH) βιταμίνη D όσο και την 1-25(OH)₂ βιταμίνη D στη θέση 24 και τις μετατρέπει σε ανενεργούς μεταβολίτες.^{4,5,10,13}

Οι κύριες δράσεις της 1-25(OH)₂ βιταμίνης D (αφού συνδεθεί με τον υποδοχέα της VDR)^{4,13} παρατηρούνται στο έντερο, τον σκελετό, τους νεφρούς και τους παραθυρεοειδείς (πίν. 1).

Το σύμπλεγμα βιταμίνης D – υποδοχέα, στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, διεγείρει ειδικούς υποδοχείς διόδων ασβεστίου (TRPV6 και PMCA) που διευκολύνουν την πρόσληψη ασβεστίου μέσω των κυττάρων αυτών.^{3-5,10} Υπολογίζεται ότι η απορρόφηση ασβεστίου από τις τροφές χωρίς βιταμίνη D είναι μόνο 10-15%, ενώ επί παρουσίας της αυξάνει σημαντικά.^{2,10} Συγκεκριμένα για επίπεδα 25(OH)βιταμίνης D στο αίμα >32 ng/mL (δηλαδή λίγο πάνω από τα θεωρούμενα σήμερα κατώτατα φυσιολογικά όρια των 30 ng/mL) η εντερική απορρόφηση του ασβεστίου φθάνει στο μέγιστο (65%).^{10,20} Αντίθετα, η εντερική απορρόφηση του φωσφόρου, που ρυθμίζεται με άλλους μηχανισμούς, είναι σε μεγάλο ποσοστό (της τάξης του 50%)^{4-6,10} ανεξάρτητη της βιταμίνης D. Η βιταμίνη D μπορεί να την αυξήσει μέχρι και 30% μόνο.^{4,5,10}

Στον σκελετό, η 1-25(OH)₂ βιταμίνη D αυξάνει τον σχηματισμό αλλά και την απορρόφηση οστίου ιστού. Όμως, η παρουσία υποδοχέων VDR μόνο στους οστεοβλάστες συνηγορεί για το ότι η κύρια δράση της είναι η προσφορά ασβεστίου και φωσφόρου στον σκελετό.⁴⁻⁶ Ακόμα, η 1-25(OH)₂ βιταμίνη D αυξάνει την παραγωγή και έκκριση FGF₂₃ από τους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα.⁴⁻⁶

Στους παραθυρεοειδείς, η 1-25(OH)₂βιταμίνη D (που παράγεται και τοπικά από τα παραθυρεοειδικά κύτταρα) μειώνει την παραγωγή και έκκριση PTH με άμεση δράση και αυξάνει, επίσης, την έκφραση του CaSR.^{1,4,6} Με τον μηχανισμό αυτό ευαισθητοποιεί περισσότερο τους παραθυρεοειδείς στην ανασταλτική δράση του ασβεστίου.

Στους νεφρούς, η 1-25(OH)₂βιταμίνη D δρα στα άπω σωληνάρια σε ειδικούς υποδοχείς διόδων ασβεστίου (κατά τρόπο ανάλογο με εκείνο στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου) και αυξάνει την εξαρτώμενη από την PTH επαναπορρόφηση του ασβεστίου.³⁻⁵

Τέλος, πειραματικά δεδομένα συνηγορούν για το ότι τόσο η 1-25(OH)₂βιταμίνη D όσο και ο

φωσφόρος, ανεξάρτητα, ρυθμίζουν τα επίπεδα του FGF₂₃ στο αίμα.³⁻⁵ Φαίνεται, ακόμα, πως ο VDR αποτελεί ένα επιπλέον ρυθμιστή της σύνθεσης και έκκρισης FGF₂₃ σε αναπτυσσόμενους χόνδρους και συγκεκριμένα στα χονδροκύτταρα.^{3-5,21}

Όλες αυτές οι δράσεις της 1-25(OH)₂ βιταμίνης D έχουν ως αποτέλεσμα αύξηση του ασβεστίου και του φωσφόρου στο αίμα (πίν. 1).

Τα παραπάνω δεδομένα, όπως συνοπτικά παρουσιάστηκαν, επιβεβαιώνουν ότι ο μεταβολισμός και οι μηχανισμοί δράσης της ορμόνης αυτής έχουν διευκρινιστεί σε σημαντικό βαθμό. Βέβαια, εξακολουθούν να υπάρχουν ακόμα αρκετές ασάφειες και ερωτηματικά. Συγκεκριμένα η 25(OH) βιταμίνη D δεν θεωρείται πλέον βιολογικά αδρανής, όπως παλαιότερα.^{13,14} Ασφαλώς η βιολογική της δράση φαίνεται να είναι μικρότερη εκείνης της 1-25(OH)₂βιταμίνης D, όμως εκτιμάται ότι δεν είναι αμελητέα λόγω και του κατά πολύ μεγαλύτερου χρόνου βιολογικού υποδιπλασιασμού της.^{10,13,14,18} Ήδη υπάρχουν μελέτες που δείχνουν πως η 25(OH) βιταμίνη D ρυθμίζει τα επίπεδα στο αίμα και την παραγωγή και έκκριση της PTH.^{10,14,16,17} Οι μηχανισμοί δράσης της 25(OH)βιταμίνης D είναι άγνωστοι ακόμα. Οι σχετικές έρευνες δυσχεραίνονται από το γεγονός ότι η 1-25(OH)₂βιταμίνη D στο αίμα αποτελεί μέρος μόνο εκείνης που δρα στους παραθυροειδείς, αφού άγνωστο, ακόμα, ποσοστό της παράγεται και τοπικά στα παραθυροειδικά κύτταρα.^{1,3,4-6,13} Επίσης, οι μελέτες της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου έγιναν με κριτήριο τα επίπεδα στο αίμα της 25(OH)βιταμίνης D.^{2,10,20} Βέβαια, υπάρχει σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ υποστρώματος [25(OH)βιταμίνη D] και 1-25(OH)₂βιταμίνης D.^{10,14} Τέλος, επισημαίνεται και η διαφορά ως προς τη βιολογική δράση μεταξύ βιταμίνης D₃ και D₂ (το 1/3 της D₃) και των μεταβολιτών τους,^{10,13} που γίνεται ιδιαίτερα σημαντική όταν χορηγείται εξωγενώς βιταμίνη D₂ ή μεταβολίτες της κυρίως μέσω εμπλουτισμού των τροφών σε βόρειες χώρες συνήθως. Ασφαλώς και, ανεξάρτητα από τις ανωτέρω επισημάνσεις, τα υπάρχοντα μέχρι σήμερα δεδομένα που αφορούν σχεδόν αποκλειστικά τον κυρίως δραστικό μεταβολίτη της βιταμίνης D [την 1-25(OH)₂βιταμίνη D] αποτελούν πολύ

αξιόπιστες πηγές πληροφοριών για τη δράση της σημαντικής αυτής ορμόνης.

2.3. Αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (FGF₂₃)

Η σημασία της σημαντικής αυτής ορμόνης στη ρύθμιση της ομοιοστασίας του φωσφόρου (και εμμέσως και του ασβεστίου) εκτιμήθηκε μόλις πρόσφατα και ιδιαίτερα όταν, προ 10ετίας περίπου, άρχισαν να ανακαλύπτονται διαδοχικά τα γενετικά αίτια των περισσότερων υπο- και υπερφωσφοραιμικών νοσημάτων, στον άνθρωπο.^{4,5,22}

Το γονίδιο του FGF₂₃ στον άνθρωπο εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 12 (12p 13.3) και κωδικοποιεί μία γλυκοπρωτεΐνη με 251 αμινοξέα.^{4,22} Παράγεται κυρίως από τους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα.^{4,22} Ακόμα, μικρές ποσότητες με άγνωστη σημασία έχουν ανιχνευτεί στον εγκέφαλο (παρακοιλιακός πυρήνας του θαλάμου), το λεπτό έντερο, την καρδιά και τον θύμο.^{4,22}

Η παραγωγή του FGF₂₃ αυξάνει επί αύξησης του φωσφόρου των τροφών και της 1-25(OH)₂ βιταμίνης D^{4,22} και ελαττώνεται από τον ίδιο και ορισμένες φωσφοροτονίνες, όπως το PHEX και η DMP₁, που φαίνεται ότι δρουν στον σκελετό με έμμεσους μηχανισμούς (πίν. 1).^{4,22,23}

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι απαραίτητες διαδικασίες που καθορίζουν τη βιοδραστικότητα και ιδιαίτερα τις εξειδικευμένες δράσεις του FGF₂₃.^{4,22} Όταν παραχθεί και προτού απελευθερωθεί, ο FGF₂₃ υφίσταται δύο σημαντικές μετατροπές ενδοκυτταρίως.^{4,22} Αρχικά αποχωρίζεται από τα 24 πρώτα αμινοξέα του, που αποτελούν την αλληλουχία σήματος (signal sequence) και εν συνεχεία υφίσταται μία Ο-γλυκοζυλίωση από μία ακετυλο-γαλακτοζαμινο-N-τρανσφεράση 3 (GALNT₃) και ως ώριμη πια πρωτεΐνη [FGF₂₃(25-251)] απεκκρίνεται στην κυκλοφορία.^{5,22,24} Η γλυκοζυλίωση αυτή είναι αναγκαία γιατί με τον τρόπο αυτόν ο FGF₂₃ προστατεύεται από ταχεία διάσπαση από πρωτεϊνάσες.^{5,22,23} Σημειώνεται, ακόμη, πως ο FGF₂₃ δεν έχει το τμήμα θειικής ηπαρίνης που γενικά χαρακτηρίζει την οικογένεια των αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών. Αυτή η έλλειψη αποτελεί και το ιδιαίτερο πλεονέκτημα του FGF₂₃

που του επιτρέπει να δρα ελεύθερα ως ορμόνη.^{4,22}

Για να δράσει η ορμόνη αυτή πρέπει να συνδεθεί με έναν από τους 4 ειδικούς υποδοχείς της (FGFR₁₋₄) από τους οποίους οι 3 πρώτοι παρουσιάζουν σημαντικές εξειδικευμένες επιθηλιακές ή μεσεγγυματικές δράσεις (διεθνώς σημειώνονται με β ή γ αντίστοιχα) καθώς και με τον συνυποδοχέα klotho (KL).^{4,22,25} Ο σχηματισμός τριαδικού συμπλέγματος (FGF₂₃+έννας εκ των τριών υποδοχέων FGFR_{1c-3c}+KL) φαίνεται ότι είναι απαραίτητος για τη βιοδραστικότητα της ορμόνης αυτής.^{4,22,25} Εν προκειμένω, πειραματικά δεδομένα έδειξαν πως η ορμόνη καθίσταται δραστική όταν το αμινικό της άκρο συνδεθεί με τον FGFR_{1c} και το καρβοξυλικό με τον συνυποδοχέα KL.^{4,22,25} Επιπλέον, υποστηρίζεται ότι ο FGFR₁ μεσολαβεί για τις φωσφορουρικές δράσεις του FGF₂₃.^{4,22}

Στους νεφρούς ο FGF₂₃ μειώνει την έκφραση των συμμεταφορέων νατρίου-φωσφόρου (2a και 2c) και τη δραστικότητα της 1α-υδροξυλάσης (CYP27B1) στα εγγύς σωληνάκια.^{4,22,26} Ακόμα, ο συμμεταφορέας KL, που εκφράζεται κυρίως στα άπω σωληνάκια, φαίνεται πως έχει και ανεξάρτητη δράση στην περιοχή αυτή (ρύθμιση της έκφρασης των διόδων ασβεστίου-RTPV5-και καλίου-ROMK).^{4,22,27} Οι δράσεις αυτές του FGF₂₃ προκαλούν φωσφοουρία, υποφωσφοραιμία, μειωμένη σύνθεση 1-25(OH)₂βιταμίνης D και ελαττωμένη ή αναλογικά μειωμένη παραθυροειδική λειτουργία (πίν. 1).^{4,22} Υπενθυμίζεται εδώ ότι η έκκριση παραθορμόνης (PTH) ρυθμίζεται άμεσα από το ασβέστιο αίματος (ανεξάρτητα από τις δράσεις του φωσφόρου), τον φώσφορο, την 1-25(OH)₂βιταμίνη D (τόσο του αίματος όσο και της τοπικά παραγόμενης στα παραθυροειδικά κύτταρα),^{1,3,4-6,13} καθώς και από τους FGF₂₃ και KL.^{4,22} Επειδή η έκκριση PTH εξαρτάται κυρίως από τα επίπεδα ασβεστίου αίματος^{1,2} και είναι ανεξάρτητη από τις δράσεις του φωσφόρου, του FGF₂₃ και του KL,^{1,4,26} μπορεί να ερμηνευθεί γιατί σε καταστάσεις υπερ- ή υπο- έκκρισης FGF₂₃ (που έμμεσα αλλά ελάχιστα επηρεάζουν τα επίπεδα του ασβεστίου αίματος) δεν παρατηρείται αξιολογη μεταβολή της έκκρισης PTH.^{4,5,22}

Σε ό,τι αφορά στις άλλες δύο φωσφοροτονίνες (PHEX, DMP₁), πειραματικά δεδομένα δείχνουν

ότι ελαττώνουν τον FGF₂₃ με μηχανισμούς που δεν έχουν ακόμα διευκρινιστεί.^{4,22,28,29}

Συνοψίζοντας (πίν. 1), ο FGF₂₃ αυξάνεται από τον φωσφόρο και την 1-25(OH)₂βιταμίνη D, και ελαττώνεται από τον ίδιο, το PHEX και την DMP₁. Δρα αφού συνδεθεί με έναν από τους τέσσερις ειδικούς υποδοχείς του (FGFR₁₋₄) και τον συνυποδοχέα KL σε τριαδικό σύμπλεγμα.^{4,5,22} Προκαλεί φωσφοουρία με αναστολή της σωληναριακής επαναπορρόφησης φωσφόρου, ελάττωση της 1-25(OH)₂βιταμίνης D (αναστολή της 1α-υδροξυλάσης) και πιθανόν και της έκκρισης παραθορμόνης.^{4,5,22} Το τελικό αποτέλεσμα όλων αυτών των δράσεων του FGF₂₃ είναι φωσφοουρία, μείωση του φωσφόρου και της 1-25(OH)₂βιταμίνης D στο αίμα (που μπορεί να οδηγήσει σε υπασβεστιαιμία) (πίν. 1).^{4,22}

Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι ο FGF₂₃ αποτελεί σημαντική ορμόνη για την ομοιοστασία κυρίως του φωσφόρου. Οι πολύπλοκες διαδικασίες παραγωγής του, η σύνδεσή του με πολλούς και εξαιρετικά εξειδικευμένους υποδοχείς σε τριαδικό σύμπλεγμα και οι ποικίλοι και ιδιαίτερα σύνθετοι μηχανισμοί δράσης του επιβεβαιώνουν την πολύ σημαντική συμμετοχή του στη ρύθμιση των κυτταρικών λειτουργιών του οργανισμού. Πόσο μεγάλη είναι η σημασία του FGF₂₃ και των δύο άλλων ορμονών [PTH, 1-25(OH)₂ βιταμίνη D] φαίνεται ιδιαίτερα από τα γενετικά σύνδρομα που προκαλούνται από παθολογικές μεταλλάξεις είτε των γονιδίων που κωδικοποιούν τις 3 αυτές ορμόνες είτε άλλων που κωδικοποιούν ουσίες εμπλεκόμενες στους μηχανισμούς δράσεως των ορμονών αυτών.^{1,3-7,22} Για τον λόγο αυτόν θα γίνει συνοπτική αναφορά των κυριότερων σχετικών νόσων ή συνδρόμων καθώς και των αιτίων τους.

3. Νοσήματα ή σύνδρομα με διαταραχές ασβεστίου και φωσφόρου από παθολογικές μεταλλάξεις γονιδίων είτε των τριών ορμονών είτε άλλων που κωδικοποιούν ουσίες εμπλεκόμενες στις δράσεις των ορμονών αυτών

Θα αναφερθούν τα κυριότερα, ταξινομημένα σε 3 ομάδες, ανάλογα με την πρωτοπαθή διαταραχή που επηρεάζει τη δράση μιας από τις 3

ορμόνες. Είναι, βέβαια, ευνόητο και αναμενόμενο ότι μια πρωτοπαθής αιτία θα προκαλέσει δευτεροπαθείς λειτουργικές διαταραχές και των άλλων 2 ορμονών λόγω των μεταξύ των ισχυρών αλληλοεπιδράσεων.

3.1. Παθολογικές μεταλλάξεις παραθορμόνης ή άλλων εμπλεκόμενων γονιδίων

Η αιτιοπαθογένεια του 1παθούς ΥΠΘ και των συνδρόμων που τον περιλαμβάνουν έχει πλέον σε σημαντικό ποσοστό (περίπου 70%) διευκρινισθεί (πίν. 2).^{19,30,31} Αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του CaSR, οι μεν ομόζυγοι προκαλούν τον βαρύ νεογνικό ΥΠΘ (NSHPT), οι δε ετερόζυγοι την οικογενή υποασβεστιουρική υπερασβεστιαμία (FHH).^{4,19,30-33} Ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του ογκογονιδίου cyclinD1/PRAD1 σχετίζονται με το 20-40% των σποραδικών παραθυρεοειδικών αδενωμάτων.^{19,30-33} Ακόμα, αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του ανασταλτικού ογκογονιδίου HRT₂, με αποτέλεσμα έλλειψη δράσης της παραφιμπρομίνης, σχετίζονται με την εμφάνιση του οικογενούς 1παθούς ΥΠΘ και του συνδρόμου 1παθούς ΥΠΘ+όγκου γνάθου.^{19,30-32,34,35} και στις δύο αυτές καταστάσεις αναπτύσσεται συχνά καρκίνω-

μα των παραθυρεοειδών.^{19,30-32,33,34} Επίσης, πολύ συχνά η έλλειψη παραφιμπρομίνης αποτελεί την αιτία των σποραδικών καρκινωμάτων των παραθυρεοειδών, αλλά και άλλων καρκίνων.^{19,30-32,34,35} Μάλιστα η μέτρηση της παραφιμπρομίνης έχει προταθεί και ως προγνωστικός δείκτης καρκίνου.^{19,30-32,34,35}

Ετερόζυγοι αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του ανασταλτικού ογκογονιδίου MEN1 (που παράγει τη μενίνη) (πίν. 2) προκαλούν το ομόνυμο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από 1παθή ΥΠΘ (90-95%), αδένωμα υπόφυσης (15-20%), αδενώματα ή καρκινώματα του παγκρέατος (30-35%), υποδόρια λιπώματα (20%) ή σπανιότερα και άλλους όγκους (αδενώματα θυρεοειδούς, επινεφριδίων, καρκινοειδή).^{19,30-32,36} Επιπλέον, ετερόζυγοι ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του ογκογονιδίου RET χαρακτηρίζουν το σύνδρομο MEN2 (πίν. 2) που εκδηλώνεται με μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς (100%), 1παθή ΥΠΘ (20-30%) και φαιοχρωμοκύττωμα (περίπου 20%)-(MEN2A).^{19,30-32,36} Η ποικιλία MEN2B διαφέρει κατά το ότι αποτελεί πιο επιθετική αλλά σπανιότερη μορφή, εμφανίζει νευρινώματα και μαρφανοειδή ιδιοσυστασία, αλλά σπάνια 1παθή ΥΠΘ (πίν. 2).^{30-32,36}

Πίνακας 2. Διαταραχές παραγωγής/δράσεως παραθορμόνης

Νόσος ή σύνδρομο	Γονίδιο	Μεταλλάξεις-Κληρονομικότητα
1θής Υπερπαραθυρεοειδισμός (ΥΠΘ)		
α. Αδενώματα σποραδικά	<i>cyclinD₁/PRAD₁</i>	Ετερόζυγες ενεργοποιητικές
β. Οικογενής 1παθής ΥΠΘ+όγκος γνάθου	<i>HRT₂</i>	Ετερόζυγες αδρανοποιητικές
γ. Καρκινώματα σποραδικά	<i>HRT₂</i>	Ετερόζυγες αδρανοποιητικές
δ. Σύνδρομο MEN1	<i>Μενίνη</i>	Ετερόζυγες αδρανοποιητικές
ε. Σύνδρομο MEN2	<i>RET</i>	Ετερόζυγες ενεργοποιητικές
στ. Νεογνικός βαρύς 1παθής ΥΠΘ (NSHPT)	<i>CaSR</i>	Ομόζυγες αδρανοποιητικές
ζ. Οικογενής υποασβεστιουρική υπερασβεστιαμία (FHH)	<i>CaSR</i>	Ετερόζυγες αδρανοποιητικές
Αντίσταση στη δράση PTH		
Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός		
α. Τύπος 1	<i>GNAS</i>	Ετερόζυγες αδρανοποιητικές
β. Τύπος 2	<i>;</i>	« <i>;</i>
Υποπαραθυρεοειδισμός		
α. Οικογενής μεμονωμένος	<i>CaSR</i> <i>PTH</i> <i>GCMF</i>	Ετερόζυγες ενεργοποιητικές Ετερόζυγες αδρανοποιητικές Ετερόζυγες αδρανοποιητικές
Χονδροδυσπλασίες		
α. v. Blomstrand (οστεοχονδροδυσπλασία)	<i>PTH_R₁</i>	Ομόζυγες ή σύνθετες ετερόζυγες αδρανοποιητικές
β. v. Jansen (μεταφυσιακή χονδροδυσπλασία)	<i>PTH_R₁</i>	Ετερόζυγες ενεργοποιητικές

Ο οικογενής μεμονωμένος υποπαραθυρεοειδισμός (πίν. 2) προκαλείται από ετερόζυγες μεταλλάξεις ενεργοποιητικές του CaSR ή αδρανοποιητικές του γονιδίου της PTH ή του μεταγραφικού παράγοντα GCMF που ρυθμίζει την ανάπτυξη των παραθυρεοειδών και πιθανόν την κυτταρική διαφοροποίηση και την έκκριση PTH.^{1,4,5,30-35}

Ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός τύπου 1 αποδίδεται σε αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου *GNAS* (πίν. 2) με αποτέλεσμα έλλειψη ή ελάττωση δράσης της α-υποομάδας της G πρωτεΐνης που διεγείρει την αδενυλκυκλάση με συνέπεια ελάττωση της cAMP και αντίσταση στη δράση της PTH ή και άλλων ορμονών.³⁷⁻⁴⁰ Στον τύπο 2 (πίν. 2) –που συνήθως δεν εμφανίζει τον φαινότυπο της οστεοδυστροφίας του Abbrighi, όπως ο τύπος 1– η διαταραχή φαίνεται πως αφορά στις διαδικασίες μετά την παραγωγή της cAMP.³⁷⁻⁴⁰

Βιοχημικά παρουσιάζει υπασβεστιαϊμία, υπερφωσφοραιμία και αύξηση της PTH.³⁷⁻⁴⁰ Ο τύπος 1 διαχωρίζεται από τον τύπο 2 με την κλασική δοκιμασία έγχυσης παραθορμόνης. Στον τύπο 1 δεν παρατηρείται αύξηση της cAMP ή του φωσφόρου στα ούρα, ενώ στον τύπο 2 αυξάνει η cAMP όχι όμως και ο φώσφορος των ούρων.³⁷⁻⁴⁰ Μελέτη μας έδειξε πως ο διαχωρισμός είναι εφικτός με μόνο τον προσδιορισμό της NcAMP (νεφρογενούς cAMP) στα ούρα σε βασικές συνθήκες (χαμηλές τιμές στον τύπο 1, φυσιολογικές στον τύπο 2).^{39,40}

Ακόμα, ομόζυγες ή σύνθετες ετερόζυγες αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του υποδοχέα της PTH (PTH_R) προκαλούν τη βαριά πρόγνωση και με

μικρή επιβίωση νόσο του Blomstrand (οστεοχονδροδυσπλασία),^{4,22,41} ενώ ετερόζυγες ενεργοποιητικές μεταλλάξεις τη νόσο του Jansen (μεταφυσιακή χονδροδυσπλασία) (πίν. 2).^{4,22} Στην τελευταία –που από πλευράς γονιδιακής διαταραχής αποτελεί το είδωλο στον καθρέφτη της νόσου του Blomstrand (πίν. 2)– παρατηρείται βιοχημικά υπερασβεστιαϊμία, υποφωσφοραιμία, οριακά χαμηλά επίπεδα PTH, φωσφορουρία και οριακά αυξημένη NcAMP ούρων.^{4,22}

3.2. Γονιδιακές μεταλλάξεις της 1α-υδροξυλάσης ή του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR)

Αμφότερες προκαλούν ραχίτιδα. Γενικά τα κοινά χαρακτηριστικά των ραχίτιδων που, ανεξάρτητα από την αιτιοπαθογένεια, οφείλονται βασικά στην υποφωσφοραιμία, θα συζητηθούν στο υποκεφάλαιο των μεταλλάξεων του FGF₂₃ και λοιπών εμπλεκόμενων γονιδίων.

Ομόζυγες αδρανοποιητικές μεταλλάξεις της 1α-υδροξυλάσης προκαλούν την ανθεκτική στη βιταμίνη D ραχίτιδα τύπου 1 (VDDR₁) (πίν. 3). Στη μορφή αυτή η χορήγηση 1α(OH) βιταμίνης D (αλφακαλσιδόλης) είναι αποτελεσματική.^{4,22,42} Αντίθετα, στην ανθεκτική στη βιταμίνη D ραχίτιδα τύπου 2 (VDDR₂), που οφείλεται σε ετερόζυγες αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR) (πίν. 3), δεν παρατηρείται συνήθως ανταπόκριση στην αγωγή με αλφακαλσιδόλη.^{4,22} Δηλαδή, στη μορφή αυτή δεν υπάρχει ανταπόκριση των οργάνων στόχων στη δράση της 1-25(OH)₂βιταμίνης D, που για τον λόγο αυτό είναι αυξημένη στο αίμα.^{4,22}

Πίνακας 3. Ραχίτιδες (γονιδιακές μεταλλάξεις - κληρονομική μεταβίβαση)

Ονοματολογία	Γονίδιο	Μεταλλάξεις-Κληρονομικότητα
Ανθεκτική στη βιταμίνη D		
α. Τύπος 1 (VDDR ₁)	1α-υδροξυλάσης (CYP27B1)	Ομόζυγες αδρανοποιητικές
β. Τύπος 2 (VDDR ₂)	VDR	Ετερόζυγες αδρανοποιητικές
Φυλοσύνδετη X-χρωμοσώματος (XLH)	PHEX	Ετερόζυγες αδρανοποιητικές
Αυτοσωματική επικρατούσα (ADHR)	FGF23 ή KL	Ετερόζυγες ενεργοποιητικές
Αυτοσωματική υπολειπόμενη (ARHR)	DMP1	Ετερόζυγες αδρανοποιητικές
Κληρονομική με υπερασβεστιουρία (HHRH)	SLC34A3 (Συμμεταφορέα Na+P II)	Ομόζυγες αδρανοποιητικές

3.3. Παθολογικές μεταλλάξεις του FGF_{23} ή άλλων εμπλεκόμενων γονιδίων

Στην υποκατηγορία αυτή ανήκουν αιτιολογικά όλες οι λοιπές συγγενείς ραχίτιδες. Γενικά, οι ραχίτιδες παρουσιάζουν μεγάλο θεωρητικό και πρακτικό ενδιαφέρον.^{4,5,22} Όπως ήδη αναφέρθηκε, ανεξάρτητα από την αιτιοπαθογένεια, χαρακτηρίζονται από υποφωσφοραιμία που αποτελεί και το βασικό αίτιο στην ανάπτυξη της ραχίτιδας/οστεομαλάκυνσης. Βιοχημικά, εκτός από την υποφωσφοραιμία, παρατηρείται αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, οριακά χαμηλή 1-25(OH)₂βιταμίνη D (αλλά αυξημένη στις ραχίτιδες VDDR₂ και ADHR) με φυσιολογικό ασβέστιο και υπασβεστιουρία.^{4,22} Κλινικά, εκτός από τη ραχίτιδα και τις οστικές παραμορφώσεις, εμφανίζονται ανωμαλίες οδοντοφυΐας και βραχυσωμία.^{4,22} Σημειώνεται πως ο διαχωρισμός των συγγενών ραχίτιδων στηρίζεται σε παλαιές παρατηρήσεις ως προς την κληρονομική μεταβίβαση ή άλλα κλινικά, εργαστηριακά ή θεραπευτικά κριτήρια. Εν προκειμένω θα γίνει αναφορά στα αίτια που τις προκαλούν και τα οποία αποτελούν ευρήματα των τελευταίων ετών.

Ετερόζυγες αδρανοποιητικές μεταλλάξεις της ενδοπεπτιδάσης PHEX προκαλούν την πιο συχνή υποφωσφοραιμική ραχίτιδα, τη φυλοσύνδετη με το Χ-χρωμόσωμα (XLH) (πίν. 3).^{4,5,22,43-46} Χαρακτηρίζεται από αύξηση του FGF_{23} και των φωσφοροτονινών sFP₄ και MEPE.^{4,22,43-46} Ανταποκρίνεται στη θεραπεία με αλφακαλσιδόλη και φωσφόρο.^{5,22} Όμως, με την αγωγή αυτή υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης τριτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού που, σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, μπορεί να αντιμετωπιστεί με το ασβεστιομιμητικό Mimpara.^{22,47}

Η αυτοσωματική επικρατούσα υποφωσφοραιμική ραχίτιδα (ADHR) προκαλείται από ετερόζυγες ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του FGF_{23} ή του KL (πίν. 3), είναι ήπια και μπορεί να υποχωρήσει με την πάροδο του χρόνου.^{4,22,42,46,48} Η αυτοσωματική υπολειπομένη υποφωσφοραιμική ραχίτιδα (ARHP) οφείλεται σε ετερόζυγες αδρανοποιητικές μεταλλάξεις της φωσφοροτονίνης DMP₁ (Dentin Matrix Protein₁) (πίν. 3).^{5,22,42,46,49,50} Επίσης, η κληρονομική υποφωσφοραιμική ραχίτιδα με υπερασβεστιουρία (HHRH)^{4,22,51-54} αποδίδεται σε ομό-

ζυγες αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του συμμεταφορέα νατρίου-φωσφόρου IIc (SLC34A3) στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια (πίν. 3).^{4,22,51-54} Εκτός από φωσφορουρία και υποφωσφοραιμία που χαρακτηρίζει όλες τις συγγενείς ραχίτιδες – προκαλεί αύξηση της 1α-υδροξυλάσης με συνέπεια αύξηση της 1-25(OH)₂βιταμίνης D και εμφάνιση εντερογενούς υπερασβεστιουρίας.^{4,22,51-54}

Τέλος, ομόζυγες αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου FGF_{23} ή του GALNT₃ προκαλούν το σύνδρομο της ογκογενούς ασβέστωσης (tumoral calcinosis, TC) ή της υπερόστωσης υπερφωσφοραιμίας (HHS) ή αμφότερα (TC/HHS) (Τύπος 1 και 2).^{4,22,55-60} Ακόμα, έχει περιγραφεί μία –μέχρι σήμερα– αδρανοποιητική μετάλλαξη του KL με φαινότυπο TC (Τύπος 3).^{4,22,60}

Περισσότερες λεπτομέρειες για τους 3 τύπους του συνδρόμου, που, αν και σπάνιο (31 περιγραφείσες περιπτώσεις), παρουσιάζει ιδιαίτερο γενικό ενδιαφέρον από παθογενετική πλευρά,²² περιέχονται σε πρόσφατη δημοσίευσή μας, σε συνεργασία με άλλα διεθνή ιατρικά κέντρα, 4 ασθενών με ισάριθμες νέες αδρανοποιές μεταλλάξεις, όχι του γονιδίου της ορμόνης, αλλά του υπεύθυνου για την Ο-γλυκοζυλίωσή της (GALNT3).⁵⁶

4. Επίλογος

Έχουν πλέον διευκρινισθεί –σε μεγάλο ποσοστό– οι μηχανισμοί με τους οποίους οι 3 ορμόνες επιτυγχάνουν την ομοιοστασία του ασβεστίου και του φωσφόρου, απαραίτητη συνθήκη για την ορθή και αναγκαία ρύθμιση των κυτταρικών λειτουργιών. Οι ορμόνες αυτές δρουν αφού συνδεθούν με τους ειδικούς υποδοχείς τους σε τρία κυρίως οργανικά συστήματα (έντερο, σκελετός, νεφροί). Οι δράσεις τους είναι συνήθως ανεξάρτητες, άλλοτε όμως είναι συνεργικές ή και αντίθετες, ώστε κάθε μία ορμόνη να ελέγχει τη δράση των άλλων.

Συνοπτικά: Κύρια δράση της PTH είναι η αύξηση του ασβεστίου και η ελάττωση του φωσφόρου στο αίμα που επιτυγχάνεται με αύξηση της συνθέσεως 1-25(OH)₂βιταμίνης D, αύξηση της σωληναριακής επαναπορροφήσεως του ασβεστίου (έμμεσα) και ελάττωση εκείνης του φωσφόρου στους νεφρούς, καθώς και με δράση στον σκελε-

τό στους οστεοβλάστες και έμμεσα στους οστεοκλάστες. Η 1-25(OH)₂ βιταμίνη D αυξάνει το ασβέστιο και τον φωσφόρο στο αίμα με αύξηση της εντερικής απορροφήσεως ασβεστίου και φωσφόρου· επίσης αυξάνει τον FGF₂₃ και ελαττώνει πιθανόν την PTH. Ακόμα, ο FGF₂₃ ελαττώνει τον φωσφόρο, το ασβέστιο, την 1-25(OH)₂βιταμίνη D και πιθανόν την PTH, και προκαλεί έντονη φωσφορουρία (κύρια δράση από ελάττωση της σωληναριακής επαναπορρόφησης φωσφόρου στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια).

Αντίθετες μεταξύ τους ενέργειες παρουσιάζουν η 1-25(OH)₂ βιταμίνη D, που ελαττώνει τη σύνθεση και έκκριση PTH (άμεση δράση αλλά και έμμεση από αύξηση της έκφρασης του CaSR και στους παραθυροειδείς και από αύξηση του FGF₂₃), με την PTH που ελαττώνει τη σύνθεση 1-25(OH)₂ βιταμίνης D στους νεφρούς. Συνεργική δράση παρουσιάζουν η PTH και ο FGF₂₃ στην αύξηση της επαναπορρόφησης του φωσφόρου από τα εγγύς νεφρικά σωληνάκια μέσω αύξησης της έκφρασης των συμμεταφορέων νατρίου-φωσφόρου. Ακόμα, ο FGF₂₃ αναστέλλει τις άλλες 2 ορμόνες και τον ίδιο, ενώ ορισμένες φωσφοροτινίνες αναστέλλουν τον FGF₂₃ και την 1-25(OH)₂

βιταμίνη D. Σημειώνεται επιπλέον πως –όπως είναι αναμενόμενο– το ασβέστιο και ο φωσφόρος αίματος άμεσα ή έμμεσα επηρεάζουν την PTH και την 1-25(OH)₂ βιταμίνη D. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν πως η σχέση των 3 αυτών ορμονών με τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου αίματος δεν είναι απλή, αφού παρεμβαίνουν στη ρύθμιση και άλλοι πολύπλοκοι μηχανισμοί με στόχο την όσο το δυνατόν ακριβέστερη ρύθμιση των επιπέδων στο αίμα των δύο αυτών κατιόντων.

Παθολογικές μεταλλάξεις των γονιδίων των 3 αυτών ορμονών ή των υποδοχέων τους ή άλλων γονιδίων που κωδικοποιούν ουσίες εμπλεκόμενες στις οδούς δράσης των ορμονών, προκαλούν πλήθος νόσων, γενετικών διαταραχών και συνδρόμων από διαταραχές της παραγωγής ή δράσης της PTH (υπερ-, υπο- παραθυροειδισμός, ψευδοϋποπαραθυροειδισμός), τις διάφορες μορφές συγγενούς υποφωσφοραιμικής ραχίτιδας μέχρι σπάνιες μορφές χονδροδυσπλασιών ή του συνδρόμου της tumoral calcinosis.

Η διαπίστωση των μηχανισμών που προκαλούν τις παθήσεις αυτές δίνει αισιοδοξία για το ενδεχόμενο αποτελεσματικής θεραπευτικής αντιμετώπισης των περισσότερων στο άμεσο μέλλον.

Βιβλιογραφία

- Züppner H, Gardella TJ, Brown EM et al. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in the regulation of calcium homeostasis and bone development. In: De Groot LJ, Jameson JL (eds) *Endocrinology*. Saunders, Philadelphia, 2006: 1377–1417
- Αλεβιζάκη Μ, Συγκελλάκης ΠΝ. Φυσιολογία παραθυροειδών αδένων-Μεταβολισμός ασβεστίου-Βιταμίνη D. Στο: Κούτρας Δ και συν (Συντ.) *Βασική Ενδοκρινολογία*. Μ. Παρισιάνου, Αθήνα, 1994:299–316
- Moallem E, Kilav R, Silver J et al. RNA-Protein binding and posttranscriptional regulation of parathyroid hormone gene expression by calcium and phosphate. *J Biol Chem* 1998, 273: 5233–5259
- Bergwitz C, Züppner C. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D and FGF23. *Annu Rev Med* 2010, 61: 91–104
- Berndt Th, Kumar R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. *Physiology* 2009, 24:17–25
- Sommer S, Berndt T, Craig T et al. The phosphatonins and the regulation of phosphate transport and vitamin D metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007, 103:497–503
- Konstans S, Bilezikian JP. The cell biology of parathyroid hormone in osteoblasts. *Curr Osteoporos Rep* 2008, 6:72–76
- Συγκελλάκης ΠΝ. Οστεοπόρωση: Νεότερες θεραπευτικές εξελίξεις. *Ιατρική* 2006, 90:111–115
- Forster IC, Hernando N, Biber J et al. Proximal tubular handling of phosphate: A molecular perspective. *Kidney Int* 2006, 70: 48–49
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *New Engl J Med* 2007, 357: 266–281
- Συγκελλάκης ΠΝ. Βιταμίνη D: 1979. *Νοσοκομ Χρον* 1979, 41:415–421
- Συγκελλάκης ΠΝ. Ένδεια βιταμίνης D. *Ιατρική* 2005, 88: 47–51
- Συγκελλάκης ΠΝ. Βιταμίνη D και καρκίνος. *Ιατρική* 2010, 98:335–353
- Singhellakis PN, Malandrinos F Ch, Psarrou CJ et al. Vitamin D deficiency in white, apparently healthy, free-living adults in a temperate region. *Hormones* 2011, 10:131–143
- Συγκελλάκης ΠΝ. Υπερλειτουργία των παραθυροειδών. Υπερασβεστιαμία και υπερασβεστιουρία. Στο: Κούτρας Δ και συν (Σύντ.) *Βασική ενδοκρινολογία*. Μ. Παρισιάνου, Αθήνα, 1994:317–347

16. Rejmark L, Vestergaard P, Heickendorff L et al. Plasma 1-25(OH)₂ vitamin D levels decrease in postmenopausal women with hypovitaminosis D. *Eur J Endocrinol* 2008, 158: 571–576
17. Carnevale V, Nieddu L, Romagnoli E et al. Regulation of PTH secretion by 25-hydroxyvitamin D and ionized calcium depends on vitamin D status: A study in a large cohort of healthy subjects. *Bone* 2010, 47:626–630
18. Vin L, Raum E, Hang U et al. Meta-analysis of longitudinal studies: serum vitamin D and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol* 2009, 33:435–445
19. Συγκελλάκης ΠΝ. Εξελίξεις στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. *Ιατρική* 2009, 96:359–369
20. Heavey RP, Dowell MS, Hale CA et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003, 22:142–146
21. Masuyama R, Stockmans I, Torrekens S et al. Vitamin D receptor in chondrocytes promotes osteoclastogenesis and regulates FGF₂₃ production in osteoblasts. *J Clin Invest* 2006, 116: 3150–3159
22. Συγκελλάκης ΠΝ. Ομοιοστασία του φωσφόρου και αιτιοπαθογένεια των σχετιζόμενων γενετικών συνδρόμων. *Ιατρική* 2011, 99:247–258
23. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 2008, 118:3820–3828
24. Kato K, Jeanneau C, Tarp MA et al. Polypeptide GalNAc-transferase T3 and familial tumoral calcinosis. Secretion of fibroblast growth factor 23 requires O-glycosylation. *J Biol Chem* 2006, 281:18370–18377
25. Yu X, White KE. Fibroblast growth factor 23 and its receptors. *Ther Apber Dial* 2005, 9:308–312
26. Strom TM, Jüppner H. PHEX, FGF₂₃, DMP1 and beyond. *Curr Opin Nephrol Hyperntens* 2008, 17:357–362
27. Cha SK, Hu MC, Kurosu H et al. Regulation of renal outer medullary potassium channel and renal K⁺ excretion by Klotho. *Mol Pharmacol* 2009, 76:38–46
28. Rowe PSN, Garet IR, Schwartz PM et al. Surface Plasmon resonance (SPR) confirms that MEPE binds to PHEX via the MEPE-ASARM motif: a model for impaired mineralization in x-linked rickets (HYP). *Bone* 2005, 36:33–46
29. Παγανιάς Χ, Τσακωτός Γ, Μαχαίρας Γ. Ογκογενής οστεομαλακία: παρουσίαση περίπτωσης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. *Οστούν* 2011, 22:43–54
30. Thakker RV. Endocrine tumor syndromes In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds) *Endocrinology*. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006:3509–3531
31. Arnold A. Parathyroid tumorigenesis. *Hormones* 2008, 7(Suppl):14
32. Ding C, Buckingham B, Levine MA. Familial isolated hypoparathyroidism caused by a mutation in the gene for the transcription factor GCMB. *J Clin Invest* 2001, 108:1215–1220
33. Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium – sensing receptor mutations. *Best Practice Research Clin Rheumatol* 2008, 22:129–148
34. Kelly TG, Shattuck TM, Reyes-Mugica M et al. Surveillance for early detection of aggressive parathyroid disease: carcinoma and atypical adenoma in familial isolated hyperparathyroidism associated with germline HRPT₂ mutation. *J Bone Miner Research* 2006, 21:1666–1671
35. Shattuck TM, Valimaki S, Obara T et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT₂ gene in sporadic parathyroid carcinomas. *N Engl J Med* 2003, 349:1722–1729
36. Lemos ML, Thakker RV. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutation reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat* 2008, 29:22–32
37. Συγκελλάκης Π. Υπολειτουργία των παραθυρεοειδών και υπασβεσταιμία. Στο: Κούτρας Δ και συν (Συντ.) *Βασική Ενδοκρινολογία*. Μ. Παρισιάνου, Αθήνα, 1994:348–358
38. Συγκελλάκης Π, Τζαβάρα Ι, Ίκκος Δ. Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός μετά πολλαπλής ενδοκρινικής ανεπάρκειας. *Mater Med Grec* 1986, 14:383–389
39. Singhellakis PN, Pappas A, Mavrocephalos D et al. Separation of pseudohypoparathyroidism types I and II with only basal nephrogenous cAMP determinations. *Eur J Clin Invest* 1989, 19:A26
40. Singhellakis P, Pappas A, Nicolou Ch et al. Separation of pseudohypoparathyroidism into types I and II using only basal nephrogenous cAMP determinations. *Rom J Endocrinol* 1991, 29:67–71
41. Hoogendam J, Farih-Sips H, Wynaendts LC et al. Novel mutations in the parathyroid hormone (PTH)/PTH related peptide receptor type 1 causing Blomstrand osteochondrodysplasia types I and II. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:1088–1095
42. Alzahrani AS, Zou M, Baitei EY et al. A novel G102E mutation of CYP_{27B1} in a large family with Vitamin D-Dependent Rickets Type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95:4176–4183
43. Gaucher C, Walrant-Debray O, Nguyen TM et al. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum Genet* 2009, 125:401–411
44. Saito T, Nishii Y, Yasuda T et al. Familial hypophosphatemic rickets caused by a large deletion in PHEX gene. *Eur J Endocrinol* 2009, 161:647–651
45. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J et al. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol* 2009, 160:491–497
46. Ruppe MD, Brosnan PG, Au KS et al. Mutational analysis of PHEX, FGF₂₃ and DMP₁ in a cohort of patients with hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol* 2011, 74:312–318
47. Yavropoulou MP, Kotsa K, Gotzamani-Psarakou A et al. Cinalcet in hyperparathyroidism secondary to x-linked hypophosphatemic rickets: case report and brief literature review. *Hormones* 2010, 9:274–278
48. ADHR Consort. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF₂₃. *Nat Genet* 2000, 26:343–348
49. Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, Benet-Pagis A et al. DMP₁ mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicates a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat Genet* 2006, 38:1248–1250
50. Feng JQ, Ward LM, Lin S et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet* 2006, 38:1310–1315
51. Lorenz-Depiereux B, Benet-Pagis A, Eckstein G et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLD_{3A3}. *Am J Genet* 2006, 78:193–201
52. Bergwitz C, Roslin NM, Tieder M et al. SLC_{3A3} mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodium-phosphate cotransporter NaPi-IIc in maintaining phosphate homeostasis. *Am J Hum Genet* 2006, 78:179–192

53. Phulwani P, Bergwitz C, Jaureguiberry G et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria and nephrolithiasis. Identification of a novel $SLC_{34A3}/NaPi-IIc$ mutation. *Am J Med Genet* 2010, 155:626–633
54. Mejia-Gaviria N, Gil-Peña H, Coto E et al. Genetic and clinical peculiarities in a new family with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: a case report. *Orphanet J Rare Dis* 2010, 5:1–4
55. Συγκελλάκης ΠΝ, Econs MJ, Γαρουφαλή ΑΓ και συν. Σύνδρομο Tumoral Calcinosis από νέα αδρανιστικό μετάλλαξη διαφορετικού από το FGF_{23} γονιδίου. *Οστών* 2009, 20:122
56. Ichikawa S, Baujat G, Seyahi A et al. Clinical variability of familial tumoral calcinosis caused by novel $GALNT_3$ mutations. *Am J Med Gen* 2010, A9999:1–8
57. Benet-Pagis A, Orlik P, Strom JM et al. An FGF_{23} missense mutation causes familial tumoral calcinosis with hyperphosphatemia. *Hum Mol Genet* 2005, 14:385–390
58. Dumitrescu CE, Kelly MH, Khosravi A et al. A case of familial tumoral calcinosis/hyperostosis - hyperphosphatemia syndrome due to a compound heterozygous mutation in $GALNT_3$ demonstrating new phenotypic features. *Osteoporos Int* 2009, 20:1273–1278
59. Joseph L, Hing SN, Presneau N et al. Familial tumoral calcinosis and hyperostosis - hyperphosphatemia syndrome are different manifestations of the same disease. Novel missense mutations in $GALNT_3$. *Skelet Radiol* 2010, 39:63–68
60. Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML et al. A homozygous missense mutation in human klotho causes severe tumoral calcinosis. *J Clin Invest* 2007, 117:2684–2691
-

Οστικές εντοπίσεις εχινοκοκκίασης

A. Καρράς,¹ A. Σακκάς,¹ M. Σταματάκος²

¹Ορθοπαιδική Κλινική, ²Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας, Καρδίτσα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η οστική εντόπιση της εχινοκοκκίασης είναι πολύ σπάνια νόσος και ως εκ τούτου απαιτείται αυξημένος βαθμού υποψία από τον θεράποντα ιατρό προκειμένου να γίνει πρόωμη διάγνωση και άρα αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της. Πρόκειται για παρασιτική νόσο που προκαλείται κυρίως από τον ταινιοσκώληκα *Echinococcus granulosus*. Έχει ιδιαίτερη προτίμηση στο ήπαρ και στους πνεύμονες, ενώ στα οστά είναι σπάνια. Η οστική εντόπιση της είναι συνήθως δευτερογενής λόγω της αιματογενούς διασποράς της νόσου. Οι κλινικές εκδηλώσεις, οι ορολογικές δοκιμασίες και ο απεικονιστικός έλεγχος μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση, στη διαφορική διάγνωση και τέλος στη θεραπεία της νόσου τόσο φαρμακευτικής όσο και χειρουργικής.

Λέξεις ευρετηρίου *Echinococcus granulosus*, υδατιδική νόσος, εχινοκοκκίαση, οστά, διάγνωση, θεραπεία.

1. Εισαγωγή

Η υδατιδική νόσος προκαλείται από τις προνύμφες του ταινιοσκώληκα *Echinococcus granulosus* και αποτελεί έναν από τους πιο συχνά απαντούμενους τύπους ανθρωποζωνόσου. Μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε όργανο, κυρίως στους ενήλικες, με συχνότερη εντόπιση στο ήπαρ και στους πνεύμονες. Στα οστά ο επιπολασμός είναι μικρός, με συνηθέστερες εντοπίσεις τη ΣΣ (30%),

Echinococcosis of the bones

A. Karras,¹ A. Sakkas,¹ M. Stamatakos²

¹Department of Orthopaedic, ²Department of Surgery, Hospital of Karditsa, Karditsa, Greece

ABSTRACT The main goal of this article is to review the current literature on echinococcosis of the bone. The disease is very rare and therefore increased level of suspicion, by the physician, is needed for early diagnosis and therefore for more effective treatment. Echinococcosis is a rare parasitic disease caused mainly by the tapeworm *Echinococcus granulosus*. It mainly affects the liver and the lungs, whether the bone involvement is rare. The bone is usually affected by secondary hematogenous spread of the disease, while the diagnosis represents a clinical and radiological challenge. The clinical manifestations, serological tests and imaging assessment may help in diagnosis, differential diagnosis and treatment –surgical, conservative or both– of the disease.

Key words *Echinococcus granulosus*, hydatid disease, echinococcosis, bone, diagnosis, treatment.

τα οστά της λεκάνης (16%) και τα μακρά οστά (38%).¹⁻³

Η πρωτοπαθής εκδήλωση της νόσου στα οστά είναι πολύ πιο σπάνια από τη δευτεροπαθή. Η ανάπτυξη είναι αργή, και ο τρόπος που εξαπλώνεται στα οστά δεν έχει ακόμη καθοριστεί πλήρως. Η νόσος όταν προσβάλλει τον οστίτη ιστό προκαλεί πληθώρα συμπτωμάτων, τα οποία εμφανίζονται σε όψιμο πλέον στάδιο όταν η κύστη

προκαλεί πιεστικά φαινόμενα σε ευγενή όργανα ή σε οστικές δομές. Αυτά κυμαίνονται από τοπικό άλγος και οίδημα έως αιμωδίες, ιππουριδική συνδρομή έως και παραπάρεση.

2. Επιδημιολογία

Η εχينوκοκκίαση ενδημεί σε περιοχές με αναπτυγμένη εκτροφή αιγοπροβάτων όπως στην Ανατολική Αφρική, στη Νότια Αμερική, Κεντρική Ασία, Μέση Ανατολή, Μεσόγειο, Βόρειο Καναδά.⁴

Στον αστικό-ημιαστικό κύκλο ζωής του ταινιοσκώληκα τελικός ξενιστής είναι ο σκύλος, ενδιάμεσοι τα αιγοπρόβατα και οι χοίροι. Ο σκώληκας ανευρίσκεται στο δωδεκαδάκτυλο των σκύλων. Από εκεί τα αυγά απελευθερώνονται μέσω των κοπράνων στα χόρτα και τα λαχανικά τα οποία αποτελούν τη διατροφή του ενδιάμεσου ξενιστή. Λοίμωξη στους ανθρώπους εγκύπτει όταν τα αυγά εισέλθουν στο γαστρεντερικό σύστημα. Εκεί τα αυγά εκκολάπτονται και απελευθερώνονται οι νύμφες, που διαπερνούν τον εντερικό βλεννογόνο, και περνούν στην πυλαία κυκλοφορία.⁵⁻⁷

Στον δασικό κύκλο ζωής, τελικός ξενιστής είναι ο λύκος, ενδιάμεσοι τα θηρεύσιμα ζώα, ενώ ο άνθρωπος σπάνια μολύνεται από τα αντίστοιχα στελέχη του παρασίτου.⁷

3. Συνήθειες εντοπίσεις της νόσου

Οι συνήθειες εντοπίσεις είναι το ήπαρ (70%), οι πνεύμονες (20%), ο σπλήνας (2,5–3,5%). Το ήπαρ και ο σπλήνας συνήθως φιλτράρουν τις νύμφες που περνούν στην πυλαία κυκλοφορία. Όσες διαφεύγουν περνούν στη συστηματική κυκλοφορία και μπορούν να εντοπιστούν στον εγκέφαλο, στους νεφρούς, στα οστά.^{8,9}

Η οστική εντόπιση της νόσου μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής, και ανέρχεται στο 0,5–2,5% του συνόλου των περιπτώσεων της νόσου.⁴

Πιο συχνά προσβάλλονται η σπονδυλική στήλη (ΣΣ) σε ποσοστό περίπου 44%, τα μακρά οστά ≈38%, (μηρός-κνήμη 15%, βραχιόνιο οστό 15%, φάλαγγες 5% κ.λπ.) τα οστά της λεκάνης 16% περίπου, το κρανίο 4% κ.λπ.^{7-3,10}

4. Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα είναι αποτέλεσμα της εντόπισης, του μεγέθους και των πιεστικών φαινομένων των κύστεων σε αγγεία, νεύρα καθώς και της διαρροής υγρού από ραγείσες κύστεις. Τα συμπτώματα που μπορούν να προκληθούν από τις εχينوκοκκίους κύστεις στα οστά είναι: άλγος, ανάλογα με την εντόπιση, οιδήματα αντίστοιχων περιοχών, κατάγματα και βλάβες στην αρχιτεκτονική των οστικών δοκίδων. Ειδικότερα στη ΣΣ εμφανίζονται νευρολογικές διαταραχές, που μπορεί να κυμαίνονται από απλή υπαισθησία, αιμωδία, ιππουριδική συνδρομή έως πάρεση νεύρων και παραπάρεση.^{2,11,12}

Τα συμπτώματα στην εντόπιση της νόσου στη ΣΣ δεν είναι παθολογικά και σχετίζονται με την πίεση του νωτιαίου σωλήνα.^{13,14} Γενικά, τα πρώτα συμπτώματα είναι η οσφυαλγία ή θωρακαλγία, ανάλογα με την εντόπιση, και ο ριζιτικός πόνος. Αδυναμία των άκρων επέρχεται σε όψιμη φάση της νόσου, ενώ παραπληγία έχει αναφερθεί στο 25–84% των περιπτώσεων.¹³

5. Διάγνωση

Η διάγνωση της οστικής εντόπισης της νόσου είναι γενικά δύσκολη και η επιβεβαίωση τίθεται με την ιστοπαθολογική εξέταση του δείγματος που λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης.

Διάφορες εργαστηριακές και ορολογικές δοκιμασίες μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση. Σ' αυτές συμπεριλαμβάνονται η ηωσινοφιλία, η σύνδεση συμπληρώματος, η έμμεση αιμοσυγκόλληση (indirect haemagglutination, IHA), ο ανοσοφθορισμός, οι ανοσοενζυμικές δοκιμασίες (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), ανοσοηλεκτροφόρηση (counterimmunoelectrophoresis, CIE) και η δοκιμασία Casoni (η οποία πλέον δεν χρησιμοποιείται).¹⁵⁻¹⁸ Οι παραπάνω δοκιμασίες, αν και είναι πολύ βοηθητικές, δεν είναι πάντα θετικές.¹⁹ Αποτελούν δε, χρήσιμο εργαλείο στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου για τυχόν υποτροπές.

Κατά τον ακτινολογικό έλεγχο, ο οποίος είναι ο κατεξοχήν πρωτογενής έλεγχος, μπορούμε να

διαπιστώσουμε πληθώρα ακτινολογικών σημείων ενδεικτικών της νόσου: αρχική εντόπιση στο σπογγώδες οστό, διόγκωση οστού με πάχυνση του έξω φλοιού, με λέπτυνση του έσω φλοιού, πολλαπλές κυστικές αλλοιώσεις δίκην σπόγγου, σκοροφαγωμένες περιοχές με περιφερική σκλήρυνση, εμφάνιση μελισσοκυρήθρας δηλαδή πυκνωτικές περιοχές του οστού που εναλλάσσονται με αραιωτικές, διήθηση μαλακών μορίων, οστεοσκλήρυνση, ασβεστοποίηση και οστεολυτικές βλάβες.^{10,20}

Η υπολογιστική τομογραφία (CT) και η μαγνητική τομογραφία (MRI) πλεονεκτούν λόγω της: (α) πρωιμότερης αναγνώρισης της νόσου, (β) αναγνώρισης της εξωοστικής επέκτασης της νόσου στην πύελο, κοιλία, θώρακα, (γ) αποκάλυψης των δευτεροπαθών επιδράσεων σε γειτονικά όργανα ή ιστούς, (δ) εντόπισης και αξιολόγησης των δευτεροπαθών κύστεων, (ε) ανάδειξης της επίδρασης της χειρουργικής θεραπείας και της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας.^{10,16,21}

Ειδικότερα στην MRI η απεικόνιση της κύστης είναι χαρακτηριστική με δύο θολωτά άκρα, με αυλό που θυμίζει λουκάνικο. Το τοίχωμα της κύστης είναι πολύ λεπτό χωρίς διαφράγματα.^{10,13}

Η μυελογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις όπου η νόσος εντοπίζεται στην σπονδυλική στήλη, καθιστώντας πιο εύκολη την απεικόνισή της. Σήμερα, η μυελογραφία έχει αντικατασταθεί από την MRI, η οποία είναι πιο αξιόπιστη, σαφώς πιο ακίνδυνη και λιγότερο επεμβατική.²²

6. Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της νόσου είναι δύσκολη και αποτελεί πρόκληση για τον θεράποντα ιατρό. Γενικά η υδάτιδα κύστη μιμείται τη συμπεριφορά τοπικών κυστικών σχηματισμών στα οστά που μπορεί να κυμαίνονται από μια απλή κύστη έως έναν γιγαντοκυτταρικό όγκο. Συγκεκριμένα, η διαφορική της διάγνωση περιλαμβάνει πληθώρα νοσολογικών καταστάσεων, όπως:

– *Ανευρυσματική κύστη οστών*: Περιγεγραμμένη κύστη ακτινοδιαγαστική με διαφραγματοποίηση και έκκεντρη θέση, με συνήθη εντόπιση τη μετάφυση των μακρών οστών. Δεν επεκτείνεται στον αρθρικό χόνδρο.^{23–25}

– *Μονήρεις κύστεις οστών*: Συνήθως απαντώνται σε παιδιά, στη μετάφυση στα επιμήκη οστά, ως σαφώς αφοριζόμενες ακτινοδιαπερατές περιοχές, συχνά επεκτεινόμενες στον συζευκτικό χόνδρο.^{23–25}

– *Νευροϊνωμάτωση*: Στο 1/3 των περιπτώσεων αναπτύσσεται παραμόρφωση της ΣΣ (βραχύ και οξύ σκολιωτικό κύρτωμα), που μπορεί να συνοδεύεται από βλάβες δέρματος, πολλαπλά νευρινώματα, οστεοδυστροφία πλευρών και σπόνδυλων.^{23–25}

– *Χονδροσάρκωμα*: Ακτινοδιαγαστικές περιοχές με κεντρικές εστίες επασβέστωσης στα μακρά αυλοειδή οστά (πρωτοπαθές), επί εδάφους εξοστώσεων που προϋπάρχουν, οι οποίες περιβάλλονται από νεφελώδη ανομοιογενή ασβεστοποίηση (δευτεροπαθές).^{23–25}

– *Εγχόνδρωμα*: Κεντρική διαγαστική περιοχή στο όριο διάφυσης-μετάφυσης στα μικρά αυλοειδή οστά χεριών και ποδιών με χαρακτηριστικές νιφάδες επασβέστωσης εντός της διαγαστικής περιοχής.^{23–25}

– *Φυματίωση (Νόσος του Pott)*: Ακτινολογικώς παρατηρείται, κλασικά, παραδισκική σκλήρυνση (όταν προσβάλλεται η ΣΣ), επέκταση νόσου και σε συνεχόμενες πλευρές με τους προσβεβλημένους σπόνδυλους, όπως και στους παρασπονδυλικούς μύες.²⁶

– *Ινώδης δυσπλασία*: Ακτινοδιαγαστική κυστική βλάβη στη μετάφυση και στη διάφυση με χαρακτηριστική θολή εμφάνιση, σαν ακατέργαστη ύαλος.^{23–25}

– *Πολλαπλούν μύελωμα*: Γενικευμένη μείωση οστικής πυκνότητας, πολλαπλές εστίες οστεόλυσης, χωρίς σχηματισμό νέου οστού γύρω από τη βλάβη. Εντοπίζονται κυρίως στο κρανίο, τη λεκάνη, το άνω τριτημόριο του μηριαίου και τη ΣΣ

– *Γιγαντοκυτταρικός όγκος*: Εντοπίζεται σε νεαρούς ενήλικες, στο περιφερικό άκρο των μακρών οστών, ως χαρακτηριστική ακτινοδιαγαστική βλάβη, με διαφραγματοποίηση, εντοπιζόμενη έκκεντρα στην επίφυση και επεκτεινόμενη στο υποχόνδριο οστό.^{23–25}

– *Μεταστατικός καρκίνος στα οστά*

– *Λίπωμα*.

7. Επιπλοκές

Η νόσος έχει πολύ μεγάλη πιθανότητα υποτροπής, ειδικότερα στη ΣΣ, εντόπιση όπου και μπορεί να κυμαίνεται από 30–100%.²⁷

8. Θεραπεία

Η συντηρητική θεραπεία σπάνια προτιμάται λόγω της ελλιπώς επιβεβαιωμένης αποτελεσματικότητάς της (περιορισμένα δεδομένα) και λόγω της μειωμένης ανταπόκρισης στις οστικές εντοπίσεις της νόσου. Συνήθως, προτιμάται σε ανεγχείρητες περιπτώσεις.

Περιλαμβάνει τη χορήγηση αντιελμινθικών φαρμάκων,²⁸ όπως η αλβενδαζόλη (σε δόση 10–15 mg/kg/ημέρα, p.o., για τουλάχιστον 3–6 μήνες ή και περισσότερο),²⁹ η μεβενδαζόλη (σε δόση 40–50 mg/kg/ημέρα, p.o., για τουλάχιστον 3–6 μήνες. Καλύτερη εντερική απορρόφηση επέρχεται όταν συνδυάζεται με ένα πλούσιο σε λιπαρά γεύμα³⁰ ή με συγχορήγηση σιμετιδίνης³¹) και η πραζικουαντέλη (σε δόση 40 mg/kg/εβδομάδα). Η τελευταία μπορεί να συγχορηγηθεί με την αλβενδαζόλη για συνεργική δράση και αύξηση των συγκεντρώσεών της.^{28,32}

Η χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί την αποτελεσματικότερη θεραπεία, όταν αυτό είναι εφικτό, και περιλαμβάνει την αφαίρεση της κύστης επί υγιών ορίων. Αν απαιτείται, τότε τοποθετείται αγγειούμενο μόσχευμα για διατήρηση της αρχιτεκτονικής του οστού προκειμένου για μακρά οστά. Στις σπονδυλικές εντοπίσεις της νόσου προτιμάται η πεταλεκτομή, η οπίσθια αποσυμπίεση μαζί με ευρεία εκτομή των παρασπονδυλικών μυϊκών εντοπίσεων,³³ όπως επίσης και η πρόσθια σπονδυλεκτομή και σπονδυλοδεσία.^{34,35}

Η χρήση του PMMA (poly-methyl-methylacrylate) έχει προταθεί ως τρόπος αποκατάστασης της αντοχής του οστού. Συγκεκριμένα, τοποθετείται στη θέση της οστικής μάζας που αφαιρέθηκε χειρουργικώς, προκειμένου να μην αλλοιωθεί η δομική στήριξη που παρέχει το οστό. Παράλληλα, η χρήση του, όπου αυτό μπορεί να γίνει, φαίνεται να μειώνει το ποσοστό υποτροπών της νόσου.^{26,36,37}

Πολλοί συγγραφείς συστήνουν συνδυασμό χειρουργικής και δια-μετεγχειρητικής χορήγησης της προαναφερθείσας αντιελμινθικής θεραπείας. Η προεγχειρητική χορήγηση αλβενδαζόλης ή μεβενδαζόλης μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπών και διευκολύνει τη χειρουργική διεργασία.³⁸

Η θεραπεία των επιπλοκών είναι προφανώς η χειρουργική αφαίρεση των κύστεων όπου αυτό μπορεί να γίνει σε συνδυασμό με φαρμακευτική θεραπεία.

9. Συμπέρασμα/πρόγνωση

Οι οστικές εντοπίσεις είναι μια σχετικά σπάνια επιπλοκή της υδατιδικής νόσου και διαγιγνώσκεται συνήθως αργά. Τα συμπτώματα εμφανίζονται λόγω των πιεστικών φαινομένων που προκαλεί η αύξηση του μεγέθους των κύστεων. Αυξημένη επίπτωση έχει στη σπονδυλική στήλη, ενώ δεν αποκλείεται και η εντόπιση στα μακρά οστά. Η θεραπεία είναι συνδυασμός φαρμακευτικής και χειρουργικής αντιμετώπισης (όταν αυτό είναι εφικτό), ενώ το ποσοστό υποτροπών είναι αυξημένο. Παρά την πρόοδο, τόσο των χειρουργικών τεχνικών όσο και της φαρμακοθεραπείας, η θεραπεία παραμένει δύσκολη.³⁹ Η πρόγνωση είναι τόσο πτωχή που η κατάσταση αυτή λέγεται «λευκός καρκίνος».³⁷

Βιβλιογραφία

1. Kissling R, Tan KG. Echinococcus cysticus im Knochen. *Fortschr Roentgenstr* 1994, 141:470–471
2. Wirbel RJ, Mues PE, Mutschler W et al. Ossaere Echinokokkose. *Chirurg* 1997, 58:832–836
3. Bahloul K, Ghorbel M, Boudouara MZ, Ben Mansour H. Primary vertebral echinococcosis: Four cases reports and review of literature. *Br J Neurosurg* 2006, 20:320–323
4. Sapkas G, Stathakopoulos D, Babis G et al. Hydatid disease of bones and joints. *Acta Orthop Scand* 1998, 69:89–94
5. Σκανδαλάκης Π, Σταματάκος Μ. Εχινόκοκκος κύστη: Πρόβλημα για την ανθρώπινη υγεία. *Ιατρ Χρον* 2005, 28:306–311
6. Σκανδαλάκης Π, Σταματάκος Μ, Μουζόπουλος Γ και συν. Εχινόκοκκος του ήπατος. *Ιατρ Χρον* 2007, 30:97–101
7. Schneppenheim M, Jerosch J. Echinococcosis granulosa/cysticus of the tibia. *Arch Orthop Trauma Surg* 2003, 123:107–111
8. Belzunegui J, Maiz O, Lopez L et al. Hydatid disease of bone with adjacent joint involvement. A radiological follow up of 12 years. *Br J Rheumatol* 1997, 36:133–135

9. Malik AA, ul Bari S, Younis M et al. Primary splenic hydatidosis. *Ind J Gastroenterol* 2011, 30:175–177
 10. Limaïem F, Bellil S, Bellil K et al. Hydatid cyst of the cranial vault. *J Infect Dev Ctries* 2009, 3:807–810
 11. Ilica AT, Kocaoglu M, Zeybek N et al. Extrahepatic abdominal hydatid disease caused by *Echinococcus granulosus*: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2007, 189:337–343
 12. Hamdan TA, Mubder AK. Dumbbell hydatid cyst of the spine. *Spine* 2000, 25:1296–1299
 13. Kahilogullarl G, Tuna H, Aydin Z et al. Primary intradural extramedullary hydatid cyst. *Am J Med Sci* 2005, 329:202–204
 14. Baysefer A, Gonul E, Canakcl Z et al. Hydatid disease of the spine. *Spinal Cord* 1996, 34:297–300
 15. Evans RA. *Special Tests: The procedure and meaning of the commoner tests in hospital*. Elsevier Health Sciences, 2003:14
 16. Song XH, Ding LW, Wen H. Bone hydatid disease. *Postgrad Med J* 2007, 83:536–542
 17. Zhong XG, Huang YG, Tang ZR et al. Immunological diagnosis of echinococcus disease (in Chinese). *Acta Acad Med Shantou* 2001, 14:212–214
 18. Han XM. Development of Immunological methods in diagnosis of echinococcus disease (in Chinese). *Chin Rep Endem Dis* 1997, 12:87–90
 19. Baklouti S, Elleuch MH, Fourati H et al. Kyste hydatigue osseux du femur. A propos d'un cas d'aspect radiologique trompeur. *Sem Hop Paris* 1995, 71:102–105
 20. Pluchino F, Lordini S. Multiple primitive epidural spinal hydatid cysts. *Acta Neurochir (Wien)* 1981, 59:257–262
 21. Wang J, Chen H. Vertebral hydatid disease: MRI diagnosis (in Chinese). *Cin J Med Imag* 2002, 10:101–102
 22. Killough KK, Lusbough WB, Harkey HL. Parasitic infestations of the spine. In: Osenbach RK, Zeidman SM (eds) *Infections in Neurosurgery*. Lippincott & Raven, Philadelphia, 1999:305–339
 23. Solomon L, Wanwick D, Nayagam S. *Appley's system of orthopaedics and fractures*. 8th ed. Oxford University Press, New York, 2007:95–135
 24. Markakis P, Markakis S, Prevedorou D et al. Echinococcosis of bone: clinico-laboratory findings and differential diagnostic problems. *Arch Anat Cytol Pathol* 1990, 38:92–94
 25. Bouras A, Larde D, Mathieu D et al. The value of computed tomography in osseous hydatid disease. *Skeletal Radiol* 1984, 12:192–195
 26. Claudon M, Bracard S, Plenat F et al. Spine involvement in alveolar echinococcosis assessment of 2 cases. *Radiology* 1987, 162:571–572
 27. Loudiye H, Aktaou S, Hassikou H et al. *Hydatid disease of bone*. Review of 11 cases. *Joint Bone Spine* 2003, 70:352–355
 28. Stamatakos M, Sargedi C, Stefanaki Ch et al. Anthelmintic treatment: an adjuvant therapeutic strategy against *Echinococcus granulosus*. *Parasitol Int* 2009, 58:115–120
 29. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Bull World Hlth Organ* 1996, 74:231–242
 30. Lange H, Eggers R, Bircher J. Increased systemic availability of albendazole when taken with a fatty meal. *Eur J Clin Pharmacol* 1988, 34:315–317
 31. Wen H, Zhang HW, Muhmut M et al. Initial observation on albendazole in combination with cimetidine for the treatment of human cystic echinococcosis. *Ann Trop Med Parasitol* 1994, 88:49–52
 32. Jimenez-Mejias ME, Alarcon-Cruz JC, Marquez-Rivas FJ et al. Orbital Hydatid cyst: treatment and prevention of recurrences with albendazol plus praziquantel. *J Infect* 2000, 41:105–107
 33. Deve F. *L' échinococcose osseuse*. Paris, Masson, 1948:236
 34. Pamir MN, Ozduman K, Elmaci I. Spinal hydatid disease. *Spinal Cord* 2002, 40:153–160
 35. Pamir MN, Akalan N, Ozgen T et al. Spinal hydatid cysts. *Surg Neurol* 1984, 21:53–57
 36. Yildiz Y, Bayrakci K, Altay M et al. The use of polymethylacrylate in the management of hydatid disease of bone. *J Bone Joint Surg Br* 2001, 83:1005–1006
 37. Fares Y, Khazim R, El Zaatari MM et al. Spinal hydatid disease and its neurological complications. *Scand J Infect Dis* 2003, 35:394–396
 38. Morris DL. Pre-operative albendazole therapy for hydatid cyst. *Br J Surg* 1987, 74:805–806
 39. Franceschi JP, Curvale G, Noca P et al. Kyste hydatigue du bassin. Propos d' un cas suivi sur 8 ans. *Rev Rhum* 1991, 58:211–213
-

Επικίνδυνα ιατρικά απόβλητα Υγιεινή και ασφάλεια της εργασίας και ελλείψεις στη νομοθεσία

**Ε.Π. Χριστοφορίδου, Ε. Ριζά, Κ. Χατζησταύρου,
Β. Σκουτέρης, Α. Λινού**

Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας & Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η ανεπαρκής και ακατάλληλη διαχείριση των ιατρικών αποβλήτων (ΙΑ) συνεπάγεται σοβαρές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία και την Υγιεινή και Ασφάλεια της Εργασίας (ΥΑΕ) στις Υγειονομικές Μονάδες (ΥΜ). Στην παρούσα εργασία αρχικά παρουσιάζεται το ζήτημα της διαχείρισης των αποβλήτων από τη σκοπιά της ΥΑΕ και ειδικότερα σχετικά με τους τραυματισμούς από αιχμηρά-μολυσματικά αντικείμενα. Το προσωπικό των ΥΜ, καθώς και οι εργαζόμενοι στην καθαριότητα και τις εγκαταστάσεις επεξεργασίας-διάθεσης των αποβλήτων εκτίθενται στον κίνδυνο μόλυνσης από ΙΑ. Η κορισιμότητα του ζητήματος αναδεικνύεται από πρόσφατες διεθνείς μελέτες. Σύμφωνα με την ΠΟΥ το 2000, 21.000.000 άνθρωποι μολύνθηκαν από τον ΗΒV (32% των νέων μολύνσεων παγκοσμίως), 2.000.000 από τον ΗCV (40%) και 260.000 από τον ΗΙV (5%) εξαιτίας πλημμελούς διαχείρισης ΙΑ με συνέπεια 49.000, 24.000 και 210.000 θανάτους αντίστοιχα (WHO 2004). Επιπλέον, το 40% των κρουσμάτων ηπατίτιδας Β και C των επαγγελματιών υγείας οφείλεται σε επαγγελματική έκθεση και κυρίως σε τραυματισμούς από αιχμηρά αντικείμενα, κυρίως βελόνες. Στην παρούσα μελέτη, παρουσιάζεται το συναφές νομοθετικό πλαίσιο με έμφαση στις ελλείψεις της κοινής υπουργικής απόφασης (ΚΥΑ) ΗΠ/37591/2031/2003 και συγκρίνεται η ΚΥΑ με την πρόσφατη Οδηγία 2010/32/ΕΕ σχετικά με την πρόληψη των τραυματισμών από αιχμηρά αντικείμενα στον νοσοκομειακό και υγειονομικό τομέα. Τέλος, γίνεται επισκόπηση των φορέων με αρμοδιότητα διενέργειας ελέγχων στις ΥΜ.

Λέξεις ευρετηρίου Αιχμηρά αντικείμενα, ιατρικά απόβλητα, ασφάλεια και υγιεινή στην εργασία, νομοθεσία.

Αλληλογραφία: Ε.Π. Χριστοφορίδου, Μ. Ασίας 75, 115 27 Αθήνα
e-mail: echristof@med.uoa.gr

Hazardous health-care waste Health and safety at work and legislation

**E.P Christoforidou, E. Riza, K. Hadjistavrou,
B. Scouteris, A. Linos**

Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, Medical School, Athens' University, Athens, Greece

ABSTRACT Inadequate and improper medical waste management has serious consequences for public and occupational health. In this paper we present the issue of medical waste management from the perspective of Occupational Health and Safety, focusing on injuries from sharp-infectious objects, such as needles. Hospital staff and workers in cleaning and waste treatment-disposal facilities are all exposed to the risk of contamination from medical waste. While the data on this problem in Greece are sparse, an estimated 21 million people worldwide were infected by HBV, in 2000, due to inadequate health-care waste management (32% of the total new infections worldwide), 2 million by HCV (40%) and 260,000 by HIV (5%), resulting in 49,000, 24,000 and 210,000 deaths, respectively (WHO 2004). Furthermore, 40% of the cases of hepatitis B and C in health-care professionals are from occupational exposures, mainly from injuries with sharp objects, especially needles. We, also, outline the relevant Greek legal framework, with emphasis on deficiencies in JMD IP/37591/2031/2003 and compare this law with the recent European Directive 2010/32/EC regarding the prevention of injuries caused by sharp objects in hospitals and the health sector. Finally, we review the three Greek agencies with the authority to inspect health care units.

Key words Sharp objects, health-care waste, occupational health and safety, legislation.

Corresponding author: E.P. Christoforidou, 75 M. Asias street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: echristof@med.uoa.gr

1. Εισαγωγή

Στην προσπάθειά τους να αντιμετωπίσουν τα προβλήματα υγείας και να ελαχιστοποιήσουν τους πιθανούς κινδύνους στους οποίους εκτίθεται ο άνθρωπος, οι υγειονομικές μονάδες (ΥΜ) αναπόφευκτα δημιουργούν απόβλητα τα οποία αλυσιδωτά αποτελούν απειλή εξαιτίας τόσο της λοιμογόνου όσο και της καρκινογόνου και ραδιοενεργού ιδιότητάς τους. Η ανεπαρκής και ακατάλληλη διαχείριση των ιατρικών αποβλήτων (ΙΑ) συνεπάγεται όχι μόνο αρνητικό αντίκτυπο στην περιβαλλοντική ισορροπία αλλά και σοβαρές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία με παράλληλη διακύβευση της ασφάλειας και υγιεινής των εργαζομένων στις ΥΜ. Η παρούσα εργασία σκοπό έχει να παρουσιάσει το θέμα της διαχείρισης των νοσοκομειακών αποβλήτων από τη σκοπιά της Υγιεινής και Ασφάλειας της Εργασίας (ΥΑΕ) με έμφαση στους τραυματισμούς από αιχμηρά-μολυσματικά αντικείμενα.

2. Κίνδυνοι από τα μολυσματικά και αιχμηρά ΙΑ και επιπτώσεις

Τα μολυσματικά απόβλητα περιέχουν ποικιλία παθογόνων μικροοργανισμών (βακτήρια, ιούς, μυκοβακτηρίδια, μύκητες, παράσιτα κ.ά.) οι οποίοι μπορούν να εισέλθουν στον ανθρώπινο οργανισμό μέσω διαφόρων διαδρομών όπως μέσω:

- Διατάραξης της συνέχειας του δέρματος (τρύπημα, εκδορά, κόψιμο)
- Των βλεννογόνων αδένων της αναπνευστικής οδού
- Και της κατάποσης.¹⁻⁶

Πρέπει να σημειωθεί ότι για να μολυνθεί ένας οργανισμός από παθογόνο παράγοντα δεν αρκούν μόνο η παρουσία του μικροοργανισμού και η δίοδος-πύλη εισόδου του στο ανθρώπινο σώμα. Η ικανή ποσότητα του παθογόνου, η τοξικότητά του, η ευαισθησία του ξενιστή και το μέσο μετάδοσης πρέπει να συνυπάρχουν.^{4,7,8}

Στον πίνακα 1 αποτυπώνονται παραδείγματα μολύνσεων που είναι δυνατόν να προκληθούν από την έκθεση στα ΙΑ. Σημειώνονται ταυτόχρονα οι παθογόνοι-λοιμογόνοι παράγοντες που τις

προκαλούν καθώς και τα σωματικά υγρά που λειτουργούν ως μέσα μετάδοσης.^{1,9}

Επιπλέον, η ύπαρξη στις ΥΜ ανθεκτικών βακτηρίων στα αντιβιοτικά και χημικών απολυμαντικών εντείνει τους κινδύνους που προέρχονται από τα ΙΑ όταν τα τελευταία δεν έχουν διαχειριστεί σωστά. Έχει αποδειχθεί ότι πλασμίδια εργαστηριακών στελεχών που περιείχονταν σε ΙΑ μεταφέρθηκαν σε «γηγενή» βακτήρια διαμέσω του συστήματος διάθεσης των αποβλήτων. Επιπρόσθετα, ανθεκτική στα αντιβιοτικά *Escherichia coli* φαίνεται πως επιβιώνει στη λάσπη του αποτεφρωτήρα αν και δεν δείχνει ικανή να μεταφερθεί υπό φυσιολογικές συνθήκες διάθεσης και επεξεργασίας των απόνευρων.¹⁻⁴

Τα θρεπτικά εργαστηριακά υλικά με καλλιέργειες παθογόνων παραγόντων και τα μολυσμένα αιχμηρά (ιδιαίτερα οι υποδερμικές βελόνες) είναι ίσως τα απόβλητα που ενέχουν τους πιο οξείς κινδύνους για την ανθρώπινη υγεία. Τα αιχμηρά αντικείμενα δεν προκαλούν μόνο τραυματισμό (νυγμό ή διατομή) της επιδερμίδας αλλά μπορούν να μολύνουν την πληγή με παθογόνους μικροοργανισμούς αν είναι μολυσμένα. Εξαιτίας αυτού του διπλού κινδύνου τα αιχμηρά θεωρούνται άκρως επικίνδυνα ΙΑ και ιδιαίτερα οι υποδερμικές βελόνες οι οποίες είναι δυνατόν να μεταφέρουν υποδόρια μολυσματικούς παράγοντες όπως ιούς.^{1,3,4} Γι' αυτόν τον λόγο όλα τα αιχμηρά αντικείμενα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως μολυσμένα.¹⁰

Έχουν καταγραφεί μεμονωμένα ατυχήματα, εξαιτίας των ΙΑ, που οδήγησαν σε βακτηριακή λοίμωξη, όπως αυτό ενός μέλους του βοηθητικού προσωπικού νοσοκομείου στις ΗΠΑ ο οποίος ανέπτυξε σταφυλοκοκκική βακτηριαίμια και ενδοκαρδίτιδα μετά από τραυματισμό με υποδερμική βελόνα. Η συνολική κατάσταση, παρόλ' αυτά, παραμένει δύσκολο να εκτιμηθεί ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες.^{1,8,11-29}

Ιδιαίτερη ανησυχία υπάρχει σχετικά με τη μόλυνση από τον HIV και τους ιούς της Ηπατίτιδας Β και C καθώς γι' αυτούς υπάρχουν ενδείξεις ότι μεταδίδονται μέσω των ΙΑ και κυρίως μέσω τραυματισμών από αιχμηρά αντικείμενα που έχουν έρθει σε επαφή με μολυσμένο ανθρώπινο σώμα. Οι εργαζόμενοι στις ΥΜ και κυρίως το νοσηλευτι-

Πίνακας 1. Παραδείγματα λοιμώξεων που προκαλούνται από την έκθεση στα ΙΑ, μολυσματικοί παράγοντες και μέσα μετάδοσης

Τύπος λοίμωξης	Παθογόνοι μικροοργανισμοί	Μέσο μετάδοσης
Λοιμώξεις του γαστρεντερικού συστήματος	– Εντεροβακτηριακά <i>Salmonella spp, Shigella spp</i> κ.ά. – <i>Vibrio cholera</i> – Έλμινθες	– Κόπτρανα ή/και – Εμέσματα
Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος	– <i>Mycobacterium tuberculosis</i> – <i>Streptococcus pneumoniae</i> – Ιός Ιλαράς	– Εισπνεόμενες εκκρίσεις, στέλος
Οφθαλμικές λοιμώξεις	– Herpesvirus	– Οφθαλμικές εκκρίσεις
Λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων	– <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , – Herpesvirus	– Γεννητικές εκκρίσεις
Δερματικές λοιμώξεις	– <i>Streptococcus spp</i>	– Πύο
Άνθραξ	– <i>Bacillus anthracis</i>	– Δερματικές εκκρίσεις
Μηνιγγίτιδα	– <i>Neisseria meningitidis</i>	– Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (AIDS)	– Ιός HIV	– Αίμα – Σεξουαλικές εκκρίσεις (κολπικά υγρά, σπέρμα)
Αιμορραγικοί πυρετοί	– Ιοί Junin, Lassa, Ebola και Marburg	– Όλα τα παράγωγα του αίματος και εκκρίσεις
Βακτηριαμία	– <i>Staphylococcus coagulase</i> (–) – <i>Staphylococcus aureus</i> – <i>Enterobacter spp</i> – <i>Enterococcus spp</i> – <i>Klebsiella spp</i> – <i>Streptococcus spp</i>	– Αίμα
Καντινταιμία	– <i>Candida albicans</i>	– Αίμα
Ηπατίτιδα Α	– Hepatitis A virus	– Κόπτρανα
Ηπατίτιδες Β και C	– Hepatitis B virus – Hepatitis C virus	– Αίμα – Σωματικά υγρά

Πηγή: Prüss et al 1999¹

κό προσωπικό αντιμετωπίζουν έντονα τον κίνδυνο να μολυνθούν με τους ιούς αυτούς μέσω τραυματισμών από μολυσμένα αιχμηρά και ιδιαίτερα υποδερμικές βελόνες. Οι υπόλοιποι εργαζόμενοι που ασχολούνται με τη διαχείριση των αποβλήτων, όσοι διαχειρίζονται τα ΙΑ εκτός των ΥΜ και όσοι εργάζονται σε χώρους διάθεσης των αποβλήτων βρίσκονται επίσης σε κίνδυνο.^{1,12,15,16,18–29} Η πρώτη αναφορά σχετικά με μετάδοση του HIV σε επαγγελματία υγείας στη διεθνή βιβλιογραφία έγινε το 1984.¹³

Σύμφωνα με την Αμερικανική Υπηρεσία για τις Τοξικές Ουσίες και την Καταγραφή Ασθενειών (ATSDR) πολλοί από τους τραυματισμούς από αιχμηρά αντικείμενα του προσωπικού των ΥΜ συμβαίνουν όταν επανατοποθετείται το κάλυμμα στην υποδερμική βελόνα πριν αυτή διατεθεί στο δοχείο

αποβλήτων, όταν ασκόπως ανοίγεται ένα τέτοιο δοχείο και όταν δεν χρησιμοποιούνται αδιάτρητα υλικά για την κατασκευή των δοχείων αυτών.^{1,15}

Σχετικά με την επαγγελματική μετάδοση του HIV στη Γαλλία και τις ΗΠΑ, στη Γαλλία το 1992 οκτώ περιπτώσεις μόλυνσης με τον HIV αναγνωρίστηκαν ως επαγγελματικές, δύο εκ των οποίων αφορούσαν σε μόλυνση μέσω τραύματος που συνέβη σε χειριστές αποβλήτων.¹ Δύο χρόνια αργότερα στις ΗΠΑ, 39 περιπτώσεις μόλυνσης από τον HIV αναγνωρίστηκαν από το CDC ως επαγγελματικές και συνέβησαν εξαιτίας τραυματισμού από υποδερμικές βελόνες (32), ξυράφι (1), σπασμένο δοκιμαστικό σωλήνα με μολυσμένο αίμα (1), μη αιχμηρό μολυσμένο αντικείμενο (1) και εξαιτίας έκθεσης της επιδερμίδας ή των βλεννογόνων σε μολυσμένο αίμα (4).¹

Μέχρι τον Ιούνιο του 1996 οι αναγνωρισμένες περιπτώσεις επαγγελματικής μόλυνσης από τον HIV έφτασαν συνολικά τις 51. Επρόκειτο για νοσηλευτές, ιατρούς και εργαστηριακό προσωπικό.¹

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται στοιχεία της EPA (Environmental Protection Agency) σχετικά με επαγγελματική μόλυνση από τον ιό της ηπατίτιδας Β μετά από τραυματισμό επαγγελματιών υγείας και χειριστών αποβλήτων με αιχμηρά αντικείμενα.¹

Εκτός των ΥΜ, ο κίνδυνος μόλυνσης από τον HIV για το κοινό, μέσω τραυματισμού, θεωρείται αμελητέος. Υπολογίζεται ότι όχι περισσότερες από 1–4 μολύνσεις από τον HIV προκλήθηκαν εξαιτίας των ΙΑ στις ΗΠΑ, συγκρινόμενες με το σύνολο των 68.000 που σημειώθηκαν στον γενικό πληθυσμό, το 1995. Από την άλλη, ο κίνδυνος ιογενούς ηπατίτιδας Β και C εξαιτίας ΙΑ είναι σημαντικότερος καθώς οι εν λόγω ιοί επιβιώνουν στο περιβάλλον για περισσότερο χρόνο απ' ό,τι ο HIV. Έτσι, ο ετήσιος αριθμός μολύνσεων από HBV στις ΗΠΑ είναι περίπου 300.000 από τις οποίες 162–321 καταγράφονται ως επαγγελματικής προέλευσης εξαιτίας χειρισμού ΙΑ.¹

Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται τα ποσοστά κινδύνου μόλυνσης μετά τον τραυματισμό από υποδερμικές βελόνες. Οι σχετικές πληροφορίες προέρχονται από την Ιαπωνία.¹

Σε κάθε ΥΜ το νοσηλευτικό και το προσωπικό καθαριότητας αντιμετωπίζουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο. Το ετήσιο ποσοστό τραυματισμών από αιχμηρά είναι 10–20% των εργαζομένων. Υψηλότερα ποσοστά επαγγελματικού τραυματισμού σημειώνονται στους χειριστές ΙΑ και το προσωπικό καθαριότητας. Η ετήσια επίπτωση στις ΗΠΑ υπολογίζεται ίση με 180 ανά 1000 εργαζόμενους. Μεγάλο μέρος αυτού του ποσοστού αφορά σε τραυματισμούς από πλημμελώς απορριφθέντα αιχμηρά αντικείμενα.¹ Μεταξύ των επαγγελματιών υγείας οι νοσηλευτές διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο να τραυματιστούν από αιχμηρά-μολυσματικά αντικείμενα.^{15,30}

Η κρισιμότητα του ζητήματος αναδεικνύεται και από πρόσφατες διεθνείς μελέτες, δεδομένης της έλλειψης στοιχείων στην Ελλάδα. Η ΠΟΥ υπολογίζει ότι το 2000, 21 εκατομμύρια άνθρωποι μολύνθηκαν από τον ιό της ηπατίτιδας Β (32% του συνόλου των νέων μολύνσεων παγκοσμίως), 2 εκατομμύρια από τον ιό της ηπατίτιδας C (40% του συνόλου) και 260.000 από τον ιό HIV (5% του συνόλου) εξαιτίας πλημμελούς διαχείρισης των ΙΑ. Οι μολύνσεις αυτές οδήγησαν σε 49.000, 24.000 και 210.000 θανάτους αντίστοιχα. Σημειώνεται ότι το 40% των κρουσμάτων ηπατίτιδας Β και C των επαγγελματιών υγείας οφείλεται σε επαγγελματική έκθεση.^{15,31} Επιπρόσθετα, επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η πιθανότητα να μολυνθεί κάποιος από τους ιούς HBV, HCV και HIV όταν

Πίνακας 2. Λοιμώξεις από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) εξαιτίας επαγγελματικού τραυματισμού από αιχμηρά αντικείμενα (ΗΠΑ)

Επαγγελματική κατηγορία	Ετήσιος αριθμός ανθρώπων που τραυματίστηκαν από αιχμηρά αντικείμενα	Ετήσιος αριθμός λοιμώξεων από HBV που προκλήθηκαν από τραυματισμό
Νοσηλευτές		
– Εντός νοσοκομείου	17.700–22.000	56–96
– Εκτός νοσοκομείου	28.000–48.000	26–45
Νοσοκομειακοί εργαστηριακοί	800–7500	2–15
Βοηθητικό προσωπικό νοσοκομείου	11.700–45.300	23–91
Τεχνικοί νοσοκομείου	12.200	24
Νοσοκομειακοί ιατροί και οδοντίατροι	100–400	<1
Εξωνοσοκομειακοί ιατροί	500–1700	1–3
Εξωνοσοκομειακοί οδοντίατροι	100–300	<1
Βοηθοί οδοντιάτρων εκτός νοσοκομείου	2600–3900	5–8%
Προσωπικό επείγουσας ιατρικής (εκτός νοσοκομείου)	12.000	5–8
Χειριστές αποβλήτων (εκτός νοσοκομείων)	500–7300	1–15

Πίνακας 3. Κίνδυνος λοίμωξης μετά από τραυματισμό με υποδερμικές βελόνες

Μόλυνση με	Κίνδυνος μόλυνσης
HIV	0,3%
Ιό ηπατίτιδας Β	3%
Ιό ηπατίτιδας C	3-5%

τραυματιστεί από μολυσμένη υποδερμική βελόνα είναι αντίστοιχα 30%, 1,8% και 0,3%, ενώ σύμφωνα με την Αμερικανική Υπηρεσία Δημόσιας Υγείας, ο HIV μπορεί να μεταδοθεί μέσω των βλεννογόνων (πιθανότητα 0,09%) και μέσω υγρών και ιστών του σώματος.³¹ Ανησυχητικές είναι επίσης οι εκτιμήσεις του ΠΟΥ ότι το 18-64% των ΥΜ 22 αναπτυσσόμενων χωρών υιοθετούν ανεπαρκείς μεθόδους διάθεσης των ΙΑ.^{3,5,32-36} Τέλος, σύμφωνα με άλλη έρευνα στο σύνολο 35 εκατομμυρίων εργαζομένων στον τομέα της υγείας υπολογίζεται ότι 2 εκατομμύρια αυτών εκτίθενται στον HBV μέσω τραυματισμού, 0,9 εκατομμύρια στον HCV και 0,17 εκατ. στον HIV. Οι τραυματισμοί αυτοί οδήγησαν σε 70.000 μολύνσεις από HBV, 17.000 από HCV και 500 από HIV. Το 90% αυτών των μολύνσεων συμβαίνει σε αναπτυσσόμενες χώρες. Στην ίδια έρευνα αναφέρεται ότι 66-95% των εκθέσεων σε παθογόνους οργανισμούς οφείλεται σε τραυματισμούς από αιχμηρά αντικείμενα, κυρίως υποδερμικές βελόνες.^{3,4}

3. Βασικές αρχές του Διεθνούς Δικαίου και σχετικό νομοθετικό πλαίσιο

Οι βασικές αρχές που πρέπει πάντοτε να λαμβάνονται υπόψη όταν διαμορφώνεται εθνική νομοθεσία ή κανονισμοί για τη διαχείριση των ΙΑ είναι:

1. Η αρχή «ο ρυπαίνων πληρώνει» (“polluter pays” principle).
2. Η αρχή «της πρόληψης» (“prevention” principle).
3. Η αρχή «της προφύλαξης» (“precautionary” principle).
4. Η αρχή «του καθήκοντος για φροντίδα» (“duty of care” principle).
5. Η αρχή «της εγγύτητας» (“proximity” principle).

Η αρχή «της προφύλαξης» (“precautionary” principle) είναι η αρχή-κλειδί σχετικά με την προστασία της υγείας και της ασφάλειας και ως

εκ τούτου στον τομέα της διαχείρισης των ΙΑ. Όταν το μέγεθος ενός συγκεκριμένου κινδύνου είναι αβέβαιο, πρέπει να θεωρείται επίσης σημαντικό. Συνεπώς, τα μέτρα υπέρ της υγείας και της ασφάλειας πρέπει να σχεδιάζονται αναλόγως. Πρόκειται για διεύρυνση της αρχής της πρόληψης. Με άλλα λόγια, ακόμη και όταν δεν υπάρχει επιστημονική βεβαιότητα αλλά απλώς σοβαρές ενδείξεις για πιθανές δυσμενείς περιβαλλοντικές συνέπειες μιας δραστηριότητας, επιβεβλημένα κρίνονται τόσο τα μέτρα αποτροπής των επικείμενων κινδύνων όσο και τα μέτρα πρόληψης απώτερων κινδύνων. Η αρχή «της καταπολέμησης της μόλυνσης στην πηγή» και η αρχή «του ελέγχου σε όλη τη διαδικασία παραγωγής» (from cradle-to-grave) θεωρούνται συγγενείς αρχές.¹

3.1. ΚΥΑ ΗΠ/37591/2031/2003

(ΦΕΚ 1419B/1.10.2003)

«Μέτρα και όροι για τη διαχείριση Ιατρικών Αποβλήτων από υγειονομικές μονάδες»

Η ΚΥΑ 37591/2031/2003 αποτελεί το κατεξοχήν νομοθετικό κείμενο σχετικά με τη διαχείριση των ΙΑ στην Ελλάδα. Αρχικά κατατάσσει τα ΙΑ στις εξής κατηγορίες:

- Ιατρικά Αστικού Χαρακτήρα (ΙΑ-ΑΧ) που προσομοιάζουν με τα οικιακά απορρίμματα
- Επικίνδυνα Ιατρικά Απόβλητα (ΕΙΑ)
 - Αμιγώς μολυσματικού χαρακτήρα (ΕΙΑ-ΑΜΧ)
 - Ταυτόχρονα μολυσματικού και τοξικού χαρακτήρα (ΕΙΑ- ΜΤΧ)
 - Αμιγώς τοξικού χαρακτήρα (ΕΙΑ-ΤΧ)
- Άλλα Ιατρικά Απόβλητα (ΑΙΑ): Ραδιενεργά, μπαταρίες, συσκευασίες με αέρια υπό πίεση κ.ά.

Ορίζει εν συνεχεία τις ΥΜ που υποχρεούνται σε διαχείριση ΙΑ όπως τα δημόσια θεραπευτήρια, οι δημοτικοί υγειονομικοί σταθμοί, τα ΝΠΙΔ που παρέχουν υπηρεσίες υγείας, τα ιδιωτικά θεραπευτήρια, τα στρατιωτικά νοσοκομεία, τα κέντρα υγείας, τα κέντρα αιμοδοσίας, τα διαγνωστικά και ερευνητικά εργαστήρια, τα μικροβιολογικά εργαστήρια, οι κτηνιατρικές κλινικές μικρών και μεγάλων ζώων και τα κτηνιατρικά διαγνωστικά και ερευνητικά εργαστήρια.

Επιπλέον, επιβάλλει στις ανωτέρω ΥΜ την υποχρέωση κατάρτισης Εσωτερικού Κανονισμού

Διαχείρισης των ΕΙΑ. Παράλληλα, ορίζει τις ενέργειες διαχείρισης των ΙΑ και τις προδιαγραφές για την εκτέλεσή τους καθώς και ειδικότερα ζητήματα σχετικά με τη συλλογή, τη μεταφορά εντός και εκτός ΥΜ, την προσωρινή αποθήκευση εντός και εκτός ΥΜ, την επεξεργασία (αποτέφρωση, αποστείρωση) και την τελική διάθεση σε ΧΥΤΑ ή ΧΥΤΕΑ. Στα άρθρα 10 και 11 καθορίζονται οι διαδικασίες χορήγησης των απαιτούμενων αδειών για τη συλλογή, μεταφορά και προσωρινή αποθήκευση καθώς και για την εγκατάσταση επεξεργασίας ΕΙΑ. Επίσης, καθορίζονται οι διαδικασίες ελέγχων και οι κυρώσεις σε περίπτωση παραβιάσεων. Την εν λόγω ΚΥΑ, τέλος, συνοδεύουν 4 παραρτήματα. Το πρώτο περιέχει ενδεικτικούς καταλόγους για την κατηγοριοποίηση των ΙΑ. Στα επόμενα δύο αναφέρονται οι ελάχιστες τεχνικές και περιβαλλοντικές απαιτήσεις εγκαταστάσεων αποτέφρωσης και αποστείρωσης (σταθερές ή κινητές), αντίστοιχα και στο τελευταίο περιλαμβάνονται τα συνοδευτικά έντυπα έγγραφα των ΕΙΑ.^{3,4,37,38}

Η εν λόγω ΚΥΑ εκδόθηκε έξι χρόνια μετά τις αντίστοιχες ΚΥΑ για τα Στερεά Μη Επικίνδυνα Απόβλητα και τον Εθνικό Σχεδιασμό για όλα τα Στερεά Απόβλητα παρά το γεγονός ότι υπήρχε σχετικό Σχέδιο ήδη από το 1995 και το ότι η διαχείριση των ΕΙΑ συνδέεται άμεσα με την προστασία του περιβάλλοντος, τη δημόσια υγεία, την υγεία και την ασφάλεια των εργαζομένων αλλά και των ασθενών ή των επισκεπτών των ΥΜ, όπως και την υγεία και την ασφάλεια των εργαζομένων στη διαχείριση των αστικών στερεών αποβλήτων.

Κρίνεται σκόπιμο να επισημανθούν ορισμένες ανακρίβειες και ελλείψεις που εντοπίζονται στο κείμενο του εν λόγω νομοθετήματος.

Αρχικά, η μέθοδος της αποστείρωσης γίνεται αποδεκτή ως μέθοδος αποτελεσματικής επεξεργασίας μολυσματικών αποβλήτων πράγμα ιδιαίτερα επικίνδυνο τόσο για τη δημόσια υγεία όσο και τους επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται τα απόβλητα αυτά και ιδιαίτερα τα αιχμηρά-μολυσματικά. Στο Παράρτημα 3 της ΚΥΑ ως τελικό κριτήριο επιτυχούς αποστείρωσης θεωρείται «το τελικό μικροβιακό φορτίο που είναι παρεμφερές με αυτό των οικιακών αποβλήτων». Η προσέγγιση αυτή είναι άκρως αντιεπιστημονική καθώς

αφενός το ισοζύγιο αυτό δεν μπορεί να ελεγχθεί πρακτικά, οι σπόροι των μικροβίων που περιέχονται στα «αποστειρωμένα μολυσματικά απόβλητα» αγνοούνται, και αφετέρου είναι ανέφικτη η μικροβιακή ισοδυναμία μεταξύ ενός συγκεκριμένου κάθε φορά φορτίου μολυσματικών αποβλήτων με νοσογόνους παράγοντες επικίνδυνους και ανθεκτικούς και ενός απροσδιόριστου φορτίου όπως αυτό των «οικιακών αποβλήτων».

Επιπλέον, τα «αποστειρωμένα μολυσματικά απόβλητα» ως προς την τελική τους διάθεση αντιμετωπίζονται ως μη επικίνδυνα και συνεπώς μπορούν να διατεθούν σε ΧΥΤΑ. Αυτό κρίνεται ως εξαιρετικά επικίνδυνο καθώς «ανεπαρκώς αποστειρωμένα» απόβλητα μπορούν σε συνθήκες ευνοϊκής θερμοκρασίας και υγρασίας να μετατρέψουν τον ΧΥΤΑ σε εστία αναπαραγωγής και διασποράς παθογόνων παραγόντων. Στην παράμετρο αυτή πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι στον τομέα αυτόν δραστηριοποιούνται και ιδιώτες με πρωταρχικό στόχο το κέρδος, γι' αυτό και πολλές μονάδες αποστείρωσης κρίνονται ως ακατάλληλες και αναποτελεσματικές. Παρόλ' αυτά, η Απόφαση αποδέχεται ακόμη και κινητές μονάδες επεξεργασίας παρά τις διεθνείς προδιαγραφές. Τέλος, στο θέμα της αποστείρωσης παρατηρούνται αντιφάσεις μεταξύ της εν λόγω ΚΥΑ και του Εθνικού Σχεδιασμού Διαχείρισης Στερεών Αποβλήτων (ΚΥΑ 113944/1997, ΚΥΑ 14312/1302/2000) σύμφωνα με τον οποίο προαναγγέλλεται για την Αττική και τη Θεσσαλονίκη η λειτουργία δύο μονάδων θερμικής επεξεργασίας όπως προβλέπεται και από διεθνείς επιστημονικές μελέτες κατά τις οποίες τα μολυσματικά απόβλητα πρέπει να καταστρέφονται σε μονάδες καύσης και όχι να συλλέγονται και να διατίθενται μαζί με τα κοινά απόβλητα.

Παράλληλα, οι πολύ αυστηρές προδιαγραφές για την αποτέφρωση των ΕΙΑ την καθιστά απαγορευτική για τα νοσοκομεία των απομακρυσμένων περιοχών όπως τα νησιά. Τούτο αντίκειται στην «αρχή της εγγύτητας» που πρέπει να διέπει τη διαχείριση των αποβλήτων.

Σχετικά με τους υπόχρεους φορείς για την εξωνοσοκομειακή και ενδονοσοκομειακή διαχείριση των εν λόγω αποβλήτων δεν ορίζονται με σαφήνεια από την ΚΥΑ, σε αντιδιαστολή με τον Εθνικό

Σχεδιασμό που καθιστά την Τοπική Αυτοδιοίκηση υπεύθυνη για την υλοποίηση «της οργάνωσης των συστημάτων συλλογής των μολυσματικών αποβλήτων από τα νοσοκομεία και της μεταφοράς στις μονάδες ΚΕΜΑ».

Όπως προαναφέρθηκε εντοπίζονται και παραλείψεις στο κείμενο της ΚΥΑ μερικές από τις οποίες αναπτύσσονται παρακάτω:

- Απουσιάζει μέριμνα σχετικά με το θέμα της υγιεινής και ασφάλειας της εργασίας για το νοσηλευτικό, παραϊατρικό και εργατοτεχνικό προσωπικό που διαχειρίζεται άμεσα τα ΙΑ παραγνωρίζοντας το γενικό πνεύμα του νόμου 1568/85 «Υγιεινή και ασφάλεια των εργαζομένων», καθώς και της Οδηγίας 89/391/EEC. Στην παρούσα ΚΥΑ θα ανέμενε κανείς να γίνει ειδική μνεία στο παραπάνω ζήτημα
- Απουσιάζουν διατάξεις σχετικά με την εκπαίδευση και εξειδίκευση του παραπάνω προσωπικού των ΥΜ στις μεθόδους, τεχνικές και μέσα για τη διαχείριση των ΕΙΑ όταν αυτή πραγματοποιείται εντός της μονάδας (διαχωρισμός, συλλογή, μεταφορά και προσωρινή αποθήκευση)
- Δεν γίνεται καμία αναφορά στην αναγκαία εφαρμογή ενός αξιόπιστου συστήματος ενδονοσοκομειακής υγειονομικής επιτήρησης και ελέγχου των εφαρμοζόμενων συστημάτων ενδονοσοκομειακής διαχείρισης (πρωτοστατούντος ενδεχομένως του ιατρού εργασίας της ΥΜ) ούτε στις αρμοδιότητες και ευθύνες όσων διαχειρίζονται τα εν λόγω απόβλητα, δεδομένης της αυταναμίας εφαρμογής των θεσμοθετημένων αρμοδιοτήτων των Επιτροπών Ενδονοσοκομειακών Λοιμώξεων και των Επιτροπών Υγιεινής και Ασφάλειας σε πολλές ΥΜ
- Τα ΕΙΑ-ΤΧ αποθηκεύονται μακροχρόνια εξαιτίας της έλλειψης ειδικών εγκαταστάσεων κατάλληλων για την καταστροφή τους. Η αποθήκευση αυτή πρέπει να γίνεται σε σακούλες ξεχωριστού χρώματος για να αποφεύγεται η ανάμειξή τους με τις άλλες δύο κατηγορίες ΕΙΑ. Δεν σημειώνεται σχετική αναφορά στην ΚΥΑ
- Δεν προτείνονται ασφαλείς πρακτικές για την ελαχιστοποίηση των ΕΙΑ σε αντίθεση με τις αρχές της ανακύκλωσης, επαναχρησιμοποίησης και «ο ρυπαίνων πληρώνει»

- Δεν προτείνονται επίσης ελεγκτικοί μηχανισμοί προς τις ΥΜ και τους ιδιώτες που ασχολούνται με τη διαχείριση των ΙΑ. Δεν γίνεται αναφορά στους φορείς με αρμοδιότητα διενέργειας ελέγχων στις ΥΜ σχετικά με τη διαχείριση των ΙΑ και γενικότερα τη συμμόρφωσή τους προς τις υγειονομικές απαιτήσεις
- Η ΚΥΑ δεν αναφέρεται στους πιθανούς κινδύνους για την υγεία και την ασφάλεια που απορρέουν από την κακή διαχείριση των ΕΙΑ, παραγνωρίζοντας την αρχή της «προφύλαξης» που οφείλει να εφαρμόζεται στον τομέα αυτό
- Δεν λαμβάνονται υπόψη τα υπάρχοντα μέσα, η υποδομή και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά (π.χ. γεωγραφικά) κάθε περιοχής όπως οι νησιωτικές περιοχές στις οποίες το κόστος διαχείρισης είναι πολλαπλάσιο
- Δεδομένου του γεγονότος ότι η κακή διαχείριση των ΙΑ εγκυμονεί κινδύνους σχετικά με τη διασπορά μεταδοτικών νοσημάτων, η ΚΥΑ αναμενόταν να περιέχει διατάξεις σχετικές με τις υπηρεσίες και τους φορείς δημόσιας υγείας όπως η δημόσια υγεία στην Περιφέρεια και την Τοπική Αυτοδιοίκηση, το Εθνικό Συμβούλιο Δημόσιας Υγείας και το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ)
- Αναφορικά με την αντιμετώπιση των κινδύνων από τη διάδοση μεταδοτικών νοσημάτων θα ήταν εξαιρετικά χρήσιμο αν η ΚΥΑ αναφερόταν σε σχετικό σχέδιο έκτακτης ανάγκης σε περίπτωση τραυματισμού από αιχμηρό μολυσματικό αντικείμενο ή διασπορά επικίνδυνης ουσίας.^{4,6,37-43}

3.2. Οδηγία 2010/32/ΕΕ «για την εφαρμογή της συμφωνίας-πλαίσιο σχετικά με την πρόληψη των τραυματισμών που προκαλούνται από αιχμηρά αντικείμενα στο νοσοκομειακό και υγειονομικό τομέα, η οποία συνήφθη από τις οργανώσεις HOSPEEM και EPSU»

Όπως αναφέρεται και στο προοίμιο της Οδηγίας 2010/32/ΕΕ «η υγεία και η ασφάλεια στην εργασία αποτελεί ζήτημα σημαντικό για όλους όσοι δραστηριοποιούνται στον νοσοκομειακό και υγειονομικό τομέα. Η ανάληψη ορθής δράσης για

την πρόληψη των περιπτώσεων τραυματισμών και την προστασία από αυτούς θα έχει θετικό αντίκτυπο στους πόρους. Στο ίδιο πνεύμα, η υγεία και η ασφάλεια των εργαζομένων έχουν πρωταρχική σημασία και συνδέονται άμεσα με την υγεία των ασθενών καθορίζοντας με τον τρόπο αυτό και την ποιότητα της περίθαλψης. Συνεπώς, η χάραξη και η εφαρμογή της πολιτικής αναφορικά στα ιατρικά αιχμηρά αντικείμενα θα πρέπει να αποτελεί πρόνοια του κάθε κράτους μέλους της ΕΕ και προϊόν κοινωνικού διαλόγου. Ως εκ τούτου, η συμφωνία-πλαίσιο σχετικά με την πρόληψη τραυματισμών που προκαλούνται από αιχμηρά αντικείμενα στο νοσοκομειακό και υγειονομικό τομέα είναι αποτέλεσμα του διαλόγου μεταξύ της Ευρωπαϊκής Ένωσης Εργοδοτών του Νοσοκομειακού και Υγειονομικού Τομέα (HOSPEEM), της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Συνδικάτων Δημόσιων Υπηρεσιών (EPSU) και των αναγνωρισμένων ευρωπαϊκών κοινωνικών εταίρων του νοσοκομειακού και υγειονομικού τομέα.⁴⁴

Σκοπός της Οδηγίας είναι:

- Η επίτευξη του ασφαλέστερου δυνατού εργασιακού περιβάλλοντος
- Η πρόληψη των τραυματισμών των εργαζομένων από κάθε είδους ιατρικό αιχμηρό αντικείμενο
- Η προστασία των εργαζομένων που διατρέχουν κίνδυνο
- Η διαμόρφωση ολοκληρωμένης προσέγγισης για τον καθορισμό πολιτικών σχετικά με την εκτίμηση και την πρόληψη του κινδύνου, την κατάρτιση, ενημέρωση, ευαισθητοποίηση και παρακολούθηση
- Η θέσπιση διαδικασιών αντίδρασης και παρακολούθησης.

Βασισμένη σε σειρά αρχών όπως η υποχρέωση του εργοδότη να μεριμνά για την ασφάλεια και υγεία των εργαζομένων σε κάθε πτυχή που συνδέεται με την εργασία και ότι ο ρόλος των εκπροσώπων των εργαζομένων σε θέματα υγείας και ασφάλειας είναι πρωταρχικός για την πρόληψη κινδύνου και την προστασία, η Οδηγία συνιστά να πραγματοποιείται εκτίμηση κινδύνου σε κάθε νοσοκομειακή και ΥΜ σχετικά με πιθανούς τραυματισμούς από αιχμηρά αντικείμενα στον χώρο της εργασίας.

Πιο συγκεκριμένα, όταν εκτιμάται ότι υπάρχει κίνδυνος τραυματισμού από αιχμηρά αντικείμενα ή/και λοίμωξης, πρέπει να διακόπτεται η έκθεση των εργαζομένων στον κίνδυνο με τη λήψη σειράς μέτρων όπως:

- Ο καθορισμός και η εφαρμογή ασφαλών διαδικασιών για τη χρήση και τη διάθεση των αιχμηρών ιατρικών εργαλείων και των μολυσμένων αποβλήτων. Οι διαδικασίες αυτές πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά και να συνιστούν αναπόσπαστο μέρος της ενημέρωσης και της κατάρτισης των εργαζομένων
- Η παύση της περιττής χρήσης αιχμηρών αντικειμένων και η εξασφάλιση ιατρικών συσκευών με μηχανισμούς ασφαλείας και προστασίας
- Η άμεση κατάργηση της πρακτικής της επανατοποθέτησης καλυμμάτων στις βελόνες.

Επιπλέον, για να μειωθεί στο χαμηλότερο επίπεδο που απαιτείται ώστε να προστατεύεται επαρκώς η ασφάλεια και η υγεία των εργαζομένων απαραίτητη είναι η λήψη των ακόλουθων μέτρων:

- Εφαρμογή αποτελεσματικών διαδικασιών διάθεσης και η τοποθέτηση ασφαλών, από τεχνικής άποψης, περιεκτών με σαφή επισήμανση για τον χειρισμό των αιχμηρών αντικειμένων και των εργαλείων έγχυσης μιας χρήσης, κοντά στον χώρο όπου χρησιμοποιούνται ή βρίσκονται αυτά
- Η χρήση ατομικού εξοπλισμού προστασίας
- Η πρόληψη των λοιμώξεων με την εφαρμογή ασφαλών συστημάτων εργασίας που αφορούν στην:
 - Ανάπτυξη συνεκτικής πολιτικής πρόληψης σχετικά με την τεχνολογία, την οργάνωση και τις συνθήκες εργασίας, τους ψυχοκοινωνικούς και άλλους παράγοντες που σχετίζονται με το περιβάλλον της εργασίας
 - Κατάρτιση
 - Εφαρμογή διαδικασιών για την ιατρική παρακολούθηση.

Όταν εκτιμάται ότι υπάρχει κίνδυνος έκθεσης σε βιολογικούς κινδύνους, αναφέρεται στην Οδηγία ότι επιβάλλεται να προσφέρεται στους εργαζόμενους εμβολιασμός. Απαραίτητη είναι η ενημέρωση των εργαζομένων σχετικά με τα πλεο-

νεκτήματα και τα μειονεκτήματα τόσο του εμβολιασμού όσο και του μη εμβολιασμού. Τέλος, ο εμβολιασμός πρέπει να παρέχεται δωρεάν στους εργαζόμενους των ΥΜ και τους φοιτητές που εκτελούν υγειονομικές και συναφείς δραστηριότητες στον χώρο εργασίας.

Στο πλαίσιο της ενημέρωσης και ευαισθητοποίησης, δεδομένου ότι τα αιχμηρά αντικείμενα θεωρούνται εξοπλισμός εργασίας, ο εργοδότης (εδώ η ΥΜ) οφείλει να:

- Εφιστά την προσοχή στους διάφορους κινδύνους
- Παρέχει τις αναγκαίες εξηγήσεις αναφορικά στην ισχύουσα νομοθεσία
- Προάγει τις ορθές πρακτικές σχετικά με την πρόληψη αλλά και την καταγραφή των συμβάντων-ατυχημάτων
- Αναπτύσσει δραστηριότητες και ενημερωτικό υλικό σε συνεργασία με τα συνδικάτα ή/και τους εκπροσώπους των εργαζομένων
- Παρέχει πληροφόρηση αναφορικά στα διαθέσιμα προγράμματα στήριξης.

Επιπλέον, στο πλαίσιο της επιβεβλημένης κατάρτισης σχετικά με τις πολιτικές και τις διαδικασίες που συνδέονται με τους τραυματισμούς από αιχμηρά αντικείμενα, ο εργοδότης οφείλει να παρέχει κατάρτιση που αφορά:

- Στην ορθή χρήση ιατρικών συσκευών με μηχανισμούς για την προστασία από αιχμηρά αντικείμενα
- Στη διοργάνωση σεμιναρίων για τους νεοπροσληφθέντες και προσωρινούς εργαζομένους
- Στους κινδύνους που σχετίζονται με την έκθεση σε αίμα και σωματικά υγρά
- Στα μέτρα πρόληψης όπως οι βασικές προφυλάξεις, οι ασφαλείς πρακτικές εργασίας, οι ορθές διαδικασίες χρήσης και διάθεσης των αιχμηρών αντικειμένων, η σημασία του εμβολιασμού
- Στις απαραίτητες διαδικασίες αναφοράς, αντίδρασης και παρακολούθησης των συμβάντων-ατυχημάτων και στη σημασία αυτών
- Στα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση τραυματισμού.

Αναφορικά στην αναφορά ατυχήματος ή περιστατικού τραυματισμού με αιχμηρό αντικείμενο

σημειώνεται στο κείμενο της Οδηγίας η υποχρέωση αυτό να αναφέρεται στον εργοδότη ή/και τον υπεύθυνο ή/και τον εργαζόμενο που είναι αρμόδιος για την ασφάλεια και την υγιεινή στον χώρο της εργασίας. Επίσης, επισημαίνεται ότι οι μηχανισμοί της αναφοράς πρέπει να περιλαμβάνουν συστήματα τοπικά, εθνικά και ευρωπαϊκά.

Τέλος, απαραίτητη χαρακτηρίζεται από το κείμενο της Οδηγίας η πρόληψη πολιτικών και διαδικασιών για το ενδεχόμενο τραυματισμού από αιχμηρό αντικείμενο. Οι διαδικασίες αυτές πρέπει να είναι γνωστές σε όλους τους εργαζομένους και να συμφωνούν με την ευρωπαϊκή, την εθνική και περιφερειακή νομοθεσία, καθώς και με τις συλλογικές συμβάσεις. Πιο συγκεκριμένα, απαραίτητη κρίνεται:

- Η μέριμνα από μέρους του εργοδότη για την περίθαλψη του τραυματισμένου εργαζομένου
- Η διερεύνηση από μέρους του εργοδότη των αιτιών και των περιστάσεων του ατυχήματος-συμβάντος και η καταγραφή αυτού
- Η εξασφάλιση ιατρικής αγωγής (εφόσον κρίνεται απαραίτητο). Προβλέπεται επίσης η αποκατάσταση, η συνέχιση της εργασίας και η δυνατότητα αποζημίωσης.⁴⁴

Γίνεται συνεπώς σαφές ότι συγκριτικά με την Οδηγία, η ΚΥΑ ως το κατεχόμενη νομοθετικό κείμενο σχετικά με τη διαχείριση των ΙΑ στην Ελλάδα, εκτός των ανακριβειών και παραλείψεων οι οποίες αναλύθηκαν και επισημάνθηκαν παραπάνω, υπολείπεται αξιοσημείωτα σε διατάξεις σχετικά με:

- Την εκτίμηση του κινδύνου για την υγεία και την ασφάλεια των εργαζομένων αναφορικά στη διαχείριση των ΕΙΑ και ειδικότερα των αιχμηρών αποβλήτων-αντικειμένων
- Την υγιεινή και ασφάλεια της εργασίας για το νοσηλευτικό, παραϊατρικό και εργατοτεχνικό προσωπικό που διαχειρίζεται άμεσα τα νοσοκομειακά απόβλητα (τόσο γενικά όσο και ειδικότερα σχετικά με την πρόληψη των τραυματισμών από αιχμηρά αντικείμενα-απόβλητα)
- Την εκπαίδευση και εξειδίκευση του παραπάνω προσωπικού στις μεθόδους, τεχνικές και μέσα για τη διαχείριση των ΕΙΑ και ειδικότερα των αιχμηρών αποβλήτων-αντικειμένων όταν αυτή

πραγματοποιείται εντός της μονάδας (διαχωρισμός, συλλογή, μεταφορά και προσωρινή αποθήκευση)

- Την ενημέρωση και ευαισθητοποίηση του παραπάνω προσωπικού σχετικά με τους κινδύνους που εγκυμονεί η διαχείριση των ΕΙΑ και ειδικότερα των αιχμηρών αποβλήτων-αντικειμένων
- Τη χρήση ατομικού εξοπλισμού προστασίας
- Τον εμβολιασμό όταν εκτιμάται ότι υπάρχει κίνδυνος έκθεσης σε βιολογικούς κινδύνους
- Σχετικό σχέδιο έκτακτης ανάγκης σε περίπτωση τραυματισμού από αιχμηρό αντικείμενο και τη γνωστοποίηση αυτού στους εργαζομένους
- Την αναφορά ατυχήματος ή περιστατικού τραυματισμού με αιχμηρό αντικείμενο
- Τη μέριμνα από μέρους του εργοδότη για την περίθαλψη, ιατρική παρακολούθηση και την εξασφάλιση ιατρικής αγωγής (εφόσον κρίνεται απαραίτητο) του τραυματισμένου εργαζόμενου, καθώς και τη διερεύνηση των αιτιών και των περιστάσεων του ατυχήματος/συμβάντος και η καταγραφή αυτού
- Την εφαρμογή ενός αξιόπιστου συστήματος ενδονοσοκομειακής υγειονομικής επιτήρησης και ελέγχου των εφαρμοζόμενων συστημάτων ενδονοσοκομειακής διαχείρισης, καθώς και τον ορισμό αρμοδιοτήτων και ευθυνών όσων παράγουν και διαχειρίζονται ΕΙΑ.⁴⁴

4. Αρμόδιοι φορείς για τη διενέργεια ελέγχων σε νοσηλευτικές μονάδες

Μεταξύ των φορέων που κρίνονται αρμόδιοι να διενεργούν ελέγχους σε ΥΜ τόσο σχετικά με την εύρυθμη λειτουργία τους όσο και τη συμμόρφωσή τους προς τις υγειονομικές και ειδικές περιβαλλοντικές απαιτήσεις είναι ο Συνήγορος του Πολίτη (ΣτΠ), το Σώμα Επιθεωρητών Υπηρεσιών Υγείας & Πρόνοιας (ΣΕΥΥΠ) του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, και η Ειδική Υπηρεσία Επιθεωρητών Περιβάλλοντος (ΕΥΕΠ) του ΥΠΕΚΑ.^{32,45-54}

4.1. Συνήγορος του Πολίτη (ΣτΠ)

Ο Κύκλος Κοινωνικής Προστασίας της Ανεξάρτητης Αρχής «Συνήγορος του Πολίτη» είναι

επιφορτισμένος να διενεργεί μεταξύ άλλων και ελέγχους σχετικά με την ορθή διαχείριση των παραγόμενων ΙΑ από τις ΥΜ της επικράτειας. Στο πλαίσιο αυτό, τον Φεβρουάριο του 2007, ο ΣτΠ εξέδωσε ειδική έκθεση σχετικά με την αυτεπάγγελτη έρευνά του για τη διαχείριση των ΕΙΑ από Δημόσιους Φορείς. Στόχος της διενεργηθείσας αυτεπάγγελτης έρευνας ήταν η διερεύνηση της συμμόρφωσης των εμπλεκόμενων φορέων προς την ΚΥΑ Η.Π. 37591/2031/2003 και προς την ισχύουσα σχετική νομοθεσία για τη διαχείριση ΙΑ.

Επιδιώκοντας (η εν λόγω έρευνα) να είναι κατά το δυνατόν αντιπροσωπευτική της κατάστασης που επικρατεί στη χώρα αναφορικά με τη διαχείριση των ΙΑ πραγματοποιήθηκαν:

- Αυτοψίες σε ικανό αριθμό δημόσιων νοσοκομείων στην Αθήνα και την Περιφέρεια αναφορικά στη διαχείριση των ΕΙΑ
- Συναντήσεις με εμπλεκόμενους φορείς καταγράφοντας παράλληλα τις απόψεις τους
- Βιβλιογραφική έρευνα.

Αυτοψίες πραγματοποιήθηκαν (23.2.2005-15.6.2005) στα εξής νοσηλευτικά ιδρύματα: Νοσοκομείο Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων «Συγγρός», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας, ΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας», ΠΓΝ Λάρισας, ΠΠΓΝ Ηρακλείου και Νοσοκομείο Ρεθύμνου. Επίσης, διπλή αυτοψία πραγματοποιήθηκε (23.5.2005 & 2.10.2006) στη Μονάδα Αποτέφρωσης Νοσοκομειακών Απορριμμάτων του Ενιαίου Συνδέσμου Δήμων και Κοινοτήτων Νομού Αττικής (ΕΣΔΚΝΑ) στον Δήμο Άνω Λιοσίων.

Στο πλαίσιο των παραπάνω αυτοψιών έλαβαν επίσης χώρα συναντήσεις με τους Διοικητές ή αναπληρωτές Διοικητές των Νοσοκομείων καθώς και με ιατρούς, νοσηλευτές, μηχανικούς και διοικητικούς υπαλλήλους που ήταν επιφορτισμένοι με το έργο της διαχείρισης των ΕΙΑ. Συναντήσεις και επικοινωνία, ακόμη, πραγματοποιήθηκε με τους εμπλεκόμενους φορείς στη διαχείριση των ΕΙΑ στους οποίους και απεστάλησαν οι Εκθέσεις Αυτοψίας που προέκυψαν.

Σειρά παραλείψεων και λανθασμένων πρακτικών διαπιστώθηκαν σε όλα τα παραπάνω νοσηλευτικά ιδρύματα σχετικά με τη διαχείριση των ΕΙΑ καθώς και στη Μονάδα Αποτέφρωσης

Νοσοκομειακών Απορριμμάτων του ΕΣΔΚΝΑ συνιστώντας σοβαρούς κινδύνους τόσο για τη δημόσια υγεία και την υγεία των επαγγελματιών υγείας και των εργαζομένων στις ΥΜ όσο και για το περιβάλλον. Συνοπτικά, προβλήματα εντοπίστηκαν ως προς:

- Την απουσία Εσωτερικών Κανονισμών Διαχείρισης ΕΙΑ
- Τη μεγαλύτερη παραγωγή ΕΙΑ-ΜΧ ανά κλίνη από ό,τι διεθνώς
- Τον τρόπο συλλογής-υποδοχής των ΕΙΑ
- Την έλλειψη χώρων συλλογής και προσωρινής αποθήκευσης των ΕΙΑ
- Τις μονάδες επεξεργασίας υγρών μολυσματικών αποβλήτων
- Τους υπερπλήρεις, ανοιχτούς κάδους μεταφοράς των ΕΙΑ
- Τη διαχείριση αποβλήτων αργύρου που παράγονται από τα ακτινολογικά εργαστήρια
- Τους πεπαλαιωμένους, εκτός προδιαγραφών ή ακόμη και στερούμενους άδειας λειτουργίας, κλιβάνους αποτέφρωσης εντός των νοσοκομείων
- Και στον Κεντρικό Αποτεφρωτήρα του ΕΣΔΚΝΑ.

Για όλα τα προαναφερθέντα προβλήματα η ειδική έκθεση της εν λόγω έρευνας συμπεριλαμβάνει συγκεκριμένες προτάσεις προς το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης και τους αρμόδιους φορείς. Επίσης προτείνεται η εκπόνηση τεχνικο-οικονομικών μελετών σε νομαρχιακό ή περιφερειακό επίπεδο, στις οποίες θα εξεταστεί το ενδεχόμενο κατασκευής κεντρικών μονάδων επεξεργασίας ΕΙΑ ανά νομό, περιφέρεια ή νοσοκομείο (εφόσον το νοσοκομείο εξυπηρετεί έναν συγκεκριμένο, ελάχιστο, καθορισμένο αριθμό κλινών).

Τέλος, στο πλαίσιο της ίδιας έρευνας και με στόχο την εύρεση και αξιολόγηση της παραγόμενης ποσότητας των ΕΙΑ ανά νοσοκομειακή κλίνη, ζητήθηκαν τα αντίστοιχα στοιχεία (παραγωγή ΕΙΑ ανά κλίνη, αναλυτικά ανά κλινική και ημέρα) από το Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο», το ΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας» και το Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός». Πραγματοποιήθηκε σχετική ανάλυση για τις παραγόμενες και τις

εκτιμώμενες από τη βιβλιογραφία ποσότητες ΕΙΑ. Γενικά, οι παραγόμενες ποσότητες ήταν μεγαλύτερες των εκτιμώμενων.⁴⁵⁻⁴⁷

4.2. Σώμα Επιθεωρητών Υπηρεσιών Υγείας & Πρόνοιας (ΣΕΥΥΠ)

Το Σώμα Επιθεωρητών Υπηρεσιών Υγείας και Πρόνοιας υπάγεται απευθείας στον Υπουργό Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης. Ιδρύθηκε με τον Ν. 2920/2001, ΦΕΚ 131 Α και άρχισε να λειτουργεί στις 16.09.2002.

Αποστολή του είναι η διενέργεια συστηματικών επιθεωρήσεων, ελέγχων και ερευνών σε όλες τις υπηρεσίες και τους φορείς αρμοδιότητας ή εποπτείας του Υπουργού Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, καθώς και στις υπηρεσίες υγείας των ασφαλιστικών φορέων. Εντολή δίνεται από τον Υπουργό Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, τον Συνήγορο του Πολίτη ή τον Γενικό Επιθεωρητή του ΣΕΥΥΠ (αυτεπάγγελτη δράση). Η αρμοδιότητα του ΣΕΥΥΠ εκτείνεται σε όλη την ελληνική επικράτεια. Στο πλαίσιο αυτό το ΣΕΥΥΠ είναι αρμόδιο να ερευνά τυχόν κακοδιαχείριση των ΙΑ από μέρους των ΥΜ. Ειδικότερα, αρμόδιος για τέτοιου είδους ελέγχους είναι ο Τομέας Υγειονομικού-Φαρμακευτικού Ελέγχου του Σώματος.

Στις ετήσιες εκθέσεις πεπραγμένων του 2004, 2005, 2006 και του 2007 καταγράφονται σειρά παραλείψεων και κακών πρακτικών σχετικά με τη διαχείριση των παραγόμενων ΙΑ από μέρους των ΥΜ σε όλη την επικράτεια. Σημαντικά προβλήματα διαπιστώθηκαν σχετικά με:

- Την ύπαρξη του απαραίτητου Εσωτερικού Κανονισμού Διαχείρισης των ΕΙΑ. Ιδιαίτερα μικρή ανταπόκριση στην υποβολή των Κανονισμών παρατηρείται από ΥΜ και φορείς που ανήκουν στην υγειονομική αρμοδιότητα άλλων Υπουργείων (Στρατιωτικά Νοσοκομεία, Κτηνιατρικές κλινικές, ΙΚΑ, Δ/νσεις Υγείας των ΝΑ, Δημοτικοί Υγειονομικοί Σταθμοί κ.λπ.), καθώς επίσης και από τους φορείς της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας (ΠΦΥ)
- Τον διαχωρισμό των ΕΙΑ-ΜΧ από τις άλλες κατηγορίες ΕΙΑ. Εύκολα διαπιστώθηκε ότι σε πολλές περιπτώσεις δεν πραγματοποιείται ο αναγκαίος διαχωρισμός με αποτέλεσμα τα ΕΙΑ-ΜΤΧ

να διατίθενται μαζί με τα ΕΙΑ-ΜΧ. Επιπλέον, παρατηρήθηκε σε πολλές περιπτώσεις έλλειψη σχεδίου διαχείρισης των ΕΙΑ-ΤΧ, ενώ τα υγρά απόβλητα των εργαστηρίων συχνά απορρίπτονται στο κοινό αποχετευτικό δίκτυο δίχως ειδική επεξεργασία. Σχετικά με τη διαχείριση των αποβλήτων των ακτινολογικών εργαστηρίων, είχε διακοπεί η Σύμβαση με την ανάδοχο εταιρεία που είχε οριστεί από τον Οργανισμό Διαχείρισης Δημόσιου Υλικού (ΟΔΔΥ) για την απαργύρωση των υγρών αποβλήτων με αποτέλεσμα να διατίθενται χωρίς επεξεργασία στο κοινό αποχετευτικό δίκτυο

- Τις ελλείψεις των νοσοκομείων σε κατάλληλες κτιριακές υποδομές, εξοπλισμό και σχεδιασμό διαχείρισης ΙΑ
- Την ειδική σήμανση των αποβλήτων, τα απαραίτητα συνοδευτικά έγγραφα και τις προβλεπόμενες από την ΚΥΑ άδειες εγκατάστασης και επεξεργασίας των ΕΙΑ-ΜΧ
- Τις παραβιάσεις που σημειώνονται στη μονάδα Αποτέφρωσης του ΕΣΔΚΝΑ, όπου η παραγόμενη τέφρα αποθηκεύεται προσωρινά κατά παράβαση των περιβαλλοντικών όρων που έχουν τεθεί, ενώ ταυτόχρονα πραγματοποιείται επεξεργασία ΕΙΑ-ΜΤΧ χωρίς να υπάρχει σχετική άδεια
- Τις παραβιάσεις που σημειώνονται από σειρά ιδιωτικών εταιριών που δραστηριοποιούνται στην επεξεργασία ΙΑ καθώς και από μέρους ιδιωτικού νοσηλευτικού ιδρύματος, διαγνωστικού εργαστηρίου και φορέων ΠΦΥ σχετικά με την επεξεργασία των παραγόμενων ΙΑ.⁴⁸⁻⁵³

Στην Έκθεση Πεπραγμένων του 2007 ιδιαίτερη μνεία γίνεται σε έλεγχο που πραγματοποιήθηκε σε αριθμό Νοσοκομείων-ΝΠΔΔ και Κέντρων Υγείας σε Νοσηλευτικές Μονάδες, Ειδικά Νοσοκομεία, Κέντρα Υγείας και Περιφερειακά Ιατρεία της Βόρειας Ελλάδας αναφορικά στον τρόπο διαχείρισης των ΕΙΑ. Χαρακτηριστικά σημειώνεται ότι κανένας από τους κλιβάνους των Νοσοκομείων δεν πληρούσε τις προδιαγραφές της ΚΥΑ, δίχως δυνατότητα προσαρμογής. Επίσης εντοπίστηκε πλημμελής αντιμετώπιση σχετικά με τη διαχείριση των ΕΙΑ-ΤΧ και απουσία αδειοδοτημένης εγκατάστασης επεξεργασίας των ΕΙΑ-ΜΤΧ στη Βόρεια

Ελλάδα. Τέλος, όσον αφορά στην επεξεργασία των ΕΙΑ-ΜΧ υπάρχει μόνο μία αδειοδοτημένη, αλλά δίχως σχετική πιστοποίηση, εταιρεία.⁵²

4.3. Ειδική Υπηρεσία Επιθεωρητών Περιβάλλοντος (ΕΥΕΠ) – ΥΠΕΚΑ

Η Ειδική Υπηρεσία Επιθεωρητών Περιβάλλοντος συστάθηκε με το άρθρο 9 του Ν. 2947/2001 στο πρώην Υπουργείο Περιβάλλοντος, Χωροταξίας και Δημοσίων Έργων, και νυν ΥΠΕΚΑ, και υπάγεται απευθείας στον Υπουργό. Σύμφωνα με το ΠΔ 165/2003 «Διοικητική οργάνωση, διάρθρωση και στελέχωση της Ειδικής Υπηρεσίας Επιθεωρητών Περιβάλλοντος» (ΦΕΚ 137/Α/2003), το οποίο καθορίζει τη διοικητική της οργάνωση, διάρθρωση και στελέχωση, αποτελείται από τη Γενική Επιθεώρηση και δύο Τομείς, τον Τομέα Νοτίου Ελλάδας με έδρα την Αθήνα και τον Τομέα Βορείου Ελλάδας με έδρα τη Θεσσαλονίκη. Ο κάθε τομέας με τη σειρά του συνίσταται από τέσσερα τμήματα με διαφορετικές αρμοδιότητες το καθένα. Σχετικά με τη διαχείριση των ΙΑ, αρμόδιο είναι το Τμήμα Α που είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο τήρησης της περιβαλλοντικής νομοθεσίας, των περιβαλλοντικών όρων και μελετών περιβαλλοντικών επιπτώσεων (ΜΠΕ) σε δημόσια έργα, σε ΧΥΤΑ καθώς και σε λοιπές δημόσιες υποδομές (όπως οι ΥΜ) και τουριστικές εγκαταστάσεις.

Οι Επιθεωρητές Περιβάλλοντος μπορούν να διενεργούν αυτοψίες σε κάθε δημόσιο ή ιδιωτικό έργο ή δραστηριότητα που υπάγεται στις διατάξεις περί προστασίας του περιβάλλοντος ή επιβάλλεται για την αποτελεσματική άσκηση των αρμοδιοτήτων της. Έχουν τη δυνατότητα να προβαίνουν σε ελέγχους και μετρήσεις, αλλά και στη συλλογή κάθε χρήσιμου στοιχείου. Σε περίπτωση που διαπιστώνεται ρύπανση ή υποβάθμιση του περιβάλλοντος ή άλλη παράβαση (άρθρο 30, Ν. 1650/86), η ΕΥΕΠ ανάλογα με τη σοβαρότητα της παράβασης εισηγείται την επιβολή προστίμου.

Σύμφωνα με την Έκθεση της ΕΥΕΠ που εκδόθηκε το 2007 και αφορούσε στο χρονικό διάστημα 1.1.2004–19.10.2007, διενεργήθηκαν μεταξύ άλλων έλεγχοι που αφορούσαν στη διαχείριση των ΙΑ. Αξίζει να σημειωθεί ότι το ποσοστό των επιθεωρήσεων της ΕΥΕΠ που αφορούσαν στα νοσοκομεία ήταν μόλις 0,5% επί του συνόλου των

επιθεωρήσεων παρά τη σοβαρότητα του ζητήματος της διαχείρισης των ΙΑ όπως αυτή διαπιστώνεται και από τις εκθέσεις του ΣΤΠ και του ΣΕΥΥΠ.^{32,54-56}

Σύμφωνα με την Έκθεση της ΕΥΕΠ που εκδόθηκε τον Μάιο 2012 και αφορούσε στην περίοδο 2010-2011, διενεργήθηκαν μεταξύ άλλων έλεγχοι που αφορούσαν στη διαχείριση των ΕΙΑ από ΥΜ του δημόσιου αλλά και του ιδιωτικού τομέα. Συνολικά πραγματοποιήθηκαν 16 έλεγχοι από μικτό κλιμάκιο της ΕΥΕΠ και του ΣΕΥΥΠ σε μεγάλα νοσοκομεία της χώρας (μεταξύ αυτών και 5 στρατιωτικά), καθώς και σε μονάδες μεταφοράς και διαχείρισης ΕΙΑ. Οι σημαντικότερες παραβιάσεις που διαπιστώθηκαν αφορούσαν σε:

- Μη ύπαρξη αποφάσεων εγκεκριμένων περιβαλλοντικών όρων
- Μη ορθή διαχείριση των ΕΙΑ-MX & ΕΙΑ-MTX
- Ελλείψεις στην έγκριση των Εσωτερικών Κανονισμών Διαχείρισης
- Ελλείψεις στην ενημέρωση του προσωπικού συλλογής των ΕΙΑ εντός των ΥΜ και συντονισμού με τους αναδόχους που παραλαμβάνουν αυτά προς διαχείριση εκτός μονάδας.⁵⁷

Επικουρικά στάλθηκε σχετικό ερωτηματολόγιο σε όλες τις ΥΜ της επικράτειας. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης των απαντήσεων αυτών είναι εντυπωσιακά και ενδεικτικά της υφιστάμενης κατάστασης.⁵⁷

Τέλος, σχετικά με τις εταιρείες διαχείρισης των ΕΙΑ ολοκληρώθηκαν οι έλεγχοι στον Αποτεφρωτήρα Νοσοκομειακών Αποβλήτων του ΕΣΔΚΝΑ στα Άνω Λιόσια Αττικής και την ιδιωτική μονάδα αποστείρωσης ΕΙΑ στο Ηράκλειο Κρήτης. Και στις δύο εγκαταστάσεις σημειώθηκαν σημαντικές παραβάσεις.⁵⁷

5. Επίλογος-Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, τα ΙΑ και ιδιαίτερα τα αιχμηρά-μολυσματικά απόβλητα συνιστούν μια ειδική κατηγορία αποβλήτων η διαχείριση των οποίων χρήζει ιδιαίτερης μέριμνας εξαιτίας της μολυσματικής ή/και τοξικής τους δράσης με σοβαρές επιπτώσεις στη δημόσια αλλά και επαγγελματική υγεία. Σειρά ερευνών σε χώρες του εξωτερικού

καταδεικνύουν ότι ένα μεγάλο ποσοστό των δηλωθέντων κρουσμάτων λοιμωδών νόσων οφείλονται στην επαφή με ΙΑ τα οποία είχαν διατεθεί ανεξέλεγκτα.¹²⁻²² Δεδομένης της ύπαρξης λίγων ανάλογων ερευνών στην Ελλάδα αλλά και της αύξησης των κρουσμάτων λοιμωδών νόσων τα τελευταία χρόνια σύμφωνα με στοιχεία της ΕΣΥΕ, δεν είναι παρακινδυνευμένο να υποτεθεί ότι ένα μέρος αυτής της αύξησης μπορεί να οφείλεται στη συνεχή ανεξέλεγκτη διάθεση ΙΑ στο περιβάλλον.^{30,58-61}

Επιβεβλημένη κρίνεται η συνεργασία της επιστημονικής κοινότητας με την πολιτεία τόσο μέσω κεντρικών φορέων, όπως το τμήμα Υγειονομικού Ελέγχου Υδάτων και Αποβλήτων της Διεύθυνσης Υγειονομικής Μηχανικής και Υγιεινής Περιβάλλοντος του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης και το τμήμα Διαχείρισης Στερεών Αποβλήτων της Διεύθυνσης Περιβαλλοντικού Σχεδιασμού του ΥΠΕΚΑ, όσο και μέσω των αρμόδιων ελεγκτικών μηχανισμών ώστε πέρα από τις προσπάθειες ανάδειξης της σημασίας του ζητήματος να εφαρμοστούν ορθές διαχειριστικές πρακτικές. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η θέσπιση πλαισίου ολοκληρωμένου σχεδιασμού αναφορικά με τη διαχείριση των παραγόμενων ΙΑ σε όλη την επικράτεια λαμβάνοντας υπόψη τις γεωγραφικές και περιβαλλοντικές ιδιαιτερότητες κάθε περιφέρειας. Σημαντικός κρίνεται και ο ρόλος της τοπικής αυτοδιοίκησης τόσο για να αναδείξει τα τοπικά προβλήματα και ιδιαίτερα χαρακτηριστικά όσο και για να συμβάλει στους απαραίτητους ελέγχους σχετικά με τη συμμόρφωση των ΥΜ και των μικρότερων υποδομών υγείας στις νομοθετικές διατάξεις και τον εθνικό σχεδιασμό. Βασική προϋπόθεση για τη θέσπιση του εθνικού σχεδιασμού είναι αφενός η επίσπευση κατάθεσης των Εσωτερικών Κανονισμών και αφετέρου η επικαιροποίηση και βελτίωση του σχετικού νομοθετικού πλαισίου το οποίο όπως σημειώθηκε παρασιτάζει ελλείψεις και επιστημονικές ανακρίβειες, καθώς και η προσαρμογή αυτού στο αντίστοιχο κοινοτικό. Στο πλαίσιο αυτό το 2009 εκδόθηκε η Εγκύκλιος: Διαχείριση Επικίνδυνων Ιατρικών Αποβλήτων αμιγώς Τοξικού Χαρακτήρα (ΕΙΑ-ΤΧ) από Υγειονομικές Μονάδες⁶² και επιπρόσθετα το 2010 ανακοινώθηκε από την Υπουργό ΠΕΚΑ

η υλοποίηση του έργου «Εθνικός Σχεδιασμός Διαχείρισης Αποβλήτων από εγκαταστάσεις στον τομέα της Υγείας».⁶³ Από το συγκεκριμένο έργο διαμορφώνονται προτάσεις για:

- Νέο θεσμικό πλαίσιο διαχείρισης των ΙΑ, προς αντικατάσταση του ήδη υφιστάμενου, το οποίο απαιτείται να βελτιωθεί
- Τεχνικές Προδιαγραφές διαχείρισης των ΙΑ, οι οποίες θα αποτελέσουν τον οδηγό σύμφωνα με τον οποίο θα γίνεται στο εξής η διαχείριση (συλλογή, αποθήκευση, μεταφορά, επεξεργασία, τελική διάθεση) των αποβλήτων αυτών, κατά τρόπο ώστε να μην αποτελούν κίνδυνο για τη δημόσια υγεία και το περιβάλλον
- Εθνικό Σχεδιασμό Διαχείρισης των ΙΑ, στον οποίο θα τίθενται οι εθνικές κατευθύνσεις και επιλογές για την επίτευξη της ολοκληρωμένης και ορθολογικής διαχείρισης των ΙΑ. Ειδικότερα, βάσει του προαναφερομένου Εθνικού Σχεδιασμού προβλέπεται να γίνει κατάλληλη χωροθέτηση των μονάδων επεξεργασίας των συγκεκριμένων αποβλήτων.

Το σχέδιο της ΚΥΑ, με την οποία επικαιροποιείται το πλαίσιο διαχείρισης αποβλήτων από ΥΜ, αποτελείται από το βασικό κείμενο, στο οποίο ορίζονται και περιγράφονται τα μέτρα και οι όροι για τη διαχείριση Αποβλήτων Υγειονομικών Μονάδων, και περιλαμβάνει, ως παραρτήματα, τις Γενικές Τεχνικές Προδιαγραφές και τον Εθνικό Σχεδιασμό Διαχείρισης Αποβλήτων από ΥΜ.⁶³

Πολύ πρόσφατα εκδόθηκε η ΚΥΑ 146163/2012 «Μέτρα και όροι για τη διαχείριση αποβλήτων υγειονομικών μονάδων» (με σκοπό την εφαρμογή της παρ. 7 του άρθρου 38 του Ν. 4042/2012 σχετικά με τον καθορισμό κατευθύνσεων, μέτρων, όρων και διαδικασιών για τη διαχείριση των Αποβλήτων Υγειονομικών Μονάδων (ΑΥΜ)).^{64,65} Απώτερος στόχος της εν λόγω ΚΥΑ είναι η διασφάλιση ενός υψηλού επιπέδου προστασίας της ανθρώπινης υγείας και του περιβάλλοντος, καθώς και η εφαρμογή της ιεράρχησης των δράσεων και των εργασιών διαχείρισης των ΑΥΜ. Η εν λόγω ΚΥΑ παρουσιάζει διαφορές από την ΚΥΑ 37951/2003 σε σημαντικά σημεία όπως η κατηγοριοποίηση των αποβλήτων, ο ορισμός των υπόχρεων διαχείρισης των ΑΥΜ, αλλά και των

Εργασιών Διαχείρισης Επικίνδυνων Αποβλήτων Υγειονομικών Μονάδων (ΕΑΥΜ), η θέσπιση Γενικών Τεχνικών Προδιαγραφών Διαχείρισης ΑΥΜ και Ειδικού Εθνικού Σχεδίου Διαχείρισης ΕΑΥΜ. Επιπλέον, αναφορά γίνεται σε μέτρα και προϋποθέσεις για τη διαχείριση ΕΑΥΜ, τις υποχρεώσεις των παραγωγών και κατόχων αυτών, το κόστος διαχείρισής τους, τη διαλογή στην πηγή ΑΥΜ, τους ελέγχους, τις αρμόδιες αρχές και τα εποπτεύοντα υπουργεία για την εφαρμογή της παρούσας ΚΥΑ. Ελλείψεις παραμένουν σχετικά με τον εμβολιασμό, την ενημέρωση/κατάρτιση και ευαισθητοποίηση του προσωπικού που διατρέχει κίνδυνο μόλυνσης από τα ΕΑΥΜ, καθώς και την αναφορά ατυχήματος ή περιστατικού τραυματισμού. Πρέπει να επισημανθεί ότι μετά από παρέμβαση και προσπάθεια του ΚΕΕΛΠΝΟ κάποιες ΥΜ καταγράφουν και δηλώνουν τα ατυχήματα ή περιστατικά τραυματισμού, όπως επίσης πραγματοποιούν επιστημονικά και εκπαιδευτικά σεμινάρια για την ενημέρωση του προσωπικού που εμπλέκεται στη διαχείριση των ΕΙΑ.

Σχετικά με τον εμβολιασμό του προσωπικού, πρέπει να σημειωθεί ότι αυτός εφαρμόζεται στον ιδιωτικό τομέα, ενώ ορισμένες ελλείψεις της ΚΥΑ όπως τα όργανα εσωτερικής διαχείρισης καλύπτονται από τους εσωτερικούς κανονισμούς διαχείρισης των ΙΑ που έχουν κατατεθεί από τις ΥΜ στις ΥΠΕ. Αν και το βελτιωμένο νομοθετικό κείμενο βρίσκεται προς τη σωστή κατεύθυνση, αναμένεται να διαπιστωθεί αν η εφαρμογή του νέου νομοθετικού πλαισίου θα είναι επαρκής, προκειμένου να βελτιωθεί η υφιστάμενη κατάσταση σχετικά με τη διαχείριση των ιατρικών αποβλήτων στην Ελλάδα.

Στην ίδια κατεύθυνση, νεότερα σχετικά νομοθετικά κείμενα αποτελούν δύο υπουργικές αποφάσεις αναφορικά στη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας φορτηγών ιδιωτικής χρήσης σε κατόχους άδειας συλλογής-μεταφοράς ΕΙΑ.^{66,67} Επιπλέον, επιτακτικής σημασίας κρίνεται και η κατάθεση στοιχείων σχετικών με την παραγωγή, αποθήκευση, επεξεργασία και τελική διάθεση των αποβλήτων από μέρους και των μικρότερων δομών υγείας.⁶⁸

Αξίζει να σημειωθεί ότι η πρόληψη των λοιμώξεων με την εφαρμογή ασφαλών συστημάτων ερ-

γασίας στον χώρο των ΥΜ συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης συνεκτικής πολιτικής πρόληψης σχετικά με την τεχνολογία, την οργάνωση της εργασίας, τις συνθήκες εργασίας, τους ψυχοκοινωνικούς και άλλους παράγοντες που σχετίζονται με το περιβάλλον της εργασίας, καθώς και την κατάρτιση των εργαζομένων, κρίνεται τελικά οικονομικά συμφέρουσα.^{12,14,69}

Η κατανόηση της σημασίας της ορθής διαχείρισης των ΙΑ στη σύγχρονη εποχή τόσο από τους εμπλεκόμενους στον τομέα της υγείας όσο και από μέρος της διοίκησης αλλά και των πολιτών συνιστά ζήτημα επιτακτικό, καθώς τα τελευταία χρόνια η διαχείριση της περιβαλλοντικής ποιότη-

τας όσο και η επιτυχής πρόληψη πολλών νέων και παλαιών ασθενειών, οι οποίες απειλούν όλο και περισσότερο τη δημόσια υγεία, προσεγγίζονται με αγωνία. Πέραν αυτού, η διαχείριση των αποβλήτων μιας κοινωνίας αδιαμφισβήτητα αποτελεί δείκτη πολιτισμού και ως τέτοιος πρέπει να αντιμετωπίζεται.

Ευχαριστίες

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλουμε στην κα Αλεξάνδρα Παναγιωτοπούλου (Υπεύθυνη Εκπαίδευσης Κοινωνικού Πολύκεντρου) για τη συνδρομή της στη συλλογή του αρχικού αλλά εξαιρετικά σημαντικού υλικού της παρούσας εργασίας.

Βιβλιογραφία

1. Prüss A, Girouth E, Rushbrook P (eds) *Safe management of Wastes from Health-Care Activities World Health Organization*. Geneva, 1999
2. US Congress, Office of Technologies Assessment. Finding the Rx for Managing Medical Wastes, OTA-0-459 (Washington) DC: US Government Printing Office, September, 1990
3. ΑΔΕΔΥ, Κοινωνικό Πολύκεντρο, ΕΡΓΟ ΕΠΕΑΕΚ II 2.5.1α: Βελτίωση Διοικητικών και Οργανωτικών δεξιοτήτων εργαζομένων στο δημόσιο τομέα. Ενότητα: Διαχείριση Νοσοκομειακών αποβλήτων. Επιμέλεια, Παναγιωτοπούλου Αλεξάνδρα, 2009
4. Καραμούτσος Θ. *Η διαχείριση των επικίνδυνων ιατρικών αποβλήτων στο Βοστανείο Γενικό Νοσοκομείο Μυτιλήνης*. Διατριβή στο πλαίσιο του ΠΜΣ «Περιβαλλοντική Πολιτική και Διαχείριση», Πανεπιστήμιο Αιγαίου, Τμήμα Περιβάλλοντος, Μυτιλήνη, 2005
5. Καρυστινάκη Φ, Αδάμου Ε. Διαχείριση των επικίνδυνων νοσοκομειακών αποβλήτων. *Νοσοκομ Χρον* 2008, 70(Συμπλήρωμα): 310-315
6. Ν. 3850/2010 (ΦΕΚ 84/Α'/2.6.2010) *Κύρωση του κώδικα νόμων για την υγεία και την ασφάλεια των εργαζομένων*
7. Rutala WA, Mayhal CG. Medical Waste. Society of Hospital Epidemiology of America, SHEA position paper. *Infect Cont Hosp Ep* 1992, 13:38-48
8. Manyele SV. Effects of improper hospital-waste management on occupational health and safety. *Afr Newslett Occup Health Saf* 2004, 14:30-33
9. Μακρόπουλος Β. *Νοσοκομειακά απόβλητα: Κίνδυνοι για την υγεία των εργαζομένων*. Ημερίδα-Νοσοκομειακά Απόβλητα, Κίνδυνος για τη δημόσια υγεία και το περιβάλλον, ΤΕΕ, Αθήνα, 2005
10. US Environmental Protection Agency Community Options for Safe Needle Disposal, Washington, 2004
11. Gupta A, Anand S, Sastry J et al. High risk for occupational exposure to HIV and utilization of post-exposure prophylaxis in a teaching hospital in Pune, India. *BMC Infect Dis* 2008, 8:142
12. Sounding Board, Risks to Health Care Workers in Developing Countries. *N Engl J Med* 2001, 345:538-541
13. Needlestick transmission of HTLV-III from a patient infected in Africa. *Lancet* 1984, 2:1376-1377
14. Janjua NZ, Khan MI, Mahmood B et al. Sharp injuries and their determinants among health care workers at first-level care facilities in Sindh Province, Pakistan. *Trop Med Int Health* 2010, 15:1244-1251
15. Rampal L, Zakaria R, Sook LW et al. Needle Stick and Sharps Injuries and Factors Associated Among Health Care Workers in a Malaysian Hospital. *Eur J Soc Sci* 2010, 13:354-362
16. Kermode M, Unsafe injections in low-income country health settings: need for injection safety promotion to prevent the spread of blood-borne viruses. *Health Promot Int* 2004, 19: 95-103
17. Edler A, Olsen M, Mbville M, Policies for Exposure to Blood-borne Pathogens Among US-Based International Voluntary Medical Organizations. *JAMA* 2002, 288:166
18. Talaat M, Kandeel A, El-Shoubary W et al. Occupational exposure to needlestick injuries and hepatitis B vaccination coverage among health care workers in Egypt. *Am J Infect Control* 2003, 31:469-474
19. Smith DR, Choe MA, Jeong JS et al. Epidemiology of Needlestick and Sharps Injuries Among Professional Korean Nurses. *J Prof Nurs* 2006, 22:359-366
20. Hosoglu S, Akalin S, Sunbul M et al. Predictive factors for occupational bloodborne exposure in Turkish hospitals. *Am J Infect Control* 2009, 37:65-69
21. Smith DR, Mihashi M, Adachi Y et al. Epidemiology of needlestick and sharps injuries among nurses in a Japanese teaching hospital. *J Hosp Infect* 2006, 64:44-49
22. Tarantola A, Koumari A, Rachline A et al. A descriptive, retrospective study of 567 accidental blood exposures in health-care workers in three West African countries. *J Hosp Infect* 2005, 60:276-282

23. Erdem Y, Talas MS. Blunt and penetrating object injuries in housekeepers working in a Turkish university hospital. *Am J Infect Control* 2006, 34:208–214
24. Lee R. Occupational transmission of bloodborne diseases to healthcare workers in developing countries: meeting the challenges. *J Hosp Infect* 2009, 72:285–291
25. Wilburn SQ. Needlestick and sharps injury prevention. *J Issues Nurs* 2004, 30:5
26. Occupational exposure to bloodborne pathogens, needlestick and other sharps injuries, final rule. Occupational Safety and Health Administration (OSHA), Department of Labor. Final rule; request for comment on the Information Collection (Paperwork) Requirements. *Fed Regist* 2001, 18:5318–5325
27. Occupational exposure to bloodborne pathogens: request for information-OSHA. Request for information. *Fed Regist* 1998, 9:48250–48252
28. OSHA targets reducing needlesticks among HCWs. Occupational Safety and Health Administration. *AIDS Alert* 1998, 13:128–132
29. Marini MA, Giangregorio M, Kraskinski JC. Complying with the Occupational Safety and Health Administration's Bloodborne Pathogens Standard: implementing needleless systems and intravenous safety devices. *Pediatr Emerg Care* 2004, 20:209–214
30. Γιαννοπούλου Ε, Βύρλιος Κ, Ζιάμπα Β. *Επικίνδυνα Ιατρικά Απόβλητα: Διάκριση και Διαχείριση των Νοσοκομειακών Στερεών Αποβλήτων. Η Κατάσταση στην Ελλάδα*. Περιοδική Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας της Ιατρικής της Εργασίας και Περιβάλλοντος, 2010, 1:66–72
31. Panlilio A, Cardo D, Grohskopf L et al. Updated US Public health service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *Morbidity and Mortality Weekly Report CDC*, 2005, 54:1–17
32. Αραβώσης Κ, Κούγκολος Α, Μπακοπούλου Σ. *Διαχείριση Νοσοκομειακών Αποβλήτων*. Κοινωνικό Πολύκεντρο ΑΔΕΔΥ Αθήνα, 2007
33. www.healthwaste.org, (πρόσβαση στις 20/10/2010)
34. WHO "Safe health –care waste management– policy paper", Geneva, 2004
35. WHO "International Meeting on Health –Care Waste: Meeting Report", Geneva, 2007
36. Μαργαρίτη Γ. *Ημερίδα: Νοσοκομειακά απόβλητα, Κίνδυνος για τη δημόσια υγεία και το περιβάλλον*, ΤΕΕ, Αθήνα, 2005
37. ΚΥΑ ΗΠ/37591/2031/2003 (ΦΕΚ 1419Β/1.10.2003) «Μέτρα και όροι για τη διαχείριση ιατρικών αποβλήτων από υγειονομικές μονάδες»
38. Καρύδης Κ. *Κριτική παρουσίαση της ΚΥΑ για τη διαχείριση των επικίνδυνων ιατρικών αποβλήτων, ημερίδα νοσοκομειακά απόβλητα: κίνδυνος για τη δημόσια υγεία και το περιβάλλον*. ΤΕΕ, Αθήνα, 2005
39. Νόμος 1568/85 (ΦΕΚ 177Α/18.10.1985). *Υγιεινή και ασφάλεια των εργαζομένων*, 1985
40. Δημητροπούλου-Θεοδώρου Ε. *Στοιχεία Δικαίου -Δημόσιας Υγιεινής (Εισαγωγή στο Δίκαιο και στη Νομοθεσία Δημόσιας Υγείας και Υγιεινής)*, Εκδόσεις Σάκκουλα, Αθήνα-Θεσσαλονίκη, 2008
41. Παπαδημητρίου Γ, Πατρώνος Π και συν. *Προστασία από τα Μεταδοτικά Νοσήματα-Εθνικές Κοινοτικές και Διεθνείς Ρυθμίσεις. Νόμος και Φύση*. Εκδόσεις Σάκκουλα, Αθήνα-Θεσσαλονίκη, 2004
42. Council Directive 89/391/EEC of 12 June 1989 on the introduction of measures to encourage improvements in the safety and health of workers at work
43. Οδηγία 2000/54/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 18ης Σεπτεμβρίου 2000 για την προστασία των εργαζομένων από κινδύνους που διατρέχουν λόγω έκθεσής τους σε βιολογικούς παράγοντες κατά την εργασία (έβδομη ειδική οδηγία κατά την έννοια του άρθρου 16 παράγραφος 1 της οδηγίας 89/391/ΕΟΚ)
44. Οδηγία 2010/32/ΕΕ του Συμβουλίου για την εφαρμογή της συμφωνίας-πλαίσιο σχετικά με την πρόληψη των τραυματισμών που προκαλούνται από αιχμηρά αντικείμενα στο νοσοκομειακό και υγειονομικό τομέα, η οποία συνήφθη από τις οργανώσεις HOSPEEM και EPSU
45. Ξενάκης Ν, Στασινός Σ. Ποσότητες παραγομένων μολυσματικών αποβλήτων από τρία μεγάλα νοσοκομεία της Αττικής. *Υγιεινή και Ασφάλεια Εργασίας*. Τριμηνιαία Έκδοση. *ΕΙΝ/ΝΑΕ* 2007, 31:22–27
46. Συνήγορος του Πολίτη. Κύκλος Κοινωνικής Προστασίας. Παπαρηγοπούλου Π, Στασινός Σ. Αυτεπάγγελτη έρευνα του Συνηγόρου του Πολίτη για τη Διαχείριση των Επικίνδυνων Ιατρικών Αποβλήτων (ΕΙΑ) από Δημόσιους Φορείς, Αθήνα, 2007
47. www.synigoros.gr, (πρόσβαση στις 6/6/2012)
48. www.γγκα.gov.gr/ministry/organogramma/SEYYP (πρόσβαση στις 6/6/2012)
49. Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης. Σώμα Επιθεωρητών Υπηρεσιών Υγείας και Πρόνοιας (ΣΕΥΥΠ). Ετήσια Έκθεση Πεπραγμένων Έτους 2004. Εθνικό Τυπογραφείο, Αθήνα, 2005
50. Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης. Σώμα Επιθεωρητών Υπηρεσιών Υγείας και Πρόνοιας (ΣΕΥΥΠ). Ετήσια Έκθεση Πεπραγμένων Έτους, 2005
51. Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης. Σώμα Επιθεωρητών Υπηρεσιών Υγείας και Πρόνοιας (ΣΕΥΥΠ). Ετήσια Έκθεση Πεπραγμένων Έτους, 2006
52. Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης. Σώμα Επιθεωρητών Υπηρεσιών Υγείας και Πρόνοιας (ΣΕΥΥΠ). Ετήσια Έκθεση Πεπραγμένων Έτους 2007. Εθνικό Τυπογραφείο, Αθήνα, 2009
53. Σαμπατακάκης Μ. *Αποτελέσματα Ελέγχων Διαχείρισης Ιατρικών Αποβλήτων σε Νοσηλευτικά Ιδρύματα*. Σώμα Επιθεωρητών Υπηρεσιών Υγείας και Πρόνοιας (ΣΕΥΥΠ)
54. www.minenv.gr/eyer, (πρόσβαση στις 6/6/2012)
55. ΥΠΕΚΑ, Περιβαλλοντικές Επιθεωρήσεις, 2006. *Συνολική Αποτίμηση* (1.1.2004–19.10.2007). Αθήνα, 2007
56. Παπαδημητρίου Γ. *Ειδική Υπηρεσία Επιθεωρητών Περιβάλλοντος*. Αθήνα, 2006
57. ΥΠΕΚΑ. *Συνοπτική Παρουσίαση του Έργου της ΕΥΕΠ για τα έτη 2010–2011*. Αθήνα, 2012
58. Pournaras S, Tsakris A, Mandraveli K et al. Reported needlestick and sharp injuries among health care workers in a Greek general hospital. *Occup Med* 1999, 49:423–426

59. Γκούρλας ΠΓ. *Ηπατίτιδα τύπου Β: Ένας επαγγελματικός κίνδυνος για τους λειτουργούς υγείας*. Αθήνα, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, 1994:41
60. Λιτσάκης Κ. *Τεχνολόγοι ιατρικών εργαστηρίων: Συνθήκες εργασίας στο Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αλεξάνδρα»*. Αθήνα, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, 1997: 34
61. Πατούχας Δ, Κάργα Μ, Μπίχτας Α και συν. *Μελέτη επαγγελματικών ατυχημάτων με αιχμηρά αντικείμενα ή έκθεση σε βιολογικά υγρά στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών 2003–2009*. 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο για την Υγεία και την Ασφάλεια της Εργασίας «Η πρόληψη συμφέρει όλους», Αθήνα, 2010
62. Υπουργείο Περιβάλλοντος, Ενέργειας και Κλιματικής Αλλαγής, Εγκ. οικ. 128859/6177/2009: *Διαχείριση Επικίνδυνων Ιατρικών Αποβλήτων αμιγώς Τοξικού Χαρακτήρα (ΕΙΑ-ΤΧ) από Υγειονομικές Μονάδες* (24.12.2009)
63. ΥΠΕΚΑ, Εθνικός Σχεδιασμός Διαχείρισης Αποβλήτων από εγκαταστάσεις στον τομέα της Υγείας, 2010
64. ΚΥΑ 146163/2012 (ΦΕΚ 1537/8.5.2012) «Μέτρα και όροι για τη διαχείριση αποβλήτων υγειονομικών μονάδων»
65. Νόμος 4042/2012 (ΦΕΚ 24/13.2.2012) «Ποινική προστασία του περιβάλλοντος – Εναρμόνιση με την Οδηγία 2008/99/ΕΚ – Πλαίσιο παραγωγής και διαχείρισης αποβλήτων – Εναρμόνιση με την Οδηγία 2008/98/ΕΚ – Ρύθμιση θεμάτων Υπουργείου Περιβάλλοντος, Ενέργειας και Κλιματικής Αλλαγής»
66. ΥΑΑ1/οικ/11383/840/2007 – Χορήγηση αδειών κυκλοφορίας φορτηγών ιδιωτικής χρήσης σε κατόχους άδειας συλλογής-μεταφοράς επικίνδυνων ιατρικών αποβλήτων
67. ΥΑ Α1/οικ/27683/2320/2008 – Τροποποίηση της υπ αριθμ. Α1/οικ 11383/840/2007 (ΦΕΚ 309/Β) απόφασης «Χορήγηση αδειών κυκλοφορίας φορτηγών ιδιωτικής χρήσης σε κατόχους άδειας συλλογής-μεταφοράς επικίνδυνων ιατρικών αποβλήτων»
68. ΥΠΕΧΩΔΕ, Γενική Δ/ση Περιβάλλοντος, Δ/ση Περιβαλλοντικού Σχεδιασμού, Τμήμα Διαχείρισης Στερεών Αποβλήτων. *Η διαχείριση των ιατρικών αποβλήτων στην Ελλάδα*. Αθήνα, Οκτώβριος 2002
69. Lee JM, Botteman MF, Xanthakos N et al. Needlestick injuries in the United States. Epidemiologic, economic and quality of life issues. *AAOHN J* 2005, 53:117–133

Αξιολόγηση των τοπικών εγχύσεων βηταμεθαζόνης-λιδοκαΐνης στην αντιμετώπιση δύσκολων περιπτώσεων οξείας-υποξείας οσφυαλγίας

Αθ. Βήτας,¹ Π. Τηλαβερίδης,² Ι. Σοκολάκης,³ Χ. Σεμερτζίδης⁴

¹Περιφερειακό Ιατρείο Δοξάτου, Κέντρο Υγείας Προσοτσάνης, Κέντρο Υγείας Κάτω Νευροκοπίου, Κάτω Νευροκόπι, ²Ορθοπαιδική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Δράμας, Δράμα, ³Περιφερειακό Ιατρείο Σιδιρονέρου, Κέντρο Υγείας Κάτω Νευροκοπίου, Κάτω Νευροκόπι, ⁴Β' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Δράμας, Δράμα

ΣΚΟΠΟΣ Σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση των τοπικών εγχύσεων βηταμεθαζόνης-λιδοκαΐνης σε δύσκολες περιπτώσεις ασθενών με οσφυαλγία.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Συμπεριελήφθησαν 104 διαδοχικοί ασθενείς, οι οποίοι χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες με βάση το υλικό της έγχυσης που έγινε στο σημείο της μέγιστης έντασης του πόνου στην οσφυϊκή μοίρα: (α) ομάδα ενεργού θεραπείας (ΟΕΘ), όπου χορηγήθηκε βηταμεθαζόνη+λιδοκαΐνη+ενέσιμο ύδωρ και (β) ομάδα εικονικής παρέμβασης (ΟΕΠ), όπου χορηγήθηκε μόνο ενέσιμο ύδωρ. Επρόκειτο για τυχαίο δείγμα πληθυσμού που είχε εξαντλήσει τις συντηρητικές θεραπευτικές συστάσεις ή που δεν μπορούσε να τις χρησιμοποιήσει. Μετρήθηκε η ένταση του πόνου πριν και μετά την έγχυση με τη χρήση δεκαβάθμιας αναλογικής κλίμακας αυτοαξιολόγησης του πόνου από τον ασθενή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Βρέθηκε ότι στην ΟΕΘ η ένταση του πόνου μειώθηκε σημαντικά λίγα λεπτά μετά την οσφυϊκή έγχυση από $7,47 \pm 1,4$ σε $4,52 \pm 1,1$, $P < 0,003$, κάτι που δεν συνέβη στην ΟΕΠ (μείωση από $7,61 \pm 1,3$ σε $6,84 \pm 1,2$, $P = NS$). Σε παρόμοια επίπεδα καταγράφηκαν τα αποτελέσματα που αφορούσαν στον χρόνο αποθεραπείας και την αποκατάσταση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών ($4,25 \pm 0,6$ ημέρες για τους ασθενείς της

Evaluation of local infusions of betamethasone-lidocaine in the treatment of difficult cases of acute-subacute low back pain

A. Vitas,¹ P. Tilaveridis,² I. Sokolakis,³ X. Semertzidis⁴

¹Community Clinic of Doxato, Health Centre of Proso-tsani, Health Centre of Kato Nevrokopi, Kato Nevrokopi, ²Department of Orthopaedics, General Hospital of Drama, Drama, ³Community Clinic of Sidironero, Health Centre of Kato Nevrokopi, Kato Nevrokopi, ⁴2nd Department of Internal Medicine, General Hospital of Drama, Drama, Greece

AIM The aim of the study was the evaluation of lumbar infusions of betamethasone-lidocaine in difficult incidents of patients who suffered from low back pain.

MATERIAL-METHODS A random sample of 104 successive patients that had experienced all kind of conservative treatments or couldn't tolerate them was included in the study. They were divided into two groups according to the solution of the local (at the point of maximum intensity of pain) infusion: (a) active treatment group (ATG), that was infused with betamethasone+lidocaine+water for injection and (b) placebo treatment group (PTG) that was infused with water for injection. The intensity of pain (IP) was recorded before and after the infusion using a 0–10 numeric rating scale of pain for patient self-assessment.

RESULTS It was found, in the ATG, the intensity of pain was decreased significantly some minutes after the local infusion from 7.47 ± 1.4 to 4.52 ± 1.1 , $P < 0.003$, whereas something proportional did not happen in the PTG, from 7.61 ± 1.3 to 6.84 ± 1.2 , $P = NS$. Similar values were recorded in the results of rehabilitation time and time of returning to work and former activities, specifically, was 4.25 ± 0.6 days for the patients on ATG και 9.8 ± 3.7 days for the patients on PTG ($P < 0.0001$).

ΟΕΘ και $9,8 \pm 3,7$ ημέρες αντιστοίχως για αυτούς της ΟΕΠ, $P < 0,0001$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Η οσφυϊκή ενεσοθεραπεία που εφαρμόστηκε προσφέρει σημαντικά αναλγητικά οφέλη σε ασθενείς με επίμονη οσφυαλγία, επιφέροντας γρήγορη επάνοδο στην εργασία και τις προηγούμενες ασχολίες. Χαρακτηρίζεται από υψηλό ποσοστό ασφάλειας, ενώ το συνολικό θεραπευτικό κόστος είναι ελάχιστο.

Λέξεις ευρετηρίου Οσφυαλγία, τοπική έγχυση, βητα-μεθαζόνη, λιδοκαΐνη.

Αλληλογραφία: Αθ.Γ. Βήτας, Σωτήρος 3, 661 00 Δράμα
e-mail: athanasiosgvitas@yahoo.gr

CONCLUSIONS It appears that the proposed lumbar infusions offer important analgesic effect in patients with persistent low back pain, and they are also correlated with fast recovery and returning to work and former activities. They also seem to have a high safety profile, while the total therapeutic cost is minimal.

Key words Low back pain, lumbago, local infusion, betamethasone, lidocaine.

Corresponding author: Ath.G. Vitas, 3 Sotiros street, GR-661 00 Drama, Greece
e-mail: athanasiosgvitas@yahoo.gr

Η οσφυαλγία αποτελεί σύμπτωμα πολλών παθήσεων κι όχι πάθηση· ορίζεται ως ο πόνος που εντοπίζεται στην περιοχή της μέσης κι αποτελεί το δεύτερο συχνότερο κλινικό σύμπτωμα μετά την κεφαλαλγία. Στον γενικό πληθυσμό, ηλικίας άνω των τριάντα ετών, έχει βρεθεί ότι το 80% περίπου θα παρουσιάσει κάποια περίοδο της ζωής κρίση οξείας οσφυαλγίας που θα τους αναγκάσει για λίγες ή πολλές ημέρες να απέχουν από τις ασχολίες τους. Παγκοσμίως, οι περισσότερες μακράς διάρκειας απουσίες από την εργασία καθώς και οι επανειλημμένες ημεραργίες, με όλα τα επακόλουθα που τις συνοδεύουν, έχουν ως αίτιο το άλγος στην οσφύ.¹

Οξεία οσφυαλγία καλείται γενικά ο πόνος στη μέση διάρκειας μικρότερης των τριών μηνών. Ένας άλλος, ίσως ορθολογικότερος χρονικός προσδιορισμός, αποδίδει στην οξεία οσφυαλγία χρονική διάρκεια μικρότερη των έξι εβδομάδων και στην υποξεία από έξι έως δώδεκα· η χρόνια οσφυαλγία χαρακτηρίζεται από διάρκεια σαφώς μεγαλύτερη των δώδεκα εβδομάδων.²

Αίτια της οξείας οσφυαλγίας αποτελούν συνήθως η άρση βάρους, η απότομη κάμψη ή στροφή του σώματος, καθώς και ποικίλες μυϊκές καταπονήσεις που αφορούν στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Στις περιπτώσεις αυτές, ο μηχανισμός του πόνου είναι συνήθως αποτέλεσμα μυϊκής θλάσης, διάτασης-ρήξης μυϊκών ινών ή/και

συνδέσμων, υπεξαρθρήματος των μεσοσπονδύλιων αρθρώσεων ή ακόμα κήλης μεσοσπονδύλιου δίσκου. Στην πλειονότητα όμως των ασθενών η οξεία-υποξεία οσφυαλγία (Ο-ΥΟ) αντιμετωπίζεται χωρίς να έχει προηγουμένως καθοριστεί το ακριβές εκλυτικό της αίτιο.³

Σε όλες τις περιπτώσεις Ο-ΥΟ η πρωταρχική θεραπευτική παρέμβαση του γενικού ιατρού ή του εξειδικευμένου αποσκοπεί στον έλεγχο του άλγους, στη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς και τη μετέπειτα επανένταξή του στον εργασιακό χώρο. Πλήθος άρθρων και διεθνών συστηματικών ανασκοπήσεων δείχνουν ότι οι περισσότεροι ασθενείς με οσφυαλγία απευθύνονται αρχικά σε γενικούς ιατρούς· τονίζεται ορισμένες φορές η δυσχέρεια διαχείρισης της Ο-ΥΟ σε περιβάλλον πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, ενώ συχνά εκφράζεται η πεποίθηση πως όταν η πρωταρχική αντιμετώπιση είναι επιτυχημένη αποτρέπει σε μεγάλο βαθμό τη μετάπτωσή της σε χρόνια οσφυαλγία. Αποτιμώντας τη συνδρομή των σχετικών κατευθυντήριων οδηγιών αποφαίνονται πως «χρηζουν αναθεώρησης» αφήνοντας σαφείς αιχμές για ένδεια εφαρμοσμένης έρευνας στον χώρο της πρωτοβάθμιας περίθαλψης.⁴⁻⁶

Εννοιολογικά, ως «δύσκολα περιστατικά» Ο-ΥΟ ορίστηκαν οι περιπτώσεις ασθενών που παρουσιάζουν αδυναμία λήψης ή δυσανοχή στις προτεινόμενες συντηρητικές, θεραπευτικές συστά-

σεις, με συνέπεια την παραμονή του άλγους· ακόμη όσοι ασθενείς έλαβαν στο σύνολό της τη θεραπευτική αγωγή (σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες), χωρίς όμως να βελτιωθεί η οσφυαλγία τους, τόσο στην οξεία, όσο και την υποξεία φάση.^{7,8}

Αυτή, η ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, σχεδιάστηκε σε βάθρο πρωτοβάθμιας περίθαλψης με σκοπό να αξιολογηθεί η πρωτοποριακή επίτευση τοπικών εγχύσεων μείγματος συνθετικού γλυκοκορτικοειδούς με αναισθητικό παράγοντα και στείρο απυρετογόνο διάλυμα, στη συντηρητική αντιμετώπιση «δύσκολων περιστατικών» Ο-ΥΟ των ενηλίκων ασθενών χωρίς νευρολογική συνδρομή.

Υλικό και μέθοδος

Μελετήθηκε ένα τυχαίο δείγμα 104 διαδοχικών ασθενών που υπέφεραν από Ο-ΥΟ, κάτοικοι της βορείου Ελλάδας, οι οποίοι εξετάστηκαν κι αντιμετωπίστηκαν καθ' ολοκληρία στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Γενικού Νοσοκομείου Δράμας, το Κέντρο Υγείας Κάτω Νευροκοπίου και στο Περιφερειακό Ιατρείο Δοξάτου, κατά τη χρονική περίοδο Μάιος 2006–Ιανουάριος 2010.

Σε κάθε ασθενή διενεργήθηκε θερμομέτρηση, προσδιορισμός της αρτηριακής πίεσης, των σφύξεων/min (πριν και μετά την τοπική έγχυση) και μακροσκοπική εξέταση των φυσικών χαρακτήρων δείγματος ούρων, με εμπροσισμό ειδικών ταινιών οι οποίες μετρούν τη συγκέντρωση ιόντων των ανιχνεύσιμων ουσιών. Ακόμη, κλινική εξέταση που περιελάμβανε: επισκόπηση, ενεργητικές κινήσεις (κάμψη-έκταση σκελών), εκλυτικές δοκιμασίες (αναπαραγωγή συμπτωμάτων), ψηλάφηση για τον ανατομικό προσδιορισμό του άλγους, νευρολογική εξέταση των κάτω άκρων και έλεγχος των παρακείμενων αρθρώσεων. Ακολουθούσε συλλογή πληροφοριών που αφορούσαν σε στοιχεία ενός λεπτομερούς ατομικού ιστορικού: φύλο, ηλικία, BMI, συνοδά νοσήματα, αλλεργίες, επάγγελμα, θεραπευτική αγωγή που χρησιμοποιήθηκε, ακτινολογικός έλεγχος ΟΜΣΣ, φυσική δραστηριότητα, προηγούμενα επεισόδια και χρονική διάρκεια της οσφυαλγίας. Πραγματοποιήθηκε με συγκεκριμένες ερωτήσεις ενός πανομοιότυπου ερωτηματολογίου σε όλο το δείγμα πληθυσμού· για την αποφυγή πιθανού «σφάλματος ανάκλησης» (recall bias) αποφασίστηκε τόσο οι ασθενείς που έλαβαν ενεργό θεραπεία όσο κι αυτοί με την εικονική παρέμβαση (placebo) να μη γνωρίζουν τον σκοπό της μελέτης, ενώ τα κίνητρά τους για να ανακαλέσουν στοιχεία από το

παραελθόν ήταν συγκρίσιμα. Μετά την καταγραφή των δεδομένων στη σελίδα πρωτοκόλλου, γινόταν σαφής γνωστοποίηση προς κάθε εξεταζόμενο ότι επρόκειτο περί ιατρικής έρευνας, με ρητή διασφάλιση της ανωνυμίας κι εξασφαλιζόταν η αβίαστη-προφορική συγκατάθεσή του.

Στη συνέχεια γινόταν σχετική ενημέρωση και ζητήθηκε από τους ασθενείς να καταγράψουν την ένταση του πόνου (ΕΠ) όπως ακριβώς την αντιλαμβάνονταν· παράθεση του κλινικού χαρακτηριστικού (άλγος) σε αριθμητικό μέγεθος, σύμφωνα με την αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης του πόνου (numeric rating scale of pain): όπου το 0 αντιστοιχούσε στην απουσία του άλγους και το 10 στον χειρότερο πόνο που μπορεί να φανταστεί ο ασθενής.^{9,10} Βαθμολογική αποτίμηση της ΕΠ ζητήθηκε από όλο το δείγμα πληθυσμού κατά την προσέλευσή του, μισή ώρα μετά τη διενέργεια της τοπικής έγχυσης και τριάντα ημέρες αργότερα, στα πλαίσια της τελευταίας επανεξέτασης (follow up)· όπου εκτός από την αξιολόγηση της ΕΠ διαπιστωνόταν ο ακριβής χρόνος επανόδου στην εργασία, η ύπαρξη τυχόν απώτερων επιπλοκών κι ανεπιθύμητων ενεργειών, τοπικών ή συστηματικών.

Συστάθηκαν δύο ομάδες ασθενών, με προσχεδιασμένη αντιστοιχία –εξομοίωση (matching)– βάσει των κύριων ατομικών τους χαρακτηριστικών (φύλο-ηλικία-BMI), τη χρονική διάρκεια της οσφυαλγίας και τη βαθμονόμηση της ΕΠ. Οι δύο ομάδες που ανέκυψαν ήταν: πρώτη ομάδα, αυτή της ενεργού θεραπείας (ΟΕΘ) και δεύτερη της εικονικής παρέμβασης (ΟΕΠ).

Η ΕΠ αποδόθηκε και καταγράφηκε μόνο με ακέραιους αριθμούς, κατά διαφορετικό τρόπο σε κάθε ομάδα. Πιο συγκεκριμένα, όταν οι ερωτώμενοι από την ΟΕΘ πριν την τοπική έγχυση απέδιδαν την ΕΠ με δύο αριθμούς από την κλίμακα αξιολόγησης του πόνου, π.χ. 8–9, τότε καταγραφόταν στην ατομική σελίδα πρωτοκόλλου μόνον ο μικρότερος αριθμός (8), ενώ στην περίπτωση που συνέβαινε το ίδιο μετά την τοπική έγχυση, π.χ. 4–5, τότε επιλεγόταν ο μεγαλύτερος από τους δύο αριθμούς (5). Ακριβώς το αντίθετο γινόταν με τους ασθενείς της ΟΕΠ, όπου σε περίπτωση διπλής βαθμονόμησης πριν την τοπική έγχυση καταγραφόταν πάντοτε ο μεγαλύτερος αριθμός και μετά την πράξη μόνον ο μικρότερος από τους δύο αναφερόμενους αριθμούς της κλίμακας αξιολόγησης.

Για την ευχερή επεξεργασία των διαθέσιμων δεδομένων οι συμμετέχοντες της κάθε ομάδας χωρίστηκαν σε τρεις κατηγορίες, με βάση τη χρονική διάρκεια της οσφυαλγίας, και άλλη μία, τέταρτη κατηγορία, που την αποτελούσαν ασθενείς με ειδικά χαρακτηριστικά. Στην

πλειονότητα των περιπτώσεων επρόκειτο για ασθενείς με οσφυαλγία μηχανικής, μη ειδικής αιτιολογίας.

Η 1η κατηγορία απαρτιζόταν από 26 ασθενείς –υπεροξεία φάση οσφυαλγίας– (διάρκεια μικρότερη από 72 ώρες) στους οποίους αρχικά χορηγήθηκε Diclofenac (75 mg/3 mL) και Thiocolchicoside (4 mg/2 mL) ενδομυϊκώς, χωρίς όμως να επιτευχθεί μείωση της ΕΠ (σχεδόν όλοι είχαν λάβει πριν την προσέλευσή τους παρακεταμόλη). Ήταν ασθενείς που αρνήθηκαν την παρεντερική χορήγηση οπιοειδών ή που η λήψη τους δεν τους βοήθησε· ορισμένοι είχαν σοβαρούς λόγους ταχείας αναλγησίας. Δύο ώρες αργότερα κι αφού το άλγος παρέμενε ουσιαστικά σταθερό, σε 12 από αυτούς διενεργήθηκε υποδόρια έγχυση μείγματος betamethasone acetate/sodium phosphate (3+3 mg/1 mL)+lidocaine hydrochloride 2% (40 mg/2 mL)+ύδρω για ενέσιμα (στείρος διαλύτης ελεύθερος ενδοτοξίνης/1 mL) (EMbxw), στο σημείο εντοπισμού της μέγιστης ΕΠ· αυτοί αποτέλεσαν μέρος της ΟΕΘ. Στους υπόλοιπους 14 ασθενείς πραγματοποιήθηκε έγχυση εικονικού φαρμάκου (ΕΕΦ) με 2 mL ενέσιμο ύδρω, επίσης στο σημείο μέγιστης ΕΠ της οσφυϊκής μοίρας· αυτοί αποτέλεσαν μέρος της ΟΕΠ της 1ης κατηγορίας.

Τη 2η κατηγορία αποτελούσαν 35 ασθενείς –οξεία φάση οσφυαλγίας– οι οποίοι λάμβαναν τις τελευταίες 6 εβδομάδες παρακεταμόλη και ποικίλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα από του στόματος ή ενδομυϊκά (ανά διαστήματα), χωρίς να μειωθεί ικανοποιητικά η ΕΠ. Στους 19 από αυτούς πραγματοποιήθηκε τοπική EMbxw και στους υπόλοιπους 16 τοπική ΕΕΦ, αφού προηγουμένως επιβεβαιώθηκε ότι δεν έλαβαν καμία αναλγητική αγωγή τις τελευταίες τέσσερις ώρες.

Στην 3η κατηγορία εντάχθηκαν 21 ασθενείς –υποξεία φάση οσφυαλγίας– στους οποίους διαπιστώθηκε διάρκεια άλγους στην οσφύ από 6 έως 12 εβδομάδες, με μικρά μεσοδιαστήματα εξασθένησης. Οι ασθενείς αυτοί, είχαν χρησιμοποιήσει αρχικά, για δύο ή περισσότερες χρονικές περιόδους των 7 έως 10 ημερών έκαστη: παρακεταμόλη σε συνδυασμό με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (από του στόματος ή ενδομυϊκά). Στη συνέχεια προκειμένου να καμφθεί η ΕΠ έλαβαν και οπιοειδή αναλγητικά (tramadol hydrochloride 50 mg×4/24ωρο ή dextropropoxyphene hydrochloride 75 mg×3/24ωρο), για χρονικό διάστημα 3 έως 4 ημερών. Σε 11 από αυτούς έγινε τοπική EMbxw (ΟΕΘ) και σε 10 τοπική ΕΕΦ (ΟΕΠ), αφού προηγουμένως διασφαλίστηκε η 4ωρη αποχή τους από οποιοδήποτε αναλγητικό σκεύασμα.

Η 4η κατηγορία δεν συγκροτήθηκε με βάση τη χρονική διάρκεια του οσφυϊκού πόνου· απαρτιζόταν από 22 ασθενείς –υπεροξεία, οξεία, υποξεία φάση της οσφυαλγίας– στους οποίους εντοπίστηκαν συγκεκριμένες αντενδείξεις (ενεργό γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, κολίτιδες, αλλεργίες, νεφροπάθειες, αγωγή με θειαζολιδινεδιόνες: pioglitazone-rosiglitazone, πρόσφατη αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή ΡΤΣΑ, λήψη ασενοκουμαρόλης, ηλικιωμένοι, σοβαρή καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια), ώστε στάθηκε αδύνατη η χορήγηση της βιβλιογραφικά ενδεικνυόμενης φαρμακευτικής αγωγής. Έτσι, οι ασθενείς αυτοί αποτέλεσαν μια «ειδική κατηγορία», έπασχαν από Ο-ΥΟ για χρονική περίοδο μίας έως 84 ημερών και χρησιμοποιούσαν για την ανακούφιση του πόνου τους παρακεταμόλη από του στόματος ή/και τοπικές αναλγητικές γέλες, χωρίς όμως να λάβουν τίποτα από όλα αυτά τέσσερις ώρες πριν τις τοπικές εγχύσεις. Σε 13 από αυτούς πραγματοποιήθηκε τοπική EMbxw (ΟΕΘ) και στους υπόλοιπους 9 τοπική ΕΕΦ (ΟΕΠ). Όλοι οι ασθενείς της μελέτης έλαβαν οδηγίες για 24ωρη ανάπαυση.

Οι περισσότερες τοπικές EMbxw έγιναν τις πρωινές ώρες (08:00 π.μ.–11:00 π.μ.) με τους ασθενείς σε πρηνή θέση, στην οσφυϊκή ζώνη, πάνω σε υγιές δέρμα, στο σημείο μέγιστης ΕΠ, αφού προηγήθηκε τοπική αντισηψία με ιωδιούχο διάλυμα και επιμελεις-διαδοχικούς φυγόκεντρους καθαρισμούς. Σε όλες τις περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε βελόνη 26 G 0,45×13 mm, προσαρμοσμένη σε σύριγγα των 5 mL. Κατά την εκτέλεση η βελόνα βρισκόταν σε κάθετη φορά ως προς την οσφυϊκή μοίρα του ασθενούς (90° γωνία εισόδου)· προηγουμένως, γινόταν πάντοτε αναρρόφηση και η έγχυση του διαλύματος ολοκληρωνόταν αργά (2–21/2 mL/min), ταυτόχρονα με μια πλήρη περιστροφή της σύριγγας (360°) (εικ. 1).

Στις περιπτώσεις όπου η υπόδειξη του ασθενούς ή/και η ψηλάφηση του ιατρού αναδείκνυε δύο σημεία μέγιστης ΕΠ στην οσφύ, επιλεγόταν ως σημείο έγχυσης αυτό του ισχυρότερου πόνου. Το παραγόμενο άλγος από την εκτέλεση της τοπικής έγχυσης κρίθηκε ασήμαντο. Η πλειοψηφία των εγχύσεων διενεργήθηκε στο Περιφερειακό Ιατρείο του Δοξάτου και το Κέντρο Υγείας Κάτω Νευροκοπίου Δράμας, ενώ πραγματοποιήθηκαν από Ειδικό Γενικό Ιατρό (εικ. 2)

Σε ασθενείς με BMI<20 η τοπική έγχυση γινόταν, επίσης, πάνω από την εστία του πόνου στην οσφυϊκή ζώνη, ακριβώς στη διαμορφωθείσα κορυφή της δερματικής πτυχής (εικ. 3).

Στους μισούς περίπου ασθενείς των τριών πρώτων κατηγοριών (1η-2η-3η) της ΟΕΘ (N=20), οι οποίοι

έλαβαν πριν την EMbxw μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αναλγητικά ή/και παρακεταμόλη –και αφού προηγήθηκε αριθμητικός εναρμονισμός τυχαίας διανομής (randomization) με τον υπόλοιπο πληθυσμό των προαναφερθέντων κατηγοριών– αμέσως μετά την τοπική EMbxw συνταγογραφήθηκαν εκ νέου μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα διαφορετικών κατηγοριών (από του στόματος ή ενδομυϊκά – στην ενδεικνυόμενη δοσολογία) για 5 έως 7 συνεχόμενες ημέρες. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αναλγητικά, μετά την τοπική ΕΕΦ, έλαβαν κι όσοι ασθενείς της ΟΕΠ δεν είχαν συγκεκριμένες αντενδείξεις. Συστήθηκε δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας άλατος και κοινωνική μόνο χρήση αιθυλικής αλκοόλης σε όλους τους συμμετέχοντες για τις επόμενες 30 ημέρες.

Δεν συμπεριελήφθησαν στην εργασία ασθενείς των οποίων η οσφυαλγία ήταν αποτέλεσμα σοβαρού τραυματισμού, εργατικού ή τροχαίου ατυχήματος· επίσης, όσοι έπασχαν από ψυχικές νόσους, εκείνοι που έλαβαν κορτικοστεροειδή συστηματικά ή εξαρτησιογόνες ουσίες και σ' αυτούς που ανευρέθηκαν συνακόλουθα νευρολογικά συμπτώματα ή σημεία (αιμωδία στην οσφυ, υπαισθησία τύπου σέλας, αιμωδίες, δυσαισθησίες ή έκπτωση των τενόντιων αντανακλαστικών των κάτω άκρων). Τέλος, αποκλείστηκαν από τη μελέτη ασθενείς με λοίμωξη, βαριά οστεοπόρωση της ΟΜΣΣ (T-score<-3,5), οφθαλμικό καταρράκτη, αλκοολικοί και σε όσους εντοπίστηκε στο ανατομικό σημείο μέγιστης ΕΠ ευμέγεθες λίπωμα (-τα).

Στατιστική ανάλυση

Όλα τα ασυνεχή ποσοτικά μεγέθη εκφράστηκαν ως μέσες τιμές (mean values/mv), με μια σταθερή απόκλιση (+sd). Για τη στατιστική ανάλυση των διαθέσιμων δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Statistical Package for the Social Sciences, v. 11. Η διαδικασία επιλογής και συγκεκριμένα η εξομοίωση (matching) των ασθενών για τη σύσταση των δύο ομάδων βάσει των ατομικών τους χαρακτηριστικών, καθώς και για τον αριθμητικό εναρμονισμό τυχαίας διανομής (randomization), μεταξύ των ασθενών των τριών πρώτων κατηγοριών της ΟΕΘ, χρησιμοποιήθηκε η σχεσιακή βάση δεδομένων Data Base (MS) Access.

Οι συγκρίσεις με κανονική κατανομή παρατηρήσεων (χωρίς ιδιαίτερα άνισες σταθερές αποκλίσεις), που αφορούσαν στις ποσοτικές μεταβλητές μεταξύ των τιμών της ΕΠ, πριν και μετά την τοπική έγχυση στους ίδιους ασθενείς, των δύο ομάδων, πραγματοποιήθηκαν με το Paired Samples T-Test from Column of General Linear Model of Univariate Options.

Για τη διαπίστωση των διαφορών μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών στις συγκρίσεις των τιμών της ΕΠ ανάμεσα στην ΟΕΘ και την ΟΕΠ, πριν και μετά τις τοπικές εγχύσεις, χρησιμοποιήθηκε το Independent Samples (unpaired) T-Test. Σε κάθε εφαρμογή του κριτηρίου T-Test το διάστημα αξιοπιστίας (Confidence Interval Difference) ήταν 95% όπως και τα όριά του αντίστοιχα (confidence limit 95%).

Ο έλεγχος στατιστικής σημαντικότητας που αφορούσε στη συχνότητα επανόδου στην εργασία ανά εβδομάδα (ποιοτικά μεγέθη), στις κατηγορίες ασθενών και των δύο ομάδων, πραγματοποιήθηκε με το Chi-Square test (χ^2), δομημένο σε ταυτόχρονη διαξονική ταξινόμηση (two way classification) και 2 βαθμούς ελευθερίας (ο προσδιορισμός 5,99 αντιστοιχούσε στην κλίμακα 5% – $P<0,05$).

Το επίπεδο του 5% ($P<0,05$) θεωρήθηκε ως όριο για τον καθορισμό της στατιστικά σημαντικής διαφοράς, κάθε άλλη πιθανότητα $P>0,05$ ($P>5\%$) θεωρήθηκε στατιστικά μη σημαντική (Not Significant, NS).

Αποτελέσματα

Η πρωταρχική ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι 62 (60%) ασθενείς ήταν γεωκτηνοτρόφοι, 16 (15,3%) οικοδόμοι, 11 (10,5%) ιδιωτικοί υπάλληλοι, οι 6 (5,7%) ήταν συνταξιούχοι, 3 (2,8%) άνεργοι, ενώ οι υπόλοιποι (6–5,7%) δήλωσαν άλλο επάγγελμα. Από αυτούς οι 89 (85,5%) ανέφεραν ένα ή περισσότερα παρόμοια επεισόδια οσφυαλγίας κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους.

Την 1η κατηγορία της ΟΕΘ αποτελούσαν 7 άνδρες και 5 γυναίκες με μέση ηλικία τα $51,3\pm 7,6$ χρόνια, μέση τιμή BMI $30,5\pm 3,9$, μέση χρονική διάρκεια της οσφυαλγίας $1,4\pm 0,9$ ημέρες. Η μέση τιμή της ΕΠ κατά την προσέλευσή τους ήταν $8,08\pm 1,2$, ενώ μισή ώρα μετά την τοπική EMbxw διαμορφώθηκε σε $4,2\pm 1,1$ – $P<0,0001$. Η 1η κατηγορία της ΟΕΠ απαρτιζόταν από 8 άνδρες και 6 γυναίκες με μέση ηλικία τα $52,6\pm 8,1$ χρόνια, είχαν μέση τιμή BMI $30,9\pm 3,8$, μέση χρονική διάρκεια οσφυαλγίας $1,3\pm 0,8$ ημέρες. Η μέση τιμή ΕΠ κατά την προσέλευσή τους ήταν $8,9\pm 1,3$, μισή ώρα μετά την τοπική ΕΕΦ καταγράφηκε $7,1\pm 1,08$ – $P=0,268$ (NS). Συγκρίνοντας τις τιμές της ΕΠ ανάμεσα στους ασθενείς της ΟΕΘ και της ΟΕΠ πριν από την τοπική έγχυση: $8,08\pm 1,2$ και $8,9\pm 1,3$ αντίστοιχα (P NS), αλλά μετά από αυτή:

4,2±1,1 και 7,1±1,08 αντίστοιχα· προκύπτει από τη δεύτερη σύγκριση μια πολύ σημαντική στατιστική διαφορά – P<0,0002.

Τη 2η κατηγορία της ΟΕΘ συγκροτούσαν 8 άνδρες και 11 γυναίκες με μέση ηλικία τα 53,2±8,1 χρόνια, μέση τιμή BMI 32,4±4,1, μέση χρονική διάρκεια της οσφυαλγίας 12,08±9,2 ημέρες. Η μέση τιμή της ΕΠ κατά την προσέλευσή τους ήταν 7,4±1,2, ενώ μισή ώρα μετά την τοπική ΕΜβχω διαμορφώθηκε 5,1±1,3 – P<0,01. Η 2η κατηγορία της ΟΕΠ απαρτιζόταν από 7 άνδρες και 9 γυναίκες με μέση ηλικία τα 54,3±9,6 χρόνια, είχαν μέση τιμή BMI 31,7±4,01, μέση χρονική διάρκεια οσφυαλγίας 13,4±8,9 ημέρες, ενώ η μέση τιμή ΕΠ κατά την προσέλευσή τους ήταν 7,3±1,3, μισή ώρα μετά την τοπική ΕΕΦ η μέση τιμή διαμορφώθηκε 6,8±1,5 – P=0,255 (NS). Συγκρίνοντας τις τιμές της ΕΠ ανάμεσα στους ασθενείς της ΟΕΘ και της ΟΕΠ πριν από την έγχυση: 7,4±1,2 και 7,3±1,3 αντίστοιχα (P NS) και μετά από αυτή: 5,1±1,3 και 6,8±1,5 αντίστοιχα, διαφαίνεται στη δεύτερη περίπτωση μια πολύ σημαντική στατιστική διαφορά – P=0,0005.

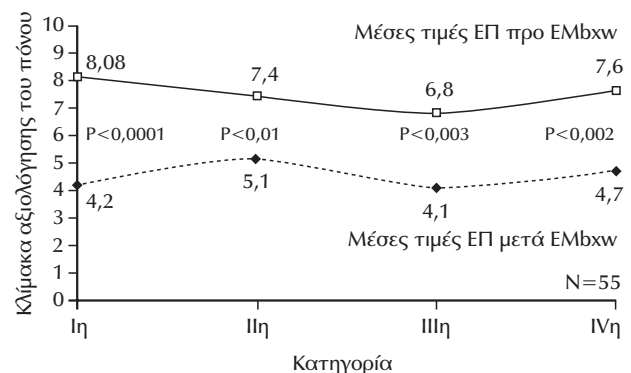
Η 3η κατηγορία της ΟΕΘ αποτελείται από 4 άνδρες και 7 γυναίκες με μέση ηλικία τα 55,04±7,2 χρόνια, μέση τιμή BMI 30,7±3,75 και μέση χρονική διάρκεια οσφυαλγίας τις 59,5±12,8 ημέρες. Η μέση τιμή της ΕΠ κατά την προσέλευσή τους ήταν 6,8±1,4, ενώ μισή ώρα μετά την τοπική ΕΜβχω διαμορφώθηκε 4,1±1,8 – P=0,003. Η 3η κατηγορία της ΟΕΠ απαρτιζόταν από 5 άνδρες και 5 γυναίκες με μέση ηλικία τα 56,8±8,9 χρόνια, είχαν μέση τιμή 31,4±4,02 και μέση χρονική διάρκεια οσφυαλγίας 57,09±13,3 ημέρες. Η μέση τιμή ΕΠ κατά την προσέλευσή τους ήταν 6,6±1,5, μισή ώρα μετά την τοπική ΕΕΦ διαμορφώθηκε 6,4±1,8 – P=0,854 (NS). Συγκρίνοντας τις τιμές της ΕΠ ανάμεσα στους ασθενείς της ΟΕΘ και της ΟΕΠ πριν από την έγχυση: 6,8±1,4 και 6,6±1,5 αντίστοιχα (P NS), αλλά και μετά από αυτή: 4,1±1,8 και 6,4±1,8 αντίστοιχα· από τη δεύτερη σύγκριση κατοχυρώνεται μια σημαντική στατιστική διαφορά – P=0,05.

Τέλος, η 4η κατηγορία της ΟΕΘ απαρτιζόταν από 5 άνδρες και 8 γυναίκες με μέση ηλικία τα 60,6±9,03 χρόνια, μέση τιμή BMI 33,5±4,6 και μέση χρονική διάρκεια οσφυαλγίας τις

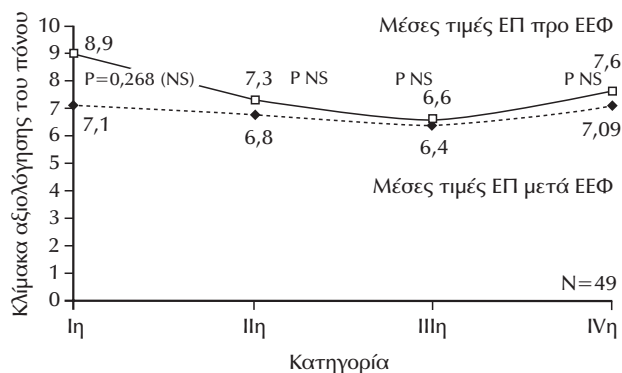
25,08±26,8 ημέρες. Η μέση τιμή της ΕΠ κατά την προσέλευσή τους ήταν 7,6±1,2, ενώ μισή ώρα μετά την τοπική ΕΜβχω ελαττώθηκε σημαντικά 4,7±1,9 – P=0,002. Την 4η κατηγορία της ΟΕΠ συγκροτούσαν 4 άνδρες και 5 γυναίκες με μέση ηλικία τα 61,03±9,8 χρόνια, είχαν μέση τιμή BMI 32,9±4,2, μέση χρονική διάρκεια οσφυαλγίας τις 27,6±28,2 ημέρες. Η μέση τιμή της ΕΠ κατά την προσέλευσή τους ήταν 7,6±1,2, μισή ώρα μετά την τοπική ΕΕΦ η μέση τιμή ΕΠ που καταγράφηκε ήταν 7,09±1,4 – P=0,361 (NS). Συγκρίνοντας τις τιμές της ΕΠ ανάμεσα στους ασθενείς της ΟΕΘ και της ΟΕΠ πριν από την έγχυση: 7,6±1,2 και 7,6±1,2 αντίστοιχα (P NS), αλλά και μετά από αυτή: 4,7±1,9 και 7,09±1,4 αντίστοιχα, αναφαίνεται μια στατιστικά σημαντική διαφορά – P=0,001 μόνο στη δεύτερη περίπτωση (εικόνες 1, 2).

Τα μείζονος σημασίας αποτελέσματα που ανέκυψαν από τις συγκρίσεις των τιμών ΕΠ μεταξύ της ΟΕΘ και της ΟΕΠ μετά τη διενέργεια των τοπικών εγχύσεων, καθώς και οι στατιστικές τους διαφορές – σημαντικές έως πολύ σημαντικές στην 1η, 2η, 3η και 4η κατηγορία – απεικονίζονται συνολικά στην εικόνα 3.

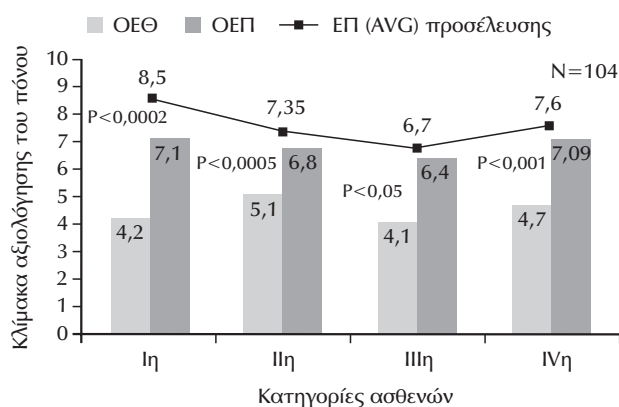
Οι μέσες τιμές (mn) της ΕΠ, όπως διατυπώθηκαν από τους ασθενείς της ΟΕΘ (N=55), κατά την προσέλευσή τους, μισή ώρα μετά την τοπική ΕΜβχω καθώς κι έναν μήνα αργότερα, παρατίθενται στον πίνακα 1.



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση της διαμόρφωσης των μέσων τιμών της έντασης του πόνου (ΕΠ) στην ομάδα ενεργού θεραπείας (ΟΕΘ) μετά την έγχυση μείγματος betamethasone+lidocaine hydrochloride+ύδωρ για ενέσιμα (ΕΜβχω)



Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση της διαμόρφωσης των μέσων τιμών της έντασης πόνου (ΕΠ) στην ομάδα εικονικής παρέμβασης (ΟΕΠ) μετά την έγχυση εικονικού φαρμάκου (ΕΕΦ-placebo)



Εικόνα 3. Συνολική απεικόνιση της διαμόρφωσης των μέσων τιμών της έντασης του πόνου (ΕΠ) μετά τις τοπικές εγχύσεις στις δύο ομάδες ασθενών. ΟΕΘ: Ομάδα Ενεργού Θεραπείας, ΟΕΠ: Ομάδα Εικονικής Παρέμβασης

Πίνακας 1. Μέσες τιμές της έντασης του πόνου (ΕΠ) πριν, μισή ώρα μετά και 30 ημέρες μετά την τοπική έγχυση στην Ομάδα της Ενεργού Θεραπείας (ΟΕΘ) με έγχυση μείγματος betamethasone+lidocaine hydrochloride+ύδωρ για ενέσιμα (ΕΜβχw)

ΟΕΘ (N=55)	Μέσες τιμές ΕΠ στην προσέλευση	Μέσες τιμές ΕΠ ½ ώρα μετά την τοπική ΕΜβχw	Μέσες τιμές ΕΠ 30 ημέρες μετά την ΕΜβχw
1η κατηγορία	8,08	4,2	2,0 (1 ασθενής)
2η κατηγορία	7,4	5,1	2,5 (2 ασθενείς)
3η κατηγορία	6,8	4,1	2,3 (2 ασθενείς)
4η κατηγορία	7,6	4,7	3,5 (3 ασθενείς)

Στο τέλος της εργασίας συνολικά 47 (85,4%) ασθενείς της ΟΕΘ ανέφεραν πλήρη εξάλειψη του άλγους. Θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν έλαβαν αγωγή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή/και οπιοειδή αναλγητικά όλοι οι ασθενείς της 4ης κατηγορίας (N=13), όπως και 22 (40%) ακόμη ασθενείς από τις τρεις πρώτες κατηγορίες της ΟΕΘ, μετά την ΕΜβχw έως την ολοκλήρωση της μελέτης.

Οι μέσες τιμές της ΕΠ στους ασθενείς της ΟΕΠ (N=49) κατά την προσέλευσή τους, μισή ώρα μετά την τοπική ΕΕΦ καθώς και τριάντα ημέρες αργότερα, παρατίθενται στον πίνακα 2. Μόνο 12 (24,4%) ασθενείς από αυτή την ομάδα δήλωσαν ελεύθεροι αλγεινών ενοχλημάτων στο τέλος της μελέτης: όλος ο πληθυσμός των τριών πρώτων κατηγοριών, μετά την ΕΕΦ, έλαβε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα για πέντε έως επτά συνεχόμενες ημέρες.

Από την ανάλυση των δεδομένων που αφορούσαν στην ΟΕΘ φάνηκε ότι στην 1η κατηγορία,

μισή ώρα μετά την τοπική ΕΜβχw σημειώθηκε ελάττωση της ΕΠ ίση ή μεγαλύτερη του 45% σε 11 (91,6%) ασθενείς, ανάλογη μείωση καταγράφηκε σε 10 (52,6%) ασθενείς της 2ης κατηγορίας, σε 8 (72,7%) της 3ης και σε άλλους 8 (61,5%) της 4ης (συνολικά 37 ασθενείς – 67,2%). Αντίθετα, μείωση της ΕΠ μικρότερη ή ίση του 44% στην ίδια ομάδα, διαπιστώθηκε συνολικά σε 18 (32,7%) συμμετέχοντες. Πρέπει να αναφερθεί ότι σε όσους ασθενείς διενεργήθηκε οσφυϊκή ΕΜβχw παρατηρήθηκε μείωση της ΕΠ.

Από την ΟΕΠ μόλις 8 (16,3%) ασθενείς ανέφεραν ελάττωση του άλγους ίση ή μικρότερη του 20% μετά την τοπική ΕΕΦ, 35 (71,4%) παραδέχτηκαν πως η ΕΠ παρέμεινε ίδια και τέλος 3 (6%) παραπονέθηκαν για επιδείνωση του πόνου.

Πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση έδειξε ότι η σημαντικότερη ελάττωση της ΕΠ, μετά την τοπική ΕΜβχw, αφορούσε στους νεότερους ηλικιακά ασθενείς που υπέφεραν από οσφυαλγία για λιγότερο από έξι μέρες (P=0,00001). Ενώ, η

Πίνακας 2. Μέσες τιμές της έντασης του πόνου (ΕΠ) πριν, μισή ώρα μετά και 30 ημέρες μετά την τοπική έγχυση στην Ομάδα της Εικονικής Παρέμβασης (ΟΕΠ) με έγχυση εικονικού φαρμάκου (ΕΕΦ)

ΟΕΠ (N=49)	Μέσες τιμές ΕΠ στην προσέλευση	Μέσες τιμές ΕΠ ½ ώρα μετά την τοπική ΕΕΦ	Μέσες τιμές ΕΠ 30 ημέρες μετά την ΕΕΦ
1η κατηγορία	8,9	7,1	3,8 (7 ασθενείς)
2η κατηγορία	7,3	6,8	4,1 (13 ασθενείς)
3η κατηγορία	6,6	6,4	4,08 (8 ασθενείς)
4η κατηγορία	7,6	7,09	6,06 (9 ασθενείς)

ασθενέστερη μείωση της ΕΠ μετά τοπική ΕΜβχ, παρατηρήθηκε σε ασθενείς με δύο ή περισσότερα σημεία εντοπισμού του άλγους ($P < 0,05$), ανεξαρτήτως της χρονικής διάρκειας ή της σφοδρότητας της οσφυαλγίας.

Οι ασθενείς της ΟΕΘ, και πιο συγκεκριμένα από τους καταγεγραμμένους στην 1η κατηγορία 10 (83,3%) επέστρεψαν στην εργασία τους κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας, μετά την ΕΜβχ: ο μέσος χρόνος ικανότητας επανόδου στις πρότερες ασχολίες γι' αυτούς ήταν οι $3,4 \pm 2,06$ ημέρες. Από τη 2η κατηγορία της ίδιας ομάδας 11 (57,8%) ασθενείς γύρισαν στην εργασία τους κατά τη διάρκεια των επόμενων επτά ημερών μετά την ΕΜβχ, αυτοί είχαν μέσο χρόνο επανόδου στην εργασία τις $4,3 \pm 1,8$ ημέρες. Στην 3η κατηγορία της ΟΕΘ συνολικά 7 (63,6%) ασθενείς επανήλθαν στην εργασία τους την πρώτη εβδομάδα μετά την τοπική ΕΜβχ, ο μέσος χρόνος επανόδου γι' αυτούς ήταν οι $4,2 \pm 1,7$ ημέρες.

Στην 4η κατηγορία της ίδιας ομάδας 5 (38,4%) συνολικά ασθενείς κατάφεραν να επιστρέψουν στην εργασία τους ή τις πρότερες δραστηριότητες (συνταξιούχοι) κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας, μετά την τοπική ΕΜβχ, ενώ είχαν μέσο χρόνο επανόδου τις $5,1 \pm 1,02$ ημέρες.

Τα αντίστοιχα αποτελέσματα της ΟΕΠ δεν ήταν εξίσου ενθαρρυντικά, μόλις 2 (14%) ασθενείς από την 1η κατηγορία γύρισαν στην εργασία τους κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας (μετά την τοπική ΕΕΦ), έχοντας ως μέσο χρόνο επανόδου τις $6,5 \pm 0,7$ ημέρες ($P < 0,0002$). Από τη 2η κατηγορία, της ίδιας ομάδας, μόνο ένας ασθενής επανήλθε στην εργασία του μετά την πάροδο επτά ημερών από την τοπική ΕΕΦ ($P < 0,0001$), ενώ από την 3η και την 4η κατηγορία κανείς ασθενής δεν επέστρεψε στην εργασία του (ή τις πρότερες δραστηριότητές του) κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας (εικ. 4).



Εικόνα 4. Σχηματική απεικόνιση του συνόλου των ασθενών που επέστρεψαν στην εργασία τους την πρώτη εβδομάδα μετά την τοπική έγχυση. ΟΕΘ: Ομάδα Ενεργού Θεραπείας, ΟΕΠ: Ομάδα Εικονικής Παρέμβασης

Μετά την πάροδο μιας εβδομάδας, από την τοπική ΕΜβκω, 13 (23,6%) ακόμη ασθενείς της ΟΕΘ επέστρεψαν στην εργασία τους τις επόμενες επτά ημέρες (average – AVG – $10,5 \pm 2,02$ μέρες). Συνολικά 46 (83,6%) ασθενείς από την ΟΕΘ κατάφεραν να επανενταχθούν στον εργασιακό τους χώρο σε χρονικό διάστημα 14 ημερών, μετά την τοπική ΕΜβκω.

Τα μεγέθη αυτά δείχνουν εντυπωσιακότερα όταν αντιπαραβάλλονται με τα αντίστοιχα της ΟΕΠ που αφορούν στην επάνοδο των ασθενών στην εργασία κατά τη διάρκεια της δεύτερης εβδομάδας. Μετά την ολοκλήρωση 15 ημερών από την τοπική ΕΕΦ, μόλις 5 (10%) ασθενείς μπόρεσαν να επανέλθουν στην εργασία τους, χωρίς να προέρχεται κανείς από την 4η κατηγορία (AVG $13,5 \pm 1,05$ ημέρες – $P < 0,03$). Συνολικά 8 (16,3%) ασθενείς της ΟΕΠ κατάφεραν να επιστρέψουν στην εργασία τους σε χρονικό διάστημα δεκατεσσάρων ημερών, μετά την τοπική ΕΕΦ ($P < 0,0002$).

Τέλος, οι υπόλοιποι 9 (16,3%) ασθενείς της ΟΕΘ επανήλθαν στον εργασιακό τους χώρο – καθημερινές δραστηριότητες σε χρονικό διάστημα 15 έως 30 ημερών (AVG $21,4 \pm 3,7$ ημέρες), μετά την τοπική ΕΜβκω. Από τον υπόλοιπο πληθυσμό της ΟΕΠ μόνο 6 (12,2%) ασθενείς επανήλθαν στην εργασία τους σε 30 ημέρες (AVG $26,4 \pm 4,6$ ημέρες – $P < 0,004$), από την τοπική ΕΕΦ (πίν. 3).

Σε κανέναν ασθενή της ΟΕΘ δεν παρατηρήθηκε υποτροπή της οσφυαλγίας στη διάρκεια του follow up· αντίθετα καταγράφηκαν 8 (57,1%) περιπτώσεις υποτροπής στην ομάδα ΟΕΠ.

Τα αποτελέσματα του απεικονιστικού ελέγχου (ακτινογραφίες ΟΜΣΣ f/p) απέβησαν φυσιολογικά για την πλειοψηφία (52,8%) των ασθενών,

Πίνακας 3. Κατανομή συχνότητας επανόδου στην εργασία και στις καθημερινές δραστηριότητες, στον συνολικό πληθυσμό της έρευνας. ΟΕΘ: Ομάδα Ενεργού Θεραπείας, ΟΕΠ: Ομάδα Εικονικής Παρέμβασης

Χρόνος-Ημέρες	ΟΕΘ (N=55)	ΟΕΠ (N=49)	P
0–7 ημέρες	33 (60%)	3 (6,1%)	$P < 0,0002$
8–14 ημέρες	13 (23,6%)	5 (10,2%)	$P = 0,003$
15–30 ημέρες	9 (16,3%)	6 (12,2%)	$P < 0,04$
>30 ημέρες	0	35 (71,4%)	$P < 0,00001$

με σχεδόν ισότιμη κατανομή μεταξύ των ομάδων. Σε 44 (42,3%) ασθενείς διαπιστώθηκαν οστεοαρθρικές αλλοιώσεις, σε άλλους 11 (10,5%) στενώσεις των μεσοσπονδυλίων διαστημάτων, σε τρεις (2,8%) σπονδυλολίσηση (1ου–2ου βαθμού) και σε ένα ασθενή παλαιό οστεοπορωτικό κάταγμα (O5).

Στο τέλος του προγράμματος παρακολούθησης δεν ανέκυψε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά από τις συγκρίσεις που αφορούσαν στη μείωση της ΕΠ ή τον χρόνο επανόδου στην εργασία, μεταξύ των 20 (36,3%) ασθενών από τις τρεις πρώτες κατηγορίες της ΟΕΘ, οι οποίοι αμέσως μετά την ΕΜβκω έλαβαν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (στην ενδεδειγμένη δοσολογία) για πέντε έως επτά συνεχόμενες ημέρες, και του εξομοιωμένου πληθυσμού (N=22) που προερχόταν από τις ίδιες κατηγορίες και μετά την ΕΜβκω δεν του χορηγήθηκε καμία φαρμακευτική αγωγή (mn: 2,4/2,4 και 12,09/12,11, αντίστοιχα).

Ο μέσος χρόνος (mn) μέγιστης ανακούφισης του άλγους, αμέσως μετά την τοπική ΕΜβκω ήταν $5,37 \pm 2,98$ min. Η ταχύτερη ανακούφιση της οσφυαλγίας μετά την τοπική ΕΜβκω παρατηρήθηκε σε ασθενείς νεότερους των 45 ετών ($2,64 \pm 0,89$ min) οι οποίοι υπέφεραν λιγότερο από τρεις ημέρες και η βραδύτερη σε ηλικιωμένους μεγαλύτερους των 60 ετών, με παραμονή του άλγους στην οσφύ για χρονικό διάστημα ίσο ή μεγαλύτερο των δύο εβδομάδων ($7,38 \pm 3,2$ min – $P < 0,005$).

Σε 4 (30,7%) διαβητικούς ασθενείς (τρεις τύπου 2α, ένας τύπου 2β) της 4ης κατηγορίας, με ικανοποιητικές τιμές σακχάρου του αίματος, διενεργήθηκε τοπική ΕΜβκω αφού προηγουμένως συζητήθηκε το κόστος μιας προσωρινής απορρύθμισης του διαβήτη σε σχέση με το προσδοκώμενο όφελος από τη μείωση της ΕΠ. Η τοπική ΕΜβκω έγινε μετά από συγκατάθεση των ιδίων κι ακολούθως επήλθε παροδική αύξηση της τιμής του σακχάρου αίματος $239,2 \pm 46,7$ mg/dL (mn – πρωινές μετρήσεις νηστείας), για χρονικό διάστημα τριών ημερών, η οποία συνοδεύτηκε από σημαντική βελτίωση της ΕΠ (mn – $8,25 \pm 0,9/3,75 \pm 0,5$).

Δεν διαπιστώθηκαν ουσιαστικές αιμοδυναμικές μεταβολές στους ασθενείς των δύο ομάδων μετά

τις οσφυϊκές εγχύσεις. Οι ασθενείς που ελάμβαναν συστηματικά αντιπηκτικά φάρμακα (N=5) δεν εκδήλωσαν αιμορραγίες ή εκχυμώσεις του δέρματος ή των μαλακών μορίων μετά την τοπική έγχυση. Όλοι είχαν πρόσφατο INR<2,4, χωρίς να εντοπίζονται στον πληθυσμό της μελέτης μας διατροφικές ή γεωγραφικές ιδιαιτερότητες. Δύο μόνο συμμετέχοντες ανέφεραν παροδική ερυθρότητα, αίσθημα μυρμηκίασης και θερμότητα του προσώπου, ο ένας 20 min και ο άλλος σχεδόν 2 ώρες μετά την τοπική EMbxw. Δεν καταγράφηκαν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες ή επιπλοκές (τοπικές-συστηματικές) που να οφείλονται στους χειρισμούς μας στην οσφυϊκή χώρα.

Συζήτηση

Οι τοπικές εγχύσεις κορτικοστεροειδών για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των μυοσκελετικών προβλημάτων άρχισαν γενικότερα κατά τη δεκαετία του 1950, όταν ο Hollander ανακοίνωσε πολύ καλά αποτελέσματα από τη χρησιμοποίηση αλάτων υδροκορτιζόνης· σταδιακά αυτή η μορφή θεραπευτικής αντιμετώπισης ελάμβανε ολοένα και σημαντικότερη θέση στην αντιμετώπιση τέτοιων παθήσεων.

Η τοπική έγχυση κορτικοστεροειδών (ενδοαρθρικά, περιαρθρικά ή στα διάφορα μαλακά μόρια) χρησιμοποιείται πολύ συχνά στην καθημερινή κλινική πράξη σε προβλήματα του μυοσκελετικού συστήματος. Παρόλη όμως την τόσο διαδεδομένη χρήση της, η λογική αυτής της πρακτικής δεν είναι πάντα ξεκάθαρη, συχνά λείπουν αξιόπιστα στοιχεία για την αποτελεσματικότητά της, άλλες φορές πάλι δεν υπάρχει ομοφωνία των συγγραφέων σε πληθώρα ζητημάτων που αφορούν στην ένδειξη και την τεχνική της έγχυσης.¹⁷

Εισαγωγικά αναφέρθηκε ότι ο πόνος στη μέση (οσφυαλγία) είναι σύμπτωμα κι όχι νόσος. Ένα σύμπτωμα που τις περισσότερες φορές οφείλεται σε μηχανικά αίτια των οσφυϊκών δομικών στοιχείων που συνεχώς υποδέχονται και κατανέμουν φορτία. Ο χαρακτήρας του πόνου έχει ιδιαίτερη σημασία, όταν εκλύεται με τη δραστηριότητα και υφίεται κατά την ανάπαυση παραπέμπει συνήθως σε μηχανική δυσλειτουργία των τοπικών μυοσυνδεσμικών στοιχείων. Όλοι οι

υποδοχείς του πόνου στο δέρμα και τους άλλους ιστούς είναι ελεύθερες νευρικές απολήξεις, βρίσκονται διάσπαρτοι στις επιπολής στιβάδες του δέρματος καθώς και στους εν τω βάθει ιστούς. Οι ώσεις του πόνου μεταβιβάζονται με μικρές ίνες τύπου Αδ (ταχύτητα 6–30 m/sec), όπου το άλγος εντοπίζεται με ακρίβεια, καθώς και τις ίνες τύπου C (ταχύτητα 0,5–2 m/sec). Αυτές οι ίνες του πόνου μπαίνουν στον νωτιαίο μυελό από τις οπίσθιες ρίζες, ανεβαίνουν ένα ή δύο νευροτόμια καταλήγοντας σε νευρώνες των οπίσθιων κερμάτων της φαιάς ουσίας και συγκεκριμένα οι ίνες Αδ στα πέταλα I-V και οι C στα πέταλα II-III. Στη συνέχεια οι περισσότερες ώσεις περνούν από έναν ή περισσότερους νευρώνες με βραχείες ίνες και αμέσως μετά με μακρές που χιάζονται, φθάνουν στον εγκέφαλο με την προσθιοπλάγια νωτιοθλαμική οδό.¹²

Η βηταμεθαζόνη (στείρο υδατικό εναιώρημα δινατριούχου φωσφορικής+οξικής βηταμεθαζόνης) είναι ένα συνθετικό γλυκοκορτικοειδές με ισχυρή αντιφλεγμονώδη, αντιρευματική κι αντιαλλεργική δράση· η αλατοκορτικοειδής δράση της είναι σχεδόν μηδενική. Η άμεση θεραπευτική της ενέργεια ξεκινά με τη δινατριούχο φωσφορική βηταμεθαζόνη, ένα διαλυτό εστέρα που απορροφάται ταχύτατα από τους ιστούς μετά την τοπική έγχυση (1–15 min). Η παρατεταμένη δράση της (1–4 εβδομάδες) οφείλεται στην οξική βηταμεθαζόνη, που είναι λιγότερο διαλυτή και δημιουργεί ένα απόθεμα βραδείας απορρόφησης.

Η υδροχλωρική λιδοκαΐνη (αναισθητικό τύπου αμιδίου) που χρησιμοποιήθηκε καταφέρνει να σταθεροποιεί τη νευρωνική μεμβράνη και να παρεμποδίζει με αναστρέψιμο τρόπο την παραγωγή και αγωγή των νευρικών ώσεων, αναστέλλοντας την είσοδο ιόντων νατρίου στην κυτταρική μεμβράνη του νευρικού κυττάρου με αποτέλεσμα να μη γίνεται αποπόλωση. Προκαλεί έτσι ισχυρό τοπικό αναισθητικό αποτέλεσμα που είναι εντονότερο αρχικά στις λεπτότερες νευρικές ίνες (Αδ). Η έναρξη δράσης της μετά την έγχυση ξεκινά από ένα έως 5 min, κάτω από ορισμένες συνθήκες μπορεί να φτάσει και τα 15 min, η μέγιστη διάρκεια δράσης κυμαίνεται από 0,5 έως 4 ώρες.

Επιλέξαμε να χορηγήσουμε 2 mL «ύδωρ για ενέσιμα» (στείρος διαλύτης ελεύθερος ενδοτοξίνης)

στην ΟΕΠ προκειμένου να αντιρροπηθεί κατά τον καλύτερο δυνατό τρόπο ο μοναδικός περιορισμός της μελέτης μας ως μη «διπλή τυφλή»: αφού δεν είναι λίγες οι μελέτες και οι ανασκοπήσεις της διεθνούς βιβλιογραφίας που καταδεικνύουν την ήπια αναλγητική του δράση στον οσφυϊκό πόνο, κατά παρόμοια έγχυση.¹³⁻¹⁵ Η συμβολή του ως πρόσμιξη μισής δόσης (1 mL), στο διάλυμα της ΟΕΘ, εστιάστηκε κυρίως στο γεγονός ότι το μίγμα κατέστη απλώς, πλέον διαλυτό.

Το παρόν πόνημα σχεδιάστηκε κι ολοκληρώθηκε σε θεσμικό πλαίσιο, με σκοπό να βοηθήσει στην πρωτοβάθμια αντιμετώπιση της οσφυαλγίας ασθενών οι οποίοι είτε ελάμβανε το σύνολο των συντηρητικών θεραπευτικών συστάσεων (παρακεταμόλη-μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη-οπιοειδή) είτε δεν μπόρεσαν να τα χρησιμοποιήσουν λόγω συγκεκριμένων αντενδείξεων και σε όλες τις περιπτώσεις η ένταση του πόνου παρέμεινε ακατάβλητη· δεδομένου ότι κάτι ανάλογο δεν συναντάται στη μέχρι σήμερα δημοσιευμένη ιατρική βιβλιογραφία. Κάθε πάροχος πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, στην καθ' ημέρα ιατρική πράξη, διαπιστώνει συχνά την ανάγκη μιας αποτελεσματικής και τεκμηριωμένης ταυτόχρονα, θεραπευτικής παρέμβασης στις «δύσκολες περιπτώσεις» Ο-ΥΟ· αυτό αποτέλεσε τη θρυαλίδα για την εκπόνηση της μελέτης μας. Τόσο μέσα από τους στενούς δεσμούς της κοινότητας, όσο κι από την ολιστική προσέγγιση του ασθενούς, αναδύεται ως φυσική αναγκαιότητα η αποτελεσματική αντιμετώπιση των «δύσκολων περιστατικών» Ο-ΥΟ σε περιβάλλον πρωτοβάθμιας περίθαλψης.

Η συγκεκριμένη ανατομική περιοχή, στην οποία εφαρμόστηκε η τοπική ενεσοθεραπεία, περιλαμβάνει πλήθος δομικών στοιχείων από ποικίλους ιστούς: σύνδεσμοι, μυς, αρθρώσεις, μεσοσπονδύλιοι δίσκοι, μήνιγγες, νευρικές ρίζες, νευρικά πλέγματα, νωτιαία νεύρα και κατά συνέπεια, πολλάκις, είναι αδύνατον να προσδιοριστεί με ακρίβεια η πάσχουσα ανατομική εστία.

Όλες σχεδόν οι μέχρι σήμερα κλινικές μελέτες, όπως και οι συστηματικές ανασκοπήσεις, συμφωνούν ότι η πρωτοβάθμια αντιμετώπιση της οσφυαλγίας, κατά τον τρόπο που επιτελείται στην Ευρώπη, δεν είναι εναρμονισμένη με τις δι-

εθνείς, συντηρητικές, θεραπευτικές συστάσεις, οι οποίες πρωτοδημοσιεύτηκαν την περασμένη δεκαετία, ενώ μνημονεύεται συχνά η αναγκαιότητα αναδιάρθρωσής τους.¹⁶⁻¹⁸

Στην πλειοψηφία τους οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, όπως και οι θεραπευτικοί αλγόριθμοι που αναφέρονται στην αντιμετώπιση της Ο-ΥΟ, προτείνουν: (1) καθυσχασμό, ενημέρωση και εκπαίδευση των ασθενών, (2) συμπτωματική ανακούφιση-αναλγησία με παρακεταμόλη ή/και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, οπιοειδή (εφόσον η σφοδρότητα του άλγους παραμένει), (3) κλινοστατισμό (διάρκειας όχι μεγαλύτερης των δύο ή τριών ημερών), (4) επιλεκτικά φυσικοθεραπεία και (5) παρακολούθηση των ασθενών για δύο εβδομάδες (ελάχιστος χρόνος εκτίμησης της κλινικής πορείας). Επιπλέον, αναφέρονται κι ορισμένα πρόσθετα μέτρα υπό την υπογράμμιση «αμφιλεγόμενα ερευνητικά στοιχεία», αυτά είναι: χειροπρακτικοί χειρισμοί, διαδερμικός ηλεκτρικός ερεθισμός των νεύρων, προγράμματα ασκήσεων για την ενδυνάμωση των μυών του κορμού του σώματος, βελονισμός, διαθερμίες, επισκληρίδιες εγχύσεις και η βιοανάδραση. Πρέπει όμως να τονίσουμε, ότι μέρος αυτών ή το σύνολό τους, δεν έτυχε ποτέ της απολύτου αποδοχής του συνόλου των εγκεκριμένων ιατρικών δημοσιεύσεων.¹⁹⁻²¹

Οι ασθενείς με προοδευτικό νευρολογικό έλλειμμα, με διαγνωστική αβεβαιότητα, σε όσους ελλοχεύουν παράγοντες κινδύνου σοβαρού εκλυτικού αιτίου κι αυτοί που δεν έτυχαν ικανοποιητικής αναλγησίας, διακομίζονται κατά κανόνα σε δευτεροβάθμια εξειδικευμένα κέντρα. Την πλειοψηφία των παραπεμπόμενων ασθενών με οσφυαλγία αποτελούν οι τελευταίοι. Όσοι υποφέρουν από οσφυαλγία με ταυτόχρονη εμφάνιση σημαντικού προοδευτικού νευρολογικού ελλείμματος συνήθως χειρουργούνται. Ασθενείς με υποψία σοβαρού εκλυτικού αιτίου (ανεύρυσμα-απόστημα-νεόπλασμα) υπόκεινται σε ενδελεχή απεικονιστικό έλεγχο όπως κι αυτοί με διαγνωστικό πρόβλημα, και τέλος σε όσους η ένταση του πόνου παραμένει άκαμπτη χορηγούνται μεγάλες δόσεις ενδοφλέβιων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ή/και οπιοειδών· όταν παρόλ' αυτά το άλγος δεν υποχωρεί, επιχειρούνται συνήθως επισκληρίδιες οσφυϊκές εγχύσεις. Σε όσους από

αυτούς δεν προσφέρει επαρκή ανακούφιση η ενδοοσσοκομειακή συντηρητική αντιμετώπιση, συζητείται η χειρουργική αποκατάσταση της βλάβης.²²

Επισκληρίδια οσφυϊκή έγχυση, για την ανακούφιση του οσφυϊκού άλγους, καλείται η έγχυση επιλεγμένου διαλύματος μέσα στον επισκληρίδιο χώρο κι επιτελείται μόνο από εξειδικευμένο ιατρό.²³ Εμείς, βασιζόμενοι στην κλασική γνώση ότι η μέση ανατομική απόσταση από το δέρμα μέχρι τους ωχρούς συνδέσμους ή τον επισκληρίδιο χώρο στους ενήλικες (γενικός πληθυσμός), είναι 44,6 mm και 66,3 mm, αντίστοιχα, χρησιμοποιήσαμε βελόνη 26G 0,45×13 mm.^{24,25} Με αυτόν τον τρόπο εξαλείφθηκε πρακτικά κάθε πιθανότητα τοπικών επιπλοκών ή ανατομικών βλαβών από τους επεμβατικούς χειρισμούς μας στην άλγυσα οσφύ των ασθενών. Προαναφέρθηκε ότι η διόδος της βελόνας γινόταν πάνω από το σημείο μέγιστης έντασης του πόνου στην οσφυϊκή μοίρα. Διαπερνώντας το υποδόριο λίπος με κάθετη φορά «έλουζε» στην κυριολεξία το ενιόμενο σκεύασμα όλη την επώδυνη περιοχή πάνω από τους επακάνθιους-μεσακάνθιους συνδέσμους, τις ακανθώδεις αποφύσεις των οσφυϊκών σπονδύλων και τους ωχρούς συνδέσμους· ιστοί με εξαιρετικά πλούσια αιμάτωση και κατά συνέπεια υψηλή ταχύτητα διάχυσης (εικ. 4).

Ο μηχανισμός δράσης της EMbxw που χρησιμοποιήσαμε δεν είναι απόλυτα σαφής σε όλη του την έκταση. Σήμερα είναι γνωστό ότι τα κορτικοστεροειδή αποτελούν τον πλέον ισχυρό αντιφλεγμονώδη παράγοντα του θεραπευτικού μας οπλοστασίου· η δράση τους εκδηλώνεται με καταστολή της φλεγμονώδους εξεργασίας σε όλα τα επίπεδα. Παρεμποδίζουν την παραγωγή των μεσολαβητών της φλεγμονής, όπως οι προσταγλανδίνες, οι λευκοτριένες, οι ρίζες οξυγόνου, η γ-ιντερφερόνη, τα προφλεγμονώδη κύτταρα TNF-a, IL-1, IL-2 και οι αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-4, IL-10. Επίσης, αναχαιτίζουν τη μετανάστευση ουδετεροφίλων και μακροφάγων στο σημείο της φλεγμονής· ανακόπτουν σε σημαντικό βαθμό τη δράση των προσκολλητικών μορίων, των διαδικασιών επεξεργασίας και παρουσίας του αντιγόνου στα λεμφοκύτταρα, όπως και της κυτταρικής ενεργοποίησης και διαφοροποίησης.

Τέλος, έχει αποδειχθεί πρόσφατα ότι η έγχυση κορτικοστεροειδούς κι αναισθητικού στην οσφυϊκή μοίρα, εκτός της αναλγητικής-αντιφλεγμονώδους δράσης, βελτιώνει τη λειτουργική ικανότητα, μειώνοντας τη δυσλειτουργία των Αβ και Αδ ινών, των αισθητικών νεύρων.²⁶

Η τελική μας απόφαση, για πρόσμειξη αναισθητικού στο ενιόμενο διάλυμα, στηρίχθηκε επίσης στη λογική ότι ο αναισθητικός παράγοντας μπορεί (α) να ελαττώσει την πιθανότητα πρόκλησης ιστικής ατροφίας από το κορτικοστεροειδές, (β) να αμβλύνει την τάση των κρυστάλλων του στεροειδούς να λειτουργήσουν ως ερεθιστικός ή προφλεγμονώδης παράγοντας και (γ) να προκαλέσει άμεση ανακούφιση του πόνου ως έμμεση ένδειξη ότι η τοπική έγχυση έγινε πάνω από το σωστό σημείο και το περιεχόμενο της σύριγγας προωθήθηκε μέχρι την εστία του πόνου. Το συγκεκριμένο μίγμα αποτελεί μια ιδιαίτερα διαδεδομένη τακτική διεθνώς, ενδεικτικά θα αναφέρουμε μια εκτεταμένη έρευνα του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας ανάμεσα στα μέλη του, όπου προέκυψε ότι η πλειοψηφία αυτών (2/3) χρησιμοποιούσε πρόσμειξη κορτικοστεροειδούς με τοπικό αναισθητικό.²⁷

Τώρα, αναφορικά με τον μηχανισμό ταχύτητας ανακούφισης του πόνου, αποδίδεται πρωταρχικά στην υδροχλωρική λιδοκαΐνη και στη δράση της στις νευρικές ίνες Αδ. Αυτό εξηγείται βάσει του νόμου της ταχύτητας διάχυσης· πρόκειται για μια κίνηση που είναι διαρκής υπό οποιοσδήποτε συνθήκες κι αναστέλλεται πλήρως μόνο στη θερμοκρασία του απολύτου μηδενός. Ο ρυθμός διάχυσης καθορίζεται από συγκεκριμένους παράγοντες, όπως: η αυξημένη αιμάτωση, η συγκέντρωση των εγχυομένων ουσιών, η ταχύτητα κίνησης, ο αριθμός, καθώς και το μέγεθος των πόρων της μεμβράνης από τους οποίους τα μόρια ή τα ιόντα διέρχονται.²⁸

Όπως προαναφέρθηκε, κύριο μέσο συντηρητικής αντιμετώπισης της ανθεκτικής οσφυαλγίας και της οσφυοϊσχιαλγίας σήμερα αποτελούν οι επισκληρίδιες εγχύσεις. Υπάρχουν όμως αρκετά αντικρουόμενα αποτελέσματα στη διεθνή ιατρική βιβλιογραφία ως προς το κλινικό τους αποτέλεσμα. Παρεμβατικές μελέτες κατά καιρούς, δεν λησμονούν να συγκρίνουν το επωφελές με το επι-

βλαβές... εξάγοντας ποικίλα συμπεράσματα, όμως γενικότερα κυριαρχεί η άποψη πως έχουν θέση στους ασθενείς τους οποίους όλα τα υπόλοιπα συντηρητικά μέσα δεν απέδωσαν. Φαίνεται ότι συντελούν καθοριστικά στην υποχώρηση του πόνου, κυρίως στην υποξεία φάση, ενώ δεν προκύπτει ότι βοηθούν το ίδιο στη χρονία οσφυαλγία ή σε ασθενείς με προσβολή της κινητικής μοίρας.^{29,30} Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθεί ότι τρεις ασθενείς από την ΟΕΘ που είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε επισκληρίδια οσφυϊκή έγχυση (πιθανότατα παρεμφερούς διαλύματος) σε ανάλογες καταστάσεις (ΕΠ), μετά την τοπική ΕΜβχω όλοι ανέφεραν μια ισχυρή-παρόμοια ανακούφιση του άλγους! Επισκληρίδια οσφυϊκή έγχυση για την ανακούφιση του πόνου δεν επιχειρείται ευρέως στα επαρχιακά Νοσοκομεία της χώρας μας.

Στην ΟΕΘ, η σημαντικότερη μείωση της ΕΠ (3,8 mn) παρατηρήθηκε στην πρώτη κατηγορία (υπεροξεία φάση) κι αφορούσε σε ασθενείς που έλαβαν νωρίτερα παρακεταμόλη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή/και οπιοειδή. Ακολούθησε η τέταρτη κατηγορία (2,9 mn), δηλαδή οι ασθενείς που χρησιμοποίησαν μόνο παρακεταμόλη και τοπικές αναλγητικές γέλες (υπεροξεία-οξεία-υποξεία φάση) και στη συνέχεια η τρίτη (2,7 mn) και η δεύτερη (2,3 mn) κατηγορία. Η τοπική ΕΜβχω φάνηκε ότι παρέχει το μέγιστο αναλγητικό όφελος στην υπεροξεία φάση της οσφυαλγίας και ιδιαίτερα σε νεότερους ηλικιακά ασθενείς. Αντίθετα, η μικρότερη βελτίωση της έντασης του πόνου καταγράφηκε σε ηλικιωμένους ασθενείς με συχνές εξάρσεις, ιδιαίτερα σε αυτούς με δύο σημεία εντόπισης του πόνου. Ανάλογα αποτελέσματα αναφέρονται σε αρκετές μελέτες, που αξιολόγησαν το αναλγητικό αποτέλεσμα των επισκληρίδιων εγχύσεων παρόμοιου διαλύματος, κατά την οξεία φάση της οσφυαλγίας. Υπάρχουν όμως και πολλές άλλες μελέτες με αντίθετα συμπεράσματα, που αποθαρρύνουν τις επισκληρίδιες εγχύσεις σε αυτή τη φάση της οσφυαλγίας.³¹⁻³⁴ Αυτή η διαφοροποίηση των κλινικών αποτελεσμάτων πιστεύουμε ότι οφείλεται κυρίως στον σχεδιασμό των μελετών, τη μεθοδολογία, στην επιλογή του δείγματος και την εκτελεστική δεινότητα των λειτουργών υγείας.

Έναν μήνα αργότερα, στα πλαίσια της προγραμματισμένης επανεξέτασης, η σημαντικότερη μείωση της έντασης του πόνου στην ΟΕΘ παρατηρήθηκε επίσης στους ασθενείς της πρώτης κατηγορίας (6,08 mn) κι ακολούθησαν η δεύτερη (4,9 mn), η τρίτη (4,5 mn) και η τέταρτη (4,1 mn) κατηγορία. Μακροπρόθεσμα το αναλγητικό αποτέλεσμα της τοπικής ΕΜβχω φάνηκε να εξισορροπείται στους ασθενείς των τριών τελευταίων κατηγοριών. Ανάλογα αποτελέσματα δεν παρατηρήθηκαν στην ΟΕΠ, τόσο μετά την ΕΕΦ όσο κι έναν μήνα αργότερα.

Θεωρήθηκε αναμενόμενο το γεγονός ότι μεταξύ των ασθενών της ΟΕΘ το μεγαλύτερο ποσοστό επανόδου στις πρότερες ασχολίες, κατά την πρώτη εβδομάδα, ανήκε σ' αυτούς της πρώτης κατηγορίας (83,3%). Ακολούθησε η τρίτη (63,6%), η δεύτερη (57,8%) και η τέταρτη (38,4%). Δεκαπέντε ημέρες μετά την τοπική ΕΜβχω επέστρεψε στην εργασία του το 83,6% των ασθενών και μετά την πάροδο τριάντα ημερών όλοι οι υπόλοιποι (100%). Θα πρέπει να υπογραμμίσουμε ότι η επανένταξη στην εργασία ή η επιστροφή στις καθημερινές ασχολίες δεν παρέχει ιδιαίτερη αξιοπιστία όσον αφορά στο θεραπευτικό αποτέλεσμα της τοπικής ΕΜβχω και την αποκατάσταση γενικότερα, αφού αξιολογήθηκε σε ασθενείς διαφορετικής ηλικιακής κατανομής, κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, επαγγέλματος ή δραστηριοτήτων. Υπενθυμίζουμε ότι τα αντίστοιχα αποτελέσματα της ΟΕΠ ήταν απογοητευτικά: μόλις οκτώ ασθενείς (16,3%) επέστρεψαν στην εργασία τους δύο εβδομάδες μετά την τοπική ΕΕΦ και 14 (28,5%) μέχρι την προγραμματισμένη επανεξέταση (τριάντα ημέρες).

Μια ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε στη Γερμανία και συμπεριέλαβε αποτελέσματα μελετών που κατέγραψαν την αποκατάσταση της Ο-ΥΟ στους ενήλικες, αναφέρει ως μέσο χρόνο επανόδου στην εργασία, για την πλειοψηφία των ασθενών (85%), τη χρονική περίοδο των 42 ημερών. Σχεδόν όλοι αυτοί οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν νωρίτερα συντηρητικά (παρακεταμόλη ή/και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή/και οπιοειδή), ενώ ορισμένοι από αυτούς υποβλήθηκαν και σε φυσικοθεραπεία.³⁵ Από δύο άλλες πρόσφατες μελέτες που διενεργήθηκαν στην Αυστραλία και

το Ηνωμένο Βασίλειο, σε πλαίσιο πρωτοβάθμιας περίθαλψης κι εξέτασαν συνολικά χίλιους πεντακοσίους ασθενείς με Ο-ΥΟ, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν όλοι συντηρητικά (παρακεταμόλη ή/και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή/και οπιοειδή) προέκυψε ότι η πλειοψηφία αυτών (85%) χρειάστηκε τρεις μήνες για να επιστρέψει κανονικά στην πρότερή του εργασία.^{36,37} Η ταχύτερη αποκατάσταση ασθενών με οξεία οσφυαλγία που ανακοινώθηκε στον χώρο της πρωτοβάθμιας περίθαλψης, ανήκει σε μια μελέτη που εκπονήθηκε στο Puteaux της Γαλλίας, στα μέσα της προηγούμενης δεκαετίας. Αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά (παρακεταμόλη ή/και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή/και οπιοειδή) περίπου εκατό επιλεγμένοι ασθενείς οι οποίοι εκδήλωσαν οσφυαλγία τις τελευταίες 72 ώρες (υπεροξεία φάση). Είναι εντυπωσιακό ότι 90% του συνόλου των ασθενών αυτών επέστρεψαν στην εργασία τους σε δύο εβδομάδες. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι το ποσοστό αποκατάστασης είναι πολύ υψηλότερο από όλες τις άλλες μελέτες κι αποδέχονται ότι σε αυτή τη διαφορά αποτελεσμάτων συντέλεσε η επιλογή των περιστατικών, όσον αφορά στην ηλικία και τη διάρκεια του άλγους (υπεροξεία φάση), ενώ σχολιάζεται η επίδραση των κοινωνικο-δημογραφικών παραγόντων.³⁸ Εάν στα παραπάνω αποτελέσματα αντιπαραθέσει κανείς το ποσοστό επανόδο στην εργασία και τις πρότερες δραστηριότητες των ασθενών της ΟΕΘ κατά τις πρώτες δύο εβδομάδες, θα διαπιστώσει ότι είναι σχεδόν παρόμοιο 83,6% (46 ασθενείς) με αυτό της δικής μας μελέτης. Δεν πρέπει όμως να λησμονηθεί ότι εμείς αντιμετωπίσαμε «δύσκολα περιστατικά» Ο-ΥΟ όπου τα υπόλοιπα συντηρητικά μέτρα είχαν αποτύχει ή δεν έγιναν ανεκτά κι όχι επιλεγμένους ασθενείς μέσης ηλικίας με πολύ πρόσφατη εισβολή του άλγους. Εάν κάνουμε μια προσπάθεια να εξομοιώσουμε μέρος του πληθυσμού μας, ως προς τα χαρακτηριστικά, με αυτό της μελέτης του Puteaux, αντιπαραβάλλοντας μόνο τα αποτελέσματα των ασθενών της πρώτης κατηγορίας (υπεροξεία φάση), τότε το ποσοστό που αφορά στην επάνοδο στην εργασία ή τις πρότερες δραστηριότητες ανέρχεται στο 100%.

Οι περισσότερες πρόσφατες, διεθνούς κύρους μελέτες, φαίνεται να συμμερίζονται την άποψη

ότι ο μέσος χρόνος αποκατάστασης των ασθενών με Ο-ΥΟ που αντιμετωπίζονται στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, κυμαίνεται συνήθως μεταξύ τεσσάρων κι έξι εβδομάδων.^{39,40} Σε απόλυτους αριθμούς, για τους ασθενείς μας (ΟΕΘ), ο μέσος χρόνος αποκατάστασης ήταν 8,15 ημέρες.

Στη δική μας μελέτη καταγράφηκε κι αξιολογήθηκε επίσης η ταχύτητα άμεσης ανακούφισης της οσφυαλγίας, μετά την τοπική ΕΜβχ. Παρατηρήσαμε ότι σε ασθενείς κάτω των σαράντα πέντε ετών, οι οποίοι υπέφεραν από πόνο στην οσφυ για χρονικό διάστημα μικρότερο των εβδομήντα δύο ωρών, ο μέσος χρόνος άμεσης ανακούφισης από το άλγος, ήταν εντυπωσιακός: 2,64 min (μετά την τοπική ΕΜβχ). Ένα επιπλέον ενθαρρυντικό στοιχείο αποτελεί η απουσία στατιστικά σημαντικής διαφοράς στις συγκρίσεις που αφορούσαν στην ένταση του πόνου και την επάνοδο στην εργασία, μεταξύ των είκοσι ασθενών (τρεις πρώτες κατηγορίες της ΟΕΘ) που χρησιμοποίησαν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα μετά την τοπική ΕΜβχ και των είκοσι δύο εξομοιωμένων ασθενών των ίδιων κατηγοριών, της ίδιας ομάδας, που δεν έλαβαν (μετά την τοπική ΕΜβχ) καμία φαρμακευτική αγωγή. Βέβαια, δεν παραγνωρίζεται η συνετή χρήση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, ειδικά ως αρχική θεραπευτική προσέγγιση, ούτε παραγκωνίζονται τα εγκωμιαστικά σχόλια των συγγραφέων οι οποίοι, με ελάχιστες παρεκκλίσεις, αναγνωρίζουν τη βραχυπρόθεσμη συμπτωματική ανακούφιση που προσφέρουν αυτά τα φάρμακα σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια οσφυαλγία.⁴¹ Πρόσφατα οι Lotsch et al ανακοίνωσαν ότι γενετικές παραλλαγές είναι αυτές που διαφοροποιούν τους φαρμακοδυναμικούς μηχανισμούς κι ελέγχουν την επίδραση των αναλγητικών-αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και αυτός φαίνεται ότι είναι ο λόγος που η αποτελεσματικότητά τους διαφέρει από ασθενή σε ασθενή.⁴²

Εκτός από τα σπουδαία οφέλη των τοπικών ΕΜβχ που επικεντρώνονται: (1) στην άμεση και σημαντικότερη μείωση της έντασης του πόνου της Ο-ΥΟ, (2) στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, (3) στην ταχύτερη επάνοδό τους στην εργασία ή τις πρότερες δραστηριότητες, (4) στα θετικά λειτουργικά αποτελέσματα, (5) στην

απουσία υποτροπών κατά τη διάρκεια των πρώτων τριάντα ημερών, διαφαίνεται ένα αξιόλογο οικονομικό όφελος το οποίο υπολογίζεται (χωρίς να συμπεριλαμβάνεται εισαγωγή σε Νοσοκομείο ή έξοδα φυσικοθεραπείας), κατά μέσον όρο 7,28 euro για τον ασθενή και 21,84 euro για το ασφαλιστικό του ταμείο, τις πρώτες 10 ημέρες (υπολογίζοντας αδρά το κόστος των συνταγογραφούμενων παραδοσιακών φαρμακευτικών αγωγών με προσθήκη ενέσιμου οπιοειδούς μόνο στο 15% του συνόλου των ασθενών). Αυτό αποτελεί έτερη σημαντική παράμετρο που τελευταία συζητείται εκτενώς στη διεθνή βιβλιογραφία. Η υγειονομική δαπάνη που προκύπτει από τα δεδομένα της εργασίας μας είναι 3,8 euro/EMbxw. Χωρίς να επιζητούμε την υποσκελίση των νομοτεχνικών μελετών του Ηνωμένου Βασιλείου που ανακοινώθηκαν πριν δύο χρόνια –αφού ουσιαστικά πρόκειται για ανόμοια δείγματα πληθυσμού– θα αναφέρουμε μόνο ότι ορισμένες φορές, σε σοβαρές περιπτώσεις, το κόστος στην Αγγλία φτάνει τις 142 έως 195 λίρες ανά περιστατικό (157,42 έως 216,17 euro), τη στιγμή που το Βρετανικό σύστημα υγείας δηλώνει πρόθυμο να αυξήσει σημαντικά τις παραπάνω δαπάνες εάν ανευρεθούν δυνατότητες για την ταχύτερη αποκατάσταση των ασθενών με Ο-ΥΟ.⁴³ Το πρόβλημα είναι οξύτατο, για την καλύτερη κατανόησή του αρκεί να αναφέρουμε επιδερμικά ότι οι δυσμενείς επιπτώσεις για τη διεθνή οικονομία γενικότερα είναι τεράστιες, αρκεί να αναλογιστεί κανείς ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής οι αποζημιώσεις σε ασθενείς με οσφυαλγία ξεπερνούν τα 14 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως!⁴⁴

Κριτήριο για την εφαρμογή του προτεινόμενου θεραπευτικού μας χειρισμού αποτελούν οι ασθενείς εκείνοι που δεν ανταποκρίνονται στα συνήθη συντηρητικά μέσα για την αντιμετώπιση της Ο-ΥΟ ή αυτοί που αδυνατούν να χρησιμοποιήσουν τους διεθνείς θεραπευτικούς αλγόριθμους λόγω συγκεκριμένων αντενδείξεων, με συνέπεια να μην αναχαιτίζεται η οδυνηρή πορεία του άλγους στην οσφύ. Επισημαίνεται ακόμη η ανάγκη πρακτικής εμπέδωσης του χειρισμού και η εξορθολογισμένη εφαρμογή του.

Η τοπική έγχυση κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσει μια σειρά από ανεπιθύμητες ενέρ-

γειες ή επιπλοκές, ορισμένες από τις οποίες με σημαντική νοσηρότητα, με συχνότερη την ιατρογενή λοίμωξη (1/1.000 ή 1/2.000 πράξεις), την ιστική ατροφία, τις εκχυμώσεις και τον τοπικό αποχρωματισμό του δέρματος (2–3%).^{45,46} Στη δική μας μελέτη δεν υπήρξαν ανάλογες ανεπιθύμητες ενέργειες, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι ο εν λόγω κίνδυνος, δεν υφίσταται.

Τελειώνοντας, οφείλουμε να διατυπώσουμε ορισμένα εύλογα ερωτήματα που αποτελούν σαφή εναύσματα περαιτέρω μελέτης και διεύρυνσης του εν λόγω γνωστικού κεφαλαίου: (α) Ποια θα ήταν η κλινική πορεία των ασθενών της ΟΕΘ, όσον αφορά στη συχνότητα υποτροπής της οσφυαλγίας, έναν χρόνο αργότερα (outcome), (β) Θα επηρεαζόταν το αναλγητικό αποτελέσματα εάν μεταβάλαμε την ποσότητα του υλικού έγχυσης ή αν προσθέταμε αδρεναλίνη ή μυοχαλαρωτικό παράγοντα (ιδιαίτερα σε ασθενείς με ανταλγική σκολίωση) ή κάλιο (αλκαλικό pH) ή διττανθρακικά και πώς θα διαμορφωνόταν μακροπρόθεσμα η πρόγνωση των συμμετεχόντων, (γ) Ένας ακριβής απεικονιστικός έλεγχος (MRI) στην οσφυϊκή μοίρα των ασθενών, πριν και μετά την EMbxw, θα έδειχνε θετικές μεταβολές στις ανατομικές δομές της οσφυϊκής ζώνης, (δ) Ποιο θα ήταν το κλινικό αποτέλεσμα του εν λόγω χειρισμού στη συντηρητική αντιμετώπιση της οσφυοϊσχιαλγίας ανάλογου δείγματος πληθυσμού ή στις επώδυνες «μυοκλιίδες» πόνου (trigger points) των κάτω άκρων;

Συμπεράσματα

Η επιτέλεση τοπικής EMbxw σε «δύσκολα περιστατικά» Ο-ΥΟ, δηλαδή σε ασθενείς που εξάντλησαν όλες τις συντηρητικές θεραπευτικές συστάσεις ή που δεν μπόρεσαν να τις χρησιμοποιήσουν λόγω αντενδείξεων, συνδέθηκε με σημαντική κλινική βελτίωση, ανακόπτοντας την πορεία των αλγινών τους συμπτωμάτων. Δεν βρέθηκε ασθενής από την ΟΕΘ χωρίς να αναφέρει βελτίωση της ΕΠ μετά την οσφυϊκή έγχυση EMbxw.

Η αναλγητική επίδραση της τοπικής EMbxw φάνηκε αποτελεσματικότερη σε νεότερους ασθενείς με πρόσφατη έναρξη της οσφυαλγίας, απ' ό,τι στους ηλικιωμένους με άλγος στην οσφύ από μακρού κι αλλεπάλληλες εξάρσεις.

Η κλινική εξέλιξη των ασθενών με Ο-ΥΟ που εξετάστηκαν, στους οποίους διενεργήθηκε τοπική ΕΜβκω, φάνηκε ότι είναι εξαιρετική, αφού σε βάθος χρόνου τριάντα ημερών δεν σημειώθηκαν καθόλου υποτροπές του πόνου. Αντίθετα, καταγράφηκε σταθερή βελτίωση του κλινικού αποτελέσματος. Φυσικό συνακόλουθο της εν λόγω συντηρητικής μεθόδου αποτέλεσε η βράχυνση του χρόνου αποκατάστασης των ασθενών που μελετήθηκαν και κατά συνέπεια η ταχύτερη επάνοδός τους στην εργασία και τις πρότερες ασχολίες. Η θεραπευτική δαπάνη που απαιτήθηκε για την αντιμετώπιση της Ο-ΥΟ με ΕΜβκω στους ασθενείς της μελέτης μας, ήταν ιδιαίτερα χαμηλή.

Το σύνολο των αποτελεσμάτων επιβεβαίωσε ένα από τα βασικά ζητούμενα του πονήματος: τον υψηλό δείκτη ασφάλειας του επεμβατικού χειρισμού στην άλγουσα οσφυ των ασθενών. Επειδή οι «δύσκολες περιπτώσεις» ασθενών με Ο-ΥΟ αποτελούν ένα σοβαρό ιατροκοινωνικό πρόβλημα διεθνώς, είναι δικαιολογημένες οι προσπάθειες

που καταβάλλονται από πολλές ιατρικές ειδικότητες με σκοπό την καλύτερη αντιμετώπισή του. Σύσσωμη η ιατρική κοινότητα δείχνει την ανάγκη ύπαρξης πληρέστερων κατευθυντήριων οδηγιών και θέσεων ομοφωνίας. Χρειαζόμαστε λοιπόν μεγαλύτερο εύρος γνώσεων, ώστε να κατανοηθούν ενδελεχώς οι συναφείς γενεσιουργοί μηχανισμοί, οι παθολογικές καταστάσεις και οι βιολογικές διεργασίες που παρατείνουν τη διάρκεια και την ένταση της οσφυαλγίας στους ενήλικες. Επίσης, την αναθεώρηση των εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών σε ασθενείς με Ο-ΥΟ στους οποίους ανευρίσκονται απόλυτες αντενδείξεις για τη χρήση των παραδοσιακών αλγόριθμων αποκατάστασης ή που η λήψη τους δεν τους βοήθησε όσο θα έπρεπε. Πιστεύουμε ότι απαιτούνται περισσότερες και μεγαλύτερες, ανάλογες μελέτες, ώστε να εδραιωθούν τα παραπάνω συμπεράσματα, καθόσον τα αποτελέσματα της εργασίας μας επαγγέλλονται την αναβάθμιση της συντηρητικής διαχείρισης των «δύσκολων περιστατικών» Ο-ΥΟ, σε πρωτοβάθμιο περιβάλλον.

Βιβλιογραφία

1. Συμεωνίδης Π. *Ορθοπαιδική. Κακώσεις και Παθήσεις του Μυοσκελετικού Συστήματος*. Δεύτερη έκδοση. University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1996:311–354
2. Harrison H. *Κλινική Νευρολογία. Οσφυαλγία και Αυχέναλγία*. Πρώτη έκδοση. Παρισιάνος, Αθήνα, 2008:71–91
3. Λογοθέτης Ι, Μυλωνάς Ι. *Νευρολογία*. Έκτη έκδοση. University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2004:313–339
4. Somerville S, Hay E, Lewis M et al. Content and Outcome of Usual Primary Care for Back Pain: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2008, 58:790–797
5. Margo K. Diagnosis Treatment and Prognosis in Patients with Low Back Pain. *Am J Fam Physic* 1994, 49:171–179
6. Machado L, Maher C, Herbert R et al. The McKenzie Method for the Management of Acute Non-Specific Low Back Pain: Design of a Randomized Controlled Trial. *BMC Musculoskel Disord* 2005, 13:46–50
7. Schers H, Braspenning J, Drijver R et al. Low Back Pain in General Practice: Reported Management and Reasons for Adhering to the Guidelines in the Netherlands. *Br J Gen Pract* 2000, 50:640–644
8. Waddell G, Burton K. Occupational Health Guidelines for the Management of Low Back Pain at Work: Evidence Review. *Oxf J Occupat Med* 2001, 51:124–135
9. Farrar J, Pritchett Y, Robinson M et al. The Clinical Importance of Changes in the 0 to 10 Numeric Rating Scale for Worst, Least and Average pain Intensity. *J Pain* 2009, 7:44–49
10. Anwar K, Barnes M. A Pilot Study of a Comparison between a Patients Score Numeric Rating Scale and Clinical Scored Measures of Spasticity. *Neuro Rehabil* 2009, 24:330–340
11. Καρόκης Δ, Κασίμος Δ. Τοπικές Εγχύσεις Κορτικοστεροειδών στην Καθημερινή Κλινική Πράξη. Ανασκόπηση. *Αρχ Ελλην Ιατρ* 2007, 24:128–141
12. Hutton E, Kasperink M, Rutten M et al. Sterile Water Injection for Labour Pain: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Intern J Obstetr Gynaecol* 2009, 116:1158–1166
13. Kushtagi P, Bhanu B. Effectiveness of Subcutaneous Injection of Sterile Water to the Lower Back Pain Relief in Labour. *Acta Obstetr Gynaecol Scand* 2009, 88:231–233
14. Martensson L, Wallin G. Sterile Water Injections as Treatment for Low-Back Pain during Labour: A Review. *Austr N Zeal J Obstetr Gynaecol* 2008, 48:369–374
15. Gonzalez-Urzelai V, Palacio-Elua L, Lopez-de-Munain J. Routine Primary Care Management of Acute Low Back Pain: Adherence to Clinical Guidelines. *Eur Spine J* 2003, 12:594–599
16. VanTulder M, Tuut M, Pennick V et al. Quality of Primary care Guidelines for Acute Low Back Pain. *Spine* 2004, 29: 357–362
17. Little P, Smith L, Cantrell T et al. General Practitioners' Management of Acute Low Back Pain: a Survey of Reported Practice Compared with Clinical Guidelines. *Br Med J* 1996, 3:485–488

18. Harrison H. Κλινική Νευρολογία. Οσφυαλγία και Αυχέναλγία. Παρισιάνος, Αθήνα, 2008:71–91
19. Gow P, Griffiths R, Grimes P et al. New Zealand Guidelines Group. New Zealand Acute Low Back Pain Guide. *Royal N Zeal Coll Gener Pract* 2004, 2:10–22
20. Bigos S, Bowyer O, Braen G et al. Acute Low Back Problems in Adults. Clinical Practice Guideline. Rockville. MD: Agency for Health Care Policy and Research. Public Health Service. United State Department of Health and Human Service 1994, 14:12–29
21. Atlas S, Deyo R. Evaluating and Management of Acute Low Back Pain in the Primary care Setting. *J Gen Intern Med* 2001, 16:120–131
22. Kennedy D, Dreyfuss P, Aprill C et al. Paraplegia Following Image-Guided Transforaminal Lumbar Spine Epidural Steroid Injection: Two Case Reports. *Pain Med J* 2009, 26:16–24
23. Λεβέντης Α, Προσαλέντης Α, Λεβέντης Μ και συν. Οσφυαλγία η Θεραπευτική Αντιμετώπιση με Ενδορραχιαίες Εγχύσεις Κορτιζόνης. *Εγκέφαλος* 1985 22:16–19
24. Balki M, Lee Y, Yung M et al. Ultrasound Imaging of the Lumbar Spine in the Transverse Plane: The Correlation Between Estimated and Actual Depth to the Epidural Space in Obese Parturients. *Anaesth Analg J* 2009 108:1876–1881
25. Grau T, Leipold R, Horter J et al. The Lumbar Epidural Space in Pregnancy: Visualization by Ultrasonography. *Br Anaesth J* 2001, 86:231–234
26. Sakai T, Aoki H, Hojo M. Adhesiolysis and Targeted Steroid/Local Anesthetic Injection During Epiduroscopy Alleviates Pain and Reduces Sensory Nerve Dysfunction in Patients with Chronic Sciatica. *J Anesth* 2008, 22:242–247
27. Centeno L, Moore M. Preferred Intra-Articular Corticosteroids and Associated Practice: A Survey of Members of the American College of Rheumatology. *Arthr Care J* 1994, 7:151
28. Guyton A, Hall J. *Ιατρική Φυσιολογία*. Ενδέκατη έκδοση. Παρισιάνος, Αθήνα, 2008:51–64
29. Mam M. Results of Epidural Injections of Local Anesthetic and Corticosteroid in Patients with Lumbosciatic Pain. *J Ind Med Assoc* 1995, 93:104–108
30. Staal J, Bie R, Vet H et al. Injection Therapy for Subacute & Chronic Low-Back Pain. *Cochran Datab* 2008, 16:1824–1830
31. Ραφτάκης Ι, Παπαδάκος Β. Συντηρητική Αντιμετώπιση της Οσφυαλγίας. *Νοσοκομ Χρον* 2009, 71 (Συμπλήρωμα):161–166
32. Harrison H. *Κλινική Νευρολογία*. Πρώτη Έκδοση. Παρισιάνος, Αθήνα, 2008:71–91
33. Spaccarelli K. Lumbar and Caudal Epidural Corticosteroid Injections. *Mayo Clin Proceed* 1991, 71:169–178
34. Σταυρινού Λ, Στράντζαλης Γ. Οσφυαλγία-Ισχιαλγία. Συντηρητική ή Χειρουργική Αντιμετώπιση. *Νοσοκομ Χρον* 2009, 71 (Συμπλήρωμα):167–170
35. Gautschi O, Hildebrand G, Cadosch D. Acute Low-back Pain. Assessment and Management. *Praxis* 2008, 97:58–68
36. Henschke N, Maher C, Refshauge K et al. Prognosis in Patients with Recent Onset Low-Back Pain in Australian Primary Care. *Br Med J* 2008, 337:171–180
37. Croft P, Macfarlane G, Papageorgiou A et al. Outcome of Low back Pain in General Practice. *Br Med J* 2008, 316:1356–1359
38. Coste J, Delecoeuillerie G, Cohen de Lara A et al. Clinical Course and Prognostic Factors in Acute Low back Pain: an Inception Study in Primary Care Practice. *Br Med J* 1994, 308:557–580
39. Pengel L, Herbert R, Maher C et al. Acute Low Back Pain: A Systematic Review of its Prognosis. *Br Med J* 2003, 327:323–330
40. Hoogen H, Koes B, Eijk J et al. On the Course of Low back Pain in General Practice: a One Year Follow up Study. *Ann Rheum Dis* 1988, 57:13–19
41. Roelofs P, Deyo R, Koes B et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Low-Back Pain: an Update Cochrane Review. *Spine* 2008, 33:1766–1774
42. Lotsch J, Geisslinger G, Tegeder I. Genetic Modulation of the Pharmacological Treatment of Pain. *Pharmacologic Ther* 2009, 15:122–127
43. Whitehurst D, Lewis M, Yao G et al. A Brief Pain Management Program Compared with Physical Therapy for Low Back Pain: Results from an Economic Analysis Alongside a Randomized Clinical Trial. *Arthr Rheum* 2007, 57:466–473
44. Καμμάς Α. Η Δισκοπάθεια, ένα διαρκές Ιατροκοινωνικό Θέμα. *Σύγχρ Ιατρ Ενημέρ* 2002, 1:10–18
45. Canoso J. *Aspiration and Injection of Joints and Periarticular Tissues*. 2nd edition. Mosby, London, 2002:1–12
46. Snarr J. Risk Benefits and Complications of Epidural Steroid Injections: a case report. *Intermount Anaesth* 2007, 75:183–188

Ιατρική 2012, 101(4):302–306

Iatriki 2012, 101(4):302–306

Η δευτεροπαθής
υπερτροφική πνευμονική
οστεοαρθροπάθεια
ως παρανεοπλασματικό
σύνδρομο
σε μη μικροκυτταρικό
καρκίνο του πνεύμονα

Γ. Τσουνκαλάς, Λ. Βελλόπουλος,
Δ. Πριφτάκης, Ν. Κρητικός, Α. Ζάγκλης,
Ε. Σαραφιανού, Ν. Μπαζιώτης

Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, ΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας»,
Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η δευτεροπαθής υπερτροφική πνευμονική οστεοαρθροπάθεια (ΔΥΠΟ) ή σύνδρομο Marie-Bamberger, είναι ένα σπάνιο παρανεοπλασματικό σύνδρομο, με άγνωστο παθογενετικό μηχανισμό, που συναντάται συχνότερα σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC). Η διάγνωση επιβεβαιώνεται από την παρουσία πληκτροδακτυλίας και αρθραλγίας κατά την κλινική εξέταση, και περιοστίτιδος στο σπινθηρογράφημα οστών. Το σύνδρομο γενικώς λύεται με αντιμετώπιση της υποκείμενης κακοήθειας. Οι επιλογές συμπτωματικής αντιμετώπισης, συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών παραγόντων, της οκτρεοτίδης, των διφωσφονικών και της χειρουργικής αντιμετώπισης προκαλούν συχνά δίλημμα για τους ιατρούς. Παρουσιάζουμε μια περίπτωση ασθενούς με NSCLC, που έπασχε από δευτεροπαθή υπερτροφική πνευμονική οστεοαρθροπάθεια, αντιμετωπίστηκε με διφωσφονικά και τα συμπτώματά του μειώθηκαν σε σύντομο χρονικό διάστημα.

Λέξεις ευρετηρίου Δευτεροπαθής υπερτροφική πνευμονική οστεοαρθροπάθεια, σύνδρομο Marie-Bamberger, μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, παρανεοπλασματικό σύνδρομο, σπινθηρογράφημα οστών

Αλληλογραφία: Δ. Πριφτάκης, Ξενοκράτους 41, 106 76
Αθήνα
e-mail: d84priftakis@gmail.com

Secondary hypertrophic
pulmonary
osteoarthropathy
as a paraneoplastic
syndrome in non-small
cell lung cancer

G. Tsoucalas, L. Vellopoulos,
D. Priftakis, N. Kritikos, A. Zaglis,
E. Sarafianou, N. Baziotis

Nuclear Medicine Department, AOHA “Agios Savvas”,
Athens, Greece

ABSTRACT The secondary hypertrophic pulmonary osteoarthropathy (SHPO), or Marie-Bamberger syndrome, is a rare paraneoplastic syndrome, with elusive pathogenic mechanism, most often found in non-small cell lung cancer (NSCLC). The diagnosis is confirmed by the presence of clubbing and arthralgia on physical examination and periostitis on bone scintigram. The syndrome generally resolves with treatment of the underlying malignancy. The symptom management options, including nonsteroidal anti-inflammatory agents, octreotide, bisphosphonates and surgical treatment create often a medical dilemma for physicians. We present a case of a patient with NSCLC, who suffered from SHPO, was treated with biphosphonates and his symptoms improved in a short period of time.

Key words Secondary hypertrophic pulmonary osteoarthropathy, Marie-Bamberger syndrome, non-small cell lung cancer, paraneoplastic syndrome, bone scintigraphy.

Corresponding author: D. Priftakis, 41 Xenokratous street,
GR-106 76 Athens, Greece
e-mail: d84priftakis@gmail.com

Όταν ο Ιπποκράτης 2500 χρόνια πριν ανέφερε πρώτος την πληκτροδακτυλία μετά συνοδείας αρθραλγιών, δεν μπορούσε να φανταστεί πως ο συνδυασμός αυτός αποτελούσε μια παθολογική οντότητα.¹ Το 1889 δύο σύγχρονοι επιστήμονες, οι Marie και Bamberger αναγνώρισαν την τριάδα πληκτροδακτυλία-αρθραλγία-περιοστίτιδα ως ένα σύνδρομο, το οποίο αποκάλεσαν «πνευμονική οστεοαρθροπάθεια», και έκτοτε φέρει το όνομα τους, «Σύνδρομο Marie-Bamberger».^{2,3}

Η υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια είναι μια ασυνήθης ανωμαλία με άγνωστο παθογενετικό μηχανισμό, που μπορεί να εμφανιστεί πρωτοπαθώς ως γενετικό σύνδρομο, το οποίο καλείται παχυδερμοπεριόστωση και κληρονομείται με αυτοσωμικώς επικρατή τύπο κληρονομικότητας.⁴ Συνηθέστερα εκδηλώνεται ως δευτεροπαθές σύνδρομο, σε νόσους που χαρακτηρίζονται από αρτηριοφλεβική επικοινωνία (shunt), όπως βρογχογενή καρκινώματα, πρωτογενή ενδοθωρακικά καρκινώματα, κυστική ίνωση, συγγενείς κυανωτικές καρδιοπάθειες κ.ά.⁵ Η δευτεροπαθής υπερτροφική πνευμονική οστεοαρθροπάθεια (ΔΥΠΟ), παρουσιάζεται σε ένα ποσοστό 1–5% των ασθενών που πάσχουν από μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), στα πλαίσια παρανεοπλασματικού συνδρόμου.⁶ Λόγω του παθογενετικού μηχανισμού και της ποικιλίας των θεραπευτικών προσεγγίσεων της ΔΥΠΟ, αλλά και λόγω της εξατομικευμένης ανταπόκρισης στους θεραπευτικούς χειρισμούς, το σύνδρομο αυτό δημιουργεί στον θεράποντα ένα ιατρικό δίλημμα όσον αφορά στην αντιμετώπιση του πάσχοντος.⁷

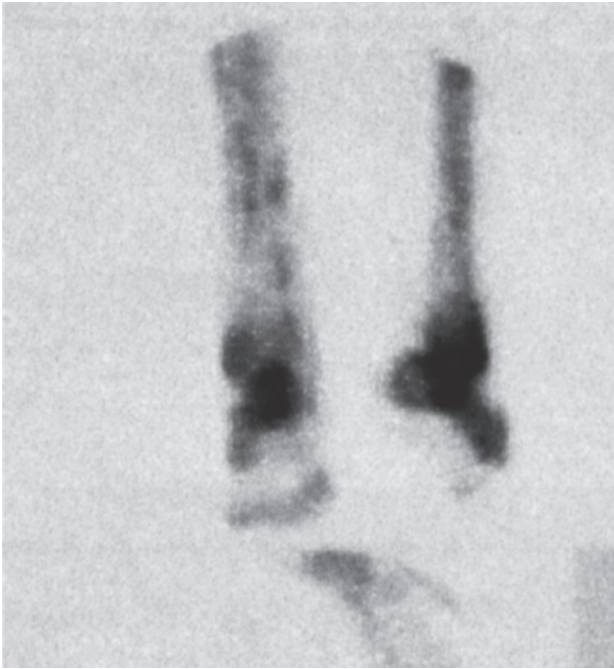
Περιγραφή περιπτώσεως

Ασθενής, άρρεν, 67 ετών, προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου αναφέροντας διάχυτα άλγη και οίδημα κάτω άκρων με δυσκολία στη βάδιση από έτους, δύσπνοια και άλγη στα πλευρά και τη σπονδυλική στήλη τον τελευταίο μήνα, ξηρό βήχα, αλλά και αλλαγές στη δομή των δακτύλων των άνω άκρων (πληκτροδακτυλία). Μετά τη διερεύνηση αποδείχθηκε πως πάσχει από αδenoκαρκίνωμα στο δεξιό πνευμονικό πεδίο σταδίου T2N2M0. Για τον οστικό έλεγχο του ασθενούς έγινε σπινθηρογράφημα οστών με 21 mCi ραδιενεργού τεχνητίου-MDP (Tc-99m MDP). Χρησιμοποιήθηκε γ-κάμερα Siemens με κατευθυντήρα

LEAP (Low Energy All Purpose), σε μήτρα 128×128 και έγιναν στατικές λήψεις, με συλλογή 700.000 κρούσεων στην καθεμία. Μετά τον σπινθηρογραφικό έλεγχο των οστών αποκαλύφθηκε αυξημένη περισοτική καθήλωση του ραδιοφαρμάκου στην κνήμη και την περόνη του σύστοιχου κάτω άκρου. Η εικόνα δεν ομοιάζει με την τυπική απεικόνιση τύπου «γραμμών τραμ» της ΔΥΠΟ (εικ. 1), αλλά με μια άτυπη διακεκομμένη γραμμική καθήλωση (εικ. 2) που αντιστοιχεί όμως σε ΔΥΠΟ. Οι οστικές αλλαγές επιβεβαιώθηκαν και ακτινολογικά (εικ. 3). Πρωτίστως λόγω της σοβαρότητας των συμπτωμάτων, αλλά και της εύκολης πρόσβασης σε διφωσφονικά, και του χαμηλού κόστους τους, επιλέχθηκε η άμεση ενδοφλέβια χορήγηση ζολενδρονικού οξέος, σε δόση 4 mg σε 250cc N/S σε 30 min της ώρας. Εντός 5 ημερών ο ασθενής ανέφερε ύφεση των συμπτωμάτων με υποχώρηση του έντονου άλγους, ενώ 10 ημέρες μετά ήταν πλέον ικανός να βαδίζει χωρίς βοήθεια. Αποφασίστηκε η συνέχιση της ενδοφλέβιας χορήγησης των διφωσφονικών με κύκλο 21 ημερών και σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία κατά του πρωτογενούς όγκου, με στόχο την πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων, αλλά και τη σπινθηρογραφική βελτίωση των οστικών μεταβολών.



Εικόνα 1. Χαρακτηριστική εικόνα τύπου «γραμμών τραμ» σε σπινθηρογράφημα οστών κάτω άκρων ασθενούς με δευτεροπαθή υπερτροφική πνευμονική οστεοαρθροπάθεια



Εικόνα 2. Άτυπη εικόνα περιστίτιδας σε σπινθηρογράφημα οστών κάτω άκρων του ασθενούς της κλινικής μας που έπασχε από δευτεροπαθή υπερτροφική πνευμονική οστεοαρθροπάθεια



Εικόνα 3. Ακτινογραφία κάτω άκρων του ασθενούς της κλινικής μας. Χαρακτηριστικές αλλοιώσεις περιστίτιδας που επιβεβαιώνουν τη διάγνωση της δευτεροπαθούς υπερτροφικής πνευμονικής οστεοαρθροπάθειας

Συζήτηση

Το σύνδρομο προσβάλλει ενήλικες ανεξαρτήτως φυλής και φύλου, ηλικίας μεταξύ 55 και 75 ετών.⁸

Η ΔΥΠΟ έχει συνδεθεί άμεσα με ενδοθωρακικούς όγκους κατά 90%, ενώ το 80% αυτών αποτελούν πρωτοπαθείς καρκινικές νεοεξεργασίες του πνεύμονα.⁹

Στη συνέχεια θα αναφερθούμε στη ΔΥΠΟ σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, επιχειρώντας ανασκόπηση των παθογενετικών μηχανισμών και των θεραπευτικών δυνατοτήτων, καθώς επίσης θα επισημάνουμε την αξία της έγκαιρης διάγνωσης του συνδρόμου από τους ογκολόγους-παθολόγους.

Ο παθογενετικός μηχανισμός και η συμπτωματολογία της ΔΥΠΟ

Ο παθογενετικός μηχανισμός της ΔΥΠΟ μετά από μη μικροκυτταρικό καρκίνο της θωρακικής κοιλότητας δεν έχει γίνει απόλυτα κατανοητός. Ωστόσο υπάρχουν τρεις θεωρίες σχετικές με αυτόν, η μηχανική, η βιοχημική και η νευρογενετική υπόθεση.¹⁰ Η μηχανική υπόθεση βασίζεται στην αρτηριοφλεβική επικοινωνία (shunting) μέσα στον ίδιο τον όγκο. Όταν η αρτηριοφλεβική επικοινωνία εγκατασταθεί, διάφορα αγγειοδραστικά στοιχεία δεν απενεργοποιούνται στην πνευμονική κυκλοφορία, με συνέπεια μεγακαρυοκύτταρα να διαφεύγουν από τα τριχοειδή αγγεία του πνεύμονα ενεργοποιώντας την παραγωγή αυξητικού παράγοντα προερχομένου από τα αιμοπετάλια (platelet derived growth factor, PDGF) ή ιστικού αυξητικού παράγοντα (tissue growth factor, TGF) από τα τριχοειδή αγγεία της περιφερικής συστηματικής κυκλοφορίας. Τα χημικά αυτά μόρια προκαλούν μια περισστεϊκή αντίδραση.¹¹ Στα πλαίσια της βιοχημικής υπόθεσης έχουν ενοχοποιηθεί μια σειρά μορίων τα οποία εκκρίνονται από τον ίδιο τον όγκο. Έτσι έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς με ΔΥΠΟ αυξημένα επίπεδα αυξητικής ορμόνης, εκλυτικής της αυξητικής ορμόνης ορμόνης (growth hormone releasing hormone, GHRH), αυξητικού παράγοντα των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων (vascular endothelial growth factor, VEGF) και γοναδοτροπίνης.¹²⁻¹⁵ Η νευρογενετική υπόθεση βασίζεται στην πειραματική, αλλά και κλινική παρατήρηση ότι η ετερόπλευρη βαγοτομή βελτιώνει τα συμπτώματα της ΔΥΠΟ.^{10,11} Χρειάζεται περαιτέρω μελέτη για την εξακρίβωση των παθογενετικών μηχανισμών της ΔΥΠΟ.

Τα συμπτώματα που εμφανίζονται πρώτα είναι η ακαμψία και το οίδημα των άκρων. Σε πολλές περιπτώσεις η ακαμψία εμφανίζεται μέχρι και έναν χρόνο πριν την εμφάνιση του όγκου του πνεύμονα.¹⁶ Η πληκτροδακτυλία και τα διάχυτα άλγη ρευματικού τύπου συμπληρώνουν την κλινική εικόνα. Υπάρχουν περιπτώσεις κατά τις οποίες τα άκρα παρουσιάζουν αλλαγές τύπου «φτυάρι», λόγω δομικών αλλαγών στους συνδέσμους και τα οστά και ομοιάζουν με την εικόνα των άκρων επί ακρομεγαλίας. Τα άκρα είναι θερμά και υγρά, ενώ το δέρμα στις πάσχουσες περιοχές γίνεται λεπτότερο.

Οι αλλαγές στα οστά εμφανίζονται ως χρόνια περισστίδα συνηθέστερα των μακρών, αλλά και/ή των βραχέων αυλοειδών οστών. Ενίοτε εμφανίζεται και ύδραρθρος. Ορισμένοι ασθενείς επηρεάζονται τόσο, ώστε η βάδιση ή οι χειρωνακτικές εργασίες να καθίστανται αδύνατες.¹⁶

Η θεραπευτική προσέγγιση

Είναι γενικότερα αποδεκτό πως η επιτυχημένη αντιμετώπιση του νεοπλασματος, με χειρουργική εξαίρεση ή χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία ή και συνδυασμό αυτών, επιφέρει αναστροφή της ΔΥΠΟ και υποχώρηση των συμπτωμάτων. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις κατά τις οποίες η αντιμετώπιση του όγκου δεν είναι δυνατή ή τα συμπτώματα εμμένουν ή είναι εξαρχής τόσο έντονα που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των πασχόντων. Έτσι λοιπόν τόσο κατά τη διάρκεια της αντιμετώπισης του πρωτοπαθούς καρκινικού όγκου, αλλά και πριν ή/και μετά από αυτή, έχουν προταθεί μια σειρά από θεραπευτικές προσεγγίσεις.^{7,16}

Στις επώδυνες περιπτώσεις οι θωρακοχειρουργοί εκτελούν ετερόπλευρη (σύστοιχα με τον όγκο) βαγοτομή, η οποία και συντελεί στην άμεση υποχώρηση των συμπτωμάτων. Μια σύγχρονη μέθοδος, η οποία τείνει να αντικαταστήσει την κλασική βαγοτομή, είναι η υποβοηθούμενη με video θωρακοσκοπική στελεχιαία βαγοτομή (video-assisted thoracoscopic truncal vagotomy).⁸ Μια διαφορετική χειρουργική προσέγγιση, η οποία όμως δεν έχει τύχει ευρείας αποδοχής, είναι η χαμηλή δεξιά λοβεκτομή.¹⁷ Λόγω του

ενεργού ρόλου της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2)-προερχόμενης από την προσταγλανδίνη E2 (PGE2), προτάθηκε η χρήση της rofecoxib η οποία και έδωσε ικανοποιητικά αποτελέσματα. Χρησιμοποιήθηκαν και άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη σκευάσματα, όπως το ketorolac και η indomethacin. Μια θεραπευτική προσέγγιση που ξεκίνησε το 1997 ήταν η χρήση της οκτρεοτίδης. Η οκτρεοτίδη, ως ανάλογο της σωματοστατίνης, έχει διττό ρόλο, τόσο χάρη στη μη οπιοειδή αναλγητική δράση της, όσο και χάρη στην ικανότητά της να περιορίζει την αύξηση του μεγέθους των αδενωμάτων της υπόφυσης, καθώς και την απέκκριση ορμονών από αυτά, ειδικά στις περιπτώσεις της ακρομεγαλίας και των νευροενδοκρινών όγκων του πνεύμονα.^{7,18,19} Η επιτυχία της θεραπείας με οκτρεοτίδη ίσως να οφείλεται στην ομοιότητα της ΔΥΠΟ με την ακρομεγαλία. Η οκτρεοτίδη δρα επίσης ανασταλτικά στη λειτουργία των αλγαισθητικών νευρώνων και στην έκκριση της VEGF, συνδράμοντας επιπλέον στην ανακούφιση από τα συμπτώματα της ΔΥΠΟ.⁷ Η χρήση ενδοφλέβιων διφωσφονικών σκευασμάτων, αρχικά της παμιδρονάτης και τελευταία του ζολενδρονικού οξέος έχει οδηγήσει σε μερική ή και την πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων της ΔΥΠΟ, αν και ο μηχανισμός δράσης τους δεν είναι γνωστός. Έχει πάντως μελετηθεί η δράση των διφωσφονικών ως προς τη μείωση των επιπέδων της VEGF, ενός επιπλέον παράγοντα που καταδεικνύει τη χρησιμότητά τους στη θεραπεία της ΔΥΠΟ. Έχει αποδειχθεί και η απεικονιστική βελτίωση της ΔΥΠΟ, τόσο σπινθηρογραφικά όσο και ακτινολογικά.^{7,20} Έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις ασθενών με υποχώρηση των συμπτωμάτων αμέσως μετά από την πρώτη ενδοφλέβια χορήγηση ζολενδρονικού οξέος.²⁰ Τέλος, έχουν προταθεί αντι-VEGF αντισώματα, όπως η bevacizumab, η οποία σε συνδυασμό με την κατάλληλη χημειοθεραπεία προσφέρει εξαιρετικά αποτελέσματα.⁷ Η γεφινιμίπη (gefitinib), ένας αναστολέας του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, φάνηκε πως μειώνει την περισστίδα.²¹

Συμπεράσματα

Αν και έχουν περάσει πάνω από 100 χρόνια κατά τα οποία αναφέρεται η ΔΥΠΟ ως παρανεοπλασματικό σύνδρομο, εντούτοις ο παθογενετικός μηχανισμός είναι άγνωστος και η θεραπευτική προσέγγιση και τα αποτελέσματά της ποικίλλουν τόσο, ώστε να μπορούμε να υποστηρίξουμε την εξατομικευμένη προσέγγιση για κάθε ασθενή. Η μείωση του καρκινικού φορτίου παίζει πρωταρχικό ρόλο, ενώ φαίνεται πως και η επίσπευση της συμπτωματικής θεραπείας συνδράμει εξίσου.

Ο κλινικός ιατρός οφείλει να αναγνωρίζει τη ΔΥΠΟ, ένα σπάνιο σύνδρομο, που αρκετές φορές

αποτελεί το πρώτο κλινικό σύμπτωμα καρκίνου του πνεύμονα. Οι ογκολόγοι συχνά υποεκτιμούν την ΔΥΠΟ, με αποτέλεσμα τη λανθασμένη αντιμετώπιση του ρευματικού τύπου πόνου, τον οποίο και κατατάσσουν στο γενικό εκ της καρκινικής νόσου άλγος. Ο κλινικός ιατρός οφείλει να γνωρίζει το σύνδρομο και ο ογκολόγος να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένος για την αντιμετώπισή του.²² Το σπινθηρογράφημα των οστών με γ-κάμερα καταδεικνύει νωρίς τις οστικές μεταβολές με μεγάλη ευαισθησία και επιβεβαιώνει τη διάγνωση.²³ Επίσης, συμβάλλει στον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Περαιτέρω μελέτη χρειάζεται ώστε η επιστημονική κοινότητα να διαφωτιστεί σχετικά με τη ΔΥΠΟ.

Βιβλιογραφία

- Adams F. *The Genuine Works of Hippocrates*. Sydenham, London, 1849:1
- Stenseth JH, Claggett TO, Woolner LB. Hypertrophic Pulmonary Osteoarthropathy. *Chest J* 1967, 52:62–68
- Craig JW. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy as the first symptom of pulmonary neoplasm. *BMJ* 1937, 4:750–752
- Castori M, Sinibaldi L, Mingarelli L et al. Pachydermoperiostosis: an update. *Clin Genet* 2005, 68:477–486
- Ntaios G, Adamidou A, Karamitsos D. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy secondary to bronchial adenocarcinoma and coexisting pulmonary tuberculosis: a case report. *Cas J* 2008, 1:221
- Lommatzsch M, Julius P, Lück W et al. Das Marie-Bamberger-Syndrom als Fingerzeig auf ein NSCLC: vier Fälle im Lichte der aktuellen Literatur (In German). *Pneumologie* 2012, 66: 67–73
- Nguyen S, Mehrnaz H. Review of current therapies for secondary hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Clin Rheumatol*, 2011, 30: 7–13
- Ooi A, Saad RA, Moorjani N et al. Effective symptomatic relief of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy by video-assisted thoracic surgery truncal vagotomy. *Ann Thorac Surg* 2007, 83:684–685
- Coury C. Hippocratic fingers and hypertrophic osteoarthropathy. A study of 350 cases. *Br J Dis Chest* 1960, 54:202–209
- Takeo I, Koichi G, Kiyotaka Y et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy as a paraneoplastic manifestation of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010, 5:976–980
- Holling HE, Danielson GK, Hamilton RW et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963, 46:310–321
- Abe Y, Kurita S, Ohkubo Y et al. A case of pulmonary adenocarcinoma associated with hypertrophic osteoarthropathy due to vascular endothelial growth factor. *Anticancer Res* 2002, 22:3485–3488
- Uchisako H, Suga K, Tanaka N et al. Bone scintigraphy in growth hormone-secreting pulmonary cancer and hypertrophic osteoarthropathy. *J Nucl Med* 1995, 36:822–825
- Mito K, Maruyama R, Uenishi Y et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with non-small cell lung cancer demonstrated growth hormone-releasing hormone by immunohistochemical analysis. *Intern Med* 2001, 40:532–535
- Faiman C, Colwell JA, Ryan RJ et al. Gonadotropin secretion from a bronchogenic carcinoma. Demonstration by radioimmunoassay. *N Engl J Med* 1967, 277:1395–1399
- Senple T, McCluskie RA. Generalized hypertrophic osteoarthropathy in association with bronchial carcinoma. *BMJ* 1965, 3:754–759
- Reardon G, Collins AJ, Bacon PA. The effect of adrenergic blockade in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy (HPOA). *Postgrad Med J* 1976, 52:170–173
- Penson RT, Rudd RM. Commentary: octreotide and hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Thorax* 1997, 52:297–298
- Johnson SA, Spiller PA, Faul CM. Treatment of resistant pain in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy with subcutaneous octreotide. *Thorax* 1997, 52:298–299
- King MM, Nelson DA. Hypertrophic osteoarthropathy effectively treated with zoledronic acid. *Clin Lung Cancer* 2008, 9: 179–182
- Hayashi M, Sekikawa A, Saijo A et al. Successful treatment of hypertrophic osteoarthropathy by gefitinib in a case with lung adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2005, 25:2435–2438
- Maitre B, Similowski T, Derenne JP. Physical examination of the adult patient with respiratory diseases: inspection and palpation. *Eur Respir J* 1995, 8:1584–1593
- Moralidis E, Gerasimou G, Theodoridou A et al. Hypertrophic osteoarthropathy manifested with isolated calcaneal periostitis in bone scintigraphy. *Ann Nucl Med* 201, 24:313–317