



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



Διδακτορική Διατριβή

**"Η ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗ ΜΙΚΡΟΔΙΑΛΥΣΗ ΩΣ ΜΕΘΟΔΟΣ MONITORING ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ
ΝΟΣΗΛΕΥΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ"**

υπό

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Σ.ΤΑΣΟΠΟΥΛΟΥ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΥ 2014

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2014

© 2014 Τασόπουλος Κωνσταντίνος

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (5^η/01-04-2009 ΓΣΕΣ):

1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)

Χατζηθεοφίλου Κωνσταντίνος
Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής

Τεπετές Κωνσταντίνος
Αναπληρωτής Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής

Πατεράκης Κωνσταντίνος
Επίκουρος Καθηγητής Νευροχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

4^{ος} Εξεταστής

Γιαννούκας Αθανάσιος
Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

5^{ος} Εξεταστής

Ζαχαρούλης Δημήτριος
Αναπληρωτής Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

6^{ος} Εξεταστής

Μακρής Δημοσθένης
Επίκουρος Καθηγητής Εντατικολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

7^{ος} Εξεταστής

Ζιμπής Αριστείδης
Επίκουρος Καθηγητής Ανατομίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ τον κύριο Κομνό Απόστολο, Διευθυντή της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου , χωρίς τον οποίο αυτή η μελέτη δεν θα μπορούσε πραγματοποιηθεί. Η μελέτη έλαβε χώρα στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, υπό τη συνεχή καθοδήγηση, επίβλεψη και υποστήριξη σε όλα τα επίπεδα του κυρίου Κομνού. Στη συγκεκριμένη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας εκπαιδεύτηκα ως Εντατικολόγος και πήρα τις βάσεις για την καριέρα που ακολουθώ.

Ευχαριστώ τον κ.Κομνό για την εκπαίδευση που μου έδωσε, τη διαρκή του υποστήριξη και τις επαγγελματικές του συμβουλές.

Ευχαριστώ τα μέλη της τριμελούς επιτροπής που με υποστήριξαν σε όλη αυτή τη διαδρομή μέχρι την ολοκλήρωση της συγγραφής. Ειδικότερα ευχαριστώ τον Καθηγητή Γενικής Χειρουργικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ.Χατζηθεοφίλου Κωνσταντίνο, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Γενικής Χειρουργικής κ.Γεπετέ Κωνσταντίνο και τον κ. Πατεράκη Κωνσταντίνο, Επίκουρο Καθηγητή Νευροχειρουργικής. Όλοι τους επέδειξαν θαυμαστή υπομονή όλον τον καιρό της προετοιμασίας. Η υποστήριξή τους ήταν ανεκτίμητη. Θα επιθυμούσα ακόμη να αναφέρω ότι είμαι ιδιαίτερα ευτυχής που τους γνώρισα όχι μόνο σε επιστημονικό αλλά και σε ανθρώπινο επίπεδο. Θερμά ευχαριστήρια θα ήθελα να απευθύνω και στην κα Γεωργία Σταματίου, Αναισθησιολόγο και πρώην Επίκουρο Καθηγήτρια, που υπήρξε μέλος της τριμελούς επιτροπής επί μακρόν. Η κα Σταματίου με έχει υποστηρίξει όχι μόνο στην τέλεση της μελέτης αυτής αλλά και σε όλη την καριέρα μου.Τη θεωρώ ένα πολύ σημαντικό άνθρωπο στην επιστημονική μου εξέλιξη και την ευχαριστώ εκ καρδιάς.

Ευχαριστώ τους επιμελητές της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου, κ. Χόβα και κ. Χριστοδούλου για τη βοήθειά τους. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Παράφορο Γεώργιο για την τεχνική του υποστήριξη στην ολοκλήρωση της μελέτης και την όλη βοήθειά του. Ευχαριστώ επίσης την πρώην επιμελητρια της Μονάδας και νυν Διευθύντρια της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Τρικάλων κα Παραφόρου Θεονίκη για τη βοήθειά και τη συνεχή της υποστήριξη.

Η εργασία αυτή δεν θα μπορούσε να ολοκληρωθεί χωρίς την αμέριστη υποστήριξη του θαυμάσιου νοσηλευτικού προσωπικού της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

Χριστίνα, Φωτεινή, Νούλα, Μάχη, Λουσάντα, Ντίνα, Ρούλα... σας ευχαριστώ για όλα! Σε όποιο μέρος του κόσμου και εαν βρεθώ γνωρίζω ότι με συντροφεύει η αγάπη και εκτίμηση που μου δείξατε.

Ευχαριστώ τη θαυμάσια κα Καρανίκα, υπεύθυνη των διδακτορικών του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για τις συμβουλές της και την υπομονή της. Μια άψογη επαγγελματίας σε ένα νευραλγικό πόστο, γεμάτη γνώση και ανθρωπιά.

Ευχαριστώ τη Ζιαζιά Κατερίνα την οποία έχω τη χαρά και τιμή να γνωρίζω από ετών ,για τη συνεισφορά της στην ολοκλήρωση της μελέτης.

Ευχαριστώ το συνάδελφό μου κ.Κρομυδα Γεώργιο για την ανεκτίμητη βοήθεια που προσέφερε στη στατιστική ανάλυση.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, την αδερφή μου Τάνια και τους γονείς μου Στέφανο και Ελένη για την αμέριστη υποστήριξή τους , την αγάπη τους και την επιμονή τους να ολοκληρωθεί η συγγραφή της διατριβής.

Κωνσταντίνος Τασόπουλος

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Επίθετο	Τασόπουλος
Όνομα	Κωνσταντίνος
Ημερομηνία Γέννησης	22 Σεπτεμβρίου 1973
Διεύθυνση	Flat 53 Salisbury Mansions St Ann's Road
Ταχ. Κώδικας	N153TP
Πόλη	Λονδίνο
Χώρα	Ηνωμένο Βασίλειο
Τηλέφωνο	00447984188490
Email:	ktassop73@yahoo.gr

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

23/09/1991 – 16/07/1997	Πτυχίο Ιατρικής Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης Βαθμός 8.30 (Λίαν Καλώς)
22/07/1997	Άδεια ασκήσεως επαγγέλματος Νο: 4969. Ελληνική Δημοκρατία Διεύθυνση Υγιεινής Νομαρχία Λάρισας, Ελλάδα
16/07/2007	Άδεια άσκησης Ιατρικής Ειδικότητας Νο: 3712 ‘Χειρουργική’. Ελληνική Δημοκρατία, Νομαρχία Λάρισας, Διεύθυνση Δημόσιας Υγείας
26/03/2010	Πιστοποιητικό Εξειδίκευσης στην Εντατική Θεραπεία Αριθμός Πρωτοκόλλου: Υ7α/GP160427/09. Ελληνική Δημοκρατία Υπουργείο Υγείας
31/08/2006	Υποψήφιος Διδάκτορας <i>Η Ενδοπεριτοναϊκή Μικροδιάλυση ως Μέθοδος Monitoring στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας</i> ’. Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας Τμήμα Ιατρικής ,Τομέας Χειρουργικής Αριθμός Πρωτοκόλλου : 2020.

Επαγγελματική Εμπειρία

03/02/2014.....Σήμερα	Locum Consultant Critical Care North Middlesex Hospital NHS London
01/11/2013- 15/01/2014	Chef de Clinique Hopitaux Universitaires Geneve.
01/07/2013-07/10/2013	Locum Consultant Critical Care North Middlesex Hospital NHS London
10/04/2012- 30/06/2013	Locum Consultant Intensive Therapy Unit Homerton University Hospital NHS London

25/03/2010-31/03/2012	Χειρουργός Εντατικολόγος ΙΑΣΩ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ Α.Ε., Νίκαια Λάρισα
02/11/2009 - 18/03/2010	Υπεράριθμος Εξειδικευόμενος στην Εντατική Θεραπεία Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
18/10/2007 - 01/11/2009	Εξειδίκευση στην Εντατική Θεραπεία Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
21/03/2003 - 23/03/2007	Ειδικότητα Χειρουργικής Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθήνα Χειρουργική Κλινική ΕΣΥ
30/07/2001 - 30/11/2002	Στρατιωτική Υπηρεσία
18/03/1999 - 19/03/2001	Ειδικότητα Χειρουργικής Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας Χειρουργική Κλινική
08/10/1997 - 07/10/1998	Υπηρεσία Υπαίθρου Κοινότητα Ζαπείου Λάρισα

"Η ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗ ΜΙΚΡΟΔΙΑΛΥΣΗ ΩΣ ΜΕΘΟΔΟΣ MONITORING ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ"

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Σ.ΤΑΣΟΠΟΥΛΟΣ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΣ 2014

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)**

Δρ. Κωνσταντίνος Χατζηθεοφίλου
Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής

Δρ. Τεπετές Κωνσταντίνος
Αναπληρωτής Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής

Δρ. Πατεράκης Κωνσταντίνος
Επίκουρος Καθηγητής Νευροχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περίληψη

Εισαγωγή: Η μικροδιάλυση είναι μία μοναδική τεχνική που επιτρέπει τη μελέτη της βιοχημείας του εξωκυττάριου χώρου in vivo. Μελέτες σε χειρουργικούς ασθενείς παρέχουν κάποιες ενδείξεις έγκαιρης ανίχνευσης της εντερικής ισχαιμίας με τη χρήση της μικροδιάλυσης.

Σκοπός : Ήταν να προσδιοριστούν οι τιμές των μεταβολιτών της ενδοπεριτοναϊκής μικροδιάλυσης (γλυκόζη, γλυκερόλη, pyruvate, lactate) σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ με υποκείμενη χειρουργική πάθησης κοιλίας. Παράλληλα έγινε ανασκόπηση της τεχνικής και περιγραφή των τεχνικών δυσκολιών στην εφαρμογή της.

Υλικό και μέθοδος: Ενδοπεριτοναϊκοί καθετήρες τοποθετήθηκαν σε 35 ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς νοσηλεύθηκαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας με υποκείμενη χειρουργική πάθηση κοιλίας.

Λόγω διαφόρων τεχνικών δυσκολιών που αναλύονται στο κείμενο, σταθερές μετρήσεις ήταν δυνατό να επιτευχθούν σε 21 ασθενείς, 10 γυναίκες και 11 άνδρες. Προσδιορίστηκαν οι τιμές των μεταβολιτών της ενδοπεριτοναϊκής μικροδιάλυσης-γλυκόζη, γλυκερόλη, pyruvate, lactate, επί τρεις συνεχόμενες ημέρες, αρχής γενομένης από την πρώτη ημέρα νοσηλείας. Έγινε περιγραφική και επαγωγική στατιστική. Εφαρμόστηκαν οι στατιστικές δοκιμασίες t-test, Repeated measures analysis, Holm's test, καθώς και μοντέλο λογαριθμιστικής παλινδρόμησης. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε $p=0,05$.

Αποτελέσματα: Η μέση ηλικία των 21 ασθενών ήταν $68,10 \pm 8,02$ έτη. Οι ασθενείς που επιβίωσαν εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές γλυκόζης την τρίτη ημέρα ($6,61 \pm 2,01$ έναντι $3,67 \pm 1,62$ - $p=0,002$). Οι τιμές του γαλακτικού της μικροδιάλυσης ήταν και στις δύο ομάδες υψηλότερες των τιμών στο αίμα. Οι τιμές του πυρουβικού είχαν πτωτική πορεία στους ασθενείς που απεβίωσαν, όπως και της γλυκόζης, ενώ οι τιμές του λόγου L/P (lactate/pyruvate ratio) και της γλυκερόλης κυμάνθηκαν σε υψηλότερα επίπεδα στους ασθενείς που απεβίωσαν. Οι μέσες τιμές του λόγου L/P ήταν άνω του 20 ($35,35 \pm 27,11$). Όλοι οι ασθενείς που απεβίωσαν είχαν μέση τιμή λόγου L/P τριημέρου άνω του 25,94. Χαμηλές τιμές L/P συσχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα επιβίωσης.

Συμπεράσματα: Υψηλή συγκέντρωση γλυκερόλης, υψηλός λόγος L/P (lactate/pyruvate ratio), και χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης ήταν τα κύρια ευρήματα κατά τα πρώτα 24ωρα νοσηλείας στη ΜΕΘ στους ασθενείς που τελικά απεβίωσαν. Έγινε ανασκόπηση της τεχνικής, περιγραφή των τεχνικών προβλημάτων και περιορισμών της εφαρμογής της. Παρόλα αυτά, η ενδοπεριτοναϊκή μικροδιάλυση θα μπορούσε να αποτελέσει ένα χρήσιμο ερευνητικό εργαλείο για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της εντερικής ισχαιμίας.

Abstract

Introduction: Microdialysis is a unique technique allowing the study of biochemistry of extracellular space in vivo. Studies on surgical patients provide some evidence of prompt detection of enteric ischaemia with microdialysis.

Aim: The aim was to measure intraperitoneal microdialysis values (glucose, glycerol, pyruvate and lactate) in patients hospitalized in ICU with an underlying abdominal surgical condition and to correlate these values with patients' outcome. In parallel, a review of this technique, including limitations and technical issues was performed.

Material and methods: Intraperitoneal microdialysis catheters were inserted in 35 patients hospitalized in the Intensive Care Unit with an underlying abdominal surgical condition. Limitations and technical problems occurred, which are analyzed. Eventually results from twenty one patients, 10 female, 11 male, were analysed. The intraperitoneal metabolite values were measured for three consecutive days, starting from the first day of ICU hospitalization. Descriptive and inferential statistics was performed. The t-test, repeated measures analysis, Holm's test and a logistic regression model were applied. Level of statistical significance was set at $p=0.05$

Results: Mean age of the 21 participants was 68.10 ± 8.02 years old. Survivors exhibited statistically significantly higher glucose values on day 3rd (6.61 ± 2.01 έναντι 3.67 ± 1.62 - $p=0.002$). Lactate values in both survivors and non-survivors were higher in systemic circulation than in peritoneum. Pyruvate and glucose values had a lowering trend in non-survivors, while L/P (lactate/pyruvate ratio) and glycerol values ranged higher in survivors. Mean L/P values were above 20 (35.35 ± 27.11). All non-survivors had a mean three day L/P values greater than 25.94. Low L/P values are related to increased survival possibilities.

Conclusions: High microdialysis glucose concentration, high L/P ratio (lactate/pyruvate ratio), and low glucose concentration were the major findings during the first three ICU hospitalization days in non-survivors. The technique was reviewed, including its limitations and possible technical issues. Despite those limitations, intraperitoneal microdialysis may serve as a useful tool in understanding the pathophysiology of enteric ischaemia.

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη	10
Abstract	11
Πίνακας Περιεχομένων.....	12
Κεφάλαιο 1.Αρχές και λειτουργία της μικροδιάλυσης.....	15
1.1 Αρχές της μικροδιάλυσης	16
1.2 Οι αρχές της συλλογής.....	16
1.3 Ο καθετήρας της μικροδιάλυσης	18
1.4 Εφαρμογές της μικροδιάλυσης στην κλινική πράξη.....	19
Κεφάλαιο 2.Βιοχημεία.....	21
2.1 Γλυκερόλη.....	21
2.2 Η γλυκερόλη στην ενδοπεριτοναϊκή μικροδιάλυση	22
Κεφάλαιο 3.Γαλακτικό οξύ (lactate) - Πυροσταφυλικό (πυρουβικό) οξύ.....	24
3.1.Γλυκόλυση	24
3.2.Ο αερόβιος μεταβολισμός του πυροσταφυλικού οξέος.	26
3.3.Ο αναερόβιος μεταβολισμός του πυροσταφυλικού	28
3.4. Η γλυκονεογένεση.	29
3.5. Ο κύκλος του Cori	30
3.6.Υπερλακταιμία – Γαλακτική οξέωση	31
3.7. Ο Λόγος Lactate/Pyruvate (L/P ratio). Το καθεστώς Redox.	34
Κεφάλαιο 4.Το lactate και το L/P ratio στη μελέτη της μεσεντέριου ισχαιμίας	35
4.1 Εισαγωγή	35
4.2. Μεσεντέριος Ισχαιμία.....	35
4.3 Το lactate στην περιφέρεια	36

4.4 Το Lactate στην περιτοναϊκή κοιλότητα.....	37
Κεφάλαιο 5. Το Lactate και ο λόγος Lactate/Pyruvate στη μελέτη της περιτονίτιδας.....	39
5.1.Φυσιολογία του περιτοναίου.....	39
5.2.Δευτεροπαθής περιτονίτιδα	40
5.3 . Η συμπεριφορά του lactate στη δευτεροπαθή περιτονίτιδα	42
5.4. Η μέτρηση του Lactate και του L/P ratio σε χειρουργημένους ασθενείς	42
5.5. Η μέτρηση του L/P ratio στη μελέτη της ρήξης αναστόμωσης.....	44
Κεφάλαιο 6.Γλυκόζη και ενδοπεριτοναϊκή μικροδιάλυση	46
6.1 Ο μεταβολισμός της γλυκόζης σε συνθήκες stress.	46
6.2 Η υπεργλυκαιμία στο χώρο της Εντατικής Θεραπείας.....	47
6.3 Μέτρηση της γλυκόζης με καθετήρα μικροδιάλυσης.....	49
Κεφάλαιο 7.Υλικό και μέθοδος	50
7.1. Υλικά της έρευνας	51
7.2 CMA microdialysis.....	52
7.3 Δείγμα της μελέτης	52
Κεφάλαιο 8.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	56
Κεφάλαιο 9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	88

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. Αρχές και λειτουργία της μικροδιάλυσης

Εισαγωγή

Η μικροδιάλυση είναι μία πρωτοποριακή τεχνική μελέτης της βιοχημείας του εξωκυττάριου χώρου σε ζωντανούς ιστούς. Χρησιμοποιείται σε *in vivo* έρευνες για τον προσδιορισμό ενδογενών ουσιών του οργανισμού, φαρμακευτικών ουσιών, αλλά και για τη μελέτη βιοδιαθεσιμότητας φαρμάκων στον ανθρώπινο οργανισμό.

Κάθε ουσία προκειμένου να περάσει από το κύτταρο στην κυκλοφορία και αντίστροφα πρέπει πρώτα να διαβεί διαμέσου του εξωκυττάριου χώρου. Ο χώρος αυτός περιέχει υγρό και αποτελεί περίπου το 20% του σωματικού βάρους. Μέχρι πρόσφατα ο εξωκυττάριος χώρος θεωρείτο μη προσπελάσιμος στην έρευνα.

Η μέτρηση των βιοχημικών παραμέτρων του εξωκυττάριου χώρου είναι δυνατή χάρις στη χρήση των ειδικών καθετήρων της μικροδιάλυσης που εισάγονται στον ιστό –στόχο που θέλουμε να μελετήσουμε.

Ο καθετήρας της μικροδιάλυσης είναι ένας μακρύς, λεπτός, διπλού αυλού πλαστικός σωλήνας που στο άκρο του φέρει μία ημιδιαπερατή μεμβράνη.

Μία αντλία προωθεί με βραδύ ρυθμό, ένα φυσιολογικό διάλυμα μέσω του καθετήρα. Το διάλυμα περνά στους ιστούς και με διάχυση και ωσμωτική εξισορρόπηση, γίνεται ανταλλαγή ουσιών με το περιβάλλον εξωκυττάριο υγρό. Το διάλυμα συλλέγεται και αναρροφάται στον εσωτερικό σωλήνα του καθετήρα για να καταλήξει σε μικρά φιαλίδια. Το διάλυμα αναλύεται σε ειδικούς συλλέκτες-αναλυτές. Οι αναλυτές αυτοί είναι ικανοί να χειρίζονται τους εξαιρετικά μικρούς όγκους των δειγμάτων. Διάφορες ουσίες μπορούν να μελετηθούν όπως η γλυκόζη, η γλυκερόλη, η ουρία κλπ.

1.1 Αρχές της μικροδιάλυσης

Η ιδέα της μικροδιάλυσης γεννήθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1970. Μετά την εξέταση της διατομής ενός αιμοφόρου αγγείου, ο καθηγητής Urban Ungerstedt του Karolinska Institute της Στοκχόλμης είχε την ιδέα να χρησιμοποιήσει ένα σωληνάριο ως « τεχνητό τριχοειδές αγγείο» προκειμένου να εξετάσει αλλαγές της βιοχημείας του εξωκυττάριου υγρού. Οι πρώτες μελέτες δημοσιεύθηκαν το 1974 και έκτοτε πάνω από 13000 επιστημονικές εργασίες έχουν δημοσιευθεί.

Η αρχή της μικροδιάλυσης είναι η παθητική διάχυση ενός φυσιολογικού διαλύματος διαμέσου μίας ημιδιαπερατής μεμβράνης, σωληνωτού σχήματος, που μοιάζει και μιμείται τη λειτουργία ενός τριχοειδούς αιμοφόρου αγγείου. Σύμφωνα με τις αρχές της μικροδιάλυσης το υγρό που εγχέουμε στους ιστούς – ο αναλυτής, χρειάζεται κάποιο χρόνο για να έρθει σε ισορροπία με το περιβάλλον εξωκυττάριο υγρό. Μετά την εξισορρόπηση συλλέγεται το δείγμα, η σύσταση του οποίου προσομοιάζει αυτή του εξωκυττάριου υγρού.

Η εξισορρόπηση αυτή βασίζεται στο νόμο της διάχυσης του Fick, σύμφωνα με τον οποίο όταν υπάρχει διαφορά συγκέντρωσης διαμέσου μιας ημιδιαπερατής μεμβράνης, τα μόρια θα τη διαπεράσουν παθητικά προκειμένου να εξισορροπήσουν τη συγκέντρωσή τους.

Flux = P (C2-C1) όπου:

Flux είναι η διάχυση

P είναι η διαπερατότητα της μεμβράνης και

C2-C1 είναι η διαφορά της συγκέντρωσης της ουσίας

1.2 Οι αρχές της συλλογής

Η συλλογή (recovery) διαμέσου του καθετήρα διέπεται από τις παρακάτω παραμέτρους:

το μήκος και τη διάμετρο της μεμβράνης,

το ρυθμό έγχυσης της αντλίας μικροδιάλυσης,

τη θερμοκρασία,

το μοριακό βάρος και δομή της συλλεγόμενης ουσίας,

το ηλεκτρικό της φορτίο ,

τις ικανότητες σύνδεσής της στη μεμβράνη και το σωλήνα.

Πιο συγκεκριμένα, έχουν κατασκευαστεί διαφορετικές μεμβράνες που επιτρέπουν ή αποτρέπουν τη συλλογή ουσιών με μεγάλο μοριακό βάρος. Μεμβράνες με μεγαλύτερο μήκος, επιτρέπουν καλύτερη συλλογή. Τέλος ο καθετήρας μπορεί να είναι άκαμπτος ή εύκαμπτος, ανάλογα με τον ιστό που μελετάται.

Η σχετική συλλογή φτάνει το 100% όταν ο ρυθμός έγχυσης είναι μηδενικός και μειώνεται όταν ο ρυθμός αυξάνει.

Η απόλυτη συλλογή είναι η μάζα της ουσίας που συλλέγεται σε μία καθορισμένη περίοδο. Είναι μηδενική όταν ο ρυθμός έγχυσης είναι μηδενικός και αυξάνεται σε ταχύτερες ροές. Μετράται σε mol/μονάδα χρόνου.

Η ικανότητα συλλογής (Consentration sample –C sample) ορίζεται ως το ποσοστό της διαφοράς συγκέντρωσης του αναλυτή καθώς διαπερνά τη μεμβράνη του καθετήρα μικροδιάλυσης, (Cin-Cout όπου Cin η συγκέντρωση του αναλυτή που χορηγείται , και Cout η συγκέντρωση του αναλυτή που εξέρχεται στον ιστό), προς τη διαφορά της συγκέντρωσης του αναλυτή στον ιστό που χορηγείται – Cin με τη συγκέντρωση του υγρού (sample) που συλλέγουμε για ανάλυση. C sample: $Cin-Cout/ Cin-C$ sample.

Όπως αναφέραμε, το υγρό που εγχέουμε στους ιστούς χρειάζεται κάποιο χρόνο για να έρθει σε ισορροπία με το περιβάλλον εξωκυττάριο υγρό. Λόγω της συνεχούς παροχής μέσω του καθετήρα, μια τέτοια εξισορρόπηση θα ήταν πολύ δύσκολο να επιτευχθεί.

Πως λοιπόν εξασφαλίζεται η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων; Η αντλία χορήγησης λειτουργεί με εξαιρετικά αργές ροές, δίδοντας χρόνο τόσο στην εξισορρόπηση όσο και στη συλλογή.

Παράλληλα το μηχάνημα συλλογής ανάλυσης του δείγματος που συλλέχθηκε, βαθμονομείται περιοδικά για να εξασφαλίζει την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων¹.

1.3 Ο καθετήρας της μικροδιάλυσης

Ο καθετήρας της μικροδιάλυσης μιμείται τη λειτουργία του τριχοειδούς αγγείου. Μία ειδική αντλία εγχέει με εξαιρετικά χαμηλούς ρυθμούς – περίπου 2 $\mu\text{l}/\text{min}$ (0,1-5 $\mu\text{l}/\text{min}$) ,ένα φυσιολογικό διάλυμα προς τον ιστό όπου έχει τοποθετηθεί ο καθετήρας. Το διάλυμα που εγχέεται προσομοιάζει την ιονική σύνθεση του ιστού που μελετάται. Διαφορετικό διάλυμα πχ χρησιμοποιείται για τη μελέτη του Κεντρικού Νευρικού συστήματος, και διαφορετικό για το γαστρεντερικό σύστημα. Οι ενδογενείς ουσίες του οργανισμού φιλτράρονται με τη διαδικασία της διάχυσης από το εξωκυττάριο υγρό ,και συλλέγονται από τον καθετήρα. Η αντίστροφη διαδικασία μπορεί επίσης να γίνει, δηλαδή ουσίες μέσω του καθετήρα να εγχυθούν προς τους ιστούς.

Οι καθετήρες της μικροδιάλυσης αποτελούνται από δύο συγκεντρικούς σωλήνες –ο ένας μέσα στον άλλο. Η εξωτερική διάμετρος του καθετήρα είναι 0,9 mm. Στο άκρο του υπάρχει μία ημιδιαπερατή μεμβράνη μήκους 30 mm και διαμέτρου 0,6 mm. Μόρια με μοριακό βάρος ως 20.000 Dalton μπορούν να διαπεράσουν τη μεμβράνη με τη διαδικασία της παθητικής διάχυσης. Μόρια με μεγαλύτερο μοριακό βάρος αδυνατούν να διαπεράσουν τη μεμβράνη. Η γλυκόζη, η γλυκερόλη το πυροσταφυλικό και το lactate συλλέγονται ενώ η γαλακτική δευδρογενάση με μοριακό βάρος 143.000 Dalton δε διαπερνά τη μεμβράνη , άρα δεν επηρεάζει τη μέτρηση του λόγου lactate/πυροσταφυλικού –L/P.

Όπως αναφέραμε προηγουμένως ,οι ιδιότητες της μεμβράνης του καθετήρα επηρεάζουν τη συλλογή των ουσιών. Διαφορετικές μεμβράνες και καθετήρες έχουν σχεδιαστεί αναλόγως του ιστού που μελετάται. Λόγω του πολύ λεπτού του σχήματος ,ο καθετήρας συνήθως τοποθετείται μέσω ενός οδηγού που προστατεύει τον καθετήρα από παραμόρφωση του σχήματος και της λειτουργίας του.

Η είσοδος του καθετήρα στους ιστούς παρόλο το εξαιρετικά λεπτό του σχήμα, θα προκαλέσει κάποιου βαθμού ιστική βλάβη. Οι πρώτες μετρήσεις της μικροδιάλυσης για αυτόν το λόγο δεν λαμβάνονται υπόψη. Σε δύο ώρες περίπου το σύστημα φτάνει σε συνθήκες εξισορρόπησης^{2,3}.

1.4 Εφαρμογές της μικροδιάλυσης στην κλινική πράξη

A. Φαρμακολογία

Αρχικά η μικροδιάλυση χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη της συγκέντρωσης φαρμάκων στους ιστούς καθώς επιτρέπει τη μέτρηση συγκεντρώσεων ελευθέρων – μη συνδεδεμένων ουσιών. Η λίστα των φαρμάκων που μελετήθηκαν είναι εκτενής. Ενδεικτικά θα αναφέρουμε μερικές κατηγορίες φαρμάκων: αντιεπιληπτικά, αντινεοπλασματικά, αντιψυχωτικά κλπ. Επίσης χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη του σακχαρώδους διαβήτη καθώς επιτρέπει το monitoring της γλυκόζης στους ιστούς.

Η μικροδιάλυση προσφέρει τη μοναδική δυνατότητα να μετράται η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου σε διάφορες φάσεις χορήγησης αλλά και το φαρμακευτικό αποτέλεσμα. Βοηθά έτσι στη βελτιστοποίηση του καθορισμού της θεραπευτικής δόσης και τη δημιουργία μοντέλων PK/PD (Pharmacokinetics/Pharmacodynamics) την περιγραφή δηλαδή της έντασης της δράσης του φαρμάκου στο χρόνο σε σχέση με τη φαρμακευτική δόση. Πλέον χρησιμοποιείται ευρύτατα σε κλινικές μελέτες των φαρμακευτικών εταιριών⁴⁻⁷.

B. Νευροφαρμακολογία- Μελέτη του νευρικού ερεθίσματος

Πολύ γρήγορα η μικροδιάλυση επεκτάθηκε στη μελέτη της βιοχημείας του εγκεφαλικού ιστού. Μελετώνται χημικές ουσίες που συμμετέχουν στη νευροδιαβίβαση, όπως είναι η ντοπαμίνη (DA), η σεροτονίνη (5-HT), η νοραδρεναλίνη (NE), το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) κλπ καθώς και οι μεταβολίτες τους, μόρια όπως το cAMP, NO, αμινοξέα όπως η γλυκίνη και η τυροσίνη⁸. Σε συνδυασμό με τη μελέτη επιπέδων φαρμάκων στον εγκεφαλικό εξωκυττάριο χώρο, η τεχνική της in vivo μικροδιάλυσης πλέον χρησιμοποιείται στην έρευνα για παθήσεις όπως η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson και η σχιζοφρένεια^{9,10}.

Γ. Η μικροδιάλυση του εγκεφαλικού ιστού στο χώρο της Εντατικής Θεραπείας

Η τεχνική της μικροδιάλυσης του εγκεφαλικού ιστού (brain microdialysis) αφορά τη χειρουργική τοποθέτηση του σωλήνα μικροδιάλυσης στον εγκεφαλικό ιστό. Μελετώνται ουσίες που σχετίζονται με το μεταβολισμό και την ακεραιότητα του εγκεφαλικού κυττάρου όπως η γλυκόζη, η γλυκερόλη, το πυροσταφυλικό οξύ κλπ. Προσφέρει έτσι μια μοναδική ευκαιρία άμεσης, in vivo, μελέτης κρίσιμων περιοχών του εγκεφάλου που πάσχουν όπως είναι τα κύτταρα της penumbra. Χρησιμοποιείται σε ασθενείς με βαριές εγκεφαλικές βλάβες όπως τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις.

Αυτοί οι ασθενείς φέρουν πολύ συχνά καθετήρες μέτρησης ενδοκρανίου πίεσης, και συνήθως ο πολύ λεπτός καθετήρας της μικροδιάλυσης τοποθετείται στο ίδιο σημείο μέσω της ίδιας βάσης (port). Η σχετική βιβλιογραφία και εμπειρία είναι πλέον εκτενέστατη. Η μικροδιάλυση του εγκεφαλικού ιστού χρησιμοποιείται σε πάρα πολλές Μονάδες Εντατικής Θεραπείας με ικανότητα να παρακολουθούν εξελιγμένο εγκεφαλικό monitoring¹¹⁻¹⁴.

Δ. Η Μικροδιάλυση στο υποδόριο λίπος

Με έναν από τους πιο εύκολους από τεχνικής άποψης τοποθετούμενους καθετήρες, η μικροδιάλυση του υποδορίου λίπους έχει από καιρό εφαρμοστεί ως μία μέθοδος έρευνας της βιοχημείας των ιστών της περιφέρειας σε καταστάσεις stress. Μπορεί να καταγράψει αλλαγές που οφείλονται στην τοπική ισχαιμία αλλά και την επακόλουθη επαναιμάτωση¹⁵. Στη μελέτη της σήψης, οι βιοχημικές αλλαγές που παρατηρούνται πιθανός να έχουν σχέση με τη βαρύτητα του σηπτικού επεισοδίου αλλά και το μικροοργανισμό που το προκαλεί¹⁶⁻¹⁷.

Ε. Άλλες εφαρμογές

Καθετήρες θα μπορούσαν να τοποθετηθούν θεωρητικά σε κάθε σημείο του ανθρωπίνου σώματος . Η τοποθέτηση και η χρήση τους θα έπρεπε να είναι τέτοια που να μην προκαλεί βλάβες στους ιστούς. Αναφερόμενες εφαρμογές έχουμε στην πλαστική χειρουργική για τη μελέτη της βιωσιμότητας δερματικών μοσχευμάτων καθώς και στη χειρουργική των μεταμοσχεύσεων ήπατος για τη μελέτη αγγειακών συμβαμάτων και τυχόν απόρριψης μοσχεύματος¹⁸. Σε πειραματικό επίπεδο καθετήρες έχουν τοποθετηθεί μέσα στον αυλό του εντέρου για μελέτη τοπικών ισχαιμικών επεισοδίων, μέσα σε αγγεία καθώς και στον καρδιακό μυ για τη μελέτη των στεφανιαίας ισχαιμίας^{19,20}. Ειδικό καθετήρες μπορούν να τοποθετηθούν στο περιτόναιο καθιστώντας εφικτή με τον τρόπο αυτό τη μελέτη της βιοχημείας του ασκίτικού υγρού.

Κεφάλαιο 2.Βιοχημεία

Εισαγωγή

Με τη χρήση ειδικών διαλυμάτων και αναλυτών μπορούν να καταγραφούν διάφοροι μεταβολίτες όπως η γλυκόζη, η ουρία, η γλυκερόλη, το πυροσταφυλικό, το γαλακτικό και η γλυκόζη. Στη συνέχεια γίνεται μια ανασκόπηση της βασικής βιοχημείας των ουσιών αυτών καθώς και η σημασία τους στη φυσιολογία του περιτοναίου ειδικότερα αλλά και του ανθρώπινου οργανισμού γενικότερα.

2.1 Γλυκερόλη

Μεταβολισμός της γλυκερόλης

Η κυτταρική μεμβράνη αποτελείται κυρίως από γλυκεροφωσfolιπίδια. Τα γλυκεροφωσfolιπίδια είναι φωσfolιπίδια που περιέχουν γλυκερόλη. Συντίθενται στο ήπαρ και το λιπώδη ιστό. Η καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης απελευθερώνει προϊόντα διάσπασης όπως είναι η γλυκερόλη.

Το ανθρώπινο σώμα χρησιμοποιεί λίπος για παραγωγή ενέργειας. Κατά τις αντιδράσεις αυτές, γλυκερόλη και λιπαρά οξέα απελευθερώνονται στην κυκλοφορία. Τα τριγλυκερίδια υδρολύονται σε λιπαρά οξέα και γλυκερόλη. Στο ήπαρ η γλυκερόλη μετατρέπεται σε γλυκόζη με τη διαδικασία της γλυκονεογένεσης .

Η παρουσία γλυκερόλης συνοδεύει δύο γεγονότα: την καταστροφή κυτταρικών μεμβρανών ή/και την παραγωγή ενέργειας από λιπώδη ιστό.

Η έλλειψη οξυγόνου θέτει σε κίνδυνο τη βιωσιμότητα των κυττάρων. Ο μεταβολισμός του εντερικού βλεννογόνου απαιτεί σημαντικά ποσά οξυγόνου λόγω των εκκριτικών και απορροφητικών του λειτουργιών. Οι εντερικές λάχνες έχουν μεγαλύτερο μεταβολισμό από το μυϊκό χιτώνα του εντέρου, ενώ είναι γνωστό από παλαιότερα ότι οι ισχαιμικές βλάβες στον εντερικό βλεννογόνο προηγούνται αυτών του μυϊκού τοιχώματος και του ορογόνου.²¹

Θα μπορούσε άραγε η γλυκερόλη να είναι ένας χρήσιμος (και πρώιμος) δείκτης κυτταρικής καταστροφής;

2.2 Η γλυκερόλη στην ενδοπεριτοναϊκή μικροδιάλυση

Τα επίπεδα της γλυκερόλης ποικίλλουν ανάλογα με το μελετώμενο ιστό.²² Η αναισθησία και η χειρουργική επέμβαση είναι γνωστό ότι προκαλούν σημαντική λιπόλυση, και ενδεχομένως επηρεάζουν τα επίπεδα της γλυκερόλης²³. Τα δεδομένα δεν είναι τόσο ξεκάθαρα όσον αφορά τα επίπεδα της γλυκερόλης στον εντερικό βλεννογόνο.

Σε πειράματα σε ζώα, έχει βρεθεί ότι η ισχαιμία και η υποξία προκαλούν αύξηση των επιπέδων γλυκερόλης τόσο στον εντερικό αυλό όσο και στο περιτοναϊκό υγρό^{24,25,26,27}. Οι ερευνητές προκάλεσαν βλάβη στον εντερικό ιστό ζώων είτε αποκλείοντας την αιματική παροχή προς αυτόν (με αποκλεισμό της θωρακικής αορτής ή της άνω μεσεντερίου αρτηρίας), είτε προκαλώντας σηπτικό σοκ που είναι γνωστό ότι προκαλεί πτώση της αιματικής παροχής προς τον εντερικό αυλό. Παράλληλα μελετήθηκε και η βλάβη επαναιμάτωσης του εντερικού ιστού (reperfusion injury).

Σε πρώτη φάση η ισχαιμία προκαλεί βλάβη στο φυσιολογικό κυλινδρικό επιθήλιο του εντερικού βλεννογόνου. Τα επιθήλιο χάνει τη μορφή του, αποκτά μη τυπικό σχήμα, και η βασική του μεμβράνη απογυμνώνεται. Στην επαναιμάτωση τα κύτταρα του επιθηλίου αλλάζουν τη μορφή τους σε κυβοειδές καθώς προσπαθούν να καλύψουν τη βασική μεμβράνη. Τα φαινόμενα ποικίλλουν ανάλογα με το διάστημα της ισχαιμίας..

Φαίνεται ότι η πτώση της αιματικής παροχής προκαλεί έξοδο γλυκερόλης στον εντερικό αυλό, όπως αυτή μετριέται με ενδαυλική μικροδιάλυση. Στην ενδαυλική μικροδιάλυση, ο καθετήρας της μικροδιάλυσης τοποθετείται μέσα στον εντερικό αυλό.

Η γλυκερόλη αυξάνεται επίσης στο βλεννογόνο του εντέρου αλλά και στο περιτόναιο. Τα επίπεδα της γλυκερόλης στο περιτόναιο είναι πολύ μικρότερα από τα μετρούμενα στον αυλό. Το περιτόναιο είναι μια ημιδιαπερατή μεμβράνη με διαφορετικό πάχος σε διάφορα σημεία καθώς και διαφορετική ικανότητα διάχυσης κατά τόπους²⁸. Πιθανώς τα επίπεδα της μετρούμενης γλυκερόλης να προέρχονται από το μυϊκό χιτώνα του εντερικού τοιχώματος λόγω διάχυσης. Ας σημειωθεί ότι η γλυκερόλη παραμένει υψηλή και στην επακόλουθη φάση της επαναιμάτωσης.

Σε περίπτωση ενός καταστροφικού για τον οργανισμό γεγονότος όπως είναι η σηπτική καταπληξία, παρατηρείται μειωμένη παροχή (perfusion) στους ιστούς. Η πτώση της παροχής οδηγεί σε υποξία και κυτταρικό θάνατο των ιστών της περιφέρειας. Η αυξημένη κυτταρική καταστροφή συνεπάγεται άνοδο της γλυκερόλης στο πλάσμα (παραπροϊόν της καταστροφής των κυτταρικών μεμβρανών). Θα μπορούσαν

άραγε τα αυξημένα επίπεδα γλυκερόλης ενδοναυτικά ,να προέρχονται από μεταφορά αυτής από το πλάσμα προς το εντερικό αυλό; Πιο απλά η άνοδος της γλυκερόλης στον αυλό και το περιτόναιο απεικονίζει μια τοπική καταστροφή ή μια γενικότερη κατάσταση όπως είναι η σήψη, η υποξία, η καταπληξία;

Μελετώντας ξεχωριστά τα επίπεδα γλυκερόλης στο φλεβικό αίμα και τον εντερικό αυλό στην περίπτωση της εντερικής ισχαιμίας , οι ερευνητές βρήκαν πολύ μεγαλύτερα επίπεδα στον εντερικό αυλό . Κατέληξαν λοιπόν στο συμπέρασμα ότι η κύρια πηγή της γλυκερόλης είναι τα κύτταρα του εντερικού τοιχώματος. Σημειώτέον ότι τα παραπάνω είναι συμπεράσματα μεμονωμένων μελετών σε πειραματόζωα²⁹.

Κεφάλαιο 3.Γαλακτικό οξύ (lactate) - Πυροσταφυλικό (πυρουβικό) οξύ

Προτού γίνει η ανασκόπηση της βιοχημείας θα κάνουμε ένα διαχωρισμό των όρων που θα χρησιμοποιηθούν. Το πυροσταφυλικό οξύ (πυρουβικό οξύ) είναι ένα οργανικό οξύ με την εξής δομή – CH_3COCOOH . Το καρβοξυλικό του ανιόν ($\text{CH}_3\text{COCOO}^-$) ονομάζεται στη διεθνή βιβλιογραφία pyruvate (πυρουβικό) και είναι αυτό στο οποίο θα αναφερόμαστε εφεξής. Ομοίως το γαλακτικό οξύ είναι οργανικό οξύ ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$) το ανιόν του οποίου λέγεται διεθνώς lactate ($\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$). Στη συνέχεια θα αναφερόμαστε στο ανιόν lactate και όχι στο πιο γνωστό από την καθημερινότητά μας γαλακτικό οξύ.

3.1.Γλυκόλυση

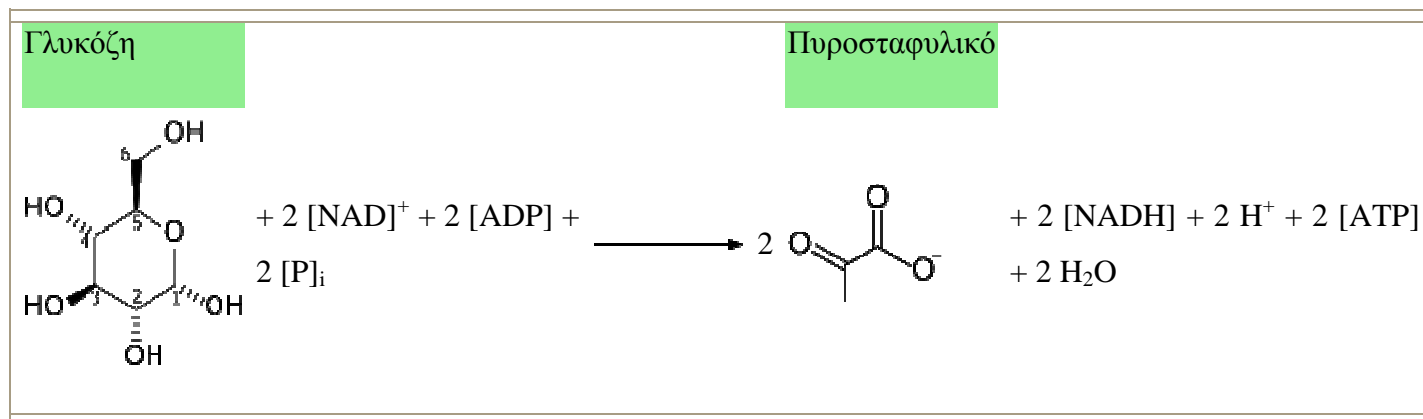
Η γλυκόλυση είναι το πρώτο βήμα του μεταβολισμού της γλυκόζης. Συμβαίνει στο κυτταρόπλασμα σχεδόν όλων των κυττάρων. Το τελικό προϊόν αυτής της μεταβολικής αντίδρασης είναι η παραγωγή πυροσταφυλικού (pyruvate). Ο μεταβολισμός της γλυκόζης σε πυροσταφυλικό καταλήγει στην παραγωγή ενέργειας με τη μορφή της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) καθώς και στη μετατροπή της οξειδωμένης μορφής της δευδρογενάσης του νικοτινικού οξέος (NAD^+) σε μη οξειδωμένη μορφή (NADH).

Η γλυκόλυση θεωρείται η αρχέτυπη μορφή παραγωγής ενέργειας και συναντάται σε αερόβιους και αναερόβιους οργανισμούς. Σαν αντίδραση είναι αναερόβια και καταλήγει στην παραγωγή δύο μορίων ATP.

{Παρακάτω θα αναφέρουμε τη διαδικασία της γλυκόλυσης εν περιλείψει όπως περιγράφηκε από τους Embden-Meyerhof}

Η γλυκόλυση αφορά στην εξής αντίδραση:

Σχήμα 1. Γλυκόλυση



Η πρώτη φάση της γλυκόλυσης έχει πέντε βήματα και θεωρείται προπαρασκευαστική καθώς καταναλώνει ενέργεια.

Η D- γλυκόζη φωσφορυλιώνεται σε α- D- 6 φωσφορική γλυκόζη (G6P) με απώλεια ενέργειας.

Η α- D- 6 φωσφορική γλυκόζη (G6P) μετατρέπεται σε β-D-6 φωσφορική φρουκτόζη .

Η β-D-6 φωσφορική φρουκτόζη φωσφορυλιώνεται σε β-D-1,6 διφωσφορική φρουκτόζη με απώλεια ενέργειας.

Η β-D-1,6 διφωσφορική φρουκτόζη μετατρέπεται (διαχωρισμός του δακτυλίου της) σε D-3 φωσφορική γλυκεραλδευδη και σε φωσφορική διυδροξυακετόνη η οποία ισομερίζεται γρήγορα σε D-3 φωσφορική γλυκεραλδευδη ξαναπαίρνοντας μέρος στη γλυκόλυση.

Η δεύτερη φάση της γλυκόλυσης χαρακτηρίζεται από την παραγωγή ενέργειας.

Η D-3 φωσφορική γλυκεραλδευδη μετατρέπεται σε D-1,3 διφωσφορικό γλυκερικό. Σε αυτή τη φάση παράγεται ένα μόριο NADH.

Το D-1,3 διφωσφορικό γλυκερικό χάνει ένα μόριο φωσφόρου παράγοντας ένα μόριο ATP και μετατρέπεται σε 3 -φωσφορικό γλυκερικό και στη συνέχεια σε 2- φωσφορικό γλυκερικό.

Η ενολάση λύει το μόριο αυτό σε φωσφοενολ- πυρουβικό και τέλος,

Το φωσφοενολ- πυρουβικό φωσφορυλιώνεται σε πυροσταφυλικό με τη βοήθεια του ενζύμου πυροσταφυλική κινάση και την παράλληλη παραγωγή ακόμη ενός μορίου ATP.

Κάθε βήμα των αντιδράσεων αυτών καταλύεται από διαφορετικά ένζυμα. Ο οργανισμός μπορεί να ελέγχει τις αντιδράσεις αυτές χάρις σε τρία ένζυμα την εξωκινάση, τη φωσφοφρουκτοκινάση και την πυροσταφυλική κινάση. Το κύριο όργανο ελέγχου στο ανθρώπινο σώμα είναι το ήπαρ.}

Ο ανθρώπινος οργανισμός χρησιμοποιεί τη γλυκόλυση για τρεις κυρίως λόγους:

Την παραγωγή ενέργειας,

Την παραγωγή αναβολικών προϊόντων,

Τον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης του οργανισμού.

Το τελικό προϊόν της γλυκόλυσης, το πυροσταφυλικό οξύ μπορεί στη συνέχεια να μεταβολιστεί με δύο οδούς: την αερόβια και την αναερόβια^{30,31}.

3.2.Ο αερόβιος μεταβολισμός του πυροσταφυλικού οξέος.

Ο κύκλος του Krebs.

Στα ευκαρυωτικά κύτταρα το πυροσταφυλικό που παράγεται από τη γλυκόλυση μετακινείται μέσα στα μιτοχόνδρια.

Στον αερόβιο μεταβολισμό, το πυροσταφυλικό μετατρέπεται σε ακετύλο-συνένζυμο Α-(acetyl- CoA) με τη βοήθεια του ενζύμου πυροσταφυλική δευδρογενάση. Το ακετύλο-συνένζυμο Α μεταφέρει την ακετυλική του ομάδα από δύο μόρια άνθρακα στο οξαλοακετικό σχηματίζοντας κιτρικό οξύ.

Ο μεταβολισμός του κιτρικού οξέος μελετήθηκε από τους Albert Szent-Györgi και Hans Krebs. Είναι γνωστός σαν κύκλος του Krebs. Δεν θα αναλυθεί περαιτέρω καθώς στην εργασία αυτή το ενδιαφέρον επικεντρώνεται στον αναερόβιο μεταβολισμό του ανθρώπινου οργανισμού.

Η σημασία του κύκλου του Krebs για τους αερόβιους οργανισμούς είναι τεράστια, καθώς από την ολοκλήρωση των αντιδράσεών του παράγονται μεγάλα ποσά ενέργειας (ATP), που είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της ζωής.

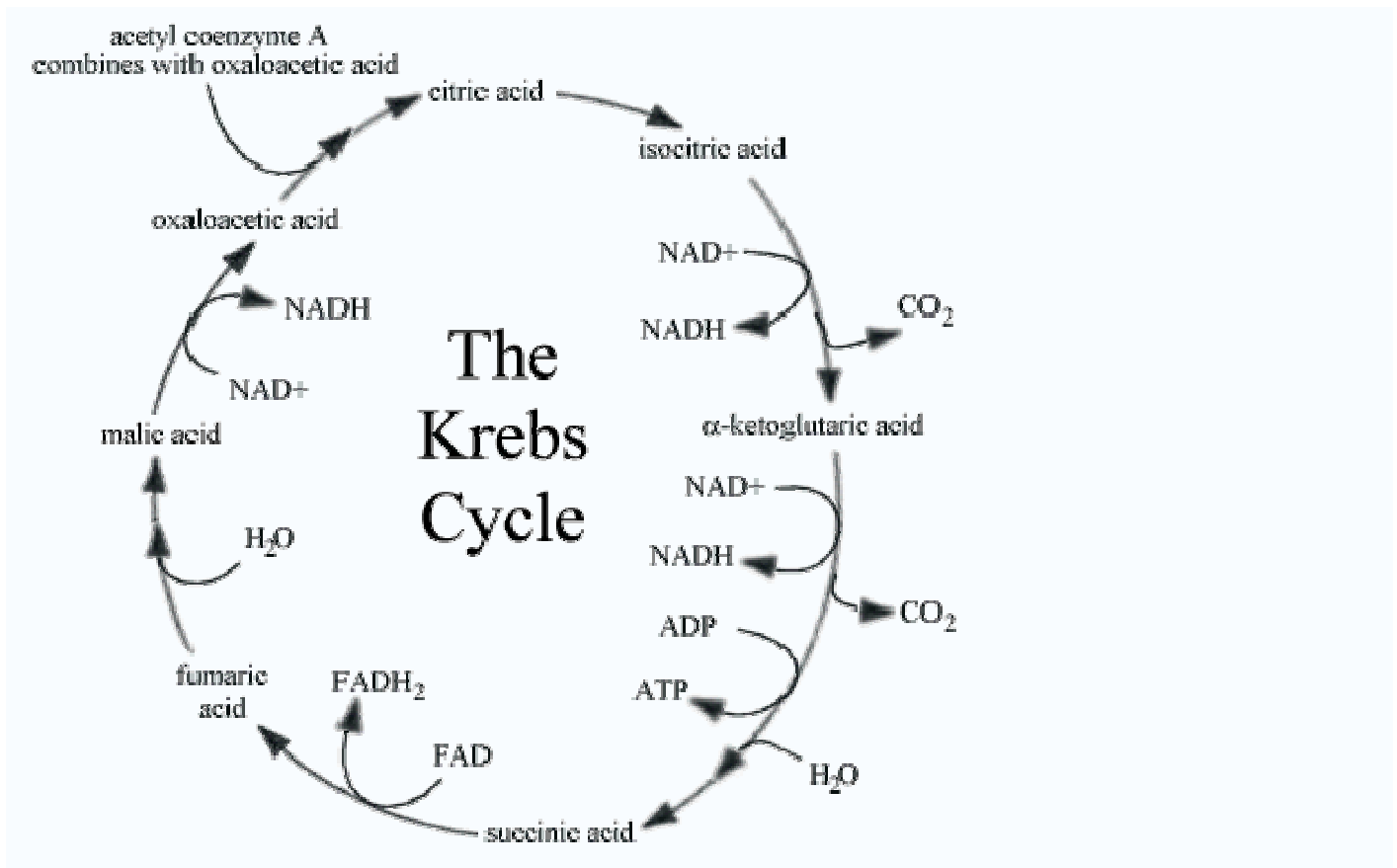
Εκτός από το μεταβολισμό των υδατανθράκων (γλυκόζης) , ο κύκλος του Krebs παίζει ρόλο στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών και των υδατανθράκων. Έχει ρόλο λοιπόν τόσο καταβολικό όσο και αναβολικό. Ειδικότερα:

A. Η γλυκόλυση παράγει πυροσταφυλικό οξύ που με αποκαρβοξυλίωση μετατρέπεται σε ακέτυλο-συνένζυμο A και συμμετέχει στον κύκλο του Krebs.

B. Οι πρωτεΐνες διασπώνται από πρωτεάσες σε αμινοξέα που μετατρέπονται σε ακέτυλο-συνένζυμο A και παίρνουν μέρος στον κύκλο του Krebs.

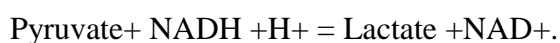
Γ. Τα τριγλυκερίδια υδρολύονται σε λιπαρά οξέα και γλυκερόλη. Στο ήπαρ η γλυκερόλη μετατρέπεται μέσω της φωσφορικής διυδροξυακετόνης και της τριφωσφορικής γλυκεραλδευδης σε γλυκόζη, με τη διαδικασία της γλυκονεογένεσης. Τα λιπαρά οξέα με τη διαδικασία της β-οξειδωσης, μεταβολίζονται σε ακέτυλο-συνένζυμο A και εισέρχονται στον κύκλο του Krebs.

Για να ολοκληρωθεί ο κύκλος του Krebs ,χρειάζεται η παρουσία οξυγόνου αλλά και μιτοχονδρίων. Όταν υπάρχει έλλειψη οξυγόνου ο οργανισμός χρησιμοποιεί (ή αναγκάζεται μάλλον να χρησιμοποιήσει) τον αναερόβιο μεταβολισμό του πυροσταφυλικού οξέος. Τα ερυθροκύτταρα του οργανισμού δεν έχουν μιτοχόνδρια και δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν το οξυγόνο για παραγωγή ενέργειας.



3.3.Ο αναερόβιος μεταβολισμός του πυροσταφυλικού .

Το πυροσταφυλικό που παράχθηκε στη διαδικασία της γλυκόλυσης, μετατρέπεται σε αναερόβιο περιβάλλον σε lactate). Η αντίδραση καταλύεται από το ένζυμο γαλακτική δευδρογενάση – γνωστή ως LDH. Η αντίδραση είναι η παρακάτω,



Η αντίδραση αυτή είναι αμφίδρομη, με μία τάση να ευνοεί την παραγωγή lactate.

Ενεργειακά η αντίδραση αυτή υπολείπεται του κύκλου του Krebs ,καθώς παράγονται μόνο δύο μόρια ATP.

Τα ερυθροκύτταρα όπως αναφέραμε χρησιμοποιούν τη γλυκόζη προς παραγωγή lactate. Το lactate βγαίνει έξω από το κύτταρο ,όπου μετατρέπεται πάλι σε πυροσταφυλικό, και στη συνέχεια μπορεί να μεταβολιστεί αερόβια σε διοξείδιο του άνθρακα και ATP. Η καρδιά , οι νεφροί και το ήπαρ χρησιμοποιούν το lactate με αυτόν τον τρόπο

3.4. Η γλυκονεογένεση.

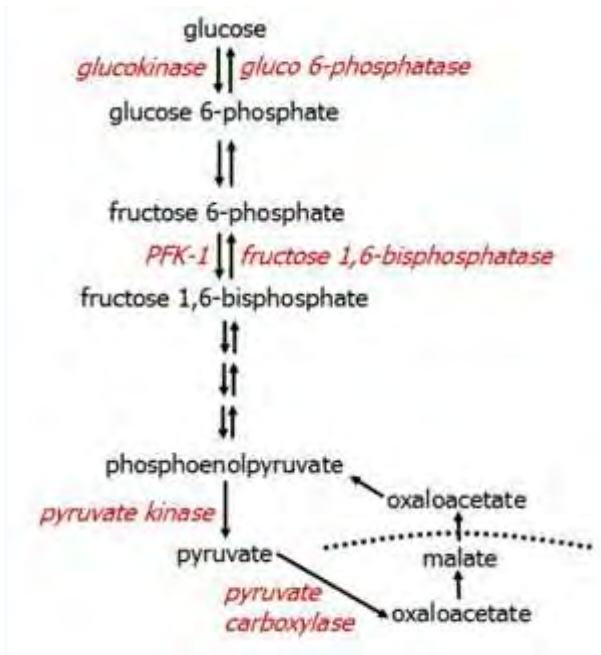
Η γλυκονεογένεση είναι μια μεταβολική διαδικασία όπου ο οργανισμός παράγει γλυκόζη χρησιμοποιώντας σαν υπόστρωμα το lactate, τη γλυκερόλη ή τα αμινοξέα (εκτός από τη λυσίνη και τη λευκίνη) . Είναι μια διαδικασία που μεταξύ άλλων χρησιμοποιεί ο οργανισμός για να αντιμετωπίσει την υπογλυκαιμία.

Το lactate που παράχθηκε στην προηγούμενη αντίδραση ,μεταφέρεται στο ήπαρ όπου μετατρέπεται σε πυροσταφυλικό οξύ με το ένζυμο γαλακτική δευδρογενάση.

Το πυροσταφυλικό καρβοξυλιώνεται σε οξαλοακετικό οξύ στα μιτοχόνδρια. Το οξαλοακετικό μετατρέπεται σε φωσφοενολ-πυρουβικό οξύ. Οι αντιδράσεις παίρνουν μέρος πλέον στο κυτταρόπλασμα. Τα επόμενα βήματα είναι τα αντίστροφα της γλυκόλυσης.

Η γλυκερόλη που παράγεται στο λιπώδη ιστό, μεταφέρεται στο ήπαρ ,όπου μετατρέπεται αρχικά σε φωσφορική διυδροξυακετόνη , στη συνέχεια σε τριφωσφορική γλυκεραλδευδη ,και τελικά παίρνει μέρος στη διαδικασία της γλυκονεογένεσης.

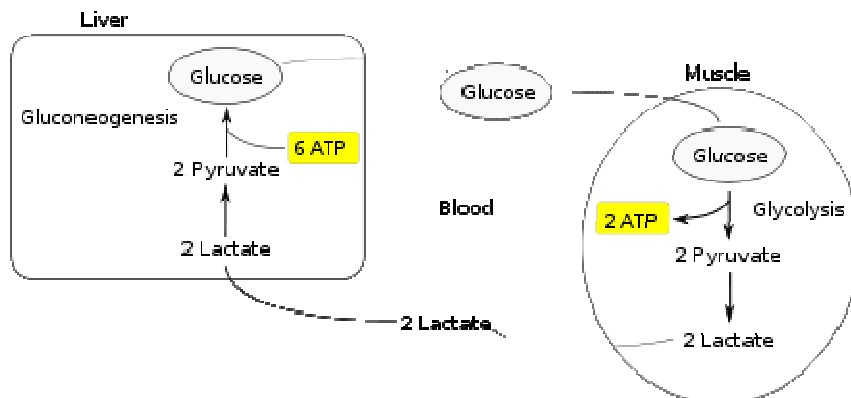
Σχήμα 2. Γλυκονεογένεση



3.5. Ο κύκλος του Cori

Ο μεταβολισμός της γλυκόζης σε lactate από κύτταρα όπως τα ερυθρά αιμοσφαίρια, και στη συνέχεια η χρήση του lactate για παραγωγή γλυκόζης σε άλλους ιστούς όπως το ήπαρ, ονομάζεται κύκλος του Cori . Μελετήθηκε από τον Carl και την Gerty Cori. Ο κύκλος του Cori προστατεύει τον οργανισμό από τη συσσώρευση lactate. Έχει ιδιαίτερη σημασία στο μυϊκό κάματο. Όταν οι μύες του οργανισμού λειτουργούν έντονα παράγουν μεγάλες ποσότητες lactate ,που χάρις στον κύκλο του Cori δε συσσωρεύεται .Ο κύκλος του Cori λειτουργεί πιο έντονα όταν σταματήσει η έντονη μυϊκή δραστηριότητα³².

Σχήμα 3. Ο κύκλος του Cori



3.6.Υπερλακταιμία – Γαλακτική οξέωση

Η συγκέντρωση του lactate στο αίμα εξαρτάται από την παραγωγή του (αναερόβιος μεταβολισμός), και την κατανάλωσή του (γλυκονεογένεση – κύκλος Cori). Σε φυσιολογικές συνθήκες είναι μικρότερη των 2 mmol/L με ημερήσια παραγωγή περί τα 1300 mmol ή 0,8 mmol/kg/h.

Οι ιστοί που κυρίως παράγουν lactate είναι οι μύες, τα ερυθροκύτταρα, το έντερο και ο εγκέφαλος. Το lactate μεταβολίζεται στο ήπαρ, τους νεφρούς και την καρδιά. Σε συνθήκες stress μεταβολίζεται και στους μύες.

Η συσσώρευση lactate ενδοκυττάρια οδηγεί λόγω διαφοράς συγκέντρωσης, σε έξοδο lactate από το κύτταρο. Παράλληλα, ένα μόριο υδροξυλίου (OH⁻) εισέρχεται στο κύτταρο χάρις σε μία αντλία που εξαρτάται από το pH. Το OH⁻ προέρχεται από τη μετατροπή νερού σε υδροξύλιο και υδρογόνο (H₂O=OH⁻+H⁺). Το εξωκυττάριο H⁺ ενώνεται με το lactate και σχηματίζουν το γνωστό μας γαλακτικό οξύ. Το ενδοκυττάριο OH⁻ ενώνεται με ενδοκυττάριο H⁺ προς σχηματισμό νερού. Η μεταφορά lactate βοηθά έτσι στη ρύθμιση των αυξημένων ποσών ενδοκυττάρια H⁺ που παράγεται από αναερόβιο γλυκόλυση.

Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυξημένων επιπέδων lactate (>5 mmol) και οξέωση (pH<7,35). Συμβαίνει όταν η παραγωγή του lactate υπερβαίνει την κατανάλωσή του ή όταν οι μεταβολικές ικανότητες του οργανισμού (και κυρίως η ηπατική λειτουργία) ελαττώνονται λόγω βαριάς συστηματικής πάθησης. Η συσσώρευση lactate προκαλεί οξέωση ως εξής:

Σύμφωνα με τη θεωρία του Stewart για την ισορροπία οξέος-βάσης ισχύουν σχηματικά τα παρακάτω:

Strong anion difference (SID) = $[Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+}] - [Cl^- + lactate^- + \text{άλλα ισχυρά ανιόντα}]$ όπου SID η διαφορά κατιόντων –ανιόντων και

Atot ~ Αλβουμίνη + 2X Φωσφορικά όπου Atot η συγκέντρωση των ασθενών οξέων και άρα:

Ph ~ [SID-Atot]. Σύμφωνα με τα παραπάνω, η αύξηση του lactate θα μειώσει το SID άρα και το ph οδηγώντας σε οξέωση.

Σύμφωνα με την κλασική κατάταξη των Cohen και Woods η γαλακτική οξέωση χωρίζεται σε δύο κατηγορίες, την τύπου A όταν υπάρχει κυτταρική υποξία, και την τύπου B, χωρίς κυτταρική υποξία.

Στην πρώτη κατηγορία σαν αίτιο γαλακτικής οξέωσης (τύπου A) βρίσκουμε τα συνήθη αίτια εισαγωγής ασθενών στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας :

- όλες οι μορφές καταπληξίας (shock)
- σήψη
- σοβαρή υποξαιμία, τη
- τοπική ισχαιμία
- σοβαρή αναιμία.

Ειδικότερα στη σηπτική καταπληξία, λόγω αφενός της αγγειοδιαστολής, των αλλαγών στη μικροκυκλοφορία αλλά και της δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων, τα κύτταρα στην περιφέρεια περνούν σε αναερόβιο μεταβολισμό και η παραγωγή lactate αυξάνεται³³⁻³⁶.

Η παρουσία λοιπόν υπερλακταϊμίας ή γαλακτικής οξέωσης σε καταστάσεις stress, θεωρείται σα δείκτης μειωμένης παροχής στην περιφέρεια. Ως τέτοιος δείκτης χρησιμοποιείται στην καθημερινή πράξη στην Εντατική Θεραπεία. Η μέτρηση του lactate είναι μέρος της early goal directed θεραπείας για τη σήψη³⁷⁻⁴⁰.

Αρκεί όμως η μέτρηση του lactate για να εκτιμήσουμε την παροχή στην περιφέρεια;

Καταρχάς θα πρέπει να αναφέρουμε μερικά από τα πολλά αίτια γαλακτικής οξέωσης τύπου B που ενδεχομένως θα συναντήσουμε στην καθημερινή πράξη:

- Ηπατική ανεπάρκεια
- Σακχαρώδης Διαβήτης
- Αδρεναλίνη
- Φαιοχρωμοκύττωμα
- Ανεπάρκεια θειαμίνης
- Σαλβουταμόλη
- Παρακεταμόλη
- Νιτροπρωσσικό νάτριο
- Διγουανίδια
- Ανεπάρκεια G6PD

Η παρουσία υπερλακταϊμίας ή γαλακτικής οξέωσης δε συνεπάγεται οπωσδήποτε και καταπληξία ή stress. Το lactate που παράγεται αναερόβια, όπως είπαμε ενδεχόμενα θα ξαναχρησιμοποιηθεί από το ήπαρ κυρίως, μέσω της γλυκονογένεσης και του κύκλου Cori, για παραγωγή ενέργειας. Στην ηπατική ανεπάρκεια, αλλά και στην παρουσία αυξημένων επιπέδων ενδογενών ή εξωγενών κατεχολαμινών, το lactate αυξάνεται λόγω μείωσης της ηπατικής κάθαρσης^{33,34}.

Στην καθημερινή πράξη οι δύο τύποι γαλακτικής οξέωσης συνήθως συνυπάρχουν. Πολύ συχνά δε, παρατηρούμε αυξημένα επίπεδα lactate χωρίς την παραμικρή παρουσία stress, όπως σε υπερμεταβολικές καταστάσεις λόγω αυξημένης γλυκόλυσης (τραύμα , εγκαύματα) , σε αυξημένη μυϊκή δραστηριότητα (πχ επιληπτική κρίση) ή λόγω εξωγενούς χορήγησης lactate (χρήση διαλυμάτων που περιέχουν lactate στην αιμοδιαδιήθηση)^{41- 46}.

Τέλος το lactate που μετριέται στο αίμα αναφέρεται στο σύνολο του οργανισμού , είναι δηλαδή ο μέσος όρος παραγωγής/κατανάλωσης συστηματικά ,και δεν καθρεπτίζει αναγκαστικά το τι γίνεται στα κύτταρα σε τοπικό επίπεδο.

3.7. Ο Λόγος Lactate/Pyruvate (L/P ratio). Το καθεστώς Redox.

Λαμβάνοντας τις παραπάνω παραμέτρους υπόψη, διάφορες επιστημονικές ομάδες θεωρούν ότι ο ΛΟΓΟΣ lactate / pyruvate υπερέχει έναντι της μέτρησης του lactate. Όπως αναφέραμε η αντίδραση είναι η παρακάτω, $\text{Pyruvate} + \text{NADH} + \text{H}^+ = \text{Lactate} + \text{NAD}^+$ με ένζυμο της εξίσωσης τη γαλακτική δευδρογενάση –LDH. Η αμφίδρομη αυτή εξίσωση, ευνοεί την παραγωγή lactate σε αναφερόμενη αναλογία στο αίμα περίπου 25 προς 1.

Επίσης πρέπει να αναφερθεί εδώ ότι η πυρουβική δευδρογενάση, το ένζυμο που καταλύει τη μετατροπή του Pyruvate σε ακέτυλοσυνένζυμο-A προκειμένου να εισέρθει στον (αερόβιο) κύκλο του Krebs, βρέθηκε ότι βρίσκεται σε μικρότερη ποσότητα στη σήψη.

Η μικροδιάλυση επιτρέπει τη μελέτη του κυτταρικού μεταβολισμού μετρώντας το lactate και το pyruvate. Ο λόγος lactate / pyruvate (L/P ratio εφεξής) έχει προταθεί ότι αντιπροσωπεύει το redox καθεστώς του κυττάρου και βοηθά στο monitoring των θεραπευτικών επεμβάσεων στο κυτταρικό περιβάλλον (milieu).

Ως καθεστώς redox (redox state = reduction-oxidation state) ονομάζουμε το οξειδο-αναγωγικό καθεστώς ισορροπίας στο οποίο βρίσκεται το κύτταρο. Άλλοι δείκτες που προτάθηκαν για την περιγραφή του redox state εκτός από το L/P ratio είναι ο λόγος NAD^+/NADH και ο λόγος $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$. ο λόγος γλουταθειόνης / δισουλφιδικής γλουταθειόνης κλπ. Σε καταστάσεις stress του οργανισμού όπως η υποξία, η σήψη και η καταπληξία, το redox state διαταράσσεται.

Κεφάλαιο 4. Το lactate και το L/P ratio ως βιοχημικοί δείκτες στη μελέτη της μεσεντέριου ισχαιμίας

4.1 Εισαγωγή

Έχουμε ήδη αναφέρει τη χρησιμότητα (ή όχι) της μέτρησης του lactate στη κυκλοφορία ως δείκτη γενικότερου stress του οργανισμού. Στη συνέχεια θα επικεντρώσουμε την προσοχή μας στη συμπεριφορά του lactate στον εντερικό σωλήνα και την περιτοναϊκή κοιλότητα σε δύο μεγάλες κατηγορίες παθήσεων.

A) Σε καταστάσεις stress του οργανισμού (πχ σε γενικευμένη σήψη, σε καταπληξία κλπ) που έχουν σοβαρές επιπτώσεις στη μεσεντέριο κυκλοφορία και την αιμάτωση του πεπτικού σωλήνα, και,

B) Σε καταστάσεις τοπικού stress του πεπτικού συστήματος και της περιτοναϊκής κοιλότητας όπως είναι η περιτονίτιδα βακτηριακής αιτιολογίας και η τοπική ισχαιμία.

Η παρατεινόμενη ισχαιμία (αλλά και η επαναιμάτωση), θα καταστήσουν τον πεπτικό σωλήνα πηγή βακτηριδίων, ενδοτοξινών, ελευθέρων ριζών και φλεγμονωδών παραγόντων που τελικά θα βλάψουν τον οργανισμό συνολικά.

Η τοπική βλάβη από την άλλη, εάν αφηθεί χωρίς θεραπεία, δεν θα αργήσει να επηρεάσει την ομοιόσταση συνολικά.

Ανεξάρτητα από την αιτιολογία, το lactate στον εντερικό σωλήνα και την περιτοναϊκή κοιλότητα μάλλον συμπεριφέρεται παρόμοια. Θα πρέπει να αναφερθεί, ότι δεν κατέστη δυνατό να βρεθεί κάποια εργασία που να μετρούσε την παραγωγή του lactate τόσο στην A όσο και στη B περίπτωση ξεχωριστά στο ίδιο πειραματόζωο (ή σε άνθρωπο), ίσως γιατί ο σχεδιασμός ενός τέτοιου πειράματος θα ήταν εξαιρετικά δύσκολος.

4.2. Μεσεντέριος Ισχαιμία

Το lactate στον πεπτικό σωλήνα

Στη μεσεντέριο ισχαιμία, τόσο αποφρακτικής όσο και μη αποφρακτικής αιτιολογίας, το lactate αυξάνεται γρήγορα στον εντερικό σωλήνα (όπως αυτό μετριέται με ενδαυλική μικροδιάλυση) και στην περιτοναϊκή κοιλότητα (με χρήση ενδοπεριτοναϊκής μικροδιάλυσης). Η αύξηση αυτή συμβαίνει πιο γρήγορα στον αυλό του εντέρου, αντανακλώντας τον αναερόβιο μεταβολισμό του βλεννογόνου. Σταδιακά τα επίπεδα ενδαυλικά και περιτοναϊκά εξισώνονται. Στην επαναιμάτωση όπου η βλάβη είναι διαφορετικής αιτιολογίας

(οξειδωτικό stress), πάλι παρατηρείται αύξηση του lactate , με την ίδια χρονική εξέλιξη, δηλαδή προηγείται άνοδος στον εντερικό σωλήνα και επακολουθεί στο περιτόναιο.

Η γενικευμένη σήψη οδηγεί σε χαμηλή παροχή αίματος (low flow state) , προκαλώντας μεσεντέριο ισχαιμία μη αποφρακτικής αιτιολογίας. Η χρονική κατανομή του lactate σε αυτήν την περίπτωση, είναι παρόμοια με όσα αναφέρθηκαν παραπάνω. Ομοίως δε ,συμπεριφέρεται και η μεσεντέριος ισχαιμία αιμορραγικής αιτιολογίας.

Με πιο απλά λόγια ανεξάρτητα από την αιτιολογία (στραγγαλισμός μεσεντερίου αρτηρίας, σήψη, αιμορραγία, καρδιογενής καταπληξία, μετά από bypass,εντερική απόφραξη κλπ) , εφόσον το τελικό αποτέλεσμα όσον αφορά τον πεπτικό σωλήνα είναι πάντα το ίδιο- δηλαδή μειωμένη παροχή αίματος και θρεπτικών ουσιών- το lactate πάντα αυξάνεται .Στην πορεία εφόσον το εκλυτικό αίτιο αρθεί, το lactate μειώνεται ^{47- 49} .

4.3 Το lactate στην περιφέρεια

Τι γίνεται όμως με το lactate στο αίμα και την περιφέρεια;

Διάφορα πρωτόκολλα έχουν διεξαχθεί με ταυτόχρονες μετρήσεις lactate στο αίμα, στη λέμφο, στον υποδόριο ιστό με μικροδιάλυση υποδορίου λίπους και το πεπτικό σύστημα (ενδουλική και/ή ενδοπεριτοναϊκή μικροδιάλυση). Σε ισχαιμία πράγματι αυξάνει το lactate στην πυλαία κυκλοφορία, στη μεσεντέριο κυκλοφορία , τη συστηματική κυκλοφορία και το υποδόριο λίπος. Αλλά οι μεταβολές αυτές καθυστερούν σημαντικά και επίσης η αύξηση του lactate είναι σαφώς μικρότερη. Η μικροδιάλυση του πεπτικού σωλήνα δίνει πάντα πιο πρώιμα αποτελέσματα. Υπάρχουν διαφορετικές εκτιμήσεις για το πόσο γρήγορα συμβαίνει αυτό. Φαίνεται μάλιστα ότι η άνοδος του lactate ακολουθεί μια σειρά:ενδουλικά> περιτόναιο >πυλαία –μεσεντέριος κυκλοφορία >συστηματική κυκλοφορία-περιφέρεια.

Το γιατί συμβαίνει αυτό φαίνεται να εξηγείται από τον τρόπο που λειτουργεί το ανθρώπινο σώμα καθώς και από το μεταβολισμό του lactate . Η μειωμένη παροχή αίματος στον εντερικό σωλήνα έχει την εξής χρονική αλληλουχία: Αρχικά διαταράσσεται η τοπική μικροκυκλοφορία. Το αίμα αναδιανέμεται από το μυϊκό χιτώνα προς το βλεννογόνο, που είναι ο πιο κρίσιμος χιτώνας του εντέρου λόγω της απορροφητικής του ικανότητας. Η εντερική λάχνη λόγω της μοναδικής της κυκλοφορίας (απορρόφηση οξυγόνου από το προσαγωγό αρτηριόλιο προς το απαγωγό φλεβίδιο με παράκαμψη των τριχοειδών) ισχαιμεί ταχέως. Η

αύξηση της άντλησης οξυγόνου από το αίμα (oxygen extraction ratio) οδηγεί παράλληλα σε μεγάλη πτώση της ποσότητας οξυγόνου στο απαγωγό φλεβίδιο. Η εντερική λάχνη περνά σταδιακά σε αναερόβια γλυκόλυση ,και παράγει αρχικά pyruvate. Εφόσον δεν υπάρχει οξυγόνο το pyruvate δεν μπορεί να εισέλθει στον κύκλο του Krebs, και μετατρέπεται σε lactate (και αντίστροφα καθώς η αντίδραση είναι αμφίδρομη). Ποσότητες lactate εμφανίζονται στον εντερικό σωλήνα πιθανώς λόγω αυξημένης διαπερατότητας του εντερικού βλεννογόνου -αποτέλεσμα της ισχαιμίας.

4.4 Το Lactate στην περιτοναϊκή κοιλότητα

Ο λόγος Lactate/Pyruvate

Παράλληλα αυξάνεται και το lactate στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Το γιατί συμβαίνει αυτό δεν είναι απολύτως σαφές. Ποιες οι πιθανές εξηγήσεις του φαινομένου; α) Το lactate εμφανίζεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα λόγω διαφοράς συγκέντρωσης με τον εντερικό σωλήνα, και β) το lactate αντανακλά την ισχαιμία των υπόλοιπων χιτώνων του εντέρου δηλαδή του μυϊκού και του ορογόνου . Πιθανώς μάλιστα, μέρος του lactate που ανευρίσκεται στον εντερικό σωλήνα να προέρχεται από τις υπόλοιπες στοιβάδες του εντέρου.

Σταδιακά το lactate εμφανίζεται και στην κυκλοφορία. Μέσω του κύκλου του Cori, ο οργανισμός μπορεί να επαναχρησιμοποιήσει το lactate με τη διαδικασία της γλυκονεογένεσης με την προϋπόθεση ότι υπάρχει επαρκής ηπατική λειτουργία.

Η ηπατική λειτουργία όμως,σε κάποιο βαθμό διαταράσσεται από τη μεσεντέριο ισχαιμία, καθώς η θρέψη του ήπατος εξαρτάται κατά μεγάλο βαθμό από την πυλαία κυκλοφορία. Η πυλαία φλέβα δημιουργείται από τη συμβολή της σπληνικής και της άνω μεσεντερίου φλέβας. Η σπληνική φλέβα υποδέχεται αίμα από την κάτω μεσεντέρια φλέβα. Το ήπαρ τελικά δέχεται οξυγόνο και θρεπτικά στοιχεία από το έντερο (άνω και κάτω μεσεντέριο φλέβα). Ωστόσο,στην ισχαιμία μειώνεται το ποσοστό οξυγόνου στο απαγωγό φλεβίδιο και τελικά στη φλεβική κυκλοφορία του εντέρου.

Το lactate που προσδιορίζεται τελικά στα αέρια αίματος είναι αποτέλεσμα της παραγωγής αναεροβίως lactate και της επαναχρησιμοποίησής του αεροβίως.

Οι πολλές παράμετροι που αφορούν στο μεταβολισμό του lactate κάνουν τη χρήση του ως δείκτη υποξίας - ισχαιμίας, προβληματικό. Αν στην εξίσωση προσθέσουμε και το pyruvate, αποκτούμε πιο σαφή εικόνα για το τι γίνεται σε τοπικό κυτταρικό επίπεδο. Όπως σημειώσαμε σε προηγούμενη αναφορά ο ΛΟΓΟΣ πλέον

lactate /pyruvate (L/P ratio) απεικονίζει πληρέστερα το redox state του κυττάρου δηλώνοντας όχι μόνο αν ο ιστός έχει μεταβεί σε αναερόβιο μεταβολισμό αλλά και κατά πόσο. Για να δοθεί ένα παράδειγμα, σε πείραμα όπου προκλήθηκε στραγγαλισμός της εντερικής κυκλοφορίας, το lactate ενδοπεριτοναϊκά αυξήθηκε 4,5 φορές ενώ το L/P ratio 15 φορές.

Θα μπορούσε να τεθεί ένα αντίστροφο ερώτημα. Σε περίπτωση συστηματικής υπερλακταϊμίας, η τιμή του lactate ενδαυλικά αυξάνεται; Η απάντηση είναι και ναι και όχι. Εάν η υπερλακταϊμία δε συνοδεύεται από μεσεντέριο ισχαιμία, ο βλεννογονικός φραγμός είναι άθικτος και δεν ανευρίσκεται lactate στον εντερικό αυλό. Στη βλάβη όμως επαναιμάτωσης, παρατηρούμε ψηλά επίπεδα lactate και στη συστηματική κυκλοφορία και ενδαυλικά. Το reperfusion injury προκαλεί αυξημένη διαπερατότητα του βλεννογόνου. Στη συγκεκριμένη περίπτωση και πάλι τα ενδαυλικά επίπεδα είναι υψηλότερα και μάλιστα κατά πολύ. Άρα είναι πιο πιθανό η πηγή των lactate να είναι και πάλι ο εντερικός σωλήνας και όχι η διαπίδυσή τους από τη συστηματική κυκλοφορία⁵⁰⁻⁵³.

Κεφάλαιο 5. Το Lactate και ο λόγος Lactate/Pyruvate στη μελέτη της περιτονίτιδας

5.1.Φυσιολογία του περιτοναίου.

Το περιτόναιο είναι μία μεγάλη επιφάνεια (1-1,7m²) που αποτελείται από επιθηλιακά κύτταρα. Η περιτοναϊκή μεμβράνη χωρίζεται σε δύο πέταλα, το περίτονο και το σπλαγγχνικό. Το περίτονο καλύπτει το πρόσθιο, τα πλάγια και το οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα, την κάτω επιφάνεια του διαφράγματος και την πύελο. Το σπλαγγχνικό πέταλο καλύπτει την πρόσθια επιφάνεια οργάνων της κοιλιακής χώρας (στόμαχος, νήστιδα, ειλεός, εγκάρσιο κόλον, ήπαρ, σπλήνας) και την οπίσθια επιφάνεια του δωδεκαδακτύλου, του ανιόντος κόλου, του κατιόντος κόλου, του παγκρέατος και των νεφρών. Επιπλέον το περιτόναιο σχηματίζει συνδέσμους, το εγκάρσιο μεσόκολο και το μεσεντέριο του λεπτού εντέρου.

Η περιτοναϊκή μεμβράνη είναι ημιδιαπερατή και επιτρέπει τη διακίνηση υγρών αμφίδρομα. Παίζει σπουδαίο ρόλο στην άμυνα του οργανισμού καθώς εγκλωβίζει και απομακρύνει βακτηρίδια, και επιτρέπει τη μετανάστευση φλεγμονωδών παραγόντων από την κυκλοφορία προς την περιτοναϊκή κοιλότητα. Περιέχει μακροφάγα κύτταρα που παράγουν διαμεσολαβητές της φλεγμονής, και μαστοκύτταρα που απελευθερώνουν ισταμίνη, που προκαλεί την έκκριση υγρού πλούσιου σε ανοσοσφαιρίνες και συμπλήρωμα. Το περιτοναϊκό υγρό επιτρέπει την οψωνινοποίηση των βακτηρίων. Ο σχηματισμός συμπλεγμάτων ινικής από το περιτόναιο εγκλωβίζει βακτηρίδια. Τέλος απομακρύνει τα βακτηρίδια μέσω των λεμφαγγείων και των διαφραγματικών στομάτων, μια λειτουργία που τροφοδοτείται από τη συνεχόμενη κίνηση του διαφράγματος. Τα απομακρυσμένα βακτηρίδια καταλήγουν τελικά μέσω των λεμφαγγείων του μεσοθωρακίου στο θωρακικό πόρο. Η κυκλοφορία αυτή πιθανώς εξηγεί τη γρήγορη εμφάνιση γενικευμένης σήψης σε ασθενείς με εντοπισμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις.

Εξ ορισμού περιτονίτιδα καλείται η φλεγμονή του περιτοναίου. Αιτιολογικά χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες: Πρωτοπαθής, Δευτεροπαθής, Τριτοπαθής.

Στην Πρωτοπαθή περιτονίτιδα έχουμε βακτηριακή λοίμωξη χωρίς εμφανή ενδοκοιλιακή εστία λοίμωξης. Παρατηρείται σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη, και σε παιδιά λόγω λοίμωξης από αιμολυτικό στρεπτόκοκκο ή πνευμονιόκοκκο. Τέλος η περιτονίτιδα που εμφανίζουν οι ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση θεωρείται ως πρωτοπαθής. Είναι συνήθως μονομικροβιακής αιτιολογίας. Η Πρωτοπαθής περιτονίτιδα δε θα μας απασχολήσει στη συνέχεια.

Η Τριτοπαθής περιτονίτιδα αποτελεί μια πάθηση που παρουσιάζεται σχεδόν αποκλειστικά στους ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας. Τριτοπαθής περιτονίτιδα καλείται η επίμονη φλεγμονή του περιτοναίου

που επακολουθεί τη δευτεροπαθή περιτονίτιδα Προκαλείται από νοσοκομειακά παθογόνα μικρόβια. Σχετίζεται με την προοδευτική πολλαπλή ανεπάρκεια οργάνων, και έχει φτωχή πρόγνωση⁵⁴⁻⁵⁶.

5.2. Δευτεροπαθής περιτονίτιδα

Δευτεροπαθής περιτονίτιδα καλείται η φλεγμονή που προκαλείται από ερεθισμό του περιτοναίου από υγρά όπως το γαστρικό υγρό, οι παγκρεατικές εκκρίσεις, η χολή, το αίμα, τα ούρα και το μηκόνιο. Προκύπτει από τη διάτρηση, λοίμωξη ή ισχαιμία των ενδοκοιλιακών σπλάγχχνων. Άλλα αίτια είναι τα ενδοκοιλιακά αποστήματα και οι τραυματισμοί της κοιλιακής χώρας με συνοδό αιμοπεριτόναιο. Η περιτονίτιδα προκαλεί έντονο κοιλιακό άλγος, εντοπισμένο ή διάχυτο, ανάλογα με την αιτιολογία. Το σύμπτωμα αυτό είναι δύσκολο να αναγνωριστεί στο διασωληνωμένο και σε καταστολή ασθενή της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας.

Εφόσον υπάρχει και μικροβιακή λοίμωξη, η περιτονίτιδα ονομάζεται δευτεροπαθής μικροβιακή. Συνήθως ενέχονται πολλά μικρόβια, αερόβια και αναερόβια. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα εξαρτάται από τους εξής παράγοντες: Την άμυνα του οργανισμού (περιτόναιο και συστηματικές αντιστάσεις), τη διάρκεια και την ένταση της περιτοναϊκής φλεγμονής.

Τα αίτια της δευτεροπαθούς περιτονίτιδας που συναντούμε σε μια Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες .

Δευτεροπαθής περιτονίτιδα που οδηγεί σε εισαγωγή στη ΜΕΘ. Στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας εισάγονται ασθενείς ,που η εξέλιξη της πάθησης έχει επηρεάσει την ομοιόσταση του οργανισμού σημαντικά, όπως για παράδειγμα γενικευμένη σήψη μετά από ρήξη αναστόμωσης του παχέος εντέρου. Συχνά οι ασθενείς που εισάγονται έχουν και άλλα παθολογικά προβλήματα (comorbidities). Κάποιες φορές εισάγονται προεγχειρητικά για σταθεροποίηση , αν και συνήθως εισάγονται μετεγχειρητικά για υποστήριξη. Η αντιμετώπιση της περιτονίτιδας ενδέχεται να μη χρειάζεται χειρουργική επέμβαση όπως πχ στην περίπτωση της παγκρεατίτιδας⁵⁷⁻⁵⁹.

Θα αναφερθούν ενδεικτικά τα πιο συχνά αίτια εισαγωγής στη ΜΕΘ:

Κακώσεις σπληνός- ήπατος

Χολοκυστίτιδα-Χολαγγειίτιδα

Εκκολπωματίτιδα

Παγκρεατίτιδα

Διάτρηση πεπτικού έλκους

Ισχαιμία λεπτού- παχέος εντέρου (μεσεντέριος ισχαιμία αποφρακτικής αιτιολογίας)

Διάτρηση σπλάγγνου λόγω τραύματος, κακοήθειας, ιατρογενής

Κήλες με στραγγαλισμό του περιεχομένου τους

Φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου

Δευτεροπαθής περιτονίτιδα στη ΜΕΘ

Η διάγνωσή της είναι δύσκολη και απαιτεί επαγρύπνηση αλλά και εμπειρία. Σήψη μη εμφανούς αιτιολογίας (πχ πνευμονία, ουρολοίμωξη, λοίμωξη σχετιζόμενη με κεντρικό φλεβικό καθετήρα) στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας μπορεί να έχει ως πηγή την κοιλιακή χώρα⁶⁰⁻⁶².

Τα πιο σημαντικά αίτια είναι:

Η μεσεντέριος ισχαιμία μη αποφρακτικής αιτιολογίας ,που αναλύσαμε σε προηγούμενο σημείο, που μπορεί να εξελιχθεί σε γάγγραινα, φλεγμονή και ρήξη του λεπτού ή παχέος εντέρου ή σε αιμορραγία.

Αλιθιασική χολοκυστίτιδα

Ψευδοαπόφραξη του εντέρου (σύνδρομο Ogilvie)

Έλκη stress στομάχου

Τοξική, ισχαιμική ή οξεία παγκρεατίτιδα

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα

Οισοφαγίτιδα- Ιατρογενείς κακώσεις του οισοφάγου

Ενδοκοιλιακό απόστημα

5.3 . Η συμπεριφορά του lactate στη δευτεροπαθή περιτονίτιδα

Η περιτονίτιδα αποτελεί μία κατάσταση stress για την περιτοναϊκή μεμβράνη. Μέρος της φλεγμονώδους αντίδρασης είναι η εξίδρωση υγρού πλούσιου σε προ και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες όπως το συμπλήρωμα και οι ανοσοσφαιρίνες .

Φαίνεται ότι το αντιδραστικό αυτό υγρό περιέχει μεγάλες ποσότητες lactate. Σε πειράματα σε ζώα με γάγγραινα του εντέρου, ενδοκοιλιακό απόστημα ή διάτρηση κοίλου σπλάγχνου και συνοδό περιτονίτιδα, το ποσό του lactate στο περιτοναϊκό υγρό ήταν πολύ μεγαλύτερο από αυτό του πλάσματος. Δε βρέθηκε όμως κάποια συγκεκριμένη και αντιπροσωπευτική τιμή lactate στο αντιδραστικό υγρό που να συνεπάγεται με βεβαιότητα περιτονίτιδα. Αντίθετα η διαφορά συγκέντρωσης (gradient) του lactate (περιτοναϊκό μείον πλάσμα), όταν ήταν ίση ή μεγαλύτερη από 1,5 mmol/L, προβλέπει με αρκετή ακρίβεια την ύπαρξη ενδοκοιλιακής παθολογίας.

Σε παρατηρήσεις σε ανθρώπους πλέον , ένα gradient του lactate (περιτοναϊκό μείον πλάσμα) πάνω από 2,2 mmol/L είχε μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της περιτονίτιδας.

Οι εργασίες αυτές έλαβαν χώρα δεκαετίες πριν. Ακόμη και αν έχουν αξία, δεν έγιναν αποδεκτές στην καθημερινή κλινική πράξη. Θεωρητικά πάντως θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην εκτίμηση ασθενών με ασαφή ή ασυνήθιστα συμπτώματα από την κοιλιακή χώρα, ή σε περιπτώσεις εντερικής απόφραξης^{63,64,65}.

5.4. Η μέτρηση του Lactate και του L/P ratio σε χειρουργημένους ασθενείς

Πιο ασφαλής φαίνεται η μελέτη περιστατικών που έχουν ήδη χειρουργηθεί επειγόντως για ενδοκοιλιακές παθήσεις. Αυτοί οι ασθενείς σχεδόν πάντα φέρουν μία ή περισσότερες (ενδοκοιλιακές) παροχетеύσεις. Η παροχетеυση έχει διττό χαρακτήρα: αφενός παροχетеύει συλλογές υγρών μετεγχειρητικά, αφετέρου αποτελεί και διαγνωστικό εργαλείο. Η ποσότητα αλλά κυρίως η ποιότητα του παροχетеυμένου υγρού (διαυγές, αιματηρό, εντερικό περιεχόμενο) έχει μεγάλη σημασία για τη μετεγχειρητική διαχείριση των ασθενών.

Η τοποθέτηση ενδοκοιλιακών παροχетеύσεων είναι συνήθως τεχνικά εύκολη, δε στερείται όμως επιπλοκών. Ενέχουν τον κίνδυνο λοίμωξης της περιτοναϊκής κοιλότητας, επιτρέποντας θεωρητικά την εισαγωγή μικροβίων από το δέρμα προς την κοιλία. Συνήθως συμβαίνει το αντίστροφο, καθώς οι καθετήρες παροχетеύουν υγρό πλούσιο σε μικρόβια. Εκτός από τον ερεθισμό του δέρματος, άλλη επιπλοκή είναι η κακοποίηση ιστών της κοιλιακής χώρας κατά την τοποθέτηση ή μακρόχρονη παραμονή των καθετήρων. Ο

κίνδυνος ανάπτυξης κήλης από αντιστόμιο είναι πολύ μικρός , ιδιαίτερα με τους χρησιμοποιούμενους σήμερα σωλήνες.

Ένας καθετήρας ενδοπεριτοναϊκής μικροδιάλυσης μπορεί εύκολα να τοποθετηθεί στο τέλος της χειρουργικής επέμβασης. Ο σωλήνας αυτός είναι εξαιρετικά λεπτός (πολύ λεπτότερος από τους κλασσικούς σωλήνες παροχέτευσης). Οι θεωρητικοί κίνδυνοι ιστικής βλάβης, λοίμωξης και σχηματισμού κήλης ελαχιστοποιούνται λόγω του πάχους (σαν τρίχα) του καθετήρα ενδοπεριτοναϊκής μικροδιάλυσης. Στις μέχρι τώρα εργασίες καμιά επιπλοκή δεν έχει αναφερθεί από την τοποθέτηση ενός τέτοιου καθετήρα.

Το κλάσμα lactate/ pyruvate φαίνεται ιδιαίτερα ικανό να εντοπίσει μια ενδεχόμενη ενδοκοιλιακή παθολογία, καθώς και την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών. Το L/P ratio πιθανώς αναγνωρίζει το χρονικό σημείο όπου το περιτόναιο στρέφεται προς αναερόβιο μεταβολισμό. Είναι σαφές ότι μετεγχειρητικά, ακόμη και στην πιο απλή ενδοκοιλιακή επέμβαση ,υπάρχει κάποιος βαθμός ερεθισμού του περιτοναίου, λόγω των χειρουργικών χειρισμών και του γενικότερου μετεγχειρητικού stress. Στις μέχρι τώρα εργασίες παρατηρείται υψηλή τιμή του L/P ratio άμεσα μετεγχειρητικά . Οι τιμές σταθεροποιούνται την πρώτη μέρα. Η μετέπειτα αύξηση τους έχει σχετιστεί με την εμφάνιση επιπλοκών όπως εμφάνιση ενδοκοιλιακού αποστήματος, μεσεντέριας ισχαιμίας, ρήξης αναστόμωσης ή περιτονίτιδας από χολώδες περιεχόμενο.

Η ανάπτυξη μετεγχειρητικών επιπλοκών είναι μια περίπλοκη και σταδιακή διαδικασία. Θα μπορούσε η μέτρηση του L/P ratio με ενδοπεριτοναϊκή μικροδιάλυση να παίζει στο μέλλον ρόλο διαγνωστικό και προγνωστικό; Υπάρχει άραγε κάποια συγκεκριμένη τιμή, με τη βοήθεια της οποίας να αναγνωρίζεται η μετεγχειρητική επιπλοκή πριν από την εμφάνιση κλινικών σημείων (όπως κοιλιακό άλγος ,άνοδος της θερμοκρασίας, ταχυκαρδία , υπόταση, αλλαγή της ποιότητας του παροχετευόμενου υγρού κλπ); Σαφείς απαντήσεις με την έννοια επίσημων κατευθυντήριων γραμμών δεν έχουν δοθεί ακόμη.

Φαίνεται ότι ένα L/P ratio πάνω από 22 είναι ένα ανησυχητικό σημείο. Ένα επίπεδο κάτω από 15 είναι μάλλον φυσιολογικό. Σε άλλη μελέτη τα αυξημένα επίπεδα συνδυάζονται και με αύξηση κυττοκινών που παράγονται από τα μακροφάγα του περιτοναίου. (TNF-a) .Ίσως η ενδοπεριτοναϊκή μικροδιάλυση να αποτελεί ένα είδος monitoring της φλεγμονώδους απάντησης του περιτοναίου .Επίσης το σημείο όπου βρίσκεται τοποθετημένος ο καθετήρας φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο. Όσο πιο κοντά βρίσκεται στη βλάβη τόσο πιο ψηλά είναι τα επίπεδα L/P.⁶⁶⁻⁶⁸

5.5. Η μέτρηση του L/P ratio στη μελέτη της ρήξης αναστόμωσης

Διαφυγή από την αναστόμωση –Ρήξη αναστόμωσης

Η έρευνα κινείται πλέον στην τοποθέτηση καθετήρων πλησίον χειρουργικών αναστομών του γαστρεντερικού σωλήνα. Η ρήξη και διαφυγή περιεχομένου από μία αναστόμωση ,είναι από τις σοβαρότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές. Το υγρό που ρέει στην περιτοναϊκή κοιλότητα είναι εξαιρετικά πλούσιο σε μικρόβια. Η διαφυγή περιεχομένου μπορεί να οδηγήσει σε τοπικό απόστημα, σχηματισμό συριγγίων, πλήρη ρήξη της αναστόμωσης, διάσπαση του χειρουργικού τραύματος, περιτονίτιδα, γενικευμένη σήψη και αυξημένη θνητότητα. Η έγκαιρη αναγνώριση της επιπλοκής αυτής μπορεί να οδηγήσει σε αντιμετώπιση (πιο συχνά με επανεπέμβαση) και θεραπεία. Το ποσοστό εμφάνισης διαφυγής από τη αναστόμωση δεν είναι καθόλου μικρό. Κυμαίνεται από 3-25% με συνοδό θνητότητα από 6-39% .

Η βιωσιμότητα μιας αναστόμωσης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες – χειρουργική τεχνική, σηπτικό ή άσηπτο περιβάλλον, θρέψη και γενική κατάσταση του ασθενούς, τάση στην αναστόμωση, φύση της επέμβασης. Σημασία έχει και το είδος της αναστόμωσης. Κάποιες είναι τεχνικά δυσκολότερες. Ιδιαίτερα επισφαλής θεωρείται η αναστόμωση παγκρέατος –δωδεκαδακτύλου. Ομοίως η αναστόμωση οισοφάγου – στομάχου θεωρείται υψηλού ρίσκου ⁶⁹.

Οι εντερεκτομές (ογκολογικές αλλά και άλλης αιτιολογίας) είναι από τις συχνότερα εκτελούμενες χειρουργικές επεμβάσεις, καθιστώντας τις εντεροαναστομώσεις μέρος της καθημερινότητας του Χειρουργού. Το λεπτό έντερο έχει πολύ πλούσια αιμάτωση. Ως εκ τούτου, οι αναστομώσεις λεπτού εντέρου με λεπτό εντέρου , καθώς συνήθως δεν έχουν ιδιαίτερα μεγάλη τάση, θεωρούνται γενικά αρκετά ασφαλείς. Οι αναστομώσεις στο δεξιό κόλον είναι επίσης ασφαλείς λόγω της αιμάτωσής του.

Όσο κινούμαστε προς το ορθό ο κίνδυνος διάσπασης της αναστόμωσης αυξάνει. Πιο επικίνδυνη, παρά τις προόδους της χειρουργικής τεχνικής, τα εξελιγμένα εργαλεία και την κατανόηση της φυσιολογίας του εντέρου, παραμένει για ανατομικούς λόγους, η χαμηλή πρόσθια αναστόμωση σιγμοειδούς- ορθού.

Τα κλινικά σημεία διαφυγής από την αναστόμωση είναι η εμφάνιση πυρετού, κοιλιακού άλγους και καταβολής. Ο ασθενής μπορεί να παρουσιάσει επεισόδια εμέτου ή διάρροιας ή να αναπτύξει παραλυτικό ειλεό. Τοπικά μπορεί να εμφανιστεί διάταση στο σημείο της αναστόμωσης , ερυθρότητα του δέρματος ή σημεία διάσπασης του χειρουργικού τραύματος. Εργαστηριακά παρατηρείται λευκοκυττάρωση και αύξηση των φλεγμονοδών δεικτών. Σταδιακά η εικόνα επιβαρύνεται, με την εμφάνιση ολιγουρίας, ταχυκαρδίας, υπότασης, πιθανώς αρρυθμιών και τελικά σηπτικής καταπληξίας επακόλουθης της περιτονίτιδας. Η

συνήθης διερεύνηση της επιπλοκής αυτής είναι η εκτέλεση αξονικής τομογραφίας, με κύρια ευρήματα την παρουσία συλλογών υγρού πέριξ της αναστόμωσης, ή εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας, υδραερικά επίπεδα, παρουσία αποστήματος ή μεγάλη ποσότητα ελεύθερου αέρα ενδοκοιλιακά. Οι καθετήρες παροχέτευσης εφόσον έχουν τοποθετηθεί σωστά, διευκολύνουν τη διάγνωση, επιτρέποντας την οπτική και βιοχημική μελέτη του περιτοναϊκού υγρού (πύον, εντερικό περιεχόμενο) ^{70,71}.

Η αντιμετώπιση της ρήξης των αναστομών του παχέος εντέρου, απαιτεί συνήθως επανεπέμβαση και δημιουργία κολοστομίας. Η ρήξη των αναστομών του λεπτού εντέρου, μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη δημιουργία νέας αναστόμωσης. Σε κάθε περίπτωση, η κοιλιακή χώρα πλένεται επιμελώς και γίνεται προσπάθεια να παροχετευθεί κάθε ενδοκοιλιακή συλλογή. Πιο σπάνια η αναστόμωση (σε μικρές διαφυγές) δεν ρήγνυται ελεύθερα στην περιτοναϊκή κοιλότητα, αλλά σχηματίζει συρίγγιο με ελάχιστο ερεθισμό του περιτοναίου, επιτρέποντας τη συντηρητική αντιμετώπιση με παρεντερική διατροφή και χορήγηση αντιβίωσης. Κάποιες φορές δε, η διαφυγή οργανώνεται σε ενδοκοιλιακό απόστημα, που μπορεί να παρακεντηθεί με τη βοήθεια του αξονικού τομογράφου και των επεμβατικών ακτινολόγων.

Καθυστέρηση στη διάγνωση ή λανθασμένη αντιμετώπιση, οδηγεί ταχέως σε σήψη, καταπληξία ακόμη και θάνατο ⁷²⁻⁷⁴.

Η τοποθέτηση καθετήρων ενδοπεριτοναϊκής μικροδιάλυσης και η μέτρηση του L/P ratio, προσθέτει ένα σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο στη φαρέτρα του χειρουργού. Η άνοδος του L/P ratio είναι ανησυχητικό σημείο. Σε μελέτη όπου τοποθετήθηκαν καθετήρες μικροδιάλυσης στο σημείο της παροχέτευσης, στο αντίθετο σημείο της περιτοναϊκής κοιλότητας και ελεύθερα μέσα στην κοιλότητα, υψηλότερα επίπεδα lactate/pyruvate παρατηρήθηκαν κοντά στην αναστόμωση αν και τα επίπεδα ήταν αυξημένα σε όλες τις θέσεις ⁷⁵⁻⁸⁰.

Συμπέρασμα:

Σε γενικές γραμμές φαίνεται ότι η ενδοπεριτοναϊκή μικροδιάλυση είναι μία ασφαλής μέθοδος χωρίς επιπλοκές. Τα χαμηλά επίπεδα L/P ratio είναι καθησυχαστικά, ενώ η άνοδος τους μας υπονιάζουν για πιθανή επιπλοκή ή ενδοκοιλιακή παθολογία. Η θέση του καθετήρα κοντά στο σημείο του περιτοναϊκού ερεθισμού δίνει ακόμη πιο αξιόπιστα αποτελέσματα.

Κεφάλαιο 6. Γλυκόζη και ενδοπεριτοναϊκή μικροδιάλυση

6.1 Ο μεταβολισμός της γλυκόζης σε συνθήκες stress.

Η γλυκόζη είναι ένα μοναδικό θρεπτικό υλικό. Ο καταβολισμός της γλυκόζης παράγει ενέργεια απαραίτητα για τη διατήρηση της ζωής. Υπενθυμίζεται ότι ο οργανισμός προτιμά να καταβολίζει τη γλυκόζη αεροβίως προς παραγωγή ενέργειας. Σε αναερόβιες συνθήκες, ο μεταβολισμός της επίσης προσφέρει ενέργεια, αν και σε πολύ μικρότερο βαθμό.

Το ανθρώπινο σώμα χρησιμοποιεί σαν αποθήκη ενέργειας ένα πολυμερές της γλυκόζης, το γλυκογόνο. Χώρος αποθήκευσής του είναι οι μύες και το ήπαρ. Το γλυκογόνο είναι η άμεση, εύκαιρη και εύκολη να χρησιμοποιηθεί ,πηγή ενέργειας του σώματος.

Το stress προκαλεί μια νευροενδοκρινική και φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού που διαταράσσει το μεταβολισμό της γλυκόζης σε διάφορα επίπεδα. Από τελεολογική άποψη, ο οργανισμός αντιλαμβανόμενος ότι κινδυνεύει, προσπαθεί να προσφέρει ενέργεια στα κύτταρα με τη μορφή της γλυκόζης. Παράλληλα προσπαθεί να αποθηκεύσει γλυκόζη. Το σώμα περνά σε μια υπερκαταβολική φάση καταβολίζοντας πρώτα από όλα τη μυϊκή μάζα. Η τελική αύξηση της γλυκόζης ξεπερνά το 50%. Παρατηρείται επίσης έντονη γλυκονεογένεση υπό την επίρεια του παγκρεατικού γλουκαγόνου. Αντίθετα από ότι συμβαίνει σε κατάσταση ηρεμίας, η χορήγηση γλυκόζης δεν μειώνει την παραγωγή γλουκαγόνου. Το σώμα χρησιμοποιεί σαν υπόστρωμα για την παραγωγή του γλουκαγόνου, τον καταβολισμό της αλανίνης και της γλουταμίνης των μυών. Η μειωμένη δραστηριότητα της πυρουβικής δευδρογενάσης των μυών, οδηγεί σε συσσώρευση pyruvate και στη συνέχεια lactate που μετατρέπεται στο ήπαρ σε γλυκογόνο.

Κάτω από την επίδραση της επινεφρίνης, των γλυκοκορτικοειδών και της αυξητικής ορμόνης, οι περιφερικοί ιστοί αναπτύσσουν αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης. Ενδοτοξίνες και κυττοκίνες όπως ο TNFα και ιντερλευκίνες όπως η IL-1 , επιτείνουν τις δράσεις αυτές. Ως εκ τούτου, στη σήψη παρατηρείται εξεσημασμένη περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι στις καταστάσεις stress, κυκλοφορούν υπερφυσιολογικές ποσότητες ινσουλίνης .

Το τελικό αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση της λεγόμενης υπεργλυκαιμίας του stress. Η υπεργλυκαιμία αυτή μπορεί εύκολα να διαχωριστεί από το σακχαρώδη διαβήτη καθώς η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη παραμένει φυσιολογική ⁸¹⁻⁸⁴.

6.2 Η υπεργλυκαιμία στο χώρο της Εντατικής Θεραπείας.

Η υπεργλυκαιμία του stress θεωρείται πλέον ότι βλάπτει τον οργανισμό ,καθώς φαίνεται να διαταράσσει την ανοσολογική απάντηση. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι επηρεάζει δυσμενώς την αιμόσταση. Στο χώρο της Εντατικής Θεραπείας, η παρατεταμένη υπεργλυκαιμία έχει συνδεθεί με παρατεταμένο χρόνο μηχανικής υποστήριξης, αυξημένη εμφάνιση λοιμώξεων και γενικότερα μεγαλύτερη θνητότητα.

Σαν αποτέλεσμα των παραπάνω, οι Εντατικολόγοι χρησιμοποιούν ινσουλίνη σε συνεχή χορήγηση ή σε δόσεις, στοχεύοντας σε επίπεδα γλυκόζης κάτω από 150 mg/dl. Η εντατική αυτή χορήγηση γλυκόζης απαιτεί συνεχή επαγρύπνηση και monitoring προκειμένου να αποφευχθούν επεισόδια υπογλυκαιμίας. Η απάντηση του οργανισμού στη χορήγηση ινσουλίνης φαίνεται να διαφέρει από άνθρωπο σε άνθρωπο.

Μια άλλη παράμετρος που πρέπει να λάβουμε υπόψη στους ασθενείς της Εντατικής Θεραπείας είναι η θερμιδική υποστήριξη τους με παρεντερικά διαλύματα πλούσια σε γλυκόζη. Επίσης πολύ συχνά λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή παρεντερικά, που σε κάποιο βαθμό επιτείνουν την υπεργλυκαιμία.

Οι συνυπάρχουσες παθήσεις και η γενική θερμιδική κατάσταση του ασθενούς επηρεάζουν επίσης τα επίπεδα της γλυκόζης. Η παχυσαρκία, η νεφρική ανεπάρκεια και η ηπατική ανεπάρκεια είναι γνωστό ότι διαταράσσουν το μεταβολισμό της γλυκόζης⁸⁵⁻⁸⁹.

Συνεπώς, οι μετρούμενες τιμές γλυκόζης στους ασθενείς της Εντατικής παρουσιάζουν εξαιρετική διακύμανση (variability), αποτέλεσμα αντίθετων δράσεων και παρεμβάσεων, ενδογενών και εξωγενών.

6.3 Μέτρηση της γλυκόζης με καθετήρα μικροδιάλυσης.

Δεδομένου του περίπλοκου μεταβολισμού της γλυκόζης και της διακύμανσης των τιμών της στις καταστάσεις stress, δεν αποτελεί έκπληξη ότι τα μετρούμενα επίπεδα γλυκόζης με ενδοπεριτοναϊκό ή ενδαυλικό καθετήρα μικροδιάλυσης δεν οδηγούν σε ασφαλή συμπεράσματα. Οι μετρούμενες τιμές στερούνται στατιστικής σημασίας και έχουν αρκετά μεγάλη απόκλιση . Οι ανακοινωμένες εργασίες λίγες. Σε γενικές γραμμές πάντως η γλυκόζη μάλλον κυμαίνεται μεταξύ 4,5 και 14,3 mmol/L.

Θεωρητικά όταν ένα αγγείο στραγγαλιστεί ή αποκοπεί δεν παρέχει αίμα και θρεπτικά συστατικά όπως η γλυκόζη στον ιστό που άρδευε φυσιολογικά .Η απουσία μετρούμενης γλυκόζης , θεωρητικά θα σημαίνει και απουσία αιμάτωσης άρα και επικείμενου κινδύνου για τα κύτταρα. Η επανεμφάνιση γλυκόζης σηματοδοτεί την επαναιμάτωση. Σε πειράματα σε ζώα με αποκλεισμό τροφοφόρων αγγείων του εντέρου,

αμέσως μετά εμφανίζεται μια αύξηση της γλυκόζης που ακολουθείται από σταδιακή μείωση ως και εξαφάνιση όταν εγκατασταθεί η ισχαιμία. Η αρχική άνοδος πιθανώς να οφείλεται στο τοπικό stress. Τα επίπεδα της γλυκόζης μειώνονται στον εντερικό σωλήνα, στο περιτόναιο που τον περιβάλλει και μέσα στο μεσεντέριο αγγείο. Πρέπει να σημειωθεί ότι η γλυκόζη φτάνει στο μηδέν, ενδοναυτικά ενώ στις άλλες θέσεις μειώνεται σημαντικά – περίπου 70% αλλά δεν εξαφανίζεται.

Στην επαναιμάτωση τα βλεννογόνια επίπεδα γλυκόζης σταδιακά αυξάνουν και αποκαθίστανται στο φυσιολογικό. Η αύξηση αυτή ίσως σηματοδοτεί αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου.

Σε μελέτες με τοποθέτηση ενδοπεριτοναϊκού καθετήρα πλησίον μιας αναστόμωσης, υπάρχει η τάση να μειώνεται η γλυκόζη σε ρήξη και διαφυγή από την αναστόμωση. Σε μετεγχειρητική πορεία χωρίς επιπλοκές, η γλυκόζη παραμένει σταθερή. Παρόμοια ευρήματα έχουμε και όταν ο καθετήρας τοποθετείται ελεύθερα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Ενδιαφέρον τέλος παρουσιάζει ότι σε διαβητικούς ασθενείς, τα μετεγχειρητικά επίπεδα γλυκόζης όπως αυτά μετρώνται ενδοπεριτοναϊκά, είναι σαφώς αυξημένα σε σχέση με μη διαβητικούς ασθενείς.

Τα παραπάνω έχουν θεωρητική βάση μεν, δεν υποστηρίζονται όμως από μεγάλες σειρές πειραμάτων ή παρατηρήσεων. Στο χώρο της Εντατικής Θεραπείας με τη μεγάλη διακύμανση των τιμών της γλυκόζης, πιθανώς να είναι ακόμη πιο δύσκολο να εξαχθούν συμπεράσματα^{50,70,90-93}.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 7. Υλικό και μέθοδος

7.1. Υλικά της έρευνας

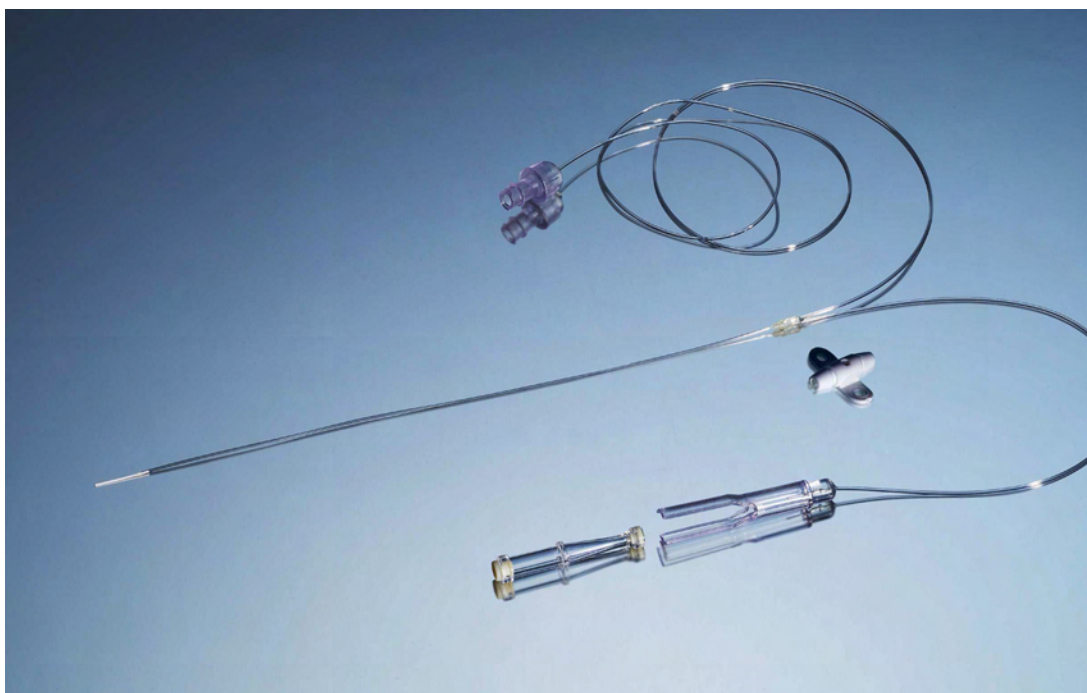
Για την ανάλυση των διαλυμάτων και την καταγραφή των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε ο αναλυτής CMA 600. Ο αναλυτής αυτός είναι ειδικά σχεδιασμένος για να διαχειρίζεται τους μικρούς όγκους των δειγμάτων. Είναι κινητικός ενζυματικός αναλυτής, και χρησιμοποιεί τη φωτομετρία (375 και 530 nm) για να κάνει τις μετρήσεις. Μπορεί θεωρητικά να αναλύσει όγκους μέχρι και μόλις 1 u L . Στην πράξη διέθετε ασφαλή συμπεράσματα σε όγκους δειγμάτων 0.2 – 1.0 μL. Αναλύει τέσσερις βιοχημικές παραμέτρους με μέσο χρόνο περίπου 1,5 λεπτό ανά παράμετρο. Το software LAB pilot TM Software που χρησιμοποιεί, καταγράφει και αποθηκεύει τα δεδομένα σε σκληρό δίσκο και μπορεί να αναλύσει τάσεις (trends) και να φτιάξει πίνακες με τις τιμές. Αυτόματα και περιοδικά ελέγχεται (calibration). Το calibration μπορεί να γίνει και από το χειριστή.

Ο καθετήρας που χρησιμοποιήθηκε είναι ο CMA 62, ειδικός για τη μελέτη του γαστρεντερικού συστήματος. Το στέλεχος και οι συγκεντρικοί σωλήνες είναι κατασκευασμένοι από πολυουρεθάνη ενώ η μεμβράνη από πολυαρυλαιθερ-σουλφόνη (PAES). Το μήκος του καθετήρα είναι 180 mm και της μεμβράνης 30 mm. Η μία άκρη του καθετήρα συνδέεται με την αντλία έγχυσης και η άλλη με τα φιαλίδια συλλογής. Η κορυφή του καθετήρα μπορεί να ανιχνευτεί στην αξονική τομογραφία και είναι κατασκευασμένη από χρυσό. Ένας οδηγός (introducer) από πλαστικό , διαμέτρου λίγων χιλιοστών μεγαλύτερου από τον καθετήρα, περιλαμβάνεται στο σετ τοποθέτησης, καθώς και ένα σύστημα στήριξης (‘πεταλούδα’) στο δέρμα.

Η αντλία που χρησιμοποιήθηκε είναι η CMA 107 με ροή 0.5 ως 0.7 μl/h.

Το διάλυμα που χορηγήθηκε είναι το ειδικό διάλυμα για τους περιφερικούς ιστούς που έχει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

Na 147 mmol/l, K 4 mmol/l, Ca 2.3 mmol/l, Cl 1.56 mmol/l, ph 6.0, ωσμωτικότητα 290 mosm/kg.



Εικόνα 1. Ο καθετήρας ενδοπεριτοναϊκής μικροδιάλυσης CMA 62.



Εικόνα 2. Η αντλία CMA 107

Τα φιαλίδια με το συλλεχθέν δείγμα συνήθως αναλύονται αμέσως. Μπορούν όμως να συντηρηθούν για λίγες ημέρες σε συνθήκες ψύξης χωρίς αλλοίωση των αποτελεσμάτων.

7.2 CMA microdialysis

Η εταιρία CMA microdialysis είναι μία σουηδική εταιρία κατασκευής οργάνων εργαστηρίου με έδρα τη Στοκχόλμη, που ιδρύθηκε το 1984. Συνδέεται με το Karolinska Institute της Στοκχόλμης. Η εταιρία ήταν η πρώτη που διακίνησε εμπορικά προϊόντα σχετικά με τη μικροδιάλυση. Τα αναλώσιμα, τα όργανα και το λειτουργικό software κατασκευάζονται στη Σουηδία και έχουν την πιστοποίηση ISO 13485.

Σήμερα ανήκει στην Harvard Apparatus, και διακινεί το συντριπτικό ποσό αναλωσίμων που σχετίζονται με την τεχνική της μικροδιάλυσης παγκοσμίως.

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά, υλικά της παραπάνω εταιρίας.

7.3 Δείγμα –στοιχεία της μελέτης

Στη μελέτη έλαβαν μέρος ασθενείς με διαφορετικά υποκείμενα νοσήματα που όλα αφορούσαν σε χειρουργικές παθήσεις της κοιλιακής χώρας. Οι ασθενείς αυτοί εισήχθησαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και οι πλησιέστεροι συγγενείς τους ή και οι ίδιοι, εφόσον ήταν δυνατό, έδωσαν τη γραπτή συγκατάθεσή τους για την ένταξή τους στη μελέτη, αφού ενημερώθηκαν για το σκοπό της μελέτης και την τήρηση της ανωνυμίας τους.

Η μελέτη έλαβε χώρα στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Η συγκεκριμένη ΜΕΘ διαθέτει οκτώ κλίνες και είναι πολυδύναμη, δηλαδή νοσηλεύει χειρουργικά και παθολογικά περιστατικά. Ο αριθμός των εισαγομένων ασθενών κατά έτος ποικίλλει, αλλά είναι περίπου 180 νοσηλευόμενοι ασθενείς ανά έτος. Η πληρότητα των κλινών κατά το διαστημα της μελέτης ήταν εξαιρετικά μεγάλη, αγγίζοντας συχνά το 100%. Σαν αποτέλεσμα, ο εργασιακός φόρτος των εργαζομένων –ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού ήταν τεράστιος.

Ο Δήμος Λάρισας είναι τοποθετημένος πάνω στον οδικό άξονα Αθηνών-Θεσσαλονίκης. Ως εκ τούτου η ΜΕΘ του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας νοσηλεύει μεγάλο αριθμό περιστατικών τραύματος και ειδικότερα νευροχειρουργικών περιστατικών. Στη ΜΕΘ εφαρμόζεται εξειδικευμένο εγκεφαλικό monitoring

, και υπάρχει σημαντική εμπειρία στη μικροδιάλυση του εγκεφάλου. Η ύπαρξη του αναλυτή CMA 600, καθώς και η πολυετής εμπειρία και εξοικείωση του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού με τις αρχές της μικροδιάλυσης, υπήρξαν το έναυσμα και τη βάση της παρούσας μελέτης. Οι νοσηλευτές της ΜΕΘ έχουν εκπαιδευθεί στις διάφορες λειτουργίες της μικροδιάλυσης. Δύνανται να συλλέγουν τα φιαλίδια της μικροδιάλυσης, να χειρίζονται την αντλία και να τοποθετούν τα φιαλίδια στον αναλυτή. Χωρίς τη συνεργασία τους η μελέτη θα ήταν πολύ δύσκολο να λάβει χώρα. Το Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας διαθέτει Γενική Χειρουργική Κλινική. Ο υπογράφων είχε ολοκληρώσει δύο χρόνια ειδικότητας Γενικής Χειρουργικής στη συγκεκριμένη κλινική, και εξειδικεύθηκε στην Εντατικολογία στη ΜΕΘ του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Η συνεργασία του Χειρουργικού Τομέα και της Μονάδας Εντατικής ήταν απαραίτητη για την επίτευξη της μελέτης. Η μελέτη έλαβε την έγκριση της επιστημονικής Επιτροπής του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

Η Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας διαχειρίζεται το ηλεκτρονικό αρχείο των ασθενών της. Στη συγκεκριμένη ΜΕΘ τηρείται αρχείο κάθε εισαγωγής. Παράλληλα επί κάποιο διάστημα διατηρείται και το αρχείο των φακέλων των ασθενών, που σταδιακά με το πέρασμα του χρόνου μετακινείται στο αρχείο του Νοσοκομείου.

Για τον έλεγχο της ποιότητας παροχής υπηρεσιών, καταγράφονται διάφορα χαρακτηριστικά κάθε εισαγωγής. Ειδικότερα καταγράφονται το όνομα του ασθενούς, η ηλικία, οι ημερομηνίες εισαγωγής και εξόδου, η επιβίωση ή όχι, το αν το περιστατικό είναι χειρουργικό (surgical) ή παθολογικό (medical), το αν ο ασθενής υπεβλήθη σε χειρουργείο ή όχι.

Η συγκεκριμένη ΜΕΘ είναι πιστοποιημένη από το διεθνή οργανισμό ποιότητας ISO για την παροχή των υπηρεσιών της. Για κάθε εισαγωγή εκτιμάται στο πρώτο 24ωρο, η προβλεπόμενη θνητότητα με βάση το προγνωστικό μοντέλο Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II). Με βάση φυσιολογικές παραμέτρους της νοσηλείας σε ένα 24 ωρο, εκτιμάται η πιθανή θνητότητα του ασθενούς. Περισσότερα επί του μοντέλου αυτού, θα αναφερθούν στη συζήτηση.

Ο αρχικός προγραμματισμός ήταν αρκετά φιλόδοξος. Πρέπει να αναφερθεί ότι ο αριθμός των διαθέσιμων ενδοπεριτοναϊκών καθετήρων δεν ήταν απεριόριστος. Καθετήρες τοποθετήθηκαν σε 35 ασθενείς. Οι ασθενείς αυτοί νοσηλεύθηκαν στη ΜΕΘ. Παρουσίαζαν κάποιο χειρουργικό πρόβλημα. Στη μελέτη έλαβαν μέρος ασθενείς που εισήχθησαν ως προγραμματισμένα ή μη προγραμματισμένα περιστατικά (scheduled or unscheduled surgery). Στους ασθενείς αυτούς, με επεμβατικό τρόπο, τοποθετήθηκε ενδοπεριτοναϊκά ένας λεπτός καθετήρας ειδικός για τη μελέτη του γαστρεντερικού συστήματος. Τα διάφορα προβλήματα και

περιορισμοί που παρουσιάστηκαν κατά την εκτέλεση αυτής της εργασίας θα παρουσιαστούν με λεπτομέρεια στο κεφάλαιο 'Συζήτηση'. Σαν αποτέλεσμα διαφόρων περιορισμών, πολλοί ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Το τελικό δείγμα αποτελείται από εικοσιένα ασθενείς -10 γυναίκες και 11 άνδρες. 13 ασθενείς υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση. Σε όλους τους ασθενείς, όπως αναφέρθηκε ήδη, τοποθετήθηκε ο καθετήρας CMA 62. Για της αντλίας CMA 107 χορηγήθηκε το ειδικό διάλυμα μελέτης περιφερικών ιστών. Ανά τέσσερις ώρες γινόταν συλλογή του δείγματος, που έχει θεωρητικά τα χαρακτηριστικά του ασκτικού υγρού. Χάρη στον ειδικό αναλυτή γινόταν καταμέτρηση των εξής βιοχημικών μεταβολιτών: γλυκόζη, γλυκερόλη, πυροσταφυλικό (pyruvate) και γαλακτικό (lactate). Υπολογιζόταν επίσης ο λόγος lactate/pyruvate -L/P ratio.

Ο τρόπος τοποθέτησης του καθετήρα, οι τεχνικές δυσκολίες και περιορισμοί θα αναφερθούν παρακάτω στο κεφάλαιο της συζήτησης. Δεν υπήρξαν επιπλοκές κατά την τοποθέτηση των καθετήρων.

Πως προέκυψε το δείγμα των εικοσιένα ασθενών

Τοποθετήθηκαν 35 καθετήρες.

Σε 5 ασθενείς δεν προέκυψε ποτέ δείγμα για συλλογή λόγω μη σωστής τοποθέτησης του καθετήρα. Υπήρξε περιστατικό όπου ο καθετήρας αφαιρέθηκε κατά λάθος κατά τη μεταφορά του ασθενούς από το χειρουργείο.

Στο λογισμικό του αναλυτή καταγράφονται 30 ασθενείς στους οποίους προέκυψαν μετρήσεις.

Εξ αυτών τρεις ασθενείς δυστυχώς απεβίωσαν πριν την τρίτη ημέρα.

Σε άλλους έξι τα αποτελέσματα είναι σποραδικά. Ο λεπτός καθετήρας της μικροδιάλυσης κάμπτεται εύκολα όπως αναφέραμε. Όταν δεν είναι άψογα τοποθετημένος ενδέχεται λόγω απόφραξης της ροής του υγρού διαμέσω αυτού να δίδει σποραδικά αποτελέσματα. Η απώλεια αυτών των περιστατικών σχετίζεται επίσης με άλλα τεχνικά προβλήματα όπως μη αλλαγή του υγρού στη σύριγγα ή αλλαγή της μπαταρίας της αντλίας. Αναλυτική αναφορά στις τεχνικές δυσκολίες και τους περιορισμούς της μεθόδου ακολουθεί στο κεφάλαιο της συζήτησης.

Το τελικό δείγμα του οποίου οι μετρήσεις αναλύθηκαν στατιστικά, αποτελείται από 21 ασθενείς.

Μετρήσεις των μεταβολιτών- Διάρκεια παρακολούθησης

Η συλλογή και τοποθέτηση των φιαλιδίων στον αναλυτή γινόταν (σχεδόν κατά αποκλειστικότητα) από τους νοσηλευτές της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας. Οι τιμές των μεταβολιτών προσδιορίστηκαν επί τρεις συνεχόμενες ημέρες, αρχής γενομένης από την πρώτη ημέρα νοσηλείας, η οποία αναφέρεται στη μελέτη ως 1^η ημέρα. Οι δυο πρώτες μετρήσεις απορρίφθηκαν, ώστε να περιοριστεί η πιθανότητα εσφαλμένης μέτρησης λόγω κακής τοποθέτησης του καθετήρα ή άλλων λόγων που σχετίζονται με την τεχνική της μεθόδου και που μπορεί να επηρεάσουν τις πρώτες μετρήσεις. Ο αναλυτής της μικροδιάλυσης CMA 600, έχει τη δυνατότητα να κρατά αρχείο των μετρήσεων.

Το τελικό δείγμα έχει τα εξής κοινά χαρακτηριστικά.

1. Νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Νοσηλεία στην ίδια Μονάδα.
 2. Νοσηλεία τουλάχιστον επί τρεις ημέρες.
 3. Υποκείμενη χειρουργική πάθηση.
 4. Μέτρησεις ανά 4 ώρες και των τεσσάρων μεταβολιτών . Παρούσες 6 καταγραφές /24 ωρο/ασθενή, σύνολο 18 καταγραφές για τις τρεις ημέρες της έρευνας / ασθενή , στο αρχείο του αναλυτή CMA 600.
 5. Μετρήσεις γλυκόζης, γλυκερόλης, πυροσταφυλικού (pyruvate) , γαλακτικού (lactate) και υπολογισμός του λόγου lactate/ pyruvate –L/P ratio. Συνολικά 24 μετρήσεις-30 τιμές/24ωρο/ασθενή και τελικό σύνολο 72 μετρήσεις- 90 τιμές για τις τρεις ημέρες της έρευνας / ασθενή , στο αρχείο του αναλυτή CMA 600.
 6. Πρόκειται για βαρέως πάσχοντες ασθενείς, είτε με σημαντική διαταραχή της ομοιόστασης , είτε με συνοδές παθήσεις- comorbidities.
 7. Φυλετικά είναι ομοιογενές και αποτελείται από λευκούς Ευρωπαίους, Έλληνες πολίτες.
- Το τελικό δείγμα από την άλλη μεριά πρέπει να αναφερθεί ότι πρόκειται για ένα σύνολο προγραμματισμένων και μη προγραμματισμένων περιστατικών (scheduled or unscheduled surgery).
- Δεν υπήρξε διαχωρισμός φύλου ή ηλικίας.

Κεφάλαιο 8.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο κεφάλαιο αυτό θα αναφερθούν τα αποτελέσματα ενός ορισμένου δείγματος με τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Το τελικό δείγμα αποτελείται από 21 ασθενείς, 10 γυναίκες και 11 άνδρες. Σε χειρουργική επέμβαση υπεβλήθησαν 13 ασθενείς. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $68,10 \pm 8,02$ έτη. Απεβίωσαν 9 άτομα.

Η ηλικία όσων απεβίωσαν ήταν $69,66 \pm 6,57$ έτη, υψηλότερη εκείνων που επέζησαν ($66,5 \pm 8,45$), χωρίς ωστόσο να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά.

Στατιστική διαφορά υπήρξε ως προς τη βαθμολογία SAPS : οι ασθενείς που επέζησαν είχαν τιμή SAPS $42,5833 \pm 14,13$, ενώ εκείνοι που απεβίωσαν είχαν τιμή $64,2222 \pm 16,29$ ($p=0,004$). Οι υπόλοιπες φυσιολογικές παράμετροι των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1.Λοιπές παράμετροι και έκβαση

	ΕΚΒΑΣΗ	N	Μέση τιμή	TA	p
Ηλικία	Επιβίωση	12	66,5000	8,45845	0,364
	Θάνατος	9	69,6667	6,57647	
Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης	Επιβίωση	12	11,2167	2,45462	0,206
	Θάνατος	9	9,8333	2,31247	
SAPS II	Επιβίωση	12	42,5833	14,13222	0,004
	Θάνατος	9	64,2222	16,29247	
FiO ₂ -1 ^{ης} μέρας	Επιβίωση	12	114,7858	177,45650	0,026
	Θάνατος	9	289,9589	145,14301	
pO ₂ -1 ^{ης} μέρας	Επιβίωση	12	112,4167	38,84882	0,066
	Θάνατος	9	140,7222	22,29399	
FiO ₂ -2 ^{ης} μέρας	Επιβίωση	12	306,4167	93,17477	0,608
	Θάνατος	9	282,2222	119,59910	
pO ₂ -2 ^{ης} μέρας	Επιβίωση	12	119,6667	26,91175	0,385
	Θάνατος	9	129,7778	24,20629	
FiO ₂ -3 ^{ης} μέρας	Επιβίωση	12	319,5250	80,01590	0,138
	Θάνατος	9	255,9667	108,32525	
pO ₂ -3 ^{ης} μέρας	Επιβίωση	12	99,3333	13,08249	0,488
	Θάνατος	9	91,3444	36,38039	

Οι τιμές των μεταβολικών παραμέτρων της μικροδιάλυσης παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Στατιστικά σημαντική διαφορά στις διακυμάνσεις των τιμών κατά τη διάρκεια της τριήμερης παρακολούθησης εντοπίζεται μόνο στην περίπτωση γαλακτικού (πίνακας 2). Οι τιμές του γαλακτικού την τρίτη ημέρα διέφεραν στατιστικά σημαντικά από εκείνες της πρώτης και δεύτερης μέρας ($p < 0,05$).

Πίνακας 2. Τιμές μεταβολικών δεικτών κατά τη διάρκεια της τριήμερης παρακολούθησης των ασθενών

	N	Ελάχιστο	Μέγιστο	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	ρ(repeated measures analysis of variance)
Γλυκόζη 1 ημέρα	21	1,00	8,00	5,1492	1,44838	>0.05
Γλυκόζη 2 ημέρα	21	,30	10,00	5,5905	1,93378	
Γλυκόζη 3 ημέρα	21	,50	10,00	5,3578	2,34969	
Γαλακτικό 1 ημέρα	21	1,80	34,00	6,5683	6,80568	<0,05
Γαλακτικό 2 ημέρα	21	1,30	27,00	6,5206	5,83219	
Γαλακτικό 3 ημέρα	21	1,50	43,68	15,1714	17,36404	
Πυρουβικό 1 ημέρα	21	64,00	519,00	237,2222	89,55091	>0.05
Πυρουβικό 2 ημέρα	21	59,00	322,00	212,3810	55,01589	
Πυρουβικό 3 ημέρα	21	62,00	604,00	231,6667	118,72545	
Γλυκερόλη 1 ημέρα	21	26,00	291,00	112,4444	65,63894	>0.05
Γλυκερόλη 2 ημέρα	21	23,00	335,00	109,8571	66,57048	
Γλυκερόλη 3 ημέρα	21	18,00	828,00	129,5385	165,91221	
LP 1 ημέρα	21	13,77	65,51	25,4535	12,55112	>0.05
LP 2 ημέρα	21	10,05	131,71	31,0515	26,93178	
LP 3 ημέρα	21	9,79	189,09	49,5598	62,03311	

Στον πίνακα 3 φαίνονται οι διακυμάνσεις των τιμών των μεταβολικών δεικτών στη διάρκεια της τριήμερης παρακολούθησης. Οι μέσες τιμές του λόγου L/P ήταν άνω του 20 (35,35±27,11).

Πίνακας 3. Διακύμανση των τιμών των μεταβολικών δεικτών στη διάρκεια του τριημέρου

	N	Ελάχιστο	Μέγιστο	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
Γλυκόζη τριημέρου	21	,60	7,33	5,3658	1,53574
Γαλακτικό τριημέρου	21	1,53	29,67	9,4201	8,21280
Πυρουβικό τριημέρου	21	61,67	442,67	227,0899	75,58558
Γλυκερόλη τριημέρου	21	38,00	484,67	117,2800	90,89957
LP τριημέρου	21	12,24	82,97	35,3550	27,11628

Η γλυκόζη της τρίτης ημέρας διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0,002$). Οι ασθενείς που επιβίωσαν εμφάνισαν υψηλότερες τιμές ($6,61\pm 2,01$ έναντι $3,67\pm 1,62$) (πίνακας 4).

Πίνακας 4. Τιμές μεταβολικών δεικτών ανά ημέρα και έκβαση

	Έκβαση	N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	p
Γλυκόζη 1 ημέρα	Επιβίωση	12	5,3606	1,19624	,454
	Θάνατος	9	4,8674	1,76651	
Γλυκόζη 2 ημέρα	Επιβίωση	12	6,0317	,79542	,237
	Θάνατος	9	5,0022	2,79241	
Γλυκόζη 3 ημέρα	Επιβίωση	12	6,6178	2,01749	,002
	Θάνατος	9	3,6778	1,62771	
Γαλακτικό 1 ημέρα	Επιβίωση	12	4,4456	1,79419	,100
	Θάνατος	9	9,3985	9,77735	
Γαλακτικό 2 ημέρα	Επιβίωση	12	4,4072	1,92447	,106
	Θάνατος	9	9,3385	8,01940	
Γαλακτικό 3 ημέρα	Επιβίωση	12	11,7933	19,89394	,633
	Θάνατος	9	13,0089	14,15575	
Πυρουβικό 1 ημέρα	Επιβίωση	12	208,3944	70,38514	,111
	Θάνατος	9	275,6593	101,62642	
Πυρουβικό 2 ημέρα	Επιβίωση	12	203,4167	60,53618	,402
	Θάνατος	9	224,3333	47,39989	
Πυρουβικό 3 ημέρα	Επιβίωση	12	207,5000	78,23682	,293
	Θάνατος	9	263,8889	157,41303	
Γλυκερόλη 1 ημέρα	Επιβίωση	12	106,0556	48,45467	,619
	Θάνατος	9	120,9630	86,02332	
Γλυκερόλη 2 ημέρα	Επιβίωση	12	103,2500	34,46507	,612
	Θάνατος	9	118,6667	96,40021	
Γλυκερόλη 2 ημέρα	Επιβίωση	12	104,0192	42,61271	,430
	Θάνατος	9	163,5641	253,06335	
L/P 1 ημέρα	Επιβίωση	12	22,2057	6,69008	,177
	Θάνατος	9	29,7840	17,18618	
L/P 2 ημέρα	Επιβίωση	12	21,8879	7,67243	,132
	Θάνατος	9	43,2697	37,92702	
L/P 3 ημέρα	Επιβίωση	12	47,0647	66,67089	,838
	Θάνατος	9	52,8867	59,04737	
t-test					

Οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στη μέση τιμή τριημέρου για το γαλακτικό ($p=0,07$). Οι θανόντες είχαν υψηλότερη από τους επιζήσαντες($41,98\pm 29,84$ έναντι $21,25\pm 5,92$)

Πίνακας 5. Διακύμανση των τιμών των μεταβολικών δεικτών στη διάρκεια του τριημέρου και έκβαση

Group Statistics					
	ΕΚΒΑΣΗ	N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	p
Γαλακτικό(μέση τιμή τριημέρου)	Επιζήσαντες	12	8,5487	7,77778	,588
	Θανόντες	9	10,5820	9,09881	
Πυρουβικό (μέση τιμή τριημέρου)	Επιζήσαντες	12	206,4370	65,02800	,153
	Θανόντες	9	254,6272	83,52049	
Γλυκερόλη (μέση τιμή τριημέρου)	Επιζήσαντες	12	104,4416	29,27262	,469
	Θανόντες	9	134,3979	137,48354	
L/P(μέση τιμή τριημέρου)	Επιζήσαντες	12	21,2565	5,92875	
	Θανόντες	9	41,9801	29,84533	,072
t-test					

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την έκβαση και τις ημέρες νοσηλείας.

Πίνακας 6. Ημέρες νοσηλείας και έκβαση

Ημέρες νοσηλείας	N	Ελάχιστο	Μέγιστο	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	p
Επιβίωση	12	3,00	98,00	34,0833	39,55079	>0,05
	12					
Θάνατος	9	5,00	118,00	34,1111	34,82616	
	9					
t-test						

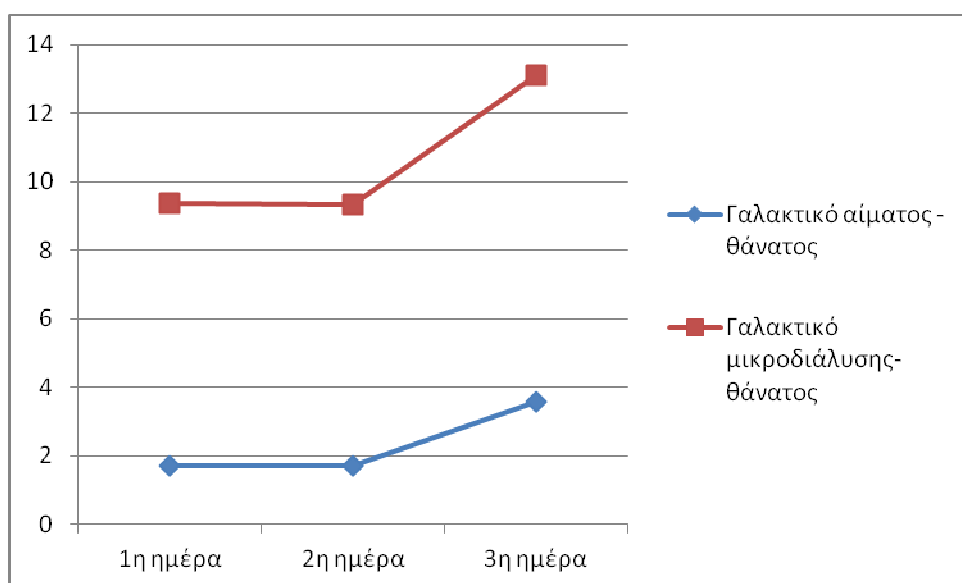
Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την έκβαση και το υποκείμενο νόσημα..

Πίνακας 7. Υποκείμενο νόσημα και έκβαση

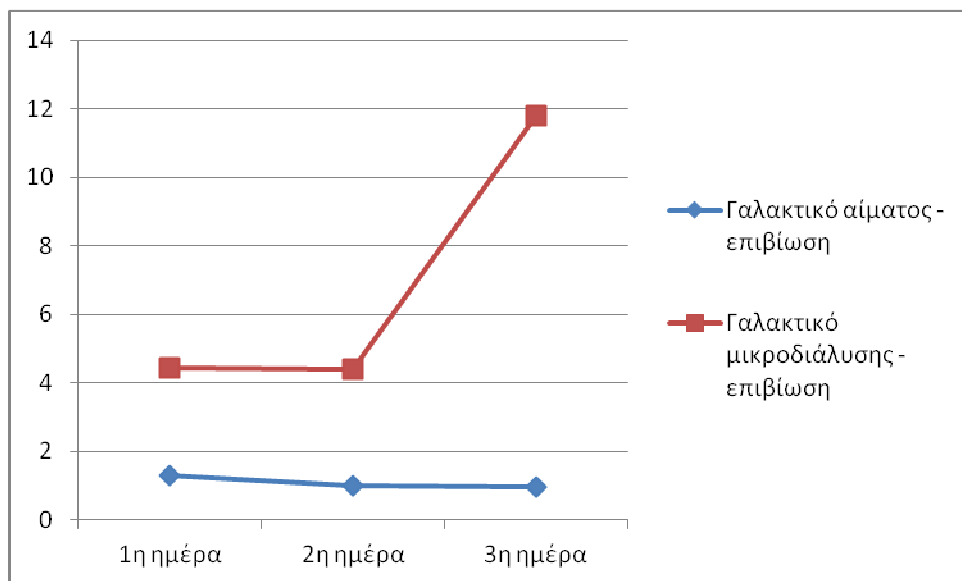
		ΕΚΒΑΣΗ		Σύνολο
		Επιβίωση	Θάνατος	
Νόσοι	Ca παχέος εντέρου	6	4	10
	Οξεία παγκρεατίτιδα	2	2	4
	Αιμορραγία ανώτερου πεπτικού	1	0	1
	Διάτρηση στομάχου	1	0	1
	Ρήξη ήπατος	0	1	1
	Εντερική ισχαιμία -ειλεός	2	2	4
LR=0,531		12	9	21

Στα παρακάτω γραφήματα παρουσιάζονται οι μεταβολές των μεταβολιτών στους επιζήσαντες και στους θανόντες. Οι τιμές του γαλακτικού της μικροδιάλυσης ήταν και στις δύο ομάδες υψηλότερες των τιμών στο αίμα. Οι τιμές του πυρουβικού είχαν πτωτική πορεία στους ασθενείς που απεβίωσαν, όπως και της γλυκόζης, ενώ οι τιμές του λόγου L/P και της γλυκερόλης κυμάνθηκαν σε υψηλότερα επίπεδα στους ασθενείς που απεβίωσαν.

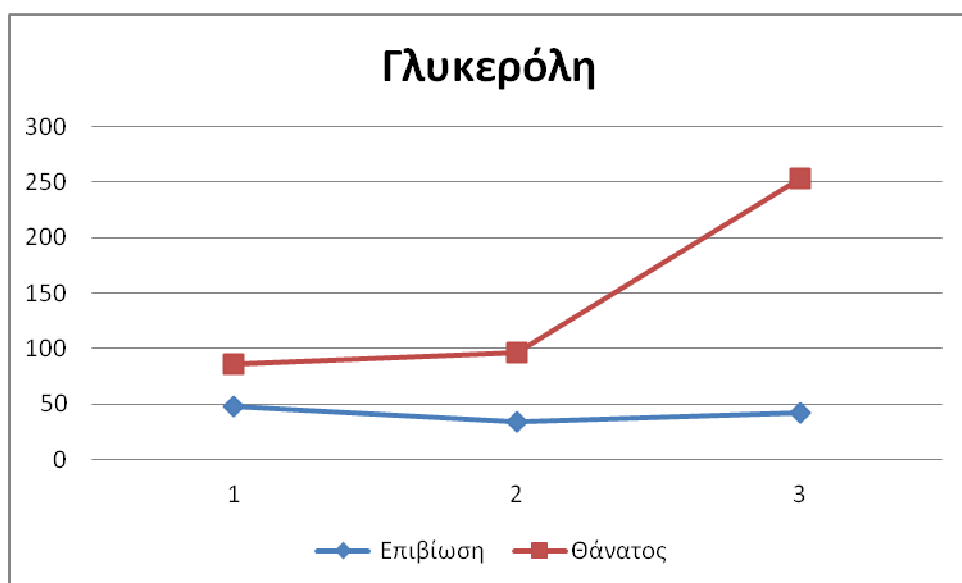
Γράφημα 1. Τιμές γαλακτικού στο αίμα και τιμές μικροδιάλυσης στους ασθενείς που απεβίωσαν



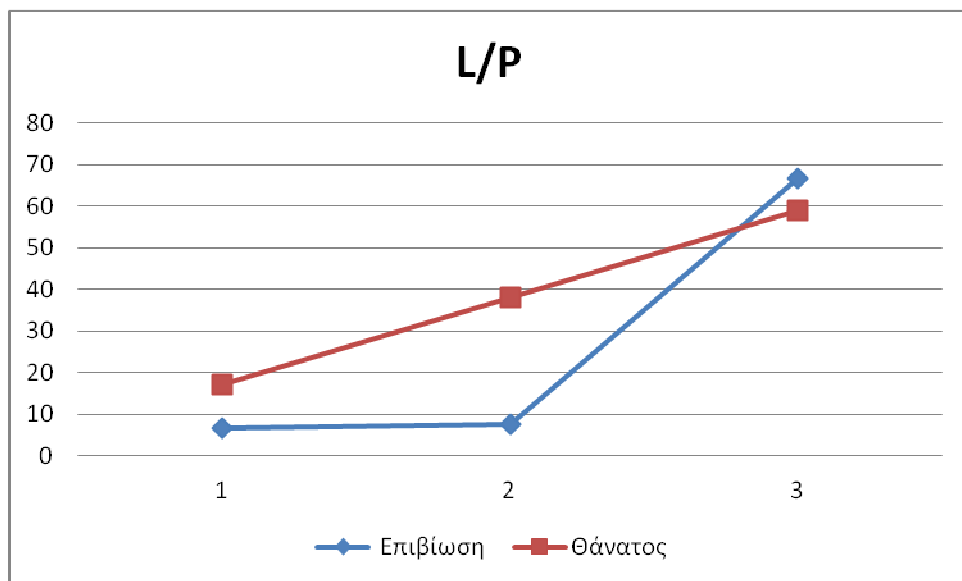
Γράφημα 2. Τιμές γαλακτικού στο αίμα και τιμές μικροδιάλυσης στους ασθενείς που επέζησαν



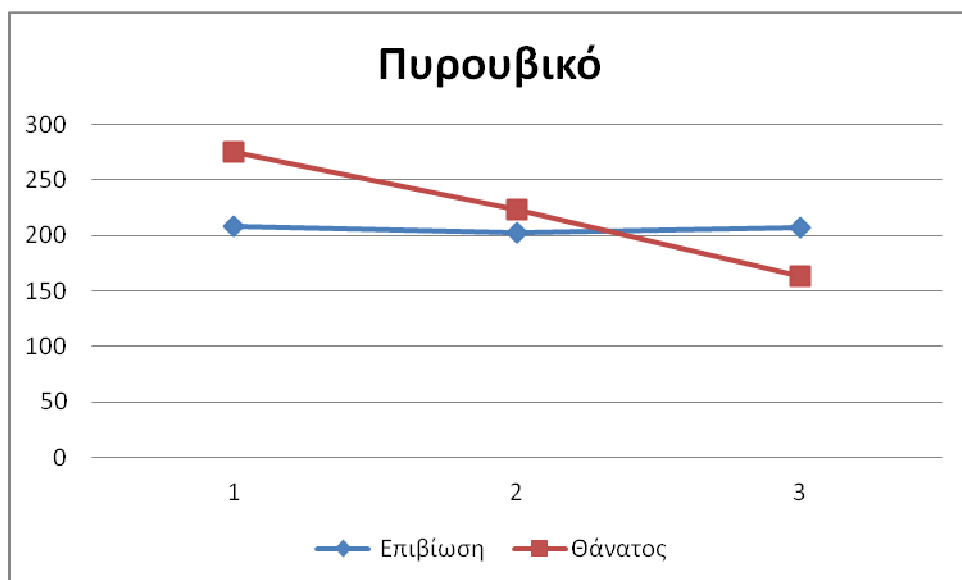
Γράφημα 2. Τιμές γλυκερόλης μικροδιάλυσης σε επιζήσαντες και μη



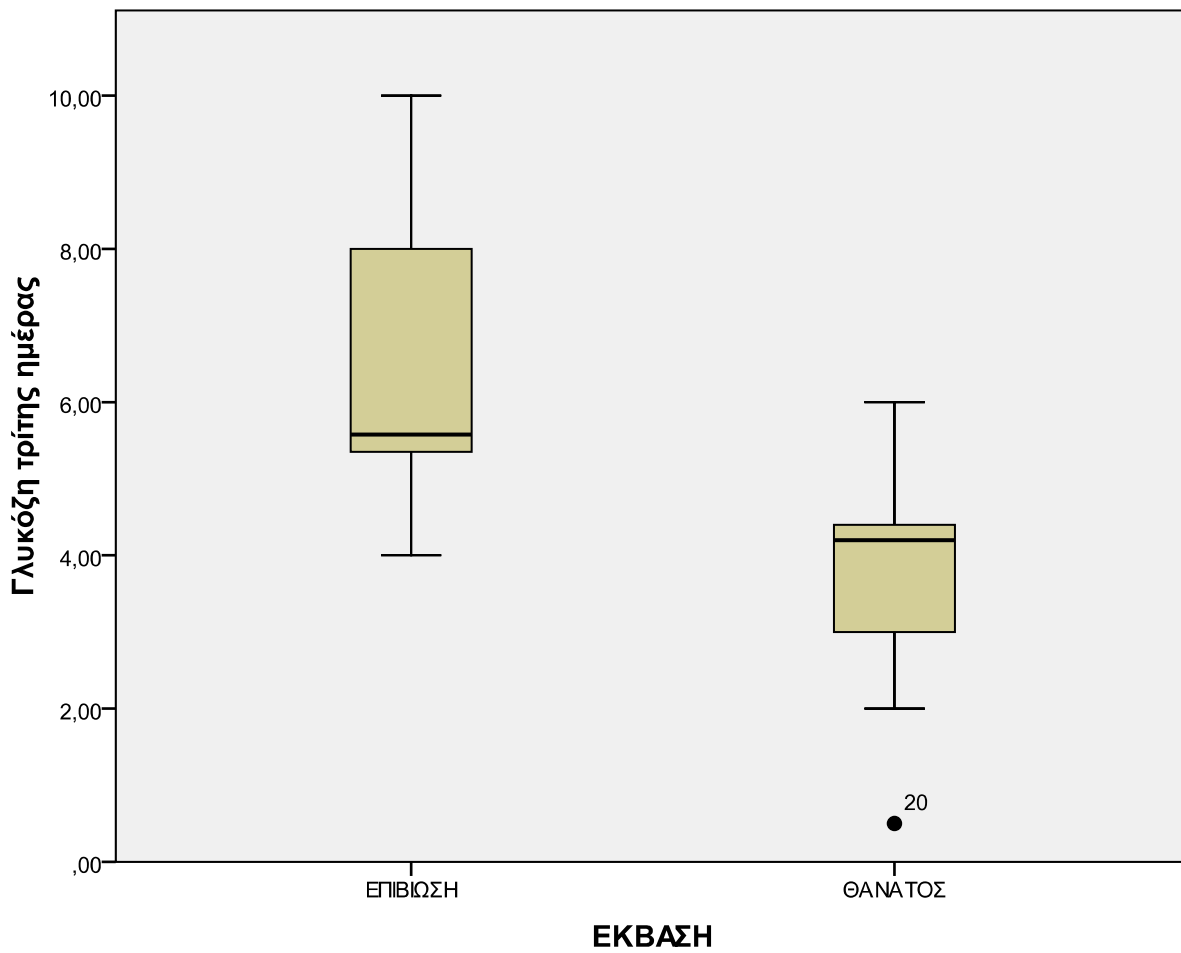
Γράφημα 3. Τιμές λόγου L/P μικροδιάλυσης σε επιζήσαντες και μη



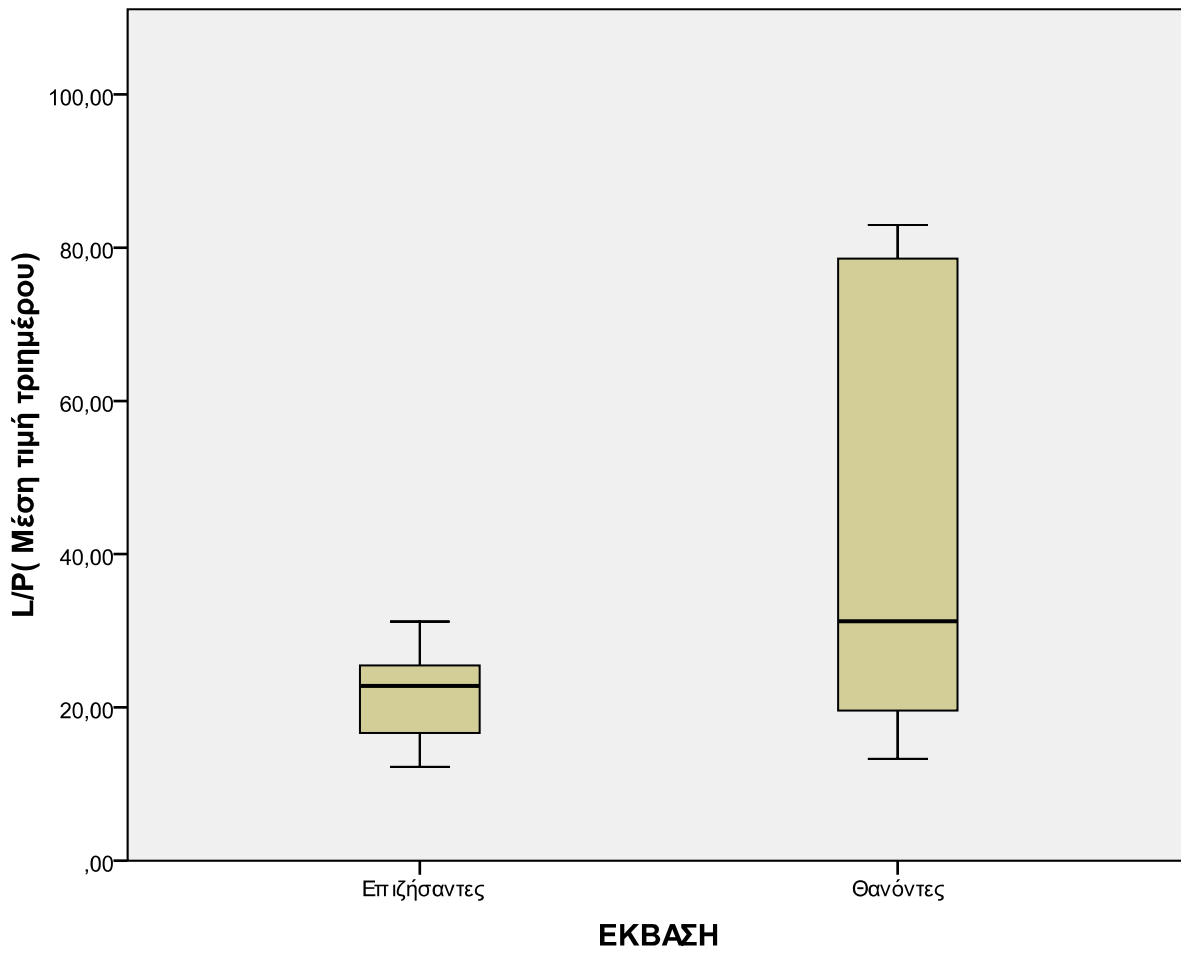
Γράφημα 4. Τιμές πυρουβικού μικροδιάλυσης σε επιζήσαντες και μη



Γράφημα 5. Τιμές γλυκόζης μικροδιάλυσης σε επιζήσαντες και μη (μέσες τιμές τριημέρου).



Γράφημα 6. Τιμές λόγου L/P μικροδιάλυσης σε επιζήσαντες και μη (μέσες τιμές τριημέρου).



Επειδή υπήρξε οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές του γαλακτικού μεταξύ θανόντων και επιζήσαντων, έγινε προσπάθεια να βρεθεί κάποια τιμή αναφοράς (cut-off value), υπεράνω της οποίας οι πιθανότητες επιβίωσης ήταν μηδενικές και διερευνήθηκε αν οι παρατηρούμενες διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές. Βρέθηκε ότι όλοι οι ασθενείς που απεβίωσαν είχαν μέση τιμή λόγου L/P *τριημέρου* άνω του 25,94, διαφορά στατιστικά σημαντική ($p=0,006$) (πίνακες 8-11).

Πίνακας 8. L/P 1^{ης} ημέρας και έκβαση

		L/P 1 ^{ης} ημέρας		Σύνολο
		≤29,13	> 29,13	
ΕΚΒΑΣΗ	Επιβίωση	12	0	12
	Θάνατος	7	2	9
Σύνολο		19	2	21
Fischer's exact test 0,171				

Πίνακας 9. L/P 2^{ης} ημέρας και έκβαση

Crosstab				
Count				
		L/P 2 ^{ης} ημέρας		Σύνολο
		≤31,35	> 31,35	
ΕΚΒΑΣΗ	Επιβίωση	12	0	12
	Θάνατος	7	2	9
Σύνολο		19	2	21
Fischer's exact test 0,396				

Πίνακας 10. L/P 3^{ης} ημέρας και έκβαση

Crosstab				
Count				
		L/P 3 ^{ης} ημέρας		Σύνολο
		≤36	> 36	
ΕΚΒΑΣΗ	Επιβίωση	12	6	18
	Θάνατος	0	3	3
Σύνολο		19	12	9
Fischer's exact test 0,063				

Πίνακας 11. L/P τριημέρου και έκβαση

		L/P(τριημέρου)		Σύνολο
		≤25,94	> 25,94	
EΚΒΑΣΗ	Επιβίωση	12	4	16
	Θάνατος	0	5	5
Σύνολο		12	9	21
Fischer's exact test 0,006				

Όταν εφαρμόστηκε ένα μοντέλο λογαριθμιστικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή την έκβαση και ανεξάρτητες τη γλυκόζη τρίτης ημέρας και τη μέση τιμή τριημέρου του λόγου L/P (που στη μονομεταβλητή ανάλυση είχαν συσχετιστεί στατιστικά σημαντικά με την έκβαση), προσαρμοσμένο ως προς την ηλικία, βρέθηκε ότι *χαμηλές τιμές L/P συσχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα επιβίωσης κατά 59% (1/0,628)-πίνακας 12.*

Πίνακας 12.Μοντέλο πρόγνωσης της έκβασης

Μεταβλητή	B	Std. Error	95% Wald ΔΕ		Hypothesis Test			Exp(B)	95% Wald ΔΕ Exp(B)	
			Άνω όριο	Κάτω όριο	Wald Chi-Square	df	p		Άνω όριο	Κάτω όριο
(Σταθερά)	2,301	,3015	1,710	2,892	58,237	1	,000	9,982	5,528	18,023
<i>[L/P τριημέρου≤25,94]</i>	<i>-,466</i>	<i>,2307</i>	<i>-,918</i>	<i>-,014</i>	<i>4,079</i>	<i>1</i>	<i>,043</i>	<i>,628</i>	<i>,399</i>	<i>,986</i>
<i>L/P τριημέρου>25,94]</i>	<i>0^a</i>	<i>.</i>	<i>.</i>	<i>.</i>	<i>.</i>	<i>.</i>	<i>.</i>	<i>1</i>	<i>.</i>	<i>.</i>
Γλυκόζη τρίτης ημέρας	-,087	,0421	-,169	-,004	4,240	1	,039	,917	,844	,996
Ηλικία	-,038	,1641	-,360	,283	,055	1	,815	,962	,698	1,328
Επιβίωση=1, Θάνατος =2										

Κεφάλαιο 9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη έλαβε χώρα στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

Όπως αναφέρθηκε ήδη, στη συγκεκριμένη ΜΕΘ, εφαρμόζεται από ετών η τεχνική monitoring της μικροδιάλυσης του εγκεφαλικού ιστού, και υπήρχαν διαθέσιμα αρκετά από τα απαραίτητα υλικά για τη διεξαγωγή της μελέτης αυτής.

Ακόμη πιο σημαντικό, υπήρχε προσωπικό – ιατρικό και νοσηλευτικό, που ήταν ιδιαίτερα εξοικειωμένο με τη μικροδιάλυση. Η Διεύθυνση της Μονάδας είχε από καιρό προμηθευτεί υλικά προκειμένου να διεξαχθεί μια εργασία επάνω στη μικροδιάλυση του περιτοναίου.

Η πρώτη τοποθέτηση καθετήρα στο περιτόναιο, στη ΜΕΘ του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, όπως καταγράφεται στο λογισμικό του αναλυτή CMA 600, έγινε το 2002.

Τοποθέτηση του καθετήρα –Τεχνικές προκλήσεις

Τρεις διαφορετικές προσεγγίσεις- τεχνικές εφαρμόστηκαν. Θα αναφερθούν αντιστρόφως με την επιτυχία που είχαν.

1. Σε ασθενείς που είχαν τοποθετημένους σωλήνες παροχέτευσης κοιλίας μετά από χειρουργική επέμβαση, έγινε προσπάθεια να περαστεί δια του υπάρχοντος σωλήνα, ο λεπτός σωλήνας της μικροδιάλυσης. Η παραπάνω τεχνική στέφθηκε με απόλυτη αποτυχία. Ο καθετήρας της μικροδιάλυσης ήταν αδύνατο να προωθηθεί, καθώς είχε την τάση να κολλά πάνω στα τοιχώματα της παροχέτευσης. Θεωρούμε ότι η συγκεκριμένη τεχνική πρέπει να αποφεύγεται.
2. Τεχνική περιτοναϊκής παρακέντησης. Η περιτοναϊκή παρακέντηση με υπομάλια τομή χρησιμοποιείται καθημερινά σε χιλιάδες χειρουργικούς ασθενείς για την εγκατάσταση πνευμοπεριτοναίου κατά την εκτέλεση λαπαροσκοπικών επεμβάσεων, ιδιαίτερα στα χοληφόρα. Παλαιότερα χρησιμοποιείτο ευρύτατα στην Επείγουσα Ιατρική και τη Χειρουργική σα διαγνωστικό εργαλείο στην αντιμετώπιση του τραυματία. Η παρακέντηση και πλύση της κοιλιακής κοιλότητας, είναι εργαλείο για τη διάγνωση του τραυματικού αιμοπεριτοναίου. Πλέον λίγο ή πολύ, η παραπάνω προσέγγιση έχει εγκαταληφθεί, καθώς χρησιμοποιείται διαγνωστικά και κυρίως μη επεμβατικά, ο υπέρηχος κοιλίας με παρόμοια ευαισθησία και ειδικότητα. Σα τεχνική πάντως, είναι από τις πλέον βασικές που πρέπει να κατέχει κάθε Χειρουργός. Δε στερείται επιπλοκών, καθώς μπορεί να

προκαλέσει μικρή ή σημαντική αιμορραγία. Ενδέχεται να προκαλέσει τραυματισμό ενδοκοιλιακών σπλάγγων ή αγγείων. Θα μπορούσε ακόμη να οδηγήσει σε λοίμωξη του δέρματος ή της περιτοναϊκής κοιλότητας. Σε γενικές γραμμές όταν εκτελείται από έμπειρο Χειρουργό, θεωρείται ασφαλής τεχνική.

Στα πρώτα περιστατικά –χρονολογικά- αυτής της μελέτης ακολουθήθηκε η παραπάνω προσέγγιση. Με αγκτήρες ανασηκώνεται το δέρμα περίξ του ομφαλού, γίνεται μικρή τομή υπομφαλώς, παρασκευάζονται οι ιστοί μέχρι το περιτόναιο και υπό άμεση όραση τοποθετείται ο πλαστικός οδηγός του καθετήρα, καθλώνεται στο δέρμα, και εν συνεχεία γίνεται η διεύλευση του καθετήρα μικροδιάλυσης στο περιτόναιο και συγκλίεται η τομή. Όλα τα παραπάνω εκτελούνται άσηπτα.

Η παραπάνω προσέγγιση είχε μεικτά αποτελέσματα. Και πάλι, ο πολύ λεπτός καθετήρας της μικροδιάλυσης και η τάση του να κάμπτεται ('τσακίζει') εύκολα, έκαναν την τοποθέτησή του προβληματική. Όπως αναφέραμε η παραπάνω προσέγγιση ενέχει τον κίνδυνο επιλοίμωξης του δέρματος ή της περιτοναϊκής κοιλότητας.

3. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση-επείγουσα ή προγραμματισμένη, ακολουθήθηκε η παρακάτω τεχνική-Κατά το τελικό στάδιο της επέμβασης, πριν τη σύγκλιση κατά στρώματα του κοιλιακού τοιχώματος, συχνά τοποθετούνται σωλήνες παροχέτευσης. Κοντά στο σωλήνα παροχέτευσης αλλά με ξεχωριστό αντιστόμιο τοποθετείται ο οδηγός του καθετήρα μικροδιάλυσης (όχι ο καθετήρας, αλλά ο οδηγός- introducer). Συνιστάται η καθήλωσή του στο δέρμα να γίνει σε αυτό το χειρουργικό χρόνο καθώς είναι πολύ λεπτός και μάλλον βραχύς. Δια του introducer υπό άμεση όραση διελάνει ο καθετήρας της μικροδιάλυσης. Σε κάποιο σημείο του είναι πιο φαρδύς και σταθεροποιείται ('κουμπώνει') στον οδηγό. Βεβαιωνόμαστε ότι το κοιλιακό άκρο του καθετήρα κοίτεται ελεύθερα –πλέει-στο περιτόναιο και δεν μπλέκεται στους υπάρχοντες σωλήνες παροχέτευσης. Κατά τη σύγκλιση του κοιλιακού τοιχώματος προσέχουμε να μη συλληφθεί ο καθετήρας από τα ράμματα σύγκλισης. Προσέχουμε επίσης να μην αφαιρεθεί ο οδηγός όταν τοποθετούνται οι γάζες –επιδεσμικό υλικό στο τέλος της επέμβασης. Η αντλία της μικροδιάλυσης συστήνεται να τοποθετείται αργότερα όταν ο ασθενής θα εισαχθεί ή επιστρέψει στη Μονάδα. Το βάρος της αντλίας είναι μικρό μεν, αλλά μπορεί να τραβήξει τον καθετήρα από τον οδηγό, εάν δεν είναι καλά σταθεροποιημένος, κατά τη διάρκεια της μεταφοράς του ασθενούς.

Όπως ίσως γίνεται αντιληπτό , υπήρξαν διάφορα προβλήματα κατά την τοποθέτηση του καθετήρα μέχρι να κατακτηθεί η παραπάνω τεχνική. Όταν εφαρμόστηκε η παραπάνω τεχνική ΑΚΡΙΒΩΣ όπως περιγράφηκε, ο καθετήρας λειτούργησε πάντα ,με συνεχή ροή και καταγραφή αποτελεσμάτων. Η παράπανω προσέγγιση, που στην πραγματικότητα αποτελεί σεβασμό σε ένα ευαίσθητο και εξαιρετικά ακριβό υλικό, έχει μικρή καμπύλη εκμάθησης κατά την άποψή μας. Προσθέτει αμελητέο χειρουργικό χρόνο λίγων μόλις λεπτών.

Να σημειωθεί ότι κανένας ασθενής δεν υποβλήθηκε σε λαπαροσκοπική επέμβαση. Δεν γνωρίζουμε εάν θα χρειαζόταν αλλαγή στην τεχνική σε περίπτωση λαπαροσκοπικής επέμβασης.

Επίσης να σημειωθεί ότι οι ασθενείς στους οποίους τοποθετήθηκε ο καθετήρας, βρισκότουσαν σε καταστολή ή γενική αναισθησία.

Ποιός τοποθέτησε τους καθετήρες

Οι περισσότεροι καθετήρες που τελικά λειτούργησαν τοποθετήθηκαν από τον υπογράφοντα –που διαθέτει τίτλο ειδικότητας στη Χειρουργική. Σημαντικό αριθμό τοποθέτησε συνάδελφος Επιμελητής Εντατικολόγος Χειρουργός.

Οι Χειρουργοί της Χειρουργικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, ευγενώς προσφέρθηκαν και εκπαιδεύθηκαν στην τεχνική τοποθέτησης-αναφέρομαι στην τρίτη προσέγγιση. Συχνά κάλεσαν τον υπογράφοντα ή το συνάδελφό Εντατικολόγο Χειρουργό κατά το πέρας της χειρουργικής επέμβασης για να τοποθετήσουμε ή να επιβλέψουμε την τοποθέτηση των καθετήρων.

Επιπλοκές από την τοποθέτηση του καθετήρα και την εφαρμογή της μικροδιάλυσης.

Δεν παρατηρήθηκε καμία επιπλοκή. Αυτό πιθανότατα ωφείλεται στο πολύ λεπτό σαν τρίχα πάχος του καθετήρα που ελαχιστοποιεί την πρόκληση ιστικής βλάβης. Η τήρηση αυστηρών κανόνων αντισηψίας και η τοποθέτηση υπό άμεση όραση συνεισέφεραν σε αυτό το ευτυχές αποτέλεσμα. Θα πρέπει να αναφερθεί για άλλη μια φορά, ότι παρομοίως στη διεθνή βιβλιογραφία, δεν αναφέρεται καμία επιπλοκή από την τοποθέτηση του καθετήρα μικροδιαλυσης- ακόμη και σε πειράματα σε ζώα.

Σε κάθε ασθενή χρησιμοποιήθηκε νέος και άσηπτος καθετήρας. Δεν επαναχρησιμοποιήθηκε καθετήρας ή οδηγός ποτέ. Δεν υπήρξε ποτέ πρόβλημα στη αφαίρεσή του. Κάποιοι από τους καθετήρες παρέμειναν πάνω από τρεις ημέρες στους ασθενείς χωρίς παρενέργειες.

Οι αντλίες επαναχρησιμοποιήθηκαν από ασθενή σε ασθενή μετά από επιμελή καθαρισμό με αλκοολούχο διάλυμα. Λόγω του αριθμού τους, ήταν αδύνατη η παρακολούθηση πάνω από δύο ασθενών ταυτόχρονα.

Σαν πρώτο συμπέρασμα θα υπογραμμίσουμε ότι όταν η τεχνική τοποθέτησης του καθετήρα είναι τυποποιημένη (standardized) φαίνεται ότι η μικροδιάλυση αποτελεί τεχνική monitoring ασφαλή για τον ασθενή παρόλο τον επεμβατικό της χαρακτήρα.

Τεχνικά προβλήματα κατά την τοποθέτηση του καθετήρα

Η εκμάθηση της τεχνικής έγινε σταδιακά. Το υλικό ήταν εξαιρετικά καινούργιο και το πόσο ευαίσθητο είναι αποκαλύφθηκε στη συνέχεια.

Ο καθετήρας είναι ιδιαίτερα λεπτός και ευαίσθητος. Κάμπτεται εύκολα. Όταν αυτό συμβεί, η ροή διαμέσου του διακόπτεται και δε συλλέγεται δείγμα.

Σπάει σχετικά εύκολα όταν βρίσκεται σε τάση. Το άκρο του μπορεί να αποφραχθεί. Μπορεί να κοπεί κατά λάθος – όπως δυστυχώς έχει συμβεί κατά τη διάρκεια μιας επέμβασης.

Καθετήρες που τοποθετήθηκαν επιμελώς στο χειρουργείο, αφαιρέθηκαν κατά λάθος λόγω του βάρους της αντλίας, κατά την τοποθέτηση επιδεσμικού υλικού, κατά τη μεταφορά του ασθενούς ή τέλος κατά την αλλαγή θέσεως του ασθενούς από το νοσηλευτικό προσωπικό.

Υπόλοιπα πιθανά τεχνικά προβλήματα

1. Χρησιμοποίηση λάθος αντλίας- η αντλία της μικροδιάλυσης του εγκεφαλικού ιστού έχει παρόμοια όψη αλλά διαφορετικές ροές.
2. Αλλαγή μπαταρίας. Η αντλία λειτουργεί με μπαταρία. Ενδέχεται λοιπόν να διακοπεί η λειτουργία της.

3. Προβλήματα του αναλυτή. Στη φάση του calibration , ο αναλυτής δεν μπορεί να δεχθεί δείγματα. Για να μετρήσει τους μεταβολίτες χρησιμοποιεί τέσσερα διαφορετικά αντιδραστήρια και ένα ειδικό υγρό πλύσης. Αποτυχία ελέγχου της στάθμης των αντιδραστηρίων οδηγεί σε αδυναμία εκτέλεσης μετρήσεων. Σε τέτοια περίπτωση οι νοσηλευτές φρόντιζαν να συνεχίζουν τη συλλογή, να κωδικοποιούν (labelling) το δείγμα, και να το τοποθετούν στο ψυγείο της ΜΕΘ (θερμοκρασία περί τους 4 βαθμούς Κελσίου).
4. Λάθη στην κωδικοποίηση των δειγμάτων.
5. Λάθη κατά την αλλαγή της σύριγγας της μικροδιάλυσης.
6. Λάθη κατά τη χρησιμοποίηση της αντλίας. Όταν το καπάκι της αντλίας που περιβάλλει τη σύριγγα δεν κλείσει καλά, η αντλία δε λειτουργεί.
7. Χρησιμοποίηση λάθος υγρού. Η μικροδιάλυση του εγκεφάλου χρησιμοποιεί διαφορετικό υγρό από αυτό της ενδοπεριτοναϊκής. Στη ΜΕΘ πρέπει να τονιστεί ότι για διάστημα πολλών ετών γίνονταν παράλληλα μετρήσεις στον εγκέφαλο και στο περιτόναιο.
8. Τοποθέτηση του φιαλιδίου στον αναλυτή με λάθος τρόπο ή σε λάθος θέση. Καθώς ο αναλυτής έχει τη δυνατότητα να αναλύει μέχρι και τρεις διαφορετικούς ασθενείς ταυτόχρονα σε καθορισμένες θέσεις (allocated) , υπήρξαν περιστατικά όπου το φιαλίδιο ενός ασθενούς υπό εγκεφαλικό monitoring τοποθετήθηκε σε allocated θέση του αναλυτή ασθενούς με monitoring του περιτοναίου και αντίστροφα. Στην περίπτωση αυτή το λάθος ήταν εύκολο να εντοπιστεί αφού τα αποτελέσματα διέφεραν σημαντικά από τις υπόλοιπες μετρήσεις των ασθενών. Το αποτέλεσμα όμως καταγραφόταν στο λογισμικό του ασθενούς. Η λάθος μέτρηση διαγραφόταν.
9. Ο αναλυτής χρησιμοποιεί μια λεπτή βελόνα δια της οποίας αναρροφά το υγρό από το φιαλίδιο. Εσφαλμένη τοποθέτηση του φιαλιδίου , οδηγεί σε κάκωση και αχρήστευση της βελόνας. Η εταιρία που προμήθευε τα αναλώσιμα, αναλάμβανε την επισκευή.

Γενική θεώρηση των τεχνικών και λειτουργικών προβλημάτων

Η μελέτη έλαβε χώρα σε μια Μονάδα με πολύ μεγάλο φόρτο εργασίας για τους νοσηλευτές και τους ιατρούς. Ομοίως η Χειρουργική Κλινική η οποία και συνεργάστηκε στην εκτέλεση της εργασίας αυτής, υποδέχεται πολύ μεγάλο αριθμό ασθενών , με αποτέλεσμα παρόμοιο κλινικό φόρτο των ιατρών της.

Παρόμοια πρωτόκολλα σε μεγαλύτερα νοσοκομεία διεξάγονται από προσωπικό που ασχολείται αποκλειστικά με έρευνα, χωρίς κλινικές υποχρεώσεις.

Είναι σαφές, ότι η ύπαρξη αφοσιωμένου προσωπικού στην έρευνα αποκλειστικά ή η εκ του προγράμματος εργασίας πρόβλεψη χρόνου μόνο για έρευνα, βοηθά στην εκτέλεση περίπλοκων ερευνητικών πρωτοκόλλων.

Η συγκεκριμένη τεχνική monitoring είναι αρκετά περίπλοκη. Ενέχει παγίδες καταρχάς στην τοποθέτηση του καθετήρα που είναι εξαιρετικά ευαίσθητος. Χρειάζεται συνεχή επαγρύπνηση για την τοποθέτηση της σωστής αντλίας, με καινούργια μπαταρία, της σωστής σύριγγας και του σωστού υγρού. Στη συνέχεια απαιτεί γνώση της λειτουργίας και των απαιτήσεων του αναλυτή, προσεκτική κωδικοποίηση και επεξεργασία των δειγμάτων.

Η μελέτη έλαβε χώρα σε μία Μονάδα Εντατικής Θεραπείας όπου νοσηλεύονται οι πιο βαριά πάσχοντες ασθενείς του νοσοκομείου, ενώ παράλληλα γίνεται συνεχές monitoring και καταγραφή δεκάδων παραμέτρων. Σαν έννοια και σαν πραγματικότητα, το ανθρώπινο λάθος δεν είναι άγνωστο στο χώρο της Εντατικής, δεδομένου της πολυπλοκότητας των ασθενών, της υπερπληθώρας κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων, απότοκων του πολυδύναμου monitoring. Δεν πρέπει ακόμη να παραβλεφθεί ο παράγοντας της ανθρώπινης κούρασης και της φόρτισης λόγω της συνεχούς ενασχόλησης με βαρέως πάσχοντες.

Περιορισμοί στην παρούσα μελέτη.

Η αρχική ιδέα της μελέτης ήταν φιλόδοξη. Η ενδοπεριτοναϊκή μικροδιάλυση είχε ήδη δώσει πολλά στοιχεία για την παθοφυσιολογία της εντερικής ισχαιμίας, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία. Η εμπειρία του εγκεφαλικού monitoring στη συγκεκριμένη ΜΕΘ ήταν και είναι σημαντική.

Επιθυμία όλων ήταν να χρησιμοποιηθεί η μικροδιάλυση σαν ένα πραγματικό κλινικό εργαλείο. Που θα απεικόνιζε σε σχεδόν αληθινό χρόνο το μεταβολισμό του περιτοναίου.

Ένας συνδυασμός τεχνικών και λειτουργικών προβλημάτων, περιόρισε κατά πολύ τον τελικό αριθμό του δείγματος. Ενώ τοποθετήθηκαν αρκετοί καθετήρες ,τελικά μετά από τέσσερα χρόνια προσπαθειών, σχετικά σταθερές ανά τετράωρο μετρήσεις είχαμε σε μόλις 21 περιστατικά.

Ποιοί ήταν οι κύριοι λόγοι. Τις περισσότερες φορές ο καθετήρας τοποθετήθηκε αλλά δεν υπήρξε συλλεγέν δειγμα. Ο κύριος λόγος ήταν η λάθος τεχνική. Πρέπει να υπογραμμίσουμε ότι η τεχνική τοποθέτησης δεν ήταν καταγεγραμμένη στη βιβλιογραφία. Η τεχνική αποκτήθηκε σταδιακά.

Γενικότερα ακόμη και σήμερα η βιβλιογραφία δεν είναι εξαιρετικά πλούσια. Κυρίως προέρχεται από κέντρα της Σκαδιναβίας, όπου και γεννήθηκε η μικροδιάλυση. Το όλο εγχείρημα ήταν νέο όχι μόνο για τους Χειρουργούς, αλλά και για το προσωπικό της Μονάδας.

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι υπήρξαν περιστατικά ασθενών που δυστυχώς απεβίωσαν πριν την τρίτη ημέρα. Όπως προείπαμε υπήρξαν και ασθενείς που η μικροδιάλυση συνεχίστηκε πέραν των τριών ημερών, καθώς υπήρχε η πίστη, με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία, ότι τα δεδομένα ενός παρόμοιου monitoring θα βοηθούσαν στην κλινική παρακολούθηση των ασθενών.

Αποφασίστηκε να εκτελεστεί η στατιστική ανάλυση σε αυτό το δείγμα των 21 περιστατικών. Οι περιορισμοί είναι πολλοί όταν το μείγμα των ασθενών είναι μικρό και ανομοιογενές. Οι προβληματισμοί αυτοί θα υπογραμμιστούν στη συνέχεια κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων. Το γεγονός ότι στο τελικό δείγμα η επιβίωση ήταν σχετικά ισοδύναμη (12 επιβίωσαντες -9 θανόντες) έστρεψε τη στατιστική ανάλυση στην αναζήτηση συσχετίσεων μεταξύ των τιμών των μεταβολιτών και της επιβίωσης.

Η τελική μορφή της εργασίας έχει χαρακτήρες longitudinal observational study, δηλαδή παρακολούθηση παραμέτρων επί συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

Μια άλλη ερώτηση που γεννάται είναι εάν μπορεί να εξαχθεί οποιοδήποτε συμπέρασμα σε τόσο μικρό δείγμα.

Πως συγκρίνεται ο αριθμός (και η ποιότητα) του δείγματος με την υπάρχουσα βιβλιογραφία.

Ίσως φανεί παράδοξο, αλλά το μέγεθος του δείγματος είναι παρόμοιο με αυτά των πιο διακεκριμένων ανακοινώσεων της μικροδιάλυσης. Θα αναφέρουμε κάποιες από τις πιο γνωστές εργασίες, 15 τον αριθμό, καθώς επίσης το μέγεθος του δείγματος και το αν έγιναν οι παρατηρήσεις σε ανθρώπους ή ζώα. Αναφέρεται ακόμη εάν τα περιστατικά ήταν επείγοντα ή προγραμματισμένα. Οι εργασίες αυτές θεωρούνται σημαντικές για την κατανόηση της εντερικής ισχαιμίας. Χρησιμοποιήθηκαν σαν βασική βιβλιογραφία και στην παρούσα μελέτη.

1. Scand J Gastroenterol. 2003 Sep; 38(9):1007-11.

Human intraperitoneal microdialysis: increased lactate/pyruvate ratio suggests early visceral ischaemia. A pilot study.

Jansson K¹, Ungerstedt J, et al.

8 ασθενείς

2. Shock. 2003 Jul; 20(1):91-6.

Intraperitoneal microdialysis (IPM): a new technique for monitoring intestinal ischemia studied in a porcine model.

Ungerstedt J, Nowak G et al.

14 γοίροι

3. Crit Care Med. 2006 Oct; 34(10):2695-7.

Intraperitoneal microdialysis: Postoperative monitoring of splanchnic ischemia by measurements of the lactate pyruvate ratio.

Jansson M, Strand I, Jansson K.

15 ασθενείς

4. Scand J Gastroenterol. 2004 May; 39(5):434-9.

Postoperative on-line monitoring with intraperitoneal microdialysis is a sensitive clinical method for measuring increased anaerobic metabolism that correlates to the cytokine response.

Jansson K, Redler et al.

19 ασθενείς

5. Scand J Clin Lab Invest. 2005; 65(4):273-81.

Normal values and differences between intraperitoneal and subcutaneous microdialysis in patients after non-complicated gastrointestinal surgery.

Jansson K, Jansson M et al.

33 ασθενείς προγραμματισμένα χειρουργεία

6. Shock. 2004 Jun;21(6):572-8.

Splanchnic metabolism during gut ischemia and short-term endotoxin and hemorrhagic shock as evaluated by intravasal microdialysis.

Bäckström T¹, Liska J, Oldner A, et al.

23 γοίροι

7. BMC Gastroenterol. 2013 Dec 10; 13(1):170.

Validation of intraluminal and intraperitoneal microdialysis in ischemic small intestine.

Pynnönen L, Minkkinen M, Perner A et al.

20 ασθενείς προγραμματισμένα χειρουργεία.

8. World J Surg. 2010 May; 34(5):923-32.

Metabolic markers obtained by microdialysis can detect secondary intestinal ischemia: an experimental study of ischemia in porcine intestinal segments.

Birke-Sorensen H¹, Andersen NT.

12 γοίροι

9. Br J Surg. 2004 Jul; 91(7):855-61.

Intraperitoneal and intraluminal microdialysis in the detection of experimental regional intestinal ischaemia.

Sommer T¹, Larsen JF

10 γοίροι

10. World J Surg. 2003 Apr; 27(4):416-20.

Detection of intestinal ischemia using a microdialysis technique in an animal model.

Sommer T¹, Larsen JF.

10 γοίροι

11. Scand J Clin Lab Invest. 2004; 64(1):63-70.

Results of intraperitoneal microdialysis depend on the location of the catheter.

Jansson K¹, Strand I et al.

12 ασθενείς προγραμματισμένα χειρουργεία

12. Crit Care Med. 2005 Oct; 33(10):2278-85.

Gut luminal microdialysis of glycerol as a marker of intestinal ischemic injury and recovery.

Solligård E¹, Juel IS et al.

27 γοίροι

13. Shock. 2008 Feb; 29(2):245-51.

Gut luminal lactate measured by microdialysis mirrors permeability of the intestinal mucosa after ischemia.

Solligård E¹, Juel IS, et al.

16 γοίροι

14. Scand J Gastroenterol. 2004 May; 39(5):493-9.

Validation of intramural intestinal microdialysis as a detector of intestinal ischaemia.

Sommer T¹, Larsen JF.

10 γοίροι

15. Langenbecks Arch Surg. 2002 Nov; 387(7-8):276-80.

Intraperitoneal microdialysis for detection of splanchnic metabolic disorders.

Klaus S¹, Heringlake M et al.

14 αρουραίοι.

Είναι προφανές ότι και παγκοσμίως, ο αριθμός των περιστατικών που αναφέρονται στη μικροδιάλυση του περιτοναίου και στη μικροδιάλυση του εντερικού αυλού είναι μικρός. Γενικότερα η μεν βιβλιογραφία είναι σχετικά φτωχή, ειδικότερα δε οι έρευνες σε ανθρώπους είναι λίγες.

Δεν γνωρίζουμε εάν οι ξένοι ερευνητές αντιμετώπισαν παρόμοια προβλήματα με αυτά της παρούσης εργασίας. Θεωρούμε όμως από την εμπειρία που αποκτήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης, ότι ο μέθοδος monitoring παρουσιάζει ιδιαίτερες προκλήσεις, ιδιαίτερα στο χώρο της Εντατικής, καθώς είναι μέθοδος επεμβατική και τεχνικά απαιτητική.

Προγνωστικά μοντέλα πρόβλεψης θνησιμότητας.

Η αξιολόγηση της σοβαρότητας της ασθένειας στον βαρέως πάσχοντα ασθενή γίνεται με τη χρήση των γενικών υπολογισμών (σκορ) βαρύτητας και προγνωστικών μοντέλων θνητότητας. Αποσκοπούν στην εκτίμηση των ασθενών με βάση τη σοβαρότητα της πάθησής τους και την πρόβλεψη της επιβίωσης είτε μέσω στη Μονάδα είτε στο Νοσοκομείο γενικότερα. Σα βάση χρησιμοποιείται ένα δεδομένο σύνολο των προγνωστικών παραγόντων και μια συγκεκριμένη εξίσωση που τα συνδέει.

Τα μοντέλα αυτά επιτρέπουν να παρακολουθήσουμε την εικόνα της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Αυτή η εικόνα επιτρέπει τη μέτρηση της βαρύτητας της νόσου βάσει κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη σύγκριση διαφόρων ομάδων ασθενών. Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της απόδοσης μιας ΜΕΘ στην πάροδο του χρόνου ή για σύγκριση με άλλες ΜΕΘ. Ο όρος που συχνά χρησιμοποιούμε για αυτή τη σύγκριση είναι η αγγλική λέξη benchmarking.

Αυτά τα μοντέλα υπολογίζονται συνήθως το πρώτο 24 ωρο παραμονής του ασθενούς, μπορεί όμως να υπολογίζονται και καθημερινά για παρακολούθηση της εξέλιξης του ασθενούς. Όλα τα μοντέλα αναπτύχθηκαν μετά από ανάλυση μεγάλων πολυκεντρικών βάσεων δεδομένων.

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία όμως, δεν είναι κατάλληλα για την ατομική πρόβλεψη κινδύνου και δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προβλέψουν το αποτέλεσμα για ένα συγκεκριμένο άτομο. Στην πραγματικότητα, η εφαρμογή των διαφορετικών μοντέλων για τον ίδιο ασθενή μπορεί να οδηγήσει σε πολύ διαφορετικές προβλέψεις αποτελεσμάτων.

Τα πιο διαδεδομένα σκορ-μοντέλα είναι-

Το APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) score. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη εκδοχή σε όλο τον κόσμο είναι η δεύτερη (APACHE II). Υπολογίζονται 14 παράμετροι της φυσιολογίας, η ηλικία και η παρουσία ή όχι ανοσοανεπάρκειας.

Το Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II.

Το ICNARC model (Intensive Care National Audit and Research Centre). Χρησιμοποιείται στο Ηνωμένο Βασίλειο.

Το Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II, δημιουργήθηκε το 1993 μετά από μια συνδυασμένη μελέτη στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική. Χρησιμοποιείται πιο συχνά στη Γαλλία. Το μοντέλο αυτό αποτελείται από 17 μεταβλητές ειδικότερα 12 φυσιολογικές μεταβλητές, την ηλικία, το είδος της εισαγωγής (μη χειρουργική, χειρουργική επέμβαση επείγουσα ή επιλεκτική) και τρεις κύριες διαγνώσεις (AIDS, μεταστατικού καρκίνου και αιματολογική κακοήθεια). Το σκορ κυμαίνεται μεταξύ 0 και 163.

Καταχωρούνται οι χειρότερες τιμές.

Οι παράμετροι είναι:

Ηλικία, καρδιακός ρυθμός, συστολική αρτηριακή πίεση, θερμοκρασία, Glasgow Coma, οξυγόνωση – αερισμός, διούρηση, ουρία, νάτριο, κάλιο, διττανθρακικά, χολερυθρίνη, λευκά αιμοσφαίρια, χρόνιες ασθένειες, είδος της εισαγωγής.¹⁰¹

Σε αντίθεση με το APACHE II, η προκύπτουσα τιμή ανταποκρίνεται μάλλον καλύτερα σε ομάδες ασθενών με διαφορετικές ασθένειες.

Ο λόγος της προβλεπόμενης προς την αληθινή θνητότητα λέγεται SMR- standardized mortality ratio και είναι ένα διαδεδομένο είδος σύγκρισης –benchmarking.

Η ΜΕΘ του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας έχει αποφασίσει να χρησιμοποιεί το SAPS II ως σκορ βαρύτητας. Καθώς το σκορ αυτό συνοδεύει κάθε νοσηλεύόμενο και είναι καταγεγραμμένο στο ηλεκτρονικό αρχείο, ήταν επόμενο να χρησιμοποιηθεί και στην παρούσα μελέτη.

Στη συνέχεια της συζήτησης θα αναφερθεί μια εναλλακτική μέθοδος monitoring της σπλαγγχνικής ισχαιμίας και θα δοθεί μία σύντομη κριτική –εκτίμησή της.

Η γαστρική τονομετρία σαν εργαλείο monitoring της σπλαγγχνικής κυκλοφορίας.

Με βάση παρατηρήσεις που έγιναν στα τέλη της δεκαετίας του 1960, η συνεχής μέτρηση του ενδογαστρικού pH- γαστρική τονομετρία- προτάθηκε σαν ένας ελάχιστα επεμβατικός τρόπος παρακολούθησης της σπλαγγχνικής κυκλοφορίας. Σε αυτή τη μέθοδο μετράται η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο γαστρικό βλεννογόνο σε συνάρτηση με τη μέτρηση των διττανθρακικών και του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα προς υπολογισμό του pH του βλεννογόνου intramucosal pH (pHi) . Η μέτρηση επιτυγχάνεται με την εισαγωγή στο στόμαχο ενός μπαλονιού που μετρά την μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα – PCO₂-του γαστρικού βλεννογόνου. Η μέτρηση βασίζεται στην υπόθεση ότι η ποσότητα των διττανθρακικών στο στοματικό βλεννογόνο βρίσκεται σε ισορροπία με αυτήν στο αρτηριακό αίμα.

Στην καταπληξία –shock-αυτή η εξισορρόπηση ενδεχομένως να μη συμβαίνει.

Η συστηματική οξέωση και αλκάλωση επηρεάζουν τα επίπεδα διττανθρακικών στο αίμα. Αλλά ενδέχεται να μην επηρεάζουν αυτά του γαστρικού βλεννογόνου. Αντιθέτως το γαστρικό PCO₂ έχει άμεση συσχέτιση με τη συστηματική παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα. Ο αναερόβιος μεταβολισμός έχει ως παραπροϊόν το διοξείδιο του άνθρακα.

Ο αερόβιος μεταβολισμός του γαστρικού βλεννογόνου είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στις αλλαγές αιμάτωσης και οξυγόνωσης. Η βλεννογόνια οξέωση βρέθηκε ότι συσχετίζεται με την απαρχή του αναερόβιου μεταβολισμού σαν απάντηση στην υποξία ή τη σήψη.

Διάφορες τιμές προτάθηκαν σαν cut-off values με ποιά αποδεκτή την τιμή pHi 7.35 κάτω από την οποία θεωρήτικά ο γαστρικός βλεννογόνος περνά σε αναερόβιο μεταβολισμό.

Είναι πλέον αποδεκτό ότι πολύ χαμηλές τιμές pHi σχετίζονται με κακή πρόγνωση. Σα μέθοδος λοιπόν, θεωρήθηκε πολλά υποσχόμενη.

Πλέον όμως έχει φανεί ότι η εκτίμηση της σπλαγγχνικής κυκλοφορίας με βάση τη γαστρική τονομετρία συσχετίζεται φτωχά με τους πιο κοινούς δείκτες της υποαίματωσης- κλινικούς δείκτες , αιμοδυναμικές μετρήσεις, μετρήσεις του οξυγόνου και της μεταφοράς αυτού, μεταβολικούς δείκτες της υποαιμάτωσης.

Οι λόγοι είναι πολλαπλοί. Λάθος τοποθέτηση του μπαλονιού οδηγεί σε εκτίμηση της αιμάτωσης διαφορετικών ιστών (πχ του οισοφάγου). Λάθη στη λήψη των δειγμάτων έδιναν μη αξιόπιστα αποτελέσματα . Οι αναλυτές αερίων του αίματος είναι κατασκευασμένοι για να αναλύουν αίμα και όχι γαστρικό υγρό. Το πιο σημαντικό όμως είναι ότι οι αλλαγές του pH, λόγω του χρόνου που χρειάζονται για να εξισορροπηθούν με τις αλλαγές του PCO₂ στο αίμα, αντανακλούν γεγονότα που έχουν ήδη συμβεί, ενώ για παράδειγμα οι αλλαγές που εντοπίζουμε στα αέρια αίματος απεικονίζουν μια κατάσταση που εξελίσσεται τώρα. Αντίθετα με τη γαστρική τονομετρία, η ενδοπεριτοναϊκή μικροδιάλυση απεικονίζει γεγονότα που έχουν συμβεί οκτώ μόλις λεπτά πριν.

Επίσης, η τοποθέτηση του ενδογαστρικού μπαλονιού ενέχει τεχνικές προκλήσεις.¹⁰²⁻¹⁰⁵

Η παραπάνω μέθοδος έχει λίγο ή πολύ εγκαταληφθεί, αν και συνεχίζει να χρησιμοποιείται σε κάποια κέντρα.

Η στατιστική ανάλυση του δείγματος των εικοσιένα περιστατικών.

Κριτική – συμπεράσματα.

Στην παρούσα μελέτη η μικροδιάλυση χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να διερευνηθούν οι μεταβολές στις συγκεντρώσεις εκείνων των βιοχημικών παραμέτρων που αποκαλύπτουν την ενεργειακή κατάσταση και τη βιωσιμότητα των κυττάρων στο περιτόναιο.

Η στατιστική ανάλυση του δείγματος των εικοσιένα περιστατικών έδωσε ορισμένα αποτελέσματα. Στους 9 ασθενείς που τελικά απεβίωσαν, η υψηλή συγκέντρωση γλυκερόλης, ο υψηλός λόγος L/P (lactate/pyruvate ratio) και η χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης ήταν τα κύρια ευρήματα κατά τα πρώτα 24ωρα νοσηλείας στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Οι ασθενείς που κατέληξαν είχαν ενδοπεριτοναϊκές συγκεντρώσεις γλυκερόλης μεγαλύτερες εκείνων που επέζησαν, ήδη από την πρώτη ημέρα νοσηλείας. Τη δε τρίτη μέρα, οι τιμές αυτές ανήλθαν σημαντικά (κατά 50% περίπου των αρχικών). Η συσχέτιση της ανόδου της γλυκερόλης και της ισχαιμίας του εντερικού βλεννογόνου έχει διαφανεί σε διάφορες εργασίες.^{24,25,26,27} Υψηλές τιμές γλυκερόλης έχουν παρατηρηθεί σε μοντέλα προκλητής ισχαιμίας σε πειραματόζωα. Η γλυκερόλη είναι ένα από τα συστατικά της κυτταρικής μεμβράνης. Σε αναερόβιες συνθήκες, ενεργοποιείται η φωσφολιπάση και η γλυκερόλη

απελευθερώνεται στον περιβάλλοντα διάμεσο χώρο, οπότε τα αυξημένα επίπεδά της μαρτυρούν κυτταρική καταστροφή^{68,94}.

Σε αναερόβιες συνθήκες, ενέργεια παράγεται από την αναγωγή του πυρουβικού (P) σε γαλακτικό (L) μέσω της δράσης της γαλακτικής δευδρογενάσης. Έτσι, ο λόγος L/P αποτελεί έναν έμμεσο δείκτη της ισορροπίας μεταξύ αερόβιου και αναερόβιου μεταβολισμού. Στην ισχαιμία, οι συγκεντρώσεις του γαλακτικού αυξάνονται και του πυρουβικού ελαττώνονται. Παρατηρείται δυσανάλογη αύξηση του γαλακτικού σε σχέση με το πυρουβικό. Αποτέλεσμα είναι η αύξηση του λόγου L/P⁹². Σε σοβαρή φλεγμονή, επίσης συναντώνται υψηλές συγκεντρώσεις γαλακτικού, λόγω υπερμεταβολισμού. Η μικροδιάλυση προσφέρει πιθανόν, έναν τρόπο αξιολόγησης της τοπικής ισχαιμίας και /ή της φλεγμονής, δυο καταστάσεις σημαντικές στην πρόγνωση της έκβασης στους χειρουργικούς ασθενείς. Η θέση του καθετήρα φαίνεται επίσης να έχει σημασία. Η ευαισθησία των αποτελεσμάτων αυξάνει όταν ο καθετήρας είναι τοποθετημένος πλησίον της βλάβης.^{68,75,76,77,78,92,95}.

Προηγούμενες μελέτες σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε κολεκτομή, έχουν δείξει ότι όταν η τιμή του λόγου των ενδοπεριτοναϊκών τιμών γαλακτικού/ πυρουβικού (L/P) υπερβαίνει το 20 και δεν ελαττώνεται κατά τη διάρκεια των πρώτων μετεγχειρητικών ημερών, είναι ενδεικτική σπλαχνικής ισχαιμίας. Αποτελεί δε, προγνωστικό παράγοντα για διαφυγή από την αναστόμωση στο μέλλον⁹⁶. Στην παρούσα μελέτη ο λόγος L/P παρέμενε σταθερά υψηλός τις τρεις πρώτες ημέρες νοσηλείας. Στη στατιστική ανάλυση με εφαρμογή μοντέλου λογαριθμιστικής παλινδρόμησης, με εξαρτημένη μεταβλητή την έκβαση και ανεξάρτητες τη γλυκόζη τρίτης ημέρας και τη μέση τιμή τριήμερου του λόγου L/P, βρέθηκε ότι η τιμές λόγου L/P > 25,94 σχετίζονται με αυξημένη επιβίωση. Το παραπάνω εύρημα επιδέχεται κριτικής δεδομένου της ανομοιογένειας του δείγματος. Παρόλα αυτά δε στερείται φυσιολογικής βάσης.

Ειδικότερα, ο υψηλός λόγος L/P φανερώνει την αυξημένη συγκέντρωση γαλακτικού ενδοπεριτοναϊκά σε συνδυασμό με τη χαμηλή συγκέντρωση πυρουβικού. Η γλυκόζη είναι ο κύριος πάροχος του ενδοκυττάρου πυρουβικού. Άρα η συγκέντρωση του πυρουβικού θα ελαττωθεί όταν μειωθεί η προσφορά γλυκόζης. Σε συνθήκες μειωμένης αερόβιας γλυκόλυσης όπως συμβαίνει στην ισχαιμία, καθώς περιορίζεται η προσφορά θρεπτικών υλικών και οξυγόνου, το κύτταρο ουσιαστικά στερείται καυσίμων για τη συνέχιση της δραστηριότητάς του⁹⁷. Σε χειρουργικούς ασθενείς με δυσμενή πορεία, οι μεταβολές αυτές πιθανώς λαμβάνουν χώρα πολύ νωρίς κατά τη νοσηλεία τους. Η πρόωμη ανίχνευσή τους θα μπορούσε ενδεχομένως να συμβάλλει στην έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση^{50,51,77,79}.

Κατά την ανάλυση των δεδομένων, βρέθηκε ότι οι τιμές γαλακτικού της μικροδιάλυσης ήταν ιδιαίτερα αυξημένες τιμές σε σχέση με τις τιμές στο αίμα. Τα επίπεδα γαλακτικού μικροδιάλυσης ήταν υψηλότερα σε εκείνους που απεβίωσαν σε σχέση με εκείνους που επέζησαν, ενώ τα επίπεδα γαλακτικού

μικροδιάλυσης και των δύο ομάδων ήταν μικρότερα εκείνων του αίματος. Τα δε επίπεδα των γαλακτικών στο αίμα στην ομάδα των θανόντων ήταν υψηλότερα εκείνων του αίματος σε όσους επέζησαν.

Πως εξηγούνται τα παραπάνω ευρήματα. Γνωρίζουμε ότι το έντερο είναι ένας βασικός παραγωγός γαλακτικού. Σε εργασίες βρέθηκε ότι τα επίπεδα του γαλακτικού στη συστηματική κυκλοφορία είναι μικρότερα σε σχέση με τα επίπεδα στην πυλαία, λόγω χρησιμοποίησης του γαλακτικού από το ήπαρ^{98,99}. Η διαφορά των συγκεντρώσεων γαλακτικού ανάμεσα στο αίμα και στο περιτόναιο έχει παρατηρηθεί και σε πειραματικά μοντέλα, στα οποία, παρά την προκληθείσα εντερική ισχαιμία, δεν παρατηρήθηκε συστηματική υπεργαλακταιμία¹⁰⁰. Όπως αναφέρθηκε στο γενικό μέρος, η άνοδος του lactate φαίνεται να ακολουθεί την εξής σειρά: ενδαυλικά > περιτόναιο > πυλαία –μεσεντέριο κυκλοφορία > συστηματική κυκλοφορία-περιφέρεια.

Επομένως, η παρακολούθηση του γαλακτικού ενδοπεριτοναϊκά, σε αντίθεση με τη μέτρηση του γαλακτικού στο πλάσμα, μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη σε συγκεκριμένους ασθενείς, όπως είναι εκείνοι στους οποίους υποπτευόμαστε μετεγχειρητική εντερική ισχαιμία^{49,50,51,52}.

Στην παρούσα εργασία οι ασθενείς που απεβίωσαν είχαν εμφανώς χειρότερες τιμές από αυτούς που επιβίωσαν. Η κλινική τους πορεία ήταν αντανάκλαση των φτωχών αυτών τιμών. Οι ασθενείς αυτοί βάσει του προγνωστικού μοντέλου SAPS II, προβλεπόταν ότι θα έχουν δυσμενή κλινική εξέλιξη όπως και είχαν.

Παρά τα ελπιδοφόρα μηνύματα της παρούσας μελέτης για την έγκαιρη πρόληψη των επιπλοκών στους χειρουργικούς ασθενείς με βάση τις τιμές της μικροδιάλυσης, υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί που πρέπει να ληφθούν υπόψη στην αξιολόγηση των ευρημάτων. Οι ασθενείς ήταν λίγοι σε αριθμό και η παρακολούθηση διήρκεσε μόνον τρεις ημέρες. Δεν υπήρχε control group. Ως αποτέλεσμα τα ευρήματα της στατιστικής μελέτης θα πρέπει να αξιολογηθούν με κάποια περίσκεψη.

Σε μεγαλύτερα δείγματα και μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης πιθανόν να αναδεικνύονταν άλλες τιμές αναφοράς για τους μετρούμενους μεταβολίτες. Το τελικό δείγμα των ασθενών παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια υποκειμένων νοσημάτων. Συμπεριλήφθηκαν επείγοντα και προγραμματισμένα περιστατικά (scheduled or unscheduled surgery, σύμφωνα με το διαχωρισμό του προγνωστικού μοντέλου SAPS II). Διαφορετικοί ουδοί για το λόγο L/P μπορεί να υφίστανται, ανάλογα με το υποκείμενο νόσημα. Υπενθυμίζουμε ότι η συγκεκριμένη μελέτη έλαβε τελικά τη μορφή της longitudinal observation study. Να σημειωθεί πάντως ότι από τη μελέτη προέκυψε δημοσίευση στο διεθνές περιοδικό International Surgery, με τίτλο Intraperitoneal microdialysis as a monitoring method in the Intensive Care Unit. Αναμένεται να δημοσιευθεί μέσα στο 2014.

Θα τονίσουμε για άλλη μια φορά, ότι η διεθνής βιβλιογραφία στερείται αναφορών σε μεγάλες ομάδες ασθενών. Η ενδοπεριτοναϊκή μικροδιάλυση είναι ακόμη σπάνια ως μέθοδος monitoring βαρέως πασχόντων ασθενών.

Οι σημαντικοί περιορισμοί της μελέτης, δεν αναιρούν ωστόσο τις παρατηρούμενες τάσεις, που άλλωστε διαπιστώνονται και σε διεθνείς μελέτες, ούτε τη γενικότερη σημασία μιας έγκαιρης ανίχνευσης της αύξησης του λόγου L/P^{92,96}. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης πιθανόν να συνηγορούν στην έγκαιρη ανίχνευση σήψης ή ισχαιμίας σε χειρουργικούς ασθενείς που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Με τα παραπάνω συμφωνεί η μέχρι σήμερα γνώση της παθοφυσιολογίας της αιμάτωσης του εντερικού βλεννογόνου.

Ειδικότερα, η περιοχική ισχαιμία του εντέρου οδηγεί σε μειωμένη παροχή θρεπτικών υλικών και οξυγόνου στα κύτταρα του βλεννογόνου, με τελική κατάληξη τη νέκρωσή τους. Ο εντερικός αυλός είναι ιδιαίτερα ευπαθής στην υποξία. Ο οργανισμός σε καταστάσεις stress προτιμά να προστατεύσει άλλα 'ευγενή' όργανα όπως την καρδιά και τον εγκέφαλο και όχι το έντερο. Η εντερική κυκλοφορία θεωρείται, όπως και η κυκλοφορία των άκρων, σαν μία εύκολα διαθέσιμη δεξαμενή (pool) όγκου αίματος. Η επακόλουθη ισχαιμία του εντέρου, το καθιστά σηπτική εστία και πηγή φλεγμονωδών κυττοκινών που τελικά θα βλάψουν την ομοιόσταση.

Το έντερο λόγω της ισχαιμίας, μεταπίπτει σε μία μηχανή παραγωγής lactate. Θα θέλαμε να σημειώσουμε ότι μια συχνά διαδεδομένη άποψη για το lactate, είναι ότι αποτελεί δομή επιβλαβή για τον οργανισμό. Στην πραγματικότητα το lactate δεν είναι τίποτα παραπάνω από ένα θρεπτικό υπόστρωμα για τον οργανισμό, με μικρή όμως ενεργειακή απόδοση⁵¹. Από την άλλη μεριά η γαλακτική οξέωση σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα¹⁰⁶.

Ευελπιστούμε ότι η ενδοπεριτοναϊκή μικροδιάλυση θα δώσει ένα ακόμη διαγνωστικό εργαλείο στη φαρέτρα του Χειρουργού και του Εντατικολόγου. Πιθανώς να εντοπίζει έγκαιρα τις μεταβολές αυτές στον εντερικό αυλό που προηγούνται των συστηματικών εκδηλώσεων ή της χειρουργικής επιπλοκής. Η δυνατότητα πρόγνωσης της έκβασης του χειρουργικού ασθενή με βάση τις τιμές των παραμέτρων της μικροδιάλυσης σε πρώιμο στάδιο, ενδεχομένως να επισπεύσει τον εντοπισμό μιας σηπτικής εστίας και να οδηγήσει στην έγκαιρη παρέμβαση. Πιθανές τέτοιες παρεμβάσεις είναι η έγκαιρη διαγνωστική απεικόνιση του γαστρεντερικού σωλήνα, η παροχέτευση μιας ενδοκοιλιακής συλλογής, η επανεπέμβαση σε τυχόν ρήξη εντεροαναστόμωσης, η βελτιστοποίηση της χορήγησης υγρών μετεγχειρητικά, η αλλαγή του αντιβιοτικού σχήματος, η ρύθμιση των μεταβολικών αναγκών του ασθενούς. Η ενδοπεριτοναϊκή μικροδιάλυση μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο ερευνητικό εργαλείο για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της εντερικής ισχαιμίας. Οι μεταβολίτες που προσδιορίζονται με τη μέθοδο αυτή μπορούν να αποτελέσουν χρήσιμους

δείκτες σε κλινικές δοκιμές που στοχεύουν στην ελάττωση της ισχαιμίας του εντέρου σε χειρουργικούς ασθενείς.

Τελικά συμπεράσματα της μελέτης. Συνολική θεώρηση της ενδοπεριτοναϊκής μικροδιάλυσης ως μεθόδου monitoring στον βαρέως πάσχοντα ασθενή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Η μελέτη έλαβε χώρα σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας πράγμα που την καταστά πρωτότυπη.

Κατά τη διάρκεια της εντοπίστηκαν διάφορες τεχνικές, λειτουργικές και οργανωτικές δυσκολίες στην εφαρμογή της μεθόδου.

Η πιο σημαντική δυσκολία είναι η σωστή τοποθέτηση του καθετήρα.

Οι υπόλοιποι περιορισμοί έχουν να κάνουν με τη διαχείριση των πολλών υλικών της μεθόδου (καθετήρες, αντλίες, σύριγγες, υγρά, φιαλίδια, αναλυτής και συνεχής επίβλεψη της μεθοδολογίας).

Προτείνεται μια συγκεκριμένη τεχνική τοποθέτησης του ενδοπεριτοναϊκού καθετήρα. Αυτό είναι και ένα από τα πιο σημαντικά συμπεράσματα.

Το τελικό δείγμα της έρευνας είναι ανομοιογενές και τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης επιδέχονται κριτικής. Αποτελείται από 21 άτομα , άνδρες και γυναίκες, διαφορετικών ηλικιών, με διαφορετικό υποκείμενο νόσημα και ποικίλη έκβαση.

Το τελικό δείγμα από την άλλη αποτελείται από βαρέως πάσχοντες ασθενείς με χειρουργική πάθηση που νοσηλεύθηκαν όλοι στην ίδια Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Τα στατιστικά ευρήματα δε φαίνεται να διαφωνούν με τα ευρήματα και τις τάσεις της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Η τεχνική είναι περίπλοκη και χρησιμοποιεί πλειάδα υλικών.

Πιθανολογούμε ότι η κατάκτηση της τεχνικής έχει καμπύλη εκμάθησης.

Η ενδοπεριτοναϊκή μικροδιάλυση ως μέθοδος monitoring έχει κάποιο οικονομικό κόστος.

Στη σημερινή οικονομική πραγματικότητα πρέπει ακόμη να υπολογίσουμε το χρόνο, που η τεχνική αυτή αποσπά από το προσωπικό.

Η διεθνής βιβλιογραφία είναι σχετικά φτωχή, ιδιαίτερα όταν συγκριθεί με την αντίστοιχη της μικροδιάλυσης του εγκεφαλικού ιστού.

Η τεχνική της ενδοπεριτοναϊκής μικροδιάλυσης γενικά δεν είναι διαδεδομένη.

Βασίζεται και επιπλέον δίνει νέα στοιχεία στην παθοφυσιολογία του εντερικού βλεννογόνου.

Είναι εργαλείο έρευνας.

Είναι μέθοδος επεμβατική μεν, ασφαλής δε. Δεν υπήρξε η παραμικρή επιπλοκή.

Ευελπιστούμε ότι στο μέλλον θα αποτελέσει ένα χρήσιμο, καθημερινό εργαλείο στην κλινική παρακολούθηση του χειρουργικού ασθενούς και του βαρέως πάσχοντος, καθώς και στη λήψη κρίσιμων και πρώιμων αποφάσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Agneta Eliason.** Microdialysis-principles of recovery Copyright by CMA/Microdialysis AB. Stockholm, Sweden, 1991.
2. **Ungerstedt U.** Microdialysis--principles and applications for studies in animals and man. *J Intern Med.* 1991; 230(4):365-73.
3. **Stahl M, Bouw R, Jackson A, et al.** Review Human Microdialysis. *Curr Pharm Biotechnol.* 2002; 3(2):165-78.
4. **Ståhle L.** Microdialysis in pharmacokinetics. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1993; 18(1):89-96.
5. **Joukhadar C, Müller M.** Microdialysis: current applications in clinical pharmacokinetic studies and its potential role in the future. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44(9):895-913.
6. **Hammarlund-Udenaes M.** The use of microdialysis in CNS drug delivery studies. Pharmacokinetic perspectives and results with analgesics and antiepileptics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2000; 45(2-3):283-94.
7. **Liu X, Kruger PS, Roberts MS.** How to Measure Pharmacokinetics in Critically Ill Patients? *Curr Pharm Biotechnol.* 2011 May 2010
8. **De Mesquita S, Beinfeld MC, Crawley JN.** Microdialysis as an approach to quantitate the release of neuropeptides. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1990; 14:5-15.
9. **De Lange EC, Danhof M, de Boer AG, et al.** Studies on drug transport across the blood-brain barrier. *Brain Res Brain Res Rev.* 1997;25(1):27-49.
10. **Young AM.** Intracerebral microdialysis in the study of physiology and behaviour. *Rev Neurosci.* 1993; 4(4):373-95.
11. **Paraforou T, Paterakis K, Fountas K, et al.** Cerebral perfusion pressure, microdialysis biochemistry and clinical outcome in patients with traumatic brain injury." *BMC Res Notes.* 2011; 4:540.

12. **Hutchinson PJ, Gupta AK, Fryer TF et al.** Correlation between cerebral blood flow, substrate delivery, and metabolism in head injury: a combined microdialysis and triple oxygen positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002; 22:735–745.
13. **Peerdeman SM, Girbes AR, Polderman KH, et al.** Changes in cerebral interstitial glycerol concentration in head-injured patients; correlation with secondary events. *Intensive Care Med.* 2003; 29:1825–1828.
14. **Clausen T, Alves OL, Reinert M, et al.** Association between elevated brain tissue glycerol levels and poor outcome following severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2005; 103:233–238.
15. **Bahlmann L, Wagner K, Heringlake M, et al.** Department of Anesthesiology, Medical University of Lübeck, Germany. Subcutaneous microdialysis for metabolic monitoring in abdominal aortic surgery. *J Clin Monit Comput.* 2002; 17(5):309-12.
16. **Dimopoulou I, Nikitas N, Orfanos SE et al.** Second Department of Critical Care Medicine, Attikon Hospital, Medical School, University of Athens, Athens, Greece. Kinetics of adipose tissue microdialysis-derived metabolites in critically ill septic patients: associations with sepsis severity and clinical outcome. *Shock.* 2011; 35(4):343-8.
17. **Dimopoulou I, Nikitas N, Orfanos SE et al.** Kinetics of adipose tissue microdialysis-derived metabolites in critically ill septic patients: associations with sepsis severity and clinical outcome. *Shock.* 2011; 35(4):343-8.
18. **Brix M, Muret P, Mac-Mary S, et al.** Early bedside detection of ischemia and rejection in liver transplants by microdialysis. *Liver Transpl.* 2012; 12.
19. **Möller F, Liska J, Eidhagen F, et al.** Intravascular microdialysis as a method for measuring glucose and lactate during and after cardiac surgery. *J Diabetes Sci Technol.* 2011; 5(5):1099-107.
20. **Brix M, Muret P, Mac-Mary S, et al.** Microdialysis of cutaneous free flaps to monitor results of maxillofacial surgery. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2006; 107(1):31-7.
21. **Chin CJ, Mc Ardle AH, Brown R, et al.** Intestinal mucosal lesions in low flow states. A morphological, hemodynamic and metabolic reappraisal. *Arch Surg.* 1970; 101:478-483.

22. **Hagstrom-Toft E, Enoksson S, Molberg E, et al.** Absolute concentrations of glycerol and lactate in human skeletal muscle, adipose tissue and blood. *Am J Physiol* 1997; 273:584-592.
23. **Fellander G, Nordenstrom J, Tjader I, et al.** Lipolysis during abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78:150-155.
24. **Solligard E, Ingelborg SJ, Bakkelund K, et al.** Gut luminal microdialysis of glycerol as a marker of intestinal ischemic injury and recovery. *Crit Care Med.* 2005; 33(10):2278-2285.
25. **Sommer T, Larsen JF.** Detection of intestinal ischemia using a microdialysis technique in an animal model. *World J Surg.* 2003; 27:416-420.
26. **Holbeck S, Grande PO.** Hypovolemia is a main factor behind disturbed perfusion and metabolism in the intestine during endotoxemia in cat. *Shock.* 2002; 18: 367-373.
27. **Solligard E, Ingelborg SJ, Bakkelund K, et al.** Gut barrier dysfunction as detected by intestinal luminal microdialysis. *Intensive Care Med.* 2004; 30:1188-1194.
28. **Ronco C, Brendolan A, Crepaldi C, et al** The peritoneal dialysis system. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(6):94-99.
29. **Korth U, Krieter H, Denz C, et al.** Intestinal ischemia during cardiac arrest and resuscitation. Comparative analysis of extracellular metabolites by microdialysis. *Resuscitation.* 2003; 58:209-217.
30. **Garrett R, Grisham CM.** *Biochemistry* (3rd ed.). Belmont, CA: Thomson Brooks/Cole. 2005.
31. **Voet D, Voet JG.** *Biochemistry* 3rd Edition (New York, John Wiley & Sons, Inc.), 2004.
32. **Smith AD, Datta SP, Smith GH, et al.** *Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology.* New York: Oxford University Press, 1997.
33. **Mizock BA.** The hepatosplanchnic area and hyperlactatemia: A tale of two lactates. *Crit Care Med.* 2001; 29(2):447-9.
34. **Mizock BA.** Hyperlactatemia in acute liver failure: decreased clearance versus increased production. *Crit Care Med.* 2001; 29(11):2225-6.

35. **Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ.** D-lactic acidosis. A review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms. *Medicine (Baltimore)*. 1998; 77(2):73-82.
36. **Forrest DM, Russell JA.** Metabolic acidosis. In: *Oxford Textbook of Critical Care*. 1999; 573-577.
37. **Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, et al.** Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. DCA-Lactic Acidosis Study Group. *Am J Med*. 1994; 97(1):47-54.
38. **Stacpoole PW.** Lactic acidosis and other mitochondrial disorders. *Metabolism*. 1997; 46(3):306-21.
39. **Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al.** Lactate clearance vs. central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010; 303(8):739-46.
40. **Emanuel Rivers MPH, Bryant Nguyen MD, et al.** Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock» *N Engl J Med*. 2001; 345(19):1368-77.
41. **Ciarka A, De Backer D, Vincent JL.** Lactic acidosis in the critically ill. *Acta Clin Belg*. 2000; 55(6):295-9.
42. **De Backer D, Creteur J, Silva E, et al.** The hepatosplanchnic area is not a common source of lactate in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2001; 29(2):256-61.
43. **Levrant J, Ciebiera JP, Jambou P, et al.** Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25:58-62.
44. **Halperin ML, Goldstein MB.** *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach*. Philadelphia, WB Saunders Co., 1999:103 -106.
45. **Seifter JL.** Acid-base disorders. Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2007: chap 119.
46. **Gunnerson KJ, Saul M, et al.** Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care*. 2006; 10(1):R22.
47. **Adluri RK, Singh AV, et al.** Measurement of intraperitoneal metabolites during hypothermic cardiopulmonary bypass using microdialysis. *Scand Cardiovasc J*. 2011; 45(4):229-35.

48. **Solligård E, Wahba A et al.** Rectal lactate levels in endoluminal microdialysate during routine coronary surgery. *Anaesthesia*. 2007; 62(3):250-8.
49. **Birke-Sorensen H, Andersen NT.** Metabolic markers obtained by microdialysis can detect secondary intestinal ischemia: an experimental study of ischemia in porcine intestinal segments. *World J Surg*. 2010; 34(5):923-32.
50. **Jansson K, Ungerstedt J, Jonsson T, et al.** Human intraperitoneal microdialysis: increased lactate/pyruvate ratio suggests early visceral ischaemia. A pilot study. *Scand J Gastroenterol*. 2003; 38(9):1007-11.
51. **Jansson M, Strand I, et al.** Intraperitoneal microdialysis: Postoperative monitoring of splanchnic ischemia by measurements of the lactate pyruvate ratio. *Crit Care Med*. 2006; 34(10):2695-7.
52. **Sommer T.** Microdialysis of the bowel: the possibility of monitoring intestinal ischemia. *Expert Rev Med Devices*. 2005; 2(3):277-86.
53. **Deeba S, Corcoles EP, Hanna GB, et al.** Use of rapid sampling microdialysis for intraoperative monitoring of bowel ischemia. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51(9):1408-13.
54. **Gilbert JA, Kamath PS.** Spontaneous bacterial peritonitis: an update. *Mayo Clin Proc*. 1995; 70(4):365-70.
55. **Wittmann DH, Schein M, Condon RE.** Management of secondary peritonitis. *Ann Surg*. 1996; 224(1):10-8.
56. **Emmanuel K, Weighardt H, Bartels H, et al.** Current and future concepts of abdominal sepsis» *World J Surg*. 2005; 29(1):3-9.
57. **Silen W Cope's.** *Early Diagnosis of the Acute Abdomen*», 18th ed. New York, Oxford University Press, 1991:19.
58. **Stephen M, Loewenthal J.** Generalized infective peritonitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1978; 147:231.
59. **Levison ME, Bush LM.** Peritonitis and other intraabdominal infections in Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990.

60. **Cornwell EE, Rodriguez A, Mirvis SE, et al.** Acute acalculous cholecystitis in critically injured patients. *Ann Surg.* 1989; 210:52.
61. **Mazuski JE, Sawyer RG, Nathans AB, et al.** The surgical infection society guidelines on antimicrobial therapy for intraabdominal infections: An executive summary. *Surg Infect.* 2002; 3:161.
62. **Bohnen J, Mustard R, Oxholm S, et al.** APACHE II score and abdominal sepsis: A prospective study. *Arch Surg.* 1988; 3:225.
63. **Rush BF Jr, Host WR, et al.** Intestinal ischemia and some organic substances in serum and abdominal fluid. *Arch Surg.* 1972; 105(2):151-7.
64. **Brook I, Altman RS, Loebman WW, et al.** Measurement of lactate in ascitic fluid: an aid in the diagnosis of peritonitis with particular relevance to spontaneous bacterial peritonitis of the cirrhotic. *Dig Dis Sci.* 1981; 26(12):1089-94.
65. **M. S. Reynaert, Z. H. Bshouty, C. Bertrand, et al.** Early diagnosis of peritoneal infection by simultaneous measurement of lactate concentration in peritoneal fluid and blood. *Intensive Care Medicine.* 1984; 10(6):301-304.
66. **DeLaurier GA, Ivey RK, Johnson RH.** Peritoneal fluid lactic acid and diagnostic dilemmas in acute abdominal disease. *Am J Surg.* 1994; 167(3):302-5.
67. **DeLaurier GA, Cannon RM, et al.** Increased peritoneal fluid lactic acid values and progressive bowel strangulation in dogs. *Am J Surg.* 1989; 158(1):32-5.
68. **Hörer TM, Norgren L, Jansson K.** Intraperitoneal glycerol levels and lactate/pyruvate ratio: early markers of postoperative complications. *Scand J Gastroenterol.* 2011; 46(7-8):913-9.
69. **Jex RK, van Heerden JA, Wolff BG, et al.** Gastrointestinal anastomosis: factors affecting early complication. *Ann Surg.* 1987; 206(2):138-141.
70. **Francone TD, Saleem A, Read TA, et al.** Ultimate fate of the leaking intestinal anastomosis: does leak mean permanent stoma? *J Gastrointest Surg.* 2010; 14(6):987-92.
71. **Khan AA, Wheeler JM, et al.** The management and outcome of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2008; 10(6):587-92.

72. **Telem DA, Chin EH, et al.** Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery: a case-control study. *Arch Surg.* 2010; 145(4):371-6.
73. **Hyman N, Manchester T, Osler T, et al.** Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. *Ann Surg.* 2007; 245(2):254-258.
74. **Veen EJ, Steenbruggen J, Roukema JA.** Classifying surgical complications: a critical appraisal. *Arch Surg.* 2005; 140(11):1078-83.
75. **Pedersen ME, Dahl M, Qvist N.** Intraperitoneal microdialysis in the postoperative surveillance after surgery for necrotizing enterocolitis: a preliminary report. *J Pediatr Surg.* 2011; 46(2):352-6.
76. **Verdant CL, Chierago M, De Moor V, et al.** Prediction of postoperative complications after urgent laparotomy by intraperitoneal microdialysis: A pilot study. *Ann Surg.* 2006; 244(6):994-1002.
77. **Jansson K, Ungerstedt J, et al.** Human intraperitoneal microdialysis: increased lactate/pyruvate ratio suggests early visceral ischaemia. A pilot study. *Scand J Gastroenterol.* 2003; 38(9):1007-11.
78. **Jansson K, Jansson M, Ungerstedt J, et al.** Normal values and differences between intraperitoneal and subcutaneous microdialysis in patients after non-complicated gastrointestinal surgery. *Scand J Clin Lab Invest.* 2005; 65(4):273-81.
79. **Jansson K, Redler B, Ungerstedt J, et al.** Postoperative on-line monitoring with intraperitoneal microdialysis is a sensitive clinical method for measuring increased anaerobic metabolism that correlates to the cytokine response. *Scand J Gastroenterol.* 2004; 39(5):434-9.
80. **Jansson K, Redler B, Ungerstedt J, et al.** Results of intraperitoneal microdialysis depend on the location of the catheter. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004; 64(1):63-70.
81. **Dahn MS, Mitchell RA, Lange MP, et al.** Hepatic metabolic response to injury and sepsis. *Surgery.* 1995; 117(50):520.
82. **Guirao X.** Impact of the inflammatory reaction on intermediary metabolism and nutrition status. *Nutrition.* 2002; 18:949.
83. **Fan J, Li YH, Wojnar MM, et al.** Endotoxin-induced alterations in insulin-stimulated phosphorylation of insulin receptor, IRS-1, and MAP kinase in skeletal muscle. *Shock.* 1996; 6:164.

84. **Youd JM, Rattigan S, Clark MG.** Acute impairment of insulin mediated capillary recruitment and glucose uptake in rat skeletal muscle in vivo by TNF-alpha. *Diabetes*. 2000; 49:1904.
85. **Khaodhiar L, McCowen K, Bistrrian B.** Perioperative hyperglycemia, infection or risk? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999; 2:79.
86. **Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al.** Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345:1359.
87. **Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ.** Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300(8):933-44.
88. **Zdenek Rusavy, Vladimir Sramek, et al.** Influence of insulin on glucose metabolism and energy expenditure in septic patients. *Crit Care*. 2004; 8(4):213-220.
89. **Rosmarin DK, Wardlaw GM, Mirtallo J.** Hyperglycemia associated with high, continuous infusion rates of total parenteral nutrition dextrose. *Nutr Clin Pract*. 1996; 11:151.
90. **Solligård E, Juel IS, et al.** Gut luminal lactate measured by microdialysis mirrors permeability of the intestinal mucosa after ischemia. *Shock*. 2008; 29(2):245-51.
91. **Ungerstedt J, Nowak G, et al.** Intraperitoneal microdialysis (IPM): a new technique for monitoring intestinal ischemia studied in a porcine model. *Shock*. 2003; 20(1):91-6.
92. **Matthiessen P, Strand I, Jansson K, et al.** Is early detection of anastomotic leakage possible by intraperitoneal microdialysis and intraperitoneal cytokines after anterior resection of the rectum for cancer? *Dis Colon Rectum*. 2007; 50(11):1918-27.
93. **Hörer T, Norgren L, Jansson K.** Complications but not obesity or diabetes mellitus have impact on the intraperitoneal lactate/pyruvate ratio measured by microdialysis. *Scand J Gastroenterol*. 2010; 45(1):115-21.
94. **Pedersen ME, Dahl M, Qvist N.** Intraperitoneal microdialysis in the postoperative surveillance after surgery for necrotizing enterocolitis: a preliminary report. *J Pediatr Surg*. 2011; 46(2):352-6.
95. **Harken AH.** Lactic acidosis. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 142:593-606.

96. **Jansson K, Redler B, Truedsson L, et al.** Postoperative on-line monitoring with intraperitoneal microdialysis is a sensitive clinical method for measuring increased anaerobic metabolism that correlates to the cytokine response. *Scand J Gastroenterol.* 2004; 39:434–439.
97. **Ansorge C, Regner S, Segersvärd R, et al.** Early intraperitoneal metabolic changes and protease activation as indicators of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2012; 99(1):104-11.
98. **Graf H, Leach W, Arieff AI.** Evidence for a detrimental effect of bicarbonate therapy in hypoxic lactic acidosis. *Science.* 1985; 227:754–756.
99. **Madias NE.** Lactic acidosis. *Kidney Int.* 1986; 29:752–774.
100. **Jakob SM, Merasto-Minkkinen M, Tenhunen JJ, et al.** Prevention of systemic hyperlactatemia during splanchnic ischemia. *Shock.* 2000; 14:123–127.
101. **European Society of Intensive Care -Patient-centred Acute Care Training 2014.**
Clinical Outcome.
102. **Krafte-Jacobs B, Carver J, et al.** Comparison of gastric intramucosal pH and standard perfusional measurements in pediatric septic shock. *Chest.* 1995 Jul; 108(1):220-5.
103. **Cerný V, Cvachovec K.** Gastric tonometry and intramucosal pH--theoretical principles and clinical application. *Physiol Res.* 2000; 49(3):289-97.
104. **Clark CH, Gutierrez G.** Gastric intramucosal pH: a noninvasive method for the indirect measurement of tissue oxygenation. *Am J Crit Care.* 1992 Sep; 1(2):53-60.
105. **Gutierrez G, Palizas F et al.** Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet.* 1992 Jan 25; 339(8787):195-9.
106. **Mizock, Barry A et al.** Lactic acidosis in critical illness. *Critical Care Medicine* January 1992 Vol 20-Issue 1.

