

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ»**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΜΠΡΑΞΗ ΜΕ ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΒΑΣΙΚΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΟΥ ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ:

***ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΟΝ ΤΡΑΧΕΙΟΣΩΛΗΝΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ
ΑΠΟΣΩΛΗΝΩΣΗ ΠΑΙΔΙΩΝ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗΣ
ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ.***

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ
ΜΠΡΟΖΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ**

**ΑΘΗΝΑ
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2012**

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Τ.. Μεταπτυχιακ.. Φοιτητ..

Εξεταστική Επιτροπή

-, Επιβλέπων
-
-

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε απο την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της/...../..... για την αξιολόγηση και εξέταση τ... υποψηφίου κ..., συνεδρίασε σήμερα .../.../....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία τ. Κ...
..... με τίτλο

....., είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

-, Επιβλέπων (Υπογραφή) _____
-, (Υπογραφή) _____
-, (Υπογραφή) _____

*Αφιερώνεται με περισσή αγάπη,
στους δασκάλους και καθηγητές μου,
στον πατέρα μου και την μητέρα μου,
στις αδερφές μου,
τη γιαγιά και τον παππού μου.*

Ευχαριστίες

Ξεκινώντας θα ήθελα να ευχαριστήσω βαθιά τους καθηγητές μου Θεόδωρο Ξάνθο και Νικολέττα Ιακωβίδου που με βοήθησαν και κυρίως με ενέπνευσαν καθόλη τη διάρκεια τη Μεταπτυχιακού Προγράμματος. Η καθοδήγηση και η αμέριστη έννοια τους με οδήγησε στην ολοκλήρωση αυτού του πονήματος

Ευχαριστώ θερμά την κυρία Μαίρη Παπαγεωργίου, Διευθύντρια του Αναισθησιολογικού τμήματος του Νοσοκομείου Παίδων 'Παναγιώτη & Αγλαΐα Κυριακού' και όλο το προσωπικό του Χειρουργείου που με βοήθησε πρόθυμα και αγόγγυστα στην συλλογή του υλικού για την παρούσα μελέτη.

Ευχαριστώ τον Βιολόγο Λέκτορα ΕΚΠΑ Καππαρό Γιώργο που ανέλαβε το εργαστηριακό κομμάτι της μελέτης και που χωρίς την αρωγή του η ανάλυση των δειγμάτων δεν θα ήταν εφικτή.

Ευχαριστώ την Καθηγήτρια κυρία Λίλα Παπαδημητρίου που με έκανε δεκτή πριν τρία χρόνια στην ομάδα του Μεταπτυχιακού Προγράμματος ΚΑΡΠΑ.

Δεν θα μπορούσα να παραλείψω την Ιωάννα Τέσση, γραμματέα του Μεταπτυχιακού προγράμματος, που ήταν πάντα δίπλα μου και αποτελούσε το πρώτο άτομο στο οποίο απευθυνόμουν για οποιοδήποτε διαδικαστικό μου πρόβλημα .

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εισαγωγή

Μέρος 1^ο

Εισαγωγικά στοιχεία για τον ανώτερο αεραγωγό

Δομή ανώτερου αεραγωγού.....

Ανατομία του λάρυγγα.....

Ανατομία της τραχείας.....

Συγκριτική ανατομία ανώτερου αεραγωγού σε ενήλικες και παιδιά.....

Συγκριτική φυσιολογία αναπνευστικού συστήματος σε ενήλικες-παιδιά.....

Φλεγμονώδης αντίδραση

Ανοσολογικοί μηχανισμοί.....

Κυτταροκίνες

Ιντερλευκίνη-6.....

Φυσική ανοσία.....

Επίκτητη ανοσία.....

Κυτταρική ανοσία.....

Χυμική ανοσία.....

Μέρος 2^ο

Σκοπός.....

Υλικά και μεθοδολογία.....

Αποτελέσματα.....

Συζήτηση.....

Περίληψη

Ελληνικά.....

Αγγλικά.....

Βιβλιογραφία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ενδοτραχειακή διασωλήνωση αποτελεί το gold standard για τη διαχείριση του αεραγωγού τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά, βρέφη και νεογνά. Προτιμάται για την διαχείριση του αεραγωγού τόσο σε προγραμματισμένες όσο και σε επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις για πολλούς λόγους. Η ενδοτραχειακή διασωλήνωση εξασφαλίζει στεγανά τον αεραγωγό, επιτρέπει τον αερισμό του ασθενούς με την λιγότερη δυνατόν διαφυγή και προφυλάσσει επαρκώς από ενδεχόμενη αναγωγή και εισρόφηση (1). Αν και η διασωλήνωση αποτελεί την αποτελεσματικότερη και λιγότερο επεμβατική μέθοδο διασφάλισης του αεραγωγού, δεν είναι μια διαδικασία ελεύθερη επιπλοκών και έχουν περιγραφεί σοβαρές επιπλοκές που οφείλονται στη παρουσία του ενδοτραχειακού σωλήνα στις ευαίσθητες περιγλωττιδικές δομές (2,3).

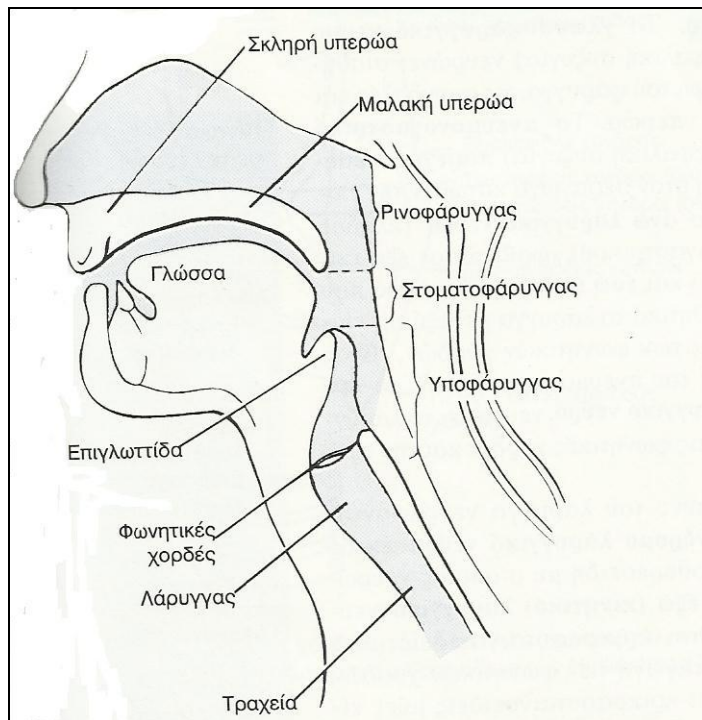
Η περιγλωττιδική φλεγμονώδης αντίδραση έχει δειχθεί ότι αποτελεί τοπική αντίδραση στην ενδοτραχειακή διασωλήνωση (4). Επίσης, η καταστροφή του βλεννογόνου που προκύπτει με την διασωλήνωση μπορεί να παραμένει ακόμα και μετά την αποσωλήνωση του ασθενούς για ένα ικανό χρονικό διάστημα (5,6). Καθώς ο ενδοτραχειακός σωλήνας παραμένει στην τραχεία, εξασκεί πίεση κυρίως στο οπίσθιο ευένδοτο υμενώδες τοίχωμα της και αυτό πιθανόν αποτελεί και τον πιο σημαντικό παράγοντα τραυματισμού των δομών του ανώτερου αεραγωγού (7). Τα νεογνά, τα βρέφη και τα παιδιά αποτελούν έναν πληθυσμό με αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη τέτοιου είδους επιπλοκών λόγω των ανατομικών ιδιοτήτων του αεραγωγού τους (8-10).

. Ο ακριβής μηχανισμός φλεγμονής δεν έχει ακόμα διαλευκανθεί. Ωστόσο, η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) αποτελεί έναν πρωταρχικό δείκτη φλεγμονής, ο οποίος

συμμετέχει στην φλεγμονώδη αντίδραση σε διάφορες καταστάσεις (5,11). Συνυπολογίζοντας ότι η ανάπτυξη τοπικού οιδήματος έχει αναλογικά σοβαρότερες επιπτώσεις στα παιδιά από ότι στους ενήλικες λόγω των ανατομικών ιδιομορφιών του αεραγωγού τους, η διερεύνηση των μηχανισμών ανάπτυξης φλεγμονής στον ευαίσθητο παιδιατρικό αεραγωγό αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον (12). Η παρούσα μελέτη, σχεδιάστηκε με σκοπό να αναδείξει αν συσχετίζεται η διάρκεια της διασωλήνωσης με την αύξηση των επιπέδων της IL-6 και την ανάπτυξη τοπικής φλεγμονής στον ανώτερο παιδιατρικό αεραγωγό.

Ανώτερος αεραγωγός

Η λεπτομερής γνώση της ανατομίας και της φυσιολογίας του ανώτερου αεραγωγού θεωρείται απαραίτητη για επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στη διαχείριση του . Στις ανατομικές δομές, σύμφωνα με τη σειρά εμφάνισης κατά την είσοδο στις ανώτερες αεροφόρες οδούς, περιλαμβάνονται οι κοιλότητες της ρινός και του στόματος, ο φάρυγγας, ο λάρυγγας και η τραχεία. Υπάρχουν δύο είσοδοι στον αεραγωγό του ανθρώπου: η μύτη, που οδηγεί στον ρινοφάρυγγα, και το στόμα, το οποίο οδηγεί στον στοματοφάρυγγα. Αυτές οι δύο οδοί χωρίζονται στο πρόσθιο τμήμα από την υπερώα αλλά συγκλίνουν στο οπίσθιο τμήμα. Η επιγλωττίδα, η οποία βρίσκεται στη βάση της γλώσσας, διαχωρίζει λειτουργικά το λάρυγγα, ο οποίος οδηγεί στην τραχεία, από τον υποφάρυγγα, ο οποίος οδηγεί στον οισοφάγο (13).



+

Εικόνα 1. Ο ανώτερος αεραγωγός του ανθρώπου. Από το βιβλίο: Κλινική αναισθησιολογία, G.Edward Morgan ,JR. Maged S. Mikhail, 2^η Έκδοση, Copyright 2000, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου, 1^{ος} τόμος, Σελ.71

Λάρυγγας

Ο λάρυγγας αποτελεί την είσοδο προς τις κατώτερες αεροφόρες οδούς και βρίσκεται μπροστά από τον υποφάρυγγα, σαν να κρέμεται από το υοειδές οστό. Είναι ένα χόνδρινος σκελετός ο οποίος αποτελείται από εννέα χόνδρους: το θυρεοειδή, τον κρικοειδή, τον χόνδρο της επιγλωττίδας και (σε ζεύγη) τους αρυταινοειδείς, κερατοειδείς και σφηνοειδείς χόνδρους.

Ο λάρυγγας κατά το άνω μέρος του εμφανίζει σχήμα τρίγωνης πυραμίδας με τη βάση στραμμένη προς τα πίσω , ενώ το κάτω μέρος του είναι κυλινδρικό και

αποτελείται από χόντρους, συνδέσμους, μύες και βλεννογόνο που επαλείφει την κοιλότητα του. Η πρόσθια ή τραχηλική επιφάνεια του λάρυγγα κατά τη μέση γραμμή καλύπτεται μόνο από το δέρμα και την τραχηλική περιτονία. Στον ενήλικα άντρα, ο λάρυγγας εμφανίζει τις μεγαλύτερες διαστάσεις με κατακόρυφη διάμετρο (από το άνω χείλος της επιγλωττίδας μέχρι το κάτω χείλος του κρικοειδούς χόνδρου) 7cm, εγκάρσια διάμετρο 4cm και οβελιαία διάμετρο στο ύψος του κάτω χείλους του θυρεοειδούς χόνδρου 3cm. Οι αντίστοιχες διαστάσεις στις γυναίκες είναι 5cm, 3.5cm και 2.5cm (13,14).

Εξαιτίας της εξάρτησης του από το κινητό υοειδές οστό και της χαλαρής σύνδεσης του με τις τραχηλικές περιτονίες ο λάρυγγας είναι κινητός ενεργητικά (κατά την κατάποση και φώνηση) και παθητικά. Παρόλο που η ακριβής θέση του διαφέρει, στον ενήλικα άνδρα ο λάρυγγας βρίσκεται μεταξύ του άνω χείλους του 4^{ου} και του κάτω χείλους του 6^{ου} αυχενικού σπονδύλου. Σε γυναίκες και σε παιδιά εντοπίζεται υψηλότερα ενώ στους γέροντες χαμηλότερα (13).

Ο κρικοειδής είναι ο μοναδικός πλήρης δακτύλιος στο λάρυγγα, πάνω στον οποίο στηρίζονται οι υπόλοιπες χόνδρινες δομές του οργάνου.

Κάθε αρυταινοειδής χόνδρος έχει σχήμα τρίγωνης πυραμίδας, η βάση της οποίας διαρθρώνεται με το άνω χείλος του πετάλου του κρικοειδούς χόνδρου σχηματίζοντας την κρικαρυταινοειδή άρθρωση. Σε τραυματικές συνθήκες διασωλήνωσης οι συγκεκριμένοι χόνδροι ενδέχεται να παρεκτοπιστούν και αν δεν ακολουθήσει ανάταξη τους να παραμείνει μόνιμο βράγχος φωνής. Εξάλλου ένας ενδοτραχειακός σωλήνας δυσανάλογα μεγάλος για τις ανατομικές διαστάσεις μπορεί να προκαλέσει μόνιμη ισχαιμία του βλεννογόνου και των αρυταινοειδών χόνδρων και μόνιμη λαρυγγική βλάβη (13,15).

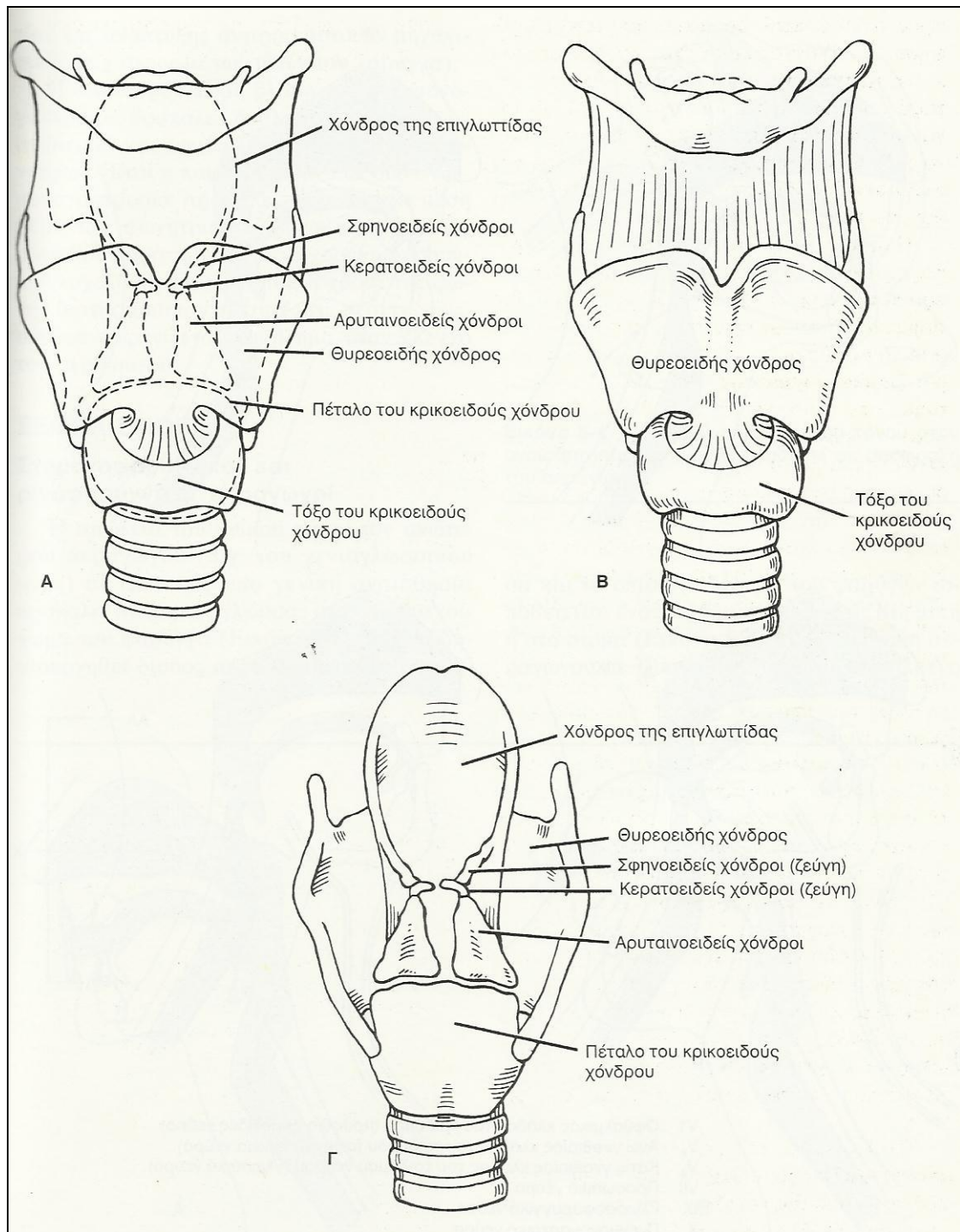
Ο θυρεοειδής χόνδρος έχει σχήμα κεκαμμένου θυρεού και αποτελείται από δύο τετράπλευρα πέταλα που ενώνονται εμπρός σε δίεδρο γωνία, η οποία είναι εξωτερικά ορατή (μήλο του Αδάμ).

Η κρικοθυρεοειδική μεμβράνη εκτείνεται μεταξύ του άνω χείλους του κρικοειδούς χόνδρου και του κάτω χείλους του θυρεοειδούς χόνδρου και έχει εύρος 6-8mm (13,15).

Η επιγλωττίδα αποτελεί βασικό οδηγό σημείο κατά τη διασωλήνωση της τραχείας. Έχει σχήμα μισχωτού φύλλου και φέρεται λοξά από κάτω και εμπρός προς τα άνω και πίσω. Ο μίσχος της προσφύεται μέσω του θυρεοεπιγλωττιδικού συνδέσμου στο εσωτερικό της γωνίας του θυρεοειδούς χόνδρου. Το άνω χείλος της είναι ελεύθερο και φτάνει μέχρι το μέσο της βάσης της γλώσσας. Η επιγλωττίδα καταλαμβάνει διαφορετική θέση ανάλογα με τη φάση λειτουργίας της. Έτσι, κατά την κατάποση η επιγλωττίδα κινείται προς τα κάτω ενώ συγχρόνως οι έξω λαρυγγικοί μύες συσπώνται έλκοντας τον λάρυγγα προς τα πάνω και η γλωττίδα κλείνει αντανεκλαστικά προκειμένου να αποτραπεί η είσοδος τροφής στο λάρυγγα και να προστατευτεί ο αεραγωγός κατά την κατάποση από εισρόφηση. Εξαιτίας ανατομικών παραλλαγών, η επιγλωττίδα μπορεί να προβάλλει έντονα άλλοτε προς τη γλώσσα και άλλοτε προς το φάρυγγα εμποδίζοντας τη λαρυγγοσκόπηση. Η εξοίδηση της επιγλωττίδας μπορεί να προκαλέσει σοβαρότατη απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού (13,14,15).

Επιπλέον στον χόνδρινο σκελετό του λάρυγγα υπάρχουν και δύο ζεύγη πολύ μικρών χόνδρων, οι κερατοειδείς, καθένας από τους οποίους επικάθεται στην κορυφή του σύστοιχου αρυταινοειδούς και οι σφηνοειδείς που περικλείονται στο οπίσθιο μέρος των αρυταινοεπιγλωττιδικών πτυχών και πολύ κοντά στις κορυφές των σύστοιχων αρυταινοειδών χόνδρων (13,14,15).

Το εσωτερικό του λάρυγγα στην κατά μέτωπον τομή εμφανίζει σχήμα κλεψύδρας, η στένωση της οποίας σχηματίζεται από την προβολή στην κοιλότητα του των φωνητικών χορδών. Έτσι διαιρείται σε τρεις μοίρες άνω, μέση και κάτω και επιπλέον εμφανίζει δύο στόμια το άνω ή φαρυγγικό και το κάτω ή τραχειακό. Η άνω μοίρα ή υπεργλωττιδικός χώρος εκτείνεται από την είσοδο του λάρυγγα μέχρι το ελεύθερο χείλος της νόθου φωνητικής χορδής (κοιλιαία πτυχή). Η έσω μοίρα σε κάθε πλάγιο της εμφανίζει κόλπωμα, τη λαρυγγική κοιλία, η οποία προς τα πάνω και κάτω αφορίζεται από τη νόθο και γνήσια φωνητική χορδή αντίστοιχα. Η κάτω μοίρα ή υπογλωττιδικός χώρος εκτείνεται από τις γνήσιες φωνητικές χορδές μέχρι το κάτω χείλος του κρικοειδούς χόνδρου, έχει σχήμα περίπου κυλινδρικό, η δε μετάπτωση της στον αυλό της τραχείας γίνεται χωρίς να υπάρχει σαφές όριο (13,15).



Εικόνα 2: Ανατομία του λάρυγγα. Α: Οι εννέα χόνδροι του λάρυγγα (επιπροβάλλονται) Β: Πρόσθια άποψη Γ: Οπίσθια άποψη. Από το βιβλίο: Κλινική αναισθησιολογία, G.Edward Morgan ,JR. Maged S. Mikhail, 2^η Έκδοση, Copyright 2000 ,Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου, 1^{ος} τόμος, Σελ.73

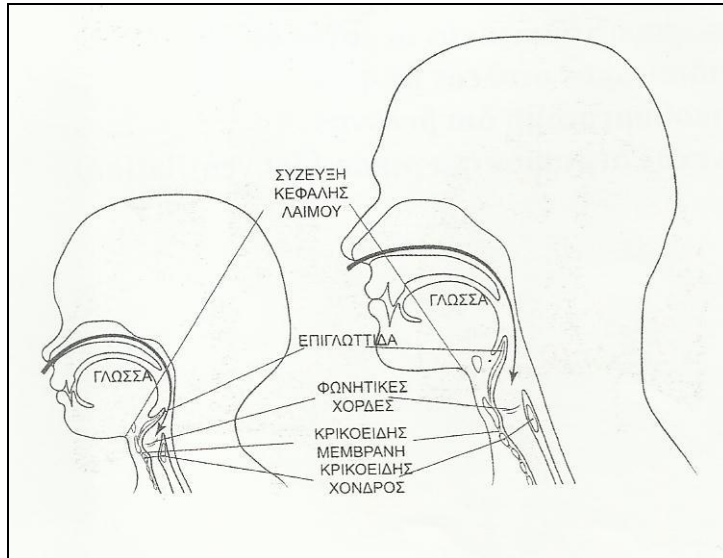
ΤΡΑΧΕΙΑ

Η τραχεία είναι μία κυλινδρική δομή μήκους 15cm περίπου σε ενήλικες και εκτείνεται από το κάτω χείλος του κρικοειδούς χόνδρου μέχρι το διχασμό στους κυρίους βρόγχους. Αποτελείται από 15-20 χόνδρινα ημικρίκια που συνδέονται κατακόρυφα με ινοελαστικό ιστό και κλείνουν προς τα πίσω από τον τραχειακό μυ. Στο ύψος του 5^{ου} θωρακικού σπονδύλου η τραχεία διχάζεται στους κυρίους βρόγχους, που φέρονται λοξά προς τα κάτω σχηματίζοντας με το μέσο επίπεδο γωνία 25° ο δεξιός και 45° ο αριστερός. Έτσι, εισρόφηση υγρών, στερεών τροφών ή ξένων σωμάτων και ενδοβρογχική διασωλήνωση συμβαίνουν συχνότερα δεξιά από ότι αριστερά, καθώς ο δεξιός κύριος βρόγχος εμφανίζεται σαν η προς τα κάτω συνέχεια της τραχείας. Όσον αφορά στις εσωτερικές διαστάσεις της τραχείας, τραχειοσωλήνας με εσωτερική διάμετρο 8.5 ή 7.5 mm θεωρείται κατάλληλος αντίστοιχα για ενήλικο άντρα ή γυναίκα (13, 15).

Συγκριτική ανατομία ανώτερου αεραγωγού σε ενήλικες και παιδιά

Πριν αναφερθούν οι διαφορές στην ανατομία του αεραγωγού σε συνάρτηση με την ηλικία είναι χρήσιμο να προσδιοριστεί η ηλικιακή αντιστοιχία με τους όρους ενήλικας, παιδί, βρέφος και νεογνό. Ο ενήλικας έχει ηλικία μεγαλύτερη των 16 ετών, το παιδί μεταξύ 1 και 16 ετών, το βρέφος μεταξύ 1 μηνός και 1 έτους και το νεογνό έχει ηλικία έως 1 μηνός. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο παιδικός λάρυγγας σε ηλικία 8 ετών διαφέρει από εκείνον του ενήλικα κυρίως μόνο ως προς τις

διαστάσεις καθώς τότε τείνει να πάρει την μορφή που φέρει ο αεραγωγός του ενήλικα (16).



Εικόνα 3. Σύγκριση αεραγωγών ενήλικα και βρέφους. Από το βιβλίο: Διαχείριση αεραγωγού, Ελληνική Εταιρεία Διαχείρισης αεραγωγού, 1^η Έκδοση, Copyright 2006, Plus Athens Εκδοτική Ε.Π.Ε., Σελ. 152

Καταρχήν, τα νεογνά και τα βρέφη < 3 ετών αναπνέουν από τη μύτη. Οι ρωθωνες των νεογνών είναι σχετικά στενοί και ένα σημαντικό μέρος του έργου της αναπνοής καταναλώνεται για να υπερνικήσει την αντίστασή τους. Απόφραξη των ρωθώνων από αμφοτερόπλευρη ατρησία των ρινικών χοάνων ή από παρουσία παχύρρευστων εκκρίσεων μπορεί να προκαλέσουν πλήρη απόφραξη της αναπνευστικής οδού (12,17-20).

Επίσης, σε αναλογία με το υπόλοιπο σώμα, το κεφάλι του νεογνού, του βρέφους και του παιδιού < 8 ετών είναι πολύ μεγαλύτερο συγκριτικά με του ενήλικα. Τα νεογνά και τα βρέφη έχουν εκτός από μεγάλη κεφαλή και προέχον ινίο, με συνέπεια στην ύπτια θέση το κεφάλι να βρίσκεται ήδη σε κάμψη (sniffing position). Συνεπώς πρέπει να αποφεύγεται προσπάθεια αερισμού ή διασωλήνωσης σε αυτή τη θέση και να τοποθετείται η κεφαλή σε ουδέτερη θέση. Επί απώλειας του μυϊκού τόνου το ευρύ ινιακούν οστόν που έχουν τα νεογνά και τα βρέφη μπορεί να προκαλέσει ακόμα εντονότερη κάμψη του αεραγωγού και συνιστάται για αυτό το λόγο να τοποθετείται μικρό μαξιλαράκι στους ώμους πριν την έναρξη της προσπάθειας διαχείρισης του αεραγωγού (12, 17-21).

Στα παιδιά (συνήθως ηλικίας 4-7 ετών) συχνά παρατηρούνται αυξημένος λεμφικός επιχώριος ιστός (υπερτροφικές αμυγδαλές, υπερπλασία αδενοειδών εκβλαστήσεων) και μεγάλοι ρώθωνες. Οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις μπορεί να αιμορραγήσουν ευκολότερα σε σύγκριση με τους ενήλικες, οπότε συνιστάται η ρινοτραχειακή διασωλήνωση να γίνεται με μεγάλη προσοχή. Οι υπερτροφικές αμυγδαλές μπορεί να εμποδίζουν την άμεση επισκόπηση του λάρυγγα κατά τη λαρυγγοσκόπηση ή να δυσχεραίνουν τον αερισμό με μάσκα (12,17) .

Η γλώσσα είναι μεγαλύτερη από ότι των ενηλίκων και καταλαμβάνει σημαντικό τμήμα της στοματικής κοιλότητας. Αυτό προκαλεί εύκολη μετατόπιση της προς τα πίσω, ιδιαίτερα όταν ο μυϊκός τόνος είναι μειωμένος με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της ροής του αέρα κατά την εισπνοή και την εκπνοή. Υπό αυτές τις συνθήκες η γλώσσα ενδέχεται να έλκεται προς τα πίσω κατά τις εισπνευστικές κινήσεις δημιουργώντας σφαιρικό μηχανισμό βαλβίδας που επιτείνει την απόφραξη του (12,17-21).

Η επιγλωττίδα είναι μεγαλύτερη, πιο χαλαρή και έχει σχήμα κεφαλαίου ωμέγα και η γωνία που σχηματίζει με το πρόσθιο φαρυγγικό τοίχωμα είναι 45° ενώ στους ενήλικες 20° . Εξάλλου λόγω της πλησιέστερης θέσης του υοειδούς οστού προς το θυρεοειδή χόνδρο κυρίως στο βρέφος και στο νεογνό, η βάση της γλώσσας και η επιγλωττίδα ωθούνται προς την φαρυγγική κοιλότητα και επιπλέον η επιγλωττίδα φέρεται σε περισσότερο οριζόντια θέση συγκριτικά με τον ενήλικα, καθιστώντας την διασωλήνωση πιο δύσκολη. Στο βρέφος η επιγλωττίδα εντοπίζεται πιο κεφαλικά, στον 1° αυχενικό σπόνδυλο, ενώ στον ενήλικα στο ύψος του $3^{ου}$ αυχενικού σπονδύλου. Η γλωττιδική σχισμή στα νεογνά και στα βρέφη εντοπίζεται και αυτή πιο κεφαλικά σε σύγκριση με τους ενήλικες. Κατά τη γέννηση αντιστοιχεί στον 3° αυχενικό σπόνδυλο, στην ηλικία των 2 ετών κατέρχεται στον 4° - 5° αυχενικό σπόνδυλο ενώ στους ενήλικες αντιστοιχεί στον 5° - 6° αυχενικό σπόνδυλο (12,17). Για τη διευκόλυνση της διαχείρισης του αεραγωγού συνιστάται η χρήση ευθείας λάμας ειδικά σε νεογνά και βρέφη (12,17)

Η κρικοθυρεοειδική μεμβράνη είναι μικρή και αυτό καθιστά την κρικοθυρεοτομή δια βελόνης δύσκολη ενώ η χειρουργική κρικοθυρεοτομή πρέπει να εφαρμόζεται μόνο σε μεγάλα παιδιά >12 ετών. Ενδεικτικά, στα νεογνά το μέσο μήκος της είναι μόλις $2.6\pm 0.7\text{mm}$ και το πλάτος της $3\pm 0.63\text{mm}$, ενώ στον ενήλικα είναι πολύ μεγαλύτερη (μήκος $14\pm 5\text{mm}$, πλάτος $13\pm 5\text{mm}$) (12,17).

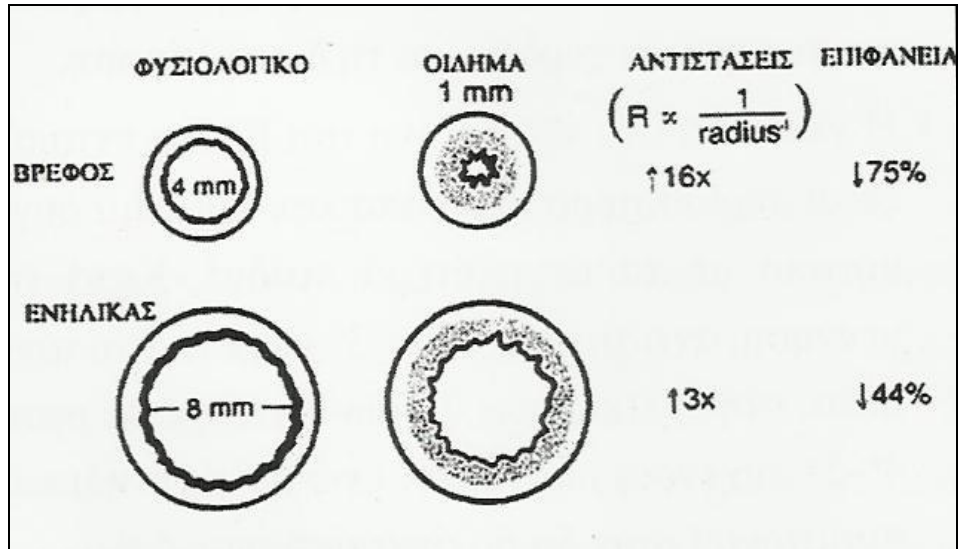
Ο λάρυγγας στα παιδιά έχει κωνοειδές σχήμα (έως ηλικία 6-8 ετών), σε αντίθεση με το κυλινδρικό των ενηλίκων. Σε παιδιά <8 ετών το στενότερο σημείο της τραχείας βρίσκεται υπογλωττιδικά, στο ύψος του κρικοειδούς χόνδρου, σε σχέση με την γλωττιδική σχισμή στον ενήλικα. Έτσι, ένας ενδοτραχειακός σωλήνας, παρόλο που μπορεί να περνά με ευκολία από τις φωνητικές χορδές,

μπορεί να συναντήσει δυσκολία στο ύψος του κρικοειδούς. Αυτό μάλιστα αποτελεί έναν βασικό λόγο για τον οποίο υποστηρίζεται η χρήση ενδοτραχειακών σωλήνων χωρίς αεροθάλαμο, που ελαχιστοποιούν την πιθανότητα πίεσης και τραυματισμού των υπογλωττιδικών δομών(12,17,22-28)

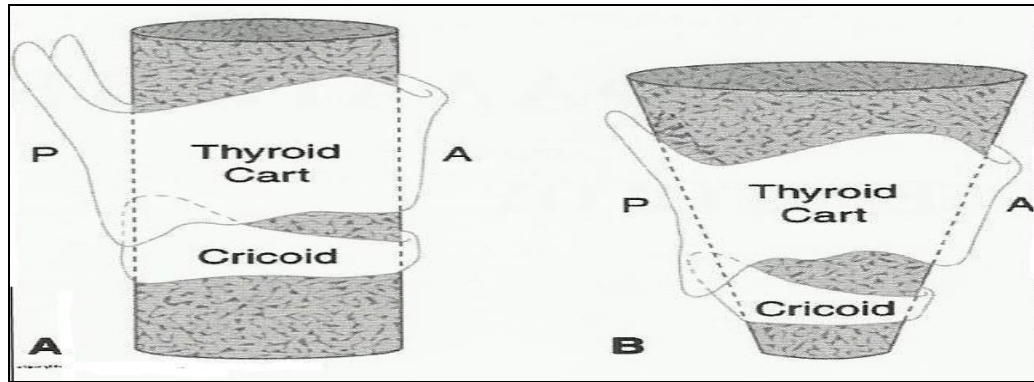
. Οι μικρότερες διαστάσεις του παιδικού, βρεφικού και νεογνικού αεραγωγού ως προς το εύρος και το μήκος περιορίζουν τα περιθώρια της μη σωστής τοποθέτησης του τραχειοσωλήνα. Επισημαίνεται ότι σε πρόωρο νεογνό το μήκος της τραχείας μπορεί να περιορίζεται στα 2cm ενώ στο τελειόμηνο νεογνό το μήκος της τραχείας είναι 4-5cm και συνεπώς πολύ εύκολα προκαλείται ενδοβρογχική διασωλήνωση. Επίσης, στο διχασμό της τραχείας ο δεξιός κύριος βρόγχος φέρεται λιγότερο κατακόρυφα προς τα κάτω σε σύγκριση με τον ενήλικα (12,17).

Ιδιαίτερα σημαντικό είναι ότι ισότιμη μείωση (π.χ.) οίδημα της εσωτερικής διαμέτρου του λάρυγγα, προκαλεί πολύ μεγαλύτερη ελάττωση της εγκάρσιας διαμέτρου του βρεφικού αυλού, επειδή στην ηλικία αυτή το λαρυγγικό εύρος είναι σημαντικά μικρότερο σε σύγκριση με τον ενήλικα. Η διάμετρος της τραχείας είναι πολύ μικρή στα βρέφη (4mm) σε σχέση με τους ενήλικες (8mm). Η αντίσταση της αεροφόρου οδού στα βρέφη και στα παιδιά μπορεί να είναι δραματικά αυξημένη εξαιτίας μικρών αλλαγών σε ένα ήδη μικρού διαμετρήματος σύστημα. Ο νόμος του Poisseau περιγράφει τη δυναμική αντίσταση του αεραγωγού, όπου η αντίσταση στη ροή ποικίλλει αντιστρόφως ανάλογα προς την ακτίνα στην τέταρτη δύναμη. Ο αεραγωγός των παιδιών αποφράσσεται πολύ πιο εύκολα, λόγω του μικρού εύρους της γλωττίδας, σε σχέση με τους ενήλικες και ακόμα και οίδημα 0.5-1mm μπορεί να προκαλέσει πολύ μεγάλη αύξηση των αντιστάσεων

του αεραγωγού, ελάττωση της διαμέτρου του ή ακόμα και πλήρη απόφραξη (12,17,22-27)



Εικόνα 4. Εφαρμογή του νόμου Poisseau στο οίδημα του ανώτερου αεραγωγού. Βασική και εξειδικευμένη διαχείριση αεραγωγού, Ελληνική Εταιρεία Διαχείρισης αεραγωγού, 2^η Έκδοση, Copyright 2011, Εκδόσεις Γράμμα, Σελ. 204



Εικόνα 5. Συγκριτική ανατομία των χόνδρων του ανώτερου αεραγωγού (A) ενήλικα- (B) παιδιού. Όπου : thyroid cart. (cartilage) : θυρεοειδής χόνδρος, cricoid: κρικοειδής. Από το βιβλίο: Διαχείριση αεραγωγού, Ελληνική Εταιρεία Διαχείρισης αεραγωγού, 1^η Έκδοση, Copyright 2006, Plus Athens Εκδοτική Ε.Π.Ε., Σελ. 152

Συγκριτική φυσιολογία αναπνευστικού συστήματος σε παιδιά-ενήλικες

Τα βρέφη και τα παιδιά έχουν αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου (5-8 ml/min) συγκριτικά με τους ενήλικες (2-3 ml/min). Επίσης, έχουν αυξημένο κυψελιδικό αερισμό (VA) που κυμαίνεται στα 100-150 ml/kg/min ενώ στους ενήλικες είναι 60 ml/kg/min. Έχουν αυξημένη αναπνευστική συχνότητα, που συμβάλλει στον αυξημένο κυψελιδικό αερισμό και χαμηλότερη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) ανά kg βάρους σώματος σε σχέση με τους ενήλικες. Στα βρέφη λόγος $VA/FRC=4.5$ ενώ στους ενήλικες $VA/FRC=1.5$. Λόγω αυτής της σχέσης στα βρέφη προκαλείται πολύ ευκολότερα υποξαιμία. Τα νεογνά και τα βρέφη έχουν υψηλό όγκο σύγκλεισης, επειδή οι μικροί αεραγωγοί τους έχουν μειωμένη ελαστικότητα, με συνέπεια ο όγκος σύγκλεισης να υπερβαίνει εύκολα

την FRC και να παρατηρούνται εύκολα διαταραχές αερισμού-αιμάτωσης (V/Q). Θα πρέπει να αναφέρουμε ότι τα παιδιά δεν διαφέρουν σε στοιχεία φυσιολογίας μόνο με τους ενήλικες, αλλά και μεταξύ τους, ανάλογα με την ηλικία τους (12,17). Στον πίνακα 1 αναγράφονται και οι διαφορές στα ζωτικά σημεία των παιδιών ανάλογα με την ηλικία (14).

			<i>ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ</i>	
<i>ΗΛΙΚΙΑ</i>	<i>ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ</i>	<i>ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ</i>	<i>ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ</i>	<i>ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ</i>
<i>ΝΕΟΓΝΟ</i>	<i>40</i>	<i>140</i>	<i>65</i>	<i>40</i>
<i>12 ΜΗΝΩΝ</i>	<i>30</i>	<i>120</i>	<i>95</i>	<i>65</i>
<i>3 ΕΤΩΝ</i>	<i>25</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	<i>70</i>
<i>12 ΕΤΩΝ</i>	<i>20</i>	<i>80</i>	<i>110</i>	<i>60</i>
<i>Οι τιμές αποτελούν τους μέσους όρους των αριθμητικών δεδομένων. Η φυσιολογική απόκλιση κυμαίνεται από 25-50%.</i>				

Πίνακας 1. Συγκριτική φυσιολογία των ζωτικών σημείων των παιδιών ανάλογα με την ηλικία

Ανοσολογικοί μηχανισμοί

Το ανοσολογικό σύστημα είναι ένα σύνολο κυττάρων και οργάνων που συνεργάζονται στενά με στόχο την προστασία του οργανισμού έναντι βλαπτικών παραγόντων του εξωτερικού ή του εσωτερικού περιβάλλοντος. Η λειτουργία αυτή ονομάζεται ανοσία (11,29,30).

Οι ανοσολογικοί μηχανισμοί άμυνας μπορεί να διαιρεθούν σε δύο κατηγορίες: τους ειδικούς και τους μη ειδικούς μηχανισμούς άμυνας που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Οι μη ειδικοί ανοσολογικοί μηχανισμοί άμυνας (που ονομάζονται

επίσης και φυσική ανοσία) προστατεύουν ενάντια στις ξένες ουσίες ή κύτταρα που εισβάλλουν στον οργανισμό χωρίς να αναγνωρίζουν την ειδική τους ταυτότητα. Για το λόγο αυτό αντιδρούν με τρόπο άμεσο και μη ειδικό. Η φυσική ανοσία υπάρχει εκ γενετής, δεν εξελίσσεται και αναπτύσσεται αμέσως μετά το αρχικό ερέθισμα.

Οι ειδικοί ανοσολογικοί μηχανισμοί άμυνας (που ονομάζονται επίσης και επίκτητη ανοσία) εξαρτώνται από την ειδική αναγνώριση, από τα λεμφοκύτταρα, της ουσίας ή του κυττάρου εναντίον του οποίου θα οργανωθεί η επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η επίθεση εναντίον του εισβολέα είναι μοναδική και απευθύνεται στη συγκεκριμένη ουσία ή κύτταρο (11,29,30).

Η ειδική ανοσία «ωριμάζει» μετά την επαφή με το αντιγόνο, εξελίσσεται μετά τη γέννηση και αναπτύσσεται βραδέως (διαφορά φάσης ημερών ή εβδομάδων) μετά το αρχικό ερέθισμα. Μέχρι την εμφάνιση της ειδικής ανοσίας, η φυσική ανοσία παίζει σημαντικό ρόλο στον περιορισμό του αρχικού βλαπτικού ερεθίσματος και στην ουσία προετοιμάζει τις συνθήκες για την ανάπτυξη της ειδικής ανοσίας, όταν το αίτιο που προκαλεί την ανοσολογική απόκριση παραμένει. Οι φορείς της ειδικής ανοσίας είναι κύτταρα τα οποία έχουν ειδικούς υποδοχείς για κάθε ξένο παράγοντα και είναι τα Β- και τα Τ-λεμφοκύτταρα. Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της ειδικής ανοσίας είναι ότι αναπτύσσει ειδική ανοσολογική μνήμη η οποία προσφέρει μακροχρόνια προστασία σε περίπτωση αναμολύνσεως από τον ίδιο παθογόνο παράγοντα.

Περιληπτικά η φυσική ανοσία χαρακτηρίζεται από αμεσότητα δράσης και μη ειδική αντιμετώπιση ενώ η ειδική ανοσία χαρακτηρίζεται από βραδεία εμφάνιση ειδικής δράσης και από ανοσολογική μνήμη (11,29-31).

Κυτταροκίνες (ή κυτοκίνες)

Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος απελευθερώνουν πολυάριθμα πρωτεϊνικά μόρια που διαδραματίζουν ρόλο στην ρύθμιση τόσο της ειδικής όσο και της μη ειδικής κυτταρικής ανοσίας. Ο όρος που περιλαμβάνει όλα αυτά τα μόρια, το καθένα εκ των οποίων έχει τη δική του ονομασία, είναι κυτταροκίνες ή κυτοκίνες. Οι κυτταροκίνες λοιπόν είναι μικρά πρωτεϊνικά μόρια τα οποία σηματοδοτούν την διακυτταρική επικοινωνία και παράγονται από διάφορα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (μονοκύτταρα, μακροφάγα, Τ-βοηθητικά κύτταρα) ή μη (ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες, κερατινοκύτταρα δέρματος, κύτταρα λείων μυϊκών ινών του συνδετικού ιστού).

Η φυσιολογία και η δράση των κυτταροκινών είναι εξαιρετικά πολύπλοκη. Συχνά υπάρχουν καταρράκτες κυτταροκινών όπου η μία διεγείρει την έκκριση της άλλης. Μια κυτταροκίνη μπορεί επίσης να ασκεί τις δράσεις της σε ένα ευρύ φάσμα κυττάρων στόχων, ενώ διαφορετικές κυτταροκίνες μπορεί να έχουν την ίδια δράση. Ορισμένες από τις σημαντικότερες κυτταροκίνες στην κυτταρική απάντηση είναι οι ιντερλευκίνες (IL) και πιο συγκεκριμένα η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β), η ιντερλευκίνη-2 (IL-2), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), η ιντερλευκίνη-8 (IL-8), η ιντερλευκίνη-10 (IL-10), η ιντερλευκίνη-12 (IL-12). Επίσης, εξέχουσας σημασίας κυτταροκίνες είναι ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF) και οι ιντερφερόνες (IFN) Αξίζει να σημειωθεί ότι η IL-1, η IL-6 και ο TNF συμμετέχουν σε κάθε στάδιο της της φλεγμονώδους διεργασίας και την προάγουν, ενώ οι υπόλοιπες κυτταροκίνες έχουν πιο ειδικό ρόλο στη διέγερση συγκεκριμένων κυττάρων άμυνας του ανοσολογικού συστήματος (11,29-31).

IL-1/IL-6/TNF-a				
Ήπαρ	Μυελός των οστών Ενδοθήλιο	Υποθάλαμος	Λίπος, μύες	B και T λεμφοκύτταρα
Πρωτεΐνες οξείας φάσεως (C αντιδρώσα πρωτεΐνη, πρωτεΐνη συνδέουσα μαννόζη) ↓	Κινητοποίηση ουδετερόφιλων ↓	Αύξηση θερμοκρασίας σώματος ↓	Κινητοποίηση πρωτεϊνών και ενέργειας, ώστε να ευοδωθεί η αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος ↓	Αύξηση ενεργοποίησης ↓
Ενεργοποίηση της οψωνινοποίησης μέσω συμπληρώματος	Φαγοκυττάρωση	Ελάττωση ιϊκού και βακτηριακού πολλαπλασιασμού Αύξηση επεξεργασίας αντιγόνου Αύξηση ειδικής ανοσολογικής αποκρίσεως		

Πίνακας 2. Δράσεις των IL-1, IL-6, TNF-a στην φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού

Ιντερλευκίνη 6 (IL-6)

Η ιντερλευκίνη-6 είναι ένα πολυπεπτιδίο 184 αμινοξέων με δυνητικές O και N θέσεις γλυκοζυλίωσης και σημαντική ομολογία με τον παράγοντα G-CSF. Η IL-6 ανήκει την κατηγορία των κυτταροκινών που φέρουν τέσσερις έλικες. Είναι μια

26kDa κυτταροκίνη και παράγεται από διάφορα κύτταρα του οργανισμού , όπως τα λεμφοκύτταρα (B και T), τα μονοκύτταρα, οι ινοβλάστες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα κερατινοκύτταρα, τα μεσαγγειακά κύτταρα, τα αστροκύτταρα, τα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών και αρκετά νεοπλασματικά κύτταρα (11,32-36).

Η IL-6 είναι κύριος επαγωγέας των αντιδράσεων οξείας φάσης ως απάντησης σε φλεγμονή ή τραυματισμό ιστών. Στα πρώιμα στάδια της φλεγμονώδους απάντησης, η IL-6 μαζί με την IL-1β και τον TNF παράγονται από τα μονοκύτταρα-μακροφάγα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα και πυροδοτούν την έναρξη της αντίδρασης οξείας φάσης. Τα ηπατοκύτταρα επηρεάζονται με τη σειρά τους από αυτές τις κυτταροκίνες και παράγουν τις πρωτεΐνες οξείας φάσης, οι οποίες παίζουν καθοριστικό ρόλο στη φλεγμονώδη διαδικασία. Η IL-6 ρυθμίζει την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση των B- και T-κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (37-38) .

Η IL-6 ρυθμίζει επίσης την αιμοποίηση και προάγει την ανάπτυξη των μεγακαρυοκυττάρων, τη διέγερση των πολυδύναμων αιμοποιητικών πρόδρομων κυττάρων και δύναται να επάγει αναστολή της διαφοροποίησης και ανάπτυξης ορισμένων λευχαιμικών-ή μη αιμοποιητικών νεοπλασματικών κυτταρικών σειρών (39). Οι πολλαπλές δράσεις της IL-6 αποτελούν μέρος ενός πολύπλοκου δικτύου κυτταροκινών ,όπου αρκετές από αυτές επάγουν ή επάγονται από την IL-6 και οι τελικές επιδράσεις είναι αποτέλεσμα είτε των συνεργικών είτε των ανταγωνιστικών δράσεων μεταξύ της IL-6 και των υπόλοιπων κυτταροκινών (40).

Φυσική ανοσία

Η φυσική ανοσία περιλαμβάνει τους αμυντικούς μηχανισμούς στις επιφάνειες του σώματος (δέρμα, τρίχες, βλέννη) καθώς και την εντοπισμένη απάντηση του οργανισμού στην μόλυνση ή τον τραυματισμό, δηλαδή την φλεγμονή. Οι λειτουργίες της φλεγμονής είναι η καταστροφή ή η απενεργοποίηση των ξένων εισβολέων και η επιδιόρθωση της ιστικής βλάβης. Στη θέση επίδρασης ενός αρχικού ερεθίσματος (π.χ. είσοδος μικροβίου, φυσικό ή χημικό ερέθισμα), εμφανίζεται πολύ γρήγορα ερυθρότητα, θερμότητα και οίδημα. Τα ανωτέρω στοιχεία αποτελούν κλινική έκφραση της φλεγμονής, η οποία αποτελεί μορφή φυσικής ανοσίας που ονομάζεται απόκριση οξείας φάσης.

Οι φορείς της φυσικής ανοσίας διακρίνονται σε κυτταρικούς και χυμικούς παράγοντες. Τα κύτταρα κλειδιά στην διαδικασία της φλεγμονής είναι τα μονοπύρηννα φαγοκύτταρα (μακροφάγα), τα κοκκιόκυτταρα (φλεγμονώδη κύτταρα) στα οποία ανήκουν τα ουδετερόφιλα, τα ηωσινόφιλα και τα βασεόφιλα και τα φυσικά φονικά κύτταρα (Natural Killer cells, NK cells).

Τα NK κύτταρα είναι μια ξεχωριστή κατηγορία λεμφοκυττάρων με διακριτά κυτταροπλασματικά κοκκία. Κύριο στόχοι τους είναι τα καρκινικά κύτταρα και τα κύτταρα που έχουν μολυνθεί από ιούς και για την ενεργοποίησή τους δεν απαιτείται να έχει προηγηθεί επαφή με το αντιγόνο. Φονεύουν τα κύτταρα στόχους με προσχηματισμένες τοξίνες που εκκρίνονται με την μορφή κοκκίων, όπως οι πρωτεογλυκάνες και οι πρωτεάσες της σερίνης. Συνθέτουν τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF) και την ιντερφερόνη- γ (IFN- γ). Η IL-2 παίζει καθοριστικό ρόλο στην ενεργοποίηση των NK κυττάρων. Θα πρέπει να

σημειωθεί ότι η δράση των NK κυττάρων ενισχύεται από 20 έως 100 φορές όταν εκτεθούν στην IFN-α, IFN-β, IL-12. Ενεργοποίηση συμβαίνει και μέσω της IFN-γ (11, 29-31).

Οι χυμικοί παράγοντες είναι οι κυτταροκίνες (TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IFN-α, IFN-β) που είναι προϊόντα των παραπάνω κυττάρων, οι πρωτεΐνες οξείας φάσης και οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος. Οι χυμικοί παράγοντες σε γενικές γραμμές επάγουν και ρυθμίζουν τα γεγονότα της φλεγμονής. Το αποτέλεσμα είναι αρχικά αγγειοδιαστολή και αύξηση της αιματικής ροής στη φλεγμαίνουσα περιοχή, αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών, χημειοταξία των λευκοκυττάρων προς το σημείο της φλεγμονής και εν τέλει φαγοκυττάρωση των μικροοργανισμών.

Η ακολουθία των γεγονότων που συμβαίνουν τοπικά σε μια μη ειδική φλεγμονώδη αντίδραση περιλαμβάνει την τοπική ερυθρότητα, το οίδημα, τον πόνο και την αύξηση της θερμοκρασίας του οργανισμού. Οι IL-1, IL-6, TNF-α αποτελούν ειδικά πυρετογόνα και μεταβάλλοντας τον υποθαλαμικό θερμοστάτη αυξάνουν την θερμοκρασία του σώματος, πράγμα που θεωρείται ότι βοηθάει στην καταπολέμηση των λοιμώξεων.

Ειδικότερα, ο ρόλος της IL-6 στην φυσική ανοσία είναι καθοριστικός καθώς δρα στο ήπαρ ευοδώνοντας την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης. Οι πιο γνωστές πρωτεΐνες οξείας φάσης είναι η α₂-μακροσφαιρίνη, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), το ινωδογόνο και η πρωτεΐνη συνδέουσα μαννόζη (MBP). Οι πρωτεΐνες αυτές αυξάνονται σε οξεία και χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα.

Η CRP συνδέεται με τα βακτήρια, τα οψωνοποιεί και τα καθιστά ευαίσθητα στην φαγοκυττάρωση. Η οψωνοποίηση είναι μία διεργασία που ενισχύει την φαγοκυττάρωση μικροοργανισμών, πάνω στους οποίους έχει συνδεθεί το

σύμπλεγμα αντιγόνου-αντισώματος, από τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα. Η CRP ενεργοποιεί το συμπλήρωμα επί της βακτηριακής μεμβράνης με αποτέλεσμα τη λύση της μεμβράνης, την είσοδο νερού και τη λύση του βακτηρίου.

Η MBP, που αυξάνεται στην αντίδραση οξείας φάσης, ανήκει στις σελεκτίνες και είναι μία ασβεστιοεξαρτώμενη σακχαροσυνδεόμενη πρωτεΐνη-λεκτίνη. Συνδέεται με ομάδες μαννόζης της μεμβράνης των μικροβίων και λειτουργεί σαν οψωνίνη.

Το σύστημα του συμπληρώματος είναι ένα σύστημα πρωτεϊνών του πλάσματος, πολλές από τις οποίες είναι προένζυμα. Τα προένζυμα είναι αδρανή και ενεργοποιούνται από την αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος, μετά την οποία λαμβάνει χώρα ένας καταρράκτης ενεργοποιήσεων, όπου μία ενεργός πρωτεΐνη του συμπληρώματος ενεργοποιεί μια δεύτερη πρωτεΐνη και ούτο καθεξής. Το σύστημα του συμπληρώματος είναι ακόμα ένα μέσο για την εξωκυττάρια καταστροφή των μικροοργανισμών, χωρίς να προηγηθεί φαγοκυττάρωση. Τα μικρόβια καταστρέφονται με αυτόν τον τρόπο άμεσα, από ένα πρωτεϊνικό πολυμερές που δημιουργείται από τον καταρράκτη του συμπληρώματος, το μεμβρανοεπιθετικό σύμπλεγμα (MAC). Επίσης, το σύστημα του συμπληρώματος προάγει την χημειοταξία των λευκοκυττάρων και ενισχύει την φαγοκυττάρωση μέσω της οψωνοποίησης (11, 29-31).

Ειδική-επίκτητη ανοσία

Η ειδική ανοσολογική απόκριση δημιουργείται όταν ο οργανισμός εκτεθεί σε ξένα αντιγόνα. Οποιοδήποτε ξένο σώμα που μπορεί να πυροδοτήσει μια ειδική ανοσολογική απάντηση εναντίον του ή εναντίον του κυττάρου στο οποίο φέρεται ονομάζεται αντιγόνο και είναι συνήθως πρωτεϊνικής φύσεως. Οι φορείς της επίκτητης ανοσίας είναι τα κύτταρα που αναγνωρίζουν με ειδικούς υποδοχείς τα αντιγόνα και διεγείρονται από αυτά. Αυτά είναι τα Β- και τα Τ-λεμφοκύτταρα, ενώ επικουρικό ρόλο παίζουν τα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα. Στην επίκτητη ανοσία συμμετέχουν και τα προϊόντα των ανωτέρω κυττάρων, δηλαδή ανοσοσφαιρίνες και οι ιντερλευκίνες (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13). Επίσης συμμετέχουν ο υποδοχέας Fas, ο συνδέτης του Fas (Fas ligant, Fas L), οι περφορίνες (perforines) και οι θρυμματίνες (fragmentines). Η επίκτητη ανοσία χωρίζεται σε δύο κατηγορίες: την χυμική και την κυτταρική ανοσία (11,29-31).

Χυμική ανοσία

Η χυμική ανοσία επιτελείται από τα αντισώματα, δηλαδή από εξειδικευμένα πρωτεϊνικά μόρια για την αναγνώριση και την καταστροφή των αντιγόνων. Τα αντισώματα παράγονται από τα Β-λεμφοκύτταρα, αφού διαφοροποιηθούν προς πλασματοκύτταρα. Μετά την είσοδο του αντιγόνου στον οργανισμό, τα μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν το αντιγόνο και το μεταβιβάζουν σε παρακείμενα

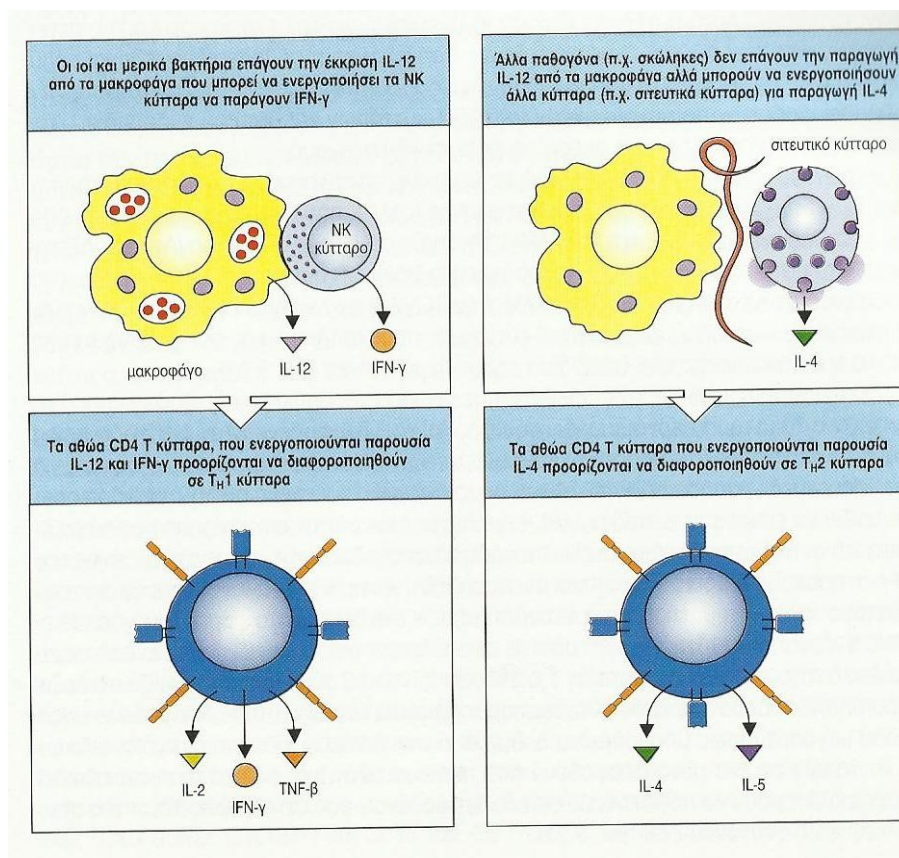
B-λεμφοκύτταρα. Επιπρόσθετα, το αντιγόνο αποδίδεται σε T-λεμφοκύτταρα, τα οποία θα διεγερθούν, θα εκκρίνουν κυτταροκίνες που θα δράσουν στα παρακείμενα B-κύτταρα, θα τα πολλαπλασιάσουν και θα τα μετατρέψουν σε πλασματοκύτταρα, δηλαδή σε κύτταρα παραγωγής αντισωμάτων. Τα αντισώματα εξασφαλίζουν με δύο κυρίως τρόπους την άμυνα του οργανισμού. Είτε με άμεση επίδραση των αντισωμάτων εναντίον των παραγόντων εισβολέων, είτε με ενεργοποίηση του συμπληρώματος, το οποίο στη συνέχεια καταστρέφει τον εισβολέα (11, 29-31).

Κυτταρική ανοσία

Η κυτταρική ανοσία επιτυγχάνεται με τα T-κύτταρα. Μετά από ωρίμανση στο θύμο, τα T-λεμφοκύτταρα αποκτούν μόρια επιφάνειας που τα βοηθούν να αναπτύξουν ειδικές δράσεις. Αυτά τα μόρια ονομάζονται με τον γενικό όρο «clusters of differentiation» ή CD. Υπάρχουν πολλά CD μόρια, τα βασικότερα όμως για την κατηγοριοποίηση των T-λεμφοκυττάρων είναι το CD4 και το CD8. Τα CD4 θετικά λεμφοκύτταρα (CD4+T-λεμφοκύτταρα) διακρίνονται στα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα (helper T-cells, TH2) και στα φλεγμονώδη T-λεμφοκυτταρα (TH1). Τα CD8 θετικά λεμφοκύτταρα είναι τα κυτταροτοξικά T-κύτταρα (cytotoxic T-cells). Τέλος, υπάρχουν και τα κατασταλτικά T-κύτταρα (suppressor T-cells).

Η διαφοροποίηση των αθύων (αδιαφοροποίητων) CD4+ κυττάρων σε δραστικούς κυτταρικούς τύπους επηρεάζεται από κυτταροκίνες που απελευθερώνονται λόγω του παθογόνου. Η IL-2 κατέχει ρόλο κλειδί στη διαφοροποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Πολλά παθογόνα, ειδικά τα ενδοκυττάρια

βακτήρια και οι ιοί, ενεργοποιούν τα μακροφάγα και τα NK κύτταρα προς παραγωγή IL-12 και ιντερφερόνης- γ , τα οποία προάγουν την διαφοροποίηση προς TH1. Η IL-4 μπορεί και αναστέλλει τέτοιες απαντήσεις. Η IL-4 που παράγεται σαν απάντηση σε μολυσματικούς έλμινθες, προάγει την διαφοροποίηση των αθώνων CD+4 κυττάρων προς TH2 (Εικ.8) (11).



Εικόνα 6. Η διαφοροποίηση των αθώνων CD4 T-κυττάρων προς TH1 ή TH₂ επηρεάζεται από κυτταροκίνες που απελευθερώνονται εξαιτίας του παθογόνου. Από το βιβλίο: Κλινική Ανοσοβιολογία, Janeway-Tranvers, 2^η Έκδοση, Copyright 2002, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη, Κεφάλαιο 9.

Οι λειτουργίες των κυττάρων της κάθε ομάδας είναι διαφορετικές. Με την έκθεση στα κατάλληλα αντιγόνα, όπως παρουσιάζονται από τα μακροφάγα, οι υποδοχείς στην επιφάνεια των βοηθητικά Τ-λεμφοκυττάρων (τα οποία είναι και τα πολυπληθέστερα από τα Τ-κύτταρα) συνδέονται με το αντιγόνο, εκκρίνουν κυτταροκίνες και διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση τους προς Τ- κατασταλτικά και Τ-κυτταροτοξικά κύτταρα. Στην ενεργοποίηση των TH2 σημαντικό ρόλο παίζει η έκκριση κυτταροκινών από το αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο, και ειδικότερα η έκκριση ιντερλευκίνης 1 (IL-1) αλλά και του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF). Η IL-1 και ο TNF έχουν και αυτοκρινή δράση στα TH2 αλλά και παρακρινή δράση στα παρακείμενα Β κύτταρα και στα γειτονικά κυτταροτοξικά Τ-κύτταρα. Οι κυτταροκίνες που εκκρίνουν τα TH2 κύτταρα και κυρίως η IL-4, IL-5 και IL-10 προάγουν επίσης την διαφοροποίηση και των πολλαπλασιασμό των Β-λεμφοκυττάρων προς πλασματοκύτταρα, τα οποία παράγουν τα αντισώματα. Επίσης τα TH2 εκκρίνουν IL-3 και IL-5 για την προσέλκυση ηωσινοφίλων, τα οποία είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση παρασιτικών λοιμώξεων (11).

Τα φλεγμονώδη Τ-κύτταρα ενεργοποιούν τα μακροφάγα, όταν επί των μακροφάγων αναγνωρίζουν το αντιγόνο και έτσι βοηθούν τα μακροφάγα να καταστρέψουν το αντιγόνο. Με την αναγνώριση του αντιγόνου τα φλεγμονώδη κύτταρα διεγείρονται και παράγουν ποικίλες κυτταροκίνες, Από αυτές ο TNF και η INF-γ διεγείρουν το μακροφάγο να παράγει μεγάλες ποσότητες πρωτεολυτικών ενζύμων και δραστικών μορφών οξυγόνου προς λύση του μικροοργανισμού.

Ακόμα, τα TH1 παράγουν IL-2 και IL-3 που συντηρούν την φλεγμονώδη αντίδραση.

Τα κυτταροτοξικά T-κύτταρα είναι κύτταρα άμεσης δράσης, ικανά να καταστρέφουν μικροοργανισμούς αλλά και οποιοδήποτε κύτταρο του οργανισμού έχει γίνει καρκινικό ή έχει προσβληθεί από ιούς. Στην επιφάνεια τους φέρουν πρωτεΐνες-υποδοχείς που τα καθιστούν ικανά να συνδέονται πολύ ισχυρά με μικροοργανισμούς ή κύτταρα, τα οποία διαθέτουν το ειδικό για τη σύνδεση αντιγόνο. Κατόπιν, εκκρίνουν διατρητικές πρωτεΐνες, τις περφορίνες, οι οποίες δημιουργούν οπές στην μεμβράνη των κυττάρων-στόχων και επιτρέπουν στις κυτταροτοξικές ουσίες που επίσης εκκρίνουν να εισέλθουν και να καταστρέψουν το κύτταρο-στόχο (31).

Τα T- κατασταλτικά κύτταρα, όπως δηλώνει και η ονομασία τους έχουν την ικανότητα να καταστέλλουν τις λειτουργίες τόσο των κατασταλτικών όσο και των φονικών T-λεμφοκυττάρων.

Σκοπός της μελέτης

Η μελέτη αυτή έχει ως στόχο την μελέτη της φλεγμονής που μπορεί να αναπτυχθεί στον παιδικό αεραγωγό κατά την διασωλήνωση του, επ' ευκαιρία χειρουργικής επέμβασης. Αυτό θα γίνει με ανίχνευση στο άκρο του τραχειοσωλήνα του δείκτη φλεγμονής IL-6. Η ανίχνευση ή όχι της IL-6 στο άκρο του τραχειοσωλήνα και η πιθανή συσχέτιση των επιπέδων της με τη διάρκεια της διασωλήνωσης θα μας βοηθήσει να αποσαφηνίσουμε αν αυξάνει ο κίνδυνος ανάπτυξης περιγλωττιδικής φλεγμονής σε σχέση με τη διάρκεια της διασωλήνωσης-αναισθησίας.

Υλικό και μέθοδοι

Η μελέτη έλαβε χώρα στο Αναισθησιολογικό τμήμα του Νοσοκομείου Παιδών «Παναγιώτη και Αγλαΐα Κυριακού» στην Αθήνα. Η Επιτροπή Ηθικής Δεοντολογίας του Νοσοκομείου ενέκρινε την μελέτη και χορηγήθηκε γραπτή συγκατάθεση από όλους τους γονείς των παιδιών που συμμετείχαν στην μελέτη. Σαράντα οκτώ παιδιά ηλικίας από 7 μηνών έως 14 χρονών και ASA I, ASA II που υποβλήθηκαν σε συνολικά 72 χειρουργικές επεμβάσεις (σε κάποια από αυτά πραγματοποιήθηκαν πάνω από μία χειρουργική επέμβαση στον ίδιο χρόνο αναισθησίας) αποτέλεσαν το υλικό της μελέτης. Τα παιδιά που ανέφεραν λοίμωξη ανώτερου ή κατώτερου αεραγωγού μέσα σε χρονικό διάστημα ενός μηνός πριν το χειρουργείο, αποκλείστηκαν από την μελέτη. Όλες οι διασωληνώσεις που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν εκλεκτικές, δηλαδή μη επείγουσες και πραγματοποιήθηκαν στη χειρουργική αίθουσα υπό

άσηπτες συνθήκες. Οι ενδοτραχειακοί σωλήνες ψεκάζονταν μία φορά με σπρέι ξυλοκαΐνης. 10%. Τα χειρουργεία αυτά διήρκησαν από 25 έως 195 λεπτά. Τα κριτήρια συμμετοχής ή αποκλεισμού από το πρωτόκολλο αναγράφονται στον Πίνακα 3.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Κριτήρια συμμετοχής

- Ηλικία παιδιών από 6 μηνών έως 14 χρονών
- Παιδιά στα οποία η στοματοτραχειακή διασωλήνωση έλαβε χώρα και είχε ένδειξη
- Η διασωλήνωση επιτεύχθηκε με άμεση επισκόπηση και ήταν επιτυχής στην πρώτη προσπάθεια
- Η αποσωλήνωση του ασθενούς έγινε στην χειρουργική αίθουσα
- Οι ασθενείς υποβάλλονται σε εκλεκτική-μη επείγουσα διασωλήνωση και δεν έχουν προδιαθεσικούς παράγοντες για αναγωγή και εισρόφηση
- ASA I and II
- Γραπτή γονική συναίνεση

Κριτήρια αποκλεισμού

- Γνωστές από το ιστορικό ανωμαλίες αεραγωγού (στένωση αεραγωγού, σύνδρομο Down)
- Γνωστή ή υποψία δύσκολης διασωλήνωσης
- Γνωστή ανάγκη για χρήση μη αναμενόμενου μεγέθους ενδοτραχειακού σωλήνα
- Ύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων για αναγωγή και εισρόφηση
- Χειρουργείο σε λάρυγγα, τραχεία, αυχένα, τράχηλο ή στον ανώτερο οισοφάγο
- Πνευμονική νόσος που απαιτεί αγωγή (πνευμονία, βρογχίτιδα, άσθμα) ή πνευμονική δυσπλασία
- ASA>II
- Ένδειξεις για ινοπτική διασωλήνωση ή άλλη εναλλακτική τεχνική πλην της στοματοτραχειακής διασωλήνωσης
- Πραγματισμένη μετεγχειρητική υποστήριξη στη ΜΕΘ
- Εκατοστιαίο βάρος και/ή ύψος <3% / >97%

Για την εισαγωγή στην αναισθησία χορηγήθηκαν 3-8 μg/kg φαιντανύλη, 2-3 mg/kg προποφόλη και 0.5 mg/kg ή 0.8 mg/kg ροκουρόνιο σε βρέφη και παιδιά αντίστοιχα. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν ενδοτραχειακοί σωλήνες χωρίς αεροθάλαμο. Η διάμετρος του ενδοτραχειακού σωλήνα χωρίς αεροθάλαμο που χρησιμοποιήθηκε εκτιμήθηκε με βάση την κλίμακα Cole σε σχέση με την ηλικία : $4 + \text{ηλικία} / 4$, για ασθενείς ηλικίας άνω των 2 ετών (7,8,9). Για παιδιά 1-2 ετών η ενδεικνυόμενη διάμετρος σωλήνα καθορίζεται στα 5mm ενώ για βρέφη 6-12 μηνών στα 4.5mm (41,42). Ενδοτραχειακοί σωλήνες 0,5mm μικρότερης ή μεγαλύτερης διαμέτρου ήταν διαθέσιμοι προς χρήση σε περίπτωση ανάγκης. Το ικανοποιητικό βάθος του τραχειοσωλήνα, μετρώντας από το άκρο του έως το μέσο του άνω χείλους (σε cm), εκτιμήθηκε με βάση τον τύπο $12 + \text{ηλικία (έτη)} / 2$ (18).

Η σωστή τοποθέτηση του τραχειοσωλήνα στην τραχεία και ο αερισμός άμφω επιβεβαιώθηκαν και με ακρόαση των πνευμόνων του ασθενούς προκειμένου να διαπιστωθεί ομότιμο αναπνευστικό ψιθύρισμα στα δεξιά και αριστερά πνευμονικά πεδία. Ο τύπος αερισμού καθορίστηκε με βάση την ηλικία και το βάρος του παιδιού. Παιδιά <10 kg υποστηρίζονταν με αερισμό υποβοηθούμενης πίεσης έτσι ώστε η μέγιστη εισπνευστική πίεση να είναι 15-18 cmH₂O. Σε μεγαλύτερα παιδιά εφαρμόζονταν αερισμός ελεγχόμενου όγκου και ο αναπνεόμενος όγκος οριζόνταν στα 8-10 ml/kg (18). Ο αναπνευστικός ρυθμός καθορίστηκε με βάση τα φυσιολογικά για την ηλικία όρια. Η τελοεκπνευστική μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (P_{ET}CO₂) κυμαινόταν από 4.0-6.0 kPa (30-45 mmHg). Το κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου (FiO₂) ήταν 0.5 και ο κορεσμός του αρτηριακού οξυγόνου (SatO₂) κυμαινόταν μεταξύ 98-100%.

Η διατήρηση της αναισθησίας επιτεύχθηκε με έγχυση 100-250 µg/kg/min προποφόλης και 0.04-0.08 µg/kg/min ρεμιφεντανύλης με τη χρήση αντλιών. Η ισχύς του νευροµυϊκού αποκλεισμού παρακολουθούταν με περιφερικό νευροδιεγέρτη και επιπρόσθετες δόσεις ροκουρονίου χορηγούταν όποτε ήταν απαραίτητο (σε δοσολογία 25-30% της αρχικής δόσης). Συνεχής παρακολούθηση και καταγραφή της καρδιακής συχνότητας, της αρτηριακής πίεσης και του SatO₂ ελάμβανε χώρα καθόλη τη διάρκεια τα χειρουργείου. Οι δόσεις των φαρμάκων ρυθμίζονταν έτσι ώστε η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή συχνότητα να διατηρούνται εντός των φυσιολογικών για την ηλικία ορίων. Η αναστροφή του νευροµυϊκού αποκλεισμού εξασφαλίστηκε με τη χορήγηση συνδυασμού ατροπίνης-νεοστιγμίνης και ο χρόνος της χορήγησης καθορίστηκε με βάση την απάντηση στην περιφερική νευροδιέγερση.

Μετά το πέρας της χειρουργικής επέμβασης οι ασθενείς, αφού ανακτούσαν αυτόματη αναπνοή, αποσωληνώνονταν είτε όταν βρίσκονταν σε πλήρη εγρήγορση (ανοικτοί οφθαλμοί) είτε όταν διατηρούσαν επαρκές βάθος αναισθησίας (αυτόματη αναπνοή χωρίς να βήχουν). Μετά την αποσωλήνωση το άκρο του τραχειοσωλήνα, που έφερε το οργανικό υλικό από την τραχεία, κοβόταν υπό στείρες συνθήκες και τοποθετούταν σε έναν αποστειρωμένο δοκιμαστικό σωλήνα που περιείχε 10ml NaCl 0.9%. Οι δοκιμαστικοί σωλήνες φυγοκεντρούνταν αμέσως έτσι ώστε το οργανικό υλικό να είναι ελεύθερο από ερυθρά αιμοσφαίρια. Οι αποστειρωμένοι σωλήνες μετά την φυγοκέντρωση ψύχονταν άμεσα στους -70° C. Πριν τη χρήση, τα δείγματα τοποθετούνταν σε θερμοκρασία δωματίου (25° C) και μετά υποβάλλονταν σε στροβιλισμό.

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να μετρηθεί η IL-6 ήταν η DIAsource IL-6 EASIA. Ο προσδιορισμός IL-6 EASIA της DIAsource είναι ένας

ενζυμικός ανοσοπροσδιορισμός ενισχυμένης ευαισθησίας στερεάς φάσης, ο οποίος εκτελείται σε πλάκες μικροτιτλοδότησης. Ο προσδιορισμός χρησιμοποιεί μονοκλωνικά αντισώματα (MAbs) που κατευθύνονται εναντίον διακριτών επιτόπων της IL-6. Οι βαθμονομητές και τα δείγματα αντιδρούν με το μονοκλωνικό αντίσωμα σύλληψης (MAb1) που είναι επιστρωμένο στην πλάκα μικροτιτλοδότησης και με ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (MAb2) σημασμένο με ραφανιδική υπεροξειδάση (HRP). Μετά από μια περίοδο επώασης που επιτρέπει το σχηματισμό ενός σάντουιτς (επιστρωμένο MAb1-ανθρώπινη IL-6-MAb2-HRP), η πλάκα μικροτιτλοδότησης υποβάλλεται σε πλύση για να απομακρυνθεί το σημασμένο με ένζυμο αδέσμευτο αντίσωμα. Το σημασμένο με ένζυμο δεσμευμένο αντίσωμα μετράται μέσω μιας χρωμογόνου αντίδρασης. Προστίθεται και επωάζεται χρωμογόνο διάλυμα (TMB έτοιμο προς χρήση). Η αντίδραση σταματά με την προσθήκη ανασχετικού διαλύματος και στη συνέχεια γίνεται ανάγνωση της πλάκας μικροτιτλοδότησης στο κατάλληλο μήκος κύματος. Η ποσότητα μετατροπής του υποστρώματος καθορίζεται χρωματομετρικά μετρώντας την απορρόφηση, η οποία είναι ανάλογη προς τη συγκέντρωση IL-6. Παριστάνεται γραφικά μια καμπύλη βαθμονόμησης και προσδιορίζεται η συγκέντρωση της IL-6 στα δείγματα με αναγωγή από την καμπύλη βαθμονόμησης. Η χρήση του συστήματος ανάγνωσης EASIA (γραμμικότητα έως 3 μονάδες OD) και μιας πολύπλοκης μεθόδου αναγωγής δεδομένων (αναγωγή πολυχρωματικών δεδομένων) έχουν ως αποτέλεσμα υψηλή ευαισθησία στο χαμηλό πεδίο τιμών στο εκτεταμένο πεδίο τιμών βαθμολόγησης.

Στατιστική ανάλυση

Η παρούσα μελέτη είναι μια προοπτική επιδημιολογική μελέτη παρατήρησης, μη πειραματική και συγκεκριμένα αποτελεί μια μελέτη Κοόρτης. Διερευνά την ανάπτυξη του δείκτη φλεγμονής IL-6 σε σχέση με την διάρκεια αναισθησίας σε 48 ασθενείς που υποβάλλονται σε διαφορετικής διάρκειας χειρουργικές επεμβάσεις.

Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής του δείγματος πραγματοποιήθηκε με χρήση της στατιστικής δοκιμασίας Shapiro-Wilk. Τα δεδομένα παρουσιάζονται με τη μορφή διάμεσης τιμής (median) και ενδοτεταρτομοριακού εύρους (interquartile range - IQR), λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος και της απόκλισης των παρατηρήσεων από την κανονική κατανομή. Για τη συσχέτιση των ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης συσχέτισης Spearman (μη παραμετρικός στατιστικός έλεγχος). Για τις συγκρίσεις των ποσοτικών και ποιοτικών μεταβλητών εφαρμόστηκε ο μη παραμετρικός έλεγχος Mann – Whitney U (Wilcoxon rank-sum test) και το Pearson X², αντίστοιχα. Τέλος, μια λογιστική αναδρομική ανάλυση εφαρμόστηκε προκειμένου να καθορίσουμε τον κίνδυνο της φλεγμονής σε βάθος χρόνου.

Το στατιστικό πρόγραμμα Stata™ (Version 10.1 MP, Stata Corporation, College Station, TX 77845, USA) χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων, ενώ η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 5% ($p < 0.05$).

Αποτελέσματα

Σαράντα οκτώ (48) παιδιά, ηλικίας 7 μηνών έως 14 ετών και ASA I, ASA II, υποβλήθηκαν σε χειρουργικές επεμβάσεις διάρκειας 25 έως 195 λεπτών. Ειδικά,

οι 48 ασθενείς υποβλήθηκαν συνολικά σε 72 χειρουργικές επεμβάσεις. Οι διασωληνώσεις που απαιτούνταν για τα παραπάνω χειρουργεία ήταν εκλεκτικές, δηλαδή μη επείγουσες. Στον Πίνακα 4 αναγράφονται τα δημογραφικά στατιστικά του δείγματος.

Πίνακας 4. Δημογραφικά στατιστικά του δείγματος

Χειρουργικές επεμβάσεις	Συχνότητα(%)*
Ωτοπινολαρυγγολογικά χειρουργεία	
Αδενοειδεκτομή	20 (27.7%)
Αμυγδαλεκτομή	16 (22.2%)
Μυριγγοτομή	9 (12.5%)
Άλλα (κύστη θυρεογλωσσικού πόρου,βραχύς χαλινός γλώσσας)	2 (2.77%)
Ουρολογικά χειρουργεία	
Κρυφορχία	5 (6.94%)
Υδροκήλη	2 (2.77%)
Άλλα (φίμωση, μόρφωμα οσχέου, περιτομή, Κιρσοκήλη)	4 (5.52%)
Γενικά χειρουργεία	
Σκωληκοειδεκτομή	5 (6.94%)
Άλλα (συστροφή εντέρου, κύστη ωοθήκης, κύστη κόκκυγος)	3 (4.14%)
Νευροχειρουργικά	
Νευροβλαστωμα	1 (1.38%)
Άλλα	
Φίμωση,αφαίρεση ξένου σώματος,επανορθωτική επέμβαση τραύματος προσώπου,καταρράκτης, θλαστικό τραύμα θώρακα	5 (6.94%)

**Συχνότητες σε σύνολο 72 επεμβάσεων που υποβλήθηκαν 42 ασθενείς*

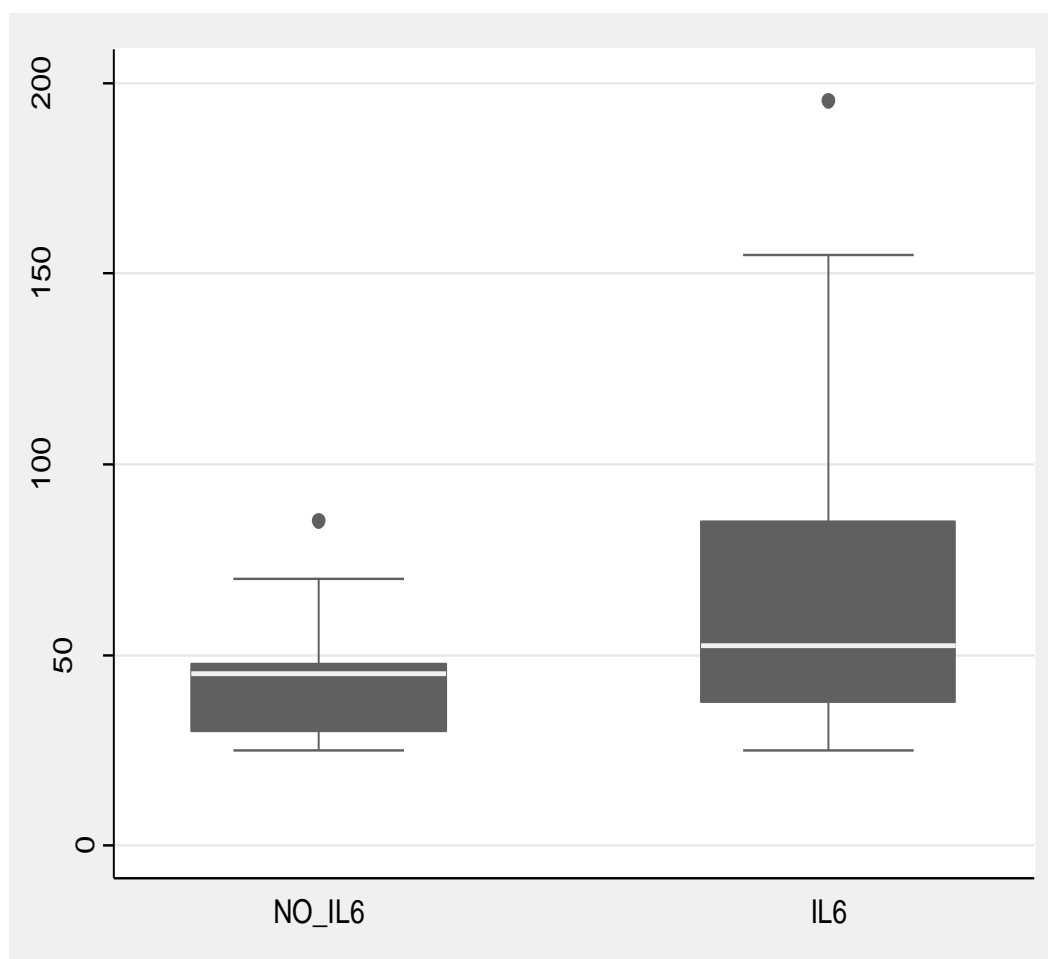
Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, ανάλογα με την ανίχνευση IL-6 στους ενδοτραχειακούς σωλήνες (ομάδα:IL-6) ή όχι (ομάδα: όχι IL-6) . Στον Πίνακα 5 αναγράφονται τα περιγραφικά στατιστικά του δείγματος.

Πίνακας 5. Περιγραφικά στατιστικά συνολικά και ανά ομάδα μελέτης.

Μεταβλητή	Σύνολο	ΟΧΙ_IL6	IL-6	p
Ηλικία (έτη)	4.75 [2.75 – 11]	3.5 [2.5 – 4]	10.25 [4.5 –12]	0.0002*
Φύλο (άρρεν/θήλυ)	34/14	13/7	21/7	>0.05**
Ενδοτραχειακός σωλήνας (μέγεθος)	6 [5 – 7]	5.5 [5 – 6]	7 [5.5 – 7]	0.0001*
Διάρκεια αναισθησίας (λέπτα)	45 [35 – 67.5]	45 [30 – 47.5]	52.5 [37.5 – 87]	0.045*
IL6 (pg/ml)	3.76 [0 – 20.59]	-	15.71 [8.38 – 80.71]	-

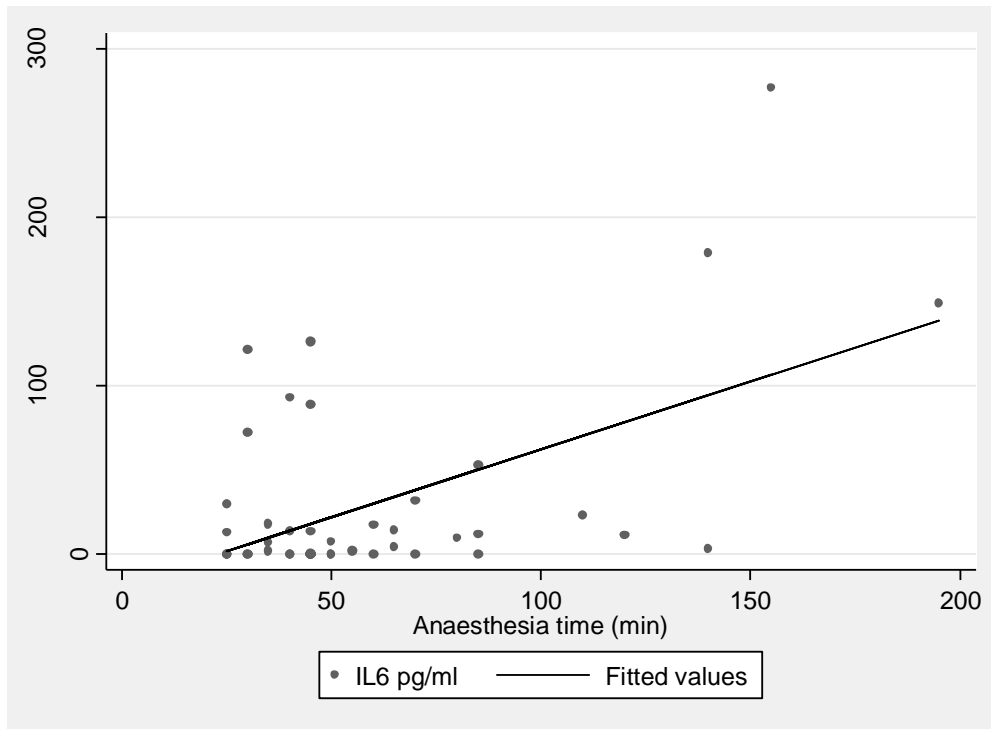
*Mann – Whitney U test, ** Pearson chi-square test-Fisher's exact test*

Παρατηρείται ότι οι ασθενείς της ομάδας μη ανίχνευσης IL6 είναι σημαντικά νεότεροι ($p<0.001$), έφεραν μικρότερης διαμέτρου ενδοτραχειακούς σωλήνες ($p<0.001$) και υποβλήθηκαν σε βραχύτερης διάρκειας χειρουργικές επεμβάσεις ($p=0.045$) σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας ανίχνευσης IL-6 (Πίνακας 5 και Γράφημα 1) .



ΓΡΑΦΗΜΑ 1. Θηκόγραμμα της διάρκειας αναισθησίας σε λεπτά (min) στις υπό μελέτη ομάδες (NO_IL6: ομάδα μη ανίχνευσης IL6 – IL6: ομάδα ανίχνευσης IL6).

Επιπρόσθετα, στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της διάρκειας αναισθησίας και διασωλήνωσης και της συγκέντρωσης της IL-6 (Γραφημα 2).



ΓΡΑΦΗΜΑ 2: Στικτόγραμμα της συγκέντρωσης της IL-6 (pg/ml) σε σχέση με τη διάρκεια αναισθησίας σε λεπτά (min). Παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης της IL 6 με την αύξηση του χρόνου αναισθησίας..

Μια ανεξάρτητη λογιστική αναδρομική ανάλυση πραγματοποιήθηκε, χρησιμοποιώντας την κατάταξη των ασθενών σε ομάδα ανίχνευσης της IL-6 ή όχι ως εξαρτημένη μεταβλητή και την διάρκεια της αναισθησίας ως ανεξάρτητη μεταβλητή. Ο κίνδυνος της φλεγμονής, όπως αναδεικνύεται από την IL-6, αυξάνεται σημαντικά (OR=1.3667, $p=0.036$) καθώς η διάρκεια της αναισθησίας αυξάνεται. Ειδικότερα, υπάρχει αύξηση του κινδύνου φλεγμονής κατά 36,7% για κάθε αύξηση κατά δέκα λεπτά της διάρκειας αναισθησίας.

Συζήτηση

Το αντικείμενο της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσουμε αν υπάρχει κάποια συσχέτιση ανάμεσα στην ανάπτυξη φλεγμονής στους περιγλωττιδικούς ιστούς και τη διάρκεια της διασωλήνωσης–αναισθησίας στους παιδιατρικούς ασθενείς. Η έκταση της φλεγμονής εκτιμήθηκε με μέτρηση της IL-6 στο οργανικό υλικό που έφεραν οι τραχειοσωλήνες μετά την αποσωλήνωση των παιδιών, καθώς η συγκεκριμένη κυτταροκίνη αποτελεί σημαντικό διαμεσολαβητή της φλεγμονής, στα περισσότερα από τα στάδια του καταρράκτη φλεγμονής.

Τα αρχικά ευρήματα της μελέτης μας ήταν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της IL-6 και της διάρκειας της φλεγμονής. Για την ακρίβεια, ο κίνδυνος ανάπτυξης φλεγμονής αυξάνεται κατά 36.7% για κάθε αύξηση κατά 10 λεπτά της διάρκειας αναισθησίας και διασωλήνωσης. Παρομοίως, σε ένα πειραματικό χοίρειο μοντέλο, η φλεγμονή φάνηκε να αποτελεί κομμάτι της τοπικής απάντησης στην ενδοτραχειακή διασωλήνωση (η οποία περιλαμβάνει τόσο την τοποθέτηση του τραχειοσωλήνα όσο και την τοπική απάντηση σε βάθος χρόνου). Αυτό αναδείχθηκε στην συγκεκριμένη πειραματική μελέτη μετρώντας δείκτες φλεγμονής σε υγρό που λήφθηκε μετά από ενδοτραχειακή πλύση (lavage) (5). Επιπλέον η περιγραφική στατιστική ανέδειξε ότι η ομάδα στην οποία δεν ανιχνεύτηκε IL-6 απαρτίζονταν από παιδιά σημαντικά μικρότερης ηλικίας ($p=0.002$) σε σύγκριση με την ομάδα ανίχνευσης IL-6. Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε και συσχετίζοντας την διάρκεια της αναισθησίας με

την ανίχνευση IL-6, όπου ανευρέθη ότι μικρότερη διάρκεια αναισθησίας σημειώνεται στην ομάδα μη ανίχνευσης IL-6 ($p=0.045$). Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι τα νεότερα σε ηλικία παιδιά υποβλήθηκαν σε χειρουργικές επεμβάσεις μικρότερης διάρκειας (π.χ. αμυγδαλεκτομή, αδενοειδεκτομή).

Ο παιδιατρικός αεραγωγός, όπως προαναφέραμε, είναι επιρρεπής σε οίδημα ως απότοκο της διασωλήνωσης (43). Οι αρχικές μελέτες πάνω σε αυτόν τον τομέα είχαν πραγματοποιηθεί σε πτωματικά παρασκευάσματα (44). Αυτές οι πρωταρχικές μελέτες ανέδειξαν ότι κατά την παιδική ηλικία ο λάρυγγας διαμορφώνεται σαν κώνος, του οποίου η κορυφή εντοπίζεται ουραία, στον ανένδοτο κρικοειδή χόνδρο (44,45). Το 1951 ο Eckenhoff ήταν ο πρώτος που επεσήμανε ότι το στενότερο σημείο του ανώτερου παιδιατρικού αεραγωγού είναι ο κρικοειδής χόνδρος(10). Με την αύξηση της ηλικίας, το στενότερο σημείο του ανώτερου αεραγωγού μετατοπίζεται στο επίπεδο των φωνητικών χορδών

Λόγω ανατομικών ιδιαιτεροτήτων του παιδιατρικού αεραγωγού, χρησιμοποιήθηκαν ενδοτραχειακοί σωλήνες χωρίς αεροθάλαμο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 8 ετών (46). Η ιδιαίτερη ανατομία του παιδιατρικού αεραγωγού επιτρέπει στον ενδοτραχειακό σωλήνα να εφαρμόζει ενώ παράλληλα να αποτρέπει εισρόφηση σε ενδεχόμενη αναγωγή, χωρίς να απαιτείται η παρουσία αεροθαλάμου. Από την άλλη, όσον αφορά στους ενδοτραχειακούς σωλήνες με αεροθάλαμο, λάθος εκτίμηση και μη μέτρηση της πίεσης του αεροθαλάμου δύναται να οδηγήσει σε υπερδιάταση του αεροθαλάμου και να προκαλέσει τραυματισμό των πέριξ ιστών, υπογλωττιδική στένωση ή συριγμό μετά την αποσωλήνωση (47-49). Ετσι λοιπόν, έως τώρα, οι ενδοτραχειακοί σωλήνες με αεροθάλαμο

χρησιμοποιούνται μόνο σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως για παράδειγμα όταν η ενδοτικότητα του πνεύμονα ήταν χαμηλή και απαιτείτο αυξημένη εισπνευστική πίεση για την επίτευξη του αερισμού του ασθενούς ή ακόμα όταν απαιτείτο ακριβής μέτρηση του τελοεκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα (8,50). Επιπρόσθετα, ο αεροθάλαμος αυξάνει την εξωτερική διάμετρο του τραχειοσωλήνα με αποτέλεσμα να απαιτείται η χρήση ενδοτραχειακού σωλήνα μικρότερης εσωτερικής διαμέτρου, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένο έργο αναπνοής και παρεμπόδιση της αναρρόφησης των εκκρίσεων διαμέσου του τραχειοσωλήνα (8,46).

Εντούτοις, τα νεότερα δεδομένα αμφισβητούν την δογματική χρήση ενδοτραχειακών σωλήνων χωρίς αεροθάλαμο και υποστηρίζουν την χρήση ενδοτραχειακών σωλήνων με αεροθάλαμο σε νεογνά, βρέφη και παιδιά. Οι ορθά τοποθετημένοι σύγχρονοι ενδοτραχειακοί σωλήνες οι οποίοι φέρουν αεροθάλαμο χαμηλής πίεσης-υψηλού όγκου παρέχουν πολλά προτερήματα σε σχέση με συτούς χωρίς αεροθάλαμο. Και αυτό γιατί τέτοιου είδους τραχειοσωλήνες με αεροθάλαμο προλαμβάνουν την διαρροή αέρα γύρω από τον σωλήνα, μειώνουν την ατμοσφαιρική μόλυνση με αναισθητικά αέρια και ελαχιστοποιούν τον κίνδυνο εισρόφησης, τραυματισμού του αεραγωγού και φλεγμονής (50,51). Θα πρέπει, για να εξασφαλιστούν τα ευεργετικά αποτελέσματά τους, η πίεση του αεροθαλάμου να διατηρείται κάτω από 30 mmHg.

Όσον αφορά στην παθογένεση της φλεγμονής σε σχέση με τη διασωλήνωση, τα πράγματα δεν έχουν ακόμα ξεκαθαριστεί πλήρως και μέχρι και σήμερα είναι ασαφές εάν η φλεγμονή οφείλεται αμιγώς στην παρουσία του σωλήνα στην τραχεία, ή στον τραυματισμό της τραχείας ή ακόμα και στον

αποικισμό της τραχείας από μικρόβια της στοματικής κοιλότητας τα οποία μεταφέρονται με τον τραχειοσωλήνα κατά τη διαδικασία της διασωλήνωσης (5). Στην παρούσα μελέτη για να ελαχιστοποιήσουμε την παράμετρο ανάπτυξης φλεγμονής λόγω εργώδους διασωλήνωσης, συμπεριλάβαμε μόνο παιδιά στα οποία η διασωλήνωση έχει πραγματοποιηθεί με μία προσπάθεια υπό άμεση επισκόπηση και χωρίς δυσκολία από την πλευρά του χειριστή (αναισθησιολόγου).

Το 1969, ο Lindholm ανέφερε τραυματισμό του λάρυγγα και της τραχείας μετά από διασωλήνωση. Ο Donely ανέφερε ότι τα πρώτα σημάδια τραυματισμού λάρυγγα μπορούν ανιχνευτούν 3 ώρες μετά την διασωλήνωση, ενώ βαθιά έλκη μπορούν να ανιχνευτούν μετά από 48 ώρες (52,53). Θεωρήθηκε ότι η πίεση που εξασκεί ο σωλήνας στο τοίχωμα του λάρυγγα είναι πιθανότατα ο παράγοντας κλειδί που προδιαθέτει σε τραυματισμό του λάρυγγα (54,55). Όταν η πίεση που εξασκείται από τον ενδοτραχειακό σωλήνα στα τοιχώματα του λάρυγγα υπερβεί την τριχοειδική πίεση των βλεννογόνων του λάρυγγα, η ισχαιμία του βλεννογόνου προκαλεί ερεθισμό, φλεγμονή και οίδημα μέσα τις πρώτες ώρες (56,57). Η χρήση των ενδοτραχειακών σωλήνων με αεροθάλαμο, απαιτεί προσεκτικό έλεγχο των πιέσεων του αεροθαλάμου για την πρόληψη της υπερδιάτασης και του ισχαιμικού τραυματισμού (51). Η χρήση ενδοτραχειακών σωλήνων που φέρουν αεροθάλαμο υψηλού όγκου-χαμηλής πίεσης και ασφαλίζουν τον αεραγωγό με πιέσεις αεροθαλάμου κάτω από το όριο ασφαλείας των 30cmH₂O, συνέβαλε στον περιορισμό του τραυματισμού της τραχείας λόγω των υψηλών πιέσεων του αεροθαλάμου (51,58). Στην παρούσα μελέτη

επιλέξαμε την χρήση ενδοτραχειακών σωλήνων χωρίς αεροθάλαμο, καθώς αυτοί παραμένουν να χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πρακτική.

Η παρουσία του ενδοτραχειακού σωλήνα παρακάμπτει τους μηχανισμούς εφύγρανσης της ρινός και την ανώτερης τραχείας και βοηθάει στην ανάπτυξη τραχειοβρογχικών εκκρίσεων (4,59). Επιπλέον, η διαδικασία της διασωλήνωσης per se προδιαθέτει στον αποικισμό των βλεννογόνων πέριξ της τραχείας με εξωγενή και ενδογενή βακτηριακή χλωρίδα (58). Κάτι πολύ σημαντικό είναι ότι ο ενδοτραχειακός σωλήνας χρησιμεύει ως υπόστρωμα πάνω στο οποίο οι μικροοργανισμοί μπορεί να αναπτυχθούν και να δημιουργήσουν μια βιολογική μεμβράνη (biofilm) (60-62). Η δημιουργία αυτής της βιολογικής μεμβράνης προάγει τον αποικισμό από μικρόβια ακόμα και του κατώτερου αεραγωγού και ενδέχεται να προκαλέσει πνευμονία σχετιζόμενη με τον μηχανικό αερισμό (ventilator-associated pneumonia- VAP) (58,62,63). Το βιολογικό αυτό φιλμ φαίνεται να προσφέρει προστασία στους μικροοργανισμούς ενάντια στα αντιβιοτικά (64).

Έχει δειχθεί ότι η IL-6 παίζει ρόλο κλειδί στην φλεγμονώδη αντίδραση (65,66,67). Πολλές κυτταροκίνες εμπλέκονται στην σύνθεση των πρωτεϊνών οξείας φάσης, συμπεριλαμβανομένων των TNF α , IL-1 β , IL-8 (68,69,70). Παρόλα αυτά η IL-6 φαίνεται να είναι η μοναδική κυτταροκίνη που μπορεί να διεγείρει την σύνθεση όλων των πρωτεϊνών οξείας φάσης που εμπλέκονται στην φλεγμονώδη διαδικασία: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, αμυλοειδές ορού α_2 , ινωδογόνο, α_1 -χυμοθρυψίνη, αππογλοβίνη (71). Η IL-6 αναγνωρίζεται ως η πιο σημαντική κυτταροκίνη που καθορίζει την ηπατική απόκριση στην φλεγμονή και ως σημαντικός ρυθμιστής της ηπατικής σύνθεσης των πρωτεϊνών οξείας φάσης (72-75). Να σημειωθεί ότι η IL-6 εμπλέκεται τόσο

στην τοπική όσο και στην συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση (76). Παρόλο που στην παρούσα μελέτη μετρήθηκε η IL-6 ως ο πιο κατάλληλος φλεγμονώδης δείκτης, περαιτέρω έρευνα απαιτείται σε αυτό το πεδίο μετρώντας και άλλους καίριους δείκτες φλεγμονής όπως οι TNFα, IL-1β, IL-8. Τα πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα (PMNs) θα μπορούσαν επίσης να μετρηθούν για να αποσαφηνιστεί αν η αύξηση της IL-6 στους παιδιατρικούς ασθενείς συνοδεύεται από ταυτόχρονη αύξηση των PMNs πέριξ του τραχειοσωλήνα, όπως συνέβη και στο πειραματικό χοίρειο μοντέλο (5).

Εν κατακλείδι, παρόλη την εξέλιξη που επήλθε τις τελευταίες δεκαετίες στον τομέα της διαχείρισης του παιδιατρικού αεραγωγού, η διασωλήνωση εξακολουθεί να θεωρείται μία παρέμβαση αυξημένων επιπλοκών. Συν τοις άλλοις, η δευτεροπαθής φλεγμονή λόγω της διασωλήνωσης είναι μια διαδικασία εξελισσόμενη και μετά την αποσωλήνωση του ασθενούς. Η παρούσα μελέτη ανέδειξε την ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στην διάρκεια διασωλήνωσης-αναισθησίας και την αύξηση της IL-6, η οποία αποτελεί έναν καθοριστικής σημασίας δείκτη φλεγμονής. Εντούτοις, απαιτείται περαιτέρω έρευνα και ο σχεδιασμός μεγαλύτερων μελετών, έτσι ώστε να αποσαφηνιστεί ο μηχανισμός και η εξέλιξη της φλεγμονώδους διεργασίας κατά διάρκεια της διασωλήνωσης του ευαίσθητου παιδιατρικού αεραγωγού.

Περίληψη

Η διασωλήνωση αποτελεί, τις περισσότερες φορές, μια αναγκαία ιατρική πράξη για την διεξαγωγή χειρουργικών επεμβάσεων σε παιδιατρικούς ασθενείς. Παρόλη την χρησιμότητα και την αναγκαιότητα της, είναι γνωστό ότι αποτελεί διαδικασία που σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα επιπλοκών. Η φλεγμονή της τραχείας, ως συνέπεια της παρουσίας του ενδοτραχειακού σωλήνα στις δομές του ανώτερου αεραγωγού, παρόλο που αποτελεί γνωστή επιπλοκή, δεν έχει ακόμα μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί η ανάπτυξη τοπικής φλεγμονής στους ιστούς πέριξ της γλωττίδας και η συσχέτιση της με την διάρκεια της διασωλήνωσης σε αναισθητοποιημένους παιδιατρικούς ασθενείς.

Προκειμένου να εκτιμήσουμε την φλεγμονώδη αντίδραση, μετρήθηκαν τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 6 (IL-6) σε οργανικό υλικό το οποίο απομονώθηκε από το άκρο του ενδοτραχειακού σωλήνα μετά την αποσωλήνωση. Από την ανάλυση των δειγμάτων προέκυψε ότι πράγματι η IL-6 και κατ'επέκταση ο κίνδυνος περιγλωττιδικής φλεγμονής αυξάνουν όσο παρατείνεται η διάρκεια της αναισθησίας-διασωλήνωσης.

Abstract

Intubation of pediatric patients, a necessary procedure for airway management during surgical procedures, is not considered to be a risk-free one. Inflammation of the upper trachea secondary to the presence of the endotracheal tube (ETT) is a well-known complication, however it has not been studied in the pediatric clinical setting. The objective of this study was to investigate the development of local inflammation of the glottic tissues in association with the duration of intubation in anesthetized pediatric patients. In order to evaluate this inflammatory response, interleukin-6 levels (IL-6) were measured in the organic material isolated by the tube's tip post-extubation. From the sample analysis it was shown that indeed IL-6 and the risk of glottic tissue inflammation increase as the duration of anesthesia-intubation prolongs.

Βιβλιογραφία

1. Macewen W. General observations on the introduction of tracheal tubes by the mouth, instead of performing tracheotomy or laryngotomy. *Br Med J*, 1880; 2: 122-4
2. Baron SH, Kohlmoos HW. Laryngeal sequelae of endotracheal anesthesia. *Anast. Analg.*, 1975; 54: 767-72
3. Holzki J, Laschat M, Puder C. Iatrogenic damage to the pediatric airway. Mechanisms and scar development. *Pediatric Anesthesia*, 2009; 19:131-46
4. Divatia JV, Bhowmick K. Complications of endotracheal intubation and other airway management procedures. *Indian J Anaesth*, 2005; 49: 308-318
5. Puyo CA, Tricomi SM, Dahms TE. Early biochemical markers of inflammation in a swine model of endotracheal intubation. *Anesthesiology*, 2008; 109:88–94
6. Gordin A, Chadha NK, Campisi P, Luginbuehl I, Taylor G, Forte V. Effect of a novel anatomically shaped endotracheal tube on intubation-related injury. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010; 136(1): 54-59
7. Bishop MJ. Mechanisms of laryngotracheal injury following prolonged tracheal intubation. *Chest*, 1989; 96(1): 185-186
8. Taylor C, Subaiya L, Corsino D. Pediatric cuffed endotracheal tubes: An evolution of care. *The Ochsner Journal*, 2011; 11:52–56
9. Litman RS, Weissend EE, Shibata D, Westesson PL. Developmental changes of laryngeal dimensions in unparalyzed, sedated children. *Anesthesiology*, 2003; 98: 41-5
10. Eckenhoff JE. Some anatomic considerations of the infant larynx influencing endotracheal anesthesia. *Anesthesiology*, 1951; 12:401–10

11. Janeway-Travers. Clinical Anosobiology. The immune system in health and disease. Chapter 9. Edition: Current Biology Limited, London, San Fransisco and Philadelphia. Copyright 2002
12. Παρασκευή Ματσώτα. Διαχείριση Παιδιατρικού Αεραγωγού. Στο: Βασική και εξειδικευμένη διαχείριση του αεραγωγού. Εγχειρίδιο Ελληνικής Εταιρείας Διαχείρισης Αεραγωγού (σελ 203-222) Εκδόσεις «Γράμμα», 2^η Έκδοση 2011
13. Νίκος Γοργίας. Στοιχεία Ανατομίας Ανώτερου Αεραγωγού. Στο: Βασική και εξειδικευμένη διαχείριση του αεραγωγού. Εγχειρίδιο Ελληνικής Εταιρείας Διαχείρισης Αεραγωγού (σελ15-32) Εκδόσεις «Γράμμα», 2^η Έκδοση 2011
14. Airway management. G.Edward Morgan, Maged Michail, Michael Murray. Clinical anesthesiology. Pages (91-116). International Edition. Copyright 2006
15. Επαμεινώνδας Κατρίσης, Νικόλαος Παπαδόπουλος. Αναπνευστικό Σύστημα. Στο: Ανατομική του Ανθρώπου. Βιβλίο III (σελ.115-128). Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας.
16. . Kliegman, Stanton, Geme, Schor, Behrman. Nelson Textbook of pediatrics (pages 26-46) Edition: Elsevier. 19th Edition. Copyright 2011
17. Ελευθερία Κουρίλα Καπρίνη. Παιδιατρική Αναισθησία. Στο: Αναισθησιολογία. Μαρία Γκιάλα (σελ.275-288) University Studio Press. 2^η έκδοση. Copyright 2006
18. Pediatric Anesthesia. G.Edward Morgan, Maged Michail, Michael Murray. Clinical anesthesiology. Pages (922-950). International Edition. Copyright 2006
19. . Farber. N.E, Butz S.F, Παιδιατρική Αναισθησία. Στο Ιατρική Αναισθησιολογία. Αργυρώ Φασουλάκη. (σελ.446, 471). Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης Copyright 2005.

20. Joseph Cravero, Zeev Cain. Pediatric Anesthesia. In: Clinical Anesthesia
Editors: Barash, Paul G.; Cullen, Bruce F.; Stoelting, Robert K.,(pages 1206-
1219) 5th Edition. Copyright ©2006 Lippincott Williams & Wilkins
21. Charles Cote. Pediatric Anesthesia. From Miller's Anesthesia. Ronald Miller.
7th Edition, Chapter 82, Edition: Churchill Livingstone Elsevier, Copyright 2010
22. . Anatomy and assessment of the pediatric airway. *Pediatr. Anesth.*
2009;19(S1):1-8 .
- 23.H.K. Eslamy, B.Newman. Imaging of the pediatric airway. *Pediatr.Anesthes.*
2009;19:9-23
24. Thompson AE: Issue in airway management in infants and children. *Respir.*
Care 1999;44:650
25. PAM Brambrink, U. Braun. Airway management in infants and children. *Best*
*Pract. Res. Clin.Anesthesiol.*2005;19:675-97
26. P.Kundra, H.Krishnan. Airway management in children. *Indian J.anaesth.*
2005;49:300-7
27. C.Hohne , M.Haack et al. Airway management in pediatric anesthesia.
Anesthetist 2006;55:809-19
28. T.Weber, N.Salvi, G.Orliaguet, A.Wolf. Cuffed vs non-cuffed endotracheal
tubes for pediatric anesthesia. *Pediatr.Anesth.*2009;19(S1):5-65
29. Arthur Vander, James Sherman , Dorothy Luciano. *Human Physiology. The*
mechanisms of body function (pages: 905-953). Edition: Mc Graw Hill. Copyright
2001
- 30.Arthur Guyton, John Hall. *Textbook of Medical Physiology* (pages:419-450).
Edition:Elsevier. Eleventh Edition. Copyright 2006

31. Βλαχογιαννόπουλος, Σκοπούλη, Τζιούφας, Μουτσόπουλος. Ανοσολογία. Από: Stephen McPhee, Χαράλαμπος Μουτσόπουλος(σελ 43-93). Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Copyright 2000
32. Houssiau F.A. et al. IL-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritis. *Arth.Rheum*,1988;31:784-788
33. Moscovitz H. et al. Plasma cytokine determination in emergency department patients as predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Critical Care Medicine*, 1994;22:1102-1107
34. Sakamoto K. et al. Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. *Cytokine*, 1995;6:181-186
- 35.Kita Y. et al. Elevation of sequential serum interleukine-6 levels in liver allograft replacements. *Transplantation*, 1994;57:1037-1041
36. Le Moine O. et al. Interleukin-6: an early marker of bacterial infection in decompensated cirrhosis. *J. of Hepatology*, 1994;20:819-824
37. Castell, JV, Gomez-Lechon MJ, David M, et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett*, 1989; 242: 237-239
- 38.Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*, 1990; 265: 621-636
39. Bazan JF. Haemopoietic receptors and helical cytokines. *Immunol Today*, 1990; 11: 350–354
40. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 2008; 454: 428–435.41.

41. Singh NC et al, Physiological responses to endotracheal and oral suctioning in paediatric patients: the influence of endotracheal tube sizes and suction pressures. 1991;2:345-350
42. A Synopsis of Anaesthesia by R.S. Atkinson, G.B. Bushman and J. Alfred Lee, Publishers John Wright. 1993
43. Benjamin B. Prolonged intubation injuries of the larynx: endoscopic diagnosis, classification, and treatment. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl, 1993; 160: 1-15
44. Butz RO. Length and cross-section growth patterns in the human trachea. Pediatrics, 1968; 42: 336-41
45. Wailoo MP, Emery JL. Normal growth and development of the trachea. Thorax, 1982; 37: 584-7
46. Fine GF, Borland LM. The future of the cuffed endotracheal tube. Paediatr Anaesth, 2004; 14: 38-42
47. Calhoun K. Long-term airway sequelae in a pediatric burn population. Laryngoscope, 1988; 98: 721-5
48. James I. Cuffed tubes in children. Paed Anaesth, 2001; 11: 259-63
49. Holzki J. Laryngeal damage from tracheal intubation. Paed Anaesth, 1997; 7: 435-7
50. Weiss M, Dullenkopf A, Gysin C, Dillier CM, Gerber AC. Shortcomings of cuffed paediatric tracheal tubes. Br J Anaesth, 2004; 92: 78-88
51. Dorsey DP, Bowman SM, Klein MB, Archer D, Sharar SM. Perioperative use of cuffed endotracheal tubes is advantageous in young pediatric burn patients. Burns, 2010; 36: 856-860

52. Lindholm CE. Prolonged endotracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*, 1970; 33: 1-131
53. Donnelly WH. Histopathology of endotracheal intubation: an autopsy study of 99 cases. *Arch Pathol*, 1969; 88: 511-520
54. Gould SJ, Howard S. The histopathology of the larynx in the neonate following endotracheal intubation. *J Pathol*, 1985; 146: 301-311
55. Bishop MJ. Mechanisms of laryngotracheal injury following prolonged tracheal intubation. *Chest*, 1989; 96: 185-186
56. Bishop MJ, Hibbart AJ, Fink BR, Vogel AM, Weymuller EA Jr. Laryngeal injury in a dog model of prolonged endotracheal intubation. *Anesthesiology*, 1985; 62: 770-773
57. Gaynor EB, Greenberg SB. Untoward sequelae of prolonged intubation. *Laryngoscope*, 1985; 95: 1461-7
58. Pneumatikos IA, Dragoumanis CK, Bouros DE. Ventilator-associated pneumonia or endotracheal tube-associated pneumonia? An approach to the pathogenesis and preventive strategies emphasizing the importance of endotracheal tube. *Anesthesiology*, 2009; 110: 673-80
59. Rello J, Sofiora R, Jubert P, Artigas A, Rue M, Valles J. Pneumonia in intubated patients: Role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996; 154:111-5
60. Craven DE, Goularte TA, Make BJ. Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits. A risk factor for nosocomial pneumonia? *Am Rev Respir Dis*, 1984; 129:625-8

61. Sottile FD, Marrie TJ, Prough DS, et al. Nosocomial pulmonary infection: Possible etiologic significance of bacterial adhesion to endotracheal tubes. *Crit Care Med*, 1986; 14: 265–70
62. Adair CG, Gorman SP, Feron BM, et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*, 1999; 25:1072–6
63. Feldman C, Kassel M, Cantrell J, et al. The presence and sequence of endotracheal tube colonization in patients undergoing mechanical ventilation. *Eur Respir J*, 1999; 13: 546-551
64. Donlan RM, Costerton W. Biofilms survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*, 2002; 15:167–9
65. Lee SY, Buhimschi IA, Dulay AT, et al. IL-6 trans-signaling system in intra-amniotic inflammation, preterm birth, and preterm premature rupture of the membranes. *The Journal of Immunology*, 2011; 186: 3226–3236
66. Jones SA. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J Immunol*, 2005; 175: 3463–3468
67. Hirano T, Kishimoto T. Molecular biology and immunology of interleukin-6. *Res Immunol*, 1992; 143:723–724
68. Jurgen Scheller Z Stefan Rose-John. Interleukin-6 and its receptor: from bench to bedside. *Med Microbiol Immunol*, 2006; 195:173–183
69. Jose V. Castell, Maria J. Gomez-Lechon, Martina David et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocyte. *FEBS Letters*, 1989; 242 :237-9
70. Cannizzaro V, Hantos Z, Sly PD, et al. Linking lung function and inflammatory responses in ventilator-induced lung injury. *Am J Physiol*, 2011; 300: L112-20

71. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr*, 2002; 21: 495–505
72. Jover R, Bort R, Gómez-Lechón MJ, Castell JV. Down-regulation of human CYP3A4 by the inflammatory signal interleukin 6: molecular mechanism and transcription factors involved. *The FASEB Journal*, 2002; 16: 1779-801
73. Baumann H., Gauldie, J. The acute phase response. *Immunol Today*, 1994; 15: 74-80
74. Koj A. Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines. *Biochem Biophys Acta*, 1996; 1317: 84-94
75. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David R., Trullenque R, Heinrich PC. Acute phase response of human hepatocytes: regulation of acute phase protein synthesis by interleukin 6. *Hepatology*, 1990; 12: 1179-1186
76. Castell JV, Andus T, Kunz D, et al. Interleukin-6; The major regulator of acute-phase protein synthesis in man and rat. *Annals of New York Academy of Sciences*, 1989; 557: 87-99

