

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ κος. ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΖΩΓΡΑΦΟΣ.



**ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΘΞΕΙΑΣ ΕΚΚΟΛΠΩΜΑΤΙΤΙΔΑΣ
ΕΠΙ ΤΗ ΒΑΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΟΡΡΟΥ
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ.**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Από τον

Αριστοτέλη Κεχαγιά

Ιατρό

Οκτώβριος 2018

Ω Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΉΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΊΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΜΗΣΑΣΘΑΙ Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΛΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΊΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣ ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΛΝΤΑΣ ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΪΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ
ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ
Η ΙΔΩ Η ΔΚΟΥΣΩ Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Α ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ Π
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.



Ημερομηνία υποβολής αιτήσεως: 26/03/2012

Ημερομηνία ορισμού 3μελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 19/06/2012

Ημερομηνία ορισμού του θέματος: 24/01/2014

Η τριμελής επιτροπή

Γεώργιος Ζωγράφος

Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Εμμανουήλ Λέανδρος

Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Νικόλαος Αλεξάκης

Αν. Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Η επταμελής επιτροπή

Γεώργιος Ζωγράφος

Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Εμμανουήλ Λέανδρος

Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Δημήτριος Θεοδώρου

Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Ευάγγελος Μενενάκος

Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Νικόλαος Αλεξάκης

Αν. Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Γεώργιος Θεοδωρόπουλος

Αν. Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Σπυρίδων Στεργιόπουλος

Αν. Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής υπό του Ιατρικού Τμήματος του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί αποδοχή των γνώμων του συγγραφέως (Οργανισμός Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρον 202, παρ. 2, νόμος 5343)

Στην Εύη μου και στον Ιάσονα

Με αγάπη

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Ο υποψήφιος διδάκτορας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αριστοτέλης Κεχαγιάς, είναι ειδικός ιατρός ως κάτοχος του τίτλου Ειδικού Χειρουργού (Αθήνα 2013) καθώς και του έτερου τίτλου Ειδικού Χειρουργού του Γαστροεντερικού Συστήματος (Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Τάμπερε, Φινλανδία, 2017).

Γεννήθηκε στην Αθήνα το 1977 όπου ολοκλήρωσε την βασική του εκπαίδευση. Σπούδασε Ιατρική στο Πανεπιστήμιο της Παδόβης στην Β. Ιταλία από όπου αποφοίτησε τον 11/2003 με βαθμό λίαν καλώς. Έως την άνοιξη του 2004 εργάστηκε στην αγγειοχειρουργική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Παδόβης. Εν συνεχεία επιτέλεσε τρίμηνη θητεία στο Γ.Ν.Ν.Καλαμάτας και θητεία στο Κ.Υ. Μελιγαλά (05/2004 – 10/2005). Μεταξύ 10/2005 και 10/2006 ολοκλήρωσε τη στρατιωτική θητεία στο σώμα της αεροπορίας. Μέχρι τον Οκτώβριο του 2007 υπήρξε βοηθός χειρουργός στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Ουλου, Φινλανδία (χειρουργική ανωτέρου πεπτικού). Ακολούθησε εξαετής χειρουργική εκπαίδευση στο Κωνσταντοπούλειο Νοσοκομείο Αθηνών, υπό τον καθηγητή κο. Δερβένη (10/2007 – 10/2013). Έλαβε τον τίτλο του ειδικού Χειρουργού τον Ιούλιο του 2013.

Το 2014 εργάστηκε στην κλινική χειρουργικής παχέος εντέρου και ορθού του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Southend, στο Ηνωμένο Βασίλειο (έως 30.4.2014). Ακολούθησε τρίμηνη εκπαίδευση στο τμήμα ρομποτικής χειρουργικής ανωτέρου πεπτικού και οισοφάγου στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο UMC της Ουτρέχτης στην Ολλανδία, υπό τον Καθηγητή κο. Richard van Hillegersberg (υποτροφία από ESSO).

Από τον Αύγουστο του 2014 έως τον Σεπτέμβριο του 2017 εργάστηκε ως ειδικός

Χειρουργικής στο Πανεπιστημιακό νοσοκομείο του Ταμπερε στη Φινλανδία, από όπου έλαβε τον τίτλο του ειδικού Χειρουργού του Γαστροεντερικού Συστήματος μετά από υπερειδίκευση στην προωθημένη λαπαροσκοπική χειρουργική κοιλίας και οπισθοπεριτοναίου (επινεφριδίων). Στις εξετάσεις για τον προαναφερθέντα τίτλο ανεδείχθη πρώτος σε πανεθνικό επίπεδο. Στο ενδιάμεσο, τον 05/2017 εκπαιδεύτηκε στη χειρουργική ήπατος και ανωτέρου πεπτικού στο νοσοκομείο Rudolfstiftung της Βιέννης υπό τον καθηγητή κο. Thomas Grünberger (υποτροφία από ESDO). Από τον Σεπτέμβριο του 2017 εργάζεται ως μόνιμος χειρουργός στο νοσοκομείο Kanta-Häme στην Φινλανδία, ενώ παράλληλα εκτελεί χειρουργικές επεμβάσεις επινεφριδίων στο Παν. Νοσοκομείο του Τάμπερε.

Ο υποψήφιος διδάκτορας έχει πλούσιο ερευνητικό έργο με 16 διεθνείς δημοσιεύσεις, ενώ έχει δημοσιεύσεις και σε εθνικό επίπεδο (Φινλανδία, Ελλάδα). Έχει παρακολουθήσει πλήθος διεθνών χειρουργικών συνεδρίων κύρους ή εκπαιδευτικών προγραμμάτων οργανωμένα από ευγνωσμένες διεθνείς χειρουργικές εταιρείες (ESCP, EDS, ESDO, ESDE, IRCAD Strasbourg). Έχει αναρτημένες ανακοινώσεις εργασιών σε διεθνή συνέδρια κύρους (ESDE 2017, ESCP 2018) και σε εθνικό επίπεδο. Επίσης, έχει παρακολουθήσει πλήθος συνεδρίων εθνικού επιπέδου στην Ελλάδα και τη Φινλανδία με ομιλίες ή ελεύθερες παρουσιάσεις μελετών.

Ομιλεί σε άριστο επίπεδο τα Φινλανδικά, Ιταλικά, Αγγλικά, Γαλλικά.

Προσωπικά στοιχεία:

Διεύθυνση: Voutilantie 4C, Hämeenlinna, 14500, Finland

Τηλέφωνα: 6944794309, 00358 406840351

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΕΡΜΗΝΕΥΤΙΚΟΙ ΟΡΟΙ	7
I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
Α. Η εκκολπωμάτωση του παχέος εντέρου	9
Β. Οξεία εκκολπωματίτιδα: Ορισμός	12
Γ. Επιδημιολογία οξείας εκκολπωματίτιδας.....	14
Δ. Διάγνωση.....	19
Ε. Απεικονιστική σταδιοποίηση της οξείας εκκολπωματίτιδας	24
ΣΤ. Η κλινική πορεία της οξείας εκκολπωματίτιδας.....	34
Ζ. Αντιθέσεις στον ορισμό της βαρύτητας της νόσου: ο ρόλος της CRP.....	43
Η. Στοιχεία κλινικής φυσιολογίας της CRP.....	46
Θ. Φυσική εξέλιξη της νόσου	47
II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	50
Α. Σκοπός της έρευνας.....	51
Β. Υλικό και μέθοδοι... ..	56
Γ. Αποτελέσματα	66
Δ. Συζήτηση.....	90
Ε. Συμπεράσματα... ..	113
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	115
ABSTRACT	118
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	120

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η οξεία εκκολπωματίτιδα είναι η νόσος της σύγχρονης εποχής στις δυτικές κοινωνίες. Ο σύγχρονος τρόπος ζωής ευθύνεται για την ραγδαία αύξηση της συχνότητας της εκκολπωμάτωσης του παχέος εντέρου. Οξεία λοίμωξη ή φλεγμονή των εκκολπωμάτων προκαλεί την οξεία εκκολπωματίτιδα η οποία είναι από τις πιο συχνές αιτίες για νοσηλεία μεταξύ των οξέων παθήσεων του πεπτικού συστήματος. Επιδημιολογικές έρευνες έχουν δείξει συνεχή αύξηση στο ποσοστό των περιστατικών της νόσου σε όλες τις ηλικίες, με ιδιαίτερη αύξηση στους νέους. Η νόσος προξενεί την απώλεια σημαντικών οικονομικών πόρων από τα συστήματα υγείας λόγω και της πραγματοποίησης μεγάλου αριθμού απεικονιστικών εξετάσεων.

Περίπου οι μισοί ασθενείς με οξεία εκκολπωματίτιδα μπορούν να διαγνωσθούν με αμιγώς κλινικά μέσα, ειδικά εάν υπάρχει γνωστό ιστορικό εκκολπωμάτωσης ή παλαιότερης οξείας εκκολπωματίτιδας. Η χρήση υπερηχογραφήματος κοιλίας βελτιώνει περαιτέρω την επιτυχία διάγνωσης, ενώ η εξέταση που αποδίδει τη βέλτιστη ακρίβεια στη διάγνωση και στην πρόβλεψη της βαρύτητας της νόσου είναι η αξονική τομογραφία. Η βαρύτητα της οξείας εκκολπωματίτιδας ποικίλει μεταξύ διαφόρων σταδίων που κυμαίνονται από μια άπλη κλινική εικόνα έως την ύπαρξη σοβαρής νόσου. Η απεικόνιση μπορεί να δείξει την ύπαρξη απλού φλέγμονα χωρίς στοιχεία διάτρησης, ενώ η ακτινολογική βαρύτητα αυξάνεται βαθμιαία με την απεικόνιση μικρού ή ευμεγέθους ενδοκοιλιακού αποστήματος, ή γενικευμένης διάτρησης.

Ο ασθενής με οξεία εκκολπωματίτιδα συνήθως παρουσιάζεται με έντονο κοιλιακό άλγος της κάτω αριστερής κοιλίας και με κλινικο/εργαστηριακές ενδείξεις λοίμωξης. Η κλινική εικόνα οδηγεί την πλειοψηφία των περιστατικών σε

ενδονοσοκομειακή νοσηλεία για τη χορήγηση ενδοφλεβίων αντιβιοτικών, κάτι το οποίο είναι εφικτό και στο πρωτοβάθμιο επίπεδο υγειονομικής βαθμίδας εφόσον όμως επιβεβαιωθεί ότι πρόκειται για την ήπια μορφή της νόσου. Γενικά, η οξεία εκκολπωματίτιδα είναι ήπια νόσος διότι η συντριπτική πλειοψηφία των περιστατικών θεραπεύεται πλήρως με τη συντηρητική αντιμετώπιση. Όμως, περίπου το 15% των ασθενών παρουσιάζεται με σοβαρό επεισόδιο για την αντιμετώπιση του οποίου απαιτείται εξειδικευμένη απεικόνιση και διενέργεια επείγοντος χειρουργείου ή επείγουσας διαδερμικής παροχέτευσης ενδοκοιλιακού αποστήματος. Δυνατότητα αξονικής απεικόνισης και επείγουσας παρέμβασης ώστε να διερευνηθούν και να αντιμετωπιστούν δεόντως τα περιστατικά με σοβαρή νόσο παρέχουν μόνο οι υγειονομικές μονάδες υψηλότερου βαθμού φροντίδας.

Παρά το γεγονός ότι η οξεία εκκολπωματίτιδα είναι συχνή και κοινή νόσος υπάρχουν τομείς όπου τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα είναι χαμηλής διαβάθμισης με μικρή αξία στην κλινική πράξη. Σε μεγάλα κέντρα παγκοσμίως είναι διαδεδομένη η άποψη ότι κάθε περιστατικό πρέπει να εξετάζεται με αξονική τομογραφία παρά το κόστος της μεθόδου και του κινδύνου ακτινοβολίας. Το σκεπτικό είναι ότι ακόμα και αν η διάγνωση έχει εξασφαλισθεί με κλινικά ή υπερηχογραφικά μέσα, παραμένει η ανάγκη αξονικής απεικόνισης της ενδοκοιλιακής έκτασης της νόσου για την προβλεψη της βαρύτητας αυτής. Αυτό πηγάζει από την απουσία επιστημονικών μελετών που να υποστηρίζουν την έγκυρη πρόβλεψη της βαρύτητας της νόσου άνευ της χρήσεως αξονικής απεικόνισης. Το αποτέλεσμα είναι μια αθρόα εφαρμογή της αξονικής τομογραφίας η οποία κρίνεται αδικαιολόγητη εάν λάβουμε υπ' όψη ότι η νόσος είναι κατά πλειοψηφία ήπιας μορφής. Σε πολλά κέντρα των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής και της Βόρειας Ευρώπης η πλειοψηφία των περιστατικών αντιμετωπίζεται σε εξωνοσοκομειακή βάση μετά τη διενέργεια

αξονικής στο τμήμα των επειγόντων για αποκλεισμό σοβαρών επιπλοκών. Το γεγονός αυτό είναι αντιφατικό, διότι ο ρόλος της εξειδικευμένης απεικόνισης οφείλει να περιορίζεται στις δυσκολότερες περιπτώσεις κοιλιακού άλγους.

Οι μελέτες που αποπειράθηκαν να αναδείξουν μη απεικονιστικούς παράγοντες πρόβλεψης της βαρύτητας της νόσου είναι αναδρομικές και επικεντρώθηκαν στις εργαστηριακές εξετάσεις αίματος των παραγόντων φλεγμονής, κυρίως στην αντιδρώσα πρωτεΐνη-C (CRP). Βρήκαν μεν συσχετισμό μεταξύ αυξημένων τιμών της CRP και της αυξημένης απεικονιστικής βαρύτητας της νόσου αλλά τα αποτελέσματα παρουσιάζουν ελάχιστο κλινικό ενδιαφέρον αφού η ακρίβεια τους ήταν μέτρια. Η αιτία της αποτυχίας ανάδειξης της CRP ως ισχυρό παράγοντα πρόβλεψης της βαρύτητας της οξείας εκκολπωματίτιδας οφείλεται σε μεθοδολογικά σφάλματα. Οι μελέτες αυτές τοποθέτησαν σημαντικό αριθμό περιστατικών που είχαν ήπια κλινική πορεία στην κατηγορία της «επιπλεγμένης» νόσου λόγω ευρήματος περιορισμένης διατήρησης ή μικρού παρακολικού αποστήματος στην απεικόνιση. Επιπλέον νόθευση του ερευνητικού στόχου οφείλεται στο ότι δεν ελήφθηκε υπ' όψη ότι μέρος των ασθενών είχαν συγχρόνως συμπαρομαρτούντες παθήσεις ή θεραπείες οι οποίες καθ' εαυτό επηρεάζουν τα βασικά επίπεδα της τιμής της CRP.

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν η προοπτική διερεύνηση του ρόλου της αρχικής τιμής της CRP για την πρόβλεψη της βαρύτητας της οξείας εκκολπωματίτιδας, με τη χρήση αναθεωρημένης μεθοδολογίας. Η παρούσα έρευνα είχε αμιγώς κλινικό προσανατολισμό αφού έθεσε ως στόχο την πρόβλεψη της κλινικής βαρύτητας της νόσου (ανάγκη επείγουσας παρεμβασής vs επιτυχημένης συντηρητικής θεραπείας), και την αναγνώριση του ρόλου διαφόρων έτερων αιτιών που επηρεάζουν τη βασική έκκριση της CRP. Ανερεύθει λοιπόν ότι η CRP αποτελεί ανεξάρτητο και ισχυρό παράγοντα πρόβλεψης του κλινικού αποτελέσματος. Αρχική

τιμή της CRP άνω των 173 mg/L προβλέπει την ύπαρξη κλινικά σημαντικών απεικονιστικών ευρημάτων (ευμεγέθες απόστημα ή ελεύθερη διάτρηση), ενώ όλοι οι ασθενείς που χρειάστηκαν επείγουσα παρέμβαση είχαν CRP >173 mg/L.

Η παρούσα μελέτη παρέχει εμπειριστατομένα κριτήρια για λήψη κλινικών αποφάσεων οι οποίες μέχρι τώρα βασίζονται στην υποκειμενική κλινική γνώμη και εμπειρία του θεράποντος ιατρού. Βάσει των αποτελεσμάτων, πάντα είναι αναγκαία η αξονική απεικόνιση και η παραπομπή του ασθενούς σε κέντρο υψηλότερης υγειονομικής φροντίδας επί υψηλής αρχικής τιμής της CRP. Η αξονική δεν είναι αναγκαία σε ασθενείς με κλινικά διαγνωσμένη οξεία εκκολπωματίτιδα και χαμηλή CRP επί της απουσίας πολυνοσηρότητας, ανοσοκαταστολής, ή άλλων αιτιών που περιγράφονται στη διατριβή. Θεωρούμε ότι η παρούσα μελέτη βοηθά τον θεράποντα ιατρό να προχωρήσει σε ορθή επιλογή των ασθενών στους οποίους η CRP λειτουργεί ως έγκυρος παράγοντας πρόβλεψης της βαρύτητας. Βάσει αυτού δύναται να λάβει στοχευμένες αποφάσεις σε σχέση με την ανάγκη περαιτέρω απεικόνισης και παραπομπής του ασθενούς σε μεγαλύτερο κέντρο, ή με την δυνατότητα απλής νοσηλείας ή παρακολούθησης σε εξωτερική βάση.

Σημειώνεται επιπλέον ότι η μελέτη έχει ήδη τύχει ευρείας διάδοσης. Παρουσιάστηκε ως αναρτημένη ανακοίνωση στο ετήσιο συνέδριο της European Society of Colonproctology στη Νίκαια της Γαλλίας τον Σεπτέμβριο του 2018, και ως ελεύθερη ανακοίνωση στο 31^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής (Αθήνα 2018).

Η διεκπεραίωση μιας διδακτορικής διατριβής αποτελεί μια ευχάριστη πρόκληση και εποικοδομητική εμπειρία. Είναι ένα ταξίδι στην γνώση και την επιστημονική έρευνα με τελικό αποτέλεσμα ωφέλιμων συμπερασμάτων για τον ασθενή και για τον θεράποντα. Φθάνοντας στο τέλος αυτής της πορείας θα ήθελα να

εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη στους ανθρώπους που συνετέλεσαν καθοριστικά για την περαίωση και την εγκυρότητα της.

Θα ήθελα καταρχάς να ευχαριστήσω θερμά τον τακτικό Καθηγητή της Χειρουργικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών κο. Γεώργιο Ζωγράφο για την αμέριστη εμπιστοσύνη του και πρωτοβουλία ανάθεσης αυτής της τόσο ενδιαφέρουσας διδακτορικής διατριβής. Η εμπειρία, το όραμα, και η καθοδήγηση του καθηγητού αποτέλεσαν εγγυητικό και καθοριστικό παράγοντα επιτυχίας του παρόντος πονήματος, αλλά και πηγή εκμάθησης και ανάπτυξης περαιτέρω έμπνευσης εκ μέρους μου.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή κο. Εμμανουήλ Λεάνδρο και τον αν. Καθηγητή κο. Νικόλαο Αλεξάκη. Η ευρεία γνώση τους σε κλινικό και σε επιστημονικό επίπεδο αποτέλεσαν στερεά βάση για την πραγματοποίηση του παρόντος πονήματος ενώ οι καίριες συμβουλές τους διαφώτισαν και διευκόλυναν όλες τις δυσκολίες της μελέτης.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κο Χρήστο Δερβένη γιατί πέραν της συμβολής του στην παρούσα μελέτη υπήρξε μέντορας και δάσκαλος βεληνεκούς στην χειρουργική μου εκπαίδευση, ώστε να απολαμβάνω ευρείας προσωπικής αναγνώρισης στην μετέπειτα πορεία μου στο εξωτερικό .

Δεν θα πρέπει να παραλείψω να ευχαριστήσω για την αμέριστη συμπαράστασή τους τους φίλους μου Γιάννη Φλέσσα, Τάσο Σοφιανίδη και Νεκτάριο Γρηγοριάδη, καθώς και τον θείο μου Χρήστο Πολίτη. Επίσης, θερμές ευχαριστίες στο προσωπικό του Ιπποκράτειου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου και του Κωνσταντινουπολείου για τη βοήθεια και συνδρομή που μου παρείχαν.

Τη μεγαλύτερη ευχαριστία οφείλω στην σύζυγό μου Εύη και τον γιο μου Ιάσωνα, οι οποίοι ήταν η δύναμή μου όλο αυτό το χρονικό διάστημα. Ιδιαίτερα

ευχαριστώ την σύζυγό μου, η οποία δέχτηκε με χαρά και στήριξε την επιθυμία μου για συνέχιση της επιστημονικής μου καριέρας στο εξωτερικό.

Τέλος οφείλω να μνημονεύσω την ευρύτερη συμβολή της σωκρατικής αντίληψης στην κλινική έρευνα, εφόσον δια της αναθεώρησης αντιλήψεων ή συνηθειών επέρχεται ουσιαστική βελτίωση της επιστημονικής και κλινικής γνώσης μέχρι νεωτέρας.

ΕΡΜΗΝΕΥΤΙΚΟΙ ΟΡΟΙ

[συντομογραφίες και ερμηνεία ξενόγλωσσων ή λοιπών όρων]

εργαστηριακή τιμή εισαγωγής ή αρχική τιμή = τιμή από δειγματοληψία κατά την αρχική

εκτίμηση του ασθενούς στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών (T.E.Π.)

analysis of variance: ανάλυση της διασποράς

blood sample selection bias: μεροληψία στην επιλογή αιματολογικού δείγματος

confidence interval: διάστημα εμπιστοσύνης

C-Reactive Protein ή CRP: αντιδρώσα πρωτεΐνη-C του ορρού

cut-off value: όριο αποκοπής

end-point: ερευνητικός στόχος

follow-up: προγραμματισμένος έλεγχος μετά από μία θεραπεία ή νοσηλεία

methodology bias: μεροληψία στην επιστημονική μεθοδολογία

patient selection bias: μεροληψία στην επιλογή δείγματος ασθενών

receiver operating characteristic curve: καμπύλη ROC (στατιστική μέθοδος

υπολογισμού βέλτιστου ορίου αποκοπής)

scatterplot: διάγραμμα διασποράς

standard deviation: τυπική απόκλιση

standard error: τυπικό σφάλμα

two-tailed test: δίπλευρη στατιστική δοκιμή

validation studies: έρευνες επικύρωσης

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. Η ΕΚΚΟΛΠΩΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

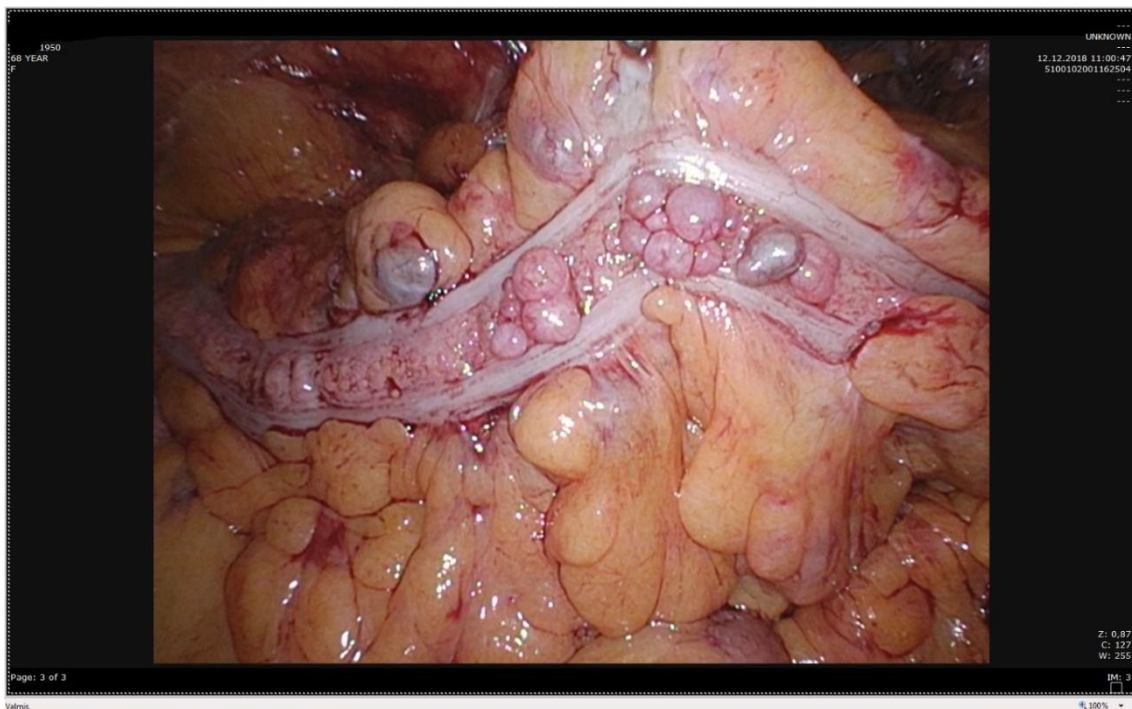
Η εκκολπωμάτωση παχέος εντέρου, δηλαδή η απλή παρουσία εκκολπωμάτων στο τοίχωμα του παχέος εντέρου, είναι σπάνια στους αναπτυσσόμενους πληθυσμούς αλλά είναι πολύ συχνή στις δυτικές και βιομηχανικές κοινωνίες όπου και παρατηρείται σταδιακή αύξηση του επιπολασμού αυτής (1). Το εκκόλπωμα προκύπτει όταν ο βλεννογόνος και η υποβλεννογόνιος στιβάδα διαπερνούν το μυϊκό χιτώνα δημιουργώντας το χαρακτηριστικό σχηματισμό δίκην «σάκκου» (εικόνα 1). Η απλή εκκολπωμάτωση δεν είναι καθ'εαυτό νόσος, αλλά αποτελεί τη βάση για τη δημιουργία νόσου στην περίπτωση φλεγμονής των εκκολπωμάτων (οξεία εκκολπωματίτιδα) ή αιμοραγίας αυτών (οξεία αιμορραγία επί τη βάσει εκκολπωμάτωσης) (2). Η συχνότητά της εκκολπωμάτωσης είναι παρόμοια τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, ενώ αυξάνει δραματικά με την πάροδο της ηλικίας (1). Περίπου το 10% του πληθυσμού κάτω των 50 ετών φέρει εκκολπωμάτωση παχέος εντέρου, με το ποσοστό να πλησιάζει το 50% στους ηλικιωμένους άνω των 80 ετών (3). Πέραν της εκκολπωμάτωσης του παχέος εντέρου σημειώνεται ότι υπάρχει και η λιγότερο συχνή οντότητα της εκκολπωμάτωσης του λεπτού εντέρου. Η οξεία εκκολπωματίτιδα του λεπτού εντέρου έχει ομοιότητες με αυτή του παχέος εντέρου, αλλά δεν αποτελεί το θέμα της διδακτορικής διατριβής οπότε οποιαδήποτε εν συνεχεία αναφορά στην εκκολπωμάτωση και την αντίστοιχη φλεγμονή θα αφορά αποκλειστικά το παχύ έντερο.

Ως κύρια αιτία παθογένεσης της εκκολπωμάτωσης έχει υποτεθεί η δυσκοιλιότητα και η κατανάλωση διατροφής πτωχής σε φυτικές ίνες. Η υπόθεση βασίζεται ότι επί δυσκοιλιότητας αυξάνεται η ενδοαυλική πίεση δημιουργώντας εκκολπωματικές προεξοχές στο τοίχωμα του παχέος εντέρου (4). Επιπλέον, με την

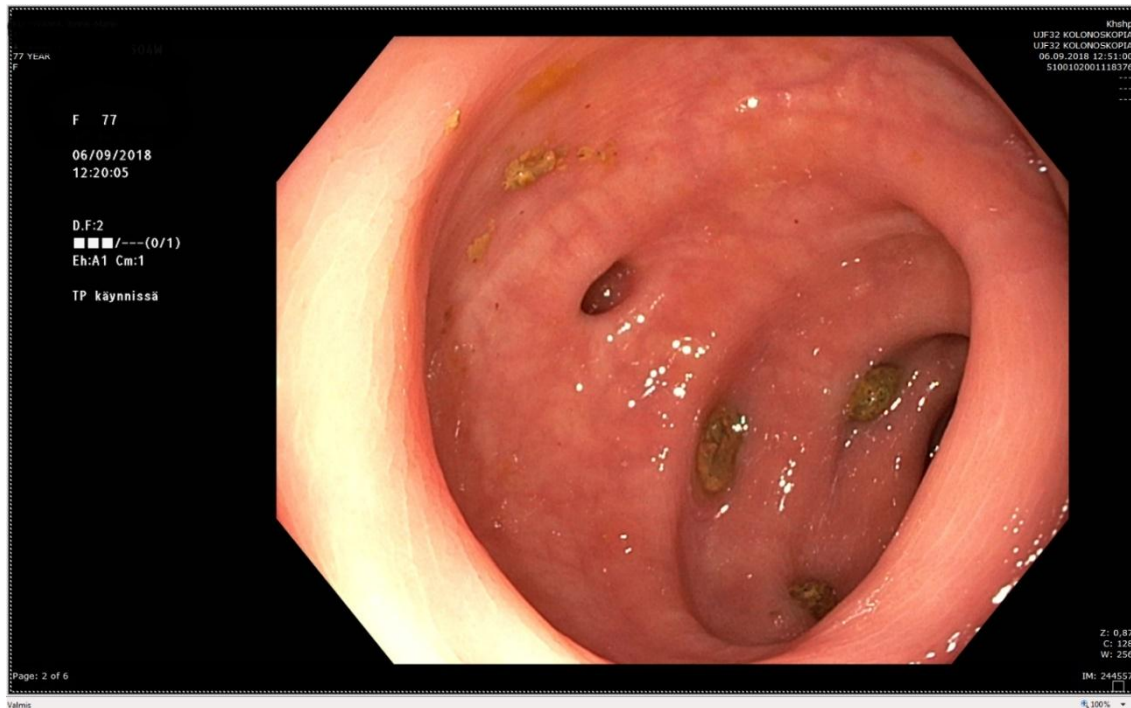
πάροδο της ηλικίας επέρχονται αλλαγές στο εξωκυττάριο στρώμα καθώς και μεταβολές στη σύσταση και την ποιότητα του κολλαγόνου, γεγονός που εν μέρει εξηγεί τη μεγαλύτερη συχνότητα της εκκολπωμάτωσης στις μεγαλύτερες ηλικίες (3). Διαφορετική σύσταση στη δομή και στην ποιότητα του κολλαγόνου και του εξωκυτταρίου δομικού υλικού υπάρχει και σε εκφυλιστικές νόσους γενετικής φύσεως, οι οποίες προδιαθέτουν στη δημιουργία εκκολπωμάτωσης λόγω αύξησης της ευενδοτότητας του εντερικού τοιχώματος (5). Η τυπική θέση των εκκολπωμάτων βρίσκεται στην περιοχή του τοιχώματος του παχέος εντέρου όπου τα διατιτραίνοντα αγγεία διαπερνούν κάθετα το εντερικό τοίχωμα προξενώντας μία δυνητικά αδύναμη περιοχή. Σε αυτή την αδύναμη περιοχή ευνοείται η δημιουργία εκκολπώματος με την πάροδο του χρόνου, πιθανώς λόγω αυξημένων ενδοαυλικών πιέσεων.

Η εκκολπωμάτωση αποτελεί το πιο συχνό εύρημα στην κολonosκόπηση (εικόνα 2) (5). Στους δυτικούς πληθυσμούς τα εκκολπώματα είναι πιο συχνά στο σιγμοειδές, αλλά συναντώνται με μικρότερη συχνότητα και στις άλλες περιοχές του παχέος εντέρου εγκύτερα του σιγμοειδούς (5). Η διανομή των εκκολπωμάτων διαφέρει μεταξύ των διάφορων φυλών, όπως προκύπτει από επιδημιολογικές μελέτες προερχόμενες κυρίως από τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (5,6). Στους λευκούς, το 86% των εκκολπωμάτων βρισκόταν στο σιγμοειδές, στο κατιόν ή στη σπληνική καμπή, το 6% στο εγκάρσιο κόλον, και το 8% στην ηπατική καμπή ή εγγύτερα (5). Εν αντιθέσει στους μαύρους, 72% των εκκολπωμάτων ήταν στο σιγμοειδές, το 7% στο εγκάρσιο, και το 20% στην ηπατική καμπή ή εγγύτερα αυτής (5,6). Δεν υπάρχει διαφορά όμως όσον αφορά τη σύγκριση του επιπολασμού και του αριθμού των εκκολπωμάτων μεταξύ λευκών και μαύρων της ίδιας ηλικιακής ομάδας (5,6). Αντίθετα, σε Ασιατικούς πληθυσμούς όπως στην Κορέα και την Ιαπωνία, η εκκολπωμάτωση και η εκκολπωματίτιδα είναι πιο συχνές στο δεξί κόλον με ποσοστό

άνω του 90% (7,8). Αυτή η διαφορά όσον αφορά την περιοχική ανατομία της εκκολπωμάτωσης έχει κλινική σημασία αφού στους πληθυσμούς της Άπω Ανατολής υπάρχει αυξημένη πιθανότητα διαγνωστικού σφάλματος λόγω σύγχυσης των συμπτωμάτων της οξείας εκκολπωματίτιδας του τυφλού και του ανιόντος κόλου με αυτά της οξείας σκωλικοειδίτιδας (9). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερη συχνότητα διαφοροδιαγνωστικού προβλήματος και αυξημένης ανάγκης χειρουργικής διερεύνησης στους ασθενείς αυτών των χωρών (9,10). Αντίθετα, η λοίμωξη του σιγμοειδούς επί τη βάσει εκκολπωματώσεως αποτελεί τον κανόνα στις Δυτικές χώρες και είναι ευκολότερο να διαγνωσθεί ακόμα και με αμιγώς κλινικά μέσα (11).



Εικόνα 1. Πολλαπλή εκκολπωμάτωση σιγμοειδούς κατά την τακτική επέμβασης λαπαροσκοπικής σιγμοειδεκτομής. Η ένδειξη για χειρουργείο ήταν η ύπαρξη χρόνιων συμπτωμάτων λόγω εκκολπωμάτωσης. (προσ. αρχείο Αριστοτέλη Κεχαγιά)



Εικόνα 2. Εκκολπωμάτωση σιγμοειδούς κατά την κολοσκόπηση. Παρατηρείται η ύπαρξη κοπρόλιθων που εγκλωβίζουν το στόμιο τριών από τα εκκολπώματα. (προσ. αρχείο Αριστοτέλη Κεχαγιά)

B. ΟΞΕΙΑ ΕΚΚΟΛΠΩΜΑΤΙΤΙΔΑ: ΟΡΙΣΜΟΣ

Η οξεία εκκολπωματίτιδα είναι η πάθηση κατά την οποία φλεγμαίνον εκκόλπωμα ρυγνύεται μικροσκοπικώς ή μακροσκοπικώς με επακόλουθη ενδοκοιλιακή λοίμωξη ποικίλου βαθμού. Η λοίμωξη της κοιλίας μπορεί να περιορίζεται στον απλό φλέγμονα του παρακολικού λίπους χωρίς σχηματισμένη σηπτική εστία. Εναλλακτικά, μπορεί να επιτελέσει στην δημιουργία μικρού ή μεγαλύτερου αποστήματος παρακολικά ή σε άλλο ενδοκοιλιακό, πυελικό, ή οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, ή στην ελεύθερη γενικευμένη περιτονίτιδα με πυώδες ή κοπρανώδες περιεχόμενο (1). Στο δυτικό κόσμο η συντριπτική πλειοψηφία των περιστατικών εκκολπωματίτιδας αφορά το σιγμοειδές, ενώ στην Άπω Ανατολή το

δεξί κόλον (5,7). Σε ακόλουθη ενότητα θα παρουσιαστεί η σχέση της έκτασης της ενδοκοιλιακής φλεγμονής με τα απεικονιστικά ευρήματα και με το κλινικό αποτέλεσμα της θεραπείας.

Το οξύ επεισόδιο της εκκολπωματίτιδας θεραπεύεται με αντιβίωση ή παρακολούθηση στην πλειοψηφία των περιστατικών, ενώ βαρύτερες μορφές χρειάζονται επείγον χειρουργείο ή διαδερμική παροχέτευση (12,13). Τα πολλαπλά επεισόδια οξείας εκκολπωματίτιδας, κλινικού ή υποκλινικού επιπέδου, αποτελούν την αιτία χρόνιων επιπλοκών της νόσου όπως το συρίγγιο μεταξύ του παχέος εντέρου και άλλου οργάνου όπως η ουροδόχος κύστη, η μήτρα, ο κόλπος, το λεπτό έντερο, το οπισθοπεριτόναιο, και το δέρμα (14). Επίσης, πολλαπλά οξέα επεισόδια κλινικού ή υποκλινικού επιπέδου μπορεί να προκαλέσουν σταδιακή ίνωση με στένωση του αυλού του παχέος εντέρου (εικόνα 3). Η στένωση του αυλού μπορεί με τη σειρά της να συνοδεύεται με ποικίλου βαθμού εγγύτερη διάταση και συνοδό κλινική εικόνα μερικής απόφραξης, ενώ επί πλήρους στενώσεως η απόφραξη του εντέρου είναι ολικού βαθμού (15). Τέλος, υπάρχει και η μορφή των χρόνιων συμπτωμάτων κατά τα οποία υπάρχει καθημερινό κοιλιακό άλγος με αλλαγή στις κενώσεις το οποίο μπορεί να οφείλεται σε φλεγμονή στο επίπεδο της βλεννογόνου στιβάδας, ή στην χρόνια ύπαρξη μικροσκοπικού παρατοιχωματικού αποστήματος το οποίο διαλάθει της αξονικής απεικόνισης, ή σε συνδυασμό αυτών (15,16).



Εικόνα 3. Στένωση του αυλού του σιγμοειδούς στο πλαίσιο εκκολπωματικής νόσου με ιστορικό επεισοδίων οξείας εκκολπωματίτιδας. Λήψη αξονικής κολονογραφίας. (προσ.αρχείο Αριστοτέλη Κεχαγιά)

Γ. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΕΚΚΟΛΠΩΜΑΤΙΤΙΔΑΣ

Η οξεία εκκολπωματίτιδα είναι πολύ συχνή νόσος με ιδιαίτερο αντίκτυπο στο φόρτο εργασίας και στον λογιστικό τομέα των συστημάτων υγείας. Είναι μεν πιο συχνή στις ανώτερες ηλικίες, αλλά παρουσιάζει διαρκώς αυξανόμενη συχνότητα συνολικά, με ιδιαίτερη άνοδο στους νέους. Η νόσος έχει ως συνέπεια την ύπαρξη ενός σημαντικού, και παράλληλα αυξανόμενου, αριθμού επισκέψεων στα τμήματα των επειγόντων περιστατικών αλλά και των εξωτερικών ιατρείων, όπως και των νοσηλείων. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί αύξηση του ποσοστού νοσηλείων για οξεία εκκολπωματίτιδα επί των συνολικών νοσηλείων που αφορούν γενικά τις επείγουσες παθήσεις, ενώ έχει αυξηθεί και η συχνότητα της νόσου με – περιχαρακωμένη ή

εκτεταμένη - διάτρηση. Η επίπτωση της οξείας εκκολπωματίτιδας στο σύστημα υγείας είναι αξιοσημείωτη, καθώς αποτελεί την αιτία υψηλών και διαρκώς αυξανόμενων υγειονομικών εξόδων. Στην παρακάτω ενότητα θα παραθέσουμε τα στοιχεία από τη διεθνή βιβλιογραφία που αποτυπώνουν το εύρος και τον αντίκτυπο της οξείας εκκολπωματίτιδας στο σύστημα υγείας.

Η συχνότητα της οξείας εκκολπωματίτιδας στις Ηνωμένες Πολιτείες

Επιδημιολογικά δεδομένα από το Εθνικό Κέντρο Υγείας και Στατιστικής των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής το έτος 2002 κατατάσσουν την οξεία εκκολπωματίτιδα ως την έκτη πιο συχνή αιτία νοσηλείας μεταξύ των νόσων του πεπτικού συστήματος, με εκτιμώμενο αριθμό ετησίων περιστατικών περί τις 180.000 (17). Το εκτιμώμενο κόστος αυτών των νοσηλείων άγγιξε τα 2.1 δισεκατομμύρια δολάρια. Παράλληλα, ο εκτιμώμενος αριθμός επισκέψεων στα εξωτερικά ιατρεία ανήλθε στα 150 εκατομμύρια περιστατικά. Είναι αξιοσημείωτο ότι στο ίδιο διάστημα οι θάνατοι από τη νόσο ήταν λιγότεροι από 3500, κατατάσσοντας την στην 13^η θέση μεταξύ των νόσων του πεπτικού. Συνεπώς, η οξεία εκκολπωματίτιδα είναι συχνότερη αλλά έχει μικρότερο επίπεδο νοσηρότητας και θνητότητας σε σχέση με τις λοιπές οξείες παθήσεις του πεπτικού συστήματος.

Παρόμοια αποτελέσματα ανέδειξε και η μελέτη των Etzioni και συν. κατά την οποία οι νοσηλείες λόγω οξείας εκκολπωματίτιδας αυξήθηκαν από 122.500 το 1998 στις 152.000 το 2005, δηλαδή μία αύξηση της τάξης του 26% σε μία επταετία (18). Σε αυτό το χρονικά διάστημα υπήρξε εντυπωσιακή αύξηση κατά 82% του ποσοστού εισαγωγών των ηλικιών μεταξύ 18 έως 44 ετών, ενώ η αντίστοιχη αύξηση ποσοστού στους ασθενείς ηλικίας 45 έως 74 ετών κυμάνθηκε στο 36%. Οι Ricciardi και συν.

διεξήγαγαν μελέτη σύμφωνα με την οποία το ποσοστό της οξείας εκκολπωματίτιδας επί των συνολικών νοσηλειών αυξήθηκε από 5.1 σε 7.6 ανά 1000 ασθενείς σε εθνικό επίπεδο από το 1991 έως το 2005 (19). Το ίδιο διάστημα μειώθηκαν τα εξιτήρια επιπλεγμένης εκκολπωματίτιδας που αντιμετωπίστηκε με χειρουργείο κολεκτομής από το 71% στο 55% αντανακλώντας - εν μέρει - τη βελτίωση στην κατανόηση της νόσου ειδικά όσον αφορά τη χρήση της λιγότερο επεμβατικής θεραπείας. Επιπρόσθετα, η συχνότητα της νόσου αυξήθηκε κατά 50% στην κομητεία του Olmstead μεταξύ των περιόδων 1990–1999 και 2000–2007, με μεγαλύτερο ποσοστό αύξησης στις νεαρότερες ηλικίες (20).

Μελέτη από τους Masoomi και συν. ανέδειξε 9.5% αύξηση στις επείγουσες εισαγωγές μεταξύ των ετών 2002-2007, πενταετία κατά την οποία οι συνολικές εισαγωγές πλησίασαν το 1.1 εκατομμύριο (21). Η οξεία εκκολπωματίτιδα αποτέλεσε την τρίτη αιτία εξιτηρίου μεταξύ των νόσων του πεπτικού σωλήνα το 2009, με 41% αύξηση στα περιστατικά άνευ αιμορραγίας πεπτικού (5). Τα περίπου 220.000 εξιτήρια του έτους 2009 αντιπροσώπευσαν κόστος περί τα 2.1 δισεκατομμύρια δολάρια (5,6). Μεταξύ των ετών 2006-2011 οι εξωτερικές επισκέψεις για οξεία εκκολπωματίτιδα αυξήθηκαν κατά 21.3%, όμως οι εισαγωγές παρουσίασαν ήπια μείωση από το 55.7% στο 48.5% αντανακλώντας την τάση για αντιμετώπιση μη επιπλεγμένων περιστατικών σε εξωτερική βάση, ενώ συγχρόνως το ποσοστό επέμβασης μειώθηκε ελαφρά από το 6.5% στο 4.7% (22). Οι Bollom και συν. επιβεβαίωσαν την προαναγραφείσα πρόσφατη τάση μετά από μελέτη μεταξύ των ετών 2006-2013 (23). Βάσει αυτής, υπήρξε 27% αύξηση στις επισκέψεις σχετιζόμενες με την οξεία εκκολπωματίτιδα από 89.8 σε 113.9 ανά 100.000 πληθυσμού. Συγχρόνως η συχνότητα της πρωτογενούς διάγνωσης οξείας εκκολπωματίτιδας αυξήθηκε κατά 19.3%, ενώ η χειρουργική αντιμετώπιση μειώθηκε

στο ίδιο διάστημα. Το κόστος σχετικά με τη διάγνωση και αντιμετώπιση της νόσου αυξήθηκε κατά 105% σε εθνικό επίπεδο.

Σύμφωνα με τους Lamm και συν. η πρωτογενής διάγνωση οξείας εκκολπωματίτιδας στην πολιτεία της Νέας Υόρκης μεταξύ 1995-2014 παρουσίασε αύξηση κατά 206%, δηλαδή από 8.505 σε 17.578 ασθενείς (24). Στο ίδιο διάστημα το ποσοστό που χρειάστηκε χειρουργείο μειώθηκε από το 31% στο 10%, υποδηλώνοντας την πιθανότητα αχρειαστων επεμβάσεων κατά το παρελθόν αλλά και την αύξηση στη χρήση της διαδερμικής παροχέτευσης. Κατά τους Schneider και συν. το 2010 υπήρξαν περίου 311.000 επισκέψεις λόγω οξείας εκκολπωματίτιδας στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών, από τις οποίες μόνο το 53% νοσηλεύτηκε, ενώ το 6% χρειάστηκε χειρουργείο (25). Επιπλέον, οι Wheat και συν. κατέγραψαν σημαντική αύξηση του ετήσιου αριθμού νοσηλειών αφού αυτές έφτασαν τις 91.9 ανά 100.000 κατοίκους το 2008, σε αντίθεση με 74.1 το 2000 (26). Παράλληλα, το ποσοστό επείγοντος χειρουργείου ήταν στο υψηλό 25% μεταξύ 2000-2007, αλλά εν συνεχεία μειώθηκε στο 15% το 2010. Εκτιμήθηκε ότι 280.000 ασθενείς νοσηλεύτηκαν το 2009 με κόστος περί τα 2.7 εκατομμύρια δολάρια. Τέλος, έχουν καταγραφεί υψηλά ποσοστά επανεισαγωγής που κυμαίνονται στο 13-36% των νοσηλευμένων με οξεία εκκολπωματίτιδα κατά τους Humes και συν. (27).

Η συχνότητα της οξείας εκκολπωματίτιδα στην Ευρωπη και λοιπές χώρες

Επιδημιολογικά δεδομένα που περιγράφουν την έκταση της οξείας εκκολπωματίτιδας στην Ευρώπη προέρχονται κυρίως από τις Σκανδιναβικές χώρες και την Ιταλία. Σε μια πρόσφατη δημοσίευση από τη Δανία καταγράφηκε μία αύξηση κατά 42.7% στις συνολικές εισαγωγές οξείας εκκολπωματίτιδας με περιορισμένη ή

εκτεταμένη διάτρηση μεταξύ των ετών 2000-2012, ενώ τα περιστατικά με απλό φλέγμα αποτελέσαν το 83-88% όλων των εισαγωγών (28). Οι επείγουσες νοσηλείες για τη νόσο ήταν 44.160 (43%), ενώ τα υπόλοιπα 57.853 περιστατικά (57%) αφορούσαν επισκέψεις στα εξωτερικά ιατρεία. Η πλειοψηφία των ασθενών με οξεία εκκολπωματίτιδα (το 85%) ήταν άνω των 50 ετών με μέση ηλικία τα 66 έτη.

Αύξηση στις επείγουσες εισαγωγές και αύξηση στη συχνότητα της νόσου έδειξε και η μελέτη από την Νορβηγία των Talabani και συν. Πιο συγκεκριμένα, οι εισαγωγές κατά τα έτη 1988-1992 ήταν 17.9 ανά 100.000 κατοίκους ετησίως, ενώ για τα έτη 2008-2012 ο αντίστοιχος αριθμός αυξήθηκε στους 51.1, δηλαδή κατά 2.8 μονάδες (29). Το συνολικό ποσοστό συχνότητας πρωτοεμφανιζόμενης νόσου ανά έτος παρουσίασε αύξηση κατά ένα συντελεστή 2.6 μονάδων για την ίδια περίοδο, ενώ το ποσοστό νόσου με είτε περιορισμένου - , είτε εκτεταμένου- βαθμού διάτρησης αυξήθηκε κατά ένα συντελεστή 3.3 μονάδων.

Ακόμα πιο πρόσφατα δεδομένα δημοσιεύτηκαν από τη Βραζιλία, σύμφωνα με την οποία η οξεία εκκολπωματίτιδα αποτέλεσε τη νόσο του πεπτικού συστήματος με τη μεγαλύτερη αύξηση σε αριθμό εισαγωγών κατά την περίοδο 2008-2016 καταλαμβάνοντας την 5^η θέση (30). Σε αυτό το διάστημα παρουσιάστηκε αύξηση των εισαγωγών κατά 68.2%, με 2.954 επιπλέον περιστατικά ετησίως, αλλά η μέση διάρκεια νοσηλείας μειώθηκε κατά 0.45 ημέρες (7% μείωση) και η θνησιμότητα ελαττώθηκε κατά 4.7%. Όλες οι επείγουσες παθήσεις του πεπτικού συστήματος παρουσίασαν άνοδο στα έξοδα νοσηλείας μεταξύ 2008-2016, με μεγαλύτερη αυτή της οξείας εκκολπωματίτιδας κατά 36.9%.

Τέλος, οι Mennini και συν. εκτίμησαν ότι οι νοσηλείες για οξεία εκκολπωματίτιδα ανέρχονται στις 19.000 ετησίως στην Ιταλία, απαιτώντας 63.5

εκατομμύρια ευρώ ως έξοδα θεραπείας (31). Αν υποθέσουμε ότι ο ελληνικός πληθυσμός προσομοιάζει βέλτιστα όσον αφορά τα χαρακτηριστικά με αυτόν της Ιταλίας (ο οποίος είναι όμως περίπου εξαπλάσιος) τότε θα μπορούσαμε να δεχθούμε ότι στην Ελλάδα οι νοσηλείες για τη νόσο ανέρχονται στις 3.100 ανά έτος.

Δ. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι ασθενείς με οξεία εκκολπωματίτιδα συνήθως παρουσιάζονται με άλγος και ευαισθησία στην ψηλάφηση του αριστερού λαγονίου βόθρου, με δεκατική κίνηση ή εμπύρετο, και συνοδό άνοδο των εργαστηριακών παραγόντων φλεγμονής όπως η αντιδρώσα πρωτεΐνη-C (CRP) και τα λευκά αισφαίρια (14). Η αξονική τομογραφία κοιλίας και πυέλου, κατά προτίμηση με τη χορήγηση ενδοφλεβίου σκιαγραφικού, αποτελεί την εξέταση αναφοράς για την διάγνωση της οξείας εκκολπωματίτιδας (12,32). Είναι γνωστό ότι πρόκειται για την πιο ασφαλή μέθοδο διάγνωσης της νόσου, καθώς και της σταδιοποίησης της βαρύτητάς της βάσει ακτινολογικών ευρημάτων όπως θα δούμε παρακάτω (12,14,32). Η αξονική τομογραφία περιγράφει την ύπαρξη εκκολπωμάτων (εικόνα 4), την πάχυνση του τοιχώματος του παχέους εντέρου, την φλεγμονή του ενδοκοιλιακού λιπώδους ιστού, καθώς και την ύπαρξη παρακολικού ή ενδοκοιλιακού αποστήματος, ή γενικευμένης περιτονίτιδας με διάχυτο ελεύθερο αέρα και υγρό στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Είναι εμφανές ότι όλες αυτές οι πληροφορίες δεν μπορούν να εξαχθούν επί τη βάση εργαστηριακών εξετάσεων αίματος ή με την απλή κλινική εξέταση. Άλλες διαγνωστικές μέθοδοι έχουν μελετηθεί για την αποτελεσματικότητά τους συγκρινόμενες με την αξονικής τομογραφία

(11,14). Από την άλλη δεν πρέπει να παραβλέπεται το γεγονός της καρκινογένεσης λόγω ακτινοβολίας από την αξονική τομογραφία, το οποίο εκτιμάται στο 1.5% επί των καρκίνων στις Ηνωμένες Πολιτείες (33). Γενικά έχει προταθεί ότι η αξονική τομογραφία πρέπει να αποφεύγεται και για λόγους κόστους, αλλά και ακτινοβολήσης, στις περιπτώσεις που απλούστερες διαγνωστικές μέθοδοι μπορούν να παράσχουν αξιόπιστη λύση (33–35).

Ένα ποσοστό ασθενών με οξεία εκκολπωματίτιδα είναι δυνατόν να διαγνωσθούν με απλά κλινικά μέσα (14,36). Σε μία προοπτική μελέτη 802 ασθενών με κοιλιακό πόνο, οι 60 είχαν τελική διάγνωση οξείας εκκολπωματίτιδας (36). Η αμιγώς κλινική διάγνωση είχε υψηλή ειδικότητα της τάξης του 98% το οποίο σημαίνει ότι ο κλινικός ιατρός μπορεί με υψηλή ασφάλεια να αποκλείσει την περίπτωση της νόσου επί κλινικής εξέτασης με αρνητικά ευρήματα (36). Η ευαισθησία μιας θετικής κλινικής εξέτασης είχε σχετικά καλή διαγνωστική αξία της τάξης του 68%, το οποίο όμως σημαίνει ότι υπάρχει 32% πιθανότητα «υπερδιάγνωσης» σε περίπτωση θετικών ευρημάτων (36). Προσθήκη ακτινολογικών εξετάσεων όπως το υπερυχογράφημα ή η αξονική τομογραφία βελτίωσε το ποσοστό της θετικής και της αρνητικής διαγνωστικής αξίας στο 95% και 98% αντίστοιχα, βελτιώνοντας τη διαγνωστική ακρίβεια κατά 37% (36). Η αξονική απεικόνιση συνετέλεσε στην τροποποίηση της αρχικής θεραπευτικής πρότασης στο 7% των ασθενών, αλλαγή που θεωρήθηκε σημαντική μόνο στο 3% των περιπτώσεων (36). Το γεγονός αυτό δηλώνει την ανάγκη πρόβλεψης αυτών των ολίγων ασθενών με άλλα μέσα ώστε να είναι επιλεκτικότερη η χρήση της αξονικής. Συμπερασματικά, σε αυτή τη μελέτη η κλινική διάγνωση σε συνδυασμό με το υπερυχογράφημα αποτελούν ένα πλήρες πακέτο διάγνωσης, ενώ η προσθήκη αξονικής προσδίδει ελάχιστα επιπλέον

πλεονεκτήματα (36). Παρόμοια αποτελέσματα με 64% ευαισθησία και 97% ειδικότητα έδειξε και η έρευνα του Laurell και συν. (37).

Το 2010 ο Lameris και συν. πρότειναν ένα μοντέλο διαμόρφωσης κλινικής απόφασης για τη διάγνωση οξείας εκκολπωματίτιδας, με τη χρήση των εξής 3 κριτηρίων: 1) ψηλαφητική ευαισθησία στον αριστερό λαγόνιο βόθρο 2) CRP > 50 mg/L 3) απουσία έμεσης (38). Σε αυτή την προοπτική μελέτη, από τους 126 ασθενείς με κλινική υποψία εκκολπωματίτιδας οι 30 είχαν και τα 3 στοιχεία (24%), με τελική επιβεβαίωση της νόσου στους 29 (97%) από αυτούς (38). Από τους 96 ασθενείς που δεν είχαν κανένα από τα 3 στοιχεία οι 51 είχαν τη νόσο, υπογραμμίζοντας ότι η κλινική διάγνωση έχει ισχυρή βάση σε ασθενείς με άλγος αριστερού λαγονίου βόθρου και ειδική διαγνωστική διερεύνηση είναι αναγκαία. Οι συγγραφείς συμπαίραναν ότι η κλινική διάγνωση είναι ασφαλής στο ένα τέταρτο (24%) των περιστατικών οι οποίοι είχαν και τα 3 στοιχεία θετικά (38). Μπορεί κάποιος εύλογα να υποθέσει ότι αν στην μελέτη είχαν προστεθεί παράγοντες όπως το θετικό ιστορικό εκκολπωμάτωσης ή εκκολπωματίτιδας, απουσία συμπτωμάτων ουροποιητικού, αρνητική εξέταση γενικής ούρων, και η αρνητική γυναικολογική εξέταση, τότε το ποσοστό της ασφαλούς κλινικής διάγνωσης θα ήταν πολύ μεγαλύτερο (39).

Το 2011 ο Andeweg και συν. δημοσίευσαν αναδρομική μελέτη σε 287 περιστατικά και ανέπτυξαν ένα διαγνωστικό σύστημα βασισμένο στην κλινική βαθμολόγηση που απέδωσε διαγνωστική ακρίβεια της τάξης του 86% (40). Το σύστημα βασίστηκε σε παράγοντες όπως η ηλικία, το ιστορικό παλαιότερης εκκολπωματίτιδας, περιορισμός των συμπτωμάτων και των ψηλαφητικών ευρημάτων στην αριστερά κάτω κοιλία, κλιμάκωση του άλγους με την κίνηση, απουσία έμεσης, και CRP > 50 mg/L (40). Ως γενικό συμπέρασμα, η αμιγώς κλινική διάγνωση της οξείας εκκολπωματίτιδας είναι δυνατή σε ένα ποσοστό των ασθενών περί το 43-68%

(11). Είναι γνωστό ότι διάφορες σειρές από κέντρα ευγνωσμένης αξίας αναφέρουν ότι ένα ποσοστό των ασθενών τους με τελική διάγνωση την οξεία εκκολπωματίτιδα είχαν αμιγώς κλινική διάγνωση (29,41–44).

Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθεί ο διαγνωστικός ρόλος του υπερηχογραφήματος το οποίο είναι ένα μέσον που μπορεί να βελτιώσει κατά πολύ τη διάγνωση της οξείας εκκολπωματίτιδας άνευ χρήσεως αξονικής τομογραφίας (45). Το υπερηχογράφημα κοιλίας είναι μία εξέταση με δυναμικό αποτέλεσμα το οποίο εξαρτάται μεν από τις δεξιότητες του χειριστή, αλλά σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να δώσει απεικόνιση ύπαρξης φλεγμένοντος εκκολπώματος, πεπαχυσμένου τοιχώματος παχέος εντέρου, και φλεγμονώδους διήθησης του μεσεντερίου (46). Η εξέταση γίνεται με διαδοχική πίεση της κεφαλής του υπερηχογράφου προκειμένου να μετατοπιστεί το κοιλιακό λίπος (επίπλουν) ώστε να αναδειχθούν οι υποκείμενες εντερικές έλικες (46). Επίσης, υπάρχουν περιπτώσεις που το διακοιλιακό υπερηχογράφημα μπορεί να ανιχνεύσει στοιχεία επιπλεγμένης εκκολπωματίτιδας, όπως η ύπαρξη ελεύθερου υγρού ενδοκοιλιακά ή πυελικά, ή η ύπαρξη ενδοκοιλιακού αποστήματος (47).

Μία συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση των υπάρχοντων μελετών ανέφερε συνολική ευαισθησία 90% όπως και ειδικότητα (90%) για το υπερηχογράφημα κοιλίας, με τις αντιστοιχες τιμές για την αξονική τομογραφία στο 95% και 96% (11). Βέβαια, μία ευρεία προοπτική μελέτη ανέφερε μικρότερο ποσοστό ευαισθησίας για τη διάγνωση της οξείας εκκολπωματίτιδας με υπερηχογράφημα (61%) και με 81% για την αξονική τομογραφία (48). Η συνολική ευαισθησία αναρριχήθηκε στο 94% με την πραγματοποίηση υπέρηχου ως αρχική εξέταση, και εν συνεχεία αξονικής τομογραφίας επί αρνητικού υπέρηχου ή ασάφειας στη διάγνωση (46,48). Αυτή η κλιμακούμενη μέθοδος κατά την οποία πρώτα

χρησιμοποιείται το υπερηχογράφημα, και εν συνεχεία η αξονική βάσει ανάγκης κερδίζει σταδιακά έδαφος σε διάφορα ερευνητικά και κλινικά κέντρα, και αποτελεί τη διαγνωστική μέθοδο εκλογής της νόσου σε περίπτωση διαθεσιμότητας ακτινοδιαγνώστη με αντίστοιχη εμπειρία (13,35,46,48). Εν κατακλείδι, τμήμα των περιστατικών με οξεία εκκολπωματίτιδα μπορούν να διαγνωστούν κλινικά, ενώ η προσθήκη υπερηχογραφήματος προσδίδει ασφαλή διάγνωση στην πλειοψηφία των ασθενών. Αυτός ο συνδυασμός είναι δυνατόν να βοηθήσει στη μείωση των άσκοπων αξονικών τομογραφιών με αντικειμενικό τρόπο, στην περίπτωση που υπάρχουν εργαστηριακά ή άλλα μέσα τα οποία να προβλέπουν τη βαρύτητα της νόσου.



Εικόνα 4. Εκκολπωμάτωση σιγμοειδούς. Λήψη αξονικής κολοноγραφίας. (προσ.αρχείο Αριστοτέλη Κεχαγιά)

Ε. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ

ΕΚΚΟΛΠΩΜΑΤΙΤΙΔΑΣ

Η απεικόνιση αποτελεί ένα βασικό στοιχείο που έχει βοηθήσει την επιστημονική κοινότητα να κατανοήσει τα διάφορα επίπεδα βαρύτητας της οξείας εκκολπωματίτιδας, ενώ συγχρόνως αποτελεί βασικό παράγοντα διαμόρφωσης της θεραπευτικής στρατηγικής (12). Η πρωταρχική εκτίμηση της έκτασης της ενδοκοιλιακής λοίμωξης περιγράφηκε στην εργασία του Hinchey και συν. το 1978 που βασίστηκε στην περιγραφή χειρουργικών ευρημάτων και αποτέλεσε ορόσημο για την εξέλιξη διαφόρων προτάσεων απεικονιστικής σταδιοποίησης της νόσου (49). Στη διάρκεια λαπαροτομιών οι συγγραφείς παρατήρησαν τέσσερα βασικά επαναλαμβανόμενα στάδια της νόσου. Στην περίπτωση απουσίας διάτρησης υπήρξε απλός φλέγμανας του περικολικού λίπους. Η ύπαρξη αποστήματος διαπιστώνεται στην περίπτωση διάτρησης εκκολπώματος αλλά χωρίς όμως να διατηρείται εν συνεχεία σταθερά ανοικτή δίοδος μεταξύ του αυλού του εντέρου με την περιτοναϊκή κοιλότητα. Τέλος, ελεύθερη διάτρηση με συνεχή επικοινωνία του αυλού με την περιτοναϊκή κοιλότητα έχει ως αποτέλεσμα την πυώδη ή την κοπρανώδη περιτονίτιδα, που ήταν σπανιότερη αλλά η σοβαρότερη έκφανση της νόσου. Αυτά τα κριτήρια θεμελιώθηκαν προτού να τεθεί η χρήση του αξονικού τομογράφου ως τακτική εξέταση επί οξείας κοιλίας, και αποτέλεσαν την αυθεντική ταξινόμηση κατά Hinchey (πίνακας 1).

Εν συνεχεία, η ταξινόμηση κατά Hinchey υπέστει διάφορες μεταβολές οι οποίες όμως διατήρησαν τα βασικά της χαρακτηριστικά. Το 1989 οι Neff και συν. παρουσίασαν μία ταξινόμηση με πέντε στάδια βασιζόμενοι σε ευρήματα αξονικής

τομογραφίας όπου για παράδειγμα αναγνωρίζεται στάδιο με ύπαρξη πνευμοπεριτοναίου ή άφθονου ελεύθερου υγρού εξωκολικά (πίνακας 2) (50). Το 1997 ο Sher και συν. εισήγαγαν μία περαιτέρω μετατροπή διαχωρίζοντας διάφορες κατηγορίες αποστημάτων (51). Κατά το στάδιο I το απόστημα είναι «περικολικό», κατά το στάδιο IIα το απόστημα είναι απομακρυσμένο με δυνατότητα διαδερμικής παροχέτευσης, ενώ το στάδιο IIβ αφορά επιπλεγμένο απόστημα με πιθανό υπόβαθρο συριγγίου. Αυτή η ταξινόμηση αντανακλά τις νέες θεραπευτικές στρατηγικές που εισήχθησαν σε ευρεία χρήση τη δεκαετία του '90, όπως η διαδερμική παροχέτευση αποστήματος με χρήση αξονικού τομογράφου ή υπερηχογραφήματος (51). Μία σημαντική παρατήρηση αφορά το γεγονός ότι η δυνατότητα παρακέντησης ενός αποστήματος από παρεμβατικό ακτινολόγο δεν εξαρτάται μόνο από τη θέση και το μέγεθος της συλλογής αλλά και από την εμπειρία του εκτελεστή, ενώ η χρήση αξονικού τομογράφου προσδίδει μεγαλύτερες πιθανότητες επιτυχίας από το υπερηχογράφημα. Επομένως, η ταξινόμηση κατά Sher περιέχει ως ένα βαθμό το υποκειμενικό στοιχείο θέτοντας δυσκολίες στη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ διαφορετικών κέντρων. Μία δεύτερη παρατήρηση αφορά στη λανθασμένη χρήση του όρου «περικολικός» για την περιγραφή τοπικού παρακολικού αποστήματος το οποίο στην ουσία κείται δίπλα ή πλησίον του παχέος εντέρου χωρίς όμως να το περιβάλλει (52).

Το 2002 ο Ambrosetti από την Ελβετία ταξινόμησε την οξεία εκκολπωματίτιδα σε μετρίας βαρύτητας ή σε σοβαρή νόσο στηριζόμενος αποκλειστικά σε απεικονιστικά κριτήρια με στόχο τη καθολική χρήση του αξονικού τομογράφου για την καθοδήγηση των οξέων επιλοκών (53). Ο ορισμός της νόσου για το στάδιο με μέτρια βαρύτητα βασίστηκε στην ύπαρξη πάχυνσης του τοιχώματος του παχέος εντέρου μεγαλύτερης των πέντε χιλιοστών. Σοβαρή νόσος θεωρήθηκε η ύπαρξη

αποστήματος, εξωαυλικού αέρα ή εξωαυλικής διαφυγής σκιαγραφικής ουσίας, πέραν της τοιχωματικής πάχυνσης. Η ταξινόμηση αυτή ακολουθείται από σοβαρά μειονεκτήματα από τη στιγμή που τα μικρά παρακολικά αποστήματα (μικρότερα των 3-4 εκατοστών) αντιμετωπίζονται σχεδόν πάντα συντηρητικά βάσει στοιχείων νεότερων σειρών, ενώ η ύπαρξη ελεύθερου αέρα δεν είναι ταυτόσημη της παρέμβασης (54-56). Θα δούμε σε επόμενη ενότητα ότι τα απεικονιστικά ευρήματα είναι παράγοντες που διευκολύνουν την εκτίμηση της βαρύτητας της οξείας εκκολπωματίτιδας χωρίς να υποκαθιστούν καθ'εαυτό τον ορισμό της κλινικής βαρύτητας αφού διάτρηση δεν είναι συνώνυμο με κλινικά σοβαρή νόσο (54,57).

Λίγο πρωτότερα, το 1999 ο Wasvary και συν. απέδωσαν ίσως την πιο δημοφιλή εκδοχή των κριτηρίων Hinchey (πίνακας 3) (58). Η ομάδα του Wasvary διαφοροποίησε τη σημασία του παρακολικού αποστήματος ως χαμηλοτέρου σταδίου απεικονιστικής βαρύτητας από αυτή του ελεύθερου αποστήματος. Το 2005 υπήρξε περαιτέρω βελτίωση της πρότασης αυτής από την έρευνα του Kaiser και συν. εκ νέου με τη χρησιμοποίηση ευρημάτων από την αξονική τομογραφία, αλλά με αρκετή συνάφεια με την εκδοχή των Wasvary και συν. (πίνακας 4) (59). Η απεικόνιση του σταδίου 0 αφορά την απλή ύπαρξη απλής εκκολπωμάτωσης με ή χωρίς συνύπαρξη πάχυνσης του τοιχώματος του παχέος εντέρου (εικόνα 5). Το στάδιο Ia περιλαμβάνει και φλέγματα περικολικού λίπους πέραν της τοιχωματικής πάχυνσης (εικόνα 6). Στο στάδιο Ib υπάρχει μεσοκολικό ή περικολικό [παρακολικό κατά Kechagias και συν. (52)] επιπροσθέτως των ευρημάτων του σταδίου Ia (εικόνες 7 και 8). Στο στάδιο II το απόστημα είναι απομακρυσμένο και συνήθως βαθιά εν τη πύελο ή μεταξύ των ελίκων του εντέρου (εικόνες 9 και 10). Ακολουθούν τα στάδια III και IV με ύπαρξη ελεύθερου αέρα ενδοκοιλιακά με γενικευμένη ή καθορισμένη συλλογή υγρού και πιθανή πάχυνση του περιτοναϊκού τοιχώματος (εικόνες 11 και 12). Η ύπαρξη

αποκλειστικά πυώδους ή και κοπρανώδους περιεχομένου επιβεβαιώνεται σχεδόν πάντα κατά την χειρουργική διερεύνηση (12,39).

Οι Mora-Lopez και συν. το 2013 παρουσίασαν μια πιο εξειδικευμένη έκδοση των κριτηρίων εισαγώντας την οντότητα του τοπικού πνευμοπεριτοναίου με τη μορφή εξωαυλικών φυσαλίδων αέρα (εικόνα 13), καθώς επίσης διαίρεσαν την ομάδα των αποστημάτων σε δύο κατηγορίες με βάση το μέγεθος (μικρότερο ή μεγαλύτερο των 4 εκατοστών) (60). Αυτός ο διαχωρισμός είναι καθοριστικής σημασίας αφού έγινε κατανοητό ότι αποστήματα με διαφορετικά μεγέθη μπορεί να έχουν άλλη έκβαση, με τα μικρότερα να αντιμετωπίζονται συχνά με αντιβιοτική αγωγή (61). Κατά το ίδιο πλάνο, ο Παγκόσμιος Σύλλογος Επείγουσας Χειρουργικής (WSES) εξέδωσε πρόταση ταξινόμησης της οξείας εκκολπωματίτιδας κατά την οποία τα αποστήματα διαχωρίστηκαν με βάση το όριο των 4 εκατοστών, και διευθύνει τις τρέχουσες σχετικές έρευνες βάσει αυτής της κατάταξης (14,62).

Συμπερασματικά, οι διάφορες κατατάξεις για την περιγραφή της έκτασης της λοίμωξης της οξείας εκκολπωματίτιδας θεμελιώθηκαν βάσει ευρημάτων κατά τη λαπαροτομή και βελτιώθηκαν με την έλευση του αξονικού τομογράφου. Τα κριτήρια κατά Hinchey και οι διάφορες τροποποιημένες εκδόσεις αυτών είναι τα πιο δημοφιλή συστήματα ταξινόμησης της απεικονιστικής βαρύτητας και χρησιμοποιούνται συστηματικά στην κλινική πράξη και στην έρευνα (32,63). Τα κριτήρια αυτά μπορούν να αποδώσουν σε ικανοποιητικό βαθμό την έκταση της λοίμωξης επί οξείας εκκολπωματίτιδας στην πλειοψηφία των περιστατικών, όμως ο ίδιος ο αριθμός των ταξινομήσεων προδίδει καθ'εαυτό την ύπαρξη σημαντικών ατελειών. Το μεγαλύτερο μειονέκτημα είναι η αδυναμία πρόβλεψης του κλινικού αποτελέσματος σε αρκετούς ασθενείς με περιορισμένη διάτρηση όπως και σε περιστατικά με διάχυτο ελεύθερο

αέρα ενδοκοιλιακά τα οποία δεν χρειάζονται θεραπευτική παρέμβαση κατά την οξεία φάση (56,61,64).

Πίνακας 1. Ταξινόμηση χειρουργικών ευρημάτων οξείας εκκολπωματίτιδας κατά Hinchey.

ΣΤΑΔΙΟ ΚΑΤΑ HINCHEY	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
I	Παρακολικό απόστημα ή φλέγμονας
II	Πυελικό, ενδοκοιλιακό, ή οπισθοπεριτοναϊκό απόστημα
III	Γενικευμένη πυώδης περιτονίτις
IV	Γενικευμένη κοπρανώδης περιτονίτις

Πίνακας 2. Ταξινόμηση απεικονιστικών ευρημάτων οξείας εκκολπωματίτιδας κατά Neff.

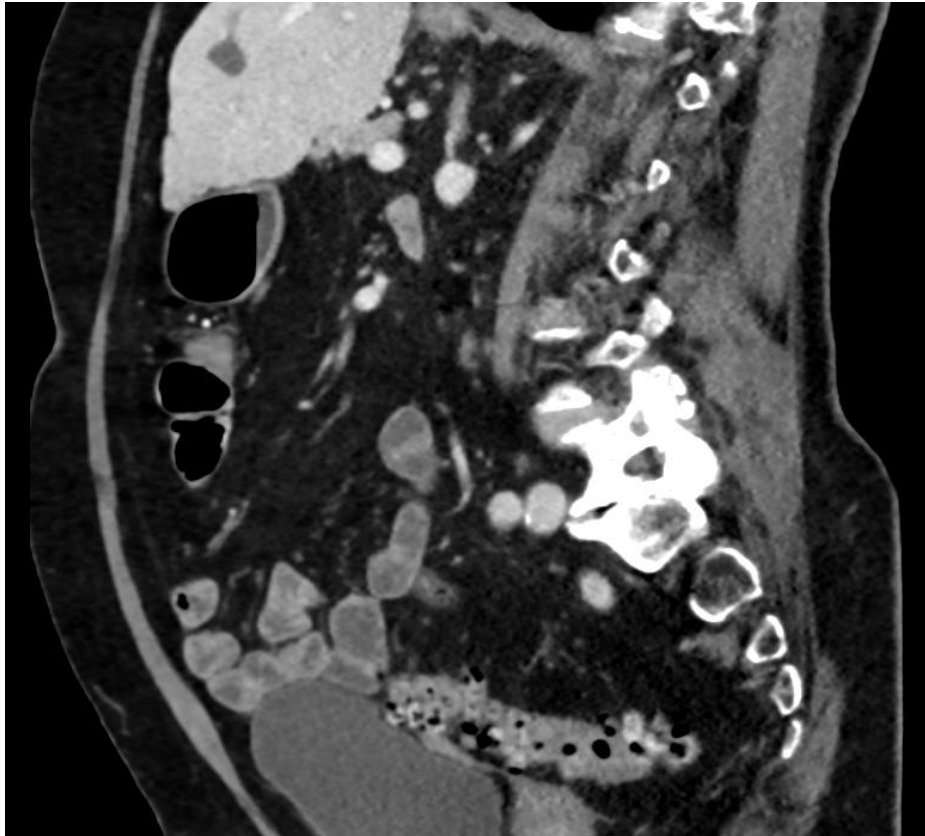
ΣΤΑΔΙΟ ΚΑΤΑ NEFF	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
0	«Ανεπίπλεκτη» οξεία εκκολπωματίτιδα: Εκκολπώματα, πάχυνση τοιχώματος παχέος εντέρου, αυξημένη πυκνότητα περικολικού λίπους
1	Τοπικά «επιπλεγμένη» οξεία εκκολπωματίτιδα με τοπικό απόστημα
2	«Επιπλεγμένη» νόσος με πυελικό απόστημα
3	«Επιπλεγμένη» νόσος με απόμακρο απόστημα
4	«Επιπλεγμένη» νόσος με λοιπές απόμακρες επιπλοκές

Πίνακας 3. Ταξινόμηση απεικονιστικών ευρημάτων οξείας εκκολπωματίτιδας κατά Wasvary.

ΣΤΑΔΙΟ ΚΑΤΑ WASVARY	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
Ia	Φλέγμων
Ib	Παρακολικό απόστημα
II	Πυελικό απόστημα
III	Πυώδης περιτονίτις
IV	Κοπρανώδης περιτονίτις

Πίνακας 4. Ταξινόμηση απεικονιστικών ευρημάτων οξείας εκκολπωματίτιδας κατά Kaiser.

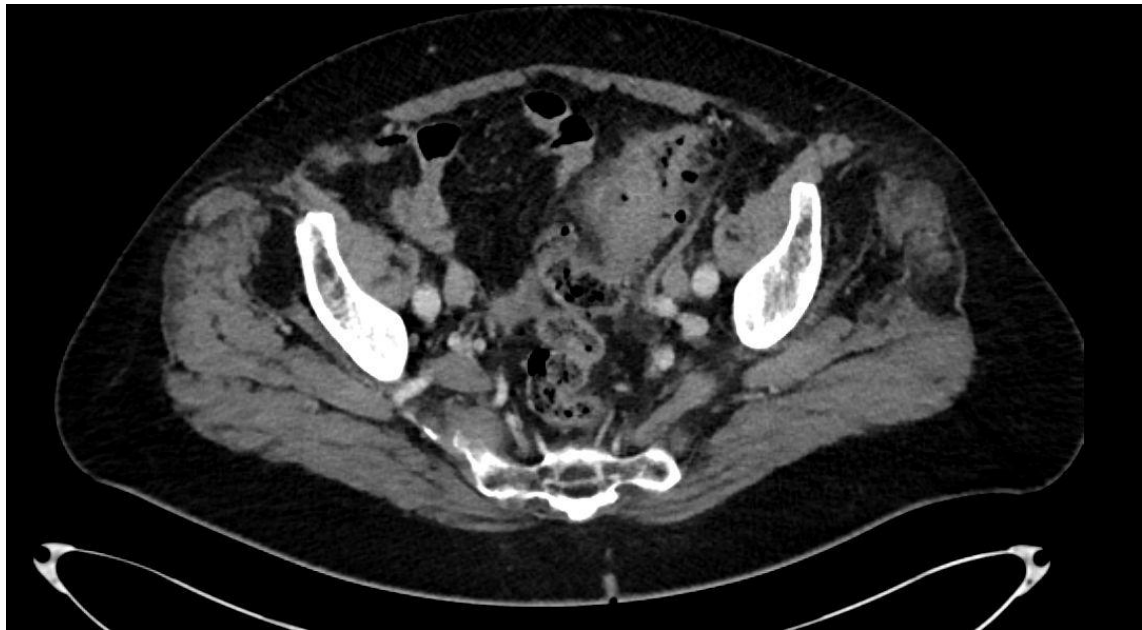
ΣΤΑΔΙΟ ΚΑΤΑ KAISER	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
0	Κλινικώς ελαφρά εκκολπωματίτιδα
1a	Περιορισμένη περικολική φλεγμονή
1b	Περιορισμένο περικολικό απόστημα
2	Πυελικό ή απομακρυσμένο ενδοκοιλιακό απόστημα
3	Γενικευμένη πυώδης περιτονίτις
4	Γενικευμένη κοπρανώδης περιτονίτις



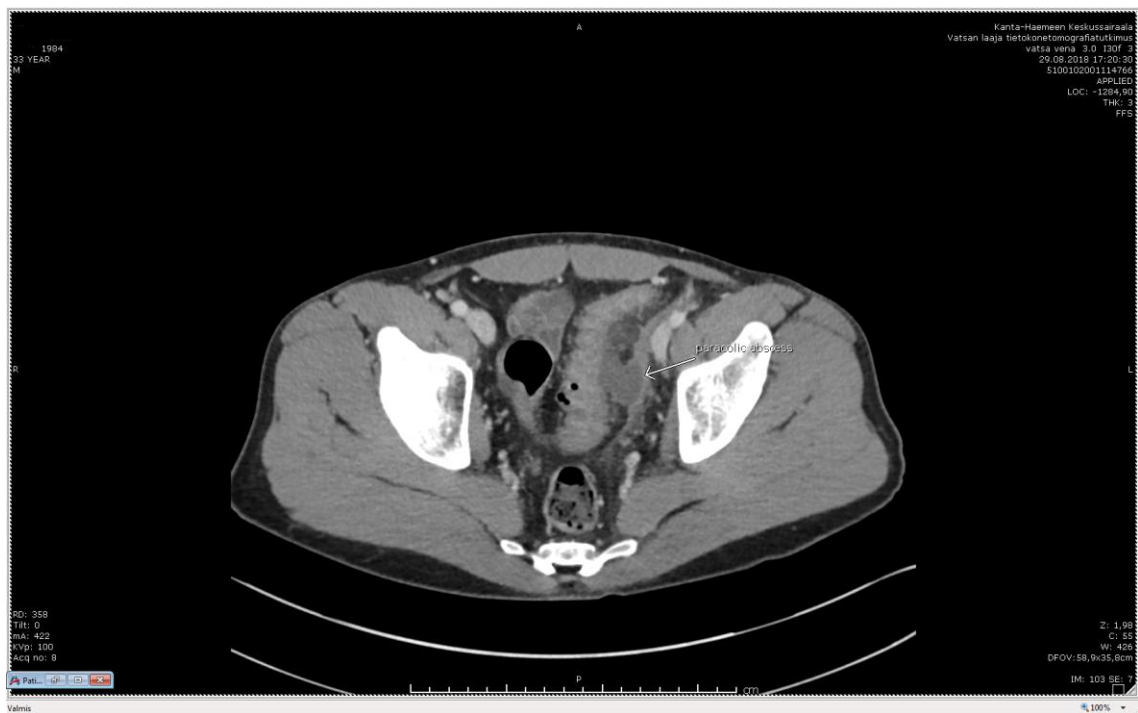
Εικόνα 5. Εκκολπωμάτωση σιγμοειδούς με ήπια κατά τόπους πάχυνση τοιχώματος άνευ φλεγμονής του περικολικού λίπους (Hinchey 0 κατά Wasvary και Kaiser). (προσ. αρχείο Αριστοτέλη Κεχαγιά)



Εικόνα 6. Οξεία εκκολπωματίτιδα με περικολικό φλέγμα (Hinchey Ia κατά Wasvary και Kaiser). (προσ. αρχείο Αριστοτέλη Κεχαγιά)



Εικόνα 7. Μικρό παρακολικό απόστημα εντός του μεσεντερίου του σιγμοειδούς (Hinchey Ib κατά Wasvary και Kaiser)



Εικόνα 8. Παρακολικό απόστημα εκτός του μεσεντερίου του σιγμοειδούς (Hinchey Ib κατά Wasvary και Kaiser). (προσ. αρχείο Αριστοτέλη Κεχαγιά)



Εικόνα 9. Ευμεγέθες απόστημα μεταξύ των ελίκων και του μεσεντηρίου του λεπτού εντέρου, προερχόμενο από εκκολπωματίτιδα του σιγμοειδούς (Hinchey II κατά Wasvary και Kaiser). (προσ. αρχείο Αριστοτέλη Κεχαγιά)



Εικόνα 10. Πνευλικό, προερχόμενο από ρήξη εκκολπόματος του κατωτέρου σιγμοειδούς (Hinchey II κατά Wasvary και Kaiser). (προσ. αρχείο Αριστοτέλη Κεχαγιά)



Εικόνα 11. Απεικονιστικά ευρήματα εκκολποματίτιδας με φλεγμονή του περισιγμοειδικού λίπους, και ελεύθερον συλλογών υγρού (πύον) και αέρα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Κατά την επείγουσα λαπαροσκοπική σιγμοειδεκτομή ταυτοποιήθηκε εκκολποματίτιδα με γενικευμένη πύωδης περιτονίτιδα (Hinchey III κατά Wasvargy και Kaiser). (προσ. αρχείο Αριστοτέλη Κεχαγιά)



Εικόνα 12. Εκκολποματίτιδα με ρηξη του σιγμοειδούς και ύπαρξη ελεύθερων κοπράνων στην περιτοναϊκή κοιλότητα, καθώς και περιοχών με ελεύθερες συλλογές εξωαυλικού αέρα. Κατά την επείγουσα λαπαροτομή επιβεβαιώθηκε οξεία εκκολποματίτιδα με γενικευμένη κοπρανόδη περιτονίτιδα (Hinchey IV κατά Wasvargy και Kaiser). (προσ. αρχείο Αριστοτέλη Κεχαγιά)



Εικόνα 13. Οξεία εκκολπωματίτιδα με εγκλωβισμένες συλλογές εξωαυλικού αέρα άνευ ύπαρξης συλλογών υγρού. (προς. Αρχείο Αριστοτέλη Κεχαγιά)

ΣΤ. Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΕΚΚΟΛΠΩΜΑΤΙΤΙΔΑΣ

Η κλινική εικόνα της οξείας εκκολπωματίτιδας έχει συνάφεια σε σημαντικό - αλλά όχι πλήρη - βαθμό με τα απεικονιστικά ευρήματα, και το είδος θεραπείας διαφέρει ανάλογα με το βαθμό βαρύτητας και την έκταση της λοίμωξης (65,66). Περιπτώσεις με απλό πόνο και χαμηλού βαθμού αλλαγών στις κενώσεις χωρίς κλινικοεργαστηριακή ένδειξη εξωκολικής επέκτασης της φλεγμονής, αποτελούν τις πιο ήπιες μορφές της νόσου και παρακολουθούνται σε εξωτερική βάση συνήθως από την πλευρά της γενικής ιατρικής. Ακολουθούν οι περιπτώσεις με κλινικοεργαστηριακές ενδείξεις απλούστερης ή σοβαρότερης λοίμωξης. Στο εύρος

αυτής της διδακτορικής διατριβής η χρήση της ονομασίας «ταξινόμηση κατά Hinchey» θα αφορά στην τροποποιημένη εκδοχή κατά Wasvary (58).

Το στάδιο του απλού περικολικού φλέγμονα με απουσία διάτρησης (Hinchey Ia) είναι μακράν το πιο σύνηθες και αφορά περίπου το 72%-92.8% των ασθενών που παρουσιάζονται με οξεία εκκολπωματίτιδα (8,28,54,64,67). Αυτή η ομάδα των ασθενών αντιμετωπίζεται με συντηρητικά μέσα, κατά συνέπεια, η οξεία εκκολπωματίτιδα αποτελεί ήπια νόσο στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων. Ασθενείς με απλό φλέγμονα θεραπεύονται παραδοσιακά με τη χρήση ενδοφλέβιας ή από του στόματος αντιβιοτικής θεραπείας, είτε ως νοσηλευόμενοι είτε ως εξωτερικοί ασθενείς (12,14). Τα τελευταία χρόνια έχει προταθεί η άποψη ότι σε αυτούς τους ασθενείς δεν χρειάζεται καν αντιβιοτική αγωγή λόγω απουσίας διάτρησης, η οποία έχει καθιερωθεί και ως κλινική πράξη σε Σκανδιναβικές περιοχές και στην Ολλανδία (68,69). Πράγματι, έχει αποδειχθεί ότι η παρακολούθηση των ασθενών με νόσο Hinchey Ia άνευ αντιβιοτικής αγωγής είναι ασφαλής για την επίλυση του οξέος επεισοδίου, παρά τον μικρό κίνδυνο λάθους διάγνωσης λόγω παράβλεψης της ύπαρξης διάτρησης στην αξονική τομογραφία (68–70). Όμως πρόσφατη μελέτη του απώτερου κλινικού αποτελέσματος μετά από follow-up 24 μηνών έδειξε ότι τα περιστατικά που παρακολούθηθηκαν άνευ αντιβίωσης είχαν 9% πιθανότητα για απώτερη εκτομή του σιγμοειδούς σε σύγκριση με το 5% αυτών που έλαβαν αντιβίωση (71). Αυτή η διαφορά είναι κλινικά υπολογίσιμη αφού βασικός απώτερος στόχος –κατόπιν της επίλυσης του οξέος επεισοδίου- είναι η αποφυγή χειρουργικής εκτομής. Υπό αυτό το πρίσμα, υποβαθμίζεται το γεγονός ότι η διαφορά αυτή των ποσοστών δεν ανευρέθη ως στατιστικά σημαντική (αφού ο πληθυσμός υπό μελέτη δεν ήταν αριθμητικά επαρκής), αλλά απλά ως «τάση» με την στατιστική πιθανότητα αυτής έως τυχαίου γεγονότος στο 8.5% ($p = 0.085$). Επιπλέον, δεν πρέπει

να παραγνωρίζεται το γεγονός ότι για την αποφυγή χορήγησης αντιβίωσης χρειάστηκε η επιβεβαίωση της απουσίας διάτρησης με τη χρήση αξονικής απεικόνισης σε όλα τα περιστατικά (70,71). Το γεγονός αυτό προξενεί κάποιου βαθμού αντίφαση διότι η εφαρμογή της αποφυγής αντιβίωσης σε περιστατικά απλού φλέγμονα επιβάλλει την αναγκαιότητα της αξονικής τομογραφίας, προκειμένου να πιστοποιηθεί η ύπαρξη νόσου εξαιρετικά ήπιου βαθμού τόσο ώστε να μη χρήζει καν αντιβίωσης. Ο αποκλεισμός διάτρησης με αμιγώς εργαστηρικά μέσα έχει ευαισθησία περί του 61-65% (44,72). Σημειώνεται επίσης, ότι το όφελος της αποφυγής αντιβίωσης (αποφυγή λοιμώδους κολίτιδας, κόστος φαρμάκων) δεν έχει συσχετισθεί με τα μειονεκτήματα της χρήσης της αξονικής τομογραφίας (καρκινογένεση σχετιζόμενη με την ακτινοβολία, κόστος εξέτασης). Επιπρόσθετα, πολλές σειρές έχουν παρουσιάσει ποσοστά ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία δείχνοντας ότι η αξονική απεικόνιση δεν είναι πάντα απαραίτητη (41,73,74). Εν κατακλείδι, η ερευνητική μας ομάδα υποστηρίζει μία μάλλον αντίθετη οπτική γωνία από την προαναφερθείσα: από τη στιγμή που η οξεία εκκολπωματίτιδα αποτελεί κατά πλειοψηφία ήπια νόσο, πρέπει να ανευρεθεί ασφαλής μέθοδος μείωσης του αριθμού των αξονικών τομογραφιών (57).

Το στάδιο Hinchey Ib, δηλαδή οι περιπτώσεις με παρακολικό απόστημα < 3-4 εκατοστών ή με περιορισμένη διάτρηση και ύπαρξη περιχαρακωμένου εξωαυλικού αέρα, αντιμετωπίζεται κατ'εξοχήν με τη χρήση ενδοφλέβιων ή από του στόματος αντιβιοτικών (14). Μοντέρνες σειρές έδειξαν ότι σε ένα ποσοστό ασθενών με Hinchey Ib δεν είναι απαραίτητη η ενδονοσοκομειακή θεραπεία (75). Γενικά, ασθενείς με Hinchey Ib εκκολπωματίτιδα δεν χρειάζονται επείγον χειρουργείο ή διαδερμική παροχέτευση, εν απουσία αιμοδυναμικής αστάθειας, ανοσοκαταστολής, συριγγίου, ή αποφρακτικών συμπτωμάτων (14,54–56,73). Παρ'όλα αυτά, βαθύτερη

ανάγνωση παλαιότερων μελετών – οπότε η κλινική εμπειρία και γνώση ήταν πτωχότερη - βάζει ισχυρή υποψία ότι αρκετά τέτοια περιστατικά υπέστησαν υπερθεραπεία μέσω επείγουσας χειρουργικής παρέμβασης ή διαδερμικής παροχέτευσης, χωρίς στην ουσία να έχουν παρουσιάσει κάποια επιδείνωση της κλινικής εικόνας του ασθενούς (55). Η παλαιότερη αυτή τακτική αποτελεί την πιθανότερη αιτία γιατί ακόμα και σήμερα το στάδιο Hinchey Ib συγκαταλέγεται στην ομάδα με την «επιπλεγμένη» νόσο στις διάφορες κλινικές έρευνες (55,57). Έχουμε παρουσιάσει τον προβληματισμό μας, ακολουθούμενο από θεμελιωμένα στοιχεία, βάσει του οποίου τα περιστατικά με περιορισμένη διάτρηση ή απόστημα αποτελούν ομάδα με μάλλον «ανεπίπλεκτη» νόσο τουλάχιστον όσον αφορά την επίλυση του οξέος επεισοδίου (14,57,66).

Το στάδιο Hinchey II είναι βαρύτερης απεικονιστικής αλλά και κλινικής βαρύτητας από τα στάδια Hinchey I, λόγω της ύπαρξης ευμεγέθους αποστήματος. Σε αυτούς τους ασθενείς (5-17%) είναι πάντα απαραίτητη η αντιβίωση ενώ το μέγεθος του αποστήματος είναι ο βασικός παράγοντας κατά τον οποίο αποφασίζεται η διαδερμική παροχέτευση, ή το επείγον χειρουργείο σε περίπτωση σήψης (12,14,34,54,67,76). Γενικά συστήνεται η διαδερμική παροχέτευση των αποστημάτων άνω των τεσσάρων εκατοστών, το οποίο κρίνεται επιτακτικό όταν η μέγιστη διάσταση υπερβαίνει τα 5 εκατοστά (14,59,73). Επί αποτυχίας τοποθέτησης της παροχέτευσης ή εάν η σωστά τοποθετημένη παροχέτευση δεν αποδίδει τα προσδοκώμενα αποτελέσματα, τότε υπάρχει ένδειξη επείγουσας χειρουργικής παρέμβασης (12,14,32). Γενικά, η ευρύτερη πλειοψηφία των ασθενών με οξεία εκκολπωματίτιδα τύπου Hinchey II χρήζει παρέμβασης, όμως για την τελική απόφαση της θεραπευτικής στρατηγικής πρέπει να λαμβανεται υπ' όψη και η κλινική κατάσταση του ασθενούς (61,73).

Ασθενείς οξείας εκκολπωματίτιδας με γενικευμένη περιτονίτιδα χρήζουν σχεδόν πάντα χειρουργικής παρέμβασης είτε λαπαροσκοπικά είτε με ανοικτό χειρουργείο (12,14,32). Η τελική κρίση για το εάν το περιεχόμενο της ελεύθερης διάτρησης είναι πυώδες (Hinchey III) ή κοπρανώδες (Hinchey IV) διαμορφώνεται βάσει ευρημάτων κατά το χειρουργείο αφού η αξονική τομογραφία μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να διαφοροδιαγνώσει μεταξύ των δύο καταστάσεων, όπως στο παράδειγμα της εικόνας 12 όπου διακρίνεται η ύπαρξη κοπρανώδους περιεχομένου εξωαυλικά. Η διάκριση μεταξύ των σταδίων Hinchey III και Hinchey IV δεν είναι απαραίτητα αναγκαία προεγχειρητικά εφόσον έχει ήδη αποφασισθεί η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου με τη λαπαροσκοπική μέθοδο. Έχει βέβαια κάποια σημασία διεγχειρητικά διότι σε επιλεγμένα περιστατικά με αμιγώς πυώδες περιεχόμενο μπορεί να επιλεγθεί η πραγματοποίηση απλούστερης επέμβασης με λαπαροσκοπική έκπλυση της περιτοναϊκής κοιλότητας και τοποθέτηση παροχετεύσεων (14,32). Υπογραμμίζεται ότι πρόσφατες σειρές αποδεικνύουν ότι επιλεγμένα περιστατικά με γενικευμένη περιτονίτιδα μπορεί να αντιμετωπισθούν συντηρητικά, ειδικά σε περίπτωση απουσίας αιμοδυναμικής αστάθειας ή ελεύθερου υγρού περιτοναϊκά (56,64).

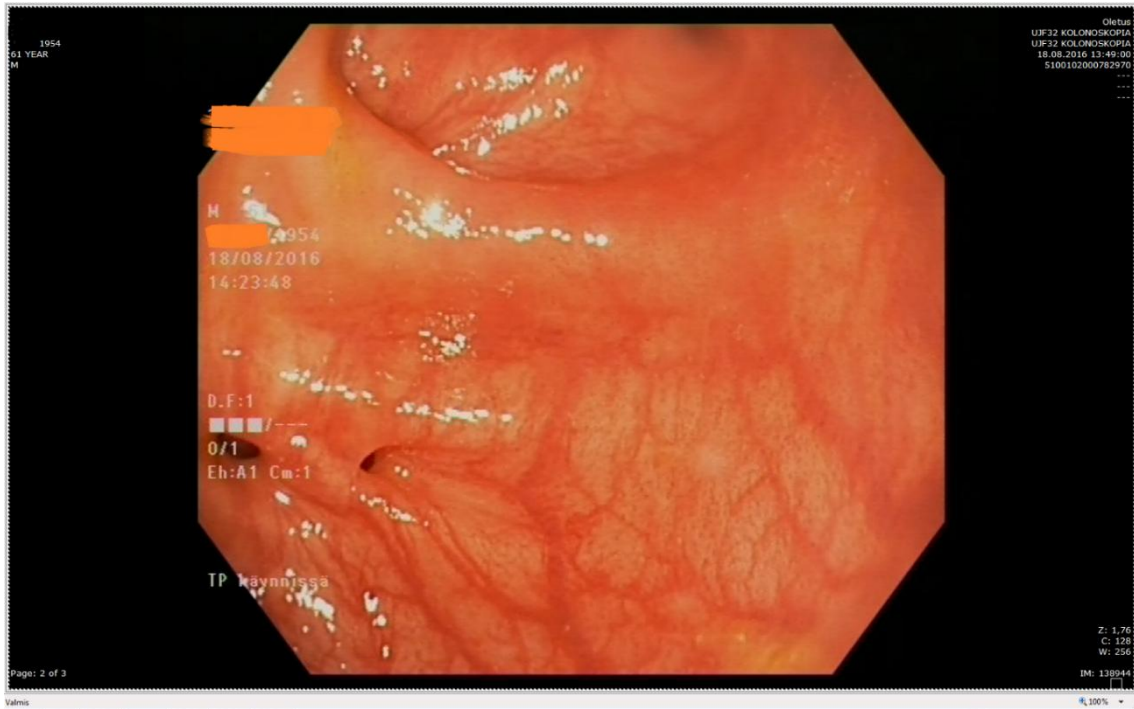
Τα κριτήρια του Hinchey είναι έως ένα ποσοστό ατελή από τη στιγμή που απουσιάζουν από την ταξινόμηση κλινικά και αναμνηστικά στοιχεία των ασθενών με οξεία εκκολπωματίτιδα τα οποία μπορεί να επηρεάσουν την ένδειξη για χειρουργική παρέμβαση. Έρευνες έχουν αναδείξει ευάλωτες ομάδες ασθενών που είναι ευπαθέστερες στη νόσο διότι παρουσιάζουν αυξημένο ρίσκο επιπλοκών από τη συντηρητική αλλά και από τη χειρουργική θεραπεία, ενώ επίσης συνοδεύονται από μεγαλύτερο χρόνο νοσηλείας. Σε αυτούς τους ασθενείς περιλαμβάνονται άτομα με προχωρημένη ηλικία, με συμπαρομαρτούντες νόσους όπως εκφράζονται με την

ύπαρξη αυξημένου δείκτη κατά Charlson, ή με ανοσοκαταστολή (14,42,64,72,77). Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται και σε ασθενείς με στοιχεία σήψης, επιδείνωσης της κλινικής εικόνας, ή γενικευμένης περιτονίτιδας ανεξαρτήτως αναμνηστικού υπόβαθρου ή ηλικίας (34,70,73,74,78).

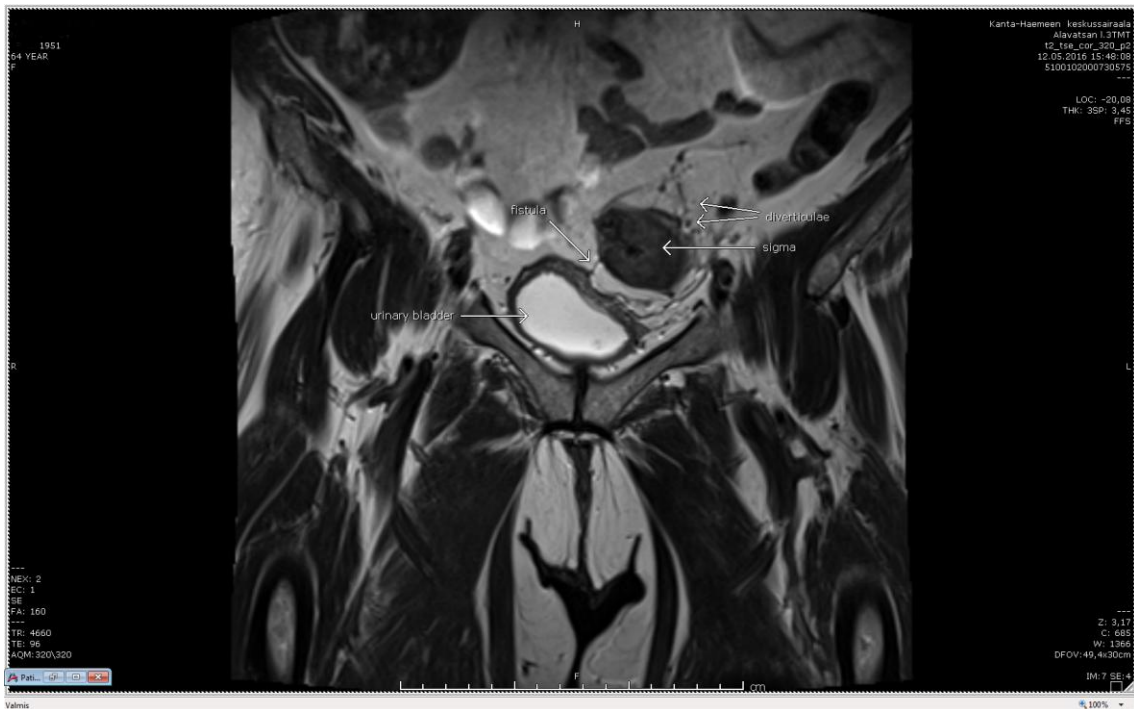
Τέλος, υπάρχουν κατηγορίες ασθενών με συγκεκριμένα παθολογικά ανατομικά στοιχεία (συρίγγιο, στένωση, απόφραξη) ως συνέπεια χρόνιας ή οξείας επί χρόνιας εκκολπωματίτιδας, τα οποία αποδίδονται αδρά από κάποιες τροποποιήσεις της ταξινόμησης κατά Hinchey. Σχεδόν όλα τα περιστατικά με συρίγγιο μεταξύ παχέος εντέρου και άλλων οργάνων ή ανατομικών περιοχών (ουροδόχος κύστη, κόλπος, μήτρα, οπισθοπεριτόνεο, δέρμα) έχουν σαφή χειρουργική ένδειξη λόγω εμφανούς ανατομικού προβλήματος (77,79). Η διάγνωση γίνεται εύκολα κλινικά αλλά η απεικόνιση κρίνεται χρήσιμη στο πλαίσιο του εγχειρητικού σχεδιασμού. Πνευματουρία, κοπρανουρία, και επαναλαμβανόμενα περιστατικά κυστίτιδας υποδεικνύουν την ύπαρξη κυστεοκολικού συριγγίου το οποίο χειρουργείται επειγόντως ή σε ημι-τακτική βάση αναλόγως της βαρύτητας των συμπτωμάτων. Έκκριση κοπράνων διά του κόλπου σε ασθενή με εκκολπωματίτιδα θέτει τη διάγνωση συριγγίου του παχέος εντέρου με τα γυναικολογικά όργανα. Στις εικόνες 14-17 παρουσιάζονται διάφορες περιπτώσεις συριγγίων. Επίσης, ασθενείς με ολική απόφραξη στο πλαίσιο εκκολπωματίτιδας ή εκκολπωματώσεως χειρουργούνται επειγόντως, ενώ περιστατικά με συμπτωματική μερική στένωση χειρουργούνται σε ημι-τακτική ή σε επείγουσα βάση (εικόνα 18) (77,79)

Η θεραπεία της οξείας εκκολπωματίτιδας έχει αλλάξει βαθμιαία με την περαιτέρω κατανόηση της νόσου. Παλαιότερα η ύπαρξη της περιορισμένης διάτρησης αντιμετωπιζόταν χειρουργικά ως «οξεία κοιλία». Τα τελευταία δέκα χρόνια έχουν γίνει πολλές αναθεωρήσεις στη θεραπεία του οξέος επεισοδίου της

εκκολπωματίτιδας με αναγνώριση και μείωση των πλεονασματικών θεραπευτικών παρεμβολών. Διάφορα κέντρα αντιμετωπίζουν ως εξωτερικά περιστατικά μέρος των ασθενών με απλό φλέγμονα ή με μικρό παρακολικό απόστημα < 3 εκατοστών, ενώ βάσει της παλαιότερης τακτικής ακολουθείτο γενικά ενδονοσοκομειακή αγωγή (80). Επίσης, σε χώρες του ευρωπαϊκού βορά η πλειοψηφία των ασθενών με απλό φλέγμονα παρακολουθούνται σε εξωτερική βάση άνευ χορήγησης αντιβιοτικής θεραπείας (64,70,71,81). Σημαντικό είναι το γεγονός ότι επιλεγμένοι ασθενείς με μετρίου μεγέθους αποστήματα ή με ελεύθερη διάτρηση πλέον αντιμετωπίζονται συντηρητικά (54,61). Αυτό αντανakλά μία σαφή τάση για μείωση των χειρουργείων κατά την οξεία φάση ώστε να υπάρχει η δυνατότητα εκτίμησης της αναγκαιότητας ή μη μιας τακτικής σιγμοειδεκτομής σε απώτερο χρονικό σημείο (82,83). Η λογική σε αυτή την προσέγγιση έγκειται στη μικρότερη νοσηρότητα επί τακτικής χειρουργικής επέμβασης, αλλά και στην δυνατότητα πλήρους αποφυγής πλεονασματικού χειρουργείου εφόσον επιτευχθεί πλήρης λύση της συμπτωματολογίας (82,83). Επίσης, η χρήση της επείγουσας λαπαροσκοπικής έκπλυσης και τοποθέτησης παροχετεύσεων αντί της επείγουσας σιγμοειδεκτομής (λαπαροσκοπική ή ανοικτή) είναι μία δυνατότητα για επιλεγμένα περιστατικά με πυώδη περιτονίτιδα ή ευμεγέθες απόστημα, για την απώτερη αποτελεσματικότητα της οποίας αναμένονται περαιτέρω δεδομένα (14,32).



Εικόνα 14. Κυστεοκολικό συρίγγιο κατά την κολονοσκόπηση. (προσ. αρχείο Αριστοτέλη Κεχαγιά)



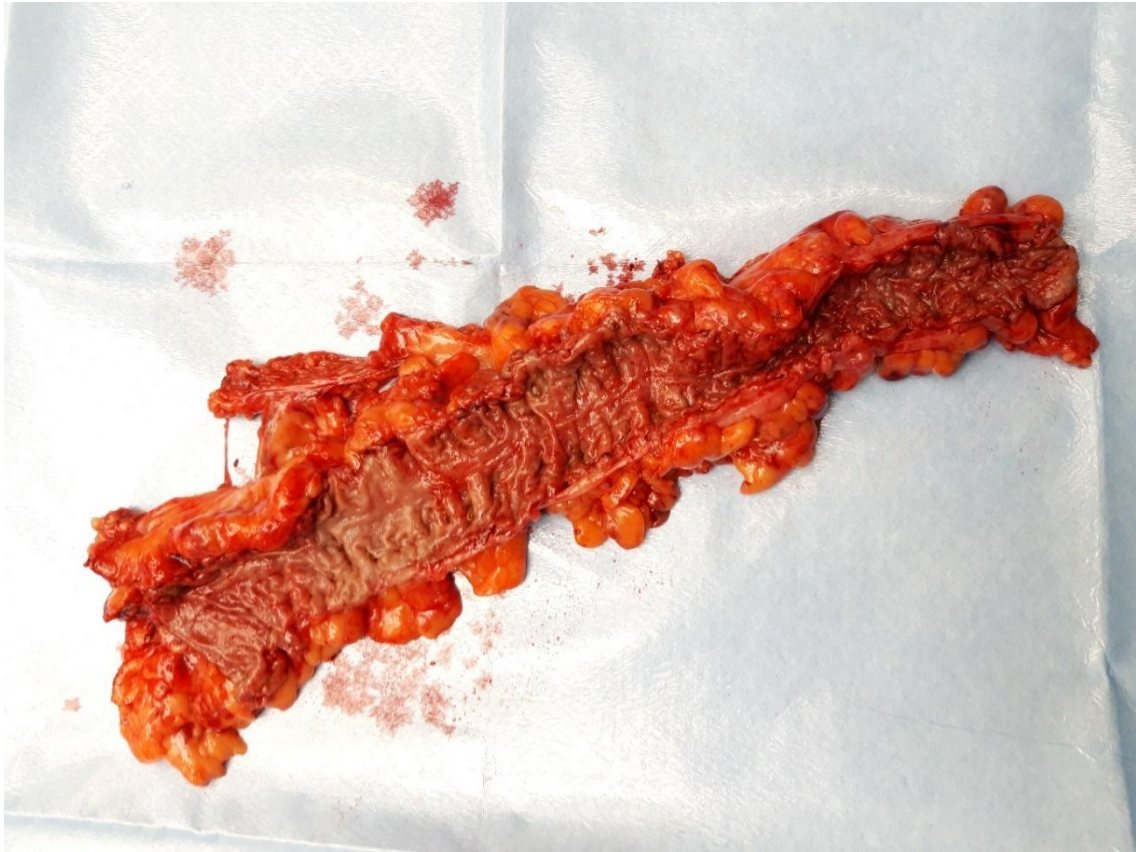
Εικόνα 15. Κυστεοκολικό συρίγγιο κατά την μαγνητική απεικόνιση. (προσ. αρχείο Αριστοτέλη Κεχαγιά)



Εικόνα 16. Ασθενής με οξεία εκκολπωματίτιδα και συρίγγιο μεταξύ σιγμοειδούς και οπισθοπεριτοναϊκού χώρου με ευμεγέθες απόστημα πλαγίως της αριστερής βουβωνικής περιοχής. (προσ. αρχείο Αριστοτέλη Κεχαγιά)



Εικόνα 17. Χειρουργική διερεύνηση και παροχέτευση του πλάγιου μηροβουβωνικού αποστήματος της ίδιας ασθενούς από την εικόνα 16. (προσ. αρχείο Αριστοτέλη Κεχαγιά)



Εικόνα 18. Χειρουργικό παρασκεύασμα λαπαροσκοπικής σιγμοειδεκτομής σε ημι-τακτική βάση λόγω χρόνιων συμπτωμάτων πόνου και διαταραχής των κενώσεων, σε ασθενή με ιστορικό παλαιότερων επεισοδίων εκκολπωματίτιδας. Στο κατώτερο τμήμα του σιγμοειδούς διακρίνεται μερική ινωτική στένωση του αυλού. (προσ. αρχείο Αριστοτέλη Κεχαγιά)

Z. ANTIΘΕΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ CRP

Η οξεία εκκολπωματίτιδα, όπως και κάθε άλλη νόσος, έχει ανεπίπλεκτη ή επιπλεγμένη κλινική έκβαση. Δυστυχώς, στο εύρος της βιβλιογραφίας έχει επικρατήσει η νόθευση του ορισμού της κλινικής βαρύτητας της νόσου η οποία θα έπρεπε να σχετίζεται αποκλειστικά με το τελικό αποτέλεσμα της θεραπείας για την επίλυση του οξέος επεισοδίου που στην ουσία αποτελεί το ζητούμενο του θεράποντος και του ασθενούς (57,66). Σε αυτή την ενότητα αναπτύσσεται συνοπτικά η κραταιά αντίληψη και η επίπτωση του ατελούς ορισμού της βαρύτητας στην κλινική έρευνα.

και πράξη, καθώς και ο κλινική σημασία της CRP ως προβλεπτικού παράγοντα βαρύτητας.

Είναι συχνό το φαινόμενο στη βιβλιογραφία να συγχέεται η ύπαρξη απεικονιστικών ευρημάτων διάτρησης (είτε τοπικής με Hinchey Ib, είτε γενικευμένης με Hinchey II-IV) με «επιπλεγμένη» ή βαριά νόσο (14,74). Έχουμε τονίσει ότι η απεικόνιση είναι μέσο πρόβλεψης της βαρύτητας χωρίς να την υποκαθιστά σαν έννοια ή σαν ερευνητικό στόχο, και ότι ο ρόλος της είναι να επιβοηθά στις θεραπευτικές αποφάσεις χωρίς να τις επιβάλλει (57,66,84). Αντίθετα, είναι ευρέως διαδεδομένη η αντίληψη ότι οποιαδήποτε διάτρηση (Hinchey \geq Ib) μπορεί να συνταυτίζεται άκριτα ως «επιπλεγμένη» οξεία εκκολπωματίτιδα, και αποτελεί γεγονός ότι αυτή η ορολογία εκλαμβάνεται – λανθασμένα κατα τη γνώμη μας (54,57) – ως δεδομένη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να δημιουργείται σύγχυση ως προς την επιστημονική διερεύνηση των κλινικο/εργαστηριακών παραγόντων πρόβλεψης ενός κλινικά βαρέος επεισοδίου, αφού αυτοί συσχετίζονται με την ύπαρξη οποιασδήποτε διάτρησης χωρίς να διερευνηθεί ποιά από τα περιστατικά διάτρησης θα έχουν μία πραγματικά κλινικά επιπλεγμένη πορεία νόσου (54,57,66). Υπάρχει ανάγκη να αναθεωρηθεί η κοσμοθεωρία για το τί πραγματικά θα πρέπει να αποτελεί τον ορισμό της «σοβαρής» οξείας εκκολπωματίτιδας, λαμβάνοντας υπ' όψη στοιχεία με αποκλειστικά κλινικό – και όχι ακτινολογικό – προσανατολισμό (54,57,66). Η αναθεώρηση αυτή μπορεί να επιβοηθηθεί από νεώτερα δεδομένα που παρουσιάζουν την περίπτωση της κατηγορίας Hinchey Ib (περιορισμένη διάτρηση, ή ύπαρξη μικρού αποστήματος < 3-4 εκατοστά) ως αντιμετωπίσιμη με αμιγώς συντηρητική θεραπεία χρίζοντας την de facto ως ήπια νόσο αφού δεν είναι αναγκαία οιαδήποτε παρέμβαση, θέτοντας εν αμφιβόλω την προαναφερθείσα κραταιά αντίληψη (14,39,54,55).

Εν κατακλείδι, ο κύριος μέχρι τώρα όγκος της έρευνας για την εύρεση προβλεπτικών παραγόντων της «σοβαρής» ή «επιπλεγμένης» οξείας εκκολποματίτιδας έχει κατά τη γνώμη μας επικεντρωθεί σε λάθος ερευνητικό στόχο. Ο ορισμός της φλεγμονώδους νόσου (Hinchey Ia) ως «ανεπίπλεκτη» είναι ορθός, όπως και ο ορισμός ως «επιπλεγμένης» της οξείας εκκολποματίτιδας με ευμεγέθες απόστημα ή γενικευμένη περιτονίτιδα (Hinchey II - IV). Αντίθετα, η έως τώρα χρησιμοποίηση του σταδίου Hinchey Ib ως «επιπλεγμένη» οξεία εκκολποματίτιδα αποτελεί γενικοποίηση η οποία έχει σαν συνέπεια τον υπολογισμό ασθενούς ακρίβειας (κλινικο/εργαστηριακών) παραγόντων κινδύνου «επιπλεγμένης» νόσου, με ελάχιστη πρακτικά κλινική σημασία. Είναι πιθανό ότι η αντίληψη του σταδίου Hinchey Ib ως «επιπλεγμένη νόσος» να έχει λειτουργήσει ως ένα βαθμό αποπροσανατολιστικά και να έχει συντελέσει στην απουσία κλινικής ομοφωνίας της θεραπευτικής γραμμής μεταξύ διαφορετικών κλινικών (32,63,85). Ειδικότερα, εάν κρίνουμε την παράθεση των αποτελεσμάτων παλαιότερων σειρών, υπάρχει ισχυρή υποψία ότι ασθενείς με Hinchey Ib να είχαν υποστεί πιθανή υπερθεραπεία με χειρουργείο ή διαδερμική παροχέτευση, ενώ ενδεχομένως να μπορούσαν να είχαν θεραπευτεί με απλή αντιβίωση (54,55,57). Είναι έκδηλο ότι οι ευρέως χρησιμοποιούμενοι ορισμοί βαρύτητας προέρχονται από παρελθοντικά δεδομένα. Βάσει νεότερων κλινικών αποτελεσμάτων κρίνουμε ότι οι ασθενείς οξείας εκκολποματίτιδας με απεικονιστικά ευρήματα σταδίου Hinchey Ib και απουσία χρονίων συμπτωμάτων ταιριάζουν στην κατηγορία της ελαφράς νόσου (54,57,66). Η χρήση της CRP για την πρόβλεψη της φλεγμονώδους μορφής της νόσου (Hinchey Ia vs Hinchey \geq Ib) δεν είναι ασφαλής (ευαισθησία έως 65% για όρια αποκοπής μεταξύ 150-175 mg/L), και δεν έχει άλλη έννοια στην κλινική πράξη πέραν από το να μη χορηγηθούν αντιβιοτικά σε ασθενείς με Hinchey Ia (44,72,86,87). Όμως, αυτή η

κλινική σημασία αυτοαναιρείται λόγω της απόλυτης ανάγκης επιβεβαίωσης απουσίας διάτρησης με αξονική τομογραφία.

Η ερευνητική μας ομάδα προκρίνει την αναγκαιότητα διερεύνησης του ρόλου της CRP ως προβλεπτικού παράγοντα για τη βαρύτητα της οξείας εκκολπωματίτιδας κατόπιν ορισμού ως «σοβαρής» νόσου των κατηγοριών που χρήζουν χειρουργείου ή εξειδικευμένης ακτινολογικής παρέμβασης για την ολική επίλυση του οξέος επεισοδίου. Τα περιστατικά αυτά δύναται να επιλεγθούν βάσει αμιγώς κλινικού αποτελέσματος (39), ή βάσει της χρήσης των ακτινολογικών κατηγοριών που είναι αποδεδειγμένα συνυφασμένες με τη χρήση παρέμβασης (Hinchey \geq II) (54).

H. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ CRP

Η CRP παράγεται στο ήπαρ ως απάντηση σε παράγοντες που εκκρίνονται από τα μακροφάγα και από τον λιπώδη ιστό (88). Το επίπεδο της CRP αυξάνεται σε κατάσταση φλεγμονής ή λοίμωξης, και αποτελεί πρωτεΐνη της οξείας φάσης (88). Η ηπατική ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία, διάφορες ασθένειες, καθώς και γενετικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν το ερέθισμα της οξείας φάσης με συνέπεια ανύπαρκτη ή ελαττωμένη αντίδραση της CRP στις λοιμώξεις (89). Σε αυτή την περίπτωση είναι δυνατό το επίπεδο της CRP να είναι ελαττωμένο σε ασθενείς με την ίδια απεικονιστική βαρύτητα της οξείας εκκολπωματίτιδας, με χαρακτηριστικό παράδειγμα τη χρήση κορτιζόνης (86,89). Αντίθετα, άλλοι παράγοντες (καρκίνος, αυτοάνοσα νοσήματα) μπορεί καθ'εαυτό να αυξήσουν το βασικό επίπεδο της CRP με συνέπεια την αλλοίωση με τάση επαύξησης της τιμής της CRP σε ασθενείς με οξεία

εκκολπωματίτιδα για το ίδιο στάδιο απεικονιστικής βαρύτητας (89). Ο αποκλεισμός των παραγόντων που αυξάνουν ή μειώνουν το βασικό επίπεδο της CRP ορρού και των παραγόντων που εμποδίζουν την πλήρη παραγωγή της CRP για το ίδιο στάδιο απεικονιστικής βαρύτητας της οξείας εκκολπωματίτιδας, είναι ακρογωνιαίος για τη δημιουργία ενός ομοιογενούς δείγματος ασθενών που θα επιτρέψει την ασφαλή μελέτη σχετικά με τον προβλεπτικό ρόλο της πρωτεΐνης αυτής. Αυτή είναι μία αρχή που κανονικά θα πρέπει να ακολουθείται σε κάθε έρευνα που μελετά τη σχέση της CRP με τη βαρύτητα των απεικονιστικών ευρημάτων προκειμένου να αποφεύγεται μεθοδολογική μεροληψία (methodology bias), και να εξασφαλίζεται η μέγιστη ακρίβεια στα αποτελέσματα (54,65).

Θ. ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Θεραπευτικός στόχος στην εκκολπωματίτιδα είναι η πλήρης επίλυση του οξέως επεισοδίου με αποφυγή επείγουσας παρέμβασης εκεί που είναι δυνατό (83). Η λογική αυτής της στρατηγικής βασίζεται στην εν δυνάμει αποφυγή χειρουργικής επέμβασης κατά την οξεία φάση κυρίως σε περιστατικά με χαμηλό ή μέτριο βαθμό διάτρησης, αλλά και κατά την τακτική φάση εφόσον έχει επιλυθεί πλήρως η συμπτωματολογία (66,83). Σε αυτή την ενότητα θα αναλυθεί σύντομα η πορεία των περιστατικών με οξεία εκκολπωματίτιδα μετά το πέρας της αρχικής νοσηλείας.

Κατ' αρχάς, βάσει εθνικών και διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών κρίνεται απαραίτητος ο έλεγχος του παχέος εντέρου με τακτική κολonosκόπηση μετά διμήνου, με την εξαίρεση των περιπτώσεων που είχαν σχετικά πρόσφατο ενδοσκοπικό έλεγχο (12,14,90). Ο σκοπός αυτού του ελέγχου είναι πολλαπλός. Πρώτον, χρειάζεται η

πιστοποίηση της ύπαρξης εκκολπωμάτωσης σε ασθενείς που είχαν αμιγώς κλινική διάγνωση (ή και με τη βοήθεια υπερηχογραφήματος) και ο συσχετισμός της θέσης των εκκολπωμάτων με την περιοχή του κοιλιακού άλγους κατά το οξύ επεισόδιο, προκειμένου να πειβεβαιωθεί η αρχική διάγνωση. Δεύτερον, κρίνεται αναγκαίος ο αποκλεισμός νεοπλασίας ειδικά στις περιπτώσεις με διάτρηση και στους ασθενείς άνω των 50 ετών (91,92) . Διάφορες μελέτες αναφέρουν ότι η συχνότητα της κακοήθειας σε τακτική κολονοσκόπηση μετά από επεισόδιο οξείας εκκολπωματίτιδας κυμαίνεται μεταξύ 1.6 - 3.2% (91,92). Η πιθανότητα κακοήθειας είναι αυξημένη σε περιστατικά με προχωρημένη ηλικία ή μετά από επεισόδιο με διάτρηση (91,92). Επίσης, το ποσοστό ανεύρεσης πολυπόδων κυμαίνεται μεταξύ 15 – 30%, με στοιχεία προχωρημένου πολύποδα στο 8 – 9% (91,92). Τρίτον, είναι χρήσιμη η εκτίμηση της πιθανότητας νέου επεισοδίου οξείας εκκολπωματίτιδας για την οποία ο πιο έγκυρος προβλεπτικός παράγοντας είναι η βαθμολόγηση DICA (93). Η βαθμολόγηση αυτή χωρίζεται σε τρεις τάξεις (DICA 1 έως 3) και βασίζεται αμιγώς σε ενδοσκοπικά ευρήματα όπως η περιοχή της εκκολπωμάτωσης, ο αριθμός των εκκολπωμάτων, η παρουσία φλεγμονής του βλεννογόνου του παχέος εντέρου, και η σκλήρυνση ή η στένωση του αυλού (93).

Μετά την επίλυση του οξέος επεισοδίου της οξείας εκκολπωματίτιδας, περίπου το ένα τρίτο των ασθενών θα έχει επαναληπτικό επεισόδιο, και εν συνεχεία το ένα τρίτο από αυτούς θα έχει εκ νέου υποτροπή (12,94). Η πλειοψηφία των επεισοδίων υποτροπής συμβαίνει κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά από το αρχικό συμβάν (90,94). Οι ασθενείς με απλό φλέγμονα έχουν μικρότερη πιθανότητα υποτροπής μεταξύ του 13 – 23% (12,95). Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 68 μελετών αναφέρει ότι η πιθανότητα υποτροπής με απεικονιστικά ευρήματα διάτρησης κυμαίνεται κάτω του 5%, ενώ η ηλικία κάτω των 50 ετών ή η ύπαρξη δύο ή

περισσότερων υποτροπών δεν αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών (96). Οι συγγραφείς συμπαίραναν ότι η ένδειξη για τακτικό χειρουργό εκτομής τμήματος του παχέος εντέρου μετά από δύο επεισόδια οξείας εκκολπωματίτιδας δεν είναι αποδεκτή (96), ανατρέποντας παλαιότερες κατευθυντήριες οδηγίες (12,97). Πλέον συστήνεται τακτική σιγμοειδεκτομή σε περιστατικά με στένωση του εντερικού αυλού, με συρίγγιο, ή με συνεχή επεισόδια αιμορραγίας (14). Όσον αφορά τις λοιπές περιπτώσεις, υπάρχει σύσταση για τακτικό χειρουργό μόνο σε συμπτωματικούς ασθενείς με χρόνια ή εμμένον άλγος, ενώ η επέμβαση συναποφασίζεται με τον ασθενή στην περίπτωση πολλαπλών οξέων επεισοδίων σε μικρό χρονικό διάστημα (14,90). Στην εικόνα 19 απεικονίζεται το χειρουργικό παρασκεύασμα τακτικής λαπαροσκοπικής σιγμοειδεκτομής σε συμπτωματικό ασθενή.



Εικόνα 19. Χειρουργικό παρασκεύασμα λαπαροσκοπικής σιγμοειδεκτομής. Η ένδειξη του χειρουργείου ήταν χρόνια συμπτώματα πόνου και διαταραχής των κενώσεων, σε ασθενή με ιστορικό παλαιότερων επεισοδίων εκκολπωματίτιδας. (προς. Αρχείο Αριστοτέλη Κεχαγιά)

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Σκοπός της παρούσας κλινικής μελέτης είναι η διερεύνηση της ικανότητας των παραγόντων φλεγμονής ορού στο να προβλέψουν τη βαρύτητα της οξείας εκκολπωματίτιδας. Πιο συγκεκριμένα, η έρευνα αυτή στοχεύει στο να ανιχνεύσει τον προβλεπτικό ρόλο των βασικών παραγόντων φλεγμονής οι οποίοι έχουν χαμηλό κόστος και χρησιμοποιούνται ευρέως στις κοινές διαγνωστικές εργαστηριακές εξετάσεις αίματος ασθενών με κοιλιακό πόνο και στοιχεία λοίμωξης. Κύρια μέριμνα είναι τα αποτελέσματα της μελέτης να είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν άμεσα στην κλινική πράξη ώστε να μπορούν να τεθούν στη φαρέτρα οποιουδήποτε κλινικού ιατρού ο οποίος εξετάζει περιστατικά οξείας εκκολπωματίτιδας, είτε στο πλαίσιο της γενικής ιατρικής, είτε στο επίπεδο του εξειδικευμένου χειρουργού. Σημαντική επιπλέον επιδίωξη αυτής της διδακτορικής μελέτης είναι να αναθεωρήσει τα στερεότυπα και τις σοβαρές μεθοδολογικές παρατυπίες των ολίγων παλαιότερων παρεμφερών μελετών, ώστε να παράσχει έγκυρα και κλινικά εφαρμόσιμα αποτελέσματα και να θέσει μία συμπαγή βάση αναφοράς για πιθανές μελλοντικές έρευνες επικύρωσης (validation studies) μέσω της δόμησης εμπειρισματομένης και έγκυρης επιστημονικής μεθοδολογίας.

Οι κύριοι παράγοντες φλεγμονής που αποτελούν το αντικείμενο της έρευνας περιλαμβάνουν τα λευκά αιμοσφαίρια ως συνολική μέτρηση, τα πολυμορφοπύρρηνα και τα λεμφοκύτταρα ως επιμέρους μέτρηση, αλλά κύριως την αντιδρώσα πρωτεΐνη-C του ορού (C-Reactive Protein ή CRP). Στόχος είναι η σύγχρονη ανάλυση πλήθους άλλων εργαστηριακών, κλινικών, και δημογραφικών παραγόντων προκειμένου να εξασφαλιστεί η ανεξαρτησία του τελικού αποτελέσματος. Βασικό στοιχείο αυτής της μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι όλες οι κλινικο/εργαστηριακές - αλλά και

ακτινολογικές - εξετάσεις υπό διερεύνηση αφορούν δειγματοληψίες που πραγματοποιούνται άμεσα κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο με στόχο την εξασφάλιση ομοιογενούς δείγματος. Προπαντός όμως, η παρούσα μελέτη των πρωταρχικών εργαστηριακών εξετάσεων ως παράγοντες πρόβλεψης στοχεύει να δώσει το πλεονέκτημα της έγκαιρης λήψης κλινικών αποφάσεων όσον αφορά τη στρατηγική της αντιμετώπισης του περιστατικού με οξεία εκκολπωματίτιδα, όπως η αναγκαιότητα διακομιδής και πραγματοποίησης περαιτέρω εξετάσεων ή επεμβατικών θεραπειών σε τριτοβάθμιο κέντρο νοσηλείας.

Η σημασία της παρούσας διδακτορικής μελέτης μπορεί να γίνει περαιτέρω κατανοήτη εάν ληφθεί υπ' όψιν η φυσική πορεία του οξέος περιστατικού με οξεία εκκολπωματίτιδα, και αφότου αυτή συσχετισθεί με την έκταση της λοίμωξης στα απεικονιστικά ευρήματα. Είδαμε στο γενικό μέρος ότι οι ασθενείς με οξεία εκκολπωματίτιδα υπάγονται σε δύο ευρύτερες κατηγορίες βάσει των οποίων η πλειοψηφία των περιστατικών στην ουσία δεν χρειάζεται νοσηλεία σε δευτεροβάθμιο ή τριτοβάθμιο κέντρο περίθαλψης, αλλά μπορεί να αντιμετωπιστεί στο πλαίσιο της γενικής ιατρικής. Περιστατικά με περιορισμένη διάτρηση ή με μικρό παρακολικό απόστημα (Hinchey Ib) αντιμετωπίζονται πλέον συντηρητικά (55). Αυτό το γεγονός αντιβαίνει τα κριτήρια παλαιότερων μελετών ανεύρεσης παραγόντων πρόβλεψης της βαρύτητας της νόσου, οι οποίες καταχρηστικώς συμπεριέλαβαν τους ασθενείς με Hinchey Ib στην ίδια κατηγορία βαρύτητας με ασθενείς που χρήζουν επείγον χειρουργείο (Hinchey II - IV) (54,55,57,66). Επομένως, στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται συντηρητικά (Hinchey Ia και Ib) αποτελούν την ομάδα «ήπιας» νόσου, ενώ αυτοί με μεγάλη πιθανότητα επείγουσας επέμβασης ή παρέμβασης (Hinchey \geq II) απαρτίζουν την κατηγορία της «σοβαρής» νόσου. Η κλινική κατηγοριοποίηση της βαρύτητας της οξείας εκκολπωματίτιδας την οποία

υποστηρίζουμε έχει ιδιαίτερη σημασία για την επίτευξη του σκοπού αυτής της μελέτης που είναι η ανεύρεση εγκυρότερων, αξιόπιστων, και κλινικά εφαρμόσιμων προβλεπτικών παραγόντων της βαρύτητας σε σχέση με τα ελάχιστα έως τώρα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία (39,54,57).

Η δημιουργία απλής μεθόδου ασφαλούς και έγκαιρης ανίχνευσης της μικρότερης ομάδας περιστατικών που χρήζει επείγουσας παρέμβασης αποσκοπεί να δώσει τη δυνατότητα της διαλογής των περιστατικών κατά την πρωτοβάθμια περίθαλψη (η οποία δεν διαθέτει τα μέσα ασφαλούς και έγκαιρης εκτίμησης του περιστατικού με αξονική τομογραφία). Κατά συνέπεια, θα είναι δυνατό να βελτιωθεί το φαινόμενο ανεξέλεκτης και γενικευμένης παραπομπής της πλειοψηφίας των περιστατικών με οξεία εκκολπωματίτιδα, με αποτέλεσμα την μείωση των περιττών εξόδων καθώς και της αποσυμφόρησης των ανωτέρων κέντρων περίθαλψης. Συνεπώς, επιπλέον λόγος της παρούσας μελέτης είναι η βελτίωση της δυνατότητας εκτίμησης της κλινικής βαρύτητας του περιστατικού οξείας εκκολπωματίτιδας με τη χρήση βασικών κλινικοεργαστηριακών εξετάσεων, ώστε να αποφευχθούν εν δυνάμει πλεονασματικές ακτινολογικές εξετάσεις και παραπομπές. Ο στόχος αυτός αφορά αυτά τα περιστατικά τα οποία δύναται να διαγνωσθούν κλινικώς ή και με υπερηχογράφημα (13). Η χρησιμότητα της μελέτης της προβλεπτικής ικανότητας εργαστηριακών εξετάσεων έχει βαρύνουσα σημασία ειδικά για απομακρυσμένες περιοχές όπου υπάρχει δυσκολία στην πραγματοποίηση αξονικής τομογραφίας, αλλά και στην μεταφορά του ασθενούς σε κέντρο αναφοράς (98,99).

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν ελαχιστες αναδρομικές μελέτες που κατέληξαν μεν ότι υψηλές τιμές της CRP σχετίζονται με επιπλεγμένη οξεία εκκολπωματίτιδα, πλην όμως ανευρέθη μέτρια ακρίβεια στις προτεινόμενες τιμές αποκοπής της CRP (44,72,86). Στο γενικό μέρος αναφέρθηκε η άποψη μας ότι αυτό

οφείλεται σε μεθοδολογικά σφάλματα (απουσία κλινικού προσανατολισμού στον ορισμό της βαρύτητας της νόσου, απουσία κριτηρίων εκλογής ασθενών), την οποία στοχεύσαμε να διερευνήσουμε με εξειδικευμένη κλινική έρευνα. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα ανωτέρω, η έρευνά μας αποσκοπεί να θέσει εγκυρότερα κριτήρια πρόβλεψης που να βασίζονται μεν σε απλές αιματολογικές εξετάσεις, αλλά να διευκολύνουν την απόφαση για ασφαλή κλινική παρακολούθηση μέρους των ασθενών με οξεία εκκολπωματίτιδα χωρίς τη διενέργεια περαιτέρω ακτινολογικών εξετάσεων. Προκειμένου να επιτευχθεί βελτίωση της εγκυρότητας της CRP ως προβλεπτικού παράγοντα βαρύτητας στην παρούσα έρευνα κρίνεται απαραίτητη η τροποποίηση της παλαιότερης υπάρχουσας μεθοδολογίας σε δύο βασικούς τομείς: 1. επαναπροσδιορισμού της βαρύτητας της νόσου με κριτήρια κλινικού προσανατολισμού (μετακίνηση του σταδίου Hinchey Ib στην κατηγορία «ήπιας» νόσου) 2. αποκλείσμου από την ανάλυση ασθενών με σύγχρονους παράγοντες που επηρεάζουν το βασικό επίπεδο της CRP (54,89).

Όπως αναφέρθηκε στο γενικό μέρος, η οξεία εκκολπωματίτιδα παρουσιάζει μεγάλη και διαρκώς αυξανόμενη συχνότητα, επιφέρει σημαντικό οικονομικό κόστος στο σύστημα υγείας, ενώ συγχρόνως είναι πιθανό ότι μέρος των ασθενών υποβάλλονται σε αχρείαστες πλεονασματικές εξετάσεις (2,57,74). Ως εκ τούτου, παραμένει ισχυρό το ερώτημα του κατά πόσο δικαιολογείται η χρήση αξονικής τομογραφίας σε κάθε περιστατικό οξείας εκκολπωματίτιδας τη στιγμή που κατά την πλειοψηφία των περιστατικών η νόσος είναι ήπιας μορφής, ενώ υπάρχει η δυνατότητα διάγνωσης μέρους των περιστατικών χωρίς τη χρήση τομογραφίας (13,57). Κατά τη γνώμη μας υπάρχει βάσιμη ανάγκη πραγματοποίησης εξειδικευμένων μελετών που να στοχεύουν στην ασφαλή μείωση του αριθμού των τομογραφιών, προκειμένου να εξοικονομηθούν οικονομικοί πόροι και χρόνος, καθώς

και να μειωθεί η παροχή ακτινοβολίας στους ασθενείς. Υπάρχει ασάφεια στο ποιά περιστατικά μπορούν να αντιμετωπιστούν με ασφάλεια με συντηρητική αγωγή χωρίς να πραγματοποιηθεί απεικόνιση της ενδοκοιλιακής έκτασης της νόσου. Για τα περιστατικά με κλινική διάγνωση η απόφαση για έναρξη συντηρητικής θεραπείας λαμβάνεται εντελώς εμπειρικά από τον κλινικό ιατρό. Η παρούσα έρευνα λειτουργεί σε αυτό το πλαίσιο αφού αποσκοπεί στο να υπολογίσει συγκεκριμένες τιμές παραγόντων φλεγμονής ορρού, και ειδικά της CRP, άνω των οποίων είναι επιτακτική η ανάγκη σταδιοποίησης της οξείας εκκολπωματίτιδας με αξονική τομογραφία. Αντίθετα, η αναγκαιότητα αξονικής για την εκτίμηση της βαρύτητας σε περιπτώσεις χαμηλότερων τιμών της CRP μπορεί να κρίνεται βάσει της γενικής κλινικής κατάστασης του ασθενους και συμπαρομαρτούντων νόσων.

Εν κατακλείδι, η παρούσα μεταπτυχιακή μελέτη αποσκοπεί στην εύρεση τιμών CRP και κοινών παραγόντων φλεγμονής βάσει των αιματολογικών εξετάσεων που λαμβάνονται κατά την προκαταρκτική εξέταση στο τμήμα επειγόντων από ασθενείς με οξεία εκκολπωματίτιδα, ώστε να προβλεφθεί έγκαιρα η βαρύτητα της νόσου. Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα την άμεση λήψη αποφάσεων σχετικά με τη θεραπεία και την αναγκαιότητα διακομιδής (39,54,65,74). Επίσης αποσκοπείται να ανευρεθούν και οι περιορισμοί των εργαστηριακών παραγόντων φλεγμονής του ορρού ως προβλεπτικοί παράγοντες της βαρύτητας της νόσου, ώστε να οριστεί επακριβώς η ένδειξη της χρησιμοποίησής τους και να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα στην χρήση τους (65). Δηλαδή κρίνεται επιτακτική η διαλεύκανση της έως τώρα ασάφειας σχετικά με τις περιπτώσεις στις οποίες οι παράγοντες φλεγμονής δεν αποτελούν δόκιμα προβλεπτικά μέσα βαρύτητας λόγω συνυπάρχοντων παραγόντων που επηρεάζουν το βασικό τους επίπεδο. Επομένως, σημαντικός σκοπός της διδακτορικής διατριβής είναι να παρουσιαστούν και τα περιστατικά που χρήζουν αποκλεισμού ώστε να δοθεί σαφής

εικόνα των κριτηρίων χρήσης των παραγόντων φλεγμονής ως προβλεπτικού παράγοντα. Τέλος, βάσει των συμπερασμάτων της παρούσας μελέτης στοχεύουμε να προτείνουμε το ακριβές πλαίσιο στο οποίο πρέπει να κυμανθούν οι σχετιζόμενες μελλοντικές έρευνες, ως επακόλουθη συνέχεια της παρούσας μελέτης, ώστε να μειωθεί με ασφάλεια ο αριθμός των αξονικών τομογραφιών σε περιπτώσεις οξείας εκκολπωματίτιδας.

B. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

ΓΕΝΙΚΑ

Η παρούσα μελέτη απαρτίζεται από δύο διαφορετικές κλινικές σειρές ασθενών με οξεία εκκολπωματίτιδα, η ανάλυση των οποίων έχει αποδώσει 3 δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά (39,54,100).

Η πρώτη κλινική μελέτη είναι αναδρομική και πραγματοποιήθηκε στη Κλινική Χειρουργικής Πεπτικού Συστήματος του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Oulu, στην πόλη Oulu της Φινλανδίας και δημοσιεύθηκε στο διεθνές περιοδικό "American Surgeon" το 2014 (39). Έχει μνημονευθεί 15 φορές μέχρι σήμερα από ευγνωσμένες διεθνείς δημοσιεύσεις, το οποίο αντικατοπτρίζει το ευρύ ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας να βελτιωθεί η πρόβλεψη της βαρύτητας της οξείας εκκολπωματίτιδας. Περαιτέρω αποτελέσματα από αυτή τη σειρά ασθενών σχετικά με την χρονική τάση των παραγόντων φλεγμονής ορού κατά τη διάρκεια της νοσηλείας για οξεία εκκολπωματίτιδα δημοσιεύτηκαν στο διεθνές περιοδικό "Chirurgia" το 2016 (100).

Η δεύτερη κλινική μελέτη βασίζεται σε προοπτικώς συλλεγμένα δεδομένα στο Κωνσταντοπούλειο Νοσοκομείο Αθηνών, υπό τη σκέπη της Α' Προπεδευτικής Χειρουργικής Κλινικής του Ιπποκράτειου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αθηνών.

Αποτελεί την κύρια μελέτη αυτής της διδακτορικής διατριβής και δημοσιεύθηκε πρόσφατα (Οκτώβριος 2018) στο διεθνές περιοδικό "Therapeutics and Clinical Risk Management" (54). Παρακάτω αναλύεται η μεθοδολογία λήψης των ιατρικών δεδομένων που απαρτίζουν το υλικό της παρούσας πτυχιακής μελέτης, ακολουθώντας τη χρονολογική σειρά των αντίστοιχων δημοσιεύσεων. Σημειώνεται ότι κάθε μνημόνευση ως "Hinchey" της μεθόδου κατηγοριοποίησης της απεικονιστικής βαρύτητας βάσει ευρημάτων στην αξονική τομογραφία που χρησιμοποιείται ακολούθως, αναφέρεται στην απεικονιστική κατάταξη κατά Hinchey τροποποιημένη από τους Wasvary και συν. η οποία είναι και η πιο διαδεδομένη (49,58).

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΣΕΙΡΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΦΙΝΛΑΝΔΙΑ

Όλοι οι συνεχόμενοι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην Πανεπιστημιακή Κλινική του Νοσοκομείου του Oulu στην Φινλανδία κατά την περίοδο μεταξύ 1^{ης} Δεκεμβρίου 2006 και 31^{ης} Δεκεμβρίου 2008 με οξεία εκκολπωματίτιδα ανιχνεύθηκαν με διερεύνηση της τελικής διάγνωσης εξιτηρίου στα ηλεκτρονικά αρχεία του νοσοκομείου. Για την κατάρτιση της λίστας ασθενών χρησιμοποιήθηκαν οι κωδικοί K57.2 και K57.3 της 10^{ης} έκδοσης του καταλόγου της Διεθνούς Στατιστικής Ταξινόμησης Νοσημάτων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας (ICD-10). Οι ηλεκτρονικοί φάκελλοι εξετάστηκαν προκειμένου να επαληθευτεί ο κατάλογος των ασθενών, και συλλέχθηκαν κλινικο/εργαστηριακά και ακτινολογικά δεδομένα κατά την εισαγωγή και τη νοσηλεία. Η τροποποιημένη ταξινόμηση κατά Hinchey χρησιμοποιήθηκε για την κατάταξη των περιστατικών βάσει ακτινολογικής βαρύτητας με αξονική τομογραφία (πίνακας 5). Στη σειρά υπήρξαν και ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε αξονική, οπότε η διάγνωση βασίστηκε σε κλινικά κριτήρια με ή

άνευ υπερηχογραφικού ελέγχου. Τα κριτήρια της κλινικής διάγνωσης περιλάμβαναν άλγος στον αριστερό λαγόνιο βόθρο με αυξημένη τη θερμοκρασία σώματος, και αύξηση των παραγόντων φλεγμονής ορρού σε ασθενείς με γνωστή εκκολπωμάτωση ή εφόσον η εκκολπωμάτωση επαληθεύτηκε σε μεθύτερη κολονοσκόπηση. Σε αρκετά περιστατικά με κλινική διάγνωση υπήρξε επιβεβαίωση με υπερηχογράφημα. Ασθενείς με παράλληλη νόσο ή θεραπεία που εν δυνάμει επηρεάζουν τη βασική τιμή των παραγόντων φλεγμονής ορρού εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Παραδείγματα αφορούν ιστορικό καρκίνου ή ενεργή νεοπλασία, ηπατική δυσλειτουργία, θεραπεία με κορτικοστεροειδή, καθώς και συμπτώματα χρόνιας εκκολπωματίτιδας.

Η θεραπεία ακολούθησε την πρακτική της Αμερικανικής Εταιρείας Χειρουργικής Παχέος Εντέρου και Ορθού (97). Ένδειξη για άμεσο χειρουργείο ήταν τα σημεία γενικευμένης περιτονίτιδας και για διαδερμική παροχέτευση η ύπαρξη ευμεγέθους αποστήματος. Οι υπόλοιποι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν αρχικά με ενδοφλέβια αντιβιοτική θεραπεία, επανεκτιμήθηκαν με αξονική σε περίπτωση μη ανταπόκρισης της θεραπείας εντός 48 με 72 ωρών (78). Περίπου δύο μήνες μετά τη νοσηλεία υπήρξε έλεγχος με κολονοσκόπηση ή με αξονική κολογραφία στα περιστατικά που η ενδοσκόπηση ήταν αδύνατη. Η οξεία εκκολπωματίτιδα κατατάχθηκε οριστικά ως ήπια στην περίπτωση που η συντηρητική θεραπεία ήταν επιτυχής και ο ασθενής δεν χρειάστηκε νέα νοσηλεία σχετιζόμενη με τη νόσο εντός 30 ημερών από το εξιτήριο. Η νόσος θεωρήθηκε ως βαριά στην περίπτωση που χρειάστηκε διαδερμική παροχέτευση ή χειρουργική επέμβαση.

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 17.0. Στη διερεύνηση για παράγοντες κινδύνου αντίχνευσης βαριάς νόσου χρησιμοποιήθηκαν τα κλινικο/εργαστηριακά και ακτινολογικά δεδομένα κατά την αρχική διερεύνηση στο χώρο των επειγόντων προκειμένου το δείγμα να είναι

χρονικά ομοιογενές. Οι κατηγορικές μεταβλητές συγκρίθηκαν με το Fisher exact test και με το χ^2 . Οι μέσες τιμές των συνεχόμενων μεταβλητών συγκρίθηκαν με την ανάλυση της διασποράς (analysis of variance, ANOVA). Η ανάλυση της καμπύλης ROC (receiver operating characteristic) χρησιμοποιήθηκε για την ανεύρεση της καλύτερης προβλεπτικής τιμής της CRP (όριο αποκοπής, cut-off value), βάσει της μέγιστης τιμής του αρθροίσματος της ευαισθησίας με την ειδικότητα. Τυποποιημένα όρια αποκοπής χρησιμοποιήθηκαν για την ηλικία (75 έτη), τα λευκά αιμοσφαίρια ($15.0 \cdot 10^9/L$), κρεατινίνη ορρού (150 mg/L), και αλβουμίνη ορρου (35 g/L). Η τιμή $p < 0.05$ με δίπλευρα αποτελέσματα (two-tailed) θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντική. Οι παράγοντες που βρέθηκαν στατιστικά σημαντικοί στη μονοπαραγοντική μελέτη χρησιμοποιήθηκαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο κατά τη λογιστική παλινδρόμηση για την ανεύρεση ανεξάρτητου προβλεπτικού παράγοντα. Τέλος, για τη σύγκριση τιμών εισαγωγής της CRP, αλλά και των λευκών αιμοσφαιρίων, με τις αντιστοιχες τιμές μετά από ένα 24ωρο προκειμένου να υπολογιστεί η τάση (trend) χρησιμοποιήθηκε ο συσχετισμένος έλεγχος t (Paired Samples t-test).

Πίνακας 5. Τροποποιημένη ταξινόμηση Hinchey για την οξεία εκκολπωματίτιδα

Στάδιο κατά Hinchey	Ευρήματα στην αξονική τομογραφία
Ia	Περικολική φλεγμονή, φλέγμονας μεσεντερίου παχέος εντέρου
Ib	Περιχαρακωμένο παρακολικό απόστημα
II	Πυελικό, απόμακρο ενδοπεριτοναϊκό ή οποιοσθοπεριτοναϊκό απόστημα
III	Πυώδης περιτονίτις
IV	Κοπρανώδης Περιτονίτις

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΣΕΙΡΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Η σειρά των ασθενών από την Ελλάδα περιλαμβάνει δημογραφικά, κλινικά, εργαστηριακά, και απεικονιστικά δεδομένα συνεχόμενων ασθενών με οξεία εκκολπωματίτιδα μεταξύ των ετών 2011-2014 που νοσηλεύτηκαν στην Α' Χειρουργική Κλινική του Κωνσταντοπούλειου Νοσοκομείου. Τα στοιχεία εισήχθησαν προοπτικώς σε μία βάση δεδομένων και η στατιστική ανάλυση διενεργήθηκε μετά το πέρας της συλλογής των δεδομένων.

Η αντιμετώπιση των περιστατικών με οξεία εκκολπωματίτιδα βασίστηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Χειρουργικής Παχέος Εντέρου και Ορθού, αρχικά της έκδοσης του 2006 και εν συνεχεία της έκδοσης του 2014 (12,97). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία, η οποία ελήφθη κατά την αρχική εκτίμηση του ασθενούς στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών. Ενδοφλέβιο σκιαγραφικό χορηγήθηκε συστηματικά κατά την απεικόνιση, εκτός από περιπτώσεις αντενδείξεων. Η απεικονιστική κατάταξη κατά Hinchey (τροποποιημένη κατά Wasvary και συν.) χρησιμοποιήθηκε για την κατηγοριοποίηση της έκτασης της ενδοκοιλιακής λοίμωξης βάσει των ευρημάτων της αξονικής τομογραφίας, όπως φαίνεται στον πίνακα 6 (58). Η γενικευμένη περιτονίτιδα ήταν ένδειξη άμεσου χειρουργείου (12). Διαδερμική παροχέτευση πραγματοποιήθηκε βάσει πρωτοκόλλου σε όλους τους ασθενείς με απόστημα > 5 εκατοστά. Ασθενείς με μικρότερο απόστημα ή με τοπική διαφυγή αέρα παρά του παχέος εντέρου ετέθησαν σε συντηρητική αγωγή με ενδοφλέβια αντιβίωση. Η κλινική κατάσταση αυτών των ασθενών επανεκτιμάτο συχνά, καθώς η επιδείνωση της κλινικής εικόνας παρά την αντιβιοτική αγωγή ήταν ένδειξη αποτυχίας της συντηρητικής αγωγής (12,44,78). Καλλιέργειες αίματος λαμβάνονταν σε περίπτωση σήψης (34). Όλοι οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν με

κολοноσκόπηση για την επιβεβαίωση εκκολπωμάτωσης, και αποκλεισμού νεοπλασίας παχέος εντέρου, περίπου δύο μήνες μετά το επεισόδιο (13).

Στην ανάλυση για την ανεύρεση παραγόντων κινδύνου για σοβαρή οξεία εκκολπωματίτιδα αναλύθηκαν οι δημογραφικοί, κλινικοί, εργαστηριακοί, και απεικονιστικοί παράγοντες που καταγράφηκαν κατά την πρωταρχική εκτίμηση του ασθενούς στο τμήμα των επειγόντων με σκοπό την ομοιογένεια του δείγματος (65,100). Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου συγκρίθηκαν με την απεικονιστική βαρύτητα η οποία ορίστηκε βάσει του κλινικού αποτελέσματος. Συγκεκριμένα, ως ήπια οξεία εκκολπωματίτιδα θεωρήθηκαν οι απεικονιστικές περιπτώσεις που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά στην ολότητά τους. Αυτές ήταν ο απλός φλέγμονας (Hinchey Ia), και η περιχαρακωμένη διάτρηση ή μικρό παρακολικό απόστημα έως τα 3 εκατοστά (Hinchey Ib) (54,55). Ως σοβαρή οξεία εκκολπωματίτιδα εκλήφθει η νόσος με μεγαλύτερο απόστημα (Hinchey II) ή με γενικευμένη περιτονίτιδα (Hinchey III and IV), δηλαδή αυτές οι απεικονιστικές κατηγορίες όπου σχεδόν όλα τα περιστατικά χρειάστηκαν παρεμβατική μέθοδο για τη θεραπεία τους (διαδερμική παροχέτευση, ή χειρουργείο) (54).

Η σειρά των ασθενών που μελετήθηκε καθορίστηκε από αυστηρά κριτήρια αποκλεισμού περιστατικών με συμπαρομαρτούντες ασθένειες ή θεραπείες που επηρεάζουν το βασικό επίπεδο της τιμής των παραγόντων φλεγμονής οργου, ειδικά της CRP (54,89). Οι παθήσεις ή συνθήκες που εν δυνάμει επηρεάζουν το βασικό επίπεδο της CRP και των παραγόντων φλεγμονής ερμηνεύονται στο γενικό μέρος και αποτέλεσαν τα κριτήρια αποκλεισμού περιστατικών της έρευνας (πίνακας 7). Σε αυτές περιλαμβάνονται η ύπαρξη ή το ιστορικό οποιουδήποτε είδους καρκίνου, αυτοάνοσες νόσοι, φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ή άλλες ανοσοκατασταλτικές καταστάσεις (λόγω μεταμόσχευσης, ασθένειας ή

φαρμακολογικής θεραπείας με ανοσοκατασταλτικό χαρακτήρα) (86,89). Παρομοίως, ασθενείς με σύγχρονη λοίμωξη άλλου συστήματος, με προνοσοκομειακή αντιβιοτική κάλυψη (για εκκολπωματίτιδα ή για οποιοδήποτε αιτία), με πρόσφατο αποτυχημένο νοσοκομειακό εξιτήριο, με χρόνια συμπτωματολογία εκκολπωματίτιδας / εκκολπωμάτωσης ή με οξεία εκκολπωματίτιδα άνω των 5 ημερών από την έναρξη της, ιστορικό πρόσφατου χειρουργείου (εντός μηνός), και ηπατική δεισλειτουργία αποκλείστηκαν για τον ίδιο λόγο. Επιπλέον, δεν ελήφθησαν υπόψη ασθενείς με γνωστό καρκίνο παχέος εντέρου, ή που ανευρέθει κατά τη διάρκεια της παρούσας μελέτης, ή κατά την μετέπειτα κολονοσκόπηση. Τέλος, ασθενείς με επιπλοκές λόγω χρόνιας ή επαναλαμβανόμενης οξείας εκκολπωματίτιδας όπως το συρίγγιο παχέος εντέρου, ή ασθενείς με χρονίζοντα συμπτώματα ή χρονίζουσες υποτροπές μετά από οξύ επεισόδιο εκκολπωματίτιδας (101), αλλά και περιστατικά με διάτρηση εκκολπώματος ενδοπεριτοναϊκά ή οπισθοπεριτοναϊκά χωρίς την ανάπτυξη λοίμωξης (για παράδειγμα κατά την κολοποσκόπηση, ή σε απλή οπισθοπεριτοναϊκή διαφυγή αέρα), θεωρήθηκαν ως ξεχωριστές οντότητες από το σαφές επεισόδιο οξείας εκκολπωματίτιδας και γι' αυτό αποκλείστηκαν από την ανάλυση.

Πίνακας 6. Απόδοση του απεικονιστικού σταδίου βάσει της τροποποιημένης ταξινόμησης Hinchey και των παρεμβατικών θεραπειών

Απεικονιστική ταξινόμηση Hinchey (n=99)	Απεικονιστική βαρύτητα	Διαδερμική παροχέτευση με αξονικό τομογράφο (n=2)	Χειρουργικές επεμβάσεις (n=7)
Ia (71)	Φλέγμα (απουσία διάτρησης)	0	0
Ib (17)	Ύπαρξη περιχαρακωμένου παρακολικού αέρα ή περιγεγραμμένου παρακολικού αποστήματος	0	0
II (7)	Πυελικό, απόμακρο ενδοκοιλιακό, ή οπισθοπεριτοναϊκό απόστημα	2	3 λαπαροσκοπικές εκπλύσεις
III (2)	Γενικευμένη πυώδης περιτονίτιδα	0	1 λαπαροτομή και έκπλυση 1 σιγμοειδεκτομή με τελική κολοστομία
IV (2)	Γενικευμένη κοπρανώδης περιτονίτιδα	0	1 σιγμοειδεκτομή με τελική κολοστομία 1 σιγμοειδεκτομή με αναστόμωση και προστατευτική ειλεοστομία αγκύλης

Πίνακας 7. Κριτήρια αποκλεισμού (περιπτώσεις που εν δυνάμει επηρεάζουν το βασικό επίπεδο της CRP, και αποκλεισθέντα περιστατικά).

Κριτήριο αποκλεισμού	Πλήθος περιστατικών	Αρχική τιμή CRP value (στάδιο κατά Hinchey)	Διαδερμική παροχέτευση	Χειρουργική επέμβαση
Κολοορθικός καρκίνος	3 (1 δεξιό κόλον, 2 σιγμοειδές *)	55 (Ib) για περιστατικό καρκίνου δεξιού κόλου	-	-
Εξωεντερικός καρκίνος	3 (2 μαστού, 1 πνεύμονος)	54 (Ib), 47 (Ia), 71 (Ia)	-	-
Αυτοάνοσα νοσήματα ανοσοκαταστολή	2 (1 ρευματοειδής αρθρίτις, 1 σύνδρομο Sjögren)	61 (Ia), 64 ^{&} (II)	Ασθενής με Hinchey II	-
Προνοσοκομειακά αντιβιοτικά ή παρατεταμένη εκκολπωματίτιδα >5 ημερές	3	106 (III), 86 (Ib), 103 (Ia)	-	Σιγμοειδεκτομή με τελική κολοστομία (ασθενής με Hinchey III)
Άλλη σύγχρονη λοίμωξη	1 πνευμονία	105 (Ia)	-	-
Συρίγγιο	1 κυστεοκολικό, λοίμωξη ουροποιητικού	115 (Ia)	-	Σιγμοειδεκτομή με τελική κολοστομία
Συνεχή συμπτώματα μετά από πρόσφατη οξεία εκκολπωματίτιδα	1	77 (Ia)	-	-
Διάτρηση εκκολπώματος, απουσία φλεγμονής	1	1 (απόμακρος ελεύθερος αέρας στην αξονική)	-	-
Λοιποί παράγοντες ⁺	-			

Σημειώσεις: Η τιμή της CRP εκφράζεται σε mg/L. * Δεν αποτελούν μέρος των 114 ασθενών της σειράς επειδή η τελική διάγνωση ήταν καρκίνος σιγμοειδούς. [&] κορτικοστεροειδή.

⁺ Ελκώδης κολίτιδα, Νόσος Crohn, Ηπατοπάθεια, Νεφροπάθεια, Πρόσφατο χειρουργείο.

Κατά τη στατιστική ανάλυση οι συνεχείς μεταβλητές συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test. Ο συσχετισμός μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του Fisher's exact test, και το τεστ του χ^2 . Η τιμή p θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντική όταν το επίπεδό της ήταν < 0.05 . Τα στατιστικά σημαντικά δίπλευρα αποτελέσματα (two-tailed) της μονοπαραγοντικής μελέτης λήφθηκαν υπ' όψιν για περαιτέρω ανάλυση στην πολυπαραγοντική μελέτη. Η λογιστική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε για την ανεύρεση ανεξαρτήτων παραγόντων κινδύνου. Η ανάλυση της καμπύλης ROC (receiver operating characteristic) χρησιμοποιήθηκε για την ανεύρεση της καλύτερης προβλεπτικής τιμής (σημείο αποκοπής, cut-off value) συνεχούς μεταβλητής η οποία βρέθηκε ως ανεξάρτητος παράγων κινδύνου. Η επιλογή του βέλτιστου σημείου αποκοπής έγινε βάσει της μέγιστης τιμής του αρθροίσματος της ευαισθησίας με την ειδικότητα. Το στατιστικό πακέτο SPSS 21.0 χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση.

Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην ενότητα των αποτελεσμάτων δίδονται όλες οι σημαντικές πληροφορίες που μπορούν να αντληθούν από τις σειρές ασθενών των δύο ήδη δημοσιευμένων μελετών (39,54), καθώς και ενδιαφέροντα περιστατικά της συνεχιζόμενης μελέτης του θέματος στο πλαίσιο του πονήματος της διδακτορικής διατριβής.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΦΙΝΛΑΝΔΙΚΗΣ ΣΕΙΡΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Εκατόν ογδόντα δύο ασθενείς με οξεία εκκολπωματίτιδα αναλύθηκαν. Δημογραφικά, κλινικά, και εργαστηριακά στοιχεία δίδονται στον πίνακα 8. Ακολουθεί περιγραφή των αποτελεσμάτων βάσει κάθε κατηγορίας ερευνητικού στόχου (end-point) ξεχωριστά.

Πίνακας 8. Δημογραφικά και κλινικά δεδομένα σε 182 ασθενείς με οξεία εκκολπωματίτιδα

	Όλοι οι ασθενείς 182	Ήπια νόσος 158 (86.8%)	Σοβαρή νόσος 24 (13.2%)	
Ηλικία (έτη)	59.03 (±14.07)	57.40 (±13.21)	69.75 (±15.71)	(p<0.0001)
Φύλο				(p=0.7780)
Άρρεν	73 (40.1%)	62 (39.2%)	11 (45.8%)	
Θύλη	109 (59.9%)	96 (60.8%)	13 (54.2%)	
Διαβήτης	16 (8.8%)	15 (9.5%)	1 (4.2%)	(p=0.6990)
Ναυτία/Έμεση	11 (6.0%)	9 (5.7%)	2 (8.3%)	(p=0.6130)
Δυσκοιλιότητα	11 (6.0%)	9 (5.7%)	2 (8.3%)	(p=0.6130)
Τυμπανισμός	6 (3.3%)	4 (2.5%)	2 (8.3%)	(p=0.1800)
Βλέννα με τα κόπρανα	4 (2.2%)	4 (2.5%)	0	(p=0.4310)
Απόφραξη	2 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (4.2%)	(p=0.1220)
Συμπτώματα ουροποιητικού	14 (7.7%)	12 (7.6%)	2 (8.3%)	(p=0.8990)
Περιτονισμός	74 (40.7%)	58 (36.7%)	16 (66.7%)	(p=0.0050)
Ψηλαφητική ευαισθησία				(p=0.0610)
ΑΛΒ	133 (73.1%)	117 (74.1%)	16 (66.7%)	
Δίπλευρη	28 (15.4%)	22 (13.9%)	6 (25.0%)	
ΔΛΒ	16 (8.8%)	16 (10.1%)	0	
Γενικευμένη	5 (2.7%)	3 (1.9%)	2 (8.3%)	
Πυρετός (°C)	37.74 (±0.83)	37.74 (±0.85)	37.70 (±0.73)	(p=0.8970)
Λευκά Αιμοσφαίρια (10 ⁹ /L)	12.14 (±4.15)	11.52 (±2.90)	16.23 (±7.64)	(p<0.0001)
CRP (mg/L)	120.27(±80.35)	99.65 (±55.08)	256.04 (±89.14)	(p<0.0001)
CRP < 170 mg/L	147 (80.8%)	144 (91.1%)	3 (12.5%)	(p<0.0001)
Αλβουμίνη (g/L)	40.78 (±4.70)	41.31 (±4.12)	36.68 (±6.75)	(p<0.0001)
Κρεατινίνη (mg/L)	77.77 (±40.90)	72.72 (±28.83)	111.87 (±79.04)	(p<0.0001)
Ταξινόμηση Hinchey				(p<0.0001)
I	47 (25.8%)	44 (27.8%)	3 (12.5%)	
II	14 (7.7%)	7 (4.4%)	7 (29.2%)	
III	9 (4.9%)	0	9 (37.5%)	
IV	5 (2.7%)	0	5 (20.8%)	
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	5.07 (±6.24)	3.45 (±2.39)	15.71 (±11.46)	(p<0.0001)
Υποτροπή	73 (40.1%)	64 (40.5%)	9 (37.5%)	(p=0.7610)
Εξωεντερικές επιπλοκές *	5 (2.7%)	0	5 (20.8%)	(p<0.0001)
Θνητότητα *	1 (0.5%)	0	1 (4.2%)	(p=0.0100)

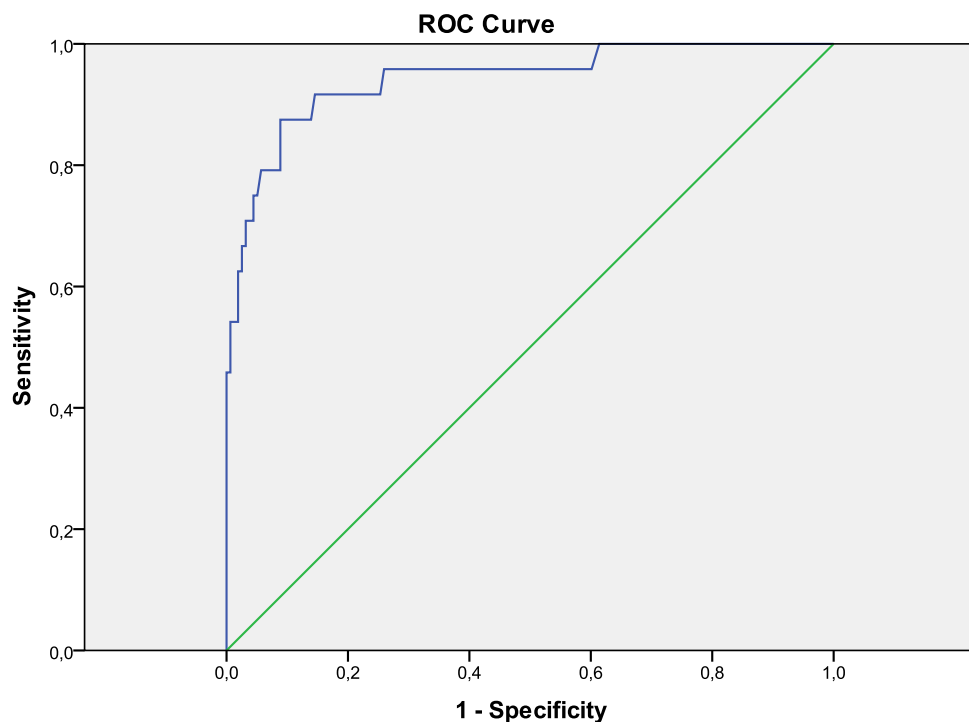
Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται με το μέσο όρο (± τυπική απόκλιση), CRP: αντιδρώσα πρωτεΐνη C, ΑΛΒ: Αριστερός λαγόνιος βόθρος, ΔΛΒ: Δεξιός λαγόνιος βόθρος, * Θνητότητα εντός νοσηλείας ή εντός 30 ημερών

Βαρύτητα της οξείας εκκολπωματίτιδας

Εκατόν πενήντα οκτώ ασθενείς αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά, ενώ 24 ασθενείς υπεβλήθησαν σε χειρουργείο ή σε διαδερμική παροχέτευση. Η πρώτη κατηγορία περιστατικών αντιστοιχεί στην ορισθείσα ως ήπια οξεία εκκολπωματίτιδα, ενώ η δεύτερη κατηγορία αντιστοιχεί στη σοβαρή νόσο. Οι ασθενείς με σοβαρή οξεία εκκολπωματίτιδα υπεβλήθησαν σε σιγμοειδεκτομή και τελική κολοστομία κατά Hartmann σε 16 περιπτώσεις, σε σιγμοειδεκτομή με πρωτογενή αναστόμωση με ή χωρίς προφυλακτική ειλεοστομία σε 3 περιπτώσεις, ενώ σε μία περίπτωση έγινε λαπαροτομή με έκπλυση της περιτοναϊκής κοιλότητας και τοποθέτηση παροχετεύσεων. Η ανάλυση της καμπύλης ROC έδειξε το βέλτιστο σημείο αποκοπής της τιμής της CRP στα 170 mg/L, με τις μεγαλύτερες τιμές να σχετίζονται με την ύπαρξη βαριάς νόσου. Τα στοιχεία της καμπύλης ROC έδειξαν 94.2% κάλυψη της επιφάνειας της καμπύλης για το εν λόγω όριο αποκοπής της CRP (επιφάνεια υπό της καμπύλης 0.942, τυπικό σφάλμα 0.027, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.888-0.996, $p < 0.00001$). Αντίστοιχα, η ευαισθησία και ειδικότητα υπολογίστηκαν στο 87.5% και 91.1% αντίστοιχα. Η καμπύλη ROC για τον υπολογισμό του βέλτιστου ορίου αποκοπής της τιμής της CRP ως προβλεπτικός παράγοντας για την κλινική βαρύτητα της οξείας εκκολπωματίτιδας απεικονίζεται στην εικόνα 20. Στην εικόνα 21 παρουσιάζεται το διάγραμμα διασποράς (scatterplot) των τιμών της CRP για κάθε ένα ασθενή με κλινικά ήπια, αλλά και με κλινικά σοβαρή νόσο. Σε αυτό το διάγραμμα φαίνεται παραστατικά ο ισχυρός συσχετισμός των υψηλών τιμών της CRP με τη σοβαρής μορφής νόσο, τη στιγμή που οι περιπτώσεις με την ήπια νόσο κείτονται στα χαμηλά επίπεδα της CRP.

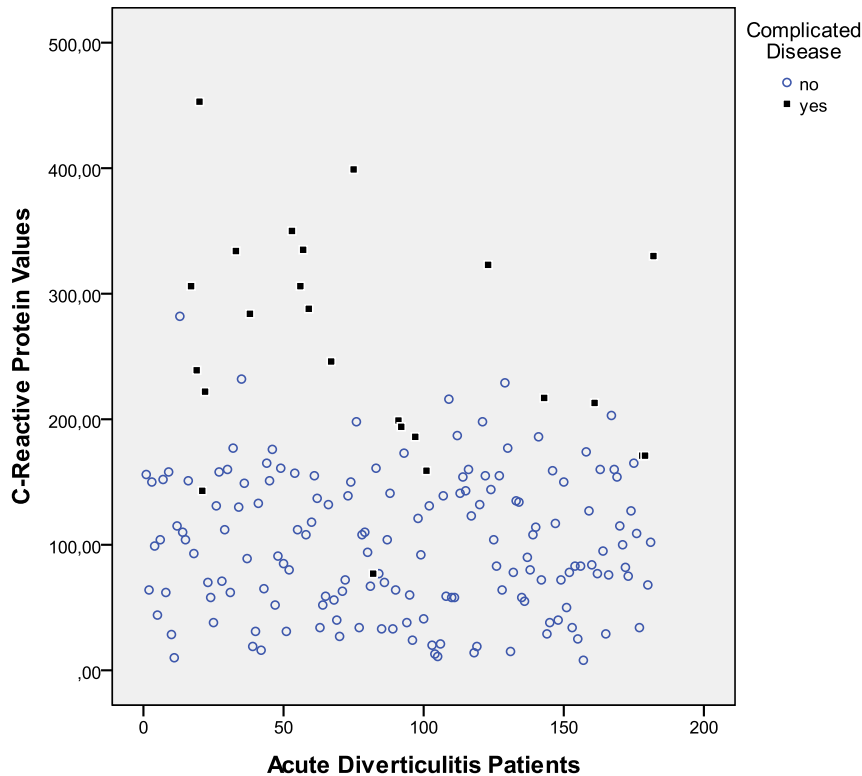
Κατά τη μονοπαραγοντική μελέτη η τιμή της CRP άνω των 170 mg/L ($p <$

0.001), η κατηγοριοποίηση κατά Hinchey άνω του 1^{ου} σταδίου ($p < 0.0001$), η ηλικία άνω των 75 ετών ($p < 0.0001$), το σημείο περιτονισμού κατά την κλινική εξέταση ($p = 0.005$), τα λευκά αιμοσφαίρια άνω των $15.0 \cdot 10^9/L$ ($p < 0.0001$), η αλβουμίνη ορού κάτω των 35 g/L ($p = 0.001$), και η κρεατινίνη ορού άνω των 150 mg/L ($p < 0.0001$) ήταν παράγοντες σχετιζόμενοι με σοβαρή οξεία εκκολπωματίτιδα. Κατά την ανάλυση των προαναφερθέντων παραγόντων στο μοντέλο της πολυπαραγοντικής μελέτης βάσει της λογιστικής παλινδρόμησης, η CRP άνω των 170 mg/L ($p = 0.034$) και η ταξινόμηση κατά Hinchey άνω του 1^{ου} σταδίου ($p = 0.006$) αποδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για τη σοβαρή μορφή της οξείας εκκολπωματίτιδας.



Diagonal segments are produced by ties.

Εικόνα 20. Καμπύλη ROC για τις αρχικές τιμές της αντιδρώσας πρωτεΐνης C (CRP) για πρόβλεψη σοβαρού επεισοδίου οξείας εκκολπωματίτιδας. Βέλτιστο όριο αποκοπής της CRP = 170 mg/L , ευαισθησία = 87.5%, ειδικότητα = 91.1%, επιφάνεια επικάλυψης της καμπύλης = 0.942, 95% διάστημα εμπιστοσύνης = 0.888 – 0.996, τυπικό σφάλμα = 0.027, $p < 0.00001$.



Εικόνα 21. Διάγραμμα διασποράς των τιμών της αρχικής πρωτεΐνης αντιδρώσας C σε ασθενείς με κλινικά ήπια και κλινικά σοβαρή οξεία εκκολπωματίτιδα.

Διάρκεια νοσηλείας

Ως αυξημένη διάρκεια νοσηλείας λόγω οξείας εκκολπωματίτιδας ορίστηκε η παραμονή στο νοσοκομείο άνω της εβδομάδας. Κατά τη μονοπαραγοντική μελέτη η τιμή της CRP άνω των 170 mg/L ($p < 0.0001$), η κατηγοριοποίηση κατά Hinchey άνω του 1^{ου} σταδίου ($p < 0.0001$), η ηλικία άνω των 75 ετών ($p < 0.0001$), τα λευκά αιμοσφαίρια άνω των $15.0 \cdot 10^9/L$ ($p < 0.0001$), η αλβουμίνη ορού κάτω των 35 g/L ($p = 0.0001$), και η κρεατινίνη ορού άνω των 150 mg/L ($p < 0.009$) ήταν παράγοντες σχετιζόμενοι με αυξημένη διάρκεια νοσηλείας λόγω οξείας εκκολπωματίτιδας. Κατά την ανάλυση των προαναφερθέντων παραγόντων στο μοντέλο της πολυπαραγοντικής μελέτης βάσει της λογιστικής παλινδρόμησης, η CRP άνω των 170 mg/L ($p = 0.048$)

και η ταξινόμηση κατά Hinchey ($p = 0.035$) αποδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για παρατεταμένη νοσηλεία λόγω οξείας εκκολπωματίτιδας.

Επιπλοκές οξείας εκκολπωματίτιδας μη σχετιζόμενες με το παχύ έντερο

Η μονοπαραγοντική μελέτη έδειξε ότι η τιμή της CRP άνω των 170 mg/L ($p < 0.0001$), η κατηγοριοποίηση κατά Hinchey άνω του 1ου σταδίου ($p < 0.0001$), η ηλικία άνω των 75 ετών ($p = 0.003$), τα λευκά αιμοσφαίρια άνω των 15.0 10⁹/L ($p = 0.012$), η αλβουμίνη ορού κάτω των 35 g/L ($p = 0.029$), και η κρεατινίνη ορού άνω των 150 mg/L ($p < 0.0001$) ήταν παράγοντες σχετιζόμενοι με επιπλοκές οξείας εκκολπωματίτιδας μη σχετιζόμενες με το παχύ έντερο. Η ανάλυση των προαναφερθέντων παραγόντων στο μοντέλο της πολυπαραγοντικής μελέτης βάσει της λογιστικής παλινδρόμησης ανέδειξε ότι η κρεατινίνη ορού άνω των 150 mg/L ($p = 0.033$) ήταν ο μοναδικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για επιπλοκές της οξείας εκκολπωματίτιδας μη σχετιζόμενες με το παχύ έντερο.

Θνησιμότητα λόγω οξείας εκκολπωματίτιδας

Σύμφωνα με την μονοπαραγοντική μελέτη η τιμή της CRP άνω των 170 mg/L ($p = 0.04$), η κατηγοριοποίηση κατά Hinchey ($p = 0.003$), η ηλικία άνω των 75 ετών ($p = 0.014$), η αλβουμίνη ορού κάτω των 35 g/L ($p = 0.003$), και η κρεατινίνη ορού άνω των 150 mg/L ($p < 0.0001$) ήταν παράγοντες σχετιζόμενοι με τη θνησιμότητα λόγω οξείας εκκολπωματίτιδας. Η πολυπαραγοντική ανάλυση βάσει της λογιστικής παλινδρόμησης δεν ανέδειξε κανένα ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου όσον αφορά τη θνησιμότητα.

Μελέτη της τάσης των τιμών των παραγόντων φλεγμονής ορρού κατά τη νοσηλεία

Από τους 158 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά (ήπια νόσος), στους 139 ήταν διαθέσιμη επαναληπτική αιματολογική εξέταση εντός 24 ωρών από την πρωταρχική εκτίμηση. Συγκεκριμένα, οι 120 είχαν επανέλεγχο στην τιμή των λευκών αιμοσφαιρίων, και οι 131 στην τιμή της CRP. Τα κλινικά και δημογραφικά δεδομένα και των 139 περιστατικών δίδονται στον πίνακα 9. Η μέση τιμή των λευκών αιμοσφαιρίων μειώθηκε σημαντικά από τα $11.7 \times 10^9/L$ [± 0.26 τυπικό σφάλμα] κατά την πρωταρχική εκτίμηση στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών, στα $8.9 \times 10^9/L$ [± 0.25 τυπικό σφάλμα] στο επόμενο δείγμα που ελήφθη κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών ($p=0.0001$). Συνολικά, 110 από τους 120 ασθενείς (91.7%) που είχαν συντηρητική αντιμετώπιση παρουσίασαν πτώση των λευκών αιμοσφαιρίων. Εν αντιθέσει, η τιμή της CRP ακολούθησε μια αρχική αύξηση κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ώρου – παρά το γεγονός ότι πρόκειται για ασθενείς που εν τέλει αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά -, που ακολουθήθηκε από μια μεθύτερη πτώση της CRP η οποία συνεχίστηκε για τη λοιπή διάρκεια της νοσηλείας.

Λεπτομέρειες σχετιζόμενες με την τάση της τιμής της CRP ανά ημέρα νοσηλείας φαίνονται στον πίνακα 10. Οι 69 ασθενείς με συντηρητική αντιμετώπιση που παρουσίασαν μία αρχική άνοδο στην τιμή της CRP, είχαν ως μέση αρχική τιμή της CRP τα 84.4 mg/L (τυπικό σφάλμα: ± 6.5 και μία μέση τιμή των 130.8 mg/L (τυπικό σφάλμα: ± 7.7) κατά τη δεύτερη μέτρηση εντός των 24 ωρών [δηλαδή διαφορά κατά 46.4 mg/L (τυπικό σφάλμα: ± 5.7)]. Ένδεκα από τους 24 ασθενείς που είχαν σοβαρό επεισόδιο οξείας εκκολπωματίτιδας χειρουργήθηκαν άμεσα, εν συνεχεία δεν είναι αξιολογίσιμη η σύγκριση με την τιμή της CRP που ελήφθη μετά το χειρουργείο. Από

τους υπόλοιπους, 8 ασθενείς είχαν συγκριτική τιμή της CRP εντός των πρώτων 24 ωρών από την εισαγωγή στο νοσοκομείο, ενώ 7 είχαν συγκριτική τιμή των λευκών αιμοσφαιρίων. Σε καμία από τις δύο περιπτώσεις δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά εν συγκρίσει με τις αρχικές τιμές που λήφθηκαν στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών. Συγκεκριμένα, το αρχικό επίπεδο των λευκών αιμοσφαιρίων ήταν 17.2×10^9 [τυπικό σφάλμα: ± 2.4], ενώ η μέση επαναληπτική τιμή εντός 24ώρου ήταν 16.4×10^9 [τυπικό σφάλμα: ± 3.1] ($p=0.369$). Οι αντίστοιχες τιμές για την CRP ήταν 227.1 mg/L [τυπικό σφάλμα: ± 46.8] και 227.6 mg/L [τυπικό σφάλμα: ± 32.2] ($p=0.987$).

Πίνακας 9. Κλινικά και δημογραφικά δεδομένα 139 ασθενών με ήπια οξεία εκκολπωματίτιδα

Ηλικία	57,84 ($\pm 1,17$) έτη
Άρρεν	53 (38,1%)
Διαβήτης	12 (8,6%)
Ψηλαφητική ευαισθησία άνω του ενός τεταρτημοριου κοιλίας	19 (13,6%)
Περιτονισμός	50 (36%)
Συμπτώματα ουροποιητικού	12 (8,6%)
Υποτροπιάζουσα νόσος	54 (38,8%)
Λευκά αιμοσφαίρια	$11,55 \pm 0,25 \times 10^9/L$
Πρωτεΐνη αντιδρώσα C	$103,64 \pm 4,74 \text{ mg/L}$
Αλβουμίνη	$40,99 \pm 0,36 \text{ g/L}$
Διάρκεια νοσηλείας	$3,67 \pm 0,182$ ημέρες

Τα συνεχή δεδομένα δίδονται ως η μέση τιμή \pm τυπικό σφάλμα

Πίνακας 10. Τάση των τιμών της πρωτεΐνης αντιδρώσας C (CRP) σε ασθενείς με οξεία εκκολπωματίτιδα που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά.

	24 hrs	48 hrs	72 hrs	96 hrs	120 hrs	144 hrs	168 hrs
Πλήθος ασθενών	131	126	72	40	28	12	7
Αρχική CRP (μ.τ. ± τ.σ.)	105.7 (±4.8)	104.4 (±4.8)	109.6 (± 7.2)	119.7 (±10.4)	117.4 (±12.9)	120.7 (±18.1)	138.7 (±24.3)
CRP ανά 24ωρο (μ.τ. ± τ.σ.)	116.7 (±5.0)	87.4 (±5.2)	71.0 (±7.1)	67.1 (±10.4)	61.2 (±11.8)	55.3 (±12.1)	64.3 (±20.4)
Διαφορά τιμών CRP (μ.τ. ± τ.σ.)	+11.0 (±4.6)	-17.0 (±5.5)	-38.6 (±7.9)	-52.6 (±11.7)	-56.2 (±12.9)	-65.4 (±18.1)	-74.4 (±20.24)
Πλήθος ασθενών με ελαττωμένη CRP σχετικά με την αρχική CRP (%)	62 (47.3)	83 (65.9)	54 (75.0)	30 (75.0)	22 (78.6)	9 (75.0)	7 (100%)
Τιμή P	0.017	0.003	0.0001	0.0001	0.0001	0.004	0.01

Παρουσιάζονται η μέση τιμή (μ.τ.) της CRP για κάθε ημέρα νοσηλείας και η σύγκρισή της με τη μ.τ. της CRP που ελήφθη κατά τη παρουσίαση του ασθενούς στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (αρχική CRP). Το συνολικό πλήθος ασθενών ανά διαφορετικό 24ωρο αντιστοιχεί στο πλήθος περιστατικών με νοσηλεία στο συγκεκριμένο 24ωρο (φυσική μείωση των περιστατικών λόγω εξιτηρίων σε καθημερινή βάση). Η CRP μετριέται σε mg/l. Hrs: ώρες. Τ.σ.: τακτικό σφάλμα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΕΙΡΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Από τους 114 ασθενείς συνολικά, οι 99 εκπλήρωσαν τα κριτήρια προκειμένου να περιληφθούν στην στατιστική ανάλυση. Λεπτομέρειες σχετικά με τα κλινικά τους στοιχεία και χαρακτηριστικά δίδονται στον πίνακα 11. Στον πίνακα 7 αναγράφονται οι αιτίες αποκλεισμού των 15 υπολοίπων ασθενών. Δεν αποτελούν μέρος της σειράς με οξεία εκκολπωματίτιδα δύο επιπλέον περιστατικά με συρίγγιο μεταξύ παχέος εντέρου και ουροδόχου κύστης που χειρουργήθηκαν σε ημιτακτική βάση (τιμές CRP 1 mg/L και 3 mg/L). Ως ήπια νόσος ορίστηκε η ύπαρξη φλέγμονα ή περιορισμένης διάτρησης με παρακολικό ελεύθερο αέρα ή μικρό παρακολικό (52) απόστημα διαμέτρου έως 3 εκατοστών (κατηγορίες Hinchey Ia και Ib). Σοβαρή οξεία εκκολπωματίτιδα ορίστηκε ως η ύπαρξη ευμεγέθους αποστήματος ή εκτεταμένης περιτονίτιδας (κατηγορίες Hinchey > Ib, δηλαδή II, III και IV).

Πίνακας 11. Χαρακτηριστικά ασθενών, κλινικές πληροφορίες και αποτέλεσμα θεραπείας

Μεταβλητές	Σύνολο (n = 99)	Hinchey Ia/Ib (n = 88)	Hinchey II/III/IV (n = 11)	Τιμή P
Ηλικία (έτη)	58.0 (30-89)	58 (32-83)	56 (30-89)	0.832
Φύλλο άρρεν	61 (61.6)	55 (62.5)	6 (54.5)	0.745
Ναυτία/έμεση	25 (25.3)	23 (26.1)	2 (18.2)	0.725
Δυσκοιλιότητα	16 (16.2)	14 (15.9)	2 (18.2)	1.000
Τυμπανισμός	27 (27.3)	21 (23.9)	6 (54.5)	0.065
Μαλθακές κενώσεις	23 (23.2)	20 (22.7)	3 (27.3)	0.714
Βλέννη με τις κενώσεις	7 (7.1)	7 (8.0)	0	1.000
Αιμορραγία διά ορθού	3 (3.0)	3 (3.4)	0	1.000
Συμπτώματα ουροποιητικού	18 (18.2)	13 (14.8)	5 (45.5)	0.026
Ψηλαφητικό άλγος > 2 τεταρτημορίων κοιλίας	5 (5.1)	2 (2.3)	3 (27.3)	0.009
Γενικευμένη περιτονίτις	2 (2.0)	0	2 (18.2)	0.011
Τοπικός περιτονισμός	41 (41.4)	35 (39.8)	6 (54.5)	0.518
Ψηλαφητή μάζα	7 (7.1)	5 (5.7)	2 (18.2)	0.173
Αιμοδυναμική αστάθεια	1 (1.0)	0	1 (9.1)	0.111
Διαβήτης	18 (18.2)	16 (18.2)	2 (18.2)	0.681
Πυρετός (°C)	37.6 (36.0- 39.8)	37.55 (36- 39.5)	38.1 (36.3- 39.8)	0.153
Λευκά αιμοσφαίρια (10⁹/L)	13.6 (4.78- 28.2)	13.18 (4.78- 22.6)	17.1 (12.49- 28.2)	< 0.001
N/L (%)	5.55 (1.59- 38.33)	5.32 (1.59- 38.33)	14.17 (6.79- 18.2)	< 0.001
CRP (mg/l)	86.74 (1.78- 299.58)	80.35 (1.78- 299.58)	236.0 (166- 297)	< 0.001
CRP > 173 (mg/l)	18 (18.2)	8 (9.1)	10 (90.9)	< 0.001
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)	1.0 (0.5-1.8)	0.9 (0.5-1.7)	1.2 (0.8-1.8)	0.004
Σάκχαρο ορού (mg/dl)	106 (73-275)	104 (73-275)	118 (92-149)	0.031
Ιστορικό εκκολπωμάτωσης	38 (38.4)	34 (38.6)	4 (36.4)	1.000
Ιστορικό εκκολπωματίτιδας	30 (30.3)	27 (30.7)	3 (27.3)	1.000
Πλήθος παλαιότερων επεισοδίων	0.0 (0-5)	0.0 (0-3)	0.0 (0-5)	0.509
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	4 (0-31)	3 (0-10)	13 (5-31)	< 0.001
Διαδερμική παροχέτευση ή χειρουργείο	9 (10)	0	9 (81.8)	< 0.001
Θνησιμότητα	1 (1.0)	0	1 (9.1)	0.111

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως ο διάμεσος (εύρος τιμών), ενώ οι ποιοτικές με το πλήθος των περιστατικών (%). CRP, πρωτεΐνη αντιδράσα C; N/L, λόγος ουδετερόφιλων/λεμφοκυττάρων.

Στους 99 ασθενείς, οι 88 είχαν ήπια μορφή της νόσου που αντιμετωπίστηκε με συντηρητική θεραπεία. Η διάμεση τιμή της CRP κατά την αρχική εκτίμηση στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών ήταν 80.35 mg/L (εύρος 1.78-299.58 mg/L). Οι 11 ασθενείς με απεικονιστικά ευρήματα σοβαρούς οξείας εκκολπωματίτιδας είχαν διάμεση τιμή της αρχικής CRP τα 236 mg/L (εύρος 166-297 mg/L), εκ των οποίων οι 9 υπεβλήθησαν σε παρεμβατική θεραπεία ή χειρουργείο (πίνακας 6). Η διάμεση CRP για την απεικονιστική κατηγορία Hinchey II ήταν 196.0 mg/L (εύρος 166-286.85 mg/L), ενώ η αντίστοιχη τιμή για τις κατηγορίες με γενικευμένη περιτονίτιδα Hinchey III/IV ήταν 258.5 mg/L (εύρος 201-297 mg/L). Μία ηλικιωμένη ασθενής 89 ετών με εκκολπωματίτιδα κατηγορίας Hinchey II ανέπτυξε βακτηριαιμία και κατέληξε λόγω πολυοργανικής ανεπάρκειας (CRP εισαγωγής 259 mg/L).

Η αρχική τιμή της CRP ($p < 0.001$), τα λευκά αιμοσφαίρια ($p < 0.001$), ο λόγος ουδετερόφιλων/λεμφοκυττάρων (N/L) ($p < 0.001$), η κρεατινίνη ορού ($p = 0.004$), το σάκχαρο ορού ($p = 0.031$), η κλινική εικόνα γενικευμένης περιτονίτιδας ($p = 0.011$), το ψηλαφητικό άλγος σε περισσότερα των δύο τεταρτημόριων της κοιλίας ($p = 0.009$), και τα συμπτώματα από το ουροποιητικό σύστημα ($p = 0.026$) αποτέλεσαν παράγοντες που σχετίζονται με την απεικονιστική βαρύτητα Hinchey $> Ib$ (σοβαρή οξεία εκκολπωματίτιδα) κατά την μονοπαραγοντική στατιστική ανάλυση. Από όλους αυτούς τους παράγοντες, μόνο η αρχική τιμή της CRP βρέθηκε να είναι ανεξάρτητος παράγων για σοβαρή νόσο (Hinchey $> Ib$) στο πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης της λογιστικής παλινδρόμησης ($p = 0.038$). Η καμπύλη ROC (εικόνα 22) ανέδειξε ως βέλτιστο όριο αποκοπής τα 173 mg/L για την προβλεπτική ικανότητα της αρχικής τιμής της CRP για τη σοβαρή νόσο (Hinchey $> Ib$) [$p < 0.001$]. Η ευαισθησία του ορίου αποκοπής υπολογίστηκε στο 90.9%, όπως και η ειδικότητα που ήταν 90.9%, ενώ η επιφάνεια κάλυψης της καμπύλης ROC ανήλθε στο 95.8%. Η αρνητική

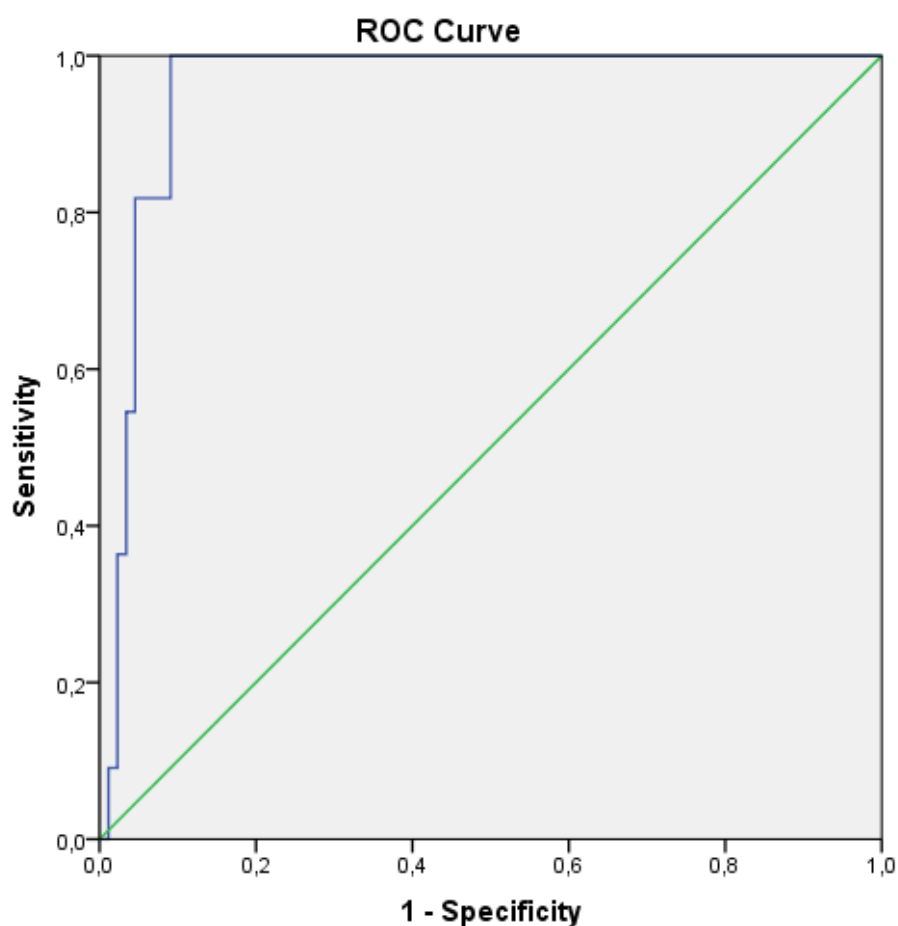
προβλεπτική αξία του σημείου αποκοπής υπολογίστηκε στο 98.7%, και η θετική προβλεπτική αξία στο 55.5%. Ο συσχετισμός μεταξύ της αρχικής τιμής της CRP όλων των περιστατικών που συμπεριλήφθηκαν στη στατιστική ανάλυση με την απεικονιστική βαρύτητα (Hinchey Ia+Ib εναντίον Hinchey > Ib) απεικονίζεται παραστατικά στο διάγραμμα διασποράς (scatterplot) στην εικόνα 23. Στο διάγραμμα παρουσιάζονται τα περιστατικά με σοβαρή νόσο στις ανώτερες τιμές αρχικής CRP, ενώ τα περιστατικά με ήπια οξεία εκκολπωματίτιδα κείτονται στην περιοχή των χαμηλών επιπέδων της αρχικής CRP.

Οι 61 ασθενείς (61.6%) είχαν επίπεδο CRP κάτω από 100 mg/L. Όλοι αυτοί είχαν ήπια νόσο με ακτινολογική εικόνα κατηγορίας Hinchey I (Ia+Ib), δηλαδή δεν χρειάστηκαν καμία παρέμβαση για τη θεραπεία του οξέος επεισοδίου [ευαισθησία 100%, ειδικότητα 68.2%]. Εικοσιπέντε ασθενείς (25.3%) είχαν επίπεδα αρχικής CRP κάτω των 50 mg/L, όριο που είχε 100% ευαισθησία και 28.4% ειδικότητα για την πρόβλεψη σοβαρής νόσου. Όλοι οι ασθενείς της σειράς που χρειάστηκαν χειρουργείο ή διαδερμική παροχέτευση για την επίλυση του οξέος επεισοδίου είχαν επίπεδα CRP άνω των 173 mg/L.

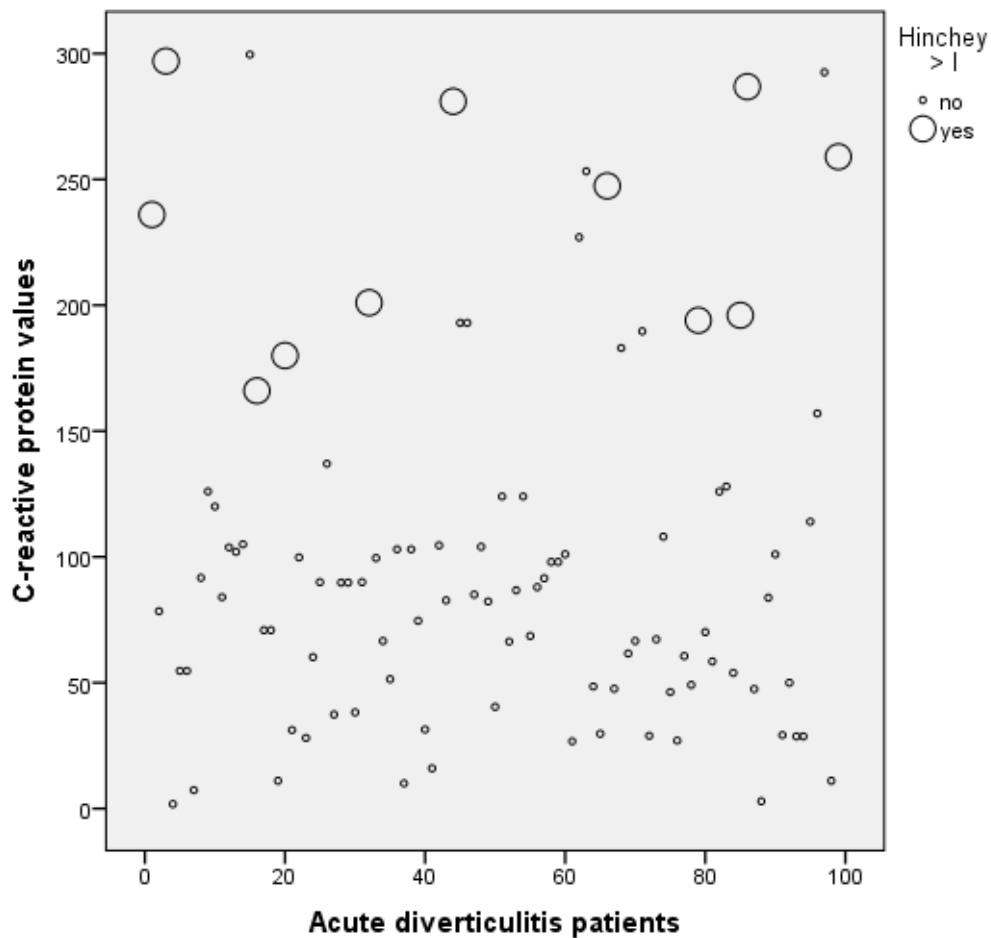
Η απεικονιστικές κατηγορίες κατά Hinchey για τις αποκλεισθείσες περιπτώσεις ήταν από την Ia έως την III, και η αρχική τιμή της CRP σε αυτούς τους ασθενείς κυμάνθηκε μεταξύ 1 – 115 mg/L (πίνακας 7). Από αυτούς τους ασθενείς, δύο υποβλήθηκαν σε χειρουργείο σιγμοειδεκτομής με τελική κολοστομία κατά Hartmann: ο ένας από αυτούς είχε απεικονιστική βαρύτητα κατά Hinchey Ia (φλέγμων) και αρχική CRP 115 mg/L, ενώ ο άλλος είχε Hinchey III (πύλης περιτονίτις) και αρχική CRP 106 mg/L. Ένας ασθενής με Hinchey II (δηλαδή ευμεγέθες ενδοκοιλιακό απόστημα) και αρχική CRP 64 mg/L χρειάστηκε διαδερμική παροχέτευση. Τέλος, σε δύο περιστατικά που αρχικά θεωρήθηκαν ότι μπορεί να έχουν διάτρηση ή φλεγμονή

στο πλαίσιο οξείας εκκολπωματίτιδας, πιστοποιήθηκε κατά τη λαπαροτομή η ύπαρξη καρκίνου σιγμοειδούς με διάτρηση (πίνακας 7). Τα περιστατικά είχαν CRP 79 mg/L και 164 mg/L. Αναφέρονται μεν για λόγους πληρότητας, αλλά δεν περιλαμβάνονται δε στα 114 περιστατικά με οξεία εκκολπωματίτιδα λόγω έτερης διάγνωσης.

Στην επόμενη ενότητα των αποτελεσμάτων θα παρουσιαστούν λεπτομέρειες από αποκλεισθείσες περιπτώσεις και των δύο σειρών, αλλά στην ενότητα της συζήτησης θα σχολιαστεί το δόκιμο των κριτηρίων αποκλεισμού από τη στατιστική ανάλυση.



Εικόνα 22. Καμπύλη ROC των αρχικών τιμών της αντιδρώσας πρωτεΐνης C (CRP) ως προβλεπτικός παράγων της απεικονιστικής βαρύτητας της οξείας εκκολπωματίτιδας (επιπλεγμένη μορφή Hinchey > Ib). Βέλτιστο όριο αποκοπής της CRP υπολογίστηκαν τα 173 mg/L, ευαισθησία 90.9 %, ειδικότητα 90.9 % [επιφάνεια κάλυψης καμπύλης 95.8 %, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.919 – 0.996, τυπικό σφάλμα 0.020, $p < 0.001$].



Εικόνα 23. Διάγραμμα διασποράς των αρχικών τιμών της αντιδρώσας πρωτεΐνης C (μετρημένες σε mg/l) όπου τα περιστατικά με απεικονιστικό στάδιο Hinchey I (α και β) παρουσιάζονται με μικρούς κύκλους, ενώ με μεγάλους κύκλους αυτά με στάδιο Hinchey > Ib.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΠΟΥ ΔΕΝ ΠΛΗΡΟΥΝ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Άνωθι αναφέρθηκαν συνολικά οι περιπτώσεις των περιστατικών από τις σειρές που δεν πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής στην κλινική μελέτη. Πρόκειται για παράγοντες, θεραπείες, ή συμπαρομαρτούντες νόσους που επηρεάζουν το βασικό επίπεδο της αρχικής τιμής της CRP (Πίνακας 7), και η μη περίληψή τους στη

στατιστική ανάλυση επιτέλεσε στην εξασφάλιση ενός ομοιογενούς δείγματος μελέτης (39,54,65,89). Η επιλογή αυτή ακολουθεί τις βασικές αρχές της φυσιολογίας της CRP, τα επίπεδα της οποίας μπορεί να επηρεαστούν και από λοιπά ερεθίσματα πέραν της οξείας εκκολπωματίτιδας. Ακολουθούν διάφορα παραδείγματα περιστατικών από την ομάδα ασθενών που αποκλείστηκε από τη στατιστική ανάλυση (αλλά παραμένουν τμήμα των ερευνητικών δεδομένων της έρευνας), αλλά και από την εν συνεχεία μελέτη και εμπειρία του θέματος από την ερευνητική μας ομάδα. Στόχος είναι να δοθεί μία πλήρης εικόνα των ασθενών με οξεία εκκολπωματίτιδα κατά την περίοδο της μελέτης, ώστε να γίνει επιστημονικά κατανοητός ο λόγος επιλογής περιστατικών βάσει συγκεκριμένων παραμέτρων.

Ιατρογενής διάτρηση σε κολοσκόπηση επί εκκολπωμάτωσης

Ο κίνδυνος διάτρησης κατά την κολοσκόπηση είναι $< 0.2\%$ και ένας από τους παράγοντες κινδύνου είναι η ύπαρξη εκκολπωμάτωσης (102). Στις τυπικές περιπτώσεις οξείας εκκολπωματίτιδας ο ασθενής παρουσιάζεται στο νοσοκομείο τουλάχιστον μετά την πάροδο ενός 24ώρου από την έναρξη των συμπτωμάτων, και συχνά αργότερα. Αυτό δίδει τη δυνατότητα αύξησης της τιμής της CRP, αφού πρόκειται για πρωτεΐνη της οποίας η αύξηση αναπτύσσεται βραδέως τις πρώτες ώρες (74,100). Η εξαίρεση από την ανάλυση περιστατικών με διάτρηση από κολοσκόπηση επί εδάφους εκκολπωματίτιδας έγκυται στο γεγονός ότι οι εργαστηριακές εξετάσεις λαμβάνονται αμεσότατα στο νοσοκομειακό περιβάλλον πριν την ανάπτυξη του επιπέδου ορμού της CRP. Συνήθως περιστατικά ιατρογενούς διάτρησης αντιμετωπίζονται με χειρουργείο βάσει κλινικής εκτίμησης, ανεξάρτητα από μία χαμηλή τιμή της CRP. Αυτή ήταν η περίπτωση μίας ηλικιωμένης ασθενούς (89 ετών)

της οποίας η CRP άμεσα μετά την ιατρογενή διατήρηση ήταν 1.7 mg/L και τα λευκά αιμοσφαίρια ελαφρώς αυξημένα $9.6 \times 10^9/L$. Η πρώτη υποψία ιατρογενούς διάτησης ετέθη λόγω έντονου άλγους και απότομης αύξησης της διαμέτρου κοιλίας κατά την ενδοσκόπηση η οποία διεκόπει άμεσα. Στην ασθενή δεν ελήφθη καμία απεικόνιση και διενεργήθηκε χειρουργική επέμβαση αριστερής κολεκτομής με αναστόμωση εντός δωώρου από την κολοσκόπηση. Σε άλλο περιστατικό, διεγνώσθει ιατρογενής διάτηρηση σιγμοειδούς με άμεση επισκόπηση ενδοκοιλιακού λίπους κατά την ενδοσκόπηση σε 57 ετών ασθενή. Ελήφθησαν άμεσα εργαστηριακές εξετάσεις όπου η CRP ήταν 1 mg/L και τα λευκά αιμοσφαίρια $8.4 \times 10^9/L$. Στην απλή ακτινογραφία κοιλίας ανιχνεύθηκε μικρή ποσότητα ελεύθερου αέρα υποδιαφραγματικά. Η ασθενής δεν παρουσίασε σημεία λοίμωξης και αντιμετωπίστηκε συντηρητικά με αντιβίωση για λόγους προφύλαξης. Έλαβε εξιτήριο την επομένη.

Συρίγγιο ως συνέπεια εκκολπωματικής νόσου

Το συρίγγιο του παχέος εντέρου με την ουροδόχο κύστη διαγιγνώσκεται εύκολα κλινικά, και είναι προφανής λόγος χειρουργείου ανεξαρτήτως των εργαστηριακών αποτελεσμάτων (103). Ασθενής 66 ετών με χρήση κορτιζόνης λόγω ρευματοπάθειας είχε επεισόδιο εκκολπωματίτιδας προ ενός έτους, ενώ τους τελευταίους δύο μήνες είχε άλγος υπογαστρίου σε καθημερινή βάση. Επί μία εβδομάδα το άλγος επιδεινώθηκε και αναπτύχθηκε πνευματουρία υποδηλώνοντας την ύπαρξη συριγγίου μεταξύ του παχέος εντέρου και της ουροδόχου κύστης. Η CRP εισαγωγής ήταν 99.6 mg/L. Η συμπτωματολογία ήταν επιτακτική χειρουργικής αντιμετώπισης, αλλά πρό αυτής κρίθηκε χρήσιμη η απεικόνιση της έκτασης της νόσου (εικόνα 24). Διενεργήθηκε αξονική τομογραφία στην οποία τμήμα 10 εκατοστών του σιγμοειδούς

ήταν στενοτικό και πεπαχυσμένο, περισιγμοειδικά υπήρξε παρουσία φλέγμων και δύο εγκλωβισμένες φυσαλίδες αέρα, ενώ εντοπίστηκε το συρίγγιο μεταξύ σιγμοειδούς και ουροδόχου κύστης. Πραγματοποιήθηκε επείγουσα λαπαροσκοπική σιγμοειδεκτομή. Έτερη ασθενής 82 ετών με παλαιότερα επεισόδια εκκολπωματίτιδας είχε συμπτωματολογία κοιλιακού άλγους και ύπαρξης κοπράνων στα ούρα διάρκειας άνω του μήνα. Παρουσιάστηκε λόγω επιδείνωσης των συμπτωμάτων και ανάπτυξης συχνοουρίας με εμπύρετο και αύξηση της CRP 115 mg/L. Εργαστηριακώς επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη ουρολοίμωξης, ενώ στην αξονική υπήρξε φλέγων περισιγμοειδικά, πέραν του γνωστού συριγγίου. Αντιμετωπίστηκε με σιγμοειδεκτομή και τελική κολοστομία.



Εικόνα 24. Συρίγγιο μεταξύ σιγμοειδούς και ουροδόχου κύστης επί τη βάσει οξείας επί χρόνιας εκκολπωματίτιδας.

Χρόνια συμπτωματολογία με πρόσφατη νοσηλεία για οξεία εκκολπωματίτιδα

Άνδρας 58 ετών, τρώφιμος φυλακών, με ιστορικό θεραπειάς λοίμωξης με ιό ηπατίτιδας C, παρουσιάστηκε με απώλεια βάρους και χρόνια άλγος αριστερού λαγονίου βόθρου. Η συμπτωματολογία υπήρξε εντονότερη επί δύο μήνες κατά τους οποίους υπήρξε διακύμανση του επιπέδου του πόνου, αλλαγές στις κενώσεις συνήθως με υδαρές περιεχόμενο, ενώ ο ασθενής έλαβε πολλαπλές αντιβιοτικές θεραπείες. Προηγήθηκε εξιτήριο λόγω οξείας εκκολπωματίτιδας πρό 8 ημερών, από το οποίο ήδη συνεχιζόταν αντιβιοτική θεραπεία διά του στόματος. Στην αρχική εκτίμηση του παρόντος συμβάντος στο τμήμα επειγόντων περιστατικών η CRP ήταν 60.2 mg/L. Η αξονική τομογραφία έδειξε δύο παρασιγμοειδικά αποστήματα (το μεγαλύτερο με διάμετρο 43 χιλιοστών), ένα πυελικό απόστημα 42.3 χιλιοστών, και φλεγμονή μεσεντερίου με δύο μικρές εγκλωβισμένες φυσαλίδες αέρα παρακολικά (εικόνες 25 και 26). Το άλγος δεν υφέθηκε παρά την ενδοφλέβια αντιβιοτική θεραπεία, ενώ οι πολλαπλές υδαρείς κενώσεις συνεχίστηκαν υποδηλώνοντας μερική στένωση σιγμοειδούς. Ο ασθενής χειρουργήθηκε (λαπαροσκοπική σιγμοειδεκτομή) 6 ημέρες μετά την εισαγωγή. Η παθολογοανατομική ανάλυση του παρασκευάσματος επιβεβαίωσε τα ευρήματα της αξονικής.



Εικόνα 25. Σοβαρή εικόνα οξείας εκκολπωματίτιδας σιγοειδούς με πάχυνση τοιχώματος και παρακολικά αποστήματα.



Εικόνα 26. Πνελικό απόστημα (Hinchey II).

Μερική ή ολική απόφραξη επί τη βάσει ιστορικού φλεγμονής εκκολπωμάτων

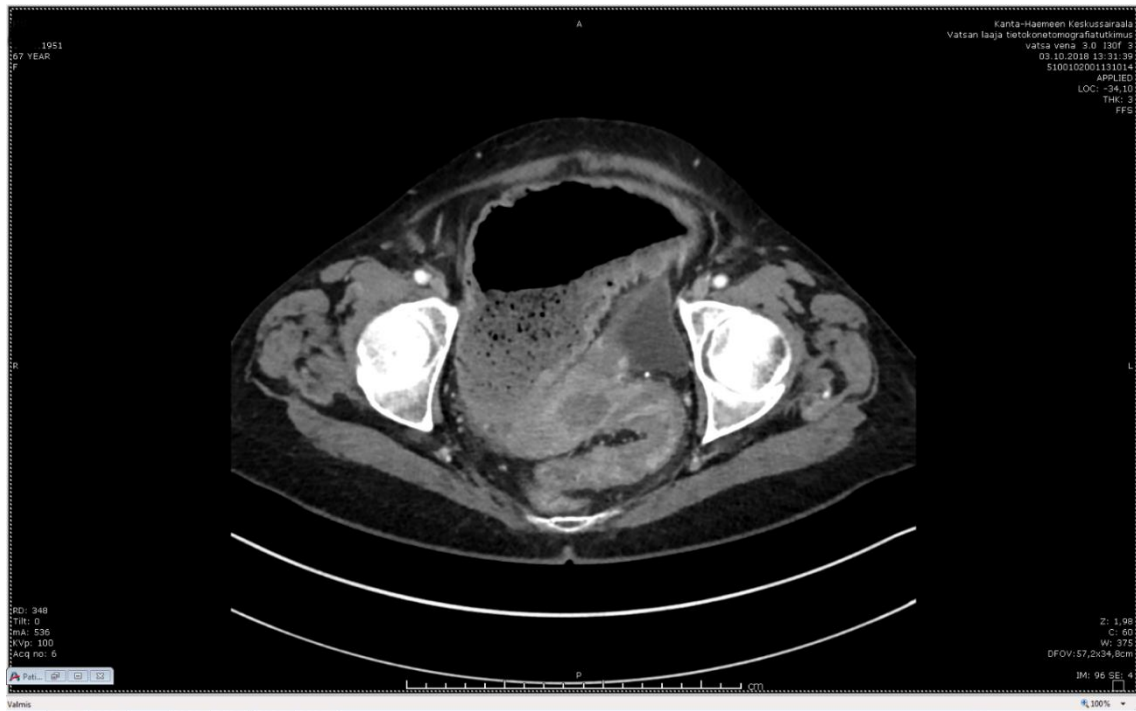
Ασθενής 64 ετών παρουσίασε ήπιο άλγος κάτω κοιλίας διάρκειας μερικών εβδομάδων και αλλαγή στη συχνότητα και ποιότητα των κενώσεων. Παρουσιάστηκε στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών με εικόνα ολικής απόφραξης παχέος εντέρου. Η CRP ήταν 71.7 mg/L. Επιχειρήθηκε διερεύνηση με κολonosκόπηση αλλά το ενδοσκόπιο εντόπισε σημαντική στένωση χωρίς παρουσία νεοπλασίας περίπου στα 25 εκατοστά από τον πρωκτό, δίχως να είναι δυνατό να την προσπελάσει. Η αξονική τομογραφία (εικόνα 27) ανέδειξε απόφραξη στο ύψος του σιγμοειδούς με σημαντική παχυνση του τοιχώματος αυτού και περισιγμοειδική φλεγμονή, όπως και ένα παρακολικό αποστήματιο. Εγγύτερα του σιγμοειδούς υπήρξε εκτεταμένη διάταση του παχέος εντέρου. Η πιθανότητα νεοπλασίας δεν μπορούσε να αποκλειστεί με την απεικόνιση. Διενεργήθηκε σιγμοειδεκτομή με τελική κολοστομία και υστερεκτομή ως ενιαίο παρασκευάσμα, λόγω ισχυρής διήθησης της μήτρας. Η παθολογοανατομική εξέταση ανέδειξε εκκολπώματα στο σημείο της απόφραξης με εκτεταμένο παρακολικό απόστημα, και ισχυρή ινώδη αντίδραση. Πρόκειται για οξεία επί χρονίας εκκολπωματίτιδας με επακόλουθο την απόφραξη του σιγμοειδούς.

Παρόμοιο περιστατικό επείγοντος χειρουργείου λόγω μερικής όμως απόφραξης ήταν αυτό 67χρονης ασθενούς με εκκολπωμάτωση σιγμοειδούς και 4 παλαιότερα επεισοδία οξείας εκκολπωματίτιδας, το ένα με δημιουργία παρακολικού αποστήματος. Η ασθενής είχε κοιλιακό άλγος αρκετών εβδομάδων και παρουσιάστηκε με συμπτώματα μερικής απόφραξης παχέος εντέρου, όπως διάταση κοιλίας, έμεση, και πολλαπλές υδαρείς κενώσεις (περίπου 10 ημερησίως). Κατά την ενδοσκόπηση που είχε διενεργηθεί 4 εβδομάδες νωρίτερα το κολοσκόπιο προσπέλασε στένωση σιγμοειδούς με σκληρία μήκους 10 εκατοστών, αλλά διεκόπη λόγω

ανεπαρκούς καθαρισμού του εντέρου και άλγους. Κατά τη διερεύνηση στο χώρο των επειγόντων η CRP ήταν 79 mg/L, ενώ η αξονική τομογραφία κοιλίας (εικόνες 28 και 29) ανέδειξε εκκολπωμάτωση, ισχυρή στένωση στο ύψος του σιγμοειδούς με εκτενή διάταση του εγγύτερου παχέος εντέρου. Η ασθενής υποβλήθηκε σε επείγουσα σιγμοειδεκτομή με τελική κολοστομία. Η παθολογοανατομική εξέταση ανέδειξε ισχυρή στένωση σιγμοειδούς με ίνωση, καθώς και εκκολπώματα στο σημείο της στένωσης με ισχαιμικά έλκη στον βλεννογόνο αυτών.



Εικόνα 27. Περικολική φλεγμονή κατώτερου σιγμοειδούς με συνοδό απόφραξη. Διακρίνεται παρασιγμοειδικό αποστημάτιο.



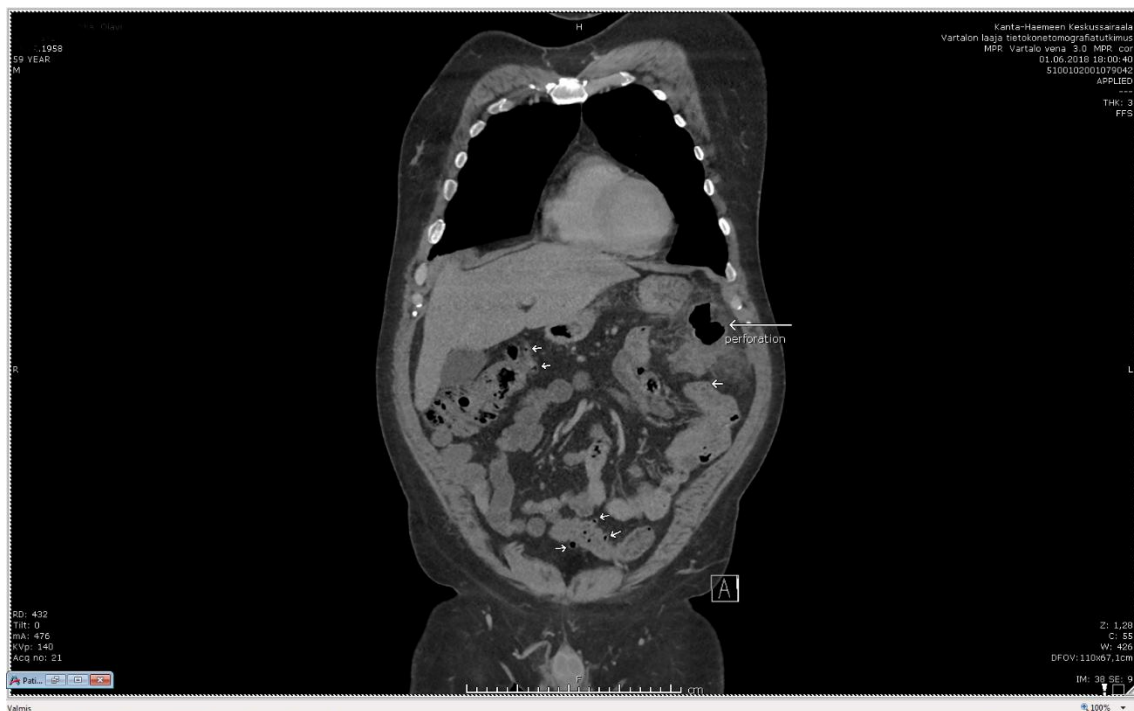
Εικόνα 28. Σοβαρή στένωση κατωτέρου σιγμοειδούς με συνοδό απόφραξη παχέος εντέρου.



Εικόνα 29. Σε αυτή τη λήψη διακρίνεται το επίπεδο της στένωσης σιγμοειδούς στην πύελο, με έντονη διάταση του εγγύτερου παχέος εντέρου.

Διάτρηση καρκίνου παχέος εντέρου

Ασθενής 59 ετών με τετραήμερο εμπύρετο κοιλιακό άλγος και CRP 394 mg/L διερευνήθηκε με αξονική τομογραφία (εικόνα 30) που ανέδειξε ευμεγέθες παρακολικό απόστημα στην περιοχή του τελικού εγκαρσίου παχέος εντέρου και εκκολπωμάτωση σε όλο το μήκος του παχέος. Η αξονική δεν μπορούσε να διαφοροδιαγνώσει εάν επρόκειτο για διάτρηση εκκολπώματος ή καρκίνου παχέος εντέρου. Διενεργήθηκε επείγουσα λαπαροσκοπική εκτεταμένη αριστερή κολεκτομή. Η παθολογοανατομική εξέταση ανέδειξε διάτρηση καρκίνου του τελικού εγκαρσίου κόλου με παρακολικό απόστημα, καθώς και εκκολπωμάτωση.



Εικόνα 30. Πάχυνση τοιχώματος τελικού εγκαρσίου κόλου με διάτρηση και απόστημα στην περιοχή της σπληνικής καμπής. Τα μικρά βέλη υποδεικνύουν διάχυτη εκκολπωμάτωση.

Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΓΕΝΙΚΑ

Οι δημοσιευμένες κλινικές μελέτες που πλαισιώνουν αυτή τη διδακτορική διατριβή συμπεραίνουν ότι η αρχική τιμή της CRP είναι ισχυρός ανεξάρτητος παράγων πρόβλεψης της απεικονιστικής και της κλινικής βαρύτητας της οξείας εκκολπωματίτιδας. Υψηλές τιμές της αρχικής CRP άνω των 170 mg/L προβλέπουν την ισχυρή πιθανότητα για χειρουργική επέμβαση ή διαδερμική παροχέτευση.

Η αναδρομική Φινλανδική μελέτη ήταν η πρώτη που δημοσιεύθηκε το 2014 (39), ενώ περαιτέρω ανάλυση δευτερευόντων στόχων δόθηκε σε έτερη δημοσίευση (100). Είχε σαν αποτέλεσμα στο να δώσει τα πρώτα συμπεράσματα και κατευθύνσεις που λειτούργησαν ως οδηγός για τη μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε στην προοπτική μας μελέτη με Έλληνες ασθενείς η οποία δημοσιεύθηκε πρόσφατα τον Οκτώβριο του 2018 (54). Ακολουθεί ανάπτυξη των ευρημάτων και της σημασίας όλων των αναλύσεων μας, καθώς και συσχετισμός με τις υπάρχουσες σχετικές πληροφορίες που αντλούνται από την βιβλιογραφία. Τέλος δίδονται κατευθύνσεις ως προς τους στόχους και τη μεθοδολογία μελλοντικών ερευνών. Καταληκτικής σημασίας ως προς το στόχο της διδακτορικής διατριβής θεωρούμε την πρόσφατη δημοσίευση προοπτικού σχεδιασμού (54).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Παράθεση Φινλανδικής σειράς

Η αναδρομική ανάλυση σε 182 ασθενείς με οξεία εκκολπωματίτιδα κατέληξε ότι εάν το επίπεδο της CRP κατά την αρχική εκτίμηση του ασθενούς στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών είναι ανώτερο των 170 mg/L αυξάνεται σημαντικά η πιθανότητα θεραπείας με διαδερμική παροχέτευση ή με επείγον χειρουργείο (39). Έτερος ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας για τη βαρύτητα ήταν η ύπαρξη ευμεγέθους αποστήματος ή γενικευμένης περιτονίτιδας στην αξονική τομογραφία. Ο προαναφερθείς παράγον είναι ήδη ευρέως γνωστός από παλαιότερες έρευνες οπότε δεν θα αποτελέσει πεδίο εκτενούς συζήτησης κάτωθι (12,14,32).

Είναι σημαντικό ότι τέθηκε αποκλειστικά κλινικός στόχος ο οποίος εξυπηρετεί την καθημερινή ιατρική πρακτική, αφού ως σοβαρή οξεία εκκολπωματίτιδα ορίστηκε η ανάγκη επείγουσας ακτινολογικής ή χειρουργικής παρέμβασης. Η μονοπαραγοντική μελέτη έδειξε ότι πέραν της αρχικής τιμής της CRP και της εκτεταμένης διάτρησης στην αξονική τομογραφία, πολλαπλοί κλινικοί και εργαστηριακοί παράγοντες σχετίζονται με σοβαρή νόσο, με εκτεταμένη διάρκεια νοσηλείας, και με συστημακές επιπλοκές. Αυτοί είναι η ηλικία άνω των 75 ετών, τιμή λευκών αιμοσφαιρίων $> 15 \times 10^9/L$, αλβουμίνη ορού $< 35 \text{ mg/L}$, και η κρεατινίνη ορού $< 150 \text{ mg/L}$. Είναι ενδιαφέρον ότι τα αποτελέσματά μας αυτά αποτέλεσαν τη βάση μεθοδολογικής στήριξης πρόσφατα δημοσιευμένης σημαντικής μελέτης από την Ολλανδία (74). Επίσης βρέθηκε συσχετισμός των προαναφερθέντων παραγόντων με τη θνησιμότητα, με την εξαίρεση των λευκών αιμοσφαιρίων.

Το αποτέλεσμα της πολυπαραγοντικής μελέτης ανεδείξε ότι από όλα τα κλινικά

και εργαστηριακά δεδομένα μόνο η αρχική τιμή της CRP >170 mg/L ήταν ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας σοβαρής νόσου και παρατεταμένης νοσηλείας. Αυτό δείχνει την κλινική σημασία της CRP για την πρόβλεψη σοβαρής νόσου, με το όριο αποκοπής να παρουσιάζει υψηλή ικανότητα. Βάσει της τιμής ευαισθησίας το 87.5% των ασθενών με σοβαρή οξεία εκκολπωματίτιδα έχει αρχική τιμή της CRP >170 mg/L, ενώ η ειδικότητα δεικνύει ότι το 91.1% των ασθενών με ήπια νόσο έχουν CRP < 170 mg/L. Τυχαίο δευτερεύον εύρημα αποτελεί η ανάδειξη της κρεατινίνης ορού ως ανεξάρτητου παράγοντα πρόβλεψης συστηματικών επιπλοκών. Η κρεατινίνη αντανακλά το βαθμό ενυδάτωσης και της νεφρικής λειτουργίας, τα οποία εμφανώς επηρεάζονται σε περιστατικά σοβαρής νόσου.

Παράθεση Ελληνικής σειράς

Στην προοπτική μελέτη 99 περιστατικών με οξεία εκκολπωματίτιδα αποδείχθηκε ότι αρχική τιμή της CRP > 173 mg/L είναι ανεξάρτητος και ισχυρός προβλεπτικός παράγοντας σοβαρής οξείας εκκολπωματίτιδας. Και σε αυτή την έρευνα ο ορισμός σοβαρής νόσου ορίστηκε με βάση τον ορθό κλινικό προσανατολισμό. Ως σοβαρή νόσος εκλήφθηκε η ύπαρξη σοβαρής διάτρησης στην απεικόνιση με αξονική τομογραφία, δηλαδή η ύπαρξη ευμεγέθους αποστήματος άνω των 4 εκατοστών ή η γενικευμένη περιτονίτιδα (κατηγορίες Hinchey \geq II). Αντίθετα η περιορισμένη διάτρηση (Hinchey Ib) και ο φλέγμονας (Hinchey Ia) αποτέλεσαν την κατηγορία της ήπιας νόσου. Αυτός ο διαχωρισμός έχει βαρύνουσα κλινική σημασία αφού το 82% των ασθενών με σοβαρά απεικονιστικά ευρήματα χρειάστηκαν παρέμβαση, ενώ όλα τα περιστατικά με ήπια απεικονιστικά ευρήματα αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Δηλαδή, ο ορισμός βαρύτητας της οξείας

εκκολπωματίτιδας παρουσίασε μικρή τροποποίηση σε σχέση με τη φινλανδική μελέτη, χωρίς όμως ουσιαστική διαφορά στην κλινική χρήση. Αυτό οφείλεται σε τεχνική αιτία αφού μέρος των ασθενών της φινλανδικής σειράς δεν είχαν διάγνωση με αξονική, όπως είχαν όλοι οι ασθενείς της ελληνικής σειράς. Αξιοσημείωτο γεγονός είναι ότι και οι δύο μελέτες απέδωσαν παρόμοιο βέλτιστο όριο αποκοπής της αρχικής τιμής της CRP (170mg/L και 173 mg/L αντίστοιχα), με παρόμοια προβλεπτική ικανότητα (ευαισθησίες 87.5% και 90.9%, ειδικότητες 91.1% και 90.9% αντίστοιχα).

Παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον ότι η μονοπαραγοντική ανάλυση της ελληνικής σειράς ασθενών ανέδειξε τον συσχετισμό διαφόρων κλινικών και εργαστηριακών παραγόντων με σοβαρή οξεία εκκολπωματίτιδα, με αποτελέσματα συναφή με αυτά της φινλανδικής σειράς. Επισημαίνεται βέβαια ότι στην τελευταία δεν περιλαμβάνονταν στο πρωτόκολλο μελέτης το σάκχαρο ορρού και ο λόγος ουδετερόφιλων με τα λεμφοκύτταρα (N/L). Στην ελληνική σειρά βρέθηκε συσχετισμός με σοβαρή νόσο του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, του λόγου N/L, της αρχικής τιμής της CRP, της κρεατινίνης και του σακχάρου ορρού, της γενικευμένης περιτονίτιδας, της ευαισθησίας στην ψηλάφηση > 2 κοιλιακών τεταρτημορίων, και των ουρολογικών συμπτωμάτων. Τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης βρίσκονται λοιπόν σε συμφωνία κατά σημαντικό βαθμό με αυτά της φινλανδικής σειράς, παρά το γεγονός ότι η πρώτη είχε προοπτικό μοντέλο μεθοδολογίας και η δεύτερη αναδρομικό. Αυτό συντελέστηκε σε μεγάλο βαθμό λόγω της ποιότητας των φινλανδικών αναδρομικών δεδομένων κατά τη συλλογή τους από τη ψηφιοποιημένη ηλεκτρονική βάση δεδομένων, στην οποία η εισαγωγή ήταν άμεση με την εξέταση του ασθενούς. Τα αποτελέσματα των μονοπαραγοντικών μελετών υπογραμμίζουν ότι παθολογικά ευρήματα σε κοινές εργαστηριακές εξετάσεις αίματος, καθώς και η γενική κατάσταση του ασθενούς κατά

την κλινική εξέταση, είναι παράγοντες που ήδη θέτουν την υποψία σοβαρής οξείας εκκολπωματίτιδας προτού πραγματοποιηθεί η απεικόνιση.

Η ανάλυση της ελληνικής σειράς ανέδειξε την αρχική τιμή της CRP ως τον μοναδικό ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης της βαρύτητας της οξείας εκκολπωματίτιδας. Το όριο αποκοπής της αρχικής CRP >173 mg/L παρουσίασε ισχυρή προβλεπτική ικανότητα του βαρέος επεισοδίου (απεικονιστική κατηγορία Hinchey \geq II) με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (90.9% αμφότερες). Συνεπώς, περίπου το 91% των ασθενών με σοβαρή νόσο παρουσίασαν αρχικό επίπεδο της CRP > 173 mg/L, ενώ τιμή της CRP < 173 mg/L απέκλεισε την πιθανότητα σοβαρής εκκολπωματίτιδας σε ασθενείς με ήπια νόσο κατά το ίδιο ποσοστό (90.9%). Κανείς ασθενής με αρχική CRP <173 mg/L δεν χρειάστηκε ακτινολογική ή χειρουργική παρέμβαση. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι όλοι οι ασθενείς με CRP < 100 mg/L (το 62% της σειράς) είχαν ήπια νόσο (κατηγορίες Hinchey Ia και Ib), με ευαισθησία και ειδικότητα πρόβλεψης 100% και 68.2% αντίστοιχα. Τιμές CRP < 50 mg/L είχαν ευαισθησία και ειδικότητα 100% και 28.4% αντιστοίχως. Τα προαναφερθέντα αποτελέσματα δείχνουν ότι το σημείο αποκοπής των 173 mg/L είναι ένα αρκετά ασφαλές όριο πρόβλεψης της βαρύτητας, ενώ σε μικρότερα όρια της αρχικής CRP (< 100mg/L) η ασφάλεια αποκλεισμού σοβαρού επεισοδίου είναι πλήρης. Σε άλλη ενότητα θα παραθέσουμε τα παρόντα αποτελέσματα με τα διαθέσιμα στην βιβλιογραφία από άλλα ερευνητικά κέντρα και θα σχολιάσουμε τα σημεία σύμπτωσης, αλλά και απόκλισης. Είναι όμως ιδιαίτερα σημαντικό σε αυτό το σημείο να αναφέρουμε ότι τα όρια αποκοπής (170-173 mg/L) που προτείνουμε βάσει των μελετών μας άπτονται μόνο των ασθενών που πληρούν τα κριτήρια περίληψης στην στατιστική ανάλυση. Τα αποτελέσματά μας πιθανώς δεν ανταποκρίνονται σε μικρές ομάδες ασθενών (δες κριτήρια αποκλεισμού), από τη στιγμή που παθήσεις ή

παράγοντες που επηρεάζουν το βασικό επίπεδο της CRP αποκλείστηκαν. Τα αποτελέσματά μας προτείνονται για την συντριπτική πλειοψηφία (87%) των περιστατικών με οξεία εκκολπωματίτιδα, αφού αποκλείστηκε από την ανάλυση το 13%.

ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Οι μελέτες μας αποδεικνύουν το σημαντικό ρόλο των παραγόντων φλεγμονής ορρού για την πρόβλεψη του σοβαρού επεισοδίου οξείας εκκολπωματίτιδας. Υπήρξε συσχετισμός των υψηλών τιμών λευκών αιμοσφαιρίων ($> 15 \times 10^9/L$) και της κλινικής εικόνας με τη σοβαρή νόσο, αλλά το πιο σημαντικό εύρημα είναι η ανάδειξη της αρχικής τιμής της CRP ως ισχυρού και ανεξάρτητου παράγοντα πρόβλεψης της βαριάς οξείας εκκολπωματίτιδας. Με σωστή χρήση της CRP για την πρόβλεψη του εύρους της λοίμωξης στην οξεία εκκολπωματίτιδα είναι δυνατό να μειωθεί ο αριθμός περιττών αξονικών τομογραφιών σε επιλεγμένους ασθενείς αφού οι προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου μπορούν εύκολα να καταγραφούν και σε πρωτοβάθμιο επίπεδο περίθαλψης (39,54,65,74,86). Σημειώνεται ότι η πιστοποίηση της διάγνωσης της οξείας εκκολπωματίτιδας με αξονική τομογραφία σε κάθε περιστατικό της ελληνικής μελέτης, καθώς και ο προοπτικός της χαρακτήρας, ενισχύουν την ποιότητα και το επίπεδο των αποτελεσμάτων.

Όπως και επισημάνθηκε στο γενικό μέρος, η οξεία εκκολπωματίτιδα αποτελεί παράγοντα σημαντικών εξόδων για τα συστήματα υγείας λόγω της αυξημένης συχνότητάς της, αλλά και της εκτεταμένης χρήσης αξονικής τομογραφίας παρά το γεγονός ότι πρόκειται για ήπια νόσο αφού περίπου το 90% των περιστατικών αντιμετωπίζεται συντηρητικά (12,54). Επιπλέον, πρέπει να ληφθούν υπ'όψιν οι

αρνητικές συνέπειες της ακτινοβολίας από αξονική τομογραφία, οι οποίες περιλαμβάνουν την πιθανότητα καρκινογένεσης (1.5% επί των καρκίνων στις Ηνωμένες Πολιτείες) (33). Γενικά συνιστάται να αποφεύγεται η αξονική τομογραφία στις περιπτώσεις που μπορεί να αντικατασταθεί σε ικανοποιητικό βαθμό από τον υπέρηχο ή άλλα μέσα (33,35). Είναι επίσης αξιοσημείωτο ότι οι περιττές αξονικές τομογραφίες στις Ηνωμένες Πολιτείες υπολογίζονται περί τις 20.000 ετησίως (33). Σε αντιδιαστολή, η CRP είναι μία απλή, φθηνή, και αντικειμενική εξέταση η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί εύκολα ακόμα και σε άγονες ή απομακρυσμένες περιοχές (88). Το αποτέλεσμα της CRP μπορεί να είναι διαθέσιμο άμεσα εντός 15-30 λεπτών (88). Το ενδεικτικό κόστος της εξέτασης είναι ιδιαίτερα χαμηλό, το οποίο κυμαίνεται στα 2.26 ευρώ βάσει του καταλόγου του νοσοκομείου Γ.Ν.Α. «Λαϊκό» (104), και στο 1.10 ευρώ στο Kanta-Häme Central Hospital της Φινλανδίας.

Η σημασία της χρήσης της CRP για την πρόβλεψη της βαρύτητας της οξείας εκκολπωματίτιδας αυξάνεται εάν λάβουμε υπ'όψιν τη δυσκολία εξέτασης με αξονική τομογραφία ασθενών που κατοικούν σε απόμακρες επαρχιακές περιοχές. Παραδείγματα αποτελούν τα απομακρυσμένα νησιά όσον αφορά τον ελλαδικό χώρο (105). Σε διεθνές επίπεδο υπάρχουν πολλές περιπτώσεις απομακρυσμένων επαρχιών όπως στο βορρά των Σκανδιναβικών χωρών και της Ρωσικής Ομοσπονδίας ή σε επαρχίες της Αυστραλίας και της Νέας Ζηλανδίας (98,99). Διεθνείς έρευνες έχουν επισημάνει σοβαρές ανισότητες στην πρόσβαση αξονικού τομογράφου σε κατοίκους απόμακρων περιοχών σε σχέση με κατοίκους αστικών περιοχών, οι οποίες είναι εντονότερες όταν πρόκειται για επείγουσα εξέταση (98,99). Ασθενείς από απομονωμένες περιοχές έχουν χαμηλότερη δυνατότητα πρόσβασης σε αξονική τομογραφία κατά ένα συντελεστή 2.4 (98,99). Επίσης, η μεταφορά του ασθενούς από απόμακρη περιοχή σε κεντρική δομή υγείας είναι δαπανήρη διαδικασία, με

σημαντική καταπόνηση των μεταφορικών μέσων και του προσωπικού (105). Σε μία διατριβή από το οικονομικό τμήμα του Πανεπιστημίου Πειραιώς αναφέρεται ότι ο μέσος όρος διακομιδών στη χώρα μας με πτητικά μέσα ήταν 2.200 ανά έτος μεταξύ των ετών 2010-2014, ενώ περιγράφεται και ο αντίκτυπος της πτήσης στον ασθενή αλλά και στο συνοδευτικό προσωπικό (105). Το κόστος ανά διακομιδή κυμαίνεται μεταξύ 17.000-19.000 ευρώ για αεροσκάφη τύπου C-130, και μεταξύ 7.000-7.800 για ελικόπτερο του τύπου Super Puma (105). Επισημάνθηκε ότι για τη μείωση του κόστους των αεροδιακομιδών η λύση είναι η μείωση του αριθμού τους, το οποίο μπορεί να επιτευχθεί μόνο με τη διακομιδή των βαριά πάσχοντων για τους οποίους δεν υπάρχουν τοπικές υποδομές για να αντιμετωπισθούν (105).

Λαμβάνοντας υπ'όψιν τα ανωτέρω κρίνεται αναγκαία μεν η μείωση του αριθμού των αξονικών τομογραφιών για τη σταδιοποίηση της οξείας εκκολπωματίτιδας, με ασφάλεια δε για τον ασθενή βάσει τεκμηριωμένων στοιχείων (65). Λαμβάνοντας υπ'όψιν αυτό το κριτήριο, πρέπει να τονιστεί ότι τα αποτελέσματα της μελέτης μας στηρίζουν απόλυτα την ανάγκη για απεικόνιση με αξονική τομογραφία όλων των ασθενών με κλινική (ή και με υπερηχογραφική) διάγνωση οξείας εκκολπωματίτιδας εάν η αρχική τιμή της CRP είναι υψηλότερη από 170 mg/L, ανεξαρτήτου της κλινικής εικόνας του ασθενούς (39,54). Αντίθετα, αποδείξαμε ότι η ασφάλεια αποκλεισμού βαριάς νόσου αυξάνεται κατακόρυφα στις περιπτώσεις με αρχική τιμή της CRP < 100mg/L, όπου η ευαισθησία της εξέτασης είναι απόλυτη (100%). Ως εκ τούτου, ασθενείς με ήπια μεν κλινική εικόνα οξείας εκκολπωματίτιδας πρέπει να υποβάλλονται πάντοτε σε αξονική τομογραφία εάν τα αρχικά επίπεδα της CRP είναι ιδιαίτερα υψηλά. Σε αυτή την περίπτωση εξασφαλίζεται και η καλύτερη δυνατότητα διάγνωσης της νόσου, αφού η αξονική έχει υψηλότερη ευαισθησία από τις λοιπές μεθόδους (12,14), αλλά και η

σταδιοποίηση της βαρύτητας της ενδοκοιλιακής λοίμωξης βάσει των κατηγοριών Hinchey.

Το ερώτημα που τίθεται εν συνεχεία είναι η διαχείριση του ασθενούς με κλινική διάγνωση οξείας εκκολπωματίτιδας και CRP < 170 mg/L, και πόσο ασφαλής είναι αυτή την περίπτωση η μή διενέργεια αξονικής τομογραφίας όσον αφορά την αστοχία διάγνωσης. Η μελέτη της ακρίβειας της κλινικής διάγνωσης της οξείας εκκολπωματίτιδας δεν αποτελεί καθ'εαυτό ερευνητικό στόχο αυτής της διατριβής, αφού είναι ικανή η άντληση σχετικών πληροφοριών από τη διεθνή βιβλιογραφία. Στο γενικό μέρος αναφερθήκαμε ότι η ακρίβεια διάγνωσης της οξείας εκκολπωματίτιδας με κλινικά μόνο μέσα κυμαίνεται μεταξύ 43-68%, το οποίο σημαίνει ότι η αξονική τομογραφία μπορεί να αποφευχθεί σε έναν ικανό αριθμό ασθενών (13). Είναι ενδεικτικό ότι ο συνδυασμός λήψης ιστορικού, κλινικής εξέτασης και εκτίμησης, και εργαστηριακών εξετάσεων αίματος δίδουν 65-70% διαγνωστικής ευαισθησίας (35–38). Επιπλέον, η χρήση του υπερηχογραφήματος αυξάνει περαιτέρω την δυνατότητα διάγνωσης άνευ αξονικής, το οποίο υπό έμπειρη καθοδήγηση μπορεί να φθάσει τη διαγνωστική ακρίβεια της αξονικής με αναφερθείσα ευαισθησία περί του 86-94% (13,47). Επίσης, υπάρχουν περιπτώσεις όπου το υπερηχογράφημα μπορεί να απεικονίσει σοβαρά επιπλεγμένη οξεία εκκολπωματίτιδα με ευμεγέθες απόστημα ή με παρουσία ελεύθερου υγρού επί γενικευμένης περιτονίτιδας (47). Τακτική κολοσκόπηση μετά την αποθεραπεία του περιστατικού επιβεβαιώνει την ύπαρξη εκκολπωμάτωσης ως αιτία λοίμωξης (12,14). Η κλινική διάγνωση της οξείας εκκολπωματίτιδας με ή χωρίς τη χρήση υπερηχογραφήματος είναι πλέον δημοφιλής σε πολλά κέντρα αφού μέρος των ασθενών τους δεν υποβάλλονται σε αξονική τομογραφία για τη διάγνωση (και συνεπώς την απεικονιστική σταδιοποίηση) της οξείας εκκολπωματίτιδας (29,41–44). Παραδείγματος χάριν, ολλανδική μελέτη 1277

ασθενών χρησιμοποίησε αμιγώς κλινική διάγνωση σε 168 περιστατικά (13.2%), και υπερηχογράφημα σε 427 περιστατικά (33.4%), με χρήση αξονικής στο υπόλοιπο 53.4% (44). Οι Ridgway και συν. είχαν αμιγώς κλινική διάγνωση στην συντηρητική πλειψηφία των περιστατικών τους με επιβεβαίωση κατά 85% της ύπαρξης εκκολπωμάτωσης στην τακτική κολοσκόπηση ελέγχου (41). Εν κατακλείδι, είναι δυνατή η διάγνωση σημαντικού αριθμού (περί το 50%) περιστατικών με οξεία εκκολπωματίτιδα άνευ αξονικής τομογραφίας.

Συμπερασματικά, επί επαρκούς κλινικής ή και υπερηχογραφικής διάγνωσης οξείας εκκολπωματίτιδας η διαχείριση του περιστατικού μπορεί να παραμένει στο χώρο της πρωτοβάθμιας περίθαλψης εφόσον η αρχική τιμή της CRP είναι κατώτερη των 170 mg/L). Αυτό συνεπάγεται μείωση των εξόδων της αξονικής απεικόνισης και της διακομιδής, αλλά και αποσυμφόρησης των μονάδων υγείας ανώτερης βαθμίδας περίθαλψης (65,74,105). Τα αποτελέσματα αυτά ισχύουν βέβαια για ασθενείς που δεν έχουν τους περιοριστικούς παράγοντες οι οποίοι καθ'εαυτό επηρεάζουν τη βασική τιμή της CRP και αναγράφονται στον πίνακα 7. Στους παράγοντες αυτούς προστίθενται και το ιστορικό της μεταμόσχευσης οργάνων, της αιμοδιάλυσης, ή της νεφρικής ή της ηπατικής δυσλειτουργίας (14,89). Το εύρημα αυτό έρχεται να καλύψει την ασάφεια για τη διαχείριση του περιστατικού μετά από μια ικανοποιητική διάγνωση οξείας εκκολπωματίτιδας άνευ χρήσης αξονικού τομογράφου, διότι παρέμενε το ερώτημα του προσδιορισμού της βαρύτητας της νόσου.

Χρειάζεται να τονιστεί ότι η CRP σαν εξέταση δεν μπορεί να υποκαταστήσει καθολικά την αξονική τομογραφία για τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση της οξείας εκκολπωματίτιδας. Η αξονική είναι απαραίτητη σε περίπτωση διαφοροδιαγνωστικής δυσκολίας με κλινικά ή υπερηχολογικά μέσα, ακόμα και αν η CRP είναι < 170 mg/L (35). Στη Γερμανία βρίσκεται υπό ανάπτυξη ένα πρόγραμμα μείωσης του αριθμού

των αξονικών τομογραφιών με στόχο να περιορισθεί η ακτινοβόλιση του πληθυσμού (35). Όσον αφορά την οξεία εκκολπωματίτιδα προτείνεται η εξασφάλιση διάγνωσης με κλινικά και υπερηχογραφικά μέσα, ενώ η αξονική τομογραφία ενδείκνυται εάν υπάρχουν διαγνωστικές δυσκολίες ή εάν υπάρχει υποψία σοβαρού επεισοδίου (13,35,65,74,106). Η πρόβλεψη βαρέος επεισοδίου με αμιγώς κλινικά μέσα ήταν στην ουσία μη εφαρμόσιμη έως τώρα (12), και αυτό το κενό έρχεται να καλύψει το αποτέλεσμα της παρούσας μελέτης. Βέβαια, η κλινική επανεκτίμηση και η διενέργεια αξονικής κρίνεται απαραίτητη σε περίπτωση συντηρητικής θεραπείας ασθενούς που εκτιμήθηκε αρχικά ως έχων ήπια νόσο, αλλά στην πορεία (πάροδος 48 ωρών) δεν παρουσίασε βελτίωση ή παρουσίασε κλινική επιδείνωση (70,74,78).

Η αξονική τομογραφία είναι ούτως ή άλλως αναγκαία σε περιστατικά με παθήσεις ή παράγοντες που καθιστούν την συνεκτίμηση της αρχικής τιμής της CRP ως αναξιόπιστη (πίνακας 7), σε ασθενείς με χρόνια συμπτωματολογία λόγω εκκολπωμάτωσης/εκκολπωματίτιδας, ή σε ευπαθείς ασθενείς λόγω ηλικίας ή συμπαρομαρτούντων παθήσεων. Συγκεκριμένα, η ανάγκη χειρουργικής παρέμβασης - ανεξαρτήτου τιμής της CRP - είναι κλινικά προφανής σε ασθενείς με χρόνια εμμένοντα συμπτώματα λόγω πρωτύτερων επεισοδίων οξείας εκκολπωματίτιδας. Χαρακτηριστικά κλινικά παραδείγματα από ασθενείς που μελετήσαμε αναφέρθηκαν στην προηγούμενη ενότητα. Επομένως, η κλινική απόφαση για χειρουργική θεραπεία είναι δόκιμη και επαρκής σε ασθενείς με μερική στένωση ή ολική απόφραξη επί τη βάση εκκολπωματικής νόσου (εικόνες 28, 29), με συρίγγιο μεταξύ παχέος εντέρου και ουροδόχου κύστης (εικόνα 24), και με οξεία επιδείνωση χρόνιου εμμένοντος κοιλιακού άλγους (εικόνα 25) (103). Βέβαια, η απεικόνιση είναι χρήσιμη σε αυτές τις περιπτώσεις για την τεχνική προετοιμασία του χειρουργικού σχεδιασμού. Επιπλέον, κρίνεται συνετή η λήψη αξονικής τομογραφίας σε ευπαθείς ασθενείς των οποίων η

αντοχή σε μία λοίμωξη είναι ελαττωμένη σε σχέση με ασθενείς χωρίς αξιόλογο ιατρικό ιστορικό. Παράγοντες ευπάθειας που έχουν διερευνηθεί είναι η προχωρημένη ηλικία, η πολυνοσηρότητα (βάσει προσδιορισμού με τη χρήση του δείκτη πολυνοσηρότητας κατά Charlson), η σοβαρή ηπατική ή νεφρική δεισλειτουργία, ο καρκίνος, τα αυτοάνοσα νοσήματα ή οι ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, η κορτιζονουχος θεραπεία, και η ύπαρξη συστημικής σήψης ή υπότασης ή οργανικής ανεπάρκειας κατά την παρουσίαση του ασθενούς (14,34,42,43,72,107). Η αξονική απεικόνιση κρίνεται δόκιμη σε ασθενείς με τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά στο πλαίσιο πλήρους διερεύνησης και ανεξαρτήτως τιμής CRP.

Η σημασία των αποτελεσμάτων αυτής της διατριβής διευρύνεται εάν ληφθεί υπ' όψιν ο ορισμός του σοβαρού (επιπλεγμένου) επεισοδίου οξείας εκκολπωματίτιδας που χρησιμοποιήθηκε εδώ. Ο ορισμός ως σοβαρής νόσου μόνο των περιπτώσεων που χρειάστηκαν επείγουσα διαδερμική παροχέτευση ή χειρουργείο ή που είχαν ευμεγέθες απόστημα ή γενικευμένη περιτονίτιδα στην απεικόνιση (Hinchey \geq II), είναι απολύτως κλινικά προσανατολισμένος αφού στοχεύει σε απτή και σαφή χρήση επί της κλινικής πράξης (65). Κανένα περιστατικό της σειράς μας με περιχαρακωμένη διάτρηση ή περιορισμένο απόστημα δεν χρειάστηκε ακτινολογική ή χειρουργική παρέμβαση για τη θεραπεία του οξέος επεισοδίου, κάτι στο οποίο συμφωνεί η διεθνής βιβλιογραφία (54,55). Αντίθετα, οι λοιπές συναφείς έρευνες που είναι διαθέσιμες στη βιβλιογραφία θεώρησαν την περιορισμένη διάτρηση (Hinchey Ib) εντός της ομάδας των επιπλεγμένων περιστατικών (44,72,86,87,108). Αυτή η διάκριση έχει κατά τη γνώμη μας περιορισμένη κλινική σημασία και επιπλέον θεωρούμε ότι ενδέχεται να είναι και αποπροσανατολιστική από τη στιγμή που στην «επιπλεγμένη» ομάδα περιλαμβάνονται με σοβαρή και με ήπια κλινική εικόνα συγχρόνως.

Η παρούσα μελέτη αποτελεί τη μοναδική προοπτική έρευνα σχετικά με τον

προβλεπτικό ρόλο της CRP για την βαρύτητα της οξείας εκκολπωματίτιδας. Παρ' όλα αυτά, κρίνεται αναγκαία η πραγματοποίηση έτερης προοπτικής μελέτης με την ίδια εξειδικευμένη μεθοδολογία και με στόχο την εξωτερική επικύρωση (validation) των αποτελεσμάτων δια της χρήσης μεγαλύτερου δείγματος ώστε να εκπροσωπηθεί εκτενέστερα η υποομάδα με την βαριά νόσο (Hinchey > Ib).

Επιπλέον, μελλοντική τυχαιοποίηση ασθενών με χαμηλή τιμή της CRP και επιλεγμένων βάσει της απουσίας των προαναφερθέντων παραγόντων, θα οριοθετήσει με ασφάλεια τα κριτήρια για την μη αναγκαιότητα της αξονικής απεικόνισης στην οξεία εκκολπωματίτιδα.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Ο βασικός περιορισμός της φινλανδικής μελέτης είναι ο αναδρομικός της σχεδιασμός. Βέβαια, το μοντέρνο σύστημα άμεσης ηλεκτρονικής ψηφιακής αρχειοποίησης των ιατρικών δεδομένων κατά την παραγωγή τους (π.χ. κείμενο περιγραφής κλινικής εξέτασης και πορείας νόσου, εργαστηριακές και ακτινολογικές εξετάσεις) του πανεπιστημιακού νοσοκομείου του Oulu ελαχιστοποίησε τη πιθανότητα απώλειας ή λάθους στη συλλογή των μεταβλητών. Ως συνέπεια της αναδρομικής φύσης της μελέτης αυτής, δεν μπορεί να αποκλειστεί με βεβαιότητα η περίπτωση να ασκήθηκε υπερθεραπεία σε ελάχιστους ασθενείς που στην ουσία είχαν ήπια οξεία εκκολπωματίτιδα και χαμηλή CRP. Πιθανώς να εμπίπτει σε αυτή την κατηγορία ένα περιστατικό φλέγμονα (Hinchey Ia) με αρχική CRP = 124 mg/L, το οποίο βάσει των αρχείων χειρουργήθηκε επειγόντως (σιγμοειδεκτομή με αναστόμωση) χωρίς ισχυρή αιτιολόγηση. Βάσει της ερευνητικής δεοντολογίας αυτό το περιστατικό καταγράφηκε ως «επιπλεγμένο», προκειμένου να ισχύουν οι ίδιοι

κανόνες επιλογής βαρύτητας της νόσου για όλους τους ασθενείς βάσει των διαθέσιμων στοιχείων. Σημειώσαμε στην δημοσίευση του 2014 (39) ότι η πιθανότητα ύπαρξης ολίγων παρομοίων περιστατικών (patient selection bias) θα είχε ως συνέπεια τον υπολογισμό ενός χαμηλότερου σημείου αποκοπής. Στην περίπτωση ασφαλούς αναγνώρισης και αφαίρεσης τέτοιων περιπτώσεων το πραγματικό όριο αποκοπής θα ήταν ελαφρώς μεγαλύτερο. Αυτό επιβεβαιώνεται με την πρόσφατη δημοσίευσή μας - όπου πιστοποιήθηκε προοπτικά η αιτία επειγόντως χειρουργείου του έκαστου περιστατικού -, κατά την οποία το προτεινόμενο όριο αποκοπής είναι ελαφρώς μεγαλύτερο (στα 173 mg/L αντί για 170 mg/L) (39,54).

Άλλος αξιοσημείωτος περιορισμός της φινλανδικής μελέτης είναι ότι σε τμήμα των περιστατικών δεν διενεργήθηκε αξονική τομογραφία, που είναι το ακριβέστερο μέσο διάγνωσης της οξείας εκκολπωματίτιδας (12). Δεν αποκλείεται συνεπώς μικρή πιθανότητα διαγνωστικού σφάλματος, η οποία όμως περιορίστηκε από τη χρήση υπερηχογραφήματος για την ενίσχυση της κλινικής διάγνωσης, καθώς και από κριτήρια αποκλεισμού περιστατικών που είχαν υποψία γυναικολογικής πάθησης κατά την εκτίμηση από γυναικολόγο ή συμπτώματα ή θετικές εξετάσεις πάθησης ουροποιητικού (39). Επιπλέον ασθενείς με μικρή αμφιβολία στη διάγνωση επανεξετάστηκαν κατά τη νοσηλεία με αξονική τομογραφία, ενώ αναγκαίο κριτήριο ήταν η επιβεβαίωση εκκολπωμάτωσης στην τακτική κολοσκόπηση ελέγχου.

Σχετικά με την ελληνική μελέτη, σχετικό περιορισμό αποτελεί το ποσοτικό δείγμα των 99 ασθενών (και ειδικά η υποομάδα των βαρέων περιστατικών που ήταν 11) το οποίο δικαιολογείται από τον προοπτικό σχεδιασμό και εκτέλεση της. Η σειρά δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ως ποσοτικώς μικρή από τη στιγμή που η μοναδική έως τώρα διαθέσιμη προοπτική μελέτη από τους John και συν. απαρτίστηκε συνολικά από 44 περιστατικά, και επομένως περιορίστηκε σε αμιγώς περιγραφικό πλαίσιο χωρίς τη

δυνατότητα υπολογισμού παραγόντων κινδύνου (109). Από την άλλη, οι λοιπές διαθέσιμες σειρές με συναφές θέμα έχουν μεγαλύτερο πληθυσμό μελέτης αλλά είναι όλες αναδρομικές και επιπλέον συγχέουν τον ορισμό του «επιλεγμένου» επεισοδίου αφού περιλαμβάνουν σε αυτό κλινικώς ανεπίπλεκτα περιστατικά (44,72,86,87,108). Παρ'όλα αυτά, λόγω του μετρίου ποσοτικά δείγματος της υποομάδας με σοβαρή νόσο στη προοπτική μας μελέτη, κρίνουμε ότι είναι χρήσιμο τα αποτελέσματά μας να επικυρωθούν (validation) με έρευνα σε εξωτερικές σειρές από άλλα κέντρα. Επιπλέον, η μέγιστη διάμετρος μικρού παρακολικού αποστήματος (Hinchey Ib) στη σειρά μας δεν ξεπερνούσε τα 3.1 εκατοστά. Επομένως, η μελέτη μας δεν μπορεί να αποφανθεί για αποστήματα κατηγορίας Hinchey Ib με μεγαλύτερη διάμετρο. Τέλος, επισημάνθηκε ήδη σε προηγούμενη ενότητα ότι είναι συνετή η λήψη αξονικής τομογραφίας με σκοπό σταδιοποίησης σε ασθενείς με ευπαθή χαρακτηριστικά ανεξαρτήτως των εργαστηριακών αποτελεσμάτων.

Σε αυτό το σημείο χρειάζεται να υπογραμμιστεί ότι τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού περιστατικών από την ανάλυση τα οποία περιγράφονται στην ενότητα της μεθοδολογίας (πίνακας 7) δεν αποτελούν κατ'ουσίαν παράγοντες περιορισμού της παρούσας μελέτης, αλλά αντίθετα θέτουν τα όρια εντός των οποίων η αρχική τιμή της CRP μπορεί να λειτουργήσει ασφαλώς ως προβλεπτικός παράγοντας βαρύτητας. Στη παρούσα μελέτη, το ποσοστό των περιστατικών με συνοσηρότητα που επηρεάζει τη βασική τιμή της CRP ήταν μειωθητικό (13 %). Εάν αυτά τα περιστατικά δεν είχαν αποκλειστεί από τη στατιστική ανάλυση, η ειδικότητα αλλά κυρίως η ευαισθησία του ορίου αποκοπής θα ήταν χαμηλότερες από αυτές που υπολογίστηκαν, εάν ληφθούν υπόψιν οι τιμές του πίνακα 7. Συνεπώς, η CRP παρουσιάζει δόκιμη χρήση ως προβλεπτικό μέσο στην ευρύτερη πλειοψηφία των περιπτώσεων με σαφές πλαίσιο εφαρμογής το οποίο απουσιάζει από τις λοιπές συναφείς μελέτες (44,72,86,87). Η

παρούσα μελέτη θέτει το σαφές πλαίσιο χρήσης της CRP ως παράγοντα πρόβλεψης της βαρύτητας της οξείας εκκολπωματίτιδας αναδεικνύοντας επαρκώς τις περιπτώσεις στις οποίες η CRP δεν παρέχει αξιόπιστη πρόβλεψη.

Η μελέτη δεν διαθέτει τον επιστημονικό σχεδιασμό για να αποφανθεί σε ποιούς ασθενείς δεν χρειάζεται η λήψη αξονικής τομογραφίας, αφού όλοι υπεβλήθησαν σε αυτή την εξέταση. Ο στόχος είναι η πρόβλεψη του βαρέως επεισοδίου με κλινικοεργαστηριακά μέσα, και βάσει του αποτελέσματος διαφαίνεται ότι η αξονική απεικόνιση δεν είναι αναγκαία σε επιλεγμένους ασθενείς με χαμηλή αρχική τιμή της CRP. Τα ακριβή κριτήρια αποφυγής της αξονικής απεικόνισης πρέπει να αποτελέσουν το θέμα εξειδικευμένης μελλοντικής έρευνας με τυχαιοποίηση των ασθενών με χαμηλή CRP σε δύο σκέλη, εκ των οποίων το ένα να μη περιλαμβάνει τη χρήση αξονικής απεικόνισης.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΜΕ ΥΠΑΡΧΟΥΣΕΣ ΣΥΝΑΦΕΙΣ ΕΡΕΥΝΕΣ

Παλαιότερες δημοσιεύσεις είναι αναδρομικού χαρακτήρα και επικεντρώθηκαν στο συσχετισμό του επιπέδου της CRP για την πρόβλεψη οποιασδήποτε διάτρησης επί οξείας εκκολπωματίτιδας, χωρίς όμως να ληφθεί υπ' όψιν ότι η περιγεγραμμένη διάτρηση χρήζει σχεδόν πάντα συντηρητικής αντιμετώπισης σε σχέση με την ελεύθερη διάτρηση (methodology bias) (44,72,87). Επομένως, ο στόχος των μελετών αυτών ήταν περιορισμένος λόγω του ότι ο κλινικός προσανατολισμός ήταν μη ισχυρός. Όντως, επί της κλινικής πράξης το ενδιαφέρον επικεντρώνεται ουσιαστικά στην πρόβλεψη των περιστατικών που θα χρειαστούν επείγουσα παρέμβαση (διαδερμική παροχέτευση ή επείγον χειρουργείο). Επίσης, οι πρωτότερες μελέτες πραγματοποιήθηκαν στην ουσία σε μη επιλεγμένους ασθενείς, αφού δεν

αποκλείστηκαν περιστατικά με συνυπάρχουσες καταστάσεις που επηρεάζουν τη βασική έκκριση της CRP παραβιάζοντας την βασική αρχή φυσιολογίας αυτής της πρωτεΐνης (patient selection bias). Προκειμένου να ερμηνευθεί η αντιπαράβολή των αποτελεσμάτων μας με αυτών της βιβλιογραφίας, θα σημειώσουμε ότι η ευαισθησία είναι η ικανότητα μιας εξέτασης να πιστοποιήσει την ύπαρξη μιας βλάβης, ενώ η ειδικότητα είναι η ικανότητα της εξέτασης να αποκλείσει την πιθανότητα βλάβης. Η ακρίβεια μίας εξέτασης εξαρτάται από το γινόμενο των βαθμών ευαισθησίας και ειδικότητας.

Αρχικά, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι υπάρχει μία μοναδική δημοσίευση του 2007 με προοπτική μελέτη σε μικρή σειρά με 42 περιστατικά οξείας εκκολπωματίτιδας. Παρ'ότι είχε περιγραφικό σχεδιασμό ήταν η πρώτη που ανέδειξε ότι οι ασθενείς που χρειάστηκαν επείγον χειρουργείο είχαν αυξημένη τιμή της αρχικής CRP σε σχέση με αυτούς που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά (281 mg/L vs 58 mg/L αντίστοιχα) (109). Στα θετικά της μελέτης είναι ότι ο εργαστηριακός έλεγχος έγινε εντός 4ώρου από την παρουσίαση του ασθενούς στο τμήμα επειγόντων περιστατικών προσφέροντας ομοιογένεια στο δείγμα, αφού είναι γνωστό ότι οι τιμές της CRP παρουσιάζει σημαντική μεταβολή εντός 24ώρου από την έναρξη της θεραπείας (100). Λόγω του μικρού δείγματος η μελέτη ήταν περιγραφική χωρίς τη δυνατότητα εύρεσης παραγόντων πρόβλεψης επείγοντος χειρουργείου, όμως έθεσε τη βάση για έναρξη περαιτέρω έρευνας (109).

Το 2010 δημοσιεύθηκε αναδρομική μελέτη από την Ελβετία σε 247 ασθενείς με οξεία εκκολπωματίτιδα μεταξύ των ετών 2001-2008 (87). Υπολογίστηκε ότι διάτρηση (35% των περιστατικών) ήταν ελάχιστα πιθανή επί τιμής CRP <50 mg/L, ενώ τιμή >200 mg/L ήταν ισχυρός παράγων πρόβλεψης διάτρησης (είτε περιορισμένης, είτε εκτεταμένης, δηλ. Hinchey > Ia). Συγκεκριμένα, τιμή CRP >50

mg/L είχε 86% ευαισθησία και 27% ειδικότητα για ύπαρξη διάτρησης, ενώ οι αντίστοιχες τιμές για CRP >150 mg/L ήταν 44% και 81%, και για CRP >200 mg/L ήταν 28% και 93%. Το βέλτιστο όριο αποκοπής της τιμής της CRP εκτιμήθηκε στα 150 mg/L. Οι ασθενείς που χρειάστηκαν επείγον χειρουργείο αποτέλεσαν το 17% της σειράς (42 ασθενείς) και είχαν μέση τιμή CRP 171.8 mg/L, ενώ οι υπόλοιποι 205 είχαν μέση CRP 101.5 mg/L (σημειώνεται η απουσία αναφοράς σε χρήση διαδερμικής παροχέτευσης). Αυτή η μελέτη έθεσε την αρχική βάση ότι πολύ χαμηλή τιμή της CRP (< 50 mg/L) προβλέπει την ύπαρξη φλέγμονα (Hinchey Ia), ενώ επί υψηλότερων τιμών αυξάνεται η πιθανότητα διάτρησης (Hinchey >Ia). Αυτά τα αποτελέσματα κρίνονται χρήσιμα για την περίπτωση με τιμές CRP < 50 mg/L, όμως δεν βοηθούν στα λοιπά περιστατικά με CRP > 50 mg/L από τη στιγμή που το όριο αποκοπής παρουσίασε χαμηλή ακρίβεια. Οι συγγραφείς δήλωσαν ότι σε περίπτωση αποφυγής της χρήσης αξονικής τομογραφίας στα 58 περιστατικά με CRP <50 mg/ml (23.5%) θα υπήρχε αστοχία ανίχνευσης «επιπλεγμένης» νόσου στα 12 περιστατικά χωρίς όμως να διευκρινίζουν τον κλινικό αντίκτυπο.

Η συγκεκριμένη μελέτη φέρει σημαντικά σφάλματα που συνεισέφεραν στη φθορά της ακρίβειας του σημείου αποκοπής. Εώς 10% των ασθενών έλαβαν προνοσοκομειακά αντιβιοτικά τα οποία προφανώς ελάττωσαν την τιμή της CRP. Οι τιμές της CRP που μελετήθηκαν ελήφθησαν επί διαστήματος 48 ωρών μετά την παρουσία του ασθενούς στο Τ.Ε.Π. αλλοιώνοντας την ομοιομορφία του αιματολογικού δείγματος λόγω μεροληψίας στην χρονική επιλογή λήψης αυτού (μεροληψία δείγματος και μεθοδολογίας). Σε μελέτη μας έχουμε δείξει ότι η CRP πρέπει να λαμβάνεται άμεσα με την παρουσία του ασθενούς στο Τ.Ε.Π. ή εντός το πολύ 4 ωρών, αφού η τιμή της παρουσιάζει σοβαρές μεταβολές εντός 24 ωρών (116,105). Επιπλέον, οι συγγραφείς δεν διαχώρησαν την περίπτωση περιορισμένης

από την ελεύθερη διάτρηση αφού ανέμειξαν τα περιστατικά που χρειάστηκαν χειρουργείο με περιστατικά που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά (end-point methodology bias). Μάλιστα, η πλειοψηφία των ασθενών με διάτρηση δεν χρειάστηκε χειρουργείο. Αυτό συνετέλεσε στα πτωχά ποσοστά ευαισθησίας ειδικότερα για τις διάφορες τιμές της CRP άνω των 50 mg/L. Ενδιαφέρον παρουσιάζει βέβαια το γεγονός ότι η ειδικότητα του 27% για τις χαμηλές τιμές CRP < 50 mg/L είναι όμοια με δική μας (28.4%). Επίσης, το όριο αποκοπής της CRP της έρευνάς μας (173 mg/L) έχει 91.9% ειδικότητα, τιμή που προσομοιάζεται από την ειδικότητα των υψηλότερων τιμών CRP της ελβετικής μελέτης (81% για CRP > 150mg/L, 93% για CRP > 200 mg/L). Αυτό οφείλεται στο ότι η ειδικότητα είναι δείκτης αποκλεισμού της πιθανότητας μιας πάθησης (ύπαρξη διάτρησης για την ελβετική μελέτη, και ανάγκη παρέμβασης στη δική μας έρευνα). Υψηλή ειδικότητα του ορίου αποκοπής της CRP συνεπάγεται μειωμένη πιθανότητα διάτρησης ή παρέμβασης για τιμές CRP κάτω του ορίου. Επί χαμηλής ευαισθησίας, τιμές άνω του ορίου αποκοπής δεν αποκλείουν την περίπτωση ήπιας νόσου (απουσία διάτρησης ή παρέμβασης). Περιέργως, η ελβετική μελέτη παρουσίασε ιδιαιτέρως χαμηλά ποσοστά ευαισθησίας σε υψηλά όρια της CRP τα οποία δεν συναντούν άλλη λογική εξήγηση πέραν του ότι μέρος των δειγμάτων πάρθηκαν με την πάροδο 24 ή και 48 ωρών. Έχουμε δείξει ότι η επαναληπτική τιμή της CRP εντός 24 ωρών από την εισαγωγή είναι αυξημένη σε ασθενείς με ήπια νόσο (100). Συμπερασματικά, το φάσμα των τιμών της CRP μεταξύ 50 mg/L και 200 mg/L δεν μπορεί να ερμηνευθεί επαρκώς, πιθανώς λόγω των προαναφερθέντων μεθοδολογικών σφαλμάτων.

Η επόμενη αναδρομική δημοσίευση ήρθε το 2013 από τους van de Wall και συν. σε πλήθος 426 ασθενών με οξεία εκκολπωματίτιδα μεταξύ των ετών 2005-2011 (44). Το 85% είχαν φλέγμονα που ορίστηκε από τους ερευνητές ως μη επιπλεγμένη

νόσος (Hinchey Ia, διάμεση CRP = 87 mg/L), και το 15% είχε περιορισμένη ή ελεύθερη διάτριση και ορίστηκε ως «επιπλεγμένη» νόσος (Hinchey > Ia, διάμεση CRP = 224 mg/L). Και σε αυτή τη μελέτη δεν υπήρξε αποκλεισμός ασθενών με άλλες παθήσεις ή θεραπείες που επηρεάζουν το βασικό επίπεδο της CRP. Η CRP ήταν ο μοναδικός ανεξάρτητος παράγων πρόβλεψης «επιπλεγμένης» νόσου. Το βέλτιστο όριο αποκοπής της CRP για πρόβλεψη οποιουδήποτε βαθμού διάτρησης (Hinchey Ia vs Hinchey >Ia) ήταν στα 175 mg/L με ευαισθησία 61% και ειδικότητα 82%. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης προσεγγίζουν τα αποτελέσματα της ερευνητικής μας ομάδας, και η όποια απόκλιση πιθανώς να οφείλεται στις μεθοδολογικές διαφορές που επισημάνθηκαν πρωτύτερα. Εικάζουμε ότι η ακρίβεια θα συνέπιπτε πλήρως με αυτή της δικής μας μελέτης στην περίπτωση μετακίνησης των ασθενών με μικρό παρακολικό απόστημα (Hinchey Ib) στο πεδίο ορισμού της ομάδας με «ανεπίπλεκτη» νόσο, με παράλληλο αποκλεισμό από τη στατιστική ανάλυση των περιστατικών με έτερες συνθήκες που συνεπηρεάζουν το βασικό επίπεδο της CRP. Σε αυτή την περίπτωση οι συγγραφείς πιθανώς να είχαν αποφύγει τη δήλωση ότι χαμηλές τιμές CRP δεν αποκλείουν με ασφάλεια «επιπλεγμένη» νόσο. Από τα αρνητικά της μελέτης αποτελεί η πλήρης απουσία ενημέρωσης σχετικά με το κλινικό αποτέλεσμα.

Το επόμενο έτος ακολούθησε δημοσίευση από το Ισραήλ στην οποία σε 295 ασθενείς με οξεία εκκολπωματίτιδα που εξετάστηκαν μεταξύ του 2010-2012, οι 243 (82%) είχαν «ανεπίπλεκτη» νόσο (Hinchey Ia) με μέση CRP τα 63.5 mg/ml, και οι υπόλοιποι 52 (Hinchey >Ia) είχαν «επιπλεγμένη» με μέση CRP τα 133.5 mg/ml (86). Η CRP εξετάστηκε μόνο μονοπαραγοντικά και το βέλτιστο όριο αποκοπής για την πρόβλεψη της επιπλεγμένης νόσου υπολογίστηκε στα 90 mg/ml (ευαισθησία 88%, ειδικότητα 75%). Οι συγγραφείς δήλωσαν ότι αν είχε αποφευχθεί η χρήση αξονικής

τομογραφίας στα περιστατικά με CRP <50 mg/ml (19.7% των περιστατικών) θα υπήρχε μόνο 2% αστοχία ανίχνευσης «επιπλεγμένης» νόσου χωρίς όμως να διευκρινίζουν τον κλινικό αντίκτυπο πέραν του ότι τα «επιπλεγμένα» περιστατικά είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας. Σημαντικό εύρημα ήταν ότι μεταξύ των ασθενών με «επιπλεγμένη» νόσο, αυτοί που ακολουθούσαν θεραπεία κορτιζόνης είχαν μικρότερη μέση τιμή CRP (109 mg/ml) επιβεβαιώνοντας την επιλογή μας για αποκλεισμό αυτών των ασθενών από τη στατιστική ανάλυση προκειμένου να εξασφαλισθεί ομοιογενές δείγμα.

Τον ίδιο ορισμό επιπλεγμένης νόσου ακολούθησαν και οι Mäkelä και συν. (2015) οι οποίοι μελέτησαν 350 ασθενείς με πρώτο επεισόδιο οξείας εκκολπωματίτιδας μεταξύ των ετών 2009-2013 (72). Αποκλείστηκαν από την ανάλυση 15 ασθενείς με συρίγγιο ή καρκίνο παχέος εντέρου, ενώ δεν αποκλείστηκαν λοιποί παράγοντες που επηρεάζουν το βασικό επίπεδο της τιμής της CRP. Εκατόν εξήντα εννέα ασθενείς (48.3%) είχαν «μή επιπλεγμένη» νόσο (Hinchey Ia) και μέση τιμή της CRP τα 96 mg/L, ενώ 181 είχαν «επιπλεγμένη» νόσο (Hinchey >Ia) και μέση CRP τα 182 mg/L. Διακόσιοι ασθενείς είχαν CRP < 150 mg/L. Ως ανεξάρτητοι παράγοντες πρόβλεψης «επιπλεγμένης» νόσου ανευρέθηκαν η προχωρημένη ηλικία και η CRP με βέλτιστο προβλεπτικό όριο αποκοπής τα 149.5 mg/L (ευαισθησία 65%, ειδικότητα 85%). Οι ίδιοι ασθενείς επανήλθαν με έτερη παράλληλη δημοσίευση το ίδιο έτος (2015) στην οποία επιχείρησαν να μελετήσουν μόνο την ομάδα των ασθενών με CRP <150 mg/L από την προαναφερθείσα σειρά, με στόχο την διερεύνηση της CRP ως προβλεπτικό παράγοντα «επιπλεγμένης» νόσου (72,110). Αυτή η δημοσίευση υπέστη εύλογη κριτική (65) η οποία παρέμεινε αναπάντητη, εφόσον παραποιήθηκε το πλήθος της σειράς και των υποομάδων σε σχέση με τη μητρική σειρά προδίδοντας αναξιοπιστία υλικού (72,110). Μεταξύ των άλλων αιτιών

κριτικής ήταν η μεθοδολογική αυτοαναίρεσή της, από τη στιγμή που η κύρια ομάδα μελέτης ασθενών προήρθε μετά από χρήση παλαιότερου ορίου αποκοπής της CRP, οπότε η νέα υποομάδα ήταν άκυρο να μελετηθεί εκ νέου για να αποφανθεί εάν η CRP είναι προβλεπτικός παράγων βαρύτητας νόσου (65).

Πρόσφατα δημοσιεύθηκε μελέτη από την Ολλανδία η οποία πραγματεύθηκε έναν κλινικά προσανατολισμένο στόχο, αυτόν της διερεύνησης παραγόντων πρόβλεψης αποτυχίας της συντηρητικής παρακολούθησης άνευ αντιβίωσης σε περιστατικά οξείας εκκολπωματίτιδας με Hinchey Ia (71). Το αποτέλεσμα ήταν πολύ ενδιαφέρον και συμβατό με τις έρευνες της παρούσας διατριβής, αφού ανευρέθη ότι ο κίνδυνος κλινικής αποτυχίας αυξάνεται σημαντικά σε περιπτώσεις με CRP εισαγωγής > 170 mg/L. Έτερη πρόσφατη αναδρομική δημοσίευση από την Ολλανδία παρουσίασε ένα συνδυασμό 3 παραγόντων για την πρόβλεψη απουσίας διάτρησης στην απεικόνιση, μεταξύ των οποίων και η CRP. Ασθενείς με απουσία τοπικού ψηλαφητικού περιτονισμού, CRP < 100 mg/L, και τιμή λευκών αιμοσφαιρίων < 15 x 10⁹ /L, διέτρεχαν λιγότερο από 7.5% κίνδυνο οποιασδήποτε διάτρησης με 96% αρνητική προβλεπτική αξία (74). Οι συγγραφείς δεν έδωσαν στοιχεία περί του κλινικού αποτελέσματος.

Εν κατακλείδι, η προηγούμενες σειρές που διερεύνησαν τον ρόλο της CRP ως προς τη βαρύτητα της οξείας εκκολπωματίτιδας ήταν αναδρομικές, και αναφέρθηκαν κυρίως σε απεικονιστικούς στόχους χωρίς να παρουσιάζουν το κλινικό αποτέλεσμα. Ανέδειξαν μεν τη CRP ως ανεξάρτητο παραγοντα πρόβλεψης αλλά με χαμηλότερο επίπεδο ακρίβειας του ορίου αποκοπής της CRP σε σχέση με την μελέτη της παρούσας διδακτορικής διατριβής λόγω της μη ειδικής μεθοδολογικής προσέγγισης. Ο επιστημονικός τους στόχος (end-point) ήταν ασθενής από κλινικής απόψεως, αφού η ύπαρξη οποιασδήποτε διάτρησης θεωρήθηκε ως «επιπλεγμένη» νόσος. Αντίθετα,

έχει αποδειχθεί ότι η διάτρηση δεν είναι συνώνυμο ανάγκης χειρουργικής παρέμβασης ή διαδερμικής παροχέτευσης ειδικά όσον αφορά τις περιπτώσεις με μικρό παρακολικό απόστημα ή περιχαρακωμένη διάτρηση (54–56,61). Η μόναδική κλινική εφαρμογή θα μπορούσε να είναι η ανίχνευση των ασθενών με απλό φλέγμα να βάσει τιμών CRP με στόχο την αποφυγή της αντιβιοτικής αγωγής, αλλά και με τα επακόλουθα μειονεκτήματα που παρατέθηκαν στο γενικό μέρος (111). Επιπλέον, θεωρούμε σημαντική παράβλεψη την παραγνώριση της φυσιολογίας της CRP με συνέπεια την μη επιλεκτική ανάλυση ασθενών, αφού δεν αποκλείστηκαν περιστατικά με σύγχρονους παράγοντες, παθήσεις ή θεραπείες που στρεβλώνουν τη βασική έκκριση της CRP.

Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί τη μοναδική προοπτική έρευνα σχετικά με τον προβλεπτικό ρόλο της CRP για την βαρύτητα της οξείας εκκολπωματίτιδας (54). Η αρχική τιμή της CRP αναδείχθηκε ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης της βαρύτητας της οξείας εκκολπωματίτιδας κατόπιν εκτενούς συνδιερεύνησής της με πληθος άλλων κλινικοεργαστηριακών παραγόντων. Επιπλέον, το αποτέλεσμα της έτερης αναδρομικής μελέτης μας έχει ήδη ενσωματωθεί ως αναφορά του συσχετισμού της αρχικής CRP με το κλινικό αποτέλεσμα σε διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (14,39). Συγκεκριμένα, πρόκειται για την πρώτη φορά που η CRP αναγράφεται ως παράγων πρόβλεψης της βαρύτητας σε οδηγίες που κατευθύνουν την κλινική πρακτική διεθνώς (14).

Συμπερασματικά η CRP πρέπει να λαμβάνεται πάντα κατά την αρχική δειγματοληψία στον χώρο των Τ.Ε.Π.. Αποδείχθηκε ότι η υψηλή αρχική τιμή της CRP προβλέπει την ύπαρξη ευμεγέθους αποστήματος ή γενικευμένης περιτονίτιδας (Hinchey > Ib), ενώ αυτοί οι ασθενείς έχουν εξαιρετικά ισχυρή πιθανότητα να χρειαστούν επείγουσα χειρουργική παρέμβαση ή διαδερμική παροχέτευση για την επίλυση του οξέως επεισοδίου. Οι ασθενείς με οξεία εκκολπωματίτιδα και παρακολικό απόστημα έως 3 εκατοστά (Hinchey Ib) αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά οπότε ορθώς συγκαταλέχθηκαν εντός της ομάδας με την ήπια νόσο σε αντίθεση με τις παλαιότερες σχετικές μελέτες.

Το βέλτιστο όριο αποκοπής της CRP για την πρόβλεψη βαριάς νόσου υπολογίστηκε στα 173 mg/L με την ιδιότητα υψηλής προβλεπτικής ακρίβειας (91% ευαισθησία, 91% ειδικότητα), ενώ η χρήση αφορά επιλεγμένους ασθενείς (οι οποίοι αποτελούν το 87% του συνόλου). Η έρευνά μας ανέδειξε το συγκεκριμένο πλαίσιο

εντός του οποίου η CRP δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως παράγων πρόβλεψης. Αυτό περιλαμβάνει περιστατικά με σύγχρονες νόσους, με θεραπείες ή με καταστάσεις που επηρεάζουν τη βασική τιμή της. Πρόκειται για τη μειοψηφία των περιπτώσεων (13%) και σε αυτές συγκαταλέγονται τα αυτοάνοσα ή φλεγμονώδη νοσήματα, χρήση κορτιζόνης ή άλλης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή νόσου, νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, μεταμόσχευση, ύπαρξη καρκίνου ή ιστορικό χημειοθεραπείας, προνοσοκομειακή χρήση αντιβιοτικών ή σύγχρονη άλλη λοίμωξη, πρόσφατο χειρουργείο, ύπαρξη συριγγίου, στένωσης ή απόφραξης εντέρου, και τα χρόνια εμφάνοντα συμπτώματα εκκολπωματίτιδας.

Βάσει του παρόντος αποτελέσματος προτείνεται ότι σε όλους τους ασθενείς με αρχική CRP > 173 mg/L είναι απολύτως αναγκαία η λήψη αξονικής τομογραφίας για την απεικονιστική σταδιοποίηση της νόσου και η μετάβαση σε κέντρο υψηλότερης υγειονομικής φροντίδας με δυνατότητα ακτινολογικής διαδερμικής παροχέτευσης και επείγουσας χειρουργικής αντιμετώπισης. Επιπλέον, αξονική πρέπει να λαμβάνεται και σε ευπαθείς ομάδες ασθενών ανεξάρτητα από την ύπαρξη χαμηλότερης τιμής της CRP, καθώς και σε περίπτωση διαφοροδιαγνωστικού προβλήματος ή αμφιβολίας στη διάγνωση. Ως ευπαθείς κρίνονται ασθενείς με προχωρημένη ηλικία, με συνοδές χρόνιες παθήσεις ή με κλινική εικόνα σήψης ή γενικευμένης περιτονίτιδας. Ασθενείς με CRP < 173 mg/L και απουσία των ανωτέρω χαρακτηριστικών μπορούν να αντιμετωπιστούν συντηρητικά με αντιβιοτική αγωγή ενώ αξονική κρίνεται δόκιμη μόνο σε περίπτωση επιδείνωσης της κλινικής εικόνας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η αντιμετώπιση οξείας επεισοδίου εκκολπωματίτιδας απλού φλέγμονα (Hinchey Ia) ή περιορισμένης διάτρησης (Hinchey Ib) είναι συντηρητική, ενώ η ύπαρξη μεγάλου αποστήματος (> 4 εκ.) ή περιτονίτιδας χρήζει διαδερμικής παροχέτευσης ή χειρουργείου. Αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει ότι το επίπεδο της αντιδρώσας πρωτεΐνης-C (CRP) ορού προβλέπει την ύπαρξη διάτρησης στην απεικόνιση, χωρίς να διαχωρίζει αν πρόκειται για περιορισμένη ή εκτεταμένη. Ο σκοπός της έρευνας είναι να διερευνήσει τον ρόλο της CRP στην πρόβλεψη εκτεταμένης διάτρησης (Hinchey >Ib) και ανάγκης επείγουσας παρέμβασης σε ασθενείς με οξεία εκκολπωματίτιδα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Προοπτική καταγραφή κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών δεδομένων 99 συνεχών ασθενών οξείας εκκολπωματίτιδας, με απουσία σύγχρονων παράγοντων που επηρεάζουν το επίπεδο της CRP (πχ. ανοσοκαταστολή ή αυτοάνοσα νοσήματα).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ογδόντα οκτώ ασθενείς είχαν φλέγμονα ή περιορισμένη διάτρηση, ενώ ένδεκα είχαν εκτεταμένη διάτρηση [CRP 80 mg/l και 236 mg/l αντίστοιχα, ($p < 0.001$)]. Τα λευκά αιμοσφαίρια, ουδετερόφιλα/λεμφοκύτταρα, κρεατινίνη, σάκχαρο ορού, γενικευμένη περιτονίτιδα, ενοχλήσεις ουροποιητικού, και η αρχική τιμή CRP βρέθηκαν ως παράγοντες σχετιζόμενοι με την ύπαρξη εκτεταμένης διάτρησης στην απεικόνιση. Από αυτούς, μόνο η CRP αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης ($p = 0.038$), με καλύτερη προβλεπτική τιμή τα 173 mg/l (ευαισθησία 90.9%, ειδικότητα 90.9%, $p < 0.001$). Όλοι η ασθενείς που χρειάστηκαν επείγουσα παρέμβαση είχαν CRP >173 mg/l.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η αρχική τιμή της CRP >173 mg/l προβλέπει την ύπαρξη

εκτεταμένης διάτρησης σε ασθενείς με οξεία εκκολπωματίτιδα (μεγάλο απόστημα ή περιτονίτιδα). Αυτοί οι ασθενείς έχουν υψηλή πιθανότητα για επείγουσα επέμβαση ή διαδερμική παροχέτευση.

Index C-reactive protein predicts increased severity in acute sigmoid diverticulitis

This article was published in the following Dove Press journal:
Therapeutics and Clinical Risk Management

Aristotelis Kechagias^{1,2}
Anastasios Sofianidis¹
Georgios Zografos³
Emmanouel Leandros³
Nicholas Alexakis³
Christos Dervenis¹

¹Department of Surgery, Konstantopouleion Hospital, Athens, Greece; ²Department of Gastrointestinal Surgery, Kanta-Häme Central Hospital, Hämeenlinna, Finland; ³First Department of Propaedeutic Surgery, Hippocratio Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Purpose: Conservative management is successful in unperforated (Hinchey Ia) acute diverticulitis (AD) and also generally in local perforation or small abscesses (Hinchey Ib). A higher degree of radiological severity (Hinchey >Ib), ie, a larger abscess (>3–4 cm) or peritonitis, commonly requires percutaneous drainage or surgery. Retrospective studies show that high levels of C-reactive protein (CRP) distinguish Hinchey Ia from all cases of minor and major perforations (Hinchey >Ia). The current study aims to evaluate the usefulness of CRP in distinguishing AD with a higher degree of severity (Hinchey >Ib) from cases that can be treated noninvasively (Hinchey Ia/Ib).

Methods: Data from consecutive patients with AD were collected prospectively. All underwent computed tomography (CT). Index parameters obtained at the initial evaluation at the emergency unit were analyzed to assess the association with the outcome. The exclusion criteria comprised concomitant conditions that affected CRP baseline levels.

Results: Ninety-nine patients were analyzed. Eighty-eight had mild radiological grading (Hinchey Ia/Ib), and 11 had severe radiological grading (Hinchey >Ib) (median index CRP 80 mg/L vs 236 mg/L [$P<0.001$]). White blood cells, neutrophils/lymphocytes, serum creatinine, serum glucose, generalized peritonitis, generalized abdominal tenderness, urinary symptoms, and index CRP were related to severe disease. Index CRP was the only independent predictor for Hinchey >Ib ($P=0.038$). The optimal cutoff value calculated by receiver operating characteristic curve analysis was found to be 173 mg/L (sensitivity 90.9%, specificity 90.9%, $P<0.001$). All patients who underwent radiological drainage or surgery had an index CRP >173 mg/L and Hinchey >Ib.

Conclusion: CRP levels >173 mg/L obtained at the initial evaluation at the emergency unit predict major acute complications in AD. These patients commonly require urgent percutaneous drainage or surgical management.

Keywords: acute diverticulitis, C-reactive protein, severity prediction, computed tomography

Introduction

Acute diverticulitis (AD) of the colon is an increasingly prevalent condition in Western societies.^{1,2} In the US, a 50% rise in incidence was documented for the 2000–2007 period compared to the 1990s.¹ Similarly, a 2.8-fold increase in the hospital admission rate has been reported in northern Europe over a period of 25 years, contributing to a substantial economic burden.²

Patients with AD experience a varying degree of disease severity. Approximately 80%–85% of patients have a clinically mild disease and are treated conservatively,^{1–3} even as outpatients.⁴ Nonoperative treatment is successful in cases of the phlegmonous disease,⁴ however, recent data have shown that this is also the rule for those with radiological signs of local perforation or a small abscess.^{4–9} On the contrary, patients with a

Correspondence: Aristotelis Kechagias
Department of Surgery,
Konstantopouleion Hospital, Agias
Olgas 3-5 Street, 14233 Nea Ionia,
Athens, Greece
Tel +30 21 3205 7904
Email aristotelis.kechagias@yahoo.gr

submit your manuscript | www.dovepress.com
Dovepress    
<https://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S160113>

Therapeutics and Clinical Risk Management 2018:14 1847–1853

1847

 © 2018 Kechagias et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <https://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing the work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (<https://www.dovepress.com/terms.php>).

ABSTRACT

PURPOSE: Conservative management is successful in unperforated (Hinchey Ia) acute diverticulitis (AD) and also generally in local perforation or small abscesses (Hinchey Ib). A higher degree of radiological severity (Hinchey >Ib), ie, a larger abscess (>3–4 cm) or peritonitis, commonly requires percutaneous drainage or surgery. Retrospective studies show that high levels of C-reactive protein (CRP) distinguish Hinchey Ia from all cases of minor and major perforations (Hinchey >Ia). The current study aims to evaluate the usefulness of CRP in distinguishing AD with a higher degree of severity (Hinchey >Ib) from cases that can be treated noninvasively (Hinchey Ia/Ib).

METHODS: Data from consecutive patients with AD were collected prospectively. All underwent computed tomography (CT). Index parameters obtained at the initial evaluation at the emergency unit were analyzed to assess the association with the outcome. The exclusion criteria comprised concomitant conditions that affected CRP baseline levels.

RESULTS: Ninety-nine patients were analyzed. Eighty-eight had mild radiological grading (Hinchey Ia/Ib), and 11 had severe radiological grading (Hinchey >Ib) (median index CRP 80 mg/L vs 236 mg/L [$P<0.001$]). White blood cells, neutrophils/lymphocytes, serum creatinine, serum glucose, generalized peritonitis, generalized abdominal tenderness, urinary symptoms, and index CRP were related to severe disease. Index CRP was the only independent predictor for Hinchey >Ib ($P=0.038$). The optimal cutoff value calculated by receiver operating characteristic curve analysis was found to be 173 mg/L (sensitivity 90.9%, specificity 90.9%, $P<0.001$). All patients who underwent radiological drainage or surgery had an index

CRP >173 mg/L and Hinchey >Ib.

CONCLUSION: CRP levels >173 mg/L obtained at the initial evaluation at the emergency unit predict major acute complications in AD. These patients commonly require urgent percutaneous drainage or surgical management.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Søreide K, Boermeester MA, Humes DJ, Velmahos GC. Acute colonic diverticulitis: modern understanding of pathomechanisms, risk factors, disease burden and severity. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(12):1416–22.
2. Pfützner RH, Kruis W. Management of diverticular disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(11):629–38.
3. Weizman A V., Nguyen GC. Diverticular disease: Epidemiology and management. *Can J Gastroenterol*. 2011;25(7):385–9.
4. Floch MH, Longo WE. United States Guidelines for Diverticulitis Treatment. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50 Suppl 1:S53-6.
5. Peery AF. Recent Advances in Diverticular Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(7):37.
6. Peery AF, Keku TO, Martin CF, Eluri S, Runge T, Galanko JA, et al. Distribution and Characteristics of Colonic Diverticula in a United States Screening Population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(7):980–5.
7. Kim SY, Oh TH, Seo JY, Jeon TJ, Seo DD, Shin WC, et al. The clinical factors for predicting severe diverticulitis in Korea: A comparison with western countries. *Gut Liver*. 2012;6(1):78–85.
8. Chung BH, Ha GW, Lee MR, Kim JH. Management of colonic diverticulitis tailored to location and severity: Comparison of the right and the left colon. *Ann Coloproctol*. 2016;32(6):228–33.
9. Monari F, Cervellera M, Pirrera B, D’Errico U, Vaccari S, Alberici L, et al. Right-sided acute diverticulitis: A single Western center experience. *Int J Surg*. 2017;44:128–31.

10. Kang HS, Cha YS, Park KH, Hwang SO. Delta neutrophil index as a promising prognostic marker of emergent surgical intervention for acute diverticulitis in the emergency department. *PLoS One*. 2017;12(11).
11. Andeweg CS, Wegdam JA, Groenewoud J, van der Wilt GJ, van Goor H, Bleichrodt RP. Toward an evidence-based step-up approach in diagnosing diverticulitis. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(7):775–84.
12. Feingold D, Steele S, Lee S, Kaiser A, Boushey R, Buie W, et al. Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(3):284–94.
13. Andeweg CS, Mulder IM, Felt-Bersma RJFF, Verbon A, Van Der Wilt GJ, Van Goor H, et al. Guidelines of diagnostics and treatment of acute left-sided colonic diverticulitis. *Dig Surg*. 2014;30(4–6):278–92.
14. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Griffiths EAE, Abu-Zidan FM, et al. WSES Guidelines for the management of acute left sided colonic diverticulitis in the emergency setting. *World J Emerg Surg*. 2016;11(1):1–15.
15. Boostrom SY, Wolff BG, Cima RR, Merchea A, Dozois EJ, Larson DW. Uncomplicated Diverticulitis, More Complicated than We Thought. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(9):1744–9.
16. Horgan AF, McConnell EJ, Wolff BG, The S, Paterson C. Atypical diverticular disease: Surgical results. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(9):1315–8.
17. Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, Gangarosa LM, Ringel Y, Thiny MT, et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(9):2128–38.
18. Etzioni DA, MacK TM, Beart RW, Kaiser AM. Diverticulitis in the United States: 1998-2005: changing patterns of disease and treatment. *Ann Surg*.

- 2009;249(2):210–7.
19. Ricciardi R, Baxter NN, Read TE, Marcello PW, Hall J, Roberts PL. Is the decline in the surgical treatment for diverticulitis associated with an increase in complicated diverticulitis? *Dis Colon Rectum*. 2009;52(9):1558–63.
 20. Bharucha AE, Parthasarathy G, Ditah I, Fletcher JG, Ewelukwa O, Pendlimari R, et al. Temporal Trends in the Incidence and Natural History of Diverticulitis: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(11):1589–96.
 21. Masoomi H, Buchberg BS, Magno C, Mills SD, Stamos MJ. Trends in diverticulitis management in the united states from 2002 to 2007. *Arch Surg*. 2011;146(4):400–6.
 22. Greenwood-Ericksen M, Havens J, Ma J, Weissman J, Schuur J. Trends in Hospital Admission and Surgical Procedures Following ED visits for Diverticulitis. *West J Emerg Med*. 2016;17(4):409–17.
 23. Bollom A, Austrie J, Hirsch W, Nee J, Friedlander D, Ellingson K, et al. Emergency Department Burden of Diverticulitis in the USA, 2006–2013. *Dig Dis Sci*. 2017;62(10):2694–703.
 24. Lamm R, Mathews SN, Yang J, Kang L, Telem D, Pryor AD, et al. 20-Year Trends in the Management of Diverticulitis Across New York State: an Analysis of 265,724 Patients. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(1):78–84.
 25. Schneider EB, Singh A, Sung JS, Hassid B, Selvarajah S, Fang SH, et al. Emergency department presentation, admission, and surgical intervention for colonic diverticulitis in the United States. *Am J Surg*. 2015;210(2):404–7.
 26. Wheat CL, Strate LL. Trends in Hospitalization for Diverticulitis and Diverticular Bleeding in the United States From 2000 to 2010. *Clin*

- Gastroenterol Hepatol. 2016;14(1):96–103.e1.
27. Humes DJ, Spiller RC. Review article: The pathogenesis and management of acute colonic diverticulitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(4):359–70.
 28. Hupfeld L, Pommergaard HC, Burcharth J, Rosenberg J. Emergency admissions for complicated colonic diverticulitis are increasing: a nationwide register-based cohort study. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33(7):879–86.
 29. Jamal Talabani A, Lydersen S, Endreseth BH, Edna TH. Major increase in admission- and incidence rates of acute colonic diverticulitis. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(8):937–45.
 30. Lemos CM, Alem M, Campos T de. Evolution of incidence, mortality and cost of nontraumatic abdominal emergencies treated in Brasil in a period of nine years. *Rev Assoc Med Bras.* 2018;64(4):374–8.
 31. Mennini FS, Sciattella P, Marcellusi A, Toraldo B, Koch M. Burden of diverticular disease: An observational analysis based on Italian real-world data. *Recenti Prog Med.* 2018;109(1):15–24.
 32. Vennix S, Morton DG, Hahnloser D, Lange JF, Bemelman WA. Systematic review of evidence and consensus on diverticulitis: An analysis of national and international guidelines. *Color Dis.* 2014;16(11):866–78.
 33. David J. Brenner, Ph.D. DS, Eric J. Hall, D.Phil. DS. Computed Tomography — An Increasing Source of Radiation Exposure — *NEJM.* *N Engl J Med.* 2007;2277–84.
 34. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(8):801–10.
 35. Lembcke B. Diagnosis, differential diagnoses, and classification of diverticular

- disease. *Visz Gastrointest Med Surg.* 2015;31(2):95–102.
36. Toorenvliet BR, Bakker RFR, Breslau PJ, Merkus JWS, Hamming JF. Colonic diverticulitis: A prospective analysis of diagnostic accuracy and clinical decision-making. *Color Dis.* 2010;12(3):179–86.
 37. Laurell H, Hansson LE, Gunnarsson U. Acute diverticulitis - Clinical presentation and differential diagnostics. *Color Dis.* 2007;9(6):496–501.
 38. Laméris W, van Randen A, van Gulik TM, Busch ORC, Winkelhagen J, Bossuyt PMM, et al. A Clinical Decision Rule to Establish the Diagnosis of Acute Diverticulitis at the Emergency Department. *Dis Colon Rectum.* 2010;53(6):896–904.
 39. Kechagias A, Rautio T, Kechagias G, Mäkelä J, Makela J. The role of C-reactive protein in the prediction of the clinical severity of acute diverticulitis. *Am Surg.* 2014 Apr;80(4):391–5.
 40. Andeweg CS, Knobben L, Hendriks JCM, Bleichrodt RP, Van Goor H. How to diagnose acute left-sided colonic diverticulitis: Proposal for a clinical scoring system. *Ann Surg.* 2011;253(5):940–6.
 41. Ridgway PF, Latif A, Shabbir J, Ofriokuma F, Hurley MJ, Evoy D, et al. Randomized controlled trial of oral vs intravenous therapy for the clinically diagnosed acute uncomplicated diverticulitis. *Color Dis.* 2009;11(9):941–6.
 42. Lorimer JW, Doumit G. Comorbidity is a major determinant of severity in acute diverticulitis. *Am J Surg.* 2007;193(6):681–5.
 43. Sallinen VJ, Leppäniemi AK, Mentula PJ. Staging of acute diverticulitis based on clinical, radiologic, and physiologic parameters. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;78(3):543–51.
 44. van de Wall BJM, Draaisma WA, van der Kaaij RT, Consten ECJ, Wiezer MJ,

- Broeders IAMJ. The value of inflammation markers and body temperature in acute diverticulitis. *Color Dis.* 2013;15(5):621–6.
45. Laméris W, van Randen A, Bipat S, Bossuyt PMM, Boermeester MA, Stoker J. Graded compression ultrasonography and computed tomography in acute colonic diverticulitis: Meta-analysis of test accuracy. *Eur Radiol.* 2008;18(11):2498–511.
 46. Laméris W, Van Randen A, Wouter Van Es H, Van Heesewijk JPM, Van Ramshorst B, Bouma WH, et al. Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: Diagnostic accuracy study. *BMJ.* 2009;338:b2431.
 47. Ripollés T, Agramunt M, Martínez MJ, Costa S, Gómez-Abril SA, Richart J. The role of ultrasound in the diagnosis, management and evolutive prognosis of acute left-sided colonic diverticulitis: A review of 208 patients. *Eur Radiol.* 2003;13(12):2587–95.
 48. Van Randen A, Laméris W, Van Es HW, Van Heesewijk HPM, Van Ramshorst B, Ten Hove W, et al. A comparison of the accuracy of ultrasound and computed tomography in common diagnoses causing acute abdominal pain. *Eur Radiol.* 2011;21(7):1535–45.
 49. Hinchey EJ, Schaal PG, Richards GK. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg.* 1978;12:85–109.
 50. Neff, CC. van Sonnenberg E. CT of diverticulitis. Diagnosis and treatment. *Radiol Clin North Am.* 1989;27(4):743–52.
 51. Sher ME, Agachan F, Bortul M, Noguerras JJ, Weiss EG, Wexner SD. Laparoscopic surgery for diverticulitis. *Surg Endosc.* 1997;11(3):264–7.
 52. Kechagias A, Palomäki A, Dervenis C, Triantopoulou C. Pericolonic or

- paracolic ? The right word in the right place for acute diverticulitis. (215):3–7.
53. Ambrosetti P, Becker C, Terrier F. Colonic diverticulitis: Impact of imaging on surgical management - A prospective study of 542 patients. *Eur Radiol.* 2002;12(5):1145–9.
 54. Kechagias A, Sofianidis A, Zografos G, Leandros E, Alexakis N, Dervenis C. Index C-reactive protein predicts increased severity in acute sigmoid diverticulitis. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;Volume 14:1847–53.
 55. Gregersen R, Mortensen LQ, Burcharth J, Pommergaard H-CC, Rosenberg J. Treatment of patients with acute colonic diverticulitis complicated by abscess formation: A systematic review. *Int J Surg.* 2016;35:201–8.
 56. Costi R, Cauchy F, Le Bian A, Honart JF, Creuze N, Smadja C. Challenging a classic myth: Pneumoperitoneum associated with acute diverticulitis is not an indication for open or laparoscopic emergency surgery In hemodynamically stable patients. A 10-year experience with a nonoperative treatment. *Surg Endosc Other Interv Tech.* 2012;26(7):2061–71.
 57. Kechagias A. Letter to the Editor on the article “Predictors of acute diverticulitis severity: A systematic review.” *Int J Surg.* 2016;28.
 58. Wasvary H, Turfah F, Kadro O, Beauregard W. Same hospitalization resection for acute diverticulitis. *Am Surg.* 1999;65(7):632–5.
 59. Kaiser AM, Jiang JK, Lake JP, Ault G, Artinyan A, Gonzalez-Ruiz C, et al. The management of complicated diverticulitis and the role of computed tomography. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(4):910–7.
 60. Mora Lopez L, Serra Pla S, Serra-Aracil X, Ballesteros E, Navarro S. Application of a modified Neff classification to patients with uncomplicated diverticulitis. *Color Dis.* 2013;15(11):1442–7.

61. Dharmarajan S, Hunt SR, Birnbaum EH, Fleshman JW, Mutch MG. The efficacy of nonoperative management of acute complicated diverticulitis. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(6):663–71.
62. Sartelli M, Moore FA, Ansaloni L, Di Saverio S, Coccolini F, Griffiths EA, et al. A proposal for a CT driven classification of left colon acute diverticulitis. *World J Emerg Surg*. 2015;10(1):1–11.
63. Jaung R, Robertson J, Rowbotham D, Bissett I. Current management of acute diverticulitis: a survey of Australasian surgeons - *New Zealand Medical Journal*. *N Z Med J*. 2016;129(1431):23–9.
64. Thorisson A, Nikberg M, Andreasson K, Smedh K, Chabok A. Non-operative management of perforated diverticulitis with extraluminal or free air – a retrospective single center cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2018;0(0):1–6.
65. Kechagias A, van Rossum PSNPSN. Letter to the Editor on the article “The role of low CRP values in the prediction of the development of acute diverticulitis.” *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(9):1667–8.
66. Kechagias, A. Kotaluoto S. Akuutin divertikuliitin vaikeusasteen määritelmä ja ennustekijät. *Best Pract Gastroenterol*. 2016;5(2):14–5.
67. Edna TH, Jamal Talabani A, Lydersen S, Endreseth BH. Survival after acute colon diverticulitis treated in hospital. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(11):1361–7.
68. Daniels L, Unlu C, De KN, Van DS, Stockmann HB, Vrouwenraets BC, et al. A randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of uncomplicated acute diverticulitis. *United Eur Gastroenterol JournalConference 22nd United Eur Gastroenterol Week Vienna Austria*. 2016;2(1 SUPPL.#1):October.

69. Isacson D, Andreasson K, Nikberg M, Smedh K, Chabok A. No antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis: Does it work? *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(12):1441–6.
70. Mali JP, Mentula PJ, Leppäniemi AK, Sallinen VJ. Symptomatic Treatment for Uncomplicated Acute Diverticulitis. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(6):529–34.
71. van Dijk ST, Daniels L, Ünlü, de Korte N, van Dieren S, Stockmann HB, et al. Long-Term Effects of Omitting Antibiotics in Uncomplicated Acute Diverticulitis. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(7):1045–52.
72. Mäkelä JT, Klintrup K, Takala H, Rautio T. The role of C-reactive protein in prediction of the severity of acute diverticulitis in an emergency unit. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(5):536–41.
73. Sallinen VJ, Mentula PJ, Leppäniemi AK. Nonoperative management of perforated diverticulitis with extraluminal air is safe and effective in selected patients. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(7):875–81.
74. Bolkenstein HE, van de Wall BJ, Consten EC, van der Palen J, Broeders IA, Draaisma WA. Development and validation of a diagnostic prediction model distinguishing complicated from uncomplicated diverticulitis. *Scand J Gastroenterol.* 2018;0(0):1–7.
75. Joliat, GR. Emery, J. Demartines, N. Hübner, M., Yersin, B. Hahnloser D. Antibiotic treatment for uncomplicated and mild complicated diverticulitis: outpatient treatment for everyone. *Int J Color Dis.* 2017;32(9):1313–9.
76. Eglinton T, Nguyen T, Raniga S, Dixon L, Dobbs B, Frizelle FA. Patterns of recurrence in patients with acute diverticulitis. *Br J Surg.* 2010;97(6):952–7.
77. Alvarez JA, Baldonado RF, Bear IG, Otero J, Pire G, Alvarez P, et al. Presentation, management and outcome of acute sigmoid diverticulitis

- requiring hospitalization. *Dig Surg.* 2008;24(6):471–6.
78. Evans J. Does a 48-hour rule predict outcomes in patients with acute sigmoid diverticulitis? *J Gastrointest Surg.* 2008;12(3):577–82.
79. Bates DDB, Fernandez MB, Ponchiardi C, von Plato M, Teich JP, Narsule C, et al. Surgical management in acute diverticulitis and its association with multi-detector CT, modified Hinchey classification, and clinical parameters. *Abdom Radiol.* 2018;43(8):2060–5.
80. Jackson JD, Hammond T. Systematic review: Outpatient management of acute uncomplicated diverticulitis. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(7):775–81.
81. Chabok A, Pählman L, Hjern F, Haapaniemi S, Smedh K. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg.* 2012;99(4):532–9.
82. Bendl RF, Bergamaschi R. Do Patients Mandate Resection After a First Episode of Acute Diverticulitis of the Colon with a Complication? *Adv Surg.* 2017;51(1):179–91.
83. Wieghard N, Geltzeiler CB, Tsikitis VL. Trends in the surgical management of diverticulitis. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(1):25–30.
84. Kechagias, A. Ukkonen M. CRP divertikuliitin vaikeusasteen arvioimisessa. *Best Pract Gastroenterol.* 2017;10(4):22–4.
85. Khan DZ, Kelly ME, O'Reilly J, Khan W, Waldron R, Barry K, et al. A national evaluation of the management practices of acute diverticulitis. *Surgeon.* 2017;15(4):206–10.
86. Nizri E, Spring S, Ben-Yehuda A, Khatib M, Klausner J, Greenberg R. C-reactive protein as a marker of complicated diverticulitis in patients on anti-inflammatory medications. *Tech Coloproctol.* 2014;18(2):145–9.

87. Käser SA, Fankhauser G, Glauser PM, Toia D, Maurer CA. Diagnostic value of inflammation markers in predicting perforation in acute sigmoid diverticulitis. *World J Surg.* 2010;34(11):2717–22.
88. Litao MKS, Kamat D. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein: How Best to Use Them in Clinical Practice. *Pediatr Ann.* 2014;43(10):417–20.
89. Montecucco F, Mach F. New evidences for C-reactive protein (CRP) deposits in the arterial intima as a cardiovascular risk factor. *Clin Interv Aging.* 2008;3(2):341–9.
90. Andersen, JC. Bundgaard, L. Elbrønd, H. Laurberg, S. Walker, LR. Støvring J. Danish national guidelines for treatment of diverticular disease. *Dan Med J.* 2012;59(5):C4453.
91. Andrade P, Ribeiro A, Ramalho R, Lopes S, MacEdo G. Routine colonoscopy after acute uncomplicated diverticulitis - Challenging a putative indication. *Dig Surg.* 2017;34(3):197–202.
92. Brar MS, Roxin G, Yaffe PB, Stanger J, MacLean AR, Buie WD. Colonoscopy following nonoperative management of uncomplicated diverticulitis may not be warranted. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(11):1259–64.
93. Tursi A, Brandimarte G, Di Mario F, Andreoli A, Annunziata ML, Astegiano M, et al. Development and validation of an endoscopic classification of diverticular disease of the colon: The DICA classification. *Dig Dis.* 2014;33(1):68–76.
94. Janes S, Meagher A, Frizelle FA. Elective surgery after acute diverticulitis. *Br J Surg.* 2005;92(2):133–42.
95. Holmer C, Lehmann KS, Engelmann S, Gröne J, Buhr HJ, Ritz JP. Long-term outcome after conservative and surgical treatment of acute sigmoid

- diverticulitis. *Langenbeck's Arch Surg.* 2011;396(6):825–32.
96. Regenbogen SE, Hardiman KM, Hendren S, Morris AM. Surgery for diverticulitis in the 21st century a systematic review. *JAMA Surg.* 2014;149(3):292–302.
 97. Rafferty, J, Shellito, P. Hyman, N. Buie D. Practice Parameters for Sigmoid Diverticulitis. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:939–944.
 98. Nixon G, Samaranayaka A, de Graaf B, McKechnie R, Blattner K, Dovey S. Geographic disparities in the utilisation of computed tomography scanning services in southern New Zealand. *Health Policy (New York).* 2014;118(2):222–8.
 99. Lysdahl KB, Børretzen I. Geographical variation in radiological services: A nationwide survey. *BMC Health Serv Res.* 2007;7:1–11.
 100. Kechagias A, Rautio T, Mäkelä J. The early C-reactive protein trend does not have a role in monitoring acute diverticulitis progression. *Chir.* 2016;111(1):43–7.
 101. Ambrosetti P, Gervaz P. Management of sigmoid diverticulitis: an update. *Updates Surg.* 2016;68(1):25–35.
 102. Cai S, Chen T, Yao L, Zhong Y. Management of iatrogenic colorectal perforation: From surgery to endoscopy. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(8):819.
 103. Dolejs, SC. Penning, AJ. Guzman, MJ. Fajardo, AD. Holcomb, BK. Robb, BW. Waters J. Perioperative Management of Patients with Colovesical Fistula. *J Gastrointest Surg.* 2018;Nov 8. doi: 10.1007/s11605-018-4034-0.
 104. Cost of C-reactive protein. p.
<http://uoa.campaign.com.gr/pages/uoakiosk/el/check>.

105. Τούσης Ε. The Air Transport Of Patients In Greece: Operational And Economic Aspects. University of Piraeus. 2016.
106. Bolkenstein HE, van de Wall BJM, Consten ECJ, Broeders IAMJ, Draaisma WA. Risk factors for complicated diverticulitis: systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(10):1375–83.
107. Cirocchi R, Nascimbeni R, Andrea G, Nereo B, Gambassi G, Amato A, et al. Surgical treatment of acute complicated diverticulitis in the elderly. 2018;Oct 9. doi: 10.23736/S0026-4733.18.07744-1.
108. Bolkenstein H, Draaisma W, van de Wall B, Consten E, Broeders I. Treatment of acute uncomplicated diverticulitis without antibiotics: risk factors for treatment failure. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33(7):863–9.
109. John SKP, Teo NB, Forster AL. A prospective study of acute admissions in a surgical unit due to diverticular disease. *Dig Surg.* 2007;24(3):186–90.
110. Mäkelä JT, Klintrup K, Rautio T. The role of low CRP values in the prediction of the development of acute diverticulitis. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(1):23–7.
111. Peery AF. It's Actually a Little Complicated: Antibiotics for Uncomplicated Diverticulitis. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(7):949–50.