



# ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ

ΕΠΙΣΗΜΗ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ ΠΕΠΤΙΚΟΥ

Τόμος 9 – Τεύχος 2  
Μάιος – Αύγουστος 2009



ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ

ΤΣΟΧΑ 2 & ΒΑΣ. ΣΟΦΙΑΣ, 115 21 ΑΘΗΝΑ



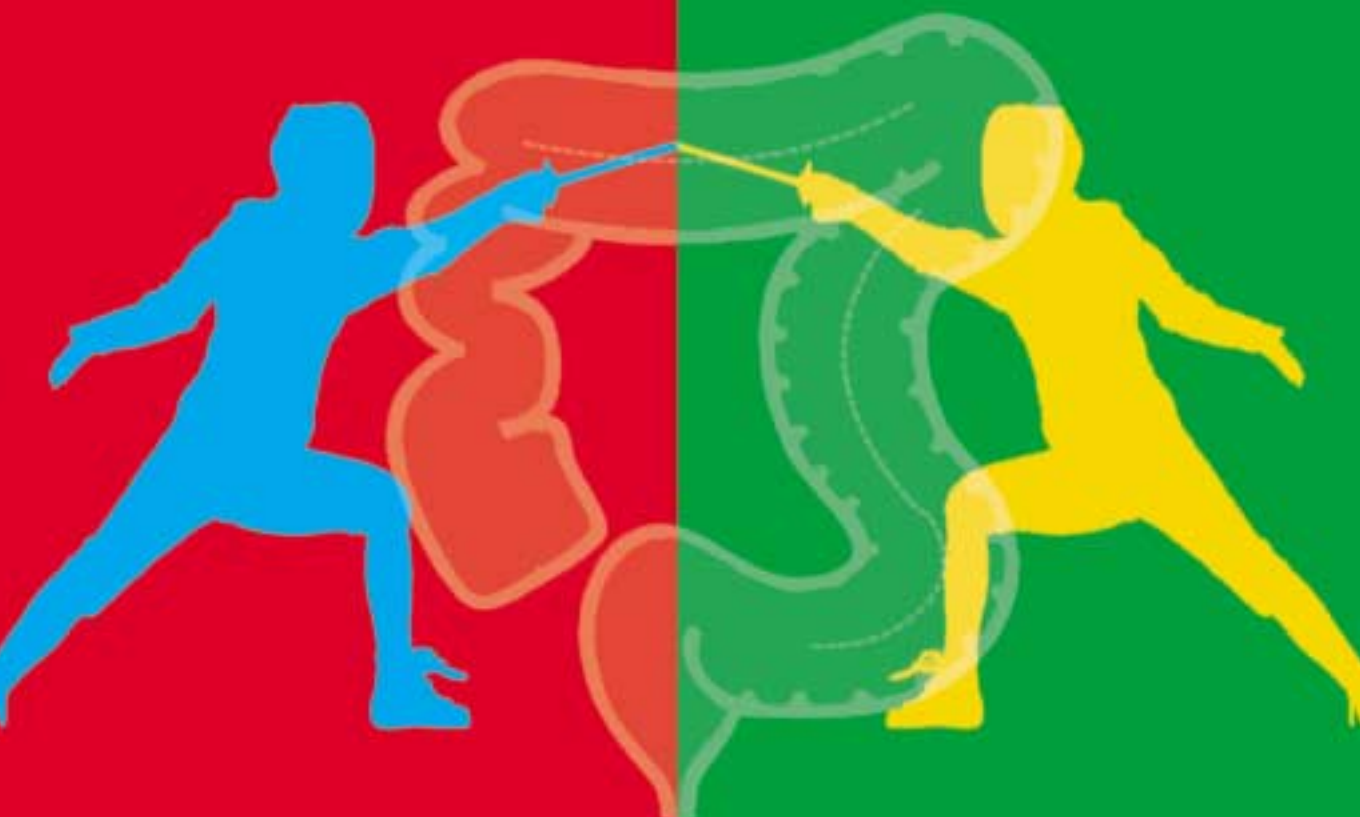
Volume 9 – Issue 2  
May – August 2009

## DIGESTIVE ONCOLOGY

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF GASTROINTESTINAL ONCOLOGY

ISSN 1108-009X

# ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ



*duspatalin® 200*

Ανακουφίζει τον πόνο  
μέσω διπλής δράσης

Λύει το σπασμό  αποτρέπει την ατονία

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: DUSPATALIN**  
**ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε κάψαλα παρασκευασμένης

σποδιόμενης, σκληρά περίελα 200mg Mebeverine Hydrochloride.

**Θεραπευτικές ενδείξεις:** Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και γενικά σπασμικές καταστάσεις του γαστρεντερικού.

**Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** 1 κάψαλα των 200mg, δύο φορές την ημέρα, χορηγούμενη ένας ή τρεις και ένα το βράδυ κατά προσέγγιση περίπου 20 λεπτά πριν από το γεύμα.

**Αντενδείξεις:** Υπερκαλιαιμία σε υποκαλιημία από τα ουσιαστικά του φαρμάκου. Παράλυτες ειλεός, παρφυρία.

**Αντενθίμηνες ενέργειες:** Η με μετρίνη γίνεται κατά κανόνα καλά ανεκτή.

Πολλοί ασθενείς μπορεί να σημειώσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ειδικότερα εξάνθημα, αγγειοοίδημα, οίδημα προσώπου, κνίδωση και ζέση.

**Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Η μεμεβρίνη είναι ένα μυοτρόπο σπασμολυτικό με απ' ευθείας δράση στις λείες μυϊκές ίνες του γαστρεντερικού σωλήνα, που επιφέρει ανακούφιση από το σπασμό χωρίς να επηρεάζει στη φυσιολογική κινητικότητα του εντέρου. Καθώς στον τρόπο δράσης της μεμεβρίνης δεν εμπλέκεται το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα, αποστέλλουν τα συνθήκη σπασμολυτικό αποτέλεσμα και συνενιάς μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με υπερευαισθησία του προσώπου ή γλαύκωμα.

**Κατάλογος με τα άδρακα:** magnesium stearate, ethyl acrylate & methyl methacrylate copolymer (1:1), talc, hypromellose, methacrylic acid - ethyl acrylate copolymer (1:1), glycerol triacetate

Κατάλογος: gelatin hard, titanium dioxide E171 CI 77891

**Φύση και ουσιαστικά του περιέχει**

Καψάλα: Κουτί των 30 καψαλαίων.

**Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας**

Solvay Pharma ΜΕΠΕ, Αγ. Δημητρίου 63, 17456 Αίγιμας Αττικής, Τηλ. 210.98.97.500.

Λιστινέ Τιμή: 6,75 €

Solvay  
Pharma



Υπεύθυνος Κυκλοφορίας:  
Solvay Pharma Ν.Ε.Π.Ε.  
Αγ. Δημητρίου 63, Αίγιμας 17456  
Τηλ. 210 98 97 500 Fax: 210 98 97 600

## ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ



### ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ ΠΕΠΤΙΚΟΥ

Τσόχα 2 & Βασ. Σοφίας, 115 21 Αθήνα  
Τηλ.: 210-64.58.695, 210-49.15.097, 210-58.19.481, Fax: 210-64.58.695

#### ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

*Πρόεδρος:* Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης  
*Αντιπρόεδρος:* Π. Κοσμίδης  
*Γεν. Γραμματέας:* Α. Παπαλόης  
*Ταμίας:* Π. Χαυρακάκης  
*Μέλη:* Β. Γκοβόσδης  
Ε. Μεριάς  
Δ. Νικολάκης

#### ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

*Πρόεδρος:* Π. Κοσμίδης  
*Διευθνήτης Σύνταξης:* Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης  
*Επάρχουροι Σύνταξης:* Β. Γκοβόσδης, Α. Παπαλόης  
*Μέλη:* Σ. Γεωργόπουλος, Χ. Δερεβένης  
Α. Ζερβακάκης, Ε. Ελευθεριάδης  
Ι. Ιακωβίδου, Δ. Καραμανώλης  
Δ. Κατσιώγη, Γ. Κόλλιας, Κ. Κοτζάμπαση  
Ι. Κουντουράς, Κ. Κυπριανού  
Ι. Λουκόπουλος, Ε. Μεριάς  
Χ. Μπακογιάννης, Ε. Μπριασούλης  
Γ. Νασούλας, Δ. Νικολάκης  
Ε. Παπαβασιλείου, Σ. Παπαδόπουλος  
Αικ. Παράση, Ε. Πατηράκη, Θ. Πέππας  
Δ. Πεγκασιδής, Α. Πουρτσίδης  
Μ. Συνοδινού, Α. Σωτηροπούλου  
Χ. Τζάθας, Κλ. Τσαμακίδης, Ε. Τσιάμπας  
Π. Χαυρακάκης, Β. Χεμμονίτη

#### ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γ. Ανδρουλάκης, Κ. Αρβανιτάκης, Ε. Βασιλάτου  
Π. Δαδιάτη, Α. Εμμανουηλίδης, Χ. Καλόφωνος  
Ι. Κάτσος, Γ. Κητής, Χ. Μαυρογιάννης, Α. Νικολάου  
Δ. Πανουσόπουλος, Ε. Παρασκευάς, Θ. Ροκκάς  
Δ. Σκάρολος, Γ. Σταθόπουλος, Ν. Τσαβαρής, Γ. Φούντζηλας

#### ΕΚΔΟΤΕΣ

Μάρω Νικηταΐδου, Ελένη Σαμαράκη

#### ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ – ΕΠΗΜΕΛΕΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Εκδόσεις Δίctynna ΕΠΕ  
Ευφρονίου 25, 116 34 Αθήνα  
Τηλ.: 210-72.28.614-15, 210-72.28.624, Fax: 210-72.28.615

Τιμή τεύχους 0.01€

## OWNER



### HELLENIC SOCIETY OF GASTROINTESTINAL ONCOLOGY

Tsoha 2 & Vas. Sofias, 115 21 Athens  
Tel.: 210-64.58.695, 210-49.15.097, 210-58.19.481, Fax: 210-64.58.695

#### GOVERNING BOARD

*President:* J.K. Triantafyllidis  
*Vice President:* P. Kosmidis  
*Gen. Secretary:* A. Papalois  
*Treasurer:* P. Cheracakis  
*Members:* V. Govosdis  
E. Merikas  
D. Nikolakis

#### EDITORIAL BOARD

*Chairman:* P. Kosmidis  
*Editor:* J.K. Triantafyllidis  
*Assistant Editors:* V. Govosdis, A. Papalois  
*Members:* S. Georgopoulos, Ch. Dervenis  
A. Zervacakis, E. Eleftheriadis  
J. Iakovidou, D. Karamanolis  
D. Katsiochi, G. Kollias, K. Kotsambasi  
J. Kountouras, K. Kyprianou  
I. Loukopoulou, E. Merikas  
Ch. Bakogiannis, E. Briasoulis  
G. Nasioulas, D. Nikolakis  
E. Papavassiliou, S. Papadopoulos  
Aik. Parasi, E. Patiraki, Th. Peppas  
D. Pectasidis, A. Poursidis  
M. Symodinou, A. Sotiropoulou  
Ch. Tzathas, Kl. Tsamakidis, E. Tsiambas  
P. Cheracakis, V. Chimonitsi

#### ADVISORY COMMITTEE

G. Androulakis, K. Arvanitakis, H. Vasilatou  
P. Dadioti, A. Emmanouilidis, H. Kalofonos  
J. Katsos, G. Kitis, Ch. Mavrogiannis, A. Nikolaou  
D. Panousopoulos, E. Paraskevas, Th. Rokkas  
D. Skarlos, G. Stathopoulos, N. Tsavaris, G. Fountzilias

#### PUBLISHERS

Maro Nikitaidou, Eleni Samaraki

#### DESIGN – PRINTING SUPERVISION

Dictynna Publications  
Efroniu 25, 116 34 Athens  
Tel.: 210-72.28.614-15, 210-72.28.624, Fax: 210-72.28.615

Price per issue 0.01€



## ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ

Τετραμηνιαίο Περιοδικό  
της Ελληνικής Εταιρείας Ογκολογίας Πεπτικού  
Ετος Ίδρυσης 2001

## DIGESTIVE ONCOLOGY

Quarterly Publication of the  
Hellenic Society of Gastrointestinal Oncology  
Founded in 2001

### Περιεχόμενα

### Contents

#### ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Δίαιτα Υψηλής Περιεκτικότητας σε Σίδηρο:  
Συσχέτιση με Μηχανισμούς Καρκινογένεσης στην Ελκώδη Κολίτιδα ..... 139  
Α. Σταματάκη, Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης

#### ΕΙΔΙΚΟ ΘΕΜΑ

Placebo Effect: Σύγχρονες Απόψεις ..... 146  
Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Α. Τριανταφυλλίδη  
Σχεδιασμός, Υλοποίηση και Συγγραφή Μιας Επιστημονικής Εργασίας ..... 153  
Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Α. Ε. Παπαλόης

#### ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Προγράμματα Ελέγχου Ελληνικού Πληθυσμού  
για Καρκίνο Παχέος Εντέρου: Αποτελέσματα Δύο Πιλοτικών  
Μελετών που Διενεργήθηκαν τον Μάρτιο του 2008 και του 2009 ..... 166  
Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης, Π. Κοσμίδης, Α. Παπαλόης, Ε. Μερίκας,  
Π. Χαφραζάκης, Β. Γκοβόοδης, Δ. Νικολάκης, Β. Παντερής,  
Ι. Σκούρτα, Ι. Τούντας, Ε. Σπανός, Φ. Καρζάνης, Χ. Γκόλγρια

#### REVIEW

Diet High in Iron: Relationship With Large  
Bowel Carcinogenesis in Ulcerative Colitis Patients ..... 139  
Α. Stamataki, J.K. Triantafyllidis

#### SPECIAL TOPIC

Placebo Effect: Current Views ..... 146  
J.K. Triantafyllidis, A. Triantafyllidi  
Planning, Realizing and Writing a Scientific Paper ..... 153  
J.K. Triantafyllidis, A.E. Papalois

#### ORIGINAL PAPER

Screening Programs for Colorectal Cancer  
in Greece: Results of Two Pilot Studies  
Conducted on March 2008 and 2009 ..... 166  
J.K. Triantafyllidis, P.A. Kosmidis, A. Papalois, E. Merikas,  
P. Cheracakis, V. Govosdis, D. Nicolakis, V. Panteris,  
I. Skourta, I. Tountas, E. Spanos, F. Karkanis, Ch. Golga

#### Copyright 2009

Απαγορεύεται η μερική ή ολική αναδημοσίευση χωρίς γραπτή άδεια  
της Ελληνικής Εταιρείας Ογκολογίας Πεπτικού, των συγγραφέων και  
των εκδοτών.

#### Copyright 2009

All rights reserved. No part of this issue may be reproduced without  
permission of the Hellenic Society of Gastrointestinal Oncology, the  
writers and the publishers.



# Πρόλογος

Στο τεύχος αυτό (2ο του έτους 2009) του περιοδικού *Ογκολογία Πεπτικού* περιέχονται ένα άρθρο ανασκοπήσεως, δύο ειδικά άρθρα και μία πρωτότυπη εργασία.

Τα τελευταία χρόνια γίνεται ολοένα και περισσότερο κατανοητός ο ρόλος του σιδήρου στη γενικότερη οικονομία του οργανισμού αλλά και στη γένεση του λεγόμενου οξειδωτικού stress μέσω ειδικής αντίδρασης (Fenton). Σε σχετική ανασκόπηση επιχειρείται η ανάλυση των υπαρχόντων δεδομένων (κυρίως πειραματικών και ελάχιστων κλινικών) σχετικά με τον ρόλο του σιδήρου της τροφής στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου μέσω αντιδράσεων οξειδωτικού stress, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο.

Το «θεραπευτικό» αποτέλεσμα που προέρχεται από τη χορήγηση του εικονικού φαρμάκου (placebo) αναλύεται σε ειδικό άρθρο. Σχετικές δημοσιεύσεις στον ελληνικό ιατρικό τύπο είναι σπάνιες. Στο άρθρο αυτό αναλύονται τα αποτελέσματα της χορήγησης εικονικού φαρμάκου σε διάφορες παθήσεις και επιχειρείται να ερμηνευθούν οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που υπόκεινται. Τονίζεται ιδιαίτερα η μεγάλη σημασία του placebo effect στις μεγάλες διπλές-τυφλές κλινικές μελέτες που σχετίζονται με την επίδραση διάφορων φαρμακευτικών ουσιών στον άνθρωπο.

Ενα ακόμη ειδικό άρθρο αναφέρεται στον σχεδιασμό, στην υλοποίηση και στη συγγραφή μιας επιστημονικής ερευνητικής εργασίας. Το άρθρο αυτό μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμο σε νεαρούς ερευνητές που αγαπούν την έρευνα και τη συγγραφή επιστημονικών κειμένων. Το θέμα αναλύεται εν εκτάσει, αφού η σχετική ελληνική βιβλιογραφία σχεδόν ελλείπει παντελώς.

Τέλος, σε ερευνητική εργασία αναφέρονται τα αποτελέσματα δύο πιλοτικών μελετών που διενεργήθηκαν σε τρεις μεγάλες πόλεις της χώρας μας τα έτη 2008 και 2009 σχετικά με την πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου. Χιλιάδες άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 55 ετών υποβλήθηκαν σε ανοσοχημική δοκιμασία ανίχνευσης της αιμοσφαιρίνης κοπράνων και οι θετικοί εξ αυτών ζητήθηκε να υποβληθούν σε κολonosκόπηση. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με τα διεθνώς αναφερόμενα, όσον αφορά στο ποσοστό θετικότητας στη δοκιμασία ανίχνευσης της αιμοσφαιρίνης κοπράνων. Τα αποτελέσματα του κολonosκοπικού ελέγχου των θετικών στη δοκιμασία ατόμων αναλύονται και θα δουν το φως της δημοσιότητας στις αρχές του έτους 2010. Πρόδρομα πάντως αποτελέσματα υποδηλώνουν την ανίχνευση κακοήθων νεοπλασμάτων σε ποσοστό που επιτρέπει την «ικανοποίηση» των ερευνητών όσον αφορά στον στόχο της μελέτης δηλ. την κατάδειξη καλοήθων ή κακοήθων νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου σε πρώιμο στάδιο.

**Καθηγ. Ιωάννης Κ. Τριανταφυλλίδης**  
Διευθυντής Σύνταξης





Ογκολογία Πεπτικού 2, 139-145, 2009

## Δίαιτα Υψηλής Περιεκτικότητας σε Σίδηρο: Συσχέτιση με Μηχανισμούς Καρκινογένεσης στην Ελκώδη Κολίτιδα

Α. Σταματάκη, Ι. Κ. Τριανταφυλλίδης

Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Ο Αγ. Παντελεήμων»

### Περίληψη

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης εντερική νόσος συχνότατα συνοδεύεται από αναμία και σιδηροπενία εξαιτίας των επεισοδίων αιματηρής διάρροιας που αποτελεί και το κύριο κλινικό χαρακτηριστικό της νόσου. Η χορήγηση σιδήρου από του στόματος, σε περιόδους έξαρσης ή και ύφεσης της νόσου, αποτελεί συνήθη πρακτική πολλών γαστρεντερολόγων ή ιατρών άλλων ειδικοτήτων. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς ενθαρρύνονται να ακολουθούν την τακτική λήψης σιδήρου από του στόματος σε συνδυασμό με δίαιτα πλούσια σε λεύκιμα. Η εμφάνιση δυσπλαστικών βλαβών ή καρκίνου στο παχύ έντερο των ασθενών με μακράς διάρκειας ελκώδη κολίτιδα αποτελεί γνωστή επιπλοκή της νόσου. Είναι ακόμη αρκετά ασαφής η επίδραση του σιδήρου της τροφής και ειδικά των τροφών που είναι πλούσιες σε σίδηρο, όσον αφορά στην εμφάνιση δυσπλαστικών βλαβών ή καρκίνου. Είναι γνωστό ότι υπό ορισμένες προϋποθέσεις ο σίδηρος δρα ως καταλύτης στον σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου, οι οποίες μαζί με ελεύθερες ρίζες αζώτου πιστεύεται ότι συμμετέχουν στις διεργασίες καρκινογένεσης του παχέος εντέρου. Στην ανασκόπηση αυτή εκτίθενται τα πειραματικά δεδομένα της επίδρασης του σιδήρου της τροφής στο πειραματικό πρότυπο ελκώδους κολίτιδας και την πειραματική καρκινογένεση του παχέος εντέρου και συζητούνται οι πιθανές επιπτώσεις στον άνθρωπο, αφού τα αντίστοιχα κλινικά δεδομένα είναι ελάχιστα.

### Λέξεις-κλειδιά

κίνδυνος καρκίνου, δίαιτα υψηλή σε σίδηρο, ελκώδης κολίτιδα.

### Υπεύθυνος Αλληλογραφίας

Ιωάννης Κ. Τριανταφυλλίδης

Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Ο Άγιος Παντελεήμων»

Ιερά Οδός 354, 124 61 Χαϊδάρι, Αθήνα

Τηλ.: +210 5819481, 6944 432917

E-mail: jkt@vodafone.net.gr

### Εισαγωγή

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης εντερική νόσος (ΙΦΕΝ) (ελκώδης κολίτιδα και νόσος του Crohn) συχνότατα συνοδεύεται από αναμία και σιδηροπενία εξαιτίας των επεισοδίων αιματηρής διάρροιας που αποτελεί και το κύριο κλινικό χαρακτηριστικό της νόσου<sup>1,3</sup>. Η χορήγηση σιδήρου από του στόματος, σε περιόδους έξαρσης ή και ύφεσης της νόσου, αποτελεί συνήθη πρακτική πολλών γαστρεντερολόγων ή ιατρών άλλων ειδικοτήτων. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς ενθαρρύνονται να ακολουθούν την τακτική λήψης σιδήρου από του στόματος σε συνδυασμό με δίαιτα πλούσια σε λεύκιμα<sup>4</sup>.

Η εμφάνιση δυσπλαστικών βλαβών ή καρκίνου στο παχύ έντερο των ασθενών με μακράς διάρκειας ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) αποτελεί

γνωστή επιπλοκή της νόσου. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου στους ασθενείς με ΕΚ είναι μεγαλύτερος από τον αναμενόμενο στον φυσιολογικό πληθυσμό<sup>7,9</sup>.

Είναι ακόμη αρκετά ασαφής η επίδραση του σιδήρου της τροφής, και ειδικά των τροφών που είναι πλούσιες σε σίδηρο, όσον αφορά στην εμφάνιση δυσπλαστικών βλαβών ή καρκίνου. Είναι γνωστό ότι υπό ορισμένες προϋποθέσεις ο σίδηρος δρα ως καταλύτης στον σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου, οι οποίες μαζί με ελεύθερες ρίζες αζώτου πιστεύεται ότι συμμετέχουν στις διεργασίες καρκινογένεσης του παχέος εντέρου<sup>10,12</sup>.

Στην ανασκόπηση αυτή γίνεται προσπάθεια να εκτεθούν τα πειραματικά δεδομένα της επίδρασης του σιδήρου της τροφής στο πει-

ραματικό πρότυπο ΕΚ και την πειραματική καρμινόγνεση του παχέος εντέρου, καθώς και να συζητηθούν οι πιθανές επιπτώσεις στον άνθρωπο, αφού τα αντίστοιχα κλινικά δεδομένα είναι ελάχιστα.

### Αναμία και ελκώδης κολίτιδα

Η εμφάνιση αναμίας αποτελεί συνήθη επιπλοκή σε ασθενείς με ΕΚ, με τη βαρύτητά της να ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή και να κυμαίνεται σε 10-60%<sup>3</sup>. Η αναμία φαίνεται ότι εμφανίζεται σε μεγαλύτερη αναλογία στους νοσηλευόμενους ασθενείς συγκριτικά με τους εξωτερικούς, γεγονός που πιθανόν να σχετίζεται με τη μεγαλύτερη βαρύτητα της νόσου στους νοσηλευόμενους ασθενείς. Η αναμία συνιθότερα είναι σιδηροπενική, λόγω απώλειας από τον πεπτικό σωλήνα, μπορεί, όμως, να οφείλεται και σε έλλειψη άλλων αιμοποιητικών παραγόντων, όπως της βιταμίνης Β12 και του φυλλικού οξέος. Τέλος, αναμία είναι δυνατόν να συνοδεύει τη χρόνια φλεγμονώδη νόσο η οποία καταστέλλει την ερυθροποίηση και την απορρόφηση του σιδήρου<sup>13,14</sup>.

Η επίπτωση της σιδηροπενίας στους ασθενείς με ΕΚ είναι μεγάλη, αν και συνήθως δεν της αποδίδεται ιδιαίτερη κλινική σημασία. Η συνήθης σύσταση των θεραπόντων είναι οι ασθενείς να λαμβάνουν σίδηρο από το στόμα, καθώς και υψηλή σε λεύκωμα δίαιτα προκειμένου να ενισχυθεί η αιμοποίηση<sup>6</sup>. Πρέπει να επισημανθεί ιδιαίτερα ότι η δίαιτα των Δυτικών κοινωνιών εξορισμού είναι πλούσια σε σίδηρο, αφού είναι πλούσια σε κρέας και μάλιστα ερυθρό. Το επιδημιολογικό από γεγονός θα πρέπει να συσχετιστεί με άλλο επιδημιολογικό δεδομένο το οποίο επισημαίνει τη σχετικά υψηλή επίπτωση ΕΚ στις Δυτικές κοινωνίες.

Ανάλογα με τον βαθμό της αναμίας οι ασθενείς με ΕΚ λαμβάνουν συνήθως σίδηρο *per-os* ή *παρεντερικά*<sup>4,5</sup>. Όπως είναι γνωστό, όμως, παρενέργειες μπορούν να εμφανιστούν και με τις δύο οδούς χορήγησης του σιδήρου, αφού η *per-os* χορήγηση μπορεί να συνοδεύεται από δυσπεπτικά ενόχληματα και επιδείνωση της φλεγμονώδους διεργασίας<sup>10</sup>, ενώ η ενδοφλέβια μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό της φλέβας ή συστηματικές αλλεργικές εκδηλώσεις<sup>1,5</sup>. Έχει δείχτει πειραματικά ότι η χορήγηση σιδήρου από του στόματος μπορεί να επιδεινώσει τη φλεγμονώδη αντίδραση στο έντερο<sup>6,16</sup>, καθώς και την κυτταρική βλάβη στα πειραματικά πρότυπα κολίτιδας<sup>17-20</sup>.

### Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου της τροφής

Η συνιστώμενη ημερησίως ποσότητα σιδήρου (RDA), αν και εξαρτάται από παράγοντες όπως το φύλο και η ηλικία, είναι μάλλον σταθερή σε όλες τις χώρες του κόσμου. Τα παιδιά και οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χρειάζονται μεγαλύτερες ποσότητες. Γενικά η RDA σιδήρου είναι 8 έως 11mg ημερησίως για τους ενήλικες και 8-18mg για τις γυναίκες<sup>21,22</sup>. Σε πολλές χώρες του κόσμου οι ποσότητες αυτές του σιδήρου δεν προσλαμβάνονται ημερησίως, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αναμίας. Στις Δυτικές χώρες η ποσότητα του ελλείποντος σιδήρου αντικαθίσταται από τον περιεχόμενο στις τροφές (κυρίως κρέας) σιδήρου.

Καθοριστικός παράγοντας για την επάρκεια του προσλαμβανόμενου σιδήρου είναι η βιοδιαθεσιμότητά του, η οποία πάλι καθορίζεται από τη διατροφική σύνθεση<sup>21,23</sup>. Για παράδειγμα, το ασκορβικό οξύ εννοεί την απορρόφηση του σιδήρου, ενώ άλλα διατροφικά στοιχεία (π.χ. phytate, το οποίο βρίσκεται σε τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικό υπόλειμμα) αναστέλλει την απορρόφηση του σιδήρου<sup>24,25</sup>. Το κρέας προάγει την απορρόφηση του σιδήρου. Η διαθέσιμη ποσότητα σιδήρου στο ανθρώπινο σώμα είναι αυτή που καθορίζει την ποσότητα του σιδήρου που θα απορροφηθεί με την τροφή<sup>26-28</sup>.

Ο σίδηρος της τροφής απορροφάται από το εγγύς λεπτό έντερο (κυρίως το δωδεκαδάκτυλο και την εγγύς νήστιδα) υπό τη μορφή ανόργανου άλατος ή ως αίμη. Πριν από την είσοδό του στα εντερικά κύτταρα ο σίδηρος ανάγεται στον αυλό του εντέρου από τη ρεδοκτική της ψυκροειδούς παρυψής των εντεροκυττάρων. Ο σίδηρος στη συνέχεια διέρχεται από τη μεμβράνη των εντεροκυττάρων μέσω της δράσης του μεταφορέα divalent metal transporter (DMT1).

Ο σίδηρος της αίμης, που αποτελεί το 15-20% του σιδήρου της τροφής, απορροφάται με διαφορετικό τρόπο. Ο σίδηρος απελευθερώνεται από την αίμη υπό τη μορφή στοιχειακού σιδήρου μέσω της οξυγενάσης της αίμης. Στο κυτταρόπλασμα ο σίδηρος συνδέεται σε μία δεξαμενή ("labile iron pool") και αποθηκεύεται υπό μορφή φεριτίνης ή μεταφέρεται στην κυκλοφορία και οξειδώνεται σε σίδηρο με τη δράση κατάλληλων ενζυματικών μηχανισμών (ferroportin και ferroxidase).

Το μεγαλύτερο μέρος του σιδήρου στην αιματική κυκλοφορία βρίσκεται συνδεδεμένο με πρωτεΐνη που ονομάζεται τρανσφερίνη. Τα κύτταρα τα οποία βρίσκονται σε φάση πολλαπλασιασμού εκφράζουν στην επιφάνειά τους υποδοχέα της τρανσφερίνης (TfR). Το σύμπλεγμα τρανσφερίνης-υποδοχέα εισέρχεται στο κύτταρο με μηχανισμούς ενδοκυττάρωσης. Στη συνέχεια, ο σίδηρος απελευθερώνεται από την τρανσφερίνη και μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα μέσω του DMT1 για χρήση. Η πρόσληψη και αποθήκευση του σιδήρου τροποποιείται από τη φεριτίνη, τον TfR και τους μεταφορείς του σιδήρου μέσω των υπεύθυνων για τον σίδηρο πρωτεϊνών (iron-responsive proteins-IRPs).

Αυτός ο ελκυστικός μηχανισμός της ομοιόστασης του σιδήρου διατηρείται με τον παράλληλο έλεγχο του TfR και της φεριτίνης. Όταν οι ανάγκες σε σίδηρο είναι μεγάλες, οι IRPs συνδέονται με ειδικές αλληλουχίες (iron response elements) μέσα στα mRNAs του TfR και της φεριτίνης, όμως με διαφορετικά αποτελέσματα. Η δέσμευση της IRP προλαμβάνει την αποδόμηση του TfR message, ευδοκόνοντας την έκφραση του υποδοχέα. Αντίστροφα, η σύνδεση της IRP με το mRNA της φεριτίνης αναστέλλει την πρωτεϊνική σύνθεση. Έτσι όταν οι ανάγκες για σίδηρο είναι αυξημένες, τα κύτταρα αυξάνουν την ικανότητά τους να προσλαμβάνουν σίδηρο από το πλάσμα, μειώνοντας έτσι τα αποθέματα σιδήρου. Η περίσσεια σιδήρου προκαλεί αντίθετα αποτελέσματα, δηλ. αδρανοποιούνται οι IRPs, το TfR mRNA αποδομείται και ευδοκόνεται η μετάφραση του mRNA της φεριτίνης, έτσι ώστε να αυξηθούν τα αποθέματα της φεριτίνης. Το μεγαλύτερο ποσοστό σιδήρου του σώματος ενσωματώ-

νεται στο μόριο της αίμης της αιμοσφαιρίνης των ερυθροκυττάρων<sup>28</sup>.

Για τη διεργασία της αιμοποίησης ο μυελός των οστών χρησιμοποιεί δεκαπλάσια ποσότητα σιδήρου από την ημερησίως απορροφούμενη.

Το μεγαλύτερο ποσοστό του σιδήρου που απαιτείται για τη σύνθεση νέων ερυθροκυττάρων προέρχεται από ανακύκλωση των αποθεμάτων σιδήρου από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (RES), το οποίο αποτελείται από μονοκύτταρα και μακροφάγα (ιστιοκύτταρα). Τα φαγοκύτταρα εγκλωβίζουν τα ώριμα ερυθροκύτταρα και ο σίδηρος της αίμης απελευθερώνεται μέσω της διάσπασης της αιμοσφαιρίνης και της αποδόμησης της αίμης με τη δράση της οξειγενάσης της αίμης. Η πύξη του σιδήρου στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων του RES είναι όμοια με αυτή των εντεροκυττάρων: χρησιμοποιείται, αποθηκεύεται ή μεταφέρεται στο αίμα για να συνδεθεί με την τρανσφερίνη και να χρησιμοποιηθεί από άλλα κύτταρα. Τα μακροφάγα του RES βρίσκονται σε αφθονία στο ήπαρ, στον σπλήνα και στον μυελό των οστών, που αποτελούν και τις κυριότερες θέσεις ανακύκλωσης και αποθήκευσης του σιδήρου<sup>26,27</sup>. Η απορρόφηση, επομένως, του σιδήρου της τροφής είναι διεργασία εξαιρετικά καλά σχεδιασμένη έτσι ώστε να διατηρεί την ομοιόσταση του σιδήρου.

Αντίθετα από τα ώριμα εντεροκύτταρα, τα κύτταρα των κρυπτών εκκράζουν TIR προσλαμβάνοντας σίδηρο από την κυκλοφορία του αίματος μέσω ενδοκύττωσης της τρανσφερίνης. Ο κορεσμός της τρανσφερίνης του πλάσματος και ο αριθμός των κυττάρων των κρυπτών χωρίς σίδηρο είναι τα κύρια μηνύματα επικοινωνίας των κυττάρων με ψηφιακή παύση και το συνολικό απόθεμα σιδήρου του σώματος. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, 1-2mg σιδήρου αποβάλλεται ημερησίως μέσω της αποβολής των επιθηλιακών κυττάρων του πεπτικού, του ουροποιητικού και του αναπνευστικού συστήματος, καθώς και του δέρματος. Στις γυναίκες, επιπλέον ποσότητα σιδήρου χάνεται στη διάρκεια της περιόδου<sup>28</sup>. Οι απώλειες αυτές του σιδήρου αντικαθίστανται με την απορρόφηση 1-2mg σιδήρου ημερησίως από τον πεπτικό σωλήνα. Σε περιπτώσεις σιδηροπενικής αναιμίας η εντερική απορρόφηση σιδήρου αυξάνει έως και 10 φορές<sup>29</sup>.

Η σιδηροπενία συνοδεύεται από αύξηση της απελευθέρωσης στην κυκλοφορία του αποθηκευμένου σιδήρου από τα κύτταρα του RES, αυξημένη κυτταρική έκφραση του TIR και μειωμένη έκφραση φερίτνης. Αντίθετα, η αναιμία της χρόνιας νόσου χαρακτηρίζεται από αδυναμία κινητοποίησης του σιδήρου που είναι αποθηκευμένος στα κύτταρα του RES, ίσως ως αμυντικός μηχανισμός παρεμπόδισης των μικροβίων ή των κακοήθων κυττάρων να έχουν πρόσβαση σε πηγές σιδήρου. Η αναιμία της χρόνιας νόσου μπορεί να οφείλεται σε αύξηση των επιπέδων φερίτνης RES, σε αύξηση της αιμοσφαιρίνης ή σε μειωμένη απόκριση στην ερυθροποιητίνη<sup>28,30</sup>, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αναιμίας παρά τα επαρκή αποθέματα σιδήρου.

Η αναιμία που οφείλεται σε χρόνια νόσο μπορεί να ερμηνεύσει εν μέρει την κακή ανταπόκριση μερικών ασθενών με ΕΚ στη χορήγηση σιδήρου. Είναι, επομένως, σημαντικό να διαχωρίσει κανείς αυτή την αναιμία από την οφειλόμενη σε σιδηροπενία, αφού ο λόγος TIR/ferritin του ορού είναι αυξημένος σε σιδηροπενική αναιμία,

όχι όμως σε αναιμία χρόνιας νόσου.

Επειδή οι ανάγκες σε σίδηρο είναι περιορισμένες, το μεγαλύτερο μέρος του προσλαμβανόμενου σιδήρου δεν απορροφάται και αποβάλλεται με τις κενώσεις. Αν υποθεθεί ότι ημερησίως προσλαμβάνονται 10-15mg σιδήρου, τότε ποσοστό 80-90% του σιδήρου δεν απορροφάται και αποβάλλεται με τα κόπρανα. Η συνήθης Δυτική διαίτα, η οποία περιλαμβάνει μεγάλες ποσότητες ερυθρού κρέατος, είναι πλούσια σε σίδηρο. Οι ασθενείς με ΕΚ ενθαρρύνονται στο να καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες κρέατος και σιδήρου. Συνήθως οι θεράποντες χορηγούν ενδοφλεβίως ή από το στόματος σίδηρο σε ασθενείς με αιματηρές κενώσεις σε έξαρση της νόσου. Ως αποτέλεσμα, οι συγκεντρώσεις σιδήρου στον εντερικό αυλό μπορεί να φτάσουν σε πολύ υψηλά επίπεδα<sup>10,11</sup>.

### **Σχέση της υψηλής σε σίδηρο διαίτας και της καρκινογένεσης σε έδαφος ελκώδους κολίτιδας: μελέτες σε πειραματόζωα**

Στη διάρκεια των τελευταίων ετών έχει διατυπωθεί η άποψη –υποστηριζόμενη μέχρι στιγμής μόνο από πειραματικά δεδομένα σε ζώα– ότι η χορήγηση σιδήρου από το στόματος μπορεί στην πραγματικότητα να επιδεινώσει την πορεία της κολίτιδας. Η επιδείνωση φαίνεται ότι οφείλεται σε εμφάνιση οξειδωτικού stress (παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου – fenton reaction), το οποίο ευνοείται από τον χορηγούμενο σίδηρο. Είναι επίσης ενδιαφέρον η άποψη που διατυπώθηκε, σύμφωνα με την οποία ακόμη και ο σίδηρος της αίμης που προέρχεται από την αποδόμηση της αιμοσφαιρίνης του αίματος του φλεγμαινόντος βλεννογόνου μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω την κολίτιδα μέσω του ίδιου μηχανισμού, συμβάλλοντας έτσι στη δημιουργία ενός φαύλου κύκλου. Τα παθοφυσιολογικά αυτά επακόλουθα οφείλονται στο ότι το μεγαλύτερο μέρος του σιδήρου του χορηγούμενου από το στόματος φτάνει στο παχύ έντερο μη απορροφούμενος από το ανώτερο πεπτικό. Στο παχύ έντερο αντιδρά με υπεροξειδίου του υδρογόνου προκαλώντας τη γένεση ενεργών ριζών οξυγόνου.

Οι ρίζες υδροξυλίου είναι εξαιρετικά δραστικά χημικά στοιχεία τα οποία μπορούν να προσβάλλουν οποιοδήποτε κυτταρικό στοιχείο προκαλώντας οξειδωτική βλάβη. Οι ενεργείς ρίζες οξυγόνου αυξάνουν την εντερική διαπερατότητα, προσελκύουν ουδετερόφιλα και ενεργοποιούν μεταβιβαστικούς παράγοντες, όπως τον πυρινητικό παράγοντα  $\kappa$ ατα-β, που ενεργοποιεί προσκολλητικά μόρια κυτταροκίνες και ένζυμα τα οποία επιδεινώνουν περαιτέρω τη φλεγμονώδη διεργασία.

Τελευταία, διατυπώνεται η άποψη ότι ο χορηγούμενος σίδηρος στους ασθενείς με ΙΦΕΝ μπορεί να προάγει την καρκινογένεση του παχέος εντέρου μέσω ευόδωσης του οξειδωτικού stress.

Υπάρχουν, όμως, και προστατευτικοί της κολίτιδας παράγοντες προερχόμενοι από τον μεταβολισμό της αιμοσφαιρίνης. Ετσι, η οξειγενάση-1 της αίμης (HO-1) φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό προστατευτικό ρόλο σε οξείες και χρόνιες φλεγμονώδεις διεργασίες. Τα προϊόντα καταλυτικής αποδόμησης της αίμης (biliverdin/χο-

λερυθρίνη, μονοξειδίου του άνθρακα και σίδηρος) ευοδώνουν την αντιφλεγμονώδη δράση της HO-1. Η αδρανοποίηση της HO-1 έχει ως αποτέλεσμα επιδείνωση της πειραματικής κολίτιδας, ενώ αντίθετα, η ενίσχυση της δραστηριότητάς της βελτιώνει τις φλεγμονώδεις παραμέτρους της πειραματικά προκαλούμενης κολίτιδας.

Η χορήγηση χηλικών παραγόντων από του στόματος, παραγόντων δηλ. οι οποίοι δεσμεύουν τον σίδηρο της τροφής, έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της δραστηριότητας χηλικών ενώσεων που προάγουν τη φλεγμονώδη διεργασία (μυελοϋπεροξειδάση και συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου) στο πειραματικό πρότυπο κολίτιδας. Επιπλέον, οι χηλικοί παράγοντες προκαλούν σημαντική μείωση της προσταγλανδίνης E2 του βλεννογόνου του παχέος εντέρου των πειραματόζων, καθώς και των ιστολογικών βλαβών της κολίτιδας.

Είναι άγνωστο μέχρι στιγμής αν η συστηματική χορήγηση σιδήρου σε ασθενείς με ΙΦΕΝ είναι αδιάφορη όσον αφορά σε παθοφυσιολογικά επακόλουθα ή, αντίθετα, προκαλεί επιδείνωση της πειραματικά προκαλούμενης φλεγμονώδους εντεροπάθειας. Στη μοναδική υπάρχουσα πειραματική μελέτη, ο συστηματικά (ενδοφλεβίως) χορηγηθείς σίδηρος δεν είχε δυσμενή επίδραση στην πειραματική κολίτιδα ή τον πειραματικά προκαλούμενο καρκίνο του παχέος εντέρου. Με βάση το δεδομένο αυτό οι συγγραφείς της συγκεκριμένης μελέτης υποστηρίζουν ότι στους ασθενείς με ενεργό ή ανενεργό ΙΦΕΝ ο απαιτούμενος σίδηρος μπορεί να χορηγείται παρεντερικώς χωρίς να αναμένεται επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς.

Αν και η παθογένεση της ΕΚ δεν είναι ακόμη και σήμερα πλήρως κατανοητή, έχει δείξει ότι το οξειδωτικό stress στο μικροπεριβάλλον του εντέρου των ασθενών με ΕΚ αποτελεί σημαντικότερο παράγοντα εμφάνισης της φλεγμονώδους διεργασίας, αφού ενεργείς ριζές οξυγόνου (RONS) παράγονται τοπικά σε αφθονία, με αποτέλεσμα την πρόκληση των παθολογοανατομικών βλαβών<sup>31,32</sup>. Φαίνεται ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ επιπέδων ενεργών ριζών (οξειδωτικού stress) και δείκτη δραστηριότητας της νόσου.

*In vitro*, οι RONS μπορούν να αντιδράσουν σχεδόν με όλα τα κυτταρικά συστατικά, όπως π.χ. τα λιπίδια, τις πρωτεΐνες και τα πυρηνικά οξέα<sup>33,34</sup>. Η οξείδωση των λιπών είναι γενικά επιβλαβής, αφού οδηγεί σε κυτταρική νέκρωση προκαλώντας κυτταρικές μεταβολές, όπως π.χ. η διατήρηση των διάφορων «κλίσεων» εντός του κυττάρου και της απελευθέρωσης των προοπελολυτικών ενζύμων των λυσοσωμίων, μία διεργασία που προσελκύει περαιτέρω φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Η ικανότητα του ιόντος σιδήρου να υπάρχει σε οξειδοαναγωγικές καταστάσεις μπορεί να αποτελεί κίνδυνο για τα κύτταρα. Εφόσον υπάρχουν διάλυτοι χηλικοί και αναγωγικοί παράγοντες, ο σίδηρος καταλύει την αντίδραση Fenton, με αποτέλεσμα σχηματισμό ROS<sup>10,11,35</sup>.

Τα ουδετερόφιλα που βρίσκονται στις θέσεις φλεγμονής στον εντερικό βλεννογόνο παράγουν σημαντικές ποσότητες υπεροξειδίων που βρίσκονται σε άμεση επαφή με τον βλεννογόνο των ασθενών με ΕΚ<sup>35</sup>. Εφόσον υπάρχουν επαρκείς ποσότητες σιδήρου (π.χ. έπειτα από γεύμα πλούσιο σε σίδηρο ή έπειτα χορήγηση σιδήρου

από του στόματος, καθώς και ύστερα από απελευθέρωση σιδήρου εντός του βλεννογόνου μετά τοπικής αιμορραγίας και αιμόλυσης), ο βλεννογόνος του παχέος εντέρου καθίσταται ιδανική θέση υπεργαγωγής ROS, με αποτέλεσμα εμφάνιση κυτταρικών βλαβών. Έχει δείξει ότι η χορήγηση σιδήρου από του στόματος αυξάνει την παραγωγή ROS στα κόπρανα ακόμη και σε φυσιολογικό έντερο<sup>36</sup>.

Η άποψη που διατυπώθηκε σχετικά με τον ρόλο του σιδήρου στην έξαρση της ΕΚ και στον ρόλο του στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου σε ασθενείς με ΕΚ, υποστηρίζεται και από αρκετά πειραματικά δεδομένα σε αρουραίους. Οι μελέτες αυτές δείχνουν επιδείνωση της εντερικής φλεγμονής και καταστροφής του βλεννογόνου, καθώς και αύξηση των συνιστωσών του οξειδωτικού stress<sup>37</sup> έπειτα από χορήγηση σιδήρου per-os. Ιστολογικά παρατηρείται αυξημένη λευκοκυτταρική διήθηση και αύξηση των επιπέδων της malondialdehyde που αποτελεί δείκτη υπεροξειδωσίας των λιπιδίων, γεγονός που έχει περιγραφεί ακόμη και χωρίς ύπαρξη φλεγμονής<sup>19</sup>. Οι Carrier et al<sup>17</sup> αναφέρουν ότι δεκαπλάσια ή εκατονταπλάσια αύξηση του σιδήρου της τροφής (270mg iron/kg τροφής) διπλασιάζει τον δείκτη φλεγμονής και εξαπλασιάζει τα υπεροξειδία των λιπών στο πειραματικό πρότυπο κολίτιδας με dextran sulfate sodium σε αρουραίους.

Μεγάλες ποσότητες σιδήρου μειώνουν τα επίπεδα της αντιοξειδωτικής βιταμίνης a-tocopherol. Διαπιστώθηκε ότι η αύξηση του φλεγμονώδους score στις ρούπτες μετά χορήγηση δεκαπλάσιας από το φυσιολογικό ποσότητας σιδήρου από του στόματος αποκαθίσταται μετά χορήγηση a-tocopherol με την τροφή<sup>18,20</sup>. Ο σημαντικός ρόλος του σιδήρου στην πειραματική κολίτιδα αποδεικνύεται και από το ευνοϊκό αποτέλεσμα της χορήγησης χηλικών παραγόντων (defetipone) στο πειραματικό πρότυπο κολίτιδας<sup>38</sup>.

Έτσι, η αυξημένη συσχέτιση σιδήρου στον εντερικό αλλό των ασθενών με ΕΚ, σε στενή επαφή με ενεργά μόρια (π.χ. ανίοντα υπεροξειδίου) παράγοντα από τον βλεννογόνο του εντέρου και τα προσκολλημένα λευκοκύτταρα, έχει ως αποτέλεσμα αύξηση του οξειδωτικού stress επιδεινώνοντας έτσι την κυτταρική βλάβη και τις μακροσκοπικές αλλοιώσεις του βλεννογόνου. Φαίνεται, επομένως, λογικό το ερώτημα που ανακύπτει, αν δηλ. η χορήγηση σιδήρου είναι πράγματι βλαπτική στους ασθενείς με ΕΚ όχι μόνο στην πορεία της νόσου αλλά και στην ευόδωση των μηχανισμών καρκινογένεσης.

Είναι ενδιαφέροντα η παρατήρηση ότι δυσπλαστικές αλλοιώσεις του βλεννογόνου μπορούν να παρατηρηθούν στο πειραματικό πρότυπο κολίτιδας (DSS model), αλλά με μεγαλύτερη συχνότητα στα πειραματόζωα που έλαβαν επιπλέον σίδηρο. Ομοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί και σε άλλα μοντέλα κολίτιδας (interleukin-2 gene knockout mouse)<sup>39</sup>.

Περαιτέρω μελέτες υποδεικνύουν ότι ο σίδηρος αυξάνει τον κίνδυνο καρκινογένεσης μέσω αύξησης του ρυθμού του κυτταρικού πολυλαπλασιασμού, την οξειδωτική καταστροφή και την ευόδωση της φλεγμονώδους διεργασίας. Το προσγόμενο από τον σίδηρο οξειδωτικό stress οδηγεί σε μεταλλάξεις του βλεννογόνου και κυτταρικό θάνατο<sup>10</sup>. Η εφαρμογή αυτών των πειραματικών δεδομένων στην κλινική πράξη δεν είναι εύκολο να καθορισθεί, είναι όμως φρόνιμο με βά-

ση τα υπάρχοντα πειραματικά δεδομένα να χορηγούνται αντιοξειδωτικά στους ασθενείς με ΕΚ τόσο για πρόληψη της υποτροπής της νόσου όσο και για αναστολή των μηχανισμών καρξινογένεσης.

#### **Διαφορές του παρεντερικός και per-os χορηγούμενου σιδήρου στην ΕΚ και στη σχετιζόμενη με ΕΚ καρξινογένεση: πειραματικά δεδομένα**

Η παρεντερική χορήγηση σιδήρου εφαρμόζεται σε ασθενείς με ΕΚ και σοβαρή σιδηροπενική αναιμία, προκειμένου να αποφευχθούν παρενέργειες από την από του στόματος χορήγηση<sup>4,5</sup>. Ο παρεντερικός χορηγούμενος σίδηρος είναι πλήρως διαθέσιμος προς χρήση ή αποθήκευση μέσω των κυττάρων του IRES. Όπως προαναφέρθηκε, το περιεχόμενο του σώματος σε σίδηρο ρυθμίζεται από την εντερική απορρόφηση και όχι από την απέκκριση. Επομένως, όλη η ποσότητα σιδήρου που εισάγεται στο σώμα για την αντιμετώπιση απώλειας παραμένει στο σώμα, κυρίως στα όργανα που έχουν κύτταρα του RES<sup>28</sup>. Περίσσεια σιδήρου παρατηρείται όταν τα επίπεδα του σιδήρου υπερβαίνουν την ικανότητα δέσμευσης του σιδήρου, με αποτέλεσμα την πιθανή εμφάνιση τοξικών επιδράσεων.

Αν και η επίδραση της υπερβολικής χορήγησης σιδήρου δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΕΚ, πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι αυξημένα ποσά σιδήρου στο σώμα αυξάνουν τη βαρύτητα της πειραματικής κολίτιδας. Σε σχετική μελέτη φάνηκε ότι η υπερφόρτωση με σίδηρο μέσω ενδοπεριτοναϊκής έγχυσης iron-dextran (1000mg/kg ΣΒ) προκάλεσε αύξηση των δεικτών φλεγμονής στο διπλάσιο<sup>41</sup>, προφανώς μέσω αύξησης του οξειδωτικού stress, αν και υπάρχουν και αντίθετα δεδομένα<sup>39</sup>.

#### **Αποτελεσματικότητα και πιθανές βλαπτικές επιδράσεις της παρεντερικής ή από του στόματος χορήγησης σιδήρου στους ασθενείς με ΕΚ**

Μία κλινική μελέτη συνέκρινε την από του στόματος χορήγηση 120mg ημερησίως φουμαρικού σιδήρου με την ενδοφλέβια χορήγηση iron sucrose σε δόση 200mg τρεις φορές ημερησίως για 14 ημέρες σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο και σιδηροπενική αναιμία<sup>16</sup>. Στην ομάδα των ασθενών που έλαβε την από του στόματος θεραπεία, η κλινική δραστηριότητα της νόσου, καθώς και το score του κοιλιακού πόνου αυξήθηκαν σημαντικά, όπως και η παράμετρος του general well being, ενώ η κατάσταση παρέμεινε αμετάβλητη στην ομάδα που έλαβε τον σίδηρο ενδοφλεβίως.

Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η από του στόματος χορήγηση θετικού σιδήρου σε γνήϊ άτομα είχε ως αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων σιδήρου των κοπράνων και αύξηση των ελεύθερων ριζών των κοπράνων σε ποσοστό 40%<sup>36</sup>. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι ακόμη και σε περιπτώσεις ήπιου βαθμού σιδηροπενικής αναιμίας είναι προτιμότερη η ενδοφλέβια χορήγηση του σιδήρου.

Προς το παρόν ο σίδηρος χορηγείται ενδοφλεβίως υπό τη μορφή iron dextran, iron gluconate και iron sucrose. Η τελευταία μορφή φαίνεται ότι είναι πολύ αποτελεσματική. Σε σχετική κλινική μελέτη χορηγήθηκε σε δόση 200mg iron sucrose διαλυμένη σε 250ml 0,9%

sodium chloride, δύο φορές εβδομαδιαίως για τις πρώτες δύο εβδομάδες και ακολούθως μία φορά εβδομαδιαίως<sup>42-44</sup> με ανταπόκριση που κυμάνθηκε σε 65-75% με πολύ ικανοποιητικό profile ασφαλείας. Σε ασθενείς στους οποίους το κλινικό αποτέλεσμα δεν ήταν ικανοποιητικό χορηγήθηκε επιπλέον ερυθροποιητίνη σε δόση 150U/kg ΣΒ τρεις φορές εβδομαδιαίως με πολύ καλά αποτελέσματα.

#### **Κλινικές επιπτώσεις σχετικά με τη μακρά χορήγηση σιδήρου στους ασθενείς με ΕΚ: από τα πειράματα στα ζώα στην κλινική πράξη**

Μέχρι στιγμής πολλές επιδημιολογικές μελέτες διερεύνησαν επαρκώς τη σχέση σιδήρου της τροφής και της καρξινογένεσης του παχέος εντέρου<sup>45-50</sup>. Φαίνεται ότι στον ανθρώπινο οργανισμό ο ελεύθερος σίδηρος και όχι ο συνδεδεμένος με τρανσφερίνη ή φερίτίνη ευδοώνει πραγματικά την καρξινογένεση<sup>51,52</sup>. Ο σίδηρος της τροφής περιλαμβάνει τον περιεχόμενο στο μόριο της αίμης σίδηρο και τον μη περιεχόμενο στην αίμη σίδηρο που αποτελεί και το μεγαλύτερο μέρος του σιδήρου της τροφής και προέρχεται κυρίως από φυτικές προέλευσης πηγές με χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα. Η πλειονότητα του αποθηκευμένου σιδήρου προέρχεται από τον σίδηρο της αίμης.

Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι τόσο ο σίδηρος της τροφής όσο και τα αποθέματα σιδήρου του σώματος συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρξίνου του παχέος εντέρου<sup>53,54</sup>. Ο κίνδυνος πιθανόν να αυξάνει σε περιπτώσεις, εφόσον υπάρχει υψηλή σε λίπος διαίτα<sup>54,55</sup>.

Οι ασθενείς με ΕΚ συνήθως ενθαρρύνονται να καταναλώνουν υψηλή σε λευκόμα διαίτα, καθώς και σίδηρο από του στόματος προκειμένου να αντιμετωπίσουν τη σιδηροπενική αναιμία. Όπως προαναφέρθηκε, διαίτα εμπλουτισμένη σε σίδηρο επιδεινώνει την πειραματική κολίτιδα μέσω αύξησης του οξειδωτικού stress και ευνοεί την ανάπτυξη καρξινώματος στο παχύ έντερο σε πειραματόζωα μέσω αύξησης της φλεγμονής, οξειδωτικού stress και αύξησης του πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων.

Τα αποτελέσματα της παρεντερικής χορήγησης σιδήρου σε πειραματική κολίτιδα σχετίζονται με τα συνολικά αποθέματα σιδήρου. Φαίνεται ότι σχετικά μικρές δόσεις σιδήρου χορηγούμενες συστηματικά μπορεί να μην είναι βλαπτικές, αν και αυτό χρειάζεται τόσο πειραματική όσο και κλινική επιβεβαίωση. Αντίθετα, η υπερφόρτωση σιδήρου επιδεινώνει τη φλεγμονή και πιθανόν να προάγει την καρξινογένεση.

Με βάση αυτά τα πειραματικά και κλινικά δεδομένα, είναι φρόνιμο στις περιόδους εξάρσεων της ΕΚ να αποφεύγεται η χορήγηση σιδήρου από του στόματος και να χρησιμοποιείται, εφόσον αυτό είναι αναγκαίο, η ενδοφλέβια οδός αποφεύγοντας ιδιαίτερα την υπερφόρτωση με σίδηρο.

Θα πρέπει, επίσης, να επαναξιολογηθεί ο τρόπος χορήγησης και η ποσότητα τροφών εμπλουτισμένων με σίδηρο. Η διαίτα αυτή αυξάνει τον κίνδυνο καρξινογένεσης, ενώ παράλληλα ο σίδηρος επιδεινώνει τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Ίσως η περιοδική λήψη μικρών ποσοτήτων σιδήρου να είναι προτιμότερη από την υιοθέτηση υψηλής σε σίδηρο διαίτας.

Η θεραπεία της ΙΦΕΝ περιλαμβάνει αντιφλεγμονώδεις παράγοντες (μεσαλαζίνη και κορτικοειδή), αντιβιοτικά, ανοσοκατασταλτικά και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα. Ο τρόπος δράσης των φαρμάκων αυτών έχει διευκρινιστεί σε μεγάλο βαθμό, παραμένουν όμως, αρκετά σημεία αδιευκρίνιστα. Το 5-aminosalicylic acid (mesalazine) είναι ίσως το πλέον συχνά χορηγούμενο φάρμακο στους ασθενείς με ΙΦΕΝ. Οι λεγόμενοι βιολογικοί παράγοντες (infliximab, adalimumab και certlizumab pegol) είναι μονοκλωνικά αντισώματα τα οποία δε-

σιεύουν τον παράγοντα νέκρωσης του όγκου. Τα φάρμακα αυτά παρουσιάζουν σημαντική αντιφλεγμονώδη δράση *in vivo*. Σε προγενέστερη σχετική πειραματική μελέτη σε αρουραίους αποδείχθηκε ότι το infliximab ασκεί σημαντικά ευνοϊκή επίδραση στο πειραματικό πρότυπο γχημικής κολίτιδας, μεταξύ άλλων, περιορίζοντας και το οξειδωτικό stress<sup>56</sup>. Δεν έχει, όμως, μέχρι στιγμής διερευνηθεί αν τα φάρμακα αυτά περιορίζουν ή αναστέλλουν το οξειδωτικό stress το προκαλούμενο από την per-os χορήγηση σιδήρου.

## Summary

### Diet High in Iron: Relationship With Large Bowel Carcinogenesis in Ulcerative Colitis Patients

A. Stamatakis, J. K. Triantafyllidis

Department of Gastroenterology, “St Panteleimon”, General State Hospital, Nicea, Greece

*Anemia associated with chronic inflammation and iron deficiency and the increased risk for the development of dysplasia and carcinoma are the most common and significant, as well as consequences in patients with long-standing ulcerative colitis. Because of the existence of them, iron deficiency and nutritional deficits in a great proportion of many patients with ulcerative colitis, the usual advice in all patients with ulcerative colitis is to consume foods rich in iron and proteins. However, an important question would be the possible relationship of the high-iron diet on inflammation and inflammation-driven carcinogenesis. In this review, the authors will discuss the current aspects concerning the iron-deficiency anemia in patients with ulcerative colitis, the influence of a high-iron diet on the activity of ulcerative colitis itself and the progress to carcinogenesis, the efficacy of and possible differences between oral and intravenous administration of iron products in patients with ulcerative colitis and finally the long-term implications of iron supplementation in patients with ulcerative colitis. Although there are enough experimental data there is a deficit in clinical trials related to effect of iron in patients with long-standing ulcerative colitis has not been studied.*

#### Key words

*danger of cancer, high-iron diet, ulcerative colitis.*

#### Corresponding Author

John K. Triantafyllidis

Department of Gastroenterology, “St Panteleimon” General State Hospital, Nicea, Greece

354, Iera Odos str., 124 61 Haidari, Athens, Greece

Tel.: +210 5819481, 6944 432917

E-mail: jkt@vodafone.net.gr

## Βιβλιογραφία

1. Cronin CC, Shanahan F. Anemia in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2296-2298.
2. Ormerod TP. Observations on the incidence and cause of anaemia in ulcerative colitis. *Gut* 1967; 8: 107-114.
3. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004; 116 (7A): 44S-49S.
4. Barrison IG, Roberts PD, Kane SP. Oral or parenteral iron treatment in chronic ulcerative colitis? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282: 1514.
5. Gasche C, Lomer MC, Cavill I et al. Iron, anaemia and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004; 53: 1190-1197.
6. Truelove SC. Medical management of ulcerative colitis. *Br Med J* 1968; 2: 605-607.
7. Sugita A, Sachar DB, Bodian C et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: influence of anatomical extent and age at onset on colitiscancer interval. *Gut* 1992; 32: 167-169.
8. Lashner BA, Provencher KS, Bozdech JM et al. Worsening risk for the development of dysplasia or cancer in patients with chronic ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 90: 377-380.

9. Lashner BA, Silverstein MD, Hanauer SB. Hazard rates for dysplasia and cancer in ulcerative colitis: results from a surveillance program. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1536-1541.
10. Seril DN, Liao J, Yang GY et al. Oxidative stress and ulcerative colitis-associated carcinogenesis: studies in humans and animal models. *Carcinogenesis* 2003; 24: 353-362.
11. Babbs CF. Oxygen radicals in ulcerative colitis. *Free Radic Biol Med* 1992; 13: 169-181.
12. Babbs CF. Free radicals and the etiology of colon cancer. *Free Radic Biol Med* 1990; 8: 191-200.
13. Revel-Vilk S, Tamary H, Broide E et al. Serum transferrin receptor in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 585-589.
14. Ganz T. Hepcidin: a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783-788.
15. Burns DL, Pomposelli JJ. Toxicity of parenteral iron dextran therapy. *Kidney Int* 1999; 69: S119-124.
16. Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G et al. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1058-1065.
17. Carrier J, Aghdassi E, Platt I et al. Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1989-1999.
18. Carrier J, Aghdassi E, Cullen J et al. Iron supplementation increases disease activity and vitamin E ameliorates the effect in rats with dextran sulfate sodium-induced colitis. *J Nutr* 2002; 132: 3146-3150.
19. Reifen R, Matas Z, Zeidel L et al. Iron supplementation may aggravate inflammatory status of colitis in a rat model. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 394-397.
20. Seril DN, Liao J, Ho KL et al. Dietary iron supplementation enhances DSS-induced colitis and associated colorectal carcinoma development in mice. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1266-1278.
21. Schumann K. Safety aspects of iron in food. *Ann Nutr Metab* 2001; 45: 91-101.
22. Swanson CA. Iron intake and regulation: implications for iron deficiency and iron overload. *Alcohol* 2003; 30: 99-102.
23. Hulten L, Gramatkovski E, Gleerup A et al. Iron absorption from the whole diet: relation to meal composition, iron requirements and iron stores. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 794-808.
24. Zhou JR, Erdman JW. Phytic acid in health and disease. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1995; 35: 495-508.
25. Vucenik I, Shamsuddin AM. Cancer inhibition by inositol hexaphosphate (IP6) and inositol: from laboratory to clinic. *J Nutr* 2003; 133: 3778S-3784S.
26. Parkkila S, Niemela O, Britton RS et al. Molecular aspects of iron absorption and HFE expression. *Gastroenterology* 2001; 121: 1489-1496.
27. Pietrangelo A. Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G403-G414.
28. Knutson M, Wessling-Resnick M. Iron metabolism in the reticuloendothelial system. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2003; 38: 61-88.
29. Crosby WH. Who needs iron? *N Engl J Med* 1977; 297 (30): 543-545.
30. Weiss G. Iron and anemia of chronic disease. *Kidney Int* 1999; 69: S12-S17.
31. Farrell RJ, Peppercorn MA. Ulcerative colitis. *Lancet* 2002; 359: 331-340.
32. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; 115: 182-205.
33. Kehrer JP. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol* 1993; 23: 21-48.
34. Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 2000; 21: 361-370.
35. Grisham MB, Granger DN. Neutrophil-mediated mucosal injury: role of reactive oxygen metabolites. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 6S-15S.
36. Lund EK, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ et al. Oral ferrous sulphate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 250-255.
37. Reifen R, Matas Z, Zeidel L et al. Iron supplementation may aggravate inflammatory status of colitis in a rat model. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 394-397.
38. Ablin J, Shalev O, Okon E et al. Deferiprone, an oral iron chelator, ameliorates experimental colitis and gastric ulceration in rats. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 253-261.
39. Seril DN, Liao J, Yang CS et al. Systemic iron supplementation replenishes iron stores without enhancing colon carcinogenesis in murine models of ulcerative colitis: comparison with iron-enriched diet. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 696-707.
40. Seril DN, Liao J, Ho KL et al. Inhibition of chronic ulcerative colitis-associated colorectal adenocarcinoma development in a murine model by N-acetylcysteine. *Carcinogenesis* 2002; 23: 993-1001.
41. Aghdassi E, Carrier J, Cullen J et al. Effect of iron supplementation on oxidative stress and intestinal inflammation in rats with acute colitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1088-1094.
42. Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 782-787.
43. Gasche C, Dejaco C, Reinisch W et al. Sequential treatment of anemia in ulcerative colitis with intravenous iron and erythropoietin. *Digestion* 1999; 60: 262-267.
44. Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T et al. Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2382-2387.
45. Nelson RL. Dietary minerals and colon carcinogenesis (review). *Anticancer Res* 1987; 7: 259-269.
46. Nelson RL. Iron and colorectal cancer risk: human studies. *Nutr Rev* 59: 2001; 140-148.
47. Goldberg MS, Parent ME, Siemiatycki J et al. A case-control study of the relationship between the risk of colon cancer in men and exposures to occupational agents. *Am J Ind Med* 2001; 39: 531-546.
48. Larsson SC, Adami HO, Giovannucci E et al. Re: Heme iron, zinc, alcohol consumption and risk of colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 232-233; author reply 233-234.
49. Lee DH, Anderson KE, Harnack LJ et al. Heme iron, zinc, alcohol consumption and colon cancer: Iowa Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 403-407.
50. Calkins BM, Whittaker DJ, Nair PP et al. Diet, nutrition intake and metabolism in populations at high and low risk for colon cancer – Nutrient intake. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 896-905.
51. Nelson RL. Dietary iron and colorectal cancer risk. *Free Radic Biol Med* 1992; 12: 161-168.
52. Toyokuni S. Iron-induced carcinogenesis: the role of redox regulation. *Free Radic Biol Med* 1996; 20: 553-566.
53. Nelson RL, Davis FG, Sutter E et al. Body iron stores and risk of colonic neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 455-460.
54. Wurzelmann JI, Silver A, Schreinemachers DM et al. Iron intake and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 503-507.
55. Lee DH, Jacobs DR, Folsom AR. A hypothesis: interaction between supplemental iron intake and fermentation affecting the risk of colon cancer – The Iowa Women's Health Study. *Nutr Cancer* 2004; 48: 1-5.
56. Seril DN, Liao J, West AB, Yang GY. High-iron diet: foe or feat in ulcerative colitis and ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 391-397.
57. Triantafyllidis JK, Papalois A, Parassi A et al. Favorable response to subcutaneous administration of Infliximab in experimental colitis in rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6843-6847.

Ογκολογία Πεπτικού 2, 146-152, 2009

## Placebo Effect: Σύγχρονες Απόψεις

Ι. Κ. Τριανταφυλλίδης, Αικατερίνη Τριανταφυλλίδη

Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Ο Αγ. Παντελεήμων»

### Περίληψη

Η λέξη placebo αναφέρεται σε οποιαδήποτε θεραπεία είναι φαρμακολογικά αδρανής. Είναι το φαινόμενο εκείνο κατά το οποίο τα συμπτώματα του ασθενούς βελτιώνονται ή εξαφανίζονται παρά το γεγονός ότι λαμβάνει φαρμακολογικά αδρανή ουσία, επειδή πιστεύει ότι η ουσία που λαμβάνει, είναι φαρμακολογικά δραστική και ικανή να επιφέρει βελτίωση των συμπτωμάτων του. Σήμερα είναι γνωστό ότι το εικονικό φάρμακο μπορεί να έχει τόσο επωφελείς όσο και δυσμενείς επιδράσεις στον άνθρωπο. Το placebo δεν είναι απαραίτητο να έχει πάντα τη μορφή δισκίου. Μπορεί να είναι οποιαδήποτε αδρανής θεραπεία, όπως ειδικές δίαιτες, άσκηση, φυσιοθεραπεία, χειροπρακτική, φωτοθεραπεία, διαθερμίες, υδροθεραπεία, massage ή ακόμη και χειρουργική επέμβαση. Παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα του εικονικού φαρμάκου είναι τα εμπέδρους χαρακτηριστικά του, η στάση του ασθενούς έναντι του εικονικού φαρμάκου και οι σχέσεις μεταξύ ασθενούς και ιατρού. Η χρήση του εικονικού φαρμάκου συνοδεύεται ασφαλώς και από ηθικά διλήμματα τα οποία καθίστανται ενίοτε ισχυρότερα μη επιτρέποντας τη χρήση του. Οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης του εικονικού φαρμάκου δεν είναι επακριβώς γνωστοί. Έχουν όμως διατυπωθεί αρκετές θεωρίες. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι η ανταπόκριση στο εικονικό φάρμακο σχετίζεται με επιδράσεις του ΝΟ στο νευρικό, ανοσολογικό και αγγειακό σύστημα. Το εικονικό φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Περίπου το 1/3 των ατόμων που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο θα παρουσιάσουν βελτίωση ή εξαφάνιση των ενοχλημάτων τους πιστεύοντας ότι είναι πραγματικό φάρμακο. Η ανταπόκριση στο εικονικό φάρμακο ασθενών με λειτουργικές παθήσεις του πεπτικού είναι σημαντικός παράγοντας ο οποίος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος των υπό έρευνα φαρμάκων. Τελικά, το placebo effect είναι ένα σημαντικό συστατικό σχετιζόμενο με την υπόσταση του ανθρώπινου πόνου και της δυστυχίας.

### Λέξεις-κλειδιά

εικονικό φάρμακο, ψυχοβιολογική ανταπόκριση, κλινικές μελέτες.

### Υπεύθυνος Αλληλογραφίας

Ιωάννης Κ. Τριανταφυλλίδης

Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Ο Άγιος Παντελεήμων»

Ιερά Οδός 354, 124 61 Χαϊδάρι, Αθήνα

Τηλ.: +210 5819481, 6944 432917

E-mail: jkt@vodafone.net.gr

### Εισαγωγή

Η λέξη placebo προέρχεται από την αντίστοιχη λατινική και σημαίνει «θα ικανοποιηθώ» (“I shall please”). Για πρώτη φορά αναφέρθηκε σε ιατρικά λεξικά το έτος 1785<sup>1</sup>. Η λέξη placebo αναφέρεται σε οποιαδήποτε θεραπεία είναι φαρμακολογικά αδρανής. Είναι το φαινόμενο εκείνο κατά το οποίο τα συμπτώματα του ασθενούς βελτιώνονται ή εξαφανίζονται παρά το γεγονός ότι λαμβάνει φαρμακολογικά αδρανή ουσία επειδή πιστεύει ότι η ουσία που λαμβάνει, είναι φαρμακολογικά δραστική και ικανή να

επιφέρει βελτίωση των συμπτωμάτων του. Σήμερα είναι γνωστό ότι το εικονικό φάρμακο μπορεί να έχει τόσο επωφελείς όσο και δυσμενείς επιδράσεις στον άνθρωπο. Έτσι, ένας ασθενής που δεν πιστεύει ότι η θεραπεία που λαμβάνει θα βελτιώσει τα συμπτώματα ή θα επιφέρει ίαση της νόσου του, μπορεί να παρουσιάσει επιδείνωση των συμπτωμάτων του με τη χρήση του εικονικού φαρμάκου. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται «nocebo» από την αντίστοιχη λατινική λέξη η οποία σημαίνει «θα υψοστώ βλάβη» (“I shall harm”). Οι επιδράσεις αυτής της συμπεριφοράς αλλά και του πιστεύου του ασθε-



νούς μπορούν να εκτιμηθούν με τον ίδιο τρόπο όπως και του placebo, με προσδιορισμό της αναλογίας των ατόμων που έλαβαν placebo και τα οποία παρουσίασαν επιδείνωση των συμπτωμάτων τους. Επομένως, το ευνοϊκό αποτέλεσμα του εικονικού φαρμάκου μπορεί άμεσα να εξουδετερωθεί από την αρνητική προς το φάρμακο στάση του ασθενούς και, μάλιστα, να προκληθεί placebo effect το οποίο φυσικά δεν προκλήθηκε από το εικονικό φάρμακο, αλλά από τη στάση του ασθενούς έναντι του φαρμάκου.

Αυτή η δύναμη της υποβολής έχει καταδειχτεί από πολλούς ερευνητές. Ο ψεκασμός π.χ. μιας αίθουσας διδασκαλίας με απλό νερό και η ερώτηση του καθηγητή προς τους μαθητές να επιβεβαιώσουν την αίσθηση του υποτιθέμενου αρώματος προκάλεσε θετικές απαντήσεις στο 73% των μαθητών.

### Το placebo σε κλινικές μελέτες

Το εικονικό φάρμακο χρησιμοποιείται κατά κόρον σε κλινικές μελέτες με σκοπό να ελέγξει την αποτελεσματικότητα νέων φαρμάκων ή θεραπευτικών στρατηγικών. Συνήθως το ένα σκέλος των ασθενών λαμβάνει το εικονικό φάρμακο, ενώ το δεύτερο λαμβάνει το πραγματικό. Εάν διαπιστωθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο θεραπευτικών «σκελών», τότε αυτό αποδεικνύει την αποτελεσματικότητα του υπό έλεγχο φαρμάκου (placebo controlled trial). Εάν ούτε ο ασθενής ούτε ο θεράπων ιατρός γνωρίζουν το είδος του φαρμάκου (εικονικού ή πραγματικού) που λαμβάνει ο ασθενής, τότε η μελέτη ονομάζεται «διπλή τυφλή» (“double blind trial”). Ανάλογα με την κατάσταση που μελετάται, αναμένεται ότι σημαντικό ποσοστό ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν εικονικό φάρμακο θα παρουσιάσουν βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων ή ακόμη και ίαση της υποκείμενης παθολογικής κατάστασης. Το αποτέλεσμα αυτό είναι γνωστό ως “placebo effect”.

Η πρώτη γνωστή διπλή τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη πραγματοποιήθηκε από τον WHR Rivers το έτος 1907 με σκοπό τη μελέτη της επίδρασης της αλκοόλης και άλλων φαρμάκων σε ασθενείς με καταβολή. Στις δεκαετίες 1920 και 1930 έγιναν ελάχιστες μελέτες και οι περισσότερες από αυτές δεν ήταν τυφλές. Ο Gold θεωρείται ο σημαντικότερος ερευνητής ο οποίος στις δεκαετίες του 1940 και του 1950 καθιέρωσε σε ευρεία κλίμακα τις διπλές τυφλές μελέτες. Το έτος 1970, η FDA των ΗΠΑ έθεσε ως προϋπόθεση για την αποδοχή της δράσης ενός φαρμάκου την υπεροχή του έναντι του placebo σε διπλές τυφλές μελέτες<sup>2</sup>.

### Τύποι placebo

Το placebo δεν είναι απαραίτητο να έχει πάντα τη μορφή δισκίου. Μπορεί να είναι οποιαδήποτε αδρανής θεραπεία, όπως ειδικές δίαιτες, άσκηση, φυσιοθεραπεία, χειροπρακτική, φωτοθεραπεία, διαθερμίες, υδροθεραπεία, massage ή ακόμη και χειρουργική επέμβαση<sup>3,4</sup>, και αυτό γιατί το αποτέλεσμα της χορήγησής του δεν εξαρτάται από τη μορφή του αλλά από το πιστεύω και τις προσδοκίες του ασθενούς στη θεραπεία που λαμβάνει. Αν τα συμπτώματα ενός ασθενούς υφίνονται με τη χορήγηση αδρανούς φαρμάκου, φαίνεται

λογικό να υποθέσει κανείς ότι η υποκείμενη νόσος υπάρχει μόνο στη φαντασία του ασθενούς. Όμως αυτό δεν είναι ορθό. Είναι γνωστό ότι το ψυχολογικό stress μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση ή οποία αποτελεί σημαντικό προδιαθετικό παράγοντα καρδιαγγειακής νόσου. Έτσι, με τον ίδιο τρόπο που η ψυχολογική επιβάρυνση προκαλεί νόσο με τον ίδιο τρόπο αναμένεται να έχει αντίστοιχα ευνοϊκή επίδραση.

### Παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα του placebo

Ορισμένοι από τους παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα του εικονικού φαρμάκου είναι οι ακόλουθοι:

#### Χαρακτηριστικά του placebo

Το εικονικό φάρμακο πρέπει να μοιάζει με το κανονικό. Η ομοιότητα αυτή αυξάνει την πεποίθηση του ασθενούς ότι λαμβάνει δραστικό φάρμακο. Πιστεύεται ότι το να λαμβάνει κανείς μεγάλα δισκία εικονικού φαρμάκου ή το να λαμβάνει δύο δισκία placebo αντί ενός έχει μεγαλύτερες πιθανότητες βελτίωσης συγκριτικά με τη λήψη ενός εικονικού δισκίου. Ακόμη, η χορήγηση του placebo με μορφή ένεσης μπορεί να είναι πλέον αποτελεσματική συγκρινόμενη με τη μορφή του δισκίου.

#### Η στάση του ασθενούς

Έχει δειχτεί ότι εάν ένας ασθενής αναμένει ευνοϊκό αποτέλεσμα από το placebo, οι πιθανότητες να υπάρξει τέτοια ανταπόκριση είναι πολύ μεγάλες. Φαίνεται ότι το placebo είναι αποτελεσματικό ακόμη και σε άτομα που είναι επιφυλακτικά σχετικά με την πιθανότητα ανταπόκρισης.

#### Σχέσεις ασθενούς-ιατρού

Εφόσον οι σχέσεις ασθενούς-ιατρού είναι σχέσεις εμπιστοσύνης, τότε οι πιθανότητες η χορήγηση του placebo να είναι αποτελεσματική είναι αυξημένες.

#### Ηθικά διλήμματα

Η χρήση του εικονικού φαρμάκου συνοδεύεται από ηθικά διλήμματα:

- Πρέπει να χορηγείται εικονικό φάρμακο γνωρίζοντας ότι το ανενεργό φάρμακο δεν μειώνει πραγματικά τον πόνο ή ότι δεν προσθέτει κάτι στη θεραπευτική προσπάθεια;
- Είναι ηθικό για τον θεράποντα να χορηγεί placebo χωρίς προηγούμενη ενημέρωση του ασθενούς;
- Εφόσον η πληροφόρηση του ασθενούς για τη φύση του φαρμάκου αναμένεται να μειώσει την αποτελεσματικότητά του είναι ορθό να αποκρύβει μέρος της αλήθειας προκειμένου να ωφεληθεί ο ασθενής;
- Είναι ορθή η πρακτική πολλών οπαδών της εναλλακτικής θεραπείας, σύμφωνα με την οποία εφόσον ο ασθενής βελτιώνεται, μικρή σημασία έχει αν αυτό είναι placebo ή όχι;

Είναι ενδιαφέρον το συμπέρασμα μελέτης που αμφισβητεί το γενικό συμπέρασμα σύμφωνα με το οποίο το placebo effect αποτελεί σημαντικό παράγοντα του αποτελέσματος των κλινικών μελετών. Η συντριπτική πλειονότητα των κλινικών μελετών συγκρίνει το πραγματικό με το εικονικό φάρμακο και όχι με ομάδα ασθενών που δεν λαμβάνουν κανένα φάρμακο. Ο σχεδιασμός δεν διαχωρίζει το αποτέλεσμα του placebo από τη φυσική πορεία της νόσου, τον παράγοντα «παλινδρόμηση προς τη μέση τιμή» (“regression to the mean”) ή άλλους παράγοντες. Η ανάλυση 114 τυχαιοποιημένων μελετών περιέλαβαν τρεις ομάδες: «χωρίς θεραπεία», «πραγματική θεραπεία», «εικονική θεραπεία». Τα συμπεράσματα της ανασκόπησης ήταν τα ακόλουθα:

- Το εικονικό φάρμακο προκάλεσε μέτριο θεραπευτικό αποτέλεσμα σε μελέτες επίδρασης φαρμάκων στον πόνο, καθώς και σε μελέτες στις οποίες το outcome ήταν εν πολλοίς υποκειμενικό.

- Σε μερικές μελέτες το καλό αποτέλεσμα του placebo μπορεί απλώς να είναι αποτέλεσμα της επιθυμίας των ασθενών να ευχαριστήσουν τους θεράποντες.

- Το εικονικό φάρμακο δεν πρέπει να δίνεται εκτός κλινικών μελετών.

Η μελέτη, επίσης, υποστηρίζει ότι οι λεγόμενες εναλλακτικές θεραπείες δεν δρουν μέσω placebo effect.

Σε συνοδό άρθρο σύνταξης υποστηρίζεται ότι η χρήση του εικονικού φαρμάκου θα πρέπει να περιοριστεί δραστηρικά, μπορεί όμως, να χρησιμοποιηθεί σε μελέτες φαρμάκων τα οποία αποσκοπούν στη μείωση του πόνου<sup>6</sup>.

Οι απατεώνες, οι οποίοι προφανώς στηρίζονται στο placebo effect, ισχυρίζονται ότι: (α) γνωρίζουν τι κάνουν, (β) μπορούν να επισημάνουν το παθολογικό και (γ) η θεραπεία τους είναι ικανή να βελτιώσει ή να θεραπεύσει οποιαδήποτε νόσο. Από την άλλη πλευρά, ιατροί που χρησιμοποιούν βιταμινικά σκευάσματα σε ρόλο placebo, προφανώς δεν είναι επικίνδυνοι όσο η προηγούμενη κατηγορία «θεραπευτών», όμως ενθαρρύνουν ασθενείς να χρησιμοποιούν προϊόντα που δεν χρειάζονται. Και επειδή πολλοί από τους ασθενείς που παίρνουν placebo δεν ανακουφίζονται από τα συμπτώματά τους, η χρήση των βιταμινικών σκευασμάτων σε ρόλο placebo μπορεί να αποτελεί οικονομική απάτη.

### Μηχανισμοί ανταπόκρισης στο εικονικό φάρμακο

Οι ακριβείς μηχανισμοί-δράσεις του εικονικού φαρμάκου δεν είναι επακριβώς γνωστοί. Έχουν όμως διατυπωθεί αρκετές θεωρίες που αναλύονται στη συνέχεια:

#### Αυτοπεριοριζόμενα νοσήματα

Πολλά νοσήματα είναι αυτοπεριοριζόμενα. Επομένως, η εξαφάνιση των συμπτωμάτων μπορεί να είναι ή να μην είναι αποτέλεσμα της επίδρασης του φαρμάκου (εικονικού ή μη).

#### Υφεση

Τα συμπτώματα πολλών νόσων (όπως π.χ. σκλήρυνση κατά πλάκας) μπορεί να υφάνται αυτόμετα. Η ύφεση, επομένως, των συ-

μπτωμάτων στη διάρκεια που ο ασθενής λαμβάνει εικονικό φάρμακο μπορεί να είναι πραγματική ή τυχαία.

#### Μεταβολή συμπεριφοράς του ασθενούς

Το placebo μπορεί να αυξήσει τη διάθεση του ατόμου για καλύτερη αντιμετώπιση της κατάστασής του, για παράδειγμα με φυσική άσκηση, καταλληλότερη διαίτα κ.λπ.

#### Προδοσίες του ασθενούς

Η αίσθηση των συμπτωμάτων μπορεί να μεταβληθεί εν αναμονή του καλού κλινικού αποτελέσματος. Ενας οξύς πόνος π.χ. μπορεί να αποδοθεί από τον ασθενή ως ένα απλώς δυσάρεστο συναίσθημα. Η πίστη του ασθενούς για το αποτέλεσμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα. Σε μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε σε 100 άνδρες στους οποίους αναφέρθηκε ότι λάμβαναν χημειοθεραπεία, ενώ στην πραγματικότητα λάμβαναν φυσιολογικό ορό, ποσοστό 20% εμφάνισαν τριχόπτωση, γεγονός που καταδεικνύει τη δύναμη της πίστης προς το αποτέλεσμα της θεραπείας. Σε άλλη μελέτη, η χορήγηση σακχαρώδους ύδατος σε άτομα στα οποία ελέγχθη ότι ήταν εμεπικό διάλυμα, είχε ως αποτέλεσμα εμφάνιση εμέτου σε ποσοστό 80%<sup>7</sup>.

#### Μείωση άγχους

Η λήψη του placebo και η προσδοκία των καλών αποτελεσμάτων μειώνει το άγχος, επιδρά στο αυτόνομο νευρικό σύστημα και μειώνει τα επίπεδα ουσιών που αυξάνονται σε περιόδους stress.

#### Pavlovian conditioning

Η πλέον ισχυρή ψυχολογική θεωρία που φαίνεται ότι ερμηνεύει τους υποκειμένους μηχανισμούς της ανταπόκρισης στο εικονικό φάρμακο είναι η Pavlovian conditioning ή learning. Η θεωρία υποστηρίζει ότι η ανταπόκριση σε αδρανές ερέθισμα (placebo) εμφανίζεται ως συνέπεια προηγούμενης εμπειρίας με ενεργό συστατικό το οποίο προκάλεσε ευνοϊκό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Το προηγούμενο ιστορικό νόσου και η εμπειρία ενός συγκεκριμένου ατόμου συμβάλλει θετικά στην αποτελεσματικότητα ενός εικονικού φαρμάκου.

Αυτή η Pavlovian εκμάθηση έχει δείχτει ότι μπορεί να μεταβάλλει αποτελεσματικά ανοσολογικές, ενδοκρινολογικές, εντερικές και άλλες βιολογικές λειτουργίες. Μία κατάσταση από τις πρώτες που διερευνήθηκαν σε σχέση με την ανταπόκριση στο εικονικό φάρμακο μέσω της Pavlovian εκμάθησης ήταν η αναλγησία με placebo. Η χολοκυστοκινίνη φαίνεται ότι ευνοεί το placebo effect, η εμφάνιση του οποίου αναστέλλεται με χορήγηση ανταγωνιστών της χολοκυστοκινίνης.

Πειράματα σε ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου έδειξαν ότι 15min μετά την ενδοορθική ενστάλαξη διαλύματος λιδοκαΐνης, οι ασθενείς παρουσίασαν πλήρη ύφεση του πόνου, καθώς και της υπεραλγησίας (δευτερογενούς) του κάτω άκρου. Όμως και η ενστάλαξη εικονικού φαρμάκου προκάλεσε μείωση του πόνου, που όταν (σε άλλο πείραμα) συνδυάστηκε με φωνητικό ερέθισμα για ύφεση του πόνου προκάλεσε όμοιο (ποσοτικά) αποτέλεσμα με αυτό

της ενστάλαξης λιδοκαΐνης.

Προηγούμενα ευνοϊκά αποτελέσματα από τη χορήγηση π.χ. δι-  
σίων ή η θέα του θεράποντος στη λευκή μπλούζα χρησιμοποιούν σαν  
συνεγή επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα (πειράματα Pavlov).

Υποστηρίζεται, ακόμη, από πολλούς ότι ορισμένοι παράγοντες,  
όπως η φυσική πορεία «τέλους του κύκλου» μιας νόσου, ο κυκλικός  
χαρακτήρας της νόσου, η εσφαλμένη διάγνωση ή πρόγνωση και η  
προσωρινή βελτίωση η οποία συγγέεται με ίαση επηρεάζουν το στα-  
τιστικό αποτέλεσμα σχετικά με το εικονικό φάρμακο.

### **Ενεργοποίηση του εγκεφάλου στη διάκριση της ανταπόκρισης στο placebo**

Τα ενδογενή οπιοειδή παράγονται από το εγkéφαλο. Κατα-  
στέλλουν τον πόνο ή προκαλούν πλήρη αναλγησία, καθώς και αΐ-  
σθημα ευφορίας. Το εικονικό φάρμακο διεγείρει την παραγωγή των  
φυσικών οπιοειδών (ενδορφινών). Τόσο το όπιο όσο και τα ενδο-  
γενώς παραγόμενα οπιοειδή διεγείρουν τους ίδιους υποδοχείς τους  
οποίους διεγείρουν τα φυσικά απαντώμενα οπιοειδή. Είναι ενδια-  
φέρουσα η παρατήρηση σύμφωνα με την οποία ασθενής που πα-  
ρουσίασε βελτίωση του πόνου με χορήγηση placebo είναι δυνατόν  
να ανασταλεί και ο πόνος να επανέλθει με χορήγηση naloxone, μιας  
ουσίας η οποία αναστέλλει τη δράση των οπιοειδών. Αυτό οδηγεί  
στο συμπέρασμα ότι το αποτέλεσμα του εικονικού φαρμάκου, εν μέ-  
ρει, οφείλεται στην αύξηση της έκκρισης ενδογενών οπιοειδών<sup>8</sup>.  
Όμοια και άλλοι μηχανισμοί έχουν προταθεί.

Οι απεικονιστικές εξετάσεις του εγκεφάλου με PET υποστηρί-  
ζουν περαιτέρω τη θεωρία της εκμάθησης Pavlov. Η απεικόνιση του  
εγκεφάλου με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων απέδειξε ότι το  
εικονικό φάρμακο μιμείται το αποτέλεσμα των δραστηκών φαρμά-  
κων και ενεργοποιεί τις ίδιες εγκεφαλικές περιοχές. Αυτό έχει επι-  
βεβαιωθεί στις περιπτώσεις ασθενών με νόσο Parkinson σε περι-  
πτώσεις αναλγητικών ή αντικαταθλιπτικών-placebo, καθώς και pla-  
cebo-καφεΐνη σε νηγύ άτομα<sup>9</sup>.

Έχει επίσης προταθεί διαφορετικό μοντέλο από το προηγούμενο  
σε άλλες κλινικές καταστάσεις, όπως είναι η ανταπόκριση ασθενών  
που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Η καταγραφή της εγκε-  
φαλικής δραστηριότητας έδειξε διαφορές στις περιοχές ενεργοποί-  
ησης-απενεργοποίησης του εγκεφάλου συγκριτικά με την αρχική  
καταγραφή μετά παρέλευση 8 εβδομάδων θεραπείας μεταξύ πραγ-  
ματικού και εικονικού φαρμάκου.

Η ενεργοποίηση οπιοειδών οδών, καθώς και η ενεργοποίηση  
οδών σεροτονίνης φαίνεται ότι εμπλέκεται στους μηχανισμούς αντα-  
πόκρισης στο placebo ασθενών με πόνο και ασθενών με καταθλιπτι-  
κή συνδρομή αντίστοιχα<sup>9,10</sup>.

Η πίστη και τα καθοριστικά στοιχεία της κλινικής απόκρισης στο  
εικονικό φάρμακο είναι ακόμη εν πολλοίς άγνωστα, όμως, τρία  
στοιχεία έχουν μέχρι στιγμής αναγνωριστεί και μελετηθεί. Τα στοι-  
χεία αυτά είναι ο παράγοντας “regression to the mean”, το “Pavlo-  
vian conditioning” και το “signal detection theory”<sup>11</sup>.

Η λεγόμενη conditioning theory θεωρεί ότι η ανταπόκριση στο

εικονικό φάρμακο είναι ένα υποθετικό αποτέλεσμα, ενώ η διανοη-  
τική θεωρία «βλέπει» τις προσδοκίες του ασθενούς ως την κυρίαρχη  
αίτια του αποτελέσματος του εικονικού φαρμάκου. Άλλοι παράγο-  
ντες που φαίνεται ότι συμμετέχουν στην ανταπόκριση των ασθενών  
στα placebo και nocebo effect είναι η αυτοεστιαζόμενη προσοχή σε  
συμπτώματα και η τάση για αλλαγή<sup>12</sup>.

### **Ο ρόλος του μονοξειδίου του αζώτου (NO)**

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι η ανταπόκρι-  
ση στο εικονικό φάρμακο σχετίζεται με επιδράσεις του NO στο νευ-  
ρικό, ανοσολογικό και αγγειακό σύστημα. Τα επίπεδα του NO ρυθ-  
μίζουν τη εκροή της dopamine στην περιοχή της μέλαινας ουσίας  
του εγκεφαλικού φλοιού. Η ενδογενώς παραγόμενη μορφή που  
διεγείρει την παραγωγή NO είναι σημαντικό μόριο σχετιζόμενο με  
τους υποδοχείς του gamma aminobutyric acid B interneurons μετα-  
βάλλοντας την έκκριση dopamine.

Η πίστη για καλό αποτέλεσμα, που προέρχεται από τη λήψη του  
placebo, ενεργοποιεί τον φλοιό του εγκεφάλου επιδρώντας στα ντο-  
παμινικά συστήματα και στους οπιοειδείς νευρώνες. Επιπλέον, ο  
έλεγχος των συστημάτων που σχετίζονται με αντίδραση στο stress,  
ενδεχομένως ερμηνεύει την ευνοϊκή επίδραση σε άλλες νοσηρές κα-  
ταστάσεις<sup>10</sup>.

### **Νευροφυσιολογία του εικονικού φαρμάκου**

Ο προταθείς κύκλος αρχίζει με την πεποίθηση και προσδοκία  
του ασθενούς για το καλό αποτέλεσμα. Η γένεσή του επισυμβαίνει  
στον πρόσθιο εγκεφαλικό φλοιό μέσω θαλαμικών αισθητικών ώσε-  
ων. Η θετική προσδοκία μεταβιβάζεται στα βασικά γάγγλια. Διάφο-  
ροι μεταβιβαστές δραστηριοποιούνται μέσω του NO μεταβάλλοντας  
την έκκριση της dopamine, γεγονός που βελτιώνει άμεσα τη νόσο  
Parkinson, το αίσθημα του πόνου και την κατάθλιψη, ενώ έμμεσα  
μειώνει το stress και βελτιώνει την ψυχοπαθολογική κατάσταση του  
ασθενούς.

Η δύναμη, επομένως, της πίστης και η συνειδητή προσδοκία του  
ασθενούς για καλό αποτέλεσμα μεταβάλλει το νευροχημικό περι-  
βάλλον σε περιοχές-κλειδιά του εγκεφάλου οι οποίες είναι υπεύθυ-  
νες για την κίνηση, την ευχαρίστηση, τον φυσικό πόνο, καθώς και  
τον ψυχολογικό πόνο της ανθρώπινης λύπης λόγω χωρισμού. Εξαι-  
τίας αυτών των συνδεόμενων με τη διάνοηση γεγονότων, το εικονι-  
κό φάρμακο τείνει να είναι πλέον αποτελεσματικό σε καταστάσεις  
πόνου, Parkinson's disease και καταθλιπτικές καταστάσεις.

Ακόμη, η πίστη και η προσδοκία μέσω του placebo response μπο-  
ρεί να μεταβάλλει την αντίδραση στο stress οδηγώντας αυτή τη φορά  
σε δυσάρεστες παθοφυσιολογικές καταστάσεις, όπως είναι η εμφά-  
νιση υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου, IΦEN και άσθματος.

### **Αντικειμενικά ή υποκειμενικά αποτελέσματα;**

Το αποτέλεσμα του placebo έχει αμφισβητηθεί από ορισμένους.  
Σε μετα-ανάλυση 156 κλινικών μελετών στην οποία πειραματικό  
φάρμακο ή θεραπεία συγκρίθηκε με ομάδα placebo και ομάδα χω-

ρίς θεραπεία αναζητώντας τις διαφορές μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και αυτών χωρίς θεραπεία. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι όταν υπήρχαν δύο σημεία ελέγχου (βελτίωση ή μη βελτίωση) οι διαφορές μεταξύ της ομάδας εικονικού φαρμάκου και της ομάδας χωρίς θεραπεία δεν ήταν στατιστικά σημαντικές<sup>11</sup>.

Επίσης, δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ εικονικού φαρμάκου και ομάδας χωρίς θεραπεία σε μελέτες σχετικές με υπέρταση, όταν η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε από ανεξάρτητο παρατηρητή. Στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα υπήρξε μόνο σε μελέτες στις οποίες το αποτέλεσμα της θεραπείας περιγράφηκε από τους ίδιους τους ασθενείς. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι το αποτέλεσμα του εικονικού φαρμάκου είναι εν πολλοίς υποκειμενική<sup>12-14</sup>.

Η ανταπόκριση στο εικονικό φάρμακο (π.χ. μείωση πόνου ή αίσθηση ενεργητικότητας) δεν μεταβάλλει σημαντικά τη φυσική πορεία της υποκείμενης νόσου. Το γεγονός ότι το placebo μπορεί να επισκιάσει τα πραγματικά συμπτώματα του ασθενούς μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επιβράδυνση της διάγνωσης.

#### **Μπορεί το placebo να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες;**

Το εικονικό φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Για παράδειγμα, ναυτία, υπνηλία, κεφαλαλγία, ζάλη, αιπνία, καταβολή, κατάθλιψη, κνησμός, έμετος, τρώμος, ταχυκαρδία, διάρροια, ωχρότητα, αταξία, οίδημα και αλλεργικές αντιδράσεις, κυρίως υπό τη μορφή δερματικών εξανθημάτων, αποτελούν τις συνηθέστερες παρενέργειες. Υποστηρίζεται ότι οι άριστες σχέσεις και η επικοινωνία μεταξύ ιατρού και ασθενούς μπορούν να αντικαταστήσουν την επί μακρόν χρήση εικονικού φαρμάκου. Η ενημέρωση των ασθενών που λαμβάνουν placebo για πιθανή εμφάνιση παρενεργειών μπορεί να προκαλέσει εμφάνισή τους ακόμη και αν το εικονικό φάρμακο χορηγηθεί παρεντερικώς. Η συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου μπορεί να φτάσει το 19%<sup>15</sup>.

#### **Χρήση του εικονικού φαρμάκου στην ιατρική πρακτική**

Το εικονικό φάρμακο έχει χρησιμοποιηθεί σε πληθώρα καταστάσεων με προσωρινή ανακούφιση των ασθενών, αν και η χρησιμότητά του έχει αμφισβητηθεί από πολλούς. Άλλοι υποστηρίζουν ότι η χρήση του επιβάλλεται μερικές φορές, αφού σε πολλές περιπτώσεις βελτιώνει τα συμπτώματα του ασθενούς, ενώ δεν αναμένεται να προκαλέσει βλάβη. Σε μία μελέτη από τη Δανία διαπιστώθηκε ότι το 48% των γενικών ιατρών της Δανίας συνταγογράφησαν placebo τουλάχιστον 10 φορές στη διάρκεια του προηγούμενου έτους. Τα πλέον συχνά συνταγογραφούμενα εικονικά φάρμακα είναι τα αντιβιοτικά για ιογενείς λοιμώξεις και βιταμίνες σε ασθενείς που περιγράφουν αίσθημα καταβολής.

Οι καταστάσεις στις οποίες έχει χρησιμοποιηθεί το εικονικό φάρμακο περιλαμβάνουν αρθρίτιδα, πυρετό εκ χόρτου, κεφαλαλγία, βήχα, υπέρταση, προεμμηνορροιακή ένταση, κοινό κρυολόγημα, ναυτία, καθώς και πολλές άλλες γαστρεντερολογικές καταστάσεις και νοσήματα. Οι τελευταίες αυτές αναλύονται παρακάτω. Να σημειωθεί ότι

σε δύο καταστάσεις δεν υπάρχει placebo effect: Η μία είναι η σχιζοφρένεια και η άλλη η ιδεοληπτική καταναγκαστική νόσος.

Έχουν μέχρι στιγμής περιγραφεί τουλάχιστον δύο περιπτώσεις ασθενών που παρουσίασαν κλινική εικόνα εθισμού στο εικονικό φάρμακο<sup>16</sup>. Ο ένας έλαβε το ελάχιστο 10.000 δισκία placebo στη διάρκεια ενός έτους. Ο άλλος παρουσίασε τυπικά χαρακτηριστικά του εθισμού: τάση για αύξηση της δόσης, αδυναμία διακοπής του «φαρμάκου» χωρίς ψυχιατρική βοήθεια, ακατανύχτη επιθυμία για λήψη των δισκίων και στερητικό σύνδρομο με τη διακοπή του placebo.

#### **Παθήσεις πεπτικού**

##### **Λειτουργικά νοσήματα πεπτικού**

###### *A. Λειτουργική δυσπεψία*

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης 45 διπλών τυφλών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, αναφερόμενων σε θεραπευτικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, η ανταπόκριση στο εικονικό φάρμακο κυμάνθηκε από 6 έως 72%<sup>17</sup>.

###### *B. Σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου*

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης 50 διπλών τυφλών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών αναφερόμενων σε θεραπευτικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία, η ανταπόκριση στο εικονικό φάρμακο κυμάνθηκε από 3 έως 84%<sup>18</sup>.

###### *Πεπτικό έλκος*

Στο δωδεκαδακτυλικό έλκος η ανταπόκριση στο placebo κυμαίνεται μεταξύ 0 και 100% (μέση τιμή 40%)<sup>19</sup>. Ο σημαντικότερος παράγοντας που καθορίζει την ανταπόκριση στο εικονικό φάρμακο είναι ο αριθμός των λαμβανομένων δισκίων ημερησίως. Η ανταπόκριση, δηλ. στο placebo είναι 8% μεγαλύτερη στους ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακο 4 φορές ημερησίως, συγκριτικά με αυτούς που λαμβάνουν το φάρμακο δύο φορές ημερησίως. Υπάρχει, δηλ., μικρή διαφορά μεταξύ πραγματικού και εικονικού φαρμάκου, όσον αφορά στον ρυθμό ανταπόκρισης.

##### **Ιδιοπαθής φλεγμονώδης εντερική νόσος**

###### *A. Ελκώδης κολίτιδα*

Στην ελκώδη κολίτιδα η κλινική ανταπόκριση στο placebo στις διάφορες μελέτες ήταν 40%, η ενδοσκοπική ανταπόκριση είναι 30% και περίπου 25% ιστολογική ανταπόκριση<sup>20</sup>. Και στην περίπτωση της ελκώδους κολίτιδας η ανταπόκριση στο εικονικό φάρμακο εξαρτάται από τον αριθμό των επισκέψεων των ασθενών στους ιατρούς και ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη όταν ο αριθμός των επισκέψεων ήταν τρεις ή λιγότερες συγκριτικά με τέσσερις ή περισσότερες επισκέψεις στη διάρκεια της μελέτης.

###### *B. Νόσος του Crohn*

Η ανταπόκριση στο placebo σε μελέτες ασθενών με νόσο Crohn κυμαίνεται γύρω στο 18% για ύφεση και 19% για ανταπόκριση, αν και παρατηρείται στατιστικά σημαντική δια-κλινική διακύμανση (0-

50%)<sup>21</sup>. Προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης στο εικονικό φάρμακο είναι ο αριθμός των επισκέψεων, η διάρκεια της μελέτης και η βαρύτητα της νόσου κατά την έναρξη της μελέτης.

### Άλλες παθήσεις Κατάθλιψη

Σε μετα-ανάλυση 19 κλινικών μελετών διαπιστώθηκε ευρεία διακύμανση των ανταποκρίσεων στο εικονικό φάρμακο<sup>22</sup>. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι το 75% των συνολικών ανταποκρίσεων οφείλονται στο placebo. Με άλλη διατύπωση, η ανταπόκριση του πραγματικού και εικονικού φαρμάκου είναι παρόμοια.

### «Ποσοτικοποίηση» της ανταπόκρισης στο εικονικό φάρμακο

Ο λόγος της ευρείας διακύμανσης των τιμών ανταπόκρισης στο εικονικό φάρμακο δεν είναι εντελώς σαφής. Μεταξύ των αιτιών εμπλέκονται η μεγάλη διαφορά στη διάρκεια των μελετών, ο αριθμός των επισκέψεων των ασθενών στους θεράποντες, καθώς και ο συνολικός αριθμός των ασθενών οι οποίοι περιλήφθηκαν στη μελέτη. Στην προηγούμενη μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε ότι ο αριθμός των ασθενών της μελέτης συνδέεται με τον βαθμό ανταπόκρισης στο εικονικό φάρμακο, γεγονός που ενισχύει τον ρόλο του παράγοντα «υποτροφή στη μέση τιμή» (“regression to the mean”). Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στη δημιουργία “regression to the mean” είναι ο κυκλικός χαρακτήρας της νόσου, η διάρκεια των συμπτωμάτων και η ανακρίβεια στη σφαιρική εκτίμηση των κλιμάκων των συμπτωμάτων των ασθενών. Προς επίρρωση των παραπάνω φαίνεται ότι στις μεγάλες μελέτες στις οποίες χορηγού είναι μεγάλες φαρμακευτικές εταιρείες, η ανταπόκριση στο εικονικό φάρμακο κυμαίνεται σταθερά κοντά στο 45%<sup>23</sup>.

Ακόμη, οι προσδοκίες, η γνώση, ο έλεγχος από μέρους των ασθενών, καθώς και η εκπαίδευση, η εμπειρία, η εμπάθεια, η ικανότητα

επικοινωνίας και ο χρόνος που «ξοδεύει» ο ιατρός για τον ασθενή του μπορεί να βελτιώσουν το ποσοστό ανταπόκρισης στο placebo.

### Χρειάζεται ομάδα ελέγχου χωρίς πραγματικό ή εικονικό φάρμακο;

Από πολλούς διατυπώνεται η άποψη ότι για την αποφυγή του υπολογισμού της αυτόματης ύφεσης της νόσου στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου θα πρέπει στις ελεγχόμενες μελέτες να υπάρχει ομάδα η οποία να μην λαμβάνει κανένα φάρμακο. Σε σχετική μετα-ανάλυση στην οποία συγκρίθηκε ομάδα placebo με ομάδα χωρίς φάρμακο ή ομάδα ασθενών σε λίστα αναμονής διαπιστώθηκε ότι το 1/3 των ανταποκρίσεων στο placebo οφείλεται σε αυτόματη υποτροφή της νόσου<sup>24</sup>. Υποστηρίζεται ότι η αυτόματη υποτροφή της νόσου αποτελεί μείζονα παράγοντα που συνεισφέρει στο τελικό αποτέλεσμα της ανταπόκρισης στο εικονικό φάρμακο<sup>25,26</sup>.

### Συμπεράσματα

- Placebo θεωρείται οποιαδήποτε ιατρική θεραπευτική παρέμβαση η οποία είναι αδρανής.
- Περίπου 1/3 των ατόμων που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο θα παρουσιάσουν βελτίωση ή εξαφάνιση των ενσχημάτων τους πιστεύοντας ότι είναι πραγματικό φάρμακο.
- Η πίστη ενός ατόμου ότι η θεραπεία του θα είναι επωφελής για την υγεία του μπορεί να βελτιώσει την υποκείμενη νόσο.
- Η ανταπόκριση στο εικονικό φάρμακο ασθενών με λειτουργικές παθήσεις του πεπτικού είναι σημαντικός παράγοντας ο οποίος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε κλινικές μελέτες.
- Το placebo effect είναι ένα σημαντικό συστατικό σχετιζόμενο με την υπόσταση του ανθρώπινου πόνου και της δυστυχίας.
- Η βιολογική βάση αυτού του φαινομένου αποτελεί αντικείμενο συνεχούς έρευνας.

## Summary

### Placebo Effect: Current Views

J.K. Triantafyllidis, Aikaterini Triantafyllidis

Department of Gastroenterology, “St Panteleimon”, General State Hospital, Nicea, Greece

*The word placebo refers to treatment that is pharmacologically inactive. It also refers to the diminishment or disappearance of the symptoms of patients despite the fact of consuming inactive substance possible because he believes that he receives pharmacologically active drug capable to reduce his symptoms. Today it is believed that the various types of placebo could produce both beneficial and harmful effects in man. Placebo is not always under the scheme of a tablet. It refers also to inactive treatment, such as special diets, exercise, physiotherapy, phototherapy, diathermia, hydrotherapy, massage or even surgical procedure. Factors influencing the effectiveness of placebo are its special characteristics, the attitude of the patient toward placebo and the relationships between doctor and patient. Certainly, the use of placebo is accompanied by ethical dilemmas that some times are so strong not allowing its use. The exact mechanism of action of placebo is not well*

understood, although some theories support its relationship with the actions of NO on immune, neural or vascular systems. However, placebo could result to the appearance of various side-effects. Nearly 35% of all individuals receiving placebo will experience improvement or disappearance of their symptoms, especially in patients with functional disorders of the digestive system. The latter must be taken into account when interpreting the results of a double blind, placebo-controlled clinical trial of a new drug or substance. Finally, the placebo effect represents a significant element of the human pain and misery.

#### Key words

placebo, psycho-biological response, clinical studies.

#### Corresponding Author

John K. Triantafyllidis

Department of Gastroenterology, "St Panteleimon", General State Hospital, Nicea, Greece

354, Iera Odos str., 124 61 Haidari, Athens, Greece

Tel.: +210 5819481, 6944 432917

E-mail: jkt@vodafone.net.gr

#### Βιβλιογραφία

- Talbot M. The placebo prescription. The New York Times January 2000.
- Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron* 2008; 59: 195-206.
- Olshansky B. Placebo and nocebo in cardiovascular health: implications for healthcare, research and the doctor-patient relationship. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 415-421.
- Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 545-552.
- Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *NEJM* 2001; 344: 1594-1602.
- Zubieta JK, Stohler CS. Neurobiological mechanisms of placebo responses. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1156: 198-210.
- Hahn RA. The nocebo phenomenon: scope and foundations. In: Harrington A (eds). The placebo effect: an interdisciplinary exploration 1997 MA; Cambridge: Harvard University Press. 56-76.
- Fields HL, Price DD. Toward a neurobiology of placebo analgesia. In: Harrington A (eds) The placebo effect: an interdisciplinary exploration; Cambridge MA Harvard University Press. 1997: 93-116.
- Haour F. Mechanisms of the placebo effect and conditioning. *Neuroimmunomodulation* 2005; 12: 195-200.
- Friccione G, Stefano GB. Placebo neural systems: nitric oxide, morphine and the dopamine brain reward and motivation circuitries. *Med Sci Monit* 2005; 11: MS54-65.
- Fuente-Fernandez R, Stoessl AJ. The biochemical bases of the placebo effect. *Sci Eng Ethics* 2004; 10: 143-150.
- Klosterhalfen S, Enck P. Psychobiology of the placebo response. *Auton Neurosci* March 2006.
- Boozin RR, Bailey ET. Understanding placebo, nocebo and iatrogenic treatment effects. *J Clin Physiol* 2005; 61: 871-880.
- Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci* 2005; 25: 10390-10402.
- Weihrauch TR. Placebo treatment is effective differently in different diseases but is also harmless? A brief synopsis. *Sci Eng Ethics* 2004; 10: 151-155.
- Rosenweig P. The placebo effect in healthy volunteers: influence of experimental conditions on the adverse events profile during phase I studies. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 578-583.
- Greene CS, Goddard G, Macaluso GM, Mauro G. Topical review: placebo responses and therapeutic responses. How are they related? *J Orofac Pain*. 2009; 23: 93-107.
- Allescher HD, Bockenhoff A, Knapp G et al. Treatment of non-ulcer dyspepsia: a meta-analysis of placebo-controlled prospective studies. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 934-941.
- Patel SM, Stason WB, Legedza A et al. The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 332-340.
- Craen AJ, Moerman DE, Heisterkamp SH et al. Placebo-effect in the treatment of duodenal ulcer. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 853-860.
- Inyckyj A, Shanahan F, Anton PA et al. Quantification of the placebo response in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1854-1858.
- Su C, Lichtenstein GR, Krok K et al. A meta-analysis of the placebo-response rates of remission and response in clinical trials in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1257-1269.
- Enserink M. Can the placebo be the cure? *Science* 1999; 284: 238-240.
- Enck P, Klosterhalfen S. The placebo response in functional bowel disorders: perspectives and putative mechanisms. *Neurogastroenterol motil* 2005; 17: 325-331.
- Diederich NJ, Goetz CG. The placebo treatments in neurosciences: new insights from clinical and neuroimaging studies. *Neurology* 2008; 71: 677-684.
- Kong J, Kaptchuk TJ, Polich G, Kirsch I, Gollub RL. Placebo analgesia: findings from brain imaging studies and emerging hypotheses. *Rev Neurosci* 2007; 18: 173-190.

Ογκολογία Πεπτικού 2, 153-165, 2009

## Σχεδιασμός, Υλοποίηση και Συγγραφή Μιας Επιστημονικής Εργασίας

I. K. Τριανταφυλλίδης<sup>1</sup>, A. E. Παπαλόης<sup>2</sup>

1. Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Ο Αγ. Παντελεήμων»
2. Πειραματικό-Ερευνητικό Κέντρο ELPEN α.ε., Αθήνα

### Περίληψη

Στην ανασκόπηση αυτή επιχειρείται η παράθεση των σημαντικότερων στοιχείων και προϋποθέσεων που απαιτούνται για τον σχεδιασμό μιας επιστημονικής μελέτης τα οποία στηρίζονται στα σχετικά βιβλιογραφικά δεδομένα και στη μακρά ερευνητική (κλινική και βασική) εμπειρία των συγγραφέων. Η σύλληψη της αρχικής ερευνητικής ιδέας και ακολούθως ο σχεδιασμός και η υλοποίησή της απαιτούν πολλές και σημαντικές προϋποθέσεις. Προϋποθέτουν μεταξύ άλλων έμφυτο ερευνητικό τάλαντο του υποψήφιου ερευνητή, έφεση προς την έρευνα και τη συγγραφή μιας επιστημονικής εργασίας, υπομονή για τα αποτελέσματα, τα οποία πιθανόν θα απαιτήσουν αρκετό χρόνο, αλλά και αποφυγή, έστω και κατ' ελάχιστον, της αλλοίωσης των αποτελεσμάτων προκειμένου να υπάρξει επιθυμητό αποτέλεσμα. Όλα αυτά πρέπει να συνοδεύονται από επαρκή γνώση της σχετικής βιβλιογραφίας αλλά και ικανότητα αναδίφησης της βιβλιογραφίας, πλήρη γνώση των ηλεκτρονικών δυνατοτήτων που παρέχει η σύγχρονη τεχνολογία και, τέλος, επαρκή και σύγχρονο τεχνολογικό εξοπλισμό. Η ικανότητα του υποψήφιου ιατρού-ερευνητή να συγκεντρώσει γύρω του συνεργάτες διάφορων ειδικοτήτων, όπως βιολόγους, παθολογοανατόμους, στατιστικούς, καθώς και βοηθητικό προσωπικό, συνεπικουρεί θετικά στην όλη ερευνητική προσπάθεια. Η έρευνα θα πρέπει να διέπεται από απαράβατους ηθικούς κανόνες που σχετίζονται τόσο με τη «μεταχείριση» των πειραματόζων όσο και με την «ηθική» αξιοποίηση των δεδομένων.

### Λέξεις-κλειδιά

ερευνητική εργασία, σχεδιασμός, υλοποίηση, συγγραφή.

### Υπεύθυνος Αλληλογραφίας

Ιωάννης Κ. Τριανταφυλλίδης

Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Ο Άγιος Παντελεήμων»

Ιερά Οδός 354, 124 61 Χαϊδάρι, Αθήνα

Τηλ.: +210 5819481, 6944 432917

E-mail: jkt@vodafone.net.gr

### Εισαγωγή

**Η** σύλληψη της αρχικής ερευνητικής ιδέας και ακολούθως ο σχεδιασμός και η υλοποίησή της απαιτούν πολλές και σημαντικές προϋποθέσεις οι οποίες πρωτίτως αφορούν στον υποψήφιο ερευνητή. Προϋποθέτουν μεταξύ άλλων έμφυτο ερευνητικό τάλαντο αλλά και έφεση προς την έρευνα και τη συγγραφή μιας επιστημονικής εργασίας, υπομονή από μέρους του ερευνητή για τα αποτελέσματα, τα οποία πιθανόν θα απαιτήσουν αρκετό χρόνο, αλλά, και στο μέτρο του δυνατού, αποφυγή, έστω και κατ' ελάχιστον,

της αλλοίωσης των αποτελεσμάτων προκειμένου να υπάρξει επιθυμητό αποτέλεσμα. Όλα αυτά συνοδεύονται από επαρκή γνώση της σχετικής βιβλιογραφίας και ικανότητα αναδίφησης της βιβλιογραφίας, πλήρη γνώση των ηλεκτρονικών δυνατοτήτων που παρέχει η σύγχρονη τεχνολογία και, τέλος, επαρκή και σύγχρονο τεχνολογικό εξοπλισμό.

Δεν πρέπει, όμως, να τίθεται σε δεύτερη μοίρα η ικανότητα του υποψήφιου ιατρού-ερευνητή να συγκεντρώσει γύρω του συνεργάτες διάφορων ειδικοτήτων, όπως βιολόγους, παθολογοανατόμους, στα-

τισκολόγους αλλά και βοηθητικό προσωπικό που συνεπικουρεί αποφασιστικά στην όλη προσπάθεια.

Στην ανασκόπηση αυτή επιχειρείται η παράθεση των σημαντικότερων στοιχείων και των προϋποθέσεων που απαιτούνται για τον σχεδιασμό μιας επιστημονικής μελέτης τα οποία στηρίζονται στα σχετικά βιβλιογραφικά δεδομένα και στη μακρά ερευνητική (κλινική και βασική) εμπειρία των συγγραφέων.

#### **Επιστημονική εργασία: ορισμοί – προϋποθέσεις**

Η επιστημονική εργασία προϋποθέτει: (α) συγκέντρωση και αξιοποίηση (ανάλυση, παρουσίαση και ερμηνεία) πληροφοριών και δεδομένων, (β) διαμόρφωση απάντησης ή/και λύσης σε συγκεκριμένο ερώτημα ή πρόβλημα και (γ) εφαρμογή διαδικασίας που στηρίζεται σε αυστηρά λογική ανάλυση.

Οι επιστημονικές εργασίες διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, στις: ερευνητικές εργασίες και μελέτες (θεωρητικές εργασίες).

Η *ερευνητική εργασία* αρχίζει με τη διαπίωση ενός προβλήματος ή μιας υπόθεσης (γεγονός που προϋποθέτει εμπειριστατικώς βιβλιογραφική ανασκόπηση με σκοπό την ενημέρωση που βασίζεται στα πορίσματα που προέκυψαν από προηγούμενες έρευνες και στη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε), συνεχίζεται με τον σχεδιασμό της έρευνας και τη συλλογή, οργάνωση και ανάλυση δεδομένων και ολοκληρώνεται με την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικών με το πρόβλημα και/ή την υπόθεση της έρευνας.

Αντίστοιχα, *θεωρητική* καλείται η εργασία για την εκπόνηση της οποίας ο συγγραφέας στηρίζεται σε πρωτογενή και δευτερογενή βιβλιογραφία. Ο συγγραφέας ξεκινά από συγκεκριμένο θέμα, διερευνά τι προηγήθηκε στο θέμα αυτό, συλλέγει σχετικές πληροφορίες, συγκρίνει και αντιπαραβάλλει αυτές τις πληροφορίες και καταλήγει στις δικές του θέσεις και συμπεράσματα.

#### **Βασική και εφαρμοσμένη έρευνα**

Η έρευνα αποτελεί ένα από τα κυριότερα εργαλεία ανάπτυξης και προόδου μιας κοινωνίας. Διαχωρίζεται σε *βασική* και *εφαρμοσμένη*. Βασική έρευνα γίνεται κυρίως στα πανεπιστήμια και ερευνητικά κέντρα, ενώ εφαρμοσμένη γίνεται και από επιχειρήσεις. Ωστόσο, η τεχνολογική πρόοδος, όπως και η αύξηση του επιστημονικού δυναμικού, τείνει να αλλάξει αυτό τον χαρακτήρα, με προγράμματα βασικής και εφαρμοσμένης έρευνας από περισσότερους φορείς ή συνεργασίες τους.

Η βασική έρευνα γίνεται για την προώθηση της ανθρώπινης γνώσης χωρίς προσδοκίες για άμεσα και απτά οφέλη. Παρ' όλα αυτά, τα αποτελέσματα της βασικής έρευνας αποτελούν το θεμέλιο της εφαρμοσμένης έρευνας. Έτσι, πολλά ερευνητικά προγράμματα τα οποία αρχικά φαινόταν ότι στερούνταν πρακτικής σημασίας κατέληξαν σε πραγματικές τεχνολογικές επαναστάσεις.

Η εφαρμοσμένη έρευνα έχει ως προορισμό την επίλυση πρακτικών προβλημάτων του σύγχρονου κόσμου και όχι την παραγωγή επιστημονικής γνώσης απτής καθεαυτής. Χρησιμοποιεί όμως ως εδραίομα τη βασική έρευνα.

Στην ιατρική, η έρευνα (βασική ή κλινική) αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για τον σύγχρονο ιατρό προκειμένου να διατηρήσει σε ανεκτό επίπεδο την επιστημονική του κατάσταση σε μία εποχή που χαρακτηρίζεται από ιλιγγιώδη ανάπτυξη και εξέλιξη των ιατρικών δεδομένων.

Και ενώ αυτό φαίνεται να γίνεται γενικά αποδεκτό, διατυπώνεται από ορισμένους η άποψη ότι αρχεί η αναδίφηση της διεθνούς βιβλιογραφίας συνδυαζόμενη με την κλινική πράξη για να καταστήσει τον ιατρό ικανό να ανταπεξέρχεται στις απαιτήσεις της σύγχρονης ιατρικής.

Εντούτοις, η άποψη αυτή δεν φαίνεται να είναι ορθή. Και αυτό γιατί είναι βέβαιο ότι η έρευνα καθιστά τον ιατρό καλύτερο. Διευρύνει τους ιατρικούς του ορίζοντες, αυξάνει τις γνώσεις του, βοηθά στο να δίνονται ορθές απαντήσεις σε καθημερινά ερωτήματα, κατά την άσκηση της ιατρικής, βοηθά στον σχεδιασμό καλύτερων θεραπευτικών παρεμβάσεων, αυξάνει τον βαθμό της κριτικής του σκέψης, προάγει την παρατηρητικότητα του και, ακόμη, ενισχύει την τάση αμφισβήτησης ορισμένων «δογματικών» αντιλήψεων.

Πάνω από όλα, όμως, προσφέρει την ικανοποίηση της προσφοράς στην υπάρχουσα ιατρική γνώση, καθώς και τη χαρά ότι διαμορφώνει και αυτός τις κρατούσες επιστημονικές αντιλήψεις. Είναι πραγματικά υπέροχο το αίσθημα ικανοποίησης και ευχαρίστησης του ερευνητή όταν βρισκείται μπροστά στο αποτέλεσμα που αναδύεται από την αμερόληπτη και ψυχρή στατιστική επεξεργασία των δεδομένων του.

Είναι, όμως, γεγονός αναμφισβήτητο ότι η έφεση για έρευνα, όπως και η συγγραφή επιστημονικών κειμένων είναι στοιχείο της ιδιοσυγκρασίας του επιστήμονα. Είναι, επίσης, γεγονός ότι η ενσχόληση με την έρευνα εξαρτάται τόσο από την έμφυτη κλίση όσο και από άλλους παράγοντες, τυχαίους ή μη. Πραγματικά τίποτα δεν ανήκει περισσότερο στη σφαίρα της ιδιοσυγκρασίας όσο η ερευνητική σταδιοδρομία. Φαίνεται βέβαιο ότι όλοι οι αναγνωρισμένοι ερευνητές έχουν την δική τους ιστορία, και οι εμπειρίες ποικίλλουν εξαρτώμενες από το περιβάλλον (γεωγραφικό, ιστορικό, βιοπολιτικό και οικονομικό) που αντιμετωπίζει ο νέος ερευνητής.

Στον Πίνακα 1 φαίνονται μερικά από τα στοιχεία που πρέπει να χαρακτηρίζουν τον υποψήφιο νέο ερευνητή.

#### **Είναι απαραίτητη η έρευνα σε μια χώρα;**

Όμως προκύπτει εύλογα το ερώτημα: Γιατί είναι απαραίτητη σε μια χώρα η έρευνα; Η έρευνα είναι από μόνη της μία παραγωγική δραστηριότητα. Τα αποτελέσματά της συχνά προστατεύονται με τη μορφή ευρεσιτεχνιών. Στον βαθμό που πρόκειται για μία απλή παραγωγική δραστηριότητα, σημαντικό ποσοστό έρευνας δεν είναι απ' εαυτού ούτε καλό ούτε κακό για μια χώρα, όπως δεν είναι π.χ. η παραγωγή περισσότερων τηλεοράσεων ή αυτοκινήτων.

Η βασική έρευνα, όμως, θέτει τις βάσεις για την εφαρμοσμένη έρευνα και τα ευρήματά της εφαρμοσμένης έρευνας διαχέονται στην κοινωνία και την οικονομία, με αποτέλεσμα να προκύπτουν νέα προϊόντα, εταιρείες κ.λπ. Ενδειξη γι' αυτή τη διάχυση είναι ότι



Πίνακας 1.

**Ο υποψήφιος ερευνητής θα πρέπει να είναι ικανός να:**

- Καθορίσει το ερευνητικό θέμα.
- Γνωρίζει από πού θα ζητήσει βοήθεια και καθοδήγηση.
- Ολοκληρώνει επιτυχώς μια πλήρη βιβλιογραφική ανασκόπηση.
- Καθορίζει επαρκώς υποθέσεις της εργασίας του.
- Συγγράφει πλήρη και καλά δομημένη επιστημονική εργασία.
- Επιλέγει θέμα επιστημονικής έρευνας που να οδηγεί στην εκπόνηση επιστημονικής εργασίας.
- Διεξάγει εκτεταμένη βιβλιογραφική έρευνα με σύγχρονες τεχνικές και μεθόδους.
- Συγγράφει ένα ορθά διαρθρωμένο κείμενο επιστημονικής εργασίας.
- Συνοψίζει επαρκώς τα σημαντικά και πρωτότυπα συμπεράσματα της επιστημονικής του εργασίας.

βιομηχανίες, όπως η πληροφορική, που παράγουν κυρίως γνώση, φαίνεται να παρουσιάζουν πλεονεκτήματα όταν βρισκονται γεωγραφικά κοντά σε κορυφαία πανεπιστήμια και ερευνητικά κέντρα. Μια εταιρεία, λουπόν, όταν κάνει έρευνα βοηθά κατά κάποιον τρόπο τις άλλες παρόμοιες εταιρείες κοντά της, αλλά δεν βλέπει αυτό το αποτέλεσμα στα κέρδη της.

### Η έρευνα στην Ελλάδα

Είναι κοινώς αποδεκτό ότι το επίπεδο της έρευνας στη χώρα μας δεν είναι ικανοποιητικό. Η Ελλάδα δαπανά ποσοστό 0,6% του ακαθάριστου εθνικού προϊόντος στην έρευνα, όταν στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης το αντίστοιχο ποσοστό είναι 1,9% και έχει ως στόχο το 3% (Σχήμα 1). Συγκρίσιμες χώρες, όπως η Ισπανία, επενδύουν διπλάσια κεφάλαια ανά κάτοικο στην έρευνα και η διαφορά με άλλες χώρες, όπως η Φινλανδία, είναι πολύ σημαντική.

Πάντως η έρευνα στον τομέα της Ιατρικής Επιστήμης στον ελληνικό χώρο δείχνει τάσεις ανάπτυξης τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερα μεταξύ των νέων συναδέλφων οι οποίοι συνεισφέρουν στο ερευνητικό τους έργο από επιστήμονες άλλων ειδικοτήτων (βιολόγους, μοριακούς βιολόγους, φαρμακοποιούς, χημικούς κ.λπ.). Η συνεργασία πολλών ιατρικών ειδικοτήτων με επιστήμονες διαφορετικών επιστημών είναι η επικρατούσα σήμερα τάση και τακτική.

### Σημαντικοί παράγοντες στον σχεδιασμό μιας επιστημονικής έρευνας

Ο υποψήφιος ερευνητής, από τη στιγμή που αποφασίζει να ασχοληθεί με την έρευνα, βρίσκεται αντιμέτωπος με πολλές παραμέτρους που επιδρούν στην απόφασή του. Τέτοιοι παράγοντες μπορεί να είναι οικονομικοί, κοινωνικοί, γεωγραφικοί κ.λπ.

Για παράδειγμα, η κατεύθυνση της ερευνητικής δραστηριότητας εξαρτάται από παράγοντες του άμεσου ερευνητικού περιβάλλοντος. Λόγου χάριν, αν ο διευθυντής ενός ερευνητικού εργαστηρίου έχει

ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τη διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου ή για την ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο, η έρευνα του υποψήφιου ερευνητή-συνεργάτη θα στραφεί σε σημαντικό βαθμό προς αυτή την κατεύθυνση.

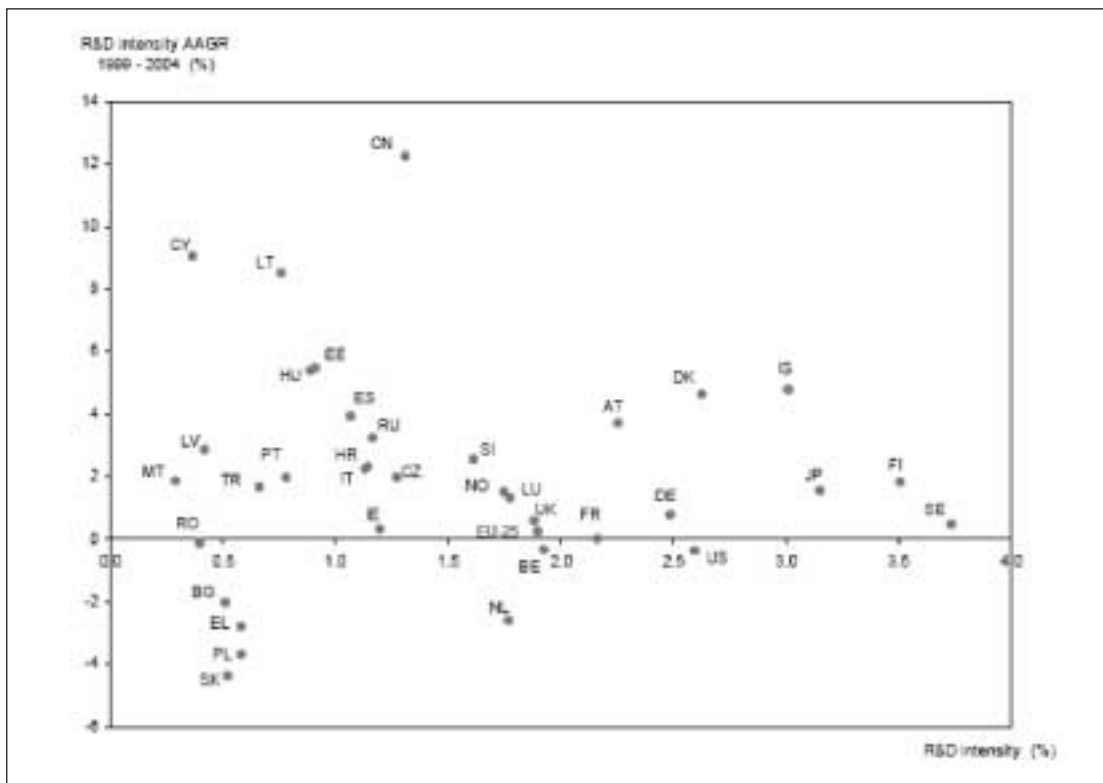
Ο υποψήφιος ερευνητής σχεδιάζοντας την ερευνητική του προσπάθεια θα πρέπει να λάβει υπόψη του πολλούς παράγοντες προκειμένου το αντικείμενο της έρευνάς του να είναι και καρποφόρο και χρήσιμο γι' αυτόν και για την επιστήμη γενικότερα. Μερικοί από τους παράγοντες αυτούς είναι οι ακόλουθοι:

### Επιλογή θέματος

Το θέμα με το οποίο θα ασχοληθεί ο ερευνητής θα πρέπει να έχει σημασία αμιγώς επιστημονική και πρακτική. Η επιλογή κατάλληλου θέματος εργασίας είναι πρωταρχικής σημασίας για την εγγραφή ενός καλού τελικού αποτελέσματος. Το θέμα θα πρέπει να ανήκει στην ευρύτερη σφαίρα ενδιαφερόντων του ερευνητή. Οι εργασίες για τις οποίες ο συγγραφέας δεν ενδιαφέρεται για το θέμα που πραγματεύονται, έχουν αυξημένες πιθανότητες να αποτύχουν. Ο ερευνητής θα πρέπει να αξιολογήσει και τις διαθέσιμες πηγές πληροφόρησης που σχετίζονται με το αντικείμενο που θα επιλέξει. Αν δεν υπάρχουν αρκετές πηγές πληροφόρησης, ο βαθμός δυσκολίας του θέματος αυξάνεται και ενδεχομένως ο διαθέσιμος χρόνος για την ολοκλήρωσή της εργασίας να αποδειχτεί ανεπαρκής. Σε κάθε περίπτωση η επιλογή ή ο ορισμός του θέματος της εργασίας θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και κατόπιν μελέτης, γιατί καθορίζει από την αρχή τον βαθμό δυσκολίας της εργασίας και, επομένως, την πιθανότητα για ένα καλό τελικό αποτέλεσμα.

Παρακάτω αναφέρεται ένα σχετικό παράδειγμα. Η μελέτη αποσκοπούσε στο να δώσει απάντηση σε πολύ σημαντικό κλινικό πρόβλημα. Πριν από 35 χρόνια περίπου, η Chinese Academy of Sciences στο Beijing αποφάσισε να δώσει απάντηση στο ερώτημα γιατί υπήρχε «επιδημία» οισοφαγικού καρκίνου στην περιοχή Lin County. Ως πρώτο βήμα αποφάσισαν να αναπτύξουν μια απλή, αξιόπιστη και αναπαραγωγίμη μέθοδο για την έγκαιρη διάγνωση του οισοφαγικού καρκίνου και η οποία θα μπορούσε να εφαρμοστεί από μη ειδικούς με περιορισμένες διαγνωστικές δυνατότητες και εφοδία. Αναπτύχθηκε, έτσι, μια τεχνική κατάποσης μπαλονιού με κλειστό άκρο. Όταν το μπαλόνι εισέλθει στον στόμαχο, φουσκώνει, και ακολούθως αποσύρεται διά του οισοφάγου παρασύροντας κύτταρα τα οποία ελέγχονται κυτταρολογικά. Στη μελέτη τους αυτή ελέγχθηκαν περισσότερα από μισό εκατομμύριο δείγματα. Η ομάδα της Ακαδημίας Επιστημών εργάστηκε περισσότερο από 12 χρόνια στο πρόγραμμα αυτό σε συνεργασία με επιδημιολόγους, κυτταρολόγους, χειρουργούς και βιοχημικούς. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι για την έκρηξη αυτή του οισοφαγικού καρκίνου ευθυνόταν ένας μύκητας αναπτυσσόμενος σε pickled cabbage.

Φυσικά ο νεαρός ερευνητής που σχεδιάζει μια ερευνητική εργασία δεν πρόκειται να ασχοληθεί με ένα τόσο μεγάλο θέμα, όπως αυτό που προαναφέρθηκε, όμως αυτό που θα επιλέξει θα πρέπει να έχει ευρείς ορίζοντες. Ο νέος ερευνητής θα πρέπει, επίσης, να εزم-



**Σχήμα 1.** Δαπάνες έρευνας στον ανεπτυγμένο κόσμο. Στον άξονα Χ οι δαπάνες ως ποσοστό του ΑΕΠ, στον Υ η αύξηση το διάστημα 1999-2004. Οι χώρες χαρακτηρίζονται από ένα σημείο στο γράφημα με τα αρχικά τους κατά Eurostat δίπλα (η Ελλάδα π.χ. είναι EL).

ταλλεύεται όλες τις τοπικές δυνατότητες χρηματοδότησης αλλά και τους συναδέλφους του ή επιστήμονες άλλων ειδικοτήτων οι οποίοι θα μπορούσαν να βοηθήσουν το έργο του.

#### Τεχνικές δυνατότητες

Εφόσον γίνει επιλογή του θέματος, τότε πρέπει να είναι βέβαιο ότι η απάντηση που επιδιώκεται να δοθεί μέσω της ερευνητικής προσπάθειας θα μπορεί να δοθεί με τις τεχνικές δυνατότητες που διαθέτει το συγκεκριμένο εργαστήριο στο οποίο προτίθεται να δουλέψει. Για παράδειγμα, μπορεί να είναι ενδιαφέρον το θέμα της ανεύρεσης των ηχητικών συστατικών ενός αφηρήματος με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, το εργαστήριο, όμως, να μην διαθέτει χρωματογραφία υψηλής ευκρίνειας, έτσι ώστε να μπορεί να απομονώσει την ενεργό ηχητική ουσία.

#### Επίπεδο ερευνητικών «στόχων»

Εάν οι τεχνικές δυνατότητες είναι διαθέσιμες, τότε ο ερευνητής θα προχωρήσει στην πραγμάτωση της έρευνάς του μη θέτοντας, όμως, υπερβολικά υψηλούς στόχους. Το πεδίο της έρευνάς του θα πρέπει να έχει τέτοιο εύρος ώστε να είναι εφικτή η πραγμάτωσή του.

#### Μελλοντικές προεκτάσεις

Το θέμα που επέλεξε θα πρέπει να μπορεί να έχει μελλοντικές προεκτάσεις. Με άλλα λόγια, η έρευνα να μπορεί να συνεχιστεί και σε άλλες παραμέτρους του ίδιου θέματος που προέκυψαν από τα αποτελέσματα της τρέχουσας ερευνητικής του προσπάθειας. Αυτό συνήθως επιτυγχάνεται όταν το αντικείμενο της έρευνας είναι εντελώς πρωτότυπο.

#### Αμφιλεγόμενα ερευνητικά πεδία

Ο ερευνητής θα πρέπει, όσο αυτό είναι δυνατόν, να αποφεύγει να εμπλακεί με θέματα τα οποία αποτελούν αντικείμενο επιστημονικής αντιπαράθεσης για μακρό χρονικό διάστημα. Και αυτό γιατί είναι πολύ πιθανό να μην δοθεί από αυτόν επαρκής απάντηση, αφού π.χ. τα θετικά αποτελέσματα της έρευνάς του μπορεί μεν να συμφωνούν με τα θετικά αποτελέσματα προηγούμενων μελετών, θα διαφωνούν, όμως, με τις μελέτες που κατέληξαν σε αρνητικά αποτελέσματα. Το αποτέλεσμα θα είναι μια ατέμνημη συζήτηση σχετικά με το θέμα η οποία είναι πιθανόν να μην καταλήξει πουθενά. Η φύση του αντικειμένου της έρευνας θα πρέπει να είναι τέτοια ώστε να φοβίζεται επαρκώς από τα αποτελέσματα.

### Επιβεβαίωση προηγούμενων παρατηρήσεων

Η ερευνητική προσπάθεια επιβεβαίωσης προηγούμενων παρατηρήσεων είναι μεν καλή (πιθανότατα θα καταλήξει επίσης σε θετικά αποτελέσματα), όμως, όπως παρατηρεί με πολύ χιούμορ ο *James Thompson* στο βιβλίο του *Principles of Surgical Research (2001)*: «αυτό μοιάζει σαν να χορεύεις με την αδελφή σου. Ο χορός αυτός είναι βεβαίως απόλυτα ασφαλής, αλλά δεν εξασφαλίζει κανενός είδους προοπτική!».

### Παρουσίαση πρόδρομων αποτελεσμάτων

Ζωτικής σημασίας είναι η παρουσίαση πρόδρομων αποτελεσμάτων της έρευνας στη διαδρομή της, έτσι ώστε να αποδείξει ο νέος ερευνητής ότι αφενός μεν γνωρίζει να φέρνει σε πέρας ένα ερευνητικό πρόγραμμα και αφετέρου ότι γνωρίζει τον τρόπο παρουσίασης των αποτελεσμάτων της έρευνάς του.

### Συνεργασία του ερευνητή με ερευνητές διαφορετικών ειδικοτήτων

Όπως προαναφέρθηκε, είναι εξίσου ζωτικής σημασίας ο ερευνητής να ανακαλύπτει και να χρησιμοποιεί τα πλεονεκτήματα που προκύπτουν από τις τοπικές συνθήκες, όπως π.χ. συνεργασία με επιστήμονες άλλων ειδικοτήτων, οι οποίοι θα ενισχύσουν τις προσπάθειές του. Η συνεργασία αυτή με βιολόγους, μοριακούς βιολόγους, φαρμακολόγους κ.λπ. είναι εξαιρετικά απαραίτητη, ιδιαίτερα σήμερα.

### Αναδίφηση της επιστημονικής βιβλιογραφίας

Εφόσον το θέμα της ερευνητικής προσπάθειας έχει επιλεγεί οριστικά, ο υποψήφιος ερευνητής θα πρέπει να είναι ικανός να αναδιφά με ευχέρεια τη σχετική βιβλιογραφία, έτσι ώστε να είναι ενήμερος με την υπάρχουσα γνώση που αφορά στο θέμα της έρευνάς του και να είναι ικανός να χρησιμοποιεί τη σύγχρονη μεθοδολογία.

Από τη στιγμή που ο ερευνητής κατέληξε στο θέμα, τότε τόσο αυτός όσο και οι υποψήφιοι συνεργητές θα πρέπει να είναι γνώστες ολόκληρης της σχετικής βιβλιογραφίας και να έχουν κατανοήσει το θέμα που θα ασχοληθούν σε βάθος. Αυτό θα βοηθήσει στο να επιλέξουν τον ακριβή στόχο, έτσι ώστε να μην επαναλάβουν προηγούμενες μελέτες. Ο στόχος τους θα πρέπει να είναι εντελώς συγκεκριμένος και τα αποτελέσματά τους προότυπα, αναδεικνύοντας μηχανισμούς και διανοίγοντας νέες ερευνητικές οδούς.

Από πολλούς (συμπεριλαμβανομένου και του συγγραφέα αυτού του άρθρου) υποστηρίζεται ότι ο ερευνητής θα πρέπει να συγγράψει μια ανασκόπηση σχετική με το θέμα το οποίο προτίθεται να διερευνήσει. Αυτό βοηθά στο να επικεντρωθεί η έρευνα στον μέγιστο δυνατό βαθμό στον στόχο της, αλλά και να υπάρξει κριτική προσέγγιση των προηγούμενων ερευνητικών εργασιών με σκοπό την κατανόηση των λόγων για τις αποτυχημένες ή επιτυχημένες ενέργειες των συγγραφέων των ήδη υπαρχουσών μελετών.

Επειτα από αυτό ο ερευνητής θα έχει πλέον πλήρη γνώση των δεδομένων και η γνώση αυτή θα τον καταστήσει ικανό να υποβάλει στα αρμόδια όργανα ένα ερευνητικό πρωτόκολλο, το οποίο θα

### Πίνακας 2. Πηγές επιστημονικής πληροφόρησης

- Επιστημονικά περιοδικά
- Πρακτικά συνεδρίων και περιλήψεις εργασιών
- Βιβλία
- Άλλες πηγές
  - Επιστημονικές ημερίδες
  - Προσωπική επικοινωνία
  - Internet web sites

έχει πολλές πιθανότητες να γίνει αποδεκτό και να χρηματοδοτηθεί κατάλληλα.

### Πηγές πληροφόρησης

Οι υπάρχουσες πηγές επιστημονικής πληροφόρησης φαίνονται στον Πίνακα 2. Οι τρόποι διεξαγωγής της βιβλιογραφικής έρευνας αφορούν σε βιβλία, σε περιοδικά, στους οπτικούς δίσκους, στο Δίκτυο Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών, στο Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης, σε διεθνείς εργαλειακές βάσεις και στις μηχανές αναζήτησης.

Ο ερευνητής μπορεί να συγκεντρώσει πληροφορίες πραγματοποιώντας αναζητήσεις σε καταλόγους βιβλιοθηκών, βάσεις δεδομένων και στο διαδίκτυο. Κατά τη μελέτη της βιβλιογραφίας είναι χρήσιμο να καταχωρεί σε αρχεία ιδέες, απόψεις, συμπεράσματα κ.λπ. που κινούνται από αυτόν ενδιαφέροντα και τα οποία πρόκειται να χρησιμοποιήσει. Μπορεί να συντάσσει βιβλιογραφικές κάρτες σε έντυπη μορφή μία για κάθε βιβλίο/άρθρο που μελετάται ή η δημιουργία στον Η/Υ μιας αντίστοιχης βάσης δεδομένων. Με αυτό τον τρόπο υπάρχει άμεση πρόσβαση στα πιο ενδιαφέροντα και χρήσιμα σημεία της βιβλιογραφίας και παράλληλα τίθενται οι βάσεις για τη συγγραφή της εργασίας χωρίς να χρειάζεται κάθε φορά να ανατρέχει στις αρχικές πηγές.

### Περιοδικά (medical journals)

Τα διεθνή ιατρικά περιοδικά αποτελούν το πλέον σημαντικό μέσον ανταλλαγής επιστημονικών γνώσεων και προόδων σε μορφή η οποία επιτρέπει την κριτική αξιολόγηση των εμπεριεχομένων επιστημονικών πληροφοριών. Η αξία ενός περιοδικού εξαρτάται ευθέως από την ποιότητα των *reviewers*. Η καθιέρωση της διαδικασίας *peer review* εξυπηρετεί δύο σημαντικές παραμέτρους: (α) δεν επιτρέπει τη δημοσίευση χαμηλής ποιότητας ερευνητικών εργασιών και (β) βελτιώνει την ποιότητα των εργασιών που υποβλήθηκαν μέσω της υιοθέτησης και συμμόρφωσης από τους συγγραφείς των υποδείξεων των κριτών. Εντούτοις, μπορεί να δημοσιευθεί άρθρο χαμηλής ποιότητας, εάν δεν επιδειχθεί η δέουσα προσοχή από τον κριτή. Ένα άλλο σημαντικό σημείο αφορά στην ακριβεία των δημοσιευμένων πληροφοριών. Αυτό εξαρτάται από την ειλικρίνεια των συγγραφέων αλλά και από την ικανότητα των κριτών να διαβλέψουν τυχόν «πλάστα» στοιχεία.

Τα περιοδικά γίνονται εύκολα προσίτα μέσω των συνδρομών, των βιβλιοθηκών και κυρίως ηλεκτρονικά μέσω του διαδικτύου ως πλήρη άρθρα. Αν και τα περιοδικά δημοσιεύονται σε τακτά χρονικά διαστήματα, είναι δυνατόν να υπάρξουν καθυστερήσεις στην έγκαιρη εμφάνιση ενός τεύχους λόγω καθυστέρησης στην κρίση των εργασιών ή καθυστέρησης της έκδοσης από τον εκδοτικό οίκο, πράγμα που συνεπάγεται καθυστέρηση της δημοσίευσης των αντίστοιχων ερευνητικών εργασιών.

### Πρακτικά συνεδρίων και περιλήψεις εργασιών

Τα πρακτικά συνεδρίων συνήθως περιέχουν ευρείες περιλήψεις των διαλέξεων και στοργύλων τραπεζών που παρουσιάζονται στο συνέδριο και διανέμονται στους συμμετέχοντες σε αυτό, γεγονός που περιορίζει σημαντικά την ευρεία κοινοποίηση του περιεχομένου τους στην επιστημονική κοινότητα. Επιπλέον, συνήθως απουσιάζουν από τις μεγάλες βιβλιοθήκες και από τη βάση δεδομένων *PubMed*, εκτός ενδεχομένου από μεγάλα ευρωπαϊκά ή αμερικανικά συνέδρια των οποίων οι περιλήψεις δημοσιεύονται σε περιοδικά με μεγάλο *impact factor*.

Η επιστημονική αξία των άρθρων που δημοσιεύονται στα πρακτικά των συνεδρίων είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, αφού συνήθως εμπιρεύουν ελλιπείς πληροφορίες έτσι ώστε να εκτιμηθεί επαρκώς η αξία των άρθρων. Πάρα πολλά λάθη εμπιρεύονται στα *abstracts*, αφού συνήθως προπαρασκευάζονται λίγες ημέρες πριν από την ημερομηνία λήξης της υποβολής τους. Είναι γεγονός ότι υποβάλλονται σε κάποιου είδους *peer review* πριν γίνουν αποδεκτά στο συνέδριο. Η ακαταλληλότητα των περιλήψεων αυτών (ακόμη και αυτών που παρουσιάζονται σε παγκόσμια συνέδρια κατά τη γνώμη των συγγραφέων αυτής της μελέτης) αποδεικνύεται από το γεγονός ότι τεράστιος αριθμός των περιλήψεων αυτών ουδέποτε δημοσιεύεται υπό τη μορφή *full paper* ή, εάν δημοσιευθεί, τα αποτελέσματά των μελετών πολλές φορές διαφέρουν σημαντικά από αυτά που παρουσιάστηκαν στο συνέδριο. Ο λόγος της αθρόας έγκρισης των περιλήψεων στα διεθνή και εθνικά συνέδρια είναι ένας και μόνος: Να υπάρξει μεγάλος αριθμός εγγραφέντων, γεγονός που συνδέεται άμεσα με την οικονομική του επιτυχία. Επομένως, ο υποψήφιος ερευνητής όταν σχεδιάζει το ερευνητικό του πρωτόκολλο θα πρέπει να υιοθετεί το περιεχόμενο των τόμων των πρακτικών των συνεδρίων με μεγάλο μέρος σκεπτικισμού.

### Βιβλία

Τα επιστημονικά βιβλία μπορούν να διακριθούν σε: (1) διεθνή *textbooks* που καλύπτουν ολόκληρο το επιστημονικό πεδίο μιας ιατρικής ειδικότητας, (2) εξειδικευμένα σε έναν τομέα *textbooks*, (3) μονογραφίες που αφορούν σε ένα θέμα και (4) ανασκοπικές σειρές άρθρων που αναφέρονται π.χ. σε προόδους που έχουν συντελεστεί στη διάρκεια του προηγούμενου χρόνου.

Τα βιβλία πράγματι μπορούν να θεωρηθούν από τον υποψήφιο ερευνητή ως πηγές εισαγωγής στο ερευνητικό του θέμα. Όμως το περιεχόμενό τους δεν μπορεί να αξιολογηθεί και δεν έχει αξιολογη-

### Πίνακας 3. Αξιολόγηση των δημοσιευμένων μελετών: Μέτρα εκτίμησης της ποιότητας

- Συγγραφείς
- Επιστημονικό ίδρυμα
- Επιστημονικό περιοδικό
- Impact Factor

θεί υπό τη μορφή της *peer review*. Τα βιβλία υπάρχουν στις μεγάλες ιατρικές βιβλιοθήκες, ενώ μικρός αριθμός από αυτά είναι διαθέσιμος και μέσω του διαδικτύου. Μειονέκτημα αποτελεί το γεγονός ότι πρόσφατες προόδους δεν μπορούν να περιληφθούν, αφού η επανέκδοση συνήθως γίνεται μετά την πάροδο πενταετίας. Εξαιρέση αποτελούν τόμοι, όπως το βιβλίο *Current Medical Diagnosis and Treatment*, καθώς και οι εξειδικευμένες σειρές του σε διάφορες ιατρικές ειδικότητες που εκδίδονται ανά έτος ανανεούμενες κατάλληλα όσον αφορά στο περιεχόμενό τους και στις προόδους που έχουν στο μεταξύ συντελεστεί.

### Άλλες πηγές

Άλλες πηγές προσδιορισμού κατάλληλων πληροφοριών για τον σχεδιασμό του ερευνητικού πρωτοκόλλου αποτελούν οι διάφορες ημερίδες ή οι επιστημονικές συγκεντρώσεις, η συζήτηση και η λήψη πληροφοριών από άλλους συναδέλφους-ερευνητές με γνώση στο συγκεκριμένο αντικείμενο (*personal communication*) και, τέλος, διάφορα sites στο διαδίκτυο. Εκτός από το περιεχόμενο των επιστημονικών περιοδικών που δημοσιεύεται στο αντίστοιχο site, όλες οι άλλες θέσεις πληροφοριών θα πρέπει να γίνονται αποδεκτές με σκεπτικισμό.

### Τρόποι αξιολόγησης της ποιότητας των επιστημονικών εργασιών

Τα συνήθη κριτήρια που μπορεί να εφαρμόσει ο υποψήφιος ερευνητής προκειμένου να εκτιμήσει την ποιότητα μιας επιστημονικής εργασίας φαίνονται στον Πίνακα 3. Σημαντικό στοιχείο είναι η φήμη του συγγραφέα στη διεθνή ιατρική κοινότητα, το ίδρυμα (ερευνητικό κέντρο, κλινική, νοσοκομείο κ.λπ.) από το οποίο προέρχεται η μελέτη, το περιοδικό και ο *impact factor* του περιοδικού στο οποίο δημοσιεύθηκε η συγκεκριμένη μελέτη. Τα παραπάνω στοιχεία παίζουν καθοριστικό ρόλο στο να υιοθετηθεί από τις αρχές η προς έγκριση μελέτη και να χρηματοδοτηθεί κατάλληλα.

### Συγγραφείς και ερευνητικά κέντρα

Οι αναγνωρισμένοι διεθνώς σε ορισμένο ερευνητικό τομέα συγγραφείς αποτελούν από μόνους τους εγγύηση για την ποιότητα μιας ανασκόπησης ή ερευνητικού άρθρου. Ωστόσο, βρίσκουμε στη βιβλιογραφία έγκυρες βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις και από λιγότε-

ρο σημαντικά κέντρα, μετά την κρίση σπουδαίων κριτών. Τα επιστημονικά ιδρύματα (κλινικά τμήματα ή ερευνητικά εργαστήρια με διεθνή φήμη) αποτελούν επίσης εγγύηση.

Θα πρέπει, όμως, ο υποψήφιος ερευνητής να έχει υπόψη του ότι ακόμη και αυτά τα ιδρύματα και οι ερευνητές τους δεν έχουν «ανοσία» σε λάθη σχεδιασμού ή ερμηνείας των αποτελεσμάτων των μελετών τους. Ιδιαίτερα σε άρθρα με πολλούς συγγραφείς είναι πιθανόν οι περισσότεροι από αυτούς να μην γνωρίζουν λεπτομέρειες του άρθρου στο οποίο εμφανίζεται το όνομά τους και πολύ περισσότερο δεν έχουν ανασκοπήσει το άρθρο.

### Περιοδικά

Όπως προαναφέρθηκε, το σημαντικότερο στοιχείο ενός καλού ιατρικού περιοδικού είναι η ποιότητα των κριτών των άρθρων του (*reviewers*). Υπάρχουν περιοδικά τα οποία ασχολούνται μόνο με μελέτες διαφήμισης φαρμακευτικών ουσιών και σκευασμάτων, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι και τα εγχευρότερα περιοδικά δεν έχουν οικονομικές ανάγκες ή δεν λαμβάνουν υπόψη τους τον οικονομικό παράγοντα. Για παράδειγμα, καμπάνιες εναντίον του καπνίσματος και της κατοχής πυροβόλων όπλων έχουν αντίστοιχα «φιλοξενθεί» επί πληρωμή από τα περιοδικά *Journal of the American Medical Association* και το *New England Journal of Medicine* αντίστοιχα.

### Impact factor

Ο *impact factor* αποτελεί προσπάθεια δημιουργίας ποσοτικού δείκτη ποιότητας των δημοσιευμένων ερευνητικών εργασιών. Ο δείκτης αφορά τόσο στα περιοδικά όσο και στις επιστημονικές εργασίες που δημοσιεύονται σε αυτά.

Το *Institute for Scientific Information (ISI)* περιλαμβάνει σε βάσεις δεδομένων του όλες τις references που περιλαμβάνονται στα περιοδικά που καταχωρεί στη βάση δεδομένων του. Η βάση αυτή χρησιμοποιεί για τη δημιουργία του *Science Citation Index (SCI)*. Ο δείκτης αυτός υποδηλώνει πόσες φορές ή διάφορες references έχουν καταχωρηθεί σε επιστημονικά άρθρα στη διάρκεια του προηγούμενου χρόνου και από ποιον. Ο *Journal Impact Factor* που δημοσιεύεται κάθε χρόνο στο *SCI Journal Citation Reports* υπολογίζεται από τον λόγο του μέσου αριθμού βιβλιογραφικών αναφορών στο δεδομένο έτος διά του αριθμού των άρθρων τα οποία δημοσιεύθηκαν στο δεδομένο περιοδικό στη διάρκεια των τελευταίων δύο ετών.

Υποτίθεται ότι με τους δείκτες αυτού αξιολογείται επαρκώς η ποιότητα του περιοδικού και των δημοσιευμένων άρθρων. Όμως αυτό δεν είναι ορθό για τους ακόλουθους λόγους: (1) η επιλογή των αναφορών από τους συγγραφείς πολλές φορές δεν βασίζεται στην ποιότητα των εργασιών που χρησιμοποιούνται ως *reference* αλλά σε άλλους λόγους, (2) οι συγγραφείς πολλές φορές δεν είναι γνώστες όλης της διαθέσιμης σχετικής βιβλιογραφίας και κυρίως της ποιότητας καθενιάς, (3) πολλές φορές μειώνεται η αξία του *impact factor* από το γεγονός ότι ο δημιουργός μιας αναλυτικής μεθόδου συνήθως καταχωρείται βιβλιογραφικά, όμως, ο δημιουργός μιας χημικής ουσίας όχι. Κατά ανάλογο τρόπο, βιοχημικά περιοδικά περιλαμβάν-

### Πίνακας 4.

#### Στάδια σχεδιασμού ενός επιστημονικού πρωτοκόλλου

1. Κατάρτιση ερευνητικής πρότασης ή υπόθεση εργασίας – Δομή.
2. Επόμενες φάσεις
  - Αναζήτηση υλικού (κυρίως βιβλιογραφίας).
  - Συγκέντρωση και ταξινόμηση του βιβλιογραφικού υλικού (βιβλία, άρθρα, τόμοι κ.ά.).
3. Ασκήσεις αποδελτίωσης βιβλιογραφίας και συγκεκριμένων άρθρων.
4. Πρώτη σύνθεση – Απώπειρα γραφής.
5. Τελική συγγραφή κειμένου.

ουν πολλές βιβλιογραφικές αναφορές, ενώ μαθηματικά περιοδικά λίγες, (4) αποκλίσεις σε ένα συγκεκριμένο ερευνητικό πεδίο μπορεί να εμφανιστούν, αφού σε ένα ταχέως εξελισσόμενο πεδίο οι ρυθμοί καταχώρησης είναι συνήθως υψηλοί λόγω του μικρού αριθμού των σχετικών με το θέμα ερευνητικών εργασιών και (5) οι βιβλιογραφικές καταχωρήσεις υπόκεινται σε «χειρισμούς» από τους συγγραφείς που προτιμούν να καταχωρούν τα δικά τους άρθρα ή τα περιοδικά τα οποία στα *editorials* τους προτιμούν καταχωρήσεις άρθρων δημοσιευμένων στο δικό τους περιοδικό. Ο *impact factor* παραμένει ένα ατελές μέτρο ποιότητας τόσο των περιοδικών όσο και των εμπεριχομένων σε αυτά επιστημονικών εργασιών.

### Στοιχεία του ερευνητικού πρωτοκόλλου

Πρόκειται για ζητήματα που σχετίζονται κυρίως με την επιλογή του θέματος, τον εντοπισμό και τον προσδιορισμό των στόχων, την επιλογή θεωρητικού πλαισίου και θεωρητικών εργαλείων, την προετοιμασία και τον σχεδιασμό της μεθοδολογίας, την ανεύρεση πηγών και προσώπων, τη συλλογή, ανάλυση και παρουσίαση των πληροφοριών και τελικά τη συγγραφή της εργασίας.

### Σχεδιασμός και συγγραφή του ερευνητικού πρωτοκόλλου

Στον Πίνακα 4 φαίνονται τα κυριότερα στάδια σχεδιασμού και συγγραφής της ερευνητικού πρωτοκόλλου. Τα στάδια αυτά αναλύονται παρακάτω. Ευθύς εξαρχής θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι οποιοδήποτε ερευνητικό πρωτόκολλο που αφορά είτε σε ανθρώπους είτε σε πειραματόζωα θα πρέπει να εγκριθεί από τις αρμόδιες αρχές του νοσοκομείου (επιτροπή ηθικής), αλλά από τις άλλες υγειονομικές αρχές της χώρας. Στην πραγματικότητα ουδεμία φαρμακοβιομηχανία ή ίδρυμα θα δεχτεί να χρηματοδοτήσει οποιαδήποτε έρευνα που δεν πληροί την απαραίτητη αυτή προϋπόθεση.

Μάλιστα, τα μεγάλα ιατρικά περιοδικά απαιτούν πριν από τη δημοσίευση της μελέτης να αναγράφεται ότι η επιτροπή ηθικής του νοσοκομείου ή της χώρας ενέκρινε τη μελέτη. Οι επιτροπές ηθικής

διασφαλίζουν ότι τόσο οι άνθρωποι όσο και τα πειραματόζωα δεν εκτέθηκαν σε μη απαραίτητα πειράματα, καθώς και ότι τα πειραματόζωα απολαμβάνουν τη μεταχείριση που προβλέπεται από τις διεθνείς συμβάσεις.

### Μελέτες σε πειραματόζωα (ή ζωικά πρότυπα)

Σε διάφορες χώρες, και ιδιαίτερα στις ΗΠΑ, υπάρχουν πολλοί κανονισμοί που προτάθηκαν και εγκρίθηκαν από τις αρμόδιες αρχές, όπως για παράδειγμα ο “Guide for the care and use of Laboratory Animals”. Στη χώρα μας υπάρχουν κανονισμοί οι οποίοι τηρούνται αυστηρά από τα διαπιστευμένα εργαστήρια. Η νομοθεσία που τηρείται στην Ελλάδα είναι ενιαία ευρωπαϊκή, τα εργαστήρια ελέγχονται από τις κατά τόπους κτηνιατρικές υπηρεσίες και σύντομα θα υπάρξει ακόμη πιο βελτιωμένη νομοθεσία από την ΕΕ για την οποία η χώρα μας έχει ήδη διανύσει την περίοδο προσαρμογής (π.χ. Επιτροπή Βιοηθικής ανά εργαστήριο, νέες τεχνικές προδιαγραφές κ.ά.).

### Πληροφορίες που πρέπει να υποβληθούν

Οι διεθνείς κανονισμοί απαιτούν την υποβολή των ακόλουθων πληροφοριών σχετικά με το ερευνητικό πρωτόκολλο.

- Ονομα, διεύθυνση και διεύθυνση επαφής του κύριου ερευνητή, καθώς και τα ονόματα όλων των εμπλεκόμενων στην έρευνα.
- Περιλήψη της έρευνας, ποια πειραματόζωα θα χρησιμοποιηθούν και ποιο είναι το αναμενόμενο όφελος για την κοινότητα.
- Το είδος και ο αριθμός των πειραματόζωων.
- Ο λόγος για τη χρησιμοποίηση πειραματόζωων.
- Περιγραφή του τρόπου χρησιμοποίησης των πειραματόζωων.
- Περιγραφή του τρόπου χορήγησης αναλγητικών, κατασταλτικών και άλλων φαρμάκων προκειμένου να ελαχιστοποιήσουν τη δυσφορία και τον πόνο των πειραματόζωων.
- Περιγραφή της μεθόδου της ευθανασίας που θα ακολουθηθεί και το τελικό σημείο της μελέτης.
- Έγγραφο βεβαίωση ότι τα πειράματα δεν θα επαναληφθούν χωρίς λόγο στα πειραματόζωα.
- Περιγραφή του τρόπου φιλοξενίας και διατροφής των πειραματόζωων.
- Περιγραφή του τρόπου εκπαίδευσης του προσωπικού που θα εμπλακεί στο ερευνητικό πρωτόκολλο.
- Περιγραφή του τύπου της ιατρικής φροντίδας που παρέχεται στα πειραματόζωα και
- Δήλωση ότι τα πειραματόζωα δεν πρόκειται να υποβληθούν σε πλέον της μιας μείζονος χειρουργικής επέμβασης.

### Συνεχής αναδίφηση και έλεγχος του πρωτοκόλλου

Συνεχής ανασκόπηση και έγκριση του πρωτοκόλλου απαιτείται από τις περισσότερες αρμόδιες αρχές, ιδιαίτερα των ΗΠΑ.

### Μεταβολές πρωτοκόλλου

Οι τυχόν μεταβολές οι οποίες θα καταστούν αναγκαίες στη διαδικασία της μελέτης θα πρέπει να εγκριθούν από τις αρμόδιες αρχές.

### Μελέτες σε ανθρώπους

#### Γενικά

Για τη διενέργεια μελετών σε ανθρώπους ισχύει σήμερα η διακήρυξη του *Helsinki* η οποία μετέβαλε, ως ένα βαθμό, την ισχύουσα διακήρυξη του *Nuremberg code* για τα δικαιώματα του ανθρώπου. Ο κώδικας αυτός, όπως είναι γνωστό, είχε εκδοθεί ως απάντηση στα πειράματα των *Nazi* σε ανθρώπους στη διάρκεια του 2ου Παγκόσμιου Πολέμου. Οι αρχές της διακήρυξης του *Helsinki* συνοψίζονται στα ακόλουθα: (α) η συμμετοχή των ανθρώπων στην έρευνα είναι απόλυτα εθελοντική και (β) η συγκατάθεση λαμβάνεται αφού εξηγηθεί πλήρως και με λεπτομέρεια ο σκοπός της μελέτης, η σχέση «κίνδυνος-όφελος», η επάρκεια των ερευνητών, η δυνατότητα των συμμετεχόντων να αποσυρθούν από τη μελέτη οποτεδήποτε το θελήσουν.

Παρόμοια διακήρυξη έγινε και από τον *World Medical Association* (“*Recommendations Guiding Medical Doctors in Biomedical Research Involving Human Subjects*”), διαχωρίζοντας τις θεραπευτικές από τις μη θεραπευτικές μελέτες.

Πρόσφατες αναθεωρήσεις και προσθήκες στον αντίστοιχο κώδικα των ΗΠΑ στη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών περιέλαβαν διατάξεις που αφορούν σε ευπαθείς ομάδες, όπως φυλακισμένους, παιδιά, εγκύους και έμβρυα.

#### Απαραίτητα στοιχεία του ερευνητικού πρωτοκόλλου

Οι μείζονες διεθνείς οργανισμοί απαιτούν την υποβολή των ακόλουθων πληροφοριών σχετικά με το ερευνητικό πρωτόκολλο:

1. Οι κίνδυνοι για τους συμμετέχοντες να είναι όσο το δυνατόν μικρότεροι (αποφυγή έκθεσης σε μη αναγκαίους κινδύνους).
2. Οι κίνδυνοι για τους συμμετέχοντες υπερκαλύπτονται από τα αναμενόμενα οφέλη της έρευνας.
3. Η επιλογή των συμμετεχόντων είναι «ομοιόμορφη». Αυτό σημαίνει ότι δεν γίνονται διακρίσεις οποιασδήποτε φύσης εκτός από την περίπτωση νόσου η οποία προσβάλλει ορισμένο πληθυσμό.
4. Λήψη έγγραφης, πλήρους και τεκμηριωμένης συγκατάθεσης συμμετοχής στη μελέτη.
5. Καταγραφή από μέρος της χορηγού εταιρείας σε βάση δεδομένων, των πιθανών παρενεργειών.
6. Να προστατεύεται απόλυτα η ταυτότητα των συμμετεχόντων και
7. Οι συμμετέχοντες προστατεύονται απόλυτα από οποιαδήποτε προσπάθεια εξαναγκασμού συμμετοχής στη μελέτη.

Είναι ευνόητο ότι το περιεχόμενο της έγγραφης συγκατάθεσης πρέπει να είναι απόλυτα κατανοητό από τον ασθενή ή τον αντιπρόσωπό του και στη μητρική του γλώσσα.

#### Άλλα σημαντικά στοιχεία του ερευνητικού πρωτοκόλλου σε ανθρώπους περιλαμβάνουν:

- Περιγραφή παρενεργειών
- Διορθώσεις και αναθεωρήσεις
- Ανασκόπηση των δεδομένων της έρευνας ανά τακτά χρονικά διαστήματα
- Προστασία ευπαθών ομάδων όπως προαναφέρθηκε.

**Πίνακας 5.**  
**Στοιχεία κλινικού πρωτοκόλλου**

- Περιλήψη
- Εισαγωγή (επιστημονικό υπόβαθρο μελέτης)
- Υπόθεση προς έρευνα
- Σκοποί και τελικό σημείο μελέτης
- Χαρακτηριστικά των ασθενών προς εισαγωγή στη μελέτη
- Θεραπευτικό σχήμα
- Μορφή φαρμάκου
- Αναμενόμενη τοξικότητα
- Κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα που απαιτούνται σε τακτές περιόδους
- Κριτήρια τελικών σταδίων μελέτης
- Στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων
- Εγγραφή συγκατάθεσης των ασθενών
- Κλινικοεργαστηριακά δεδομένα των ασθενών συμπληρωμένα στις αντίστοιχες φόρμες (CRFs)
- Βιβλιογραφικές αναφορές
- Προσθήκες
- Ονομα, τίτλος και διεύθυνση του κύριου ερευνητή και συνεργειώντων.

Αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της ικανότητας του υποψήφιου ερευνητή ή δυνατότητα να «χειρίζεται» μεταξύ άλλων και τις πολλές επιτροπές από τις οποίες θα πρέπει να «περάσει» η μελέτη προτού γίνει αποδεκτή. Η συμβουλή των συγγραφέων της μελέτης αυτής προς τους υποψήφιους ερευνητές είναι να έρχονται σε επαφή με τα μέλη των διάφορων επιτροπών ήδη από τα πρώτα στάδια της μελέτης προκειμένου η έρευνα να προχωρεί χωρίς εμπόδια.

Οι μεγαλύτεροι οργανισμοί διεθνώς για τον έλεγχο, την επίσημη και την τελική έγκριση νέων μεθόδων, υλικών, μηχανημάτων και φαρμάκων είναι οι:

- Food and Drug Administration (ΗΠΑ).
- European Medicines Agency (ΕΕ).
- Pharmaceutical and Medical Safety Bureau (Ιαπωνία).

#### **Σχεδιασμός και πραγματοποίηση κλινικών μελετών**

Οι κλινικές μελέτες είναι συνήθως θεραπευτικές, ελέγχουν δηλ., την αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου ή φαρμακευτικού συνδυασμού ή αφορούν σε μελέτη κλινικών χαρακτηριστικών συγκεκριμένης νοσολογικής οντότητας. Η σπουδαιότητα των κλινικών μελετών καταδεικνύεται από το γεγονός ότι στις κλινικές μελέτες στηρίζονται οι αρμόδιοι κρατικοί φορείς προκειμένου να χορηγήσουν άδεια κυκλοφορίας ενός νέου φαρμάκου ή φαρμακευτικού συνδυασμού. Ευθύς εξαρχής θα πρέπει να τονιστεί ότι σε κάποια αναλογία κλινικών μελετών ο σχεδιασμός είναι μειονεκτικός και τα συμπεράσματά της μελέτης επισφαλή.

Το πλέον σημαντικό στοιχείο μιας κλινικής μελέτης είναι ο σχεδιασμός και η συγγραφή του πρωτοκόλλου.

Τα επιμέρους συστατικά του κλινικού πρωτοκόλλου φαίνονται στον Πίνακα 5. Το πρωτόκολλο των μεγάλων κλινικών μελετών συνήθως συγγράφεται από εξειδικευμένες στον τομέα αυτό εταιρείες, επειδή οι απαιτήσεις των διεθνών οργανισμών σχετικά με τις λεπτομέρειες των κλινικών και άλλων πληροφοριών είναι πολύ μεγάλες και σε αυτές στηρίζεται η απόφαση της επιτροπής για χορήγηση άδειας στο υπό έρευνα φάρμακο λαμβάνοντας υπόψη τα πορίσματα της μελέτης.

Στη φάση της επιλογής του σχεδιασμού μιας μελέτης θα πρέπει να ληφθούν υπόψη αρκετοί παράγοντες επειδή πολλές μελέτες είναι επιρρεπείς σε *bias*, όπως για παράδειγμα σε μελέτες *case-control* στις οποίες ζητείται από τους εξεταζόμενους να ανακαλέσουν στη μνήμη τους πιθανή έκθεσή τους σε παράγοντες κινδύνου (*recall bias*).

#### **Κατηγορίες επιστημονικών μελετών**

Οι επιστημονικές μελέτες μπορεί να είναι ανοικτές (*open*), τυφλές (*blind*) ή διπλές-τυφλές (*double-blind*).

##### **A. Ανοικτή μελέτη (*open trial*)**

Στο είδος αυτό των μελετών (ονομάζεται επίσης *open-label trial*), τόσο ο ερευνητής όσο και ο ασθενής γνωρίζουν όλες τις λεπτομέρειες της θεραπευτικής αγωγής. Είναι προφανές ότι οι μελέτες αυτού του τύπου έχουν εγγενείς αδυναμίες ακριβώς επειδή είναι ανοικτές. Παρ' όλα αυτά, μερικές φορές είναι αναπόφευκτη η διεξαγωγή τους, αφού σε πολλές μελέτες δεν είναι ηθικό να υπάρχει ομάδα ειδικού φαρμάκου.

##### **B. «Τυφλές» μελέτες (*blind trials*)**

###### *Μονή-τυφλή μελέτη (*single-blind trial*)*

Στη μελέτη αυτή, τις λεπτομέρειες της θεραπείας τις γνωρίζει ο ερευνητής, όχι όμως ο ασθενής. Εξαιτίας αυτού πιθανότατα δεν υπάρχει το λεγόμενο *placebo effect*. Επειδή ο ερευνητής γνωρίζει ποιος ασθενής λαμβάνει πραγματικό φάρμακο είναι πιθανόν να επηρεαστεί το τελικό αποτέλεσμα της μελέτης.

###### *Διπλή-τυφλή μελέτη (*double-blind trial*)*

Στις μελέτες αυτές ο ένας μόνο ερευνητής καθορίζει και γνωρίζει ποιοι ασθενείς θα λάβουν τη νέα θεραπεία και ποιοι την παλαιά. Ο δεύτερος ερευνητής γνωρίζει τους ασθενείς δεν γνωρίζει, όμως, ποιος έλαβε τη νέα και ποιος την παλαιά θεραπεία. Το γεγονός αυτό έχει προφανή επίπτωση στην αποφυγή *bias*. Οι μελέτες αυτές προτιμώνται επειδή παρέχουν πολύ ακριβή αποτελέσματα.

###### *Τριπλή-τυφλή μελέτη (*triple-blind trial*)*

Ορισμένες τυχαίοποιημένες μελέτες θεωρούνται τριπλές-τυφλές επειδή ο ασθενής, ο ερευνητής και ο φαρμακοποιός (ή ο στατιστολόγος) δεν γνωρίζουν ποιος λαμβάνει πραγματικό και ποιος εικονικό φάρμακο. Ο όρος πάντως αυτός σπάνια χρησιμοποιείται.

**Πίνακας 6.**  
**Μελέτες θεραπευτικών στρατηγικών**

- Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (randomized controlled trials)
  - Διπλές-τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες (double-blind randomized trials)
  - Απλές-τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες (single-blind randomized trial)
  - Μη-τυφλή μελέτη (non-blind trial)
- Μη τυχαιοποιημένες μελέτες (μετρήσεις σε δείγμα ή σειρά δειγμάτων προερχόμενων από τον ίδιο πληθυσμό και οι οποίες πραγματοποιούνται πολλές φορές πριν και μετά ελεγχόμενο ή αυτοεμφανιζόμενο συμβάν).

**Τυχαιοποίηση στις κλινικές μελέτες**  
**(randomization in clinical trials)**

Υπάρχουν δύο διεργασίες που εμπλέκονται στην τυχαιοποίηση των ασθενών. Η πρώτη αφορά στη διεργασία τυχαιοποίησης και η δεύτερη αφορά στις προφυλάξεις που πρέπει να υιοθετηθούν έτσι ώστε οι ασθενείς να μην έχουν καμιά προηγούμενη σχέση με τους ερευνητές πριν από τη διαδικασία της τυχαιοποίησης (Πίνακας 6). Οι κλινικές μελέτες σχεδιάζονται έτσι ώστε να μπορούν να:

- Εκτιμήσουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα ενός νέου φαρμάκου ή συσκευής σε ορισμένη κατηγορία ασθενών.
- Εκτιμήσουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα διαφορετικών δόσεων του φαρμάκου από τις συνήθως χρησιμοποιούμενες.
- Εκτιμήσουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα ενός ήδη κυκλοφορούντος φαρμάκου ή ιατρικής συσκευής για νέα ένδειξη.
- Εκτιμήσουν κατά πόσον ένα νέο φάρμακο ή συσκευή είναι πλέον αποτελεσματικό σε σχέση με το ήδη εν χρήσει.
- Συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα δύο εγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων ή συσκευών για μία ασθένεια.

**Τύποι κλινικών μελετών**

Ενας τρόπος διαχωρισμού των κλινικών μελετών σχετίζεται με τη «συμπεριφορά» των ερευνητών (Πίνακας 7). Έτσι:

- Στις μελέτες παρατήρησης (*observational studies*), οι ερευνητές παρακολουθούν τους ασθενείς και καταγράφουν την εξέλιξη της νόσου χωρίς να παρεμβαίνουν ενεργά (φυσικό πείραμα – *natural experiment*).
- Στις μελέτες παρέμβασης (*interventional studies*), οι ερευνητές δίνουν στους ασθενείς κάποιο φάρμακο ή κάποια άλλη θεραπεία. Συνήθως συγκρίνουν τους ασθενείς της μελέτης με ασθενείς χωρίς θεραπεία ή ασθενείς με τη συνήθη (εγκεκριμένη) θεραπεία.

**Πίνακας 7.**  
**Μελέτες παρατήρησης (observational studies)**

- Μελέτη Cohort (cohort study)
  - Προοπτική Cohort (prospective cohort)
  - Αναδρομική Cohort (retrospective cohort)
- Μελέτη ασθενής-μάρτυς (case-control study)
  - Nested μελέτη ασθενής-μάρτυς (nested case-control study)
- Διασταυρούμενη μελέτη (cross-sectional study)

Ενας άλλος τρόπος κατάταξης των μελετών είναι σύμφωνα με τον σκοπό τους. Το NIH (*National Institute of Health*) των ΗΠΑ διαχωρίζει πέντε τύπους:

- **Μελέτες πρόληψης (prevention trials):** Αποσκοπούν στη διαπίστωση καλύτερων τρόπων πρόληψης μιας νόσου σε ανθρώπους που δεν εμφάνισαν αυτή τη νόσο στο παρελθόν ή σε πρόληψη επανεμφάνισής της.

- **Μελέτες ελέγχου φυσιολογικού πληθυσμού (screening trials):** Ελέγχουν τον καλύτερο τρόπο να καταδειξουν μια συγκεκριμένη νόσο σε υγιή άτομα.

- **Διαγνωστικές μελέτες (diagnostic trials):** Σχεδιασμένες για να αναδεικνύουν τις καλύτερες δοκιμές ή διαδικασίες για τη διάγνωση συγκεκριμένων ασθενειών ή καταστάσεων.

- **Θεραπευτικές μελέτες (treatment trials):** Πρόκειται για μελέτες πειραματικών θεραπειών μέσω νέου συνδυασμού γνωστών φαρμάκων, καθώς και για νέες χειρουργικές τεχνικές μόνες ή σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία.

- **Μελέτες έγχυσης της ποιότητας ζωής (quality of life trials):** Διερευνούν τρόπους βελτίωσης της ποιότητας ζωής σε άτομα με χρόνια νόσο (υποστηρικτικές μελέτες) (supportive care trials).

- **Πειραματικές μελέτες (compassionate use trials):** Αφορούν σε πειραματικές θεραπείες οι οποίες δεν έχουν ακόμη τύχει της τελικής έγκρισης των αρχών και συνήθως αφορούν σε μεμονωμένους ασθενείς. Άλλα είδη μελετών φαίνονται στον Πίνακα 8.

**Στατιστική ισχύς κλινικών μελετών (statistical power)**

Σχεδιάζοντας μια κλινική μελέτη οι στατιστικολόγοι θα πρέπει να αποφασίσουν για τον συνολικό αριθμό των ασθενών της μελέτης προκειμένου να υπάρξει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων που συμμετέχουν στη μελέτη. Αυτό περιγράφεται ως στατιστική ισχύς (*statistical power*). Όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των συμμετεχόντων στη μελέτη τόσο μεγαλύτερη είναι και ισχύς της μελέτης.

**Ομάδες εικονικού φαρμάκου (placebo groups)**

Τα άτομα που αποτελούν την ομάδα εικονικού φαρμάκου τυχαιοποιούνται και κατατάσσονται τυφλά. Οι μελέτες συνήθως είναι διπλές-τυφλές. Η κατάταξη ενός ατόμου στην ομάδα του εικονικού



**Πίνακας 8.**  
**Άλλα είδη μελετών**

- Μελέτες αναδρομικές (retrospective studies) (ο όρος χρησιμοποιείται και ως εναλλακτικός του όρου case-control studies).
- Μελέτες υπεροχής (superiority trials). Σχεδιάζονται με στόχο να καταδείξουν ότι ένα είδος θεραπείας είναι πλέον αποτελεσματικό από κάποιο άλλο.
- Μελέτες μη κατωτερότητας (non-inferiority trials). Σχεδιάζονται με σκοπό να καταδείξουν ότι ένα είδος θεραπείας τουλάχιστον δεν είναι κατώτερο από κάποιο άλλο.
- Μελέτες ισοδυναμίας (equivalence trials). Σχεδιάζονται με σκοπό να καταδείξουν ότι μια θεραπεία είναι τόσο αποτελεσματική όσο μια άλλη).
- Μελέτες crossover. Στις μελέτες αυτές κάθε ασθενής λαμβάνει πολλές θεραπείες. Όταν χρησιμοποιούμε τον όρο "parallel groups" κάθε ασθενής λαμβάνει μία μόνο θεραπεία.
- Μελέτες επιμηκυνόμενες (longitudinal studies). Εκτιμά τους ασθενείς της μελέτης σε δύο ή περισσότερες χρονικές περιόδους).
- Μελέτες cross-sectional. Εκτιμά τους ασθενείς της μελέτης μόνο σε μία χρονική περίοδο.

φαρμάκου πρέπει να γίνεται με προσοχή έτσι ώστε να πληρείται ο όρος της διακήρυξης του *Helsinki* για το δικαίωμα του ασθενούς να λαμβάνει την καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία (*best available treatment*). Οι κατηγορίες των ομάδων ελέγχου φαίνονται στον Πίνακα 9.

#### Φάσεις (phases)

Οι κλινικές μελέτες που αναφέρονται σε νέα φάρμακα διαχωρίζονται σε τέσσερις φάσεις και κάθε φάση αφορά σε μια ξεχωριστή κλινική μελέτη που διενεργείται σε μακρό χρονικό διάστημα. Εάν το φάρμακο «περάσει» τις φάσεις I, II και III, συνήθως εγκρίνονται από τις αρμόδιες αρχές για θεραπευτική χρήση.

#### Προ-κλινικές μελέτες (Pre-clinical studies)

Οι προκλινικές μελέτες αναφέρονται σε *in vivo* και *in vitro* πειράματα σε ζώα με διαφορετικές δόσεις του φαρμάκου έτσι ώστε να ληφθούν πληροφορίες σχετικά με πρόδρομα στοιχεία αποτελεσματικότητας, τοξικότητας και φαρμακοκινητικής. Επίσης, αφορούν σε μελέτες σε βιοϋλικά, μηχανήματα ιατρικής χρήσης και γενικά κάθε μεθόδου με εφαρμογή στον άνθρωπο. Για κάθε κατηγορία οι αντίστοιχοι οργανισμοί (FDA, EMEA κ.λπ.) προβλέπουν αναλυτικό κατάλογο αναλύσεων, δοκιμών και ελέγχων, μέχρι να δοθεί έγκριση (αν δοθεί) για αρχική φάση κλινικής δοκιμής.

#### Φάση 0 (phase 0)

Οι μελέτες φάσης 0, γνωστές και ως μελέτες μικροδόσεων ("*microdosing studies*"), σχεδιάζονται έτσι ώστε να επιταχύνουν την ανά-

**Πίνακας 9.**

#### Κατηγορίες ομάδων ελέγχου (placebo groups)

- Placebo ομάδα ελέγχου (placebo concurrent control group).
- Δοσο-απόκρισης ομάδα ελέγχου (dose-response concurrent control group).
- Ενεργός ομάδα ελέγχου (active concurrent control group).
- Ομάδα ελέγχου χωρίς θεραπεία (no treatment concurrent control group).
- Ομάδα ιστορικών μαρτύρων (historical control group).

πτυξη ελπιδοφόρων φαρμάκων διαπιστώνοντας πρώιμα αν το φάρμακο συμπεριφέρεται στον άνθρωπο κατά παρόμοιο τρόπο, όπως στις προκλινικές μελέτες. Αφορούν σε χορήγηση υποθεραπευτικών δόσεων σε μικρό αριθμό (10-15) ασθενών με στόχο τη λήψη πληροφοριών σχετικά με τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική του φαρμάκου.

#### Φάση I (phase I)

Οι μελέτες φάσης I αποτελούν την πρώτη δοκιμή σε άνθρωπο του φαρμάκου που πρόκειται να ελεγχθεί περαιτέρω και αφορά σε μια μικρή ομάδα (20-50) υγιών εθελοντών. Ελέγχεται η ασφάλεια, η ανοχή, η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική του υποψήφιου φαρμάκου.

Οι μελέτες φάσης I διαίρονται στις ακόλουθες κατηγορίες:

#### SAD (Single Ascending Dose)

Στις μελέτες αυτές χορηγείται μία μόνο δόση του φαρμάκου σε μικρή ομάδα ασθενών για ορισμένο χρονικό διάστημα. Εφόσον δεν παρουσιαστούν παρενέργειες, το φάρμακο χορηγείται σε μεγαλύτερη δόση σε νέα ομάδα εθελοντών. Η διεργασία συνεχίζεται μέχρι να διαπιστωθούν τα ασφαλή επίπεδα φαρμακοκινητικής ή μέχρι να εμφανιστούν παρενέργειες. Το φάρμακο έχει τότε φτάσει τη λεγόμενη *Maximum Tolerated Dose (MTD)*.

#### MAD (Multiple Ascending Dose)

Οι μελέτες αυτές με βαθμιαία αυξανόμενες δόσεις του φαρμάκου διενεργούνται για την καλύτερη κατανόηση των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών χαρακτηριστικών του φαρμάκου.

#### Τροφική επίδραση

Βραχεία μελέτη με σκοπό τον προσδιορισμό των παραμέτρων απορρόφησης του φαρμάκου με πλήρη ή κενό στομάχο. Συνήθως διενεργούνται ως διασταυρούμενες μελέτες (crossover studies) με

εθελοντές που λαμβάνουν δύο πανομοιότυπες δόσεις του φαρμάκου νησικοί και με πλήρη στόμαχο.

#### Φάση II (phase II)

Από τη στιγμή κατά την οποία το φάρμακο αποδείχθηκε ασφαλές στη φάση I, τότε διενεργείται η μελέτη φάσης II σε μεγαλύτερο αριθμό (20-300) ασθενών με σκοπό την εκτίμηση του τρόπου δράσης αλλά και τη συνέχιση της μελέτης της πιθανής τοξικότητας.

Οι μελέτες φάσης II διαχωρίζονται συνήθως σε φάση IIA και φάση IIB.

- Η φάση IIA σχεδιάζεται με στόχο τον καθορισμό της δόσης του φαρμάκου.

- Η φάση IIB σχεδιάζεται με στόχο να ελέγξει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

Ορισμένες μελέτες φάσης II σχεδιάζονται ως case series με στόχο την κατάδειξη της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του φαρμάκου σε επιλεγμένη ομάδα ασθενών. Άλλες μελέτες φάσης II σχεδιάζονται ως τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (*randomized clinical trials*) στις οποίες άλλοι ασθενείς λαμβάνουν εικονικό και άλλοι πραγματικό φάρμακο.

#### Φάση III (phase III)

Είναι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες πολυκεντρικές μελέτες, αφορούν σε μεγάλο αριθμό ασθενών (300-3.000 ασθενείς) και αποσκοπούν στη διαπίστωση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου συγκριτικά με το αποδεκτό (κυκλοφορούν) φάρμακο. Απαιτούνται συνήθως δύο τέτοιες μελέτες προτού ένα φάρμακο γίνει αποδεκτό από τις αρμόδιες αρχές FDA (USA), TGA (Australia) και EMEA (European Union).

#### Φάση IV (phase IV)

Η φάση IV trial είναι γνωστή και ως *post marketing surveillance trial*. Η φάση IV αφορά στην ασφάλεια του φαρμάκου σχετικά με σπάνιες παρενέργειες. Μερικές φορές παρενέργειες μπορεί να γί-

νουν αντιληπτές έπειτα από χρόνια και οδηγούν στη διακοπή της κυκλοφορίας του.

#### Διάρκεια κλινικών μελετών

Οι κλινικές μελέτες αποτελούν μικρό τμήμα της έρευνας για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Ένα πιθανό φάρμακο π.χ. θα πρέπει να απομονωθεί χημικά να χαρακτηριστεί όσον αφορά στις ιδιότητές του και να ελεγχθεί στα εργαστήρια πριν αρχίσει η κλινική μελέτη. Ένα αντικαρκινικό φάρμακο π.χ. χρειάζεται 6 χρόνια έρευνας πριν πραγματοποιηθεί η πρώτη κλινική δοκιμή και περίπου 9 χρόνια προκειμένου να εισέλθει στην αγορά. Πάντως αν αναλογιστούμε την περίοδο από την ανακάλυψη ενός φαρμάκου μέχρι και την τελική κλινική του δοκιμή απαιτούνται από 15 έως και 20 έτη μερικές φορές. Το γεγονός αυτό και μόνο δείχνει τον εξαντλητικό έλεγχο που προηγείται της εφαρμογής στον άνθρωπο.

#### Επilogos

Η αύξηση των γνώσεων και η προσθήκη δεδομένων είναι ιλιγγιώδης. Ο αριθμός των ερευνητών και τα μέσα που διατίθενται διεθνώς αυξάνονται ταχύτατα. Ως αποτέλεσμα, το επίπεδο της έρευνας έχει βελτιωθεί σε σημαντικό βαθμό και, αναλογικά, και το επίπεδο των επιστημονικών δημοσιεύσεων.

Η έρευνα, όμως, θα πρέπει να διέπεται από απαραίτητους ηθικούς κανόνες που σχετίζονται τόσο με τη «μεταχείριση» των πειραματόζων όσο και με την «ηθική» αξιοποίηση των δεδομένων, τα οποία επ' ουδενί δεν πρέπει να μεταβάλλονται προκειμένου π.χ. να επιτευχθεί στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ή να αυξηθεί το μικρό μέγεθος του δείγματος προκειμένου ο αριθμός των πειραμάτων ή ο αριθμός των περιστατικών που θα περιληφθούν στο τελικό κείμενο να είναι επαρκής.

Η λεπτομερής ανάπτυξη των κανόνων αυτών είναι αδύνατον να γίνει στο πλαίσιο αυτού του άρθρου, όμως η σημασία της «ηθικής» και «δεοντολογίας» κατά την έρευνα είναι αφ' εαυτής κολοσσιαία σημασία.

## Summary

### Planning, Realizing and Writing a Scientific Paper

J. K. Triantafyllidis<sup>1</sup>, A. Papalois<sup>2</sup>

1. Department of Gastroenterology, “St Panteleimon”, General State Hospital, Nicaea, Greece

2. Experimental-Research Unit, ELPEN Company, Athens, Greece

*In this review the authors based on the data of the relevant literature and their long personal basic and clinical research experience are trying to describe the most significant elements and pre-requirements necessary to plan, realize and write a scientific paper. The conception of an initial research idea followed by its designing and realization require many and important requirements. They require among others innate research talent of the candidate researcher, motivation to research and writing of a scientific paper, patience for results possibly different from*

those anticipated by the researcher and finally description of results without modifications or alterations in order to meet the initial ideas of the researcher. All these elements must be accompanied by sufficient knowledge of the relevant scientific literature, complete knowledge of current electronic contingencies offered by the current technology and finally enough and contemporary technology equipment. The ability of the candidate doctor-researcher to concentrate on the same project scientists from many disciplines, such as biologists, pathologists, molecular biologists, statisticians and assistants can aid significantly to the whole effort. However, the research must be dominated by inviolate ethical rules related to the suitable “behavior” to the experimental animals and “ethical” exploitation of the derived scientific data.

#### Key words

research paper, designing, realization, writer.

#### Corresponding Author

John K. Triantafyllidis

Department of Gastroenterology, “St Panteleimon”, General State Hospital, Nicea, Greece

354, Iera Odos str., 124 61 Haidari, Athens, Greece

Tel.: +210 5819481, 6944 432917

E-mail: jkt@vodafone.net.gr

### Επιλεγμένη Βιβλιογραφία

#### A. Ελληνική

1. Dunleavy P. Η διδακτορική διατριβή. Πλέθρον. Αθήνα 2006.
2. Ελευθεριάδης ΠΜ. Συγγραφική τεχνική και μεθοδολογία έρευνας. Προσαγός. Θεσσαλονίκη 1991.
3. Ζήσης Θ. Επιστημονική τεχνολογία – Πώς γράφεται μια επιστημονική εργασία. Αφοί Κυριακίδη. Θεσσαλονίκη 1992.
4. Howard K, Sharp J. Η επιστημονική μελέτη – Οδηγός σχεδιασμού και διαχείρισης πανεπιστημιακών ερευνητικών εργασιών. Μπαρ. Β. Νταλάκου. Gutenberg. Αθήνα 1994.
5. Θεοφιλίδης Χ. Η συγγραφική επιστημονικής εργασίας – Από τη θεωρία στην πράξη. Γ. Δαφτανός. Αθήνα 2002.
6. Νούτσος Π. Οδηγός ερευνητικής μεθοδολογίας. Ελληνικά Γράμματα. Αθήνα 1998.
7. Παπατάς Θεόδωρος. Η μεθοδολογία της επιστημονικής έρευνας στις ανθρωπιστικές επιστήμες. Καρδαμίτσα. Αθήνα 2002.

#### B. Διεθνής

1. Bolker J. Writing your dissertation in fifteen minutes a day – A guide to starting, revising and finishing your doctoral thesis. Henry Holt and Company. New York 1998.
2. Creswell WJ. Qualitative inquiry and research design – Choosing among five traditions. Sage Publications. California, London, New Delhi 1998.
3. Davis B, Gordon-Parker AC. Writing the doctoral dissertation, Barron’s educational Series. Νέα Υόρκη 1997.
4. Delmont SA, Odette PP. Supervising the PhD – A guide to success. Open University Press. Maidenhead-Philadelphia 1997.
5. Gibaldi J. Handbook for writers of research papers – The modern language association of America. New York 1999.
6. Murray R. How to write a thesis. Open University Press. Maidenhead-Philadelphia 2002.
7. Bernstam EV, Hersh WR, Johnson SB et al. Synergies and distinctions between computational disciplines in biomedical research: perspective from the clinical and translational science award programs – CTSA Biomedical Informatics Key Function Committee. Acad Med 2009; 84: 964-970
8. Lachin JM, Matts JP, Wei LJ. Randomization in clinical trials: conclusions and recommendations. Controlled Clinical Trials 1988; 9: 365-374.
9. Schulz KF, Grimes DA. Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. Lancet 2002; 359: 614-618.
10. Pildal J, Chan AW et al. Comparison of descriptions of allocation concealment in trial protocols and the published report: cohort study. BMJ 2005; 330: 1049.
11. Use of informatics and information technologies in the clinical research enterprise within US academic medical centers: progress and challenges from 2005 to 2007. J Investig Med 2008; 56: 770-9.
12. Perspectives for medical informatics – Reusing the electronic medical record for clinical research. Methods Inf Med 2009; 48: 38-44.

Ογκολογία Πεπτικού 2, 166-171, 2009

# Προγράμματα Ελέγχου Ελληνικού Πληθυσμού για Καρκίνο Παχέος Εντέρου: Αποτελέσματα Δύο Πιλοτικών Μελετών που Διενεργήθηκαν τον Μάρτιο του 2008 και του 2009

I. Κ. Τριανταφυλλίδης<sup>1,2</sup>, Π. Κοσμίδης<sup>1</sup>, Α. Παπαλόης<sup>1</sup>, Ε. Μερικάς<sup>1</sup>, Π. Χαϊρακάκης<sup>1,2</sup>, Β. Γκοβόσδης<sup>1</sup>  
Δ. Νικολάκης<sup>1</sup>, Β. Παντερός<sup>1,2</sup>, Ι. Σκούρτα<sup>3</sup>, Ι. Τούντας<sup>4</sup>, Ε. Σπανός<sup>5</sup>, Φ. Καρκάνης<sup>6</sup>, Χ. Γκόλγκα<sup>6</sup>

1. Ελληνική Εταιρεία Ογκολογίας Πεπτικού
2. Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Ο Αγ. Παντελεήμων»
3. Μη-κυβερνητική Οργάνωση «ΑΓΚΑΛΙΑΖΩ»
4. Τμήμα Κοινωνικής Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Αθήνας
5. Εργαστήρια «Βιοιατρική», Αθήνα
6. Φαρμακευτική Εταιρεία Roche Hellas

## Περίληψη

**Σκοπός:** Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων δύο μελετών εφαρμογής της ανοσοχημικής δοκιμασίας ανίχνευσης αιμοσφαιρίνης κοπράνων (iFOBT) σε ελληνικό πληθυσμό μέσω κινδύνου.

**Υλικό-Μέθοδοι:** Διενεργήθηκαν δύο μελέτες στη διάρκεια του μήνα Μάρτη (διεθνής μήνας κατά τον καρκίνο του παχέος εντέρου), τα έτη 2008 και 2009. Η πρώτη μελέτη διενεργήθηκε στην ευρύτερη περιφέρεια της Αθήνας, ενώ η δεύτερη εκτός Αθήνας και περιέλαβε τη Θεσσαλονίκη και το Ηράκλειο της Κρήτης. Κλήθηκαν μέσω ραδιοτηλεοπτικών προβολών, φυλλαδίων και διαφημιστικών καταχωρήσεων στον Τύπο άτομα αμφότερων των δύο φύλων, ηλικίας 55 έως 70, να υποβάλουν δείγμα κοπράνων στο πλησιέστερο εργαστήριο «Βιοιατρική». Για την ανίχνευση της αιμοσφαιρίνης των κοπράνων χρησιμοποιήθηκε το LINEAR immunochemical FOBT, το οποίο ανιχνεύει μόνο ανθρώπινη αιμοσφαιρίνη. Στατιστική ανάλυση: Με στόχο να περιληφθεί στην ανάλυση ποσοστό μεγαλύτερο του 90%, οι εξετασθέντες το έτος 2009 διαορέθηκαν σε τρεις ομάδες: 55-60, 61-66 και 67-72 ετών αντίστοιχα. Με σκοπό τον υπολογισμό odds ratios οι τιμές των ηλικιών μετατράπηκαν από αριθμητικές σε ονομαστικές. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το Pearson  $\chi^2$  test.

**Αποτελέσματα:** **1η Μελέτη (Μάρτιος 2008):** Ο συνολικός αριθμός των εξετασθέντων ήταν 4.010. Το ποσοστό θετικότητας ήταν 9,83% (394/4.010). Μεταξύ των θετικών δειγμάτων 30,2% αντιστοιχούσαν σε άτομα ηλικίας 55-60 ετών, 35,3% σε άτομα ηλικίας 61-65 ετών και 34,5% σε άτομα ηλικίας 65-70 ετών. **2η Μελέτη (Μάρτιος 2009):** Ο συνολικός αριθμός των εξετασθέντων ήταν 7.079 [3.131 (44,2%) άνδρες και 3.948 (55,8%) γυναίκες]. Το ποσοστό θετικότητας ήταν 11,1% (786/7.079), ελαφρώς υψηλότερο από αυτό του έτους 2008. Το ποσοστό θετικότητας στους άνδρες (11,9%) (373/3.131) ήταν μεγαλύτερο συγκριτικά με τις γυναίκες (10,5%) (413/3.948) ( $P=0,057$ ). Η μέση ηλικία των θετικών ατόμων ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με αυτή των αρνητικών (62,4 vs 61,9,  $P=0,01$ ). Άτομα ηλικίας 67-72 ετών είχαν 1,36 και 1,26 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για θετικό test συγκριτικά με άτομα των ομάδων 55-60 και 61-66 ετών αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο ποσοστό θετικότητας μεταξύ των τριών περιοχών της χώρας. Ο τόπος κατοικίας ευθύνεται για ποσοστό 6,9% της διαφοράς μεταξύ των τριών περιοχών (Eta statistic). **Συμπέρασμα:** Το ποσοστό θετικότητας στο iFOBT στην Ελλάδα είναι παρόμοιο με αυτό της διεθνούς βιβλιογραφίας και παραμένει σταθερό τουλάχιστον στη διάρκεια των ετών 2008 και 2009. Λαμβάνοντας υπόψη τον αριθμό των κατοίκων ηλικίας μεγαλύτερης των

55 ετών φαίνεται ότι η συμμόρφωση του πληθυσμού είναι μικρή παρά την έντονη διαφημιστική εκστρατεία. Πιστεύουμε, όμως, ότι τα προγράμματα προληπτικού ελέγχου του πληθυσμού θα πρέπει να υιοθετηθούν από τις υγειονομικές αρχές της χώρας και ότι η εμπειρία που προέκυψε από τις μελέτες μας μπορεί να ανυψώσει την αποδοτικότητα και αποτελεσματικότητα μελλοντικών προγραμμάτων.

#### Λέξεις-κλειδιά

καρκίνος παχέος εντέρου, screening, πρόληψη, αιμοσφαιρίνη κοπράνων.

#### Υπεύθυνος Αλληλογραφίας

Ιωάννης Κ. Τριανταφυλλίδης

Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Ο Άγιος Παντελεήμων»

Ιερά Οδός 354, 124 61 Χαϊδάρι, Αθήνα

Τηλ.: +210 5819481, 6944 432917

E-mail: jki@vodafone.net.gr

#### Εισαγωγή

**Η** πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού (ΚΠΕΟ) διακρίνεται σε πρωτογενή, η οποία περιλαμβάνει περιβαλλοντικές και διατροφικές τροποποιήσεις και δευτερογενή, η οποία περιλαμβάνει τα προγράμματα ελέγχου του πληθυσμού. Στόχος των προγραμμάτων ελέγχου (screening) είναι η κατάδειξη πρώιμου ασυμπτωματικού καρκίνου ή/και πολυπόδων. Οι διαθέσιμες μέθοδοι περιλαμβάνουν καθιερωμένες μεθόδους, όπως η αντίγνωση αιμοσφαιρίνης κοπράνων, η σιγμοειδοσκόπηση και η κολονοσκόπηση, καθώς και νεότερες μεθόδους, όπως η εικονική κολονοσκόπηση, το DNA των κοπράνων και η ενδοσκοπική κάψουλα<sup>1,3</sup>.

Είναι αποδεδειγμένο ότι το FOBT μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τη θνητότητα από ΚΠΕΟ. Σε πρόσφατη ανασκόπηση η οποία περιέλαβε 4 τυχαίοποιημένες μελέτες με 329.642 ασθενείς, το FOBT μείωσε τη θνητότητα από ΚΠΕΟ κατά 16% με παράλληλη κατάδειξη του καρκίνου στην ομάδα του screening σε προώριότερο στάδιο<sup>4</sup>.

Τα προγράμματα ελέγχου του πληθυσμού για ΚΠΕΟ στις χώρες της ΕΕ, των ΗΠΑ, την Ιαπωνία, τον Καναδά και στις χώρες της Αυστραλίας, έχουν από ετών εισέλθει στην κλινική πράξη<sup>5-13</sup>. Στη χώρα μας δεν υπάρχει πρόγραμμα ελέγχου του πληθυσμού κατευθυνόμενο από τις υγειονομικές αρχές. Μεμονωμένες προσπάθειες απέδωσαν πενιχρά αποτελέσματα. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η παρουσίαση των δεδομένων εφαρμογής της δοκιμασίας iFOBT σε ελληνικό πληθυσμό συνήθους κινδύνου.

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η παρουσίαση των αποτελεσμάτων εφαρμογής της ανοσολογικής δοκιμασίας αντίγνωσης της αιμοσφαιρίνης κοπράνων σε ασυμπτωματικό πληθυσμό διάφορων περιοχών της χώρας μας.

#### Πληθυσμός και μέθοδοι

Από την Ελληνική Εταιρεία Ογκολογίας Πεπτικού διενεργήθηκαν δύο πιλοτικές μελέτες τον Μάρτιο του 2008 και 2009 αντίστοιχα. Η πρώτη διενεργήθηκε στη μείζονα περιοχή Αθήνας-Πειραιά, ενώ η δεύτερη περιέλαβε επιπλέον τη Θεσσαλονίκη και το Ηράκλειο της Κρήτης. Συνεργάστηκαν ο μη Κυβερνητικός Οργανισμός «ΑΓΚΑ-

ΛΙΑΩ» και το Κέντρο Ερευνών Υγείας του Πανεπιστημίου Αθηνών. Η Φαρμακευτική Εταιρεία Roche Hellas κάλυψε το κόστος διαφήμισης (εφημερίδες, TV spots, συνεντεύξεις τύπου κ.λπ.), ενώ τα εργαστήρια «ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ» διενήργησαν τα iFOBTs.

Κλήθηκαν μέσω των ΜΜΕ όλοι οι κάτοικοι των παραπάνω περιοχών ηλικίας 55-70 ετών να συμμετάσχουν στη μελέτη μέσω υποβολής δείγματος κοπράνων στο πλησιέστερο της κατοικίας τους εργαστήριο της «Βιοϊατρικής».

Για την κατάδειξη της παρουσίας αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα χρησιμοποιήθηκε το LINEAR iFOBT test. Το test αυτό είναι ένα ποιοτικό immunoassay το οποίο μπορεί να καταδείξει ίχνη αίματος στο επίπεδο των 50ng/mL ή μεγαλύτερο ή 6μg/g κοπράνων. Στους εξετασθέντες δόθηκαν σαφείς οδηγίες για την αποφυγή ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Διατροφικοί περιορισμοί δεν συστήθηκαν, αφού η δοκιμασία ανιχνεύει μόνο ανθρώπινη αιμοσφαιρίνη.

#### Στατιστική ανάλυση

Με σκοπό να περιληφθεί στην ανάλυση ποσοστό εξετασθέντων μεγαλύτερο του 90%, όλοι οι εξετασθέντες τον Μάρτιο του 2009 διανεμήθηκαν σε τρεις ηλικιακές ομάδες: 55-60, 61-66 και 67-72 ετών αντίστοιχα. Επιπλέον, για τον καθορισμό των odds ratios οι ομάδες αυτές μετατράπηκαν από αριθμητικές σε ονομαστικές τιμές.

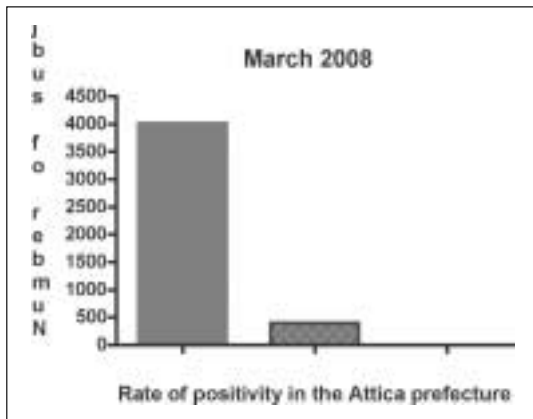
Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του Pearson chi square test.

#### Αποτελέσματα

##### Α. 1η μελέτη: Μάρτιος 2008 (Αθήνα-Πειραιάς)

Το σύνολο των εξετασθέντων ήταν 4.010. Η συμμετοχή ανά ομάδες ηλικιών ήταν: 55-60 ετών: 38,5%, 60-65: 34,2% και 65-70: 27,4%. Η κατανομή ανά φύλο δεν ήταν ομοιόμορφη. Έτσι, οι γυναίκες στην ομάδα των 55-60 ετών συμμετείχαν σε ποσοστό 64%, ενώ στην ομάδα των 61-65 συμμετείχαν 57,7%. Οι άνδρες στην ομάδα των 65-70 ετών συμμετείχαν σε ποσοστό 55,1%.

Το συνολικό ποσοστό θετικότητας ήταν 9,83% (394/4.010) (Σχήμα 1). Από τα θετικά δείγματα 30,2% αντιστοιχούσαν στην ομάδα 55-60, 35,3% στην ομάδα 61-65 και 34,5% στην ομάδα 66-70. Αν και



Σχήμα 1.

η θετικότητα στην ομάδα 55-60 ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες (58,5% vs 41,5%), στην ομάδα 61-65 η θετικότητα ήταν υψηλότερη μεταξύ των ανδρών (52,2%). Η διαφορά ήταν ακόμη μεγαλύτερη στην ομάδα 66-70 (58,5% vs 41,5%).

**B. 2η μελέτη: Μάρτιος 2009**

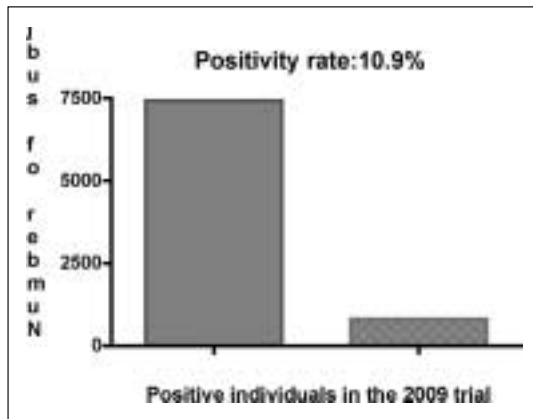
(Αθήνα-Πειραιάς, Θεσσαλονίκη, Ηράκλειο Κρήτης)

Ο συνολικός αριθμός των εξετασθέντων ήταν 7.079 άτομα. Οι άνδρες ήταν 3.131 (44,2%) και οι γυναίκες 3.948 (55,8%). Το ποσοστό συμμετοχής ανά περιφέρεια ήταν: Αθήνα 5.037 (71,1%), Θεσσαλονίκη 1.407 (19,9%) και Ηράκλειο 635 άτομα (9,0%).

Το ποσοστό θετικότητας του iFOBT στο σύνολο των εξετασθέντων ήταν 11,1% (786/7.079 άτομα) (Σχήμα 2).

Το ποσοστό θετικότητας μεταξύ των ανδρών ήταν υψηλότερο από τις γυναίκες (11,9%, 373/3.131 vs 10,5%, 413/3.948) αν και η διαφορά δεν έφτασε το επίπεδο σημαντικότητας (P=0,057). Η μέση ηλικία των θετικών ατόμων ήταν σημαντικά μεγαλύτερη συγκριτικά με τα αρνητικά στη δοκιμασία άτομα (62,4 vs 61,9yr, P=0,01).

Ο Πίνακας 1 περιγράφει τα αποτελέσματα της σύγκρισης του ποσοστού θετικότητας στις τρεις ηλικιακές ομάδες. Οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές (Pearson chi square test), ενώ τα αποτελέσματα του linear by linear association έδειξαν σημαντική τάση αύ-



Σχήμα 2.

ξης της θετικότητας με την αύξηση της ηλικίας. Η Eta statistic έδειξε ότι μόνο 3,5% της διαφοράς θετικότητας ερμηνεύεται από την ηλικιακή διακύμανση.

Περαιτέρω ανάλυση αποδεικνύει ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές στο ποσοστό θετικότητας μεταξύ των ηλικιακών ομάδων 55-60 και 67-72 ετών (Πίνακας 2). Ετσι η πιθανότητα θετικής δοκιμασίας στην ομάδα των 67-72 ετών είναι 1,36 φορές μεγαλύτερη συγκριτικά με την ομάδα των 55-60 ετών.

Ο Πίνακας 3 δείχνει τα αποτελέσματα της σύγκρισης των ηλικιακών ομάδων 61-66 και 67-72 ετών. Όπως συνάγεται από τον πίνακα αυτό, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Η πιθανότητα θετικής δοκιμασίας στην ομάδα 67-72 ετών ήταν 1,26 φορές μεγαλύτερη από την ομάδα των 61-66 ετών.

Ο Πίνακας 4 δείχνει το ποσοστό θετικότητας της δοκιμασίας στις τρεις περιοχές της χώρας. Όπως συνάγεται από τον πίνακα, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών περιοχών. Υπολογίστηκε ότι ο τόπος διαμονής ευθύνεται για τη διακύμανση του ποσοστού θετικότητας κατά 6,9% (Eta statistics).

Αυτή η σημαντική διαφορά ευθύνεται για τις διαφορές μεταξύ Αθήνας και Θεσσαλονίκης και μεταξύ Αθήνας και Ηρακλείου Κρήτης. Οι odds ratios ήταν μικρότεροι στο Ηράκλειο (0,48) και τη Θεσσαλονίκη (0,64) συγκριτικά με την Αθήνα (Πίνακες 5 και 6).

**Πίνακας 1.**  
**Θετικότητα iFOBT μεταξύ των τριών ηλικιακών ομάδων (2009 trial)**

| Ηλικιακή ομάδα | Σύνολο | Αρνητική δοκιμασία | Θετική δοκιμασία |
|----------------|--------|--------------------|------------------|
| 55-60yrs       | 2.730  | 2.445 (89,9%)      | 275 (10,1%)      |
| 61-66yrs       | 2.720  | 2.427 (89,2%)      | 293 (10,8%)      |
| 67-72yrs       | 1.310  | 1.137 (86,8%)      | 173 (13,2%)      |
| Σύνολο         | 6.760  | 6.019 (89%)        | 741 (11,0%)      |

Pearson Chi-Square test=0,011  
Linear-by-Linear Association=0,005, Eta statistic: 0,035

**Πίνακας 2.**  
**Σύγκριση μεταξύ των ηλικιακών ομάδων 55-60 και 67-72 (2009 trial)**

| Ηλικιακή ομάδα | Αρνητική δοκιμασία | Θετική δοκιμασία | Σύνολο         |
|----------------|--------------------|------------------|----------------|
| 55-60          | 2.445 (89,9%)      | 275 (10,1%)      | 2.730 (100,0%) |
| 67-72          | 1.137 (86,8%)      | 173 (13,2%)      | 1.310 (100,0%) |

Pearson Chi-Square test=0,003  
Odds Ratio=1,358, (95%CI: 1,109-1,664)

**Πίνακας 3.**

**Σύγκριση μεταξύ των ηλικιακών ομάδων 61-65 και 66-72 (2009 trial)**

| Ηλικιακή ομάδα | Αρνητική δοκιμασία | Θετική δοκιμασία | Σύνολο         |
|----------------|--------------------|------------------|----------------|
| 61-66          | 2.427 (89,2%)      | 293 (10,8%)      | 2.720 (100,0%) |
| 67-72          | 1.137 (86,8%)      | 173 (13,2%)      | 1.310 (100,0%) |

*Pearson Chi-Square test=0,024,*

*Odds Ratio=1,260 (95%CI: 1,031-1,540)*

**Πίνακας 4.**

**Σύγκριση του ποσοστού θετικότητας στις τρεις περιοχές της χώρας**

| Περιοχή     | Σύνολο εξετασθέντων | Αρνητικές δοκιμασίες | Θετικές δοκιμασίες |
|-------------|---------------------|----------------------|--------------------|
| Αθήνα       | 5.037               | 4.409 (87,5%)        | 628 (12,5%)        |
| Θεσσαλονίκη | 1.407               | 1.290 (91,7%)        | 117 (8,3%)         |
| Ηράκλειο    | 635                 | 594 (93,5%)          | 41 (6,5%)          |

*Pearson Chi-Square test=0,0001*

*Linear-by-Linear Association=0,0001 Eta statistic: 0,069*

**Πίνακας 5.**

**Σύγκριση του ποσοστού θετικότητας Αθήνας και Θεσσαλονίκης**

| Περιοχή     | Σύνολο εξετασθέντων | Αρνητικές δοκιμασίες | Θετικές δοκιμασίες |
|-------------|---------------------|----------------------|--------------------|
| Αθήνα       | 5.037               | 4.409 (87,5%)        | 628 (12,5%)        |
| Θεσσαλονίκη | 1.407               | 1.290 (91,7%)        | 117 (8,3%)         |

*Pearson Chi-Square test=0,0001*

*Odds ratio 0,64 (95%CI=0,518-0,783)*

**Πίνακας 6.**

**Σύγκριση του ποσοστού θετικότητας Αθήνας και Ηρακλείου Κρήτης**

| Περιοχή  | Σύνολο εξετασθέντων | Αρνητικές δοκιμασίες | Θετικές δοκιμασίες |
|----------|---------------------|----------------------|--------------------|
| Αθήνα    | 5.037               | 4.409 (87,5%)        | 628 (12,5%)        |
| Ηράκλειο | 635                 | 594 (93,5%)          | 41 (6,5%)          |

*Pearson Chi-Square test = 0,0001*

*Odds ratio 0,48, 95% CI=0,349-0,672)*

**Πίνακας 7.**

**Αποτελέσματα iFOBT στις τρεις περιοχές της χώρας σύμφωνα με την ηλικία Αθήνα (\*) Θεσσαλονίκη (\*\*) Ηράκλειο (\*\*\*)**

| Ηλικία | Αρνητικά      | Θετικά      | Αρνητικά    | Θετικά     | Αρνητικά    | Θετικά    |
|--------|---------------|-------------|-------------|------------|-------------|-----------|
| 55-60  | 1.710 (88,7%) | 218 (11,3%) | 490 (92,3%) | 41 (7,7%)  | 255 (94,1%) | 16 (5,9%) |
| 61-66  | 1.771 (87,9%) | 243 (12,1%) | 429 (93,1%) | 32 (6,9%)  | 228 (92,7%) | 18 (7,3%) |
| 67-72  | 788 (84,9%)   | 140 (15,1%) | 246 (89,8%) | 28 (10,2%) | 103 (94,5%) | 6 (5,5%)  |

*Pearson chi square: (\*)P=0,014, (\*\*)P=0,271, (\*\*\*)P=0,783*

Ο Πίνακας 7 δείχνει την κατανομή της θετικότητας της δοκιμασίας στις τρεις περιοχές της χώρας ανάλογα με την ηλικία. Όπως συνάγεται από τον πίνακα αυτό, υπάρχει σημαντική αύξηση της θετικότητας όσο αυξάνει η ηλικία στην περιοχή της Αθήνας όχι, όμως, στις δύο άλλες περιοχές (Πίνακας 7).

### Συζήτηση

Το iFOBT είναι μία καθιερωμένη μέθοδος ελέγχου του πληθυσμού για ΚΠΕΟ, η οποία έχει το πλεονέκτημα του μη επεμβατικού test<sup>14-16</sup>. Η ανίχνευση της αιμοσφαιρίνης των κοπράνων μπορεί να γίνει με τη δοκιμασία γουαϊακόλης (επανδρασωμένο ή μη test) και το ανοσολογικό test (iFOBT). Η δοκιμασία γουαϊακόλης απαιτεί τον περιορισμό ή την αποφυγή λήψης ερυθρού κρέατος λίγες ημέρες πριν από τη δοκιμασία. Αντίθετα, το iFOBT δεν απαιτεί διαιτητικούς περιορισμούς, αφού ανιχνεύει μόνο ανθρώπινη αιμοσφαιρίνη. Η δεύτερη μεγάλη διαφορά είναι ότι ενώ το test γουαϊακόλης απαι-

τεί την εξέταση περισσότερων του ενός δειγμάτων, το ανοσολογικό test χρειάζεται μόνο ένα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η θετικότητα στο iFOBT κυμαίνεται μεταξύ 10% (2008) και 11% (2009), όντας υψηλότερη στους άνδρες και με τάση να αυξάνει όσο αυξάνει η ηλικία. Έτσι, η πιθανότητα θετικής δοκιμασίας στην ηλικία των 67-72 ετών ήταν 1,36 φορές μεγαλύτερη συγκριτικά με τη θετικότητα στην ηλικία 55-60 ετών και 1,26 φορές μεγαλύτερη από την ηλικία των 61-66 ετών. Διαπιστώθηκε, ακόμη, ότι η μέση ηλικία των ατόμων με θετική δοκιμασία ήταν σημαντικά υψηλότερη συγκριτικά με τη μέση ηλικία των ατόμων με αρνητική δοκιμασία.

Σε όλες τις περιοχές της χώρας που εξετάστηκαν, η συμμετοχή των ατόμων ηλικίας 66-72 ετών ήταν χαμηλότερη συγκριτικά με τις άλλες ηλικιακές ομάδες (Θεσσαλονίκη 26,4%, Αθήνα 24,5% και Ηράκλειο 22%). Το γεγονός αυτό δεν μπορεί εύκολα να ερμηνευθεί. Ίσως το μήνυμα να μην προσέγγισε επαρκώς αυτή την ηλικιακή

ομάδα-στόχο ή ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΠΕΟ να μην έγινε κατανοητός από άτομα αυτής της ηλικίας.

Ενα ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης ήταν η χαμηλή θετικότητα της δοκιμασίας στο Ηράκλειο Κρήτης. Το ποσοστό θετικότητας της δοκιμασίας ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε όλες τις ηλικιακές ομάδες συγκρινόμενο με Αθήνα και Θεσσαλονίκη. Δεν υπάρχει προφανής εξήγηση, αν και η παραδοσιακή μεσογειακή δίαιτα που ακόμη ακολουθείται στην Κρήτη μπορεί να «ευθύνεται» για τη χαμηλή συχνότητα θετικότητας σε συνδυασμό με τη γνωστή χαμηλή συχνότητα ΚΠΕΟ στην Κρήτη. Ήταν ενθαρρυντικό το γεγονός της ενθουσιώδους συμμετοχής του πληθυσμού στη μελέτη, παρά το γεγονός ότι πρόγραμμα προληπτικού ελέγχου για ΚΠΕΟ εφαρμόστηκε στην Κρήτη για πρώτη φορά.

Παρόμοια με τα ευρήματά μας περιγράφηκαν σε πρόσφατη μελέτη από τον Καναδά<sup>17</sup>. Το δείγμα περιλάμβανε 16.747 κατοίκους των Newfoundland, Ontario, Saskatchewan και British Columbia. Συνολικά, η θετικότητα στο iFOBT ήταν 7,7%. Η θετικότητα της δοκιμασίας και σε αυτή τη μελέτη ήταν μεγαλύτερη στους άνδρες και στους πλέον ηλικιωμένους. Οι συγγραφείς συμπεράναν ότι η συμμετοχή του πληθυσμού δεν είναι ιδιαίτερα ικανοποιητική, κυρίως μεταξύ των νέων. Σε άλλη μελέτη από την Uruguay περιγράφηκε το ίδιο ακριβώς ποσοστό θετικότητας με τη δική μας μελέτη (11.1%, 1.170 από 11.734 εξετισθέντες)<sup>18</sup>.

Σχετικά με την κατάσταση στις χώρες της ΕΕ φαίνεται ότι τα προγράμματα ελέγχου του πληθυσμού διαφέρουν σημαντικά όσον αφορά στη στρατηγική, στις ηλικιακές ομάδες και στις μεθόδους ελέγχου που πρέπει να ακολουθηθούν. Η συμμόρφωση του πληθυσμού γενικά δεν

υπερβαίνει το 50%. Υπάρχουν τεράστιες διαφορές όσον αφορά στην ηλικία έναρξης του ελέγχου (κυμαίνεται μεταξύ 50 και 60 ετών), στον τρόπο διανομής του test (π.χ. μέσω ταχυδρομείου ή γενικών ιατρών κ.λπ.), καθώς και στις μεθόδους του screening.

Σχετικά με την ευαισθησία και την ειδικότητα του iFOBT για κατάδειξη ΚΠΕΟ φαίνεται ότι και οι δύο αυτές παράμετροι είναι σημαντικά πλέον ικανοποιητικές στο iFOBT έχοντας επιπλέον το πλεονέκτημα να είναι cost-effective. Σε πρόσφατη δημοσίευση του Preventive Services Task Force<sup>1</sup> των ΗΠΑ υποστηρίζεται ότι το iFOBT έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από το test γουαϊακόλης (61% με 91%). Η ευαισθησία των ανοσολογικών δοκιμασιών (91% με 98%) φαίνεται να είναι ελαφρώς χαμηλότερη από το nonhydrated Hemocult II (98% με 99%)<sup>6,7</sup>.

Σχετικά με τους προχωρημένους καρκίνους και πολύποδες του παχέος εντέρου, η ευαισθησία του iFOBT κυμαίνεται από 27% έως 67%<sup>7,8</sup>, ενώ του nonhydrated Hemocult II κυμαίνεται από 16% έως 31%<sup>11</sup>.

**Συμπερασματικά**, το ποσοστό θετικότητας στο iFOBT στην Ελλάδα είναι παρόμοιο με αυτό της διεθνούς βιβλιογραφίας και παραμένει σταθερό τουλάχιστον στη διάρκεια των ετών 2008 και 2009. Λαμβάνοντας υπόψη τον αριθμό των κατοίκων ηλικίας μεγαλύτερης των 55 ετών φαίνεται ότι η συμμόρφωση του πληθυσμού είναι μικρή παρά την έντονη διαφημιστική εκστρατεία. Πιστεύουμε, όμως, ότι τα προγράμματα προληπτικού ελέγχου του πληθυσμού θα πρέπει να υιοθετηθούν από τις υγειονομικές αρχές της χώρας και ότι η εμπειρία που προέκυψε από τις μελέτες μας μπορεί να αυξήσει την αποδοτικότητα και αποτελεσματικότητα μελλοντικών προγραμμάτων.

## Summary

### Screening Programs for Colorectal Cancer in Greece: Results of Two Pilot Studies Conducted on March 2008 and 2009

J.K. Triantafyllidis<sup>1,2</sup>, P.A. Kosmidis<sup>1</sup>, A. Papalois<sup>1</sup>, E. Merikas<sup>1</sup>, P. Cheracakis<sup>1,2</sup>, V. Govosdis<sup>1</sup>, D. Nicolakis<sup>1</sup>, V. Panteris<sup>1,2</sup>, I. Skourta<sup>3</sup>, I. Tountas<sup>4</sup>, E. Spanos<sup>5</sup>, F. Karkanis<sup>5</sup>, C. Golga<sup>6</sup>

1. Hellenic Society of Gastrointestinal Oncology
2. Department of Gastroenterology, "Saint Panteleimon" General Hospital, Nicaea Greece
3. Non-profit, non-governmental Organization «ΑΓΚΑΛΙΑΖΩ»
4. Center for Health Services Research, Medical School, University of Athens, Greece
5. "Biopatricki" Laboratories, Athens, Greece
6. Roche Hellas Pharmaceutical Company, Athens, Greece

**Background:** Detection of occult blood in stools is an established method for the early detection of colorectal cancer in asymptomatic individuals of average risk.

**Aim:** To present the results derived from the application of the test in a cohort of greek population of average risk.

**Subjects and Methods:** We conducted two pilot studies on March 2008 and 2009 respectively. The first was conducted only in the great area of Athens, while the second one included two more mayor cities in the North and South part of the country (Salonika and Iraklion, Crete). In both campaigns, all residents, aged between 55 and 72 years were asked through relevant television spots, articles in newspapers, radio spots and press conferences to participate in both studies (March 2008 and March 2009), by submitting a stool sample in the nearest "Biomedicine" Laboratory. For the detection of haemoglobin in stools LINEAR immunochemical FOBT was applied. This test is a qualitative, lateral flow immunoassay for the detection of human hemoglobin in stools. In order to include in the statistical analysis more than 90% of all examined individuals, we divided the number of subjects participating in 2009 trial into three groups aged 55-60, 61-66 and 67-72 years respectively.



Moreover, in order to be able to calculate the odds ratios, these groups were transformed from numerical to nominal ones. Statistical analysis was performed using Pearson  $\chi^2$  test.

**Results: 1st trial – (March 2008):** The total number of individuals examined was 4,010. The rate of positivity was 9.83% (394 out of 4,010 individuals examined). Among the positive samples 30.2% corresponded to subjects aged 55-60 years, 35.3% in subjects aged 61-65 years and 34.5% in subjects aged 65-70 years. **2nd trial – (March 2009):** The total number of individuals tested was 7,079 with 3,131 (44.2%) being men and 3,948 (55.8%) being women. The participation rate was: Athens 5,037 (71.1%), Salonika 1,407 (19.9%) and Iraklion 635 subjects (9.0%). The positivity rate was 11.1% (786 out of 7,079 subjects). The positivity rate among men (11.9%) (373/3,131) was higher compared to women (10.5%) (413/3,948) although this difference did not reach statistical significance ( $P=0.057$ ). Mean age of the positive subjects was statistically significantly higher compared to negative ones (62.4 vs 61.9yrs,  $P=0.01$ ). Significant differences existed between group 1 (55-60 years) vs group 3 (67-72 years). So, the probability of a positive test in the age of 67-72 was 1.36 times higher than at the age of 55-60 and the probability of a positive test in the age of 67-72 was 1.26 times higher than at the age of 61-66. Statistically significant difference in the positivity rate of the test between the three areas was noticed. So, residence was responsible for the variation in positive rate of FOBT by 6.9% (Eta statistics).

**Conclusion:** The rate of positivity of iFOBT in Greece is in accordance with that reported in the relevant international literature and remains steady, at least during the years 2008 and 2009. However, it seems to be lower in areas adopted the so called Mediterranean diet (Iraklion of Crete). Taking into account the number of inhabitants of the country over the age of 55, we can assume that the compliance of the greek population in colorectal cancer screening programs is relatively low. In the forthcoming years, screening programs in Greece must be adopted by the health authorities of the country in order to be applied in larger part of the population. The experience derived from our studies could result in more successive and productive future programs.

#### Key words

colorectal cancer, screening, prevention, excrement's haemospherine.

#### Corresponding Author

John K. Triantafyllidis

Department of Gastroenterology, "St Panteleimon" General State Hospital, Nicaea, Greece

354, Iera Odos str., 124 61 Haidari, Athens, Greece

Tel.: +210 5819481, 6944 432917

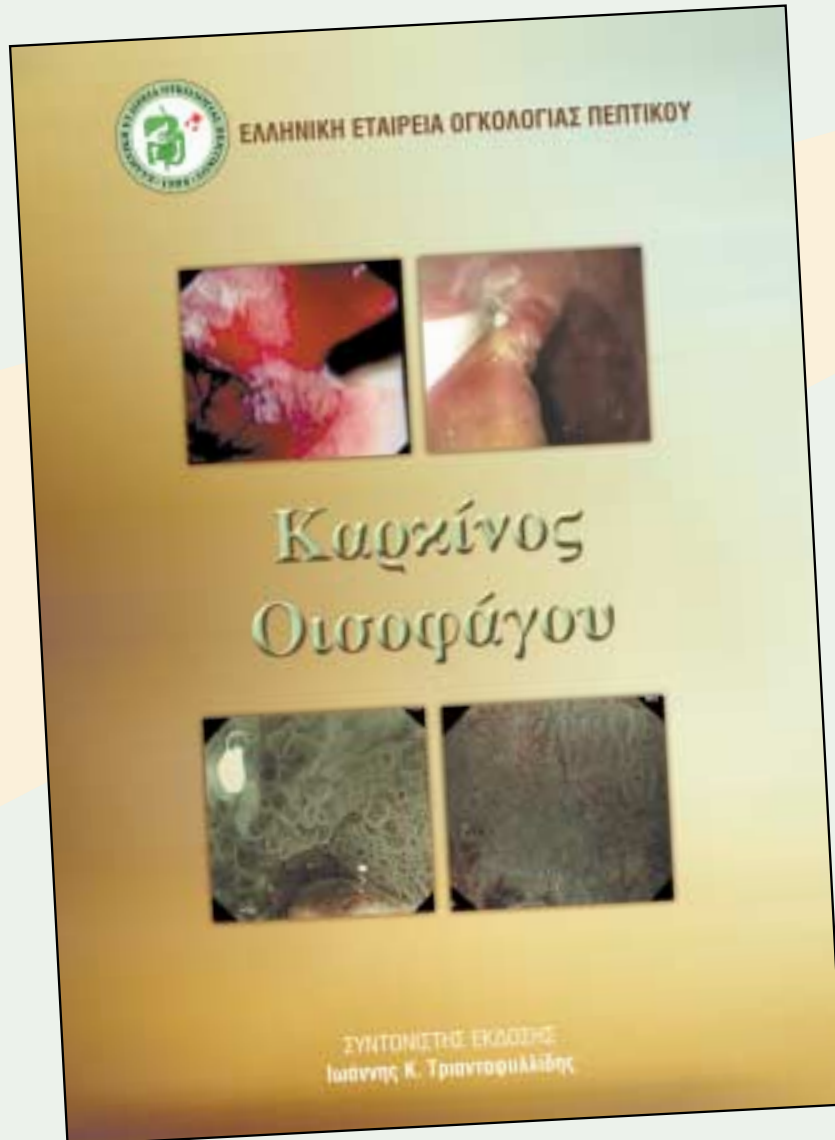
E-mail: jkt@vodafone.net.gr

#### Βιβλιογραφία

- Loitsch SM, Shastri Y, Stein J. Stool test for colorectal cancer screening – It's time to move! *Clin Lab* 2008; 54: 473-484.
- Goodbrand SA, Steele RJ. An overview of colorectal cancer screening. *Scott Med J* 2008; 53: 31-37.
- Bonanno E, Rulli F, Galatà G, Pucci S, Sesti F, Farinon AM, Spagnoli LG. Stool test for colorectal cancer screening: what is going on? *Surg Oncol* 2007; 16(1): S43-45.
- Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the fecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD001216.
- Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1462-70.
- Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996; 334: 155-9.
- Cheng TI, Wong JM, Hong CF, Cheng SH, Cheng TJ, Shieh MJ et al. Colorectal cancer screening in asymptomatic adults: comparison of colonoscopy, sigmoidoscopy and fecal occult blood tests. *J Formos Med Assoc* 2002; 101: 685-90.
- Nakama H, Yamamoto M, Kamijo N, Li T, Wei N, Fattah AS et al. Colonoscopic evaluation of immunochemical fecal occult blood test for detection of colorectal neoplasia. *Hepato-gastroenterology* 1999; 46: 228-31.
- Nakama H, Kamijo N, Abdul Fattah AS, Zhang B. Validity of immunological faecal occult blood screening for colorectal cancer: a follow up study. *J Med Screen* 1996; 3: 63-65.
- Soares-Weiser K, Burch J, Duffy S, St John J, Smith S, Westwood M et al. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. York, United Kingdom: Centre for Reviews and Dissemination, University of York 2007.
- Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted updated systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 149: 638-658.
- Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsuhashi T, Shiratori Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* 2005; 129: 422-8.
- Blue Cross Blue Shield Association. Immunochemical versus guaiac fecal occult blood tests. Accessed at [www.bcbs.com/tec/vol19/19\\_05.html](http://www.bcbs.com/tec/vol19/19_05.html) on 17 August 2006.
- Itoh M, Takahashi K, Nishida H, Sakagami K, Okubo T. Estimation of the optimal cut off point in a new immunological faecal occult blood test in a corporate colorectal cancer screening programme. *J Med Screen* 1996; 3: 66-71.
- Launoy GD, Bertrand HJ, Berchi C, Talbourdet VY, Guizard AV, Bouvier VM et al. Evaluation of an immunochemical fecal occult blood test with automated reading in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. *Int J Cancer* 2005; 115: 493-6.
- Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2007; 146: 244-55.
- Fenocchi E, Marti-nez L, Tolve J, Montano D, Rond M, Parra-Blanco A, Eishi Y. Screening for colorectal cancer in Uruguay with an immunochemical faecal occult blood test. *Eur J Cancer Prev* 2006; 15: 384-390.
- Sewitch MJ, Fournier C, Ciampi A, Dyachenko A. Colorectal cancer screening in Canada: results of a national survey. *Chronic Dis Can* 2008; 29: 9-21.



## Βιβλιοπαρουσίαση



Το βιβλίο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ, με συντονιστή έκδοσης τον γαστρεντερολόγο Ι. Κ. Τριανταφυλλίδη, περιλαμβάνει τις εισηγήσεις των Στρογγυλών Τραπέζων και τις διαλέξεις των προσκεκλημένων ομιλητών του 5ου Ελληνικού Συνεδρίου Ογκολογίας του Πεπτικού Συστήματος που πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα στις 10 Δεκεμβρίου 2006, αναθεωρημένες σύμφωνα με την πλέον πρόσφατη βιβλιογραφία και επανυξημένες σε μέγεθος. Περιλαμβάνονται επίσης και κεφάλαια τα οποία δεν αναπτύχθηκαν στη διάρκεια του Συνεδρίου λόγω μη διαθέσιμου χρόνου.

Τα θέματα τα οποία αναπτύσσονται αναφέρονται στην επιδημιολογία, αιτιοπαθογένεια, διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση του οισο-

φαγικού καρκίνου, ενός θανατηφόρου κακοήθους νεοπλασματος με υψηλή θνητότητα καθώς και των προκαρκινωματοδών του καταστάσεων με κύριο εκπρόσωπο τον οισοφάγο Barrett.

**Το βιβλίο κυκλοφορεί πανελλαδικά από την εταιρία:**

**«ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΔΙΚΤΥΝΝΑ»**

**Ευφρονίων 25, 116 34 Αθήνα**

**Τηλ.: 210 7228614, 210 7228624**

**Fax: 210 7228614**

**E-mail: dictynna@ath.forthnet.gr**

