



ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ Κ' ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα:

«Ηπατίτιδα Β και επιπτώσεις στη ζωή του ατόμου και του περιβάλλοντός του»

Όνοματεπώνυμο σπουδαστών:

Θεοδωράκη, Μαρία - Σταμούλης, Γεώργιος - Σταματάκης, Μανόλης

Επιβλέπων: Μαρία Θεοδωράκη

Ηράκλειο 2005



Ευχαριστούμε την καθηγήτρια μας κ.α. Μαρία Θεοδωράκη για την συμβολή της στην πραγματοποίηση αυτής της πτυχιακής όπως επίσης και όλους όσους μας βοήθησαν.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ά μέρος ΘΕΩΡΙΑ

Εισαγωγή : Ιστορική αναδρομή.....	3-4σελ.
Κεφάλαιο 1: Ανατομία – φυσιολογία του ήπατος.....	7-24 σελ.
Κεφάλαιο 2: Ιοί της ηπατίτιδας –τελευταίες εξελίξεις.....	25- 40σελ.
Κεφάλαιο 3 :Ηπατίτιδα Β.....	41- 54σελ.
Κεφάλαιο 4: Ο ιός HBV στη νεφρολογία.....	55- 60σελ.
Κεφάλαιο 5: Ηπατίτιδα Β στην παιδική ηλικία.....	61- 70σελ.
Κεφάλαιο 6:Επιδράσεις στο δέρμα.....	71- 78σελ.
Κεφάλαιο 7: Εμβόλιο κατά της HBV.....	79- 89σελ.
Κεφάλαιο 8 : Φαρμακευτική αντιμετώπιση.....	90- 121σελ.
Κεφάλαιο 9: Ψυχολογία των ασθενών.....	122- 130σελ.

Έβ μέρος

ΈΡΕΥΝΑ

Εισαγωγή.....	133σελ
. Πίνακες.....	134- 174σελ.
Αποτελέσματα.....	175- 178σελ.
Συμπεράσματα.....	179- 180σελ.
Προτάσεις.....	181σελ.
Βιβλιογραφία.....	182σελ.
Επίλογος.....	183σελ.



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Το 1963 ο B. Blumberg και οι συνεργάτες από το Fox Cancer Institute της Φιλαδέλφειας των ΗΠΑ, ερευνώντας το γενετικό πολυμορφισμό των πρωτεϊνών του ορού ανακάλυψαν ένα νέο αντιγόνο σε Αυστραλό ιθαγενή που ονόμασαν αντιγόνο Αυστραλίας (Australian antigen). Το αντιγόνο αυτό, μετά από λίγα χρόνια συσχετίστηκε με τη ιογενή ηπατίτιδα, μετονομάστηκε σε “αντιγόνο σχετιζόμενο με την ηπατίτιδα” (hepatitis-associated antigen) για να αποδειχθεί τελικώς ότι αποτελεί την πρωτεΐνη της επιφάνειας του ιού της ηπατίτιδας Β (hepatitis B surface antigen, HBsAg).

Για την ανακάλυψη του αυτή ο B. Blumberg τιμήθηκε το 1977 με το βραβείο Nobel. Στο μεταξύ, έρευνες με ηλεκτρονική και ανοσοηλεκτρονική μικροσκόπηση ορών θετικών σε αντιγόνο Αυστραλίας επέτρεψαν το 1970 την αναγνώριση από τον R. S. Dane και τους συνεργάτες του σωματιδίων μεγέθους 42 nm, που έκτοτε φέρουν το όνομα του (σωματίδια Dane, Dane particles).

Τα σωματίδια αυτά αποτελούν αυτόν καθ' αυτόν τον ιο της ηπατίτιδας Β. Εντοπιστήκαν στον ορό και το ήπαρ, κυκλοφορούν δε στο αίμα μαζί με περίσσεια HBsAg που παίρνει τη μορφή σωληνίσκων διαμέτρου 22 nm ποικίλου μήκους ως και σφαιριδίων διαμέτρου 22 nm. Η παρουσία των σωματίων του Dane υποδηλώνει την ιαιμία και συσχετίστηκε με ενεργό πολλαπλασιασμό του ιού. Οι σωληνίσκοι και οι σφαίρες δεν περιέχουν γενετικό υλικό του ιού και δεν είναι μολυσματικοί.

Αρχικά, η μελέτη του κύκλου του πολλαπλασιασμού του HBV σε κυτταροκαλιέργειες και σε ζώα-μοντέλα (λόγω του μικρού φάσματος των ξενιστών) παρουσίασε δυσχέρειες οι οποίες με την πάροδο του χρόνου ξεπεραστήκαν. Έτσι είναι σήμερα γνωστός ο τρόπος πολλαπλασιασμού του HBV, με *in vitro* μελέτες σε καλλιέργειες κυττάρων ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και *in vivo*

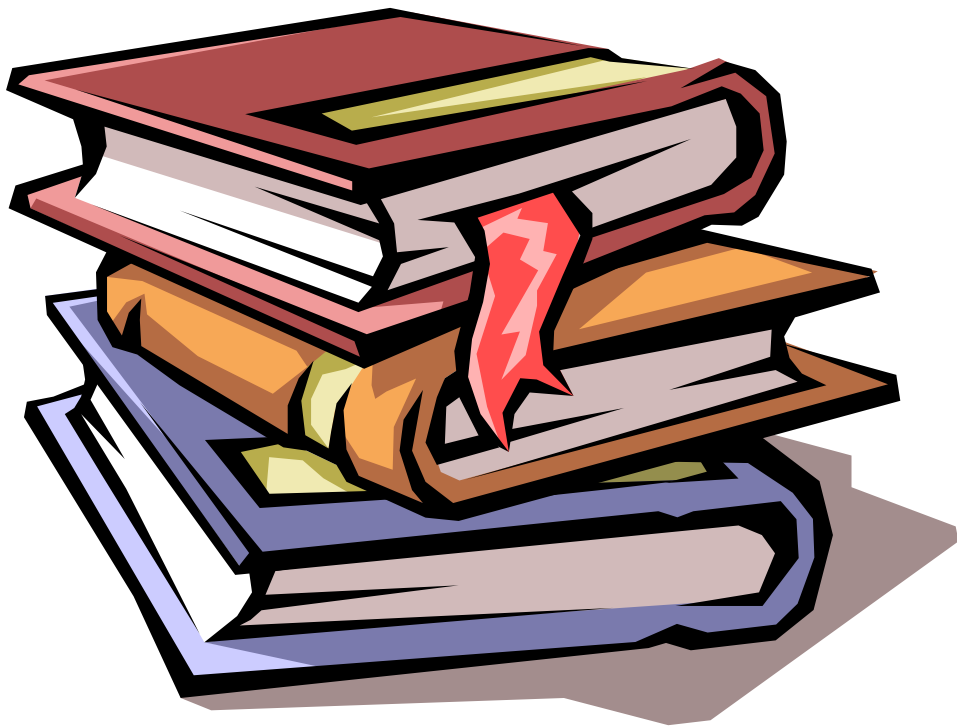
σε ζώα μοντέλα (τροκτικά woodchuck, παπάκια του Πεκίνου, χιμπατζήδες) και διαγονιδιακά ποντίκια.

Ο HBV είναι από τους μικρότερους ιούς που προσβάλλουν τον άνθρωπο, αλλά κατορθώνει να χρησιμοποιεί πολύ αποτελεσματικά τα πυρηνικά οξέα του που είναι άριστα οργανωμένα. Καλύπτει από περίβλημα 14 nm πρωτεΐνες επιφανείας με αντιγονικό επίτοπο HBsAg και πρωτεΐνες προ-S1 και προ-S2.

Ο πυρήνας του HBV (πυρηνοκαψίδιο διαμέτρου 28 nm) αποτελείται από DNA του ιού, DNA πολυμεράση που δρα και ως αναστροφή μεταγραφάση και την πυρηνική πρωτεΐνη με τους αντιγονικούς επιτόπους HBcAg. Κατά τον ιικό πολλαπλασιασμό παράγεται η πρωτεΐνη e (από το early) που αποτελείται από τα ίδια αμινοξέα με την πυρηνική πρωτεΐνη και έχει επιπλέον 10 αμινοξέα στο αμινικό άκρο της.

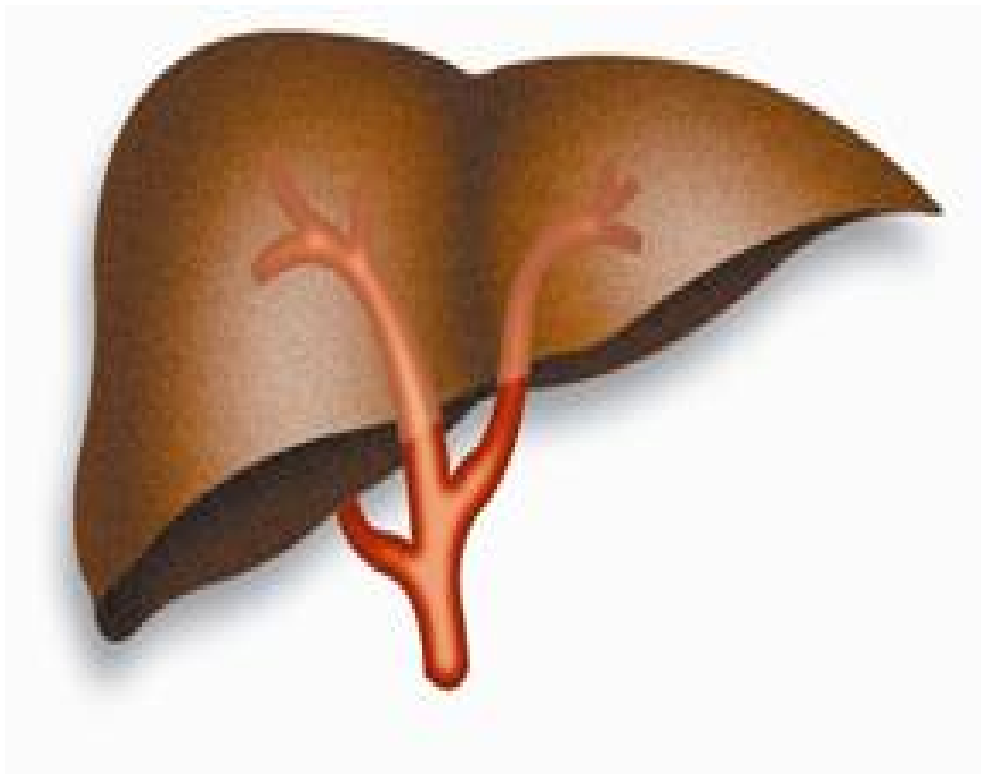
Α' ΜΕΡΟΣ

ΘΕΩΡΙΑ



1ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΑΝΑΤΟΜΙΑ-ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ



ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΗΠΑΤΟΣ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ

Το ήπαρ είναι το μεγαλύτερο συμπαγές όργανο του ανθρώπινου σώματος. Είναι δίλοβο όργανο που ο κάθε λοβός του έχει διαφορετική αγγείωση. Εξωτερικά όμως και οι δυο λοβοί καλύπτονται από κοινή κάψα. Το βάρος του κυμαίνεται από 1,2 μέχρι 1,8 kgr.

Η κλασική μικροσκοπική μονάδα του ήπατος είναι το ηπατικό λόβιο. Αυτό αποτελείται από μία κεντρική απαγωγό ηπατική φλέβα που περιβάλλεται από παρέγχυμα και σαν ακτίνες διαταγμένα κολποειδή. Στην περιφέρεια υπάρχουν συνήθως 3-4 πυλαίοι οδοί.

Η λειτουργική όμως μονάδα του ήπατος είναι η κυψέλη (acinus), μια μάζα παρεγχύματος που εξαρτάται, όσον αφορά την τροφοδοσία της από την πυλαία οδό. Αυτή αποτελείται από την πυλαία φλέβα, την ηπατική αρτηρία, τα χολαγγεία, τα λεμφαγγεία και τα νεύρα που περιβάλλονται από ινώδεις δοκίδες.

Το ήπαρ εκτός από τα ηπατοκύτταρα, που είναι πολυγωνικά κύτταρα, περιέχει και: ενδοθηλιακά κύτταρα που καλύπτουν τα

κολποειδή, μακροφάγα κύτταρα, (κύτταρα του Kupffer, επιθηλιακά κύτταρα που καλύπτουν τα χολαγγεία, λιποκύτταρα και τα κύτταρα «pit».

Τα κύτταρα του Kupffer εκτός από τις φαγοκυτταρικές τους ικανότητες συμμετέχουν και στον καταβολισμό των ερυθροκυττάρων.

Τα λιποκύτταρα φαίνεται ότι συμμετέχουν στη μεταφορά του λίπους, στην αποθήκευση βιταμίνης Α και την ινωδογονογένεση. Τα κύτταρα pit (πιθανόν να έχουν κάποια ενδοκρινή λειτουργία).

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Μεταβολισμός υδατανθράκων

Το ήπαρ παίζει πρωτεύοντα ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Θεωρείται το βασικότερο όργανο που προλαμβάνει την πτώση του σακχάρου στο αίμα στις περιόδους ασιτίας.

Οι βασικές λειτουργίες του ήπατος όσον αφορά το μεταβολισμό των υδατανθράκων μπορεί να διαιρεθούν σε:

1. λειτουργίες παραγωγής γλυκόζης. Εδώ περιλαμβάνονται η μετατροπή του γλυκογόνου σε γλυκόζη (γλυκογονόλυση) και η σύνθεση της γλυκόζης από μη υδατανθρακικές ουσίες (γλυκονεογένεση),
2. λειτουργίες αποθήκευσης γλυκόζης με τη μορφή γλυκογόνου (γλυκογονόλυση) και
3. μεταβολισμός των υπόλοιπων εξόζων (κυρίως φρουκτόζης).

Εδώ θα πρέπει να αναφερθούμε στο τι συμβαίνει με το μεταβολισμό των υδατανθράκων στα φυσιολογικά άτομα και τι

διαταραχές του μεταβολισμού παρατηρούνται σε άτομα με ηπατική βλάβη.

Έτσι λοιπόν αναλυτικότερα:

I. Φυσιολογικά άτομα. 1) Σε κατάσταση νηστείας η τιμή γλυκόζης του αίματος παραμένει σταθερή γιατί το ήπαρ παράγει γλυκόζη ή με γλυκογονόλυση από την οποία προκύπτει το 75% της απελευθερούμενης γλυκόζης ή με γλυκονεογένεση. Συνολικά το ήπαρ περιέχει, 70-80 gr γλυκογόνου. Μετά από 18-24 ώρες νηστείας το γλυκογόνο εξαντλείται με γλυκογονόλυση και η γλυκόζη παράγεται με γλυκονεογένεση.

Οι πρόδρομες ουσίες για γλυκονεογένεση είναι: το γαλακτικό οξύ, το πυροσταφυλικό οξύ, η αλανίνη και η γλυκερόλη. 2) Μετά από σίτιση τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος παραμένουν σχετικά σταθερά γιατί το ήπαρ, αφ' ενός μετατρέπει ένα μεγάλο ποσοστό της απορροφούμενης γλυκόζης και φρουκτόζης σε γλυκογόνο, αφ' ετέρου σταματάει η παραγωγή γλυκόζης από γλυκογονόλυση

II. Άτομα με ηπατική βλάβη. 1) Σε κατάσταση νηστείας σπάνια παρατηρείται υπογλυκαιμία. Για το φαινόμενο αυτό υπάρχουν δυο εξηγήσεις: Η πρώτη είναι ότι το ήπαρ αδυνατεί να διατηρήσει την ομοίωση της γλυκόζης, τότε μόνον, όταν η λειτουργικότητα του μειωθεί κάτω από 20%. Η δεύτερη είναι ότι τα νεφρά έχουν μεγάλη ικανότητα για γλυκονεογένεση.

Υπογλυκαιμία γενικά συμβαίνει σε οξείες κεραυνοβόλες παθήσεις του ήπατος όπως επίσης και σε σπάνιες περιπτώσεις αρρώστων με κίρρωση του ήπατος ή καρκίνωμα του ήπατος. Νοσήματα του ήπατος που προκαλούν υπογλυκαιμία είναι: οξεία ιογενής ηπατίτιδα, κεραυνοβόλος ηπατίτιδα, πρωτοπαθές καρκίνωμα ήπατος, μεταστατικό καρκίνωμα ήπατος, κίρρωση

ήπατος, χολαγγεΐτιδα, παθητική συμφόρηση ήπατος, τοξικά αίτια π.χ. χλωροφόρμιο, παρακεταμόλη, οινόπνευμα.

Τα πιθανά αίτια ηπατογενούς υπογλυκαιμίας είναι: α) μειωμένη σύνθεση και καταβολισμός του γλυκογόνου και β) μειωμένη γλυκονεογένεση. Στο πρωτοπαθές καρκίνωμα του ήπατος η υπογλυκαιμία μπορεί να οφείλεται και σε παραγωγή ουσιών με δράση ινσουλίνης.

Μετά από σίτιση στα φυσιολογικά άτομα τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος παραμένουν σχετικά σταθερά. Σε άτομα όμως με παθήσεις του ήπατος παρατηρούνται μεγάλες διακυμάνσεις στα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος. Η υπεργλυκαιμία συχνά συνοδεύεται και από αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στις περιόδους νηστείας ή μετά από γεύμα. Αυτό εξηγείται ή γιατί υπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη, ή από μειωμένο καταβολισμό ή και αυξημένη έκκριση ινσουλίνης. Πιθανά αίτια που προκαλούν υπεργλυκαιμία σε νοσήματα του ήπατος είναι: ανεπάρκεια καλίου, μειωμένη έκκριση ινσουλίνης, μείωση

ηπατικού παρεγχύματος, πυλαισοσυστηματική διαφυγή αίματος, μειωμένη ικανότητα αποθήκευσης και σύνθεσης γλυκογόνου, αυξημένη έκκριση γλυκαγόνης, κορτιζόλης, αυξητικής ορμόνης, περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη.

Μεταβολισμός λιπιδίων-λιποπρωτεϊνών

Τα κυριότερα λιπίδια που κυκλοφορούν στο πλάσμα είναι: η ελεύθερη χοληστερόλη, οι εστέρες της χοληστερόλης, τα φωσφολιπίδια και τα τριγλυκερίδια.

Επειδή τα λιπίδια είναι αδιάλυτα στο νερό, κυκλοφορούν στο πλάσμα με τη μορφή συμπλεγμάτων λιπιδίων-πρωτεΐνης που

ονομάζονται λιποπρωτεΐνες. Με τη βοήθεια υπερφυγόκεντρου οι λιποπρωτεΐνες κατατάσσονται σε λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), χαμηλής πυκνότητας (LDL), υψηλής πυκνότητας (HDL) και σε χυλομικρά που επιπλέουν. Οι λιποπρωτεΐνες αποτελούνται από πυρήνα που περιέχει τριγλυκερίδια και εστέρες χοληστερόλης και από περίβλημα που περιέχει πρωτεΐνη (αποπρωτεΐνη), φωσφολιπίδια και ελεύθερη χοληστερόλη.

Τα τριγλυκερίδια συντίθενται από τα λιπαρά οξέα και αποτελούν τη μορφή με την οποία αποθηκεύονται στον οργανισμό. Τα λιπαρά οξέα μπορεί να προέρχονται είτε από τη διάσπαση των τροφών στο έντερο ή από τη διάσπαση των τριγλυκεριδίων του λιπώδους ιστού. Αποτελούν δε την κυρία μεταβολική πηγή ενέργειας.

Το ήπαρ συμμετέχει στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων με τρεις τρόπους, α) με οξείδωση των λιπαρών οξέων και παραγωγή κετονοσωμάτων ή CO_2 , β) με παραγωγή λιπαρών οξέων από περίσσεια γλυκόζης ή αμινοξέων και γ) με παραγωγή (σύνθεση) τριγλυκεριδίων, φωσφολιπιδίων.

Η χοληστερόλη συντίθεται από όλα τα κύτταρα του οργανισμού αλλά κατ' εξοχήν από τα ηπατοκύτταρα. Μια πιθανή εξήγηση για την αυξημένη αυτή παραγωγή χοληστερόλης, από τα ηπατοκύτταρα, είναι ότι χρειάζεται για τη σύνθεση και έκκριση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών. Οι λιποπρωτεΐνες συντίθενται και εκκρίνονται από το ήπαρ και το έντερο.

Σε παθήσεις του ήπατος είναι επόμενο να παρατηρούνται διαταραχές στα επίπεδα λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών του πλάσματος. Σαν τέτοιες

διαταραχές αναφέρονται: η αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης στο πλάσμα, σε καταστάσεις αποφρακτικών ικτέρων και κυρίως της ελεύθερης χοληστερόλης καθώς επίσης και αύξηση των

επιπέδων των τριγλυκεριδίων. Σε αποφρακτικούς ικτέρους επίσης ανευρίσκεται στο πλάσμα ορισμένων αρρώστων και μια παθολογική λιποπρωτεΐνη, (λιποπρωτεΐνη-Χ). Η λιποπρωτεΐνη αυτή είναι πλούσια σε φωσφολιπίδια και ελεύθερη χοληστερόλη, ενώ αντίθετα πολύ φτωχή (σχεδόν λείπουν) σε τριγλυκερίδια και εστέρες χοληστερόλης.

Παθογένεια της λιπώδους εκφύλισης του ήπατος

Στη λιπώδη εκφύλιση του ήπατος παρατηρείται διαταραχή στη φυσιολογική σύνθεση και έκκριση των τριγλυκεριδίων. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μεγάλη συνάθροιση τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα.

Οι μηχανισμοί μέσα από τους οποίους μπορεί να προκύψει η αυξημένη αυτή εναπόθεση τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα είναι: 1) αυξημένη κινητοποίηση λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό ή αυξημένη παροχή με την τροφή, 2) αυξημένη σύνθεση λιπαρών οξέων, 3) μειωμένη οξειδωση λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια του ηπατοκυττάρου. 4) μειωμένη έκκριση τριγλυκεριδίων σαν αποτέλεσμα αναστολής στη σύνθεση αποπρωτεΐνων ή μη επαρκούς σύνθεσης αποπρωτεΐνων.

Οι κυριότερες καταστάσεις στις οποίες παρατηρείται λιπώδης εκφύλιση του ήπατος είναι: ο αλκοολισμός, η κακή διατροφή, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η κύηση, το σύνδρομο του Cushing και διάφορα φάρμακα ή χημικές ουσίες (π.χ. τετρακυκλίνες, O_2 , φωσφόρος)

Μεταβολισμός πρωτεϊνών

Αμινοξέα

Το ήπαρ αποτελεί το κυριότερο όργανο του ενδιάμεσου μεταβολισμού των αμινοξέων. Εκεί γίνεται απαμίνωση και/ή τρανσαμίνωση των αμινοξέων καθώς και σύνθεση πρωτεϊνών από τα αμινοξέα. Τρανσαμίνωση είναι η μεταφορά μιας α-αμινοομάδας από ένα αμινοξύ (π.χ. ασπαραγινικό οξύ) σε ένα α-κετοξύ συνήθως το α-κέτογλουταρικό οξύ. Απαμίνωση (οξειδωτική απαμίνωση) είναι η περαιτέρω διάσπαση των αμινοξέων μετά την τρανσαμίνωση προς αμμωνία (NH₃).

Στη διάρκεια του μεταβολισμού των αμινοξέων παράγεται NH₃ που είναι πολύ τοξική για τα κύτταρα του οργανισμού. Το ήπαρ (σχεδόν αποκλειστικά) μετατρέπει την αμμωνία σε ουρία που δεν είναι τοξική. Η μετατροπή αυτή γίνεται μέσα από τον κύκλο των Krebs-Henseleit.

Σε περιπτώσεις βαριάς ηπατικής βλάβης μειώνεται η σύνθεση ουρίας με συνέπεια αύξηση των επιπέδων της αμμωνίας του αίματος.

Πρωτεΐνες

Το ήπαρ είναι το σημείο όπου παράγονται οι περισσότερες από τις πρωτεΐνες του ορού. Η λευκωματίνη παράγεται σε μεγάλα ποσά. Αυτή χρησιμεύει για τη μεταφορά οργανικών ανιόντων και κατιόντων, ορμονών, τρυπτοφάνης, λιπαρών οξέων και χολερυθρίνης, καθώς επίσης συμμετέχει και στη ρύθμιση της κολλοειδωσμοτικής πίεσης του πλάσματος.

Η ημερήσια σύνθεση λευκωματίνης είναι 120-200 mg/kg βάρους σώματος. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 17-20 μέρες και η συνολική ποσότητά της κυμαίνεται από 3,5-5 gr/kg Βάρους σώματος

από τα οποία περίπου 40% κυκλοφορούν στο αίμα. Σε καταστάσεις απώλειας λευκώματος η σύνθεσή της μπορεί να αυξηθεί 2-3 φορές.

Η σύνθεση της λευκωματίνης στα πολυριβοσωμάτια των ηπατοκυττάρων φαίνεται ότι αρχίζει από τη σύνθεση μιας πρόδρομης ουσίας της προλευκωματίνης. Η ικανότητα αυτή του ήπατος για σύνθεση λευκωματίνης αυξάνει όταν μειώνεται η κολλοειδωσμητική πίεση του πλάσματος.

Στο ήπαρ επίσης παράγονται και αρκετοί από τους παράγοντες της πήξης του αίματος όπως: Ινωδογόνο (I), προθρομβίνη (II) και οι παράγοντες V, VII, VIII, IX, X, XI, XII και XIII. Η σύνθεση των παραγόντων II, VII, IX και X προϋποθέτει τη φυσιολογική απορρόφηση της λιποδιαλυτής βιταμίνης Κ. Σε καταστάσεις όπου υπάρχει μεγάλη ηπατοκυτταρική καταστροφή τα επίπεδα στο πλάσμα των παραγόντων II, V, VII, IX και X είναι μειωμένα, ενώ είναι πολύ σπάνιο να βρεθούν πολύ χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου (I) εκτός αν συνυπάρχει διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.

Άλλες πρωτεΐνες που συντίθενται στο ήπαρ είναι: η τρανσφερίνη (β-σφαιρίνη), η σερουλοπλασμίνη (α₁-σφαιρίνη), η α-1-αντιθρυψίνη (α₁-σφαιρίνη), η φεριτίνη (β-σφαιρίνη), η απποσφαιρίνη (α₂-σφαιρίνη), οι λιποπρωτεΐνες (α₁-σφαιρίνη και β-σφαιρίνη), αιμοπηκτίνη (β-σφαιρίνη).

Σε βλάβες του ήπατος παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα ορισμένων πρωτεϊνών όπως: ινωδογόνου, απποσφαιρινών, C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, α-1-αντιθρυψίνης, και άλλων α και β σφαιρινών.

Μεταβολισμός φαρμάκων και ορμονών

Το ήπαρ είναι το κυριότερο όργανο όπου γίνεται αδρανοποίηση πάρα πολλών εξωγενών ουσιών.

Ο μεταβολισμός (αδρανοποίηση) αυτών των ουσιών γίνεται στα μιτοχόνδρια, στο κυτταρόπλασμα και στο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο.

Το λείο ενδοπλασματικό δίκτυο αποτελεί το σημείο όπου γίνεται ο μεταβολισμός των περισσότερων ουσιών.

Μεταξύ των ενζύμων του λείου ενδοπλασματικού δικτύου η συστήματος μικροσωμάτων, που παίρνουν μέρος στο μεταβολισμό αυτό των ουσιών είναι το κυτόχρωμα P-450, τα ένζυμα της φλαβίνης, εστεράσες και τρανσφεράσες. Οι μεταβολικοί δρόμοι αδρανοποίησης των διάφορων ουσιών μπορεί να ταξινομηθούν σε δύο κυρίες κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία ο μεταβολισμός γίνεται με οξείδωση (κατόχρωμα P-450), αναγωγή (ένζυμα βλαβίνης) και υδρόλυση (εστεράσες). Στη δεύτερη κατηγορία γίνεται κυρίως σύζευξη (με γλυκουρονικό οξύ ή θειικά άλατα), μεθυλίωση ή ακετυλίωση. Οι αντιδράσεις αυτές γίνονται με τη βοήθεια διαφόρων τρανσφερασών. Μερικές από τις αντιδράσεις της δεύτερης κατηγορίας γίνονται στο κυτταρόπλασμα.

Καταβολισμός ορμονών

1. Κυρίως στο ήπαρ: ινσουλίνη, γλυκαγόνη, αυξητική ορμόνη, κορτικοστερωειδή, ιστρογόνα, προγεστερόνη, παραθορμόνη, εντερικές ορμόνες.
2. Στο ήπαρ αλλά και σε άλλους ιστούς: ορμόνες θυροειδούς, αντιδιουρητική ορμόνη, ωχρονοτρόπος ορμόνη, τεστοστερόνη, αλδοστερόνη, ωκυτοκίνη, θυρεότροπος ορμόνη (TSH), ορμόνη που ελκύει TSH (TRH).

Καταβολισμός φαρμάκων

Τα περισσότερα φάρμακα αδρανοποιούνται ή μετατρέπονται στο ήπαρ σε μεταβολίτες που μπορούν να απεκκριθούν από τα χοληφόρα ή τα νεφρά. Υπάρχουν όμως φάρμακα που στη διάρκεια του καταβολισμού τους στο ήπαρ μετατρέπονται σε τοξικούς μεταβολίτες (π.χ. η παρακεταμόλη). Όπως επίσης υπάρχουν φάρμακα που επηρεάζουν το μεταβολισμό άλλων φαρμάκων στο ήπαρ. Για παράδειγμα η φαινοβαρβιτάλη προκαλεί επαγωγή, των ενζύμων του λείου ενδοπλασματικού δικτύου με αποτέλεσμα την αυξημένη αδρανοποίηση άλλων ουσιών.

Μεταβολισμός χολερυθρίνης

Φυσιολογικές πηγές και σχηματισμός χολερυθρίνης

Η ημερήσια παραγωγή χολερυθρίνης κυμαίνεται από 250-350mg. Το μεγαλύτερο ποσοστό της χολερυθρίνης (περίπου 70%) προέρχεται από τον καταβολισμό της αιμοσφαιρίνης των γερασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων στα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (σπλήνας, ήπαρ, μυελός των οστών). Στο μεταβολισμό της αιμοσφαιρίνης το πρώτο βήμα είναι η αποδέσμευση και καταβολισμός της σφαιρίνης. Στη συνέχεια γίνεται οξειδωση του σιδηροπρωτοπορφυρινικού δακτυλίου από την οξυγενάση του αίματος με αποτέλεσμα την παραγωγή χολοπρασίνης. Εδώ θα δράσει η αναγωγή της χολοπρασίνης με αποτέλεσμα παραγωγή χολερυθρίνης. Το υπόλοιπο 20-30% της χολερυθρίνης προέρχεται 1) από τον καταβολισμό διαφόρων πρωτεϊνών που περιέχουν αίμη (μυοσφαιρίνη) ή ενζύμων που περιέχουν αίμη (μιτοχονδριακά ή μικροσωμιακά κυτοχρώματα) και κυρίως ενζύμων του ήπατος, που είναι κατά κύριο λόγο υπεύθυνα για αυτό τη 20-30% της χολερυθρίνης και 2) από την πρώιμη

καταστροφή ερυθροκυττάρων είτε στο μυελό των οστών ή αμέσως μετά την είσοδο τους στην κυκλοφορία.

Μεταφορά χολερυθρίνης

Η χολερυθρίνη μετά την παραγωγή της (μη συνδεμένη χολερυθρίνη) απελευθερώνεται στο πλάσμα όπου μεταφέρεται συνδεμένη με λευκωματίνη με δεσμό ισχυρής συγγένειας. Όταν υπάρχει περίσσεια

τέτοιας χολερυθρίνης τότε συνδέεται και δεύτερο μόριο χολερυθρίνης, σε άλλο σημείο, στη λευκωματίνη.

Στη θέση αυτή είναι δυνατό να συναγωνιστούν τη χολερυθρίνη και άλλες ουσίες που μεταφέρονται με λευκωματίνη όπως ελεύθερα λιπαρά οξέα, σουλφοναμίδες, παράγωγα πενικιλίνης σαλικυλικά, φαινυλβουταζόνη, σκιαγραφικά υλικά, φουροσεμίδη. Η μη συνδεμένη χολερυθρίνη είναι αδιάλυτη στο νερό και έχει την ικανότητα να διαπερνά κυτταρικές μεμβράνες τέτοιες όπως ο φραγμός αίματος-εγκεφάλου.

Επίσης δεν διηθείται στο νεφρικό σπείραμα. Η συνδεμένη χολερυθρίνη, που είναι αδιάλυτη στο νερό, επίσης μπορεί να μεταφερθεί με λευκωματίνη αλλά ο δεσμός αυτός συγγενείας φαίνεται ότι είναι λιγότερο ισχυρός. Το γεγονός αυτό εξηγεί και την παρατήρηση ότι ένα μικρό ποσοστό συνδεμένης χολερυθρίνης που δεν μεταφέρεται στο πλάσμα συνδεμένο με λευκωματίνη διηθείται στο νεφρικό σπείραμα. Αυτό αποτελεί περίπου το 1% της συνολικής συνδεμένης χολερυθρίνης στους ικτερικούς αρρώστους.

Μεταβολισμός χολερυθρίνης στο ήπαρ

Εδώ μπορεί κανείς να διακρίνει τρεις φάσεις: α) την πρόσληψη β) τη σύνδεση και γ) την απέκκριση της χολερυθρίνης.

α) Πρόσληψη μη συνδεμένης χολερυθρίνης. Η μη συνδεμένη χολερυθρίνη, σε φυσιολογικές καταστάσεις, πολύ γρήγορα προσλαμβάνεται από το ηπατοκύτταρο. Αυτό γίνεται αφού πρώτα αποδεσμευτεί η μη συνδεμένη χολερυθρίνη από τη λευκωματίνη. Η ικανότητα της χολερυθρίνης να διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη φαίνεται ότι είναι αμφίδρομη. Μέσα στο ηπατοκύτταρο η χολερυθρίνη συνδέεται με πρωτεΐνες του κυτταροπλάσματος: τη Ligandin ή πρωτεΐνη Y και την πρωτεΐνη Z.

Από αυτές μεγαλύτερη συγγένεια προς τη χολερυθρίνη φαίνεται ότι έχει η πρωτεΐνη Y.

β) Σύνδεση. Για να διευκολυνθεί η απέκκριση προς τα χοληφόρα της μη συνδεμένης χολερυθρίνης που είναι αδιάλυτη στο νερό θα πρέπει να μετατραπεί σε κάποια μορφή, διαλυτή στο νερό. Αυτό επιτυγχάνεται με τη μετατροπή της χολερυθρίνης σε σύμπλεγμα χολερυθρίνης μονο-γλυκουρονιδίου με τη δράση του ενζύου UDP-γλυκουρονοτρανσφεράση που βρίσκεται στη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου. Περίπου το 85% της συνδεμένης χολερυθρίνης απεκκρίνεται στα χοληφόρα με τη μορφή διγλυκουρονιδίου. Ο τρόπος σχηματισμού αυτού του συμπλέγματος δεν είναι γνωστός. Πιθανολογείται ότι γίνεται στην κυτταρική μεμβράνη.

γ) Απέκκριση. Το σύμπλεγμα χολερυθρίνης-γλυκουρονιδίου φαίνεται ότι απεκκρίνεται από το ηπατοκύτταρο προς τα χοληφόρα με τη βοήθεια κάποιου μεταφορέα (ενεργή μεταφορά). Ο μεταφορέας (ή μεταφορείς) αυτός φαίνεται ότι χρησιμοποιείται και για την απέκκριση άλλων ουσιών όπως βρωμοσουλφοφθαλείνης (BSP) και σκιαγραφικών ουσιών.

Μεταβολισμός χολερυθρίνης στο έντερο

Η απορρόφηση της συνδεδεμένης χολερυθρίνης στη χοληδόχο κύστη και το έντερο είναι μηδαμινή, επειδή έχει μεγάλο μοριακό βάρος και εμφανίζει πολικότητα. Κατά συνέπεια η συνδεδεμένη χολερυθρίνη είτε αποβάλλεται ακέραια με τα κόπρανα ή υδρολύεται προς μη συνδεδεμένη χολερυθρίνης από τα βακτηρίδια του τελικού ειλεού και του παχέως εντέρου. Στη συνέχεια η χολερυθρίνη αυτή ανάγεται και πάλι των βακτηριδίων του εντέρου σε ουροχολινογόνο. Το ουροχολινογόνο επαναρροφάται στο λεπτό έντερο.

Έτσι, ένα 20% περίπου από το ουροχολινογόνο που παράγεται τη μέρα στο έντερο, επαναρροφάται και απεκκρίνεται σχεδόν εξ ολοκλήρου, αμέσως από το ήπαρ (εντεροηπατική κυκλοφορία). Το υπόλοιπο 10% απεκκρίνεται από τα νεφρά. Η απέκκριση του ουροχολινογόνου από τα νεφρά αυξάνει σε αιμολυτικές αναιμίες και σε αρρώστους με ηπατοκυτταρική βλάβη ή πυλαισοσυστηματική κυκλοφορία.

ΝΟΣΟΙ ΗΠΑΤΟΣ

ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ

Ηπατίτιδα καλείται η φλεγμονή του ήπατος ανεξάρτητα από αιτιολογία. Στην καθημέρα πράξη κυριότερα αίτια που προκαλούν

διάχυτη φλεγμονή του ήπατος είναι α) οι ιογενείς λοιμώξεις και β) διάφορα φάρμακα. Η ηπατίτιδα μπορεί να χωριστεί σε:

A. Οξεία ιογενή ηπατίτιδα.

B. Ηπατίτιδα που οφείλεται στη δράση διαφόρων φαρμάκων.

Γ. Χρόνια ηπατίτιδα

Οξεία ιογενής ηπατίτιδα

Είναι οξεία φλεγμονή ολόκληρου του ηπατικού παρεγχύματος. Παθολογοανατομικά χαρακτηρίζεται από νέκρωση του ηπατικού κυττάρου που συνδυάζεται με λευκοκυτταρική, ιστοκυτταρική αντίδραση και διήθηση. Νέκρωση παρατηρείται κυρίως στο κέντρο ηπατικού λοβιδίου, ενώ τα πυλαία διαστήματα εμφανίζουν τη μεγαλύτερη κυτταροβρίθεια.

Αιτιολογία

Ο όρος οξεία ιογενής ηπατίτιδα αναφέρεται κυρίως σε τρεις ή τέσσερις αιτιολογικούς παράγοντες που είναι:

1. Ο ιός της ηπατίτιδας A.
2. Ο ιός της ηπατίτιδας B.
3. Ο ιός ή οι ιοί της ηπατίτιδας «ούτε A», «ούτε B» (non-A, non-B, hepatitis).

Άλλοι ιοί που μπορεί να προκαλέσουν ηπατίτιδα είναι:

1. Ιός Epstein-Barr (λοιμώδης μονοπυρήνωση).
2. Ιός κίτρινου πυρετού
3. Μεγαλοκυττρικός ιός.
4. Ιός απλού έρπητα.
5. Ιός ιλαράς, Ιοί: κοξάκιοι. Β-αδενοϊοί κ.λ.π.

Ιογενής ηπατίτιδα Α

Οφείλεται σε ένα μικρό 27 nm RNA εντεροϊό. Ο ιός μπορεί να βρεθεί οστα κόπρανα αρρώστων 2 εβδομάδες προ μέχρι 1 εβδομάδα μετά την εμφάνιση του ίκτερου.

Με την εξαφάνιση του ιού από τα κόπρανα εμφανίζεται στον ορό των αρρώστων ειδικό αντίσωμα (anti-HAV). Το αντίσωμα αυτό στην οξεία φάση της νόσου ανήκει στην τάξη Μ των ανοσοσφαιρινών (IgM) και φτάνει στη μεγαλύτερη συγκέντρωση του την έκτη περίπου εβδομάδα από την έναρξη ίων συμπτωμάτων. Δύο με έξι εβδομάδες από την έναρξη των συμπτωμάτων εμφανίζεται στον ορό των αρρώστων και ένα άλλο αντίσωμα (anti-HAV) που ανήκει στην τάξη G των ανοσοσφαιρινών (IgG). Το αντίσωμα αυτό φτάνει το μεγαλύτερο της συγκέντρωσης του 3 με 11 μήνες αργότερα.

Τίτλοι αυτού του αντισώματος μπορεί να ανιχνεύονται και 10 χρόνια αργότερα ή και για πάντα. Η ανίχνευση αντισώματος κατά του ιού της ηπατίτιδας Α (anti-HAV) βοηθάει στη διάγνωση. Ανιχνεύεται όμως μόνο στο 50% περίπου των πασχόντων. Το αντίσωμα αυτό πιθανόν να παρέχει ανοσία σε επόμενες λοιμώξεις από ιό Α.

Η νόσος εμφανίζεται σποραδικά ή επιδημικά και έχει χρόνο επώασης από 15 μέχρι 50 μέρες. Συνήθως μεταδίδεται δια της στοματικής οδού. Η παρεντερική μετάδοση είναι σπάνια.

Συχνότερα προσβάλλονται άτομα νεαρής ηλικίας (5-14 ετών), στα οποία η πορεία της νόσου είναι συνήθως αθόρυβη ή με ελαφρά συμπτωματολογία. Σε ενήλικες σπάνια μπορεί να είναι βαριά ή και θανατηφόρα. Χαρακτηριστικό της νόσου είναι ότι δεν μεταπίπτει σε χρόνια ηπατίτιδα.

Ιογενής ηπατίτιδα Β

Οφείλεται σε DNA ιό διαμέτρου 42 nm. Ο ιός αυτός ανευρίσκεται στον ορό και στα ηπατοκύτταρα των μολυσμένων ατόμων. Στον ορό των ατόμων αυτών παρατηρούνται με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο τρία διαφορετικά σωματίδια.

Το αντιγόνο επιφανείας του ιού της ηπατίτιδας Β (HBsAg) εμφανίζεται στο αίμα των πασχόντων 1 με 10 εβδομάδες μετά από τη μόλυνση ή 2 με 8 εβδομάδες πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων ή τη βιοχημική ένδειξη ηπατικής βλάβης. Το HBsAg παραμένει ανιχνεύσιμο για περίπου 3 μήνες από τότε που θα εμφανιστεί. Παραμονή του αντιγόνου πέρα από τους 6 μήνες, μπορεί να σημαίνει μετάπτωση του ασθενή στην κατάσταση του «φορέα». Οι φορείς του HBsAg είναι ασυμπτωματικοί και η συχνότητα τους ποικίλλει πολύ ανά τον κόσμο. Στην Ελλάδα κυμαίνεται από 3% μέχρι 7% του πληθυσμού.

Αντισώματα κατά του αντιγόνου επιφανείας (anti-HBs) κάνουν την εμφάνιση τους περίπου 3 μήνες μετά την αρχή της νόσου και η παρουσία τους σημαίνει ανοσία κατά του ιού της ηπατίτιδας Β.

Ανήκουν στις IgM και IgG ανοσοσφαιρίνες. Anti-HBs της ομάδας IgM κατά κανόνα παραμένουν σε ένα ποσοστό περίπου 85% των ατόμων που μολύνθηκαν. Οι φορείς δεν αναπτύσσουν anti-HBs.

Το δεύτερο αντιγόνο που κάνει την εμφάνιση του στον ορό των πασχόντων μια εβδομάδα μετά το HBsAg, είναι το HBeAg. Το αντιγόνο αυτό εξαφανίζεται μετά από 2 περίπου εβδομάδες, θεω-

ρείται απίθανη η ανίχνευση ΗΒεΑg στον ορό αρρώστων όταν δεν ανιχνεύεται ΗΒsΑg. Παραμονή του ΗΒεΑg στον ορό μετά τις 2 εβδομάδες παρατηρείται σε μερικούς αρρώστους που μεταπίπτουν σε χρόνια λοίμωξη.

Η εξαφάνιση του ΗΒεΑg από τον ορό ακολουθείται από την εμφάνιση του anti-ΗΒe που παραμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η ανίχνευση του anti-ΗΒe δεν σημαίνει ανοσία γιατί σωματίδια Dane μπορεί να κυκλοφορούν στο αίμα αρρώστων με anti-ΗΒe.

Στον ίδιο περίπου χρόνο που κάνει την εμφάνιση του το ΗΒεΑg ανιχνεύεται στον ορό και η DNA πολυμεράση.

Αντιγόνο κατά του πυρήνα του ιού της ηπατίτιδας Β (ΗΒcΑg) είναι δυνατό να ανιχνεύεται μερικές φορές στον ορό πασχόντων.

Ιογενής ηπατίτιδα «ούτε Α», «ούτε Β»

Η εξάλειψη της ηπατίτιδας Α και ηπατίτιδας Β στους μεταγγιζόμενους αρρώστους, λόγω της εξέτασης του αίματος δεν εξάλειψε τη μετά-μετάγγιση ηπατίτιδα. Μερικές από τις περιπτώσεις αυτές βρέθηκε ότι οφείλονται στον ίο Epstein-Barr ή μεγαλοκυτταρικό ιό ή σε άλλους ιούς που είναι γνωστό ότι προκαλούν ηπατίτιδα. Παραμένει όμως ένας μεγάλος αριθμός τέτοιων ηπατιτίδων στις οποίες κανένας από τους γνωστούς ιούς δεν μπορεί να ανιχνευτεί. Οι περιπτώσεις αυτές, περίπου το 75% των μετά-μετάγγιση ηπατιτίδων, καλούνται σήμερα ηπατίτιδα «ούτε Α», «ούτε Β» (non-A, non-B). Η μορφή αυτή της ηπατίτιδας μπορεί να οφείλεται σ' έναν ή περισσότερους ιούς. Μέχρι σήμερα όμως η ταυτότητα του ή των παραγόντων αυτών παραμένει άγνωστη.

Ο τρόπος μετάδοσής της προσομοιάζει με αυτό της ηπατίτιδας Β. Ο χρόνος επώασης είναι περίπου 7 εβδομάδες (15-160 μέρες). Η νόσος αυτή όπως και η ηπατίτιδα Β μεταπίπτει σε

χρόνια μορφή ηπατίτιδας σε ένα ποσοστό περίπου 40% των αρρώστων.

Ηπατίτιδα που οφείλεται στη δράση διαφόρων φαρμάκων

Φάρμακα είναι δυνατό να προκαλέσουν ηπατίτιδα είτε με απ' ευθείας δράση στο ηπατικό κύτταρο είτε με δυο άλλους μηχανισμούς. Ο πρώτος οφείλεται στο σχηματισμό τοξικών μεταβολιτών του φαρμάκου ο δε δεύτερος στην ανάπτυξη της ανοσολογικής αντίδρασης κατά του φαρμάκου («υπερευαισθησία»).

Τα συχνότερα ενοχοποιούμενα φάρμακα είναι η α-μεθυλοντόπα και η ισονιαζίδη. Ο κατάλογος των φαρμάκων που κάνουν ηπατική βλάβη είναι πολύ μεγάλος. Τα πιο συχνά είναι:

1. Τετραχλωράνθρακας
2. Τετρακυλίνες
3. Μουσκαρίνη
4. Παρακεταμόλη
5. Σαλικυλικά
6. Ισονιαζίδη
7. Ριφαμπικίνη
8. α-μεθυλοντόπα
9. Αλοθάνη
10. Χλωροπρομαζίνη
11. Οξυφαινακετίνη
12. Σουλφοναμίδες
13. Ερυθρομυκίνες
14. Αντιεπιληπτικά

15. Ιμιπραμίνη (αντικαταθληπτικό)

Χρόνια ηπατίτιδα

Χρόνια ηπατίτιδα καλείται, αυθαίρετα, κάθε φλεγμονώδης αντίδραση του ήπατος που συνεχίζει χωρίς σημεία βελτίωσης για τουλάχιστον έξι μήνες.

Ταξινόμηση

Η χρόνια ηπατίτιδα, ιστολογικά, ταξινομείται στους παρακάτω τρεις τύπους.

1. Χρόνια ηπατίτιδα που επιμένει: Χαρακτηρίζεται από διήθηση των πυλαίων διαστημάτων από μονοπυρήνα κύτταρα, χωρίς επέκταση της φλεγμονής μέσα στο ηπατικό λοβίδιο και χωρίς νέκρωση του ηπατικού κυττάρου.

2. Χρόνια λοβιδιακή ηπατίτιδα: Χαρακτηρίζεται από ενδολοβιδιακή φλεγμονή και νέκρωση, επιπλέον της φλεγμονώδους διήθησης των πυλαίων διαστημάτων.

3. Χρόνια ενεργός ηπατίτιδα. Υποδιαιρείται σε 2 μορφές: α) ελαφρά και β) βαριά. Και στις δύο μορφές, ιστολογικά, παρατηρείται επέκταση της φλεγμονής από τα πυλαιά διαστήματα προς το ηπατικό λοβίδιο με αποτέλεσμα νέκρωση της γύρω περιοχής η οποία χαρακτηρίζεται από νέκρωση «σαν κιμάς».

Στη βαριά μορφή πέρα από την ιδιάζουσα αυτή νέκρωση παρατηρείται ανάπτυξη ινωδών διαφραγμάτων, είτε μεταξύ των πυλαίων διαστημάτων ή μεταξύ πυλαιού διαστήματος και κέντρου του λοβιδίου, τα οποία και καταστρέφουν την αρχιτεκτονική του ηπατικού λοβιδίου.

2ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΙΟΙ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ - ΤΕΛΕΥΤΑΙΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ



ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ

Ηπατίτιδα είναι η διάχυτη νέκρωση και φλεγμονή του ήπατος . Αν και ηπατίτιδα μπορεί να προκληθεί από πολλά αίτια όπως ιούς, τοξίνες και φάρμακα στην κοινή γνώμη ο όρος ηπατίτιδα κατά κανόνα αποδίδεται στις ηπατίτιδες από ιούς ή ιογενείς ηπατίτιδες.

Οι ιογενείς ηπατίτιδες είναι ιδιαίτερα σημαντικά νοσήματα:

- ❖ Προσβάλλουν μεγάλο μέρος του πληθυσμού
- ❖ Αποτελούν ως ένα βαθμό «καθρέφτη» του βιοτικού επιπέδου ενός πληθυσμού
- ❖ Μεταδίδονται από άνθρωπο σε άνθρωπο
- ❖ Συχνά απαιτούν μακροχρόνια και δαπανηρή θεραπευτική παρέμβαση
- ❖ Έχουν σημαντικές και μακροχρόνιες επιπτώσεις στην υγεία

ΑΙΤΙΑ

Οι πιο γνωστοί ιοί ηπατίτιδας χαρακτηρίζονται με τα 5 αρχικά γράμματα της αγγλικής αλφαβήτου και είναι οι ιοί ηπατίτιδας Α, Β, C, D, E, .Όταν κάποιος από αυτούς τους ιούς εισέλθει στο

ανθρώπινο σώμα μεταφέρεται με την κυκλοφορία του αίματος σχεδόν αποκλειστικά στο ήπαρ και προκαλεί φλεγμονή του οργάνου αυτού δηλαδή ηπατίτιδα.

Εκτός από τους παραπάνω ιούς της ηπατίτιδας υπάρχουν και κάποιοι άλλοι ιοί που δεν προσβάλλουν αποκλειστικά το ήπαρ , αλλά μπορεί να προκαλέσουν ηπατίτιδα ταυτόχρονα με προσβολή και άλλων οργάνων του ανθρώπου και χαρακτηρίζονται ηπατομιμητιδικοί.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Τα συμπτώματα των ασθενών με ιογενή ηπατίτιδα δεν εξαρτώνται από τον ιό της ηπατίτιδας του κάθε ασθενούς αλλά από τη φάση ή το στάδιο της ηπατίτιδας. Οι φάσεις ή τα στάδια της ηπατίτιδας μπορεί να χωρισθούν στην αρχική φάση της οξείας και της χρόνιας ηπατίτιδας. Κατάληξη της χρόνιας ηπατίτιδας είναι η κίρρωση του ήπατος.

A. ΟΞΕΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Αναπτύσσεται λίγες βδομάδες έως μήνες μετά την είσοδο του ιού της ηπατίτιδας στο ανθρώπινο σώμα. Οξεία ηπατίτιδα προκαλούν όλοι οι ιοί της ηπατίτιδας .Τα συμπτώματα της οξείας ηπατίτιδας συνήθως είναι ήπια έως ανύπαρκτα δικαιολογώντας έτσι την άγνοια πολλών ατόμων όταν πληροφορούνται για την ύπαρξη σημείων παλαιότερης οξείας ηπατίτιδας που προκύπτει από τα αποτελέσματα των εργαστηριακών – αιματολογικών εξετάσεων. Τα κύρια συμπτώματα όταν υπάρχουν είναι:

- ✓ Έντονη αδυναμία.
- ✓ Καταβολή, ανορεξία
- ✓ Ναυτία , εμετοί

- ✓ Μυαλγίες, αίσθημα βάρους στο δεξιό υποχόνδριο
- ✓ Αρθραλγίες
- ✓ Πυρετός και αποστροφή στο κάπνισμα
- ✓ Ενώ κάποιοι ασθενείς κιτρινίζουν(ίκτερος) και έχουν σκοτεινόχρωμα ούρα

Σπάνια η οξεία ηπατίτιδα έχει πολύ βαρεία πορεία οπότε χαρακτηρίζεται ως κεραυνοβόλος ηπατίτιδα. Η κεραυνοβόλος οξεία ηπατίτιδα έχει πολύ υψηλή θνητότητα(70-90%), αν δεν μεσολαβήσει επείγουσα μεταμόσχευση του ήπατος.

B.ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Χρόνια ηπατίτιδα αναπτύσσεται στους ασθενείς που δεν κατορθώνουν να αποβάλλουν τον ιό κατά τη φάση της οξείας ηπατίτιδας. Χρόνια ηπατίτιδα μπορεί να προκαλέσουν οι ιοί B, C, D και ποτέ οι ιοί ηπατίτιδας A, E. Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα δεν έχουν κανένα απολύτως σύμπτωμα αν και σε μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι αναφέρουν σχετικά συχνότερη κόπωση σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Παρά την απουσία όμως συμπτωμάτων η χρόνια ηπατίτιδα συχνά εξακολουθεί να προκαλεί ερεθισμό και να καταστρέφει το ήπαρ.

Έτσι ένα ποσοστό των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα αναπτύσσει κίρρωση που σημαίνει σχεδόν πλήρη καταστροφή της δομής του ήπατος .Οι ασθενείς με κίρρωση μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί στα πρώτα στάδια της κίρρωσης αλλά η ηπατική νόσος προοδευτικά επιβαρύνεται και μπορεί να εμφανισθούν:

- ✓ ασκίτης (υγρό στην κοιλιά)
- ✓ αιμορραγία από φλέβες(κίρσους) του οισοφάγου

✓ εγκεφαλοπάθεια

✓ ίκτερος

Όλοι οι ασθενείς με κίρρωση με κίρρωση έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του ήπατος. Η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας (ηπατική ανεπάρκεια) και ο καρκίνος του ήπατος αποτελούν τις δύο πιο συχνές αιτίες θανάτου των ασθενών με κίρρωση.

ΣΥΝΗΘΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Το πιο χαρακτηριστικό εργαστηριακό εύρημα σε κάθε ασθενή με ιογενή ηπατίτιδα είναι η αύξηση των ενζύμων του ήπατος(αμινοτρασφερανσών ή τρασφερανσων) , που απελευθερώνονται στο αίμα από την καθημερινή καταστροφή και αναγέννηση των ηπατοκυττάρων. Θα βέβαια να σημειωθεί ότι η ανεύρεση αυξημένων τρανσαμιναςών δεν σημαίνει υποχρεωτικά ιογενή ηπατίτιδα και ο ασθενής χρειάζεται να υποβληθεί σε σειρά εργαστηριακών εξετάσεων για την διερεύνηση του αιτίου της ηπατικής βλάβης.

Η αύξηση των τρανσαμιναςών είναι ιδιαίτερα μεγάλη σε ασθενείς με ηπατίτιδα (>400 IU/L) και ίσως από υψηλή τιμή χολερυθρίνης του ορού και αποβολή χολερυθρίνης στα

ούρα (στους ασθενείς με ίκτερο και σκούρα ούρα σαν κονιάκ).

Αντίθετα σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα παρατηρείται μικρή ή μέτρια αύξηση των τρανσαμινασών (<200 U/L) και μόνο σπάνια υπάρχουν εξάρσεις της νόσου με μεγάλες αυξήσεις των τρανσαμινασών που μπορεί να φθάσουν σε επίπεδα οξείας ηπατίτιδας (>400 U/L).

ΕΙΝΑΙ ΑΝΑΓΚΑΙΑ Η ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΒΙΟΨΙΑΣ ΗΠΑΤΟΣ;

Βιοψία ήπατος δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα, αλλά συχνά αναγκαία σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα για να εκτιμηθεί η πραγματική έκταση της βλάβης του ήπατος. Η βιοψία ήπατος γίνεται στο κρεβάτι του αρρώστου, είναι ανώδυνη, διαρκεί μερικά λεπτά και σε έμπειρα χέρια παρουσιάζει ελάχιστες επιπλοκές

ΔΙΑΙΤΑ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝ ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Οι ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα πρέπει να αποφεύγουν πλήρως την κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών και δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων. Επίσης επειδή έχουν συχνά ναυτία και στομαχικά ενοχλήματα, πρέπει να τρώνε εύπεπτες τροφές συνήθως πλούσιες σε υδατάνθρακες και χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος. Γενικά θα πρέπει να ακολουθείται η διάθεση του ασθενούς για φαγητό αρκεί να λαμβάνονται αρκετά υγρά για να προληφθεί η αφυδάτωση.

Η δίαιτα και η ανάπαυση δεν επιταχύνουν την ανάρρωση ούτε επηρεάζουν την πορεία των ασθενών με οξεία ηπατίτιδα. Κοινωνική χρήση οينوπνευματωδών ποτών επιτρέπεται μετά από 6 μήνες και εφόσον η οξεία ηπατίτιδα αυτοιάθηκε.

Η δίαιτα των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα είναι ελεύθερη με εξαίρεση την αποφυγή κατανάλωσης οينوπνευματωδών ποτών. Γενικά οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα θα πρέπει να προσπαθούν να διατηρούν φυσιολογικό σωματικό βάρος και οι παχύσαρκοι θα πρέπει να προσπαθούν να αδυνατίσουν.

Μόνον οι ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση του ήπατος συχνά χρειάζεται να υποβάλλονται σε συγκεκριμένους διαιτητικούς περιορισμούς μετά από συμβουλή του γιατρού τους. Οι παλαιότερα συνιστώμενες δίαιτες (αποφυγή λιπαρών τροφών, σοκολάτας , αυγών , κόκκινου κρέατος κ.λπ.)ή η χορήγηση βιταμινών δεν έχουν βρεθεί να ωφελούν και δεν έχουν θέση στη διατροφή των ασθενών αυτών.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Η νοσηλεία των ασθενών με οξεία ιογενή ηπατίτιδα συχνά γίνεται στο σπίτι. Εισαγωγή στο νοσοκομείο απαιτείται μόνον εάν υπάρχουν σοβαρά κλινικά σημεία(επίμονοι εμετοί, ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια) ή εργαστηριακά ευρήματα(σημαντική παράταση του χρόνου προθρομβίνης).

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα σπανιότατα πρέπει να εισαχθούν στο νοσοκομείο για την ηπατική τους νόσο. Ο συνηθέστερος λόγος είναι η εισαγωγή τους για διενέργεια βιοψία ήπατος , οπότε παραμένουν στο νοσοκομείο 12-24 ώρες. Αντίθετα , οι ασθενείς με επιπλοκές προχωρημένης κίρρωσης έχουν συχνά άμεση ανάγκη εισαγωγής στο νοσοκομείο.

ΥΠΑΡΧΕΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΟΓΕΝΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ;

Οι περισσότεροι ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα δεν έχουν ανάγκη από ειδική θεραπεία , αφού η νόσος τους αυτοιάται στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων. Εξάιρεση αποτελεί η οξεία ηπατίτιδα C , που συχνά πρέπει να αντιμετωπίζεται με ειδική φαρμακευτική θεραπεία για να μη μεταπέσει σε χρόνια ηπατίτιδα.

Αντίθετα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα έχει ανάγκη από ειδική φαρμακευτική θεραπεία που κυρίως στοχεύει στην εκρίζωση του ιού ηπατίτιδας κα /ή την πρόληψη της ανάπτυξης κίρρωσης ή καρκίνου του ήπατος .Το είδος της φαρμακευτικής θεραπείας διαφέρει ανάλογα με τον ιό της ηπατίτιδας. Θεραπεία χρειάζονται όλοι οι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος. Ειδικά οι ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση συχνά έχουν ανάγκη να υποβληθούν σε μεταμόσχευση ήπατος.

ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ

Η πρόοδος στη μοριακή τεχνολογία έχει οδηγήσει στην ανακάλυψη νέων ηπατικών ιών , για τους οποίους όμως δεν ξέρουμε ακόμα εάν έχουν κλινική σημασία. Μέχρι στιγμής οι ιοί της ηπατίτιδας A, B, C , D , E , G, TTV (transfusion transmitted virus), και ο SEN virus. Δεν υπάρχει ηπατίτιδα f και το γράμμα αυτό φυλάσσεται για τον ιό που θα ανακαλυφθεί ότι προκαλεί κεραυνοβόλο ηπατίτιδα ή fulminant hepatic failure, ενώ υποψιαζόμαστε ότι μπορεί να είναι τογκαιός. Η ηπατίτιδα C ανακαλύφθηκε το 1989, ενώ η ηπατίτιδα G το 1995-96, το 1997 ο TTV και το 2002 ο SEN virus.

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Α

Η ηπατίτιδα Α έχει ενδημικό χαρακτήρα δηλαδή πολύ μεγάλη θνησιμότητα στις μεγάλες χώρες. Αντίθετα στις ανεπτυγμένες χώρες , εκτεθειμένοι στον ιό της ηπατίτιδας Α είναι περισσότερο οι ενήλικες , κυρίως στη διάρκεια ταξιδιών σε χώρες του τρίτου κόσμου. Γενικά η εξάπλωση του ιού της ηπατίτιδας Α ευνοείται από κακές υγειονομικές συνθήκες και στενό συγχρωτισμό ατόμων, ενώ η συχνότητα των κρουσμάτων μειώνεται με τη βελτίωση κοινωνικο-οικονομικών συνθηκών.

ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

Η μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας Α γίνεται μέσω της κοπρανο-στοματικής οδού, δηλαδή μέσω χεριών που μολύνθηκαν με κόπρανα , μολυσμένο νερό κ.τ.λ.. Η οξεία ηπατίτιδα Α είναι καλοήθης νόσος που αυτοπεριορίζεται σε μερικές εβδομάδες. Σπάνια μπορεί να παρουσιάσει υποτροπή .

ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ

Για την πρόληψη της ηπατίτιδας Α υπάρχει αποτελεσματικό ειδικό εμβόλιο που προέρχεται από αδρανοποιημένο ιό και είναι ασφαλές και χωρίς σημαντικές παρενέργειες.

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ηπατίτιδα Γ αποτελεί ένα από τα συχνότερα αίτια της ηπατικής νόσου παγκοσμίως. Ειδικότερα στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι περίπου 2% του γενικού πληθυσμού. Η υψηλότερη συχνότητα συναντάται σε άτομα ηλικίας 40-60 ετών. Είναι γεγονός ότι οι νέες περιπτώσεις έχουν ελαττωθεί αρκετά μετά τα τέλη της δεκαετίας του 1980.

ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

Μεταδίδεται κυρίως παρεντερικά, με επαφή του ατόμου με μολυσμένο αίμα ή παράγωγα αίματος. Συνήθεις τρόποι διασποράς είναι:

- Χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών. Είναι σήμερα η κύρια είσοδος μετάδοσης του ιού. Υπολογίζεται ότι περισσότεροι από 80% των ενεργών ή πρώην χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών έχουν τον ιό.

- Μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του [πριν το 1992]. Οι μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων του θεωρούνται σήμερα ασφαλείς, αλλά όλα τα άτομα που είχαν λάβει μεταγγίσεις πριν το 1992 θα πρέπει να ελέγχονται.
- Αιμοκάθαρση [τεχνητός νεφρός] Η πιθανότητα μετάδοσης στις μονάδες τεχνητού νεφρού έχει ελαττωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια.
- Τρύπημα με μολυσμένη βελόνα ή μολυσμένο εργαλείο. Η πιθανότητα μετάδοσης μετά από τρύπημα με μολυσμένη βελόνα είναι μικρή, περίπου 2-10%.
- Μεταμόσχευση μολυσμένου οργάνου στο παρελθόν. Οι μεταμοσχεύσεις οργάνων σήμερα θεωρούνται απόλυτα ασφαλείς.
- Ιατρικές ή παραϊατρικές πράξεις. Η πιθανότητα μετάδοσης με ιατρικές ή παραιατρικές πράξεις [ενέσεις, τατουάζ, τρύπημα σημείων του σώματος] είναι αμελητέα, εάν τηρούνται οι κανόνες αποστείρωσης και ορθής νοσηλείας.
- Σεξουαλική μετάδοση. Μόλις το 2-4% των σταθερών ερωτικών συντρόφων με ηπατίτιδα C αποδεικνύεται να έχει την ηπατίτιδα αυτή.
- Κάθετη μετάδοση [από μητέρα στο παιδί].
- Άγνωστος τρόπος μετάδοσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε σημαντικό ποσοστό [30-40%] των ασθενών δεν αποκαλύπτεται ποτέ έκθεση σε παράγοντα κινδύνου.

ΕΞΕΛΙΞΗ

Ο χρόνος επώασης είναι 30-90 ημέρες. Η πλειοψηφία των ασθενών δεν έχουν κανένα σύμπτωμα, αλλά οι περισσότεροι ασθενείς δυστυχώς δεν καταφέρνουν να αποβάλλουν τον ιό αναπτύσσουν στη συνέχεια χρόνια ηπατίτιδα.

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα δεν έχουν κανένα σύμπτωμα αλλά 15-20% αναπτύσσουν κίρρωση του ήπατος. Η ταυτόχρονη παρουσία ηπατίτιδας Β και/ ή λοίμωξης με τον ιό του AIDS και η κατάχρηση αλκοόλ επιταχύνουν την εξέλιξη της χρόνιας ηπατίτιδας σε κίρρωση.

ΤΡΟΠΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

Η διάγνωση αυτής της ηπατίτιδας στηρίζεται αρχικά στην απλή ανίχνευση στο αίμα ειδικών αντισωμάτων εναντίον του ιού της ηπατίτιδας C. Η μη ανίχνευση τέτοιων αντισωμάτων αποκλείει πρακτικά την παρουσία της ηπατίτιδας αυτής εκτός από την αρχική περίοδο της οξείας λοίμωξης και από ανοσοκατασταλμένους ή αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (οι οποίοι συχνά δεν αναπτύσσουν αντισώματα ποτέ)

Θετικά αντισώματα για ηπατίτιδα C δεν σημαίνουν ποτέ παρουσία ηπατίτιδας C. Ψευδώς θετικά αντισώματα παρατηρούνται για ηπατίτιδα C παρατηρούνται κυρίως σε αιμοδότες ή άτομα χωρίς έκθεση σε παράγοντες κινδύνου για ηπατίτιδα C. Η επιβεβαίωση της παρουσίας αυτής της ηπατίτιδας με θετικά αντισώματα γίνεται με ανίχνευση του ίδιου του ιού στο αίμα με ευαίσθητη μέθοδο (PCR). Μια μόνο αρνητική εξέταση για τον ιό δεν αποκλείει την παρουσία της ηπατίτιδας C χρειάζεται επανεξέταση μετά από μερικούς μήνες.

Η παρουσία θετικών αντισωμάτων σε ασυμπτωματικά άτομα ή άτομα με μη ανιχνεύσιμο ιό μπορεί να επιβεβαιωθεί ή να διαψευσθεί με άλλη ειδική εξέταση (μέθοδος ανοσοκαθήλωσης ή RIBA). Παρουσία αληθών θετικών αντισωμάτων χωρίς ανιχνεύσιμο ιό παρατηρείται σε σχετικά λίγα άτομα από οξεία ηπατίτιδα C αλλά δεν μετέπεσαν σε χρόνια ηπατίτιδα.

Η διάγνωση της ηπατίτιδας C γίνεται τυχαία στις περισσότερες περιπτώσεις , αφού κατά κανόνα δεν υπάρχουν συμπτώματα που θα οδηγήσουν τον ασθενή στο γιατρό .Υπόνοια για την παρουσία ηπατίτιδας C τίθεται συνήθως από την ανίχνευση παθολογικών εργαστηριακών εξετάσεων (αυξημένων τρανσαμινασών)σε τυχαίο έλεγχο ή από την ανίχνευση αντισωμάτων αυτής της ηπατίτιδας μετά από εθελοντική αιμοδοσία.

Σε εξετάσεις για HCV πρέπει υποχρεωτικά να υποβάλλονται:

- Όλα τα άτομα με αυξημένες τρανσαμινάσες
- Όλοι οι πρώην και ενεργοί χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών
- Όλοι όσοι έχουν υποβληθεί σε μετγγίσεις αίματος ή παραγώγων του πριν από το 1992
- Όλοι όσοι έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου πριν από το 1992
- Όλοι όσοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (τεχνητό νεφρό)
- Όλοι όσοι εκτίθενται παρεντερικά σε δυνητικά μολυσμένα ιατρικά εργαλεία
- Οι ερωτικοί σύντροφοι ατόμων με ηπατίτιδα C
- Άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους
- Τα παιδιά μητέρων με HCV
- Ασθενείς με χρόνια HBV ,λοίμωξη με το HIV , ή ηπατική νόσο από κατάχρηση οινόπνεύματος

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται με απλές εξετάσεις αίματος για παρουσία αντισωμάτων εναντίον των ιών της ηπατίτιδας Α και Β και να εμβολιάζονται σε περίπτωση μη ανίχνευσης τέτοιων αντισωμάτων (απουσία φυσικής ανοσίας). Οι ασθενείς με χρόνια ΗCV πρέπει να ελέγχονται για παρουσία λοίμωξης με τον ιό του AIDS μόνον εάν έχουν εκτεθεί σε παράγοντες κινδύνου.

Σε ασθενείς με χρόνια ΗCV και αυξημένες τρανσαμινάσες, που είναι υποψήφιοι για θεραπεία πρέπει να γίνεται προσδιορισμός του τύπου της ΗCV του γονότυπου. Με βάση το καθορίζονται οι δόσεις των φαρμάκων και η διάρκεια της θεραπείας των ασθενών με ΗCV. Σε ασθενείς με γονότυπο 1 ή 4 πρέπει επίσης να προσδιορίζεται και η ποσότητα του ιού ΗCV στο αίμα.

Οι ασθενείς με ΗCV που είναι υποψήφιοι για θεραπεία συνήθως υποβάλλονται σε βιοψία του ήπατος. Η βιοψία του ήπατος είναι η μόνη εξέταση που μπορεί να εκτιμήσει με ακρίβεια τη σοβαρότητα των βλαβών του ήπατος. Η βιοψία ήπατος είναι απαραίτητη ειδικά για ασθενείς με χρόνια ΗCV και γονότυπο 1 ή 4.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας έχει βελτιωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Έτσι, εκρίζωση επιτυγχάνεται σε περισσότερους από 80% των ασθενών με γονότυπο 2 ή 3 και περίπου σε 50% των ασθενών με γονότυπο 1 ή 4. Βασίζεται στη συνδυασμένη χορήγηση ενέσεων ιντερφερόνης-άλφα και δισκίων ριμπαβιρίνης.

Τα φάρμακα χορηγούνται για 6 ή 12 μήνες ανάλογα με το γονότυπο του κάθε ασθενούς. Τα φάρμακα που χορηγούνται για

θεραπεία της ηπατίτιδας αυτής παρουσιάζουν συχνά παρενέργειες και γι' αυτό όσοι υποβάλλονται σε θεραπεία θα πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση από γιατρούς εξοικειωμένους με τα φάρμακα αυτά .Η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία είναι ιδιαίτερα σημαντική για την τελική επιτυχία και τόσο οι ασθενείς όσο και οι γιατροί πρέπει να καταβάλουν κάθε προσπάθεια για να μεγιστοποιούν τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία.

ΠΡΟΛΗΨΗ

Δυστυχώς δεν υπάρχει και ούτε προβλέπεται να αναπτυχθεί εντός των επόμενων ετών εμβόλιο που να προφυλάσσει από αυτή την ηπατίτιδα. Επιπρόσθετα οι περισσότεροι ασθενείς με αυτή την ηπατίτιδα δεν έχουν ακόμα ανιχνευθεί. Γι' αυτό επιβάλλονται να τηρούνται από όλους προσεκτικά γενικά μέτρα πρόληψης ώστε να αποφεύγεται η παρεντερική έκθεση όλων σε δυνητικά μολυσμένα αντικείμενα.

Μέχρι στιγμής οι ομάδες παιδιών που έχουν μολυνθεί σε μεγάλα ποσοστά (40-90%)είναι παιδιά που μεταγγίστηκαν με πολλές μονάδες αίματος ή με παράγωγα αίματος πριν το 1992 όπως παιδιά με αιμορροφιλία, μεσογειακή αναιμία και καρκίνο. Σε μικρότερα ποσοστά έχουν μολυνθεί παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία, με νεφρική ανεπάρκεια ύστερα από αιμοκάθαρση και όσα έκαναν μεταμόσχευση οργάνων.Σε αντίθεση με την HBV η μετάδοση του ιού ενδοοικογενειακά ή μέσω σεξουαλικής επαφής είναι πολύ χαμηλή.

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ DELTA

Πρόκειται για ατελή ιό που αποτελείται από μονής αλύσου RNA που εξωτερικά περιβάλλεται από το επιφανειακό αντιγόνο της HBV

και μεταδίδεται με την ηπατίτιδα β ή επιμολύνει πάσχοντες από ηπατίτιδα β . Είναι συχνή στην Ιταλία και τη μέση ανατολή .

Υπάρχει ορολογικό τεστ για την ανίχνευση των αντισωμάτων IgM, igG, anti HBV και HDV RNA. Δεν χρειάζεται να γίνεται έλεγχος σε ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα , αλλά μόνο σε φορείς της ηπατίτιδας B, μια και μπορεί να προκαλέσει κεραυνοβόλο ηπατίτιδα και να επιταχύνει την ηπατική νόσο σε χρόνιους φορείς της B. Η θεραπεία της νόσου έγκειται στην πρόληψη της λοίμωξης με HBV , θεραπεία της χρόνιας φορείας με υψηλή δόση ιντερφερόνης.

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Ε

Είναι RNA ιός που μεταδίδεται εντεροστοματικά , ύστερα από λήψη μολυσμένης τροφής ή νερού σε χώρες της Ασίας , της Αφρικής και της Κεντρικής Αμερικής. Προκαλεί οξεία ηπατίτιδα πιο βαριάς μορφής από την ηπατίτιδα Α , ύστερα από χρόνο επώασης 40 ημερών με μεγάλη θνησιμότητα σε εγκύους (σε 20% των περιπτώσεων έναντι 1% στο γενικό πληθυσμό).

Διάγνωση γίνεται με anti-HEV που ανιχνεύεται ακόμη και στις πρώτες 2-4 εβδομάδες και HEV RNA σε αίμα και κόπρανα.

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ G

Η ηπατίτιδα G ανακαλύφθηκε το 1995-96 από 2 διαφορετικούς ερευνητές και έχει 30% γονοτυπική ομοιότητα με τον ιό της ηπατίτιδας C. Περίπου 2-5% είναι φορείς στο γενικό πληθυσμό. Μεταδίδεται παρεντερικά , μέσω μεταγγίσεων , με τη σεξουαλική επαφή και περιγεννητικά με συχνότητα 50-60%. Έχει ανιχνευθεί στο σάλιο και στο σπέρμα και μπορεί να μεταδίδεται και οριζόντια.

Προκαλεί ήπιας μορφής ηπατίτιδα και έχει ανιχνευθεί στο αίμα υγιών παιδιών , χωρίς να προκαλεί αύξηση των τρανσαμινασών .Δεν συνιστάται έλεγχος ρουτίνας διότι δεν υπάρχει αντιμετώπιση.

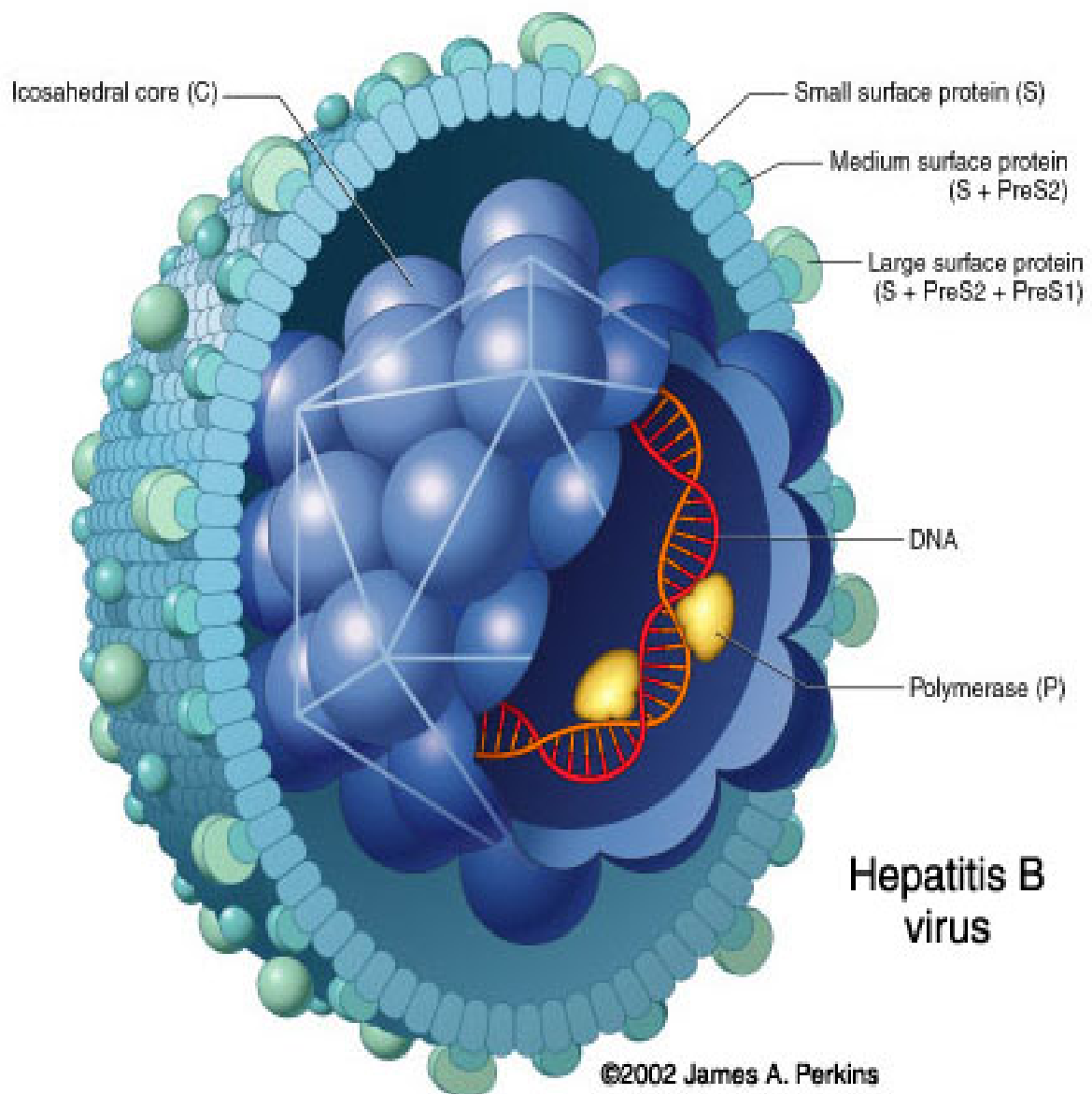
Tranwfusion-trasmitted virus (TTV)

Είναι DNA ιός μονής αλύσου με πολλούς γονότυπους και είναι ο ιός που τελευταία συνδέεται με μετάδοση μέσω μεταγγίσεων σε παιδιά .Ο ιός μεταδίδεται και κάθετα και οριζόντια και η συχνότητα της χρόνιας φορείας στην παιδική ηλικία είναι ανάλογη με την αύξηση της ηλικίας.Συχνά επιμολύνει παιδιά με ηπατίτιδα Β C αλλά δεν φαίνεται να αλλάζει τη φυσική πορεία των λοιμώξεων αυτών.

SEN virus

Ανακαλύφθηκε το 2002 και αποτελείται από μονής αλύσου DNA με μεγάλη γονοτυπική ομοιότητα με το TTV, ενώ έχουν εμφανιστεί δύο τύποι , ο SENV-D και ο SENV-H. Μεταδίδεται παρεντερικά και κάθετα και έχει βρεθεί ότι ένα μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού είναι φορείς.

3ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β



Ο ΙΟΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

Η ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΤΟΥ HBV

Ο HBV ανήκει στους ιούς Heranda, που είναι οικογένεια μικρών DNA ιών με περίβλημα. Στην οικογένεια των ιών Heranda ανήκουν επίσης ο ιός ηπατίτιδας των τρωκτικών woodchuck (WHV), ο ιός ηπατίτιδας των σκίουρων εδάφους ground squirrel (GSHV), ο ιός ηπατίτιδας που προσβάλλει τα παπάκια του Πεκίνου (duck-DHBV) και άλλοι σπανιότεροι ιοί. Οι ιοί Heranda είναι κατ'εξοχήν ηπατότροποι, με μερικώς διπλή αλυσίδα και με ιδιαιτερότητα στον πολλαπλασιασμό μέσω RNA προγονιδιώματος.

Ο HBV είναι κυρίως (αλλά όχι αποκλειστικά) ηπατοτρόπος DNA ιός, κυκλικός, μερικώς διπλής και μερικώς μονής αλυσίδας 3200 βάσεων, με περίβλημα και με μοναδικό τρόπο πολλαπλασιασμού (μέσω RNA προγονιδιώματος) που μοιάζει με αυτόν των ρετροϊών. Έχει ομολογία βάσεων με τους άλλους ιούς Heranda περίπου 70% και προσβάλλει τον άνθρωπο και το χιμπατζή.

Η αρνητική αλυσίδα του ιικού γονιδιώματος έχει τέσσερα πλαίσια αναγνώσεως των γονιδίων του, αλληλεπικαλυπτόμενα σε σημαντική έκταση. Αυτά κωδικογραφούν 7 διαφορετικές πρωτεΐνες, με 50% συνολικά περισσότερη έκταση πρωτεΐνης από την προβλεπόμενη από το μέγεθος των γονιδίων του ιού (Σχήμα 1). Το πλαίσιο αναγνώσεως της πολυμεράσης επικαλύπτει πλήρως το πλαίσιο αναγνώσεως του περιβλήματος (προ-S/S) και μερικώς τα πλαίσια αναγνώσεως της πρωτεΐνης X και της

προπυρηνικής/πυρηνικής πρωτεΐνης (προ-C/C, precore/core). Τα παραπάνω λειτουργικά ιικά γονίδια αλληλεπικαλύπτονται με τα ρυθμιστικά του γονιδιώματος που τα αποτελούν δυο προωθητές (promoters), 4 ενισχυτές (enhancers), ένας ενεργοποιητής δημιουργίας καψιδίου και δυο άμεσα επαναλαμβανόμενες περιοχές (direct repeats-DR1 και DR2).

Στο πλαίσιο αναγνώσεως της πρωτεΐνης του περιβλήματος του ιού προ-S/S, το οποίο καλύπτει περισσότερο από το 1/3 του ιικού γονιδιώματος, έχουν διαπιστωθεί τρία κωδικόνια ενάρξεως της μεταφράσεως (ATG) και ένα κοινό κωδικόνιο διακοπής της (TAG ή TAA). Έτσι κωδικογραφούνται τρεις πρωτεΐνες: η πρωτεΐνη επιφανείας (κύρια-S), η προεπιφανειακή πρωτεΐνη 1 (μεγάλη ή προ-S1) και η προεπιφανειακή πρωτεΐνη 2 (μέση ή προ-S2), 226, 281, 400 αμινοξέων αντίστοιχα. Η πρωτεΐνη s, που κωδικογραφείται με αρχή της μεταφράσεως από το τελευταίο ATG, περιέχει το αντιγόνο επιφανείας (HBsAg) και εντοπίζεται στο καρβοξυλικό άκρο των πρωτεϊνών προ-S1 και προ-S2 που είναι μεγαλύτερες και έχουν επιπλέον τμήματα στο αμινικό άκρο τους. Οι πρωτεΐνες της επιφανείας εκκρίνονται στον ορό και κυκλοφορούν κυρίως με γλυκοζυλιωμένη μορφή.

Στο σύνολο τους είναι εξαιρετικά διατηρημένες μεταξύ των διαφόρων στελεχών του σε επίπεδο αλληλουχίας αμινοξέων, αν και έχουν αναγνωρισθεί μερικώς μεταβλητές περιοχές τους. Στην πρωτεΐνη s, που περιλαμβάνεται στα εμβόλια έναντι της ηπατίτιδας Β, εντοπίζονται ο κύριος αντιγονικός καθοριστής "α" όπως επίσης και οι αμοιβαίως αποκλειόμενη αντιγονικοί καθοριστές d-y και w-r των υποτύπων του ιού. Η κάθαρση του HBsAg και η παρουσία κυκλοφορούντων αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης s (αντί-HBs) εκφράζει ίαση από HBV λοίμωξη, με ανάπτυξη προστατευτικής ανοσίας.

Οι προεπιφανειακές πρωτεΐνες φαίνεται ότι βοηθούν την είσοδο του ιού στο ηπατοκύτταρο αφού ο HBV συνδέεται με υποδοχέα της πρωτοπλασματικής μεμβράνης μέσω του αμινικού

άκρου (αμινοξέα 21-47) της μεγάλης επιφανειακής πρωτεΐνης του. Συσχετίζονται επίσης χρονολογικά με τη HBV DNA ιαμία, αφού παρουσιάζονται ενωρίς στη φυσική πορεία της οξείας HBV λοιμώξεως και η εξαφάνισή τους με τη σύγχρονη παραγωγή αντισωμάτων έναντι των αντιγόνων επιτροπών τους, προαναγγείλει τη λύση και την ίαση της νόσου. Οι προεπιφανειακές πρωτεΐνες περιλαμβάνουν ίδιους T και B κυτταρικούς επιτόπους. Τμήματα των πρωτεϊνών προ-S περιλαμβάνονται στις νεότερες γενιές εμβολίων και αναμένεται να έχουν μεγαλύτερη αντιγονικότητα και ανοσογονικότητα (antigenicity and immunogenicity).

Η προπυρηνική-πυρηνική περιοχή (προ-C/C) διαθέτει δυο κωδικόνια ενάρξεως της μετάφρασης (ATG) που απέχουν μεταξύ τους 87 νουκλεωτίδια. Κωδικογραφούν δυο πρωτεΐνες, την πρωτεΐνη e της οποίας η μετάφραση αρχίζει από το πρώτο κωδικόνιο και την πρωτεΐνη του πυρηνοκαψιδίου (c) που αρχίζει από το δεύτερο.

Η μη-δομική πρωτεΐνη e, αρχικός μεγέθους 25 Kd αποτελείται από 212 αμινοξέα (29 της προπυρηνικής περιοχής και 183 της πρωτεΐνης c). Εκφράζει τους αντιγονικούς επιτόπους HBeAg, μεταφέρεται μετά τη σύνθεσή τους στις μεμβράνες του ενδοπλασματικού δικτύου των ηπατοκυττάρων και εκκρίνεται τελικά στον ορό αφού υποστεί σημαντικές τροποποιήσεις. Συγκεκριμένα στο αμινικό άκρο της υπάρχει ένα πεπτιδίο 29 αμινοξέων, που το αρχικό τμήμα του από 19 αμινοξέα (οδηγό πεπτιδίο) την κατευθύνει μετά τη σύνθεση τους στο ενδοπλασματικό δίκτυο του ηπατοκυττάρου. Ακολουθούν, η απομάκρυνση του οδηγού πεπτιδίου με κοπή της προπυρηνικής περιοχής μεταξύ των αμινοξέων 19 και 20, η διάσπαση του καρβοξυλικού άκρου με κοπή σε άλλοτε άλλη θέση και η έγκριση της πρωτεΐνης e στον ορό. Η πρωτεΐνη e έχει γίνει ορατή στην πρωτοπλασματική μεμβράνη των ηπατοκυττάρων με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Η σημασία και λειτουργικότητα του υδρόφοβου πεπτιδίου 10 αμινοξέων της προπυρηνικής περιοχής, που

απομένει μετά από τη απομάκρυνση του οδηγού πεπτιδίου παραμένει ακόμη άγνωστη. Η πρωτεΐνη e είναι καλώς διατηρημένη στα στελέχη του HBV και στα άλλα μέλη της οικογένειας των ιών Hepanda. Ωστόσο, δεν είναι απαραίτητη για την αναπαραγωγή του ιού, όπως έχει διαπιστωθεί σε έρευνες στα παπάκια του Πεκίνου (ζώο-μοντέλο λοιμώξεως με Hepanda ιό 22) και σε κυτταροκαλλιέργειες. Η πρωτεΐνη e ίσως να βοηθά τον ιό να διαφεύγει από το ανοσιακό σύστημα του ξενιστή δημιουργώντας λειτουργική καταστολή των βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων (ανοσιακή ανοχή).

Η δομική πρωτεΐνη c, μεγέθους 21 Kd, 183 αμινοξέων, δεν εκκρίνεται αλλά μεταφέρεται στον πυρήνα του ηπατοκυττάρου, με την καθοδήγηση της πλούσιας σε αργινίνη περιοχής του καρβοξυλικού άκρου της. Εκφράζει τους επιτόπους HBcAg, χρησιμοποιείται στη δόμηση νέων ιϊκών σωματιδίων και είναι απαραίτητη για την αναπαραγωγή του ιού. Εκατόν ογδόντα αντίγραφα της πρωτεΐνης c μαζί με το γονιδιακό HBV DNA σχηματίζουν το πυρηνοκαψίδιο κάθε ιϊκού σωματιδίου.

Οι πρωτεΐνες e και c έχουν κοινούς χημικούς και κυτταρικούς επιτόπους, αφού έχουν κοινά 183 περίπου αμινοξέα, παρουσιάζοντας έτσι διασταυρούμενη αντιγονικότητα. Υπάρχουν όμως και αντιγονικοί καθοριστές ξεχωριστοί και ιδιαίτεροι για καθεμιά από τις δύο πρωτεΐνες. Η πρωτεΐνη c παρουσιάζει γραμμικούς και στερεοτακτικούς αντιγονικούς επιτόπους, ενώ η πρωτεΐνη e μόνο γραμμικούς. Η ανεύρεση διαφορετικών αντιγονικών επιτόπων στις δύο πρωτεΐνες, οι οποίες μοιάζουν τόσο πολύ μεταξύ τους στην αλληλουχία των αμινοξέων, οφείλεται σε στερεοτακτικές διαφορές οι οποίες συσχετίζονται με το πεπτίδιο της προπυρηνικής περιοχής στο αμινικό άκρο της e και στην πλούσια σε αργινίνη περιοχή του καρβοξυλικού άκρου της πυρηνικής πρωτεΐνης. Οι επίτοποι HBcAg εμφανίζουν 200 φορές μεγαλύτερη αντιγονικότητα για τα T και B λεμφοκύτταρα από τους επιτόπους HBsAg. Η προ-C/C περιοχή έχει διατηρηθεί στον άνθρωπο και στο ζώο-μοντέλο

τρωκτικό woodchuck, αποτελεί θέση ανοσιακής πίεσεως και αποτελεί περιοχή γονιδιώματος του HBV, όπου έχουν διαπιστωθεί σημαντικές, κυρίως σημειακές, μεταλλαγές του ιού.

Η περιοχή της πολυμεράσης (P) επικαλύπτει τελείως τις περιοχές S, προ-S1, και προ-S2, και μερικώς τις C και X. Κωδικογραφεί πρωτεΐνη 812 αμινοξέων, μεγέθους 95 Kd, της οποίας τμήματα αποτελούν η τελική πρωτεΐνη, η ανάστροφη μεταγραφάση, η RNAση και η πολυμεράση, με 4 διαφορετικές δράσεις.

Τέλος, η περιοχή X κωδικογραφεί την πρωτεΐνη X, 154 αμινοξέων, με βιολογικώς ρυθμιστική και εντόνως διαδιεγερτική δράση επί των ιϊκών και των κυτταρικών γονιδίων. Η περιοχή αυτή πιθανόν να ελέγχει, με μηχανισμό μεταγραφικής διενεργοποιήσεως, την ένταση και τον τρόπο πολλαπλασιασμού του HBV. Περιέχει ρυθμιστικά στοιχεία του ιϊκού πολλαπλασιασμού όπως τον

πυρηνικό ενισχυτή, τον ενισχυτή II και τις επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες DR I και II.

ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ ΤΟΥ HBV

Ο HBV πολλαπλασιάζεται σε πολύ περιορισμένο είδος κυτάρων. Εκτός από τα ηπατοκύτταρα, υπάρχουν ενδείξεις πολλαπλασιασμού του στα κύτταρα του παγκρέατος, του σπληνός, των νεφρικών σωληναρίων και ίσως στα λεμφοκύτταρα. Ο πολλαπλασιασμός του στα λεμφοκύτταρα είναι αμφισβητήσιμος αφού ο ιός που έχει απομονωθεί από αυτά θα μπορούσε να προέρχεται από φαγοκυτταρωμένα ανοσοσυμπλέγματα.

Μετά την είσοδο του ιού στο ηπατοκύτταρο, η ανάστροφη μεταγραφάση αποκόπτεται από το 5' άκρο της αρνητικής αλυσίδας όπως και ένα μικρό τμήμα RNA από το 5' άκρο της θετικής σημάσεως αλυσίδας, το HBV DNA απελευθερώνεται από το

πυρηνοκαψίδιο και μεταφέρεται στον πυρήνα όπου μετατρέπεται σε υπερελικωμένο DNA (covalently closed circular-ccc). Το cccDNA αποτελεί τη μήτρα για τη μετάφραση του ιϊκού γονιδιώματος. Έχουν ανακαλυφθεί 4 RNA μετέγραφα (RNA transcripts) που λειτουργούν ως αγγελιοφόρα RNA (mRNAs). Αυτά κωδικογραφούνται από την αρνητική αλυσίδα του HBV DNA, συντίθενται με τη δράση της RNA πολυμεράσης και μεταφράζονται σε διάφορα συστατικά του HBV.

Το ένα, 2,1 Kd, μεταφράζεται στη μικρή και μεσαία πρωτεΐνη 3,5 Kd, έχει διπλό ρόλο και συνθέτει την πυρηνική πρωτεΐνη και την πολυμεράση του ιού (προγονιδιακό RNA, pregenomic RNA), το τρίτο 2,4 Kd μεταφράζεται στη μεγάλη πρωτεΐνη του περιβλήματος και το τέταρτο 0,8 Kd συνθέτει την πρωτεΐνη X. Τη μετάφραση ρυθμίζουν διάφορα ρυθμιστικά γονίδια, που είναι 5 προωθητές (promoters preS1, S, Pre-C, C, X) και 2 ενισχυτές (enhancers I και II).

Μετά τη μεταγραφή, των αγγελιοφόρων RNA, το προγονιδιακό RNA μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα, όπου εγκαψιδιώνεται στα πυρηνοκαψίδια του ιού. Για την εγκαψιδίωση απαιτείται ειδικό σήμα (encapsidation signal) που έχει, στη δευτεροταγή δομή του, σχήμα φουρκέτας λόγω των δεσμών μεταξύ των πυρηνικών βάσεων. Μέσα στο καψίδιο του HBV γίνεται αρχικώς η σύνθεση της αρνητικής DNA αλυσίδας του ιού με τη βοήθεια της ιϊκής πολυμεράσης με δράση ανάστροφης μεταφράσεως και ακολουθεί η σύνθεση της θετικής αλυσίδας του DNA με μήτρα την αρνητική. Η τελική πρωτεΐνη αποτελεί τον εκκινητή για την έναρξη της ανάστροφης μεταγραφής του προγονιδιακού RNA και DNA. Η αντίθετη αυτή μεταγραφή παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με τους ρετροϊούς που πολλαπλασιάζονται μέσω DNA προγονιδιώματος.

Η RNAση καταστρέφει το προγονιδιακό RNA, μετά από την ανάστροφη μεταγραφή. Η πολυμεράση του HBV με τις πολλαπλές λειτουργίες της αποτελεί ιδανικό στόχο αντιϊικών φαρμάκων.

Νουκλεοσιδικά ανάλογα που αρχικώς χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπευτική αντιμετώπιση της HIV και των ερπητικών λοιμώξεων εφαρμόζονται τώρα στη θεραπεία της ιογενούς ηπατίτιδας Β.

Τα πυρηνοκαψίδια μέσα στα οποία έχει μεταγραφεί το προγονιδιακό RNA σε DNA του ιού περιβάλλονται στη συνέχεια από τις πρωτεΐνες επιφανείας και απομακρύνονται από το ηπατοκύτταρο ή μεταφέρονται στον πυρήνα για να εμπλουτίσουν τη δεξαμενή του cccHBV DNA. Οι πρωτεΐνες επιφανείας παράγονται συνεχώς σε περίσσεια από τα αντίστοιχα αγγελιοφόρα RNA η δε δημιουργία νέου cccHBV DNA μπορεί μόνο να περιορισθεί με την αναστολή της ανάστροφης μεταγραφής. Η συνέχιση της HBV λοιμώξεως επιτυγχάνεται με τη μετάδοση του ιού από τα μολυσμένα ηπατοκύτταρα, πριν από το θάνατο τους, στα νεότερα που θα πάρουν τη θέση τους.

Ο ρόλος του cccHBV DNA ως μήτρα για τη μεταγραφή και τη διαιώνιση της HBV λοιμώξεως καθορίσθηκε αρχικώς στα παπάκια του Πεκίνου. Η παρουσία του cccHBV DNA αποτελεί την απόδειξη του πολλαπλασιαζόμενου HBV. Παραμένουν στον πυρήνα του ηπατοκυττάρου 30-40 αντίγραφα cccHBV DNA που παρουσιάζουν μακρά περίοδο ημίσειας ζωής και προκαλούν την υποτροπή της λοιμώξεως μετά τη διακοπή των αντιϊικών φαρμάκων. Το cccHBV DNA μειώνεται μετά την οροαναστροφή (HBeAg σε αντί-HBe) που συνοδεύεται από δραστική μείωση του πολλαπλασιασμού του HBV αλλά δεν εκκρίζώνεται. Η παρατεταμένη αντιϊική θεραπεία ίσως είναι δυνατόν να προκαλέσει την εκκρίωσή του, εφόσον αφ' ενός μεν τα μολυσμένα ηπατοκύτταρα εκκαθαρισθούν από την ανοσιακή απάντηση του οργανισμού προς τον πολλαπλασιαζόμενο ιό και αφ' ετέρου δεν αναπτυχθούν μεταλλαγμένα στελέχη.

Ο πολλαπλασιασμός του HBV είναι ιδιαιτέρως ταχύς με χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα 24 ώρες-3 ημέρες⁶, ιικό φορτίο 2×10^{11} γονιδιώματα και ημερήσια παραγωγή σε άτομα με θετικό

HBeAg $6,09 \times 10^{11}$ γονιδιώματα. Στη χρόνια HBV λοίμωξη είναι μολυσμένο το 5-40% των 2×10^{11} ηπατοκυττάρων.

Σημειωτέων ότι πολλαπλασιασμός των ηπατοκυττάρων είναι σχετικά βραδύς με χρόνο μισής ζωής 10-100 ημέρες και ημερήσια ανανέωση 1-7%. Κατ' αρχήν, όπως όλα τα κύτταρα με μεγάλο βαθμό διαφοροποίησης και μακρά επιβίωση, έτσι και τα ηπατοκύτταρα θεωρούνται γενικώς ως μη πολλαπλασιαζόμενος κυτταρικός πληθυσμός.

Ωστόσο, διατηρούν πλήρως την ικανότητα εντόνου πολλαπλασιασμού και κάτω από συνθήκες έντονης ηπατοκυτταρικής βλάβης, όλος ο πληθυσμός τους μπορεί να εισέλθει σε κυτταρικό κύκλο (cell cycle) και να διαιρεθεί π.χ. μετά από 70% ηπατεκτομή, πρακτικώς όλα τα ηπατοκύτταρα περνούν από κυτταρικό κύκλο τουλάχιστον 1 φορά, ενώ σε ακόμα πιο ακραίες καταστάσεις εκτεταμένης οξείας ηπατικής καταστροφής, διαπιστώθηκε αντικατάσταση ολόκληρου του ηπατοκυτταρικού πληθυσμού με κλωνική επέκταση του αριθμού των ώριμων ηπατοκυττάρων ύστερα από 12 τουλάχιστον κύκλους κυτταρικής διαιρέσεως.

Ανανέωση των ηπατοκυττάρων συντελείται επίσης μέσω πολλαπλασιασμού προγονικών κυτταρικών μορφών που εντοπίζονται στα πυλαία διαστήματα και σχετίζονται στενά ή είναι ταυτόσημες με κύτταρα των χοληφόρων επιθηλίων ή των συνδετικών διαύλων του Hering. Τα αρχέγονα αυτά κύτταρα θεωρείται ότι μεταμορφώνονται σε ωοειδή κύτταρα (oval cells) που τελικά διαφοροποιούνται πλήρως καταλήγοντας σε ώριμα ηπατοκύτταρα.

Είναι αυτονόητο ότι για την κατανόηση του μηχανισμού της ιϊκής καθάρσεως σε αυτοπεριοριζόμενη λοίμωξη όσο και του μηχανισμού(ών) της χρονιότητας είναι απαραίτητη η γνώση της ηπατοκυτταρικής αναγεννήσεως ως και της συμπεριφοράς αναπαραγωγής του HBV ενόσω το μολυσμένο ηπατοκύτταρο αρχίζει να διαιρείται. Θεωρητικώς, εάν όλος ο πληθυσμός των

ηπατοκυττάρων έχει μολυνθεί τότε η ιϊκή κάθαρση είναι δυνατόν να επιτευχθεί ή με μηχανισμό αποβολής του ιού από τα ήδη μολυσμένα κύτταρα ή με πλήρη αντικατάσταση των μολυσμένων ηπατοκυττάρων με κύτταρα που προέρχονται από τον πολλαπλασιασμό και την επέκταση ενός ηπατοκυτταρικού πληθυσμού που δεν έτυχε να μολυνθεί ή από πολλαπλασιασμό αρχέγονων προγονικών κυττάρων.

Εκρίζωση της HBV λοιμώξεως μπορεί θεωρητικώς να επιτευχθεί θεραπευτικός μόνο με μακροχρόνια (για 1-10 χρόνια) χορήγηση αντιϊκών νουκλεοσιδικών αναλόγων αφού, μετά από 1 έτος, μόνο το 10% των μολυσμένων ηπατοκυττάρων θα έχει εξαφανισθεί. Η μακροχρόνια όμως χορήγηση αντιϊκών ουσιών δημιουργεί το κατάλληλο πλαίσιο για την ανάδειξη μεταλλαγμένων στελεχών που δεν είναι πλέον ευαίσθητα στη θεραπεία.

Για σύγκριση με την κινητική του HIV, αναφέρεται ότι η ημερήσια παραγωγή του ιϊκού πολλαπλασιασμού είναι 10^9 γονιδιώματα και ο μέσος χρόνος ζωής των προσβεβλημένων λεμφοκυττάρων είναι μόνο 2 ημέρες. Επιτάχυνση της μείωσης των μολυσμένων ηπατοκυττάρων είναι θεωρητικώς δυνατή με τη συγχορήγηση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων (π.χ. ιντερφερόνη- α -IFN- α). Εξάλλου, ο συνδυασμός 2 ή περισσότερων αντιϊκών φαρμάκων θα μπορούσε να καθυστερήσει την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών και θα επέτρεπε τη μακροχρόνια αντιϊκή θεραπεία.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Στην οξεία ηπατίτιδα Β, η ηπατοκυτταρική βλάβη ακολουθεί χρονολογικά μια αρχική φάση έντονου πολλαπλασιασμού του ιού και συμπίπτει με την ανοσιακή απάντηση του ξενιστού. Εξάλλου, στη χρόνια HBV λοίμωξη άτομα με ενεργό πολλαπλασιασμό του ιού δεν παρουσιάζουν ιστολογικές βλάβες του ήπατος.

Ο ΗΒV δεν είναι κυτταροτοξικός ιός, αν και ορισμένοι ερευνητές πιθανολογούν ότι επί συσσωρεύσεως μεγάλου αριθμού ιϊκών γονιδιωμάτων (όπως σε περιπτώσεις ανοσοκαταστολής) εντός των

ηπατοκυττάρων υπάρχει ένας βαθμός ηπατοτοξικότητας. Η ίαση της ηπατοκυτταρικής βλάβης που προκαλεί ο ιός, βασίζεται στην αποτελεσματική κυτταρική και χημική ανοσιακή απάντηση του ξενιστή. Από τις αρχικές μελέτες είχε φανεί ότι τα φυσικά φονευτικά και κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα προκαλούν τη λύση των ηπατοκυττάρων στην οξεία και χρόνια ΗΒV ηπατίτιδα.

Η φλεγμονώδης αντίδραση στην ΗΒV λοίμωξη, οφείλεται στην ανοσιακή απάντηση που προκαλείται από την αναγνώριση Β και Τ κυτταρικών επιτόπων σε πεπτίδια του ιού. Οι Β κυτταρικοί επίτοποι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην προφύλαξη από τον ιό και σχετικά μικρό στην εξόντωση του ιού, για την οποία κεντρική θέση κατέχουν οι κυτταρικοί επίτοποι.

Οι ιϊκές πρωτεΐνες του πυρηνοκαψιδίου ή του φακέλου παράγονται στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο των ηπατοκυττάρων, αναγνωρίζονται και διασπώνται σε πεπτίδια 8-9 αμινοξέων από πρωτεάσες.

Έτσι, οι Τ κυτταρικοί επίτοποι που περιλαμβάνονται στα αντιγόνα ΗΒeAg και/ή ΗΒcAg ή και ΗΒsAg, εκφράζονται μαζί με αντιγόνα του συστήματος μείζονος ιστοσυμβατότητας (MHC) κλάσεως Ι στην πλασματοκυτταρική μεμβράνη των ηπατοκυττάρων και αποτελούν τον κύριο στόχο των ενεργοποιημένων CD8+ κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων.

Η πρωτεΐνη c περιέχει πολλούς κυτταροτοξικούς επιτόπους, ο κυριότερος των οποίων στα άτομα απλοτύπου HLA-A2 ευρίσκεται μεταξύ των αμινοξέων 18-27. Σε άτομα με άλλου HLA

απλοτύπου, οι θέσεις των κυτταρικών αυτών επιτόπων δεν είναι καθορισμένη.

Την εξουδετέρωση του ιού, την προφύλαξη των ηπατοκυττάρων από επαναμόλυνση και του ξενιστή από μόλυνση, προσφέρουν αντισώματα, έναντι των πρωτεϊνών του φακέλου (χημική ανοσία, παραγωγή αντί-ΗΒε). Έτσι, η εξαφάνιση των μολυσμένων ηπατοκυττάρων φαίνεται ότι εξαρτάται από τη λειτουργική επάρκεια και αποτελεσματικότητα της κυτταρικής και χημικής ανοσιακής απαντήσεως.

Η μετάπτωση σε χρονιότητα αποδίδεται σε ιικούς παράγοντες και σε γενετική ή επίκτητη μειονεκτική ανοσιακή απάντηση του ξενιστή. Ο ιός προσπαθεί να διαλάβει της προσοχής του ανοσιακού συστήματος του ξενιστή με την έκκριση της πρωτεΐνης e που εκφράζει ίδιους αντιγονικούς επιτόπους, με την παραγωγή σε περίσσεια της πρωτεΐνης επιφανείας, με την ενσωμάτωση στο DNA των ηπατοκυττάρων ή/και με την ανάπτυξη μεταλλαγών διαφυγής.

Εξάλλου, η πρωτεΐνη του πυρηνοκαψιδίου c καταστέλλει την παραγωγή β-ιντερφερόνης *in vitro* ενώ η ιϊκή πολυμεράση αναστέλει την παραγωγή α-IFN από τα ηπατοκύτταρα. Όσον αφορά την ανοσιακή αντίδραση του ξενιστή, έχει παρατηρηθεί ότι σε ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη υπάρχει αδυναμία παραγωγής αντί-HBs, παραγωγή αντί-ιδιοτυπικών αντισωμάτων, μειωμένη παράγωγή ιντερλευκίνης 1 και μειωμένη δραστικότητα των T λεμφοκυττάρων.

Τα νεογνά μητέρων με θετικό ΗΒεΑg μολύνονται σε ποσοστό 95% και μεταπίπτουν σε χρονιότητα γεγονός που αρχικά είχε αποδοθεί εσφαλμένα σε "ανοσιακή ανεπάρκεια". Φαίνεται ότι η πρωτεΐνη e της μητέρας περνά τον πλακούντα, προκαλεί ανοχή των κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων του νεογνού. που εξαρτώνται από τον θυμό των πρωτεϊνών ΗΒcΑg και ΗΒεΑg. Η διατήρηση λοιπόν της πρωτεΐνης e από τον ΗΒV και τους άλλους ιούς Herpanda, παρ' όλο ότι δεν συμμετέχει στον πολλαπλασιασμό,

τους, έχει ιδιαίτερη σημασία για τη χρονιότητα και διαιώνιση της λοιμώξεως.

ΜΕΤΑΛΛΑΓΕΣ ΤΟΥ HBV

Οι μεταλλαγές του HBV εντάσσονται στο ευρύτερο κεφάλαιο των μεταλλαγών του DNA και RNA και έχουν αναφερθεί εκτενώς σε διάφορες δημοσιεύσεις. Κατά τον πολλαπλασιασμό του HBV, η DNA/RNA πολυμεράση διαπράττει διαρκώς λάθη κυρίως στο στάδιο της ανάστροφης μεταγραφής δημιουργώντας συνεχώς μεταλλαγές χωρίς παράλληλα, να υπάρχουν μηχανισμοί διορθώσεως των λαθών των ενζύμων (ανάστροφης μεταγραφάσης και ιϊκής πολυμεράσης) που ελέγχουν τις παραπάνω φάσεις πολλαπλασιασμού.

Η συχνότητα των αυτόματων μεταλλαγών του HBV είναι πολύ μεγαλύτερη από την αναμενομένη και ξεπερνά κατά πολύ την αντίστοιχη του ανθρώπινου DNA. Έχει υπολογισθεί ότι σε κάθε νουκλεοτίδιο του HBV, σε κάθε άτομο με χρόνια HBV λοίμωξη, συμβαίνουν $1-3 \times 10^{-5}$ μεταλλαγές κάθε χρόνο ή κατ' άλλους 2×10^{-4} . Εξάλλου μέχρι και τα 12% των νουκλεοτιδίων του DNA μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των στελεχών ίου HBV.

Επειδή όμως το HBV DNA γονιδίωμα είναι πολύ συμπυκνωμένο και τα πλαίσια αναγνώσεώς του επικαλύπτονται, οι μεταβολές του γονιδιώματος δύσκολα οδηγούν σε μεταλλαγμένο ιό με δυνατότητα μεταδόσεως και πολλαπλασιασμού. Έτσι τα πλαίσια αναγνώσεως είναι καλώς διατηρημένα ακόμη και μεταξύ διαφορετικών ιών Hepanda.

Μεταλλαγές στο HBV γονιδίωμα συνήθως πραγματοποιούνται σε περιοχές του ιϊκού γονιδιώματος που τελούν υπό ανοσιακή (χημική και κυτταρική) πίεση. Η επικράτηση

ενός HBV στελέχους εξαρτάται από τη δυνατότητα να επιζήσει παρά τους ανοσιακούς μηχανισμούς του ξενιστή, να πολλαπλασιάζεται ικανοποιητικώς και να διατηρεί τη μολυσματικότητα του. Όμως, όταν τα μεταλλαγμένα κάτω από την ανοσιακή πίεση στελέχη μολύνουν νέο ξενιστή, η κλινική εικόνα ενδέχεται να τροποποιείται και η φυσική πορεία να είναι τελείως διαφορετική. Στο HBV γονιδίωμα έχουν περιγραφεί μεταλλαγές σε όλα τα πλαίσια αναγνώσεως.

Οι πρώτες μεταλλαγές του HBV που περιγράφηκαν αφορούν τους υπότυπους του HBsAg και οφείλονται σε νουκλεοτιδικές αλλαγές στην περιοχή του γονιδίου του περιβλήματος του. Οι υπότυποι του HBV χρησιμοποιήθηκαν σε ευρεία έκταση κυρίως στη δεκαετία του 1970 για τη μελέτη της μοριακής επιδημιολογίας της HBV λοιμώξεως πριν ακόμη γίνει γνωστή η δομή και η οργάνωση του HBV. Αργότερα αποδείχθηκε ότι αντιπροσωπεύουν τις πρώτες σημαντικές, σταθερές, γονιδιακές μεταλλαγές στην περιοχή του φακέλλου.

Ο αντιγονικός καθοριστής "α" αποτελεί τον εξου-δετερωτικό επίτοπο του HBsAg, έναντι του οποίου στρέφονται τα αντί-HBs, είναι πολύ καλά διατηρημένος σε όλα τα στελέχη, εξαιρετικά στερεοτακτικός πιθανότατα λόγω των δισουλφιδικών γεφυρών-δεσμών και αποτελεί τον κύριο (80%) χημικό επίτοπο. Περιπτώσεις οξείας λοιμώξεως με τον HBV μετά από επιτυχημένο εμβολιασμό έχουν περιγραφεί σε νεφροπαθείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, μετά από εκτεταμένο εμβολιασμό στη Γκάμπια της Αφρικής, στην Ιταλία, στη Σιγκαπούρη και στην Ιαπωνία.

Οι λοιμώξεις αυτές οφείλονται σε HBV με σημειακή μεταλλαγή στη θέση του νουκλεοτίδιου 587 (AGA-γουανιδίνη σε GGA-αδενίνη), που οδηγεί σε μετάφραση αργινίνης αντί γλυκίνης στη θέση του αμινοξέος 145 στη δεύτερη αγκύλη του επιτόπου "α". Με τη μεταλλαγή αυτή του ιού μεταβάλλεται η στερεοτακτική δομή του επιτόπου "α" και τον καθιστά άορατο από τα κυκλοφορούντα αντί-HBs και τα συνήθη μονοκλωνικά αντισώματα. Η ίδια

μεταλλαγή έχει περιγραφεί σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, που λαμβάνουν αντί-HBs (HBIG) με σκοπό την πρόληψη της υποτροπής της ηπατίτιδας Β στο μόσχευμα.

Η ενεργός HBV λοίμωξη των αντί-HBe θετικών ασθενών, οφείλεται σε προπυρηνική μεταλλαγή του HBV από γουανίνη (G) σε αδενίνη (A), στο προτελευταίο κωδικόνιο της προπυρηνικής περιοχής, στη θέση 1896, 5 νουκλεοτίδια πριν από το κωδικόνιο ενάρξεως της μεταφράσεως της πυρηνικής πρωτεΐνης c. Η σημειακή αυτή μεταλλαγή οδηγεί σε κωδικόνιο διακοπής της μεταφράσεως του αγγελιοφόρου RNA (UGG σε UAG ή TGG σε TAG στο HBV DNA) και έτσι σε διακοπή της μεταφράσεως και συνεπώς της παραγωγής της πρωτεΐνης e (μ -1896).

Σε ολόκληρο τον κόσμο διαπιστώθηκε σε ευρεία έκταση η ίδια ή άλλες μεταλλαγές της προπυρηνικής περιοχής του HBV όπως μεταλλαγή του βασικού προωθητή της πυρηνικής πρωτεΐνης, μεταλλαγή ή απώλεια του πρώτου κωδικονίου της προπυρηνικής περιοχής, μετακίνηση των πλαισίων αναγνώσεως, προσθήκη νέων νουκλεοτιδικών αλληλουχιών ή ποικίλες τροποποιήσεις μεμονωμένων νουκλεοτιδίων με το ίδιο αποτέλεσμα, δηλαδή τη μη παραγωγή της πρωτεΐνης e.

Συνέπεια της μεταλλαγής αυτής είναι η διακοπή της μεταφράσεως και η αναστολή της συνθέσεως της πρωτεΐνης e, χωρίς

να επηρεάζεται ο πολλαπλασιασμός ή η μεταδοτικότητα του ιού. Τη μεταλλαγή στη θέση 1896 συχνά ακολουθεί και δεύτερη στη θέση 1899 (κωδικόνιο 29, γουανιδίνη σε αδενίνη: μ -1896/ 1899) ή στο νουκλεοτίδιο 1898.

Φαίνεται ότι ο μ -1896 παραμένει σε ισορροπία με το φυσικό ιό και όταν επικρατήσει, οδηγεί μέσω της ανοσιακής

αντιδράσεως του ξενιστή και παράλληλα με μεταλλαγές της πυρηνικής περιοχής, σε ενεργό νόσο με ταχεία ανάπτυξη κίρρωσεως του ήπατος ή και ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

Ο mu-1896 είναι συχνότερος στις Μεσογειακές χώρες λόγω της συσχετίσεως του με το γονότυπο D. Η οξεία λοίμωξη με τον mu-1896 δε μεταπίπτει ποτέ σε χρονιότητα. Φαίνεται να υπάρχει από την αρχή της λοιμώξεως και να αυξάνει υπό την ανοσιακή πίεση του ξενιστή.

Ο προπυρηνικά μεταλλαγμένος ιός δεν παρουσιάζει τροποποιημένη παθογένεια από το φυσικό ιό. Σε ασθενείς με mu-1896 ιαιμία, ιστολογικώς διαπιστώνεται εικόνα φλεγμονής, που μπορεί να συνυπάρχει με αλλοιώσεις κίρρωσεως του ήπατος, ενώ ανοσοϊστοχημικά παρατηρείται έκφραση αντιγόνων ιστοσυμβατότητας κλάσης I και II, εναπόθεση ανοσοσφαιρινών και έντονη *in vitro* καθήλωση του συμπληρώματος.

Επίσης, στα επεισόδια ηπατοκυτταρικής βλάβης, κατ' αρχήν αυξάνεται το HBV-DNA και ακολούθως αρχίζουν να αυξάνονται οι τρανσαμινάσες και τα επίπεδα του αντί-HBc IgM. Τα δεδομένα αυτά ενισχύουν την άποψη της παθογόνου δράσεως του mu-1896 μέσω διεγέρσεως των T λεμφοκυττάρων και έντονης ανοσιακής αντιδράσεως.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λαμβουδίνη (3TC) ασθενών με HBeAg θετική 4 αρνητική χρονία HBV ηπατίτιδα, έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις αναπτύξεως αντιστάσεως στο φάρμακο με επανεμφάνιση της ιαιμίας δηλαδή ένα φαινόμενο διαφυγής ανάλογο με το παρατηρούμενο σε ασθενείς με HIV λοίμωξη. Το φαινόμενο διαφυγής έχει αποδοθεί στην ανάπτυξη 2 τύπων μεταλλαγών στην περιοχή C της πολυμεράσης του ιού, στο μοτίβο YMDD (τυροσίνη-μεθειονίνη-ασπαρτικό-ασπαρτικό).

Πιο συγκεκριμένα, η μεθειονίνη (M) αντικαθίσταται από βαλίνη (V) ή ισολευκίνη (I) στην πολύ καλά διατηρημένη περιοχή YMDD της περιοχής C της πολυμεράσης σε δύο (M528L και

M552V) ή 1 αμινοξύ (M552I). Η ανάπτυξη των μεταλλαγμένων στελεχών συνοδεύεται από μείωση της δράσεως της λαμβουδίνης κατά 20-100 φορές.

4ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΑ ΝΕΦΡΑ



Ο ΙΟΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑ

Ο ιός της ηπατίτιδας β εμπλέκεται στο χώρο της νεφρολογίας σε αρκετές περιπτώσεις. Καταρχήν με τη λοίμωξη που προκαλεί σε ασθενείς που αιμοκαθαίρονται καθώς και σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. Επίσης η ηπατίτιδα β έχει ενοχοποιηθεί στην παθογένεια διαφόρων σπειραματικών νόσων ενώ έχει σχετισθεί και με την πρόκληση οζώδους πολυαρτηρίτιδας, μιας αγγειίτιδας των μέσου μεγέθους αγγείων που προσβάλλει και το νεφρό.

ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟ ΗΒΝ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ

Το 1967 οι Blumberg περιέγραψαν το αυστραλιανό αντιγόνο το οποίο το βρήκαν ότι σχετιζόταν με την πρόκληση ιογενούς ηπατίτιδας. Πολύ σύντομα οι ίδιοι ερευνητές μελετώντας μεταγγιζόμενους ασθενείς βρήκαν το αντιγόνο αυτό ιδιαίτερα συχνό στους αιμοκαθαιρόμενους ενώ το 1969 ανακοίνωσαν μια επιδημία ιογενούς ηπατίτιδας όπου ανιχνεύθηκε σε ασθενείς και προσωπικό μιας μονάδας αιμοκάθαρσης στη Φιλαδέλφεια. Έκτοτε δεν χρειάστηκε μεγάλο χρονικό διάστημα για την ανάδειξη του προβλήματος της ηπατίτιδας β στην αιμοκάθαρση.

Τυπικά οι αιμοκαθαιρόμενοι που αναπτύσσουν τη νόσο είναι ανικτερικοί, με μικρή αύξηση των τρανσαμινασών, σπάνια παρουσιάζουν συμπτώματα ηπατίτιδας και συχνά γίνονται χρόνιοι φορείς ηπατίτιδας β. Ο αρχικός κίνδυνος ενός ασθενούς της αιμοκάθαρσης που αναπτύσσει τον ιό να παραμείνει θετικός για

αόριστο διάστημα βρέθηκε 62,8%.Ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται όσο η θετικότητα του ιού με αποτέλεσμα 5 μήνες θετικότητας να ανέρχεται σε 89%.Η πρόκληση χρόνιας φορείας δεν φαίνεται να επηρεάζεται

από την ηλικία , τη φυλή ή τον τύπο της της πρωτοπαθούς νεφρικής νόσου αλλά περισσότεροι άνδρες συγκριτικά με γυναίκες γίνονται χρόνιοι φορείς.

Για τους λόγους αυτούς οι ασθενείς της αιμοκάθαρσης αποτέλεσαν μια μεγάλη δεξαμενή δυνητικής μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας β , γεγονός που οδήγησε στη σημαντική βαθμού παρουσία της νόσου στον πληθυσμο των ασθενών αυτών στη δεκαετία του 70.επιπρόσθετα οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς με HbsAg έχουν σε υψηλό ποσοστό περίπου 60% χρόνια ηπατική νόσο.

Σχετικά με τον τρόπο μετάδοσης του ιού φαίνεται ότι μολυσμένα προϊόντα αίματος, τυχαία τρυπήματα με βελόνες και μόλυνση του περιβάλλοντος αποτελούν τα κύρια αίτια εξάπλωσης του στ κέντρα αιμοκάθαρσης .Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση της πρόκλησης ηπατίτιδας β στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς ως αποτέλεσμα διαφόρων προόδων που επιτελέστηκαν .καταρχήν με τη διευκρίνιση του τρόπου μετάδοσης του ιού κατέστη δυνατή η εφαρμογή γενικών μέτρων ελέγχου της λοίμωξης.

Αναμφίβολα ο έλεγχος του αίματος από το 1972 για την παρουσία του ιού αποτέλεσε το πιο σημαντικό μέτρο. Αργότερα η χρησιμοποίηση 'τρίτης γενιάς' ραδιοανοσολογικών τεχνικών ανίχνευσης μείωσε σε πολύ μεγάλο βαθμό τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με το αίμα που χορηγείται από τα τμήματα αιμοδοσίας.Επιπρόσθετα η ανακάλυψη και η ευρεία χρήση της ερυθροποιητίνης για τη διόρθωση της αναιμίας για τη διόρθωση της αναιμίας της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας τα τελευταία

χρόνια ήταν ένα ακόμα σημαντικό βήμα περαιτέρω της μετάδοσης της ηπατίτιδας β και όχι μόνο στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

Ένας ακόμα σημαντικός τομέας αφορά την εφαρμογή διαφόρων μέτρων ελέγχου των λοιμώξεων κατά τη διαδικασία της αιμοκάθαρσης και τη φροντίδα που πρέπει να λαμβάνεται από το ιατρικό και κυρίως από το νοσηλευτικό προσωπικό. Για την εντατικότερη και αποτελεσματικότερη εφαρμογή των γενικών μέτρων οι ασθενείς με ηπατίτιδα Β αιμοκαθαίρονται συνήθως σε χωριστό χώρο από τους άλλους ασθενείς και με μηχανήματα αποκλειστικά για αυτούς.

Τέλος, η ανάπτυξη ευαίσθητων δοκιμασιών η ανίχνευση του ιού και των υπόλοιπων δεικτών του HBV κατέστησε δυνατό τον περιοδικό έλεγχο της ορολογικής κατάστασης των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με αξιοπιστία γεγονός που αποδείχτηκε αποτελεσματικό για τη μείωση της διασποράς του HBV.

Ο συνδυασμός όλων των προαναφερθέντων μέτρων είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντικά μείωση της ηπατίτιδας Β στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς αλλά και στα κρούσματα που συνέβαιναν μεταξύ του προσωπικού των μονάδων. Πολλά από τα μέτρα αυτά είναι κατάλληλα για την πρόληψη της διασποράς και άλλων λοιμωδών νοσημάτων.

Ένα ακόμα σημαντικό βήμα από την ηπατίτιδα Β των ασθενών της αιμοκάθαρσης απέτέλεσε η παρασκευή εμβολίου για τον HBV. Σήμερα εμβόλια έναντι τα ηπατίτιδας Β παρασκευάζονται με τη μέθοδο του ανασυνδιασμένου DNA, είναι υψηλής αντιλονικότητας και ασφαλή και δεν υπάρχει κανένας κίνδυνος μετάδοσης άγνωστων μολυσματικών παραγόντων, ο φόβος ο οποίος υπήρχε παλαιότερα με τα εμβόλια τα παραγόμενα από ανθρώπινο πλάσμα. Ενώ όμως, μετά τη χορήγηση 3 δόσεων του εμβολίου (αρχική δόση, 1 και 6 μήνες μετά) το 98% τουλάχιστον των υγιών ατόμων αναπτύσσει προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων, δεν συμβαίνει το ίδιο με τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς .

Η μειωμένη ανοσογονικότητα και αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε αυτούς τους ασθενείς αποδείχτηκε σε διάφορες μελέτες , όπου μόνο στο 50%-75% των αιμοκαθαιρόμενων ο εμβολιασμός απέδωσε επαρκή αντισωματική απάντηση. Αυτό αναμφίβολα οφείλεται στην ανοσοανεπάρκεια την οποία προκαλεί η ουραιμία. Γι' αυτό και φαίνεται ότι απαιτείται μεγαλύτερος αριθμός δόσεων ή/ και μεγαλύτερες, διπλάσιες, δόσεις εμβολίου, για την επίτευξη υψηλού ποσοστού ορομετατροπής(92%).

Έχει προταθεί η έναρξη του εμβολιασμού κατά τα πρώιμα στάδια της νεφρικής ανεπάρκειας, όπου η ανοσοαπάντηση είναι ακόμα επαρκής, οπότε το ποσοστό ορομετατροπής φθάνει και μέχρι 70%. Εντούτοις και εδώ υπάρχουν προβλήματα, γιατί μειωμένη ανοσοαπάντηση γενικώς και ειδικά στο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β έχει αναφερθεί ακόμα και σε ασθενείς με κρεατίνη ορού μεταξύ 2 και 3 mg/dl. Ενθαρρυντικό τέλος, είναι το πρόσφατο εύρημα, σύμφωνα με το οποίο καλύτερη ανταπόκριση στο εμβόλιο είχαν ασθενείς που ελάμβαναν ερυθροποιητίνη. Τέλος , σε μία ανασκόπηση φαίνεται ότι η χορήγηση σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς 40 μg ανασυνδισμένου εμβολίου έναντι της ηπατίτιδας Β κατά τους μήνες 0,1 και 6 οδήγησε σε ανταπόκριση το 86% με την προϋπόθεση ότι η ένεση γινόταν στο δελτοειδή μυ και όχι στο γλουτό.

Σε ό,τι αφορά τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β, τα υπάρχοντα δεδομένα για τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς είναι πολύ πτωχά. Τόσο σε αυτούς όσο και στο γενικό πληθυσμό έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετά φάρμακα, όπως η βινταραμπίνη και το υδρικό μονοφωσφορικό άλας της, η ακυκλοβίρη και διάφοροι τύποι ιντερφερόνης, χωρίς κανένα να έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικό.

Σήμερα η πλέον εκτεταμένη κλινική εμπειρία και η καλύτερη αποτελεσματικότητα προέρχονται από τη χρήση της ιντερφερόνης-Α. το δοσολογικό σχήμα θεραπείας της χρόνιας ηπατίτιδας Β με ιντερφερόνη-Α είναι το χορηγούμενο στο γενικό πληθυσμό και δεν

χρειάζετε κάποια τροποποίηση. Όπως έδειξαν φαρμακοκινητικές μελέτες, ενώ και εδώ η ιντρεφερόνη-A αποδείχτηκε αναποτελεσματική στη θεραπεία της οξείας ηπατίτιδας Β.

ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ HBV

Η λοίμωξη του HBV μπορεί να συνδέεται άμεσα με μια ποικιλία νεφρικών νόσων. Τρεις είναι οι κύριοι τύποι νεφρικής νόσου οι οποίοι έχουν περιγραφεί με λοίμωξη από HBV : μεμβανώδης σπειραματοπάθεια, μεμβανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα και οζώδης πολυαρτηρίτιδα.

Μεμβανώδης νεφροπάθεια: θεωρείτε, αν και δεν έχει αποδειχθεί, ότι η εναπόθεση HBeAg και αντί-Hbe αντισώματος είναι υπεύθυνη για το σχηματισμό παθογενετικών υποεπιθηλιακών ανοσοεναποθέσεων.

Η μεμβανώδης νεφροπάθεια είναι συχνότερη στα παιδιά και σε πολλές περιπτώσεις λύεται αυτόματα, συνήθως με την εμφάνιση αντί-HBe αντισωμάτων στην κυκλοφορία. Αντίθετα, στους ενήλικες η ίαση της νεφροπάθειας είναι σπάνια και στις περιπτώσεις η νόσος εξελίσσεται στην πορεία του χρόνου.

Μεμβανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα: Εναποθέσεις HBsAg και HBeAg έχουν ενοχοποιηθεί για αυτόν τον τύπο νεφρίτιδας, αν και ο ακριβής τους ρόλος δεν έχει διευκρινισθεί.

Οζώδης πολυαρτηρίτιδα:

Θεραπεία: Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή κυτταροτοξικά φάρμακα για τη νεφρική νόσο που προκαλείται από το HBV δεν έχει αποδειχθεί επωφελής.

Αυτό αφορά κυρίως τα παιδιά με μεμβανώδη νεφροπάθεια ,στα οποία συνήθως υφίσταται σε διάστημα 6-24 μηνών. Μια

δυναμική εξαίρεση αποτελεί η βραχεία χορήγηση στεροειδών σε ασθενείς με ενεργό αγγειίτιδα με σκοπό να ελεγχθεί η φλεγμονώδης διαδικασία . Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η καταστολή του ανοσολογικού συστήματος μπορεί να προκαλέσει αυξημένο αναδιπλασιασμό του ιού και ίσως οδηγήσει σε έξαρση της χρόνιας ηπατίτιδας.

Το ενδιαφέρον είναι ότι παρατηρήσεις προερχόμενες από μη ελεγχόμενες μελέτες υποδεικνύουν ότι ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο ή αγγειίτιδα μπορεί να ωφελούνται με τη χορήγηση αντιικής θεραπείας. Συγκεκριμένα η ιντερφερόνη –α έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε σπειραματικές νόσους , ειδικά σε νεαρά παιδιά και σε ασθενείς από μη ενδημικές περιοχές.

5ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β ΣΤΗΝ

ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ



ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β ΣΤΗ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

Η ηπατίτιδα Β στην μικρή ηλικία, αν και ουσιαστικά δεν διαφέρει από τη νόσο των ενηλίκων, έχει ορισμένες ιδιαιτερότητες: α) ο κυριότερος τρόπος μετάδοσης είναι η περιγεννητική μόλυνση, β) η μικρή ηλικία κατά τη μόλυνση προδιαθέτει σε χρόνια φορία και γ) η ανταπόκριση στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β είναι μικρότερη από εκείνη των ενηλίκων, προκειμένου για τις μικρές ηλικίες.

Σε χώρες με υψηλό επιπολασμό φορέων (ΝΑ Ασία, Αφρική), 30% των παιδιών μολύνονται τον πρώτο χρόνο της ζωής. Αν η μητέρα είναι φορέας αντιγόνων s και e , το νεογνό έχει 85- 90% πιθανότητα να μολυνθεί κατά τον τοκετό, ενώ αν η μητέρα είναι φορέας αντιγόνου s με αντίσωμα e η πιθανότητα μειώνεται στο 10%.

Σε χώρες με μικρότερο επιπολασμό, όπως οι ΗΠΑ, αν και μόνο 8% των κρουσμάτων οξείας ηπατίτιδας Β συμβαίνουν τα πρώτα 10 χρόνια της ζωής, το 1/3 των χρόνιων περιπτώσεων της νόσου αφορούν σ' αυτά τα παιδιά.

Τρόποι μετάδοσης

Το νεογνό μολύνεται κατά τον τοκετό ή αμέσως μετά, με επαφή με αίμα ή άλλα βιολογικά υγρά της μητέρας μέσω αμυχών του δέρματος, μικροτραυμάτων ή βλεννογόνων. Εάν η μόλυνση δε συμβεί κατ τον τοκετό, ο κίνδυνος για ένα ανεμβολίαστο παιδί εξακολουθεί να υπάρχει λόγω της έκθεσης του στο θετικό οικογενειακό περιβάλλον. Υπολογίζεται ότι το 40% των παιδιών αυτής της κατηγορίας, με μητέρα θετική ως προς το αντιγόνο e , μολύνονται τα πρώτα πέντε χρόνια της ζωής.

Αυξημένο επίσης κίνδυνο μόλυνσης έχουν οι έφηβοι, λόγω αλλαγών συνηθειών και τρόπους ζωής. Υπολογίζεται ότι από τις

περιπτώσεις ηπατίτιδα Β σ' αυτήν την ηλικία, 50% οφείλονται σε σεξουαλική μετάδοση και 47% σε ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών.

Όπως και στους ενήλικους, αυξημένο κίνδυνο διατρέχουν παιδιά με ειδικά προβλήματα (πολυμεταγγιζόμενα, αιμορροφιλικά, σε αιμοδιύλιση) ή τρόφιμοι ιδρυμάτων για άτομα με νοητική υστέρηση. Παιδιά-φορείς δεν αποκλείονται από το σχολείο, εφ' όσον στοιχειώδεις κανόνες προφύλαξης είναι εφικτοί.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΒΟΛΗ

Η μόλυνση από τον ιό ηπατίτιδας β στην παιδική ηλικία μπορεί να προκαλέσει:

- Ασυμπτωματική λοίμωξη με ανάπτυξη HbsAg ή μετάπτωση σε χρονιότητα
- Οξεία ηπατίτιδα με ανάπτυξη HbsAg ή μετάπτωση σε χρονιότητα
- Βλατιδώδη ακροδερματίτιδα
- Χρόνια ενεργό ηπατίτιδα, κίρρωση, ΗΚΚ
- Νόσο οφειλόμενη σε ανοσοσυμπλέγματα(π.χ. μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα)
- Κεραυνοβόλο ηπατίτιδα

Στα βρέφη η νόσος είναι ασυμπτωματική σε ποσοστό <5%, σε παιδιά 1-5 χρόνων σε ποσοστό 5-15% και σε παιδιά >5 χρόνων σε ποσοστό 33-50%. Ηπατίτιδα μετά περιγεννητική μόλυνση εκδηλώνεται συνήθως μετά το 2^ο μήνα.

Η βλατιδώδης ακροδερματίτιδα χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση βλατιδώδους εξανθήματος, κυρίως στο πρόσωπο και τα

άκρα και ηπατομεγαλία, συνήθως χωρίς ίκτερο. Το εξάνθημα διαρκεί 2-3 εβδομάδες και σε ορισμένες περιπτώσεις ακολουθεί παρατεταμένη φορία HBsAg.

Η ανάπτυξη χρόνιας φορίας/νόσου είναι αντιστρόφως ανάλογη της ηλικίας μόλυνσης. Μετάπτωση σε χρόνια φορία παρατηρείται σε ποσοστό 70-90% σε παιδιά που μολύνθηκαν κατά τον τοκετό, 40-70% σε παιδιά ηλικίας 2-3 χρόνων, 10-40% σε παιδιά ηλικίας 4-6 χρόνων και 6-10% για ηλικίες >5 χρόνων. Εάν λάβει κανείς υπόψη ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης κίρρωσης ή ΗΚΚ είναι ανάλογος της διάρκειας της λοίμωξης υπολογίζεται ότι ο κίνδυνος αυτός για παιδιά με χρόνια νόσο φθάνει το 25%, σε σύγκριση με το 15% που παρατηρείται στους ενήλικες.

Ο κίνδυνος εμφάνισης κεραυνοβόλου ηπατίτιδας είναι παρόμοιος με αυτόν των ενήλικων και η επιβίωση με υποστηρικτική αγωγή δεν υπερβαίνει το 35%. Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα με θανατηφόρο εξέλιξη έχει περιγραφεί σε βρέφος μητέρας-φορέα με HBeAb(+) και HBV-DNA(-), καθώς και σε νεογνά μητέρων φορέων προπυρηνικώς μεταλλαγμένων στελεχών του ιού.

Πιθανολογείται ότι το HBeAb και HBcAb της μητέρας, μέσω του πλακούντα, ρυθμίζουν τη λύση των προσβεβλημένων ηπατοκυττάρων. Ο ιός επεκτείνεται στο ήπαρ και καθώς σε 3-6 μήνες τα μητρικά αντισώματα εξαφανίζονται, ευαισθητοποιημένα T λεμφοκύτταρα στα αντιγόνα e και c καταστρέφουν γρήγορα τα ηπατοκύτταρα.

Γενικότερα, η μεγαλύτερη ευχέρεια μετάπτωσης σε χρονιότητα των περιγεννητικών λοιμώξεων πιστεύεται ότι έχει σχέση με την παρουσία μητρικών αντισωμάτων, τα οποία δεσμεύουν την έκφραση ιικών αντιγόνων και του HBeAg, που πιθανόν να δρα ως ανοσοτροποποιητική πρωτεΐνη. Εξ άλλου, το ανοσολογικό σύστημα και ειδικότερα τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα που είναι υπεύθυνα για την κάθαρση των μολυσμένων ηπατοκυττάρων, δεν είναι πλήρως ανεπτυγμένο στο

νεογνό και το μικρό βρέφος, με αποτέλεσμα «ανοχή» και ελλιπή αντισωματική απάντηση.

Πρόληψη ηπατίτιδας Β

Από τις επιπλοκές της χρόνιας ηπατίτιδας Β σημειώνεται 5000-6000 θάνατοι ανά έτος.

Για την ουσιαστική μείωση της νοσηρότητας θα πρέπει το ποσοστό του άνοσου πληθυσμού να ξεπερνά το 90% και, ακόμη και τότε, θα πρέπει να περάσουν 20-25 χρόνια για να είναι εμφανή τα αποτελέσματα.

Ο μαζικός εμβολιασμός των βρεφών είναι οικονομικά πιο πρόσφορος (δεν χρειάζεται πάντα έλεγχος δεικτών ηπατίτιδας, χρησιμοποιείται μικρότερη ποσότητα για ορισμένα εμβόλια). Ακόμη και αν η ορολογική κατάσταση της μητέρας είναι άγνωστη, δεν θα εκτεθούν στον κίνδυνο νεογνά θετικών μητέρων. Στην ηλικία αυτή γίνονται συστηματικά και άλλοι εμβολιασμοί και συνεπώς είναι πιο εύκολη τόσο η συμμόρφωση των γονέων με τα χρονοδιαγράμματα των εμβολιασμών, όσο και η εξασφάλιση της ετοιμότητας και της οργάνωσης των χωρών ως προς την προληπτική ιατρική.

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας συνιστά (1992) για χώρες με ποσοστά φορέων <2% εμβολιασμό των ομάδων κίνδυνου, για χώρες με ποσοστά φορέων 2-10% εμβολιασμό των ομάδων κίνδυνου και του παιδικού πληθυσμού, και για χώρες με φορείς >10% εμβολιασμό όλου του επίνοσου πληθυσμού εφ' όσον αυτό είναι εφικτό. Η προοπτική είναι για χώρες με φορείς 8% ο εμβολιασμός των νεογνών να ενταχθεί στους υποχρεωτικούς εμβολιασμούς μέχρι το 1995 και στις υπόλοιπες μέχρι το 1997.

Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής προτείνει:

α) έλεγχο όλων των εγκύων για HBsAg

β) εμβολιασμό αμέσως μετά τη γέννηση των νεογνών των θετικών μητέρων

γ) εμβολιασμό των νεογνών των αρνητικών μητέρων, είτε αμέσως μετά τον τοκετό, είτε τους πρώτους μήνες της ζωής μαζί με άλλους προβλεπόμενους εμβολιασμούς.

δ) εμβολιασμό όλων των εφήβων και των ενηλίκων που ανήκουν στις ομάδες κίνδυνου.

Ο έλεγχος των εγκύων, εκτός του ότι εξασφαλίζει την άμεση αντιμετώπιση του νεογνού, δίνει την ευκαιρία ελέγχου και εμβολιασμού του οικογενειακού περιβάλλοντος της θετικής εγκύου. Υπολογίζεται ότι η πρακτική αυτή είναι και οικονομικά πρόσφορη, ακόμη και σε περιοχές με πολύ χαμηλά ποσοστά φορίας (0.06%).

Τα προτεινόμενα χρονοδιαγράμματα έχουν ως έξης:

α) παιδιά θετικών μητέρων:

- εμβόλιο αμέσως μετά τη γέννηση και χορήγηση υπεράνοσης γ-σφαιρίνης (HBIG 0,5ml)
- επανάληψη εμβολίου σε 1 και 6 μήνες

β) παιδιά αρνητικών μητέρων:

- εμβόλιο αμέσως μετά τη γέννηση, 2_η δόση σε 1-2 μήνες, 3_η δόση σε 6-18 μήνες ή
- 1_η δόση το 2^ο μήνα, 2_η δόση τον 4^ο μήνα, 3_η δόση μεταξύ 6-18 μηνών.
- Μεταξύ 1^{ης} και 2^{ης} δόσης πρέπει να μεσολαβεί τουλάχιστον ένας μήνας και μεταξύ 2^{ης} και 3^{ης} τουλάχιστον 4 μήνες. Ο στόχος είναι μέχρι την ηλικία των 18 μηνών όλα τα παιδιά να έχουν πάρει τρεις δόσεις εμβολίου.

γ) νεογνά μητέρων με άγνωστους δείκτες:

- Εμβόλιο αμέσως μετά τη γέννηση και επί HBsAg (+) της μητέρας χορήγησης και HBIG

δ) πρόωρα νεογνά υγιή:

- Εμβολιασμός, είτε μετά τη γέννηση, είτε πριν από την έξοδο από το νοσοκομείο

ε) πρόωρα νεογνά άρρωστα:

- Εμβολιασμός αφού σταθεροποιηθούν άλλα σοβαρά προβλήματα τους ή πριν την έξοδο τους από το νοσοκομείο.

Το εμβόλιο γίνεται στην πρόσθια επιφάνεια του τετρακέφαλου στα νεογνά και στο δελτοειδή σε μεγαλύτερα βρέφη παιδιά <10 χρόνων χορηγούνται 10μg (0.5ml) ανά δόση από το σκεύασμα που κυκλοφορεί στη χώρα μας.

Δεν αναφέρονται σοβαρές παρενέργειες από το εμβόλιο. Σε βρέφη, σε ποσοστό <7%, μπορεί να παρατηρηθούν μέτριος πυρετός, ερυθρότητα και πόνος στο σημείο της ένεσης και ελαφρά ανορεξία ή ευερεθιστότητα. Σε μεγαλύτερα παιδιά, εκτός από το σκεύασμα από τα ανωτέρω, μπορεί να υπάρξει κεφαλαλγία, κακουχία και γαστρεντερικά ενοχλήματα σε ποσοστό 10-25%.

Από τα εμβολιασμένα παιδιά, ασχέτως ηλικίας, 95-100% αναπτύσσουν τίτλο αντισωμάτων (HBsAb) > 10mIU/ml¹⁸⁻²⁰. Η διάρκεια της ανοσίας σχετίζεται με το μέγιστο τίτλο των αντισωμάτων με τη συμπλήρωση του αρχικού εμβολιασμού. Τίτλου >10 mIU/ml, που θεωρείται προστατευτικός, βρέθηκαν σε διάφορες μελέτες 4-7 χρόνια μετά τον εμβολιασμό.

Υπολογίζεται ότι η ανοσία διαρκεί 9-10 χρόνια και προκείμενου για παιδιά που δεν είναι εκτεθειμένα σε ιδιαίτερο κίνδυνο (π.χ. αρνητικό οικογενειακό περιβάλλον), δεν χρειάζονται αναμνηστικές δόσεις νωρίτερα. Αναμνηστικές δόσεις (ανά 5έτια) ίσως χρειάζονται, αφού ελεγχθεί ο τίτλος των αντισωμάτων, σε παιδιά που ζουν σε μολυσμένο περιβάλλον ή είναι ιδιαίτερα εκτεθειμένα σε κίνδυνο μόλυνσης για άλλους λόγους. Εν τούτοις και τίτλοι <10 mIU/ml είναι συνήθως επαρκείς, διότι σε αντιγονικό ερέθισμα η παραγωγή αντισωμάτων είναι ταχεία λόγω ανοσολογικής μνήμης.

Η χορήγηση του εμβολίου της ηπατίτιδας Β μαζί με αλλά εμβόλια (τετάνου, διφθερίτιδας, κοκκύτη, αιμόφιλου κλπ) δεν επηρεάζει την απάντηση στον εμβολιασμό και γίνονται προσπάθειες για την παρασκευή πολυδύναμων εμβολίων για ταυτόχρονη ανοσοποίηση σε μια ένεση.

Θεραπεία χρόνιας ηπατίτιδας Β

Η θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β αποσκοπεί στην καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού (αρνητικοποίηση δεικτών), μείωση της μολυσματικότητας, υποχώρηση της ηπατικής φλεγμονής και, μακροπρόθεσμα, στην αναστολή της εξέλιξης της νόσου και βελτίωση της πρόγνωσης για τον άρρωστο.

Η ιντερφερόνη-α είναι το φάρμακο που χρησιμοποιείται με τα καλύτερα αποτελέσματα. Παράγοντες που φαίνεται να επηρεάζουν θετικά την ανταπόκριση είναι η μικρή διάρκεια της λοίμωξης (<2 χρόνια), οι υψηλές τιμές τρανσαμινασών, τα χαμηλά επίπεδα HBV-DNA, η ύπαρξη ενεργού ηπατικής νόσου, η απουσία δεικτών μόλυνσης από HIV και HDV και μόλυνση άλλη πλην της περιγεννητικής.

Γενικά, τα παιδιά απαντούν λιγότερο καλά απ' ό τι οι ενήλικοι. Αλλά και μεταξύ ομάδων παιδικού πληθυσμού φαίνεται να υπάρχουν διαφορές. Τα παιδιά στη ΝΑ Ασία απαντούν λιγότερο από παιδιά καυκάσιας φυλής, γεγονός που σ' ένα ποσοστό οφείλεται ίσως στην υψηλή επίπτωση της λοίμωξης στη νεογνική ηλικία στις περιοχές αυτές.

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Α

Η ηπατίτιδα Α έχει παγκόσμια γεωγραφική κατανομή και αποτελούσε κατ' εξοχήν νόσο της παιδικής ηλικίας.

Στην Ελλάδα, δεδομένα των τελευταίων χρόνων δείχνουν μείωση του επιπολασμού της νόσου στις μικρές ηλικίες,

αποτέλεσμα, ενδεχομένως, της βελτίωσης του βιοτικού επιπέδου και των συνθηκών υγιεινής.

Κλινική εικόνα

Σε ηλικίες κάτω των 5 χρονών 90% των περιπτώσεων είναι υποκλινικές, σε αντίθεσή με τους ενήλικους όπου η νόσος είναι ικτερική (70-80%), βαρύτερη και διαρκεί περισσότερο.

Η νόσος είναι αυτοϊώμενη, δεν μεταπίπτει σε χρονιότητα και καταλείπει ισόβιο ανοσία. Στα παιδιά είναι σπάνιες οι περιπτώσεις υποτροπιάζουσας ή χολοστατικής ηπατίτιδας, που επιπλέκουν το 10% των περιπτώσεων στους ενήλικους.

Επιπλοκές όπως απλασία μυελού, παγκρεατίτιδα, μυοκαρδίτιδα, Guillain-Barre, είναι πολύ σπάνιες, ενώ αιμόλυση μπορεί να παρουσιάσουν άτομα με ανεπάρκεια G-6PD.Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα, κυρίως σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, αναφέρεται σε ποσοστά 0,01-0,1% σε παιδιά μέχρι 14 χρονών και μέχρι 2.6% σε ενήλικους.

Προστατευτικά αντισώματα από την άνοση μητέρα περνούν στο νεογνό και εξασφαλίζουν τους πρώτους 6-12 μήνες της ζωής.

Πρόληψη ηπατίτιδας A

Σε χώρες με χαμηλή ενδημικότητα, σε αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης βρίσκονται παιδιά που μετακινούνται σε χώρες υψηλής ενδημικότητας, παιδιά βρεφονηπιακών σταθμών, τρόφιμοι ιδρυμάτων για άτομα με νοητική υστέρηση και, γενικά, παιδιά εκτεθειμένα σε συνθήκες που δεν εξασφαλίζουν καθαρό νερό, ατομική υγιεινή και σωστό χειρισμό και παρασκευή τροφίμων. Ηπατίτιδα A έχει μεταδοθεί και παρεντερικά (παράγωγα αίματος, όταν υπάρχουν ατέλειες στην παρασκευή τους).

Δεν υπάρχει κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο νεογνό.

Παθητική ανοσοποίηση εξασφαλίζεται με τη χορήγηση γ-σφαιρίνης.

Τα μειονεκτήματα από τη χορήγηση γ-σφαιρίνης (επαναλαμβανόμενες ενέσεις, περιορισμένη διάρκεια προστασίας, ασάφεια ως προς τον ακριβή χρόνο έκθεσης, κόστους) καλύπτει η ενεργητική ανοσοποίηση με εμβόλιο ηπατίτιδας Α.

Προτάσεις για ενδεχόμενη ευρύτερη εφαρμογή του εμβολίου είναι: για χώρες μέσης ενδημικότητας, εμβολιασμός στην ηλικία 2-3 χρονών και για χώρες χαμηλής ενδημικότητας, εμβολιασμός σε ηλικία 2 μηνών – 2 χρονών.

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

Η ηπατίτιδα C στην παιδική ηλικία αφορά κυρίως σε παιδιά που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο λόγω ειδικών συνθηκών π.χ. πάσχοντες από μεσογειακή αναιμία, αιμορροφιλικοί, παιδιά σε αιμοδιύλιση. Η οριζόντια μετάδοση στο οικογενειακό περιβάλλον και η κάθετη, από μητέρα-φορέα στο νεογνό, είναι πιθανές αλλά όχι συχνές.

Η ηπατίτιδα C διαδράμει συνήθως ασυμπτωματικά και η εξέλιξη και η πρόγνωση της δεν διαφέρουν από αυτές των ενηλίκων.

Η ιντερφερόνη χρησιμοποιείται για θεραπεία της χρόνιας νόσου.

Περιγεννητική μόλυνση

Η κάθετη μετάδοση από τη μητέρα-φορέα στο νεογνό θεωρήθηκε πιθανή, λαμβάνοντας υπ' όψη τον τρόπο αυτό μετάδοσης της ηπατίτιδας Β. Εντούτοις, ευρήματα σε νεογνά μητέρων με θετικά αντί-HCV αντισώματα που είχαν επίσης θετικά αντισώματα, δεν ήταν αποδεικτικά μόλυνσης αλλά παθητικής μεταβίβασης αντισωμάτων, που εμφανίζονταν μετά τον 6ο μήνα.

Με τη βελτίωση των μεθόδων ανίχνευσης δεικτών του HCV και συγκεκριμένα του HCV-RNA, φαίνεται ότι υπάρχει η δυνατότητα μία τέτοιας μετάδοσης. Η παρουσία HIV στη μητέρα ίσως αυξάνει τον κίνδυνο μετάδοσης HCV.

Ενδοοικογενειακή μετάδοση

Όσον αφορά στην ενδοοικογενειακή μετάδοση, φαίνεται ότι ο κίνδυνος για παιδιά είναι μικρός. Ο επιπολασμός αντί- HCV αντισωμάτων σε παιδιά σε τέτοιες περιπτώσεις κυμαίνεται περί το 1,3-1,8%, ενώ σε άλλη μελέτη κανένα παιδί δεν βρέθηκε με θετικά αντισώματα.

6ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ

ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

Η γνώση και η διερεύνηση των συσχετίσεων άλλοτε άλλου βαθμού, με την ηπατίτιδα Β ορισμένων δερματοπαθειών είναι απαραίτητη. Μπορεί να αντιπροσωπεύουν το πρώτο σύμπτωμα για το οποίο ο ασθενής προσέρχεται στο γιατρό ενώ ο ίδιος αγνοεί την έκθεσή του στον ιό (HBV) που αποκαλύπτει ο ορολογικός έλεγχος.

ΣΥΝΔΡΟΜΗ ΤΥΠΟΥ ΟΡΟΝΟΣΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΟΔΡΟΜΗ ΠΕΡΙΟΔΟ

Πρόκειται για τη συνηθέστερη εκδήλωση της HBV λοίμωξης και εμφανίζεται 20-30% των περιπτώσεων. Παρατηρείται μόνο κατά την πρόδρομο περίοδο. Χαρακτηρίζεται από κνίδωση, πυρετό, πρωτεϊνουρία, πολυαρθραλγίες, αρθρίτιδα και αιματουρία. Οι αρθραλγίες είναι συνήθως οξείες συμμετρικές, αφορούν γόνατα και αγκώνες. Οι δερματικές εκδηλώσεις εφαρμόζουν ποικιλία. Η κνίδωση είναι το συνηθέστερο σύβασα και εμφανίζεται κατά τόπους ιστολογικά χαρακτηριστικά λευκοκυττκλαστικής αγγειίτιδας.

ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΒΛΑΤΙΔΩΔΕΣ ΕΞΑΝΘΗΜΑ ΤΟΥ ΚΟΡΜΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΝΩ ΑΚΡΩΝ

Σε σειρά 12 φορέων HBV στα χρόνια φάση, οι οποίοι ήσαν HbsAg θετικοί για 8 μήνες μέχρι 8 χρόνια, εμφανίστηκαν σαφώς αφοριζόμενες ερυθματώδεις βλατίδες διαμέτρου 2-3 mm με ελαφρά πορφυρική χροιά, εντοπιζόμενες συχνότερα στα άνω άκρα άμφω, χωρίς υποκειμενικά συμπτώματα. Οι βλάβες υποτροπίαζαν και διαρκούσαν 5-7 ημέρες. Ιστολογικά υπήρχε φυσιολογική επιδερμίδα και από ήπια μέχρι μέτρια μονοπυρηνική περιαγγειακή διήθηση συνοδευόμενη από ήπιο οίδημα του ενδοθηλίου.

ΒΛΑΤΙΔΩΔΗΣ ΑΚΡΟΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ (ΣΥΝΔΡΟΜΟ GIANOTTI-ROSTI)

Επιδημιολογικά η επίπτωση του εμφανίζει εποχιακή διακύμανση, ενώ έχει διαπιστωθεί πτώση της επίπτωσης του

συνδρόμου του σχετιζόμενου με HBV λοίμωξη ιογενείς λοιμώξεις σε παιδιά που εμφανίζουν το σύνδρομο, περιλαμβάνουν τον Epstein-Barr κυτταρομεγαλοιο ιό coxsackie A16 ιό coxsackie B παραгриπτικούς ιούς αναπνευστικό συγκυτιακό ιό. Όλα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι επάγεται από ασαφές ακόμη αντιγονικό ερέθισμα.

Το σχετιζόμενο με HBV λοίμωξη εμφανίζεται κατά κανόνα σε παιδιά ηλικίας 2-5 ετών με ανικτερική ηπατίτιδα Β. Χαρακτηρίζεται από άκνησμες ή και κνησμώδης στρογγυλές βλατίδες διαμέτρου 2-3 mm που δεν συρρέουν σε πλάκες. Εντοπίζονται στο πρόσωπο, γλουτούς και άκρα. Μπορεί να έχουν αποπεπλατυσμένη ή ομφαλωτή μορφή και δυνατόν να εμφανίσουν τα ισομορφικό φαινόμενο (koebner). Διαρκούν 15-30 ημέρες. Η ένταση και έκταση του εξανθήματος δεν προσδιορίζει τη διάρκειά του. Συνυπάρχει βουβωνική και μασχαλαία λεμφαδενοπάθεια.

Η ηπατίτιδα κορυφώνεται καθώς το εξάνθημα αρχίζει να σβύνει. Το ήπαρ παραμένει διογκωμένο για 1-3 μήνες. Αντισώματα δεν ανιχνεύονται όσο υπάρχει εξάνθημα αλλά μπορεί να ανιχνευθούν 6 μήνες μετά. Ιστοπαθολογικά υπάρχει μόνο περιαγγειακή λεμφοκυτταρική διήθηση ενώ στα τριχοειδή παρατηρείται οίδημα του ενδοθηλίου Ο.

ΟΖΩΔΕΣ ΕΡΥΘΗΜΑ

Χαρακτηριστικά έχει αναφερθεί περίπτωση 6χρονου αγοριού με HBV Λοίμωξη που παρουσίασε οζώδες ερύθημα στις κνήμες άμφω, ηπατομεγαλία χρόνια επιθετική ηπατίτιδα καθώς και κίρρωση. Ο συγκεκριμένος ασθενής έκανε κάθε μήνα ενέσεις γσφαιρίνης για χρόνια αναπνευστική λοίμωξη. Θεωρήθηκε ότι αυτές οι ενέσεις υποβοήθησαν την παραγωγή άνοσων συμπλεγμάτων που ανιχνεύθηκαν και ορολογικά. Η συνύπαρξη του οζώδους ερυθήματος με λοιμώδεις παράγοντες και ειδικότερα με ορολογικά ευρήματα σχετιζόμενα με την ηπατίτιδα Β αναφέρεται

διαχρονικά σε πολλές σειρές ωστόσο δεν έχει υπολογισθεί πραγματικός σχετικός κίνδυνος με βάση τον επιπολασμό στο γενικό πληθυσμό.

ΚΝΙΔΩΣΗ

Κατά κανόνα στην HBV λοίμωξη παρουσιάζεται σαν υποτροπιάζουσα κνίδωση. Ωστόσο έχουν αναφερθεί περιπτώσεις γενικευμένης οξείας κνίδωσης με πυρετό. Μετά 4 ημέρες η κνίδωση και ο πυρετός αρχίζουν να υποχωρούν. Μελέτες ΑΑΦ έδειξαν καθήλωση C3 , IgM, HbsAg και ινωδογόνου στο τοίχωμα των αγγείων των κνιδωτικών βλαβών. Κρυοιζήματα που ελήφθησαν κατά τη διάρκεια τέτοιων επεισοδίων μερικές φορές περιείχαν HbsAg και αντί-HBs. Πτώση στον ορό των επιπέδων CH50 , c3 & c4. Ενεργοποιούνται τόσο η κλασική όσο και η εναλλακτική οδός κατά τη διάρκεια τέτοιων επεισοδίων κνίδωσης .

ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΟΚΛΑΣΤΙΚΗ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ

Είναι σχετικά συχνό εύρημα η αποκάλυψη χρόνιας HBV λοίμωξης σε ασθενείς με ψηλαφητή πορφύρα. Χαρακτηριστικά σε σειρά 80 ασθενών οι 4 ήσαν χρόνοι φορείς του HbsAg . Δύο από αυτούς τους ασθενείς είχαν ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά οζώδους πολυαρτηρίδας ενώ οι υπόλοιποι δυο παρουσίασαν εναποθέσεις IgA γύρω και μέσα στα μικρά αγγεία και χαρακτηρίστηκαν σαν πορφύρα Hegoeh-Schonlein

Ο χρόνος κατά τον οποίο η ηπατίτιδα επάγει την αγγειίτιδα παρουσιάζει αξιοσημείωτη διακύμανση . Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις με χρόνια οξεία ηπατίτιδα που την παρουσίασαν μετά τρία χρόνια αλλά και μόνο τρεις εβδομάδες μετά έκθεση στην HBV.

Η δραστηριότητα της αγγειίτιδας δεν συσχετίζεται απαραίτητα μ' αυτήν της ηπατίτιδας ακολουθώντας τη συνήθη φυσική πορεία και συνήθως παρουσιάζει αρθραλγία , πυρετό , ωευρίτιδα και νεφρική συμμετοχή .

ΟΖΩΔΗΣ ΠΟΛΥΑΡΤΗΡΙΤΙΔΑ

Εκτιμάται ότι στις 500HBV λοιμώξεις θα εκδηλώσουν ΟΠ. Το 30-50% των περιπτώσεων της τελευταίας αποδίδεται στην ηπατίτιδα βχωρίς αυτό να έχει οποιαδήποτε προγνωστική αξία. Σε μια μικρή σειρά 3 από τους 9 ασθενείς με ηπατίτιδα β και ΟΠ κατέληξαν σε 6-8 μήνες από την έναρξη της ΟΠ , ενώ οι υπόλοιποι επιζήσαντες παρέμειναν χρόνιοι φορείς. Το HbsAg βρέθηκε θετικό στο 22% από έλληνες ασθενείς με ΟΠ.

Δερματολογικές εντοπίζονται στο 10-15% των περιπτώσεων οπ. Τα ευρήματα συμπεριλαμβάνουν συνήθως επώδυνα υποδόρια οζίδια εντοπιζόμενα στις κνήμες νεκρωτικές εκδηλώσεις, κνίδωση, αγγειοίδημα, και όταν υπάρχει αρτηριακή προσβολή, γάγγραινα των άκρων. Στους HbsAg θετικούς η προσβολή του ήπατος είναι ήπια.

Ιστολογικά η ΟΠ προσβάλλει αρτηρίες μέσου μεγέθους προκαλώντας παναρθηρίτιδα με ουδετεροφιλική διήθηση των αγγείων που οδηγεί σε θρόμβωση, απόφραξη και τελικά νέκρωση. Στο πλαίσιο αυτό επάγεται λευκοκυττοκλαστική φλεβίτιδα .Όταν τα δερματικά οζίδια απουσιάζουν τότε η βιοψία στη γαστρκνημία ή ηαπτηριογραφία του προσβεβλημένου οργάνου μπορεί να τεκμηριώσει τη διάγνωση.

Αιτία της αγγειακής βλάβης είναι τα άνοσα συμπλέγματα. Ηλεκτρονική μικροσκοπία και ΑΑΦ έδειξαν την παρουσία του HbsAg στο τοίχωμα των προσβεβλημένων αγγείων.

ΓΑΓΓΡΑΙΝΩΔΕΣ ΠΥΟΔΕΡΜΑ

Ασθενείς με χρόνια ενεργό ηπατίτιδα β έχουν αναπτύξει ΓΠ. Πρόκειται για μία από τις συστηματικές νόσους που έχουν καταγραφεί μεταξύ των ασθενών με ΓΠ. Άλλες είναι η ελκώδης κολίτις, παραπρωτειναιμίες, οροθετική και οροαρνητική αρθρίτιδα κ.λπ. Η νόσος απόμονήρεις ή πολλαπλές εξελκώσεις στα κάτω άκρα αλλά και οπουδήποτε. Ιστοπαθολογικά εμφανίζει φλεγμονώδη διήθηση και αγγειίτιδα.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΥΠΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΜΥΟΣΙΤΙΔΑΣ

Έχει συνδυαστεί σε μια περίπτωση, η οξεία HbsAg-οροθετικότητα και η κλινική εικόνα τύπου δερματομυοσιτιδας με το ερυθροιώδες εξάνθημα σαν ηλιοτρόπιο στα άνω βλέφαρα, ερύθημα παρειών και την εκσεσημασμένη μυϊκή αδυναμία. Συνυπήρχε αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση οπού και τυπικές μυοπαθητικές βλάβες των εγγύς του κορμού μυών .

ΟΜΑΛΟΣ ΛΕΙΧΗΝΑΣ

Εκτιμάται ότι οι ασθενείς με ηπατίτιδα β έχουν διπλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν ομαλό λειχήνα από το γενικό πληθυσμό .Σε αναδρομική μελέτη βρέθηκε ότι το 11,3% των ασθενών με λειχήνα είχαν χρόνια ενεργό ηπατίτιδα.. Σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι ανάμεσα σε 87 περιπτώσεις λειχήνατο 44% είχαν είτε αντι-HBV είτε αντι-HCV αντισώματα στον ορό.

Προτάθηκε ότι ο λειχήνας και η χρόνια ενεργός ηπατίτιδα έχουν ομοιότητες τόσο ανοσολογικά όσο και ιστολογικά:και στις δυο υπάρχει λεμφοκυτταρική διήθηση καθώς και κολλοειδή σωματία και τέλος ινώδης σκλήρυνση κατά την επούλωση. Ωστόσο σε 15 περιπτώσεις διαβρωτικού λειχήνα στόματος μόνο μια ήταν θετική για τη νόσο. Ο λειχήνας παρουσιάστηκε και σαν

παρενέργεια της θεραπείας με ιντερφερόνη –άλφα και υποχώρησε μετά το τέλος της.

ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΟ ΕΜΒΟΛΙΟ

Έχει αναφερθεί εμφάνιση αγγειίτιδας μετά από χορήγηση ανασυνδυασμένου εμβολίου τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε μεταμοσχευμένο νεφροπαθή. Η σοβαρή αυτή παρενέργεια απαιτεί διακοπή του προγράμματος εμβολιασμού και συνιστά ένδειξη αποφυγής ανοσοποίησης ασθενών με ενεργό αγγειίτιδα.

Μια άλλη παρενέργεια του εμβολιασμού είναι η εμφάνιση λειχνοειδούς αντίδρασης δηλαδή της άτυπης έκφρασης ομαλού λειχήνα στην παιδική ηλικία με έντονο κνησμό σε σχετικά μικρό ποσοστό ανοσοποιηθέντων παιδιών, αλλά και τυπικού ομαλού λειχήνα σε ενήλικους. Χαρακτηρίζεται από ερυθρηματώδεις και κνησμώδεις βλάβες που καθίστανται κυανέρυθρες λίγο πριν την αυτόματη υποχώρησή τους.

Το εξάνθημα ενίοτε ακολουθεί τις γραμμές του blaschko , πιθανόν επομένως ένας συγκεκριμένος κλώνος επιδερμικών κυττάρων να είναι ο στόχος της φλεγμονής. Φαίνεται όμως ότι περισσότερο οφείλεται σε γενετική προδιάθεση αφού εμφανίζεται συχνότερα σε τύπος δέρματος 5 και 6. Η επίπτωση της παρενέργειας με βάση το περιεχόμενο του εμβολίου έδειξε σημαντική συσχέτιση μόνο του HbsAg και του επίτοπου s με την εμφάνιση λειχήνα .Η περίοδος επώασης αυτής της παρενέργειας παρουσιάζει αξιοσημείωτη διακύμανση . Εμφανίστηκε από 1-5

εβδομάδες μετά την πρώτη δόση και μόλις 3 ημέρες μετά τη δεύτερη.

Παρά το ότι ο εμβολιασμός είναι καλά ανεκτός έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις υπερευαισθησίας όπως κνίδωση και το αγγειοίδημα. Είναι δυνατή η συνέχιση της διακοπείσας ανοσοποίησης σε νοσοκομειακό περιβάλλον μετά ενδελεχή έλεγχο , αρνητικό για το εμβόλιο. Η κνίδωση και το αγγειίδημα εμφανίστηκαν σε ώρες ή δέκα μέρες μετά την πρώτη ή και τη δεύτερη δόση του εμβολίου, χωρίς προηγούμενο ιστορικό αλλεργίας και διάρκεσαν από 1 ημέρα μέχρι και 3 εβδομάδες.

Τέλος έχει αναφερθεί εμφάνιση μονήρους μαστοκυττώματος στο σημείο του εμβολιασμού. Συγκεκριμένα σε θήλυ βρέφος χορηγήθηκε ανασυνδυασμένο εμβόλιο και τον επόμενο χρόνο εμφάνισε στο μηρό ερυθματώδη κηλίδα με σαφή όρια, διαμέτρου 3,5-4 εκατοστών επί της οποίας επικαθόταν βλατίδα λευκωπή, δικτυωτής υφής , με θετικό το σημείο Darier. Η βιοψία επιβεβαίωσε τη διάγνωση με ανεύρεση άφθονων μαστοκυττάρων στο ανώτερο χορίο.

7ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΕΜΒΟΛΙΟ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΗΒV

ΕΜΒΟΛΙΟ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

Οι ανακαλύψεις αυτές συντέλεσαν ουσιαστικά στη λήψη ειδικών μέτρων πρόληψης και αντιμετώπισης της νόσου. Έγινε όμως φανερό ότι μόνο η ανακάλυψη και η εφαρμογή προληπτικού εμβολιασμού θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά ή να εξαφανίσει τη νόσο. Το εμβόλιο θα έπρεπε να είναι ειδικό για κάθε ιό, αφού δεν υπάρχει διασταυρούμενη ανοσία και η κλινική εικόνα είναι όμοια. Τοναρχικό ενθουσιασμό από την ανακάλυψη και εφαρμογή του εμβολίου κατά της ηπατίτιδας Α και Β, ακολούθησε απαισιόδοξα για ανάλογη επιτυχή αναπτυξη εμβολίου κατά της ηπατίτιδας C λόγω της μεγάλης μεταβλητότητας του ΗCV, Εμβόλιο αναπτύχθηκε και κατά του HEV, η σημασία του ιού αυτού όμως είναι δευτερεύουσα, για αυτό δεν έχει εφαρμοσθεί μέχρι σήμερα εμβολιασμός

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

Η ηπατίτιδα β θεωρείται η σημαντικότερη μορφή ιογενούς ηπατίτιδος. Αυτό οφείλεται στη σοβαρότερη κλινική εικόνα , στη μεγαλύτερη θνησιμότητα , στη δημιουργία χρόνιας ιοφορίας και στο μεγαλύτερο επιπολασμό ασυμπτωματικών φορέων ή χρόνιων ηπατοπαθειών από το HBV σε σχέση με τους άλλους ιούς. Σήμερα υπολογίζεται ότι υπάρχουν 350 εκατομμύρια φορέων σε όλο τον κόσμο που σε ποσοστό 30% θα πεθάνουν από την χρόνια ηπατοπάθεια και τον πρωτοπαθή καρκίνο του ήπατος που προκαλεί. Παγκοσμίως ο ετήσιος θάνατος φτάνει το 1 εκατομμύριο.

Στην Ελλάδα ο επιπολασμός της ηπατίτιδας β είναι υψηλότερος σε σχέση με όλες τις άλλες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Υπάρχουν όμως άλλες περιοχές της γης όπου ο επιπολασμός είναι πολλαπλάσιος σε σχέση με την Ελλάδα.

Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι υπάρχουν πάνω από 300.000 φορείς του HBV .Αυτό οφείλεται κυρίως στις επικρατούσες συνθήκες υγιεινής και διαβίωσης , καθώς και στη μεγαλύτερη ιατρογενή διασπορά ,ιδιαίτερα με τους παιδικούς εμβολιασμούς. Τα τελευταία χρόνια η βελτίωση των συνθηκών υγιεινής και ο περιορισμός της ιατρογενούς διασποράς με τη χρησιμοποίηση ιατρικών εργαλείων μιας χρήσεως και τον έλεγχο του αίματος και των παραγώνων αυτού είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της επιπτώσεως της νόσου. Η έναρξη της ευρείας χρησιμοποίησης του εμβολίου κατά της ηπατίτιδας β καθώς και ο έλεγχος των εγκύων για ιοφορία συνέβαλε επίσης στη μείωση αυτή .

ΕΜΒΟΛΙΟ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

Η ανακάλυψη του HbsAg έδωσε σημαντική ώθηση και ελπίδες για ανάπτυξη του σχετικού εμβολίου .Οι πρώτες προσπάθειες έγιναν λίγα χρόνια αργότερα με χρήση αδρανοποιηθέντος πλάσματος φορέων .Η μέθοδος τελειοποιήθηκε και το πρώτο εμβόλιο από κεκαθαρμένο HbsAg από πλάσμα φορέων κυκλοφόρησε το 1982 στο εμπόριο.

Η τόσο πολυέξοδη παραγωγή του καθώς και η δυσχέρεια ανευρέσεως του αρχικού υλικού αύξησαν την τιμή του σε επίπεδα απαγορευτικά για την ευρύτερη εφαρμογή του .Έτσι αρχικά χρησιμοποιήθηκε μόνο για τις ομάδες υψηλού κινδύνου των ανεπτυγμένων χωρών ,όπου βεβαίως ο επιπολασμός της νόσου είναι πολύ χαμηλός σε σχέση με τις υπό ανάπτυξη χώρες.

Η επίτευξη παραγωγής εμβολίου με γενετικό ανασυνδυασμό μείωσε την τιμή του αλλά και την κατά βούληση διαθεσιμότητα του.

Στην Ελλάδα η εφαρμογή του μαζικού εμβολιασμού των βρεφών άργησε να εφαρμοσθεί λόγω της υψηλής τιμής του εμβολίου. Εντούτοις οι προσπάθειες της Εθνικής επιτροπής Ηπατίτιδας ,της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών, των διάφορων επιστημονικών οργανώσεων και ιδιαίτερα η αποφασιστική στάση της Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρείας συνετέλεσαν ώστε να νωρίτερα ο εμβολιασμός των βρεφών.

Στις αρχές του 1998 θεσπίστηκε και άρχισε υποχρεωτικός εμβολιασμός των βρεφών σε ολόκληρο τον κόσμο. Ο δωρεάν εμβολιασμός καλύπτεται από το Υπουργείο υγείας και από τα διάφορα ασφαλιστικά ταμεία .

Όπως όμως τονίστηκε καθοριστικός παραμένει ακόμη ο έλεγχος των εγκύων για ιοφορία. Θα πρέπει να αντιμετωπισθεί ουσιαστικά η κάθετη μετάδοση της HBV λοίμωξης .Για το σκοπό αυτό επί HbsAg θετικής εγκύου θα πρέπει να αρχίσει ανοσοπροφύλαξη αμέσως μετά τη γέννηση.

Η ανοσοπροφύλαξη με υπεράνοσο κατά της ηπατίτιδας β γ-σφαιρίνη και η σύγχρονη έναρξη εμβολιασμού κατά το πρώτο 24ωρο μετά τη γέννηση προστατεύει κατά 95% περίπου τη περιγεννητική λοίμωξη του νεογνού. Υπολείπεται μόνο 5% πιθανότητα να αναπτυχθεί λοίμωξη και να εγκατασταθεί χρόνια ιοφορία όταν η λοίμωξη έχει συμβεί ενδομητρίως.

Πειραματικές κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι άμεση εντός των πρώτων 24ωρών από τη γέννηση έναρξη του εμβολιασμού παρέχει την ίδια πιθανότητα πρόληψης της περιγεννητικής μεταδόσεως , με τη συνδυασμένη παρέμβαση. Αυτό είναι σημαντικό για τις αναπτυσσόμενες χώρες που τόσο ο έλεγχος των εγκύων όσο και η χορήγηση HBIG δεν είναι εφικτή λόγω του υψηλού κόστους .Αρκετές από αυτές σήμερα αρχίζουν τον εμβολιασμό αμέσως μετά τη γέννηση.

ΝΕΟΤΕΡΑ ΕΜΒΟΛΙΑ

Η παραγωγή εμβολίου από πλάσμα φορέων εξακολουθεί να είναι πηγή φθηνού αλλά και αποτελεσματικού εμβολίου. Σε ορισμένες χώρες όπου η ιοφορία είναι υψηλή η πηγή πλάσματος είναι ευχερής .Για αυτό αναπτύχθηκαν εγκαταστάσεις παραγωγής εμβολίου που το χρησιμοποιούν τοπικά ή και σε άλλες αναπτυσσόμενες χώρες.

Η κατά βούληση παραγωγή εμβολίου από γενετικά ανασυνδυασμένο DNA έγινε περισσότερο αποδεκτή και αντικατέστησε το αρχικό εμβόλιο. Όπως όμως αναφέρθηκε το εμβόλιο αυτό δεν είναι αρκετά ανοσογονικό για να προστατεύει αποτελεσματικά άτομα με μειωμένη ανοσολογική ικανότητα. Για τις περιπτώσεις αυτές θα ήταν χρήσιμο να εφαρμόζεται η νέα γενιά των υπό ανάπτυξη εμβολίων που μετά από κατάλληλο γενετικά ανασυνδυασμένο DNA περιέχουν και το pre-S αντιγόνο, που αυξάνει σημαντικά την ανοσογονικότητα του εμβολίου.

Σήμερα γίνεται προσπάθεια αναπτύξεως γονιδιακού εμβολίου .Η ενδομυϊκή χορήγηση αυτού προκαλεί ενσωμάτωση στις μυϊκές ίνες οι οποίες επί δύο τουλάχιστον μήνες παράγουν συνεχώς το αντίστοιχο αντιγόνο. Έτσι επιτυγχάνεται συνεχής αύξηση σε υψηλά επίπεδα του τίτλου αντισωμάτων επί 4 συνεχείς μήνες. Επίσης μεγάλο πλεονέκτημα του εμβολίου αυτού είναι η χορήγηση του σε μία μόνο δόση.

ΕΜΠΟΔΙΑ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΥΠΕΡΠΗΔΗΘΟΥΝ

Παρά τα θεαματικά αποτελέσματα του γενικού εμβολιασμού θα πρέπει να υπερπηδηθούν ορισμένα προβλήματα. Το εμβόλιο της ηπατίτιδας β είναι εξαιρετικά ανοσογονικό . Προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων παραμένουν για δέκα χρόνια περίπου. Πιστεύεται όμως ότι η παραμονή της ανοσολογικής μνήμης θα εξακολουθήσει να προστατεύει για πολύ περισσότερα χρόνια. Χρειαζόμαστε εντούτοις ισόβια ανοσία που δε μπορεί να εγγυηθεί ο εμβολιασμός κατά τη βρεφική ηλικία. Θα ήταν πιθανόν σκόπιμη η χορήγηση αναμνηστικής δόσης κατά την έναρξη της σεξουαλικής ζωής. Η ανάπτυξη ισόβιας ανοσίας χωρίς την ανάγκη αναμνηστικών δόσεων θα ήταν πολύ επιθυμητή.

Ο φόβος ανεπιθύμητων παρενεργειών αποτελεί σοβαρό εμπόδιο στην εφαρμογή οποιοδήποτε εμβολίου. Γι' αυτό οι υπηρεσίες δημόσιας υγείας εξακολουθούν και μετά την έγκριση και κυκλοφορία του εμβολίου να επαγρυπνούν για την διάγνωση πιθανών ανεπιθύμητων παρενεργειών αποτελεί σοβαρό εμπόδιο στην εφαρμογή οιοδήποτε εμβολίου.

Γι' αυτό οι υπηρεσίες δημόσιας υγείας εξακολουθούν και μετά την έγκριση και κυκλοφορία του εμβολίου να επαγρυπνούν για τη διάγνωση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών. Έχουν εκφραστεί επιφυλάξεις για την ασφάλεια του εμβολίου, λόγω της πιθανής συσχέτισης του εμβολιασμού με την πρόκληση ή αναζωπύρωση χρόνιων απομυελινωτικών παθήσεων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος ή και κατά πλάκας σκλήρυνσης.

Οι περισσότερες ανησυχίες εκφράστηκαν στη Γαλλία, από επιδημιολογική έρευνα που υπολόγισε ότι αρκετές περιπτώσεις των παθήσεων αυτών εμφανίστηκαν σε άτομα που είχαν εμβολιαστεί κατά της ηπατίτιδας Β. Εντούτοις, δεν διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ανωτέρω παθήσεων και του εμβολιασμού κατά της ηπατίτιδας Β.

Αντίθετα, όχι μόνο δεν τεκμηριώθηκε στατιστικά η υποτειθείσα συσχέτιση, αλλά διαπιστώθηκε ότι η κατά ηλικία κατανομή των περιπτώσεων αυτών δεν διέφερε από τη γνωστή ηλικιακή κατανομή σε άτομα που δεν έχουν εμβολιαστεί. Επιπλέον, δεν διαπιστώθηκε οποιαδήποτε χρονική συσχέτιση μετά τον εμβολιασμό. Εντούτοις, επειδή πρόκειται για εμβόλιο που εφαρμόζεται σε όλο τον πληθυσμό και επειδή υπάρχει σημαντική πολιτική ευαισθησία, έχουν ήδη γίνει αρκετές νέες ερευνητικές προσπάθειες από αρκετά κέντρα.

Η ηπατίτιδα Β όμως αποτελεί συνεχή σοβαρό κίνδυνο υγείας, που μπορεί αποτελεσματικά να προβληθεί με το εξαιρετικά αποτελεσματικό εμβόλιο. Για το λόγο αυτό, με βάση τα μέχρι σήμερα δεδομένα, τόσο η που όσο και η Επιτροπή Πρόληψης της Ηπατίτιδας Β (VHPB) εξέδωσαν ανακοινώσεις, στις οποίες τονίζεται ότι ο εφαρμοζόμενος μαζικός εμβολιασμός των βρεφών και εφήβων καθώς και των ενηλίκων που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου πρέπει να συνεχιστεί.

Η αποδοχή από τους γονείς και η μείωση του κόστους του εμβολιασμού θα επιτυγχάνονταν με το συνδυασμό του με τα βασικά παιδικά εμβόλια. Ήδη άρχισε να κυκλοφορεί συνδυασμένο

DTP+HBV εμβόλιο που αποδείχτηκε εξίσου αποτελεσματικό για όλα τα τέσσερα αντιγόνα.

Συνδυασμός επίσης επιτεύχθηκε με το εμβόλιο της Ηπατίτιδας Α. το εμβόλιο αυτό θα ήταν χρήσιμο για ορισμένες περιοχές αφού γνωρίζουμε ότι τόσο η ηπατίτιδα Β όσο και η Α ενδημούν στις ίδιες περίπου περιοχές της γης.

Σχήμα εμβολιασμού

Τα εμβόλια από ανασυνδιασμένο DNA που κυκλοφορεί στο εμπόριο είναι το Engerix B (Smith Kline Beecham) και το Recombivax HB (MSD). Τα προτεινόμενα σχήματα εμβολιασμού είναι δύο. Το πρώτο περιλαμβάνει 4 δόσεις στους 0, 1, 2, 12 μήνες και το δεύτερο 3 δόσεις στους 0,1 και 6 μήνες. Η δόση του 1 mL περιέχει 20μg HBsAg στο Engerix και 10μg στο Recombivax. Επίσης κυκλοφορεί ειδική συσκευασία για τα βρέφη και παιδιά του 0,5 ml, καθώς και των 40 μg για ανοσοκατασταλμένα άτομα.

Το εμβόλιο χορηγείται ενδομυϊκά στους ενήλικες στο δελτοειδή, ενώ στα βρέφη στην εξωτερική επιφάνεια του μηρού. Παρενέργειες εκτός από σπάνιες τοπικές δεν αναφέρονται. Ο εμβολιασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ

Ο έλεγχος δεν θεωρείται αναγκαίος. Συνιστάται μόνο σε άτομα που κάνουν αιμοκάθαρση, θετικά άτομα, νεογνά μητέρων φορέων HbsAg και στο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό, όταν μολύνεται από HbsAg θετικό ασθενή.

Ο έλεγχος γίνεται σε 1-6 μήνες μετά την ολοκλήρωση των δόσεων. Στα νεογνά ο έλεγχος γίνεται σε 5-9 μήνες μετά τον εμβολιασμό. Ικανοποιητικό επίπεδο anti-HBs θεωρείται >10 IU/L. Αναμνηστική δόση χορηγείται στα άτομα που δεν ανταποκρίθηκαν στον εμβολιασμό.

ΕΙΔΙΚΗ ΗΙΒΓ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΗ – ΠΑΘΗΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Για την προφύλαξη μετά έκθεση χρησιμοποιείται και η ΗΒΙΓ , η οποία περιέχει υψηλούς τίτλους anti- Ηβς

Η χορήγηση συνιστάται :

- 1) Σε νεογνά θετικών μητέρων . Χορηγείται μια δόση 0,5 ml ενδομυϊκώς μέσα σε 24 ώρες από τη γέννηση .
- 2) Μετά τη διαδερμική ή βλεννογόνο έκθεση σε HbsAg θετικά υλικά . Χορηγείται μια δόση 0,06ml β.σ. ή 5 ml στους ενήλικους μέσα σε 24 ώρες από την έκθεση.
- 3) Μετά από σεξουαλική επαφή με θετικό άτομο .Χορηγείται 1 δόση σε 14 το πολύ ημέρες από την έκθεση.

Βέβαια σε όλες τις περιπτώσεις συνδυάζεται με εμβολιασμό, αν δεν έχει προηγηθεί στο παρελθόν.

ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΕΠΙ ΕΚΘΕΣΕΩΣ

Επί εκθέσεως σε άτομο με ΗΒV λοίμωξη επιβάλλεται η λήψη γενικών μέτρων ελέγχου τόσο του ασθενούς όσο και του

εκθέτοντος .Ανάλογα με τα ευρήματα του ελέγχου προλαβαίνουμε σε ανοσοπροφύλαξη.

- 1) Επί εκθέσεως του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού κατά την εξάσκηση του επαγγέλματος του. Η έναρξη ανοσοπροφύλαξης θα πρέπει να είναι άμεση , ανάλογα με τη πηγή της εκθέσεως και τη ανοσολογική κατάσταση του εκτέθεντος. Ως πηγή λοιμώξεως μπορεί να είναι ασθενής με οξεία νόσηση ή χρόνια ιοφορία. Λοίμωξη μπορεί να συμβεί χωρίς εμφανή τραυματισμό μετά έκθεση σε διάφορες βιολογικές εκκρίσεις του ασθενούς ή εμμέσως από μολυσμένα αντικείμενα, όπου ο HBV μπορεί να επιζήσει επί μια περίπου βδομάδα. Διαφορετική θα είναι η στρατηγική που θα ακολουθήσουμε ανάλογα με την ανοσολογική κατάσταση του εκτέθεντος, από προηγηθείσα φυσική λοίμωξη ή εμβολιασμό.
- 2) Σε περίπτωση εμφάνισης κρούσματος στο οικογενειακό περιβάλλον γίνεται έλεγχος όλων των μελών και κυρίως των συζύγων Αν υπάρχει έκθεση μέλους της οικογένειας π.χ. δάγκωμα από HbsAg θετικό άτομο ή από διαβλεννογόνια έκθεση σε αίμα του θετικού ατόμου χορηγείται μια δόση HBIG αμέσως μετά την έκθεση. Ακολουθεί ο εμβολιασμός την ίδια ημέρα ή μέσα σε 7 ημέρες το πολύ.
- 3) Σε περίπτωση σεξουαλικής επαφής με άτομο που έχει ηπατίτιδα β χορηγείται HBIG 0.06 ml/kg βάρους

σώματος στο /στη σύντροφο το πολύ σε 14 ημέρες και εμβολιασμός , αν αυτός δεν έχει προηγηθεί.

- 4) Σε εμφάνιση κρούσματος σε μονάδα αιμοκάθαρσης συνιστάται εμβολιασμός όλων των ασθενών και του προσωπικού των μονάδων αν δεν έχει ήδη γίνει. Η προτεινόμενη δόση του εμβολίου για τους ασθενείς αυτούς είναι 40 µg.

ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ

- Νεογνά HbsAg θετικών μητέρων. Το νεογνό εμβολιάζεται σε 24 ώρες από τη γέννηση του και λαμβάνει HBIG στις πρώτες 12 ώρες από τη γέννηση του.
- Νεογνά μητέρων που δεν έχουν ελεγχθεί για HbsAg : Συνιστάται η χορήγηση της 1 δόσης του εμβολίου μέσα σε 12 ώρες από τη γέννηση , της 2 δόσης 1 μήνα μετά και της 3 δόσης 6 μήνες αργότερα.
- Νεογνά HbsAg αρνητικών μητέρων : Συνιστάται η χορήγηση της 1 δόσης κατά το 2 μήνα , της 2 μετά 1 μήνα μετά και της 3 6 μήνες αργότερα.

ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΠΙΔΗΜΙΑΣ

Σε περίπτωση εμφάνισης 2 ή περισσότερων κρουσμάτων που συνδέονται με κοινή έκθεση θα πρέπει :

- Να επιβεβαιωθεί η διάγνωση κλινικά και εργαστηριακά.
- Να γίνει έρευνα για την ανεύρεση της κοινής πηγής της λοίμωξης με σκοπό τη νοσηλεία και τον περιορισμό της περαιτέρω επέκτασης της επιδημίας
- Να γίνει έρευνα για τη διαπίστωση και άλλων κρουσμάτων μεταξύ ατόμων που μπορεί να εκτέθηκαν στην πηγή της λοίμωξης π.χ. σε τοξικομανείς που χρησιμοποίησαν κοινή σύριγγα , σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην ίδια κλινική ή υποβλήθηκαν σε παρεντερικές εγχύσεις ή που έλαβαν μετάγγιση αίματος και παραγώγων του της ίδιας παρτίδας με τα κρούσματα.

Τελικά συμπεραίνεται ότι:

- ❖ Σήμερα διαθέτουμε εξαιρετικά αποτελεσματικό και πολύ ασφαλές εμβόλιο.
- ❖ Επιβάλλεται η επέκταση του εμβολιασμού σε όλες τις ομάδες υψηλού κινδύνου και η καθολική κάλυψη αυτών.
- ❖ Ο γενικός εμβολιασμός εφαρμόστηκε ήδη στην Ελλάδα.

8ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

ΓΚΑΝΣΙΚΛΟΒΙΡΗ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

Η γκανσικλοβίρη είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο της πουρίνης γουανοσίνης. Για να δράσει πρέπει να φωσφορυλιωθεί στους ενεργούς μεταβολίτες της. Έχει αντίική δράση κυρίως έναντι του κυτταρομεγαλοϊού αλλά και των ιών του απλού έρπητος 1, 2 και 6, του ιού της ανεμευλογιάς-έρπητος ζωστήρος και του Epstein-Barr. Δρα έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) αναστέλλοντας την πολυμεράση του ιού.

Έχει δοκιμασθεί σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη με μέτρια αποτελέσματα αλλά και σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, μόνο του ή σε συνδυασμό με ιντερφερόνη ή άλλο νουκλεοσιδικό ανάλογο σε βραχυχρόνια σχήματα. Ένα ικανό ποσοστό ασθενών ανταποκρίνεται αλλά υποτροπιάζει μετά το τέλος της θεραπείας. Μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως και από το στόμα.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής του είναι βραχύς και η βιοδιαθεσιμότητά του στην από του στόματος χορήγηση είναι πολύ χαμηλή, ώστε να απαιτούνται μεγάλες δόσεις, 3-4 φορές την ημέρα, για να είναι δραστικό. Οι παρενέργειες του περιορίζονται κυρίως σε μέτρια μυελοτοξικότητα. Δεν έχει εμφανισθεί το φαινόμενο της ιϊκής αντοχής έναντι του HBV.

Η βελτίωση της φαρμακευτικής του μορφής, ώστε να επιτυγχάνεται καλύτερη δράση στην από του στόματος θεραπεία αλλά και η ενίσχυση της δράσης του με την ταυτόχρονη χορήγηση με άλλα αντίικά φαίνεται ότι είναι απαραίτητη ώστε να θεωρηθεί μια σοβαρή εναλλακτική λύση στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β.

ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ ΤΟΥ HBV

Ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) ανήκει στην οικογένεια των (hepadnaviridae και αποτελείται από 3200 βάσεις. Κυκλοφορεί στον ορό ως σωματίο του Dane. Το σωματίο Dane αποτελείται από σφαίρες και ινίδια που περιέχουν την πρωτεΐνη επιφανείας και από τον πυρήνα που αποτελείται από την πρωτεΐνη του πυρηνοκαψιδίου (core), την πολυμεράση και το κυκλικό DNA του ιού που στο μεγαλύτερο μέρος του είναι διπλής αλυσίδας. Ο HBV χρησιμοποιεί το γονιδιακό του υλικό έτσι ώστε να έχει 4 πλαίσια ανάγνωσης τα οποία αλληλοεπικαλύπτονται. Τα πλαίσια ανάγνωσης είναι:

- α. το προπυρηνικό/πυρηνικό (precore/core)
- β. η πολυμεράση
- γ. το pre-S/S και
- δ. το X.

Ο HBV έχει χαρακτηριστικά ρετροϊού αφού κατά τον πολλαπλασιασμό του, μεταγράφεται ένας RNA μεσολαβητής με τη βοήθεια της ανάστροφης μεταγραφάσης που είναι τμήμα της πολυμεράσης του ιού. Η πολυμεράση του ιού αποτελείται από 4 τμήματα: την τελική πρωτεΐνη, το spacer, την ανάστροφη μεταγραφάση/πολυμεράση και την RNAάσηH του ιού.

Μετά την προσκόλληση του σωματίου Dane στη μεμβράνη του ηπατοκυττάρου, ανοίγει το πυρηνοκαψίδιο και απελευθερώνεται το HBV DNA το οποίο κατευθύνεται στον

πυρήνα του ηπατοκυττάρου. Εκεί μετατρέπεται σε υπερελικωμένο (covalently closed circular - ccc) DNA. Το cccDNA χρησιμοποιείται ως υπόστρωμα για τη μεταγραφή και την παραγωγή του προγονιδιακού RNA (pregenomic RNA). Το προγονιδιακό RNA που παράγεται μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα όπου πακετάρετε σε ατελή σωμάτια πυρήνα.

Στη συνέχεια, το προγονιδιακό RNA χρησιμοποιείται ως υπόστρωμα για την παραγωγή της αρνητικής αλυσίδας του DNA του ιού με τη βοήθεια της ανάστροφης μεταγραφάσης/πολυμεράσης του ιού και χρησιμοποιώντας την τελική πρωτεΐνη ως εκκινητή. Η ανάστροφη μεταγραφάση/πολυμεράση του ιού θα χρησιμοποιηθεί και στη συνέχεια για την παραγωγή της θετικής αλυσίδας του DNA. Ο ρόλος της RNAάσηςH είναι να καταστρέψει το προγονιδιακό RNA μετά την ανάστροφη μεταγραφή.

Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα δρουν αναστέλλοντας την ανάστροφη μεταγραφάση/ πολυμεράση του ιού.

ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΟΥ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ ΤΟΥ HBV

Η κατανόηση της δυναμικής και της κινητικής του πολλαπλασιασμού του HBV είναι σημαντική στην εφαρμογή αποτελεσματικής αντιϊκής θεραπείας. Χρησιμοποιώντας μαθηματικό μοντέλο επεξεργασίας δεδομένων από βραχείες κλινικές δοκιμές με λαμβουδίνη υπολογίσθηκε ο χρόνος ημίσειας ζωής των ελευθέρων ιών σε 24-72 ώρες, ο χρόνος ημίσειας ζωής των μολυσμένων ηπατοκυττάρων από τον HBV σε 10-100 ημέρες και η ημερήσια ανανέωση σε 1-7% των μολυσμένων ηπατοκυττάρων. Στη χρόνια HBV λοίμωξη τα μολυσμένα ηπατοκύτταρα υπολογίζονται σε 5-40% των 2×10^8 ηπατοκυττάρων ($1-8 \times 10^{10}$ απόλυτος αριθμός μολυσμένων ηπατοκυττάρων).

Δύο είναι οι παράγοντες που καθορίζουν την αναγκαιότητα μακρόχρονης θεραπείας με νουκλεοσιδικά ανάλογα. Πρώτον, αν υποθέσουμε ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής των μολυσμένων ηπατοκυττάρων ανέρχεται σε 100 ημέρες και η μείωση τους με τη χορήγηση των νουκλεοσιδικών αναλόγων γίνεται εκθετικά, σε 3 έτη ο αριθμός τους μειώνεται στο $1/2^n = 1/(2 \times 10^3)$ του αρχικού πληθυσμού (όπου $n = 365 \times 3 / 100 \approx 11$). Απαιτείται λοιπόν παρατεταμένη χορήγηση επί πολλά έτη έτσι ώστε να μειωθεί σημαντικά ο αριθμός τους.

Δεύτερον, το cccDNA αποτελεί τη "δεξαμενή του ιού" για την ανανέωση της λοίμωξης. Αυτό παράγεται σε πρώιμη φάση του ιϊκού πολλαπλασιασμού, έχει χρόνο ημίσειας ζωής 3-5 ημέρες και αριθμεί 10-50 αντίγραφα ανά πυρήνα τα οποία αυξάνονται όσο η λοίμωξη παρατείνεται.

Απαιτείται λοιπόν παρατεταμένη θεραπεία για να ανασταλεί η σύνθεση των νέων αντιγράφων μέχρι να εκλείψουν όλα τα μολυσμένα ηπατοκύτταρα που ήδη το περιέχουν.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

Τα φάρμακα της χρόνιας HBV λοίμωξης διακρίνονται σε ανοσοτροποποιητικά (ιντερφερόνη-α, θυμοσίνη -α1, θεραπευτικά εμβόλια) και σε αντιϊκά (νουκλεοσιδικά ανάλογα). Η ιντερφερόνη-α (IFN-α) είναι πρωτεΐνη με αντιϊκή και ανοσοτροποποιητική δράση και αποτελεί την αναγνωρισμένη και καθιερωμένη μέχρι σήμερα θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β. Η κυριότερη δράση της IFN-α είναι η ενίσχυση του ανοσολογικού συστήματος στην προσπάθεια του να εκριζώσει τον ιό διά της καταστροφής των μολυσμένων ηπατοκυττάρων.

Σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς με ιαιμία, η χορήγηση IFN-α οδηγεί σε βιοχημική ανταπόκριση περίπου του 80% των ασθενών,

αλλά το 50% από αυτούς υποτροπιάζει μετά τη διακοπή της θεραπείας, κυρίως κατά το πρώτο χρόνο.

Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα διακρίνονται ανάλογα με την προέλευση τους σε ανάλογα πουρίνης και πυριμιδίνης και ανάλογα με το χρόνο χρησιμοποίησής τους στη θεραπεία των ιογενών λοιμώξεων σε πρώτης και δεύτερης γενιάς.

Τα αντιϊκά φάρμακα παρουσιάζουν πολλά πλεονεκτήματα στην αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας Β. Χορηγούνται από το στόμα, δεν παρουσιάζουν σοβαρές παρενέργειες, μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε τελικού σταδίου ηπατική νόσο αφού δεν παρουσιάζεται το φαινόμενο της "θεραπευτικής ηπατίτιδας", η μυελοτοξικότητά τους είναι περιορισμένη και μπορεί να χορηγηθούν σε άτομα με λευκοπενία και θρομβοπενία λόγω υπερσπληνισμού.

Επίσης, μπορεί να χορηγηθούν πριν από τη μεταμόσχευση ήπατος σε ασθενή με HBV κίρρωση για τον περιορισμό του ιϊκού πολλαπλασιασμού αλλά και μετά τη μεταμόσχευση ως προφυλακτική αγωγή για την αποφυγή της επαναμόλυνσης του μοσχεύματος αφού

δεν δρουν στο ανοσολογικό σύστημα και κατά συνέπεια δεν ενοχοποιούνται για απόρριψη του μοσχεύματος όπως η IFN-α. Επιπλέον, είναι δραστικά έναντι και άλλων ιών από τους οποίους πάσχουν συχνά οι μεταμοσχευμένοι, όπως ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV), ο ιός της ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα (VZV) και ο ιός του απλού έρπητα (HSV) 1 και 2.

ΓΚΑΝΣΙΚΛΟΒΙΡΗ

Χημικός τύπος

Είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο της πουρίνης γουανοσίνης (2' – deoxyglucanosine, OHPG). Ο χημικός του τύπος αποτελείται από έναν 6μελή και έναν 5μελή δακτύλιο της πουρίνης (βάσης) και μια πεντόζη. Ως νουκλεοσίδιο δεν διαθέτει φωσφορική ρίζα.

Τρόπος δράσης

Για να δράσει η γκανσικλοβίρη πρέπει να φωσφορυλιωθεί σε 5'-τριφωσφορικό παράγωγο. Σε κύτταρα που είναι μολυσμένα από τον HSV η αρχική φωσφορυλίωση καταλύεται από την ιϊκή κινάση της θυμιδίνης. Η 5'-φωσφορυλίωση της γκανσικλοβίρης για τη δράση της έναντι του HBV ο οποίος δεν διαθέτει ιϊκή κινάση καταλύεται από κυτταρικά ένζυμα.

Η αρχική φωσφορυλίωση της γκανσικλοβίρης καταλύεται πιθανόν από μια φωσφοτρανσφεράση, την ινοσίνη μονοφωσφορική 5'-νουκλεοτιδάση (IMP-GMP-5'-νουκλεοτιδάση). Η δεύτερη φωσφορυλίωση της 5'-φωσφορικής γκανσικλοβίρης στη δι- και τρι-φωσφορική γκανσικλοβίρη καταλύεται από την κυτταρικό ένζυμο γουανυλική κινάση.

Αντιϊκό φάσμα

Αρχικά η γκανσικλοβίρη χρησιμοποιήθηκε ως αντιϊκό φάρμακο έναντι των ερπητοϊών HSV 1, 2 και 6, VZV, CMV και Epstein-Barr. Σε ασθενείς με το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS) οι οποίοι θεραπεύονταν με γκανσικλοβίρη λόγω αμφιθηστροειδίτιδας από CMV παρατηρήθηκε ότι το φάρμακο ήταν δραστικό έναντι του HBV. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε in vivo σε παπάκια του Πεκίνου, που

ήταν μολυσμένα από τον DHBV, από πολλούς ερευνητές. Στις μελέτες αυτές η χορήγηση του φαρμάκου είχε ως αποτέλεσμα την ταχεία μείωση των επιπέδων του DHBV στον ορό και το ήπαρ. Στο τέλος της θεραπείας όλες οι μορφές του DHBV με εξαίρεση το cccDNA δεν μπορούσαν πλέον να ανιχνευθούν. Μετά τη διακοπή της θεραπείας όλες οι περιπτώσεις υποτροπιάζαν.

Φαρμακοκινητική

Η ενδοφλέβια χορήγηση της γκανσικλοβίρης (7,5-10 mg/kg/ημέρα) έχει ως αποτέλεσμα μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στον ορό στο τέλος της έγχυσης, 8,3 mg/ml. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου στο πλάσμα είναι μόνο 2,9 ώρες και ο ρυθμός κάθαρσης 3,6 ml/kg/λεπτό. Δώδεκα ώρες μετά την ενδοφλέβια έγχυση η συγκέντρωση του φαρμάκου είναι πολύ χαμηλή (0,5 μg/ml). Στη χορήγηση από του στόματος 1000 πια τρεις φορές την ημέρα, η μεγαλύτερη και η μικρότερη συγκέντρωση είναι 1,2 και 0,2 μg/ml αντίστοιχα. Η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου κατά τη χορήγηση από το στόμα είναι μόνο 6-9%. Λόγω της μικρής βιοδιαθεσιμότητάς του στη θεραπεία από του στόματος απαιτείται πολύ υψηλή δόση, δυσανάλογη της περιεκτικότητας του σκευάσματος (1 χάπι=250 mg). Επίσης, λόγω του βραχέος χρόνου ημίσειας ζωής είναι απαραίτητη η χορήγηση του 3-4 φορές την ημέρα που καθιστά δύσκολη τη μακροχρόνια θεραπεία.

Υπάρχει μεγάλη δυσαναλογία μεταξύ της δράσης της γκανσικλοβίρης έναντι του HBV στις κυτταρικές σειρές από τη μια και στα ζώα-μοντέλα και στον άνθρωπο από την άλλη. Η μέση δραστηρική ανασταλτική δόση της γκανσικλοβίρης (ID_{50}) για τον HBV στις κυτταρικές σειρές ανέρχεται σε 100-500 μ/M, που αντιστοιχεί σε συγκέντρωση του φαρμάκου στον ορό 28-140 μg/ml.

Όμως, έχει παρατηρηθεί ότι στα ζώα-μοντέλα και στον άνθρωπο οι δραστικές συγκεντρώσεις είναι κατά πολύ μικρότερες. Στην τελευταία μάλιστα περίπτωση το κλασικό ενδοφλέβιο σχήμα προκαλεί μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στον ορό μόλις 4,5-10 μg/ml, μειώνοντας τα επίπεδα του HBV DNA στον ορό κατά 75-100% και η συγκέντρωση που προκαλείται κατά τη χορήγηση από του στόματος είναι ακόμη μικρότερη (1,2 μg/ml) λόγω της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας του φαρμάκου στην από του στόματος χορήγηση. Παρά τις χαμηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον ορό φαίνεται ότι το φάρμακο είναι περισσότερο δραστικό σε ζώντες οργανισμούς, λόγω πιθανόν υψηλότερης ικανότητας φωσφορυλίωσης του φαρμάκου σε ζώντα κύτταρα.

Δράση έναντι του HBV

Η δραστηριότητα του έναντι του HBV αναγνωρίστηκε αρχικά σε ασθενείς με το σύνδρομο της επίκτητης ανοσιακής ανεπάρκειας και χρόνια ηπατίτιδα Β όταν χορηγήθηκε γκανσικλοβίρη λόγω αμφιβληστροειδίτιδος από CMV. Παρατηρήθηκε τότε ότι το φάρμακο μείωσε τα επίπεδα του HBV DNA. Κλινικά, ήταν το πρώτο νουκλεοσιδικό ανάλογο που χορηγήθηκε για τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β μετά από ηπατική μεταμόσχευση σε μεμονωμένα περιστατικά.

Θεραπεία 3-10 μηνών με ενδοφλέβια χορήγηση (σε δόση 10 mg/kg/ημ) σε 9 ασθενείς είχε ως αποτέλεσμα πτώση των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών και της ιαιμίας και βελτίωση της ιστολογίας. Όμως, στους περισσότερους από τους ασθενείς δεν εξαφανίστηκε το αντιγόνο του πυρηνοκαψιδίου από το ήπαρ και μεγάλο ποσοστό των ασθενών υποτροπίασε μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Χορήγηση του φαρμάκου σε μεταμοσχευμένο ασθενή με ινώδη χολοστατική ηπατίτιδα οδήγησε σε παράταση της επιβίωσης χωρίς όμως να κατασταλεί τελείως ο πολλαπλασιασμός του ιού, με

αποτέλεσμα την ανάπτυξη κίρρωσης με ταυτόχρονη αύξηση της έκφρασης του αντιγόνου επιφανείας και του αντιγόνου του πυρηνοκαψιδίου στο ήπαρ. Σε μελέτη όπου χορηγήθηκε γκανσικλοβίρη ή ακυκλοβίρη για 100 ημέρες μετά την ηπατική μεταμόσχευση δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη συχνότητα της επαναμόλυνσης του μοσχεύματος στις δύο ομάδες.

Σε πρόδρομη κλινική μελέτη της Β' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, θεραπεία 2 μηνών σε 15 ασθενείς, 7 ΗΒεΑg θετικούς και 8 ΗΒεΑg αρνητικούς με χορήγηση από του στόματος σε δόσεις 3 ή 6 g/ημέρα οδήγησε καταρχήν σε ύφεση της νόσου με μείωση των επιπέδων του HBV DNA κατά 99% ή 2 \log_{10} με τη μέθοδο ενισχύσεως του σήματος (bDNA). Σε 4 μάλιστα ασθενείς το HBV DNA αρνητικοποιήθηκε.

Τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών έγιναν φυσιολογικά ή ελαττώθηκαν στους περισσότερους ασθενείς. Δεν φάνηκε να υπήρχε διαφορά μεταξύ της δόσης των 3 και των 6 g και το φάρμακο είχε καλύτερη αντιϊκή δράση στους ασθενείς με χαμηλά επίπεδα HBV DNA. Όμως, όλοι οι ασθενείς υποτροπίασαν μετά το τέλος της θεραπείας.

Η περιορισμένη δραστηριότητα του φαρμάκου οδήγησε τους ερευνητές να το χρησιμοποιήσουν σε συνδυασμό με άλλα αντιϊκά φάρμακα. Έτσι, σε μελέτη της Β' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, χορηγήθηκε γκανσικλοβίρη 3 g από το στόμα ημερησίως σε συνδυασμό με ιντερφερόνη-α (IFN-α) σε 20 ΗΒεΑg αρνητικούς ασθενείς για 6 μήνες. Είκοσι επιπλέον ασθενείς χρησιμοποιήθηκαν σαν ομάδα ελέγχου και έλαβαν μόνο IFN-α.

Όλοι οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν βιοχημικά και 11 (55%) αρνητικοποίησαν το HBV DNA από τον ορό με την ποσοτική PCR Amplicor HBV Monitor, Roche Diagnostics. Οι υπόλοιποι 9 ασθενείς παρουσίασαν μείωση των επιπέδων του HBV DNA κατά 2,5 \log_{10} . Η ανταπόκριση στο συνδυασμό ήταν πολύ καλύτερη από της ομάδας ελέγχου, όπου η κάθαρση του HBV DNA

παρατηρήθηκε μόνο στους 3 (15%) και η πτώση των επιπέδων στους υπόλοιπους 17 ήταν $2,1 \log_{10}$.

Επίσης, η ομάδα του συνδυασμού παρουσίασε ταχύτερη πτώση του επιπέδου των αμινοτρανσφερασών. Δυστυχώς, η πλειοψηφία των ασθενών υποτροπίασε 1 έτος μετά τη διακοπή της αντιϊκής αγωγής.

Η γκανσικλοβίρη δοκιμάστηκε επίσης με σχετική επιτυχία σε συνδυασμό με foscarnet σε κυτταρικές σειρές. Σε ασθενή μολυσμένο με το μεταλλαγμένο ιό στη θέση 1896 της προπυρηνικής περιοχής η συνδυασμένη θεραπεία με foscarnet οδήγησε σε μείωση των επιπέδων του HBV DNA κατά 30 φορές και μείωση του κυτταροπλασματικού HBsAg στα ηπατοκύτταρα χωρίς ωστόσο να επηρεασθεί το HBeAg.

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΓΚΑΝΣΙΚΛΟΒΙΡΗ

Οι παρενέργειες του φαρμάκου που έχουν περιγραφεί είναι μυελοτοξικότητα, αζωοσπερμία και αύξηση της κρεατινίνης. Πιο συγκεκριμένα σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν γκανσικλοβίρη για αμφιβληστροειδίτιδα από CMV αρχικά σε ενδοφλέβια και αργότερα σε από του στόματος χορήγηση, εμφανίσθηκε ουδετεροπενία στο 40% και θρομβοπενία στο 15% οι οποίες ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Αναιμία αναφέρεται επίσης σε παρατεταμένη χορήγηση. Η θεραπεία από το στόμα εμφανίζει χαμηλότερη μυελοτοξικότητα. Σε 20 ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού το 20% εμφάνισε αύξηση της κρεατινίνης του ορού άνω του $2,5 \text{ mg/dl}$ μετά από 120 ημέρες ενδοφλέβιας χορήγησης γκανσικλοβίρης. Η αζωοσπερμία που έχει παρατηρηθεί σε ζώα-μοντέλα φαίνεται ότι οφείλεται σε καταστολή των κυττάρων που παράγουν σπερματοζώαρια.

Η μόνη παρενέργεια που παρατηρήθηκε στην ομάδα του συνδυασμού γκανσικλοβίρης με IFN-α στην κλινική δοκιμή των 6 μηνών της Β' Πανεπιστημιακής Κλινικής που προαναφέρθηκε ήταν μικρή μυελοτοξικότητα [6 (30%) στη συνδυασμένη αγωγή έναντι 1 (5%) στη μονοθεραπεία με IFN-α] σε σχέση με την ομάδα της μονοθεραπείας με IFN-α. Στην κλινική δοκιμή των 2 μηνών οι παρενέργειες του φαρμάκου που καταγράφηκαν ήταν: ήπια δυσπεψία, ζάλη, μεταβολές της διάθεσης, νευρική κατάσταση, καταβολή και υπέρταση σε 2 (13%) ασθενείς.

Ιϊκή αντοχή στη γκανσικλοβίρη

Οι ασθενείς που θεραπεύθηκαν με γκανσικλοβίρη για HBV λοίμωξη που αναφέρονται στη βιβλιογραφία αλλά και στις κλινικές δοκιμές της κλινικής μας που προαναφέρθηκαν δεν φαίνεται να εμφάνισαν ιϊκή αντοχή στο φάρμακο.

Εν τούτοις, σε ασθενείς με AIDS και αμφιβληστροειδίτιδα από CMV παρατηρήθηκε το φαινόμενο της ιϊκής αντοχής σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία για διάστημα μεγαλύτερο από 3 μήνες. Υπεύθυνες για την ιϊκή αντοχή θεωρήθηκαν μεταλλάξεις στο γονίδιο της φωσφοτρανσφεράσης UL97 και στο γονίδιο της πολυμεράσης UL54 του CMV.

Χρονικό διάστημα χορήγησης του φαρμάκου περισσότερο από 3 μήνες φαίνεται ότι είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη του φαινομένου της ιϊκής αντοχής. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία από το στόμα δεν φαίνεται να αυξάνεται η συχνότητα του φαινομένου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Από τις μελέτες της δυναμικής και της κινητικής του πολλαπλασιασμού του HBV είναι πλέον κατανοητό ότι βραχείες θεραπείες με νουκλεοσιδικά ανάλογα είναι ανεπαρκείς για την εκρίζωση της HBV λοίμωξης. Η γκανσικλοβίρη φαίνεται ότι έχει μέτρια αποτελεσματικότητα έναντι του HBV ως μονοθεραπεία. Λόγω χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας στην από του στόματος θεραπεία και του βραχέος χρόνου ημίσειας ζωής απαιτείται χορήγηση μεγάλων δόσεων 3-4 φορές την ημέρα για την αποτελεσματική του δράση. Η βελτίωση της φαρμακευτικής του μορφής ώστε να επιτυγχάνεται καλύτερη δράση αλλά και η ενίσχυση της δράσης του με το συνδυασμό του με άλλα αντιικά φάρμακα φαίνεται ότι είναι απαραίτητη ώστε να θεωρηθεί μια σοβαρή εναλλακτική λύση στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B.

ΦΑΜΣΙΚΛΟΒΙΡΗ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

Στη χρόνια HBeAg (+) ηπατίτιδα B, η χορήγηση αντερφερόνης (α-IFN) σε δόσεις 5-10 MU ημερησίως ή τρεις φορές την εβδομάδα για διάστημα 4-6 μηνών είχε σαν αποτέλεσμα την επάνοδο των τρανσαμινασών εντός των φυσιολογικών ορίων και την εξαφάνιση του HBeAg και του HBV-DNA από τον ορό, στο 25-40% των ασθενών.

Το 80% περίπου των ανταποκριθέντων θα παρουσιάσουν μακροχρόνια ύφεση της νόσου, έτσι ώστε η συνολική μακροχρόνια ύφεση να εκτιμάται μεταξύ 20-32% των ασθενών. Η θεραπεία της χρόνιας HBeAg (-) ηπατίτιδας B με α-IFN σε δόσεις 3-5 MU τρεις φορές την εβδομάδα για 6-24 μήνες βρέθηκε ότι επιφέρει ύφεση της νόσου σε 50-70% των ασθενών, αλλά η μακροχρόνια ανταπόκριση ήταν επίσης μάλλον χαμηλή (10-35% των περιπτώσεων).

Είναι πλέον σαφές ότι η πλειονότητα των ασθενών δεν ανταποκρίνεται -τουλάχιστον μακροχρονίως- στη θεραπεία με α-IFN, ενώ η επαναχορήγησή της σε μη αρχικά ανταποκριθέντες σπάνια είναι επιτυχής. Η θεραπεία με α-IFN έχει σημαντικό κόστος, ενώ όχι σπάνια δεν είναι καλά ανεκτή λόγω ανεπιθύμητων συστηματικών, νευρολογικών, ψυχιατρικών, αιματολογικών και αυτοανόσων επιπλοκών. Επιπρόσθετα, άτυπες μορφές της χρόνιας HBV λοίμωξης όπως ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο, ανοσοανεπάρκειες, μεταμοσχευθέντες ή με άλλα σοβαρά προβλήματα (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια) δεν φαίνεται να ευνοούνται από τη χορήγηση α-IFN.

Τα τελευταία χρόνια, στη φαρέτρα των φαρμάκων κατά της ηπατίτιδας Β έχουν προστεθεί τα νουκλεοσιδικά ανάλογα δεύτερης γενεάς. Περιλαμβάνουν κυρίως τη λαμβουδίνη και τη φασικλοβίρη και λιγότερο τη λομπουκαβίρη και το adefovir dipivoxil. Τα φάρμακα αυτά αναπτύχθηκαν αρχικά στην προσπάθεια αντιμετώπισης άλλων ιογενών λοιμώξεων όπως των ερπητοϊώσεων (ιοί του απλού έρπητα, κυτταρομεγαλοϊός, ιός Epstein-Barr και ο ιός ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα) και του ιού της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV).

Εντούτοις τα ίδια φάρμακα, που χορηγούνται από το στόμα και που είναι πολύ καλά ανεκτά ακόμα και αν δίνονται για μεγάλο χρονικό διάστημα, βρέθηκαν στη συνέχεια ότι είναι δραστικά και κατά του HBV τόσο in-vitro όσο και in-vivo. Η παρούσα εισήγηση θα εστιαστεί στη μέχρι τώρα γνώση και εμπειρία από τη χορήγηση της φασικλοβίρης τόσο σε πειραματικά πρότυπα χρόνιας HBV λοίμωξης όσο και σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΦΑΣΙΚΛΟΒΙΡΗΣ

Η από του στόματος χορηγούμενη φαμισκλοβίρη απορροφάται εύκολα από το έντερο και μετατρέπεται στο ήπαρ στο δραστικό μεταβολίτη της, την πενσικλοβίρη. Σε αντίθεση με τη λαμβουδίνη η οποία αναστέλλει μη αντιστρεπτά το στάδιο της ανάστροφης μεταγραφάσης κατά τον ιϊκό πολλαπλασιασμό, η πενσικλοβίρη φαίνεται να προκαλεί άμεση αναστολή της δραστηριότητας της HBV-DNA πολυμεράσης καθώς ενσωματώνεται στο ιϊκό DNA προκαλώντας οριστικό τερματισμό της επιμήκυνσης του. Η πενσικλοβίρη αναστέλλει επίσης το αρχικό στάδιο πολλαπλασιασμού του ιού κατά το οποίο το μονής έλικας DNA συνδέεται σταθερά με την DNA πολυμεράση. Αντίθετα με ότι συμβαίνει με τη δραστηριότητα της κατά των ερπητοϊών, το R-εναντιομερές της πενσικλοβίρης φαίνεται να παρουσιάζει μεγαλύτερη ανασταλτική δράση στην HBV-DNA πολυμεράση σε σχέση με το L-εναντιομερές.

Μελέτες στα παπάκια του Πεκίνου έχουν δείξει αναστολή επίσης της παραγωγής των αντιγόνων pre-S1 και καθώς και του στενά συνδεδεμένου κλειστού κυκλικού DNA (cccDNA), το οποίο ευθύνεται για τη διατήρηση του ιϊκού πολλαπλασιασμού στα μολυσμένα ηπατοκύτταρα. Όπως συμβαίνει και με τα υπόλοιπα νουκλεοσιδικά ανάλογα έτσι και η πενσικλοβίρη πρέπει πρώτα να φωσφορυλιωθεί ενδοκυττάρια στην τριφωσφορική μορφή της για να εκφράσει τις ανασταλτικές δράσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω.

ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΦΑΜΣΙΚΛΟΒΙΡΗΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ

Η ανασταλτική δράση της φαμισκλοβίρης κατά του HBV δείχθηκε πρώταιn-vitro σε συστήματα κυτταροκαλλιιεργειών. Η

αρχική παρατήρηση της δραστικότητας της πενσικλοβίρης κατά του HBV σε in-vivo μοντέλο έγινε το 1994 από τους Tsiouaye και συν. Οι ερευνητές αυτοί χορηγώντας από το στόμα πενσικλοβίρη για 18 ημέρες σε παπάκια του Πεκίνου, παρατήρησαν μια πλήρη αναστολή του πολλαπλασιασμού του αντίστοιχου ιού (duck hepatitis B virus ή DHBV).

Εντούτοις, μετά από τρεις ημέρες διακοπής του φαρμάκου οι δείκτες ιϊκού πολλαπλασιασμού του DHBV επανήλθαν στις βασικές τιμές. Επόμενες μελέτες επιβεβαίωσαν τα παραπάνω ευρήματα. Πιο αναλυτικά, η χορήγηση από το στόμα πενσικλοβίρης (20 mg/kg ή 100 mg/kg, δύο φορές ημερησίως για 21 ημέρες) ή φαμσικλοβίρης (5 mg/kg ή 25 mg/kg, δύο φορές ημερησίως για 21 ημέρες) σε παπάκια του Πεκίνου που είχαν χρόνια λοίμωξη από τον αντίστοιχο ιό είχε σαν αποτέλεσμα την εξαφάνιση του DHBV-DNA και της DNA πολυμεράσης από τον ορό την τέταρτη ημέρα θεραπείας. Οι δείκτες όμως του ιϊκού πολλαπλασιασμού και σε αυτή τη μελέτη, επανήλθαν 2-8 ημέρες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

Σε άλλη μελέτη η χορήγηση πενσικλοβίρης ενδοπεριτοναϊκά (10 mg/kg για 4 εβδομάδες) οδήγησε σε σημαντική μείωση στο ήπαρ των επιπέδων του DHBV-DNA (συμπεριλαμβανομένου του cccDNA), του RNA και των πρωτεϊνών (pro-S και core).

Τέλος, σε πιο πρόσφατη μελέτη η μακροχρόνια θεραπεία (12-24 εβδομάδες) με την ίδια δόση πενσικλοβίρης είχε παρόμοια αποτελέσματα. Στη διάρκεια των παραπάνω μελετών δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα που να σχετιζόταν με τη χορήγηση του φαρμάκου.

ΦΑΜΣΙΚΛΟΒΙΡΗ ΣΕ ΜΗ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

Η πρώτη διπλή-τυφλή και ελεγχόμενη μελέτη χορήγησης φασικλοβίρης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, δημοσιεύθηκε το 1996 από τους Main και συν. Στη μικρή αυτή μελέτη, η χορήγηση δεκαήμερου σχήματος φασικλοβίρης είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων του HBV-DNA κατά 90% στους 6 από τους 11 ασθενείς. Μετά από τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της παραπάνω πιλοτικής μελέτης, ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χορήγησης φασικλοβίρης στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε 333 ασθενείς με θετικό HBeAg. Χορηγήθηκε από το στόμα φασικλοβίρη (σε δόσεις 125 mg, 250 mg και 500 mg τρεις φορές ημερησίως) ή εικονικό φάρμακο για 16 εβδομάδες, ενώ στη συνέχεια παρακολουθήθηκαν για 8 μήνες.

Τα αποτελέσματα έδειξαν μια ταχεία (μετά από την πρώτη εβδομάδα θεραπείας) δόσοεξαρτώμενη μείωση έως εξαφάνιση του HBV-DNA. Η μείωση αυτή ήταν εμφανής σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά στους περισσότερους ασθενείς μετά από τη διακοπή του φαρμάκου τα επίπεδα του HBV-DNA επανήλθαν στις βασικές τιμές πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Παρόλα αυτά όμως, το 25% περίπου της ομάδας ασθενών που είχαν λάβει 500 mg τρεις φορές ημερησίως αρνητικοποίησαν το HBV-DNA και μείωσαν σημαντικά τα επίπεδα των τρανσαμινασών τόσο στη διάρκεια της θεραπείας όσο και κατά το οκτάμηνο της παρακολούθησης. Επιπλέον, η συχνότητα ορομετατροπής του HBeAg σε αντί-HBe ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα ασθενών που έλαβε 500 mg τρεις φορές ημερησίως σε σχέση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο ($p=0,04$).

Δεν παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση της ανταπόκρισης στη φαρμικλοβίρη σε σχέση με την ηλικία, το φύλο, την καταγωγή ή την προηγούμενη χορήγηση α-IFN. Αντίθετα, η ανταπόκριση σχετιζόταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($p < 0.05$) με την παρουσία υψηλών βασικών τιμών ALT (>3,5 φορές των ανώτερων φυσιολογικών τιμών). Το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό και οι ήπιες παρενέργειες που καταγράφηκαν δεν διέφεραν σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Παρά τα παραπάνω ενθαρρυντικά αποτελέσματα όμως, πρέπει να τονιστεί ότι η χορήγηση φαρμικλοβίρης σαν μονοθεραπεία στη χρόνια ηπατίτιδα Β σε μη ανοσοκατασταλμένους ασθενείς δεν έχει μελετηθεί αρκετά για την εξαγωγή συνολικότερων συμπερασμάτων.

ΦΑΡΜΙΚΛΟΒΙΡΗ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

Περισσότερη εμπειρία υπάρχει από τη χορήγηση φαρμικλοβίρης είτε προμεταμοσχευτικά σε ασθενείς που έπασχαν από τελικού σταδίου χρόνια HBV λοίμωξη είτε σε ασθενείς που είχαν ήδη υποστεί μεταμόσχευση ήπατος, μυελού των οστών, καρδιάς ή νεφρών. Η χορήγηση φαρμικλοβίρης (500 mg τρεις φορές ημερησίως) στους ασθενείς αυτούς ήταν πολύ καλά ανεκτή και είχε πολύ καλά αποτελέσματα καθώς παρατηρήθηκε μείωση του HBV-DNA (80-95% από τη βασική τιμή μετά από 12 μήνες θεραπείας) και μείωση έως φυσιολογικών τιμών της ALT (διάμεση μείωση 80% από τη βασική τιμή).

Εντούτοις, 16-25% των ασθενών (ιδιαίτερα μάλιστα μεταξύ εκείνων που έλαβαν θεραπεία μεγαλύτερη των έξι μηνών) ανέπτυξαν ανοχή στη φαμισκλοβίρη.

Είναι ενδιαφέρον ότι, σε αντίθεση με τις περισσότερες περιπτώσεις ανοχής στη θεραπεία με λαμιβουδίνη, οι μέχρι τώρα μεταλλαγές που έχουν ανιχνευθεί κατά την ανάπτυξη ανοχής στη φαμισκλοβίρη, δεν σχετίζονται με την YMDD περιοχή (τυροσίνη, μεθειονίνη, ασπαρτικό, ασπαρτικό) του γονιδίου της HBV-DNA πολυμεράσης, αλλά με τη Β περιοχή.

Πράγματι, η συχνότερη μεταλλαγή κατά την ανάπτυξη ανοχής στη θεραπεία με φαμισκλοβίρη αφορά στην αντικατάσταση λευκίνης με μεθειονίνη στη Β περιοχή της πολυμεράσης (μεταλλαγή L528M). Άλλες μεταλλαγές που έχουν ανιχνευθεί και σχετίζονται με την ανάπτυξη ανοχής στη φαμισκλοβίρη είναι: η V521L, η P525L, η T532S, η v555I, η S567A και η I581K. Πολύ πρόσφατα οι Gunther και συν. έδειξαν ότι μη ανταπόκριση στη θεραπεία με φαμισκλοβίρη μπορεί να υπάρξει και από άλλες μεταλλαγές εκτός της YMDD και της Β περιοχής της HBV-DNA πολυμεράσης (μεταλλαγές V378I και N424D).

Πολύ ενθαρρυντικά και σημαντικά ήταν τα αποτελέσματα της πρώτης προοπτικής μελέτης των Wedemeyer και συν. Οι συγγραφείς χορήγησαν φαμισκλοβίρη 1,5 g/ ημέρα για διάστημα 6-28 μηνών (διάμεση διάρκεια 14 μήνες) σε 19 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς και έπασχαν από χρόνια ηπατίτιδα Β (πιθανή οδός μόλυνσης κατά τη διενέργεια διαδοχικών βιοψιών μυοκαρδίου). Κανείς από τους ασθενείς δεν είχε λάβει άλλου είδους θεραπεία στο παρελθόν. Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας, τα επίπεδα του HBV-DNA και της ALT μειώθηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($p < 0.003$ και $p < 0.006$, αντίστοιχα) σε όλους τους ασθενείς, ενώ στο 42% αυτών το HBV-DNA αρνητικοποιήθηκε και στο 60% η ALT ήταν πλέον φυσιολογική. Επιπλέον 30% των ασθενών κατέστησαν HBeAg αρνητικοί με

επακόλουθη ανάπτυξη αντί-HBe, ενώ δείχθηκε για πρώτη φορά ιστολογική βελτίωση στο 70% των ασθενών.

Το φάρμακο ήταν σε γενικές γραμμές καλά ανεκτό, αν και στο 33% των ασθενών παρατηρήθηκε παροδική πτώση της αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερης των 2 g/dl μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας. Παρά την αρχική ανταπόκριση, 3 ασθενείς (16%) ανέπτυξαν αντοχή στη θεραπεία μετά από 7, 8 και 26 μήνες θεραπείας (μεταλλαγές που ανιχνεύθηκαν: L528M, S567I και I581K, αντίστοιχα). Ήταν ενδιαφέρον όμως, ότι και στους 3 αυτούς ασθενείς το HBV-DNA αρνητικοποιήθηκε μετά από διακοπή της φαρμακιοβίρης και χορήγηση λαμιβουδίνης.

Με βάση αυτά τα ευρήματα οι ερευνητές υποστήριξαν την υπόθεση της διασταυρούμενης αντοχής μεταξύ λαμιβουδίνης και φαμοικλοβίρης, που μπορεί να είναι σημαντική σε διαδοχικές μορφές θεραπείας. Είναι γνωστό ότι όταν η μεθειονίνη της YMDD περιοχής αλλαχθεί με βαλίνη (M552V) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λαμιβουδίνη, τότε στο 90% των περιπτώσεων εμφανίζεται και η σχετιζόμενη με αντοχή στη φαμοικλοβίρη μεταλλαγή (L528M). Η τελευταία μεταλλαγή θεωρείται "αντισταθμιστική" καθώς επιτρέπει επιτυχή πολλαπλασιασμό του ιού (5 φορές περισσότερο σε σχέση με το στέλεχος που έχει μόνο τη μεταλλαγή M552V).

Στην περίπτωση αυτή (στέλεχος με L528M και M552V μεταλλαγές), ο αναδιπλασιασμός του HBV δεν ελέγχεται πλέον από τη φαμοικλοβίρη και τη λαμιβουδίνη. Γι' αυτό το λόγο, οι Wedemeyer και συν. συνιστούν σε περίπτωση διαδοχικής μορφής θεραπείας έναρξη πρώτα με φαμοικλοβίρη και σε περίπτωση ανάπτυξης αντοχής μετατροπή και συνέχιση της αγωγής με λαμιβουδίνη. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται και από πρόσφατα ευρήματα άλλων ερευνητών όπου μετά από ανάπτυξη αντοχής στη φαμοικλοβίρη (υπεύθυνες μεταλλαγές που ανιχνεύθηκαν V378I, N424d και V555I), χορήγηση λαμιβουδίνης οδήγησε σε σημαντική μείωση της ιαιμίας.

Παρόμοια αποτελέσματα με αυτά των Wedemeyer και συν. παρατηρήθηκαν και στη μελέτη των Rayes και συν. Οι ερευνητές αυτοί χορήγησαν φασικλοβίρη από του στόματος (500 mg τρεις φορές ημερησίως για διάμεσο διάστημα 16 μηνών) σε 24 ασθενείς που είχαν επαναμόλυνση του ηπατικού μοσχεύματος από τον HBV καθώς και σε 6 μεταμοσχευθέντες με de novo HBV λοίμωξη. Στο 71% των επαναμολυνθέντων (17/24) παρατηρήθηκε μείωση του HBV-DNA κατά 82% από τη βασική τιμή, ενώ το 21% (5/24) αρνητικοποίησαν το HBV-DNA.

Παρόλα αυτά, το 76,5% (13/17) των αρχικά ανταποκριθέντων υποτροπίασε. Στους μεταμοσχευθέντες με τη de novo λοίμωξη παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του HBV-DNA σε όλους, ενώ 1/6 (16,7%) αρνητικοποίησε το HBV-DNA. Εντούτοις, η πλειονότητα των ασθενών (5/6) υποτροπίασε στη συνέχεια.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΦΑΜΣΙΚΛΟ-ΒΙΡΗΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

Τα ευρήματα από τις μέχρι τώρα μελέτες χορήγησης της φασικλοβίρης ως μονοθεραπείας στη χρόνια ηπατίτιδα Β είναι ενθαρρυντικά, αλλά παραμένουν τα σημαντικά προβλήματα της αντοχής και των συχνών υποτροπών μετά το τέλος της θεραπείας (ιδιαίτερα όταν γίνει μακροχρόνια παρακολούθηση). Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω προαναφερθέντα, φαίνεται λογική εναλλακτική λύση η εξαρχής χορήγηση συνδυασμού φασικλοβίρης και λαμβουδίνης ή φασικλοβίρης και νεότερων νουκλεοσιδι-κών αναλόγων ή τέλος, φασικλοβίρης και α-IFN.

Πράγματι έχει δειχθεί *in vitro* η συνεργιστική αντιϊκή δράση της φασικλοβίρης και της λαμβουδίνης εναντίον του DHBV χωρίς ταυτόχρονα να αυξάνεται η τοξικότητά τους. Παρόμοια *in vitro* ευρήματα υπάρχουν από τη συγχορήγηση φασικλοβίρης και adefovir dipivoxil. Το adefovir πρέπει να τονιστεί ότι

προκαλεί αναστολή της HBV-DNA πολυμεράσης ακόμη και στα στελέχη που έχουν υποστεί μεταλλαγή M552I, M552V ή L528M/M552V (αντοχή στη λαμιβουδίνη) καθώς και σε εκείνα που έχουν την απλή μεταλλαγή L528M (αντοχή στη φαρμικλοβίρη). Τέλος, ο συνδυασμός φαρμικλοβίρης και α-IFN σε μικρό όμως αριθμό ασθενών είχε πολύ καλά αποτελέσματα.

ΛΑΜΙΒΟΥΔΙΝΗ

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) αποτελεί σοβαρό πρόβλημα Δημοσίας Υγείας σε όλες τις χώρες του κόσμου. Ειδικότερα, στη χώρα μας ο επιπολασμός της χρόνιας HBV λοιμώξεως είναι περίπου 3%, αρκετά υψηλότερος απ' ότι σε άλλες χώρες της Βορειοδυτικής Ευρώπης και ΗΠΑ. Ο HBV είναι ένας σχετικά μικρός σε μέγεθος DNA ιός, που προκαλεί οξεία και χρόνια λοίμωξη στον άνθρωπο. Η παρουσία χρόνιας HBV λοιμώξεως δεν συνεπάγεται αυτόματα και παρουσία χρόνιας ηπατίτιδας, δηλαδή χρόνιας ηπατικής φλεγμονής.

Ο συνδυασμός κλινικών, βιοχημικών, ορολογικών, ιολογικών και ιστολογικών ευρημάτων είναι συνήθως απαραίτητος για τη διάγνωση, ταξινόμηση, εκτίμηση της βαρύτητας και παρακολούθηση των ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη. Οι ορολογικές και ιολογικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται συνήθως στην κλινική πράξη για τη διάγνωση και παρακολούθηση της χρόνιας HBV λοιμώξεως περιλαμβάνουν: 1) Το αντιγόνο επιφανείας του HBV (HBsAg) και το αντίσωμα του (anti-HBs), 2)

Το αντίσωμα έναντι του πυρηνικού αντιγόνου του HBV (IgM ή IgG anti-HBc), 3) Το διαλυτό "e" αντιγόνο (HBeAg) και το αντίσωμα του (anti-HBe) και 4) Το DNA του HBV (HBV DNA). Η διάγνωση της χρόνιας HBV λοιμώξεως τίθεται κλασικά με ανίχνευση HBsAg στον ορό για περισσότερο από 6 μήνες.

Σε περίπτωση θετικού HBeAg, τίθεται αυτόματα η διάγνωση της HBeAg θετικής χρόνιας ηπατίτιδας B, που συνοδεύεται από υψηλά επίπεδα HBV DNA ορού και φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών. Σε περίπτωση αρνητικού HBeAg, παρακολουθούνται τα επίπεδα τρανσαμινασών: σε ασθενείς α) με αυξημένες τρανσαμινάσες τίθεται η διάγνωση της HBeAg αρνητικής χρόνιας ηπατίτιδας B, που συνοδεύεται από ανιχνεύσιμο HBV DNA ορού (σε συχνότητα που εξαρτάται από την ευαισθησία της χρησιμοποιούμενης μεθόδου), β) με επίμονα φυσιολογικές τρανσαμινάσες και αρνητικό HBVDNA τίθεται η διάγνωση του ανενεργού φορέα του HBeAg.

Υπολογίζεται ότι 1/4 των ατόμων με χρόνια HBV λοίμωξη έχουν ή αναπτύσσουν χρόνια ηπατίτιδα B. Η υψηλή συχνότητα αναπτύξεως κίρρωσεως του ήπατος σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B και η αιτιολογική συσχέτιση της χρόνιας ηπατίτιδας B με τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ) καθιστούν επιτακτική την ανάγκη θεραπευτικής παρεμβάσεως.

Η αντιϊκή θεραπεία στη χρόνια ηπατίτιδα B (ΧΗΒ) αποβλέπει: α) στη διακοπή του πολλαπλασιασμού του ιού, β) στην εξαφάνιση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς, γ) στη βελτίωση ή στην αναστολή της εξελίξεως των ιστολογικών αλλοιώσεων του ήπατος, δ) στην πρόληψη του ηπατοκυτταρικού καρκίνου και ε) στην ελάττωση της θνητότητας.

Οι υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές στην αντιμετώπιση της ΧΗΒ είναι οι ιντερφερόνες και τα νουκλεοσιδικά ανάλογα.

Η ανάπτυξη των νουκλεοσιδικών αναλόγων αποτέλεσε επανάσταση στη θεραπεία της ΧΗΒ. Αντίθετα από την α-IFN αυτή η ομάδα φαρμάκων επιτυγχάνει αναστολή του ιϊκού

πολλαπλασιασμού με απευθείας αναστολή της HBV πολυμεράσης, η δράση τους θεωρείται ανεξάρτητη από την άνοση αντίδραση του ξενιστή, επιτυγχάνεται γενικώς ικανοποιητική βιοδιαθεσιμότητα με την από του στόματος χορήγηση με θαυμάσια εικόνα ασφαλείας υποσχόμενη ακόμη και μακροχρόνια ασφαλή χορήγηση.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΑΝΑΠΤΥΞΕΩΣ ΝΟΥΚΛΕΟΣΙΔΙΚΩΝ ΑΝΑΛΟΓΩΝ

Πειραματική χρήση νουκλεοσιδικών αναλόγων στη θεραπεία της ΧΗΒ άρχισε πριν, τουλάχιστον, από 2 δεκαετίες. Ωστόσο η εμπειρία από τη χρήση των πρώτων αναλόγων στις αρχές της δεκαετίας του '80, όπως της βινταραμπίνης, ήταν απογοητευτική. Στα τέλη της δεκαετίας του '80 η αποτελεσματικότητα της α-IFN για τη θεραπεία της ΧΗΒ αποδείχθηκε με μια σειρά κλινικών μελετών και το 1992 έγινε αποδεκτή για τη θεραπεία της ΧΗΒ. Διάφορα νουκλεοσιδικά ανάλογα, μεταξύ αυτών η ακυκλοθίρη, η διδανοσίνη, η ζιδοβουδίνη και η ριμπαβιρίνη δοκιμάστηκαν στη θεραπεία της ΧΗΒ στα τέλη της δεκαετίας του '80 και τις αρχές της δεκαετίας του '90 και αποδείχθηκαν αναποτελεσματικά σε μη τοξικές δόσεις.

Στις αρχές της δεκαετίας του '90 η κλινική μελέτη του νουκλεοσιδικού αναλόγου φιαλουριδίνη (FIAU) υπήρξε καταστροφική. Αρχικά φάνηκε ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αναστολή του ιϊκού πολλαπλασιασμού, όμως η χρήση της για διάστημα μεγαλύτερο των 1-2 μηνών συσχετίστηκε με σύνδρομο γαλακτικής οξεώσεως, ηπατικής ανεπάρκειας, νευροπάθειας, παγκρεατίτιδας και μυοπάθειας. Πέντε από τους 15 θεραπευθέντες με FIAU ασθενείς απεβίωσαν από ηπατική ανεπάρκεια, μερικοί παρά την ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος. Δύο μόνο ασθενείς επέζησαν χάρη στην επείγουσα διενέργεια μεταμοσχεύσεως ήπατος. Ιστολογική εξέταση του ήπατος των ασθενών που

εμφάνισαν το σύνδρομο έδειξε μικροσταγονώδη λίπωση, με μικρή φλεγμονώδη δραστηριότητα ή ελάχιστες νεκρώσεις.

Ο έλεγχος όμως με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έδειξε σοβαρές αλλοιώσεις στα μιτοχόνδρια. Η αλληλεπίδραση του FIAU με το μιτοχονδριακό DNA του ξενιστή με αποτέλεσμα τοξικές αλλοιώσεις των μιτοχονδρίων θεωρήθηκε η αιτία αναπτύξεως του προαναφερθέντος συνδρόμου. Αξίζει να σημειωθεί ότι ούτε προκλινικές αλλά ούτε και οι πρόδρομες μελέτες είχαν αναδείξει την τοξική αυτή δράση, γεγονός που οδήγησε σε τροποποίηση των διαδικασιών των επόμενων κλινικών μελετών νουκλεοσιδικών αναλόγων.

Η ανάπτυξη της νέας γενεάς νουκλεοσιδικών αναλόγων έγινε πραγματικότητα χάρη στην έρευνα θεραπείας για τον ιό ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV). Επειδή ο HBV αναπαράγεται χρησιμοποιώντας τη δράση της ανάστροφης μεταγραφάσης με τρόπο ανάλογο αυτού του HIV πολλά από τα νουκλεοσιδικά ανάλογα που αναπτύχθηκαν για την καταπολέμηση της HIV λοιμώξεως φάνηκαν δραστικά και κατά του HBV. Η κλινική αποτελεσματικότητα της λαμβουδίνης στη ΧΗΒ παρατηρήθηκε αρχικά τυχαία σε ασθενείς με συνλοίμωξη HIV και HBV.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ HBV ΚΑΙ ΔΡΑΣΕΩΣ ΤΩΝ ΝΟΥΚΛΕΟΣΙΔΙΚΩΝ ΑΝΑΛΟΓΩΝ

Το γονιδιακό υλικό του HBV βρίσκεται στα ιϊκά σωμάτια με τη μορφή κυκλικού, μη ελικωμένου DNA μερικώς με μορφή διπλής έλικας. Όταν τα ηπατοκύτταρα μολυνθούν το γονιδιακό υλικό του HBV εντοπίζεται στον πυρήνα τους με τη μορφή του υπερελικωμένου DNA (cccDNA). Η αναπαραγωγή του HBV μέσα στο ηπατοκύτταρο αρχίζει από το cccDNA. Μέσα στον πυρήνα το

cccDNA μεταγράφεται προς σχηματισμό αγγελιοφόρου RNA που μεταναστεύει στο κυτταρόπλασμα όπου νέα μη ελικωμένα μόρια DNA παράγονται μέσα στα ιϊκά νουκλεοκαψίδια με ανάστροφη μεταγραφή χρησιμοποιώντας το αγγελιοφόρο RNA. Μερικά από τα μόρια αυτά του DNA μεταφέρονται και πάλι στον πυρήνα όπου μετασχηματίζονται σε cccDNA.

Επειδή η αναπαραγωγή του HBV απαιτεί μετατροπή αγγελιοφόρου RNA σε κυκλικό, μη ελικωμένο DNA η DNA-πολυμεράση έχει λειτουργίες DNA-πολυμεράσης αλλά και ανάστροφης μεταγραφάσης. Από τα 4 αλληλεπικαλυπτόμενα, ανοικτά προς ανάγνωση πλαίσια (open reading frames) τμήματα που συνιστούν το γονιδίωμα του HBV, το γονίδιο της πολυμεράσης (P) είναι το μεγαλύτερο αποτελούμενο από περίπου 2500 ζεύγη βάσεων DNA κωδικοποιώντας μια πρωτεΐνη 832 αμινοξέων. Το γονίδιο P έχει μεγάλες ομοιότητες με το γονίδιο της ανάστροφης μεταγραφάσης των ρετροϊών συμπεριλαμβανομένου και του HIV. Μέσα στην ενεργό περιοχή της πολυμεράσης (αλλά και της ανάστροφης μεταγραφάσης των ρετροϊών) υπάρχει μια συγκεκριμένη, καλώς διατηρούμενη αλληλουχία αμινοξέων που είναι τυροσίνη, μεθειονίνη, ασπαρτικό οξύ, ασπαρτικό οξύ (YMDD). Αυτή η αλληλουχία φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο στη σύζευξη των νουκλεοτιδίων και είναι ουσιώδης για τη δραστηριότητα της πολυμεράσης. Έτσι μεταλλάξεις στην περιοχή αυτή μπορεί να έχουν σοβαρά επακόλουθα στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα νέας γενεάς (φαμισκλοβίρη, λαμιθουδίνη, αδεφοβίρη) έχουν ισχυρή ανασταλτική δράση στην αναπαραγωγή του HBV. Η HBV πολυμεράση με τις πολλαπλές λειτουργίες της αποτελεί ιδανικό στόχο των αντιϊκών φαρμάκων. In vivo και in vitro μοντέλα έχουν δείξει ότι όλα αυτά τα νουκλεοσιδικά ανάλογα αναστέλλουν τη HBVDNA πολυμεράση μέσω συζεύξεως στην ενεργό θέση της πολυμεράσης ανταγωνιζόμενα τα διδεοξυνουκλεοτίδια.

Ακριβέστερος μηχανισμός δράσεως δεν είναι γνωστός και φαίνεται να ποικίλλει από παράγοντα σε παράγοντα. Όλα αυτά ανάλογα εκτός της αδεφοβίρης (η οποία είναι φωσφορυλιωμένη και άρα είναι νουκλεοτίδιο και όχι νουκλεοσίδιο) απαιτούν βασική 5'-φωσφορυλίωση σε τριφωσφορικό παράγωγο για να γίνουν ενεργά. Η λαμβουδίνη (2'3'dideoxycytidine, 3TC) είναι 5'τριφωσφορυλιωμένο 2'3'διδεοξυνουκλεοσιδικό ανάλογο της πυριμιδίνης κυτοσίνης.

Έχει έντονη αντιϊκή δράση έναντι του HBV, αφού αναστέλλει ανταγωνιστικά τη HBV πολυμεράση ενώ εισέρχεται και ενσωματώνεται και στην ιϊκή αλυσίδα του DNA δίνοντας σημείο τερματισμού με αποτέλεσμα την αναστολή τόσο της DNA εξαρτώμενης όσο και της RNA εξαρτημένης συνθέσεως του. Μπορεί να ασκήσει και ανοσοτροποποιητική δράση αφού μπορεί να αποκαταστήσει τη δραστική αντίδραση των T λεμφοκυττάρων ταυτοχρόνως με τη μείωση των επιπέδων της HBV ιαιμίας. Ωστόσο τα φάρμακα αυτά δεν καταστρέφουν το ήδη ενδοκυττάριο HBV που με τη μορφή του cccDNA παραμένει αμετάβλητο και μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή μετά τη διακοπή της θεραπείας.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΛΑΜΙΒΟΥΔΙΝΗΣ

Η λαμβουδίνη είναι, έως σήμερα, το μόνο νουκλεοσιδικό ανάλογο που έχει ελεγχθεί σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΧΗΒ. Πρόδρομες μελέτες σε ασθενείς με ΗBeAg(+) ΧΗΒ με χορήγηση λαμβουδίνης (25, 100 ή 300 mg από του στόματος την ημέρα) για σύντομο χρονικό διάστημα (4-12 εβδομάδες) έδειξε ταχεία ελάττωση (>90% της βασικής τιμής) μέχρι εξαφάνισης του HBVDNA από τον ορό στο σύνολο των ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη.

Το HBVDNA ήταν εκ νέου ανιχνεύσιμο μετά τη διακοπή της θεραπείας στους περισσότερους ασθενείς, αλλά 5%-12% των ασθενών εμφάνισαν απώλεια του ΗBeAg με μακροχρόνια διατήρηση του HBVDNA σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα. Διπλή-τυφλή,

τυχαιοποιημένη μελέτη σε 358 Κινέζους ασθενείς που έλαβαν λαμιβουδίνη για 12 μήνες αρχικά έδειξε ότι η ημερήσια δόση 100 mg συνδυάζονταν με αρνητικοποίηση του HBVDNA σε όλους σχεδόν τους ασθενείς, επάνοδο της ALT στα φυσιολογικά επίπεδα στο 72%, επίτευξη HBeAg ορομετατροπής στο 16%, βελτίωση της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας στο 56% των ασθενών και στατιστικά σημαντικά μειωμένη εξέλιξη της ινώσεως.

Μετά από δύο χρόνια θεραπείας 52% των ασθενών συνέχιζε να έχει μη ανιχνεύσιμο HBVDNA ενώ ο αθροιστικός ρυθμός HBeAg ορομετατροπής είχε ανέλθει στο 27%. Η ιστολογική βελτίωση του ήπατος μετά από ένα χρόνο θεραπείας φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την παρουσία ή όχι ορομετατροπής από HBeAg, σε anti-HBe σ' αυτή την ομάδα ασθενών. Είναι ενδιαφέρον ότι η λαμιθουδίνη δεν μείωσε τα επίπεδα του ενδοηπατικού HBVDNA γεγονός που υποδεικνύει την παραμονή του ccc HBVDNA παρά την αναστολή του ιϊκού πολλαπλασιασμού.

Η πρώτη αυτή κλινική μελέτη μακροχρόνιας χορηγήσεως λαμιβουδίνης οδήγησε σε χρήσιμα συμπεράσματα: α) αυξημένη αποτελεσματικότητα της λαμιθουδίνης σε πληθυσμό με μη καλή ανταπόκριση στην α-IFN, β) η μακροχρόνια χορήγηση της είναι ασφαλής, γ) αυξημένη πιθανότητα (47%) φαινομένου αντιστάσεως στη λαμιβουδίνη μετά δύο χρόνια θεραπείας.

Παρόμοια αποτελέσματα σε HBeAg θετική ΧΗΒ έδειξε και μελέτη στις ΗΠΑ. Χορήγηση 100 mg λαμιθουδίνης ημερησίως για ένα χρόνο έδειξε απώλεια του HBeAg στο 32% και ορομετατροπή σε 17% των ασθενών. Επίσης ιστολογική βελτίωση διαπιστώθηκε στο 50% περίπου των ασθενών και επιδείνωση μόνο σε 5%. Η πλειονότητα (37/43 ή 86%) των ασθενών που εμφάνισαν ορομετατροπή τη διατήρησαν και μετά το τέλος της θεραπείας. Τα ποσοστά αρνητικοποίησης του HBeAg και ορομετατροπής σε anti-HBe στην Ασιατική και την Αμερικανική μελέτη ήταν παρόμοια με αυτά της θεραπείας με α-IFN.

Η επιτυγχανόμενη με α-IFN ορομετατροπή σε anti-HBe(+) αποτελεί ένδειξη μακροχρονίας ανταποκρίσεως στη θεραπεία, σε αυτή την ομάδα ασθενών, και οδηγεί σε μείωση του ποσοστού των μακροχρόνιων επιπλοκών της νόσου. Κατά συνέπεια, σε ένα ποσοστό ασθενών με HBeAg,(+) ΧΗΒ βραχυχρόνια θεραπεία με λαμβουδίνη μπορεί να τροποποιήσει τη φυσική ιστορία της νόσου. Η παρακολούθηση των ασθενών που εμφάνισαν ορομετατροπή με λαμβουδίνη έδειξε διατήρηση της ορομετατροπής στο 91% των ασθενών ένα χρόνο μετά το τέλος της θεραπείας.

Η χορήγηση λαμβουδίνης σε ασθενείς με HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα, έδειξε εξίσου καλά αποτελέσματα με αυτά που βρέθηκαν στους HBeAg-θετικούς ασθενείς. Έτσι, χορήγηση 100 mg, ημερησίως λαμβουδίνης για 12 μήνες ήταν ασφαλής και ακολουθήθηκε από κάθαρση του HBVDNA και επάνοδο της ALT στα φυσιολογικά επίπεδα στο 65% (έναντι 6% των μαρτύρων, $p < 0,001$) και ιστολογική βελτίωση της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας στο 60% αλλά και αναστροφή της ινώσεως στο 11% των βιοψιών ήπατος. Χορήγηση λαμβουδίνης σε 35 ασθενείς με HBeAg αρνητική ΧΗΒ για 32,5 (όρια: 12-39) μήνες έδειξε προοδευτικά αυξανόμενη πιθανότητα ανταποκρίσεως (74,3% στο 12ο, 82,9% στον 24ο, 86% στον 30ο μήνα αγωγής). Σε 16 από τους 35 ασθενείς (46%) παρατηρήθηκε φαινόμενο διαφυγής οφειλόμενο σε εμφάνιση YMDD μεταλλαγής στη θέση 552 (100%) και στη θέση 528 (44%).

Στο 19% των ασθενών με διαφυγή παρατηρήθηκε επάνοδος στα φυσιολογικά επίπεδα της ALT και αρνητικοποίηση του HBVDNA. Ιδιαίτερως σημαντική ήταν η ύπαρξη βελτιώσεως (2η βιοψία ήπατος στον 24ο μήνα αγωγής) της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας σε όλους τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν φαινόμενο διαφυγής έως τη στιγμή της βιοψίας αλλά και σε 55% των ασθενών με αντίσταση στη λαμβουδίνη.

Κλινικές μελέτες με μικρούς αριθμούς ασθενών έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της λαμβουδίνης σε ασθενείς μετά μεταμόσχευση ήπατος. Σε ασθενείς με υποτροπή της HBV λοιμώξεως είναι αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων HBVDNA και στην ελάττωση της ηπατικής βλάβης.

Επίσης, έναρξη της αγωγής τουλάχιστον 4 εβδομάδες προ της μεταμοσχεύσεως και συνέχιση της μετά από αυτή έδειξε να μειώνει την πιθανότητα υποτροπής. Από τα μέχρι σήμερα στοιχεία φαίνεται ο συνδυασμός χορηγήσεως λαμβουδίνης και ειδικής υπερανόσου γ-σφαιρίνης κατά του HBV είναι ο καλλίτερος προληπτικός θεραπευτικός συνδυασμός κατά της επαναμολύνσεως του μοσχεύματος. Επίσης, φαίνεται ότι η χορήγηση λαμβουδίνης είναι αποτελεσματική στη θεραπεία του φαινομένου της ινοποιού χολοστατικής ηπατίτιδας που σχετίζεται με την ηπατίτιδα Β σε ανοσοκατασταλμένους και μετά μεταμόσχευση οργάνου ασθενείς.

Οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος αποτελούν μια δύσκολη ομάδα ασθενών με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές. Αν και η α-IFN είναι αποτελεσματική σε λίγους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση η ανταπόκριση είναι πτωχή σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος. Εξάλλου, η συνύπαρξη υπερσπληνισμού, η πιθανότητα εμφάνισης ηπατικής ανεπάρκειας σχετιζόμενης με την α-IFN και αναπτύξεως επικινδύνων λοιμώξεων καθιστούν τη θεραπεία με α-IFN δύσκολη ή και επικίνδυνη. Η λαμβουδίνη, με τα πλεονεκτήματα της εύκολου χορηγήσεως, της ελλείψεως μυελοκαταστολής και της απουσίας σοβαρών παρενεργειών αποτελεί τη θεραπεία εκλογής προ της μεταμοσχεύσεως ήπατος.

Σε κλινική μελέτη 13 ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος έδειξε μείωση του CTP>3 σε 9 ασθενείς (69%) και αναβλήθηκε η μεταμόσχευση ήπατος στους 5 ενώ οι υπόλοιποι 4 τέθηκαν σε χαμηλότερη θέση προτεραιότητας. Αντίσταση στη λαμβουδίνη εμφανίσθηκε σε έναν από 8 ασθενείς με διάρκεια

θεραπείας μεγαλύτερη του έτους χωρίς όμως επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας. Παρόμοια θετικά αποτελέσματα αναφέρονται και σε άλλη κλινική μελέτη 18 ασθενών που έδειξε συνολική μείωση του CTP από 8,3 σε 6,7 ($p < 0.013$).

Τα στοιχεία αυτά υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με λαμβουδίνη είναι αποτελεσματική στη βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας σε αυτή την ομάδα ασθενών. Ωστόσο η κλινική βελτίωση είναι βραδεία και η θεραπεία μπορεί να μην είναι αποτελεσματική σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται πολύ αργά. Ακόμη όμως και στους ασθενείς με σημαντική κλινική βελτίωση η λαμβουδίνη θα πρέπει μάλλον να θεωρηθεί ως γέφυρα σε πιο αποτελεσματική θεραπεία όπως η μεταμόσχευση καθώς μερικοί ασθενείς θα αναπτύξουν ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

Σημαντικό πρόβλημα στη θεραπεία αυτών των ασθενών με λαμβουδίνη αποτελεί η πιθανότητα ανάπτυξης αντίστασης. Αν και οι περισσότεροι από τους ασθενείς που θα αναπτύξουν αντίσταση συνεχίζουν να έχουν χαμηλά επίπεδα ALT και HBVDNA έχουν αναφερθεί ελάχιστες περιπτώσεις παροξύνσεων. Επιπλέον, μπορεί μετά την εμφάνιση αντιστάσεως να αυξάνει και ο κίνδυνος υποτροπής της ΧΗΒ μετά τη μεταμόσχευση. Η αξιολόγηση του οφέλους, των κινδύνων και επιλογής του κατάλληλου χρόνου χορηγήσεως λαμβουδίνης σε αυτή την ομάδα ασθενών πρέπει να τεκμηριωθεί με κλινικές μελέτες.

ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΩΣ ΣΤΗ ΛΑΜΙΒΟΥΔΙΝΗ

Η εμφάνιση αντιστάσεως είναι το μεγάλο μειονέκτημα της μονοθεραπείας με λαμβουδίνη. Το φαινόμενο διαφυγής της αναπαραγωγής του HBV, μετά μακροχρόνια αγωγή με λαμβουδίνη, παρατηρήθηκε αρχικά σε ασθενείς που ελάμβαναν λαμβουδίνη μετά μεταμόσχευση ήπατος. Σε μια μελέτη σε ασθενείς με υποτροπή της HBV λοιμώξεως μετά μεταμόσχευση ήπατος εμφανίσθηκε φαινόμενο διαφυγής στο 25% μετά ένα χρόνο

θεραπείας, πλην όμως το ήμισυ μόνον των ασθενών αυτών εμφάνισε αύξηση της ALT.

Η εμφάνιση αντιστάσεως φαίνεται να είναι μικρότερη σε ασθενείς που θεραπεύθηκαν προφυλακτικά με λαμβουδίνη είτε προ της μεταμοσχεύσεως είτε κατά τη μεταμόσχευση σε σχέση με αυτούς που άρχισαν λαμβουδίνη μετά την υποτροπή της HBV λοιμώξεως.

Αν και η ανοσοκαταστολή φαίνεται να είναι βασικός παράγων αναπτύξεως αντιστάσεως αυτή έχει παρατηρηθεί και σε ασθενείς με επάρκεια του ανοσολογικού συστήματος. Στην Ασιατική μελέτη αντίσταση στη λαμβουδίνη εμφανίστηκε στο 14% μετά ένα χρόνο θεραπείας. Ωστόσο, στη μελέτη αυτή, παρατηρήθηκε ιστολογική βελτίωση και στους ασθενείς με φαινόμενο διαφυγής παρόμοια με αυτή των ασθενών με μη μεταλλαγμένο στέλεχος του HBV.

Σε κλινική μελέτη, διάρκειας 52 εβδομάδων, που έγινε στις ΗΠΑ παρατηρήθηκε φαινόμενο διαφυγής σε ποσοστό 40% των θεραπευθέντων μετά ένα χρόνο θεραπείας με τα επίπεδα του HBV και ALT μετά τη διαφυγή να παραμένουν χαμηλότερα σε σχέση με τα προ της ενάρξεως της θεραπείας επίπεδα. Με στοιχεία που προκύπτουν από 4 διεθνείς πολυκεντρικές κλινικές μελέτες φαίνεται ότι οι ασθενείς με φαινόμενο διαφυγής εμφανίζουν ιστολογική και βιοχημική βελτίωση σε σχέση με τους χωρίς θεραπεία ασθενείς.

Οι ασθενείς με φαινόμενο διαφυγής κατά τη διάρκεια θεραπείας με λαμβουδίνη έχουν HBV στελέχη με μετάλλαξη στην YMDD δομή της πολυμεράσης, όπως παρατηρήθηκε και στους HIV ασθενείς με αντίσταση στη λαμβουδίνη. Τέτοιες μεταλλάξεις παρατηρήθηκαν πρώτη φορά σε τρεις ασθενείς με υποτροπή της HBV λοιμώξεως μετά μεταμόσχευση. Στην Αμερικανική μελέτη YMDD μεταλλάξεις βρέθηκαν στα δύο τρίτα των ασθενών με φαινόμενο διαφυγής ενώ βρέθηκαν και σε ασθενείς χωρίς ενδείξεις ιϊκής διαφυγής.

Οι ακριβείς μεταλλάξεις που έχουν συσχετισθεί με αντίσταση στη λαμβουδίνη αφορούν τις θέσεις 552 και 528 της πρωτεϊνικής αλυσίδας της πολυμεράσης. Οι αντικαταστάσεις, στη θέση 552 της YMDD περιοχής, μεθειονίνης από βαλίνη (M552V) ή ισολευκίνη (M552I) είναι οι μεταλλάξεις οι κυρίως σχετιζόμενες με φαινόμενο αντιστάσεως. Είναι πιθανό, οι μεταλλάξεις αυτές να μεγεθύνουν τη θέση δεσμεύσεως νουκλεοτιδίων της πολυμεράσης μειώνοντας ταυτόχρονα τη συγγένεια της με τη λαμβουδίνη. Μια δεύτερη μετάλλαξη που έχει παρατηρηθεί στη θέση 528, στο μόριο Β της ιϊκής πολυμεράσης, με αντικατάσταση της λευκίνης από μεθειονίνη (L528M) δεν φαίνεται μόνη της να οδηγεί σε κλινικά σημαντική αντίσταση αλλά σε συνδυασμό με M552V συνεισφέρει σε υψηλό βαθμό αντιστάσεως στη λαμβουδίνη.

Σε αντίθεση με την ταχεία εμφάνιση ανθεκτικών, στη λαμβουδίνη, HIV στελεχών μέσα σε μερικές εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας τα ανθεκτικά HBV στελέχη εμφανίζονται μετά από 6-12 μήνες θεραπείας. YMDD μεταλλάξεις έχουν ανιχνευθεί 3-4 μήνες πριν την εμφάνιση ιϊκής διαφυγής.

Το γεγονός της εμφάνισεως ανθεκτικών στελεχών παρά την απουσία ανιχνεύσιμου HBVDNA στον ορό ακόμη και με ευαίσθητες τεχνικές (PCR) δείχνει ότι η λαμβουδίνη δεν διακόπτει τελείως τον ιϊκό πολλαπλασιασμό. Στους ασθενείς που εμφάνισαν φαινόμενο διαφυγής και διακόπηκε η θεραπεία με λαμβουδίνη παρατηρήθηκε επανεμφάνιση του φυσικού στελέχους του HBV σε διάστημα 3-4 μηνών. Οι παρατηρήσεις αυτές υποδεικνύουν ότι τα μεταλλαγμένα στελέχη έχουν μειωμένη, σε σχέση με το φυσικό ιό, ικανότητα αναπαραγωγής και αυτό έχει επιβεβαιωθεί και *in vitro*.

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΛΑΜΙΒΟΥΔΙΝΗΣ

Η ικανοποιητική εικόνα ασφάλειας της λαμβουδίνης έχει αποδειχθεί από σειρά κλινικών μελετών. Η μακροχρόνια χορήγηση λαμβουδίνης είναι εξίσου ασφαλής χωρίς αξιόλογες παρενέργειες και κλινικώς σημαντικές μεταβολές αιματολογικών και βιοχημικών

παραμέτρων. Σε θεραπευτικές δόσεις δεν έχει επίδραση στη σύνθεση του DNA χρωμοσωμάτων ή μιτοχονδρίων. Ήπια γενικά συμπτώματα όπως κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία και κοιλιακή δυσφορία έχουν αναφερθεί αλλά σε συχνότητα παρόμοια με αυτής της ομάδας ελέγχου με εικονικό φάρμακο.

Παγκρεατίτιδα έχει παρατηρηθεί σε παιδιά με HIV λοίμωξη που ελάμβαναν λαμβουδίνη αλλά όχι σε ενηλίκους με HBV λοίμωξη. Η επίδραση της στη σπερματογένεση και στο έμβρυο στον άνθρωπο είναι άγνωστη αν και μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν εμφάνιση μεταλλάξεων ή εμβρυϊκές βλάβες.

Αύξηση των ηπατικών ενζύμων έχει παρατηρηθεί σε 30%-40% των ασθενών με ABeAg(+) ΧΗΒ κατά τη διάρκεια της θεραπείας σχεδόν πάντα ασυμπτωματική και μετρίου βαρύτητας²⁰. Μετά τη διακοπή της θεραπείας με λαμβουδίνη παρατηρήθηκε αύξηση των ηπατικών ενζύμων στο 22% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία ενός έτους, σημαντικά συχνότερα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο αυτή η αύξηση, μέτριας βαρύτητας, δεν συνοδεύθηκε από ίκτερο ή ρήξη της αντιρροπήσεως.

Το φαινόμενο αυτό φαίνεται να αντανakλά άνοση αντίδραση στον ταχέως αυξανόμενο ιϊκό πολλαπλασιασμό μετά τη διακοπή της θεραπείας και σε ασθενείς με ΗBeAg(+) ΧΗΒ μπορεί να ακολουθηθεί από αυτόματη μείωση του HBVDNA και ορομετατροπή σε anti-HBe(+). Η επανέναρξη της αγωγής είναι συνήθως αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του φαινομένου.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΜΕ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗ

Η λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας β αποτελεί μεγάλο πρόβλημα υγείας. Από τους ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα β 5-10% γίνονται χρόνιοι φορείς και 10-30% από αυτούς έχουν χρόνια ενεργό ηπατίτιδα . Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα β έχουν πιθανότητα 20-30% να οδηγηθούν σε κίρρωση του ήπατος και

αρκετοί από αυτούς να αναπτύξουν ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Σε σοβαρή ηπατική νόσο η πενταετής επιβίωση είναι 50-90% , η πιθανότητα ηπατοκυτταρικού καρκινώματος είναι περίπου 100 φορές μεγαλύτερη σε χρόνιους φορείς , ενώ ακόμα και ελαφρές μορφές ηπατικής βλάβης μπορούν να εξελιχθούν λόγω επανεργοποίησης της λοίμωξης.

Ακόμη , οι φορείς του ιού της ηπατίτιδας β αποτελούν δεξαμενή της λοίμωξης. Είναι λοιπόν επιτακτική η ανάγκη θεραπείας αυτών των ασθενών και ανεύρεσης των καλύτερων δυνατών θεραπευτικών σχημάτων και νέων φαρμάκων για τους μη ανταποκρινόμενους στην αγωγή.

***Στόχοι** της αντιικής θεραπείας είναι η εξαφάνιση των δεικτών πολλαπλασιασμού με μείωση της λοιμικότητας , η εξαφάνιση του HbsAg , οι φυσιολογικές τρανσαμινάσες και η βελτίωση της ιστολογικής εικόνας , η βελτίωση των συμπτωμάτων , η επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου , η μείωση της πιθανότητας ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου και η αύξηση της επιβίωσης.*

Η κλασική θεραπεία γίνεται με ιντερφερόνη , τη μόνη ουσία που εδώ και χρόνια έχει αποδειχθεί ότι έχει θεραπευτικό αποτέλεσμα .Οι ιντερφερόνες είναι κυτοκίνες που έχουν αντιική , αντιφλεγμονώδη , ανοσορρυθμιστική και αντινεοπλασματική δράση. Διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες(α,β,γ).Τελευταία ανακαλύφθηκαν και οι IFN-ω και IFN-τ.

Οι IFN-α και β έχουν πολλές βιολογικές ομοιότητες και χαρακτηρίζονται ως τύπου I. Η IFN-γ έχει κυρίως ανοσορρυθμιστική δράση είναι ασταθής σε PH 2 και χαρακτηρίζεται ως τύπου II.Η IFN-α παράγεται από τα μονοκύτταρα και β λεμφοκύτταρα ενώ η IFN-β από τους ινοβλάστες και μοιράζονται τον ίδιο κυτταρικό υποδοχέα.

Υποψήφιοι για θεραπεία είναι οι ασθενείς με HBSAg, HBV-DNA, τρανσαμινασαιμία και χρόνια ενεργό ηπατίτιδα σε βιοψία του ήπατος .

Αντενδείκνυται η θεραπεία σε φορείς με φυσιολογικές τρανσαμινάσες , σε ασθενείς που παρουσιάζουν δυσανεξία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών , σε ανοσοκατασταλμένους , σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ή με σοβαρές συμπαρομαρτούσες νόσους. Η ανταπόκριση είναι βιοχημική και ιστολογική. Η επιτυχία εκφράζεται με την **παρατεταμένη ανταπόκριση**.

Υπάρχουν παράγοντες **προγνωστικοί** της καλής απάντησης στη θεραπεία οι οποίοι είναι η λοίμωξη μετά την ενηλικίωση , το θηλυκό γένος , η μικρή διάρκεια της νόσου , τα χαμηλά επίπεδα ιαιμίας , η ενεργός ηπατικής νόσου στην ιστολογική εξέταση , οι αρκετά αυξημένες τρανσαμινάσες, η λοίμωξη με τη φυσική μορφή του ιού , η απουσία συνλοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας D και η απουσία ανοσοκαταστολής. Η απουσία αυτών των παραγόντων δεν πρέπει να μας αποτρέπει από την έναρξη θεραπείας, λαμβάνονται όμως υπόψη σε δύσκολες καταστάσεις , όταν ζυγίζονται τα υπέρ και τα κατά της θεραπείας.

Στη χώρα μας κυριαρχεί η προπυρηνικά μεταλλαγμένη μορφή του ιού που είναι και το κύριο αίτιο της **HbsAg – αρνητικής χρόνιας ηπατίτιδας β**. Οφείλεται σε ανοσολογική πίεση που εφαρμόσθηκε στο φυσικό τύπο του ιού και είναι δείκτης της χρονιότητας της νόσου . Χαρακτηριστικά της HbsAg -αρνητικής χρόνιας ηπατίτιδας β είναι η μεγαλύτερη ηλικία των ασθενών , η άγνωστη πηγή μόλυνσης , τα χαμηλά επίπεδα ιαιμίας , η μεγαλύτερη σοβαρότητα της νόσου , η αυξομειουμένη κυτταρόλυση /ιαιμία και η μικρότερη ανταπόκριση στην ιντερφερόνη .

9ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ
ΨΥΧΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΨΥΧΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

Η διαδικασία με την οποία το άτομο βιώνει τα συμπτώματα είναι σύνθετη , επηρεαζόμενη όχι μόνο από την οργανική κατάσταση , αλλά και από την συναισθηματική διάθεση , τη μάθηση , από γνωστικούς και κοινωνικούς παράγοντες. Όμως το άτομο δεν βιώνει μεμονωμένα συμπτώματα τα οργανώνει σε ένα σύνολο και τα ερμηνεύει . Αυτές οι αναπαραστάσεις παίζουν σημαντικό ρόλο , καθώς προσανατολίζουν το άτομο στην αντιμετώπιση της νόσου και στην αναζήτηση βοήθειας για την αποκατάσταση της υγείας του. Ωστόσο προκειμένου να εκτιμήσει σωστά τον κίνδυνο που διατρέχει η υγεία, θα πρέπει πρώτα να προσπαθήσει να εξαλείψει ορισμένες μεροληψίες στους συλλογισμούς του.

Κάθε πρόβλημα υγείας προκαλεί , σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό, στρες στο άτομο που πάσχει .Μερικές φορές το στρες είναι υπερβολικά αυξημένο και έχει ως αποτέλεσμα ο πάσχων να παραλύει και να αδυνατεί . Να ανταπεξέλθει στις απαιτήσεις των καταστάσεων . Βιώνει μια τόσο έντονη ψυχική αναστάτωση που συντελεί στην εμφάνιση μιας ψυχολογικής «κρίσης».

ΚΡΙΣΗ

Η κρίση είναι μια μεταβατική περίοδος κατά τη διάρκεια της οποίας η βιοψυχοκοινωνική ακεραιότητα του ατόμου απειλείται ή διαταράσσεται προσωρινά. Η κρίση δεν οφείλεται σε ένα εξωτερικό γεγονός αλλά στην ερμηνεία που αποδίδει το άτομο στο γεγονός το οποίο γίνεται αντιληπτό ως τραγικό και καταστροφικό ενώ

ταυτόχρονα υπερβαίνει τα αποθέματα που το άτομο διαθέτει για να το αντιμετωπίσει. Οι στόχοι ζωής και το σύστημα αξιών του ατόμου με την διάγνωση της ηπατίτιδας β απειλούνται με κατάρρευση.

Συχνά παραλύει ακινητοποιείται και αδυνατεί να ανταπεξέλθει στις απαιτήσεις που προβάλλει η νέα πραγματικότητα.

Οι κινέζοι αναπαριστούν την έννοια της κρίσης με 2 σύμβολα :

Το σύμβολο του κινδύνου (καθώς διαταράσσεται η βιοψυχοκοινωνική ισορροπία του ατόμου) και το σύμβολο της ευκαιρίας (καθώς το άτομο ωθείται να υιοθετήσει νέους τρόπους αντιμετώπισης που θα συμβάλλουν είτε στην ωρίμανση και εξέλιξη του, είτε στη στασιμότητα και αποδιοργάνωση του.

Στο διάστημα της κρίσης ο φορέας HBV δοκιμάζει νέους τρόπους αντιμετώπισης που αποβλέπουν στη μείωση της συναισθηματικής φόρτισης και στην προσπάθεια αποδοχής του προβλήματος. Μερικά άτομα μετά την κρίση γίνονται πιο ώριμα και ισχυρά. Αλλά απλά "επιβιώνουν" επαναλαμβάνοντας τα οδυνηρά συναισθήματα που τους προκάλεσε η ασθένεια. Ενώ ορισμένα άτομα μετά την οδυνηρή πορεία τους αποδιοργανώνονται και αδυνατούν να λειτουργήσουν χωρίς την άμεση παρέμβαση ψυχολόγου ή ψυχιάτρου.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΦΟΡΕΩΝ HBV ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΦΑΣΗ ΤΗΣ ΚΡΙΣΗΣ

Μερικά από τα χαρακτηριστικά που διακρίνουν τον ασθενή ή τον συγγενή του, που βρίσκεται σε κρίση περιλαμβάνουν αρχικά την εμφάνιση ενός απροσδόκητου, άγνωστου γεγονότος. Το γεγονός αυτό ερμηνεύεται ως καταστροφικό και εξαιρετικά

απειλητικό , καθώς επιφέρει ένα σοβαρό ρήγμα στο σύστημα αξιών του ατόμου , ανατρέποντας όλες τις πεπιοθήσεις και τις προτεραιότητες του.

Ο άρρωστος κατακλύζεται από υπερβολικό άγχος και χάνει την ικανότητα του να σκεφτεί ψύχραιμα. Νιώθει παγιδευμένος σε μια κατάσταση που μοιάζει "αδιέξοδη" .Συχνά αισθάνεται ότι " όλα τελειώνουν εδώ " ή αναφέρει ότι "τίποτα δεν έχει νόημα πια". Η αίσθηση του χρόνου διαστρεβλώνεται , το παρελθόν εξιδανικεύεται ενώ το μέλλον μοιάζει ανύπαρκτο ή απειλητικό.

Ο χρόνος παγώνει στο παρόν μέσα στο οποίο δεν διακρίνονται λύσεις για τη διαφυγή από την αφόρητη πραγματικότητα.

Το άτομο έχει έντονη την αίσθηση της μοναξιάς και δεν είναι σε θέση να ζητήσει βοήθεια ή να επωφεληθεί της υποστήριξης που ενδεχομένως του παρέχει το περιβάλλον. Συχνά αποσύρεται και αποξενώνεται , γεγονός που διαταράσσει τις κοινωνικές του σχέσεις.

Επιπλέον ο ασθενής παρουσιάζει ψυχοσωματικά συμπτώματα που είναι άμεσα συνδεδεμένα με το υπερβολικό στρες που βιώνει (απώλεια όρεξης , ύπνου ,αυτοσυγκέντρωσης)

Παρέμβαση στην κρίση μετά την διάγνωση της HBV

Η παρέμβαση στην κρίση πρέπει να είναι δυναμική , άμεση , χρονικά περιορισμένη και να εστιάζεται στο παρόν. Οι στόχοι παρέμβασης στην κρίση περιλαμβάνουν

- a) Την μείωση του άγχους και την προστασία του φορέα HBV από πρόσθετους στρεσογόνους παράγοντες
- b) Την ενεργοποίηση του ώστε να ανταποκριθεί στις απαιτήσεις της νέας πραγματικότητας

c) Την επίτευξη ενός ικανοποιητικού επιπέδου ψυχικής ισορροπίας.

ΣΤΑΔΙΟ 1: ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΚΡΙΣΗΣ

A. Η ψυχική κατάσταση του ασθενή που περιλαμβάνει τη λειτουργία

του σε γνωστικό επίπεδο, σε συναισθηματικό επίπεδο και σε επίπεδο συμπεριφοράς. Επίσης αξιολογείται κατά πόσο ο ασθενής με την συμπεριφορά του βάζει σε κίνδυνο τη ζωή του και τη ζωή των άλλων.

B. Τα διαθέσιμα αποθέματα –ψυχικά και κοινωνικά – του φορέα της ηπατίτιδας β. Αυτά περιλαμβάνουν τις στρατηγικές που το άτομο ενεργοποιεί και την υποστήριξη που δέχεται από το περιβάλλον του.

Μερικές φορές ο ασθενής δεν βιώνει την κρίση εξαιτίας του συγκεκριμένου οδυνηρού και απροσδόκητου γεγονότος αλλά και λόγω της καθυστερημένης αντίδρασης του σε προηγούμενες τραυματικές εμπειρίες τις οποίες δεν έχει (π.χ. μια άλλη ασθένεια στην οικογένεια).

ΣΤΑΔΙΟ 2: ΠΑΡΟΝΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Είναι σημαντικό να είναι απλή , άμεση , πρακτική , κατανοητή και απαλλαγμένη από δυσνόητη ιατρική ορολογία. Η ενημέρωση του ασθενή μπορεί να περιλαμβάνει πληροφορίες σε 3 επίπεδα:

- Πληροφορίες σχετικές με το γεγονός (ιατρικές εξετάσεις , την οργανική του κατάσταση , την θεραπευτική αγωγή που πρέπει να ακολουθήσει κτλ).
- Πληροφορίες σχετικά με διαθέσιμες υπηρεσίες και ειδικούς επιστήμονες υγείας που μπορούν να παρέχουν συγκεκριμένη βοήθεια στον άρρωστο που βρίσκεται σε κρίση.
- Πληροφορίες σχετικές με αντίστοιχες ή παρόμοιες καταστάσεις υγείας.

Παροχή υποστήριξης:παρόλη τη μοναξιά που νιώθει ο ασθενής που βρίσκεται σε κρίση , η υποστήριξη που του παρέχει το περιβάλλον μπορεί να συμβάλλει ουσιαστικά στη μείωση της. Για πολλούς φορείς της νόσου η αναζήτηση και η αποδοχή υποστήριξης ισοδυναμεί με αδυναμία , εξάρτηση και απόδειξης της ανεπάρκειας τους και ενώ την αποφεύγουν ταυτόχρονα τη χρειάζονται. Η υποστήριξη μπορεί να είναι ηθική ή πρακτική. Παρέχεται από συγγενείς και φίλους από επαγγελματίες υγείας και από πάσχοντες της ίδιας νόσου.

ΣΤΑΔΙΟ 3 : Αξιολόγηση των επιπτώσεων της κρίσης και προγραμματισμός για το μέλλον:

Οι επιπτώσεις που είχε η εμπειρία στη ζωή του ασθενή μπορούν να εκτιμηθούν σε μεταγενέστερο χρόνο , όταν η κρίση έχει πλέον παρέλθει .Αξιολογούνται οι στρατηγικές που το άτομο ενεργοποίησε, καθώς και οι πηγές υποστήριξης που συνέβαλαν στη διευθέτηση της κρίσης . Ο φορέας ενθαρρύνεται να σκεφτεί με πιο τρόπο η συγκεκριμένη κρίση συντέλεσε στην ωρίμανση και εξέλιξη

του και πως μπορεί να τον βοηθήσει στην αντιμετώπιση πιθανών μελλοντικών κρίσεων ή και δυσκολιών.

Ο τρόπος με τον οποίο θα βιώσει και θα επιλύσει την κρίση εξαρτάται από τη γενικότερη στάση του απέναντι στη ζωή και από τον τρόπο που έχει προσπαθήσει να επιλύσει ανάλογες κρίσεις κατά το παρελθόν.

ΤΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ Ο ΑΡΡΩΣΤΟΣ ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΕΤΑΙ ΣΕ ΚΡΙΣΗ

Ο ρόλος του επαγγελματία υγείας που παρεμβαίνει στην κρίση είναι υποστηρικτικός και ταυτόχρονα ενεργός . Καθοδηγεί χωρίς να επιβάλλεται , παρεμβαίνει , ενώ είναι σημαντικό να παρατηρεί προσεκτικά τη λεκτική και τη μη λεκτική συμπεριφορά του ασθενή καθώς και να αξιολογεί τις ανάγκες τις απαντήσεις που επιβάλλουν οι περιστάσεις της κρίσης .Εξίσου απαραίτητο είναι να αναγνωρίζει τις φυσιολογικές αντιδράσεις στα πλαίσια της κρίσης και να διευκολύνει την έκφραση τους .Η παρέμβαση στην κρίση έχει 2 βασικούς κινδύνους για τα μέλη του προσωπικού υγείας.

- Τον κίνδυνο της υπερεπένδυσης και ταύτισης με το άτομο που βρίσκεται σε κρίση.
- Τον κίνδυνο της αποξένωσης και αποστασιοποίησης από τον άρρωστο που βρίσκεται σε κρίση.

Η κρίση επηρεάζει άμεσα ή έμμεσα τον επαγγελματία υγείας ενεργοποιώντας άλυτες προσωπικές συγκρούσεις. Για αυτό και θεωρείται αναγκαία μια διεργασία αυτογνωσίας . Πολλές φορές τα μέλη του προσωπικού υγείας αναλαμβάνουν το ρόλο του "σωτήρα" και αντιμετωπίζουν τον φορέα ως θύμα των περιστάσεων , αυξάνουν το άγχος, την κατάθλιψη και την αίσθηση αδυναμίας του. Καθοδηγούν , συμβουλεύουν , αποφασίζουν , προστατεύουν , κρίνουν μαλώνουν , ελέγχουν και με αυτή την συμπεριφορά ενισχύουν την εξάρτηση και την παθητικότητα του αρρώστου.

Συνήθως ο επαγγελματίας υγείας , αναλαμβάνει το ρόλο του σωτήρα όταν νιώθει αδύναμος να αντιμετωπίσει μια κατάσταση την οποία ερμηνεύει ως απειλητική .Για να ελέγξει τα προσωπικό του συναισθήματα αδυναμίας , φόβου, άγχους ή θλίψης ενεργοποιείται για να βοηθήσει και να διορθώσει την κατάσταση και τον άρρωστο.

Όταν το μέλος του προσωπικό υγείας δεν καταφέρνει να αντιστρέψει ή να τροποποιήσει την συναισθηματική κατάσταση του αρρώστου , τότε νιώθει μεγαλύτερη αδυναμία με αποτέλεσμα να θυμώνει , να αποστασιοποιείται ή να εγκαταλείπει τον ασθενή. Η ειλικρινής αυτογνωσία των κινήτρων που ωθούν τον επαγγελματία στην ανάληψη ενός ρόλου σωτήρα μπορεί να συμβάλλει στην αποτελεσματικότερη παρέμβαση όταν ο άρρωστος βρίσκεται σε κρίση.

Η ΕΞΑΣΦΑΛΙΣΗ ΕΝΟΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΚΑΙ Η ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

Η μεγαλύτερη πρόκληση για τον φορέα ηπατίτιδα β είναι να μάθει να ζει με την νόσο , τις απαιτήσεις της θεραπείας, την αβεβαιότητα που χαρακτηρίζει την εξέλιξη της και τις ενδεχόμενες επιπλοκές .Οι αλλαγές που βιώνει στην καθημερινή ζωή ο ασθενής μπορεί να είναι σημαντικές τόσο σε ατομικό επίπεδο όσο και στις σχέσεις του με τους άλλους. Το άτομο αναζητά μια νέα ισορροπία στις καινούργιες συνθήκες ζωής και προσπαθεί να συγκεράσει τις επιθυμίες , τις ανάγκες και τις ικανότητες του.

Η εξασφάλιση ενός φυσιολογικού ρυθμού ζωής του παρέχει μια αίσθηση ασφαλείας , ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από ποιότητας ζωής .Σύμφωνα με τη fallowfield η ποιότητα ζωής είναι ένα πολυδιάστατο φαινόμενο το οποίο συμπεριλαμβάνει 4 βασικούς τομείς: τον ψυχολογικό , τον κοινωνικό , τον εργασιακό και τον οργανικό.

Ο ψυχολογικός τομέας είναι άμεσα συνδεδεμένος με την αντίληψη που έχει ο φορέας για την νόσο και τον ίδιο του τον εαυτό. Αν θεωρήσουμε ότι ο ασθενής πάσχει από κατάθλιψη εξαιτίας της κατάστασης του ,τότε η αυτοεκτίμηση του μειώνεται , με αποτέλεσμα να επηρεάζεται αρνητικά η προσαρμογή του στις διάφορες καταστάσεις που συνδέονται με την πορεία του.

Ο κοινωνικός τομέας είναι άμεσα συνδεδεμένος με τις κοινωνικές σχέσεις που το άτομο διαμορφώνει με το περιβάλλον .Μετά την διάγνωση της ηπατίτιδας β συνοδεύεται από κοινωνικό στίγμα και προκαταλήψεις , οι φόβοι του ασθενή μήπως εγκαταλειφθεί ή περιθωριοποιηθεί επηρεάζουν την επικοινωνία του με τους άλλους .Η ποιοτική στήριξη που παρέχουν οι συγγενείς και οι φίλοι καθώς και η ικανότητα του αρρώστου να συμμετέχει σε κοινωνική δραστηριότητας αναλαμβάνοντας ρόλους και ευθύνες , συμβάλλουν θετικά στην ποιότητα ζωής του .

Όμως σημαντικό ρόλο παίζουν και οι ερωτικές σχέσεις .Άτομα που στερούνται φυσικής επαφής ,τρυφερότητας και στενών δεσμών καθώς και εκείνα που ζουν με τον διαρκή φόβο της ανικανότητας ή της απόρριψης από τον ερωτικό σύντροφο , είναι ιδιαίτερα ευάλωτα στην κατάθλιψη.

Ο εργασιακός τομέας μπορεί να αποτελέσει πηγή σημαντικών ικανοποιήσεων για ένα άτομο που λειτουργεί αποτελεσματικά, που τροφοδοτείται από τα επιτεύγματα του και από την αναγνώριση που δέχεται από συναδέλφους , πελάτες ή προϊστάμενους. Παρόλα αυτά η επανένταξη του στον εργασιακό χώρο προϋποθέτει μια ρεαλιστική αξιολόγηση των ρόλων που αναλαμβάνει , ώστε να διατηρήσει , να τροποποιήσει ή να παραιτηθεί από ορισμένες ευθύνες.

Β' ΜΕΡΟΣ

EPYNA

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το θέμα της παρούσας πτυχιακής είναι ηπατίτιδα β και οι επιπτώσεις στη ζωή του και του περιβάλλοντος του με υπεύθυνη καθηγήτρια την κ. Θεοδωράκη Μαρία και τους σπουδαστές Θεοδωράκη Ειρήνη , Σταματάκη Μανόλη και τον Σταμούλη Γιώργο.

Σκοπός της παρούσας πτυχιακής είναι να ορίσει την ηπατίτιδα β και να δείξει ποιες είναι οι επιπτώσεις στη ζωή του ασθενούς και του περιβάλλοντος τους.

Αυτή η πτυχιακή θέλει να επισημάνει την σοβαρότητα της νόσου λόγω των επικίνδυνων τρόπων μετάδοσης της καθώς και την έπειτα «ραγδαία» πολλές φορές εξέλιξη της στο ανθρώπινο σώμα .Ενώ ταυτόχρονα επιχειρεί να ελέγξει και το γνωστικό επίπεδο των σπουδαστών της σχολής της Σ.Ε.Υ.Π. (Κοινωνική εργασία και Νοσηλευτική)

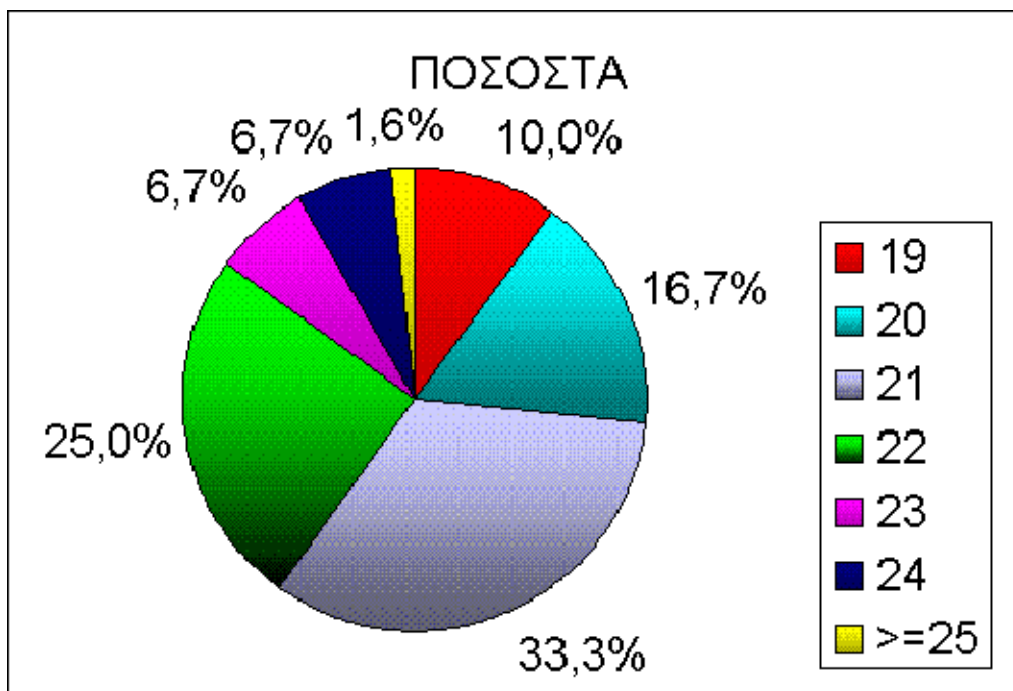
Μέθοδος-Υλικό:Το ερευνητικό μέρος στηρίχθηκε στις απόψεις 450 σπουδαστών της Σ.Ε.Υ.Π. (Κοινωνική εργασία και Νοσηλευτική).Συμμετείχαν τα τελευταία εξάμηνα συμπεριλαμβανομένου και του πτυχίου (από το Δ΄ εξάμηνο έως και το πτυχίο).Η διαδικασία δειγματοληψίας που χρησιμοποιήθηκε ήταν δειγμ.....

Τα ερωτηματολόγια περιλάμβαναν :φύλο, ηλικία ,ημερομηνία, εξάμηνο, τομέα. Αποτελούνταν από 18 ερωτήσεις κλειστού και ανοιχτού τύπου . Τα άτομα το οποία συμμετείχαν στην έρευνα απαντούσαν κατά το χρονικό διάστημα της εαρινής περιόδου από τις 1 Μαρτίου έως τις 30 Ιουνίου 2004.

Ο ρόλος των καθηγητών όσο και του υπουργείου παιδείας είναι καθοριστικός για την σωστή εκπαίδευση και ενημέρωση των σπουδαστών όσον αφορά τα λοιμώδη νοσήματα και κυρίως τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα.

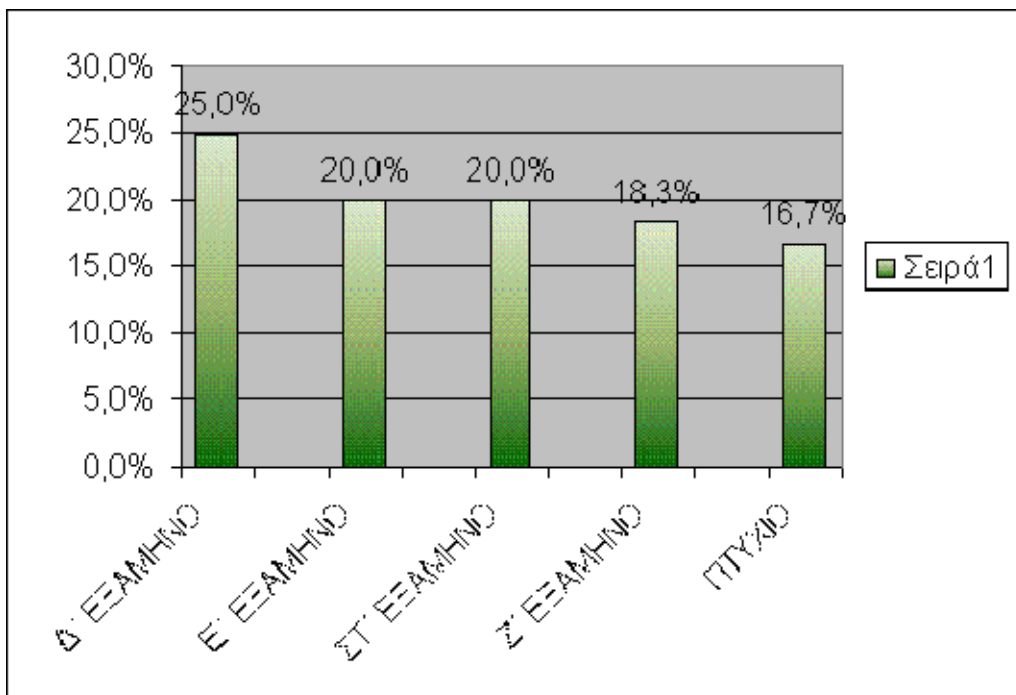
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ
ΕΡΓΑΣΙΑ

ΗΛΙΚΙΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ
19	10,0%	18
20	16,7%	30
21	33,3%	60
22	25,0%	45
23	6,7%	12
24	6,7%	12
>=25	1,6%	3
ΣΥΝΟΛΟ	100,0%	180



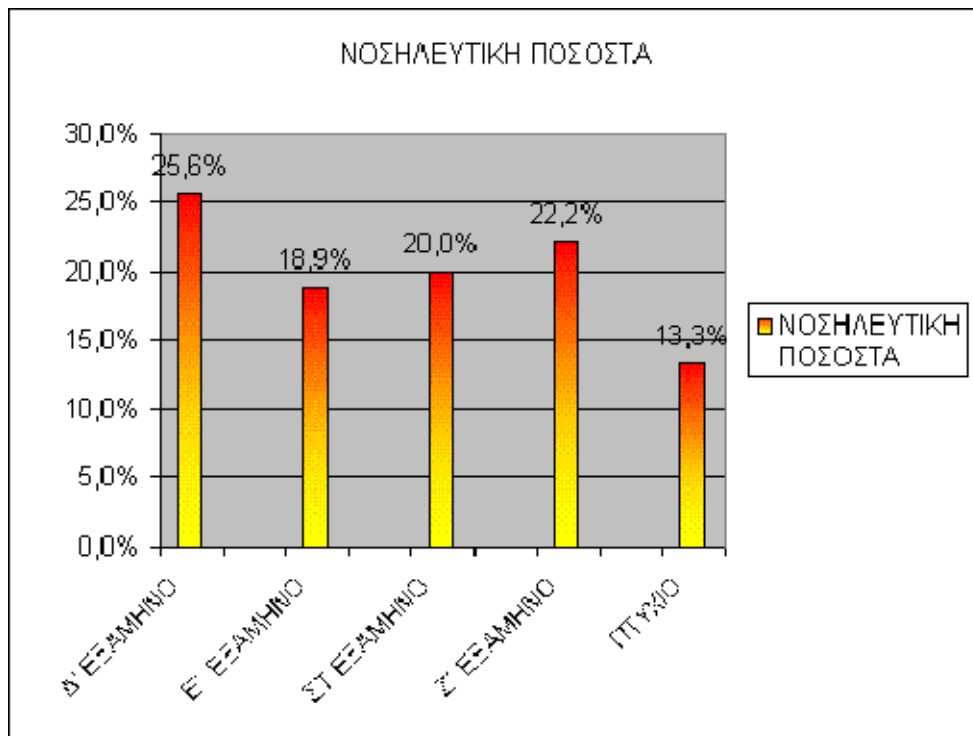
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ
ΕΡΓΑΣΙΑ

ΕΞΑΜΗΝΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ
Δ' ΕΞΑΜΗΝΟ	25,0%	45
Ε' ΕΞΑΜΗΝΟ	20,0%	36
ΣΤ' ΕΞΑΜΗΝΟ	20,0%	36
Ζ' ΕΞΑΜΗΝΟ	18,3%	33
ΠΤΥΧΙΟ	16,7%	30
ΣΥΝΟΛΟ	100,0%	180

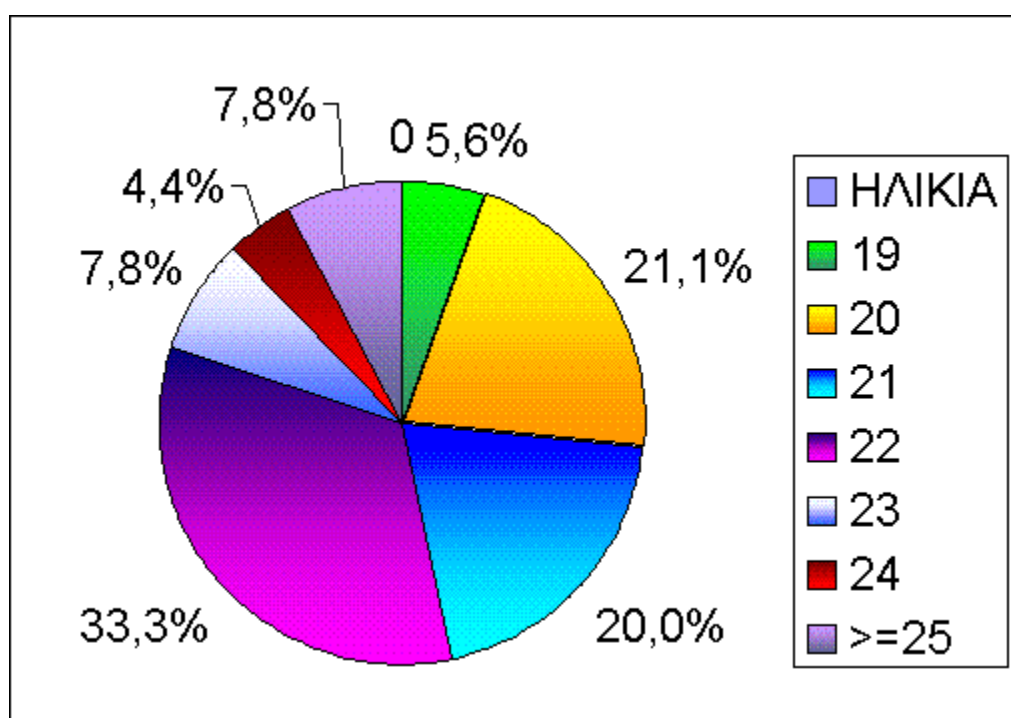


ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ
Δ' ΕΞΑΜΗΝΟ	25,6%	69
Ε' ΕΞΑΜΗΝΟ	18,9%	51
ΣΤ' ΕΞΑΜΗΝΟ	20,0%	54
Ζ' ΕΞΑΜΗΝΟ	22,2%	60
ΠΤΥΧΙΟ	13,3%	36
ΣΥΝΟΛΟ	100,0%	270



ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ		
ΗΛΙΚΙΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ
19	5,6%	15
20	21,1%	57
21	20,0%	54
22	33,3%	90
23	7,8%	21
24	4,4%	12
>=25	7,8%	21
ΣΥΝΟΛΟ	100,0%	270



ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

ΕΡΩΤΗΣΗ 1

ΠΟΣΑ ΕΙΔΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ
ΓΝΩΡΙΖΕΙΣ;

	ΕΞΑΜΗΝΑ		Ε΄		ΣΤ΄		Ζ΄		ΠΤΥΧΙΟ	
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
3	27	39,1%	24	47,0%	6	11,1%	6	10%	0	0,0%
4	33	47,8%	0	0,0%	9	16,7%	6	10%	6	16,7%
5	9	13,1%	21	41,2%	12	22,2%	15	25%	24	66,6%
7	0	0,0%	6	11,8%	27	50,0%	33	55%	6	16,7%

ΕΙΔΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

70,0%

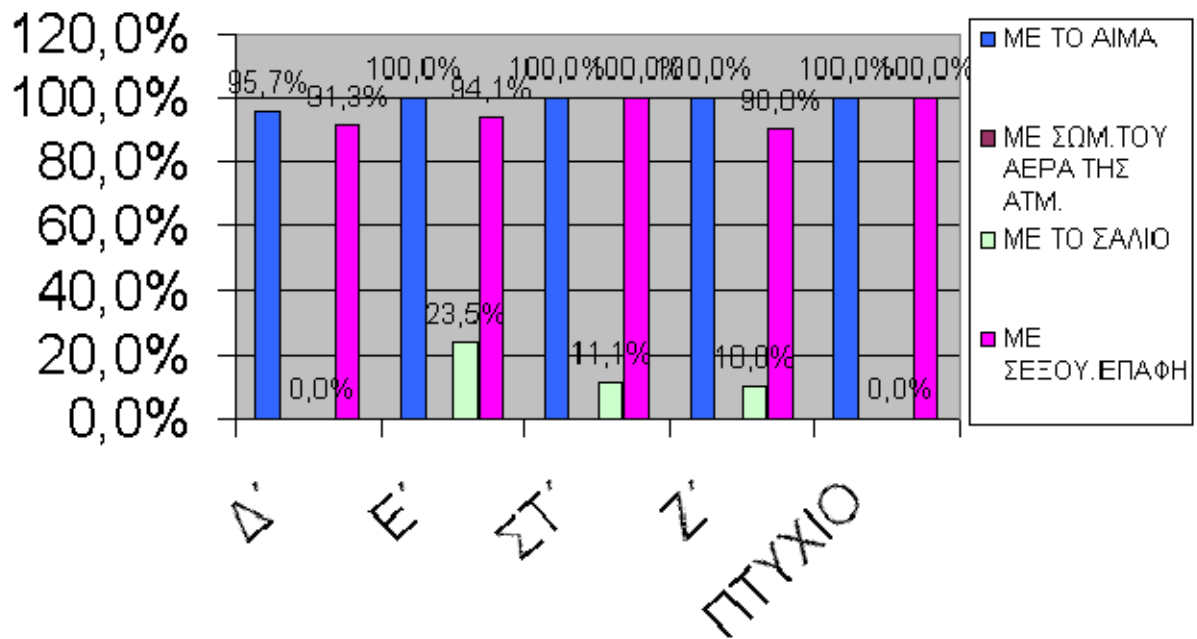
66,6%

ΕΡΩΤΗΣΗ 2

ΜΕ ΠΟΙΟΥΣ ΤΡΟΠΟΥΣ ΜΕΤΑΔΙΔΕΤΑΙ Η ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β;

	ΕΞΑΜΗΝΑ		ΕΞΑΜΗΝΑ		ΕΞΑΜΗΝΑ		ΕΞΑΜΗΝΑ		ΕΞΑΜΗΝΑ	
	Δ'	Ε'	ΣΤ'	Ζ'	ΠΤΥΧΙΟ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΜΕ ΤΟ ΑΙΜΑ	66	95,7%	51	100,0%	54	100,0%	60	100,0%	36	100,0%
ΜΕ ΣΩΜ. ΤΟΥ ΑΕΡΑ ΤΗΣ ΑΤΜ.	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
ΜΕ ΤΟ ΣΑΛΙΟ	0	0,0%	12	23,5%	6	11,1%	6	10,0%	0	0,0%
ΜΕ ΣΕΞΟΥ. ΕΠΑΦΗ	63	91,3%	48	94,1%	54	100,0%	54	90,0%	36	100,0%

ΤΡΟΠΟΥΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΗΒV



ΕΡΩΤΗΣΗ 3

ΥΠΑΡΧΕΙ
ΕΜΒΟΛΙΟ
ΤΗΣ
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ;

			ΕΞΑΜΗΝΑ							
	Δ´		Ε´		ΣΤ´		Ζ´		ΠΤΥΧΙΟ	
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑΙ	57	82,6%	51	100,0%	54	100,0%	57	95,0%	33	91,7%
ΟΧΙ	6	8,7%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	6	8,7%	0	0,0%	0	0,0%	3	5,0%	3	8,3%

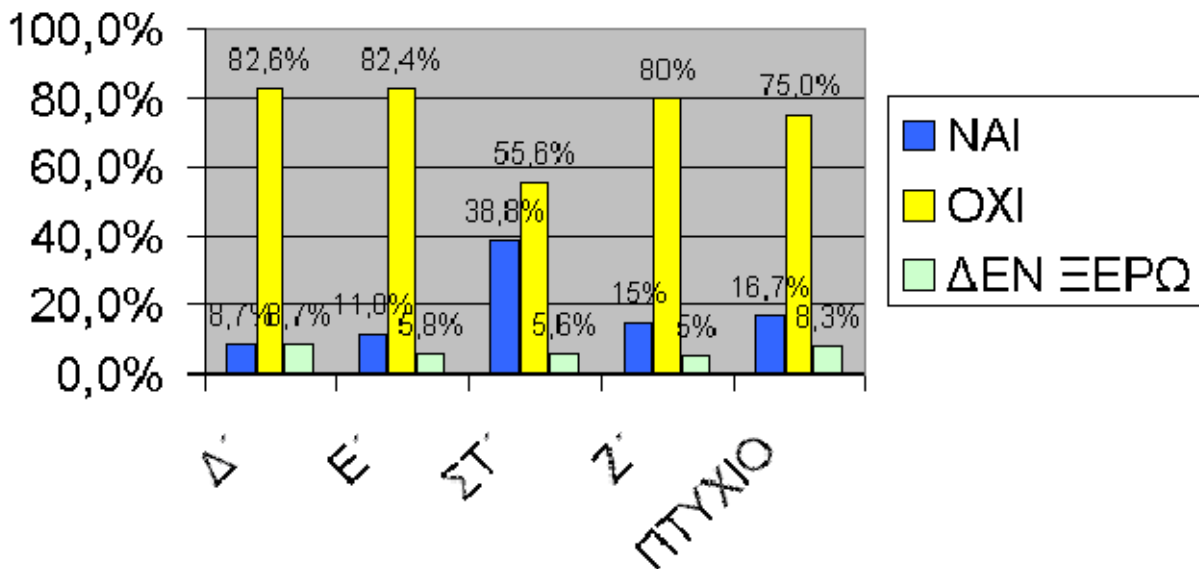
	Δ´	Ε´	ΣΤ´	Ζ´	ΠΤΥΧΙΟ	
α	82,6%	100,0%	100,0%		95,0%	91,7%
β	8,7%	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%
γ	8,7%		0,0%	0,0%	5,0%	8,3%

**ΕΡΩΤΗΣΗ
Η 4**

ΑΠΟΚΤΟΥΝ
ΎΝΟΛΑ
ΤΑ
ΑΤΟΜΑ
ΑΝΟΣΙΑ
ΌΤΑΝ
ΕΜΒΟΛΙ
ΑΖΟΝΤΑΙ
;

	Δ'		ΕΞΑΜΗΝΑ		Ε'		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ	
	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑΙ	6	8,7%	6	11,8%	21	38,8%	9	15,0%	6	16,7%		
ΟΧΙ	57	82,6%	42	82,4%	30	55,6%	48	80,0%	27	75,0%		
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	6	8,7%	3	5,8%	3	5,6%	3	5,0%	3	8,3%		

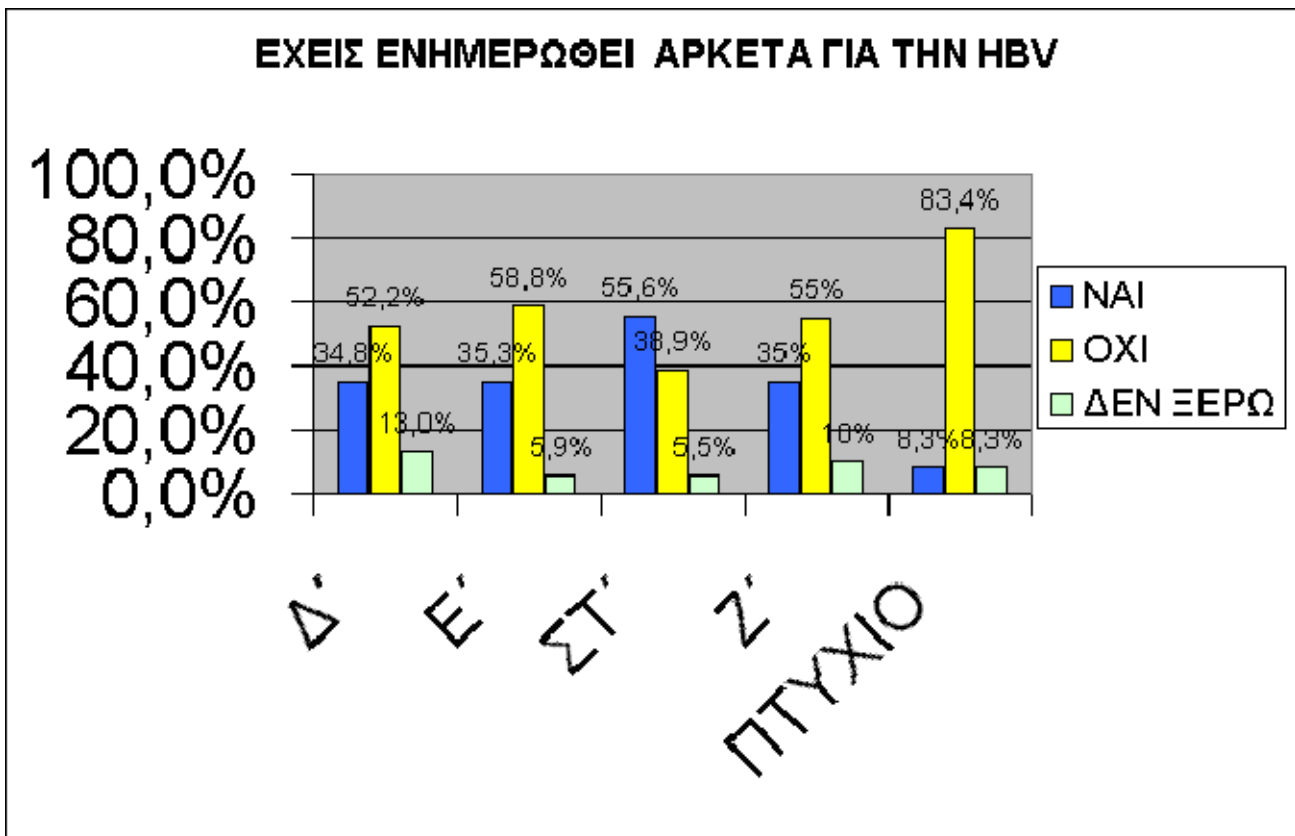
ΑΠΟΚΤΟΥΝ ΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΑΝΟΣΙΑ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ



**ΕΡΩΤΗΣΗ
Η 5**

ΠΙΣΤΕΥΕΙ
Σ ΟΤΙ
ΕΙΣΑΙ
ΑΡΚΕΤΑ
ΕΝΗΜΕΡ
ΩΜΕΝΟΣ/
Η
ΣΧΕΤΙΚΑ
ΜΕ ΤΗΝ
HBV;

	ΕΞΑΜΗΝΑ		ΕΤΡΙΑ		ΣΤΕΤΑ		ΖΕΤΑ		ΠΤΥΧΙΟ	
	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ										
ΝΑΙ	24	34,8%	18	35,3%	30	55,6%	21	35%	3	8,3%
ΟΧΙ	36	52,2%	30	58,8%	21	38,9%	33	55%	30	83,4%
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	9	13,0%	3	5,9%	3	5,5%	6	10%	3	8,3%



ΕΡΩΤΗΣΗ 6

ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΟΙ ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ ΑΙΜΟΔΟΤΕΣ ΝΑ ΚΑΝΟΥΝ ΕΛΕΓΧΟ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΩΣ
ΓΙΑ ΗΒV;

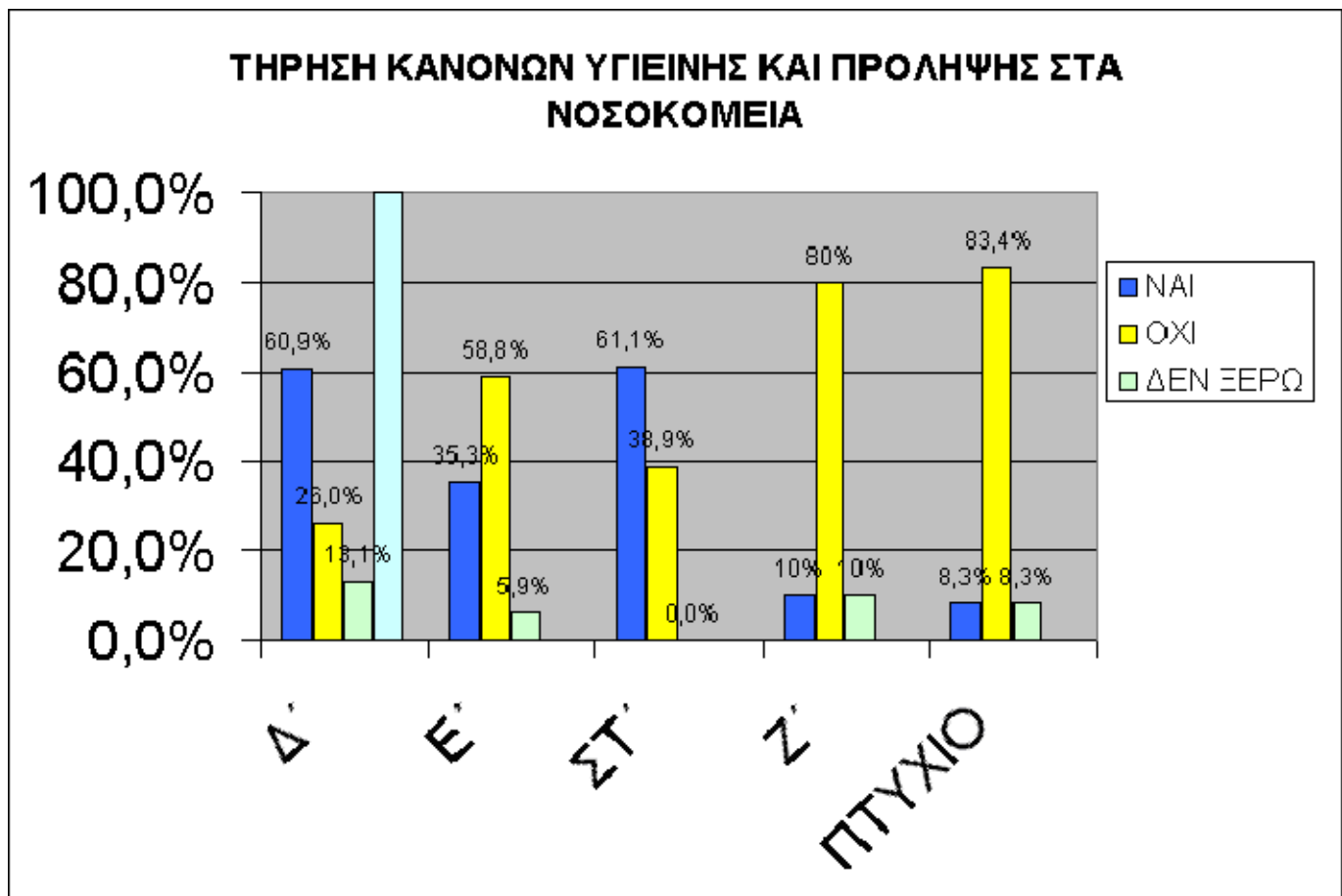
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	Δ'		ΕΞΑΜΗΝΑ		Ε'		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙ Ο	
	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
α	57	82,6%	51	100%	54	100%	60	100,0%	33	91,7%		
β	0	0,0%	0	0%	0	0%	0	0,0%	3	8,3%		
γ	12	17,4%	0	0%	0	0%	0	0,0%	0	0,0%		

α	82,6%	100%	100%	100%	91,7%
β	0,0%	0%	0%	0%	8,3%
γ	17,4%	0%	0%	0%	0,0%

ΕΡΩΤΗΣΗ
7

ΠΙΣΤΕΥΕΙΣΟΤΙ ΣΤΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑ ΤΗΡΟΥΝΤΑΙ ΟΙ ΚΑΝΟΝΕΣ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗΣ;

	ΕΞΑΜΗΝΑ		ΕΤΕΡΑ		ΣΤΕΦΑΝΟΣ		ΖΩΣΙΑ		ΠΤΥΧΙΟ	
	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑΙ	48	60,9%	18	35,3%	33	61,1%	6	10%	3	8,3%
ΟΧΙ	18	26,0%	30	58,8%	21	38,9%	48	80%	30	83,4%
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	9	13,1%	3	5,9%	0	0,0%	6	10%	3	8,3%



ΕΡΩΤΗΣΗ
Η 8

ΑΝ ΚΑΠΟΙΟΣ ΤΡΥΠΗΘΕΙ ΑΠΟ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΗ ΒΕΛΟΝΑ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΝΑ ΚΑΝΕΙ
ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΗΒΝ;

	ΕΞΑΜΗΝΑ									
	Δ'		Ε'		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ	
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑΙ	60	87%	51	100%	54	100%	60	100%	36	100%
ΌΧΙ	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	9	13%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

	Δ'	Ε'	ΣΤ'	Ζ'	ΠΤΥΧΙΟ
α	87%	100%	100%	100%	100%
β	0%	0%	0%	0%	0%
γ	13%	0%	0%	0%	0%

ΕΡΩΤΗΣΗ 9

ΣΕ ΠΟΙΑ ΑΤΟΜΑ Ο ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΣ ΘΕΩΡΕΙΤΕ ΑΝΑΓΚΑΙΟΣ ΓΙΑ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΗΒV;

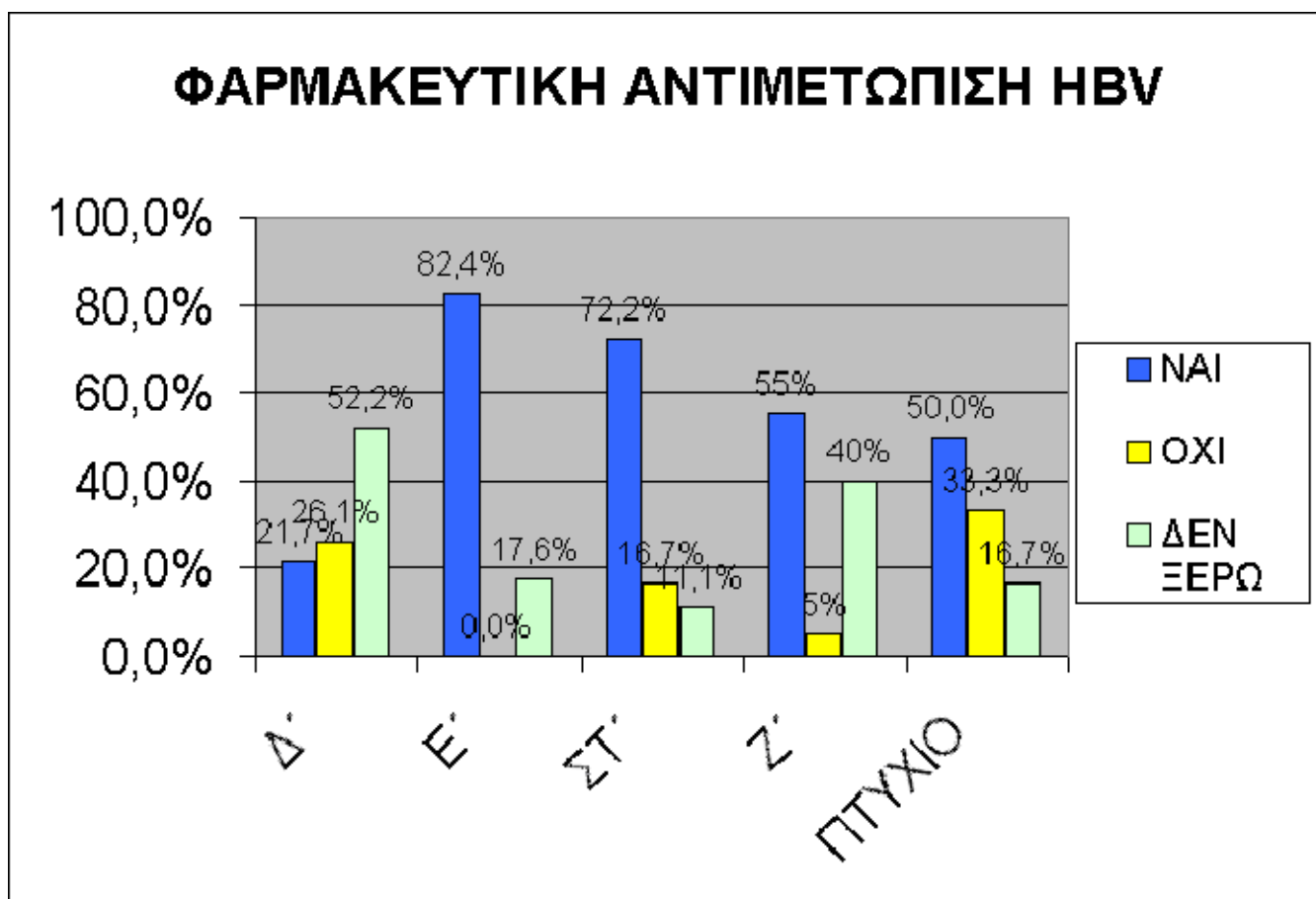
	ΕΞΑΜΗΝΑ		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ			
	Δ'		Ε'		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ	
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΙΑΤΡΟΝΟΣ/ΙΚΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ	69	100%	51	100%	54	100%	60	100%	36	100%
ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΥΣ	0	0%	0	0%	2	3,7%	0	0%	0	0%
ΦΟΙΤΗΤΕΣ	12	17,4%	12	23,5%	9	16,7%	17	28,3%	6	16,7%
ΑΙΜΟΚΑΘΑΙΡΟΜΕΝΟ I	66	95,7%	42	82,4%	53	98,2%	57	95,0%	33	91,7%

	Δ'	Ε'	ΣΤ'	Ζ'	ΠΤΥΧΙΟ
α	100%	100%	100%	100%	100%
β	0%	0%	3,7%	0%	0%
γ	17,4%	23,5%	16,7%	28,3%	16,7%
δ	95,7%	82,4%	98,2%	95,0%	91,7%

ΕΡΩΤΗΣΗ 10

Η ΗΒV ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΕΤΑΙ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ;

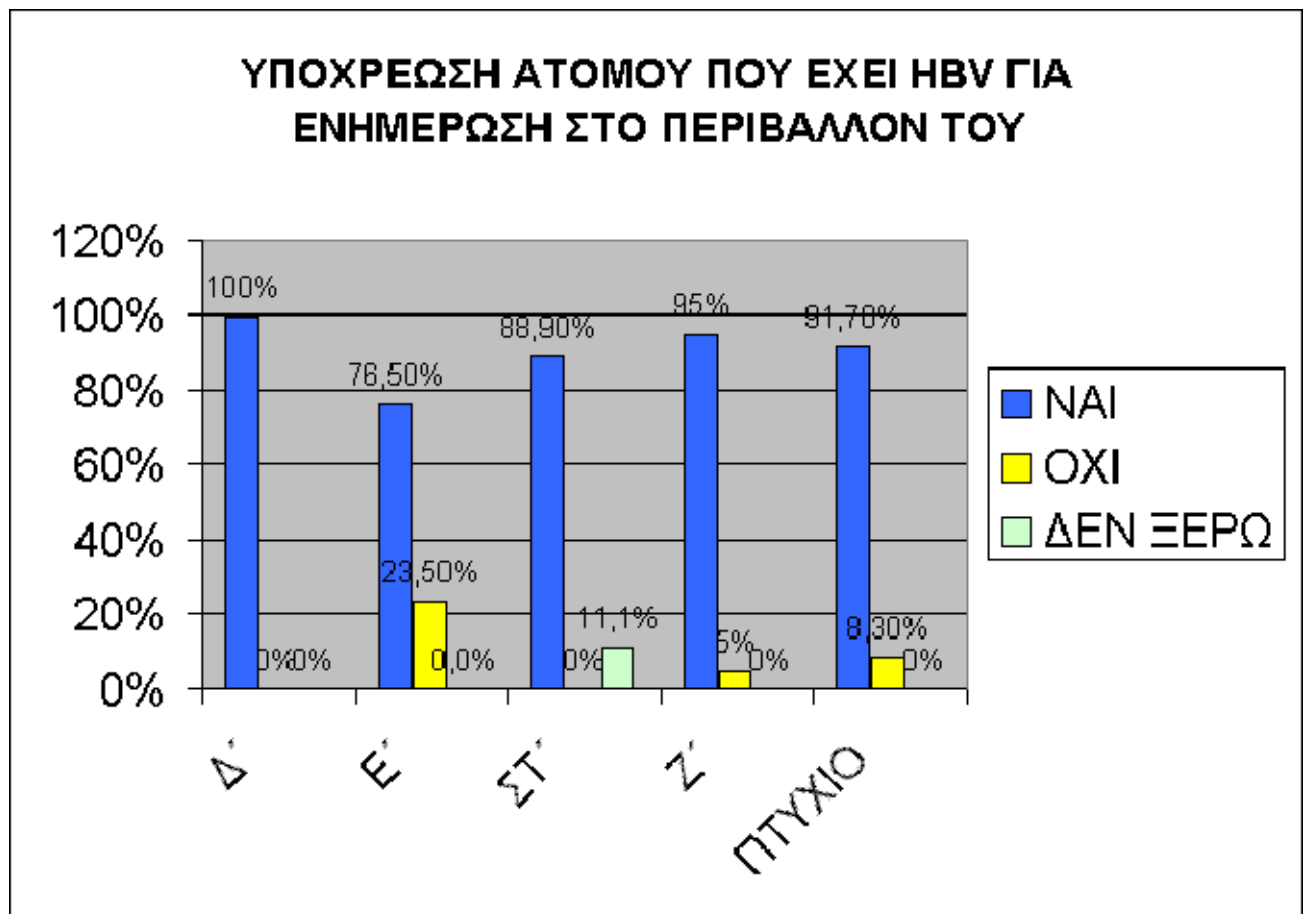
	Δ'		ΕΞΑΜΗΝΑ		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ	
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑΙ	15	21,7%	42	82,4%	39	72,2%	33	55%	18	50,0%
ΟΧΙ	18	26,1%	0	0,0%	9	16,7%	3	5%	12	33,3%
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	36	52,2%	9	17,6%	6	11,1%	24	40%	6	16,7%



ΕΡΩΤΗΣΗ 11

ΈΝΑ ΑΤΟΜΟ ΜΕ ΤΗΝ ΗΒV ΕΙΝΑΙ ΥΠΟΧΡΕΩΜΕΝΟ ΝΑ ΕΝΗΜΕΡΩΝΕΙ ΤΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΤΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΘΕΝΕΙΑ ΤΟΥ;

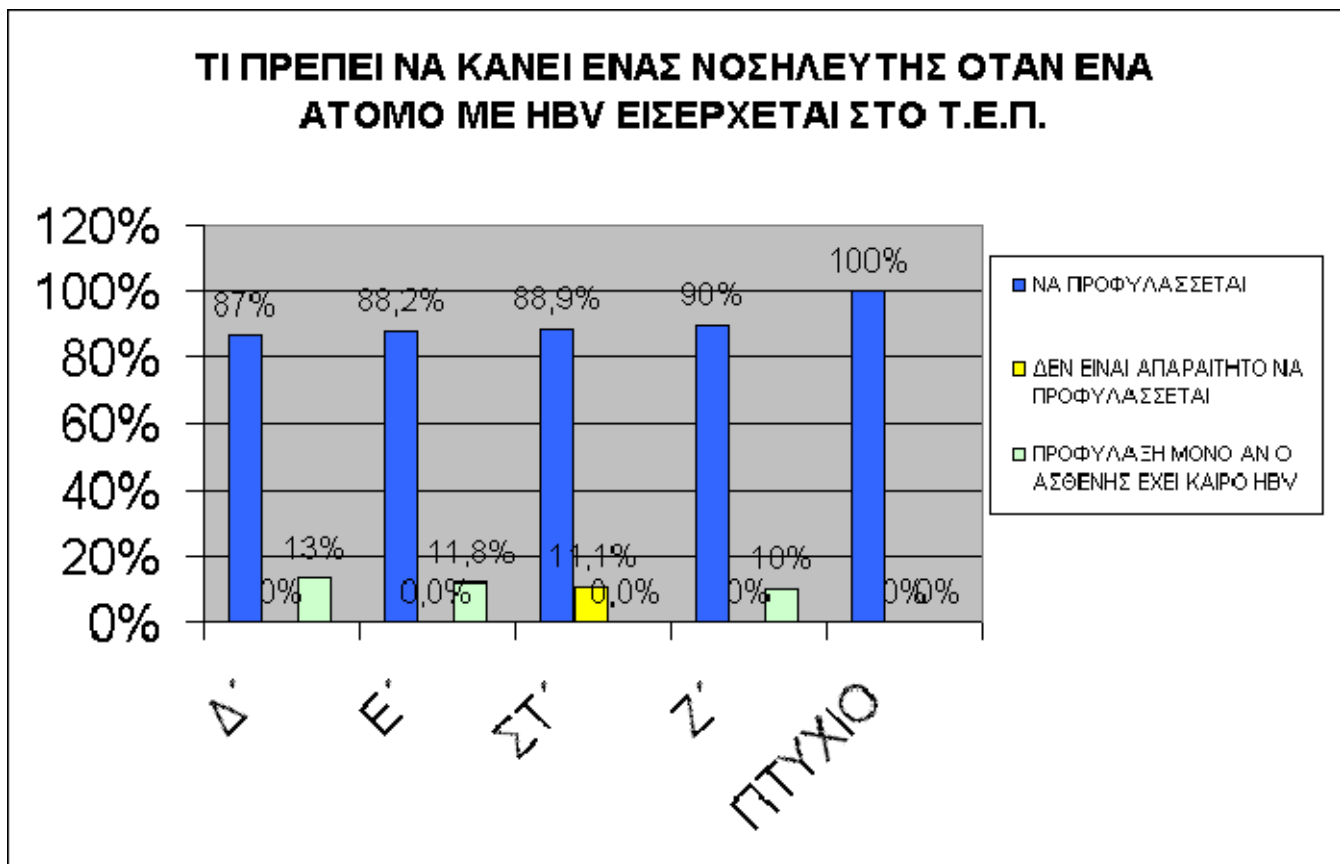
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	Δ'		ΕΞΑΜΗΝΑ		Ε'		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ	
	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑΙ	69	100%	39	76,5%	48	88,9%	57	95%	33	91,7%		
ΌΧΙ	0	0%	12	23,5%	0	0,0%	3	5%	3	8,3%		
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	0	0%	0	0,0%	6	11,1%	0	0%	0	0,0%		



ΕΡΩΤΗΣΗ 12

Ο ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΣ, ΟΤΑΝ ΕΝΑ ΑΤΟΜΟ ΜΕ ΗΒV ΕΙΣΕΡΧΕΤΑΙ ΣΤΟ Τ.Ε.Π. Η ΝΟΣΗΛΕΥΤΑΙ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΗ

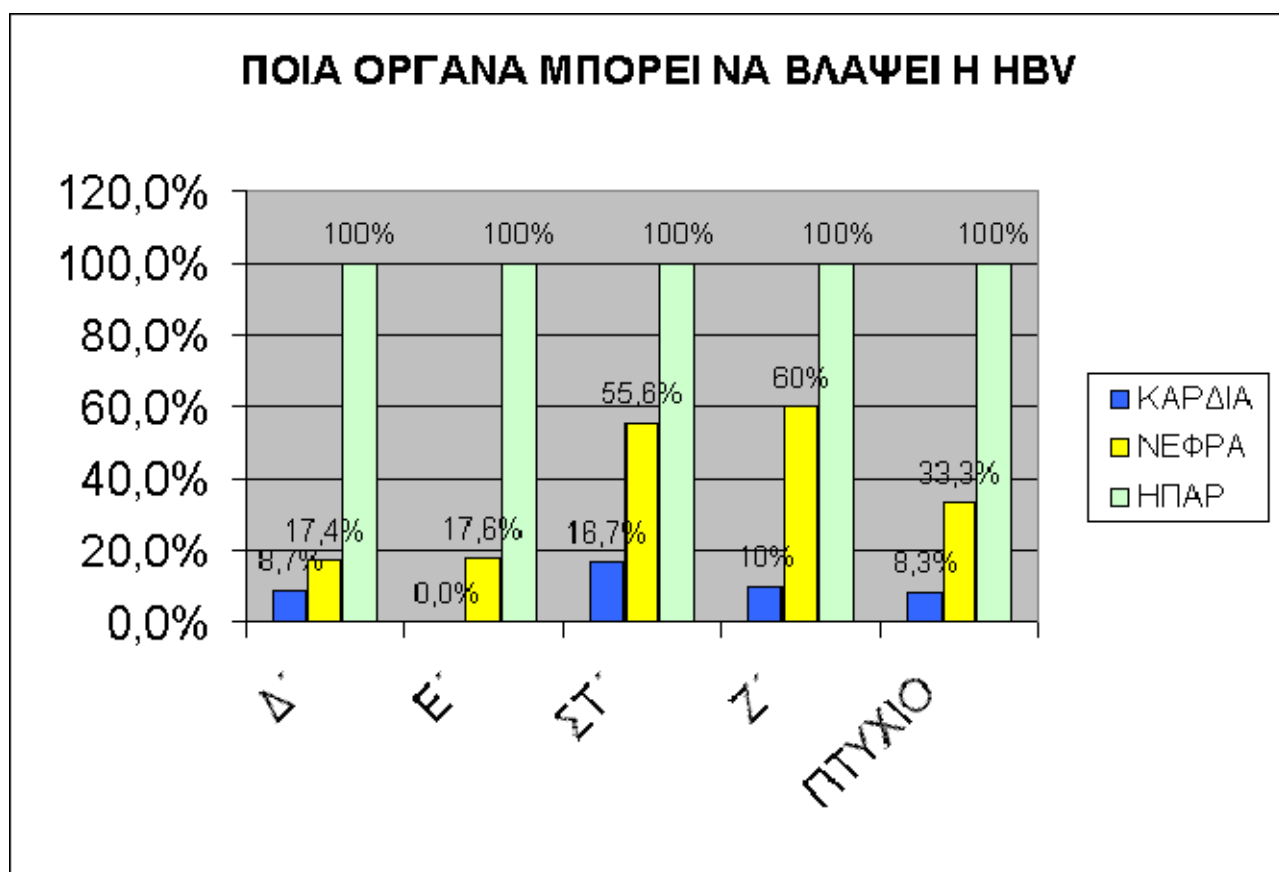
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	Δ'		ΕΞΑΜΗΝ Α Ε'		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ	
	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑ ΠΡΟΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ	60	87%	45	88,2%	48	88,9%	54	90%	36	100%
ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟ ΝΑ ΠΡΟΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ	0	0%	0	0,0%	6	11,1%	0	0%	0	0%
ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΜΟΝΟ ΑΝ Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΕΧΕΙ ΚΑΙΡΟ ΗΒV	9	13%	6	11,8%	0	0,0%	6	10%	0	0%



ΕΡΩΤΗΣΗ 13

Η ΗΒV ΠΟΙΑ ΟΡΓΑΝΑ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΒΛΑΨΕΙ;

	ΕΞΑΜΗΝΑ		ΕΤΕΡΟΜΗΝΑ		ΣΤΕΦΑΝΟΣ		ΖΩΣΗ		ΠΤΥΧΙΟ	
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΚΑΡΔΙΑ	6	8,7%	0	0%	9	16,7%	6	10%	3	8,3%
ΝΕΦΡΑ	12	17,4%	9	17,6%	30	55,6%	36	60%	12	33,3%
ΗΠΑΡ	69	100%	51	100%	54	100%	60	100%	36	100%



ΕΡΩΤΗΣΗ 14

ΠΙΣΤΕΥΕΙΣ ΟΤΙ ΥΠΑΡΧΕΙ ΠΛΗΡΗΣ ΙΑΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ;

ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	Δ΄		ΕΞΑΜΗΝΑ		Ε΄		ΣΤ΄		Ζ΄		ΠΤΥΧΙΟ	
	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑΙ	0	0%	0	0%	9	16,7%	9	15%	0	0%	0	0%
ΌΧΙ	42	60,9%	36	70,6%	39	72,2%	45	75%	18	50%	18	50%
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	27	39,1%	15	29,4%	6	11,1%	6	10%	18	50%	18	50%

	Δ΄	Ε΄	ΣΤ΄	Ζ΄	ΠΤΥΧΙΟ
α	0,0%	0,0%	16,7%	15%	0%
β	60,9%	70,6%	72,2%	75%	50%
γ	39,1%	29,4%	11,1%	10%	50%

ΕΡΩΤΗΣΗ 15

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ HBV ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΝΟΣΗΛΕΥΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΙΔΙΟ ΔΩΜΑΤΙΟ ΜΕ
ΑΛΛΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ;

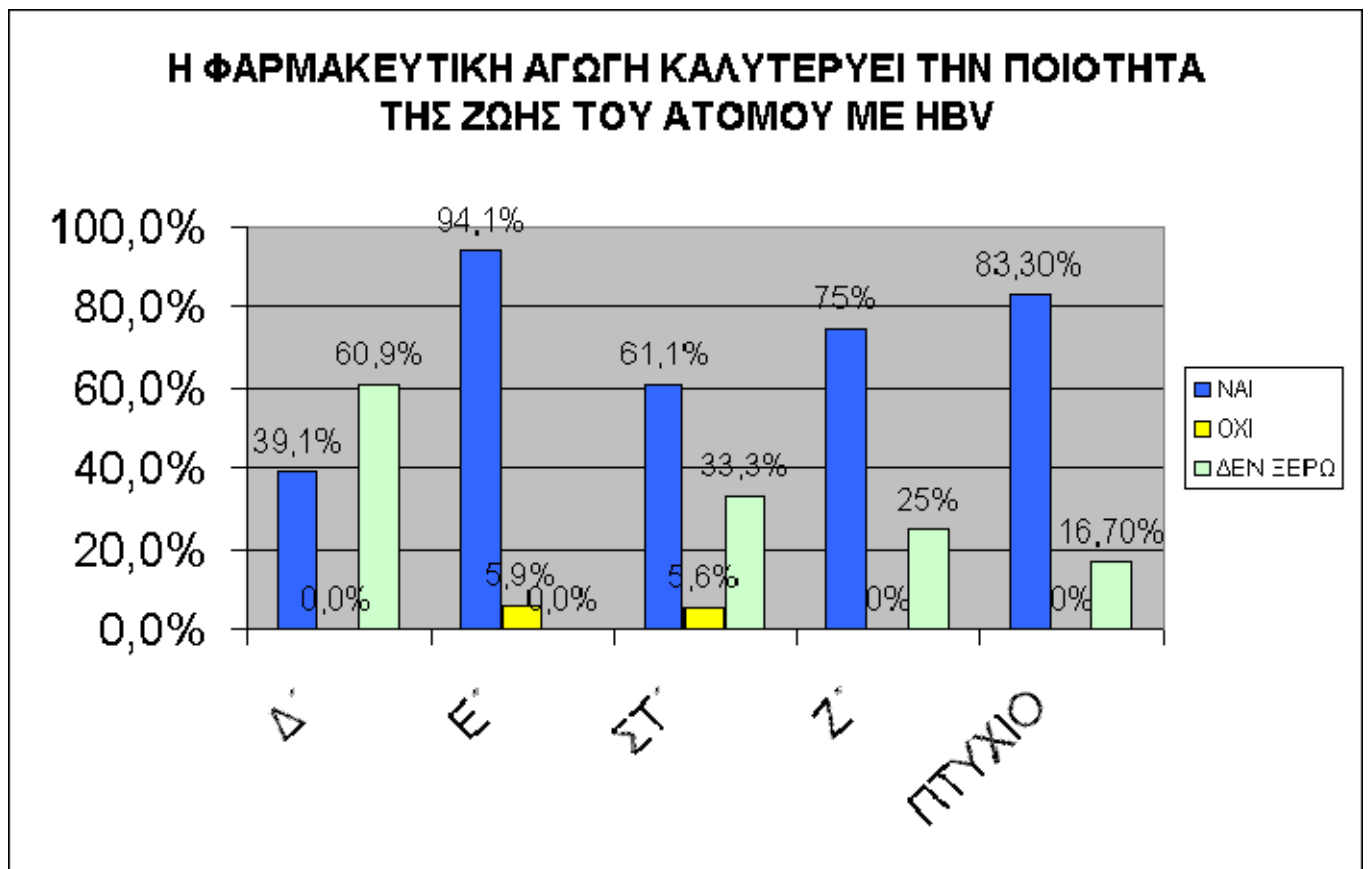
	ΕΞΑΜΗΝΑ		Ε΄		ΣΤ΄		Ζ΄		ΠΤΥΧΙΟ	
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑΙ	18	26,1%	27	52,9%	24	44,40%	15	25%	12	33,30%
ΌΧΙ	27	39,1%	24	47,1%	27	50%	45	75%	24	66,70%
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	24	34,8%	0	0%	3	5,60%	0	0%	0	0%

	Δ΄	Ε΄	ΣΤ΄	Ζ΄	ΠΤΥΧΙΟ	
α	26,1%	52,9%	44,4%	25%	33,3%	
β	39,1%	47,1%	50,0%	75%	66,7%	
γ	34,8%	0,0%	5,6%	0%	0,0%	

ΕΡΩΤΗΣΗ 16

Η ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΔΙΝΕΤΑΙ ΣΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΗΒV ΚΑΛΥΤΕΡΕΥΕΙ ΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΑΥΤΟΥ ΤΟΥ ΑΤΟΜΟΥ;

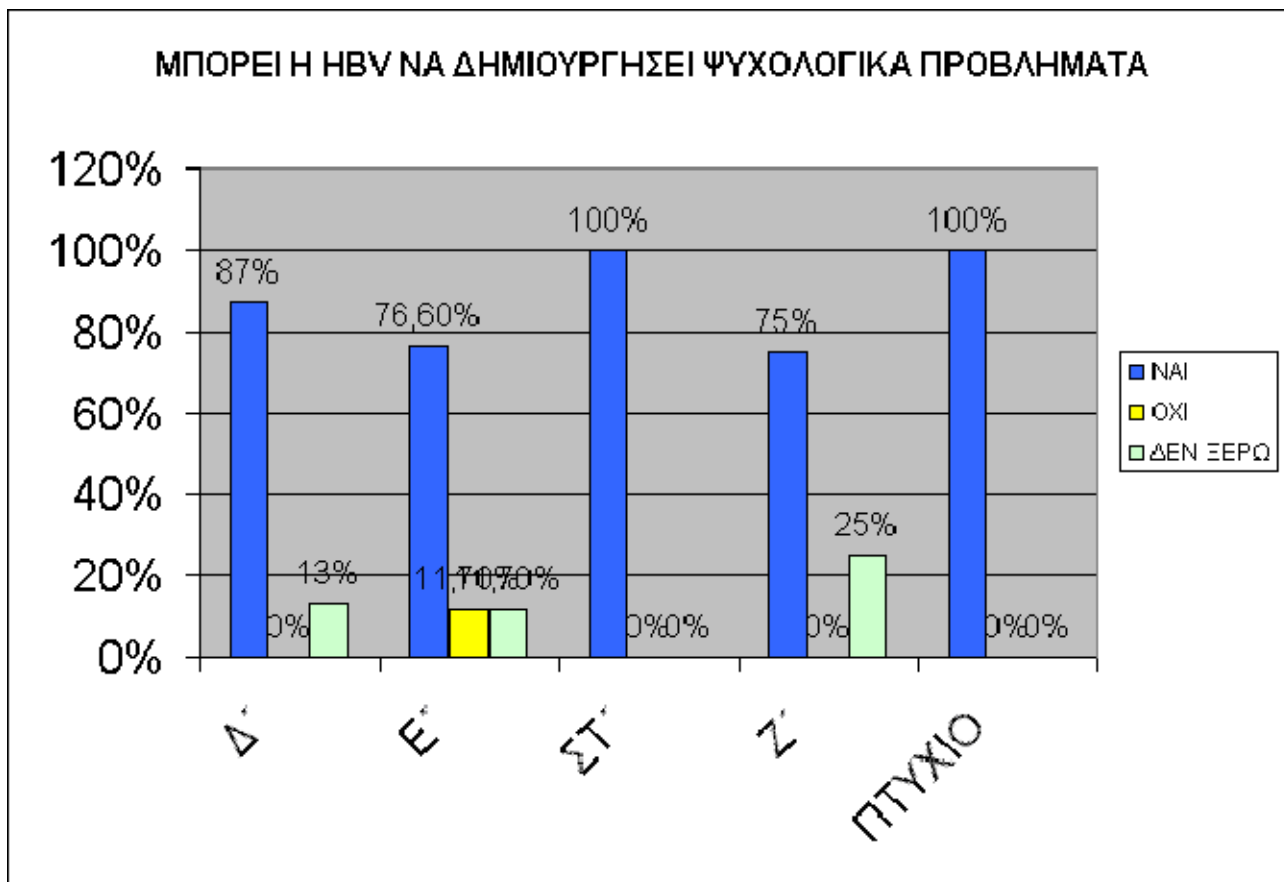
		ΕΞΑΜΗΝΑ									
		Δ'		Ε'		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ	
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	
ΝΑΙ	27	39,10%	48	94,10%	33	61,10%	45	75%	30	83,30%	
ΌΧΙ	0	0%	3	5,90%	3	5,60%	0	0%	0	0%	
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	42	60,90%	0	0%	18	33,30%	15	25%	6	16,70%	



ΕΡΩΤΗΣΗ**17**

ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΔΗΜΙΟΥΡΓΗΣΕΙ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ Η ΗΒV;

	ΕΞΑΜΗΝΑ									
	Δ'		Ε'		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ	
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑΙ	60	87%	39	76,60%	54	100%	45	75%	36	100%
ΌΧΙ	0	0%	6	11,70%	0	0%	0	0%	0	0%
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	9	13%	6	11,70%	0	0%	15	25%	0	0%



ΕΡΩΤΗΣΗ 18

ΠΙΣΤΕΥΕΙΣ ΟΤΙ ΤΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΑΠΟΔΕΧΕΤΑΙ ΕΝΑ ΑΤΟΜΟ ΜΕ ΗΒΝ;

	ΕΞΑΜΗΝΑ									
	Δ´		Ε´		ΣΤ´		Ζ´		ΠΤΥΧΙΟ	
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑΙ	15	21,80%	6	11,80%	9	16,70%	12	20%	6	16,70%
ΌΧΙ	27	39,10%	30	58,80%	36	66,60%	39	65%	24	66,60%
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	27	39,10%	15	29,40%	9	16,70%	9	15%	6	16,70%

	Δ´	Ε´	ΣΤ´	Ζ´	ΠΤΥΧΙ Ο
α	21,8%	11,8%	16,7%	20%	16,7%
β	39,1%	58,8%	66,6%	65%	66,6%
γ	39,1%	29,4%	16,7%	15%	16,7%

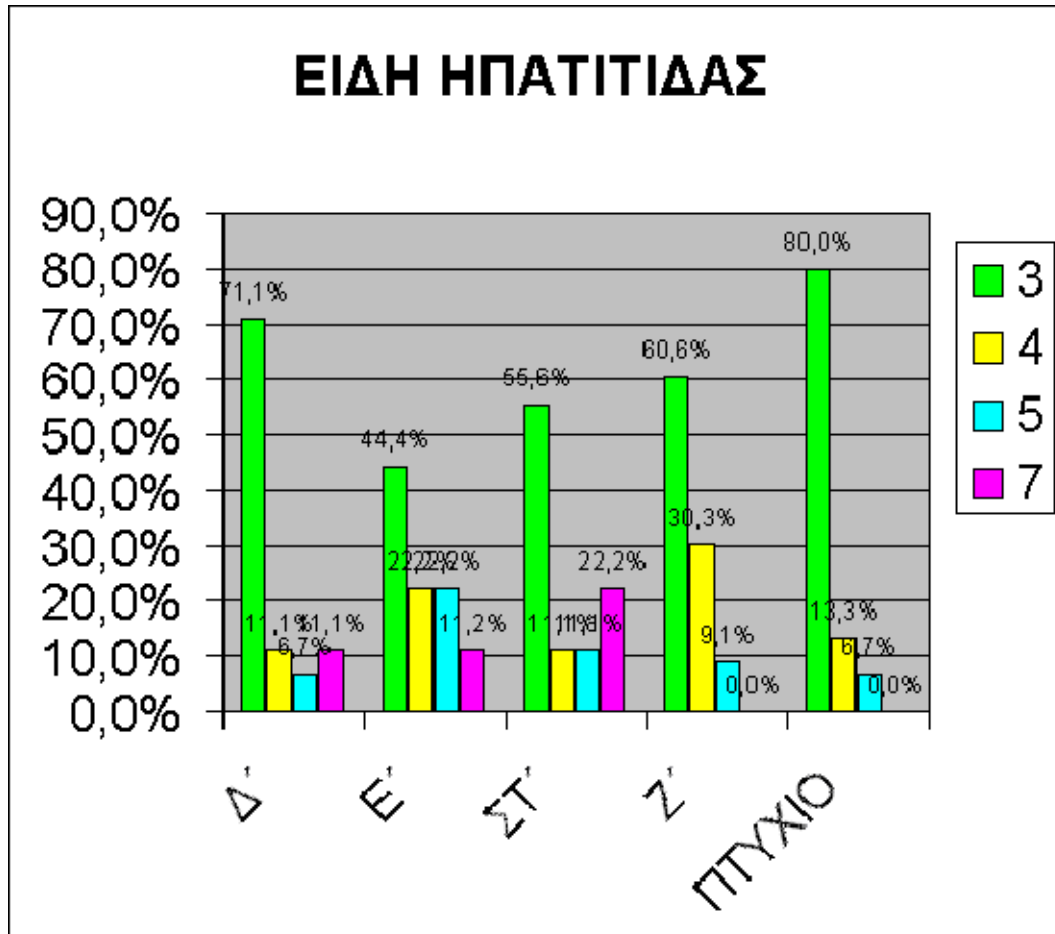
ΤΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΑΠΟΔΕΧΕΤΑΙ ΕΝΑ ΑΤΟΜΟ ΜΕ ΗΒΝ

ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΕΡΩΤΗΣΗ 1

ΠΟΣΑ ΕΙΔΗ
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ
ΓΝΩΡΙΖΕΙΣ;

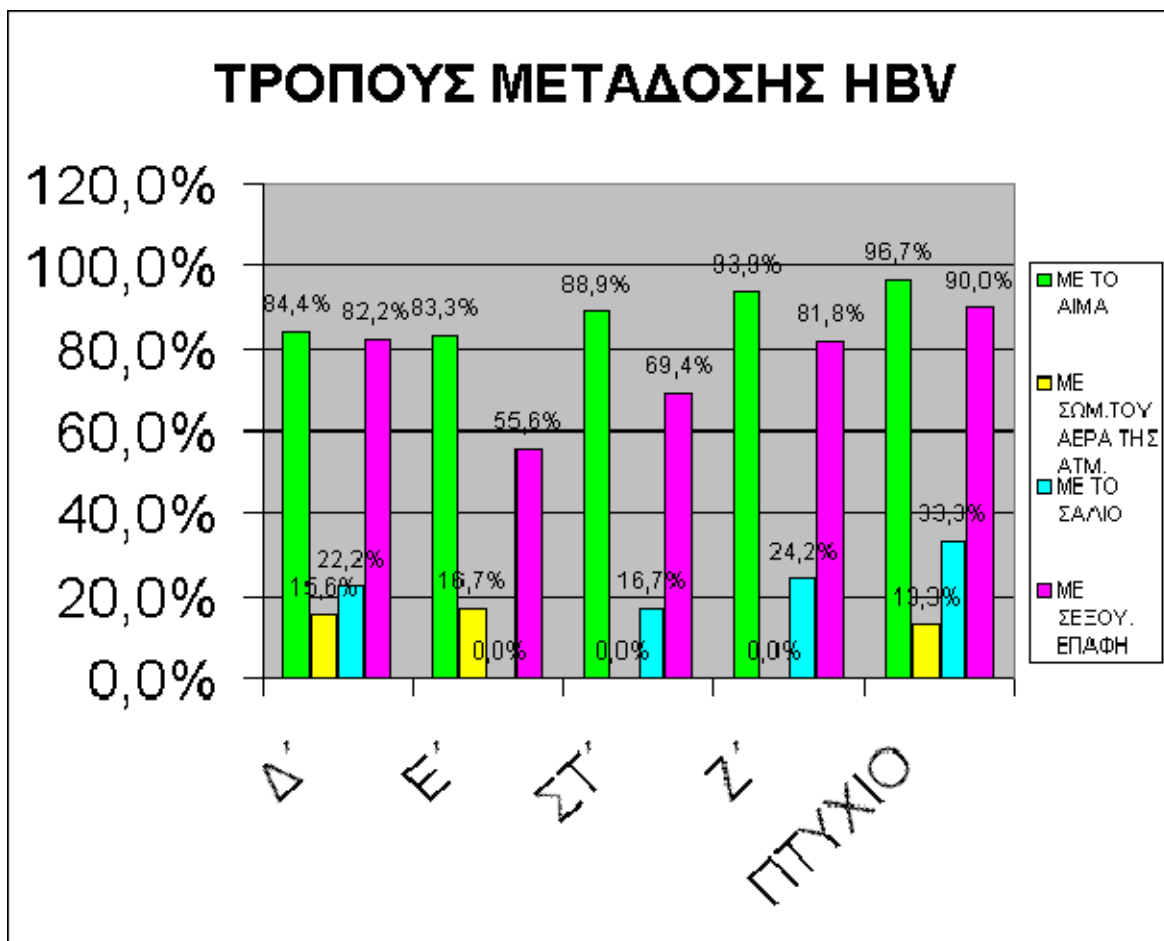
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	Δ'		ΕΞΑΜΗΝΑ		Ε'		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ	
	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
3	32	71,10%	16	44,4%	20	55,6%	20	60,6%	24	80%		
4	5	11,10%	8	22,2%	4	11,1%	10	30,3%	4	13,30%		
5	3	6,70%	8	22,2%	4	11,1%	3	9,1%	2	6,70%		
7	5	11,10%	4	11,2%	8	22,2%	0	0%	0	0%		



ΕΡΩΤΗΣΗ 2

ΜΕ ΠΟΙΟΥΣ ΤΡΟΠΟΥΣ ΜΕΤΑΔΙΔΕΤΑΙ Η ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β;

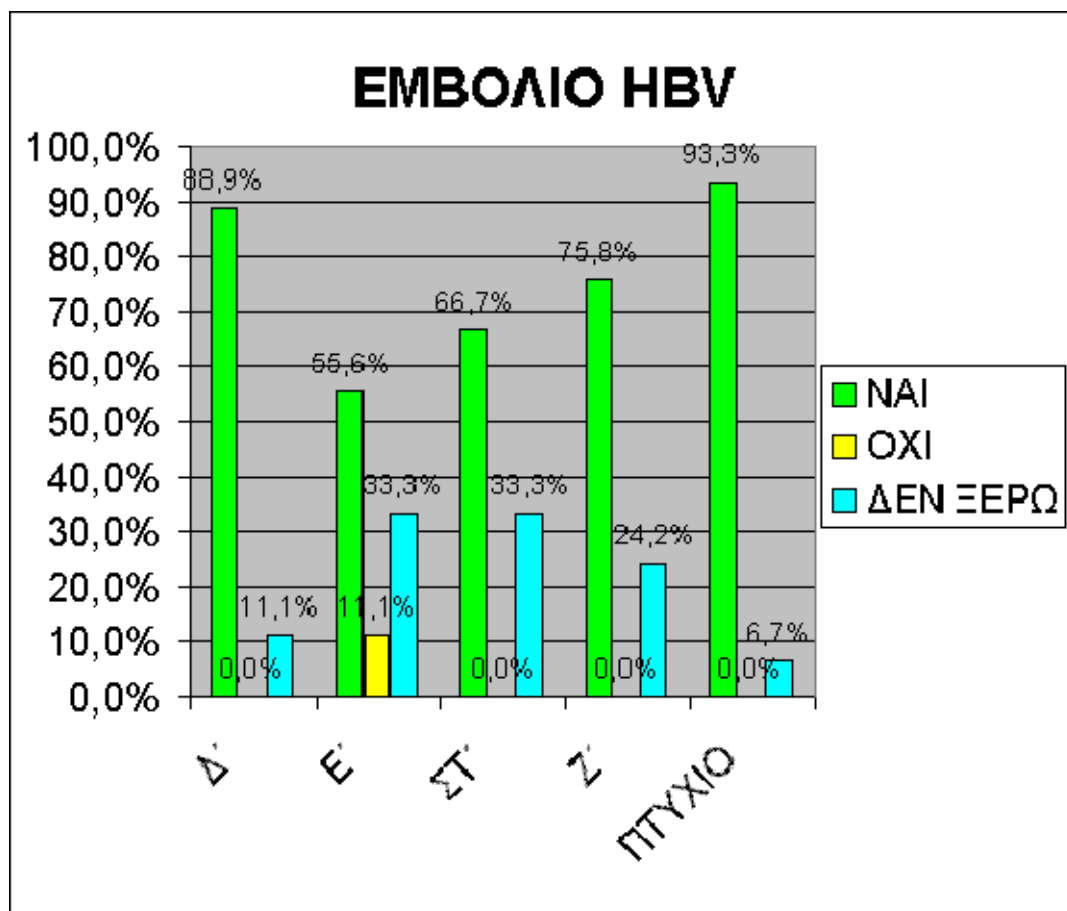
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	Δ'		ΕΞΑΜΗΝΑ		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ	
	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΜΕ ΤΟ ΑΙΜΑ	38	84,40%	30	83,3%	32	88,90%	31	93,90%	29	96,70%
ΜΕ ΣΩΜ. ΤΟΥ ΑΕΡΑ ΤΗΣ ΑΤΜ.	7	15,60%	6	16,7%	0	0%	0	0%	4	13,30%
ΜΕ ΤΟ ΣΑΛΙΟ	10	22,20%	0	0,0%	6	16,70%	8	24,20%	10	33,30%
ΜΕ ΣΕΞΟΥ.ΕΠΑΦΗ	37	82,20%	20	55,6%	25	69,40%	27	81,80%	27	90%



ΕΡΩΤΗΣΗ 3

ΥΠΑΡΧΕΙ
ΕΜΒΟΛΙΟ ΤΗΣ
HBV;

	ΕΞΑΜΗΝΑ									
	Δ'		Ε'		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ	
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑΙ	40	88,90%	20	55,6%	24	66,70%	25	75,80%	28	93,30%
ΌΧΙ	0	0%	4	11,1%	0	0%	0	0%	0	0%
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	5	11,10%	12	33,3%	12	33,30%	8	24,20%	2	6,70%



ΕΡΩΤΗΣΗ 4

	Δ'		Ε'		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ	
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑΙ	8	17,80%	8	22,2%	8	22,2%	5	15,20%	2	6,70%
ΌΧΙ	18	40%	16	44,4%	16	44,4%	20	60,60%	15	50%
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	19	42,20%	12	33,4%	12	33,4%	8	24,20%	13	43,30%

	Δ'	Ε'	ΣΤ'	Ζ'	ΠΤΥΧΙΟ
α	17,8%	22,2%	22,2%	15,2%	6,7%
β	40,0%	44,4%	44,4%	60,6%	50,0%
γ	42,2%	33,4%	33,4%	24,2%	43,3%

ΑΠΟΚΤΟΥΝ ΟΛΑ ΤΑ ΑΤΟΜΑ ΑΝΟΣΙΑ ΟΤΑΝ ΕΜΒΟΛΙΑΖΟΝΤΑΙ;

ΕΡΩΤΗΣΗ 5

	ΕΞΑΜΗΝΑ									
	Δ'		Ε'		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ	
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑΙ	10	22,20%	4	11,1%	0	0%	10	30,30%	2	6,70%
ΌΧΙ	35	77,80%	32	88,9%	32	88,90%	23	69,70%	28	93,30%
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	0	0%	0	0,0%	4	11,10%	0	0%	0	0%

	Δ'	Ε'	ΣΤ'	Ζ'	ΠΤΥΧΙΟ
α	22,2%	11,1%	0,0%	30,3%	6,7%
β	77,8%	88,9%	88,9%	69,7%	93,3%
γ	0,0%	0,0%	11,1%	0,0%	0,0%

ΠΙΣΤΕΥΕΙΣ ΟΤΙ ΕΙΣΑΙ ΑΡΚΕΤΑ ΕΝΗΜΕΡΩΜΕΝΟΣ/Η ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΗΒV;

ΕΡΩΤΗΣΗ 6

	ΕΞΑΜΗΝΑ									
	Δ'		Ε'		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ	
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑΙ	38	84,40%	32	88,9%	32	88,90%	30	90,90%	30	100%
ΌΧΙ	0	0%	4	11,1%	0	0%	3	9,10%	0	0%
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	7	15,60%	0	0,0%	4	11,10%	0	0%	0	0%

	Δ'	Ε'	ΣΤ'	Ζ'	ΠΤΥΧΙΟ
α	84,4%	88,9%	88,9%	90,9%	100%
β	0,0%	11,1%	0,0%	9,1%	0,0%
γ	15,6%	0,0%	11,1%	0,0%	0,0%

ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΟΙ ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ ΑΙΜΟΔΟΤΕΣ ΝΑ ΚΑΝΟΥΝ ΕΛΕΓΧΟ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΩΣ ΓΙΑ ΗΒV;

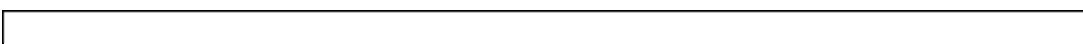
ΟΙ ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ ΑΙΜΟΔΟΤΕΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ

ΕΡΩΤΗΣΗ 7

	Δ'		Ε'		ΞΕΑΜΗΝΑ		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ	
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑΙ	10	22,20%	20	55,6%	8	22,20%	13	39,40%	9	30%		
ΌΧΙ	30	66,70%	16	44,4%	16	44,40%	20	60,60%	12	40%		
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	5	11,10%	0	0,0%	12	33,40%	0	0%	9	30%		

	Δ'	Ε'	ΞΕΑΜΗΝΑ	ΣΤ'	Ζ'	ΠΤΥΧΙΟ	ΠΤΥΧΙΟ
α	22,2%	55,6%		22,2%	39,4%	30%	
β	66,7%	44,4%		44,4%	60,6%	40%	
γ	11,1%	0,0%		33,4%	0,0%	30%	

ΠΙΣΤΕΥΕΙΣΟΤΙ ΣΤΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑ ΤΗΡΟΥΝΤΑΙ ΟΙ ΚΑΝΟΝΕΣ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗΣ;



ΕΡΩΤΗΣΗ 8

ΑΝ ΚΑΠΟΙΟΣ ΤΡΥΠΗΘΕΙ ΑΠΟ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΗ ΒΕΛΟΝΑ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΝΑ ΚΑΝΕΙ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΗΒΝ;

	Δ'		Ε'		ΕΞΑΜΗΝΑ		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ	
	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ												
ΝΑΙ	38	84,40%	28	77,8%	32	88,90%	25	75,80%	30	100%		
ΌΧΙ	3	6,70%	0	0,0%	0	0%	0	0%	0	0%		
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	4	8,90%	8	22,2%	4	11,10%	8	24,20%	0	0%		

	Δ'	Ε'	ΣΤ'	Ζ'	ΠΤΥΧΙΟ
α	84,4%	77,8%	88,9%	75,8%	100%
β	6,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0%
γ	8,9%	22,2%	11,1%	24,2%	0%

**ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΗΒΝ ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΠΟΥ ΚΑΠΟΙΟΣ
ΤΡΥΠΗΘΕΙ ΑΠΟ ΒΕΛΟΝΑ**

120.0%

ΕΡΩΤΗΣΗ 9

ΣΕ ΠΟΙΑ ΑΤΟΜΑ Ο ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΣ ΘΕΩΡΕΙΤΕ ΑΝΑΓΚΑΙΟΣ ΓΙΑ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΗΒV;

	Δ΄		Ε΄		ΣΤ΄		Ζ΄		ΠΤΥΧΙΟ	
	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ										
ΙΑΤΡΟΝΟΣ/ΙΚΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ	40	88,90%	36	100%	36	100%	25	75,80%	29	96,70%
ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΥΣ	0	0%	8	22,2%	12	33,30%	0	0%	2	6,70%
ΦΟΙΤΗΤΕΣ	15	33,30%	8	22,2%	4	11,10%	5	15,20%	9	30%
ΑΙΜΟΚΑΘΑΙΡΟΜΕΝΟΙ	30	66,70%	28	77,8%	28	77,80%	28	84,80%	24	80%

	Δ΄	Ε΄	ΣΤ΄	Ζ΄	ΠΤΥΧΙΟ
α	88,9%	100%	100%	75,8%	96,7%
β	0,0%	22,2%	33,3%	0,0%	6,7%
γ	33,3%	22,2%	11,1%	15,2%	30,0%
δ	66,7%	77,8%	77,8%	84,8%	80,0%

ΕΡΩΤΗΣΗ 10

	Δ΄		Ε΄		ΣΤ΄		Ζ΄		ΠΤΥΧΙΟ	
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑΙ	10	22,20%	16	44,4%	8	22,20%	10	30,30%	9	30,00%
ΌΧΙ	10	22,20%	0	0,0%	4	11,10%	10	30,30%	0	0%
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	25	55,60%	20	55,6%	24	66,70%	13	39,40%	21	70%

	Δ΄	Ε΄	ΣΤ΄	Ζ΄	ΠΤΥΧΙΟ
α	22,2%	44,4%	22,2%	30,3%	30%
β	22,2%	0,0%	11,1%	30,3%	0%
γ	55,6%	55,6%	66,7%	39,4%	70%

Η HBV ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΕΤΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ;

ΕΡΩΤΗΣΗ 11

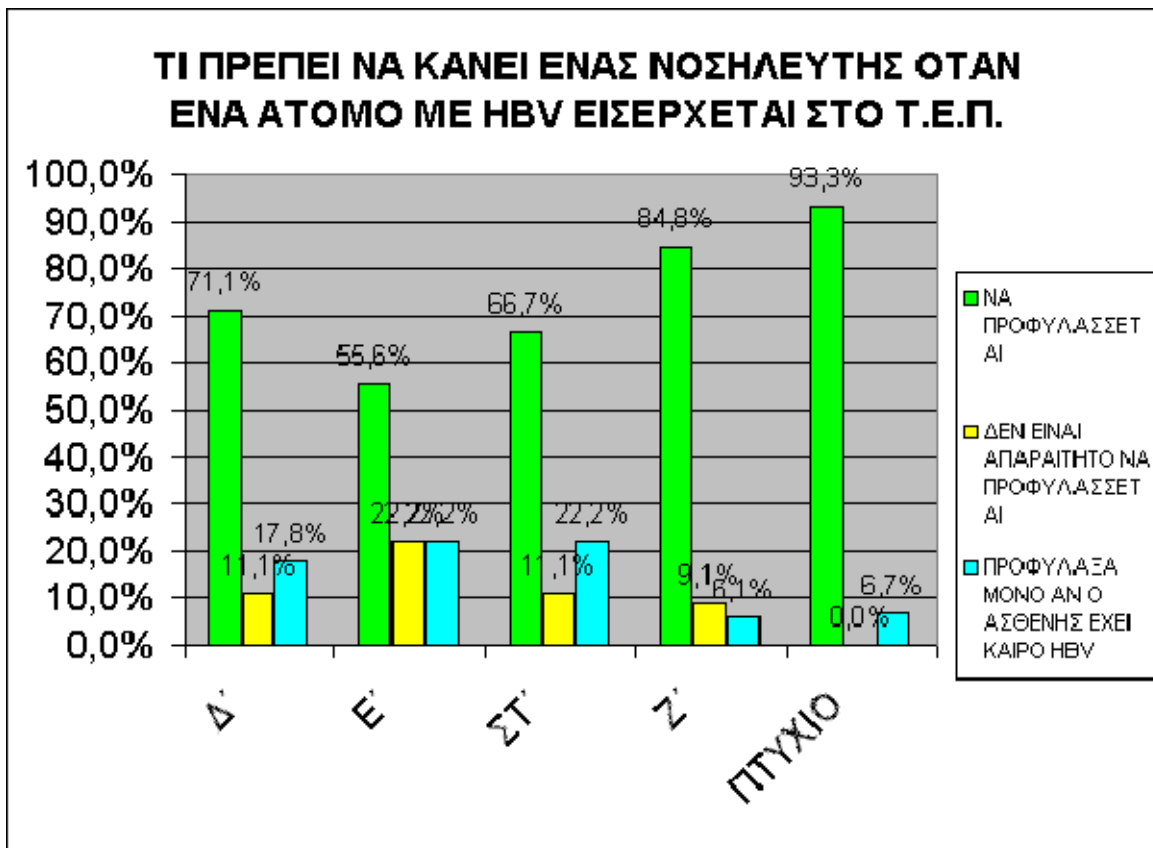
	Δ΄		ΕΞΑΜΗΝΑ		ΣΤ΄		Ζ΄		ΠΤΥΧΙΟ	
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑΙ	40	88,90%	24	66,7%	32	88,90%	28	84,80%	21	70%
ΌΧΙ	3	6,70%	8	22,2%	4	11,10%	0	0%	0	0%
ΔΕ ΞΕΡΩ	2	4,40%	4	11,1%	0	0%	5	15,20%	9	30%

	Δ΄	Ε΄	ΣΤ΄	Ζ΄	ΠΤΥΧΙΟ
α	88,9%	66,7%	88,9%	84,8%	70%
β	6,7%	22,2%	11,1%	0,0%	0%
γ	4,4%	11,1%	0,0%	15,2%	30%

Ένα άτομο με την ΗΒV είναι υποχρεωμένο να ενημερώνει το περιβάλλον του για την ασθένεια του;

ΕΡΩΤΗΣΗ 12

ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	Δ'		Ε'		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ	
	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑ ΠΡΟΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ	32	71,10%	20	55,6%	24	66,70%	28	84,80%	28	93,30%
ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟ ΝΑ ΠΡΟΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ	5	11,10%	8	22,2%	4	11,10%	3	9,10%	0	0%
ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΜΟΝΟ ΑΝ Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΕΧΕΙ ΚΑΙΡΟ ΗΒV	8	17,80%	8	22,2%	8	22,20%	2	6,10%	2	6,70%



Ο ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΣ, ΟΤΑΝ ΕΝΑ ΑΤΟΜΟ ΜΕ ΗΒV ΕΙΣΕΡΧΕΤΑΙ ΣΤΟ Τ.Ε.Π. Η ΝΟΣΗΛΕΥΤΑΙ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΕΡΩΤΗΣΗ 13

Η ΗΒV ΠΟΙΑ ΟΡΓΑΝΑ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΒΛΑΨΕΙ;

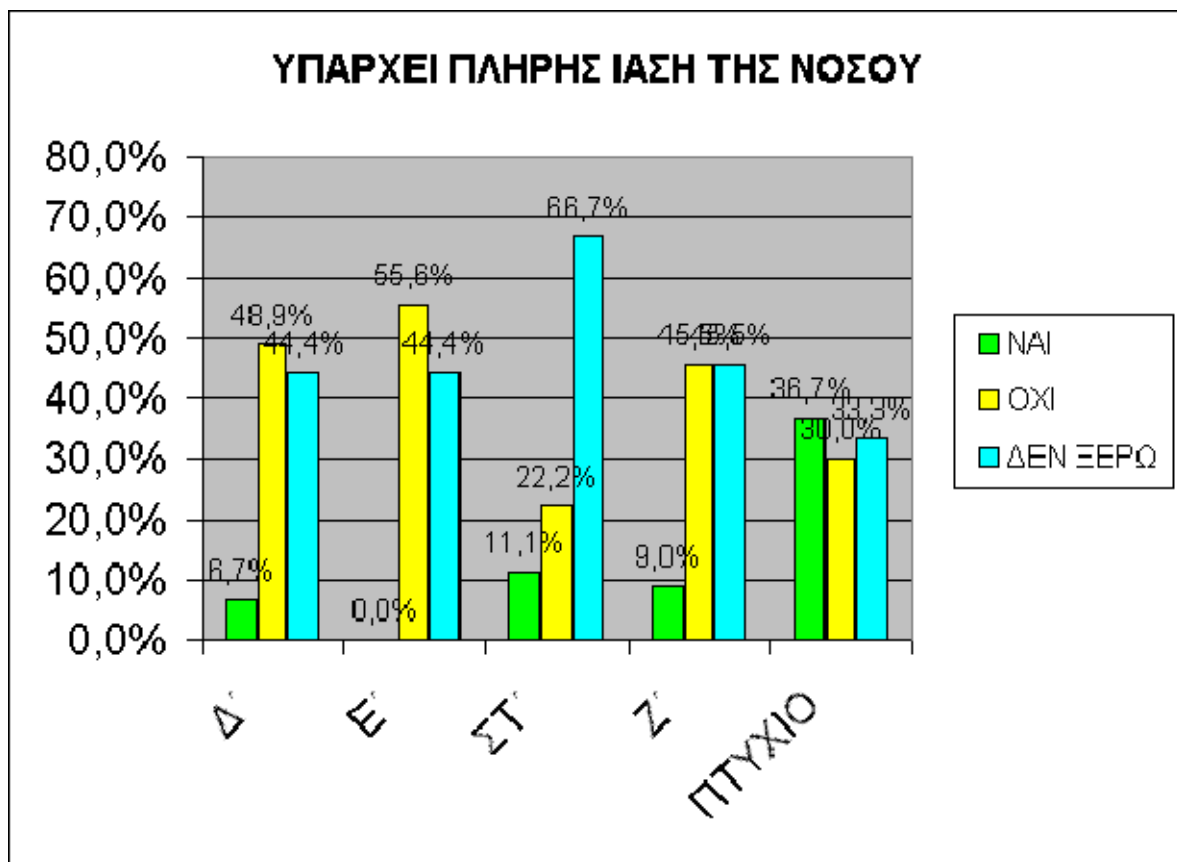
		ΕΞΑΜΗΝΑ									
		Δ'	Ε'		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ		
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	
ΚΑΡΔΙΑ	8	17,80%	4	11,1%	8	22,20%	10	30,30%	4	13,30%	
ΝΕΦΡΑ	28	62,20%	12	33,3%	16	44,40%	18	54,50%	14	46,70%	
ΗΠΑΡ	35	77,80%	36	100%	24	66,70%	31	93,90%	28	93,30%	

	Δ'	Ε'	ΣΤ'	Ζ'	ΠΤΥΧΙΟ
α	17,8%	11,1%	22,2%	30,3%	13,3%
β	62,2%	33,3%	44,4%	54,5%	46,7%
γ	77,8%	100%	66,7%	93,9%	93,3%

ΕΡΩΤΗΣΗ 14

ΠΙΣΤΕΥΕΙΣ ΟΤΙ ΥΠΑΡΧΕΙ ΠΛΗΡΗΣ ΙΑΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ;

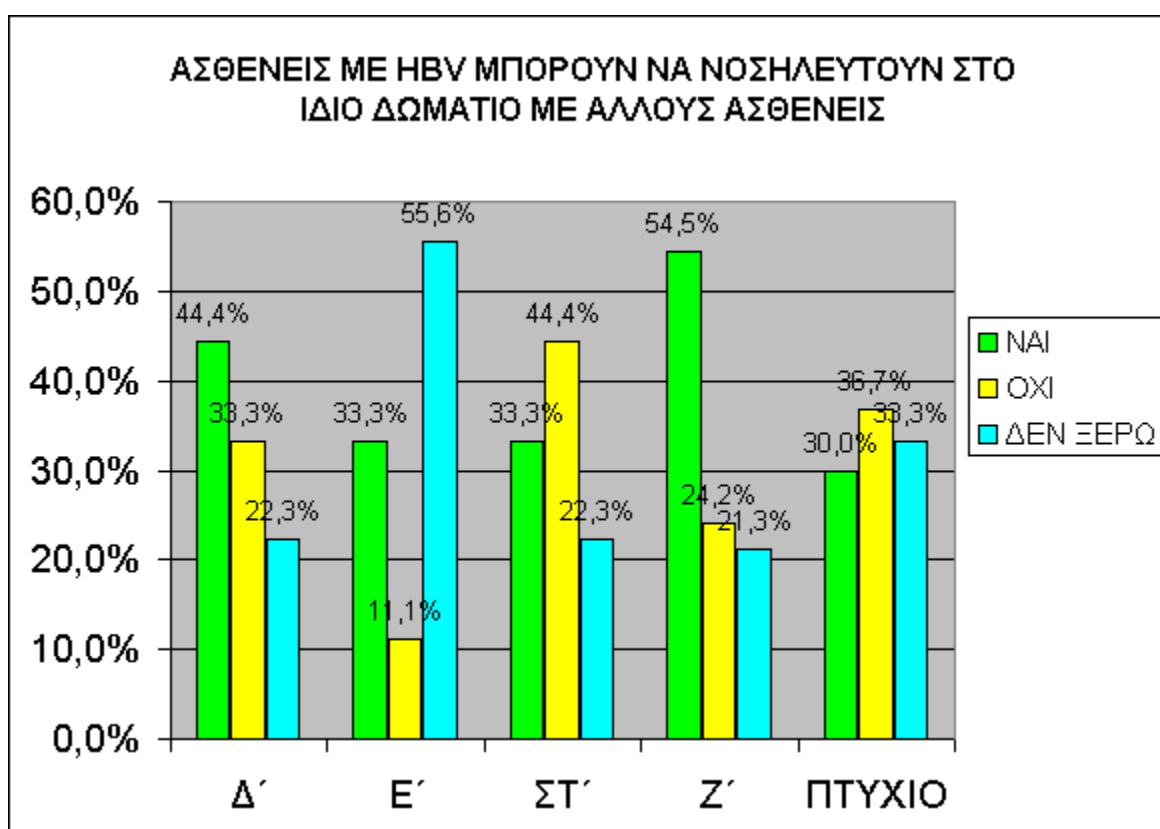
	Δ'		ΕΞΑΜΗΝΑ		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ	
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑΙ	3	6,70%	0	0,0%	4	11,10%	3	9%	11	36,70%
ΟΧΙ	22	48,90%	20	55,6%	8	22,20%	15	45,50%	9	30%
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	20	44,40%	16	44,4%	24	66,70%	15	45,50%	10	33,30%



ΕΡΩΤΗΣΗ
15

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ HBV ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΝΟΣΗΛΕΥΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΙΔΙΟ ΔΩΜΑΤΙΟ ΜΕ ΑΛΛΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ;

	Δ΄		ΕΞΑΜΗΝΑ		Ε΄		ΣΤ΄		Ζ΄		ΠΤΥΧΙΟ	
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑΙ	20	44,40%	12	33,3%	12	33,30%	18	54,50%	9	30%		
ΟΧΙ	15	33,30%	4	11,1%	16	44,40%	8	24,20%	11	36,70%		
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	10	22,30%	20	55,6%	8	22,30%	7	21,30%	10	33,30%		



			ΕΞΑΜΗΝΑ							
	Δ'		Ε'		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ	
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑΙ	28	62,20%	20	55,6%	16	44,40%	20	60,60%	21	70%
ΌΧΙ	5	11,10%	0	0,0%	0	0%	5	15,20%	2	6,70%
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	12	26,70%	16	44,4%	20	55,60%	8	24,20%	7	23,30%

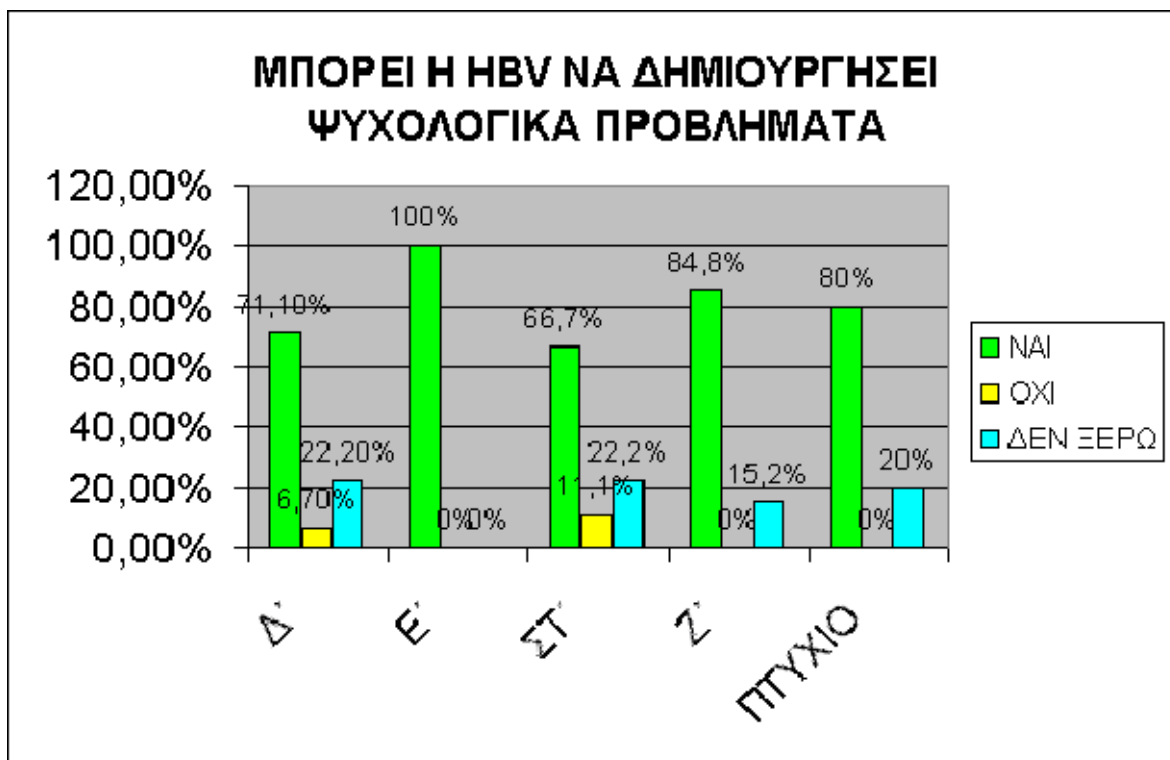
	Δ'	Ε'	ΣΤ'	Ζ'	ΠΤΥΧΙΟ
α	62,2%	55,6%	44,4%	60,6%	70,0%
β	11,1%	0,0%	0,0%	15,2%	6,7%
γ	26,7%	44,4%	55,6%	24,2%	23,3%

ΕΡΩΤΗΣΗ

16

Η ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΔΙΝΕΤΑΙ ΣΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΗΒV ΚΑΛΥΤΕΡΕΥΕΙ ΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΑΥΤΟΥ ΤΟΥ ΑΤΟΜΟΥ;

		ΕΞΑΜΗΝΑ									
		Ε'		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ			
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	Α
ΝΑΙ	32	71,10%	36	100%	24	66,70%	28	84,80%	24	80%	
ΌΧΙ	3	6,70%	0	0%	4	11,10%	0	0%	0	0%	
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	10	22,20%	0	0%	8	22,20%	5	15,20%	6	20%	



ΕΡΩΤΗΣΗ

17

ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΔΗΜΙΟΥΡΓΗΣΕΙ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ Η ΗΒV;

	ΕΞΑΜΗΝΑ									
	Δ'		Ε'		ΣΤ'		Ζ'		ΠΤΥΧΙΟ	
ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ	ΑΤΟΜΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ
ΝΑΙ	25	55,60%	12	33,3%	16	44,40%	15	45,50%	0	0%
ΌΧΙ	15	33,30%	24	66,7%	4	11,20%	16	48,50%	13	43,30%
ΔΕΝ ΞΕΡΩ	5	11,10%	0	0,0%	16	44,40%	2	6%	17	56,70%

	Δ'	Ε'	ΣΤ'	Ζ'	ΠΤΥΧΙΟ
α	55,6%	33,3%	44,4%	45,5%	0,0%
β	33,3%	66,7%	11,2%	48,5%	43,3%
γ	11,1%	0,0%	44,4%	6,0%	56,7%

ΕΡΩΤΗΣΗ 18

ΠΙΣΤΕΥΕΙΣ ΟΤΙ ΤΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΑΠΟΔΕΧΕΤΑΙ ΕΝΑ ΑΤΟΜΟ ΜΕ ΗΒV;

**ΤΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΑΠΟΔΕΧΕΤΑΙ ΕΝΑ ΑΤΟΜΟ
ΜΕ ΗΒV;**

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι:

→ Οι σπουδαστές που συμμετείχαν στην έρευνα ήταν 450, εκ των οποίων οι 270 ήταν σπουδαστές της νοσηλευτικής και οι 180 ήταν σπουδαστές της Κοινωνικής εργασίας. Επί του συνόλου των ατόμων 390 ήταν κορίτσια και τα 60 ήταν αγόρια.

→ Η ηλικία των ατόμων που συμμετείχαν στην έρευνα ήταν από 19-35 ετών με μέσο όρο ηλικίας (και στα 2 φύλα)για την Κοινωνική εργασία τα 21 έτη και για τη Νοσηλευτική τα 22 έτη

Αποτελέσματα Νοσηλευτικής

* Οι σπουδαστές του Δ' εξαμήνου πιστεύουν ότι 4 είναι τα είδη της ηπατίτιδας σε αντίθεση με τους σπουδαστές του Ε' εξαμήνου που πιστεύουν ότι είναι 3 (τα είδη της ηπατίτιδας)και ένα ποσοστό του 41,2% θεωρεί ότι είναι 5 .Το ΣΤ' και το Ζ' εξάμηνο(50%) απάντησαν ότι είναι 7 σε αντίθεση με τους σπουδαστές του πτυχίου που απάντησαν ότι είναι 5.

* Το μεγαλύτερο ποσοστό (γύρω στο 93%)των εξαμήνων γνωρίζει ότι η ηπατίτιδα β μεταδίδεται με το αίμα και τη σεξουαλική επαφή .

*Ο μέσος όρος του 94,4% των ερωτηθέντων γνωρίζει για το εμβόλιο της ηπατίτιδας β.

*Η πλειοψηφία των σπουδαστών πιστεύει ότι δεν αποκτούν όλα τα άτομα ανοσία.

*Γύρω στο 50% των σπουδαστών θεωρούν ότι δεν είναι αρκετά ενημερωμένοι όσον αφορά την νόσο της ηπατίτιδας β , παρ'όλα αυτά υπάρχει ένα ποσοστό της τάξεως του 36% το οποίο πιστεύει ότι είναι αρκετά ενημερωμένο για αυτό το θέμα.

*Επίσης ένα πολύ μεγάλο ποσοστό συμφωνεί ότι οι εθελοντές αιμοδότες είναι απαραίτητο να κάνουν έλεγχο προηγουμένως για ηπατίτιδα β.

*Ο μέσος όρος των ερωτηθέντων είναι της άποψης ότι δεν τηρούνται κανόνες υγιεινής και πρόληψης σε αντίθεση με ένα μικρότερο ποσοστό που δήλωσε ότι είναι ικανοποιημένο από τις συνθήκες υγιεινής και πρόληψης των νοσοκομείων.

*Τα περισσότερα άτομα γνωρίζουν ότι σε περίπτωση που τρυπηθούν από βελόνα πρέπει άμεσα να κάνουν ιατρικές εξετάσεις.

*Οι περισσότεροι σπουδαστές κρίνουν ότι είναι απαραίτητο να γίνεται επανέλεγχος των αντισωμάτων της HBV τόσο στο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό όσο και στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

*Οι 140 (54,5%)σπουδαστές απαντάνε ότι η HBV αντιμετωπίζεται με φαρμακευτική αγωγή.

*Οι ερωτηθέντες όλων των εξαμήνων πιστεύουν ότι ασθενής με αυτή τη νόσο πρέπει να ενημερώνει το περιβάλλον του για την πάθηση του.

- * Ένα μεγάλο ποσοστό των σπουδαστών πιστεύει ότι όταν εισέρχεται στα Τ.Ε.Π. ένα άτομο με HBV χρειάζεται να ενημερώνει το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό ότι νοσεί.
- * Το 100% γνωρίζει ότι η HBV καταστρέφει το ήπαρ και μόλις το 36% γνωρίζει ότι βλάπτει και τα νεφρά.
- * Οι περισσότεροι σπουδαστές απάντησαν ότι η HBV δεν θεραπεύεται.
- * Το 54,4% των εξαμήνων θεωρούν ότι ασθενείς με ηπατίτιδα β μπορούν να νοσηλεύονται στο ίδιο δωμάτιο με άλλους ασθενείς αφού η HBV μεταδίδεται μόνο αιματογενώς και μέσω της σεξουαλικής επαφής.
- * Καλύτερεύει την ποιότητα ζωής η φαρμακευτική αγωγή που δίνεται στα άτομα με ηπατίτιδα β συμφωνούν το 56,5% του συνόλου των εκκολαπτόμενων σπουδαστών.
- * Η HBV μπορεί να δημιουργήσει ψυχολογικά προβλήματα υποστηρίζει το 86,5%.
- * Το 57,6% πιστεύει ότι δεν αποδέχεται το περιβάλλον ένα άτομο με HBV.

Αποτελέσματα Κοινωνικής εργασίας

- ❖ Το 60% των ερωτηθέντων σπουδαστών της Κοινωνικής εργασίας γνωρίζει ότι τα είδη της ηπατίτιδας είναι 3.
- ❖ Ένα μεγάλο ποσοστό γύρω στο 90% έδωσε την απάντηση ότι η HBV μεταδίδεται με το αίμα ενώ ένα ποσοστό του 75% γνωρίζει ότι μεταδίδεται με τη σεξουαλική επαφή.
- ❖ Ένα σχετικά μεγάλο ποσοστό γνωρίζει ότι υπάρχει εμβόλιο της HBV.
- ❖ Ο μέσος όρος των ερωτηθέντων σπουδαστών υποστηρίζουν ότι δεν αποκτούν όλα τα άτομα ανοσία όταν εμβολιάζονται ταυτόχρονα όμως υπάρχει και ένα ποσοστό γύρω στο 40% που δεν γνωρίζει εάν αποκτούν ανοσία.
- ❖ Οι περισσότεροι σπουδαστές θεωρούν ότι δεν είναι ενημερωμένοι για την ηπατίτιδα β.
- ❖ Οι εθελοντές - αιμοδότες πρέπει αρχικά να κάνουν έλεγχο για HBV ισχυρίζεται το μεγαλύτερο σύνολο των εξαμήνων.
- ❖ Το ποσοστό του 33,3% πιστεύει ότι στα νοσοκομεία εφαρμόζονται οι κανόνες υγιεινής και πρόληψης ενώ περίπου οι 60 σπουδαστές δεν είναι ικανοποιημένοι με τις συνθήκες των νοσοκομείων.
- ❖ Η πλειοψηφία των ατόμων της κοινωνικής εργασίας ξέρουν ότι το τρύπημα από μια χρησιμοποιημένη βελόνα είναι ένας σοβαρός λόγος που μπορεί να τους οδηγήσει σε έλεγχο εργαστηριακών εξετάσεων του αίματος.
- ❖ Το 92,2% των σπουδαστών ξέρει ότι το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό ανήκει στις ομάδες υψηλού κινδύνου, μόλυνσης από τον ιό HBV , ενώ ένα μικρότερο ποσοστό (76,5%) απάντησε ότι ανάλογο κίνδυνο διατρέχουν και τα άτομα που κάνουν αιμοκάθαρση(αν και από το 1992 οι συνθήκες

έχουν διαφοροποιηθεί αφού το αίμα πριν μεταγγισθεί περνάει από αρκετά αυστηρούς ελέγχους).

❖Περίπου το 60% των ερωτηθέντων δεν γνωρίζουν ότι υπάρχει τρόπος αντιμετώπισης της HBV με φάρμακα.

❖Οι περισσότεροι σπουδαστές της κοινωνικής εργασίας απάντησαν ότι ασθενείς που νοσούν από αυτό τον ιό πρέπει να ενημερώνουν το περιβάλλον τους για την ασθένεια τους.

❖Το προσωπικό του Τ.Ε.Π. πρέπει να γνωρίζει για αυτή τη μεταδοτική νόσο από το άτομο το οποίο εισέρχεται με ηπατίτιδα β, υποστηρίζει το μεγαλύτερο ποσοστό των σπουδαστών.

❖Το 85,5% γνωρίζει ότι η ηπατίτιδα β καταστρέφει το ήπαρ και μόλις ένα ποσοστό γύρω στο 50% γνωρίζει επίσης καταστρέφει και τα νεφρά.

❖Ο μέσος όρος των σπουδαστών δεν γνωρίζει εάν η ηπατίτιδα β θεραπεύεται υπάρχει όμως και ένα ποσοστό του 40% που θεωρεί ότι δεν θεραπεύεται.

❖Στην ερώτηση εάν οι ασθενείς με ηπατίτιδα β μπορούν να νοσηλεύονται με άλλους ασθενείς οι σπουδαστές έχουν απαντήσει ισοδύναμα όλες τις ερωτήσεις.

❖Η ποιότητα ζωής των ατόμων με ηπατίτιδα β καλυτερεύει με τη χορήγηση φαρμάκων σε αυτούς.

❖Το 80% των σπουδαστών απάντησε ότι η ηπατίτιδα Β δημιουργεί ψυχολογικά προβλήματα στους ασθενείς.

❖Ένα ποσοστό γύρω στο 40% θεωρεί ότι ένα ασθενή με ηπατίτιδα β δεν το αποδέχεται το

περιβάλλον του, συγχρόνως όμως ένα άλλο 40% θεωρεί ότι τον αποδέχεται.

Συμπεράσματα

➤ Μεγάλο ποσοστό των σπουδαστών της Νοσηλευτικής πιστεύει ότι τα είδη της ηπατίτιδας είναι πάνω από 4 ενώ η πλειοψηφία των σπουδαστών της κοινωνικής εργασίας θεωρεί ότι είναι 3.

➤ Το μεγαλύτερο ποσοστό των σπουδαστών της Νοσηλευτικής γνωρίζει ότι η HBV μεταδίδεται με το αίμα και την σεξουαλική επαφή .Ενώ οι σπουδαστές της Κοινωνικής εργασίας γνωρίζουν ότι η κύρια πηγή μετάδοσης είναι το αίμα και γύρω στο 70% γνωρίζουν ότι είναι και τα κολπικά και σπερματικά υγρά .

➤ Ένα μεγάλο ποσοστό των ατόμων της Κοινωνικής εργασίας θεωρεί ότι δεν είναι αρκετά ενημερωμένο για την HBV .Όσο αφορά τους σπουδαστές της Νοσηλευτικής το 50% θεωρεί ότι δεν γνωρίζει αρκετά για την HBV .

➤ Ένα ποσοστό γύρω στο 50% και των 2 αυτών σχολών δεν είναι ικανοποιημένο από τα μέτρα κανόνων υγιεινής και πρόληψης των Νοσοκομείων .

➤ Το 54,5% των ερωτηθέντων της Νοσηλευτικής γνωρίζει για την φαρμακευτική αγωγή που δίνεται στα άτομα με HBV ,ενώ το 60% των ερωτηθέντων της Κοινωνικής

εργασίας δεν ξέρει εάν αυτή η νόσος αντιμετωπίζεται .

- Τόσο οι σπουδαστές της Νοσηλευτικής όσο και οι σπουδαστές της Κοινωνικής εργασίας πιστεύουν ότι πρέπει να ενημερώνεται το περιβάλλον των ασθενών για την πάθηση τους .
- Ένας αριθμός της τάξεως του 50% των σπουδαστών της Νοσηλευτικής θεωρεί ότι η HBV δεν θεραπεύεται σε αντίθεση με το ποσοστό του 50% της Κοινωνικής εργασίας που δηλώνει άγνοια .
- Οι σπουδαστές της Κοινωνικής εργασίας δηλώνουν άγνοια ενώ οι σπουδαστές της Νοσηλευτικής απάντησαν ότι ένας ασθενής με HBV μπορεί να νοσηλεύεται με άλλους ασθενείς .
- Ενώ ένα 57,6% της Νοσηλευτικής πιστεύει ότι ένα άτομο με HBV δεν το αποδέχεται το περιβάλλον.

Ο ρόλος τόσο των καθηγητών όσο και του Υπουργείου Παιδείας είναι καθοριστικός για της σωστή εκπαίδευση και ενημέρωση των σπουδαστών όσον αφορά τα λοιμώδη νοσήματα αλλά κυρίως νοσήματα που μεταδίδονται αιματογενώς και μέσω της σεξουαλικής επαφής .

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΠΡΟΛΗΨΗΣ

ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ- ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ

- 1) Να ενταχθεί μάθημα που να αφορά μόνο τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και να διδάσκεται στις σχολές των Σ.Ε.Υ.Π. καθώς να ενταχθεί και στις υπόλοιπες σχολές των Τ.Ε.Ι. σαν προαιρετικό.
- 2) Είναι επίσης σημαντικός ο ρόλος του καθηγητή ο οποίος πρέπει να γνωρίζει αρκετά καλά το αντικείμενο του.
- 3) Στη διάρκεια της παράδοσης του μαθήματος η χρησιμοποίηση οπτικοακουστικών μέσων και η απλοποίηση των δύσκολων εννοιών βοηθάνε στην κατανόηση του μαθήματος και στην ενεργό συμμετοχή των σπουδαστών.
- 4) Παίρνοντας έτσι οι σπουδαστές τα κατάλληλα εφόδια να δημιουργήσουν άλλες ομάδες στη δικιά τους κοινότητα, σε αθλητικούς και πολιτιστικούς συλλόγους κ.τ.λ. για τα Σ.Μ.Ν. και να ενημερώσουν για τους τρόπους προφύλαξης και αντιμετώπισης τους.

Η ηπατίτιδα β, όπως και όλα τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, είναι ένα νόσημα το οποίο μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές στην υγεία και να έχει μεγάλο κοινωνικό – οικονομικό κόστος για τις κοινωνίες που πρέπει να περιθάλψουν τους συγκεκριμένους ασθενείς.

Πολύ καλές συμβουλές για την πρόληψη είναι:

- ❖ *Να μην αλλάζετε συχνά ερωτικούς συντρόφους αν δεν παίρνετε προληπτικά μέτρα.*
- ❖ *Να διατηρήσετε μονογαμικές σχέσεις.*
- ❖ *Να αποφεύγετε τη σεξουαλική επαφή κατά τη διάρκεια της έμμηнос ρύση.*
- ❖ *Να χρησιμοποιείτε προφυλακτικά.*
- ❖ *Για κάθε αλλαγή στο σώμα σας να συμβουλευέστε αμέσως το γιατρό σας αφού μπορεί να προλάβετε το νόσημα στα πρώτα στάδια.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ

- «Ηπατίτιδα Β 2000» Β παθολογική κλινική πανεπιστημίου Αθηνών ΠΓΝΑ Ιπποκράτειο Αθήνα.
- « Ε ιατρικά » ,ένθετο της ελευθεροτυπίας ,τεύχος 120 ,εβδομαδιαία επιστημονική έκδοση Χ.Γ. Τεγόπουλος εκδόσεις Α.Ε.
- Βασικές αρχές παθολογίας Χ.Μ. Μουτσόπουλος Δ.Σ. ιατρικές εκδόσεις Λίτσας 1991 Μικράς Ασίας 70 –Γουδί-11527 Αθήνα
- Χατζηγιάννης Σ1 Le Buvier G Υπότυπος Αυστραλιανού αντιγόνου εν Ελλάδι 1972
- Παπαευαγγέλου Γ. Ο εμβολιασμός κατά της HBV δεν προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες από Κ.Ν.Σ. ή κατά πλάκας Σκλήρυνση. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 1998
- “Ψυχολογία στο χώρο της υγείας” Παπαδάκου “Ψυχολογία της υγείας ” Αθήνα 2004 Συνεδρον
- Salve μηνιαίο περιοδικό τεύχος Νο 2 Σεπτέμβριος 2003 Παιανία ΑΤΤΙΚΗ

ΞΕΝΗ

- Summers j. Mason ws Replication of the genome of a hepatitis B virus by reverse tranwscriptio of a RNA intermediete .Cell 1982;29
- Viral hepatitis scientific basis and clinical mangement .zurkerman aj Thomas hc Cedsl Churchill London 1993.
- Rogers RB smith jG Chalker DC hepatitis and the skin j AM acad dermatol1982
- West dj cinical experiance with hepatitis B vaccines.Am j inf Control 1982

Internet: www.iatrotek.gr
www.google.gr
www.novantis.gr

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Κατά τη γνώμη μας θα ήταν καλύτερο να ολοκληρώσουμε αυτή την πτυχιακή με ένα αισιόδοξο μήνυμα από τον θεόκλητο:

“Θάρρος, φίλε μου, μπορεί η αυριανή μέρα να σου είναι πιο ευνοική . Όσο υπάρχει ζωή υπάρχει και ελπίδα ... Μονάχα οι πεθαμένοι είναι χωρίς ελπίδα... Ο θεός πότε μας στέλνει μια όμορφη ηλιόλουστη μέρα και πότε μια άλλη με θύελλα...”.

