

**Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Κρήτης
Σχολή Επαγγελματών Υγείας & Πρόνοιας
Τμήμα Νοσηλευτικής**

**Επιδημιολογική μελέτη
καταγραφής στοιχείων φυματίωσης
στους σπουδαστές του ΑΤΕΙ Κρήτης**

Πτυχιακή Εργασία

**Υπεύθυνη Καθηγήτρια
Ανδρουλάκη Ζαχαρένια**

**Σπουδάστριες
Δασκαλάκη Νίκη
Μαγούλη Ευαγγελία**

**Ηράκλειο
Μάρτιος 2005**

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η φυματίωση, αρρώστια αρχαιότατη, συνοδεύει το ανθρώπινο γένος από τότε που εμφανίστηκε στη γή. Πιστεύεται ότι, είναι η παλαιότερη ανθρώπινη μεταδοτική νόσος, με εξάρσεις και υφέσεις στην εξάπλωση της και εξακολουθεί να παραμένει μια διαρκής απειλή, ιδίως μετά την πρόσφατη σύνδεση της με το AIDS.

Στην Ελλάδα οι υπηρεσίες υγείας παρέχοντε γενικά δωρεάν όσον αφορά στην πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία της φυματίωσης, η οργάνωση και η καταγραφή των δεδομένων που απαιτούνται για την εξαγωγή αξιόπιστων επιδημιολογικών δεικτών πάσχει ώστε να μη διαθέτουμε άμεση και αντικειμενική εικόνα της φυματίωσης.

Εχόντας κατά νου τα παραπάνω και μετά από πρόταση της καθηγήτριας κα. Ανδρουλάκη Ζαχαρένια, αποφασίσαμε να ασχοληθούμε με αυτό το θέμα στη πτυχιακή μας εργασία.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη της δερμοαντίδρασης Mantoux στους σπουδαστές του ΑΤΕΙ Κρήτης, κατά τη περίοδο (1999-2004), δηλαδή μιας πενταετίας, οι οποίοι ελέγχονται για τη νόσο φυματίωση με την εισαγωγή στη σχολή τους.

Έγινε προσπάθεια εκτίμησης των παραγόντων που επηρεάζουν την ένταση της δερμοαντίδρασης Mantoux, εκτός από τη μόλυνση με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης ή με τον εμβολιασμό BCG.

Το υλικό της εργασίας αποτέλεσαν 1629 σπουδαστές ηλικίας 17- 34 ετών του ΑΤΕΙ Κρήτης των σχολών ΣΕΥΠ, ΣΔΟ, ΣΤΕΦ και ΣΤΕΓ, οι οποίοι ελέχθησαν με τη δερμοαντίδραση Mantoux.

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με το SPSS V10 και τη στατιστική δοκιμασία Pearson Chi- Square.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Μέσα από τις λίγες αυτές γραμμές, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε όλους όσους βοήθησαν για την ολοκλήρωση της πτυχιακής μας εργασίας.

Ιδιαίτερα ευχαριστούμε, τη καθηγήτριά μας και εισηγήτρια της πτυχιακής εργασίας κα. Ανδρουλάκη Ζαχαρένια, για την άφογη συνεργασία, την επιμονή και υπομονή που υπέδειξε όλο αυτό το διάστημα, αλλά και τη συνολική βοήθεια που παρείχε για τη σύνταξη τόσο του γενικού μέρους όσο και του ερευνητικού μέρους της εργασίας.

Τη κα. Απλαδά Αγγέλα (νοσηλεύτρια ΤΕΙ) και τον κ. Αλεγκάκη Γεώργιο (ιατρός ΤΕΙ), για τη προθυμία τους να συνεργαστούν μαζί μας και να μας προσφέρουν χρήσιμες πληροφορίες, απαραίτητες για την αποπεράτωση της εργασίας.

Επίσης, ευχαριστούμε τον κ. Μπιμπάκη Ιωάννη (ιατρό Πνευμονολόγο) και τον κ.. Πιτσιδιανάκη Γεώργιο (ιατρό Πνευμονολόγο) για την πολύτιμη βοήθεια που μας παρείχαν, προκειμένου να γίνει η συλλογή της βιβλιογραφίας για τη στοιχειοθέτηση της εργασίας.

Τον Κώστα για τη σύμπραξη του στην ηλεκτρονική επεξεργασία των κειμένων.

Τέλος, θα ήταν παράληψη να μην ευχαριστήσουμε συγγενής και φίλους για την ανεκτικότητα τους, καθ' όλη τη διάρκεια της πτυχιακής εργασίας μας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

Φυματίωση

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι: ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

A. ΟΡΙΣΜΟΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Η Φυματίωση είναι λοιμώδης νόσος οφειλόμενη στο *Mycobacterium tuberculosis* και σπανιότερα στο *M. bovis* και *M. africanum*. Έχει παγκόσμια κατανομή και τεράστιες κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις. Προσβάλλει κυρίως τον πνεύμονα, αλλά και πολλά άλλα όργανα και συστήματα με καταστροφικές συνέπειες και μεγάλη θνητότητα. Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό κοκκιώματος με τυροειδοποίηση. Συνήθως προκαλεί αφανείς λοιμώξεις ισοβίου διάρκειας μπορεί όμως να αναζωπυρωθεί πολλά χρόνια μετά την αρχική μόλυνση.

B. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η φυματίωση ,αρρώστια αρχαιότατη, συνοδεύει το ανθρώπινο γένος από τότε που εμφανίστηκε στη γή. Πιστεύεται ότι, είναι η παλαιότερη ανθρώπινη μεταδοτική νόσος, με εξάρσεις και υφέσεις στην εξάπλωση της και εξακολουθεί να παραμένει μια διαρκής απειλή, ιδίως μετά την πρόσφατη σύνδεση της με το AIDS.

Η παγκόσμια επίπτωση της δεν έχει πραγματικά υπολογισθεί, αλλά στην Ευρώπη του 18 ου αιώνα χαρακτηριζόταν ως ο “αρχηγός των στρατιωτών του θανάτου”, ενώ ένα αιώνα αργότερα την αποκάλεσαν «η λευκή χολέρα». Στον 20^ο αιώνα , η νόσος έγινε πεδίο εκτόξευσης για τις ειδικότητες της πνευμονολογίας , της θωρακοχειρουργικής και για τη δημιουργία ιατρικών εταιριών θώρακα.

Η ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΤΩΝ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΩΝ

Τα μυκοβακτηρίδια πιστεύεται ότι είναι μεταξύ των παλαιότερων βακτηριδίων στη γη και βρίσκονται παντού στο περιβάλλον. Ως ελεύθεροι ζώντες οργανισμοί βρίσκονται στο έδαφος ,στην κοπριά των ζώων, στο θαλασσινό και στο γλυκό νερό, στις λασπώδεις παραλίες και προσκολλημένα στα φύκια και στο χορτάρι. Είναι δυνητικά παθογόνα για πολλά ζώα, όπως η αγελάδα, ο χοίρος καθώς τα ψάρια και τα ερπετά. Εικάζεται ότι η αγελάδα ήταν η πηγή της φυματιώδους μόλυνσης του ανθρώπου και ότι το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης προήλθε από μετάλλαξη του μυκοβακτηριδίου βοείου τύπου, που είχε ένα μεγάλο εύρος διαμόλυνσης ικανό να μολύνει τον άνθρωπο και διάφορα άλλα είδη , ενώ το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης είναι παθογόνο μόνο για τον άνθρωπο και καθόλου για την αγελάδα¹.

Η ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΤΗΝ ΠΡΟΪΣΤΟΡΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ

Το κενό από την έλλειψη γραπτών αναφορών για την προϊστορική περίοδο καλύπτουν οι πολυάριθμοι Ευρωπαϊκοί και Αιγυπτιακοί κυρίως σκελετοί, οι φυματιώδεις αλλοιώσεις σε μούμιες και η καλλιτεχνική ευαισθησία των Αιγυπτίων. Τα σχετικά πρόσφατα ευρήματα οξείων και αλκοολάντοχων βακίλλων σε ανθρώπινα λείψανα, προέρχονται από ανθρώπινο σκελετό σε νεολιθικό νεκροταφείο της Χαϊδελβέργης (Γερμανία) και χρονολογούνται από το 5.000 π.χ. ο σκελετός του νεαρού άνδρα που είχε κατεστραμμένα τα σώματα των Θ4 και Θ5 σπονδύλων από αλλοιώσεις φυματιώδους σπονδυλίτιδας. Άλλα παραδείγματα προϊστορικής φυματίωσης σκελετού περιλαμβάνουν, έναν Ιορδανικό σκελετό της εποχής του μπρούντζου (3.000π.Χ.), και ένα σκελετό νεαρής γυναίκας που βρέθηκε στη Δανία (βουνό Karlstrug) 2.000 π.Χ.

Στα διάφορα αιγυπτιακά νεκροταφεία, έχει βρεθεί μεγάλος αριθμός οστών με φυματιώδεις αλλοιώσεις. Τέτοιο νεκροταφείο είναι αυτό της περιοχής Ναλκάντα της Άνω Αιγύπτου, το 1883, και στο νεκροταφείο της Νουβίας.

Παρόμοιες αποδείξεις Προϊστορικής φυματίωσης έχουν προκύψει από Αιγυπτιακές μούμιες. Ιδιαίτερη απόδειξη με μικροβιολογική επιβεβαίωση αποτελεί η μούμια νεαρού προκολομβιανού ιθαγενή του Περού (700 π.Χ.) στην οποία βρέθηκαν φυματιώδεις αλλοιώσεις και αποξηραμένοι βάκιλλοι στο περικάρδιο, στα οστά, στους νεφρούς και στους πνεύμονες.

Σε Αιγυπτιακούς τάφους της Δυναστικής περιόδου του 3.500 π.Χ. περίπου, υπάρχουν πολλά σχέδια κυφωτικών, αλλά δεν είναι δυνατόν να αποδειχθεί εάν τα ευρήματα αυτά αποτελούν αποδείξεις σκελετικής φυματίωσης ή εκφράζουν μόνον το καλλιτεχνικό ύφος αυτού του είδους της τέχνης.

Η γνώση της φυματίωσης από τους αρχαίους Κινέζους ανάγεται στην εποχή της μυθικής περιόδου των πέντε αρχόντων και ιδιαίτερα του αυτοκράτορα Σεν- Νουγκ(3.200 π.Χ.) ο οποίος ονομάστηκε πατέρας της Κινέζικης ιατρικής. Κινέζικα γραπτά του 2.700 π.Χ. περιγράφουν πυρετό και βήχα τα οποία συνδυαζόμενα με την αιμόπτυση, την αποβολή πτυέλων και τη γενικευμένη εξάντληση, αποτελούν ισχυρές ενδείξεις πνευμονικής φυματίωσης. Οι Σανσκριτικοί συγγραφείς του 1.500 π.Χ. γνώριζαν την πνευμονική φυματίωση και την αναφέρουν ως «βασιλική νόσο». Στο Rig-Veda, έναν αρχαιότατο ινδικό ύμνο που χρονολογείται από το 2.000- 1.500 π.Χ. η θεραπεία της φυματίωσης αποτελεί αντικείμενο ενός ολόκληρου ψαλμού. Στην Athava -Veda (1.200π.Χ.) περιγράφεται και η χοιράδωση. Η Yajur -Veda γράφτηκε αργότερα και σ' αυτή αναφέρονται ως προδιαθεσικοί παράγοντες της φυματίωσης η κόπωση, η θλίψη, η νηστεία, η κύηση και οι κακώσεις του θώρακα, ενώ ως θεραπεία προτείνεται η καλή διατροφή, η παραμονή σε υψόμετρο, και η μέτρια άσκηση. Στην αρχαία Μεσοποταμία πολλές αναφορές στη φυματίωση, σε σφηνοειδή γραφή,

γίνονται στις πήλινες πλάκες (20.000) που αποκαλύφθηκαν στις τελευταίες ανασκαφές της Νινεύη².

Η Εβραϊκή ιατρική φιλολογία είναι φτωχή σε αναφορές για τη φυματίωση. Πάντως οι Εβραίοι, όπως μας πληροφορεί η Π. Διαθήκη γνώριζαν τη νόσο και ήταν ο πρώτος λαός που απαγόρευε τη διατροφή με κρέας ζώου που έπασχε από φυματίωση.

Η ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΣΤΟΥΣ ΑΡΧΑΙΟΥΣ ΧΡΟΝΟΥΣ

Κατά την προϊποκρατική περίοδο οι γνώσεις για τη φυματίωση στην αρχαία Ελλάδα, ήταν συγκεχυμένες και φτωχές, παρ' όλο που αυτή φαίνεται ότι μάστιζε τον τότε ελληνικό κόσμο. Τη φυματίωση την εποχή εκείνη τη θεωρούσαν ιερή νόσο και οι ασθενείς ανέθεταν τη θεραπεία τους στο Θεό³.

Ο Ιπποκράτης (460-377 π.Χ.), πρώτος απορρίπτει κάθε μαγικό ή θεϊκό στοιχείο, προλήψεις και δεισιδαιμονίες και περιγράφει με ακρίβεια τις κλινικές εκδηλώσεις της φυματίωσης με αφετηρία μια επιδημία που εκδηλώθηκε στην Ταρσό. Είναι σε θέση να ξεχωρίσει τις μορφές της νόσου και να τις συσχετίσει με το θωρακικό πόνο : «άλγημα περί το στήθος και πλευρόν βήξ, πυρετοί, απόχρεμψις πυώδης. Φθίσις κατέστη». Ως αίτιο της φυματίωσης ο Ιπποκράτης θεωρεί την «άλκωση» του πνεύμονα που προκαλείται από «κατάρρου» ο οποίος κατέρχεται από την κεφαλή ή από αιματηρά πτύελα ή από το βήχα. Αναφέρεται ιδιαίτερα στην πρόγνωση της νόσου και δέχεται ότι η φυματίωση είναι η πιο σοβαρή, η πιο δύσκολη στη θεραπεία και η περισσότερο θανατηφόρα επιδημική νόσος. Παρά τις τόσες παρατηρήσεις του δεν ασχολείται με τη μεταδοτικότητα της φυματίωσης και σφάλλει όταν αποδέχεται την κληρονομικότητα της. Η θεραπεία της φθίσις σύμφωνα με τον Ιπποκράτη περιλαμβάνει κυρίως υγιεινοδιαιτητική αγωγή και κλινατοθεραπεία. Ως φαρμακευτική αγωγή χορηγούσε πολλά κοινά φάρμακα για την καταπολέμηση του βήχα ή της αιμόπτυσης, χωρίς όμως αποτέλεσμα.

Ο Αριστοτέλης (384-322π.Χ.), αναγνώρισε τη λοιμώδη φύση της πάθησης: «πρόσωπα που έρχονται σε επαφή με φθισικούς κολλάνε την ασθένεια και αυτό οφείλεται σε κάποια ύλη που εκπνέεται από το στόμα του αρρώστου και η οποία παράγει τη φθίση».

Ο Πλάτων (430-347π.Χ.) αντιμετώπιζε με απαισιοδοξία τη φυματίωση και δεν συνιστούσε θεραπεία στους χρόνιους φυματικούς μια και δεν είχαν να προσφέρουν τίποτα στην πολιτεία και στον εαυτό τους.

Ο Ηρόφιλος (323-285 π.Χ.) και ο Ερασίστρατος (310-250 π.Χ.) είναι κύριοι εκπρόσωποι της Αλεξανδρινής Σχολής οι αντιλήψεις της οποίας , σε ορισμένα σημεία, έρχονται σε αντίθεση με εκείνες του Ιπποκράτη. Οι Αλεξανδρινοί αποδίδουν τη νόσο στην πληθώρα αίματος και στο μαρασμό. Ο Ηρόφιλος συμβουλεύει τους πάσχοντες να τρώνε αλίπαστα με ψωμί και επίσης χορηγεί για πρώτη φορά το φάρμακο «θηριακή» στη θεραπεία, που παρασκευάζεται με βάση τη σάρκα της έχιδνας. Ο Ερασίστρατος συνιστά το

λάχανο για την καταπολέμηση του βήχα και της αιμόπτυσης. Η περίδεση των μελών σε μεγάλες αιμοπτύσεις αποτελεί τη σωτήρια καινοτομία του μεγάλου φυσιολόγου και παθολόγου.

Ο Αυρήλιος Κορνήλιος Κέλσος (25π.Χ.-50μ.Χ.) θεωρείται ιατρικός της επιστημονικής ιατρικής. Ως θεραπευτικές προσπάθειες για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της φθίσης αναφέρει την περίδεση των μελών για τις αιμοπτύσεις, αλλά και τις αφαιμάξεις, την υδροθεραπεία, τις βεντούζες, τις καυτηριάσεις με πυρακτωμένα σίδερα, ιδιαίτερα στους ασθενείς που βρίσκονταν σε βαριά κατάσταση. Οι βάρβαρες αυτές μέθοδοι ταλαιπωρούσαν πολλές γενεές ασθενών μέχρι το 18^ο αιώνα.

Ο Γαληνός (130μ.Χ.-200μ.Χ.), θεωρείται μετά τον Ιπποκράτη, ο μεγαλύτερος γιατρός της αρχαιότητας. Χαρακτήρισε τη φθίση ως μία αιματηρή εξέλκωση των πνευμόνων που πιθανότατα οφείλεται σε τραύμα ή σε εισπνοή μολυσμένων σωματικών υγρών, από τους ανώτερους αεραγωγούς. Ο Γαληνός θεωρούσε περισσότερη πιθανή τη λοιμώδη αιτιολογία της νόσου συγκριτικά με αυτή της κληρονομικότητας και συμβούλευε κατά της στενής επαφής με φυματικούς: «Είναι επικίνδυνο να περάσεις ολόκληρη μέρα κοντά σε φυματικό». Όσον αφορά τη θεραπεία της φυματίωσης ο Γαληνός αποδέχεται τις Ιπποκρατικές θέσεις, δηλ. την υγειονομιακή αγωγή, τη λουτροθεραπεία, τις ασκήσεις και τα ταξίδια σε ξερά κλίματα, αλλά γίνεται και οπαδός της «θηριακής» και της «οποθεραπείας» που παρέμειναν σε χρήση μέχρι τα μέσα του 18^{ου} αιώνα. Όσον αφορά στην τελευταία, με τη μορφή οπών χορηγούσαν πνευμόνια αλεπούς, γλώσσες αρνιών, από σιφλίου κ.α.

Οι Άραβες γιατροί Αλ Ραζί (865-926μ.Χ.) και Αβικέβννα (980-1037μ.Χ.) συνέδεσαν τις πνευμονικές κοιλότητες με τις εξελκώσεις του δέρματος και έγραψαν όπως και οι Έλληνες για τα πλεονεκτήματα του ξηρού αέρα, της καλής διατροφής και της δυνατότητας θεραπείας της νόσου. Οι δύο αυτοί Άραβες γιατροί προεξοφλούσαν τη φυματίωση σε νέα άτομα 18-30 ετών με στενό θώρακα και αδύνατο σώμα. Στον Αλ Ραζί, αποδίδεται η πρώτη περιγραφή της «Spina Ventosa», δηλ. της διόγκωσης και της αραίωσης του σώματος του σπονδύλου που παρατηρείται στη φυματίωση, στη νεοπλασία και στη μαλακυντική επεξεργασία των οστών. Στην όλη πολυφαρμακία για τη φυματίωση οι Άραβες γιατροί προσέθεσαν στην εποχή τους μια νέα αηδιαστική ουσία, το «μουμ», που ήταν μίγμα από κομμάτι μουμιοποιημένου πτώματος Αιγύπτιου, ασφάλτου ή πίσσας, λιβανιού μαζί με στύρακα και το οποίο αποτέλεσε φάρμακο εκλογής κατά το Μεσαίωνα αλλά και πολύ αργότερα.

Ο Ιπποκράτης και ο Γαληνός με τις άλλοτε σωστές και τις άλλοτε λανθασμένες θέσεις τους, όσον αφορά τη φυματίωση, αποτέλεσαν τον οδηγό του ιατρικού κόσμου, σ' όλη τη διάρκεια του Μεσαίωνα. Παρά τις προόδους της ανατομικής και του ανερχόμενου Ουμανισμού που προαναγγέλουν νέες εποχές κατά τον 15^ο αιώνα, η ειδική παθολογία βασίζεται ακόμα στις θεωρίες των χυμών, ενώ οι απόψεις για τη φυματίωση δεν παρουσίασαν καμία πρόοδο. Η θεραπεία της νόσου θα παραμένει και αυτή στάσιμη σε όλη τη διάρκεια του Μεσαίωνα.

ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ – 20ος ΑΙΩΝΑΣ

Οι μέχρι την περίοδο της Αναγέννησης ισχύουσες απόψεις για τη φυματίωση είναι καθαρά θεωρητικού χαρακτήρα και στηρίζονται κυρίως στην κλινική παρατήρηση. Η εμφάνιση των πρώτων ανατόμων είναι εκείνη που μέσα από τις δεισιδαιμονίες και προκαταλήψεις της εποχής, θα ρίξει καινούργιο φως στις μέχρι τότε γνώσεις για τη νόσο και θα συμβάλει σημαντικά στο να ονομασθεί, χάρη και σ' αυτούς, η ανατέλλουσα περίοδος „Ανναγεννησιακή“⁴.

Πρώτος εκπρόσωπος της ανατομικής αυτής περιόδου, από ιστορική άποψη αλλά και σπουδαιότητα, είναι ο Φλαμανδός Andreas Vesalius (1514 -64) μεγάλος ανατόμος της εποχής, που προσπαθεί να διορθώσει τις επικρατούσες μέχρι τότε απόψεις του Γαληνού με συστηματικές μελέτες σε πτώματα. Τις παρατηρήσεις του ότι η φθίση δημιουργεί πνευμονικές κοιλότητες, μαζί με άλλες ανατομικές μελέτες, θα τις δημοσιεύσει στο σύγγραμά του „De Humani Corporis Fabrica“. Ο Ιταλός ιατροφιλόσοφος Fracastorius (1483 – 1553) στο βιβλίο του „De Contageone“ μιλάει για την μετάδοση της νόσου με την εκπνοή σωματιδίων από μολυσμένους πνεύμονες. Ο Ελβετός Paracelsus (1490 _ 1541) περιέγραψε τη φθίση των εργατών ορυχείων, ενώ ο Ολλανδός Sylvius (1614 _72) τόνισε τη σημασία των φυματίων και συνδύασε την ανάπτυξη τους με διάφορα συμπτώματα όπως η κοιράδωση.

Ο Άγγλος Thomas Wills (1621- 75) περιέγραψε τα ανατομικά ευρήματα της κεχροειδούς και της χρόνιας ινώδους μορφής, ενώ ο Richard Morton (1637- 98) περιέγραψε αρκετά παθολογικά ευρήματα της φυματίωσης και έδινε σωστές οδηγίες για τη πρόληψη της αναφέροντας τη σημασία των καλών κλιματολογικών συνθηκών. Ο πατέρας της σύγχρονης παθολογοανατομίας Ιταλός GB Morgagni (1682 -1771) πίστευε ότι πολλαπλά αίτια μπορεί να προκαλέσουν τη φθίση, ενώ ο Γάλλος Desault (1675- 1737) πίστευε στην εξάπλωση της νόσου με μολυσμένα πτύελα.

Ο 18^{ος} αιώνας παρά τη παρουσία του Αυστριακού Aunbrugger (1722- 1809), ανήκει σχεδόν εξ ολοκλήρου στη λεγόμενη χρυσή περίοδο της Γαλλικής κλινικής σχολής. Αυτή δίνει το προβάδισμα στη κλινική αξιολόγηση του ασθενούς, χάρη στον Corvisart (1775- 1821) στο Παρίσι που εφαρμόζει τη τεχνική της επίκρουσης, τεχνική που είχε ανακαλύψει ο Augenbrugger μετά από χρόνια παρατηρήσεων και συσχετισμών με νεκροτομικά ευρήματα. Ο Laennec σκέφτηκε ότι θα πρέπει να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των παθολογοανατομικών ευρημάτων και των φυσικών ευρημάτων που θα βοηθήσει τον κλινικό στη διάγνωση της νόσου.

Την εποχή αυτή που ανθεί η γαλλική ιατρική σχολή παράλληλα αναπτύσσεται και στη λογοτεχνία και στη μουσική (εποχή ρομαντισμού) αρκετή φιλολογία γύρω από τη φυματίωση που θα συνεχισθεί και τον επόμενο αιώνα.

Την περίοδο που με βάση και τις απόψεις του Fracastoro θεωρείται ήδη δεδομένη στη Ν. Ευρώπη (Ιταλία, Ισπανία, Ν. Γαλλία) η θεωρία για τη

μετάδοση της νόσου , ο Virchow (1821-1902) τον 19^ο αιώνα διακηρύσσει την κληρονομικότητα της. Με αυτή τη σύγχυση όσον αφορά στην αιτιολογία της φθίσης φθάνουμε στον R. Koch (1843-1910). Πρέπει να τονισθεί εδώ ότι η νόσος από φθίση μετονομάζεται σε φυματίωση (tuberculosis) το 1839 από τον Johan Schönlein, αναγνωρίζοντας το φυμάτιο ως τη θεμελιακή ανατομική βλάβη.

Σταθμός στην ιστορία της νόσου αποτελεί η ανακάλυψη του βακίλου από τον KOCH (1882) .Αυτή τη χρονιά στο Βερολίνο περιγράφει την ανακάλυψή του. Ο Koch , χρησιμοποιώντας χρωστικές ανιλίνης, κατάφερε να απομονώσει και να ταυτοποιήσει το βάκιλο της φυματίωσης σε κάθε ανθρώπινη ή άλλων ζώων βλάβη και κατάφερε επίσης να τον καλλιεργήσει έξω απ 'τον οργανισμό και όταν τον ενοφθάλιζε σε πειραματόζωα να αναπαράγει φυματικές βλάβες. Μετά την ανακάλυψη του βακίλου προχώρησε πιο πέρα τις έρευνες του ανακαλύπτοντας μία ουσία , τη «λύμφη», που για πολιτικούς λόγους της εποχής εκείνης, κράτησε μυστική τη σύνθεση της και την οποία χορηγούσε με υποδόρια ένεση. Η ανακάλυψη αυτή προκάλεσε μαζικές μετακινήσεις φυματικών απ 'όλο τον κόσμο προς το Βερολίνο σε αναζήτηση της θαυματουργής θεραπείας. Τελικά αυτή η «λύμφη» ήταν η γνωστή Alt Tuberkulin που την παρήγαγε από απόσταγμα γλυκερίνης από νεκρά μυκοβακτηρίδια. Βέβαια καμία θεραπευτική αξία δεν είχε η φυματίνη πέραν της γνωστής ως τις μέρες μας διαγνωστικής αξίας.

Πεπεισμένος ότι ο φρέσκος, κρύος αέρας του βουνού, δυνάμωνε τη καρδιοπνευμονική λειτουργία, βελτίωνε την κυκλοφορία και επιτάχυνε την ίαση ο Hermann Brehmer ιδρύει το πρώτο σανατόριο για φυματικούς στο Gorbendorf της Γερμανίας το 1854. Ορισμένα από τα σανατόρια που ακολουθούν , όπως του Νταβός στην Ελβετία συγκεντρώνουν πολυεθνικούς ασθενείς με κάποια χρηματική άνεση. Η σανατορική θεραπεία , μαζί με κάποιες επεμβατικές μεθόδους μεταξύ των οποίων πρωτεύοντα ρόλο κατέχει η συμπτωσιοθεραπεία (τεχνητός πνευμοθώρακα), επέζησαν ως θεραπευτικές επιλογές κατά της φυματίωσης μέχρι σχεδόν το πρώτο μισό του 20^{ου} αιώνα.

Πρώτος, αν και όχι ο μόνος εμπνευστής του τεχνητού πνευμοθώρακα είναι ο κλινικός Ιταλός Carlo Forlanini (1847- 1918), με τον οποίο αρχίζει να διαφένεται κάποια σωστή βάση αντιμετώπισης της νόσου έστω και τραυματική. Το 1888 ο Forlanini πραγματοποίησε τον πρώτο του τεχνητό πνευμοθώρακα και τα αποτελέσματα της μεθόδου του τα παρουσίασε , έξη χρόνια αργότερα, στο 11^ο Διεθνές Ιατρικό Συνέδριο στη Ρώμη.

Η τεχνική άρχισε σιγά –σιγά να διαδίδεται σ 'ολόκληρη την Ευρώπη και το 1912 ήταν ήδη γνωστή η χρήση της και στις ΗΠΑ σε πιο τελειοποιημένη από την αρχική της μορφή.

Το 1896 ο Rontegen (1845-1923) ανακαλύπτει τις ακτίνες x των οποίων πολύ γρήγορα αποδείχθηκε η μεγάλη διαγνωστική αξία και στις παθήσεις του θώρακα και βέβαια στη διάγνωση της φυματίωσης. Με τον καιρό φάνηκαν τα σημαντικά οφέλη των ακτινών x και στη θεραπεία της φυματίωσης (χειρουργικές επεμβάσεις, πνευμοθώρακας, ενδοκοιλιακή αναρρόφηση κατά Monaldi)^{5,6}.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Δύο είναι οι κυριότερες χειρουργικές θεραπείες που πραγματοποιούνται το 19^ο και 20^ο αιώνα, η φρενικοεξαίρεση και η θωρακοπλαστική (και οι δύο στηρίζονται στην αρχή της συμπτυξιοθεραπείας).

Το 1911 ο Stuerz (Κολωνία) προτείνει τη διατομή του στελέγχους του φρενικού νεύρου στη βάση του αυχένα, για να παραλύσει το σύστοιχο ημιδιάφραγμα και να ανυψωθεί έτσι κατά 3-6 ή και να διατηρήσει τον πάσχοντα πνεύμονα σε σχετική ακινησία. Αργότερα, όταν φανεί ότι η κινητικότητα του ημιδιαφράγματος ξαναγίνεται φυσιολογική, υιοθετείται η μέθοδος του Felix (Ζυρίχη) που έτεμνε το νεύρο σε μία κάποια έκταση.

Η θωρακοπλαστική ήταν η χειρουργική παραλλαγή του τεχνητού πνευμοθώρακα. Στις περιπτώσεις όπου υπήρχαν συμφύσεις και ήταν αδύνατη η είσοδος αέρα μέσα στον υπεζωκότα, γινόταν αφαίρεση πλευρών που εξασθενώντας το θωρακικό τοίχωμα, επέτρεπαν τη σύμπτυξη του πνεύμονα, με συνέπεια το κλείσιμο της πνευμονικής βλάβης (σπηλαιίου). Η θωρακοπλαστική πραγματοποιήθηκε, για πρώτη φορά, από τον Cerenville, στη Λοζάνη, το 1885. Η τυπική τεχνική που τελικά επικράτησε ήταν η μερική ανώτερη θωρακοπλαστική.

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Το 19^ο αιώνα παρουσιάζονται πολύπλοκες συνταγογραφίες με μηδενικά, βέβαια, αποτελέσματα, όπως σκευάσματα αλάτων ασβεστίου, αρσενικό (υγρό του Fowler), οροθεραπείες και η ήδη προαναφερθείσα «λύμφη» του R. Koch. Το 1924 ο Holger Mollgaard (Κοπεγχάγη) ανακοινώνει την αποτελεσματικότητα της χρυσοθεραπείας στη θεραπεία της φυματίωσης, μετά από έρευνες τεσσάρων ετών. Διάσημοι γιατροί εκφράζονται με ενθουσιασμό για τη «σανοχρυσίνη», όπως την ονόμασε και τα αποτελέσματα της. Γρήγορα όμως η μεγάλη τοξικότητα του φαρμάκου, οι αποτυχίες του, ο ανταγωνισμός με τον πνευμοθώρακα, κατέληξαν στο να εγκαταλείψει, η πλειοψηφία των γιατρών, αυτή τη θεραπεία. Μέσα στο πρώτο μισό του 20^{ου} αιώνα, ο Domag ανακάλυψε τις θειοσεμικαρβαζόνες, για τις οποίες ο ίδιος αναφέρει : «ανάμεσα στις θειοσεμικαρβαζόνες βρήκαμε το Conteben, που εισήχθη στη θεραπευτική, αφού προηγούμενα είχε υποστεί σειρά κλινικών παρατηρήσεων για τρία χρόνια ως Tb1/698»(1951). Είχε βέβαια προηγηθεί η πρώτη ανακοίνωση το 1946 για τη νέα αυτή ομάδα φαρμάκων. Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών που γίνονται στα σημαντικότερα κέντρα της Γερμανίας είναι ελπιδοφόρα. Τον Οκτώβριο του 1951, προσκεκλημένος από την ιατρική Εταιρία Αθηνών, ο Domagk, δίνει διάλεξη στην Αθήνα με θέμα : «η χημειοθεραπεία της φυματίωσης με θειοσεμικαρβαζόνες», που δημοσιεύεται στο περιοδικό Σωτηρία την 1-1-1951. Λίγα χρόνια αργότερα, το Conteben, αφού δοκιμάστηκε σε πάνω από 20.000 ασθενείς, έπαυσε να χρησιμοποιείται

ευρέως λόγω της τοξικής του δράσης και των μέτριων αποτελεσμάτων. Με το Conteben όμως είχε ανοίξει ο δρόμος για το Neotoben (INH), που μέχρι σήμερα όλοι μας γνωρίζουμε τα άριστα αποτελέσματα του και το πόσο απαραίτητο είναι στη βασική θεραπεία της φυματίωσης.

Ο Αμερικανός Selman Abraham Waksman (1888- 1973), με την ανακάλυψη της στρεπτομυκίνης(1944), είναι ο πρωτοπόρος μιας πραγματικά αποτελεσματικής φαρμακευτικής θεραπείας. Ο Waksman, έκανε έρευνες στα μικρόβια του εδάφους και έγινε διδάκτωρ Γεωπονικής. Η στρεπτομυκίνη με την είσοδο της παγκόσμια στην καθημερινή θεραπεία (τέλη δεκαετίας του '40) έσωσε εκατομμύρια φυματικούς σ' όλο τον κόσμο. Για 30 περίπου χρόνια μελετώντας ένα μεγάλο αριθμό από μύκητες , με σκοπό τη διερεύνηση της αντιμικροβιακής τους δράσης, κατάφερε να ανακαλύψει ένα στέλεχος, τον *Streptomyces griseus*, απ' τον οποίο απομόνωσε μια υδατοδιαλυτή ουσία με ισχυρή αντιμικροβιακή δράση που την ονόμασε στρεπτομυκίνη. Το 1946 υιοθετείται και χρησιμοποιείται η στρεπτομυκίνη απ' τον στρατό των ΗΠΑ και δημιουργείται και μία επιτροπή συντονισμού ερευνών στα εννέα πρώτα νοσοκομεία που δοκιμάζουν το φάρμακο αυτό. Τα αποτελέσματα ήταν πολύ ενθαρρυντικά και άρχισε πια να γίνεται σαφές ότι το νέο φάρμακο ήταν σταθμός στην ιστορία της θεραπευτικής και ένα από τα πιο γερά όπλα της.

Το PAS φάρμακο βακτηριοστατικό και το βασικότερο απ' όλα, το πρώτο χορηγούμενο από το στόμα, παρασκευάσθηκε το 1946 από τον Αμερικανό Lehman.

Η πυραζιναμίδα ανακαλύφθηκε το 1952 από τον Kushner, έχοντας ως αφετηρία τη νικοτιναμίδα. Αρχικά θεωρήθηκε τοξικό φάρμακο και εγκαταλείφθηκε, καθώς την επισκίαζε η χρήση της ισονιαζιδης (INH).

Παράλληλα με τις έρευνες για τη θεραπεία, έρευνες γινόταν και για την ανεύρεση ενός εμβολίου στα πλαίσια της αντιφυματικής προφύλαξης.

Το BCG είναι ένα εμβόλιο ζώντων βακίλων που παρασκευάσθηκε από τους Calmette- Guérin στο Ινστιτούτο Pasteur το 1921. Προέρχεται από ένα είδος βοείου μυκοβακτηριδίου του οποίου η παθογόνος ικανότητα εξασθένησε μετά από 13 χρόνια καλλιέργειας του σε έδαφος πατάτας που προστέθηκε σε βόειο χολή. Από τους ίδιους τους ερευνητές αρχικά χορηγείτο *per os*, αλλά τελικά επικράτησε η ενδοδερμική οδός.

Η προσωπικότητα που δεσπόζει σ' όλη αυτήν την περίοδο είναι εκείνη του Robert Koch, του ανθρώπου που έκανε τη σημαντικότερη ανακοίνωση στα ιατρικά χρονικά της φυματίωσης, περιγράφοντας το βάκιλο της τρομερής αυτής νόσου. Πολλοί επώνυμοι της Ιατρικής επιστήμης είχαν παρευρεθεί σ' εκείνη την σημαντική ανακοίνωση τότε στο Βερολίνο.

Η ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΣΤΙΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ 20ΟΥ ΑΙΩΝΑ

Την Ελλάδα στις αρχές του 20^{ου} αιώνα τη μάστιζε η φυματίωση. Περίπου 35.000 έως 40.000 Έλληνες και Ελληνίδες πέθαιναν κάθε χρόνο. Οι περισσότεροι από αυτούς είχαν ηλικία μεταξύ 15 έως 35 ετών. Στα

πρώτα 30 χρόνια του 20^{ου} αιώνα υπολογίζεται ότι η Ελλάδα έχασε από τη φυματίωση περίπου 1.000.000 από τον πληθυσμό της. Η θνησιμότητα στην Αθήνα το 1905 ήταν περίπου 500 θάνατοι ανά 100.000 κατοίκους. Ανάλογοι ήταν και η θνησιμότητα στις υπόλοιπες ελληνικές πόλεις. Στατιστικά στοιχεία της εποχής έδειχναν ότι η θνησιμότητα από φυματίωση παρουσίαζε αύξηση στις πυκνοκατοικημένες πόλεις της Ελλάδας, ενώ μειωνόταν στις μικρές πόλεις. Οι θάνατοι από φυματίωση αποτελούσαν περίπου το 1/5 του συνόλου των θανάτων, ενώ στο συντριπτικό τους ποσοστό οφείλονταν σε πνευμονική φυματίωση⁷.

Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα η Ελλάδα περνούσε περίοδο χωρίς καμία οργανωμένη αντιφυματική προστασία. Στον προϋπολογισμό της «Διεύθυνσης Δημόσιας Αντιλήψεως» του Υπουργείου Εσωτερικών δεν προβλεπόταν κανένα ποσό για αντιφυματικό αγώνα. Ο τύπος της εποχής απέρριπτε ευθύνες στην πολιτεία για την οργάνωση αντιφυματικού αγώνα και συχνά προέτρεπε την ιδιωτική πρωτοβουλία να αναλάβει κατάλληλα προφυλακτικά μέτρα κατά της φυματίωσης. Οι προτάσεις προς την ιδιωτική πρωτοβουλία περιελάμβαναν από οδηγίες για την προφύλαξη έως τη σύσταση σταθμών για την περίθαλψη των πασχόντων ακόμη και την ίδρυση σανατορίων.

Προβλεπόταν ένα αντιφυματικό ιατρείο ανά 100.000 κατοίκους. Στο αντιφυματικό ιατρείο έπρεπε να γίνεται η ανίχνευση νέων κρουσμάτων, η διάγνωση τους και ο καθορισμός του τρόπου αντιμετώπισης της νόσου. Σκοπός επίσης των αντιφυματικών ιατρείων ήταν η διαπαιδαγώγηση του κόσμου για τη φυματίωση και η συνεργασία των επαγγελματιών ιδιωτών ιατρών στην αντιμετώπιση της νόσου. Τα νοσοκομεία, σανατόρια, πρεβαντόρια, παιδικά σανατόρια θα δεχόταν ασθενείς μετά από εξέταση στα αντιφυματικά ιατρεία.

Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα άρχισαν ήδη να έρχονται μηνύματα από τα αποτελέσματα του οργανωμένου αντιφυματικού αγώνα στη Νορβηγία και στη Δανία. Εκεί γινόταν απομόνωση των πασχόντων και δωρεάν νοσηλεία των απόρων. Σε 100 αρρώστους αναλογούσαν 130 κρεβάτια, ενώ στην Ελλάδα σε 100 αρρώστους μόνο 20. Η ίδρυση σανατορίων στη Δανία συνέβαλε στη μείωση των θανάτων από φυματίωση κατά 93%.

Το 1901 δημοσιεύθηκε στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως η σύσταση του «Πανελληνίου συνδέσμου κατά της φυματίωσης». Τη διοίκηση του συνδέσμου αποτελούσαν πενήντα μέλη στα οποία περιλαμβάνονταν γιατροί, αρχιτέκτονες, δικηγόροι, χημικοί. Σκοπός της δημιουργίας του ήταν η καταπολέμηση της φυματίωσης με τη δημιουργία σανατορίων για τη νοσηλεία και τη θεραπεία των φυματικών. Η δημιουργία του συνδέσμου στον οποίο μετείχε ο Πρωθυπουργός Ζαΐμης, προκάλεσε ενθουσιασμό στον ημερήσιο και ιατρικό τύπο της Ελλάδας.

Ο γενικός γραμματέας, του συνδέσμου κατά της φυματίωσης, ο Β. Πατρίκιος, ανέφερε ότι η φυματίωση προκαλούσε πολύ περισσότερους θανάτους από ότι η χολέρα, η πανώλης, οι πόλεμοι και σχεδόν όλες οι άλλες επιδημικές αρρώστιες μαζί. Η Γαλλία, η Γερμανία, η Ελβετία και οι άλλες ευρωπαϊκές χώρες είχαν ήδη αναπτύξει σανατόρια όπου

εφαρμόζονταν αεροθεραπεία, υπερσιτισμός, ανάπαυση, ενώ οι νοσηλευόμενοι διδάσκονταν τρόπους που θα περιόριζαν τη νόσο. Δυστυχώς όλες οι διαπιστώσεις των επιστημονικών φορέων της εποχής δεν μπόρεσαν να κινητοποιήσουν την πολιτεία για την ίδρυση σανατορίων, είτε λόγω οικονομικής δυσπραγίας, είτε από άγνοια του μεγέθους του προβλήματος.

Ο ιδιωτικός φορέας αντίθετα άρχισε να δραστηριοποιείται. Δωρεές, κληροδοτήματα αλλά και έρανοι στο τέλος της πρώτης δεκαετίας του 20^{ου} αιώνα οδήγησαν στη συγκρότηση Ομίλου κυριών, με πρωτοβουλία της Σοφίας Σλήμαν, ιδρυτών του φθισιατρείου «Σωτηρία», που άρχισε να λειτουργεί το 1905. Η «Σωτηρία» από το 1905 μέχρι το 1919 συντηρήθηκε και επεκτάθηκε με χρήματα που προερχόταν μόνο με χρήματα από την ιδιωτική πρωτοβουλία. Το 1907 ο Πανελλήνιος σύνδεσμος κατά της φυματίωσης, ίδρυσε στην Αθήνα το πρώτο αντιφυματικό ιατρείο που λειτούργησε με εθελοντική προσφορά εργασίας γιατρών. Η λειτουργία του πρώτου αυτού αντιφυματικού ιατρείου βασίστηκε σε δωρεές και σε πολύ μικρή συμβολική κρατική επιχορήγηση. Το 1909 στα Χάνια του Πηλίου ιδρύεται το πρώτο ορεινό σανατόριο στην Ελλάδα, από τον γιατρό Γεώργιο Καραμάνη.

Το Μάιο του 1909 οργανώθηκε στην Ελλάδα το πρώτο Πανελλήνιο ιατρικό συνέδριο κατά της φυματίωσης. Οι προτάσεις του συνεδρίου αυτού έφθασαν στην κεντρική υγειονομική υπηρεσία και για πρώτη φορά αποφασίσθηκε να χορηγηθεί πίστωση 5000 δραχμών στη «Σωτηρία» και 4000 στο Πανελλήνιο σύνδεσμο κατά της φυματίωσης για τις ανάγκες του αγώνα κατά της φυματίωσης.

Την πρώτη δεκαετία του 20^{ου} αιώνα η Ελλάδα αριθμούσε περίπου 2.700.000 κατοίκους. Τα κρατικά νοσοκομεία διέθεταν ελάχιστα κρεβάτια για νοσηλεία ασθενών με φυματίωση. Οι εύποροι ασθενείς νοσηλευόταν στα φθισιατρεία των Αθηνών ή ακόμα στα σανατόρια της Ευρώπης. Οι άποροι ασθενείς δεν εύρισκαν θέση στα ελάχιστα κρεβάτια που ήταν διαθέσιμα και νοσηλευόταν μόνο σε τελικά στάδια της νόσου τους. Ακόμα και εκείνοι που τελικά εύρισκαν μία θέση, νοσηλευόταν σε άθλιες συνθήκες.

Στα τρία πρώτα χρόνια λειτουργίας του ιατρείου του συνδέσμου, από το 1911 μέχρι και το τέλος του 1913, προσήλθαν 1525 ασθενείς. Το 50% από αυτού έπασχε από φυματίωση πνευμόνων ή άλλων οργάνων, και οι περισσότεροι από τους υπόλοιπους από άλλα νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος. Οι μισοί περίπου ασθενείς ήταν από 20 έως 30 ετών. Στο ιατρείο γινόταν «αντιφθισιακή διαπαιδαγώγηση», διανεμόταν, έντυπες οδηγίες και χορηγούνταν πτυελίστρες. Παρέχονταν επίσης εισιτήρια συσσιτίου και κλινοσκεπάσματα, σε λιγότερους πάντως ασθενείς από όσους είχαν ανάγκη.

Το 1912 οργανώθηκε, στο Βόλο, το δεύτερο Πανελλήνιο συνέδριο κατά της φυματίωσης, με τη συμμετοχή γιατρών αλλά και εκπροσώπων των αρχών του κράτους, κοινωνιολόγων, πολιτικών αλλά και φιλανθρώπων, που με τις δωρεές τους συνέβαλαν ουσιαστικά στους σκοπούς της αντιφυματικής εκστρατείας. Τα συμπεράσματα του συνεδρίου ήταν, να επισπευθεί η ψήφιση νόμων περί δημόσιας υγείας, να επιβληθεί η διδασκαλία της

υγιεινής σε όλα τα σχολεία, η διδασκαλία των μαθημάτων στα σχολεία να γίνεται τις περισσότερες ώρες στην ύπαιθρο, μερικά μοναστήρια να μετατραπούν σε φθισιατρεία και να γίνεται έλεγχος των μεταναστών που επέστρεφαν πριν την εγκατάστασή τους στην Ελλάδα.

Το φθισιατρείο «Σωτηρία» δημιουργήθηκε με πρωτοβουλία της Σοφίας Σλήμαν, χήρα του Ερρίκου Σλήμαν, μετά από προτροπή του γιατρού και οικογενειακού φίλου της οικογένειας των Σλήμαν, Μ. Σακοράφου. Η Σοφία Σλήμαν επισκέφθηκε το δημοτικό νοσοκομείο «Ελπίς» όπου νοσηλευόταν και οι φυματικοί. Οι εντυπώσεις που απέκομισε από τους μικρούς χώρους και τις άθλιες συνθήκες νοσηλείας, πιθανότατα την οδήγησαν στην ίδρυση ενός ειδικού νοσοκομείου, για πάσχοντες από φυματίωση που θα εξασφάλιζε όμως στοιχειώδεις όρους υγιεινής. Τον Ιανουάριο του 1903, η Σοφία Σλήμαν συνοδευόμενη από μηχανικούς, πήγε στο Γουδί και επισκέφθηκε την περιοχή που είχε παραχωρηθεί για την οργάνωση του φθισιατρείου. Μερικούς μήνες αργότερα τέθηκε από την ίδια ο θεμελιώσιμος λίθος και άρχισε η κατασκευή του πρώτου κτιρίου που ονομάστηκε «Σωτηρία». Στην τελετή της θεμελίωσης παραβρέθηκε η βασίλισσα Όλγα, που είχε αναλάβει το ίδρυμα υπό την προστασία της. Το πρώτο κτήριο αποπερατώθηκε στις 6 Ιουνίου 1905 και τα εγκαίνια έγιναν με την είσοδο των πρώτων αρρώστων. Το επιστημονικό προσωπικό του, αποτελούσαν ο καθηγητής της Κλινικής Παθολογίας Ν. Μακκάς, οι Μενέλαος Σακοράφος και Σπύρος Κανέλλης και ο έμμισθος εσωτερικός γιατρός Αρτέμης Μαρμαρινός.

Η ανέγερση του δεύτερου περιπτέρου («Κυριαζίδειο») άρχισε αμέσως μετά την αποπεράτωση του πρώτου. Το κτίριο αυτό δόθηκε σε λειτουργία το 1907 και περιλάμβανε τέσσερις θαλάμους και προοριζόταν αρχικά για τη νοσηλεία αρρώστων που πλήρωναν νοσηλεία. Το 1908 το διοικητικό συμβούλιο αποφάσισε και άρχισε την ανέγερση του τρίτου κτιρίου που αποτελούνταν από οκτώ θαλάμους νοσηλείας και που τα πρώτα χρόνια διέθετε μόνο κλίνες για την νοσηλεία ευπόρων ασθενών με φυματίωση. Τα εγκαίνια αυτού του κτιρίου («Αμπέτειο») έγιναν τον Απρίλιο του 1909. το τέταρτο και πέμπτο περίπτερο («Μελά» και «Τριανταφυλλάκι») άρχισαν να λειτουργούν το 1910 και 1912 αντίστοιχα και προοριζόταν για τη νοσηλεία άπορων φυματικών. Ακολούθησε η κατασκευή και λειτουργία και άλλων περιπτέρων με χρήματα που προερχόταν από την ιδιωτική πρωτοβουλία και από εράνους όπως το «Στρατιωτικό»(1913), το «Σπηλιοπούλειο»(1914), το «Οικονόμειο»(1915) κ.α.

Οι περισσότεροι από τους νοσούντες ήταν άποροι που δεν κατόρθωσαν να νοσηλευτούν σε κάποιο από τα ιδρύματα που είχαν αναπτυχθεί μέχρι τότε. Η πορεία της νόσου στους περισσότερους από αυτούς ήταν αποτέλεσμα της στάσης της οικογένειας και του οικογενειακού περιβάλλοντος. Οι ασθενείς με φυματίωση δεν είχαν θέση στη κοινωνία της εποχής εκείνης και ήταν ισόβια χαρακτηρισμένοι. Ήταν συχνές οι περιπτώσεις, που απομακρυνόταν ακόμη και από τα σπίτια τους και συνέχιζαν τη ζωή τους απομονωμένοι σε καλύβες στην ύπαιθρο, έξω από πόλεις, χωρίς τη συμπαράσταση των συγγενών τους.

Στο τέλος της δεύτερης δεκαετίας του 20^{ου} αιώνα αρχίζει να διαφαίνεται η πρόθεση του κράτους για ενεργό συμμετοχή στην υγειονομική περίθαλψη και την κοινωνική πρόνοια. Ιδρύεται, έτσι, το Υπουργείο Περίθαλψης και τον Ιανουάριο του 1920 ψηφίζεται ονόμος «Περί ιδρύσεως αντιφυματικών ιατρείων, νοσοκομείων, αναρρωτηρίων και ορεινών θεραπευτηρίων», που προβλέπει πλήρη κρατικοποίηση του αντιφυματικού αγώνα. Το 1922 σε μικρό χρονικό διάστημα ιδρύονται περισσότερα από 100 λαϊκά ιατρεία και φαρμακεία καθώς και 32 προσφυγικά νοσοκομεία, ενώ από το 1930 το κράτος αρχίζει να αναλαμβάνει με δικά του έξοδα την κατασκευή περιπτέρων στη «Σωτηρία». Το 1939 στη θέση του νοσοκομείου – ασύλου δημιουργείται ένα σύγχρονο για την εποχή του, νοσοκομείο- σανατόριο με δύναμη 2.000 κλινών, που προσέφερε τεράστιες υπηρεσίες στους πάσχοντες από φυματίωση. Στη βαθμιαία μεταβολή της ζοφερής εικόνας των αρχών του 20^{ου} αιώνα, όσον αφορά τη φυματίωση στο τόπο μας, σημαντική ήταν η συμβολή της σταδιακής εφαρμογής των αντιφυματικών φαρμάκων από το τέλος της τέταρτης δεκαετίας. Τα αντιφυματικά φάρμακα, που άλλαξαν ριζικά τη πρόγνωση της νόσου και βράχυναν εντυπωσιακά το χρόνο νοσηλείας των ασθενών, η εισαγωγή νέων διαγνωστικών μεθόδων καθώς και η βελτίωση των κοινωνικο-οικονομικών συνθηκών, συνέβαλαν στη σταδιακή άμβλυση του προβλήματος της φυματίωσης στη χώρα μας

Γ. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΣΕ ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΚΛΙΜΑΚΑ

Η νόσος αναπτύσσεται κατά επιδημικά κύματα, οι χαρακτήρες των οποίων δεν διαφέρουν από εκείνους των άλλων λοιμωδών νοσημάτων, εκτός από τη χρονική διάρκεια η οποία για τη φυματίωση κυμαίνεται από 3 ως 4 αιώνες. Τα κύματα αυτά μπορεί να βρίσκονται σε διαφορετική φάση. Στον Αμαζόνιο άρχισε πριν από 3 δεκαετίες. Στην Ευρώπη το τελευταίο επιδημικό κύμα άρχισε πριν από 300 χρόνια, μεταδόθηκε στην Αμερική και τώρα βρίσκεται σε ύφεση με το κατιόν σκέλος του αποπλατυνόμενο, με τρεις οδοντώσεις. Οι δυο πρώτες αντιστοιχούν στους δύο παγκοσμίους πολέμους, ενώ η τρίτη αντιστοιχεί στην έξαρση της δεκαετίας του 1980. Η πτωτική πορεία επηρεάστηκε από την ουσιαστική ιατρική παρέμβαση κατά της νόσου προ 50ετίας, όχι όμως από την σανατοριακή νοσηλεία ή το εμβόλιο BCG. Εν τούτοις, το μυκοβακτηρίδιο συνεχίζει να αποτελεί τον πρωτεύοντα, μονήρη, θανατηφόρο, λοιμώδη παράγοντα.

Μετά την εισαγωγή αποτελεσματικής φαρμακευτικής αγωγής και την εφαρμογή των αντιφυματικών προγραμμάτων, θεωρήθηκε ότι άρχισε να διαφαίνεται η προοπτική της πλήρους εκρίζωσης της νόσου, τουλάχιστο για ορισμένες χώρες του Δυτικού κόσμου. Εν τούτοις τη δεκαετία του 1980 παρατηρήθηκε αναζωπύρωση της νόσου που σχετίστηκε κυρίως με την

εξάπλωση της επιδημίας από HIV, τη μεγάλη μεταναστευτική δραστηριότητα, τη φτώχεια, την αύξηση των ομάδων αυξημένου κινδύνου και τη χαλάρωση των αντιφυματικών προγραμμάτων. Το παγκόσμιο ενδιαφέρον για τη φυματίωση αναθερμάνθηκε, τα αντιφυματικά προγράμματα και οι οικονομικοί πόροι επαναπροσανατολίστηκαν προς την καλύτερη εφαρμογή των αντιφυματικών προγραμμάτων, περιλαμβανόμενης της επιβλεπόμενης, βραχυχρόνιας θεραπείας (DOTS), ενώ η ΠΟΥ κήρυξε τη φυματίωση το 1993 ως επείγουσα παγκόσμια κατάσταση (Global Emergency). Είναι επίσης σημαντική η «Διακήρυξη του Amsterdam» τον Μάρτιο του 2000, κατά την οποία συναντήθηκαν οι Υπουργοί Υγείας και Οικονομικών των 20 χωρών της γης που έχουν τα υψηλότερα ποσοστά φυματίωσης και διακήρυξαν την πολιτική τους απόφαση δράσεων για τον περιορισμό της φυματίωσης. Έτσι το επιδημικό κύμα ανέκτησε την κατιούσα πορεία του, τουλάχιστο για ορισμένες ανεπτυγμένες χώρες, όχι όμως για τις χώρες της Αφρικής και τις πρώην ανατολικές χώρες.

Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις της ΠΟΥ, σε παγκόσμια κλίμακα, έχουν μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης 1,7 δισεκατομμύρια άτομα, που συνιστούν περίπου το 1/3 του πληθυσμού της γης, 8 εκατομμύρια νοσούν από φυματίωση ετησίως και 2,9 εκατομμύρια πεθαίνουν. Ενώ η καμπύλη των επιδημιολογικών δεικτών είχε ομαλή φθίνουσα πορεία, η διαπίστωση είναι ότι η πορεία αυτή έχει ανακοπεί και στις υπό ανάπτυξη χώρες παρουσιάζει άνοδο, που φθάνει σε ορισμένες κάτω από τη Σαχάρα χώρες, το 100% σε μια πενταετία. Τούτο αποδίδεται τόσο στην αύξηση του πληθυσμού της γης, όσο και στην πραγματική αύξηση των κρουσμάτων λόγω των σημερινών δυσμενών παραγόντων. Η ΠΟΥ υπολογίζει ότι το έτος 2005 οι νέες περιπτώσεις θα ανέλθουν στα 11,5 εκατομμύρια.

Η κατανομή της φυματίωσης ανά τον κόσμο είναι ανομοιογενής. Το 95% των κρουσμάτων παρουσιάζονται σε υπό ανάπτυξη χώρες, ενώ στις αναπτυγμένες χώρες της Ευρώπης, ΗΠΑ, Καναδά και Αυστραλία παρουσιάζονται μόνο το 5%. Ο ετήσιος κίνδυνος μόλυνσης από το μυκοβακτηρίδιο στις αναπτυγμένες χώρες είναι κάτω του 0,5%, στις χώρες τις Λατινικής Αμερικής, Βόρειας Αφρικής και Μέσης Ανατολής είναι 0,5%-1,5%, ενώ στις χώρες υπό την Σαχάρα βρίσκεται στο 1,5%-2,5%. Στις αναπτυσσόμενες χώρες το 77% των κρουσμάτων φυματίωσης είναι κάτω των 50 ετών, ενώ στις αναπτυγμένες το 80% είναι άνω των 50 ετών⁸.

Το 80% των νέων περιπτώσεων ευρίσκονται στις 22 χώρες του κόσμου με την υψηλότερη επίπτωση της νόσου. Προς τις χώρες αυτές στρέφεται το ενδιαφέρον της ΠΟΥ τα τελευταία χρόνια, με κύριο στόχο την ευρύτερη εφαρμογή των προγραμμάτων DOTS. Εν τούτοις μόνο 5 χώρες, η Κίνα, Νότιος Αφρική, Ινδία, Μπαγκλαντές και Φιλιππίνες, πλησίασαν τους στόχους της ΠΟΥ, ενώ η Ινδονησία, Πακιστάν, Ρωσία και Ουγκάντα, απέτυχαν να αυξήσουν το ποσοστό διάγνωσης και θεραπείας της φυματίωσης⁹.

Στην Ευρώπη, η Euro-TB, από την επιτήρηση της φυματίωσης σε 51 χώρες, συμπεραίνει ότι η επίπτωση της νόσου το 1999 ήταν στη Δυτική Ευρώπη 13/100.000 πληθυσμού με ποσοστό μείωσης 12% σε σχέση με το

1995. Στην Κεντρική Ευρώπη η επίπτωση ήταν 44/100.000 πληθυσμού, με ποσοστό μείωσης 9% σε 9 χώρες, εκτός της Αλβανίας, Βοσνίας-Ερζεγοβίνης, Βουλγαρίας και Ρουμανίας, στις οποίες παρατηρήθηκε αύξηση 15-30% σε σχέση με το 1995. Στις Ανατολικές χώρες η επίπτωση ήταν 86/100.000 πληθυσμού, με αύξηση 50% αντίστοιχα. Σημειώνεται επίσης ότι η φυματίωση είχε την υψηλότερη επίπτωση στις ηλικίες πάνω από 64 ετών στην Δυτική Ευρώπη, 45-54 ετών στην Κεντρική και 25-34 ετών στην Ανατολική¹⁰.

Σήμερα θεωρείται ότι η φυματίωση βρίσκεται υπό έλεγχο σε μία χώρα, όταν η ετήσια επίπτωσή της με θετικά πτύελα, είναι κάτω του 1 ανά εκατομμύριο πληθυσμού και ο δείκτης μυκοβακτηριδιακής μόλυνσης είναι κάτω του 1%. Θεωρείται ότι έχει εκριζωθεί όταν οι δείκτες αυτοί έχουν υποδεκαπλασιασθεί.

Η φυσική μείωση της νόσου ανέρχεται υπό ομαλές κοινωνικοοικονομικές συνθήκες στο ποσοστό 4-5% ετησίως. Η ανίχνευση νέων περιπτώσεων και η καλή Θεραπεία συμβάλλει στη μείωση κατά 8%, το BCG συμβάλλει κατά 0,3-2% ενώ της χημειοπροφύλαξης η συμβολή δεν μπορεί να καθοριστεί επακριβώς. Με θεωρητική άθροιση των παραγόντων αυτών θα αναμενόταν η ιδανική μείωση της φυματίωσης να ανέρχεται στο 12-13%. Στην πράξη το ποσοστό αυτό είναι μικρότερο και θεωρείται ιδανικό το αντιφυματικό πρόγραμμα με το οποίο επέρχεται ετήσια μείωση της νόσου περί το 10%.

Τα τελευταία χρόνια μερικές χώρες έχουν χρησιμοποιήσει την ταυτοποίηση των μυκοβακτηριδίων με την αποτύπωση του DNA στην επιδημιολογική παρακολούθηση του αυτού μυκοβακτηριδίου σε διάφορες περιπτώσεις νοσησεων. Η χρησιμοποίηση της επιδημιολογικής αυτής παραμέτρου βοηθά στην καλύτερη κατανόηση διασποράς του μυκοβακτηριδίου, την μελέτη μικροεπιδημιών ιδίως σε νοσοκομεία και στον προσδιορισμό αναμόλυνσης ή αναζωπύρωσης της νόσου.

Η ΠΟΥ έχει εντείνει τις προσπάθειες της προς την κατεύθυνση ελέγχου της φυματίωσης, ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες, με στόχο την ευρύτερη εφαρμογή της DOTS, με διαγνωστική προσέγγιση 70% και επιτυχή θεραπεία στο 85% των περιπτώσεων.

Η φυματίωση φαίνεται ότι αποτελεί ένα επιδημιολογικό παράδοξο. Διότι, ενώ είναι μία νόσος της οποίας το αίτιο, η παθογένεια, η διάγνωση, η θεραπεία και η πρόληψη είναι απολύτως γνωστά, παρ' όλα αυτά η νόσος συνεχίζει να φονεύει περισσότερους ασθενείς σε απόλυτους αριθμούς, απ' όσους φόνευε την εποχή που ο Koch ανακάλυψε το μυκοβακτηρίδιο.

Τα άτυπα μυκοβακτηρίδια παρουσιάζουν κυμαινόμενη διαμόλυνση και νοσηρότητα. Υπολογίζεται ότι στο 2% των περιπτώσεων φυματίωσης απομονώνονται άτυπα κυρίως MAC. Σε ορισμένες περιοχές της Τσεχίας, Ιαπωνίας και Αυστραλίας παρατηρείται αυξημένη νοσηρότητα μέχρι το τριπλάσιο. Ειδικούς παράγοντες κινδύνου αποτελούν η κυστική ίνωση, HIV, ΧΑΠ, εργασία σε ανθρακορυχεία, θερμό κλίμα, γεροντική ηλικία, παλαιές φυματιώδεις βλάβες και το ανδρικό φύλο.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

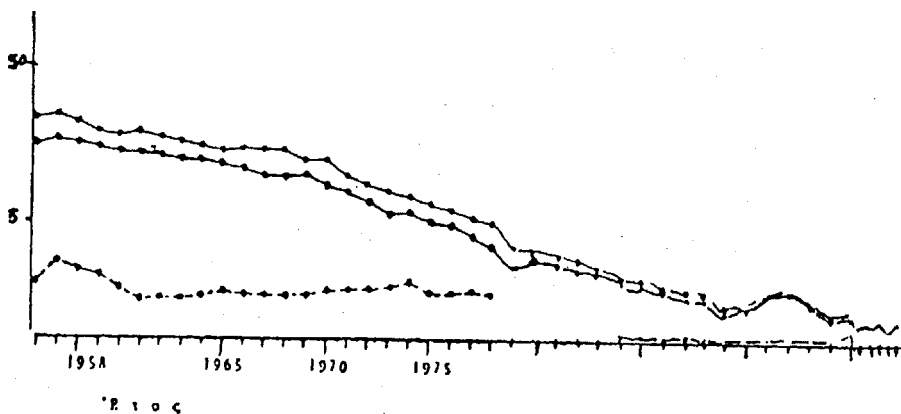
Αν και οι υπηρεσίες υγείας παρέχονταν γενικά δωρεάν όσον αφορά στην πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία της φυματίωσης, η οργάνωση και η καταγραφή των δεδομένων που απαιτούνται για την εξαγωγή αξιόπιστων επιδημιολογικών δεικτών πάσχει ώστε να μη διαθέτουμε άμεση και αντικειμενική εικόνα της φυματίωσης στη χώρα μας.

Το πρόβλημα δεν είναι μόνο ελληνικό. Ακόμη και αν υπάρχει η υποδομή, σε πολλές χώρες, η φυματίωση δεν δηλώνεται στις αρχές ή και παρότι ανατέθηκε στο ΚΕΕΛ τα τελευταία έτη να συλλέγει και να αναλύει τα δεδομένα, οι δηλώσεις και τα δεδομένα είναι ανεπαρκή και ανακριβή για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Λόγω αυτών των περιορισμών, η επιδημιολογία της φυματίωσης και στην Ελλάδα μόνο κατά προσέγγιση μπορεί να περιγραφεί και εκτιμηθεί από τα επίσημα στοιχεία και τις επιδημιολογικές μελέτες. Ο πληθυσμός που έχει καλύτερα μελετηθεί είναι οι στρατεύσιμοι, και οι μαθητές Δημοτικών σχολείων και σποραδικά άλλες ομάδες κυρίως με αναδρομικές μελέτες από τηρούμενα αρχεία και ελάχιστες σχεδιασμένες μελέτες επιπολασμού.

α. Θνησιμότητα:

Τα επίσημα στοιχεία της ΕΣΥΕ εμφανίζουν πτωτική ροπή της θνησιμότητας από φυματίωση στην Ελλάδα (Σχήμα 1) γεγονός που επισημαίνουν πολλοί μελετητές^{11,12,13}.



Σχήμα 1: Μακροχρόνια εξέλιξη της θνησιμότητας από φυματίωση στην Ελλάδα.

Η μείωση αφορά όλες τις ηλικίες, ιδιαίτερα τα νεαρά άτομα, και τα δύο φύλλα, και όλα τα γεωγραφικά διαμερίσματα. Ο ειδικός δείκτης θνησιμότητας της φυματίωσης έχει υποχωρήσει από 92,6 το 1938, σε 18,8 το 1956, 3,5 το 1978, 1,8 το 1991, 1 το 1995 και 0,762 ανά 100.000 κατοίκους το 2000 ευρισκόμενος σταθερά μικρότερος του 1 την τελευταία δετία. Ο δείκτης θνησιμότητας υπολογίζεται για την παρελθούσα δεκαετία στο

2,5% και αντανakλά το ικανοποιητικό επίπεδο θεραπευτικής παρέμβασης στη νόσο.

Στις νεαρές ηλικίες η θνησιμότητα έχει σχεδόν εκμηδενισθεί. Παραμένει στις μεγάλες ηλικίες εξ' αιτίας της διαμόλυνσης παλαιότερων συνεχόμενων αλληλοδιαδόχων γενεών. Η θνησιμότητα είναι υψηλότερη στους άρρενες σε σχέση με τις γυναίκες περίπου 2,6:1 σ' όλες τις ηλικίες, στην ύπαιθρο και στη βόρεια Ελλάδα συγκριτικά με τη νότια και τα νησιά.

Ο ρυθμός μείωσης της θνησιμότητας παρουσιάζει ευρείες διακυμάνσεις την τελευταία δεκαετία (1,35 το 1989, 1,8 το 1991, 2 το 1992, 1,54 το 1993, 1 το 1994 και 1995) 0,725 το 1998, 0,957 το 2001¹⁴. Η ροπή όμως είναι πτωτική. Η θνησιμότητα από εξωπνευμονική φυματίωση παρουσιάζεται χαμηλή αλλά με βραδεία ανθεκτική πτώση αντιστοιχούσα σε λιγότερο από 1 στο εκατομμύριο θανάτους τη τελευταία δεκαετία.

β . Νοσηρότητα:

Η ετήσια επίπτωση της φυματίωσης όπως αυτή καταγράφεται από το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης παρατίθεται στον Πίνακα 1 και φαίνεται να έχει σταθεροποιηθεί στις 8,5 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού τα τελευταία 15 έτη με ανάσχεση της συνεχούς πτωτικής ροπής των προηγούμενων δεκαετιών. Είναι βέβαιο όμως ότι δεν δηλώνονται όλα τα κρούσματα κυρίως από τους ιδιώτες ιατρούς για ευνόητους λόγους.

Από πολλούς επισημαίνεται η υποεκτίμηση των επισήμων καταγραφών. Με βάση αυτά τα δεδομένα η ετήσια επίπτωση έμμεσα υπολογίζεται διπλάσια έως τριπλάσια σε σχέση με την δηλούμενη στους αρμόδιους φορείς.

Σαφέστερα στοιχεία παρέχονται από μελέτη στους στρατευμένους, όπου παρά το παρατηρούμενο επιδημικό κύμα και τις διακυμάνσεις του η μακροχρόνια ροπή είναι πτωτική από 60/100.000 το 1965 στο περίπου 20/100.000 το 1993 και 18/100.000 το 2001 με νεότερα δημοσιευτα δεδομένα. Οι δείκτες νοσηρότητας παρουσιάζουν ευρείες διακυμάνσεις στις διάφορες περιοχές της χώρας με υψηλότερη νοσηρότητα στη Βόρεια Ελλάδα, ιδιαίτερα στη Θράκη.

**Πίνακας 1: Δηλωθείσες νέες περιπτώσεις και φυματινικός δείκτης σχολικής ηλικίας (Υ.Υ.Π. 2002).
Παρατηρείται υποδιπλασιασμός δεικτών ανά 10ετία περίπου και ανάσχεση πρωτικής ροής την
τελευταία 10ετία.**

ΕΤΗ	ΝΕΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ	ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΝΑ 100.000	ΗΛΙΚΙΑ	Φ. Δ%
1948-49			Ιουν-15	33,4
1958-59			»	17,9
1968-69			»	11,3
1978-79			10.Δεκ	5,9
1983-84			»	3,5
1984	1977	20	»	2,5
1985	1517	15,2	10-Δεκ	1,8
1986	1567	15,7	»	1,7
1987	1193	11,9	»	2,5
1988	907	10	6 & 12	1,3
1989	1068	10,6	»	1,5
1990	877	8,7	»	1,6
1991	762	7,5	»	0,7
1992	920	8,9	»	1,1
1993	997	9,5	»	1,2
1994	915	8,6	»	1
1995	939	8,6	»	1
1996	930	9	»	0,87
1997	785	7,7	»	1,03
1998	1113	11	»	1,06
1999	897	8,23	»	1,09
2000	673	6,1	»	0,83
2001			»	0,63
2002			»	0,78

Ο ειδικός δείκτης νοσηρότητας αυξάνεται μέχρι και στο τετραπλάσιο με την πάροδο της ηλικίας στο άρρεν φύλλο σε σχέση με το θήλυ και στις μεγαλύτερες ηλικίες σε σχέση με τις νεότερες.

Η φυματίωση δεν είναι σχετικά συχνή μέχρι την τρίτη δεκαετία οπότε και εμφανίζεται για να πολλαπλασιασθεί μετά τα 50 έτη, αντανακλώντας τη νοσηρότητα παλαιότερων αλληπάλληλων συνεχόμενων γενεών.

Στον παρατιθέμενο Πίνακα 2 φαίνεται η σαφής πτωτική ροπή του ειδικού δείκτη νοσηρότητας στην Ελλάδα και η ανάσχεσή της τα τελευταία 10 έτη. Εντυπωσιακή είναι και η μείωση της φυματιώδους μινιγγιτιδός η οποία φαίνεται να έχει σχεδόν εκμηδενισθεί στην παιδική ηλικία, καθώς και των άλλων εξωπνευμονικών εντοπίσεων της νόσου αν και όχι με τον ίδιο ρυθμό¹⁵.

Πίνακας 2:Ειδικός δείκτης νοσηρότητας πνευμονικής φυματίωσης ανά 100.000 κατοίκους (ΕΑΝ) στην Ελλάδα (1962-2000)

ΕΤΟΣ	1962	1967	1972	1977	1982	1987	1990	1992	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
ΕΑΝ	132	103	90	75	53	41	23	20	8,6	8,6	9	7,7	11	9,3	6,1

Πρόσφατα μελετητές εξέφρασαν την άποψη ότι υπάρχει ανοδική τάση της νοσηρότητας την τελευταία δεκαετία στη παιδική και εφηβική ηλικία, άποψη η οποία χρειάζεται προσοχή και περαιτέρω διερεύνηση.

γ.Φυματινικός Δείκτης Διαμόλυνσης (ΦΔΔ)

Ο ΦΔΔ ενός πληθυσμού αποτελεί σημαντική επιδημιολογική παράμετρο γιατί εκφράζει το μέγεθος της δεξαμενής (pool) του λοιμογόνου παράγοντα σε μια κοινωνία. Προσφέρεται για επιδημιολογικές μελέτες (screening) πληθυσμιακών ομάδων και είναι αξιόπιστος εφ' όσον αφαιρεθούν στατιστικά οι λοιμώξεις που οφείλονται στο BCG και τα άτυπα μυκοβακτηρίδια.

Υπάρχουν δεδομένα από τα οποία μπορούμε να συμπεράνουμε ότι για τον Ελληνικό πληθυσμό ο ΦΔΔ πρέπει να υπολογίζεται με στατιστική επεξεργασία της καμπύλης κατανομής συχνοτήτων της διαμέτρου των φυματινοαντιδράσεων του μελετούμενου δείγματος ώστε να αφαιρούνται οι φυματινοαντιδράσεις $\Delta > 10$ χιλ. που οφείλονται στα άτυπα και σε τυχόν προηγηθέντα BCG εμβολιασμό. Αυτές φαίνεται να αποτελούν το 1/3 περίπου των θετικών φυματινοαντιδράσεων με κριτήριο (cut point) τα 10 χιλιοστά¹⁶.

Ο ΦΔΔ φαίνεται να αποτελεί τον πιο αξιόπιστο δείκτη εκτίμησης της φυματίωσης στη χώρα μας και παρακολούθησης της διαχρονικής ροπής της, μετρούμενος κατά την σχολική και στρατεύσιμη ηλικία οπότε και είναι δυνατό πρακτικά να καταγραφεί σε μια περιοχή ή σε όλη τη χώρα.

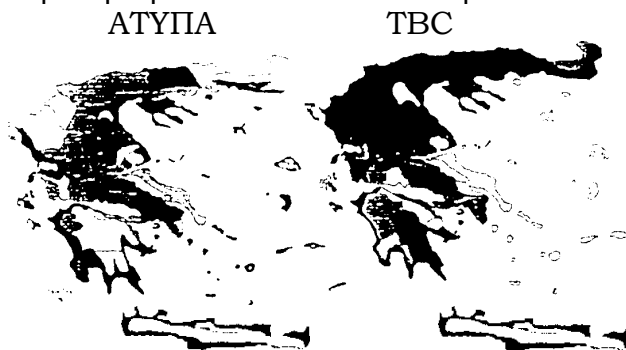
Στον πίνακα 1 φαίνεται η πορεία του Φ.Δ.Δ. της σχολικής ηλικίας σύμφωνα με στοιχεία του Υ.Υ.Π. με ανά δεκαετία περίπου υποδιπλασιασμό του Φ.Δ.Δ. Παρά τις επιφυλάξεις για την αντιπροσωπευτικότητα και μεθοδολογία των μετρήσεων αυτών φαίνεται ότι η μακροχρόνια ροπή είναι

πρωτική και τούτο προκύπτει από ικανό αριθμό μελετών πληθυσμού σχολικής ηλικίας (Πίνακας 3) και στρατευμένων παρά τις επιμέρους επιφυλάξεις ορισμένων ερευνητών και τις βραχυχρόνιες διακυμάνσεις.

Αντίθετα, μελέτη του Φ.Δ.Δ. στις μεσαίες και μεγάλες ηλικίες σε μεμονωμένες περιοχές της χώρας αποκαλύπτει πολύ υψηλό ποσοστό διαμόλυνσης που υπερβαίνει και το 70% στους μεσήλικες και υπερήλικες όπως απεικονίζεται στο σχήμα. Από τις παρατιθέμενες μελέτες προκύπτουν μεγάλες διαφορές ΦΔΔ μεταξύ γεωγραφικών διαμερισμάτων, και κατοίκων πόλης ή υπαίθρου.

δ.Επιδημιολογία ατύπων μυκοβακτηριδίων

Πανελλήνια επιδημιολογική έρευνα στρατευσίμων έδειξε πριν 10 έτη ότι τα άτυπα μυκοβακτηρίδια (MOTT) *M. Scrofulaceum*, *M. Intracellulare*, *M. Avium* και *M. Kansasii* ενδημούν στην Ελλάδα με μέσο δείκτη διαμόλυνσης 7% στην ηλικία των στρατευσίμων. Τα 3/4 περίπου των ατυπολοιμώξεων οφείλονται στη *M. Scrofulaceum*. Η διαμόλυνση από άτυπα παρουσιάζει μεγάλη γεωγραφική διακύμανση στον Ελλαδικό χώρο με υψηλότερες τιμές (>8%) στις παραθαλάσσιες, παραλίμινες, παραποτάμιες, θερμότερες και πεδινές περιοχές (εικόνα 1). Οι διαπιστώσεις συμφωνούν με άλλες διεθνείς μελέτες. Στην ίδια μελέτη ο ΦΔΔ (PPD-RT23) των στρατευσίμων εμφανίζει μεγάλη γεωγραφική διακύμανση (εικόνα 1) με μεγαλύτερες τιμές στη βόρεια Ελλάδα και τα αστικά κέντρα και μικρότερες στα νησιά και με μέση τιμή 10,6% είναι σαφώς μικρότερος από παλαιότερες μελέτες¹⁷. Αντίθετα ο ΔΔ (MOTT) εμφανίζεται ελαφρά αυξημένος σε σχέση με ανάλογη μελέτη ατύπων το 1970 οπότε υπολογίστηκε στο 5,8%. Η αυξημένη διαμόλυνση από άτυπα ενός πληθυσμού αποκτά ιδιαίτερη επιδημιολογική σημασία σήμερα επειδή επηρεάζει τον ΦΔΔ και πιθανόν να αυξάνει τη νοσηρότητα των ανοσοκατασταλασμένων. Στη χώρα μας φαίνεται ότι αυξάνει το ΦΔΔ μέχρι την ηλικία των 20 ετών περίπου κατά το 1/3.



Εικόνα 1:Χάρτης δείκτη διαμόλυνσης MOTT και TBC, στρατευσίμων στην Ελλάδα. Μέσος ΔΔ MOTT=7%. Μέσος δείκτης ΔΔ TBC=10,6% (Δασκαλόπουλος, 1989)

Πίνακας 3: ΦΔΔ Σχολικής ηλικίας στην Ελλάδα (Π=Πόλη Υ=Υπαιθρος)

Ερευνητές	Έτος	Πόλη	Ηλικία	ΦΔΔ%
ΚΡΑΣΟΠΟΥΛΟΣ	1975	ΔΡΑΜΑ	6-12	5,3
ΜΠΑΖΑ	1976	ΕΛΛΑΔΑ	5-12	5,5
ΤΑΤΣΗΣ	1977	ΚΑΒΑΛΑ	1-12	3,3
ΠΑΠΑΕΥΑΓΓΕΛΟΥ	1980	ΕΛΛΑΔΑ	6-12	5-10
ΤΣΑΛΟΥΧΙΔΟΥ	1980	ΙΩΑΝΝΙΝΑ	5-12	0,75-1
ΑΝΕΥΛΑΒΗΣ	1982	ΑΡΓΟΛΙΔΑ	6-11	1,45
ΔΗΜΟΛΙΑΤΗΣ	1983	ΙΩΑΝΝΙΝΑ	6-12	1,5-1,83 Π=1,43 Υ=0,57
ΕΕΚΦΝΑΣ	1983	ΑΘΗΝΑ	10	1,7
ΧΑΪΝΗΣ	1983	ΑΓΡΙΝΙΟ	7-12	1,7
ΜΠΑΧΛΙΤΖΑΝΑΚΗΣ	1987	Ν.ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ	5,5-12	1
ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΜΕ ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ 0,62				
ΖΑΧΑΡΙΑΔΗΣ	1985	ΑΤΤΙΚΗ	11-12	1,6-2,06
ΤΖΗΜΑΚΑΣ	1989	Ν.ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ	5-9 10-14	0,96 4,6
ΑΪΒΑΖΗΣ	1988	ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ	6-7 11-12	1,55 2,61
ΑΪΒΑΖΗΣ	1992	ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ	6-7 11-12	1,16 1,24
ΣΟΛΩΜΟΣ	1989	Δ.ΚΥΚΛΑΔΕΣ	6-12	1,04
ΛΑΒΔΑ	1990	ΛΑΡΙΣΑ	6-7 11-12	Π=1 Υ=0,5 Π=2 Υ=0,5
ΖΑΡΑΚΩΣΤΑ	1988 1994	ΠΕΙΡΑΙΑΣ ΠΕΙΡΑΙΑΣ	11-12 11-12	2,76 2,61
ΜΠΑΧΛΙΤΖΑΝΑΚΗΣ	1990-96	Ν.ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ	6 12	0,53 1,37

ε.Ομάδες αυξημένου κινδύνου

AIDS:

Έχουν καταγραφεί στο ΚΕΕΛ 2359 κρούσματα νόσου AIDS και 6276 HIV οροθετικά από το 1982 μέχρι το 2002 στη χώρα μας. Οι μισοί περίπου έχουν αποβιώσει. Δηλώνονται περίπου 400-500 νοσούντες ανά έτος την τρέχουσα δεκαετία. Ποσοστό περίπου 10% νοσεί και από φυματίωση ή άτυπα. Αυτό συνεπάγεται προσαύξηση της ετήσιας επίπτωσης φυματίωσης κατά 40 περίπου περιπτώσεις με τους τρέχοντες ρυθμούς και περίπου 5% επιβάρυνση του αντίστοιχου επίσημου δείκτη. Ανησυχητικό για τη χώρα μας δεδομένο είναι η διαπίστωση ότι ΦΔΔ είναι υψηλός στις ηλικίες στις οποίες είναι υψηλός και ο επιπολασμός, των πασχόντων από AIDS, ενώ αισιόδοξο σημείο αποτελεί η φθίνουσα πορεία νέων οροθετικών και νοσούντων από AIDS από το 1998 (668 οροθετικοί και 661 νοσούντες) μέχρι το 2002 (403 οροθετικοί και 336 νοσούντες).

Άλλες ομάδες αυξημένου κινδύνου:

Σποραδικές μελέτες αναφέρονται σ' άλλες ομάδες αυξημένου κινδύνου στη χώρα μας. Σημαντικό ποσοστό των αιμοκαθαρωμένων (10-30%) παρουσίαζε ενεργό φυματίωση.

Αυξημένος εμφανίζεται ο ΦΔΔ στους φυλακισμένους και τους μετανάστες από τις ανατολικές χώρες της Ευρώπης και Άπω Ανατολής. Στους στρατευμένους έχουν αναφερθεί πολλές επιδημίες την προηγούμενη εικοσαετία και σποραδικές σε σχολεία παρότι από σχετική μελέτη προκύπτει ότι η στρατιωτική θητεία δεν αυξάνει στατιστικώς τη νοσηρότητα της φυματίωσης του αναπνευστικού. Μελέτη των οικογενειακών επαφών πασχόντων καταδεικνύει αύξηση του ενδοοικογενειακού Φ.Δ.Δ. και νοσηρότητας (12%) στη χώρα μας.

στ. Ανθεκτική φυματίωση

Η επί τρεις δεκαετίες σταθερή πτώση της ανθεκτικής φυματίωσης στη χώρα μας, ανακόπτεται την 4ετία 1997-2000 και εμφανίζεται άνοδος σ' όλες τις μορφές της ανθεκτικότητας, με κορυφή το 1998 κυρίως στην πολλαπλή αντοχή (3.17%), πολυανθεκτικότητα (4,11%)^{18,19} και ακόμη μεγαλύτερη άνοδο στο «Σισμανόγλειο».

Παρόμοιο φαινόμενο ανάσχεσης της πτωτικής ροπής παρατηρείται σ' όλες τις χώρες. Οι δείκτες αυτοί αντανάκλουν εξασθένηση της απαιτούμενης θεραπευτικής, παρέμβασης, φαίνεται δε ότι σημαντικό αρνητικό παράγοντα αποτελούν οι ξένοι μετανάστες από χώρες με αυξημένους δείκτες ανθεκτικότητας, όπως φαίνεται σε σχετική μελέτη από το NNΘΑ τα έτη 1995-2000. Στην μελέτη αυτή διαπιστώνεται σχέση 3:1 μονοανθεκτικότητας και 10:1 πολυανθεκτικότητας μεταξύ ελλήνων και μεταναστών ασθενών, ώστε η αύξηση της της πολυανθεκτικότητας από 0,8% τα έτη 1995-96 στο 5,69% το 1999 στατιστικά οφείλεται σχεδόν εξ' ολοκλήρου στους μετανάστες, δεδομένης της αύξησης των ελλήνων μόνο στο 1 %.

Είναι προφανής η ανάγκη επαγρύπνησης και εντατικοποίησης των μέτρων πρόληψης της ανάπτυξης και διασποράς της αντοχής ιδιαίτερα στους μετανάστες.

Γενικές διαπιστώσεις – προοπτικές

1. Στη χώρα μας τα επίσημα στατιστικά στοιχεία δεν βοηθούν στην ακριβή και ασφαλή εκτίμηση της φυματίωσης και της ροπής της.

2. Υπάρχουν όμως αρκετά στοιχεία από τους επίσημους δείκτες και σποραδικές μελέτες για να Θεωρήσουμε βέβαιη την μακροχρόνια πτωτική πορεία της φυματίωσης στη χώρα μας παρά την κατά καιρούς παροδική στασιμότητα ή και άνοδο. Απέχουμε πολύ όμως από το να ελεγχθεί πλήρως (Φ.Δ.Δ.<1%) και ακόμη περισσότερο να εκριζωθεί (ΦΔΔ<0,1%) η φυματίωση.

3. Ιδιαίτερα σημαντικός εμφανίζεται ο δείκτης διαμόλυνσης στις μεσαίες και μεγάλες ηλικίες, ιδιαίτερα σ' ορισμένες περιοχές και ομάδες. Η μεγάλη αυτή δεξαμενή βακίλλων (Pool) μπορεί να αποτελέσει εν δυνάμει

κίνδυνο σε ενδεχόμενη μεταβολή του ανοσολογικού status αυτού του πληθυσμού.

4. Τέτοιο κίνδυνο αποτελεί το AIDS και άλλες ανοσοκατασταλτικές νόσοι και καταστάσεις όπως και η περιθωριοποίηση και εξαθλίωση τμήματος του πληθυσμού.

5. Εν δυνάμει κίνδυνο αποτελούν και οι ανεξέλεγκτες και εξαθλιωμένες ομάδες λαθρομεταναστών που ζουν στη χώρα μας.

6. Υπάρχει ανάγκη βελτίωσης του συστήματος καταγραφής και επεξεργασίας των πληροφοριών για τον ΦΔΔ, των νέων περιπτώσεων, της απομόνωσης και ταυτοποίησης των μυκοβακτηριδίων, ελέγχου ειδικών ομάδων αυξημένου κινδύνου και σχεδιασμού μελετών πανελλαδικής κλίμακος.

Δ. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η ομάδα των μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης αποτελείται από το *M. tuberculosis*, το *M. avium*, που σήμερα σπάνια προκαλεί φυματίωση, βρέθηκε όμως στο 3% των περιπτώσεων στο San Diego και το *M. africanum*, σπάνιο αίτιο φυματίωσης στην Αφρική. Πολλά άλλα μυκοβακτηρίδια, τα λεγόμενα «άτυπα», προκαλούν νόσο στον άνθρωπο, η οποία όμως δεν χαρακτηρίζεται ως φυματίωση. Το *M. tuberculosis* είναι υποχρεωτικά αερόβιο, μη σπορογόνο, μη κινητό βακτηρίδιο με μεγάλη περιεκτικότητα του τοιχώματος σε λιπίδια μεγάλου μοριακού βάρους. Αναπτύσσεται βραδέως σε ορισμένα ειδικά εμπλουτισμένα στερεά ή υγρά θρεπτικά υλικά, όπως το Lowenstein-Jensen, καλύτερα παρουσία 5-10% CO₂. Οι αποικίες έχουν χρώμα κρεμ, είναι ξηρές και ρυτιδωμένες με ανώμαλα όρια και η ανάπτυξη των μυκοβακτηριδίων σχηματίζει λωρίδες ή χορδές σαν σερπαντίνα. Απαιτούνται τουλάχιστον 3 και συνήθως 4 ως 6 βδομάδες στα κλασικά θρεπτικά υλικά, νεότερες όμως μέθοδοι, όπως η ραδιοϊσοτοπική Bactec, δίνουν αποτελέσματα μέχρι και σε 9 μέρες. Το *M. tuberculosis* δεν παράγει χρωστικές, παράγει νιασίνη, και δεν ανάγει τα νιτρώδη. Ο διαχωρισμός από τα διάφορα άτυπα μυκοβακτηρίδια και η ταυτοποίηση των τελευταίων γίνεται με βάση την ταχύτητα ανάπτυξης των αποικιών, την παραγωγή χρωστικών σε φως και σκοτάδι, την αρίστη θερμοκρασία ανάπτυξης και διάφορες βιοχημικές ιδιότητες. Νεότερες μέθοδοι μοριακής βιολογίας, όπως η PCR θα δώσουν γρηγορότερα και πιο αξιόπιστα αποτελέσματα.

Τα μυκοβακτηρίδια δεν χρωματίζονται με τις συνήθεις χρωστικές και στη χρώση gram το *M. tuberculosis* είναι είτε ασθενώς gram θετικό ή εντελώς άχρωμο (ούτε gram αρνητικό). Η χρώση των μυκοβακτηριδίων γίνεται με θέρμανση ή προσθήκη ουσιών που διευκολύνουν την είσοδο της χρωστικής (carbol fuchsin) από το λιπώδες περίβλημα το οποίο εμποδίζει και τον αποχρωματισμό με οξέα και αλκοόλη, εξ ου και ο όρος «οξεάντοχα». Κατά την εξέταση επιχρισμάτων πτυέλων και διαφόρων υλικών με τη χρώση Ziehl-Neelsen το *M. tuberculosis* έχει την μορφή ερυθρών ραβδίων ελαφρώς

κεκαμμένων, μήκους 2-4 mm και πάχους 0,2-0,5 mm σε παράλληλη διάταξη ή με ενωμένα άκρα σε σχήμα V. Για να φανούν τα βακτηρίδια σε επίχρισμα πτυέλων απαιτείται η παρουσία 10.000/ml και η ανεύρεση έστω και ενός οξεαντόχου βακτηριδίου πρέπει να εγείρει την υποψία και την ανάγκη περαιτέρω μελέτης. Με τα άμεσα παρασκευάσματα δεν είναι δυνατός ο καθορισμός του είδους του μυκοβακτηριδίου, μπορεί δε να γίνει σύγχυση και με τις νοκάρδιες²⁰.

E. ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ – ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Εισπνεόμενοι πυρήνες σταγονιδίων με λίγα μυκοβακτηρίδια μπορούν να φθάσουν μέχρι τις κυψελίδες χωρίς να παγιδευθούν προηγουμένως. Όλες οι περιοχές του πνεύμονα μπορούν να μολυνθούν πρωτογενώς, συνήθως όμως τα κατώτερα και μέσα πνευμονικά πεδία. Εντός των κυψελίδων τα βακτηρίδια φαγοκυτταρώνονται από κυψελιδικά μακροφάγα, δεν φονεύονται όμως, λόγω παραγωγής ορισμένων ουσιών, εκτός αν είναι ελάχιστα. Η πρωιμότερη τοπική αντίδραση είναι αγγειοδιαστολή των κυψελιδικών τριχοειδών και μέτρια εξοίδηση των κυττάρων της περιοχής. Γρήγορα όμως αρχίζει μια φλεγμονώδης αντίδραση, οι κυψελίδες γεμίζουν ινική, αποπίπτονται κυψελιδικά μακροφάγα και λίγα πολυμορφοπύρηνα. Ταχέως έλκονται λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα, που διαφοροποιούνται σε μακροφάγα, καθώς και πολυμορφοπύρηνα. Δημιουργείται δηλαδή πνευμονίτιδα που μπορεί να γίνει ακτινολογικά ορατή. Παρ' όλα αυτά τα βακτηρίδια πάλι δεν φονεύονται, αλλά διαφεύγουν μέσω λεμφαγγείων στους επιχώριους λεμφαδένες και από εκεί διασπείρονται αιματογενώς σε όλο το σώμα σε εστίες όπου δημιουργείται πάλι μια ειδική φλεγμονώδης αντίδραση. Εν τω μεταξύ σταδιακά διεγείρεται η κυτταρική ανοσία με αναγνώριση από τα T- λεμφοκύτταρα αντιγόνων που παρουσιάζονται στην επιφάνεια των μακροφάγων, τα οποία μεταμορφώνονται και πολλαπλασιάζονται. Διάφορες κυτοκίνες βοηθούν στη καλύτερη καταστροφή των βακτηριδίων, άλλες όμως συμβάλλουν στη βλάβη των ιστών. Αποτέλεσμα της όλης διαδικασίας είναι η δημιουργία του φυματίου, μιας κοκκιωματώδους βλάβης, που αποτελείται περιφερικά από ινοβλάστες και λεμφοκύτταρα, ενδιάμεσα μια ζώνη από επιθηλιοειδή κύτταρα και στο κέντρο τα γιγαντοκύτταρα τύπου Langhans, που προκύπτουν από σύντηξη επιθηλιοειδών κυττάρων. Μέσα στα επιθηλιοειδή κύτταρα ανευρίσκονται λίγα μυκοβακτηρίδια. Αργότερα το κέντρο του φυματίου μπορεί να υποστεί τυροειδοποίηση, δηλαδή καταστροφή των κυττάρων και δημιουργία μίας πυκτώδους ομειογενούς στερεάς μάζας με σύσταση τυριού, μέσα στην οποία μπορεί να λαθροβιώνουν επί πολλά χρόνια μυκοβακτηρίδια. Κατά την 4^η με 5^η εβδομάδα από τη μόλυνση η κυτταρική ανοσία έχει συμπληρωθεί και η δερματοαντίδραση της φυματινής έχει γίνει θετική. Σε ορισμένα άτομα, η ανοσιακή ανταπόκριση μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση οζώδους ερυθήματος ή φλυκταινώδους επιπεφυκίτιδας.

Η πρωτογενής λοίμωξη μπορεί να πάρει διάφορους δρόμους: να ιαθεί τελείως, να περιορισθεί υπό μορφή μικρού τυροειδοποιημένου φυματίου ή, τέλος, να επεκταθεί καταλαμβάνοντας μεγάλη έκταση του πνεύμονα και ακόμη να εγκατασταθεί κεντρικά, να δημιουργήσει σπήλαιο και να επεκταθεί βρογχογενώς σε άλλα τμήματα και λοβούς ή και στον άλλο πνεύμονα. Αυτή η λεγόμενη προσδευτική πρωτογενής φυματίωση παρατηρείται κυρίως στα παιδιά, στους υπερήλικους, σε εξασθενημένα άτομα και σε ασθενείς με AIDS. Ταυτόχρονα με την εξέλιξη αυτή, αλλά και χωρίς τοπική επέκταση, μπορεί, πριν αναπτυχθεί η κυτταρική ανοσία, να γίνει μαζική διασπορά της νόσου αιματογενώς και να αναπτυχθεί κεχροειδής φυματίωση και μηνιγγίτιδα.

Κατά κανόνα, η πρωτογενής λοίμωξη οδηγείται σε ένα αδρανές φυμάτιο, έχουν όμως εκφύγει ορισμένα μυκοβακτηρίδια και έχουν εγκατασταθεί, όπως προαναφέρθηκε, σε ορισμένα όργανα πριν ακόμα αναπτυχθεί η κυτταρική ανοσία. Η εγκατάσταση αυτή γίνεται συχνότερα, σε ορισμένες εστίες όπου ευνοείται από την υψηλή τάση οξυγόνου αλλά και άλλους άγνωστους παράγοντες. Τέτοιες εστίες είναι διάφοροι λεμφαδένες, η φλοιώδης μοίρα των νεφρών, σώματα σπονδύλων, επιφύσεις μακρών οστών και υποεπενδυμικές περιοχές των μηνίγγων, η συνηθέστερη όμως περιοχή είναι οι κορυφές των πνευμόνων. Η εγκατάσταση στο κεντρικό νευρικό σύστημα και τις κορυφές των πνευμόνων και σπανιότερα σε άλλες περιοχές, μπορεί να οδηγήσει σε τοπική ανάπτυξη ταχέως εξελισσόμενης λοίμωξης με επακόλουθω μηνιγγίτιδα ή πρόωμη φυματίωση των κορυφών με σπήλαια. Κατά κανόνα όμως και πάλι η λοίμωξη περιορίζεται και στις εστίες αυτές με τη βοήθεια της κυτταρικής ανοσίας, αφού δημιουργηθούν τα προπεριγραφέντα φυμάτια. Οπουδήποτε υπάρχουν λαθροβιούντα μυκοβακτηρίδια, είτε στην πρωτογενή είτε στις μεταστατικές εστίες, μπορεί, όταν εξασθενήσει η άμυνα του οργανισμού, η νόσος να αναζωπυρωθεί, να επεκταθεί και να δημιουργηθεί ποικιλία προβλημάτων.

ΣΤ. ΕΙΔΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Η φυματίωση που προσβάλλει τον άνθρωπο διακρίνεται σε δύο τύπους, την πνευμονική και την εξωπνευμονική.

Πνευμονική φυματίωση:

Η πνευμονική φυματίωση είναι ο τύπος της φυματίωσης που επικρατεί στον άνθρωπο και παρατηρείται σε περισσότερες από 80% των περιπτώσεων της νόσου.

Η πνευμονική φυματίωση διακρίνεται σε: α) Στον πρωτοπαθή ή παιδικό τύπο μετά από εξωγενή πρωτολοίμωξη και β) στην μεταπρωτοπαθή φυματίωση ή τύπο των ενηλίκων.

1.Πρωτοπαθής ή παιδικού τύπου φυματίωση:

Η αρχική εστία εντοπίζεται συχνότερα στα μέσα πνευμονικά πεδία. Τα πρώτα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν 4-6 εβδομάδες μετά τη μόλυνση: Πυρετός, καταβολή, ξηρός βήχας και σπάνια οζώδες ερύθημα ή φλυκταινώδης κερατοπιπεφυκτίδα. Ταυτόχρονα θετικοποιείται η Nantoux. Σε πολύ μικρά παιδιά, αλλά και σε μεγαλύτερα υπάρχει αυξημένος κίνδυνος μαζικής αιματογενούς διασποράς με κεχροειδή νόσο και μηνιγγίτιδα. Επίσης, συχνότερα σε πολύ μικρότερα παιδιά η αρχική πνευμονική βλάβη μπορεί να επεκταθεί, να δημιουργήσει σπήλαια και να παροχετευτεί στους βρόγχους. Στην πλειονότητα των παιδιών, ιδίως άνω των 4 ετών, η νόσος διακόπεται με την ανάπτυξη της κυτταρικής ανοσίας, μπορεί όμως να εξελιχθεί στις μεταστατικές εστίες ενδο- ή εξω- πνευμονικά, όταν το παιδί φθάσει στην εφηβεία ή και αργότερα.

2.Μεταπρωτοπαθής φυματίωση ή πνευμονική φυματίωση ενηλίκων:

Το χαρακτηριστικό της φυματίωσης αυτής είναι η σχεδόν αποκλειστική εντόπιση της στους πνεύμονες και κυρίως στους άνω λοβούς, η έλλειψη συμμετοχής των λεμφαδένων, η απουσία αιματογενούς διασποράς ή βραδεία προοδευτική πορεία με σχηματισμό σπηλαίων και βρογχογενή διασπορά. Η κύρια πηγή της φυματίωσης των ενηλίκων είναι ενδογενής πολλαπλασιασμός των βακίλλων που βρίσκονται από μακρού σε ύπνωση μέσα σε τυροειδή πρωτοπαθή εστία.

Εξωπνευμονική φυματίωση:

Οι εξωπνευμονικές εκδηλώσεις της φυματίωσης κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες. Η πρώτη αφορά επιφανειακές εστίες στους βλεννογόνους – λάρυγγα, στόμα, μέσον ους, πρωκτό- που οφείλονται σε διασπορά από μολυσμένες πνευμονικές εκκρίσεις μέσω του αναπνευστικού και γαστρεντερικού συστήματος. Αυτές οι εκδηλώσεις είναι σήμερα πολύ σπάνιες.

Η δεύτερη κατηγορία αφορά επέκταση κατά συνέχεια ιστού όπως πλευρίτιδα, περιτονίτιδα, περικαρδίτιδα. Τέλος, η Τρίτη κατηγορία αφορά λεμφοαιματογενή διασπορά είτε από την πρωτογενή εστία είτε από εγκατεστημένες και αναζωπυρωθείσες δευτερογενείς πνευμονικές ή και εξωπνευμονικές εστίες.

1.Κεχροειδής φυματίωση:

Κεχροειδής φυματίωση ονομάζεται η παρουσία διάσπαρτων απειράριθμων, μικρών φυματικών βλαβών, μεγέθους κέχρου (2-3mm), στους πνεύμονες και άλλα όργανα, που οφείλεται σε λεμφική-αιματογενή διασπορά του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης.

Η κλινική εικόνα μπορεί να ποικίλλει από βαρύτατη με υψηλό πυρετό, καταβολή, ανορεξία, απώλεια βάρους, νυχτερινές επιδρώσεις και βήχα, έως καλή, σε «κρυπτικές» μορφές, με δεκατική πυρετική κίνηση, καταβολή και απώλεια βάρους.

Η συμπτωματολογία προηγείται της διάγνωσης 3-15 βδομάδες συνήθως και είναι απότομη συνήθως μόνο στους ανοσοκατεσταλμένους.

Αντικειμενικά ο ασθενής παρουσιάζει πυρετό, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, άλλοτε άλλου βαθμού και σε ποσοστό 30% ηποτονοσπληνομεγαλία.

2.Φυματιώδης Υπεζωκοτική Συλλογή:

Η φυματιώδης υπεζωκοτική συλλογή θεωρείται μια από τις συχνότερες μορφές εξωπνευμονικής φυματίωσης. Οι περισσότερες περιπτώσεις φυματίωσης του υπεζώκοτα οφείλονται σε ρήξη υποϋπεζωκοτικής εστίας πνευμονικής φυματίωσης. Μπορεί επίσης να οφείλεται σε αιματογενή ή λεμφογενή διασπορά μετά από ρήξη ενός λεμφαδένα περιβρογχικού ή του μεσοπνευμονίου στην υπεζωκοτική κοιλότητα ή από μια γειτονική εστία της σπονδυλικής στήλης ή των πλευρών.

Η συμπτωματολογία είναι συνήθως οξεία, με πλευριτικό άλγος, πυρετό, βήχα και συχνά μιμείται την βακτηριακή πνευμονία με παραπνευμονική συλλογή. Στους ενήλικες, η συμπτωματολογία είναι συνήθως ηπιότερη με χαμηλή πυρετική κίνηση, απώλεια βάρους και καταβολή. Η συλλογή συνήθως είναι μονόπλευρη, η ποσότητα υγρού είναι μικρή ή μέτρια και σε μεγάλο ποσοστό (75%) δεν διαπιστώνεται ενεργός παρεγχυματική βλάβη.

3. Φυματιώδης περικαρδίτιδα:

Η πιο συχνή κλινική εικόνα της φυματιώσεως του καρδιοαγγειακού συστήματος είναι η φυματιώδης περικαρδίτιδα. Η προσβολή του περικαρδίου, προκαλείται κυρίως από αιματογενή διασπορά και σπανιότερα κατά συνέχεια ιστού από γειτονικούς λεμφαδένες του μεσοπνευμονίου.

Η κλινική εικόνα είναι συνήθως άτυπη. Η δύσπνοια, το θωρακικό άλγος και ο βήχας είναι τα πιο συχνά συμπτώματα. Ο πυρετός, η μεγαλοκαρδία, τα οιδήματα κάτω άκρων και ευρήματα υπεζωκοτικής συλλογής που συνήθως συνυπάρχει είναι τα πιο συχνά κλινικά ευρήματα. Στην ακτινογραφία θώρακα διαπιστώνεται σε ποσοστό 95% των περιπτώσεων μεγαλοκαρδία. Η Mantoux, σε ποσοστό 80-100% είναι θετική.

4.Φυματιώδης περιτονίτιδα:

Η φυματιώδης περιτονίτιδα είναι μια σπάνια κλινική εικόνα της φυματιώσεως που συνήθως συμμετέχει το γαστρεντερικό σύστημα και το ήπαρ.

Η φυματιώδης περιτονίτιδα οφείλεται είτε σε αιματογενή διασπορά και συνήθως συμμετέχουν και άλλα ενδοκοιλιακά όργανα, είτε σε ρήξη τυρωδών εστιών του εντέρου, του περιτοναίου ή των λεμφαδενών.

Η κλινική εικόνα της φυματιώδους περιτονίτιδας είναι συχνά ύπουλη και χρόνια με ανάπτυξη ασκητικού υγρού, κοιλιακό άλγος και γενικά συμπτώματα. Μερικές φορές η έναρξη της νόσου μπορεί να είναι οξεία με διάτρηση εντέρου.

5.Φυματιώδης αρθρίτιδα:

Παρουσιάζεται συχνότερα σε ασθενείς με AIDS και προσβάλλει κυρίως τις αρθρώσεις της Σ.Σ., την κατ' ισχύον ή του γόνατος. Παρατηρείται συχνότερα στις αρθρώσεις που έχει προηγηθεί τραυματισμός.

Η προσβολή των αρθρώσεων μπορεί να συμβεί είτε μετά από αιματογενή διασπορά είτε μετά από διάβρωση βλάβης στην επίφυση του οστού μέσα στον χώρο της αρθρώσεως.

6.Φυματίωση ανώτερου αναπνευστικού συστήματος:

Οι φυματιώδεις βλάβες στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα εντοπίζονται κυρίως στο λάρυγγα, στην επιγλωττίδα, στις φωνητικές χορδές, στους αρυταινοειδείς χόνδρους. Σπάνια εντοπίζονται στη στοματική κοιλότητα, στο φάρυγγα, στο μέσο ούς και στις αμυγδαλές.

7.Φυματίωση οφθαλμού:

Για τη φυματίωση του οφθαλμού έχουν αναφερθεί ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων. Η συνηθέστερη είναι τα φυμάτια χοριοειδούς, που αναπτύσσονται ως αποτέλεσμα αιματογενούς διασποράς της νόσου, κυρίως στις περιπτώσεις κεχροειδούς TBC και φυματιώδους μηνιγγίτιδας. Πέρα των φυματίων του χοριοειδούς, οι μορφές καθ' αυτό οφθαλμικής TBC, οι οποίες παρουσιάζουν μεγαλύτερο ενδιαφέρον από οφθαλμολογικής πλευράς, αφορούν κυρίως φυματική πρόσθια ραγοειδίτιδα (ιριδοκυκλίτιδα) και φυματική χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, ενώ σπανιότερα αναφέρονται σκληροκερατίτιδα, σκληρίτιδα, έλκη του κερατοειδούς, φυματώματα της ίριδας και του ακτινωτού σώματος αμφιβληστροειδική περιφλεβίτιδα, αποστήματα και φυματώματα των βλεφάρων κ.λ.π.

8.Φυματίωση εντέρου:

Η φυματίωση του εντέρου προσβάλλει όλα τα τμήματα του εντέρου, κυρίως όμως την ειλεοτυφλική χώρα (85%). Σήμερα είναι μάλλον σπάνια νόσος.

Οι άρρωστοι παρουσιάζουν απώλεια βάρους, ναυτία, εμετούς, κοιλιακά άλγη που συνήθως εντοπίζονται στο δεξιό λαγόνιο βόθρο, διάρροια μόνιμη ή διαλείπουσα, εναλλασσόμενη με δυσκοιλότητα.

9.Φυματίωση οισοφάγου – στομάχου – ορθού:

Η φυματίωση του οισοφάγου αποτελεί σπάνια εντόπιση της φυματιώδους λοίμωξης, που προκαλείται από τυροειδοποιημένους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου.

Ο στόμαχος σπάνια προσβάλλεται από φυματίωση, ενώ το ορθό αποτελεί ένα συχνό σημείο εντόπισης της νόσου, που συνήθως εκδηλώνεται με περιεδρικό συρίγγιο.

10.Φυματίωση ήπατος:

Η φυματίωση ήπατος είναι σπάνια, ως εντοπισμένη εξωπνευμονική μορφή φυματίωσης. Αντίθετα, σε περιπτώσεις κεχροειδούς φυματίωσης, η εντόπιση στο ήπαρ είναι συχνή (25%).

11.Φυματίωση Ουροποιητικού:

Οι νεφροί και τα άλλα όργανα του ουροποιητικού προσβάλλονται συχνά από δευτεροπαθή φυματίωση. Συνήθως, οι καταστροφικές αρχικές εστίες σχηματίζονται στον ένα ή και στους δύο νεφρούς. Από εκεί η λοίμωξη μεταδίδεται στους κάλυκες, πύελο, ουρητήρες, ουροδόχο κύστη και ουρήθρα, από την οποία μπορεί να μεταδοθεί και στο γεννητικό σύστημα.

12.Φυματίωση γεννητικού συστήματος:

Η φυματίωση του γεννητικού συστήματος, τόσο στις γυναίκες όσο και στους άντρες, είναι σπάνια σήμερα. Η νόσος είναι σχεδόν πάντοτε

δευτεροπαθής. Ο τρόπος διασποράς είναι κυρίως αιματογενής ή λεμφογενής και περιστασιακά αφορά απευθείας επέκταση της φλεγμονής από γειτονική ενδοπυελική ή περιτοναϊκή εστία.

13. Φυματίωση οστών:

Θεωρητικά, οποιοδήποτε οστό του ανθρώπινου σώματος δύναται να προσβληθεί από τη νόσο, οι περιοχές όμως, που κυρίως εμφανίζεται, είναι η θωρακική και η οσφυϊκή μοίρα της Σ.Σ., το ισχύον και οι μεγάλες αρθρώσεις, κυρίως αυτή του γόνατος, με ποσοστό 50%, 20% και 15% αντίστοιχα.

Από τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, η πιο κοινή είναι αυτή της ραχιαλγίας ή της οσφυαλγίας, η διάρκεια της οποίας μπορεί να είναι από 4 μήνες έως και 4 χρόνια μέχρι την τελική διάγνωση της νόσου.

14. Φυματίωση δέρματος:

Θεωρείται η πιο σπάνια μορφή εξωπνευμονικής φυματίωσης. Για να υπάρξει εκδήλωση της νόσου, πρέπει να δημιουργηθεί πρωτοπαθής λοίμωξη στην περιοχή του δέρματος με συνοδό λεμφαγγειίτιδα, προφανώς από λύση αυτού, λόγω τραυματισμού. Άλλος τρόπος μετάδοσης είναι η ενδογενής μορφή, η οποία είναι ουσιαστικά αιματογενής διασπορά, που γίνεται με μεγάλη καθυστέρηση από την πρωτομόλυνση και αφορά κυρίως ηλικιωμένα άτομα.

15. Φυματίωση Κεντρικού νευρικού συστήματος:

Η κυριότερη εκδήλωση προσβολής τον ΚΝΣ είναι η μηνιγγίτιδα. Προκαλείται μάλλον από ρήξη υποεπενδυμικού φυματίου μέσα στον υπαραχνοειδή χώρο, παρά από άμεσο αιματογενή ενοφθαλμισμό των μηνίγγων. Συχνά παρουσιάζεται μερικές εβδομάδες μετά την έναρξη κεχροειδούς νόσου. Στα παιδιά εμφανίζεται συνήθως λίγο μετά την πρωτογενή λοίμωξη, κατά κανόνα μαζί με ενεργό πρωτογενές σύμπλεγμα, πλευρίτιδα ή κεχροειδή νόσο. Δευτερογενείς υποεπενδυμικές εστίες μπορεί να παραμένουν σιωπηλές επί μακρόν, μετά όμως από τραύμα της κεφαλής ή πτώση της κυτταρικής ανοσίας μπορούν να ραγούν μέσα στον υπαραχνοειδή χώρο.

Τα συμπτώματα αρχίζουν με κακουχία, καταβολή, χαμηλό πυρετό, βαθμιαίως επιδεινούμενη κεφαλαλγία, εμέτους, σύγχυση και εστιακά σημεία που αφορούν κυρίως κρανιακά νεύρα αλλά και ημιπληγία και άλλες κινητικές διαταραχές. Η πορεία μπορεί να είναι βραδεία, ενίοτε όμως η κατάσταση επιδεινώνεται απότομα και ο ασθενής πέφτει σε κώμα. Συχνά συνυπάρχει ένδειξη κεχροειδούς ή άλλης μορφής εξωμηνιγγικής φυματίωσης, συνήθως δε είναι η υπονατριαμία λόγω απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης.

Η θνητότητα φθάνει το 20% στα μικρά παιδιά, το 60% σε άτομα άνω των 50 ετών και το 80% σε περιπτώσεις που διαρκούν άνω του διμήνου. Η λοίμωξη HIV δεν επηρεάζει την εικόνα ή την πρόγνωση, εμφανίζονται όμως συχνότερα ενδοκρανιακές μάζες.

Z. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Η υποψία της φυματίωσης τίθεται είτε βάσει της κλινικής εικόνας είτε εν όψει ευρημάτων απεικονιστικών και άλλων εξετάσεων, που έγιναν για την διερεύνηση προβλημάτων, που δεν είχαν αρχικά εγείρει την υποψία φυματίωσης²¹.

Συμπτώματα που επιβάλλουν την διερεύνηση για φυματίωση είναι:

- Επιμένων πυρετός με βήχα ξηρό ή παραγωγικό και νυκτερινούς ιδρώτες
- Επίμονα γενικά συμπτώματα με απώλεια βάρους
- Πλευρίτιδα
- Αιμόπτυση
- Πυρετός αγνώστου αιτιολογίας
- Οζώδες ερύθημα
- Ανεξήγητα κυστικά φαινόμενα
- Αιματουρία
- Περικαρδίτιδα
- Μηνιγγίτιδα, ιδίως με εστιακά ευρήματα
- Σύνδρομο ιππουρίδας
- Μονοαρθριτιδές μεγάλων αρθρώσεων
- Ανεξήγητη παραπληγία
- Ύβος σπονδυλικής στήλης
- Ανεξήγητες αρθραλγίες –οσφυαλγία –ισχιαλγία
- Λαρυγγίτιδα
- Τραχηλική λεμφαδενοπάθεια
- Σπληνομεγαλία
- Αποστήματα ψοΐτου και άλλα ψυχρά αποστήματα
- Περιτονίτιδα, ιδίως χρονίζουσα
- Σύνδρομο δυσαπορρόφησης
- Ενδοκοιλιακές μάζες
- Ανεξήγητα χρονίζοντα κοιλιακά συμπτώματα
- Μάζες οσχέου
- Προστατίτιδα
- Γυναικεία στείρωση
- Εξωμήτρια κύηση
- Νόσος Addison
- Ανεξήγητες δερματικές βλάβες
- Δερματικά συρίγγια
- Ραγοειδίτιδα
- Ιρίτιδα

Στο AIDS, ο δείκτης κλινικής υποψίας ανεξήγητων συνδρόμων για φυματίωση είναι πολύ υψηλός.

H. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η φυματίωση είναι συστηματικό νόσημα που εμφανίζεται με ποικιλία συμπτωμάτων, χωρίς όμως κανένα από αυτά να είναι παθογνωμικό. Το ιστορικό του αρρώστου, η κλινική εικόνα, η Δερμοαντίδραση Φυματίνης (ΔΦ) και η ακτινογραφία του θώρακα, ενδείξεις μόνο παρέχουν για τη διάγνωση, η οποία μπορεί να μπει με βεβαιότητα μόνο με την απομόνωση του φυματοβακίλλου στα πτύελα ή άλλα υγρά (πλευριτικό, αρθρικό υγρό) ή ιστούς του σώματος (βιοψία και καλλιέργεια).

Εντούτοις, σε πολλές περιπτώσεις ο γιατρός είναι υποχρεωμένος να χορηγήσει αντιφυματική θεραπεία βασιζόμενος μόνο στην κλινική εικόνα και την ακτινογραφία του θώρακα.

Σε μια προσπάθεια να αντικειμενικοποιηθεί όσο είναι δυνατόν η διαγνωστική προσέγγιση της φυματίωσης, ώστε η απόφαση για αντιφυματική θεραπεία να βασίζεται σε λογική διεργασία σύνθεσης των δεδομένων και όχι σε «ενορατική» διεργασία, προτείνεται η μεθοδολογία που ακολουθεί (σε αλγοριθμική μορφή) και συνδυάζει τα δεδομένα: 1) Της κλινικής εικόνας και του ιστορικού επαφής με νοσούντα άτομα, 2) Της δερμοαντιδράσεως φυματίνης (ΔΦ), 3) Της ακτινολογικής εικόνας, 4) Της μικροσκοπικής εξετάσεως και καλλιέργειας διαφόρων υγρών για φυματοβακίλλους και 5) Της παθολογοανατομικής και μικροβιολογικής εξετάσεως υλικού βιοψίας²².

Στη συνέχεια αναπτύσσονται επιγραμματικά ορισμένα στοιχεία αυτών των δεδομένων και ακολουθεί η σύνθεσή τους σε διαγνωστικές υποθέσεις και αποφάσεις (αλγόριθμος).

ι. Κλινική εικόνα

Η συμπτωματολογία είναι ποικίλη και μη ειδική όπως αναφέρθηκε.

Βήχας, πυρετός, καταβολή των δυνάμεων, απώλεια βάρους, εφιδρώσεις, αιμόπτυση, βράγχος Φωνής (λαρυγγίτιδα), πλευριτικός πόνος (πλευρίτιδα), δύσπνοια (κυρίως σε ρικνωτική μακροχρόνια φυματίωση) είναι τα συνηθέστερα συμπτώματα. Όχι σπάνια, η διάγνωση της φυματίωσης τίθεται από τυχαία ακτινολογική εξέταση του θώρακα χωρίς ο άρρωστος να αναφέρει συμπτώματα.

Η αντικειμενική εξέταση δεν είναι ειδική. Συχνότερα παρουσιάζονται:

- Μη μουσικοί ρόγχοι στις κορυφές του πνεύμονα
- Σπηλαιώδης αναπνοή (περιφερικά εντοπιζόμενο σπήλαιο)
- Σημεία πύκνωσης (φυματική πνευμονία)
- Σημεία υγρού (πλευρίτιδα)
- Μασχαλιαίοι, τραχηλικοί ή υπερκλείδιοι λεμφαδένες
- Διάσπαρτοι μουσικοί ρόγχοι (σε ενδοβρογχική φυματίωση) οι οποίοι μπορεί να αποδοθούν σε ασθματική προσβολή.

ii.Ακτινογραφία θώρακος

Αποτελεί σημαντικό στοιχείο στο οποίο πολλές φορές βασίζεται η διάγνωση της νόσου και η απόφαση για θεραπεία (αναφέρεται ότι περίπου σε 50% των περιπτώσεων χορηγείται αντιφυματική θεραπεία με βάση μόνο τα ακτινογραφικά ευρήματα).

Η συνήθης εντόπιση της πύκνωσης είναι τα κορυφοπίσθια τμήματα των άνω λοβών και τα κορυφαία των κάτω. Συχνότερες *ακτινολογικές εικόνες φυματώσεως είναι:*

- Πύκνωση κυψελιδικού τύπου (ανομοιογενής-μη τμηματική, ομοιογενής - τμηματική, ομοιογενής-μη τμηματική, ανομοιογενής).
- Πλευριτικό υγρό (με ή χωρίς παρεγχυματική συμμετοχή-συνχότερα σε νεαρούς ενήλικες μέχρι 30 ετών).
- Σπήλαιο με μειρώς παχύ τοίχωμα και ομαλή εσωτερική επιφάνεια.
- Διόγκωση πυλαίων, παρατραχειακών λεμφαδένων.
- Ατελεκτασία (από απόφραξη βρόγχου από λεμφαδενική διόγκωση). Σε αυτές τις περιπτώσεις η πύκνωση εντοπίζεται συνήθως στο πρόσθιο τμήμα του άνω και το μέσο λοβό.

iii.Μικροσκοπική εξέταση των πτυέλων για φυματοβακίλλους

Η μικροσκοπική εξέταση πτυέλων ή άλλου υλικού για φυματοβακίλλους αποτελεί το βασικό στοιχείο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης (είναι γνωστό ότι η καλλιέργεια του φυματοβακίλλου απαιτεί 40 ημέρες ή τουλάχιστον 15 με νεώτερες τεχνικές).

Για να θεωρηθεί ως θετική η μικροσκοπική εξέταση των πτυέλων θα πρέπει να παρατηρηθούν τουλάχιστον 3 φυματοβάκιλλοι, πράγμα που σημαίνει εξέταση 600 περίπου οπτικών πεδίων. Το γεγονός αυτό επισημαίνει την ουσιαστική σημασία που έχει η ενδελεχής και για αρκετό χρόνο εξέταση του παρασκευάσματος (τουλάχιστον 20 λεπτά).

Θεωρείται ότι ο αριθμός των βακίλλων που υπάρχουν στο παρασκεύασμα σχετίζεται με τον αριθμό των βακίλλων στη συγκεκριμένη ποσότητα των πτυέλων από την οποία έχει ληφθεί το δείγμα.

Υποθετίσθω ότι το αρχικό δείγμα περιέχει 5000 βακίλλους/ ml. Η ποσότητα των πτυέλων που επιστρώνεται στην αντικειμενοφόρο πλάκα είναι 0,01 ml (ποσότητα που περιέχεται συνήθως στον κρίκο με τον οποίο γίνεται η επίστρωση) και, επομένως, θα περιέχει 50 βακίλλους (5000 X 0,01).

Η ποσότητα αυτή (0,01 ml) επιστρώνεται σε όλη την έκταση της αντικειμενοφόρου πλάκας, δηλ. επιφάνεια 10X20 mm = 200 mm².

Η επιφάνεια του οπτικού πεδίου του μικροσκοπίου (καταδυτικός φακός) είναι 0.2 mm².

Επομένως, για να εξετασθεί όλη η έκταση της αντικειμενοφόρου πλάκας (200 mm²) πρέπει να εξετασθούν συνολικά²³.

$$1000 \text{ οπτικά πεδία} = \frac{200 \text{ mm}^2 \text{ (επιφάνεια αντικειμενοφόρου)}}{0,2 \text{ mm}^2 \text{ (επιφάνεια οπτικού πεδίου)}}$$

Στα 10000 αυτά οπτικά πεδία (που καλύπτουν την επιφάνεια της αντικειμενοφόρου πλάκας) θεωρείται ότι περιλαμβάνονται (ομοιόμορφα κατανεμημένοι) οι 50 βάκιλλοι. Επομένως, για να παρατηρηθεί 1 βάκιλλος θα πρέπει να εξετασθούν 200 οπτικά πεδία και προφανώς για να παρατηρηθούν τρεις 600 οπτικά πεδία. Από την άλλη μεριά, για να παρατηρήσει κανείς 1 φυματοβάκιλλο εξετάζοντας 10 π.χ, οπτικά πεδία, θα πρέπει να υπάρχουν στην έκταση της αντικειμενοφόρου πλάκας 1000 φυματοβάκιλλοι ή 100000 φυματοβάκιλλοι/ml πτυέλων.

Εκτός από τη σημασία που τα παραπάνω δείχνουν ότι έχει η προσεκτική και για αρκετό χρονικό διάστημα εξέταση του δείγματος στο μικροσκόπιο για να είναι αξιόπιστο το αποτέλεσμα, επισημαίνουν επίσης ότι αρνητική μικροσκοπική εξέταση πτυέλων δεν αποκλείει τη φυματίωση, όταν η κλινική και ακτινολογική εικόνα είναι συμβατές με ενεργό νόσο.

iv. Ιστολογικές εξετάσεις-ινοβρογχοσκόπηση

Εδώ πρέπει να τονισθεί ότι υλικό που λαμβάνεται με βιοψία (υπεζωκότα λεμφαδένων ή άλλου οργάνου) θα πρέπει εκτός από την παθολογοανατομική εξέταση και να καλλιεργείται. Η βιοψία του υπεζωκότα σε ποσοστό 80% των φυματικών πλευριτίδων είναι θετική, ενώ η εξέταση του πλευριτικού υγρού είναι θετική μόνο στο 20%. Η συμβολή του ινοβρογχοσκοπίου στη διάγνωση της φυματίωσης, όταν οι απλές εξετάσεις των πτυέλων είναι αρνητικές, είναι σημαντική.

v. ΔΦ (Δερμοαντίδραση Φυματινής)

Όταν ο ανθρώπινος οργανισμός μολυνθεί από τον φυματοβάκιλλο, αντιδρά με την ανάπτυξη επιβραδυσμένης υπερευαισθησίας η παρουσία της οποίας ελέγχεται με την ΔΦ (ενδοδερμική ένεση φυματοπρωτεΐνης). Ο ευαισθητοποιημένος από τη μόλυνση οργανισμός παρουσιάζει τοπικά στην ένεση της φυματοπρωτεΐνης φλεγμονώδη αντίδραση (η οποία εμφανίζεται με καθυστέρηση 48-72 ωρών) και η οποία συνίσταται σε:

- διεύρυνση των τριχοειδών
- εξίδρωση υγρού
- συρροή κυττάρων στην περιοχή, αρχικά πολυμορφοκυττάρων και στη συνέχεια επικράτηση μονοκυττάρων-φαγοκυττάρων και λεμφοκυττάρων.
- οίδημα (διήθηση) .
- ερυθρότητα (δε λαμβάνεται υπόψη στην εκτίμηση του Θετικού της αντιδράσεως. Παρουσία μόνο ερυθρότητας χωρίς διήθηση σημαίνει αρνητική αντίδραση).

Συνδυασμοί για την διαγνωστική προσέγγιση της φυματίωσης

Με βάση την κλινική εικόνα, τα αποτελέσματα της μικροσκοπικής εξετάσεως για φυματοβακίλλους, την ΔΦ και οδηγό εύρημα την ακτινογραφία του θώρακα προτείνεται η ακόλουθη μεθοδολογία για τη διαγνωστική προσέγγιση της φυματίωσης και τη λήψη Θεραπευτικών αποφάσεων.

Θεωρείται προϋπόθεση κατά την εφαρμογή της μεθόδου ότι όταν η μικροσκοπική εξέταση των πτυέλων ή άλλων υλικών είναι αρνητική και η επιλογή της θεραπείας βασίζεται στην ακτινολογική κυρίως εικόνα να έχουν αποκλεισθεί άλλα αίτια της πύκνωσης (πνευμονίες κοινές, νεοπλάσματα).

1.Κλινικοακτινολογική εικόνα συμβατή με φυματίωση(στην α/α: πύκνωση ή σπήλαιο εντοπιζόμενο στο κορυφοπίσθιο τμήμα των άνω λοβών ή το κορυφαίο τμήμα των κάτω λοβών).

1.1. Εάν η μικροσκοπική εξέταση των πτυέλων (3 διαδοχικές εξετάσεις μία κάθε ημέρα) είναι θετική για φυματοβακίλλους, επιβεβαιώνεται η διάγνωση και αρχίζει αντιφυματική Θεραπεία.

1.2. Εάν η ΔΦ είναι αρνητική (ιδίως όταν τα πτύελα ή άλλο υλικό είναι αρνητικά για φυματοβακίλλους) πρέπει να επαναληφθεί με ταυτόχρονο έλεγχο (δερμοαντίδραση) της κυτταρικής ανοσίας με άλλο κοινό αντιγόνο (π.χ. τρικόφυτο, μονίλια, παρωτίτιδα).

1.2.1. Εάν η δερμοαντίδραση ελέγχου είναι αρνητική τότε η πιθανότητα ανοσοκαταστολής είναι μεγάλη και εφόσον η κλινικοακτινολογική εικόνα θεωρείται ενδεικτική φυματίωσης πρέπει να χορηγηθεί αντιφυματική θεραπεία για ένα δίμηνο με παρακολούθηση της ακτινολογικής εικόνας.

1.2.2. Εάν η δερμοαντίδραση ελέγχου είναι θετική τότε η ΔΦ είναι αληθώς αρνητική εφόσον έχει εκτελεσθεί *lege artis* και είτε:

1.2.2.1. Υπήρξε πρόσφατη μόλυνση και εμφάνιση νόσου τόσο οξεία ώστε δεν έχει ακόμη θετικοποιηθεί η ΔΦ (η θετικοποίηση της ΔΦ επέρχεται 4-6 εβδομάδες μετά τη φυματική μόλυνση), πράγμα εξαιρετικά σπάνιο. Η αντιμετώπιση αυτού του ενδεχομένου συνίσταται στην έναρξη αντιφυματικής Θεραπείας και επανάληψη της ΔΦ μετά 4-6 εβδομάδες. Οπότε: α) εάν έχει θετικοποιηθεί συνεχίζεται η Θεραπεία μέχρι την ολοκλήρωσή της, β) εάν παραμένει αρνητική ενώ βελτιώνεται η κλινικοακτινολογική εικόνα επίσης συνεχίζεται η Θεραπεία, γ) εάν παραμένει αρνητική χωρίς βελτίωση της κλινικοακτινολογικής εικόνας Θεωρείται ότι δεν υφίσταται μόλυνση και επομένως νόσηση και πρέπει να αναζητηθούν αλλού τα αίτια της κλινικοακτινολογικής εικόνας.

είτε:

1.2.2.2. Δεν υφίσταται φυματική μόλυνση και, επομένως, η ακτινολογική εικόνα πρέπει να αποδοθεί σε άλλη αιτία.

1.3. Εάν η μικροσκοπική εξέταση των πτυέλων είναι αρνητική για φυματοβακίλλους, λαμβάνεται δείγμα γαστρικού υγρού ή δείγμα βρογχικών εκκρίσεων με ινοβρογχοσκόπηση (εφόσον υπάρχει αυτή η δυνατότητα) και: 1.3.1. Εάν το αποτέλεσμα της μικροσκοπικής εξέτασης του υλικού που έχει ληφθεί με τον παραπάνω τρόπο είναι θετικό για φυματοβακίλλους χορηγείται αντιφυματική θεραπεία.

1.3.2. Εάν η μικροσκοπική εξέταση του υλικού είναι αρνητική και η κλινικοακτινολογική εικόνα θεωρείται ύποπτη για φυματίωση χορηγείται αντιφυματική θεραπεία για ένα δίμηνο (θα πρέπει να διευκρινισθεί ότι εδώ δεν πρόκειται για θεραπευτικό κριτήριο με την αυστηρή έννοια, δεδομένου ότι το χορηγούμενο αντιφυματικό σχήμα περιέχει ριφαμπικίνη και/ή στρεπτομυκίνη που έχουν ευρύτερο αντιμικροβιακό φάσμα) με παρακολούθηση της ακτινογραφίας:

1.3.2.1. Εάν στη διάρκεια των δύο μηνών η ακτινογραφία παρουσιάζει βελτίωση συνεχίζεται η θεραπεία κανονικά.

1.3.2.2. Εάν μετά την παρέλευση του διμήνου η ακτινολογική εικόνα παραμένει στάσιμη διακόπτεται η αντιφυματική Θεραπεία και αναζητούνται άλλα αίτια της ακτινολογικής εικόνας.

Η ίδια τακτική (1.3.) ακολουθείται επί αρνητικής εξετάσεως πτυέλων και γαστρικού υγρού, όταν δεν υπάρχει η δυνατότητα βρογχοσκοπήσεως.

2.Κλινικοακτινολογική εικόνα συμβατή με φυματίωση (στην α/α θώρακος: «παλαιά» στοιχεία στο κορυφοπίθιο τμήμα του άνω ή το κορυφαίο τμήμα του κάτω λοβού).

2.1.Εάν οι εξετάσεις των πτυέλων αποβούν θετικές προφανώς χορηγείται αντιφυματική Θεραπεία.

2.2.Εάν οι εξετάσεις των πτυέλων ή άλλου υλικού (βρογχικές εκκρίσεις, γαστρικό υγρό, μυελός αστών, υλικό βιοψίας λεμφαδένων, προσκαληνικού λίπους ή ήπατος είναι αρνητικές:

2.2.1. Εάν ο άρρωστος είναι ηλικίας κάτω των 35 ετών και δεν έχει λάβει θεραπεία στο παρελθόν ενδείκνυται η χορήγηση προφυλακτικής αντιφυματικής αγωγής (INH 300 mg επί 1 έτος)

2.2.2 Εάν είναι άνω των 35 ετών και δεν υφίστανται παράγοντες κινδύνου δε συνιστάται προφυλακτική αγωγή.

3.Κλινικοακτινολογική εικόνα συμβατή με φυματίωση (στην α/α θώρακος :σπήλαιο με ασυνήθη εντόπιση για φυματίωση –κάτω λοβοί, εκτός του κορυφαίου τμήματος, μέσος λοβός -).

Η παρουσία σπηλαίου με μέσου πάχους τοιχώματα και ομαλή εσωτερική επιφάνεια, έστω και με ασυνήθη εντόπιση για φυματίωση, ενισχύει την υπόνοια φυματικής αιτιολογίας της νόσου, η οποία δεν θα πρέπει να αποκλείεται λόγω της συνήθους εντοπίσεως.

3.1. εάν οι εξετάσεις των πτυέλων είναι αρνητικές για φυματοβάκιλλο(και έχουν αποκλεισθεί άλλες συχνότερες αιτίες) ακολουθείται η τακτική που περιγράφεται στο 1.3.

3.2. εάν η ΔΦ είναι αρνητική ακολουθείται η τακτική που περιγράφεται στο 1.2.

4.Κλινικοακτινολογική εικόνα συμβατή με φυματίωση(στην α/α θώρακος : μικροζιδιακή διάχυτη εμφάνιση-κεχροειδής φυματίωση)

Είναι αποτέλεσμα αιματογενούς διασποράς, η οποία έχει γίνει περίπου προ 6 εβδομάδων (που τα οζίδια, έστω και εάν ελήφθη ακτινογραφία τότε, δε φαίνονταν γιατί ήταν πολύ μικρά).

Τα ακτινολογικά ορατά οζίδια της κεχροειδούς φυματίωσης έχουν μέγεθος 1-3 mm, κατανέμονται σχεδόν ομότιμα και στους δύο πνεύμονες και υπερέχουν μεν στις βάσεις λόγω αιματογενούς διασποράς, επεκτείνονται όμως μέχρι και τις κορυφές (στοιχείο επιβοηθητικό στη Δ.Δ. φυματικών και άλλης αιτιολογίας μικροζιδιακών εικόνων που συνήθως δεν επεκτείνονται στις κορυφές).

Σχεδόν πάντοτε η ακτινολογική εικόνα μικροζιδιακής διάχυτης βλάβης (στο κατάλληλο κλινικό πλαίσιο) επιβάλλει την έναρξη αντιφυματικής θεραπείας, παρά το γεγονός ότι τα πτύελα είναι συνήθως αρνητικά για φυματοβακίλλους και η ΔΦ αρνητική (θετικοποιείται με τη θεραπεία και τη βελτίωση του αρρώστου). Φυσικά άλλες αιτίες μικροζιδιακής ακτινολογικής εμφάνισης (σταφυλοκοκκικά αποστήματα, ιλαρά) θα πρέπει να συμπεριληφθούν στη Δ.Δ.

5.Κλινικοακτινολογική εικόνα συμβατή με φυματίωση(στην α/α θώρακος :πλευριτικό υγρό – απουσία παρεγχυματικής βλάβης ενδεικτικής φυματίωσης).

Παρόμοια ακτινολογική εικόνα είναι συχνότερο εύρημα σε νεαρά άτομα ηλικίας μέχρι 25-30 ετών.

Συνήθως οι εξετάσεις των πτυέλων είναι αρνητικές (προφανώς θετικά πτύελα σημαίνουν παρεγχυματική συμμετοχή, έστω και εάν αυτή δεν απεικονίζεται στην ακτινογραφία και επιβάλλουν τη χορήγηση αντιφυματικής αγωγής). Η πιθανότητα φυματικής αιτιολογίας πλευριτικού υγρού είναι αυξημένη όταν το υγρό είναι εξιδρωμα με λεμφοκυτταρικό τύπο (πολυμορφοπύρηννα >50% απομακρύνουν από τη διάγνωση της φυματίωσης) και σάκχαρο πλευριτικού υγρού ελαττωμένο (< 25 mg/100 ml. Απαραίτητη η διαφορική διάγνωση από ρευματοειδή αρθρίτιδα).

Βιοψία υπεζωκότα είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση της διαγνώσεως που επιτυγχάνεται σε ποσοστό 80% ενώ η μικροσκοπική εξέταση του πλευριτικού υγρού για φυματοβακίλλους είναι θετική μόνο στο 20% των περιπτώσεων.

5.1. Εάν η βιοψία του υπεζωκότα ή η μικροσκοπική του πλευριτικού δώσουν θετικά αποτελέσματα για φυματίωση, προφανώς η χορήγηση αντιφυματικής αγωγής είναι απαραίτητη.

5.2. Εάν οι παραπάνω εξετάσεις είναι αρνητικές, και έχουν αποκλεισθεί άλλες αιτίες πλευριτικού υγρού με αυτά τα χαρακτηριστικά (εξίδρωμα, λεμφοκυτταρικός τύπος), όπως ιογενείς λοιμώξεις, νεοπλάσματα, πνευμονική εμβολή, ρευματοειδής αρθρίτιδα, κολλαγονώσεις.

5.2.1. Εάν ο άρρωστος είναι ηλικίας <30 ετών χορηγείται αντιφυματική θεραπεία.

5.2.2. Εάν ο άρρωστος είναι ηλικίας >30 ετών ακολουθείται η τακτική που περιγράφεται στο 1.3.2.

5.3. Εάν η ΔΦ είναι αρνητική ακολουθείται η τακτική που περιγράφεται στο 1.2.

6.Κλινικοακτινολογική εικόνα συμβατή με φυματίωση(στην α/α θώρακος :ατελεκτασία πρόσθιου τμήματος του άνω λοβού ή ατελεκτασία του μέσου λοβού).

Πρόκειται για αποφρακτική ατελεκτασία από αντίστοιχους διογκωμένους λεμφαδένες.

Εάν οι εξετάσεις των πτυέλων είναι αρνητικές και έχουν αποκλεισθεί άλλα αίτια της ατελεκτατικής εικόνας χορηγείται αντιφυματική αγωγή για διάστημα 2 μηνών με παρακολούθηση της ακτινολογικής εικόνας όπως περιγράφεται στο 1.3.2.

Θ.ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Η θνησιμότητα και η νοσηρότητα από τη φυματίωση δεν ήταν μεγάλη ούτε και ομότιμα κατανεμημένα σε περιοχές της γης και σε Ηπείρους, ώστε διέλαθε της προσοχής η μεταδοτικότητα της νόσου από Ιατρούς, Ιστορικούς και συγγραφείς, για αιώνες. Η πολυμορφία και η άλλοτε άλλη χρονικότητα στην εξέλιξη της νόσου ήταν η αιτία που για αιώνες δεν ήταν εφικτή η ταυτοποίηση των μορφών αυτής σε ενιαία νοσολογική οντότητα.

Ο Ιπποκράτης πρώτος περιέγραψε τη «φθίση» στον άνθρωπο και το φύμα (έλκος) της νόσου στο μαστό της αγελάδας, στο δε βιβλίο του «περί αέρων, υδάτων, τόπων» αναφέρει τις ιδέες του, για την άμεση επίδραση που ασκεί ο αέρας στην πρόκληση νόσων. Η νόσος ακολουθούσε τον άνθρωπο στην κοινωνική του εξέλιξη και επέπιπε επ' αυτού υπό μορφή άτακτων επιδημικών, απεριοδικών κυμάτων, όπως περιέγραψε ο Grigg. Αιώνες, μετά τον Ιπποκράτη, ο Laennec περιγράφει με λεπτομέρεια τις παθολογοανατομικές και ιστολογικές αλλοιώσεις της φυματίωσης και συνδέει τα ενοχλήματα του αρρώστου με τα ευρήματα της κλινικής ακρόασης και σημειολογίας, καθώς και τα δεδομένα της παθολογοανατομικής μορφής της φυματίωσης και στο συνδυασμό αυτό δίδει ξεχωριστή σημασία για την

αναγνώριση των διαφόρων πνευμονικών νοσημάτων και της φυματίωσης. Είναι πολύ πιθανό ότι, πριν καταλήξει και ο Laennec στα 45 του χρόνια από φυματίωση και έχοντας χάσει αγαπημένα του πρόσωπα και φίλους από τη νόσο, είχε συνειδητοποιήσει ότι η νόσος είναι μεταδοτική.

Χωροβιολογικοί παράγοντες και κοινωνικοοικονομικές δραστηριότητες του ανθρώπου επηρεάζουν τη μορφή και την ένταση των επιδημικών κυμάτων.

Με τη Βιομηχανική Επανάσταση το επιδημικό κύμα φθάνει σε έκρηξη με αποτέλεσμα να πεθαίνουν από φυματίωση ένας στους επτά (1/7) ανθρώπους. Πολύ πριν, και παρά την αμφισβήτηση και άρνηση από την κρατούσα τότε άποψη της λοιμώδους αιτιολογίας της φυματίωσης, αναφέρονται μέτρα πρόληψης της που εφαρμόστηκαν στην Ισπανία και Ιταλία, μάλιστα με αυστηρή νομοθεσία όπως αναφέρεται από τον Page1 και συν.

Παρ' όλα αυτά πρωτοπόροι επιστήμονες, πριν από τον Koch, δεν αποδέχονται τη λοιμώδη αιτιολογία της νόσου. Οι κρατούσες γνώσεις και δοξασίες για την αιτιολογία των νόσων - μίσημα - κληρονομικότητα - φλεγμονή, τον 17ον και 18ον αιώνα, στην Ευρώπη ήταν ριζωμένες βαθιά και απόψεις διαφορετικές από τις κρατούσες δεν ήταν αποδεκτές. Έπρεπε να υπάρξουν τα κλασσικά πειράματα του Pasteur για τη μολυσματικότητα, από ύπαρξη μικροοργανισμών στον αέρα, τα επιτυχή πειράματα του Tarpeiner με τη μετάδοση της φυματίωσης σε ζώα και τέλος οι χωρίς αμφισβήτηση αποδείξεις του Villemin (1866) για τη μεταδοτικότητα της νόσου, με την ανάπτυξη της νόσου σε πειραματόζωα, για να τεκμηριωθεί η λοιμώδης αιτιολογία της φυματίωσης.

Στον R.Koch, ανήκει η μεγάλη τιμή της ανακάλυψης του ομώνυμου Βακίλλου, που ανακοίνωσε στην Εταιρεία Φυσιολογίας του Βερολίνου το 1882. Στην ιστορική αυτή, παρουσίαση ο R.Koch προτείνει, επίσης, μέτρα περιορισμού της μετάδοσης της νόσου από τα πτύελα των φθισικών όπως και μέτρα για την αποτροπή της μετάδοσης από τις αγελάδες στον άνθρωπο. Η μετάδοση της φυματίωσης και ότι έχει σχέση με αυτή, αποτέλεσε την πρώτη μεγάλη νίκη κατά της φυματίωσης με τη λήψη μέτρων περιορισμού της. Η μετάδοση της φυματίωσης με τον αέρα έγινε η αιτία για μελέτη και άλλων νοσηρών καταστάσεων που έχουν σχέση πρόκλησης από αυτόν, και καθιέρωσε τους κανόνες της υγιεινής του αέρα.

ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Η λοιμώδης φύση της φυματίωσης είχε αναγνωρισθεί ήδη από τον Ιπποκράτη. Πρώτος ο Villemin (1865) όμως απέδειξε πειραματικά ότι η φυματίωση του ανθρώπου είναι δυνατόν να μεταδοθεί στα πειραματόζωα με εμβολιασμό φυματιώδους υλικού. Στις 24 Μαρτίου 1882, ο R.Koch ανακοίνωσε την ανακάλυψη του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης στο Βερολίνο. Δύο χρόνια μετά επέτυχε την καλλιέργεια του σε πεπηγότα ορό βοός και προβάτου.

Η λοιμογόνος δύναμη του βακτηριδίου, δηλαδή η ικανότητα του να εισέρχεται σε ζώντες οργανισμούς, να επιζεί των αμυντικών δυνάμεων του οργανισμού, να πολλαπλασιάζεται και να προκαλεί παθολογικές αλλοιώσεις, είναι διαφορετική για το κάθε είδος μυκοβακτηριδίου (Πίνακας 4). Το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης (ανθρώπειος τύπος) προσβάλλει κατά κύριο λόγο τον άνθρωπο και λιγότερο τα βοοειδή, το μυκοβακτήριο bovis κυρίως τα βοοειδή και λιγότερο τον άνθρωπο.

Πίνακας 4:

Λοιμογόνος Δύναμη Μυκοβακτηριδίων		
M. Tuberculosis (ανθρώπειος)	Άνθρωπος + + + +	Βοοειδή + +
M. Bovis (βόειος)	Άνθρωπος + +	Βοοειδή + + + +

Η παραδοχή της λοιμώδους φύσης της φυματίωσης οδήγησε στην άποψη, ότι η λοίμωξη αναπτύσσεται σχεδόν αποκλειστικά σε άτομα που έχουν παρατεταμένη και στενή επαφή με πάσχοντες. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο ο βάκιλλος εισέρχεται σ' ένα ευαίσθητο ξενιστή ήταν άγνωστος αν και η αερογενής μετάδοση φαινόταν να είναι η συχνότερη (Πίνακας 5)²⁴. Η διασπορά της νόσου, (αναφερόμαστε στον ανθρώπειο τύπο κυρίως και πολύ λιγότερο στο βόειο), προϋποθέτει την ύπαρξη: α) της πηγής μυκοβακτηριδίων β) το κατάλληλο περιβάλλον γ) τις κατάλληλες συνθήκες επαφής και δ) τον ευαίσθητο ξενιστή.

Πίνακας 5:Μετάδοση της φυματίωσης.

<p>A. Πηγή</p> <p>I. Αερογενής μετάδοση Πνευμονική νόσος Ένταση πνευμονικής νόσου Ένταση βήχα Χημειοθεραπεία (αντί TB)</p> <p>II. Άμεση επαφή</p> <p>III. Πεπτική οδός – Τα ζώα ως πηγή μόλυνσης</p> <p>IV. Άλλοι τρόποι</p> <p>B. Περιβάλλον</p> <p>I. Συγκέντρωση βακίλλων στον αέρα</p> <p>II. Λήψη μέτρων Μάσκες Υπεριώδης ακτινοβολία. Φίλτρα αέρα</p>	<p>Γ. Επαφή</p> <p>I. Αμεσότητα επαφής</p> <p>II. Διάρκεια επαφής Επιρρεπείς ομάδες</p> <p>Δ. Ξενοστής</p> <p>I. Φυσική αντίσταση</p> <p>II. Προηγούμενα φυματιώδης λοίμωξη – B. O. O. Μακροψάγα. Θετική φυματινοαντίδραση. Ανοσοκαταστολή</p>
--	--

ΑΕΡΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗ

A.Πηγή

Κάθε άτομο που εκπνέοντας διασκορπίζει σωματίδια με *b. koch* είναι διασπορέας της νόσου. Η μολυσματικότητα του εκάστοτε «ασθενούς - δείκτη» εξαρτάται από ορισμένα χαρακτηριστικά (Πίνακας 6), όπως: 1) η ύπαρξη οξεάντοχων βακίλλων στο άμεσο επίκρισμα και η θετική καλλιέργεια πτυέλων για μυκοβακτηρίδια, 2) η παρουσία κοιλότητας - σπηλαιού, στην ακτινογραφία θώρακα 3) η συνύπαρξη TB λαρυγγίτιδας.

Υπολογίζεται ότι ένας ασθενής με TB λαρυγγίτιδα είναι τόσο μολυσματικός για το περιβάλλον, όσο ένα παιδί με ιλαρά για άλλα ευαίσθητα παιδιά, 4) η παρουσία βήχα, αφού με ένα μόνο επεισόδιο βήχα παράγονται τόσα λοιμογόνα σωματίδια, όσα σε 5 λεπτά δυνατής ομιλίας, 5) η απροθυμία ή η αδυναμία του ασθενούς να περιορίσει ή να καλύψει το βήχα, 6) άλλες εκπνευστικές προσπάθειες όπως ο παρμός, το τραγούδι, η δυνατή ομιλία κ.λ.π. 7) ο μεγάλος όγκος και η ρευστότητα των βρογχικών

εκκρίσεων. Όσο πιο υδαρείς είναι οι εκκρίσεις, τόσο πιο λοιμογόνες θεωρούνται, αφού εύκολα παράγονται σταγονίδια, 8) η απρόσφορη αντιφυματική αγωγή και η παρατεταμένη διάρκεια των αναπνευστικών συμπτωμάτων.

Η επίδραση της θεραπείας στη μολυσματικότητα αφορά απ' ευθείας το μικροβιακό πληθυσμό. Οι Hobby και συν. βρήκαν ότι μετά από 15,6 ημέρες αγωγής, υπήρξε μία μείωση στον αριθμό των βακίλλων τουλάχιστον κατά 2 logs, από 10^6 βακίλλους/ml σε 10^4 / ml, δηλ. 99% μείωση. Ο Jindani έδειξε μία μείωση 2 logs/ml.

Πίνακας 6:Χαρακτηριστικά TB - πάσχοντος που επηρεάζουν μεταδοτικότητα.

- Ύπαρξη βακίλλων στις βρογχικές εκκρίσεις
- Ύπαρξη σπηλαιίου στην ακτινογραφία θώρακα
- TB λαρυγγίτις
- Παρουσία βήχα
- Μεγάλος όγκος και ρευστότητα βρογχικών εκκρίσεων
- Παρατεταμένη διάρκεια αναπνευστικών συμπτωμάτων
- Ακατάλληλη αντιTB αγωγή.

B. Περιβάλλον

Όπως περιγράφηκε ο αέρας αποτελεί το όχημα μεταφοράς μυκοβακτηριδίων από την πηγή μόλυνσης στα ευαίσθητα άτομα. Όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση των μολυσματικών σωματιδίων στον αέρα που μοιράζεται ο ασθενής και οι σχετιζόμενοι με αυτόν, τόσο μεγαλύτερος και ο κίνδυνος μετάδοσης. Σημασία επομένως έχουν (Πίνακας 7): 1) Το μέγεθος του χώρου όπου διαβιεί ο πάσχων. Όσο μικρότερος, τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος, διότι αυξάνει σημαντικά η συγκέντρωση των πυρήνων σταγονιδίων. 2) Ο βαθμός ανανέωσης του αέρα. Δεδομένου ότι κάτω από σταθερές συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας, 60 - 71 % των βακίλλων επιζούν για 3 ώρες, 48 - 56% για 6 ώρες και 28 - 32% για 9 ώρες (μελέτες των Loudon και συν.), η τακτική ανανέωση του αέρα του χώρου διαβίωσης του πάσχοντα με «φρέσκο» αέρα, αραιώνει τη συγκέντρωση ζωντανών, λοιμογόνων βακίλλων. 3) Η ανακύκλωση του αέρα σε μεγάλο (βαθμό από κλειστά συστήματα, οδηγεί στη συσσώρευση λοιμογόνων σταγονιδίων.

Πίνακας 7.

Περιβαλλοντολογικά χαρακτηριστικά που επηρεάζουν τη μεταδοτικότητα

- Όγκος αέρα του χώρου διαβίωσης του πάσχοντος.
- Βαθμός ανανέωσης του αέρα.
- Βαθμός ανακύκλωσης του αέρα.
- Παρουσία υπεριώδους ακτινοβολίας.
- Χρήση φίλτρων αέρα (HEPA).
- Φωτισμός και ηλιασμός του χώρου.

Χαρακτηριστικά είναι δύο παραδείγματα: το πρώτο σε πλοίο του Ναυτικού των ΗΠΑ, όπου υπήρχε κλειστό σύστημα ανακύκλωσης αέρα και ένας ασθενής μόλυνε 53 από 60 άτομα (80%), από τα οποία 6 ανάπτυξαν και νόσο, το δεύτερο σε μονάδα εντατικής θεραπείας όπου κατά την διάρκεια 57 ωρών νοσηλείας ασθενούς - δείκτη, 21 άτομα μολύνθηκαν, μερικά από τα οποία δεν είχαν και άμεση επαφή. 4) Η παρουσία πηγών υπεριώδους ακτινοβολίας μειώνει τον κίνδυνο, αφού φονεύονται οι βάκιλλοι εντός των πυρήνων σταγονιδίων. 5) Η παρουσία φίλτρων αέρα (HEPA - high efficiency particulate air), ικανών να κατακρατήσουν σωματίδια της τάξης μεγέθους των πυρήνων σταγονιδίων. 6) Η λήψη μέτρων από τον ίδιο τον πάσχοντα, απλών αλλά σημαντικών όπως η τοποθέτηση της παλάμης ή γάζας ή μάσκας όταν βήχει. Έτσι, τα μεγάλα σταγονίδια που εκτοξεύονται κατακάθονται προσκρούοντας στην επιφάνεια της μάσκας ή της παλάμης, πριν προλάβουν να εξατμισθούν και να δημιουργήσουν βλαβερούς πυρήνες σταγονιδίων. Είναι ευνόητο ότι, αυτό δεν ισχύει για τις μάσκες του νοσηλευτικού προσωπικού διότι εκεί πλέον έχουμε εισπνοή πυρήνων σταγονιδίων που συνήθως διαπερνούν τις μάσκες.

Γ.Συυθήκες επαφής

Άτομα που έχουν πρόσφατα «μοιρασθεί» τον αέρα κλειστού χώρου με πάσχοντα θα ήταν δυνατόν να θεωρηθούν δυνητικά μολυσμένα (infected contacts), Όμως η αμεσότητα και η διάρκεια της επαφής καθορίζουν τελικά την ενδοτικότητα στη λοίμωξη. Από αυτά προκύπτει η σημασία του συγχρωτισμού, του συνωστισμού και της συγκατοίκησης και τα ειδικά προβλήματα ομάδων επιρρεπών στη λοίμωξη (Πίνακας 8)²⁵, όπως οι εργαζόμενοι στο χώρο υγείας, αυτοί που διαμένουν και εργάζονται σε οίκους ευγηρίας και ψυχιατρικά ιδρύματα, οι άστεγοι, οι έγκλειστοι σε φυλακές και κρατητήρια και τέλος οι μετανάστες και αλλοδαποί.

Πίνακας 8:Συνθήκες επαφής.

Ομάδες στις οποίες ευνοείται η μετάδοση της φυματίωσης
<ul style="list-style-type: none">• Εργαζόμενοι στο χώρο υγείας• Διαβιούντες σε οίκους ευγηρίας & ψυχιατρικά ιδρύματα• Άστεγοι – Ξενώνες αστέγων – Κρατητήρια• Τρόφιμοι φυλακών• Μετανάστες, αλλοδαποί

Η σημασία των επαφών ανατακτάται στα δεδομένα των Η.Π.Α., όπου φαίνεται ότι τα ποσοστά της κλινικής νόσησης και θετικής φυματινοαντίδρασης είναι πολύ υψηλότερα μεταξύ των «οικείων» του ασθενούς. Το 1983 το ποσοστό φυματίωσης ήταν 14/1000 για τους σε στενή επαφή (close contacts) και 3/1000 για τους πλέον απομακρυσμένους, ενώ 29% και 16% είχαν θετική φυματινοαντίδραση, αντίστοιχα.

Πίνακας 9:Παράγοντες που ευνοούν τη διασπορά της φυματίωσης στις ειδικές ομάδες.

<ul style="list-style-type: none">• Συνωστισμός, κακές συνθήκες υγιεινής• Πένητες, έγχρωμοι, αλλοδαποί• Υψηλό ποσοστό οροθετικών – HIV• Μη εντόπιση ασθενούς – δείκτη• Μη λήψη προστατευτικών μέτρων
--

Δ.Ευαισθησία ξενιστή

Θα μπορούσε κανείς να εξάγει το συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος λοίμωξης θα ήταν ανάλογος με τη συγκέντρωση των βακίλλων στον αέρα και με τη διάρκεια της έκθεσης. Όμως έχει φανεί ότι όλοι οι ξενιστές δεν έχουν την ίδια ευαισθησία. Είναι γνωστό ότι μόνο στο 10% των ατόμων η λοίμωξη θα εξελιχθεί σε νόσο και στους μισούς ο κίνδυνος είναι μεγάλος στο διάστημα των δύο πρώτων ετών. Ο κίνδυνος ελαττώνεται με εκθετική καμπύλη φθίνουσας απόσβεσης στην υπόλοιπη ζωή, αν δεν εμφανιστούν πρόσθετοι παράγοντες. Διάφοροι παράγοντες υπεισέρχονται στην ανάπτυξη λοίμωξης όπως: 1) αντίσταση του ξενιστή στην απόκτηση της λοίμωξης και 2) αντίσταση του ξενιστή στη μετάπτωση της λοίμωξης σε νόσηση.

Τα μακροφάγα και ο ρόλος τους (Πίνακας 10) στην άμυνα είναι κεντρικής σημασίας. Δρουν άμεσα με φαγοκυττάρωση των βακίλλων και έμμεσα με τη σύνθεση και απελευθέρωση λεμφοκινών, που αφενός φονεύουν τους βακίλλους, αφ' ετέρου κινητοποιούν ανοσολογικούς μηχανισμούς άμυνας. Φυλετικές διαφορές επηρεάζουν τη λειτουργία τους. Οι μαύροι έχουν διπλάσια πιθανότητα λοίμωξης από τους λευκούς που εκτίθενται στην ίδια πηγή μόλυνσης για το ίδιο χρονικό διάστημα. Αυτή η φυλετική διαφορά οφείλεται στην γνωριμία των λευκών με το μυκοβακτηρίδιο πολλές γενεές πριν εισαχθεί η φυματίωση στην Αφρική.

Πίνακας 10:Μακροφάγα και αντίσταση ξενιστή.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">▪ Άμεσος ρόλος – φαγοκυττάρωση▪ Έμμεσος ρόλος – σύνθεση, απελευθέρωση κυτοκινών – κινητοποίηση ανοσολογικών μηχανισμών▪ Σχέση με CD4 & CD8 T – λεμφοκύτταρα▪ Γονίδιο που καθορίζει την αντίσταση των μακροφάγων▪ Φυλετικές διαφορές▪ Φύλο |
|--|

Άλλοι παράγοντες παίζουν ρόλο, όπως η ύπαρξη HIV – λοίμωξης που οδηγεί σε δυσλειτουργία των μακροφάγων και επηρεάζει την κυτταρική ανοσία, ελαττώνοντας τον αριθμό και τη λειτουργία των CD4+ T-λεμφοκυττάρων. Πρόσφατες έρευνες αναφέρουν τη συμμετοχή και άλλων παραγόντων στην αρχική άμυνα του οργανισμού, που δυνητικά μπορεί να δρουν μεμονωμένα ή και αθροιστικά προ της αναπτύξεως της άμεσης ανοσολογικής αντίδρασης.

Η φυματίωση είναι η κύρια αιτία θανάτου για τις γυναίκες παγκοσμίως. Παρόλο που κοινωνικοοικονομικοί και πολιτιστικοί λόγοι συντελούν στην υποδιάγνωση της νόσου για τις γυναίκες, υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι, βιολογικοί μηχανισμοί, ορμονικοί και γενετικοί, είναι υπεύθυνοι για διαφορετική ευαισθησία στη νόσο, ανάμεσα στα δυο φύλλα.

Αφού εγκατασταθεί η TB λοίμωξη, η αντίσταση του οργανισμού θα εξαρτηθεί από την ενεργοποίηση των αντιμικροβιακών λειτουργιών των μακροφάγων διαμέσου της δράσεως των T- λεμφοκυττάρων και της παραγωγής κυτταροκινών.

Πίνακας 11: Παράγοντες κινδύνου για τη μετατροπή της λοίμωξης σε νόσηση.

❖	Ανοσοκαταστολή – Κορτικοειδή
❖	Αρνητική φυματοαντίδραση
❖	Μεταμόσχευση οργάνων
❖	Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
❖	Σιλίκωση
❖	Γαστρεκτομή, Νησιδοειλεακή παράκαμψη
❖	Σακχαρώδης διαβήτης
❖	Υποσιτισμός, αλκοολισμός, κάπνισμα
❖	Ενδοφλέβια χρήση ουσιών

Το τελικό αποτέλεσμα της μικροβιακής λοίμωξης στον οργανισμό θα εξαρτηθεί από την αλληλοεπίδραση των ενεργητικών επί των κατασταλτικών της άμυνας του οργανισμού μηχανισμών και της υπεριοχύσεως του ενός εναντίον του άλλου. Σημαντικός παράγων αναστολής της πορείας προς νόσηση είναι η προϋπάρχουσα της έκθεσης θετική φυματοαντίδραση.

Οι μεταμοσχευόμενοι φαίνεται ότι έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο προσβολής από τον γενικό πληθυσμό.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου (Πίνακας 11) είναι η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (10-15 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος), ο διαβήτης (2-3,6 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος), η σιλίκωση, η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών, η ανοσοκαταστολή (AIDS, λέμφωμα, κορτικοειδή), η γαστρεκτομή, η νησιδοειλεακή παράκαμψη, η αδύνατη σωματική κατασκευή, ο υποσιτισμός, ο αλκοολισμός και η βαριά καπνιστική συνήθεια.

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗ

Η φυματιώδης βακιλλαιμία κατά την διάρκεια της κύησης, μπορεί να καταλήξει σε λοίμωξη του πλακούντα ή του μητρικού γεννητικού σωλήνα. Μέσω της ομφαλικής φλέβας ή του αμνιακού υγρού μεταδίδεται η λοίμωξη στο έμβρυο. Είναι σπάνια. Από το 1980 μέχρι το 1994 αναφέρονται 29 περιπτώσεις. Ανησυχητική αύξηση κατά 41% της συγγενούς φυματίωσης αναφέρεται μεταξύ 1985 και 1992 για τις ΗΠΑ, με ταυτόχρονη αύξηση της νόσου κατά τη κύηση. Το γεγονός αυτό δεν παρατηρήθηκε τα επόμενα χρόνια. Ωστόσο, εξακολουθεί να είναι πάντα μια ασυνήθης νόσος που απαιτεί όμως έγκαιρη διάγνωση για άμεση χορήγηση αγωγής και έλεγχο της μετάδοσης στο προσωπικό και τα βρέφη ειδικά των μονάδων εντατικής θεραπείας νεογνών. Γυναίκες σε ηλικία τεκνοποίησης, με θετικό HIV, είναι σε αυξημένο κίνδυνο πλακουντιακής ή γεννητικής φυματίωσης, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο συγγενούς μετάδοσης.

ΆΛΛΟΙ ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

Πεπτική οδός – Τα ζώα ως πηγή μόλυνσης του ανθρώπου

Το μολυσμένο γάλα ευθύνεται κυρίως για τη μετάδοση της φυματίωσης με την πεπτική οδό. Ωστόσο έχει αποδειχθεί ότι σε αντίθεση με την μετάδοση της νόσου δια των πνευμόνων η μόλυνση δια του εντέρου ως πύλη εισόδου του μυκοβακτηριδίου, απαιτεί πολύ μεγαλύτερο αριθμό μυκοβακτηριδίων. Αν και ήταν πολύ συχνότερη στο παρελθόν, η παστερίωση του γάλακτος μείωσε κατά πολύ τον αριθμό των περιστατικών, δεν τα μηδένισε όμως εντελώς. Οφείλεται κυρίως στο «βόειο τύπο» μυκοβακτηριδίου, και οι γαλακτοφόρες αγελάδες είναι η κύρια πηγή μόλυνσης (φυματιώδης μαστίτιδα, στην Ελλάδα υπολογιζόταν το 1981, σε ποσοστό περίπου 5%). Ο κίνδυνος μετάδοσης με το κρέας υπάρχει κυρίως κατά τους χειρισμούς προετοιμασίας του, αφορά δε τους εργαζόμενους στους χώρους αυτούς. Η βρώση ψημένου μολυσμένου κρέατος δεν θεωρείται πρόβλημα διότι η ισχυρή θερμική επεξεργασία κατά την παρασκευή του φαγητού θανατώνει τους βακίλλους. Κίνδυνος αερογενούς μετάδοσης από τα βοοειδή υφίσταται για τους αμελκτές. Συνολικά το ποσοστό φυματίωσης βοείου τύπου στον άνθρωπο κυμαίνεται σε διάφορες χώρες από 3 - 5%. Εξακολουθούν στις αναπτυγμένες χώρες να ανιχνεύονται περιπτώσεις φυματίωσης από μ. bovis, φαίνεται όμως ότι οφείλονται περισσότερο σε αναζωπύρωση νόσου ή σε απόκτηση της λοίμωξης στο εξωτερικό με την εισαγωγή κοπαδιών από χώρες της Ευρασίας όπου η νόσος ενδημεί.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ

Δοκιμασία Μαντουχ
Αντιφυματικό εμβόλιο BCG

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II: Δοκιμασία Mantoux - Αντιφυματικό εμβόλιο BCG

Α. ΔΕΡΜΑΤΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΦΥΜΑΤΙΝΗΣ Ή ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΜΑΝΤΟΥΧ

Δερματοαντίδραση φυματίνης

Η φυματινοαντίδραση, ως διαγνωστική δοκιμασία εμφανίζεται στη βιβλιογραφία του 1891 πέντε μήνες μετά την ανακάλυψη της φυματίνης από τον R. Koch. Από τότε και μέχρι σήμερα συνεχίζει να αποτελεί τη μόνη διαγνωστική δοκιμασία που υπάρχει για την εντόπιση της φυματιώδους μόλυνσης η οποία είναι ασυμπτωματική. Από αυτούς που έχουν μολυνθεί το 90% παραμένει ελεύθερο νόσου εφ' όρου ζωής, το 5% θα εμφανήσει νόσο τα πρώτα 2 χρόνια μετά τη μόλυνση, ενώ το υπόλοιπο 5% στα επόμενα χρόνια της ζωής τους. Υπάρχουν όμως ομάδες πληθυσμού όπου η πιθανότητα νόσησης μετά από τη μόλυνση είναι πολύ μεγάλη και γι' αυτό επιβάλλεται η αναζήτηση αυτών των ατόμων που θα πάρουν κημειοπροφύλαξη, ώστε να προληφθεί η νόσηση και η διασπορά. Είναι γνωστό ότι η αύξηση κρουσμάτων από το 1985 και μετά, έτσι ώστε η φυματίωση να αποτελεί γι' άλλη μια φορά απειλή για την ανθρωπότητα, οφείλεται στην αύξηση του αριθμού των ευαίσθητων αυτών ομάδων^{26,27}.

Η αύξηση της φυματινοαντίδρασης δεν περιορίζεται μόνο στην πρόληψη ή στην επιδημιολογική μελέτη της νόσου, αλλά βοηθά σημαντικά και στην κλινική διάγνωση. Έτσι σε ασθενείς με συμπτωματολογία και ακτινογραφία συμβατή με φυματίωση, η φυματινοαντίδραση αποτελεί απαραίτητο διαγνωστικό κριτήριο.

Όμως, όπως όλες οι διαγνωστικές δοκιμασίες έτσι και η φυματινοαντίδραση δεν έχει ούτε 100% ευαισθησία ούτε 100% ειδικότητα. Επομένως υπάρχουν ψευδώς αρνητικής ή ψευδώς θετικής αντίδρασης, το ποσοστό των οποίων ποικίλει ανάλογα με την ηλικία, την ανοσολογική κατάσταση των ατόμων, τη γεωγραφική περιφέρεια, την ποιότητα της φυματίνης, τον τρόπο εφαρμογής κ.λ.π.

Η ερμηνεία της σε μερικές περιπτώσεις παρά τις τροποποιήσεις που έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια για να μειωθεί αυτό το ποσοστό εξακολουθεί να είναι πρόβλημα.

Γενικά περί Φυματινών

Το 1939 η Florence Seibert παρασκεύασε κεκαθαρμένη φυματίνη με τον κωδικό παραγωγής LOT 49608, η οποία ονομάστηκε PPD-S (Purified Protein Derivative Standard), και κατατέθηκε στο τμήμα σταθερών βιολογικών προϊόντων των Η.Π.Α., ως πρότυπο προϊόν. Μετά από αυτό, κάθε νέα φυματίνη, από όλα τα εργαστήρια παραγωγής, θα είχε την PPD-S ως μέτρο σύγκρισης, σύμφωνα και με απόφαση του WHO.

Ως διεθνής μονάδα (IU) κεκαθαρμένης φυματίνης ορίζεται το

βιολογικό ισοδύναμο που περιέχεται σε 0,000028mg PPD-S, εκ του οποίου το δραστικό συστατικό είναι 0,00002mg. Ο όρος IU αντικατέστησε τον παλιό Tuberculin Unit (TU).

Το 1952 το Ινστιτούτο ορών της Κοπεγχάγης παρασκεύασε το Lot RT23 για λογαριασμό της Unicef, η οποία θα το χρησιμοποιούσε τις αναπτυσσόμενες χώρες. Για πρώτη φορά προστέθηκε σταθεροποιητικό προϊόν Polyxyethylene derivative of Sorbitan mono-oleate (Tween 80). Το πρόσθετο αυτό διατηρεί σταθερή την αντιγονική ικανότητα της φυματίνης και παρεμποδίζει την προσρόφηση του αντιγόνου σε φιαλίδια και σύριγγες.

Παρά το γεγονός ότι οι διάφορες φυματίνες έχουν αντιγονική ισχύ παραβλητή με την PPD-S, εν τούτοις έχουν πολλές διαφορές μεταξύ τους και μάλιστα η ίδια φυματίνη μπορεί να εμφανίζει διαφορετική αντιγονική διέγερση σε διάφορες περιοχές. Οι διαφορές αυτές οφείλονται σε πάρα πολλούς παράγοντες όπως το κλίμα, η κατάσταση θρέψης του πληθυσμού, η ύπαρξη λοιμωδών νοσημάτων, ο επιπολασμός με άτυπα μυκοβακτηρίδια, το γενετικό υπόστρωμα του πληθυσμού κ.α.

Είναι γνωστό επίσης ότι πλην της PPD-S που παρασκευάστηκε από ένα στέλεχος M. Tuberculosis, οι υπόλοιπες φυματίνες παρασκευάστηκαν από δύο ή περισσότερα στελέχη M. Tuberculosis με μικρές γενετικές διαφορές. (RT23, επτά στελέχη M.T.)

Η προηγούμενη φυματίνη Pasteur – Merieux παρασκευάστηκε από δύο στελέχη M.Φ. και ένα στέλεχος M. Bovis. Αυτό την έκανε έντονα αντιγονική σε παιδιά εμβολιασμένο με BCG και είναι σε όλους μας γνωστά προβλήματα με το BCG και τη Mantoux στη χώρα μας.

Για όλους τους παραπάνω λόγους υπάρχει η αρχή ότι: «Κάθε νέα φυματίνη πρέπει να δοκιμάζεται προηγουμένως στον πληθυσμό που πρόκειται να εφαρμοσθεί για διάγνωση φυματιώδους μόλυνσης και όταν χρησιμοποιηθεί, πρέπει να παραμείνει η ίδια παρτίδα παραγωγής για πολλά χρόνια, ώστε οι υπηρεσίες υγείας να εξοικειωθούν με τη χρήση της και τα αποτελέσματά της»²⁸.

Φυματίνη RT23, Staten's Serum Institute, Copenhagen

Στην Ελλάδα έως το 1957 χρησιμοποιείτο η παλαιά, μη κεκαθαρμένη φυματίνη (Old Tuberculin), με όσα προβλήματα δημιουργούσε το προϊόν αυτό, με ψευδώς θετικά κυρίως αποτελέσματα.

Από το 1958 η φυματίνη αυτή αντικαταστάθηκε από την κεκαθαρμένη φυματίνη του Ινστιτούτου ορών της Κοπεγχάγης (SSI) Lot RT23. Χρησιμοποιήθηκε ως το 1989, οπότε, για οικονομικούς λόγους (υψηλό κόστος) αντικαταστάθηκε από την φυματίνη Lot IP48 του Ινστιτούτου Pasteur, η οποία παρέμεινε σε χρήση έως το 1994.

Το 1995 η τελευταία αντικαταστάθηκε από την φυματίνη Lot 5180 του ίδιου εργαστηρίου παραγωγής με την IP 48. Την αντικατάσταση επέβαλε η μη αντιγονική σταθερότητα του προϊόντος λόγω μη ύπαρξης στο διάλυμα σταθεροποιητικού παράγοντα Tween 80.

Η φυματίνη 5180A Pasteur – Merieux χρησιμοποιήθηκε από το

1995-2004, οπότε από 1.10.04 αντικαταστάθηκε και πάλι από την φυματίνη RT23, παραγωγής Κοπεγχάγης.

Πρόκειται για παλαιά, όπως αναφέρθηκε, φυματίνη η οποία χρησιμοποιήθηκε στη χώρα μας από το 1958-1988. Είναι σταθερό το διάλυμα, παρ' όλο που μερικοί υποστηρίζουν ότι έχασε μέρος της αντιγονικότητάς της, διότι η αρχική ποσότητα 670gr ξηρής μορφής από την οποία παράγοντα τα έτοιμα διαλύματα παρασκευάστηκε πριν από 50 περίπου χρόνια.

Είναι ευαίσθητη στο φως και την υψηλή θερμοκρασία, όπως όλες οι φυματίνες. Διαγνωστικό απαιτούνται 5IU/0,1ml και όπως φαίνεται στο φιαλίδιο περιέχει 2TU/0,1ml. Αυτό είναι παραπλανητικό διότι μια TU της RT23 αντιστοιχεί σε 3 IU, άρα στην χορηγούμενη ποσότητα περιέχονται 6 IU/0,1ml.

Δίνει συχνά αρνητικά αποτελέσματα επί εμβολιασμένων παιδιών ή επί θετικού αποτελέσματος, οι διηθήσεις είναι πολύ μικρότερες από ότι με την 5180A.

Σε μελέτη μας όπου χορηγήθηκε συγχρόνως στα δύο αντιβράχια η LOT 5180A και η RT23, επί εμβολιασμένων παιδιών με BCG προ έτους, υπήρξαν τα παρακάτω αποτελέσματα:

Tubercullin Lot	Θετικά αποτελέσματα	5-9mm	10-15mm	>16mm
5180A	143/136(95.1) $\rho < 0.001$	45(33.2) $\rho < 0.01$	75(55.1)N.S.	16(11.7) $\rho < 0.01$
RT23	143/104(73.2)	53(51)	48(46.1)	3(2.9)

Πίνακας 12: www.pedtb.gr

Είναι εμφανής η διαφορά της αποσυρθείσας φυματίνης από την RT23. Ελπίζουμε ότι τα προβλήματα από το BCG και την φυματινοαντίδραση, θα είναι λιγότερα στο μέλλον.

Σε ότι αφορά την φυσική μόλυνση από M. Tuberculosis, τα αποτελέσματα με την νέα φυματίνη και την προηγούμενη σε 450 παιδιά και 914 αντίστοιχα, διαφόρων ηλικιών με βεβαιωμένη νόσος η μόλυνση, φαίνονται στους παρακάτω πίνακες.

Κατανομή του μεγέθους της φυματινοαντίδρασης με τη φυματίνη lot RT23
Στις παρενθέσεις αναγράφονται τα ποσοστά επί τοις εκατό.

Ηλικία (σε έτη)	<10mm	10-15mm	16-20mm	>20mm	Σύνολο
0-3	3(2.2)	83(60)	33(24)	19(14)	138(40)
4-6	1(0.8)	64(54.7)	30(25.5)	22(19)	117(26)
7-14	1(0.5)	94(48)	61(31.2)	39(20)	195(44)
Σύνολο	5(1)	241(28)	124(28)	80(18)	450(100)

Πίνακας 13: www.pedtb.gr

Κατανομή του μεγέθους της φυματινοαντίδρασης με τη φυματίνη lot 5180A
Στις παρενθέσεις αναγράφονται τα ποσοστά επί τοις εκατό.

Ηλικία (σε έτη)	<10mm	10- 15mm	16- 20mm	>20mm	Σύνολο
0-3	6(3.9)	102(66)	39(25)	8(5)	155(17)
4-6	5(2.4)	120(58)	60(29)	21(10)	206(22.5)
7-14	8(1.4)	264(48)	186(34)	95(17)	553(60.5)
Σύνολο	19(2)	486(53)	285(31)	124(14)	914(100)

Πίνακας 14: www.pedtb.gr

Φαίνεται από τη μελέτη των πινάκων, ότι η νέα φυματίνη είναι περισσότερο αντιγονική έναντι της προηγούμενης, επί φυσικής μόλυνσης παιδιών, όλων των ηλικιών. Εν τούτοις και σε γενικές γραμμές, φαίνεται ότι η συμπεριφορά τόσο της προηγούμενης, όσο και της νέας είναι παραβλητή και με αυτόν τον τρόπο δεν θα υπάρξει αιφνιδιασμός των στελεχών υγείας²⁸.

Μονάδες φυματίνης

Η ισχύς της φυματίνης μετράται σε διεθνείς μονάδες (IU, International Units). Μια διεθνής μονάδα φυματίνης εκφράζει τη βιολογική δραστηριότητα της φυματίνης που περιέχεται σε συγκεκριμένη ποσότητα (mg ή ml) του παρασκευάσματος της φυματίνης.

Η παλαιά (OT) και η καθαρμένη (PPD) φυματίνη δεν παρουσιάζουν διαφορετική περιεκτικότητα (ανά μονάδα όγκου) φυματίνης (απλώς, στην καθημερινή ιατρική πράξη ή παλαιά φυματίνη εκφράζεται σε αραιώση, π.χ. αραιώση 1:10.000, ενώ η PPD εκφράζεται σε μονάδες).

Σε 1ml παλαιάς (OT) ή καθαρμένης (PPD) φυματίνης περιέχονται 100.000 διεθνείς μονάδες (IU) φυματίνης. Από τη βάση αυτή προκύπτουν οι ακόλουθες σχέσεις (πίνακας 15):

Πίνακας 15: ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΦΥΜΑΤΙΝΗΣ/ml ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ (ΟΤ ή PPD)* ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΙΑ ΟΤ-PPD.

Διάλυμα ΟΤ (αραίωση)	Ποσότητα** διαλύματος ΟΤ ή PPD	Περιεκτικότητα φυματινης
1:10.000	1ml	10IU
	0,1ml	1IU
1:1.000	1ml	100IU
	0,1ml	10IU
1:100	1ml	1000IU
	0,1ml	100IU

* 1ml ΟΤ ή PPD περιέχει 100.000 IU φυματινης

** Η ποσότητα του ενιεμένου ενδοδερμικά διαλύματος PPP-RT23 είναι είτε: 0,1ml (2IU) διαλύματος (κόκκινη ετικέτα) 0,1ml (1IU) διαλύματος (μπλε ετικέτα)

Περιγραφή φυματινοαντίδρασης

Η φυματινοαντίδραση είναι δερματική αντίδραση επιβραδυνόμενου τύπου υπερευαισθησίας προς το αντιγόνο(φυματινοπρωτεΐνη) του μικροβίου η οποία αναπτύσσεται 2-10 εβδομάδες μετά τη μόλυνση και την ανάπτυξη κυτταρικής ανοσίας και συνήθως παραμένει εφ' όρου ζωής αν και είναι δυνατόν να εξασθενήσει. Η είσοδος του αντιγόνου στο δέρμα ελκύει σειρά αντιδράσεων οι οποίες είναι παρόμοιες με τις αντιδράσεις της κυτταρικής ανοσίας. Δηλαδή υπάρχει η φάση της αναγνώρισης (cognitive phase) όπου το αντιγόνο (φυματίνη) παρουσιάζεται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, στα κύτταρα μνήμης GD4 TH1 τα οποία αναγνωρίζουν την ξένη πρωτεΐνη.

Ακολουθεί η φάση της ενεργοποίησης (activation phase) κατά την οποία τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα παράγουν κυτταροκίνες από τις οποίες τέσσερις παρουσιάζουν μεγαλύτερο ενδιαφέρον όπως η (IL-2) ιντελευκίνη 2, η (IFN-γ) ιντερφερόνη - γ, ο παράγων νέκρωσης όγκου (TNF) και η (LT) λεμφοτοξίνη. Οι κυτταροκίνες πολλαπλασιάζουν και δραστηριοποιούν περαιτέρω τα λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα. Προκαλούν την παραγωγή αγγειοδιασταλτικών ουσιών όπως η προστακυκλίνη (PGL₂) και το NO (nitric oxide) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των φλεβιδίων, καθώς επίσης προάγουν και την παραγωγή μορίων προσκόλλησης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (π.χ. E-Selectin, VCAM-1, IGAM-1) μέσω των οποίων συρρέουν στην περιοχική έγχυση του αντιγόνου, αρχικά πολυμορφοπύρρηνα και στη συνέχεια λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα. Ακολουθεί εξαγγείωση ινωδογόνου το οποίο μετατρέπεται στους ιστούς σε ινώδες. Η συρροή των προαναφερθέντων στοιχείων δημιουργεί τη δερματική διήθηση στη φυματινοαντίδραση.

Η 3^η φάση είναι η φάση της λύσεως καθώς τα ενεργοποιημένα μακροφάγα προσπαθούν να εξαφανίσουν το ξένο αντιγόνο.

Η χρονική εξέλιξη των φαινομένων που παρατηρούνται μετά την ενδοδερμική έγχυση φυματινής είναι η ακόλουθη. Μετά από 4 ώρες παρατηρείται συρροή πολυμορφοκυττάρων η οποία υποχωρεί. Δώδεκα ώρες μετά, περίπου, αρχίζει η διήθηση από τα λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα. Ακολουθεί μετατροπή των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών τα οποία αρχίζουν να γίνονται μεγάλα στρογγυλά και ανώμαλα και τέλος αρχίζουν στις 18 ώρες να εξαγγειώνονται μεγαλομοριακές πρωτεΐνες από το πλάσμα. Η διήθηση του δέρματος εμφανίζει τη μέγιστη διάμετρο στις 48-72 ώρες²⁷.

Γενικά για την δερμοαντίδραση Mantoux

Ο τρόπος χορήγησης του αντιγόνου πέρασε από πολλές φάσεις. Η ανάγκη όμως αντικειμενικής εκτίμησης της φυματοαντίδρασης με ποσοτική μέτρηση, οδήγησε στην τοποθέτηση της ενδοδερμικής έγχυσης του αντιγόνου με τη μέθοδο που πρωτοεφάρμοσε ο Γάλλος γιατρός Charles Mantoux το 1908.

Άλλοι τρόποι χορήγησης είναι η δερματική δια σκαριφισμού (Von Pirquet), η διαδερμική (Moro), στον επιπεφύκοτα (Caimette), η υποδόρια (Hamburger, δηλ. τροποποίηση της υποδόριας χορήγησης του R. Koch) και η δια πολλαπλών νυγμών (Time, Heat) η οποία χρησιμοποιείται και σήμερα σε μαζικές και ταχείες δοκιμασίες. Η μέθοδος των πολλαπλών νυγμών επιβεβαιώνεται πάντοτε με Mantoux εκτός εάν είναι φλυκταινώδης οπότε θεωρείται θετική.

Η μέθοδος Mantoux συνίσταται στην ενδοδερμική έγχυση, 0,1ml φυματινής 5TU στην εκτατική επιφάνεια του αντιβραχίου με ειδική σύριγγα και βελόνα, η αιχμή της οποίας πρέπει να κατευθύνεται προς τα πάνω. Πρέπει να σχηματισθεί πομφός διαμέτρου 6-10mm. Εάν υπάρχει αιμορραγία λόγω βαθιάς εισόδου στο δέρμα ή απώλεια φυματινής από την περιοχή του νυγμού και μη σχηματισμός του προαναφερθέντος πομφού, τότε η δοκιμασία πρέπει να επαναληφθεί και σε απόσταση αρκετών εκατοστών από την πρώτη περιοχή. Η εκτίμηση θα γίνει σε 48-72 ώρες. Θα μετρηθεί μόνο η διήθηση στο δέρμα και όχι η ερυθρότητα. Η μέτρηση του εγκάρσιου άξονα της διήθησης θα γίνει με το υποδεκάμετρο και θα καταγραφεί σε mm. Η διήθηση παραμένει μέχρι και μία εβδομάδα μετά την ενδοδερμική έγχυση.

Έχει ενδιαφέρον να περιγραφεί πώς καθορίστηκαν τα όρια της θετικής φυματοαντίδρασης. Μετά την ομοφωνία ως προς τη δόση, τον τρόπο χορήγησης της φυματινής και τη μέτρηση της φυματοαντίδρασης, μελετήθηκε σε διάφορα μέρη του κόσμου από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας η φυματοαντίδραση Mantoux (5TU) σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση και στο γενικό πληθυσμό²⁹. Η κατανομή της διήθησης της Mantoux στους πάσχοντες είχε μια κανονική κατανομή με μέση διακύμανση διαμέτρου διήθησης από 12,8mm στη Ν. Ινδία έως 18,8mm στο Σουδάν. Η κατανομή αυτή ήταν περίπου ίδια σε όλα τα μέρη του

κόσμου όπου εφαρμόστηκε. Η ίδια μελέτη στο γενικό πληθυσμό και όχι σε πάσχοντες έδειξε κατανομή διαμέτρου διήθησης σε δύο καμπύλες. Η δεξιά καμπύλη αφορά φυματοαντιδράσεις από 6-26mm με το μεγαλύτερο πληθυσμό (κορυφή καμπύλης στα 14-15mm). Αυτή η κατανομή η οποία μοιάζει με εκείνη των πασχόντων των TBC οδηγεί στην υπόθεση ότι η ομάδα αυτή έχει μολυνθεί αναμφισβήτητα από το μυκοβακτήριδιο της φυματίωσης. Η άλλη ομάδα με Mantoux < από 5mm δεν πρέπει να έχει μολυνθεί από το μυκοβακτήριδιο. Αυτός ο σαφής διαχωρισμός δεν υπάρχει σ' όλες τις μελέτες αλλά διαφοροποιείται σε ορισμένες γεωγραφικές περιοχές του κόσμου όπου υπάρχουν άλλα μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια. Σ' αυτές τις περιοχές υπάρχει και μια άλλη καμπύλη μεταξύ 6-11mm. Η μελέτη της φυματοαντίδρασης με άλλες φυματίνες από άτυπα μυκοβακτηρίδια (π.χ. PPD – B(Battey), PPP – G(Gause) κ.λ.π. σ' αυτές τις περιοχές έδειξε διηθήσεις 6-11mm και επιβεβαίωσε την υπόθεση.

Συμπερασματικά οι μελέτες οι οποίες έγιναν σε μεγάλες ομάδες πληθυσμού και σε διάφορες γεωγραφικές περιοχές έδειξαν ότι: 1) φυματοαντιδράσεις ≥ 12 mm οφείλονται σε μολύνσεις από μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης, 2) φυματοαντιδράσεις <5mm δείχνουν ότι υπάρχει μόλυνση, και 3) αντιδράσεις 6-11mm μπορεί να οφείλονται σε μολύνσεις είτε από μυκοβακτηρίδια φυματίωσης είτε από άλλα μυκοβακτηρίδια²⁶.

Η παρακολούθηση ατόμων με θετική φυματοαντίδραση για πολλά χρόνια έδειξε ότι είχαν μεγαλύτερη αντίδραση πιθανότατα νόσησης και όχι ανοσία όπως είχε θεωρηθεί αρχικά.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη φυματίνη σπάνια παρατηρούνται και περιλαμβάνουν το σχηματισμό φλύκταινας ή έλκους, τη διόγκωση επιχωρίων λεμφαδένων και τον πυρετό. Η αντιμετώπιση είναι τοπική κάλυψη με αποστειρωμένη γάζα για την αποφυγή επιμολύνσεων και αντιπυρετικά. Αλοιφές με ή χωρίς κορτικοειδή δεν έχει αποδειχθεί ότι βοηθούν³⁰.

Η φυματοαντίδραση διενεργείται σε άτομα που έχουν αυξημένο κίνδυνο νόσησης και σε ασθενείς που πιθανόν πάσχουν από ενεργό φυματίωση (Πίνακας 16).

Φυματοαντίδραση Mantoux <5mm θεωρείται αρνητική με την έννοια της απουσίας μόλυνσης εφ' όσον δεν συντρέχουν οι λόγοι που περιγράφονται στον Πίνακα 17. Η απουσία αντίδρασης στη φυματίνη δεν

Πίνακας 16.

Άτομα που πρέπει να υποβάλλονται σε δερμοαντίδραση Mantoux.	
1.	Άτομα με σημεία (ακτ/κά) ή και συμπτώματα ενεργού TBC.
2.	Άτομα που ήρθαν πρόσφατα σε στενή επαφή με πάσχοντες από μεταδοτική μορφή TBC.
3.	Άτομα με παθολογική ακτ/φία θώρακα συμβατή με παλαιά TBC.
4.	Άτομα με ιατρικό ιστορικό που αυξάνει τον κίνδυνο νόσησης από TBC (πυριτίαση, γαστρεκτομή, σακχαρώδης διαβήτης, ανοσοκατασταλτική θεραπεία, ΧΝΑ, λεμφώματα

κ.λ.π.)

5. Άτομα με HIV μόλυνση.
6. Άτομα με αυξημένο κίνδυνο πρόσφατης μόλυνσης με Μ. φυματίωσης, π.χ. μετανάστες από χώρες με υψηλό ποσοστό νόσησης (Ασία, Αφρική κ.λ.π.), πληθυσμοί που ζουν εξαθλιωμένοι σε μεγάλες πόλεις, προσωπικό και τρόφιμοι διαφόρων ιδρυμάτων (φυλακές, ψυχιατρεία, γηροκομεία, στρατώνες, σχολεία κ.λ.π.

αποτελεί ούτε τη μόλυνση ούτε τη νόσο όπως φαίνεται στον Πίνακα. Η διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας η οποία προκαλεί αρνητική φυματινοαντίδραση ονομάζεται ανεργία. Περίπου 10-25% των ασθενών με ενεργό φυματίωση και θετικά πτύελα έχουν αρνητική Mantoux χωρίς να υπάρχει άλλος λόγος ανοσοκαταστολής. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών που έχουν μολυνθεί με HIV και το μυκοβακτηρίδιο TBC έχουν αρνητική Mantoux και από τους ασθενείς με AIDS πάνω από το 60%. Όταν υπάρχει υποψία ανεργίας και επομένως ψευδώς αρνητική Mantoux γίνεται έλεγχος της επιβραδυνόμενου τύπου δερματικής υπερευαισθησίας σε άλλα αντιγόνα, στα οποία ο εξεταζόμενος συνήθως έχει εκτεθεί και επομένως πρέπει να αναπτύξει επιβραδυνόμενου τύπου υπερευαισθησία.

Σήμερα χρησιμοποιείται ευρέως γι' αυτόν το σκοπό το «Mytili test» το οποίο περιλαμβάνει τα αντιγόνα τετάνου, στρεπτοκόκκου, φυματινής, πρωτέα, candida, τριχόφυτου και διφθερίτιδας. Ο χημικός παράγων DNCB (Dinitro chlobenzene) προκαλεί επιβραδυνόμενου τύπου ευαισθησίας η οποία ελέγχεται με ενδοδερμική έγχυση όπως η Mantoux και διατηρείται περίπου 1 χρόνο.

Πίνακας 17:

Αιτία ψευδώς αρνητικής φυματινοαντίδρασης

- | | |
|-----|---|
| I. | Παράγοντες που σχετίζονται με τον εξεταζόμενο |
| α. | Λοιμώξεις: ιογενείς (π.χ. ιλαρά, ανεμοβλογιά, παρωτίτιδα), μικροβιακές (π.χ. τυφοειδής πυρετός, βρουκέλλωση, λέπρα, κοκίτης, βαριά φυματίωση -TBC, πλευρίτιδα), μυκητιασικές (π.χ. βλαστομύκωση). |
| β. | Εμβολιασμοί με ζώνες ιούς, π.χ. ιλαράς, παρωτίτιδας, πολυμυελίτιδας. |
| γ. | Μεταβολικές διαταραχές, π.χ. χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. |
| δ. | Διαταραχές θρέψης, π.χ. σοβαρή υπολευκωματιναιμία. |
| ε. | Νοσήματα αίματος και λεμφικού ιστού, π.χ. λευχαιμίες N. Hodgkin's λεμφώματα. |
| στ. | Σαρκοείδωση. |
| η. | Φάρμακα, π.χ. κορτικοειδή ανοσοκατασταλτικά. |
| θ. | Ηλικία, νεογόννητα, υπερήλικες. |

	<ul style="list-style-type: none"> ι. Πρόσφατη λοίμωξη ή βαριά λοίμωξη TBC. κ. Διάφορα αίτια, π.χ. ατοπική δερματίτιδα, stress, εγχείρηση, εγκαύματα, ψυχικά νοσήματα, αντίδραση μοσχεύματος κατά ξενιστών.
II.	Παράγοντες που σχετίζονται με τη φυματινή <ul style="list-style-type: none"> • Ακατάλληλη φύλαξη (φώς, θερμότητα) • Μόλυνση, ακατάλληλο διάλυμα, προσκόλληση στο τοίχωμα του φιαλιδίου φύλαξης, χημική μετουσίωση.
III.	Παράγοντες που σχετίζονται με την τεχνική χορήγησης. <ul style="list-style-type: none"> α. Μικρή ποσότητα αντιγόνου. β. Παραμονή στην πλαστική σύριγγα. γ. Βαθιά έγχυση.
IV.	Παράγοντες που σχετίζονται με το «διάβασμα» της Mantoux <ul style="list-style-type: none"> • Απειρία του εξεταστού. • Λανθασμένη μέτρηση. • Συνειδητή ή μη προκατάληψη.

Χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της κυτταρικής ανοσίας συνήθως σε ασθενείς με νεοπλάσματα. Εάν υπάρχει θετική αντίδραση, δηλ. διήθηση στα άλλα αντιγόνα τότε η αρνητική Mantoux είναι αληθώς αρνητική. Εάν δεν υπάρχει τότε σημαίνει ανεργία.

Η Mantoux $\geq 5\text{mm}$ θεωρείται θετική στα άτομα που περιλαμβάνονται στον Πίνακα 18. Mantoux $\geq 10\text{mm}$ θεωρείται θετική για τα άτομα που περιλαμβάνονται στον Πίνακα 19. Τέλος Mantoux $\geq 15\text{mm}$ θεωρείται θετική σ'όλα τα άτομα που δεν έχουν παράγοντες κινδύνου για TBC όπως αναφέρθηκαν στους πίνακες.

Ο εμβολιασμός με το εμβόλιο BCG (εξασθενημένος βάκιλλος βόειου τύπου, M – bovis) προκαλεί θετική φυματινοαντίδραση η οποία δεν ξεπερνάει συνήθως τα 10mm ^{30,31}.

Υπάρχουν περιπτώσεις συνήθως σε άτομα άνω των 55 ετών όπου η φυματινοαντίδραση εξασθενεί με το χρόνο. Η ενδοδερμική έγχυση του αντιγόνου κατά τη φυματινοαντίδραση μπορεί να ενεργοποιήσει την αντίδραση έτσι ώστε σε επανέλεγχο μέχρι και μετά από ένα χρόνο η Mantoux να «βρεθεί» θετική ενώ στην προηγούμενη μέτρηση είχε χαρακτηριστεί αρνητική. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται Booster. Το πρόβλημα που μπορεί να προκύψει είναι να θεωρηθεί η 2^η Mantoux ως πρόσφατη θετικοποίηση και επομένως πρόσφατη μόλυνση.

Πίνακας 18

Mantoux $\geq 5\text{mm}$ θεωρείται θετική στα:
<ul style="list-style-type: none"> • Άτομα με μόλυνση HIV. • Άτομα που είχαν στενή επαφή με ασθενείς με μολυσματική TBC. • Άτομα με ακ/φία ενδεικτική παλαιάς TBC.

Πίνακας 19

<p>Mantoux \geq 10mm θεωρείται θετική για τις εξής ομάδες:</p> <ul style="list-style-type: none">• Άτομα με ορισμένα ιατρικά προβλήματα (π.χ. πρόσφατη μόλυνση με μυκοβακτηρίδιο TBC δηλ. τα τελευταία δύο χρόνια, σακχαρώδης διαβήτης, πυριτίαση, κορτικοειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά, Ca εγκεφάλου – τραχήλου, νοσήματα αίματος και λεμφικού ιστού, τελικά στάδια χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, γαστρεκτομή, χρόνια σύνδρομα δυσαπορροφήσεως, χαμηλό σωματικό βάρος).• Χρήστες i.v. ναρκωτικών ουσιών• Άτομα από περιοχές με υψηλό δείκτη TBC. Παιδιά κάτω των 4 ετών. Τρόφιμοι ιδρυμάτων. Πληθυσμοί που ζουν σε συνθήκες μεγάλης φτώχειας ή εξαθλίωσης (άστεγοι κ.λ.π.)
--

Για να αποκλειστεί αυτή η πιθανότητα θα πρέπει να επαναληφθεί η Mantoux σε 1 – 2 εβδομάδες (φυματινοαντίδραση σε 2 φάσεις: (two steps process) και εάν είναι θετική τότε πρόκειται για Booster φαινόμενο και όχι για πρόσφατη λοίμωξη. Αυτή η διαδικασία της Mantoux 2 φάσεων εφαρμόζεται στα άτομα που ελέγχονται περιοδικά για τον κίνδυνο πρόσφατης λοίμωξης (π.χ. υπάλληλοι Νοσοκομείων).

B. ΤΟ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΟ ΕΜΒΟΛΙΟ BCG

Ιστορική Αναδρομή

Οι πρώτες προσπάθειες για εφαρμογή αντιφυματικού εμβολίου, άρχισαν αμέσως μετά την ανακάλυψη του μυκοβακτηριδίου του Koch (24/3/1882), είτε με τη χρησιμοποίηση βακτηριδίων ανθρωπίου ή βοείου τύπου, είτε προϊόντων ή καλλιεργειών αυτών.

Το 1902 οι Von Behring, Romer και Ruppel, αποπειράθηκαν να πετύχουν εμβολιασμό βοοειδών με μικρή ποσότητα ζώντων μυκοβακτηριδίων ανθρωπίου τύπου μικρής λοιμογόνου δύναμης. Τα εμβολιασμένα ζώα ανέπτυξαν σχετική ανοσία στη φυματιώδη λοίμωξη, μικρής όμως διάρκειας.

Παρόμοιες προσπάθειες έγιναν από τον ίδιο τον R. Koch και από τους Gerard Weld, W. Williams στην Αμερική, Selter στη Γερμανία, Vallee και Arloing στη Γαλλία. Όλες οι μέθοδοι παρουσίαζαν ένα βασικό μειονέκτημα. Διέσπειραν στο περιβάλλον εξασθενημένα ζώντα μυκοβακτηρίδια και ήταν δυνατόν να προκαλέσουν φυματιώδη λοίμωξη. Επιπλέον μπορούσαν να προκαλέσουν φυματίωση και στα εμβολιασμένα ζώα.

Οι Calmette και Guerin στο Ινστιτούτο Pasteur της Λίλλης, με πειράματα σε βοοειδή από το 1906, προσπάθησαν να επιτύχουν παραγωγή

στελεχών μυκοβακτηριδίων χωρίς λοιμογόνο δύναμη που διατηρούσαν όμως πλήρη αντιγονική ισχύ. Τελικά μετά από 13 ολόκληρα χρόνια και 230 ανακαλλιέργειες μυκοβακτηριδίων βοείου τύπου, σε θεραπευτικό υλικό από βρασμένα γεώμηλα σε χολή βοός που περιείχε γλυκερίνη σε ποσοστό 5% πέτυχαν την παραγωγή του βακίλου Calmette – Guérin, απ’ όπου και η ονομασία του εμβολίου (B.C.G.) Ο βάκιλος αυτός έχει χάσει για πάντα τη λοιμογόνο δύναμη του και δεν μπορεί να την επανακτήσει καλλιεργούμενος με ποικίλες μεθόδους σε διάφορα θεραπευτικά υλικά.

Το BCG εφαρμόστηκε στη Γαλλία από το 1921, αρχικά από το στόμα και αργότερα ενδοδερμικά, τρόπος που τελικά επικράτησε. Το 1928 σε ειδική διάσκεψη της Κοινωνίας των Εθνών, κρίθηκε ότι το BCG είναι ακίνδυνο και προκαλεί έκδηλο βαθμό ανοσίας στον άνθρωπο. Το 1930 το Διεθνές Συνέδριο κατά της φυματίωσης στο Όσλο, με την εμπειρία εμβολιασμού με BCG ενός εκατομμυρίου ατόμων σε όλο τον κόσμο, επιβεβαίωσε την αποτελεσματικότητα του εμβολίου.

Ενώ η χρήση του εμβολίου είχε γενικευθεί στην Ευρώπη, το 1930 πέθαναν στο Lubec της Γερμανίας 72 από τα 251 παιδιά που εμβολιάστηκαν τη διετία 1929-1930, εξ αιτίας επιμόλυνσης του εμβολίου από λοιμογόνο βακτηρίδιο ανθρωπέιου τύπου. Το ατύχημα αυτό υπονόμεισε την εφαρμογή του BCG που άρχισε και πάλι να εφαρμόζεται συστηματικά με τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο. Μέχρι το 1948 είχαν εμβολιασθεί 10 εκατομμύρια άτομα σε όλο τον κόσμο³².

Από το 1950 η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας περιλαμβάνει το BCG στις οδηγίες της προς τα Εθνικά Προγράμματα εμβολιασμών και στα τέλη του 20ου αιώνα οι εμβολιασμοί συνολικά τα 3 δισεκατομμύρια παγκοσμίως.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΜΥΝΑΣ

Το εμβόλιο προκαλεί τεχνητή πρωτοπαθή εξωπνευμονική μόλυνση, αφού αποτελείται από εξασθενημένα μέσω ανακαλλιεργειών φυματοβακτηρίδιο. Στοχεύει στην ανάπτυξη κυτταρικής ανοσίας. Το BCG μιμείται τη φυσική λοίμωξη, προκαλεί δε τοπικά ανάπτυξη κοκκιώματος με παρόμοια ιστοπαθολογική εικόνα. Η κυτταρική ανοσία που αναπτύσσεται προστατεύει τον ανθρώπινο οργανισμό για 5-10 χρόνια. Κάθε μεταγενέστερη του εμβολίου φυσική λοίμωξη, συνοδεύεται από ανάπτυξη τοπικών φυματιωδών βλαβών, αποφεύγονται όμως οι βαριές μορφές φυματίωσης (κεγχροειδής, μηνιγγίτιδα).

ΕΙΔΗ ΕΜΒΟΛΙΩΝ BCG

Από το μητρικό στέλεχος του BCG, έχουν προκύψει σήμερα με αναπαραγωγή σε διάφορα εργαστήρια, τα στελέχη Pasteur, Glaxo, Tokyo (που αντιπροσωπεύουν το 90% των παραγομένων δόσεων, περίπου 150 εκατομμύρια ετησίως) καθώς και τα στελέχη Ρωσικό, Σουηδικό, Γερμανικό, Κοπεγχάγης, Μόντρεαλ, Νέας Υόρκης, Πράγας, Βραζιλίας κ.α

Τα εμβόλια που κυκλοφορούν σήμερα, διαφέρουν στο είδος των στελεχών, στον αριθμό των μυκοβακτηριδίων ανά δόση, στα καλλιεργητικά υλικά, στα σταθεροποιητικά διαλύματα, στις συνθήκες παραγωγής. Προκύπτει έτσι διαφοροποίηση στην αντιγονική τους δύναμη, την ικανότητα ανάπτυξης φυματινικής υπερευαισθησίας, στο μέγεθος της ουλής που απομένει, στον αριθμό και στο εύρος των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Το εμβόλιο με μορφή εναιωρήματος δεν χρησιμοποιείται πλέον γιατί εξασθενεί και αδρανοποιείται γρήγορα ακόμα και υπό ιδανικές συνθήκες συντήρησης, αφού διατηρείται μόνο 1-2 εβδομάδες μετά την παρασκευή του.

Στην Ελλάδα σήμερα χρησιμοποιείται το λυόφιλο εμβόλιο BCG στελέχους Pasteur. Διατηρείται σε θερμοκρασίες 2-8°C για 1-2 χρόνια και μόνο 2 ώρες μετά την ανασύστασή του. Καταστρέφεται σε 30 ημέρες περίπου σε θερμοκρασία 37°C. Το λυόφιλο εμβόλιο πρέπει να προστατεύεται από το φως. Πρέπει επίσης να ανακινείται πολύ καλά για διάστημα ενός λεπτού, αφού προστεθεί ο διαλύτης, προκειμένου να γίνει ομοιογενές διάλυμα με ίσο αριθμό μυκοβακτηριδίων σε όλες τις δόσεις³³.

ΤΕΧΝΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ BCG³⁴

Το εμβόλιο χορηγείται ενδοδερμικά στο άνω τριτημόριο της εξωτερικής επιφάνειας του αριστερού βραχίονα, πάνω από την κατάφυση του δελτοειδούς. Προηγείται καλός καθαρισμός και στέγνωμα της περιοχής. Χρησιμοποιείται πολύ λεπτή βελόνη 26-27G και σύριγγα μικρής περιεκτικότητας. Εγχύεται 0,1ml διαλύματος (0,05ml στα νήπια), ώστε να σχηματισθεί πομφός διαμέτρου 5-8mm. Η υποδόρια χορήγηση του εμβολίου μπορεί να οδηγήσει τοπικά σε σχηματισμό μεγάλης ουλής ή αποστήματος.

Τρεις με τέσσερις εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό, εμφανίζεται μικρή ερυθρή διήθηση που εξελίσσεται βαθμιαία σε βλατίδα με στίλβον δέρμα. Την 6η-7η εβδομάδα μπορεί να σχηματισθεί εφελκίδα που καταλείπει συνήθως ουλή μερικών χιλιοστών. Εάν η εφελκίδα αποσπασθεί υπάρχει ενδεχόμενο εξέλκωσης με εκροή ορώδους υγρού. Δεν επιτρέπεται η αεροστεγής κάλυψη της περιοχής ούτε χρειάζεται τοπική αντισηψία ή χορήγηση αντιβίωσης.

Η επιτυχία του BCG ελέγχεται με την θετικοποίηση της δερμοαντίδρασης φυματίνης 6-12 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό, αυτό όμως δεν ισχύει απόλυτα για όλα τα στελέχη του εμβολίου. Και τούτο γιατί η θετικοποίηση της δερμοαντίδρασης που δηλώνει ανάπτυξη της φυματινικής υπερευαισθησίας, δεν σχετίζεται αναγκαία με το βαθμό προστασίας που παρέχει το BCG και ο οποίος είναι ανάλογος της αναπτυσσόμενης κυτταρικής ανοσίας.

Η δερμοαντίδραση Mantoux μετά από εμβολιασμό με BCG θεωρείται θετική ακόμα και με διήθηση διαμέτρου 5-10mm, μεταβάλλεται δε υπό την επίδραση παραγόντων που επηρεάζουν και τη δερμοαντίδραση που προκύπτει μετά από φυσική μόλυνση (π.χ. μείωση ή και εξάλειψη της

διήθησης κατά την διαδρομή λοιμωδών νοσημάτων, χρήση κορτικοειδών ή ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, κ.ά.). Τελικά αρκεί και μόνο ο σχηματισμός ουλής για να θεωρηθεί επιτυχές το εμβόλιο BCG. Σε περίπτωση αρνητικής δερμοαντίδρασης χωρίς σχηματισμό ουλής, το εμβόλιο επαναλαμβάνεται.

Το BCG δεν πρέπει να γίνεται κατά τη διάρκεια χημειοπροφύλαξης με ισονιαζίδη, εκτός αν περιέχει στελέχη μυκοβακτηριδίου με αντοχή στο φάρμακο.

Το BCG μπορεί να γίνει μαζί με άλλα εμβόλια αφού έχει διαφορετικό μηχανισμό πρόκλησης της ανοσίας, αποφεύγεται όμως η σύγχρονη χορήγηση λόγω ταυτόχρονης εμφάνισης παρενεργειών.

Το BCG μπορεί να χορηγηθεί και χωρίς προηγουμένως να έχει γίνει έλεγχος με δερμοαντίδραση φυματινής, όταν μάλιστα το εμβόλιο χορηγείται τους δύο πρώτους μήνες μετά τη γέννηση. Αυτό συνηθίζεται στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου με πολλές τεχνικές και οικονομικές δυσχέρειες γίνεται μαζικός εμβολιασμός μεγάλων πληθυσμιακών ομάδων. Στις περιπτώσεις αυτές, όταν υπάρχει μόλυνση, οι τοπικές αντιδράσεις από το εμβόλιο μπορεί να είναι εντονότερες (φαινόμενο Koch). Το ίδιο μπορεί να συμβεί όταν χορηγείται BCG σε άτομα με αρνητική Mantoux, που έχουν ήδη μολυνθεί και βρίσκονται στην περίοδο πριν τη θετικοποίηση της δερμοαντίδρασης.

Ο επανεμβολιασμός αποθαρρύνεται αφού δεν υπάρχουν ενδείξεις αποτελεσματικής προστασίας. Κρίνεται μάλιστα και ασύμφορος όταν γίνεται στην ηλικία εισόδου στο σχολείο, περίοδο της ζωής που ο κίνδυνος για μόλυνση είναι χαμηλός.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ BCG

Από την έναρξη εφαρμογής του BCG στη δεκαετία 1920-1930, είχαν διατυπωθεί σημαντικά ερωτήματα τόσο για την αποτελεσματικότητα του εμβολίου και μάλιστα για την προστασία που παρέχει απέναντι στη φυματίωση, όσο και για το χρονικό διάστημα που προστατεύει. Τα ερωτήματα αυτά απασχολούν και σήμερα την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας. Συζητείται επίσης η ανάγκη εφαρμογής του BCG σε παγκόσμια ή εθνική κλίμακα ή μερικότερα σε πληθυσμιακές ομάδες που κρίνεται ότι είναι επιρρεπείς στη φυματιώδη λοίμωξη. Προβληματισμός έχει αναπτυχθεί και όσον αφορά την κατάλληλη ηλικία εφαρμογής του εμβολίου.

Τα τελευταία 60 χρόνια, υπάρχουν πολλές μελέτες απ' όλον τον κόσμο, των οποίων τα αποτελέσματα αποκλίνουν σε σχέση με την παρεχόμενη από το BCG προστασία έναντι της φυματίωσης. Παράγοντες στους οποίους αποδίδεται η ποικιλομορφία της προστασίας που παρέχει το BCG, μπορεί να είναι. Αξιοπιστία της μεθοδολογίας. Δεν είναι δυνατό να υπάρξουν ιδανικές συνθήκες διεξαγωγής των μελετών, ελέγχεται όμως η αξιοπιστία τους. Η εργασία των Colditz και συν. (1994-1995), έχει εξαιρεθεί λόγω μεγάλων αποκλίσεων σε προοπτικές και αναδρομικές μελέτες.

Αντίθετα η μελέτη του Chinglerput στην Ινδία την δεκαετία του 1980,

κρίθηκε ως υψηλής επιστημονικής ποιότητας από ειδική επιτροπή της Π.Ο.Υ. Οι μελέτες εκτίμησης του προστατευτικού αποτελέσματος του BCG πρέπει να λαμβάνουν υπ' όψη διάφορες μεταβλητές όπως η βακτηριδιακή επιβεβαίωση της νόσου, η ηλικία των ελεγχομένων, ο χρόνος που παρήλθε από τον εμβολιασμό.

Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν υψηλά ποσοστά προστασίας 70-80%, σε παιδικούς πληθυσμούς της Βρετανίας και του Σικάγου, όπως και σε πληθυσμούς της Αϊτής και τους Ινδιάνους της Βόρειας Αμερικής. Μέτρια προστασία παρέχεται σύμφωνα με μελέτη στο Puerto Rico, μηδενική σε χωρικούς της Νότιας Ινδίας και σε γενικό πληθυσμό των Πολιτειών Georgia και Alabama των Η.Π.Α., ενώ σε παιδικό πληθυσμό των Πολιτειών Georgia και Illinois βρέθηκε μεγαλύτερη επίπτωση φυματίωσης μετά τον εμβολιασμό με BCG³⁵.

- Χρησιμοποίηση διαφόρων στελεχών για παρασκευή εμβολίων. Διαφορετικά στελέχη σε γονότυπο και φαινότυπο παρέχουν διαφορετικό επίπεδο προστασίας. Ισχυρό επιχείρημα κατά της υπόθεσης αυτής αποτελεί η μελέτη Chingleput, όπου δύο συγκεκριμένα στελέχη απεδείχθησαν στην Ινδία λιγότερο δραστικά, ενώ σε άλλο περιβάλλον τεκμηριώθηκε η υψηλή δραστικότητά τους.

- Επιπλέον τυχούσα μόλυνση με βακίλους ανθρωπίου τύπου χαμηλής λοιμογόνου δύναμης, θα μπορούσε να οδηγήσει σε «μη αντιδρώντα» στη δοκιμασία φυματινής άτομα, που τελικά θα εμβολιαστούν με BCG, αλλά δεν προστατεύονται καθόλου από το εμβόλιο αφού έχουν ήδη μολυνθεί.

- Διαφορές στη δόση του εμβολίου και τα σχήματα ανοσοποίησης. Η πρόσφατα διαδεδομένη μέθοδος των πολλαπλών νυγμών επιτρέπει διακύμανση στη δόση του εμβολίου και πιθανώς συσχέτιση δόσης - αποτελεσματικότητας. Με τρεις κλινικά ελεγμένες μελέτες αποδείχθηκε χαμηλή η αποτελεσματικότητα του BCG που χορηγείται με την μέθοδο των πολλαπλών νυγμών, ενώ μια άλλη έδειξε υψηλή αποτελεσματικότητα.

- Πιθανότητα εξωγενούς αναμόλυνσης. Η προστασία του BCG απέναντι σε εξωγενή αναμόλυνση αναμένεται μικρότερη της προστασίας που παρέχει η φυσική λοίμωξη.

- Γενετικές διαφορές των ατόμων που εμβολιάζονται. Ωστόσο στα παιδιά του Chingleput της Ινδίας το BCG παρείχε χαμηλή προστασία, ενώ σε παιδιά από την Ινδία που εμβολιάστηκαν στην Αγγλία, υψηλή προστασία.

- Διαφορετική κατάσταση θρέψης των εμβολιαζόμενων. Η θρέψη επηρεάζει βεβαίως την λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο παρατηρήθηκε υψηλότερη προστασία από θανατηφόρο φυματίωση σε εμβολιασμένα παιδιά με κακή θρέψη από την Ινδία που ζούσαν στη Βόρεια Αμερική, σε σύγκριση με Βρετανούς εφήβους με καλή θρέψη.

- Πιθανότητα μόλυνσης με άτυπα (περιβαλλοντολογικά) μυκοβακτηρίδια. Αν προϋπάρξει λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια

αναμένεται τροποποιημένη απάντηση από το BCG, του οποίου το αποτέλεσμα καλύπτεται μερικά. Γι' αυτό συστήνεται χορήγηση του εμβολίου σε πρώιμα ηλικιακά στάδια για να μη γίνει εν τω μεταξύ λοίμωξη με άτυπα όπως π.χ. στο Chinglerput της Ινδίας.

• Άλλοι παράγοντες. Ο κατακλυσμός του οργανισμού από παράσιτα (π.χ. έλμινθες) καθώς και η θεραπεία των ελμινθών μπορεί να επηρεάσει την ανοσολογική απόκριση των T-λεμφοκυττάρων έναντι των μυκοβακτηριδιακών αντιγόνων.

Τα ποσοστά προστασίας που διαρκεί 10-15 έτη, κυμαίνονται από μηδέν έως 80%, αναφέρονται όμως και ευρήματα αυξημένης επίπτωσης της νόσου σε άτομα εμβολιασθέντα σε σχέση με εκείνα που δεν υποβλήθηκαν σε εμβολιασμό.

Όλοι οι ερευνητές συμφωνούν ότι το BCG προστατεύει τα παιδιά σε ποσοστό 80-90% από τις βαριές μορφές φυματίωσης (κεγχροειδής, μηνιγγίτιδα) και μάλιστα από πιθανή θανατηφόρο έκβασή τους.

Ομάδες πληθυσμού που εμβολιάζονται με BCG

Οι αποφάσεις για τον εμβολιασμό όλων των παιδιών ή ομάδων παιδιών και γενικότερα ομάδων πληθυσμού υψηλού κινδύνου για φυματική λοίμωξη σε μια χώρα, όπως και η ηλικία εφαρμογής του εμβολίου, εξαρτώνται κυρίως από επιδημιολογικούς αλλά και από κοινωνικούς και οικονομικούς παράγοντες.

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, συστήνει εμβολιασμό των νεογνών κατά τη γέννησή τους στις αναπτυσσόμενες χώρες με μεγάλη επίπτωση φυματίωσης. Στις χώρες με μέτρια επίπτωση προτείνεται χορήγηση BCG στις ηλικίες 6-12 ετών, ενώ για τις αναπτυγμένες χώρες με μικρή επίπτωση φυματίωσης εξειδικεύονται οι προϋποθέσεις και τα κριτήρια για συνέχιση του εμβολιασμού.

Βασική επιδίωξη πρέπει να είναι η κάλυψη του «πληθυσμού προς εμβολιασμό» σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80%.

Συζητείται επίσης η κάλυψη με αντιφυματικό εμβόλιο του βοηθητικού, νοσηλευτικού και ιατρικού προσωπικού των νοσοκομείων, όπως και του οικογενειακού και φιλικού περιβάλλοντος πασχόντων από ενεργό φυματίωση, ιδιαίτερα μάλιστα όταν αυτή οφείλεται σε ανθεκτικά σε φάρμακα στελέχη.

Μερικές Ευρωπαϊκές χώρες διέκοψαν τα τελευταία χρόνια τον αντιφυματικό εμβολιασμό, επειδή κρίθηκε ασύμφορος σε σχέση με τον πολύ μικρό ετήσιο κίνδυνο μόλυνσης του πληθυσμού.

Το 1975 η Σουηδία διέκοψε τον αντιφυματικό εμβολιασμό, παρατηρήθηκε όμως αργότερα αυξημένη επίπτωση τραχηλικής αδενίτιδας, οφειλόμενης σε άτυπα μυκοβακτηρίδια. Το 1986 διέκοψε το BCG η Τσεχοσλοβακία σε επιλεγμένο τμήμα πληθυσμού, στο οποίο αργότερα αυξήθηκε η επίπτωση της λεμφαδενίτιδας οφειλόμενης σε *M. Avium*. Υπάρχει και αρνητική Ελληνική εμπειρία από διακοπή του BCG την

περίοδο 1967-1974.

Τρία είναι τα ζητήματα – «κλειδιά» που πρέπει να ερευνώνται και να συνεκτιμώνται τοπικά, στη διαδικασία λήψης απόφασης για τη διενέργεια μαζικού εμβολιασμού με BCG ³⁶:

α) ο βαθμός προστασίας που παρέχει το εμβόλιο στη συγκεκριμένη περιοχή, όπως αυτός προκύπτει από επιδημιολογικές μελέτες,

β) η επίπτωση των σοβαρών μορφών φυματίωσης στα παιδιά και

γ) η απώλεια μετά τη διενέργεια BCG του κριτηρίου της δερμοαντίδρασης Mantoux, δεδομένης της αξίας της τελευταίας στην εκτίμηση του κινδύνου φυματικής μόλυνσης στις αναπτυγμένες χώρες.

Η Παγκόσμια οργάνωση Υγείας και η Διεθνής Ένωση κατά της Φυματίωσης και των Νόσων του Αναπνευστικού Συστήματος (IUATLD), πρότειναν τις ακόλουθες προϋποθέσεις και κριτήρια για διακοπή του αντιφυματικού εμβολιασμού στις αναπτυγμένες χώρες.

Προϋποθέσεις διακοπής BCG³⁵

- Να λειτουργεί αποδεδειγμένα αποτελεσματικό αντιφυματικό πρόγραμμα.

- Να υπάρχει αξιόπιστο σύστημα καταγραφής της φυματίωσης για πέντε συνεχή χρόνια.

- Να υπάρχει προσεκτική καταγραφή της επίδρασης του AIDS στη φυματίωση και να λειτουργεί αξιόπιστο σύστημα καταγραφής ανθεκτικότητας των μυκοβακτηριδίων.

Κριτήρια διακοπής BCG³⁵

- Ο αριθμός των ενηλίκων με θετικά πτύελα, να είναι ίσος ή μικρότερος των 5 σε 100.000 πληθυσμού, την τελευταία τριετία.

- Ο αριθμός περιπτώσεων φυματιώδους μηνιγγίτιδας σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών, να είναι μικρότερος του ενός στα 10 εκατομμύρια γενικού πληθυσμού την τελευταία πενταετία.

- Ο κίνδυνος ετησίας μόλυνσης να είναι ίσος ή μικρότερος του 0,1% την τελευταία τουλάχιστον τριετία.

Ο εμβολιασμός BCG στην Ελλάδα: Στη χώρα μας δεν τηρούνται ούτε όλες οι προϋποθέσεις, ούτε και τα κριτήρια που αναφέρθηκαν, για τη διακοπή του εμβολιασμού με BCG. Ανήκουμε βέβαια στην ομάδα των αναπτυγμένων χωρών με μικρό κίνδυνο μόλυνσης, σε πολλές των οποίων έχει διακοπεί η εφαρμογή του εμβολίου. Στον τόπο μας δεν γίνεται πλήρης καταγραφή της επίπτωσης της φυματίωσης και δεν υπάρχουν μελέτες τεκμηρίωσης της αποτελεσματικότητας του BCG. Το πρόγραμμα αντιφυματικού εμβολιασμού, εφαρμόζεται σε ποσοστό μικρότερο του 30% του συνολικού πληθυσμού των νεοεισερχόμενων μαθητών. Με τα αντικρουόμενα αυτά δεδομένα, καταγράφεται τα τελευταία χρόνια έντονος σκεπτικισμός για τη συνέχιση του μαζικού εμβολιασμού BCG σε εθνική

κλίμακα, απαιτείται όμως κοινή θέση ομοφωνίας για πιθανή αλλαγή του εμβολιαστικού προγράμματος.

Αντενδείξεις BCG

Οι αντενδείξεις του αντιφυματικού εμβολίου είναι περιορισμένες και σχετικές, έχουν δε σχέση με καταστάσεις έκπτωσης της κυτταρικής ανοσίας (βαριά συστηματικά νοσήματα, λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, παθήσεις των γ-σφαιρινών, εκτεταμένες χρόνιες δερματοπάθειες, εγκαύματα, τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας).

Προσωρινές αντενδείξεις αποτελούν τα λοιμώδη νοσήματα στην οξεία φάση τους και οι οξείες δερματίτιδες. Δεν συνιστάται εμβολιασμός σε εγκύους, σε νεογνά και βρέφη ελλιποβαρή.

Προβληματισμός υπάρχει στην ΠΟΥ για εφαρμογή του εμβολίου BCG σε σχέση με τα HIV οροθετικά άτομα. Γενικώς συνιστάται ο εμβολιασμός αμέσως μετά την γέννηση ή το δυνατόν συντομότερα, σε άτομα που μολύνθηκαν από HIV, είναι συμπτωματικά και ζουν σε περιοχές υψηλού κινδύνου μόλυνσης από μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Σε περιοχές που ο κίνδυνος από φυματίωση είναι μικρός, αποφεύγεται ο εμβολιασμός σε HIV οροθετικά ή συμπτωματικά άτομα.

Παρενέργειες –Επιπλοκές BCG

Ο κίνδυνος εμφάνισης παρενεργειών από το BCG σχετίζεται με το στέλεχος του εμβολίου, τη δόση, την ηλικία του εμβολιαζόμενου, την τεχνική του εμβολιασμού και την ικανότητα του εμβολιαστή.

Η συχνότητα των παρενεργειών αυτών, μελετήθηκε σε μεγάλη έκταση από την Επιτροπή προφύλαξης της Διεθνούς Ένωσης κατά της Φυματίωσης και των Νόσων του Αναπνευστικού Συστήματος (IUATLD), τόσο με αναδρομικές μελέτες σε 51 χώρες του κόσμου, όσο και με προοπτικές μελέτες σε 6 ευρωπαϊκές χώρες.

Κύριες παρενέργειες BCG

Τοπικές δερματικές βλάβες (έλκος, απόστημα, φαινόμενο Koch)

Τοπική διαπυητική λεμφαδενίτιδα

Διάσπαρτη BCG λοίμωξη

Γενικευμένες ή τοπικές βλάβες, ακόμη και θανατηφόρες, με εκδηλώσεις, όπως: Μέση ωτίτιδα, οπισθοφαρυγγικό απόστημα, λύκος δερματικές βλάβες υποδόρια ή ενδομυϊκά αποστήματα, βλάβες οστών και αρθρώσεων, νεφρικές και ουρογεννητικές βλάβες, μεσεντέριος λεμφαδενίτιδα, πολυαδενίτιδα, ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία.

Μετεμβολιαστικά σύνδρομα

Τοπικές χρόνιες δερματικές βλάβες (ειδικά τα χηλοειδή)

Οξεία δερματικά εξανθήματα και οζώδες ερύθημα

Οφθαλμικές βλάβες

Η πιο συνηθισμένη τοπική αντίδραση είναι η διαπυητική λεμφαδενίτιδα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα προοπτικής μελέτης της

IUATLD στην Ευρώπη (1979-1983), ο μέσος κίνδυνος τοπικής εξέλκωσης, αποστήματος και διαπυητικής λεμφαδενίτιδας ήταν 0,387 σε 1000 παιδιά μικρότερα του ενός έτους και 0,025 σε 1000 παιδιά μεγαλύτερα του ενός έτους που εμβολιάστηκαν.

Σε άλλες όμως χώρες, κυρίως αναπτυσσόμενες, τα ποσοστά λεμφαδενίτιδας ήταν 0,1% έως και 10%. Παρατηρήθηκε αύξηση των επιπλοκών με την αλλαγή άλλου στελέχους BCG σε στέλεχος Pasteur, ιδίως σε νεογέννητα. Τα αυξημένα ποσοστά διαπυητικής λεμφαδενίτιδας φαίνεται ότι συνδέονται επίσης με την απειρία των εμβολιαστών, με κακή τεχνική χορήγησης, λανθασμένη ανασύσταση του ξηρού λυόφιλου εμβολίου, αυξημένη δόση κ.λ.π. Όταν το εμβόλιο χορηγείται κατάλληλα το ποσοστό λεμφαδενίτιδας δεν ξεπερνά το 1%.

Διάσπαρτη BCG λοίμωξη παρατηρήθηκε σε ποσοστό μικρότερο του 0,1 σε 100.000 εμβολιασμένα παιδιά, τα οποία μάλιστα έπασχαν από σοβαρές διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας και AIDS.

Η οστεΐτιδα της επίφυσης των μακρών οστών, με ποσοστά μικρότερα του 0,1 έως 30 στα 100.000 εμβολιασμένα παιδιά, ίσως συμβεί αρκετά χρόνια μετά το εμβόλιο. Αναφέρεται κυρίως μεταξύ αυτών που ανοσοποιήθηκαν κυρίως στη νεογνική περίοδο της ζωής τους σε χώρες της Κεντρικής και Βόρειας Ευρώπης κυρίως με στελέχη εμβολίου Σουηδικό, Κοπεγχάγης, Μόσχας.

Σπανιότατα έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας μετά το BCG ακόμη και θανατηφόρες, όπως επίσης και μηνιγγίτιδα και πολυνευρίτιδα.

Με αντιφυματική αγωγή αντιμετωπίζονται η οστεΐτιδα και η γενικευμένη διασπορά. Αντιμετώπιση τοπικών αντιδράσεων, κυρίως αποστημάτων και εξελκώσεων, μπορεί να γίνει με ερυθρομυκίνη, αλλά συνήθως δίνουμε ισονιαζίδη ή ισονιαζίδη με ριφαμπικίνη.

Συμπερασματικά, το εμβόλιο BCG είναι ασφαλές, με σπάνιες συνήθως τοπικές και θεραπεύσιμες επιπλοκές, σπανιότατα γενικευμένες σε ανοσοκατασταλμένα άτομα.

ΤΟ ΝΕΟ ΕΜΒΟΛΙΟ BCG

Μετά την εξάντληση των αποθεμάτων του εμβολίου BCG, του Ινστιτούτου Pasteur – Merieux με στελέχη M. Bovis Pasteur, έγινε εισαγωγή εμβολίου από την Δανία με M. Bovis Danish Strain 1331.

Τα πλέον διαδεδομένα στελέχη M. Bovis που χρησιμοποιούνται διεθνώς φαίνονται στον παρακάτω πίνακα²⁸:

Στον πίνακα 20 φαίνεται το στέλεχος, ο αριθμός των M. Bovis ανά χορηγούμενη δόση και τέλος ο αριθμός των δόσεων που παράγεται και χρησιμοποιείται ετησίως από κάθε στέλεχος.

Πίνακας 20(www.pedtb.gr)*Τέσσερις στους έξι προμηθευτές συνιστούν τη μισή ή μικρότερη δόση για τα βρέφη ** Μισή δόση για βρέφη * ¾ της δόσης για βρέφη**

Μητρικό στέλεχος	Αριθμός αποικιών ανά 0,1ml	Ολική ετήσια παραγωγή
Pasteur – 1173P2	37500-500000*	59.000.000
Copenhagen-1331	150000-300000**	3.000.000
Glaxo-1077	200000-1000000	40.000.000
New York	525000-1125000***	100.000
Tokyo	3000000	54.000.000
Montreal	200000-3200000	9.000.000

Από ποιοτικές μελέτες τον πλέον διαδεδομένων στελεχών, φαίνεται ότι τα εμβόλια με λιγότερες οι περισσότερες αποκίες ανά χορηγημένη δόση έχουν την ίδια αντιγονική ισχύ, όταν χορηγούνται σε νεογνά. Το στέλεχος Danish 1331 μπορεί να περιέχει λιγότερες αποικίες από τα άλλα, είναι όμως περισσότερο λοιμογόνο και με τον τρόπο αυτό παρουσιάζονται μεταξύ των στελεχών ορισμένα φαινόμενα τα οποία δεν μπορούν να ερμηνευθούν εύκολα. Για παράδειγμα, σε περιπτώσεις αντικατάστασης στελέχους που χρησιμοποιήθηκε επί μακρόν σε ένα πληθυσμό, από άλλο επίσης γνωστό στέλεχος, διαπιστώθηκε αύξηση των επιπλοκών, (αδενίτιδα, έλκος, οστεΐτιδα), σε βαθμό που διακόπηκε ο εμβολιασμός. Επίσης ενώ η οδηγία για νεογνό με κάθετη μόλυνση από HIV, περιλαμβάνει χορήγηση BCG πριν εκδηλωθεί νόσος από HIV υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία, όπου αποδεικνύεται φυματίωση στα παιδιά αυτά με το στέλεχος του εμβολίου που χορηγήθηκε 1-3 χρόνια πριν. Μεταξύ αυτών των εμβολίων είναι το Danish 1331 και ίσως αυτό σχετίζεται με την έντονη λοιμογόνου ικανότητα που ήδη αναφέρθηκε. Τα παραπάνω οφείλονται στην διαφορετική συμπεριφορά των στελεχών, όταν αλλάζουν οι συνθήκες του περιβάλλοντος, αλλά και το γενετικό υπόστρωμα του πληθυσμού που χορηγείται το εμβόλιο.

Απαιτείται λοιπόν προσοχή με το νέο αυτό στέλεχος που θα χρησιμοποιηθεί στη χώρα μας:

1. Να καταγράψουμε τις επιπλοκές που θα διαπιστώνουμε και να τις συγκεντρώνουμε με ανακοίνωση στην ιστοσελίδα www.pedtb.gr στο πεδίο αλληλογραφία.

2. Να χορηγούμε σε παιδιά <12 μηνών που τυχόν θα

εμβολιασθούν την μισή δόση (0,05ml).

3. Παιδιά με πιθανή, κάθετη μόλυνση από HIV να παραπέμπονται σε ειδικά τμήματα.

Ο βαθμός ανάπτυξης της επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας προς τα προϊόντα του BCG καταγράφεται με το μέγεθος της φυματινοαντίδρασης. Είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι η άμυνα προς τη φυματίωση δεν σχετίζεται με το μέγεθος της φυματινοαντίδρασης μετά το εμβόλιο. Αποτελεί σπατάλη χρήματος και χρόνου η διενέργεια ΦΑ μετά τον εμβολιασμό με BCG. Συνεπώς, ένα παιδί που εμβολιάστηκε και ανέπτυξε αυλή στη θέση του εμβολιασμού δεν θα πρέπει να ελέγχεται με ΦΑ με στόχο τον έλεγχο απόκτησης ανοσίας. Σε ότι αφορά τις επιπλοκές:

1. Η συχνότερη επιπλοκή είναι η δημιουργία ψυχρού αποστήματος το οποίο μετά την παροχέτευση, αναδεικνύει βαθιά εξέλκωση. Η εξέλκωση αυτή, όταν αυξάνει σε βάθος και επιφάνεια, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με ήπιο καθαρισμό με H₂O₂ και μικρούς επαναλαμβανόμενους καυτηριασμούς ανά εβδομάδα 1-3 φορές, με ξηρό (μολυβάκι) νιτρικού αργύρου. Να αποφεύγεται η τοποθέτηση οποιασδήποτε αντιβιοτικής σκόνης, αντισηπτικών διαλυμάτων καθώς και η αεροστεγής κάλυψη. Η οποιαδήποτε αντιφυματική αγωγή δεν επιτρέπεται.

2. Η λεμφαδενίτιδα με διόγκωση λεμφαδένων στη μασχάλη ή στο υπερκλείδιο βόθρο, δεν αποτελεί πρόβλημα, όταν είναι έως 2cm ελαφρά επώδυνοι. Μπορεί να παραμείνουν οι λεμφαδένες διογκωμένοι για 4-6 μήνες. Εάν υπάρχει τάση αύξησης του όγκου των λεμφαδένων πολύ περισσότερο, εάν διαπιστωθεί αύξηση και τήξη ή υπέρχρωση του υπερκειμένου δέρματος, απαιτείται χειρουργική αφαίρεση, πριν γίνει αυτόματη ρήξη και δημιουργηθεί συρίγγιο (καλό είναι οι περιπτώσεις αυτές να αντιμετωπίζονται από ειδικά τμήματα). Δεν χορηγούνται αντιφυματικά φάρμακα.

3. Οστεΐτιδα σε νεογνά και βρέφη. Είναι σπάνια επιπλοκή που αντιμετωπίζεται από ειδικά τμήματα διότι αντιμετωπίζεται όπως η φυματίωση των οστών. Η θεραπεία είναι αρκετά επίπονη.

4. Διασπορά. Αποτελεί τη σοβαρότερη επιπλοκή με υψηλή θνησιμότητα επί νεογνών ή μικρών βρεφών.

Προσοχή:

1. Χορήγηση αυστηρά ενδοδερμική. Εάν χορηγηθεί μια ποσότητα υποδορίως, να μην χορηγείται άλλη δόση ενδοδερμικά. Χορηγείται με τον τρόπο αυτό διπλή δόση.

2. Προτιμάτε τη μεσότητα του αριστερού δελτοειδούς.

3. Προσοχή στις σύριγγες με φυματίνη και εμβόλιο. Να βρίσκονται σε διαφορετικές θέσεις στον πάγκο εργασίας. Κινδυνεύετε να κάνετε ένα BCG στο αντιβράχιο και σε 48 ώρες, άλλο ένα στο δελτοειδή.

4. Στα βρέφη, όχι 0,05ml x 2, αλλά μόνο μια δόση 0,05ml.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ
Πρόληψη
Θεραπεία της φυματίωσης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ: ΠΡΟΛΗΨΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Α. ΠΡΟΛΗΨΗ – ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Ανίχνευση νέων περιπτώσεων φυματίωσης

Η εξαφάνιση μιας παγκόσμιας απειλής για την δημόσια υγεία, όπως είναι η φυματίωση, αποτελεί ένα στόχο που μέχρι τώρα αποδεικνύεται μη ρεαλιστικός.

Οι προκλήσεις όμως είναι πολλές σκεπτόμενοι το τεράστιο ποσοστό ασθενών με λανθάνουσα λοίμωξη, την μακρά περίοδο εκκόλαψης, την ανεπάρκεια των διαγνωστικών μέσων και των υπηρεσιών υγείας, την φτώχεια, την αρνητική επίπτωση του HIV.

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) και η Διεθνής Ένωση Κατά της Φυματίωσης και των Πνευμονικών Νοσημάτων (IUATLD) πρότειναν την εφαρμογή μίας διεθνούς στρατηγικής για τον έλεγχο της φυματίωσης που έχει αρχίσει να εφαρμόζεται από το 1997. Βασικός στόχος είναι η ανίχνευση του 70% των νέων περιπτώσεων και η επιτυχής θεραπεία του 85% αυτών, κυρίως στα κράτη όπου οι απαραίτητες εξετάσεις για την διάγνωση της φυματίωσης δεν είναι εφικτές. Αυτή η στρατηγική πραγματοποιείται με το πρόγραμμα DOTS (Directly Observed Treatment Short-Course) το οποίο συνδυάζει 5 στοιχεία:

1. την πολιτική δέσμευση των κρατών να υποστηρίξουν το πρόγραμμα ελέγχου της φυματίωσης
2. την ανίχνευση νέων περιπτώσεων με μικροβιολογική εξέταση πτυέλων στους συμπτωματικούς ασθενείς
3. την εφαρμογή σταθερού πρωτοκόλλου θεραπείας για 6-8 μήνες στους ασθενείς με θετικά πτύελα και με άμεση παρακολούθηση της θεραπείας τουλάχιστον τους δύο πρώτους μήνες της θεραπείας.
4. την συνεχή μη διακοπτόμενη παροχή των βασικών αντιφυματικών φαρμάκων
5. την εφαρμογή ενός σταθερού συστήματος καταγραφής και αναφοράς που θα επιτρέπει την εκτίμηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων για κάθε ασθενή και του εν γένει προγράμματος ελέγχου όπου αυτό εφαρμόζεται.

Αυτή η στρατηγική φαίνεται να είναι μέχρι τώρα η πιο αποτελεσματική για τον έλεγχο της φυματίωσης. Ήδη στο τέλος του 2001 είχε επιτευχθεί παγκοσμίως η ανίχνευση του 32% και θεραπεύτηκε το 85%. Αν και η επέκταση του DOTS είναι αργή, υπόσχεται πολλά για την πρόληψη της φυματίωσης.

Μία από τις βασικές αρχές ελέγχου της φυματίωσης είναι η ανίχνευση νέων περιπτώσεων. Ως νέα περίπτωση φυματίωσης καταγράφεται το άτομο που αποβάλλει βακίλους του Koch στο άμεσο ή έμμεσο παρασκεύασμα. Οι βακτηριολογικά αρνητικές περιπτώσεις όπως η ενδοπνευμονική φυματίωση με αρνητικά πτύελα καθώς και η εξωπνευμονική φυματίωση, λαμβάνουν θεραπεία αλλά αναφέρονται ξεχωριστά³⁷.

Η ανίχνευση νέων περιπτώσεων περιλαμβάνει όλες τις μεθοδεύσεις και ενέργειες που απαιτούνται για την ανακάλυψη των ατόμων που πάσχουν από φυματίωση χωρίς να έχουν επίγνωση της νόσησής τους.

Οι βασικές μεθοδεύσεις είναι:

- Κλινική αξιολόγηση των συμπτωμάτων.
- Επιδημιολογική διερεύνηση στο περιβάλλον του ασθενή.
- Εξέταση πτυέλων για B. KOCH.
- Φυματινοαντίδραση.
- Ακτινογραφία θώρακα.

1. Κλινική αξιολόγηση των συμπτωμάτων:

Η σωστή και γρήγορη αξιολόγηση των συμπτωμάτων αποτελεί το συχνότερο τρόπο ανίχνευσης νέων περιπτώσεων φυματίωσης. Σε μελέτη που έγινε στην Τσεχοσλοβακία και στην Ολλανδία φαίνεται ότι αποτελεί το συχνότερο τρόπο ανίχνευσης, καθ' ότι πολύ μικρότερος αριθμός ανιχνεύθηκε μέσω των πνευμονολογικών κλινικών και της μαζικής ακτινογράφησης του θώρακα.

Η καθυστέρηση στην διάγνωση αποδίδεται στην ελλιπή διαφώτιση του κοινού και των υγειονομικών υπηρεσιών. Συνήθως οι ασθενείς μπορούν να υπομένουν ένα βήχα παραγωγικό για εβδομάδες ή/και μήνες πριν παρουσιαστούν στο γιατρό, ενώ είναι δυνατόν να έχουν λάβει και διάφορα θεραπευτικά σχήματα χωρίς αποτέλεσμα. Επιπλέον οι λίστες αναμονής για ραντεβού με το γιατρό καθώς και για ακτινογραφία θώρακα επιμηκύνουν ακόμη περισσότερο το χρόνο της διάγνωσης. Στην Ολλανδία αναφέρεται καθυστέρηση που ανέρχεται στους τέσσερις μήνες.

Βασική προϋπόθεση για την βράχυνση αυτού του χρόνου θεωρείται η σωστή ενημέρωση των πολιτών και η ευαισθητοποίηση των αρμοδίων υπηρεσιών. Και αυτό διότι αφ' ενός υπάρχει χαλάρωση των μέτρων ελέγχου για τη φυματίωση από τις υπηρεσίες υγείας και αφ' ετέρου είναι μικρότερη η εμπειρία των γιατρών σχετικά με τη φυματίωση.

Υπόνοια για πνευμονική φυματίωση πρέπει να τίθεται όταν ο ασθενής παρουσιάζει³⁷:

• Βήχα που επιμένει περισσότερο από 3 εβδομάδες, συνήθως παραγωγικό και ενίοτε με γραμμώσεις αίματος.

- Απώλεια βάρους.
- Νυκτερινούς ιδρώτες.
- Πυρετό.
- Θωρακικό πόνο.

2. Επιδημιολογική διερεύνηση στο περιβάλλον του ασθενή:

Αυτή έχει ως σκοπό την ανεύρεση της πηγής μόλυνσης και την ανακάλυψη ατόμων που ο ασθενής έχει μολύνει. Με αυτό τον τρόπο διακόπτεται ο κύκλος μεταφοράς του μυκοβακτηριδίου, δεδομένης της γνωστής πολλαπλάσιας μόλυνσης και νοσηρότητας στο περιβάλλον του πάσχοντος. Έχει υπολογιστεί ότι 1-2% αυτών που έρχονται σε επαφή με ασθενή που έχει θετικά πτύελα για B. Koch θα αναπτύξει ενεργό φυματίωση, το 1/3 θα μολυνθεί και τα 2/3 δεν θα μολυνθούν. Από

αυτούς που θα μολυνθούν 5-10% θα παρουσιάσουν ενεργό φυματίωση σε κάποια στιγμή της ζωής τους.

Όταν η περίπτωση αφορά πρωτοπαθή φυματίωση θα πρέπει να αναζητηθεί η εστία μόλυνσης. Έχει βρεθεί ότι 10-14% του συνόλου των αναφερομένων περιπτώσεων φυματίωσης ανευρέθηκαν με αυτό τον τρόπο.

Στους ανθρώπους του στενού περιβάλλοντος η νόσος παρουσιάζεται 10-60 φορές περισσότερο από ότι στον γενικό πληθυσμό. Αυτό το ποσοστό εξαρτάται από τις μεθόδους που υιοθετούνται από περιοχή σε περιοχή ανάλογα με τον δείκτη διαμόλυνσης και την εθνικότητα.

Στην Αμερική, Καναδά και Ευρώπη που υπάρχει χαμηλή επίπτωση της φυματίωσης η ανεύρεση προσώπων που ήλθαν σε επαφή με ασθενείς με ενεργό φυματίωση είναι πολύ μεγάλης σημασίας. Τα τελευταία χρόνια οι έρευνες έχουν στραφεί στην πολλά υποσχόμενη μοριακή επιδημιολογία μέσω του προσδιορισμού του γονότυπου του μυκοβακτηριδίου. Αυτό ανοίγει νέους δρόμους για την ανίχνευση των νέων περιπτώσεων φυματίωσης.

Υπεύθυνη γι' αυτή την αναζήτηση είναι η αρμόδια υπηρεσία υγείας, ο ρόλος της οποίας είναι³⁸:

- Επίσκεψη σε όλες τις νέες περιπτώσεις.
- Παρότρυνση του ασθενή για επιμελή κλινική παρακολούθηση και έλεγχος λήψης θεραπείας.
- Εμβολιασμός με BCG.
- Καταγραφή μεταναστών.
- Εφαρμογή φυματινοαντίδρασης στα παιδιά του σχολείου.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη μόλυνση και τη νοσηρότητα της νόσου είναι:

i. Η βακτηριολογική κατάσταση του ασθενή

Σοβαρό κίνδυνο αποτελεί ο ασθενής με θετικά πτύελα για B. Koch ή στο άμεσο παρασκεύασμα. Τα πτύελα είναι η σοβαρότερη απειλή σε σχέση με άλλα εκκρίματα όπως εκκρίσεις των παραρρινίων, ούρα κ.λ.π. Οι ασθενείς στους οποίους βρέθηκαν μυκοβακτηρίδια στο γαστρικό υγρό ή στις καλλιέργειες πτυέλων ή στο φαρυγγικό επίχρισμα, αποτελούν μικρότερη πηγή μόλυνσης.

ii. Η φάση θεραπείας του ασθενή

Ο ασθενής με θετικά πτύελα για B. Koch, 15-20 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας του δεν μεταδίδει την νόσο. Συνιστάται: η συνέχιση της θεραπείας στο σπίτι εφόσον υπάρχουν οι κατάλληλες προϋποθέσεις όπως υγιεινή κατοικία, σωστή διατροφή, ιατρική και παραϊατρική παρακολούθηση, απουσία άλλων νοσημάτων όπως σακχαρώδης διαβήτης κ.α. Επιπλέον οι πνευμονικές βλάβες πρέπει να είναι περιορισμένες.

iii. Η στενότητα επαφής

«Στενής επαφής» θεωρούνται τα άτομα που διαμένουν κάτω από την ίδια στέγη, δηλαδή σύζυγος, γονείς, παιδιά, εγγονοί, παππούδες, γιαγιάδες και στενός φίλος ή φίλη. «Ευκαιριακής επαφής» είναι οι στενοί συγγενείς, γείτονες, φίλοι και αυτοί που ευρίσκονται κάτω από την ίδια στέγη εργασίας. Χωριστά εξετάζονται οι ειδικές περιπτώσεις πιο κάτω.

Βασικό εργαλείο για την ανίχνευση του περιβάλλοντος του φυματολογικού αρρώστου είναι η φυματοαντίδραση και η ακτινογραφία θώρακα. Εάν η αναφερομένη νέα περίπτωση έχει πρωτοπαθή φυματίωση με θετικά πτύελα τότε διενεργείται έλεγχος τόσο των στενών όσο και των ευκαιριακών επαφών. Γίνεται φυματοαντίδραση και σε περίπτωση που είναι <5mm τότε επαναλαμβάνεται μετά από 6-8 εβδομάδες. Εάν η φυματοαντίδραση είναι >5mm γίνεται έλεγχος με ακτινογραφία θώρακα. Αυτοί που θετικοτικοποίησαν πρόσφατα την Mantoux θα πρέπει να κάνουν ακτινογραφία θώρακα και εάν η ακτινογραφία παρουσιάζει ευρήματα θα λάβουν θεραπευτική αγωγή. Εάν όχι, τότε χορηγείται χημειοπροφύλαξη, με όριο χορήγησης τα 16 χρόνια για τους Άγγλους και τα 35 χρόνια για τους προερχόμενους από αναπτυσσόμενες χώρες.

Εάν η νέα περίπτωση αφορά πρωτοπαθή φυματίωση με αρνητικά πτύελα ο έλεγχος θα περιοριστεί στα άτομα στενής επαφής με Mantoux και ακτινογραφία θώρακα. Γι αυτούς που έχουν θετικά πτύελα η ακτινολογική παρακολούθηση πρέπει να διαρκεί ένα χρόνο, ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες δυο χρόνια.

iv. Η ηλικία αυτών που έρχονται σε επαφή

Αν και οποιασδήποτε ηλικίας άτομα μπορεί να προσβληθούν από φυματίωση στο στενό περιβάλλον ενός ασθενή με θετικά πτύελα, φαίνεται ότι οι μικρότερες ηλικίες είναι πιο ευαίσθητες. Για τον λόγο αυτό η IUALD προτείνει την χορήγηση προληπτικής αγωγής σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών που ζουν σε περιβάλλον με ασθενή θετικό για φυματίωση. Όταν δε τα μικρά παιδιά παρουσιάζουν αρνητική Mantoux πρέπει να επανελέγχονται.

3. Ακτινογραφία θώρακα

Η ακτινογράφιση του θώρακα αποτελεί εύκολη, ασφαλή και για πολλές χώρες προσιτή μέθοδο ελέγχου φυματίωσης. Η μαζική μικροακτινογράφιση έχει καταργηθεί γιατί έχει σοβαρά μειονεκτήματα αφού αποδίδει μόνο στο 15% των ασθενών με θετικά πτύελα στο άμεσο παρασκεύασμα, δεν επιταχύνει αξιολογικά τη διάγνωση, διασπείρει ακτινοβολία και δεν είναι οικονομικά προσιτή μέθοδος για πολλές χώρες.

Επιπλέον, η μαζική ακτινογράφιση θώρακα δεν ενδείκνυται για την ανίχνευση νέων περιπτώσεων φυματίωσης. Αυτό αποδεικνύεται από μελέτες που έγιναν στην Κόλιν της Τσεχοσλοβακίας, όπου η μαζική ακτινογράφιση εφαρμόστηκε στο 95% του πληθυσμού ηλικίας πάνω από 14 ετών και κάθε 3 χρόνια από το 1960-1972. Όλες οι ανευρισκόμενες περιπτώσεις φυματίωσης αντιμετωπίστηκαν. Παρ' όλη όμως αυτή την εκκαθαριστική επιχείρηση, ο αριθμός των μολυνθέντων ατόμων που αναφέρθηκαν στο ίδιο χρονικά διάστημα δεν παρουσίασαν ουσιαστική διαφορά από έτος σε έτος. Ως εκ τούτου δεν ενδείκνυται για ευρεία εφαρμογή και πρέπει να περιορίζεται στους συμπτωματικούς ασθενείς, στις περιοχές με πτώση της νόσου και στις ομάδες υψηλού κινδύνου όπως³⁸:

- Γιατροί, οδοντίατροι, νοσηλευτικό και παραϊατρικό προσωπικό.
- Δάσκαλοι, νηπιαγωγοί και όλοι όσοι ασχολούνται με παιδιά.

- Άτομα με παλιά γνωστά ακτινολογικά ευρήματα.
- Μετανάστες.
- Μεσήλικες και ηλικιωμένοι.
- Τρόφιμοι φυλακών και ψυχιατρείων.
- Εργαζόμενοι στα μέσα μαζικής μεταφοράς.
- Υπάλληλοι σε καταστήματα.
- Υπάλληλοι εστιατορίων.
- Κομμωτές.

Επιπλέον ακτινογραφία θώρακα πρέπει να γίνεται σε συγγενείς ασθενών με φυματίωση και σε συγγενείς παιδιών με θετική Mantoux.

4. Εξέταση πτυέλων για B. KOCH

Η εξέταση πτυέλων γίνεται σε άμεσο παρασκεύασμα ή κατόπιν εμπλουτισμού ή μετά από καλλιέργεια. Για την ανίχνευση νέων περιπτώσεων χρησιμοποιείται η εξέταση με άμεσο παρασκεύασμα. Αυτή η μέθοδος είναι φθηνή, εύκολη και γίνεται σε περιοχές που δεν υπάρχουν τεχνικά μέσα για ακτινογραφίες. Επιπλέον, η εκπαίδευση των τεχνικών σ' αυτή γίνεται σχετικά εύκολα και έτσι υπάρχει η δυνατότητα να ξεχωρίσουν οι μολυσματικές περιπτώσεις. Ο ρόλος του μικροσκοπίου είναι σημαντικός για τις αναπτυσσόμενες χώρες καθώς αποτελεί το διαγνωστικό εργαλείο για τα άτομα με θετικά πτύελα και είναι το βασικό εργαλείο για την παρακολούθηση θεραπείας σε όλες τις φάσεις της.

5. Φυματινοαντίδραση

Η φυματινοαντίδραση ως μέθοδος ελέγχου της φυματίωσης έχει εφαρμογή σε χώρες με χαμηλό δείκτη φυματιώδους μόλυνσης, όπου δεν έχει εφαρμοστεί μαζικά το BCG. Αντίθετα σε χώρες που υπάρχει υψηλή επικράτηση της νόσου έχει περιορισμένη αξία (π.χ. η Τανζανία όπου το 50% του ενήλικου πληθυσμού έχει μολυνθεί). Έχει αναμφίβολη αξία για τον έλεγχο προσφάτων μολύνσεων, ιδίως στα παιδιά, ενώ τίθεται σε αμφιβολία όταν λείπει η σωστή εκπαίδευση και η εμπειρία ως προς την τεχνική της και την εκτίμηση της.

6. Ειδικές περιπτώσεις

i. Τρόφιμοι φυλακών, ψυχιατρείων, άστεγοι, αλκοολικοί:

Η αύξηση της HIV μόλυνσης και η χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών σε αυτά τα άτομα αυξάνει περισσότερο τα ποσοστά φυματίωσης. Επιπλέον, τα άτομα αυτά γίνονται ακόμη πιο επικίνδυνα διότι αφ' ενός έχουν εκθρική διάθεση απέναντι στις υπηρεσίες υγείας και αφ' ετέρου αλλάζουν συχνά κατοικία. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι στην Αμερική κάθηκε ο έλεγχος στο 89% των ατόμων που παρουσίασαν ενεργό φυματίωση και είχαν αρχίσει θεραπεία. Ιδανική περίπτωση θα ήταν η συστηματική παρακολούθηση αυτών των ατόμων με φυματινοαντίδραση, ακτινογραφία θώρακος και χορήγηση χημειοπροφύλαξης όπου κρίνεται απαραίτητη δια μέσου ειδικών προγραμμάτων υγείας για τις ομάδες αυτές³⁹.

ii. Μετανάστες και διάφορες εθνικότητες:

Η επίπτωση της φυματίωσης έχει βρεθεί ότι είναι υψηλή σε ορισμένες ομάδες μεταναστών κυρίως από την Ασία. Αυτοί αποτελούν

υψηλό κίνδυνο μόλυνσης και συνήθως επανεργοποιούν τη νόσο 5 χρόνια μετά την έλευση τους. Σε σχέση με την λευκή φυλή η φυματίωση είναι 5 φορές συχνότερη στους Ινδιάνους της Αμερικής, 6 φορές στους Μαύρους και 11 φορές στους Ασιάτες και τους προερχόμενους από τα νησιά του Ειρηνικού. Στα παιδιά των Ασιατών έχει βρεθεί ότι είναι 25 φορές συχνότερη από ότι στα παιδιά των Άγγλων, ενώ στα νεογέννητα 15 φορές συχνότερη. Για τον λόγο αυτό πρέπει να χορηγείται το BCG με τη γέννηση τους ή με την άφιξη τους.

Ιδανικό θα ήταν οι μετανάστες από χώρες με υψηλό δείκτη φυματιώδους μόλυνσης να υποβάλλονται κατά την άφιξη τους στη χώρα προορισμού, σε Mantoux, ακτινογραφία θώρακος και χημειοπροφύλαξη όπου χρειάζεται. Επιπλέον επειδή μετακινούνται συχνά και πολλοί από αυτούς είναι λαθρομετανάστες θα πρέπει να υπάρχει συνεχής καταγραφή από τις υπηρεσίες Δημόσιας Υγείας (π.χ. οικογενειακοί γιατροί), από τους εργοδότες και να γίνεται συστηματικός έλεγχος τους.

iii. Ηλικιωμένοι σε οίκους ευγηρίας και άλλα ιδρύματα:

Το γήρας θεωρείται επικίνδυνο για την ανάπτυξη της νόσου, όχι μόνο από αναζωπύρωση αλλά και από εξωγενή πρωτολοίμωξη. Περίπου 5% των ηλικιωμένων παρουσιάζουν μετατροπή της Mantoux και αναπτύσσουν την νόσο αν δεν πάρουν χημειοπροφύλαξη. Για το σωστό έλεγχο των ατόμων αυτών κατά την είσοδο τους σε οίκους ευγηρίας και άλλα ιδρύματα θα πρέπει να γίνεται έλεγχος με Mantoux ή/και ακτινογραφία Θώρακα. Όταν στους χώρους αυτούς βρεθεί ηλικιωμένος με θετική φυματινοαντίδραση και θετική ακτινογραφία, τότε κάθε βρογχίτιδα ή πνευμονία που θα παρουσιάζεται στον χώρο αυτό θα πρέπει να ελέγχεται για φυματίωση.

iv. Ομάδες υψηλού κινδύνου:

Σε αυτές τις ομάδες ανήκουν³⁹:

- Οι γιατροί, κυρίως ειδικευόμενοι, οδοντίατροι, νοσηλευτικό προσωπικό και άλλοι κλινικά ασχολούμενοι.

Αυτά τα άτομα πρέπει να ελέγχονται κατά την πρόσληψη τους και να επαναλαμβάνεται ο έλεγχος κάθε χρόνο. Τα άτομα που έχουν αρνητική φυματινοαντίδραση εμβολιάζονται με BCG. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη το φαινόμενο Booster και να ξεχωρίζεται από την πραγματική μετατροπή.

- Οι δάσκαλοι και άλλοι εργαζόμενοι με παιδιά.

Μεγάλης σημασίας είναι ο έλεγχος των δασκάλων, νηπιαγωγών και όσων άλλων ασχολούνται με παιδιά για την ανεύρεση ενεργού φυματίωσης. Αυτό επιτυγχάνεται με έλεγχο πριν την ανάληψη εργασίας και κατά την διάρκεια της, επί υποψίας.

Χημειοπροφύλαξη

Με βάση τα επιδημιολογικά δεδομένα, η φυματίωση αποτελεί λοίμωξη με το μεγαλύτερο επιπολασμό παγκόσμια. Η χημειοπροφύλαξη κατά της φυματίωσης απευθύνεται σε άτομα με φυματική μόλυνση τα οποία συνήθως δεν αναπτύσσουν άμεσα κλινική νόσο ούτε μπορούν να την μεταδώσουν, αλλά φιλοξενούν σε διάφορους ιστούς τους βιώσιμα μυκοβακτηρίδια της φυματίωσης και αντιμετωπίζουν σε όλη τους τη ζωή

τον κίνδυνο να νοσήσουν. Ο ρόλος της χημειοπροφύλαξης λοιπόν είναι να προστατευθούν τα συγκεκριμένα άτομα και το περιβάλλον τους από ενδεχόμενη νόσηση.

Η χημειοπροφύλαξη με την χορήγηση INH, αποτελεί μέρος του αντιφυματικού αγώνα και δρα μειώνοντας τον βακτηριδιακό πληθυσμό σε επουλωθείσες ή αφανείς ακτινολογικά βλάβες. Η προστασία μετά από χορήγηση INH για ένα έτος, είναι δυνατόν να ισχύει μέχρι και 20 χρόνια, ενώ σε βμηνη χορήγηση η προστασία είναι πενταετής.

Ως πρωτοπαθής ορίζεται η χημειοπροφύλαξη που δίνεται σε άτομα που δεν έχουν μολυνθεί ακόμα από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, ή έχουν μολυνθεί αλλά βρίσκονται ακόμα στην προαλλεργική περίοδο, με αρνητική Mantoux.

Δευτεροπαθής είναι αυτή που χορηγείται σε μολυνθέντες με εκδήλωση της μόλυνσης τη θετική Mantoux, χωρίς κλινικά ή ακτινολογικά σημεία της νόσου.

Η προληπτική θεραπεία για τη φυματίωση ιστορικά αρχίζει στις δεκαετίες του 1950 και του 1960, όταν διάφορες μελέτες με μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων εξέτασαν την αποτελεσματικότητα της χρήσης INH. Οι ομάδες που μελετήθηκαν ήταν υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση νόσου, παιδιά με ασυμπτωματική πρωτοπαθή TB, άτομα με επουλωθείσες βλάβες στην ακτινογραφία θώρακα, τρόφιμοι ψυχιατρικών ιδρυμάτων, και μια κοινότητα στην Αλάσκα με υψηλό επιπολασμό της νόσου. Φάνηκε ότι η χρήση INH προληπτικά μείωσε τη συχνότητα της φυματίωσης κατά 54-88%⁴⁰. Όταν η συμμόρφωση στην αγωγή ήταν απόλυτη, η αποτελεσματικότητα της προφύλαξης έφτασε το 93%. Η εμφάνιση της επιδημίας του AIDS πρόσθεσε μια νέα μεγάλη ομάδα που απαιτεί χημειοπροφύλαξη, η δε χρήση της φαίνεται αποτελεσματική και στους συγκεκριμένους αρρώστους. Η επιλογή της INH ως το καταλληλότερο φάρμακο για χημειοπροφύλαξη έγινε με βάση τα παρακάτω κριτήρια: Είναι βακτηριοκτόνο φάρμακο με σημαντική δραστηριότητα, είναι ασφαλές, χορηγείται από το στόμα και είναι και φθηνό.

Σε ποιους συνίσταται η χημειοπροφύλαξη:

Οποιοσδήποτε παρουσιάζει θετική δερμοαντίδραση Mantoux είναι σε κίνδυνο εμφάνισης φυματίωσης και κατά συνέπεια δυνητικά θα μπορούσε να ωφεληθεί από την χρήση INH. Όμως όλοι όσοι παρουσιάζουν θετική δερμοαντίδραση δεν είναι παρόμοιου κινδύνου και θα μπορούσαν να χωρισθούν σε κατηγορίες ανάλογα με την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου. Στην απόφαση χορήγησης χημειοπροφύλαξης συνυπολογίζεται ο κίνδυνος νόσησης από φυματίωση, ο κίνδυνος παρενεργειών από τα χορηγούμενα φάρμακα, το προσδόκιμο επιβίωσης του υποψήφιου να πάρει αγωγή και ο κίνδυνος που διατρέχει ο βίος και το περιβάλλον του από ενδεχόμενη νόσο του.

Τα άτομα που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο νόσησης διακρίνονται σε δυο μεγάλες κατηγορίες. Σε όσους έχουν γνωστή πρόσφατη μόλυνση και σε όσους λόγω συγκεκριμένων κλινικών καταστάσεων έχουν αυξημένο κίνδυνο ώστε μια λανθάνουσα φυματική μόλυνση να εξελιχθεί σε ενεργό φυματίωση.

Πίνακας 21: Οδηγίες για την εφαρμογή χημειοπροφύλαξης⁴¹

Mantoux	Ενδείξεις για τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης
	Άτομα σε στενή επαφή με λοιμογόνο φυματικό ασθενή
Αρνητική	Παιδιά και έφηβοι λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη για 3 μήνες και αν συνεχίζει να είναι η Mantoux αρνητική διακόπτεται, αν είναι θετική συνεχίζεται η χημειοπροφύλαξη. Άτομα HIV θετικά λαμβάνουν πλήρη χημειοπροφύλαξη παρά την αρνητική Mantoux
>5mm	Λαμβάνουν όλοι πλήρη χημειοπροφύλαξη ως πρόσφατα μολυνθέντες
>5mm	Άτομα με γνωστή ή ύποπτη λοίμωξη από HIV Παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών.
>5mm	Ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με παλαιά φυματίωση. Εξετάσεις πτυέλων (απλές και καλλιέργειες αρνητικές βια β-Koch, ακτινολογική εικόνα σταθερή.
	Μεταστροφή της Mantoux από αρνητική σε θετική τα 2 τελευταία έτη.
>10mm	Άτομα ηλικίας κάτω των 35 ετών.
>15mm	Άτομα ηλικίας άνω των 35 ετών.
>10mm	<p>- Άτομα με παθολογικές καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο για την ανάπτυξη της φυματίωσης και οποιασδήποτε ηλικίας.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Η πυριτίαση και ανθρακοπυριτίαση. - Παρατεταμένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. - Ανοσοκατασταλτική θεραπεία. <p>- Αιματολογικά και νοσήματα του δικτυοενδοθυλιακού συστήματος τα οποία συνδυάζονται με μείωση της κυτταρικής ανοσίας.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Χρήστες ναρκωτικών ουσιών ενδοφλεβίως, αλλά HIV αρνητικοί. - Νεφρική ανεπάρκεια στο τελικό στάδιο. - Μεταμόσχευση νεφρού. - Γαστρεκτομή - Νησιδοειλεακή παράκαμψη. - Υποσιτισμός - Μη ρυθμιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης.

>10mm	<p>Άλλες καταστάσεις</p> <ul style="list-style-type: none"> - Άτομα που έχουν γεννηθεί σε χώρες με υψηλή συχνότητα φυματιώσεως. - Άτομα με ανεπαρκή ιατρική φροντίδα και χαμηλό εισόδημα. - Τρόφιμοι ιδρυμάτων μακροχρόνιας φροντίδας (αναμορφωτήρια, οίκοι ευγηρίας, ψυχιατρικά ιδρύματα) και τα άτομα που τα φροντίζουν. - Ομάδες πληθυσμού οι οποίες κατά τον επιδημιολογικό έλεγχο έδειξαν υψηλή συχνότητα φυματιώσεως (όπως ξένοι εργάτες και άστεγοι). - Ιατρικό, νοσηλευτικό και λοιπό προσωπικό νοσοκομείων.
-------	--

Χημειοπροφύλαξη και ομάδες υψηλού κινδύνου.

Όσοι έχουν στενή επαφή με πάσχοντες και οικογενειακό περιβάλλον πασχόντων:

Οι ανήκοντες σε αυτή την ομάδα θα πρέπει δυνητικά να θεωρούνται ως προσφάτως μολυνθέντες με κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε ποσοστό 2-4% τον πρώτο χρόνο, ενώ όσοι θετικοποίησαν πρόσφατα τη Mantoux έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτούν μικρά παιδιά και έφηβοι όπου ο κίνδυνος νόσησης είναι διπλάσιος. Από επιδημιολογική άποψη τα άτομα που είχαν πρόσφατα επαφή με πάσχοντα από TB, ανήκουν σε ομάδα άμεσης προτεραιότητας για εξετάσεις και προληπτική αγωγή. Διάφορες μελέτες αναφέρουν ποσοστά νόσου πάνω από 3.5% σε περίοδο 2 ετών και μέχρι 9% σε περίοδο 7 ετών για όσους είχαν επαφή με πάσχοντες. Σαφώς ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος όταν οι πάσχοντες είχαν θετικά πτύελα.

Επειδή η δερματική αντίδραση στη φυματίνη Mantoux μπορεί να είναι αρνητική σε πρόσφατη μόλυνση (προαλλεργική περίοδος) όλοι οι έχοντες στενή επαφή με πάσχοντες θα πρέπει να λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη. Σε όσους βρίσκονται στο προαλλεργικό στάδιο όχι μόνο αναστέλλεται η εξέλιξη της μόλυνσης αλλά και φονεύονται πλήρως οι βάκिलοι οι οποίοι είναι και λίγοι σε αριθμό. Αν μεν είναι ενήλικες με διάμετρο της σκληρίας της Mantoux κάτω των 5mm αρχίζουν χημειοπροφύλαξη και επανελέγχονται με Mantoux μετά από τρίμηνο. Αν η νέα Mantoux είναι αρνητική η χημειοπροφύλαξη διακόπτεται, ενώ αν θετικοποιηθεί συνεχίζεται κανονικά.

Σε παιδιά κάτω των 6 ετών και σε ενήλικες με προδιαθεσικούς παράγοντες για εμφάνιση νόσου χορηγείται χημειοπροφύλαξη παρά την αρνητική Mantoux.

Σε περίπτωση που οι έχοντες επαφή με πάσχοντες, έχουν γνωστή θετική Mantoux για διάστημα μεγαλύτερο των 2 ετών, αρνητική ακτινογραφία θώρακα και απουσία προδιαθεσικών παραγόντων για εμφάνιση νόσου δεν χρειάζεται η χορήγηση χημειοπροφύλαξης και συνιστάται παρακολούθηση.

Πρόσφατη θετικοποίηση της:

Η χορήγηση χημειοπροφύλαξης αποφασίζεται με δεδομένο τον αυξημένο κίνδυνο νόσησης. Ως πρόσφατη χαρακτηρίζεται η μεταστροφή μέσα σε μια διετία (αύξηση της σκληρίας πάνω από 10mm όταν πρόκειται για άτομα ηλικίας κάτω των 35 ετών και πάνω από 15mm σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 35 ετών) και επιβάλλει την χημειοπροφύλαξη ανεξαρτήτως ηλικίας.

Τα όρια αυτά αναφέρονται από τον Miller και ισχύουν όταν δεν υπάρχουν άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες και για τα αμερικάνικα επιδημιολογικά δεδομένα

Στην Ελλάδα το όριο των 10mm θεωρείται ασφαλές για τον καθορισμό της μεταστροφής της Mantoux σε μη ανοσοκατασταλμένα άτομα.

Θετική Mantoux και άγνωστος χρόνος μεταστροφής:

Χορηγείται χημειοπροφύλαξη σε άτομα ηλικίας κάτω των 35 ετών. Ανεξαρτήτως ηλικίας δίδεται χημειοπροφύλαξη σε όσους ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου και σε όσους έχουν στο περιβάλλον ιούς και άτομα υψηλού κινδύνου.

Σημειώνεται ότι η Mantoux εκτιμάται διαφορετικά σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες. Έτσι σύμφωνα με τις θέσεις της ATS⁴² Mantoux με διάμετρο σκληρίας μεγαλύτερη των 5mm θεωρείται θετική σε HIV θετικούς ασθενείς, σε αναφερόμενη πρόσφατη επαφή με πάσχοντες, όταν συνυπάρχουν ακτινολογικές ενδείξεις παλαιάς TB, σε ανοσοκατασταλμένους, σε λαμβάνοντες κορτικοειδή με δοσολογία >15mg ημερησίως και τουλάχιστον για χρονικό διάστημα 1 μήνα.

Η Mantoux με διάμετρο σκληρίας >10mm χαρακτηρίζεται θετική σε μετανάστες προερχόμενους από χώρες με μεγάλο επιπολασμό της νόσου, σε χρήστες ναρκωτικών, σε φυλακισμένους, ενοίκους οικιών ευγηρίας, σε άστεγους, σε εργαζόμενους σε μικροβιολογικά εργαστήρια, σε ασθενείς πάσχοντες από πυριτίαση, διαβήτη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, αιματολογικά νοσήματα, καρκινώματα (ειδικά κεφαλής και τραχήλου, καθώς και πνευμόνων), όσοι έχουν μεγάλη απώλεια βάρους, γαστρεκτομή και νησιδοειδική παράκαμψη. Τέλος Mantoux με σκληρία μεγαλύτερη των 15mm είναι θετική σε άτομα που δεν έχουν προδιαθεσικούς παράγοντες για εμφάνιση TB.

Ανενεργός φυματίωση:

Η προληπτική θεραπεία πρέπει να χορηγείται σε όσους παρουσιάζουν ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με παλαιά TB και δεν έχουν λάβει, ή έχουν λάβει ανεπαρκή αντιφυματική αγωγή στο παρελθόν. Η πιθανότητα εμφάνισης φυματίωσης σε αυτή την ομάδα είναι 0.5-5% ανά έτος⁴⁰.

Τα ακτινολογικά ευρήματα παλαιάς επουλωμένης TB διαφέρουν συνήθως από αυτά της ενεργού. Μπορεί να εμφανισθεί ως πυκνές οζιδιακές σκιάσεις, με ή χωρίς αποτιτανώσεις στην περιοχή των πυλών ή των άνω λοβών ή ως μικροί όζοι με ή χωρίς ινωτικές και ρικνωτικές αλλοιώσεις. Οι παραπάνω βλάβες μπορεί να περιέχουν βραδέως πολλαπλασιαζόμενους βακίλους φυματίωσης με δυνατότητα εμφάνισης

νόσου. Ο κίνδυνος για την ενεργοποίηση είναι μικρότερος όταν οι ακτινολογικές αλλοιώσεις είναι περιορισμένες και σταθερές για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η παρουσία αποιτανώσεων ή πάχυνσης του υπεζωκότα, δεν σημαίνει οπωσδήποτε παλαιά TB.

Για τη χημειοπροφύλαξη σε αυτή την ομάδα των αρρώστων υπάρχουν τρεις αποδεκτές επιλογές. Η χορήγηση INH για 9 μήνες, η επί 2μηνο χορήγηση ριφαμπικίνης με πυραζιναμίδη, ή η 4μηνη χορήγηση ριφαμπικίνης με ή χωρίς INH. Τα παραπάνω ισχύουν με την προϋπόθεση ότι δεν είναι πιθανή η λοίμωξη από ανθεκτικό μυκοβακτηρίδιο. Η χημειοπροφύλαξη βέβαια χορηγείται όταν με κλινικά και κυρίως με βακτηριολογικά κριτήρια αποκλεισθεί η ενεργός νόσος. Σε μεγάλη κλινική υποψία για ενεργότητα της νόσου χορηγείται αγωγή με INH, RIF, PZN και μερικές φορές και με MYA και αναμένονται οι καλλιέργειες πτυέλων για B. Koch. Εάν είναι θετικές, η αντιφυματική αγωγή συνεχίζεται ενώ επί αρνητικών καλλιτεργειών και όταν δεν παρατηρείται ακτινολογική βελτίωση, χορηγείται για ένα μήνα ακόμα INH και RIF και διακόπτεται η αγωγή θεωρούμενη επαρκής χημειοπροφύλαξη.

Πυριτίαση (με θετική Mantoux):

Πάσχοντες από πυριτίαση, συμπεριλαμβανομένων και αυτών με τη χρονιά πυριτίαση έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης φυματίωσης λόγω μειωμένης δραστηριότητας ιών μακροφάγων. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε αυτούς με τις εκτεταμένες ακτινολογικές βλάβες. Έτσι εργαζόμενοι σε ορυχείο χρυσού έχουν μέση ετήσια συχνότητα φυματίωσης 760 ανά 100000 ενώ σε αυτούς με χρόνια πυριτίαση (ακτινολογική κατηγορία nodule perfusion) η συχνότητα είναι 2.900 ανά 100.000⁴⁰. Η προληπτική θεραπεία προβλέπει την χορήγηση INH για ένα έτος. Το σχήμα αυτό θεωρείται πολύ αποτελεσματικό και η αντικατάστασή του από συνδυασμό INH, RIF και PZN για 3 μήνες δεν ήταν παρόμοιας αποτελεσματικότητας. Η προσπάθεια αυτή έγινε προκειμένου να παρακαμφθούν τα προβλήματα της συμμόρφωσης στη μακροχρόνια αγωγή αφ' ενός και της πιθανής αντίστασης των μυκοβακτηριδίων στην INH αφ' ετέρου.

Κύηση και θηλασμός:

Η κύηση έχει μικρή παθογενετική σχέση με την TB ή με την πιθανότητα εξέλιξης λανθάνουσας λοίμωξης σε νόσο. Υπάρχει μελέτη η οποία αναφέρει μειωμένη λεμφοκυτταρική δραστηριότητα και μείωση της Mantoux κατά την διάρκεια της κύησης, ενώ άλλες μελέτες δεν επιβεβαιώνουν το εύρημα αυτό Έτσι ισχύει και για τις εγκύους η αξιολόγηση της Mantoux όπως και στον υπόλοιπο πληθυσμό, ενώ δεν υπάρχει ένδειξη ότι η δερμοαντίδραση φυματίνης έχει δυσμενή επίπτωση στην έγκυο ή στο κύημα. Στις εγκύους πρέπει να γίνεται Mantoux μόνο όταν υφίσταται συγκεκριμένος παράγοντας κινδύνου ή ένδειξη λοίμωξης. Αν και η ανάγκη της χορήγησης αγωγής σε περίπτωση νόσου δεν συζητείται, η χορήγηση χημειοπροφύλαξης είναι περισσότερο αμφιλεγόμενο θέμα. Μερικοί προτιμούν την αναβολή της χημειοπροφύλαξης μετά τον τοκετό, δεδομένου ότι η κύηση δεν συ-

νοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο νόσησης, ενώ υπάρχουν και μελέτες που αναφέρουν αυξημένη ηπατοτοξικότητα λόγω INH στην περίοδο της κύησης και αμέσως μετά τον τοκετό.

Όμως με το δεδομένο του κινδύνου αιματογενούς διασποράς μέσω του πλακούντα σε περιπτώσεις αυξημένου κινδύνου, υπάρχουν ειδικοί που προτείνουν την χημειοπροφύλαξη κατά την διάρκεια της κύησης με την προϋπόθεση να υπάρχει συχνή κλινική παρακολούθηση και βιοχημικός έλεγχος για φαρμακευτική ηπατίτιδα. Ο κίνδυνος της ηπατοτοξικότητας λόγω της INH πρέπει να συνεκτιμάται με τον κίνδυνο της εμφάνισης ενεργού νόσου στη μητέρα και στο παιδί.

Η INH έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί σε εγκύους πάσχουσες και παρά το γεγονός ότι διέρχεται ευχερώς τον πλακούντα δεν είναι τερατογόνος ακόμα και όταν χορηγείται το πρώτο 4μηνο της κύησης. Η χρήση ριφαμπικίνης από εγκύους προκάλεσε διάφορες διαμαρτίες και διαταραχές σε κυήματα σε ποσοστό 3%, η εθαμβουτόλη σε ποσοστό 2%, ενώ η INH και η ομάδα ελέγχου παρουσίαζαν προβλήματα σε ποσοστό 1%. Πάντως ενώ γενικά η INH, η ριφαμπικίνη και η εθαμβουτόλη έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως σε εγκύους δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την χρήση της πυραζιναμίδης. Το προτεινόμενο φάρμακο για χημειοπροφύλαξη σε εγκύους είναι η INH. Για γυναίκες που είναι υψηλού κινδύνου για την εξέλιξη της μόλυνσης σε νόσο, σε πρόσφατη λοίμωξη ή όταν είναι HIV θετικές δεν πρέπει να καθυστερεί η έναρξη της αγωγής λόγω της κύησης ακόμα και κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης βέβαια κάτω από στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση. Η συμπληρωματική χρήση πυριδοξίνης σε εγκύους που παίρνουν INH θεωρείται αναγκαία.

Όταν η μητέρα έχει κεχροειδή ή πολύ εκτεταμένη και βαριά φυματίωση πρέπει να ελέγχεται από τον μαιευτήρα προσεκτικά ο πλακούντας για την ύπαρξη φυματικών αλλοιώσεων, οπότε ελέγχεται το νεογέννητο για την ύπαρξη συγγενούς φυματίωσης.

Χημειοπροφύλαξη χρειάζονται και τα θηλάζοντα βρέφη όταν δεν μπορούν να διακόψουν τον θηλασμό τους από την πάσχουσα μητέρα, οπότε χορηγείται INH και BCG ανθεκτικό στην INH. Όταν αυτό δεν είναι εφικτό η INH χορηγείται μέχρις ότου αρνητικοποιηθούν τα πτύελα της μητέρας, ενώ το παιδί ελέγχεται όλο αυτό το διάστημα και γίνεται Mantoux. Αν είναι αρνητική συνεχίζεται η χορήγηση για ένα τρίμηνο ακόμη, και αν σε επανάληψη είναι πάλι αρνητική διακόπτεται η INH και γίνεται εμβολιασμός, ενώ σε θετικοποίηση της, συνεχίζεται η INH για ένα χρόνο συνολικά⁴³. Ο καλύτερος τρόπος προφύλαξης παραμένει, η απομάκρυνση του βρέφους από τη μητέρα του αμέσως μετά τη γέννηση του για τουλάχιστον 6 εβδομάδες και ο εμβολιασμός του. Η δοσολογία της INH για τα βρέφη είναι 10-15mg/Kgr βς.

Σημειώνεται ότι λόγω ανωριμότητας του ανοσοβιολογικού συστήματος του νεογέννητου η Mantoux ελέγχεται αξιόπιστα μετά τον 6ο μήνα από τη γέννηση.

Γνωστή ή ύποπτη λοίμωξη από HIV ⁴⁰:

Η HIV λοίμωξη είναι ο ισχυρότερος προδιαθεσικός παράγοντας για την εξέλιξη από μόλυνση από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης σε

ενεργό λοίμωξη. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας υπολογίζει ότι ο κίνδυνος της ενεργού φυματίωσης σε διπλά μολυνθέντες (HIV οροθετικούς με θετική φυματινοαντίδραση), είναι 3-8% ανά έτος με ποσοστό εμφάνισης της νόσου σε όλη τη διάρκεια της ζωής που φθάνει το 50%. Με δεδομένο ότι η βιολογική συμπεριφορά του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης στους HIV μολυνθέντες αλλάζει ριζικά δεν πρέπει να θεωρείται δεδομένο ότι η πρόληπτική χημειοθεραπεία σε αυτή την ομάδα των ασθενών αναμένεται να δουλέψει τόσο καλά όσο στους ανοσοεπαρκείς ασθενείς. Η φυματίωση συνοδεύεται από αύξηση του TNFα. Ο TNFα αυξάνει *in vitro* τον πολλαπλασιασμό του HIV. Αναμένεται λοιπόν ότι η πρόληψη της εμφάνισης TB θα καθυστερούσε την έναρξη του AIDS. Πάντως δεν υφίστανται επαρκή επιδημιολογικά δεδομένα που να υποστηρίζουν αυτήν την άποψη. Εκτός από την πρόληψη της αναζωπύρωσης της φυματίωσης η χορήγηση INH σε αυτούς τους ασθενείς εμποδίζει την ενεργοποίηση των CD4 λεμφοκυττάρων τους από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και έτσι η εξέλιξη σε κλινικό σύνδρομο ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS) καθυστερεί. Η απόφαση χορήγησης χημειοπροφύλαξης σε HIV οροθετικούς εξαρτάται από τρεις παράγοντες: την αποτελεσματικότητα της αγωγής, το κόστος της και τέλος από τη δυνατότητα χορήγησης, από την άποψη της οργάνωσης. Όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα, η χορήγηση INH σε HIV θετικούς ασθενείς στη Ζάμπια μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης φυματίωσης κατά 25% συγκριτικό με αυτούς που ελάμβαναν βιταμίνη Β. Στην Αϊτή η 12μηνια χορήγηση INH μείωσε τη συχνότητα φυματίωσης από 10 σε 1.7 ανά 100 άτομα και καθυστέρησε την εμφάνιση του θανάτου κατά 9.7 και 5.3 μήνες αντίστοιχα. Τα προβλήματα εγείρονται από την πιθανότητα εμφάνισης ανθεκτικότητας στην INH και από τη δυσκολία αποκλεισμού ενεργού TB σε HIV μολυνθέντες. Πιο βραχυχρόνια σχήματα με INH και RIF πιθανά να αποδειχθούν χρήσιμα και σε περίπτωση ενεργού νόσου και στο να βελτιώσουν τη συμμόρφωση του αρρώστου.

Ο βαθμός συμμόρφωσης στην προτεινόμενη χημειοπροφύλαξη ποικίλλει στις διάφορες περιοχές. Στην Καμπάλα της Ουγκάντα ενώ μόνο στο 28% των HIV ήταν δυνατή η χορήγηση για πρακτικούς λόγους, η συμμόρφωση στην αγωγή έφτανε το 63% για 6μηνο σχήμα χορήγησης INH.

Η σχέση κόστους - αποτελέσματος της χημειοπροφύλαξης σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Το όφελος θα μπορούσε να υπολογισθεί από το κόστος της θεραπείας ενεργού νόσου, από την παράταση της επιβίωσης και από την μείωση της μετάδοσης της νόσου. Σε ορισμένες χώρες η χημειοπροφύλαξη για το σύνολο του πληθυσμού με HIV λοίμωξη και TB είναι τεράστιας έκτασης έργο. Στην Ουγκάντα για παράδειγμα απαιτείται η ανεύρεση και κατόπιν η θεραπευτική αντιμετώπιση ενός εκατομμυρίου πασχόντων σε συνολικό πληθυσμό 16 εκατομμυρίων.

Οι συστάσεις σχετικά με το είδος της χημειοπροφύλαξης στους HIV θετικούς ασθενείς είναι παρόμοιες με αυτές που ισχύουν και για τον υπόλοιπο πληθυσμό. Όμως όταν επιλέγεται η INH αυτή πρέπει οπωσδήποτε να χορηγείται για 9 τουλάχιστον μήνες και ποτέ για 6. Επίσης αντενδείκνυται η ριφαμπικίνη ή χορηγείται με προσοχή σε

λαμβάνοντες αναστολείς των πρωτεασών. Σε μερικές περιπτώσεις και όταν οπωσδήποτε απαιτείται ριφαμπικίνη αυτή αντικαθίσταται από rifabutin. Η rifabutin έχει χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια με τους παρακάτω αναστολείς των πρωτεασών (indinavir, nelfinavir, amprenavir, ritonavir).

Δεν έχουν δημοσιευθεί δεδομένα σχετικά με την χημειοπροφύλαξη με σχήματα με rifabutin, αλλά η δυνατότητα χρήσης της προκύπτει από το γεγονός ότι έχει χρησιμοποιηθεί στην θεραπεία της TB σε HIV θετικούς ασθενείς όπου η αντικατάσταση της ριφαμπικίνης από rifabutin δεν συνοδεύτηκε από μείωση της αποτελεσματικότητας της αγωγής. Η δοσολογία rifabutin ρυθμίζεται ανάλογα και με το είδος του συγχορηγούμενου αναστολέα των πρωτεασών.

Η rifabutin έχει χρησιμοποιηθεί προληπτικά και για το M. Avium σε πάσχοντες από AIDS και φαίνεται ότι απαιτείται όταν τα CD4 είναι κάτω από 50 κύτταρα/mm³. Η χημειοπροφύλαξη σε οροθετικούς HIV ασθενείς με θετική Mantoux θεωρείται αναγκαία ανεξαρτήτως ηλικίας. Σημειώνεται ότι στην ομάδα αυτή είναι θετική η Mantoux όταν η διήθηση ξεπερνά τα 5mm. Η παρουσία ανεργίας σχετίζεται με τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων.

Σε HIV θετικούς ασθενείς με αρνητική Mantoux η θεραπεία της λανθάνουσας μόλυνσης από το μυκοβακτηρίδιο δεν θεωρείται αποτελεσματική. Πάντως οι παραπάνω ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη ακόμα και αν μετά από επαναληπτικό έλεγχο η Mantoux εξακολουθεί να είναι αρνητική. Υπάρχουν ειδικοί που συστήνουν χημειοπροφύλαξη σε HIV θετικούς ασθενείς που διαβιώνουν σε χώρους υψηλού κινδύνου για εμφάνιση TB (π.χ. φυλακές)

Λήψη κορτικοστεροειδών:

Ο ακριβής κίνδυνος εμφάνισης φυματίωσης σε ασθενείς υπό χρονιά λήψη κορτικοστεροειδών είναι άγνωστος. Όταν εμφανισθεί φυματίωση σε αυτή την περίπτωση είναι συνήθως εκτεταμένη και άτυπη όσον αφορά στην εμφάνιση της.

Γενικά προτείνεται χημειοπροφύλαξη με INH για ασθενείς που παίρνουν κορτικοειδή για μεγάλο χρονικό διάστημα και όταν υπάρχει θετική Mantoux προκειμένου να προληφθεί η εμφάνιση της νόσου. Στη Βρετανία αυτή η ένδειξη χημειοπροφύλαξης αμφισβητείται. Από διάφορες μελέτες που αφορούσαν ασθματικούς που έπαιρναν κορτικοειδή δεν διαπιστώθηκε μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης TB σε ασθενείς που δεν πήραν INH συγκριτικά με αυτούς που πήραν. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι η υπό παρακολούθηση περιοχή είχε μικρή επίπτωση της νόσου και ότι δεν σχολιάζεται η Mantoux των υπό παρατήρηση ατόμων. Οι Cowie και King δεν μπόρεσαν να δείξουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης φυματίωσης σε ομάδα 52 μαύρων ασθματικών οι οποίοι ήταν εργάτες σε ορυχεία χρυσού και ήσαν σε κορτικοειδή από το στόμα για μεγάλο χρονικό διάστημα, συγκριτικά με ομάδα 151 ασθματικών που δεν ελάμβαναν κορτικοειδή.

Σε πάσχοντες από διάμεσα νοσήματα του πνεύμονα σε νοσοκομείο του Cape Town, η συχνότητα της φυματίωσης δεν ήταν μεγαλύτερη σε

όσους ήταν υπό κορτικοειδή, συγκριτικά με όσους δεν ελάμβαναν αγωγή.

Διάφοροι φαίνεται ότι είναι οι παράγοντες που σχετίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο φυματίωσης λόγω λήψης κορτικοειδών. Όσον αφορά στο επίπεδο της ασφαλούς δόσης, δεν έχει καθορισθεί. Δεδομένου ότι 15mg πρεδνιζόνης ημερησίως (ή αντίστοιχη δόση άλλου κορτικοειδούς) χορηγούμενη για 2-4 εβδομάδες μειώνει την δερμοαντίδραση φυματίνης, ενώ μικρότερες δόσεις χορηγούμενες διακεκομμένα δεν σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα TB, φαίνεται ότι η δοσολογία που προαναφέρθηκε είναι το κατώτερο όριο που μπορεί να αποτελέσει προδιαθεσικό παράγοντα για εμφάνιση TB. Η ενεργοποίηση λανθάνουσας λοίμωξης είναι πιθανό να συμβεί σε άτομα που παίρνουν μεγαλύτερη δόση και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, ειδικά σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου αλλά ο ακριβής καθορισμός δόσης και χρονικού διαστήματος δεν έχει γίνει. Μερικές φορές υφίσταται αυξημένος κίνδυνος όχι μόνο από τα χορηγούμενα κορτικοστεροειδή αλλά και από το υποκείμενο νόσημα για το οποίο χορηγούνται τα κορτικοστεροειδή. Παράδειγμα αποτελεί η πυριτίαση, η οποία αποτελεί παράγοντα αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση φυματίωσης ανεξάρτητα από τη χορήγηση κορτικοειδών.

Η ύπαρξη επουλωμένων βλαβών που θεραπεύθηκαν ανεπαρκώς σε ασθενείς με θετική Mantoux αποτελεί πρόσθετο παράγοντα κινδύνου που πρέπει να συνυπολογίζεται σε ενδεχόμενη χορήγηση κορτικοστεροειδών και ενισχύει την άποψη για χορήγηση INH και σε αυτή την ομάδα των ασθενών. Συμπερασματικά σε ασθενείς που προγραμματίζονται να πάρουν κορτικοστεροειδή σε μεγάλες δόσεις και για μεγάλο χρονικό διάστημα πρέπει να γίνεται Mantoux και ακτινογραφία θώρακα. Αν η Mantoux είναι θετική ή υπάρχουν ακτινολογικές αλλοιώσεις συμβατές με παλαιά TB πρέπει να χορηγείται χημειοπροφύλαξη. Επειδή η χημειοπροφύλαξη δεν παρέχει συνεχή προφύλαξη έναντι της φυματίωσης, οι ασθενείς πρέπει να ευρίσκονται υπό ιατρικό έλεγχο με το ερωτηματικό της εμφάνισης ενεργού νόσου.

Άλλες κλινικές καταστάσεις:

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση TB. Ο κίνδυνος εξέλιξης της μόλυνσης σε νόσο είναι διπλάσιος έως τετραπλάσιος σε σχέση με τον κοινό πληθυσμό. Σε μεγαλύτερο κίνδυνο είναι διαβητικοί με κακώς ρυθμιζόμενο ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη.

Για άτομα με νεφρική ανεπάρκεια σε τελικά στάδια, ο αντίστοιχος κίνδυνος είναι 10-15 φορές μεγαλύτερος και υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εκτεταμένης και έξω πνευμονικής νόσου. Δεδομένου ότι οι παραπάνω ασθενείς εμφανίζουν ανεργία, η Mantoux δεν θεωρείται κριτήριο και το ιστορικό θετικής Mantoux στο παρελθόν αποτελεί ένδειξη για χημειοπροφύλαξη, εκτός και εάν υπήρξε τότε ανάλογη θεραπευτική αντιμετώπιση. Οι κίνδυνοι από την χορήγηση INH είναι αυξημένοι σε αυτή την ομάδα αρρώστων και όσοι βρίσκονται σε αιμοκάθαρση εμφανίζουν συχνότερα εγκεφαλοπάθεια παρά τη χρήση πυριδοξίνης. Καταστάσεις που συνοδεύονται από μεγάλη απώλεια βάρους ή υποσιτισμό πιθανά απαιτούν χημειοπροφύλαξη. Η εντερική

παράκαμψη για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας ευθύνεται για την εμφάνιση εξωπνευμονικών μορφών φυματίωσης.

Το μετά γαστρεκτομή σύνδρομο, συνοδεύεται από αυξημένη συχνότητα TB ακόμα και όταν δεν υπάρχει απώλεια βάρους. Το χρόνιο πεπτικό έλκος, τα σύνδρομα δυσαπορρόφησης, τα καρκινώματα του ρινοφάρυγγα και του ανώτερου ΓΕΣ, απαιτούν αυξημένη προσοχή και πιθανά χημειοπροφύλαξη. Αιματολογικά νοσήματα και νοσήματα του ΔΕΣ, όπως λευχαιμίες, νόσος του Hodgκιν και η λήψη ανοσοκατασταλτικών δημιουργούν ομάδες αρρώστων υποψήφιων για χημειοπροφύλαξη. Άτομα που έχουν γεννηθεί σε χώρες με υψηλό επιπολασμό της TB χωρίς επαρκή ιατρική φροντίδα, άστεγοι, τρόφιμοι ιδρυμάτων, κρατούμενοι σε φυλακές είναι πληθυσμοί στους οποίους απαιτείται σχολαστικός έλεγχος και πιθανά χημειοπροφύλαξη. Το προσωπικό των ιδρυμάτων που θα μπορούσε, επί εμφάνισης νόσου να θέσει σε κίνδυνο ευπαθείς ομάδες είναι υποψήφιο για προληπτική θεραπεία

ΠΟΙΑ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ - ΔΙΑΘΕΣΙΜΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Ισονιαζίδη

Η INH είναι το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο αντιφυματικό φάρμακο διότι είναι βακτηριοκτόνο, σχετικά ασφαλές, εύκολα χορηγούμενο λόγω του μικρού κόστους και δραστικό εναντίον του μυκοβακτηριδίου.

Η απορρόφηση από το ΓΕΣ είναι σχεδόν πλήρης, κατανέμεται σε όλα τα σωματικά υγρά και τις κοιλότητες, δημιουργώντας συγκεντρώσεις ανάλογες με αυτές του ορού. Η ηπατίτιδα είναι η συχνότερη παρενέργεια από τη χορήγηση της, ενώ η περιφερική νευροπάθεια, λόγω της παρέμβασης του φαρμάκου στον μεταβολισμό της πυριδοξίνης συμβαίνει περισσότερο σε ειδικούς πληθυσμούς (π.χ. διαβητικούς, νεφροπαθείς, υποσιτισμένους, αλκοολικούς και HIV μολυνθέντες) και αποσοβείται με την χορήγηση πυριδοξίνης. Επίσης η πυριδοξίνη πρέπει να χορηγείται οπωσδήποτε σε εγκύους. Προσοχή απαιτείται σε συγχορήγηση με φαινυντοΐνη διότι μπορούν να αυξηθούν τα επίπεδα και των δύο φαρμάκων.

Ριφαμπικίνη

Επίσης βακτηριοστατικό φάρμακο με γρήγορη απορρόφηση από το ΓΕΣ. Παρ'όλο που το 75% του φαρμάκου είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες διέρχεται ικανοποιητικά σε ιστούς και κύτταρα. Διέρχεται ευχερώς μέσα από φλεγμαινουσες μήνιγγες. Προκαλεί εύκολα γαστρεντερικές διαταραχές, ενώ άλλες παρενέργειες είναι δερματικές βλάβες, ηπατίτιδα και σπάνια θρομβοκυττοπενία, με χαμηλή συχνότητα εμφάνισης αυτών των συμβαμάτων. Επειδή αυξάνει την δραστηριότητα των ηπατικών μικροσωματικών ενζύμων επιταχύνει την κάθαρση φαρμάκων που μεταβολίζονται στο ήπαρ.

Σε HIV πάσχοντες που παίρνουν αναστολείς των πρωτεασών αντενδείκνυται η χορήγηση ριφαμπικίνης γιατί η αλληλεπίδραση των δυο φαρμάκων έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων της

ριφαμπικίνης και μείωση των επιπέδων των αναστολέων των πρωτεασών. Σε HIV μολυνθέντες που παίρνουν αναστολείς της ανάστροφης τρανσκριπτάσης (NNKRTIs) πρέπει επίσης να χορηγείται με επιφύλαξη.

Πυραζιναμίδη

Η πυραζιναμίδη είναι βακτηριοστατικό για το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, σε όξινο περιβάλλον. Είναι ιδιαίτερα δραστική για μικροοργανισμούς που φιλοξενούνται στα μακροφάγα, λόγω του όξινου ενδοκυττάριου περιβάλλοντος. Η απορρόφηση από το ΓΕΣ είναι πλήρης και η κυριότερη παρενέργεια είναι η φαρμακευτική ηπατίτιδα. Η υπερουρικαιμία συμβαίνει συχνά, όμως οι κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας είναι σπάνιες.

Δεν υπάρχει γνωστή αλληλεπίδραση με τα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Rifabutin

Η rifabutin είναι μια άλλη ριφαμπικίνη πολύ δραστική για το μυκοβακτηρίδιο. Επειδή ο μηχανισμός δράσης των δύο φαρμάκων είναι ίδιος στελέχη με ανθεκτικότητα στη ριφαμπικίνη αναμένεται να είναι ανθεκτικά και στην rifabutin. Το κύριο πλεονέκτημα της rifabutin είναι ότι έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής και μειωμένη αναστολή των μικροσωματικών ενζύμων στο ήπαρ. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και στον τοίχωμα του εντέρου σε μικρότερο βαθμό. Μόνο το 8% αποβάλλεται από τα ούρα. Δόση μέχρι 300mg γίνεται εύκολα ανεκτή και οι κυριότερες παρενέργειες της είναι εξάνθημα, γαστρεντερικές διαταραχές, ουδετεροπενία και μυαλγίες, ενώ η ηπατοτοξικότητα είναι σπάνια. Όπως και με την ριφαμπικίνη η συγχορήγηση με αναστολείς των πρωτεασών μπορεί να συνοδεύεται από μείωση της στάθμης τους στον ορό ενώ παράλληλα αυξάνεται η στάθμη της rifabutin, σε πολύ όμως μικρότερο βαθμό συγκριτικά με τη ριφαμπικίνη. Τα παραπάνω μπορεί να αντιμετωπισθούν με προσαρμογή της δοσολογίας.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Προκειμένου να διευκολυνθούν οι κλινικοί στην επιλογή του κατάλληλου σχήματος για χημειοπροφύλαξη έχουν αξιολογηθεί θεραπευτικές επιλογές και έχουν βαθμολογηθεί με βάσει βιβλιογραφικές αποδείξεις (evidence based). Η βαθμολόγηση περιλαμβάνει ένα γράμμα και έναν αριθμό. Το γράμμα δείχνει πόσο ισχυρή είναι η σύσταση και η ένδειξη για την χρήση της συγκεκριμένης θεραπευτικής επιλογής και ο αριθμός την ποιότητα των βιβλιογραφικών αποδείξεων που υποστηρίζουν τις ενδείξεις.

Συγκεκριμένα:

<p>Πόσο ισχυρή είναι η σύσταση για συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα</p> <p>A: προτιμητέα, γενικά πρέπει να χορηγείται</p> <p>B: Εναλλακτική λύση, αποδεκτή επιλογή</p> <p>C: Όταν οι προηγούμενα προτεινόμενες θεραπείες δεν είναι δυνατόν να χορηγηθούν</p> <p>D: Θεραπευτικές λύσεις που γενικά δεν πρέπει να επιλέγονται</p> <p>E: Πρέπει να αποφεύγονται</p>

Ποιότητα βιβλιογραφικών αποδείξεων που υποστηρίζουν τις επιλογές

I: Τουλάχιστον μια τυχαιοποιημένη μελέτη με κλινικά συμπεράσματα

II: Κλινικές μελέτες μη τυχαιοποιημένες, χωρίς εφαρμογή σε διαφορετικούς πληθυσμούς

III: Γνώμες ειδικών :

INH για 9 μήνες

Το σχήμα της 9μηνης χορήγησης INH συνιστάται με ένδειξη A. Μελέτες σε άτομα που χορηγήθηκε INH για 12 μήνες δεν έδειξαν συγκριτικό πλεονέκτημα της πιο μακροχρόνιας χορήγησης συγκριτικά με το 9μηνο σχήμα, ειδικά όταν δεν πρόκειται για HIV μολυνθέντες. Έχει διατυπωθεί και πρόταση συντόμευσης του 12μηνου σχήματος σε 9μηνο ακόμα και για τους HIV μολυνθέντες. Τόσο το 12μηνο όσο και το 6μηνο όχημα μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισης της TB σε HIV μολυνθέντες συγκριτικά με placebo αλλά δεν έχει γίνει σύγκριση του 6μηνου με το 12μηνο σχήμα σε αυτή την ομάδα των ασθενών. Η INH χορηγείται σε ημερήσια δόση των 300mg και 10-15 mg/kg βάρους σε παιδιά σε συνολική δόση που να μην υπερβαίνει τα 300mg. Η διαλείπουσα χορήγηση INH επί 9μηνο δεν έχει μελετηθεί επαρκώς (αν και η χορήγηση INH 2 φορές την εβδομάδα είναι αποδεκτή ένδειξη B σε μη τυχαιοποιημένες μελέτες) ως εναλλακτικός τρόπος αντιμετώπισης. Σε διαλείπουσα χορήγηση η δοσολογία είναι 5- 10 mg/kg βάρους με μέγιστη δόση τα 90mg ημερησίως.

Η ανάπτυξη αντίστασης του μυκοβακτηριδίου στην INH δεν παρατηρήθηκε στις περιπτώσεις που απαιτήθηκε αργότερα πλήρης αντιφυματική αγωγή λόγω εμφάνισης νόσου. Η μη ανάπτυξη αντιστάσεως στην INH αποδίδεται στο μικρό αριθμό μυκοβακτηριδίων σε περιπτώσεις χημειοπροφύλαξης, οπότε και ο κίνδυνος εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών λόγω μεταλλάξεων είναι μικρός. Οι λίγες περιπτώσεις στις οποίες εμφανίσθηκε ανθεκτικότητα είναι σε ασθενείς AIDS. Η παραπάνω ομάδα εμφανίζει μεγάλη ατυπία στην εμφάνιση της TB και μπορεί να χορηγηθεί INH σαν χημειοπροφύλαξη ενώ υπήρχε ανάγκη χορήγησης πλήρους αγωγής. Εξ' άλλου η δυσαπορρόφηση λόγω συχνών διαρροιών ευθύνεται για την εμφάνιση αντίστασης στα αντιφυματικά.

INH για 6 μήνες

Παρ' όλο που το 9μηνο σχήμα χορήγησης INH είναι αποδεδειγμένα μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας, το 6μηνο σχήμα αποτελεί μια αποδεκτή θεραπευτική επιλογή με υπεροχή συγκριτικά με placebo τόσο στους HIV θετικούς ασθενείς όσο και στους HIV αρνητικούς. Από κοινωνικοοικονομική άποψη το 6μηνο σχήμα μπορεί να έχει πλεονεκτήματα όσον αφορά στη σχέση κόστους- αποτελέσματος. Η INH σε 6μηνη χορήγηση συνεχώς ή διαλειπόντως συνιστάται με ένδειξη B σε HIV αρνητικούς ασθενείς και με ένδειξη B σε HIV θετικούς.

Ριφαμπικίνη και Πυραζιναμίδη για 2 μήνες

Η 2μηνη καθημερινή χορήγηση ριφαμπικίνης και πυραζιναμίδης έχει χρησιμοποιηθεί σε HIV θετικούς ασθενείς και έχει συγκριθεί με 12μηνo σχήμα χορήγησης INH και έχει αποδειχθεί παρόμοιας ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Παρά του ότι το σχήμα δεν έχει αξιολογηθεί σε HIV αρνητικούς ασθενείς τα αποτελέσματα από τη σύγκριση με το 9μηνo σχήμα INH δεν αναμένεται να είναι διαφορετικά. Τελικά η ένδειξη είναι Α για τους HIV θετικούς ασθενείς και Β για τους HIV αρνητικούς μέχρις ότου προκύψουν και νεώτερα δεδομένα. Το σχήμα αυτό θα μπορούσε επίσης να δοθεί σε μολυνθέντες από μυκοβακτηρίδιο TB γνωστής ανθεκτικότητας στην INH.

Ριφαμπικίνη για 4 μήνες

Ριφαμπικίνη χορηγούμενη για 3 μήνες έχει προσφέρει μεγαλύτερη προστασία συγκριτικά με placebo σε ασθενείς με πυριτίαση. Πάντως επειδή υπήρξε ένα σημαντικό ποσοστό εμφάνισης ενεργού νόσου (4%) ή γνώμη ειδικών ήταν ότι 4μηνo σχήμα χορήγησης θα ήταν περισσότερο αποδοτικό όταν η ριφαμπικίνη χορηγηθεί σαν μονοθεραπεία.

Το προαναφερθέν σχήμα έχει ένδειξη Α, και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί όταν οι ασθενείς έχουν δυσανεξία στην INH ή στην πυραζιναμίδη.

Δεδομένου ότι υπάρχουν διάφορες θεραπευτικές επιλογές ο γιατρός θα πρέπει να τις συζητήσει με τον ασθενή και να τον βοηθήσει να επιλέξει την ενδεικνυόμενη αγωγή, ενημερώνοντας τον για το είδος και την διάρκεια της. Ιδανικά οι ασθενείς πρέπει να πάρουν την αγωγή τους χωρίς διακοπές. Πρακτικά και όταν οι ασθενείς διακόπτουν η σύσταση πρέπει να είναι ή συνέχιση της αγωγής μέχρι να συμπληρωθεί συνολικά ο χρόνος ή επανέναρξη της αγωγής όταν τα διαστήματα διακοπής είναι μεγάλα. Όταν μεσολαβεί διάστημα διακοπής της χημειοπροφύλαξης μεγαλύτερο των 2 μηνών τότε απαιτείται ιατρική εξέταση, πριν από την επανέναρξη της προκειμένου να αποκλεισθεί ο ενδεχόμενο της ενεργού νόσου.

Σε άτομα που έχουν μολυνθεί με πολυανθεκτικά μυκοβακτηρίδια της φυματίωσης προτείνεται:

1) Συχνή παρακολούθηση μόνο, και αν εμφανισθεί νόσος χορήγηση κατάλληλης αγωγής με βάση την ευαισθησία στα αντιφυματικά της πηγής μόλυνσης.

2) Χορήγηση φαρμάκων, ειδικά σε ομάδες υψηλού κινδύνου όπως σε παιδιά και σε HIV μολυνθέντες. Αν υπάρχει ευαισθησία στα αντιφυματικά φάρμακα από την πηγή μόλυνσης, χορηγούνται για χημειοπροφύλαξη δύο φάρμακα στα οποία να υπάρχει ευαισθησία, για 6 μήνες.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΑΠΟ ΤΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ.

Το άτομο που λαμβάνει χημειοπροφύλαξη πρέπει να είναι ενημερωμένο για τις πιθανές παρενέργειες των φαρμάκων.

Τα συμπτώματα και τα σημεία των παρενεργειών από την χορήγηση INH είναι τα ακόλουθα: ανεξήγητη ανορεξία, ναυτία, εμετοί,

βαθυχρωματικά ούρα, ίκτερος, εξάνθημα, παραισθησίες στα χέρια και στα πόδια, επιμένουσα κόπωση, αδυναμία ή πυρετός για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 3 ημερών καθώς και ευαισθησία στην κοιλιά στο δεξιό άνω τεταρτημόριο. Εάν εμφανισθεί κάποιο από τα παραπάνω πρέπει ο πάσχων να επικοινωνήσει με το γιατρό του και να σταλεί βιοχημικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας. Η ασυμπτωματική άνοδος των δεικτών ηπατικής λειτουργίας παρατηρείται στο 10-20% των ασθενών που λαμβάνουν INH και δεν απαιτεί διακοπή της θεραπείας. Σε μελέτη 13.838 ασθενών που ελάμβαναν INH ως χημειοπροφύλαξη το ποσοστό της εμφάνισης ηπατίτιδας σχετιζόταν με την ηλικία των εξεταζομένων. Για άτομα ηλικίας κάτω των 20 ετών ήταν 0%, για 20-35 ετών 0.3%, για 35-50% ετών 1.2% και 2.3% για ηλικίες 50-64 ετών. Η κατανάλωση αλκοόλ αποτελεί σαφή επιβαρυντικό παράγοντα. Γενικά η INH αντενδείκνυται σε άτομα με ιστορικό ηπατικής βλάβης από προηγούμενη χορήγηση INH, σε οξεία ηπατική νόσο και όταν υπάρχει υπερευαισθησία στο φάρμακο. Επιφυλακτικά χορηγείται σε όσους καταναλώνουν συστηματικά αλκοόλ, σε όσους παίρνουν φάρμακα που αλληλεπιδρούν με την INH, σε χρόνια ηπατική νόσο και σε αντίδραση στην INH στο παρελθόν με την έννοια της αύξησης των τρανσαμινασών στο τριπλάσιο του φυσιολογικού. Καλό είναι κατά την κύηση να αναβάλλεται η χορήγηση της INH για μετά τον τοκετό. Η λοχεία είναι περίοδος που συνοδεύεται από αυξημένη συχνότητα επιπλοκών, ενώ οι μαύρες και οι γυναίκες λατινικής προέλευσης θεωρούνται αυξημένης ευπάθειας. Ο κίνδυνος εμφάνισης παρενεργειών φαίνεται αυξημένος σε HIV θετικούς στους οποίους η παρακολούθηση πρέπει να είναι στενότερη.

Γενικά ο κίνδυνος ηπατίτιδας από την λήψη INH αλλά και ο θάνατος από ηπατίτιδα είναι μικρός αλλά υπαρκτός. Ενώ όπως προαναφέρθηκε η συχνότητα της ηπατίτιδας και των θανάτων αυξάνεται με την ηλικία έχουν περιγραφεί θάνατοι σε παιδιά και σε άτομα κάτω των 35 ετών. Τα υπάρχοντα στοιχεία ενισχύουν την άποψη ότι οι θάνατοι από INH συμβαίνουν κυρίως σε γυναίκες και μάλιστα στη διάρκεια της κύησης και της λοχείας. Οι παρενέργειες από τη χορήγηση της INH μπορεί να συμβούν καθ' όλη τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου και η διακοπή της αγωγής με την εμφάνιση των συμπτωμάτων είναι ουσιαστική για την πρόληψη της βαριάς ηπατίτιδας και του θανάτου. Μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι μόνο άτομα κάτω των 20 ετών πρέπει να υποβάλλονται σε χημειοπροφύλαξη αν δεν έχουν πρόσθετους επιβαρυντικούς παράγοντες για εμφάνιση TB. Οι Sarasin και συν. χρησιμοποιώντας μοντέλο ανάλυσης αποφάσεων κατά Markov εξέτασαν τον κίνδυνο εμφάνισης TB, την θνησιμότητα λόγω νόσου σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης ηπατίτιδας από INH και τη θνησιμότητα εξαιτίας της. Διαπιστώθηκε ότι παρά τον ευεργετικό ρόλο της INH στην προστασία από την φυματίωση, στην περίπτωση ατόμων μεγάλης ηλικίας ή σε συνυπάρχοντα σοβαρά προβλήματα όπως καρδιακή ανεπάρκεια ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια η χορήγηση INH δεν φαίνεται να αυξάνει το προσδόκιμο της επιβίωσης περισσότερο από μια εβδομάδα. Σε αυτές τις περιπτώσεις η χορήγηση INH αποσκοπεί μόνο στην προστασία του περιβάλλοντος.

Η INH έχει δοθεί μαζικά σε πληθυσμούς με υψηλή επίπτωση της

φυματίωσης και στις περιπτώσεις της σωστής λήψης του φαρμάκου η επίπτωση της νόσου βελτιώθηκε σημαντικά. Παρά τις επιφυλάξεις που διατυπώνονται στη βιβλιογραφία δεν φαίνεται να υπάρχει αντίρρηση για τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης σε άτομα υψηλού κινδύνου με θετική Mantoux, σε HIV θετικούς και σε όσους είχαν στενή επαφή με πάσχοντες.

ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η μη συμμόρφωση στη θεραπεία είναι σημαντικό πρόβλημα δεδομένου ότι οι λαμβάνοντες χημειοπροφύλαξη είναι ουσιαστικά μη πάσχοντες. Η συμμόρφωση απαιτεί στενή συνεργασία ανάμεσα στον ασθενή και στις υπηρεσίες υγείας. Οι Sorresso και συν. αναφέρουν ότι μόνο το 30% αυτών στους οποίους συστήθηκε χημειοπροφύλαξη πήρε τελικά. Ενώ το 1979 το ποσοστό των προσφάτως μολυνθέντων που πήρε χημειοπροφύλαξη ήταν 67% το 1988 έπεσε στο 45% και τα παραπάνω σημαίνουν αυξημένη επιφυλακτικότητα σχετικά με τη χρήση χημειοπροφύλαξης. Οι γιατροί είναι αυτοί που λιγότερο από όλους υπακούουν στις ενδείξεις για χημειοπροφύλαξη. Μόνο το 8% των γιατρών με πρόσφατη μετατροπή της Mantoux πήρε χημειοπροφύλαξη. Το ποσοστό αυτό είναι ένδειξη και του πόσο έχουν πεισθεί οι γιατροί για την αναγκαιότητα της χημειοπροφύλαξης και την δυνατότητα τους να είναι οι ίδιοι πειστικοί όταν συστήνουν σε άλλους τη λήψη μακροχρόνιας προφυλακτικής αγωγής. Φαίνεται ότι χρειάζεται μεγαλύτερη προσπάθεια από τους γιατρούς στην καταγραφή των υποψηφίων για προληπτική θεραπεία και πειστική σύσταση, δεδομένου ότι το 1994 η φυματίωση ήταν η πρώτη αιτία θανάτου από τις λοιμώξεις.

ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΕΣ

Η έρευνα σχετικά με τη χημειοπροφύλαξη γίνεται σε διάφορους τομείς όπως στην έγκαιρη διάγνωση της μόλυνσης από το μυκοβακτηρίδιο, στον έλεγχο της αποτελεσματικότητας διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων, στον έλεγχο της ασφάλειας της χημειοπροφύλαξης σε ειδικές ομάδες, όπως σε εγκύους και σε παιδιά και στη δοκιμή νέων φαρμάκων, ή νέων τρόπων χορήγησης τους.

Ο μόνος τρόπος που μέχρι τώρα χρησιμοποιείται για την διάγνωση της λανθάνουσας μόλυνσης με μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης είναι η Mantoux. Η ειδικότητα της δοκιμασίας μειώνεται λόγω διασταυρούμενων αντιδράσεων όταν έχει γίνει BCG, και όταν υπάρχει μόλυνση από άτυπα μυκοβακτηρίδια. Το γεγονός ότι η Mantoux πρέπει να εκτιμηθεί 48-72 ώρες μετά δημιουργεί πρακτικά προβλήματα. Από τα παραπάνω προκύπτει ανάγκη ερευνητικής δουλειάς προκειμένου να διαχωρίζονται οι πληθυσμοί που έχουν πρόσφατα μολυνθεί από αυτούς που έχουν εμβολιασθεί ή έχουν μολυνθεί από άτυπα, καθώς και όσων δεν έχουν βιώσιμους βακίλους της φυματίωσης.

Απαιτούνται επίσης περισσότερα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ανοχή διαφόρων

θεραπευτικών σχημάτων όπως της διμηνιαίας χορήγησης ριφαμπικίνης και πυραζιναμίδης, των διαλειπόντων σχημάτων. Χρειάζεται μεγαλύτερος έλεγχος σε παιδιά και ηλικιωμένους καθώς και επιδημιολογική έρευνα προκειμένου να καθορισθεί ο καλύτερος τρόπος διάγνωσης της μόλυνσης ειδικά σε παιδιά.

Επίσης είναι αναγκαίος ο έλεγχος νέων φαρμάκων όπως παραγώγων της ριφαμπικίνης με χρόνο ημιζωής μεγαλύτερο της ριφαμπικίνης και ως εκ τούτου καταλληλότερων για διαλείποντα σχήματα. Σε πειραματικές μελέτες με ποντίκια ο συνδυασμός rifapentine και INH χορηγούμενος μια φορά την εβδομάδα για 3 μήνες ήταν εξ' ίσου αποτελεσματικός με συνδυασμό ριφαμπικίνης - πυραζιναμίδης σε καθημερινή χορήγηση.

Η rifalazil που έχει ακόμα μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής μπορεί ίσως να αποτελέσει βάση για χορήγηση σχημάτων που να χορηγούνται ακόμα πιο αραιά και με παρόμοια αποτελεσματικότητα. Η κατηγορία της nitroimidazole παρουσιάζει επίσης ενδιαφέρον λόγω της δραστηριότητας της σε μυκοβακτηρίδια εν υπνώσει (dormant). Έχουν γίνει μελέτες σε πειραματόζωα με χρήση εμφυτευμάτων INH (implants) που διατηρούν επίπεδα INH τουλάχιστον για 6 εβδομάδες. Ενώ πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει την χρησιμότητα της ανοσοθεραπείας με κυτταροκίνες και ανοσορρυθμιστικά φάρμακα στην θεραπεία της ΤΒ, δεν έχουν εφαρμοσθεί στην χημειοπροφύλαξη. Μερικές επιδημιολογικές μελέτες έχουν προτείνει ότι τα επίπεδα συγκεκριμένων κυτταροκινών όπως της ιντερφερόνης- γ μπορεί να αυξάνουν την προστασία όσον αφορά στην εμφάνιση ενεργού ΤΒ. Επίσης έχει δοθεί προτεραιότητα στην έρευνα για την παραγωγή εμβολίου που μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετά από τη μόλυνση.

Μέχρι να εφαρμοσθούν κλινικά τα παραπάνω πρέπει να χορηγείται χημειοπροφύλαξη συμφωνά με τα ισχύοντα, δεδομένου ότι είναι μεγάλο το επιδημιολογικό όφελος της πρόληψης.

Αντιφυματικός εμβολιασμός

Το αντιφυματικό εμβόλιο BCG παρασκευάστηκε το 1920 στο Ινστιτούτο Παστέρ στη Γαλλία, από μυκοβακτήριο βοείου τύπου «Λίλλη».

Το 1921 χρησιμοποιείται στη Γαλλία, το 1930 στις Σκανδιναβικές χώρες και το 1950 στην Ελλάδα όπου εντάχθηκε στο Εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού.

Βασικό μειονέκτημα του εμβολίου BCG, είναι ότι δεν έχει σταθερή αποτελεσματικότητα (η προστασία που προσφέρει εξαρτάται από πολλούς παράγοντες : ηλικία, φύλλο, συνθήκες διαβίωσης, στέλεχος του εμβολίου, τρόπος κατασκευής, συντήρηση του, τεχνική χορήγησης κ.α.).

Στην Ελλάδα το BCG εισάγεται από το Ινστιτούτο Παστέρ της Γαλλίας και ελέγχεται ποιοτικά από το Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, που το διαθέτει στις υγειονομικές υπηρεσίες. Αποτελείται από φύσιγγες με ξηρό περιεχόμενο, που συνδέεται από διαλύτη με φύσιγγες του 1ml και 2ml για 10-20 δόσεις αντιστοίχως.

Το εμβόλιο παρέχει προστασία 60-70% έναντι της φυσικής νόσησης και 85-95% έναντι ανάπτυξης σοβαρών μορφών της

νόσου(κεγχροειδής φυματίωση και φυματιώδης μηνιγγίτιδα). Η διάρκεια προστασίας είναι 5-7 έτη στις αναπτυσσόμενες χώρες και 8-10 έτη στις αναπτυγμένες χώρες.

Το εμβόλιο BCG μιμείται τη φυσική λοίμωξη αλλά έχει το πλεονέκτημα ότι σπάνια είναι παθογόνο. Η φυματινική υπερευαισθησία αναπτύσσεται σε 9-11 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου BCG εκτιμάται με την δερματοαντίδραση Mantoux.

Εκτενέστερη και αναλυτικότερη αναφορά για τον αντιφυματικό εμβολιασμό γίνεται στο αντίστοιχο κεφάλαιο.

Περιβαλλοντικός έλεγχος στη φυματίωση

ΓΕΝΙΚΑ ΣΧΟΛΙΑ

Ο περιβαλλοντικός, έλεγχος είναι η δεύτερα γραμμή αμύνης για την πρόληψη της νοσοκομειακής μετάδοσης του μυκοβακτηριδίου της φυματιώσεως στους πολίτες.

Με ανεπαρκή βέβαια διοικητικό έλεγχο, τα μέτρα περιβαλλοντικού ελέγχου δεν θα εξαλείψουν τον κίνδυνο. Αν και μερικά μέτρα δεν χρειάζονται μεγάλη δαπάνη πόρων, αρκετά είναι δαπανηρά και τεχνικά πολύπλοκα. Έτσι τα περισσότερα από τα συνιστώμενα και ακολουθούμενα μέτρα είναι πιο κατάλληλα για νοσοκομεία με επαρκή μέσα. Εάν χρησιμοποιηθούν δε μαζί με μέτρα διοικητικού ελέγχου, ο περιβαλλοντικός έλεγχος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί επαρκώς για την μείωση της συγκέντρωσης των λοιμογόνων σταγονιδίων στα οποία οι εργαζόμενοι και οι ασθενείς μπορούν να εκτεθούν.

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ

Μία ποικιλία μέτρων περιβαλλοντικού ελέγχου, απλών ως πολύπλοκων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ελάττωση του αριθμού των διαλελυμένων στον αέρα λοιμογόνων σταγονιδίων κυρίως στο περιβάλλον εργασίας.

Η ευκολότερη και λιγότερο δαπανηρή τεχνική είναι η απομάκρυνση και διάλυση του αέρα, από περιοχές φυματικών ασθενών, μακριά από ασθενείς χωρίς φυματίωση, με μεγιστοποίηση του φυσικού αερισμού από ανοικτά παράθυρα⁴⁴.

Πιο πολύπλοκη και δαπανηρή μέθοδος είναι η χρήση του μηχανικού αερισμού (ανεμιστήρες, συστήματα εξαερισμού κ.ά.), σε απομονωμένα κυρίως δωμάτια ή θαλάμους, για την δημιουργία αρνητικής πίεσης εντός και αποφυγή του μολυσμένου αέρα να διαφύγει στους διαδρόμους και άλλους περιβάλλοντες χώρους⁴⁴.

Πρόσθετες πολύπλοκες και δαπανηρές μέθοδοι είναι και το φιλτράρισμα του αέρα για την απομάκρυνση των φλεγμονωδών σωματιδίων καθώς και η υπεριώδης μικροβιοκτόνος ακτινοβολία (UVGI), για την εξόντωση του μυκοβακτηριδίου της φυματιώσεως⁴⁴.

Εξάλλου το κλίμα της περιοχής, ο τύπος των ασθενών, ο αριθμός των νοσούντων και τα παρεχόμενα μέσα, θα πρέπει να υποδείξουν τον τύπο των περιβαλλοντικών ελέγχων.

Για μεγιστοποίηση της ωφέλειας, οι προσπάθειες για βελτίωση του αερισμού θα περιέχουν και την συμβουλή ενός ειδικού στον περιβαλλοντικό έλεγχο.

Οποιαδήποτε όμως και αν είναι τα μέτρα του περιβαλλοντικού ελέγχου στην περιοχή, η επαρκής τους λειτουργία πρέπει να ελέγχεται και να εκτιμάται τακτικά.

ΤΥΠΟΙ ΑΕΡΙΣΜΟΥ

Αερισμός είναι η κίνηση του αέρα με σκοπό την διάλυση και την ανταλλαγή του στην περιοχή. Αυτή η διαδικασία ελαττώνει την συγκέντρωση των διαλελυμένων στον αέρα λοιμογόνων σταγονιδίων.

Για την μείωση του κινδύνου εντός του νοσοκομείου, η ιδανική κατάσταση θα ήταν αν φρέσκος αέρας εισήρχετο συνεχώς στο δωμάτιο και ο μολυσμένος απομακρύνετο έξω από αυτό, έτσι ο αέρας του δωματίου να αλλάζε αρκετές φορές κάθε ώρα.

Ο συχνότερος τρόπος με τον οποίο ο αερισμός μπορεί να εγκατασταθεί, είναι με την χρήση του αερισμού αρνητικής πίεσης, κατά τον οποίο ένα δωμάτιο ευρίσκεται υπό αρνητική πίεση, σε σχέση με τον περιβάλλοντα χώρο και αέρας εισέρχεται εντός αυτού από τον διάδρομο και μετά κατευθύνεται εκτός. Η δημιουργία τέτοιων δωματίων μπορεί να είναι πολύ δαπανηρή και τα όργανα χρειάζονται συνεχή συντήρηση. Πιο εφικτό στις περισσότερες περιπτώσεις είναι η χρήση φυσικού αερισμού ή μηχανικού αερισμού, με την βοήθεια ανεμιστήρων κ.α.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΥΞΗΣΗΣ ΦΥΣΙΚΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ

Ο φυσικός αερισμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ιατρικούς θαλάμους ή άλλα μέρη νοσοκομειακών μονάδων σε ήπια κλίματα ή τροπικά όπου τα παράθυρα μπορούν να μένουν ανοικτά.

Ο φυσικός αερισμός μπορεί να λειτουργεί όταν ο θάλαμος ή τα δωμάτια είναι «ανοικτής κατασκευής» με ελεύθερη ροή εξωτερικού αέρα εντός και εκτός από ανοικτά παράθυρα.

Η μεγιστοποίηση του φυσικού αερισμού για δωμάτια και χώρους νοσοκομειακών μονάδες κυρίως είναι η ευκολότερη μέθοδος για καλύτερο αερισμό. Όπου είναι δυνατόν:

Δωμάτια αναμονής, περιοχές συλλογής πτυέλων, εξεταστικά δωμάτια και θάλαμοι θα πρέπει να «ανοίγονται» στο περιβάλλον (σε στεγασμένους ανοικτούς χώρους ή σε περιοχές με ανοικτά παράθυρα). Επιπλέον τα παράθυρα και άλλα ανοίγματα πρέπει να είναι έτσι κατασκευασμένα ώστε να επιτρέπουν περισσότερο αερισμό. Επίσης θα πρέπει να ευρίσκονται οι εξωτερικούς τοίχους, ώστε ο αέρας να κινείται προς τα έξω και όχι σε άλλους θαλάμους κ.λ.π.

Όταν χρησιμοποιούνται ανεμιστήρες οροφής τα παράθυρα πρέπει να μένουν ανοικτά για διάλυση και ανταλλαγή του αέρα και όχι μόνο ανάμιξη αυτού.

Ο κίνδυνος της μετάδοσης του μυκοβακτηριδίου της φυματιώσεως είναι μεγαλύτερος σε κλειστό χώρο με μολυσμένο αέρα. Ένα δωμάτιο με ανοικτό παράθυρο στη μία άκρη, δημιουργεί ανταλλαγή αέρα κοντά σε αυτό. Άρα η μικρότερη επιτρεπτή δυνατότητα είναι ανοίγματα στα αντίθετα άκρα ενός δωματίου.

ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ

Σε περιπτώσεις που ο φυσικός αερισμός δεν είναι ανεπαρκής ο μηχανικός αερισμός πρέπει να χρησιμοποιηθεί για την μείωση της συγκέντρωσης των λοιμογόνων σταγονιδίων σε επιλεγμένες περιοχές (δωμάτια ασθενών, δωμάτια αναμονής, εξεταστικοί χώροι).

Είναι αναγκαία η χρήση μηχανημάτων με αρκετή δύναμη που θα διευκολύνουν τον αέρα να εισέλθει και εξέλθει από την περιοχή ή το δωμάτιο. Δηλαδή εάν δεν επιτρέπεται η είσοδος αέρα σε χώρο, είναι αδύνατο να γίνει και εξώθηση αέρα από αυτόν.

Είναι επίσης αναγκαίο να διευθύνεται η κίνηση του αέρα ώστε τα σωματίδια από τον βήχα των ασθενών να απομακρύνονται από τους άλλους. Η ελεγχόμενη ροή του αέρα πρέπει να διευθύνεται από μία περιοχή μέσω εργαζομένων και ασθενών προς τα έξω. Η δε περιοχή στην οποία θα εισχωρεί ο αέρας θα πρέπει να κείται μακριά από την περιοχή της εξόδου του ώστε να αποφεύγεται επανείσοδος μολυσμένου αέρα.

Οι ανεμιστήρες των παραθύρων είναι η λιγότερο δαπανηρή μέθοδος μηχανικού αερισμού και κατεύθυνσης της ροής του αέρα. Εν τούτοις είναι σοβαρό να βεβαιούται η ροή του αέρα εκτός δωματίου (όχι εκτός και εντός του ιδίου δωματίου).

Πρόσθετοι μέθοδοι μηχανικού αερισμού που χρειάζονται περισσότερα μέσα, είναι τα μηχανικά εξωθητικά συστήματα που προωθούν καθαρό εξωτερικό αέρα εντός του οικήματος και εξωθούν τον μολυσμένο αέρα δωματίου εκτός αυτού.

Επίσης κλειστά συστήματα επανακύκλωσης με φίλτρα που φιλτράρουν μολυσμένο αέρα δωματίου από τα λοιμογόνα σταγονίδια και μετά προωθούν αυτόν πίσω στον χώρο, είναι πολύ δραστικά αλλά αρκετά δαπανηρά και χρειάζονται καλή και συχνή συντήρηση.

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΤΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ

Τα συστήματα αερισμού θα πρέπει να ελέγχονται συστηματικά για την καλή τους λειτουργία. Ο πιο απλός έλεγχος είναι η χρήση καπνού για τον έλεγχο της σωστής διεύθυνσης της ροής του αέρα.

Εάν χρησιμοποιούνται ανεμιστήρες παραθύρων για την δημιουργία αρνητικής πίεσης, θα πρέπει να ελέγχονται συχνά για την διατήρηση της ροής του αέρα επαρκούς και ευθείας. Οι εκτιμήσεις θα πρέπει να καταγράφονται σε κάρτα συντήρησης.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ

Μερικές περιοχές οι νοσοκομειακούς χώρους θεωρούνται υψηλού κινδύνου από την άποψη μετάδοσης της νόσου και βέβαια προτεραιότητας σε μέτρα περιβαλλοντικού ελέγχου. Αυτές είναι οι χώροι απομόνωσης πασχόντων, θάλαμοι πασχόντων, θάλαμοι εντατικής θεραπείας κ.α. Εάν ο φυσικός αερισμός αυτών των χώρων δε είναι επαρκής είναι απαραίτητος ο μηχανικός αερισμός, όπως με ανεμιστήρες παραθύρων για την δημιουργία της καταλλήλου ροής αέρος.

Άλλες περιοχές υψηλού κινδύνου είναι οι χώροι παραγωγής πτυέλων, τα δωμάτια βρογχοσκόπησης, οι χειρουργικοί χώροι κ.α. Αυτοί

οι χώροι θεωρούνται υψηλού κινδύνου πριν, κατά την διάρκεια και μετά τις επεμβάσεις.

Επειδή τα μεγάλα δωμάτια έχουν μικρή ή καθόλου κίνηση αέρα και μπορεί να είναι δύσκολα να εξαεριστούν, μικρότερα καλώς αεριζόμενα δωμάτια θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για υψηλού κινδύνου επεμβάσεις (π.χ. βρογχοσκοπήσεις κ.λ.π.)

ΥΠΕΡΙΩΔΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΟΚΤΟΝΟΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

Σε μερικά κλίματα ή μερικούς χώρους υψηλού κινδύνου η χρήση του φυσικού ή του μηχανικού αερισμού μπορεί να μην είναι δυνατή. Σε αυτές τις περιπτώσεις η υπεριώδης ακτινοβολία ή τα HEPA φίλτρα μπορεί να είναι η λιγότερο δαπανηρή απάντηση στα περισσότερα δαπανηρά μέτρα. Αυτά τα μέτρα μπορεί να είναι χρήσιμα ειδικά σε μεγάλους χώρους, όπως σε θαλάμους αναμονής ή ψυχαγωγίας κλινικών όπου μαζεύονται οι ασθενείς.

Οι μελέτες δείχνουν ότι το μυκοβακτηρίδιο της φυματιώσεως σκοτώνεται εάν οι οργανισμοί εκτίθενται επαρκώς στην υπεριώδη ακτινοβολία. Η μεγαλύτερη όμως ανησυχία για την υπεριώδη ακτινοβολία είναι οι δυσμενείς επιπτώσεις (δερματικές, οφθαλμικές), σε υγιείς αλλά και ασθενείς από την υπερέκθεση σ' αυτήν, αν η εγκατάσταση της και η συντήρησή της δεν είναι η κατάλληλη.

Εάν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η υπεριώδης ακτινοβολία υπάρχουν οδηγίες από τους κατασκευαστές για την εγκατάσταση και συντήρησή της και την ασφαλή και χρήσιμη λειτουργία της. Η υπεριώδης ακτινοβολία χρησιμοποιείται:

- Σε θαλαμίσκους συλλογής πτυέλων, όπου γυμνές λάμπες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ακτινοβολία ολοκλήρου του θαλαμίσκου όταν είναι κενός.

- Εάν εργαζόμενοι και ασθενείς ευρίσκονται εις αυτόν, πρέπει να γίνεται συνεχής ακτινοβολία των ανωτέρων στρωμάτων του αέρα, με ταυτόχρονη χρήση προστατευτικών καλυμμάτων κάτω από την συσκευή της ακτινοβολίας, που προστατεύουν τους ανθρώπους από βλάβες.

- Επίσης χρησιμοποιούνται φορητές μονάδες υπεριωδών ακτίνων εδάφους.

- Ένα πρόσθετο πιο δαπανηρό μέτρο είναι η χρήση υπεριωδούς ακτινοβολίας σε συνδυασμό με μηχανικά συστήματα.

- Συνεχής ακτινοβολία ανωτέρων στρωμάτων αέρος είναι σήμερα η συχνότερο εφαρμοζόμενη μέθοδος στις περισσότερες χώρες με σχετικά -περιορισμένα μέσα. Η υπεροχή αυτής της τεχνολογίας είναι ότι τα ανώτερα στρώματα αέρος ακτινοβολούνται συνεχώς ώστε να προστατεύουν τους εργαζόμενους κυρίως και άλλους από τους ασθενείς, όσο αυτοί ευρίσκονται στον ίδιο χώρο. Αυτό βέβαια προϋποθέτει πολύ καλή μίξη αέρα.

Επίσης, εκτός από δομικά χαρακτηριστικά, όπως υψηλές οροφές κ.α. που επηρεάζουν την χρησιμότητα των υπεριωδών ακτίνων, η θέση του λαμπτήρα, ειδικά για φορητές συσκευές παίζει μεγάλο ρόλο διότι οι γωνίες π.χ. δέχονται ανεπαρκή ακτινοβολία. Η ποιότητα του λαμπτήρα είναι επίσης ένα πολύ σοβαρό θέμα. Συνήθως έχουν διάρκεια δράσεως 5000-10000 ώρες (7-14 μήνες, μετά όμως η ικανότητα τους πέφτει

ραγδαία). Επίσης πρέπει να γίνεται συχνός έλεγχος αυτών για καθαρισμό και σωστή λειτουργία, προς αποφυγή διαταραχών σε υγιείς και ασθενείς, και μεγιστοποίηση της δράσης τους.

HEPA ΦΙΛΤΡΑ

Σε μικρούς χώρους με περιορισμένο αριθμό ασθενών τα HEPA φίλτρα μπορεί να είναι χρήσιμη εναλλαγή στον μηχανικό αερισμό. Τα HEPA φίλτρα λειτουργούν ανεξάρτητα πολλές φορές τοποθετημένα στα πατώματα ή τις οροφές. Σε φορητές συσκευές χρειάζεται απεριόριστη ροή αέρα, χωρίς όμως να είναι κοντά σε έπιπλα και χωρίς διάφορα αντικείμενα επάνω τους, διότι έτσι μειώνεται η απόδοσή τους. Επίσης χρειάζονται συνεχή προσεκτικό έλεγχο και συντήρηση σύμφωνα με τις οδηγίες των κατασκευαστικών εταιριών για την καλύτερη και χρησιμότερη λειτουργία τους.

ΠΡΟΣΩΠΙΚΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ.

Η προσωπική προστασία αποτελεί την τελευταία γραμμή αμύνης για τους υγιείς εργαζόμενους εναντίον του μυκοβ. της φυματίωσης. Χωρίς κατάλληλη φροντίδα και περιβαλλοντικό έλεγχο οι ειδικές μάσκες δεν προστατεύουν αποτελεσματικά τους εργαζόμενους. Εν τούτοις αποτελούν αξιόλογο συμπλήρωμα των διοικητικών και περιβαλλοντικών μέτρων ελέγχου. Επειδή δε η προσωπική προστασία μπορεί να μην είναι πάντοτε δυνατή, θα είναι πιο χρήσιμη σε περιοχές υψηλού κινδύνου.

Η διαδεδομένη και συνεχής χρήση των ειδικών μασκών (respirators), δεν είναι τόσο πρακτική, γι' αυτό πρέπει να χρησιμοποιούνται σε περιορισμένη βάση σε ειδικούς χώρους υψηλού κινδύνου μαζί με τα άλλα διοικητικά και περιβαλλοντικά μέτρα ελέγχου. Όπως σε απομονώσεις των ασθενών με φυματίωση, σε χώρους παραγωγής και λήψεως πτυέλων, σε βρογχοσκοπικούς και χειρουργικούς θαλάμους, σπιρομετρικά εργαστήρια, μονάδες εντατικής κ.α.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΑΣΚΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

Υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ μιας χειρουργικής μάσκας προσώπου και μιας ειδικής (respirator), διότι οι χειρουργικές μάσκες:

Προλαμβάνουν τη διάδοση των μικροοργανισμών από τον φέροντα στους άλλους με τη σύλληψη των μεγάλων υγρών σωματιδίων κοντά στη μύτη και στο στόμα.

Δεν προστατεύουν όμως τον φέροντα (εργαζόμενοι, μέλη οικογένειας ασθενών) από την εισπνοή των λοιμογόνων σταγονιδίων στον αέρα.

ΧΡΗΣΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΜΑΣΚΩΝ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Σε πολλά ιδρύματα η διάθεση των χειρουργικών μασκών για ασθενείς με φυματίωση δεν είναι δυνατή. Αν και δεν αποτελεί την υψίστη προτεραιότητα προστασίας η διάθεση χειρουργικών μασκών μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα τον περιορισμό της εκπομπής σωματιδίων από τους ασθενείς. Έτσι: η διάθεση χειρουργικών μασκών πρέπει να γίνεται σε ύποπτους ή γνωστούς ασθενείς με φυματίωση που βγαίνουν από τις απομονώσεις κυρίως για ιατρικές πράξεις κ.α. Επειδή όμως οι

χειρουργικές μάσκες καθιστούν αναγνωρίσιμους τους ασθενείς, το ρίσκο του στίγματος πρέπει να υπολογίζεται.

Είναι σημαντικό πάντως να θυμόμαστε ότι η χειρουργική μάσκα δεν προστατεύει αυτόν που την φοράει από την εισπνοή μολυσμένου αέρα και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται γι αυτό. Οι μάσκες εξάλλου έχουν περιορισμένη ικανότητα φιλτραρίσματος και συνήθως χάνουν την πλήρη έτι αφή γύρω από την μύτη και το στόμα, έτσι ώστε επιτρέπουν την ελεύθερη είσοδο των διαλελυμένων στον αέρα μυκοβακτηριδίων. Οι υφασμάτινες χειρουργικές μάσκες μπορούν εξάλλου να αποστειρώνονται και να επαναχρησιμοποιούνται.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΜΑΣΚΕΣ

Για την προστασία των εργαζομένων υγείας και άλλων από το μυκ. της φυματώσεως με την μορφή σταγονιδίων στον αέρα χρειάζεται μία συσκευή αναπνευστικής προστασίας με την ικανότητα να φιλτράρει σωματίδια 1 μικρού. Οι ειδικές μάσκες μπορούν και το κάνουν και εφαρμόζουν καλά στο πρόσωπο για την αποφυγή διαφυγής στα όρια. Εάν η εφαρμογή της μάσκας δεν είναι καλή τα λοιμογόνα σταγονίδια μπορούν εύκολα να εισέλθουν εντός αυτής και να δημιουργήσουν λοίμωξη. Οι ειδικές μάσκες (respirators) κατασκευάζονται με 95% ικανότητα φιλτραρίσματος για σωματίδια φιλτραρίσματος για σωματίδια 0.3 μικρά συνήθως είναι μιας χρήσεως, αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν επανειλημμένα για αρκετούς μήνες εάν φυλάσσονται σωστά. Υπεύθυνα στοιχεία για την επιδείνωση της λειτουργίας τους θεωρούνται η υγρασία οι ρύποι και η σύνθλιψη τους. Πρέπει να φυλάσσονται σε καθαρό ξηρό περιβάλλον συνήθως διπλωμένες σε μία ελαφριά πετσέτα απαλά, ενώ πλαστικές σακούλες απαγορεύονται γιατί κρατούν υγρασία.

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΕΙΔΙΚΩΝ ΜΑΣΚΩΝ

Οι ειδικές μάσκες υπάρχουν σε διάφορα μεγέθη και θα πρέπει να γίνεται δοκιμασία εφαρμογής πρώτα για την κατάλληλη μάσκα στον κατάλληλο χρήστη (μέγεθος, σχήμα).

Η δοκιμασία ποιοτικής εφαρμογής περιλαμβάνει και ορισμένα aerosol, τα οποία θα πρέπει να μην αισθάνεται ο χρήστης, διότι σε αντίθετη περίπτωση θα πρέπει να γίνει επαναπροσαρμογή της μάσκας και επανάληψη της δοκιμασίας. Εάν αποτύχει και η δεύτερη φορά, πρέπει να δοκιμαστεί διαφορετικό μέγεθος. Τα γένια και οι τρίχες στο πρόσωπο δεν επιτρέπουν γενικά καλή εφαρμογή των μασκών και βέβαια κάθε διαφυγή μεταξύ προσώπου και μάσκας είναι είσοδος μικροβίων.

ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΣΕ ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι ειδικές μάσκες πρέπει όταν υπάρχουν να φέρονται από όλο το προσωπικό των ιδρυμάτων και άλλων ατόμων που εισέρχονται σε περιοχές υψηλού κινδύνου, όπως οι χώροι βρογχοσκόπησης, συλλογής πτυέλων, χειρουργικών επεμβάσεων κ.α.

Εάν μεγάλος όγκος επεμβάσεων υψηλού κινδύνου συμβαίνει σε κάποιο ίδρυμα μπορεί να αγοραστεί μία ειδική μάσκα θετικής πίεσης (positive pressure respirator), που αν και είναι δαπανηρή, μπορεί να

επαναχρησιμοποιείται και να φέρεται από όλο το προσωπικό και από εκείνους με γένια και τρίχες προσώπου.

Τέλος με αυτές τις μάσκες δεν χρειάζεται δοκιμασία εφαρμογής.

B.ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ιστορία της αντιφυματικής θεραπείας αρχίζει με την ανακάλυψη της στρεπτομυκίνης το 1944 από τον Waksman και την κλινική της εφαρμογή το 1945 από τους Feldman και Henshaw. Με την ανακάλυψη της ισονιαζίδης (INH) τη δεκαετία του 50 εμφανίζεται η λεγόμενη κλασική θεραπεία της φυματίωσης διάρκειας 18-24 μηνών, με συνδυασμό ισονιαζίδης – εθαμβουτόλης (EM) ή παρααμινοσαλκικού (PAS) οξέος και την προσθήκη ή όχι στρεπτομυκίνης (SM) κατά τους πρώτους 2-3 μήνες. Ο λόγος της τόσο μακροχρόνιας χορήγησης οφείλεται στο γεγονός του υψηλού αριθμού υποτροπών της νόσου με το θεραπευτικό αυτό σχήμα, τόσο στην διάρκεια της θεραπείας (ανάπτυξη αντοχής φυματοβακίλλων) όσο και μετά την ολοκλήρωσή της (δραστηριοποίηση των σε λανθάνουσα κατάσταση και λαθρομβιούντων φυματοβακίλλων μετά την διακοπή των φαρμάκων). Για την υπερνίκηση αυτών των προβλημάτων προστέθηκε στο κλασικό αντιφυματικό σχήμα, και για το αρχικό διάστημα των 2-3 πρώτων μηνών, η στρεπτομυκίνη. Με την ανακάλυψη και εφαρμογή στην θεραπευτική, στη δεκαετία του '60, της ριφαμπικίνης, η αντιφυματική θεραπεία κατέστη αποτελεσματικότερη και βραχύτερη.

Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΕΩΣ ΣΗΜΕΡΑ

Η θεραπεία της φυματίωσης αποτελεί εκτεταμένο και αρκετά πολύπλοκο κεφάλαιο της θεραπευτικής, το οποίο απαιτεί εξειδικευμένες γνώσεις από το γιατρό, είτε αυτός είναι ειδικός πνευμονολόγος είτε γενικός γιατρός ή παθολόγος. Στην αγγλόφωνη βιβλιογραφία έχει δημιουργηθεί έντονη συζήτηση ως προς το ποιος πρέπει να αντιμετωπίζει θεραπευτικά τη φυματίωση (παθολόγος ή πνευμονολόγος) με διατύπωση πολλών και αντιθέτων απόψεων. Στο ένα άκρο βρίσκεται η άποψη ότι μόνο ειδικός πρέπει να αντιμετωπίζει τη νόσο (και με κύριο επιχείρημα τη συχνά εσφαλμένη αντιμετώπιση της νόσου από το γενικό γιατρό ή τον παθολόγο, που αποδίδεται στην ανεπαρκή πρακτική διδασκαλία της νόσου στις ιατρικές σχολές τουλάχιστον των ΗΠΑ, από όπου προέρχονται οι σχετικές μελέτες). Στον αντίποδα βρίσκεται η άποψη που εκφράζει σκεπτικισμό ως προς την αρτιότητα της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου από το σύγχρονο πνευμονολόγο, ο οποίος συχνά αισθάνεται πιο άνετα αντιμετωπίζοντας και μελετώντας αρρώστους με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, που ουσιαστικά η ριζική θεραπεία τους είναι ανέφικτη, παρά με τη ριζικά «Θεραπεύσιμη φυματίωση». Ως επιχείρημα, πέρα από την παραπάνω μάλλον σωστή διατύπωση, αναφέρεται επίσης και η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου σε μεγάλες περιοχές του κόσμου (όπου οι πνευμονολόγοι είναι ελάχιστοι ή και ελλείπουν), από γενικούς γιατρούς και παθολόγους με μικρά ποσοστά λαθών.

Κατά τη γνώμη μας είναι φανερό ότι ανεξάρτητα από το ποιος θεραπεύει τη νόσο (και νομίζουμε ότι σήμερα ο γενικός γιατρός και ο παθολόγος εκ των πραγμάτων καλούνται να θεραπεύσουν τη νόσο) ο σύγχρονος γιατρός (πνευμονολόγος, παθολόγος ή γενικός γιατρός) πρέπει να γνωρίζει τις βασικές αρχές της θεραπείας της νόσου που δεν εξαντλούνται στη συνταγογραφία, ορισμένων φαρμάκων αλλά προϋποθέτουν²²:

1. Ολοκληρωμένη γνώση του μηχανισμού δράσης των αντιφυματικών φαρμάκων.
2. Σαφή γνώση των χορηγουμένων σήμερα αντιφυματικών φαρμάκων ως προς το είδος, τον αριθμό και τη χρονική διάρκεια που το καθένα χρησιμοποιείται στα διάφορα οχήματα.
3. Πλήρη γνώση των ανεπιθυμητών ενεργειών, αλληλεπιδράσεων, δοσολογίας και τρόπου χορήγησης των αντιφυματικών φαρμάκων,
4. Γνώση του σκοπού και των στόχων της χορηγούμενης αντιφυματικής θεραπείας που άμεσα είναι η αρνητικοποίηση του αρρώστου και προοπτικά η ριζική αποστείρωσή του, ώστε να αποφεύγονται οι μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας υποτροπές. Αυτός είναι και ένας από τους λόγους, ίσως ο κυριότερος, της μακροχρόνιας χορήγησης των αντιφυματικών φαρμάκων.

Στόχοι σύγχρονης αντιφυματικής θεραπείας²²

1. Αποφυγή των υποτροπών κατά τη διάρκεια της θεραπείας (από ορισμένους συγγραφείς η εμφάνιση υποτροπής στη διάρκεια της θεραπείας καλείται αναζωπύρωση, ενώ ο όρος υποτροπή χρησιμοποιείται για την επαναδραστηριοποίηση της νόσου μετά την ολοκλήρωση και διακοπή της θεραπείας). Οι υποτροπές αυτές συνήθως οφείλονται σε ανάπτυξη αντοχής των φυματοβακίλλων. Με τα σύγχρονα αντιφυματικά σχήματα ο στόχος αυτός επιτυγχάνεται απολύτως.
2. Η αποφυγή υποτροπών μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας, οι οποίες κυρίως οφείλονται στον πληθυσμό των φυματοβακίλλων, που παραμένει για μακρό χρονικό διάστημα σε λανθάνουσα κατάσταση, διαφεύγοντας έτσι τη δράση των αντιφυματικών φαρμάκων, ενώ κατά περιόδους μπορεί να παρουσιάσει αιχμές πολλαπλασιασμού, που μετά τη διακοπή της θεραπείας θα αποτελέσουν αιτία υποτροπής. Με το 9 -12μηνο σχήμα που περιέχει και ριφαμπικίνη ο στόχος της αποφυγής υποτροπών, μετά τη διακοπή της θεραπείας, επιτυγχάνεται σήμερα σε πολύ ικανοποιητικό ποσοστό (υποτροπές αυτού του είδους κάτω 2%),
3. Η ριζική αποστείρωση των φυματικών βλαβών στο συντομότερο χρονικό διάστημα. Και ο στόχος αυτός προσεγγίζεται σήμερα με επιτυχία με την εφαρμογή του 6μηνου θεραπευτικού σχήματος που περιέχει 4 βακτηριδιοκτόνα φάρμακα (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, στρεπτομυκίνη, πυραζιναμίδη). Η έννοια της αποστείρωσης δεν είναι ταυτόσημη με

την αρνητικοποίηση των πτυέλων (που με τη ριφαμπικίνη επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 15 ημέρες) και αναφέρεται στην καταστροφή πληθυσμών φυματοβακίλλων που ευρίσκονται είτε σε ανοικτές κοιλότητες είτε σε κλειστές βλάβες μέσα στα μακροφάγα είτε σε λανθάνουσα κατάσταση με αιχμές όμως έντονου πολλαπλασιασμού.

4. Η κατά το δυνατόν καλύτερη συμμόρφωση του αρρώστου στη μακροχρόνια θεραπευτική αγωγή. Συχνά παραγνωρίζεται το γεγονός ότι ο φυματικός άρρωστος είναι υποχρεωμένος να παίρνει 2-3 φάρμακα κάθε μέρα για μεγάλο χρονικό διάστημα, πράγμα που καθιστά πιθανή είτε τη διακοπή της θεραπείας μετά ένα χρονικό διάστημα (20-82%) είτε τη διάπραξη λαθών κατά τη λήψη των φαρμάκων (25-59%). Σύμφωνα με δεδομένα του κέντρου για τον έλεγχο των παθήσεων (CDC, Centres for Disease Control) των ΗΠΑ 23-31% των νεοδιαγνωσθέντων φυματικών στις ΗΠΑ στην 5ετία 1970-1975 δε συμπλήρωσαν για διάφορους λόγους το 24μηνες διάρκειας αντιφυματικό σχήμα που τους χορηγήθηκε. Η μη συμμόρφωση του αρρώστου προς το θεραπευτικό σχήμα αποτελεί και σήμερα τον κυριότερο λόγο θεραπευτικών αποτυχιών. Πιστεύουμε ότι με την σωστή εφαρμογή του 6μηνου θεραπευτικού σχήματος θεραπευτικές αποτυχίες από κακή συμμόρφωση θα πρέπει να μειωθούν στο μέλλον.

Αντιφυματικά φάρμακα⁴⁵

Η θεραπεία της φυματίωσης είναι κατά βάση φαρμακευτική. Τα φάρμακα που δρουν κατά του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης διακρίνονται σε πρωτεύοντα και δευτερεύοντα. Η διάκριση αυτή στηρίζεται στην δραστικότητα και τοξικότητα των φαρμάκων. Τα πρωτεύοντα χαρακτηρίζονται από ισχυρή αντιφυματική δράση και σχετικά μικρή τοξικότητα σε αντίθεση με τα δευτερεύοντα που διαθέτουν μικρή αντιφυματική δράση και σημαντική τοξικότητα.

Πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα.

Στα πρωτεύοντα υπάγονται η ισονιαζίδη (H), η ριφαμπικίνη (R), η πυραζιναμίδη (Z), η στρεπτομυκίνη (S), η εθαμβουτόλη (E). Τα τέσσερα πρώτα είναι βακτηριοκτόνα, ενώ το τελευταίο είναι βακτηριοστατικό.

Στις διάφορες φυματικές βλάβες είναι δυνατό να ανευρεθούν τέσσερεις υποπληθυσμοί μυκοβακτηριδίων με διαφορετική μεταβολική δραστηριότητα και ποικίλη ευαισθησία στα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα. Ο πρώτος υποπληθυσμός εντοπίζεται στις ανοικτές βλάβες, όπως είναι τα σπήλαια. Παρουσιάζει έντονο μεταβολισμό και ταχύ πολλαπλασιασμό και αριθμεί περί τα 10^9 μυκοβακτηρίδια. Ο δεύτερος υποπληθυσμός εντοπίζεται στα κύτταρα και δη στα μακροφάγα. Παρουσιάζει νωθρό μεταβολισμό και βραδύ πολλαπλασιασμό και αριθμεί περίπου 10^5 μυκοβακτηρίδια. Ο τρίτος υποπληθυσμός εντοπίζεται στις

κλειστές ινωτικές και νεκρωτικές βλάβες. Βρίσκεται δε σε σχετική λαθροβίωση και παρουσιάζει κατά περιόδους αιχμές μεταβολικής δραστηριότητας και πολλαπλασιασμού. Αριθμεί σαφώς λιγότερα από 10^4 μυκοβακτηρίδια. Ο τέταρτος υποπληθυσμός αποτελείται από ελάχιστα μυκοβακτηρίδια που βρίσκονται μόνιμα σε λανθάνουσα κατάσταση.

Στον υποπληθυσμό Α την κύρια και ταχύτερη βακτηριοκτόνο δράση ασκεί η ισονιαζίδη και ακολουθούν η ριφαμπικίνη και η στρεπτομυκίνη που δρουν βραδύτερα. Στον υποπληθυσμό Β κύρια δράση ασκεί η πυραζιναμίδη και ακολουθούν η ισονιαζίδη και η ριφαμπικίνη. Στον υποπληθυσμό Γ η ριφαμπικίνη ασκεί την κύρια δράση. Στον υποπληθυσμό Δ είναι αμφίβολο αν κάποιο αντιφυματικό φάρμακο έχει οποιαδήποτε δράση.

Κατά την πρώτη φάση της φαρμακευτικής θεραπείας της φυματίωσης, που διαρκεί 2-3 μήνες, επιδιώκεται η ταχεία καταστροφή του υποπληθυσμού Α. Η τυχόν μη αποτελεσματική αντιμετώπιση αυτού του υποπληθυσμού οδηγεί σε θεραπευτική αποτυχία λόγω επικράτησης ανθεκτικών στελεχών. Κατά τη δεύτερη φάση που συνήθως διαρκεί 4-6 μήνες επιδιώκεται η πλήρης καταστροφή των υποπληθυσμών Β και Γ. Η τυχόν μη αποτελεσματική αντιμετώπιση αυτών των υποπληθυσμών οδηγεί σε υποτροπή της νόσου μετά το πέρας της θεραπείας.

Όπως φαίνεται και στους Πίνακες 22, 23 οι δοσολογίες των πρωτευόντων αντιφυματικών φαρμάκων ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία και το βάρος των ασθενών και με τη συχνότητα χορήγησής τους. Η πλέον αποτελεσματική και δοκιμασμένη συχνότητα χορήγησής τους είναι η ημερήσια. Αποτελεσματική θεωρείται και η ημέρα παρά ημέρα χορήγηση τους, ενώ η αποτελεσματικότητα της χορήγησής τους δύο φορές την εβδομάδα δεν έχει επιβεβαιωθεί επαρκώς.

Πίνακας 22: Δοσολογίες πρωτευόντων αντιφυματικών φαρμάκων σε ενήλικες. ()=όρια τιμών, ΜΔ=μέγιστη δοσολογία.

Φάρμακα	Δοσολογία (mg/Kg)		
	Ημερησίως	Διαλειπόντως	
		3x/εβδ	2x/εβδ
Ισονιαζίδη (H)	5 (4-6) ΜΔ 300mg	10 (8-12) ΜΔ 900mg	15 13-17) ΜΔ 900mg

Ριφαμπυκίνη (R)	10 (8-12) ΜΔ 600mg	10 (8-12) ΜΔ 600mg	10 (8-12) ΜΔ 600mg
Πυραζιναμίδη (Z)	25 (20-30) ΜΔ 2g	35 (30-40) ΜΔ 3g	50 (40-60) ΜΔ 4g
Στρεπτομυκίνη (S)	15 (12-18) ΜΔ 1g	15 (12-18) ΜΔ 1.5g	15 (12-18) ΜΔ 1.5g
Εθαμβουτόλη (E)	15 (15-20)	30 (25-35)	45 (40-50)

Πίνακας 23: Δοσολογίες προτευνόντων αντιφυματικών φαρμάκων σε παιδιά κάτω των 12 ετών. ()=όρια τιμών, ΜΔ=μέγιστη δοσολογία.

Φάρμακα	Δοσολογία (mg/Kg)	
	Ημερησίως	Διαλειπόντως
		3x/εβδ

Ισονιαζίδη (H)	15 (10-20) ΜΔ 300mg	30 (20-40) ΜΔ 900mg	30 (20-40) ΜΔ 900mg
Ριφαμπυκίνη (R)	15 (10-20) ΜΔ 600mg	15 (10-20) ΜΔ 600mg	15 (10-20) ΜΔ 600mg
Πυραζιναμίδη (Z)	25 (20-30) ΜΔ 2g	60 (50-70) ΜΔ 3g	50 (50-70) ΜΔ 4g

Στρεπτομυκίνη (S)	30 (20-40) ΜΔ 1g	25 (20-30) ΜΔ 1.5g	25 (20-30) ΜΔ 1.5g
Εθαμβουτόλη (E)	15 (15-20)	27 (25-30)	50 (40-60)

Οι συνήθεις και σπάνιες παρενέργειες των πρωτευνόντων αντιφυματικών φαρμάκων φαίνονται στο Πίνακα 24.

Πίνακας 24: Παρενέργειες των πρωτευνόντων αντιφυματικών φαρμάκων

Φάρμακα	Συνήθεις παρενέργειες	Σπάνιες παρενέργειες
Ισονιαζίδη	<ul style="list-style-type: none"> • Περιφερική νευροπάθεια • Ηπατίτιδα • Ανορεξία, ναυτία, έμετοι, κοιλιακό άλγος 	Σπασμοί, αθραλγίες, ακοκκιοκυτταραιμία, λυκοειδείς αντιδράσεις, δερματικό εξάνθημα
ΡΙφαμπυκίνη	<ul style="list-style-type: none"> • Ηπατίτιδα • Μείωση επιπέδων αντισυλληπτικών • Μείωση επιπέδων κορτικοειδών 	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, shock, θρομβοκυτταροπενία, δερματικό εξάνθημα, γριπποειδές σύνδρομο, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, ψευδοανδρενεργική κρίση.
Πυραζιναμίδη	<ul style="list-style-type: none"> • Αθραλγίες • Ηπατίτιδα 	Γαστρεντερικές διαταραχές, δερματικό εξάνθημα, σιδηροβλαστική αναιμία
Στρεπτομυκίνη	<ul style="list-style-type: none"> • Ωτοτοξικότητα • Νεφροτοξικότητα 	Δερματικό εξάνθημα
Εθαμβουτόλη	<ul style="list-style-type: none"> • Οπτική νευρίτιδα 	Δερματικό εξάνθημα, αθραλγίες, περιφερική νευροπάθεια

Η προσέγγιση και αντιμετώπιση των σημαντικότερων παρενεργειών με βάση τα συμπτώματα φαίνονται στο Πίνακα 25. Γενικά, όταν παρατηρηθούν ήπιες παρενέργειες, αντιμετωπίζονται συμπτωματικά και στην ανάγκη τροποποιείται η δοσολογία των υπεύθυνων φαρμάκων. Επί σημαντικών παρενεργειών διακόπτεται αμέσως το υπεύθυνο φάρμακο και ποτέ δεν επαναχορηγείται.

Σε περιπτώσεις δερματικού εξανθήματος διακόπτονται όλα τα αντιφυματικά φάρμακα. Η σταδιακή επαναχορήγηση των φαρμάκων μετά την υποχώρηση του εξανθήματος συμβάλει στην ανεύρεση του υπεύθυνου φαρμάκου (Πίνακας 26). Αρχικώς χορηγούνται μικρές δόσεις, οι οποίες αυξάνονται σε πλήρεις σε διάστημα 3 ημερών. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται με τη προσθήκη ενός επιπλέον φαρμάκου κάθε φορά. Δερματική αντίδραση μετά την προσθήκη συγκεκριμένου φαρμάκου υποδηλώνει και την ενοχή του.

Πίνακας 25: Προσέγγιση και αντιμετώπιση των παρενεργειών με βάση τα συμπτώματα

Παρενέργειες	Πιθανό υπεύθυνο φάρμακο	Αντιμετώπιση
<p>Ηπιες</p> <p>Ανορεξία, ναυτία, κοιλιακά άλγη</p> <p>Αθραλγίες</p> <p>Αίσθημα καύσου στα πόδια</p> <p>Πορτοκαλλόχρωες εκκρίσεις</p>	<p>R, H</p> <p>Z</p> <p>H</p> <p>R</p>	<p>Συνέχιση φαρμάκων, έλεγχος δοσολογίας</p> <p>Χορήγηση πριν τη κατάκλιση</p> <p>Ασπιρίνη</p> <p>Πυριδοξίνη 100 mg/ημερα</p> <p>Επιβεβαίωση - ουδέν</p>
<p>Σοβαρές</p> <p>Κνησμός, εξάνθημα</p> <p>Κώφωση</p> <p>Ιλιγγος, ζάλη, νυσταγμός</p> <p>Ικτερος</p> <p>Εμετοι και σύγχυση (πιθανή ηπατίτιδα)</p> <p>Διαταραχές οράσεως</p> <p>Shock, πορφύρα, οξεία νεφρική ανεπάρκεια</p>	<p>S</p> <p>S</p> <p>S</p> <p>H, R, Z</p> <p>H, R, Z</p> <p>E</p> <p>R</p>	<p>Διακοπή φαρμάκων</p> <p>Διακοπή S</p> <p>Διακοπή S, χρήση E</p> <p>Διακοπή S, χρήση E</p> <p>Διακοπή φαρμάκων</p> <p>Διακοπή φαρμάκων</p> <p>Διακοπή E</p> <p>Διακοπή R</p>

Πίνακας 26: Επαναχορήγηση αντιφυματικών φαρμάκων μετά από δερματικό εξάνθημα

Φάρμακα	Πιθανότητα ενοχής	Δοσολογία		
		1 ^η ημέρα	2 ^η ημέρα	3 ^η ημέρα
Ισονιαζίδη	μικρή	50mg	300mg	300mg
Ριφαμπυκίνη		75mg	300mg	Πλήρης
Πυραζιναμίδη		250mg	1g	Πλήρης
Εθαμβουτόλη	↓	100mg	500mg	Πλήρης
Στρεπτομυκίνη	μεγάλη	125mg	500mg	Πλήρης

Δευτερεύοντα αντιφυματικά φάρμακα

Στα δεύτερης εκλογής ή δευτερεύοντα φάρμακα υπάγονται τα ακόλουθα: αμικασίνη, καναμυκίνη, καπρεομυκίνη, εθειοναμίδη, κυκλοσερίνη, θειακεταζόνη και παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ. Επίσης, κατά τα τελευταία χρόνια διατίθενται φάρμακα με δυνητική δράση κατά του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης και τα οποία θα μπορούσαν να ενταχθούν σε αυτή την κατηγορία των αντιφυματικών φαρμάκων. Σε αυτά περιλαμβάνονται η αμικασίνη, οι κινολόνες και η ριφαμπουτίνη. Τέλος, πιθανή ήπια αντιφυματική δράση φαίνεται να ασκούν ο συνδυασμός αντιβιοτικών της β-λακτάμης με αναστολείς της β-λακταμάσης και οι νεώτερες μακρολίδες. Οι σημαντικότερες παρενέργειες καθώς και οι δοσολογίες των φαρμάκων δεύτερης επιλογής φαίνονται στους Πίνακες 27 και 28 αντίστοιχα.

Πίνακας 27: Οι σημαντικότερες παρενέργειες των δευτερευόντων αντιφυματικών φαρμάκων.

Φάρμακα	Σημαντικότερες παρενέργειες
Καναμυκίνη	<ul style="list-style-type: none"> • Τοξικότητα έναντι ακουστικού και αιθουσαίου ν. • Νεφροτοξικότητα
Καπρεομυκίνη	<ul style="list-style-type: none"> • Τοξικότητα έναντι ακουστικού και αιθουσαίου ν. • Νεφροτοξικότητα
Εθειοναμίδη	<ul style="list-style-type: none"> • Ναυτία, έμετοι, ανορεξία και κοιλιακά άλγη. • Ηπατίτιδα • Αθραλγίες, ανικανότητα, γυναικομαστία • Δερματική φωτοευαισθησία, υποθυροειδισμός • Μεταλλική γεύση

Κυκλοσερίνη	<ul style="list-style-type: none"> Ψύκωση, κατάθλιψη, διαταραχές συμπεριφοράς. Σπασμοί, περιφερική νευροπάθεια
Θειακεταζόνη	<ul style="list-style-type: none"> Δερματική υπερευαισθησία (αποφολιδωτική δερματίτιδα – Stevens-Johnson) Ηπατίτιδα Ακοκκιοκυττάρωση
Π.Α.Σ	<ul style="list-style-type: none"> Ναυτία, έμετοι, διάρροια. Δερματική υπερευαισθησία Ηπατίτιδα

Αμικασίνη	<ul style="list-style-type: none"> Νεφροτοξικότητα Τοξικότητα έναντι ακουστικού και αιθουσαίου ν. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές
Κινολόνες	<ul style="list-style-type: none"> Γαστρεντερικές διαταραχές, ζάλη Υπερευαισθησία Ηωσινοφιλία, λευκοπενία Νεφροτοξικότητα
ΡΙφαμπουτίνη	<ul style="list-style-type: none"> Γαστρεντερικές διαταραχές Ηπατοτοξικότητα Αιματολογικές διαταραχές

Πίνακας 28: Δοσολογία και τρόπος χορήγησης των δευτερευόντων αντιφυματικών φαρμάκων

Φάρμακα	Δοσολογία (mg/ Kg)	Μέγιστη δόση	Τρόπος χορήγησης
---------	--------------------	--------------	------------------

Καναμυκίνη	10-20	1g	IM
Καπρεομυκίνη	15-30	1g	IM
Εθειοναμίδη	10-20	1g	PO
Κυκλοσερίνη	10-20	1g	PO
Θειακεταζόνη	2-3	150mg	PO
Π.Α.Σ	150	12g	PO

Αμικασίνη	10-20	1g	IM
Οφλοξασίνη	7.5-15	800mg	PO
Σιπροφλοξασίνη	15-25	1.5g	PO, IV
ΡΙφαμπουτίνη	10-20	300mg	PO

Θεραπευτικά σχήματα στη φυματίωση

Γενικά

Η σύγχρονη αντιφυματική φαρμακευτική αγωγή αποσκοπεί πρώτα και κύρια στη θεραπεία των πασχόντων από φυματίωση και κατ'επέκταση στην αποτροπή του θανάτου τους. Δεύτερος στόχος είναι η αποφυγή της αποτυχίας κατά την διάρκεια της θεραπείας. Τρίτος είναι η αποφυγή υποτροπής της νόσου μετά την συμπλήρωση της αντιφυματικής αγωγής. Τέταρτος είναι η συμμόρφωση του αρρώστου στο χορηγούμενο σχήμα. Το επιτυχές επακόλουθο των ανωτέρω είναι η παρεμπόδιση της μετάδοσης της νόσου.

Οι πρώτοι τρεις στόχοι επιτυγχάνονται σχεδόν απόλυτα με τα σύγχρονα αντιφυματικά φαρμακευτικά σχήματα. Έτσι η μη επίτευξη αυτών θα πρέπει να αποδίδεται σχεδόν αποκλειστικά σε ιατρογενείς παράγοντες. Ο τέταρτος στόχος συχνά υποτιμάται. Όμως η μη συμμόρφωση των ασθενών προς το χορηγούμενο σχήμα αποτελεί σήμερα έναν από τους κυριότερους λόγους θεραπευτικής αποτυχίας με όλα τα επακόλουθά της. Διεθνώς αναφέρεται ότι το ποσοστό των ασθενών που δεν συμμορφώνεται σε μακροχρόνια σχήματα ξεπερνά κατά πολύ το 30%. Αυτό, εκτός των άλλων, οδήγησε την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (World Health Organization WHO) και την Διεθνή Ένωση Κατά της Φυματίωσης και των Νόσων του Αναπνευστικού Συστήματος (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, IUATLD) να υιοθετήσουν την στρατηγική της άμεσα επιβλεπόμενης βραχυχρόνιας θεραπείας (Directly Observed Treatment Short Course, DOTS) για τον έλεγχο της φυματίωσης σε παγκόσμιο επίπεδο⁴⁵.

Η σύγχρονη φαρμακευτική αντιφυματική αγωγή διέπεται από ορισμένες αρχές, που καθορίζονται εν πολλοίς από τα βιολογικά χαρακτηριστικά του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης. Οι σημαντικότερες εξ αυτών είναι οι ακόλουθες :

- Η θεραπεία είναι μακροχρόνια.
- Χορηγούνται 2 ή και περισσότερα αντιφυματικά φάρμακα μαζί.
- Γίνεται ορθολογική επιλογή των χορηγούμενων φαρμάκων.
- Τα φάρμακα χορηγούνται άπαξ ημερησίως και αν είναι δυνατόν ταυτόχρονα.

Χαρακτηρισμός και κατηγοριοποίηση περιπτώσεων φυματίωσης.

Κατά τα τελευταία χρόνια καθιερώθηκαν προτυποποιημένα θεραπευτικά σχήματα που εξυπηρετούν αποτελεσματικά και ασφαλώς τις αρχές και τους σκοπούς της σύγχρονης αντιφυματικής θεραπείας. Απαραίτητη όμως προϋπόθεση χορήγησης αυτών των σχημάτων είναι ο χαρακτηρισμός και η κατηγοριοποίηση των περιπτώσεων φυματίωσης.

Για το χαρακτηρισμό μιας περίπτωσης φυματίωσης λαμβάνονται υπόψη τέσσερις παράγοντες :

1. Η εντόπιση της νόσου.
2. Η σοβαρότητα της νόσου.
3. Η βακτηριολογική κατάσταση του ασθενούς.
4. Το ιστορικό προηγηθείσας ή μη θεραπείας.

Για τις ανάγκες της θεραπείας, κάθε περίπτωση φυματίωσης χαρακτηρίζεται ως :

- Νέα περίπτωση
- Με υποτροπή
- Με θεραπευτική αποτυχία
- Περίπτωση μετά από διακοπή των φαρμάκων
- Χρόνια περίπτωση

Νέα περίπτωση θεωρείται κάθε ασθενής που δεν έλαβε ποτέ στο παρελθόν θεραπεία ή που έχει λάβει θεραπεία για λιγότερο από 4 εβδομάδες.

Με υποτροπή θεωρείται ο ασθενής που θεραπεύτηκε πλήρως στο παρελθόν και που επανεμφανίζει θετική την απλή εξέταση πτυέλων για B.Koch.

Στην ομάδα των ασθενών με θεραπευτική αποτυχία εντάσσονται αυτοί, που 5 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής, εξακολουθούν να παρουσιάζουν ή ξαναπαρουσιάζουν την απλή εξέταση πτυέλων για B.Koch θετική. Επίσης και οι ασθενείς που ενώ αρχικά είχαν την απλή εξέταση πτυέλων αρνητική, δύο μήνες μετά την έναρξη της αγωγής, παρουσιάζουν θετική την απλή εξέταση πτυέλων.

Στην ομάδα των ασθενών μετά από διακοπή της θεραπείας εντάσσονται αυτοί που διέκοψαν την θεραπεία τους για δύο τουλάχιστον μήνες και επανέρχονται με θετική την απλή εξέταση πτυέλων για B.Koch, ή με αρνητική εξέταση πτυέλων για B.Koch αλλά με ενεργό φυματίωση.

Τέλος ασθενείς με χρόνια φυματίωση θεωρούνται αυτοί που εξακολουθούν να παρουσιάζουν θετική την απλή εξέταση πτυέλων μετά την συμπλήρωση πλήρως επιτηρούμενης ανοσοθεραπείας.

Οι ανωτέρω πέντε ομάδες ασθενών συγκροτούν στη συνέχεια τέσσερις θεραπευτικές κατηγορίες ασθενών⁴⁵.

Στη πρώτη θεραπευτική κατηγορία ανήκουν οι νέες περιπτώσεις φυματίωσης με θετική την απλή εξέταση πτυέλων, οι νέες περιπτώσεις φυματίωσης με αρνητικά πτύελα αλλά με εκτεταμένη παρεγχυματική προσβολή και οι ασθενείς με σοβαρή εξωπνευμονική φυματίωση. Η μηνιγγίτιδα, η κευχροειδής φυματίωση, η περικαρδίτιδα, η περιτονίτιδα, η φυματίωση του ουροποιογεννητικού, του εντέρου, της σπονδυλικής στήλης και η αμφοτερόπλευρη ή μεγάλη υπεζωκοτική συλλογή θεωρούνται σοβαρές μορφές εξωπνευμονικής φυματίωσης, γιατί θέτουν σε κίνδυνο την ζωή των ασθενών ή μπορεί να αφήσουν σημαντική αναπηρία.

Στη δεύτερη θεραπευτική κατηγορία εντάσσονται οι ασθενείς με υποτροπή, με θεραπευτική αποτυχία και οι ασθενείς μετά από διακοπή των φαρμάκων.

Στη τρίτη θεραπευτική κατηγορία εντάσσονται οι νέες περιπτώσεις με αρνητικά πτύελα και περιορισμένη παρεγχυματική προσβολή και οι περιπτώσεις με μη σοβαρή εξωπνευμονική φυματίωση, ήτοι με λεμφαδενίτιδα, με μικρή έως μέτρια μονόπλευρη πλευρίτιδα, με φυματίωση οστών πλην Σ.Σ., αρθρώσεων και δέρματος.

Στη τέταρτη θεραπευτική κατηγορία εντάσσονται όλες οι περιπτώσεις χρόνιας φυματίωσης.

Θεραπευτικά σχήματα

Τα σχήματα για τις τρεις πρώτες θεραπευτικές κατηγορίες απαρτίζονται από συνδυασμούς των 5 πρωτευόντων αντιφυματικών φαρμάκων, δηλαδή της ισονιαζίδης (H), της ριφαμπικίνης (R), της πυραζιναμίδης (Z), της εθαμβουτόλης (E) και της στρεπτομυκίνης (S). Η αποτελεσματικότητα της δις εβδομαδιαίως χορήγησή τους δεν έχει αποδειχθεί και για αυτό δεν συνιστάται. Η τρις εβδομαδιαίως χορήγησή τους είναι αποτελεσματική, όμως τέτοια σχήματα εφαρμόζονται κάτω από ειδικές συνθήκες και προϋποθέσεις, σε πολύ λίγες χώρες του κόσμου. Σε διαλείποντα σχήματα, απαραίτητη θεωρείται η άμεση επιτήρηση της λήψεως των φαρμάκων.

Με βάση τα ανωτέρω στις διάφορες θεραπευτικές κατηγορίες χορηγούνται τα ακόλουθα θεραπευτικά σχήματα (Πίνακας 29)⁴⁵:

Στη θεραπευτική κατηγορία I χορηγούνται 4 φάρμακα κατά την πρώτη φάση για δύο μήνες. Η S χορηγείται εναλλακτικά αντί της E. Κατά τη δεύτερη φάση χορηγούνται HR για 4 μήνες ή HE για 6 μήνες. Στους ασθενείς της κατηγορίας αυτής με σοβαρή εξωπνευμονική φυματίωση υπάρχουν ορισμένα κέντρα που συνιστούν κατά τη δεύτερη φάση την λήψη των HR για 7 μήνες. Τέλος, σε ορισμένες χώρες εφαρμόζεται εναλλακτικό σχήμα, που κατά την δεύτερη φάση, η H και η R χορηγούνται ημέρα παρά ημέρα για 4 μήνες.

Στη θεραπευτική κατηγορία II, κατά την πρώτη φάση χορηγούνται 5 φάρμακα για 2 μήνες και 4 φάρμακα τον τρίτο μήνα αφαιρουμένης της S. Κατά τη δεύτερη φάση χορηγούνται HRE για 5 μήνες. Εναλλακτικά θα μπορούσαν να χορηγηθούν τα ίδια φάρμακα για το ίδιο χρονικό διάστημα, ημέρα παρά ημέρα.

Πίνακας 29: Θεραπευτικά σχήματα. Οι αριθμοί προ των φάσεων υποδηλώνουν την διάρκεια λήψεως αυτών σε μήνες. Οι αριθμοί με μικρά γράμματα μετά τα σύμβολα των φαρμάκων υποδηλώνουν την διαλείπουσα λήψη αυτών σε εβδομαδιαία βάση. Η απουσία αυτών των αριθμών δηλώνει καθημερινή λήψη των φαρμάκων. E=εθαμβουτόλη, H=ισονιαζίδη, R=ριφαμπικίνη, Z=πυραζιναμίδη, S=στρεπτομυκίνη⁴⁵

Θεραπευτική Κατηγορία	Θεραπευτικά σχήματα	
	A' φάση	B' φάση
I	2 EHRZ (SHRZ) 2 EHRZ (SHRZ) 2 EHRZ (SHRZ)	4 HR 6 HE 4 H3R3
II	2 SHRZE / 1 HRZE 2 SHRZE / 1 HRZE	5 HRE 5 H3R3E3
III	2 HRZ 2 HRZ 2 HRZ	4 HR 6 HE 4 H3R3
IV	ΠΑΡΑΠΟΜΠΗ ΣΕ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ	

Στη θεραπευτική κατηγορία III χορηγούνται κατά την πρώτη φάση HRZ για 2 μήνες , ενώ κατά την δεύτερη φάση χορηγούνται HR για 4 μήνες ή HE για 6 μήνες.

Οι ασθενείς της **θεραπευτικής κατηγορίας IV** θα πρέπει να παραπέμπονται σε Πνευμονολογικές Κλινικές, όπου και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται κατά ειδικό τρόπο. Η θεραπεία αυτών των ασθενών αποτελεί ιδιαίτερο κεφάλαιο της θεραπευτικής της φυματίωσης.

Παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης.

Η ανταπόκριση στα χορηγούμενα σχήματα για μεν του ασθενείς με θετικά πτύελα γίνεται κατά κύριο λόγο βακτηριολογικά, ενώ για τους ασθενείς με αρνητικά πτύελα ή με εξωπνευμονική φυματίωση κλινικά και εργαστηριακά.

Στους ασθενείς της κατηγορίας I με θετικά πτύελα γίνεται οπωσδήποτε βακτηριολογικός έλεγχος κατά το τέλος της πρώτης φάσεως, στο μέσο της δεύτερης φάσεως και κατά το τέλος της θεραπείας (Πίνακας 30).

Πίνακας 30: Βακτηριολογική παρακολούθηση θεραπευτικής κατηγορίας I

Εξέταση πτυέλων	Θεραπευτικό Σχήμα	
	6μηνο	8μηνο
Κατά το τέλος της α' φάσεως	Τέλος 2ου μήνα	Τέλος 2ου μήνα
Κατά την φάση συντήρησης	Τέλος 4ου μήνα	Τέλος 5ου μήνα
Κατά το τέλος της θεραπείας	Τον 6ο μήνα	Τον 8ο μήνα

Στο σύνολο σχεδόν των ασθενών κατά το τέλος του 2^{ου} μήνα τα πτύελα είναι αρνητικά. Εάν κατά το τέλος του 2ου μήνα τα πτύελα εξακολουθούν να είναι θετικά αυτό θα μπορούσε να σημαίνει :

1. Μειωμένο έλεγχο της αρχικής φάσης της θεραπείας και μειωμένη συμμόρφωση του ασθενούς.
2. Μειωμένος ρυθμός αρνητικοποίησης των πτυέλων.
3. Ανθεκτικότητα στα φάρμακα.

Ανεξαρτήτως αιτιολογίας, εάν κατά το τέλος του 2ου μήνα τα πτύελα είναι θετικά, η αρχική φάση της θεραπείας συνεχίζεται για άλλο ένα μήνα και μετά αρχίζει η φάση συντήρησης. Εάν στο τέλος του 5ου μήνα τα πτύελα είναι θετικά, τότε αυτό συνιστά θεραπευτική αποτυχία. Ο ασθενής πλέον αντιμετωπίζεται εξ αρχής ως ανήκων στη Κατηγορία II. Στη περίπτωση που μέχρι το 5^ο μήνα διαπιστωθεί ανθεκτικότητα στα φάρμακα που λαμβάνονται κατά τη δεύτερη φάση, τότε η συγκεκριμένη θεραπεία διακόπτεται και ο ασθενής εντάσσεται στη κατηγορία IV και παραπέμπεται σε Ειδική Πνευμονολογική Μονάδα.

Στους ασθενείς της κατηγορίας II, ο βακτηριολογικός έλεγχος γίνεται οπωσδήποτε και στο τέλος του 3^{ου}, του 6^{ου} και κατά τον 8^ο μήνα (Πίνακας 31). Αν τα πτύελα εξακολουθούν να είναι θετικά κατά το τέλος του 3^{ου} μήνα, η αρχική φάση παρατείνεται για ένα ακόμα μήνα. Αν κατά την δεύτερη φάση αποδειχθεί ανθεκτικότητα σε 2 ή και περισσότερα λαμβανόμενα φάρμακα, ο ασθενής κατατάσσεται στη κατηγορία IV και παραπέμπεται σε Ειδική Πνευμονολογική Μονάδα.

Εξέταση πτυέλων

Κατά το τέλος της α' φάσεως	Τέλος 3ου μήνα
Κατά την φάση συντήρησης	Τέλος 6ου μήνα
Κατά το τέλος της θεραπείας	Τον 8ο μήνα

Πίνακας 31: Βακτηριολογική παρακολούθηση θεραπευτικής κατηγορίας II.

Στους ασθενείς της κατηγορίας III, γίνεται βακτηριολογικός έλεγχος στο τέλος του 2^{ου} μήνα προκειμένου να ελεγχθεί η ορθότητα της κατηγοριοποίησής και η συμμόρφωσή τους στο χορηγούμενο σχήμα. Αν τα πτύελα βρεθούν θετικά, ο ασθενής κατατάσσεται στη κατηγορία II και αρχίζει το αντίστοιχο σχήμα.

Συμπερασματικά μπορεί να λεχθεί ότι τα σύγχρονα και τυποποιημένα θεραπευτικά σχήματα που αναφέρθηκαν, προσφέρουν σημαντική ευελιξία και αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση όλων των περιπτώσεων φυματίωσης. Επί εφαρμογής των αναφερθέντων σχημάτων σε νέες περιπτώσεις φυματίωσης, τα αναφερόμενα ποσοστά θεραπευτικής αποτυχίας ή υποτροπής της νόσου κυμαίνονται από 0-5%.

Θεραπευτικά σχήματα επί ειδικών περιπτώσεων.

Θεραπεία επί εγκυμοσύνης.

Τα περισσότερα αντιφυματικά φάρμακα θεωρούνται ασφαλή για την έγκυο γυναίκα και το έμβryo. Από τα κύρια αντιφυματικά φάρμακα εξαιρείται η S που είναι ωτοτοξική για το τελευταίο. Η εφαρμογή λοιπόν ενός φαρμακευτικού σχήματος από 4 ή 3 κύρια αντιφυματικά φάρμακα, εξαιρουμένης της S, είναι ασφαλής, αποτελεσματική και επιτρέπει την απρόσκοπτη συνέχιση της εγκυμοσύνης.

Θεραπεία επί γαλουχίας.

Η γυναίκα που βρίσκεται στη γαλουχία και πάσχει από φυματίωση πρέπει να λαμβάνει πλήρη αντιφυματική αγωγή. Επί θηλασμού οι συγκεντρώσεις αντιφυματικών φαρμάκων στο βρέφος καθώς επίσης και οι παρενέργειες εξ αυτών είναι μηδαμινές. Το βρέφος θα πρέπει να καλύπτεται με χημειοπροφύλαξη και να εμβολιάζεται εάν μετά το τρίμηνο η Mantoux του εξακολουθεί να είναι αρνητική.

Θεραπεία επί λήψεως αντισυλληπτικών.

Η R συν-χορηγούμενη με τα αντισυλληπτικά χάπια έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της δράσεως των τελευταίων. Έτσι η γυναίκα που λαμβάνει θεραπευτικό σχήμα με R και αντισυλληπτικά χάπια θα πρέπει ή να αυξήσει τη δοσολογία αυτών ή να αλλάξει τρόπο αντισύλληψης.

Θεραπεία επί ηπατοπάθειας.

Επί οξείας ηπατίτιδας και φυματίωσης συνιστάται ο μη ηπατοτοξικός συνδυασμός SE, μέχρις ότου παρέλθει η οξεία φάση της ηπατίτιδας, το πολύ για 3 μήνες. Στη συνέχεια χορηγούνται για 6 μήνες HR.

Επί χρόνιας ηπατίτιδας και φυματίωσης αντενδείκνυται η Z. Σε περίπτωση που δύναται να χορηγηθούν κατά τη πρώτη φάση 3 φάρμακα, παραλείπεται η R. Έτσι, τα θεραπευτικά σχήματα που προτείνονται είναι : 2 SHE / 10 HE, 2 SHRE / 6HR.

Η χορήγηση αντιφυματικής φαρμακευτικής αγωγής δεν αντενδείκνυται σε ασθενείς που είναι φορείς ηπατίτιδας, με ιστορικό

παρελθούσης οξείας ηπατίτιδας ή με ιστορικό μεγάλης κατανάλωσης αλκοόλ.

Θεραπεία επί χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.

Η Z, η R και η H αποβάλλονται σχεδόν εξ ολοκλήρου δια της χολής ή μεταβολίζονται σε ατοξικά προϊόντα. Η S και η E αποβάλλονται δια της νεφρικής οδού. Έτσι επί νεφρικής ανεπάρκειας τα τρία πρώτα φάρμακα μπορούν να δοθούν σε κανονικές δοσολογίες, ενώ τα δύο τελευταία σε μειωμένες δοσολογίες. Σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, μαζί με την H χορηγείται και πυριδοξίνη για την πρόληψη περιφερικής νευρίτιδας. Το ασφαλέστερο θεραπευτικό σχήμα επί νεφρικής ανεπάρκειας είναι το ακόλουθο: 2 HRZ / 6 HR.

Χορήγηση κορτιζόνης

Βιβλιογραφικά αναφέρεται η χρήση κορτικοειδών σε μια σωρεία περιπτώσεων φυματίωσης, οι σημαντικότερες των οποίων είναι οι ακόλουθες:

- Γενικευμένη φυματίωση
- Κεγχροειδής φυματίωση
- Φυματιώδης μηνιγγίτιδα
- Φυματίωση επινεφριδίων
- Φυματίωση οφθαλμών
- Φυματιώδης πλευρίτιδα
- Φυματιώδης περικαρδίτιδα
- Πυλαία λεμφαδενοπάθεια με ατελεκτασία.
- Αλλεργική αντίδραση στα αντιφυματικά φάρμακα

Αυτονόητη φαίνεται η χρήση των κορτικοειδών επί φυματιώσεως των επινεφριδίων με επινεφριδιακή ανεπάρκεια και επί έντονης αλλεργικής αντιδράσεως στα φάρμακα. Για τις υπόλοιπες περιπτώσεις, ελεγχόμενες προοπτικές κλινικές μελέτες που να πιστοποιούν τη χρησιμότητα και αποτελεσματικότητα μιας τέτοιας τακτικής, υπάρχουν μόνο για τη φυματιώδη μηνιγγίτιδα, περικαρδίτιδα και για την αμφοτερόπλευρη ή μεγάλη και ταχέως αναπαραγόμενη πλευρίτιδα. Στη φυματιώδη μηνιγγίτιδα (II-III βαθμού σοβαρότητας) και στη φυματιώδη περικαρδίτιδα η συνιστώμενη δόση πρεδνιζολόνης είναι τα 60mg ημερησίως για 1-4 εβδομάδες και στη συνέχεια σταδιακή μείωση μέχρι διακοπής σε διάστημα εβδομάδων. Στη φυματική πλευρίτιδα η συνιστώμενη δόση είναι 40mg ημερησίως για 2 εβδομάδες και στη συνέχεια σταδιακή μείωση και διακοπή⁴⁵.

Θεραπεία ανθεκτικής φυματίωσης

Γενικά

Ανθεκτική φυματίωση ορίζεται αυτή κατά την οποία απομονώνονται μυκοβακτηρίδα ανθεκτικά σε ένα ή περισσότερα αντιφυματικά φάρμακα. Σε ασθενείς που δεν έλαβαν κατά το παρελθόν θεραπεία με αντιφυματικά φάρμακα, η μυκοβακτηριδιακή ανθεκτικότητα καλείται πρωτοπαθής. Σε ασθενείς που έλαβαν αντιφυματική αγωγή, η ανθεκτικότητα καλείται δευτεροπαθής. Γενικά, η πρωτοπαθής ανθεκτικότητα είναι λιγότερο σοβαρή από την δευτεροπαθή. Η πρώτη αφορά συχνότατα σε ένα μόνο φάρμακο και σπάνια σε δύο ή περισσότερα φάρμακα. Η δευτεροπαθής κατά κανόνα αφορά σε δύο ή περισσότερα φάρμακα και το επίπεδο της είναι υψηλότερο από ότι της πρωτοπαθούς.

Σε νέες περιπτώσεις φυματίωσης τα θεραπευτικά σχήματα που ήδη αναφέρθηκαν υπερκαλύπτουν το κίνδυνο αποτυχίας λόγω πρωτοπαθούς ανθεκτικότητας. Στη πλειοψηφία των ασθενών με προηγούμενη θεραπεία, το σχήμα αναθεραπείας (2SHRZE/1HRZE/5HRE) μειώνει σοβαρά τον κίνδυνο αποτυχίας λόγω δευτεροπαθούς αντίστασης.

Η σοβαρότερη μορφή ανθεκτικότητας είναι αυτή που αφορά στην ισονιαζίδη και ριφαμπυσίνη τουλάχιστον, δηλαδή στα δύο κυριότερα αντιφυματικά φάρμακα. Στη περίπτωση αυτή η φυματίωση ορίζεται σαν πολυανθεκτική, αποτελεί δε την δυσκολότερη μορφή της νόσου. Συνήθως η πολυανθεκτική φυματίωση παρουσιάζεται σε χρόνιες περιπτώσεις και μετά από αποτυχημένη αναθεραπεία, αντιπροσωπεύει δε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με δευτεροπαθή ανθεκτικότητα. Σπανιότατα η πολυανθεκτική φυματίωση απαντάται σε νέες περιπτώσεις χωρίς προηγούμενη αντιφυματική αγωγή.

Η θεραπεία των περιπτώσεων με ανθεκτική φυματίωση παρουσιάζει αρκετές ιδιαιτερότητες και δυσκολίες. Γι αυτό η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας προτείνει όπως οι περιπτώσεις αυτές αντιμετωπίζονται σε Πνευμονολογικές Κλινικές που διαθέτουν την απαιτούμενη επί του θέματος εμπειρία και την κατάλληλη υποδομή και οργάνωση.

Θεραπευτικά φαρμακευτικά σχήματα⁴⁵.

Για τον καθορισμό των θεραπευτικών σχημάτων για την ανθεκτική φυματίωση, απαιτείται σωστός σχεδιασμός. Πολύτιμη βοήθεια στο σχεδιασμό παρέχει η λήψη λεπτομερούς ιστορικού δια του οποίου ελέγχονται τα ακόλουθα :

- Το(α) προηγούμενο(α) θεραπευτικό(ά) σχήμα(τα).
- Η λήψη ή μη όλων των φαρμάκων του θεραπευτικού σχήματος και το χρονικό διάστημα λήψεως αυτών.
- Η βακτηριδιολογική κατάσταση και η ευαισθησία στα αντιφυματικά φάρμακα κατά και μετά το προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα.
- Η κλινική και ακτινολογική εικόνα συγκριτικά.

Επίσης, στο σχεδιασμό των θεραπευτικών σχημάτων για την ανθεκτική φυματίωση λαμβάνονται υπόψη οι ακόλουθες βασικές αρχές :

- Ποτέ σε μία αποτυχημένη θεραπεία δεν προστίθεται ένα μόνο φάρμακο.
- Αρχικά χορηγούνται τουλάχιστο 3 και κατά προτίμηση 4 ή και 5 φάρμακα που δεν έλαβε ο ασθενής κατά το παρελθόν και στα οποία αποδεδειγμένα ή πιθανότατα το μυκοβακτηρίδιο είναι ευαίσθητο.
- Στα φάρμακα του σχήματος είναι επιθυμητό να συμπεριλαμβάνονται μια αμινογλυκοσίδη και η πυραζιναμίδη, ακόμα και αν χρησιμοποιήθηκε στο παρελθόν, γιατί σπάνια παρουσιάζεται ανθεκτικότητα σε αυτήν.
- Καταβάλλεται προσπάθεια δημιουργίας θεραπευτικού σχήματος με ανεκτές παρενέργειες.
- Το θεραπευτικό σχήμα χορηγείται καθημερινά και υπό επιτήρηση μέχρι την αρνητικοποίηση των πτυέλων.
- Όταν αρνητικοποιηθούν τα πτύελα διακόπτεται ένα ή περισσότερα αντιφυματικά φάρμακα, κατά προτίμηση τα λιγότερο δραστικά και περισσότερο τοξικά.
- Η διάρκεια του θεραπευτικού σχήματος ποικίλει ανάλογα με τον τύπο της ανθεκτικότητας. Επί πολυανθεκτικής φυματίωσης διαρκεί 18 μήνες από της αρνητικοποίησης των πτυέλων.

Τονίζεται και πάλι ότι τα θεραπευτικά σχήματα τρίτης γραμμής και ιδιαίτερα αυτά που αφορούν σε πολυανθεκτικές περιπτώσεις φυματίωσης, κατά την πρώτη φάση εφαρμόζονται σε Ειδικές Μονάδες Πνευμονολογικών Κλινικών και υπό συνεχή επιτήρηση. Γίνεται βακτηριδιολογική παρακολούθηση μηνιαίως κατά το πρώτο εξάμηνο και ανά τρίμηνο κατά το υπόλοιπο χρονικό διάστημα της θεραπείας.

Ιδιαίτερη προσπάθεια καταβάλλεται όπως εξασφαλισθεί όλη η ποσότητα των χορηγούμενων φαρμάκων τόσο κατά τη πρώτη όσο και κατά τη δεύτερη φάση της θεραπείας. Οι ασθενείς ενημερώνονται για την αναγκαιότητα λήψεως του σχήματος και τονίζεται ότι πιθανότατα αποτελεί το έσχατο μέσο αντιμετώπισης της νόσου τους. Επίσης ενημερώνονται λεπτομερώς για τις παρενέργειες που συχνά παρουσιάζονται λόγω της χρήσεως δευτερευόντων αντιφυματικών φαρμάκων.

Χειρουργική αντιμετώπιση ανθεκτικής φυματίωσης.

Χειρουργική λύση του προβλήματος της πολυανθεκτικής φυματίωσης εξετάζεται σε περιπτώσεις της νόσου που πληρούν τους ακόλουθους όρους :

- Μεγάλη εντοπισμένη κοιλότητα και μικρή λοιπή παρεγχυματική προσβολή
- Ευασθησία μόνο σε 2-3 δευτερεύοντα φάρμακα
- Καλή αναπνευστική λειτουργία.

Η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιείται αφού προηγηθεί θεραπεία 2-3 μηνών με τα διαθέσιμα δραστικά φάρμακα. Μετά από την

χειρουργική επέμβαση, η φαρμακευτική αγωγή συνεχίζεται για τουλάχιστον 18 μήνες.

Χημειοπροφύλαξη

Η χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας στη φυματίωση αποτελεί σημαντικό παράγοντα μείωσης της εξάπλωσης της νόσου. Χημειοπροφύλαξη χορηγείται σε άτομα που μολύνθηκαν ή κινδυνεύουν να μολυνθούν από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης με κύριο σκοπό την αποτροπή της εξέλιξης της μόλυνσης σε νόσηση.

Η δοκιμασία Mantoux είναι η μόνη αποδεδειγμένη μέθοδος καθορισμού μόλυνσης από μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης, σε άτομα που δεν πάσχουν από τη νόσο και δεν έχουν εμβολιασθεί με BCG. Τα όρια θετικότητας της Mantoux ποικίλουν ανάλογα με την ομάδα κινδύνου στην οποία ανήκει το άτομο. Γενικά, όσο πιο μεγάλος είναι ο κίνδυνος νόσησης τόσο πιο χαμηλά είναι τα όρια θετικότητας της Mantoux.

Ομάδες κινδύνου και όρια θετικότητας της Mantoux ⁴⁵

A. Ομάδα κινδύνου στην οποία η Mantoux \geq 5mm θεωρείται θετική

- Άτομα με HIV μόλυνση ή νόσηση.
- Άτομα με πρόσφατη επαφή με ασθενή πάσχοντα από ενεργό φυματίωση.
- Άτομα με ινώδεις βλάβες στην α/α θώρακα συμβατές με παλαιά φυματίωση.
- Ασθενείς με μεταμόσχευση.
- Άτομα με άλλη ανοσοκαταστολή (π.χ. άτομα που παίρνουν πρεδνιζολόνη >15mg ημερησίως για τουλάχιστον ένα μήνα).

B. Ομάδα κινδύνου στην οποία η Mantoux \geq 10mm θεωρείται θετική

- Άτομα με πρόσφατη μετανάστευση (τελευταία 5 χρόνια) από χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης.
- Χρήστες ναρκωτικών ουσιών.
- Άστεγοι.
- Τρόφιμοι ή εργαζόμενοι σε φυλακές, οίκους ευγηρίας, νοσοκομεία, ιατρικά κέντρα, ειδικές μονάδες AIDS.
- Άτομα που εργάζονται σε βρογχολογικά, μικροβιολογικά και παθολογοαντομικά εργαστήρια.
- Άτομα με καταστάσεις που αυξάνουν το κίνδυνο φυματίωσης, όπως πυριτίαση, νεφρική ανεπάρκεια, γαστρεκτομή, ειλεοκυψλική αναστόμωση, μεγάλη απώλεια βάρους, κακοήθεια, λεμφώματα, λευχαιμία.

- Παιδιά κάτω των 4 ετών.
- Παιδιά και έφηβοι που σχετίζονται με ομάδες ενηλίκων αυξημένου κινδύνου.

Γ. Ομάδα με θετική Mantoux $\geq 15\text{mm}$

- Άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη νόσου.

Τα άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης νόσου και στα οποία συνιστάται χημειοπροφύλαξη, ανήκουν βασικά σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη περιλαμβάνει τους πρόσφατα μολυνθέντες (τα 2 τελευταία χρόνια) και η δεύτερη άτομα με συνυπάρχουσες καταστάσεις που αυξάνουν το κίνδυνο εξέλιξης της μόλυνσης σε νόσηση. Οι επισημάνσεις που ακολουθούν αφορούν στις υποψήφιες για χημειοπροφύλαξη ομάδες ατόμων που φαίνονται συνοπτικά στο Πίνακα 32⁴⁶.

Πίνακας 32: Ομάδες ατόμων στις οποίες συνιστάται χημειοπροφύλαξη.
ΧΜΠ= χημειοπροφύλαξη, * = βλέπε τον παραπάνω πίνακα.

Ομάδες ατόμων	Mantoux			
	<5 mm	≥ 5 mm	≥ 10 mm	≥ 15 mm
Με πρόσφατη επαφή				
Παιδιά κάτω των 5 ετών	ΧΜΠ	ΧΜΠ	ΧΜΠ	ΧΜΠ
Άτομα HIV +	ΧΜΠ	ΧΜΠ	ΧΜΠ	ΧΜΠ
Άτομα με ανοσοκαταστολή	ΧΜΠ	ΧΜΠ	ΧΜΠ	ΧΜΠ
Άτομα άνω των 5 ετών		ΧΜΠ	ΧΜΠ	ΧΜΠ
Άτομα HIV +		ΧΜΠ	ΧΜΠ	ΧΜΠ
Ανοσοκατασταλμένοι		ΧΜΠ	ΧΜΠ	ΧΜΠ
Άτομα με ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με παλαιά φυματίωση		ΧΜΠ	ΧΜΠ	ΧΜΠ
Άτομα της Β ομάδας κινδύνου*			ΧΜΠ	ΧΜΠ
Άτομα της Γ ομάδας κινδύνου*				ΧΜΠ

Σε άτομα στενής επαφής με πάσχοντες από ενεργό πνευμονική φυματίωση, ο κίνδυνος ανάπτυξης νόσου κατά το πρώτο χρόνο είναι 2-4%. Ο κίνδυνος αυτός είναι κατά πολύ μεγαλύτερος όταν τα άτομα επαφής είναι μικρά παιδιά, ή ενήλικες με ανοσοκαταστολή. Σε αυτά λοιπόν τα άτομα χορηγείται χημειοπροφύλαξη ακόμα και επί αρνητικής Mantoux. Σε υγιή παιδιά η χημειοπροφύλαξη διακόπτεται, αν μετά από τρίμηνο η Mantoux

εξακολουθεί να είναι αρνητική. Σε άτομα στενής επαφής, που δεν ανήκουν στις προηγούμενες κατηγορίες, χορηγείται χημειοπροφύλαξη εφ' όσον η Mantoux είναι ίση ή μεγαλύτερη των 5mm.

Επίσης, σε άτομα με ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με παλαιά νόσηση και θετική Mantoux (>5mm), χορηγείται χημειοπροφύλαξη, γιατί διατρέχουν υψηλό κίνδυνο νόσησης. Ασφαλώς, προ της χημειοπροφυλάξης απαιτείται επισταμένος έλεγχος προς αποκλεισμό ενεργού νόσου.

Χημειοπροφύλαξη χορηγείται και σε άτομα κάτω των 35 ετών με πρόσφατη μεταστροφή της Mantoux, δηλαδή με αύξηση της διαμέτρου της πέραν των 10mm κατά τα τελευταία δύο χρόνια. Σε άτομα ηλικίας άνω των 35 ετών της ίδιας κατηγορίας χορηγείται χημειοπροφύλαξη μόνο εφόσον συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου και αυτό γιατί ο κίνδυνος αναπτυξης φυματώσεως είναι ίδιος με τον κίνδυνο ανάπτυξης ηπατίτιδας από την χορηγούμενη ισονιαζίδη.

Τέλος χημειοπροφύλαξη χορηγείται σε όλα τα άτομα των κατηγοριών Β και Γ του Πίνακα 32.

Τα δοκιμασμένα διεθνώς φαρμακευτικά σχήματα χημειοπροφύλαξης φαίνονται στο Πίνακα 33⁴⁶.

Η καθημερινή και για 9 μήνες χορήγηση Η (μέχρι 300mg), αποτελεί το πλέον δοκιμασμένο και αποτελεσματικό σχήμα χημειοπροφύλαξης και γι' αυτό πρέπει να προτιμάται. Η επί 6μηνο χορήγηση Η είναι λιγότερο αποτελεσματική και γιαυτό προτείνεται εναλλακτικά. Τα συγκεκριμένα σχήματα χορηγούνται με προσοχή και υπό στενή παρακολούθηση σε περιπτώσεις σταθεροποιημένης ηπατοπάθειας, εγκυμοσύνης, ατόμων άνω των 35 ετών και σύγχρονης λήψης φαρμάκων με γνωστή

Πίνακας 33: Σχήματα χημειοπροφύλαξης σε HIV- και HIV+.

A= προτιμητέα, B= εναλλακτικά, Γ= μόνο επί αδυναμίας των A και B

Αγωγή	Διάρκεια (μήνες)	Τρόπος	Ταξινόμηση	
			HIV -	HIV +

H	9	Καθημερινώς	A	A
---	---	-------------	---	---

H	9	Δις εβδομαδιαίως	B	B
H	6	Καθημερινώς	B	Γ
		Δις εβδομαδιαίως	B	Γ
R	4	Καθημερινώς	B	B
RZ	2	Καθημερινώς	B	A
	2-3	Διςεβδομαδιαίως	Γ	Γ

αλληλεπίδραση με την Η. Όταν υπάρχει ιστορικό φαρμακευτικού πυρετού, εξανθήματος και αρθρίτιδας από λήψη Η ή υπάρχει ενεργός μη ελεγχόμενη ηπατική νόσος, το συγκεκριμένο φάρμακο δεν χορηγείται για χημειοπροφύλαξη.

Τα σχήματα με R επί 4μηνο και RZ επί 2μηνο, λόγω της μεγάλης αποτελεσματικότητάς τους σε περιπτώσεις ανθεκτικότητας στην Η και HIV μόλυνσης, προτείνονται σαν εναλλακτικά σχήματα χημειοπροφύλαξης.

Η χορήγηση των αντιφυματικών φαρμάκων δύο φορές την εβδομάδα δεν είναι τόσο δοκιμασμένη, η δε αποτελεσματικότητά της δεν είναι βέβαιη. Από αυτή την άποψη τα σχήματα που χορηγούνται με αυτό το ρυθμό προτείνονται σαν έσχατη λύση.

Πριν από τη χορήγηση οποιουδήποτε χημειοπροφυλακτικού σχήματος θα πρέπει να γίνονται τα ακόλουθα :

- Κλινική εκτίμηση και ακτινογραφία θώρακα για αποκλεισμό ενεργού νόσου.
- Έλεγχος για χρήση αλληλεπιδρώντων ή ηπατοτοξικών φαρμάκων.
- Έλεγχος για οξεία ή χρόνια ηπατική νόσο.
- Έλεγχος για HIV μόλυνση.
- Ενημέρωση των ασθενών και του περιβάλλοντος για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των χορηγούμενων φαρμάκων.

Όταν χορηγείται ένα μόνο φάρμακο (H ή R) ο κλινικός, αιματολογικός και βιοχημικός επανέλεγχος πραγματοποιείται κάθε μήνα. Όταν χορηγείται ο συνδυασμός RZ ο συγκεκριμένος επανέλεγχος γίνεται την 2^η , 4^η και 8^η εβδομάδα.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ (DOT)

Συνιστώσα της επιτυχούς αντιμετώπισης των περιπτώσεων φυματίωσης και της εξασφάλισης ότι οι ασθενείς συμμορφώνονται με τη θεραπεία είναι η DOT. Σημαίνει ότι ο υγειονομικός υπάλληλος ή άλλο κατάλληλο πρόσωπο βλέπει τον ασθενή να καταπίνει κάθε δόση των φαρμάκων της αντιφυματικής θεραπείας. Η DOT επιβεβαιώνει ότι η ακριβής δόση του φαρμάκου έχει ληφθεί πραγματικά από τον ασθενή. Η DOT είναι προτιμότερο να εφαρμόζεται σε όλους ανεξαιρέτως τους ασθενείς και αυτό επειδή οι κλινικοί γιατροί δεν μπορούν να προβλέψουν με ακρίβεια εκ των προτέρων ποιοι ασθενείς θα συμμορφωθούν στη θεραπεία και ποιοι όχι.

Η DOT βοηθά ώστε να γίνεται αποτελεσματική η θεραπευτική αντιμετώπιση. Σε πολλές περιοχές που εφαρμόζεται στους ασθενείς DOT σαν μέθοδος ρουτίνας για θεραπεία με διαλείποντα σχήματα, έχει αποδειχτεί ότι είναι αποτελεσματική ως προς το κόστος. Επιπλέον η DOT μπορεί να μειώσει σημαντικά τη συχνότητα ανάπτυξης ανθεκτικότητας στα φάρμακα και της αποτυχίας της θεραπείας ή της αναζωπύρωσης της φυματίωσης μετά το τέλος της θεραπείας.

Σχεδόν όλα τα θεραπευτικά σχήματα μπορούν να χορηγηθούν ως διαλείποντα εφόσον υπάρχει DOT. Χρησιμοποιώντας διαλείποντα σχήματα ελαττώνουμε το συνολικό αριθμό των δόσεων τις οποίες πρέπει να λάβει ένας ασθενής, όπως επίσης και το συνολικό αριθμό των συναντήσεων με

τους γιατρούς και τις υπηρεσίες υγείας, κάνοντας αυτά τα θεραπευτικά σχήματα περισσότερο αποτελεσματικά ως προς το κόστος. Θα πρέπει όμως να τονιστεί, ότι η ανθεκτική φυματίωση θεραπεύεται πάντοτε με καθημερινά σχήματα, κάτω από απευθείας επιτήρηση και ποτέ με διαλείποντα σχήματα.

Είναι πολύ σημαντικό η DOT να εφαρμόζεται σε χρόνο που εξυπηρετεί και τόπο που προσεγγίζεται εύκολα από τον ασθενή. Η θεραπεία να χορηγείται στο ιατρείο ή στην κλινική. Μπορεί όμως να την εφαρμόσει και επισκέπτρια νοσηλεύτρια πχ. στο σπίτι του ασθενούς, τον επαγγελματικό χώρο, το σχολείο ή σε άλλο συμφωνημένο εκ των προτέρων χώρο. Σε μερικές περιπτώσεις, η DOT είναι δυνατόν να εφαρμοστεί και από προσωπικό σωφρονιστικών ιδρυμάτων, ή από προσωπικό θεραπευτικών προγραμμάτων, εργαζόμενους κατ' οίκον νοσηλείας, προσωπικό παιδικών σταθμών ή εθελοντές κοινωνικού έργου. Η συμμόρφωση στη θεραπεία θα πρέπει να αποτελεί διαρκή μέριμνα του προσωπικού που ασχολείται με τις περιπτώσεις αυτές. Νέοι τρόποι να αναζητούνται διαρκώς, για την αύξηση της συμμόρφωσης στη θεραπεία. Αυτό μπορεί να είναι μια απλή διαδικασία όπως η προσφορά ενός φλιτζανιού καφέ και η συζήτηση με έναν ασθενή που περιμένει στην κλινική ή τόσο πολύπλοκη όσο η παροχή τροφής και στέγης σε κάποιον άστεγο. Δημιουργώντας μια σχέση με τον ασθενή και δεσμούς με τη συμμόρφωση, βάζουμε τα θεμέλια για ένα επιτυχημένο πρόγραμμα DOT.

Οι επαγγελματίες υγείας, συμπεριλαμβανομένων των ιατρών του ιδιωτικού φορέα, οι οποίοι αντιλαμβάνονται ότι κάποιος ασθενής έχει δείξει την ανικανότητα ή την απροθυμία να συμμορφωθεί στη θεραπεία οφείλουν να συμβουλευθούν το αρμόδιο τμήμα υγείας. Το πρόγραμμα ελέγχου της φυματίωσης στο τμήμα υγείας, θα υποβοηθήσει στην εκτίμηση του ασθενούς για τα αίτια μη συμμόρφωσης στη θεραπεία και θα εξασφαλίσει επιπλέον υπηρεσίες, όπως οι υπηρεσίες εξωτερικών υπαλλήλων, έτσι ώστε να γίνει εφικτό ο ασθενής να συμπληρώσει την απαιτούμενη θεραπεία.

Γενικές αρχές θεραπείας

Η αντιφυματική χημειοθεραπεία πρέπει να γίνεται με συνδυασμό φαρμάκων που να περιέχει δύο τουλάχιστον δραστικά φάρμακα. Εάν γίνει μόνο θεραπεία ή μόνο ένα από τα χορηγούμενα φάρμακα είναι δραστικό, θα αναπτυχθεί υποχρεωτικά γρήγορα αντοχή και η θεραπεία θα αποτύχει, ενώ όσοι μολυνθούν από τον άρρωστο αυτό θα αναπτύξουν λοίμωξη με μικρόβιο πρωτογενώς πολυανθεκτικό. Συνεπώς ανάλογα με την πιθανότητα αντοχής του παθογόνου τον συγκεκριμένου αρρώστου σε ένα, δύο ή περισσότερα φάρμακα, πρέπει να χορηγούνται συνδυασμοί αντίστοιχα τριών, τεσσάρων ή περισσότερων φαρμάκων. Όταν οι ευαισθησίες είναι γνωστές συνεχίζουμε με δυο δραστικά. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στη συμμόρφωση του αρρώστου στις οδηγίες και χρειάζεται περιοδικός

έλεγχος της συμμόρφωσης, ιδίως σε παραμελημένα άτομα, χαμηλού διανοητικού επιπέδου, αστέγους, χρήστες τοξικών ουσιών κ.λπ. Μερικές φορές προκύπτει ανάγκη κάθε δόση να χορηγείται στον άρρωστο από τον παρέχοντα φροντίδα υγείας και γι' αυτό το λόγο έχουν επινοηθεί σχήματα χορήγησης μεγαλύτερων δόσεων σε διαστήματα αραιότερα της καθημερινής δοσολογίας και εκ παραλλήλου βραχυτέρας συνολικής διάρκειας, ώστε να εξασφαλίζεται η λήψη των φαρμάκων και η αποφυγή ανάπτυξης αντοχής. Αν κατά την διάρκεια της θεραπείας τα πτύελα δεν αποστειρωθούν έγκαιρα ή η νόσος υποτροπιάσει και υποπτευόμαστε ανάπτυξη αντοχής, ποτέ δεν πρέπει να προσθέτουμε μόνο ένα φάρμακο αλλά τουλάχιστον δύο.

Τα παραπάνω σημαίνουν ότι τόσο κατά την αρχική διάγνωση όσο και σε ενδεχόμενες ανεπαρκείς ανταποκρίσεις και υποτροπές πρέπει να γίνεται κάθε προσπάθεια απομόνωσης του παθογόνου, ο δε καθορισμός της ευαισθησίας πρέπει να γίνεται υπό μορφή ρουτίνας.

Γ. Αντιφυματικό πρόγραμμα

Στόχοι Αντιφυματικού προγράμματος

Η φυματίωση συνεχίζει να αποτελεί μείζον υγειονομικό πρόβλημα σε παγκόσμια κλίμακα με εμφανή επιδείνωση κατά τα τελευταία χρόνια. Η αύξηση της επίπτωσης της φυματίωσης σε παγκόσμια κλίμακα είναι περίπου 0,4%/ έτος, το ποσοστό όμως αυτό είναι πολύ μεγαλύτερο στις υπό την Σαχάρα (sub-Saharan) Αφρικανικές χώρες και τις χώρες της πρώην Σοβιετικής Ένωσης. Υπολογίζεται ότι το 1/3 περίπου του πληθυσμού της γης έχει μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και ότι υπάρχουν 8 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις φυματίωσης ανά έτος, από τις οποίες τα 2-3 εκατομμύρια πεθαίνουν, ενώ οι νέες περιπτώσεις προβλέπεται να υπερβούν τα 12 εκατομμύρια το έτος 2005. Η αύξηση αυτή αποδίδεται στο AIDS, την μετανάστευση, την φτώχεια, την εμφάνιση πολυανθεκτικών μορφών της νόσου, την ιδρυματική διαβίωση ορισμένων ομάδων πληθυσμού, την μη συμμόρφωση στη θεραπεία και στη χαλάρωση των μέτρων ελέγχου της νόσου.

Το σύνολο των δραστηριοτήτων των υγειονομικών υπηρεσιών μιας χώρας που αποσκοπούν στον έλεγχο και την εκρίζωση της φυματίωσης αποτελούν το αντιφυματικό πρόγραμμα. Κύριοι στόχοι ενός εθνικού αντιφυματικού προγράμματος είναι η μείωση της νοσηρότητας, της θνητότητας και της διασποράς της φυματίωσης, καθώς και η αποφυγή εμφάνισης πολυανθεκτικών μορφών της νόσου. Οι στόχοι για τον έλεγχο της φυματίωσης σε παγκόσμιο επίπεδο, που έχουν τεθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), είναι η θεραπεία του 85% των νέων περιπτώσεων φυματίωσης με θετικά πτύελα και η ανίχνευση του 70% των αναμενόμενων περιπτώσεων φυματίωσης με θετικά πτύελα. Προκειμένου να επιτευχθούν οι στόχοι αυτοί, σε συνάρτηση με τις νέες προκλήσεις σε παγκόσμιο επίπεδο,

πρέπει τα αντιφυματικά προγράμματα να ενδυναμωθούν σημαντικά⁴⁷:

- Οι υπηρεσίες Δημόσιας Υγείας χρειάζεται να εμπλουτίσουν, να διατηρήσουν και να επεκτείνουν το εθνικό πρόγραμμα ελέγχου της φυματίωσης, χωρίς να υπονομεύσουν την ποιότητα του όσον αφορά στην ανίχνευση και θεραπεία της νόσου.

- Απαιτείται να δοθεί έμφαση στην εμπλοκή της κοινωνίας στην θεραπεία της φυματίωσης, καθώς και στην προσέγγιση της νόσου με επίκεντρο τον ασθενή. Χρειάζεται επίσης να βελτιωθεί τόσο η πρόσβαση όσο και η χρήση των Δημοσίων Υπηρεσιών Υγείας.

- Τόσο η συνεργασία και συμμετοχή του κοινού, όσο και οι ιδιωτικοί ή εθελοντικοί φορείς, είναι σημαντικοί για την εξασφάλιση της άμεσης και έγκυρης διάγνωσης και θεραπείας της φυματίωσης, υπό την καθοδήγηση των διεθνών υπηρεσιών υγείας.

- Η αυξανόμενη επίδραση του HIV στην επίπτωση και την θνησιμότητα της φυματίωσης απαιτεί νέες συνεργασίες και προσεγγίσεις.

- Η εμφάνιση όλο και περισσότερων νέων περιπτώσεων ανθεκτικής φυματίωσης απαιτεί την αποτελεσματική εφαρμογή σε εθνικό επίπεδο των διεθνών στρατηγικών για την αντιμετώπιση της νόσου (κύρια της στρατηγικής της άμεσα επιτηρούμενης θεραπείας βραχείας διάρκειας Directly Observed Treatment, Short-course DOTS), καθώς και την εφαρμογή μέτρων για τη θεραπεία των ήδη υπαρχόντων περιπτώσεων πολυανθεκτικής φυματίωσης.

Βασικά μορφολογικά χαρακτηριστικά των αντιφυματικών προγραμμάτων περιλαμβάνουν την θεραπεία των πασχόντων, την ανίχνευση των νέων περιπτώσεων και την ορθή θεραπεία τους, την θεραπεία των επιρρεπών προς νόσηση μολυσμένων ατόμων και τον εμβολιασμό με BCG στη κατάλληλη ηλικία.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΣΩΣΤΟΥ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΟΥ ΑΓΩΝΑ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ

Βασική αρχή ενός αντιφυματικού προγράμματος αποτελεί η σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου, κυρίως λόγω της άμεσης διακοπής της αλυσίδας διασποράς του μυκοβακτηριδίου, της άμεσης ωφέλειας για τον άρρωστο και της αποφυγής πολυανθεκτικών μορφών της νόσου. Προκειμένου όμως να υπάρξει το βέλτιστο αποτέλεσμα της θεραπείας, θα πρέπει να τηρούνται συγκεκριμένες αρχές στη χορήγηση αυτής. Τόσο η Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρία (ERS) όσο και η Αμερικάνικη Θωρακική Εταιρία (ATS), υπό τις οδηγίες και την καθοδήγηση του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), έχουν εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της φυματίωσης. Οι οδηγίες αυτές έχουν υιοθετηθεί και από την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρία και την Ελληνική Ένωση κατά της Φυματίωσης και των Νόσων του Αναπνευστικού Συστήματος.

Σύμφωνα με τις οδηγίες αυτές προηγείται ο χαρακτηρισμός και η

κατηγοριοποίηση των περιπτώσεων φυματίωσης και ακολουθεί η χορήγηση θεραπευτικής αγωγής. Για το χαρακτηρισμό μιας περίπτωσης φυματίωσης λαμβάνονται υπόψιν τέσσερις παράγοντες⁴⁷: 1) η εντόπιση της νόσου, 2) η σοβαρότητα της νόσου, 3) η βακτηριολογική κατάσταση του ασθενούς, 4) το ιστορικό προηγηθείσας ή μη αντιφυματικής θεραπείας. Στη συνέχεια για τις ανάγκες της θεραπείας, η κάθε περίπτωση φυματίωσης χαρακτηρίζεται ως νέα περίπτωση, με υποτροπή, με θεραπευτική αποτυχία, μετά από διακοπή της θεραπείας και τέλος ως χρόνια φυματίωση. Οι ανωτέρω πέντε ομάδες ασθενών εντάσσονται στη συνέχεια σε τέσσερις θεραπευτικές κατηγορίες: 1) Στην πρώτη θεραπευτική κατηγορία ανήκουν οι νέες περιπτώσεις φυματίωσης με θετική την απλή εξέταση πτυέλων, οι νέες περιπτώσεις με αρνητικά πτύελα αλλά εκτεταμένη παρεγχυματική προσβολή και οι ασθενείς με σοβαρή εξωπνευμονική νόσο, 2) στη δεύτερη θεραπευτική κατηγορία εντάσσονται οι ασθενείς με υποτροπή, με θεραπευτική αποτυχία και ασθενείς μετά από διακοπή των φαρμάκων, 3) στην τρίτη θεραπευτική κατηγορία εντάσσονται οι νέες περιπτώσεις φυματίωσης με αρνητικά πτύελα και περιορισμένη παρεγχυματική προσβολή και οι περιπτώσεις με μη σοβαρή εξωπνευμονική φυματίωση και 4) στην τέταρτη θεραπευτική κατηγορία ανήκουν όλες οι περιπτώσεις χρόνιας φυματίωσης. Η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής στους ασθενείς που ανήκουν στις τρεις πρώτες θεραπευτικές κατηγορίες γίνεται με τη χρήση των πέντε κύριων αντιφυματικών φαρμάκων και αποτελείται από μια αρχική εντατική φάση διάρκειας δύο μηνών και στη συνέχεια τη φάση συντήρησης που διαρκεί τέσσερις με έξι μήνες. Για την καλύτερη συμμόρφωση στη θεραπεία ο ΠΟΥ προτείνει τη χρήση σκευασμάτων συνδυασμού δύο ή τριών φαρμάκων σε μία ταμπλέτα καθώς και την υιοθέτηση της στρατηγικής της άμεσα επιτηρούμενης θεραπείας.

Η επιτυχία της θεραπείας της φυματίωσης αποτελεί ευθύνη και υποχρέωση του θεράποντα γιατρού, γι αυτό και η παρακολούθηση θα πρέπει να αφορά σε όλο το χρονικό διάστημα που διαρκεί η φαρμακευτική αγωγή. Η ανταπόκριση στα χορηγούμενα σχήματα για μεν τους ασθενείς με θετικά πτύελα γίνεται κατά κύριο λόγο βακτηριολογικά, ενώ για τους ασθενείς με αρνητικά πτύελα ή με εξωπνευμονική φυματίωση κλινικά και εργαστηριακά. Η θεραπεία της φυματίωσης στις περισσότερες χώρες, ιδιαίτερα της Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής, δε φαίνεται να παρουσιάζει προβλήματα. Τα σύγχρονα και τυποποιημένα σχήματα που αναφέρθηκαν προσφέρουν σημαντική ευελιξία και αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση όλων των περιπτώσεων φυματίωσης. Επί εφαρμογής των σχημάτων αυτών σε νέες περιπτώσεις φυματίωσης τα αναφερόμενα ποσοστά θεραπευτικής αποτυχίας ή υποτροπής της νόσου κυμαίνονται από 0-5%. Προβλήματα υπάρχουν όμως στις φτωχότερες χώρες του τρίτου κόσμου με οικονομική ή οργανωτική ανεπάρκεια, όπου το κόστος θεραπείας αποτελεί ένα σοβαρό περιοριστικό παράγοντα και η παρακολούθηση του ασθενούς είναι πλημμελής. Άλλα προβλήματα που έχουν σχέση με τη θεραπεία της φυματίωσης είναι η μη συμμόρφωση των ασθενών με την αγωγή και η πρόωγη διακοπή της. Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την ολοκλήρωση της

θεραπευτικής αγωγής, όπως η πολυπλοκότητα και η μεγάλη διάρκεια της, οι παρενέργειες των φαρμάκων, κοινωνικοί και πολιτισμικοί παράγοντες, κόστος και πρόσβαση στο σύστημα υγείας. Προσπάθειες που γίνονται για να αντιμετωπιστούν τα παραπάνω προβλήματα περιλαμβάνουν τη συντόμευση της διάρκειας της αγωγής, τη διακεκομμένη χορήγηση των φαρμάκων (δύο ή τρεις φορές την εβδομάδα), την δωρεάν χορήγηση των αντιφυματικών φαρμάκων και την υποχρεωτική νοσηλεία.

ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΝΕΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Το δεύτερο σκέλος ενός αντιφυματικού προγράμματος είναι η ανίχνευση των νέων περιπτώσεων φυματίωσης. Η κλινική αξιολόγηση των συμπτωμάτων τόσο από τον άρρωστο όσο και από το γιατρό είναι πρωταρχικής σημασίας ώστε η διάγνωση να γίνει όσο το δυνατόν νωρίτερα. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην ανίχνευση νέων περιπτώσεων φυματίωσης ανάμεσα στους μολυνθέντες από HIV ασθενείς, καθώς και σε άλλες ομάδες πληθυσμού υψηλού κινδύνου, όπως είναι οι οικονομικοί μετανάστες, οι ασθενείς σε ιδρύματα, οι έγκλειστοι σε φυλακές κ.τ.λ.

Σε άτομα με πιθανή λοιπόν διάγνωση φυματίωσης θα πρέπει να συστήνεται άμεση μικροσκοπική εξέταση επιχρίσματος πτυέλων για ανεύρεση οξεάντοχων βακίλων. Η εξέταση των πτυέλων για *B. Koch* χρησιμοποιείται ευρέως πια στα αντιφυματικά προγράμματα των αναπτυσσόμενων, αλλά και των αναπτυσσόμενων χωρών ως η κύρια μέθοδος διάγνωσης της νόσου, σύμφωνα και με τις διεθνείς οδηγίες της ΠΟΥ. Η ακτινογραφία θώρακος έχει πια περάσει σε δεύτερο πλάνο ως μια μέθοδος ελέγχου και ανίχνευσης της φυματίωσης, πρέπει όμως να γίνεται σε συμπτωματικούς ασθενείς και στις ομάδες υψηλού κινδύνου ανάπτυξης της νόσου ως υποβοηθητικό μέσο της εξέτασης των πτυέλων. Η επιδημιολογική διερεύνηση στο περιβάλλον του φυματικού ασθενούς είναι το επόμενο βήμα μετά την ανίχνευση μιας νέας περίπτωσης φυματίωσης και έχει σκοπό την ανεύρεση της πηγής μόλυνσης και την ανακάλυψη των ατόμων που ο ασθενής έχει μολύνει. Το σκέλος αυτό του αντιφυματικού προγράμματος έχει ιδιαίτερη σημασία για τη διακοπή του κύκλου μεταφοράς του μυκοβακτηριδίου και για την ανίχνευση μολυνθέντων ατόμων που χρήζουν πιθανώς χημειοπροφυλακτικής αγωγής. Η ανίχνευση αυτών των ατόμων θα γίνει με τη χρήση της φυματινοαντίδρασης Mantoux η οποία εξακολουθεί να παραμένει μια καλή μέθοδος ανίχνευσης των μολυνθέντων ατόμων και έχει εφαρμογή σε χώρες με χαμηλό δείκτη φυματικής μόλυνσης.

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Το τρίτο σκέλος ενός αντιφυματικού προγράμματος, ιδιαίτερα σημαντικό στα προγράμματα των ανεπτυγμένων χωρών όχι όμως τόσο σημαντικό στα προγράμματα των αναπτυσσόμενων χωρών, αποτελεί η θεραπεία για λανθάνουσα φυματική λοίμωξη γνωστή ως προφυλακτική θεραπεία ή χημειοπροφύλαξη. Η θεραπεία για λανθάνουσα φυματική λοίμωξη είναι αποτελεσματική ως προς την πρόληψη της εξέλιξης της μόλυνσης σε νόσηση σε άτομα με θετική δερμοαντίδραση Mantoux που

διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ενεργού φυματίωσης. Τα άτομα αυτά ανήκουν βασικά σε δύο κατηγορίες: Η πρώτη περιλαμβάνει τους πρόσφατα μολυνθέντες (τα δύο τελευταία χρόνια) και η δεύτερη άτομα με συνυπάρχουσες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο εξέλιξης της λανθάνουσας φυματικής λοίμωξης σε νόσηση. Κάθε εθνικό πρόγραμμα ελέγχου της φυματίωσης πρέπει να καθορίζει ποιες είναι αυτές οι ομάδες ατόμων με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης φυματίωσης και το ανάλογο όριο θετικότητας της Mantoux πάνω από το οποίο πρέπει να δίνεται θεραπεία.

Η συμμόρφωση στην αγωγή είναι ιδιαίτερα σημαντική για να επιτευχθούν ικανοποιητικά αποτελέσματα από το πρόγραμμα θεραπείας της λανθάνουσας φυματικής λοίμωξης. Εξαιτίας όμως του ότι η θεραπεία αυτή αφορά κατά κανόνα υγιή άτομα, υψηλή συμμόρφωση είναι πολύ δύσκολο να επιτευχθεί. Σε μια μετά-ανάλυση μελετών της διεθνούς βιβλιογραφίας, μόνο το 60% από το 1.000.000 περίπου από ασθενείς που μελετήθηκαν ολοκλήρωσαν τελικά την προφυλακτική θεραπεία. Οι οδηγίες των διεθνών οργανισμών συνεχίζουν να συνιστούν τη χορήγηση ισονιαζίδης για εννέα μήνες ως θεραπεία πρώτης εκλογής στην προφυλακτική χημειοπροφύλαξη, ενώ δεύτερης εκλογής θεωρούνται σχήματα που περιλαμβάνουν τη ριφαμπικίνη για μικρότερα χρονικά διαστήματα.

ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΟΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ

Ο τέταρτος σημαντικός παράγοντας ενός αντιφυματικού προγράμματος είναι ο αντιφυματικός εμβολιασμός με BCG. Το εμβόλιο BCG έχει ευρεία εφαρμογή σε πολλές χώρες του κόσμου. Ο ΠΟΥ συστήνει τη χορήγηση μιας δόσης BCG όσο το συντομότερο μετά τη γέννηση στους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι επιβλαβείς επιδράσεις από μια πιθανή λοίμωξη από φυματίωση κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής. Ο ΠΟΥ επίσης συνιστά την ένταξη του εμβολίου BCG στα εθνικά προγράμματα εμβολιασμών και την όσο δυνατό μεγαλύτερη κάλυψη των βρεφών με αυτό. Πολλές χώρες όμως στις οποίες η επίπτωση της φυματίωσης είναι αρκετά μικρή (μεταξύ των οποίων και η Ελλάδα) έχουν επιλέξει να εφαρμόζουν τον εμβολιασμό με BCG σε παιδιά σχολικής ηλικίας. Επαναληπτική δόση του εμβολίου δε συνιστάται να γίνεται, καθώς δεν υπάρχει καμία απόδειξη ότι αυτό προσφέρει κάποια επιπλέον αποτελεσματικότητα.

Ένας αυξανόμενος αριθμός χωρών του ανεπτυγμένου κόσμου φαίνεται να περνάει από τον καθολικό εμβολιασμό με BCG στην επιλεκτική χορήγηση του εμβολίου μόνο στις ομάδες υψηλού κινδύνου, προοπτική που φαίνεται ότι θα επιταχυνθεί μέσα στην επόμενη δεκαετία. Ο ΠΟΥ υποστηρίζει ότι αυτό μπορεί να γίνει εφόσον πληροῦται ένα από τα παρακάτω κριτήρια: α) μέσο όρο περιπτώσεων φυματίωσης με θετικά πτύελα κάτω από 5/100.000 κατά έτος τα προηγούμενα πέντε χρόνια ή β) μέσο όρο περιπτώσεων φυματιώδους μηνιγγιτίδας σε παιδιά κάτω των πέντε ετών κάτω από 1/10.000.000 κατά έτος τα προηγούμενα 5 χρόνια ή γ) μέσο όρο επίπτωσης φυματίωσης κάτω από 0,1% κατά έτος.

ΔΙΕΘΝΗ ΠΡΟΤΥΠΑ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Οι παράγοντες που περιγράφηκαν παραπάνω αποτελούν όπως είπαμε τα μορφολογικά χαρακτηριστικά κάθε αντιφυματικού προγράμματος. Η έκταση όμως εφαρμογής του καθενός από αυτά εξαρτάται κατά πολύ από την κοινωνικοοικονομική κατάσταση κάθε χώρας. Το αντιφυματικό πρόγραμμα μιας χώρας συνήθως έχει κεντρικό σχεδιασμό, είτε από τα Υπουργεία Υγείας, είτε από ειδικά ιατρικά ινστιτούτα, είτε από υπεύθυνες ενώσεις πνευμονολόγων - αντιφυματικές εταιρίες. Στη συνέχεια απλώνεται προς τις υγειονομικές περιφέρειες και μέσω αυτών προς τους νομούς. Οι περιφερειακές υπηρεσίες αναφέρουν συγκεντρωτικά στοιχεία που απαιτούνται για την επίβλεψη στην κεντρική υπηρεσία, η οποία τα επεξεργάζεται και τα συμπεράσματα κοινοποιούνται εκ νέου προς την περιφέρεια.

Από το 1993 που ο ΠΟΥ αναγνώρισε την έξαρση της φυματίωσης ως παγκόσμιο μείζον πρόβλημα υγείας πρότεινε την εφαρμογή του προγράμματος άμεσα επιτηρούμενης θεραπείας - βραχείας διάρκειας ΑΕΘ (directly observed treatment, short- course DOTS) ως παγκόσμια στρατηγική για τον έλεγχο της νόσου αρχίζοντας από τις χώρες με τα μεγαλύτερα ποσοστά φυματίωσης. Ο αριθμός των χωρών, που έχουν υιοθετήσει την ΑΕΘ αυξήθηκε δραματικά την τελευταία δεκαετία από περίπου 10 στα μέσα της δεκαετίας του 1990 σε 148 το 2002. Χώρες οι οποίες έχουν υιοθετήσει τη στρατηγική της ΑΕΘ σε ευρεία κλίμακα έχουν επιτύχει αξιοθαύμαστα αποτελέσματα στον έλεγχο της φυματίωσης. Για παράδειγμα στο Περού η επίπτωση της φυματίωσης μειώθηκε κατά περίπου 6%, κατά έτος την προηγούμενη δεκαετία, ενώ στην Κίνα περισσότεροι από 30.000 θάνατοι αποτρέπονται κάθε χρόνο εξαιτίας της εφαρμογής της ΑΕΘ. Η παγκόσμια τράπεζα αναγνώρισε τη στρατηγική της ΑΕΘ ως μία από τις πιο αποτελεσματικές παρεμβάσεις στην υγεία σε σχέση με το κόστος και προτείνει την ύπαρξη ενός αποτελεσματικού προγράμματος θεραπείας της φυματίωσης ως αναπόσπαστο μέρος της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Παρόλα αυτά στα τέλη του 2000 μόνο το 27% των περιπτώσεων πνευμονικής φυματίωσης σε παγκόσμιο επίπεδο θεραπεύονται κάτω από ΑΕΘ προγράμματα. Υπό τις παρούσες συνθήκες ο στόχος της ΠΟΥ για ανίχνευση του 70% των νέων περιπτώσεων μεταδοτικής φυματίωσης και θεραπείας του 85% αυτών σε παγκόσμιο επίπεδο δε φαίνεται να επιτυγχάνεται πριν το 2013. Επιτάχυνση του προγράμματος εξάπλωσης της ΑΕΘ -στο οποίο όλες οι χώρες έχουν πρόσφατα δεσμευθεί ως μέρος της διακήρυξης του Άμστερνταμ το Μάρτιο του 2000 - θα έχει σοβαρή επίδραση στο χώρο της υγείας και της οικονομίας σώζοντας 18.000.000 περίπου ζωές μέχρι το 2010 και 48.000.000 νέες περιπτώσεις φυματίωσης μέχρι το 2020.

Η ΑΕΘ, όπως φαίνεται και από τα παραπάνω, είναι η πιο αποτελεσματική στρατηγική που εφαρμόζεται σήμερα σε παγκόσμιο επίπεδο για την αντιμετώπιση της επιδημίας της φυματίωσης. Η ΑΕΘ έχει 5 σημεία κλειδιά:

1. Κρατική μέριμνα.

2. Βελτιωμένο εργαστηριακό έλεγχο, κύρια πρόσβαση σε τεχνικά και ποιοτικά άρτια εργαστήρια ελέγχου των πτυέλων καθ' όλη την επικράτεια της χώρας.

3. Άμεση επιτηρούμενη θεραπεία διάρκειας 6-8 μηνών σε όλους τους ασθενείς με θετικά πτύελα.

4. Δωρεάν αντιφυματικά φάρμακα και σύστημα διανομής αυτών.

5. Ύπαρξη συστήματος καταγραφής και αξιολόγησης της θεραπείας.

Η κρατική μέριμνα είναι ουσιώδης για τα υπόλοιπα 4 σημεία της στρατηγικής.

Μεταφράζεται αρχικά σε διαμόρφωση πολιτικής και στη συνέχεια σε οικονομική ενίσχυση, ανθρώπινο δυναμικό και χορηγία παροχών αναγκαιών για την καθιέρωση του ελέγχου της φυματίωσης ως σημαντικό έργο των υπηρεσιών υγείας.

Άλλο σημαντικό χαρακτηριστικό είναι το σύστημα καταγραφής και επεξεργασίας των αποτελεσμάτων του προγράμματος που χρησιμοποιείται από τους φορείς υγείας με σκοπό τη συστηματική παρακολούθηση της προόδου των ασθενών και της λειτουργικότητας του προγράμματος. Τα στοιχεία που προκύπτουν από την καταγραφή αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως δείκτης της ποιότητας του συστήματος υγείας. Η ΑΕΘ χρησιμοποιεί τη σύγχρονη τεχνολογία σε συνδυασμό με αποτελεσματικές διοικητικές πρακτικές προκειμένου να εφαρμοστεί ευρέως μέσα από την πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. Υπάρχουν τρεις φάσεις στην εφαρμογή της ΑΕΘ: η φάση εφαρμογής πιλοτικού σχεδίου, η φάση εξάπλωσης και η φάση διατήρησης.

Συμπερασματικά φαίνεται ότι η ΑΕΘ είναι ο μόνος τρόπος θεραπείας η οποία μακροπρόθεσμα εξασφαλίζει καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών, ολοκλήρωση της θεραπείας, πρόληψη εμφάνισης της πολυανθεκτικής φυματίωσης και όλα αυτά με πού μικρότερο κόστος αν προηγηθεί ένας σωστός σχεδιασμός από τις υπηρεσίες υγείας. Όμως η ΑΕΘ δεν είναι πανάκεια. Στις περιπτώσεις που έχει εφαρμοστεί και έχει πετύχει, αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η ΑΕΘ είναι μόνο ένα σκέλος από ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα ελέγχου της φυματίωσης το οποίο είναι ευέλικτο, άρτια σχεδιασμένο και με ικανό οικονομικό προϋπολογισμό.

ΤΟ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Είναι γνωστό ότι στην Ελλάδα το πρόβλημα της φυματίωσης, είναι υπαρκτό, καθώς επίσης ότι το μέγεθος αυτού του προβλήματος δεν έχει επακριβώς εκτιμηθεί. Ο αριθμός των νέων περιπτώσεων που δηλώνονται κάθε χρόνο επισήμως έχει μεν προοδευτικά πέσει από τις 5412 περιπτώσεις το 1980, στις 877 το 1990 και στις 581 περιπτώσεις το 2002, όμως το ποσοστό ανίχνευσης νέων περιπτώσεων στην Ελλάδα σύμφωνα με τον ΠΟΥ είναι μόλις 19% (πολύ μακριά από το στόχο της ΠΟΥ για ποσοστό ανίχνευσης νέων περιπτώσεων στο 70%). Αυτό σημαίνει ότι υπάρχουν 2000-3000 νέες νοσήσεις από φυματίωση σε όλη τη χώρα ετησίως, αριθμός που συνεπάγεται πολύ υψηλό κοινωνικό και οικονομικό κόστος. Η διάγνωση της φυματίωσης συνήθως δεν παρουσιάζει δυσκολίες στη χώρα μας, ωστόσο ο

μυκοβακτηριδιακός έλεγχος χρειάζεται καλύτερη οργάνωση και ενίσχυση, έτσι ώστε υπηρεσίες υψηλού ποιοτικού επιπέδου να είναι λειτουργικές και προσιτές σε όλη την επικράτεια της χώρας⁴⁷.

Η θεραπεία της φυματίωσης στην Ελλάδα βρίσκεται σε ικανοποιητικό επίπεδο. Η ομάδα φυματίωσης της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρίας σε συνεργασία με την Ελληνική Ένωση κατά της Φυματίωσης και των Νόσων του Αναπνευστικού Συστήματος έχει προσαρμόσει και διανείμει, τόσο μέσα από επιστημονικά έντυπα όσο και από το διαδίκτυο, κατευθυντήριες γραμμές για την θεραπεία της φυματίωσης σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας (ERS) και της Διεθνούς Εταιρείας κατά της Φυματίωσης και των νόσων του Αναπνευστικού Συστήματος (IUATLD). Ο βαθμός όμως εφαρμογής των οδηγιών αυτών στην κλινική πράξη δεν είναι γνωστός, αφού καμία παρόμοια μελέτη δεν έχει γίνει στον Ελληνικό χώρο. Επίσης θα είχε νόημα, παρότι τα ποσοστά επιτυχίας στην θεραπεία φαίνεται να είναι ικανοποιητικά, η εφαρμογή της ΑΕΘ σε περιπτώσεις ασθενών με κακή συνεργασία στην λήψη της αγωγής τους, ή απευθείας σε συγκεκριμένες ομάδες υψηλού κινδύνου του πληθυσμού (τρόφιμοι φυλακών, τοξικομανείς, μετανάστες, κτλ).

Η πρόληψη της φυματίωσης παρουσιάζει πολλές ελλείψεις και σημαντικά προβλήματα. Η ανίχνευση νέων περιπτώσεων είναι ελλιπής (όπως ήδη αναφέρθηκε το ποσοστό ανίχνευσης νέων περιπτώσεων είναι μόλις 19% επί του συνόλου των κρουσμάτων), κατά το πλείστον παθητική και δεν βασίζεται σε οργανωμένα προγράμματα ελέγχου των επαφών ενός μεταδοτικού ασθενούς ή των ομάδων υψηλού κινδύνου. Μολονότι η φυματίωση ανήκει στα υποχρεωτικά με νόμο δηλούμενα νοσήματα βάσει του Β.Δ/1950 «περί μέτρων καταπολέμησης επιδημικών νόσων και υποχρεωτικής δήλωσης αυτών», εν τούτοις στη χώρα μας υπάρχει σημαντική αποφυγή δήλωσης της νόσου. Η δήλωση των κρουσμάτων φυματίωσης, σύμφωνα με την Βια/οικ 1420/27-2-1998 εγκύκλιο του Υπουργείου Υγείας, γίνεται από τα νοσοκομεία στις Διευθύνσεις Υγείας των οικείων Νομαρχιακών Αυτοδιοικήσεων και στο τμήμα Επιδημιολογικής Παρατήρησης του Κέντρου Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων (ΚΕΕΛ) εντός 24ώρου από την διάγνωση. Σύμφωνα με την ανάλυση των δεδομένων της τελευταίας τριετίας διαπιστώνεται ότι υπάρχουν πολλά νοσοκομεία της χώρας τα οποία έχουν δηλώσει ελάχιστα ή ακόμα και κανένα κρούσμα φυματίωσης. Η ελλιπής αυτή δήλωση του νοσήματος έχει σαν αποτέλεσμα να μην ανταποκρίνεται η επιδημιολογική εικόνα της φυματίωσης στην χώρα μας στην πραγματικότητα και κατά συνέπεια την απουσία αξιόπιστων, έγκυρων και έγκαιρων επιδημιολογικών στοιχείων, που καθιστά προβληματική την εφαρμογή τεκμηριωμένου προγράμματος ελέγχου και επιτήρησης της νόσου. Επίσης η παρακολούθηση των ατόμων που για διάφορους λόγους δεν συμμορφώνονται με την αγωγή είναι ελλιπής έως ανεπαρκής, μια και η χώρα μας δεν έχει εντάξει στο αντιφυματικό της πρόγραμμα την άμεσα επιτηρούμενη θεραπεία.

Η χημειοπροφύλαξη εφαρμόζεται στην χώρα μας και οδηγίες σύμφωνες με τα διεθνή πρότυπα έχουν επίσης δημοσιευτεί, όμως το

επίπεδο συμμόρφωσης Υγειονομικών Υπηρεσιών και ασθενών σ' αυτή την προφυλακτική αγωγή δεν είναι γνωστό.

Ο εμβολιασμός με BCG καθιερώθηκε στην Ελλάδα το 1960 και εφαρμοζόταν στην ηλικία των 12 ετών μέχρι το 1988, ενώ με την εγκύκλιο 8013/88 καθιερώθηκε να γίνεται στην ηλικία των 6 ετών. Η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών αποφάσισε πρόσφατα, με βάση τις εγκυκλίους 4832/97, 5179/99 και 22698/01 του Υπουργείου Υγείας, να επεκτείνει το πρόγραμμα εμβολιασμού με BCG στο χρονικό διάστημα Σεπτεμβρίου - Απριλίου κάθε έτους καθώς και πέραν της ηλικίας των 5-6 ετών μέχρι και την ηλικία των 12 ετών για όσα παιδιά δεν εμβολιάστηκαν για διάφορους λόγους (ασθένεια, απουσία από το σχολείο, κτλ). Παρ' όλα αυτά το ποσοστό κάλυψης των παιδιών στη χώρα μας φαίνεται να υπολείπεται σημαντικά από τους διεθνείς στόχους, καθώς σε μια μεγάλη πανελλαδική μελέτη για την κατάσταση εμβολιασμού στην Ελλάδα που οργάνωσε το Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού το 1997, φάνηκε ότι η κάλυψη με BCG στα παιδιά της Α' Δημοτικού ήταν μόλις 39% ενώ στα παιδιά της Γ' Γυμνασίου 68%. Όμως η κατάσταση αυτή δεν φαίνεται να είναι ενιαία σε όλη την επικράτεια καθώς πρόσφατη μελέτη κατέδειξε υψηλότερα ποσοστά - 91-97% - κάλυψης των παιδιών σχολικής ηλικίας με το αντιφυματικό εμβόλιο BCG στο νομό Κορινθίας. Η εφαρμογή λοιπόν του εμβολιαστικού προγράμματος με BCG είναι κατά τόπους ελλιπής και έγκειται στην επάρκεια λειτουργίας των κατά τόπους αρμοδίων Υγειονομικών Αρχών.

Η επίβλεψη και ο έλεγχος επίσης του αντιφυματικού προγράμματος είναι ατελής. Απαιτείται καλύτερη οργάνωση κεντρικής υπηρεσίας Αντιφυματικού Προγράμματος με έδρα το Υπουργείο ή άλλο ειδικό φορέα (π.χ ΚΕΕΛ), καθώς και οργάνωση και λειτουργία αυτόνομων Περιφερικών Μονάδων σε συνεργασία με τις Υπηρεσίες Πρωτοβάθμιας Υγείας, σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα. Συμπερασματικά, το αντιφυματικό πρόγραμμα στην Ελλάδα έχει τα βασικά στοιχεία των σημαντικότερων παραμέτρων ενός αντιφυματικού προγράμματος, όμως παρουσιάζει αρκετές ελλείψεις και χρειάζεται προσαρμογή στα καινούργια Ευρωπαϊκά και Παγκόσμια πρότυπα.

Δ. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Αν η κλινικά εκδηλωθείσα νόσος αφηθεί χωρίς θεραπεία οι μισοί ασθενείς αποθνήσκουν εντός δύο ετών και ακόμα 25% αργότερα. Μόνο το 25% ιωνταιί με τις αμυντικές τους δυνάμεις. Οι έγκαιρη και ορθή χημειοθεραπεία οδηγεί όμως κατά κανόνα σε πλήρη υποχώρηση της νόσου, ακόμα και σε αρρώστους με AIDS⁴⁸.

E. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ

Ο ρόλος του νοσηλευτή, όπως σε κάθε ασθένεια, έτσι και στη φυματίωση είναι ιδιαίτερα σημαντικός και υποβοηθητικός. Δεν περιορίζεται μόνο στην πραγματοποίηση της Mantoux και στην αξιολόγηση της, αλλά επεκτείνεται και στα επόμενα στάδια, εφ' όσον διαγνωσθεί η νόσος.

Έτσι ο νοσηλευτής θα πρέπει να είναι συνεπείς στις εξής υποχρεώσεις του:

- ✓ Να γνωρίζει καλά τον τρόπο διεξαγωγής της Mantoux, ένας λάθος χειρισμός είναι δυνατόν να ανατρέψει το επιθυμητό αποτέλεσμα και να οδηγήσει σε λανθασμένα συμπεράσματα. Έχοντας κάνει ο νοσηλευτής ένα σωστό test Mantoux, θα πρέπει έγκαιρα να ανιχνεύσει νέα κρούσματα φυματίωσης και με αυτό τον τρόπο να συμβάλλει στην πρόληψη της νόσου και στην προληπτική θεραπεία σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν.
- ✓ Να φροντίζει για τη σωστή συντήρηση του φαρμακευτικού σκευάσματος φυματινής και του εμβολίου BCG, σύμφωνα με τις οδηγίες.
- ✓ Σχετικά με το εμβόλιο BCG, ο νοσηλευτής πρέπει να ενημερώσει το άτομο που πρόκειται να εμβολιασθεί για την εξέλιξη του σημείου του εμβολιασμού. Πρέπει να ενημερώσει το άτομο ότι δεν πρέπει να παρέμβει στην τοπική βλάβη που θα προκληθεί στο σημείο του εμβολιασμού.
- ✓ Να συμβάλλει στην πρόφύλαξη του περιβάλλοντος από τη νόσο (τήρηση μέτρων απομόνωσης, μέτρα ασηψίας και αντισηψίας, ενημέρωση των ανθρώπων που έρχονται σε επαφή με τον άρρωστο αλλά και ενημέρωση του ίδιου του αρρώστου, απολύμανση και αερισμός του χώρου του ασθενούς κ.α.).
- ✓ Να βοηθήσει τον άρρωστο να ανακουφιστεί από τα συμπτώματα της νόσου (αντιμετώπιση του πυρετού, του βήχα, της αιμόπτυσης, της απόχρεμψης και άλλων πιθανών συμπτωμάτων που θα ταλαιπωρούν τον ασθενή).
- ✓ Στην επαρκή διατροφή και ανάπαυση των φυματικών. Στην θεραπευτική αντιμετώπιση συμβάλλει σημαντικά η καλή διατροφή, η επαρκής ανάπαυση και η καλή ψυχική υγεία.
- ✓ Στην ακριβή εφαρμογή της χημειοθεραπείας, παρατήρηση του ασθενούς για πιθανές παρενέργειες από τα φάρμακα και προσφορά ανάλογης βοήθειας κατά τη διάρκεια της

χημειοθεραπείας.

- ✓ Τέλος, στην ενημέρωση του ασθενούς και της οικογένειας του σχετικά με τη νόσο. Η θεματολογία της έρευνας μπορεί να αποτελείται από: α. ενημέρωση του ίδιου του ασθενούς και της οικογένειας του, β. θεραπεία της νόσου και ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας, γ. μεταδοτικότητα της νόσου και μέτρα προστασίας του περιβάλλοντος, δ. πρόληψη της φυματίωσης, ε. διατροφή, στ. η ανάγκη περιοδικής παρακολούθησης του αρρώστου για μεγάλο χρονικό διάστημα.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΥΛΙΚΟ- ΜΕΘΟΔΟΣ

Το υλικό της εργασίας αποτέλεσαν 1629 σπουδαστές του Α.Τ.Ε.Ι. Ηρακλείου, ηλικίας 17- 34 ετών, προερχόμενοι από τις σχολές ΣΕΥΠ, ΣΔΟ, ΣΤΕΦ και ΣΤΕΓ, οι οποίοι ελέχθησαν με τη δερμοαντίδραση Μαντουκ κατά την τελευταία πενταετία 1999- 2004.

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με το SPSS V10 και τη στατιστική δοκιμασία Pearson Chi-square.

B. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το αρχικό δείγμα των συμμετεχόντων σπουδαστών ήταν (1629) σπουδαστές από τους οποίους οι (888) είχαν εμβολιαστεί με το εμβόλιο BCG στην ηλικία των 12 χρόνων. Οι υπόλοιποι (741) σπουδαστές ελέχθησαν με τη δερμοαντίδραση Μαντουκ για τη νόσο φυματίωση.

Από τους συμμετέχοντες σπουδαστές 575(78%) ήταν γυναίκες και οι 166 (22%) ήταν άνδρες.

Πίνακας 34:

ΓΥΝΑΙΚΑ	575	78%
ΑΝΔΡΑΣ	166	22%
	741	

Οι σχολές από τις οποίες προέρχονταν οι σπουδαστές(πίνακας 35), έχουν ως εξής: από τη ΣΔΟ 158(21,3%), από τη ΣΕΥΠ 407 (54,9%), από τη ΣΤΕΓ 67(9,0%) και από τη ΣΤΕΦ 109(14,7%).

Πίνακας 35:

ΣΧΟΛΗ		
ΣΔΟ	158	21,3%
ΣΕΥΠ	407	54,9%
ΣΤΕΓ	67	9,0%
ΣΤΕΦ	109	14,7%
	741	100,0%

Διάγραμμα 1:

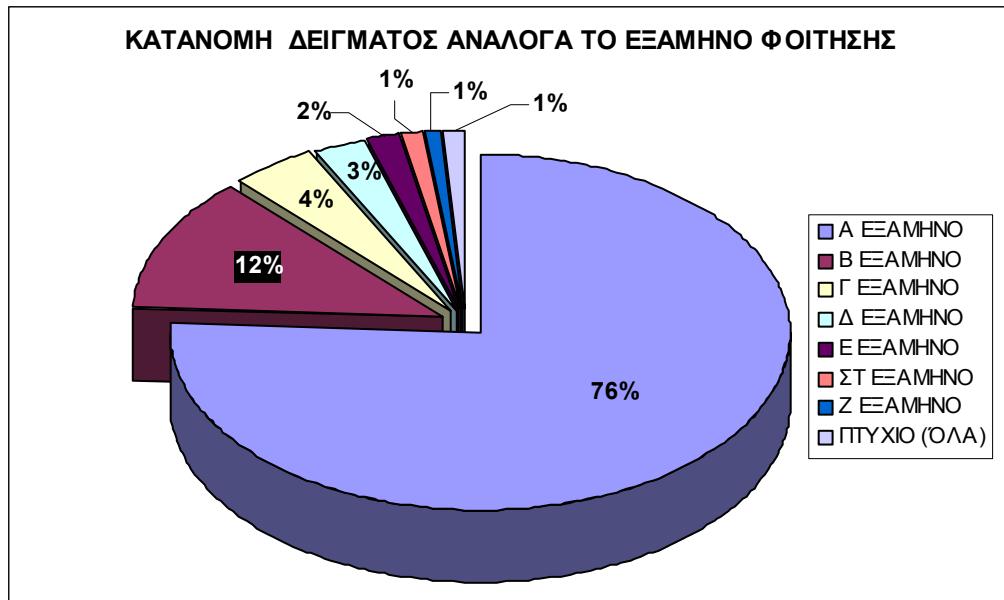


Τα εξάμηνα στα οποία φοιτούσαν οι συμμετέχοντες σπουδαστές κατά τη περίοδο του ελέγχου με Μαντουχ ήταν: στο Α' εξάμηνο φοιτούσαν 561 (75,7%) σπουδαστές, στο Β' εξάμηνο 92(12,4%), στο Γ' εξάμηνο 32(4,3%), στο Δ' εξάμηνο 20(2,7%), στο Ε' εξάμηνο 13(1,8%), στο ΣΤ' εξάμηνο 8 (1,1%), στο Ζ' εξάμηνο 6(0,8%) και σε πτυχία βρισκόταν μόλις 9(1,2%) σπουδαστές(Διάγραμμα 2).

Πίνακας 36:

ΕΞΑΜΗΝΟ		
Α ΕΞΑΜΗΝΟ	561	75,7%
Β ΕΞΑΜΗΝΟ	92	12,4%
Γ ΕΞΑΜΗΝΟ	32	4,3%
Δ ΕΞΑΜΗΝΟ	20	2,7%
Ε ΕΞΑΜΗΝΟ	13	1,8%
ΣΤ ΕΞΑΜΗΝΟ	8	1,1%
Ζ ΕΞΑΜΗΝΟ	6	0,8%
ΠΤΥΧΙΟ (ΌΛΑ)	9	1,2%
	741	100,0%

Διάγραμμα 2:

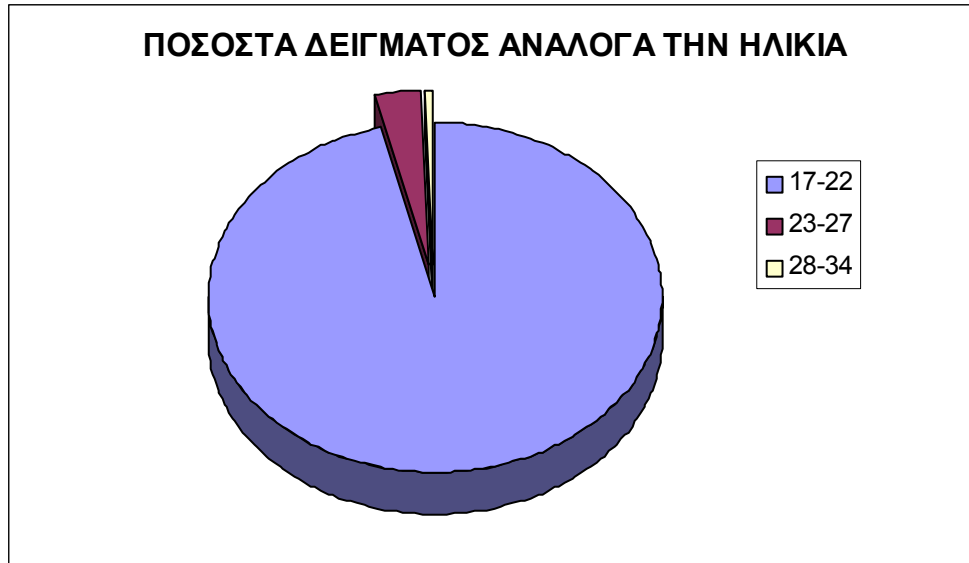


Στο διάγραμμα 3 φαίνονται τα ποσοστά δείγματος ανάλογα με την ηλικία των σπουδαστών: 713(43,8%) σπουδαστές ήταν ηλικίας 17- 22 ετών, 24(1,5%) ήταν μεταξύ 23 έως 27 ετών, τέλος μόνο 4(0,2%) σπουδαστές ήταν 28-34 ετών.

Πίνακας 37:

ΗΛΙΚΙΑ		
17-22	713	43,8%
23-27	24	1,5%
28-34	4	0,2%
	741	45,5%

Διάγραμμα 3:



Όσον αφορά τα αποτελέσματα της δερμοαντιδράσεως Mantoux στο δείγμα των (741) σπουδαστών που ελέγχθηκαν, οι 514(69,37%) είχαν αρνητικό Mantoux, ενώ θετική Mantoux είχαν 227(30,63%) από τους σπουδαστές (πίνακας 38).

Πίνακας 38:

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ	RESULTS	%
ΑΡΝΗΤΙΚΟ	514	69,37%
ΘΕΤΙΚΟ	227	30,63%
	741	

Συγκεκριμένα, σύμφωνα με το έπαρμα της δερμοαντίδρασης Mantoux, τα αποτελέσματα όσον αφορά τη θετικότητα σε (mm) φαίνονται στο πίνακα 39.

Πίνακας 39:

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ	RESULTS	CODE	%
6 – 9 mm	82	2	11,07%
16 - 19 mm	10	4	1,35%
ΑΡΝΗΤΙΚΟ - 5	514	1	69,37%
10 - 15 mm	135	3	18,22%
	741		100,00%

ΤΕΛΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ			
ΑΡΝΗΤΙΚΟ	514		69,37%
ΑΜΦΙΒΟΛΟ	82		11,07%
ΘΕΤΙΚΟ	145		19,57%
			100,00%

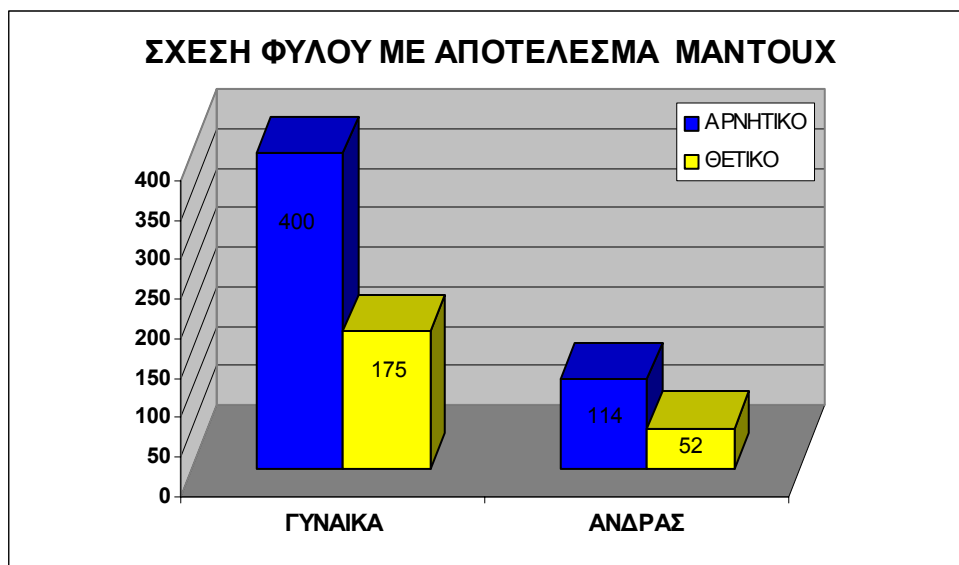
Σύμφωνα με το παραπάνω πίνακα, 82(11,07%) από τους σπουδαστές παρουσίασαν έπαρμα 6-9 mm, 135(18,22%) από τους σπουδαστές είχαν 10-15mm έπαρμα και τέλος 10(1,35%) σπουδαστές παρουσίασαν έπαρμα 16-19mm.

Σχετικά με το φύλο και τα αποτελέσματα της Mantoux ,στο σύνολο των γυναικών(575) βρέθηκαν οι 400(69,75%) με αρνητικό Mantoux και οι 175(30,43%) με θετικό Mantoux, ενώ στους (166) άνδρες βρέθηκαν οι 114 (68,67%) με αρνητικό Mantoux και οι 52(31,33%) με θετικό Mantoux.

Πίνακας 40:

ΣΧΕΣΗ ΦΥΛΟΥ - ΘΕΤΙΚΟΥ ΑΡΝΗΤΙΚΟΥ					
	ΓΥΝΑΙΚΑ	%	ΑΝΔΡΑΣ	%	ΣΥΝΟΛΟ
ΑΡΝΗΤΙΚΟ	400	69,57%	114	68,67%	514
ΘΕΤΙΚΟ	175	30,43%	52	31,33%	227
	575	100,00%	166	100,00%	741

Διάγραμμα 4:



Όσον αφορά τη σχέση της ηλικίας με τα αποτελέσματα Mantoux (Διάγραμμα 5) βρέθηκαν: στα 514 αρνητικά, 493(95,9%) ήταν σε ηλικία 17-22 ετών, 18 (3,5%) ήταν σε ηλικία 23-27 ετών και 3 (0,6%) ήταν σε ηλικία 28-34 ετών. Στα 227 θετικά ,220(96,9%) ήταν σε ηλικία 17-22,

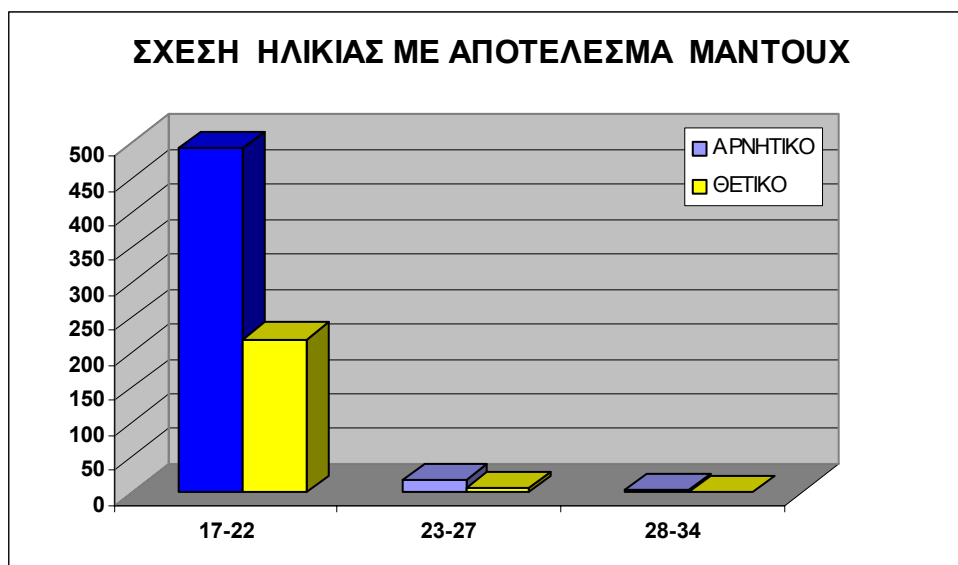
6(2,6%) σε ηλικία 23-27 ετών και μόνο 1(0,4%)σπουδαστής σε ηλικία 28-34 ετών.

Παρατηρούμε ότι στην ηλικία 17- 22 ετών ο αριθμός των θετικών Mantoux είναι σε ποσοστό (30,85%), δηλαδή δεν διαφέρει από εκείνο του γενικού πληθυσμού. Στις άλλες ηλικίες 23- 27 και 28- 34 ετών ο αριθμός των σπουδαστών ήταν μικρός και δεν μπορούμε να εξαγάγουμε ασφαλή συμπεράσματα.

Πίνακας 41:

ΗΛΙΚΙΕΣ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	%	ΘΕΤΙΚΟ	%	ΣΥΝΟΛΟ	% ΘΕΤΙΚΟ
17-22	493	95,90%	220	96,90%	713	30,85%
23-27	18	3,50%	6	2,60%	24	25,00%
28-34	3	0,90%	1	0,40%	4	25,00%
	514	100,00%	227	100,00%	741	

Διάγραμμα 5:



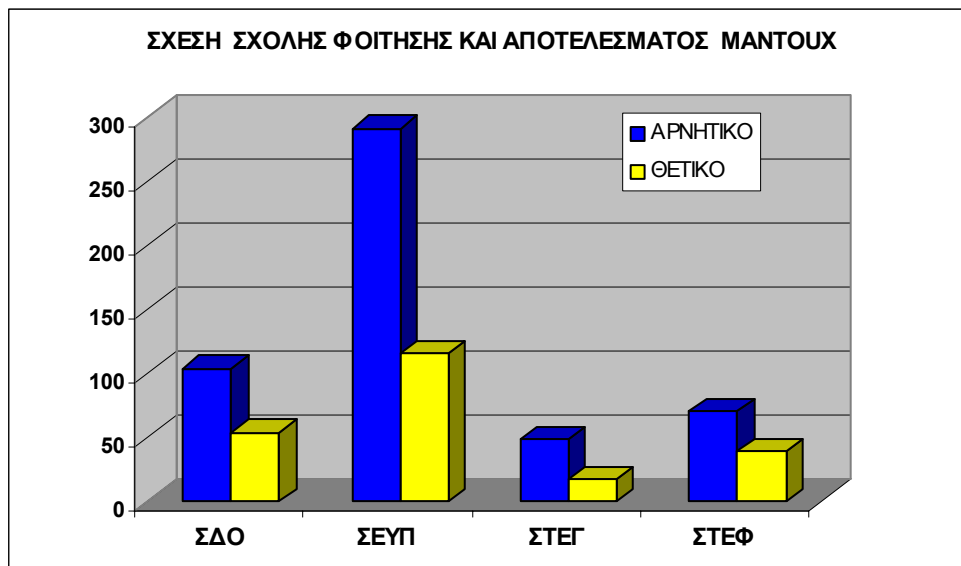
Η σχέση της σχολής φοίτησης με τα αποτελέσματα της Mantoux (πίνακας 42), έχουν ως εξής: από τους 514 σπουδαστές με αρνητική Mantoux, οι 104(20,2%) ήταν από τη ΣΔΟ, 291(56,6%) ήταν από τη ΣΕΥΠ, 49(9,5%) ήταν από τη ΣΤΕΓ και 70(13,6%) από τη ΣΤΕΦ. Όσον αφορά τη θετική Mantoux, την οποία παρουσίασαν 227 σπουδαστές, 54(23,8%) ήταν από τη ΣΔΟ, 116(51,1%) από τη ΣΕΥΠ, 18 (7,9%) από τη ΣΤΕΓ και τέλος 39(17,2%) σπουδαστές προερχόταν από τη ΣΤΕΦ.

Παρατηρούμε υψηλή συχνότητα θετικών Mantoux στη σχολή ΣΤΕΦ(35,77%) και στη σχολή ΣΔΟ (34,17%), έπονται οι σχολές ΣΕΥΠ(28,50%) και τέλος η ΣΤΕΓ με ποσοστό θετικών Mantoux (26,86%).

Πίνακας 42:

ΣΧΟΛΗ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	%	ΘΕΤΙΚΟ	%	ΣΥΝΟΛΟ	%ΘΕΤΙΚΟ
ΣΔΟ	104	20,20%	54	23,80%	158	34,17%
ΣΕΥΠ	291	56,60%	116	51,10%	407	28,50%
ΣΤΕΓ	49	9,50%	18	7,90%	67	26,86%
ΣΤΕΦ	70	13,60%	39	17,20%	109	35,77%
	514	100,00%	227	100,00%	741	

Διάγραμμα 6:



Στατιστικά σημαντική σχέση φαίνεται να έχει η θετικότητα της Mantoux με το τόπο διαμονής. ($\chi^2 = 35,45$, $df = 21$, $p < 0,025$). Στο σύνολο του δείγματος βρέθηκαν 514 σπουδαστές με αρνητική Mantoux και 227 με θετική. Πιο συγκεκριμένα, από το γεωγραφικό διαμέρισμα Αθήνα- Πειραιά -Αιολ/καρνανίας 102(19,8%) είχαν αρνητική Mantoux και 44(19,4%) θετική, από τη Κρήτη 260(50,6%) είχαν αρνητική Mantoux και 125(55,1%) θετική, στη Μακεδονία - Θεσσαλονίκη βρέθηκαν 24(4,7%) με αρνητική Mantoux ενώ με θετική 16(7,0%), στη Πελοπόννησο 12(2,3%) σπουδαστές βρέθηκαν με αρνητική Mantoux και 8(3,5%) με θετική. Όσον αφορά τη Δυτική Νησιωτική Ελλάδα 4(0,8%) σπουδαστές βρέθηκαν με αρνητική Mantoux και 1(0,4%) με θετική, στο γεωγραφικό διαμέρισμα Ανατολικής Νησιωτικής Ελλάδας - Αιγαίο 47(9,1%) είχαν αρνητική Mantoux 47(8,8%)

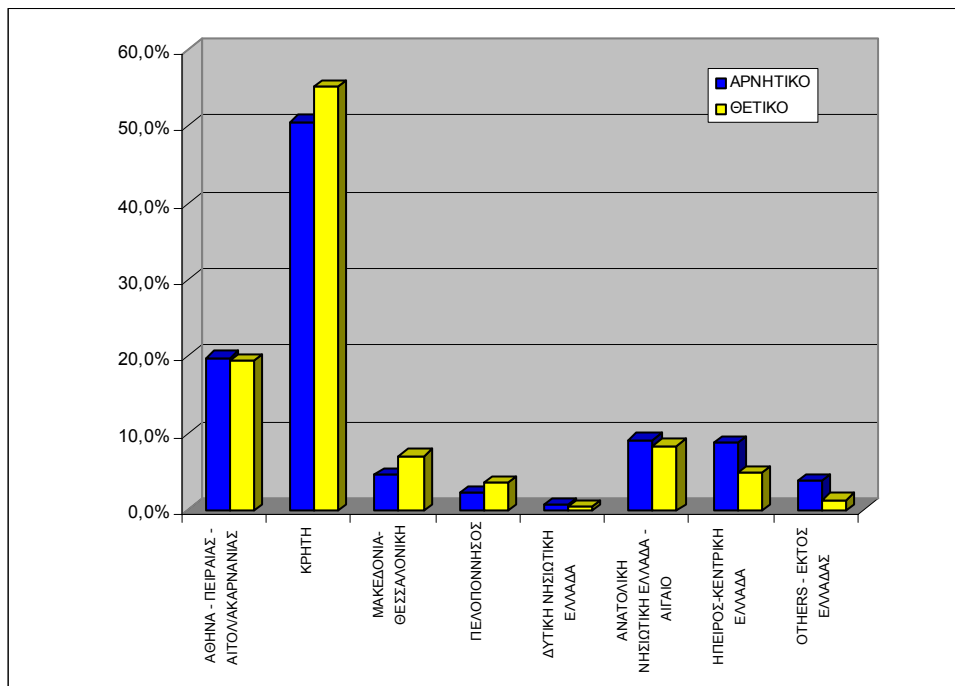
και θετική 19 (8,4%) από τους σπουδαστές. Στο γεωγραφικό διαμέρισμα Ηπείρου- Κεντρικής Ελλάδας βρέθηκαν 45(8,8%) σπουδαστές με αρνητική Μαντουχ ενώ με θετική 11(4,8%), τέλος στους αλλοδαπούς σπουδαστές, βρέθηκαν 20(3,9%) με αρνητική και 3(1,3%) με θετική Μαντουχ(πίνακας 43).

Παρατηρούμε ότι στις περιοχές Μακεδονίας – Θεσσαλονικής και Πελοποννήσου καταγράφηκαν οι υψηλότερες συχνότητες θετικών Μαντουχ (40,00%) και έπονται η Κρήτη με (32,46%) και η Αθήνα –Πειραιάς – Αιτολ/καρνανίας με (30,13%) συχνότητα θετικών Μαντουχ.

Πίνακας 43:

ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΟ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	%	ΘΕΤΙΚΟ	%	ΣΥΝΟΛΟ	%ΘΕΤΙΚΑ
ΑΘΗΝΑ - ΠΕΙΡΑΙΑΣ -ΑΙΤΟΛ/ΑΚΑΡΝΑΝΙΑΣ	102	19,80%	44	19,40%	146	30,13%
ΚΡΗΤΗ	260	50,60%	125	55,10%	385	32,46%
ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ-ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ	24	4,70%	16	7,00%	40	40,00%
ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΣ	12	2,30%	8	3,50%	20	40,00%
ΔΥΤΙΚΗ ΝΗΣΙΩΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ	4	0,80%	1	0,40%	5	25%
ΑΝΑΤΟΛΙΚΗ ΝΗΣΙΩΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ -ΑΙΓΑΙΟ	47	9,10%	19	8,40%	66	28,78%
ΗΠΕΙΡΟΣ-ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ	45	8,80%	11	4,80%	56	19,64%
ΟΤΗΕRS - ΕΚΤΟΣ ΕΛΛΑΔΑΣ	20	3,90%	3	1,30%	23	13,04%
	514	100,00%	227	100,00%	741	100,00%

Διάγραμμα 7:



Πίνακας 44:

Chi-Square

	Value	df	Asymp. (2-
Pearson Chi-	35,45 ^a	21	,025
Likelihood	28,82	21	,118
Linear-by- Associatio	3,539	1	,060
N of Valid	741		

Επίσης ελέγχθηκε το επάγγελμα των γονιών. Όσον αφορά το επάγγελμα του πατέρα, έχουν καταγραφεί τα εξής: αγρότες ήταν 122(16,5%), άνεργοι ήταν 4(0,5%), δημόσιοι υπάλληλοι 228(30,8%), ελεύθεροι επαγγελματίες ήταν 221(29,8%), ιδιωτικοί υπάλληλοι 133(17,9%), κτηνοτρόφοι 4(0,5%), ξενοδοχοϋπάλληλοι 13(1,8%), με οικιακές εργασίες ασχολιόταν 12(1,6%), συνταξιούχοι ήταν 4(0,5%).

Σχετικά με το επάγγελμα της μητέρας: Με αγροτικές εργασίες ασχολιόταν 37(5,0%), άνεργες ήταν 2(0,3%), δημόσιοι υπάλληλοι ήταν 48(6,5%), ελεύθεροι επαγγελματίες 65(8,8%), ιδιωτικοί υπάλληλοι ήταν 105(14,2%), με κτηνοτροφικές εργασίες ασχολιόταν 1(0,1%) από τις μητέρες, ως ξενοδοχοϋπάλληλοι εργαζόταν 30(4,0%), με οικιακά ασχολιόταν 426(57,5%) και τέλος σε σύνταξη βρισκόταν 16(2,2%) από τις μητέρες των σπουδαστών.

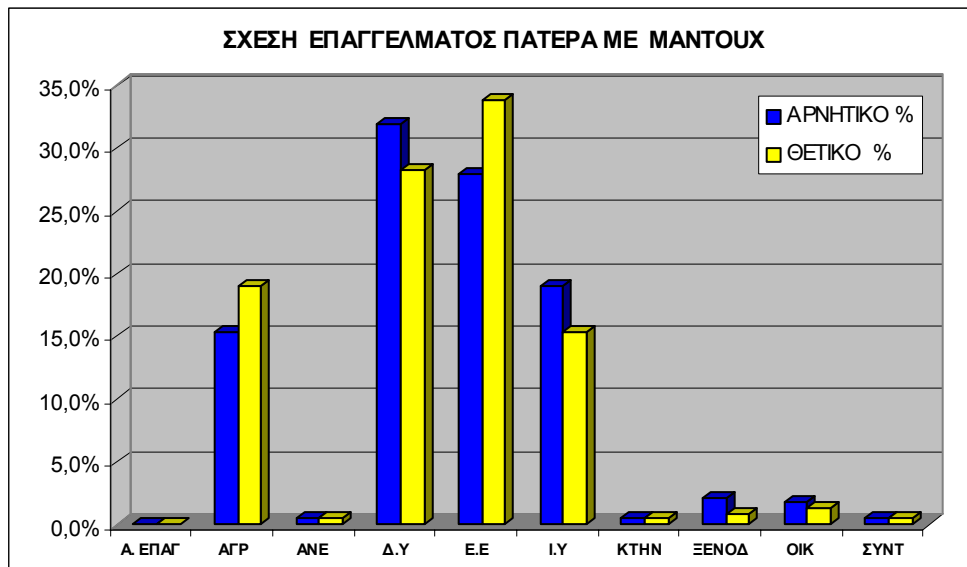
Όσον αφορά το επάγγελμα του πατέρα και τη θετικότητα της Mantoux, 43(18,9%) σπουδαστές με θετική Mantoux ήταν παιδιά αγροτών, 1(0,4%) σπουδαστής ήταν παιδί άνεργου, 64(28,2%) σπουδαστές ήταν παιδιά δημοσίων υπαλλήλων, 77(33,9%) σπουδαστές ήταν παιδιά ελεύθερων επαγγελματιών, 35(15,4%) σπουδαστές ήταν παιδιά ιδιωτικών υπαλλήλων, 1(0,4%) σπουδαστής ήταν παιδί κτηνοτρόφου, 2(0,9%) σπουδαστές παιδιά ξενοδοχοϋπαλλήλων, 3(1,3%) σπουδαστές που ο πατέρας τους ασχολιόταν με οικιακά και 1(0,4%) σπουδαστής που ο πατέρας του ήταν συνταξιούχος(πίνακας 45).

Παρατηρούμε ότι στο επάγγελμα αγρότης του πατέρα υπάρχει μεγαλύτερη συχνότητα θετικών Mantoux 43 (35,24%) σπουδαστές και έπεται το επάγγελμα του ελεύθερου επαγγελματία με ποσοστό 77(34,84%) σπουδαστές . Τα άλλα επαγγέλματα είναι μικρότερης συχνότητας και δεν μπορούμε να εξαγάγουμε ασφαλή συμπεράσματα για την θετικότητα της Mantoux των παιδιών τους.

Πίνακας 45:

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ ΠΑΤΕΡΑ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	%	ΘΕΤΙΚΟ	%	ΣΥΝΟΛΟ	%ΘΕΤΙΚΟ
ΑΛΛΟ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
ΑΓΡΟΤΗΣ	79	15,40%	43	18,90%	122	35,24%
ΑΝΕΡΓΟΣ	3	0,60%	1	0,40%	4	25%
ΔΗΜΟΣΙΟΣ ΥΠΑΛΛΗΛΟΣ	164	13,90%	64	28,20%	228	28,07%
ΕΛΕΥΘΕΡΟΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΑΣ	144	28,00%	77	33,90%	221	34,84%
ΙΔΙΩΤΙΚΟΣ ΥΠΑΛΛΗΛΟΣ	98	19,10%	35	15,40%	133	26,31%
ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΟΣ	3	0,60%	1	0,40%	4	25%
ΞΕΝΟΔΟΧΟΎΠΑΛΛΗΛΟΣ	11	2,10%	2	0,90%	13	15,38%
ΟΙΚΙΑΚΑ	9	1,80%	3	1,30%	12	25%
ΣΥΝΤΑΞΙΟΥΧΟΣ	3	0,60%	1	0,40%	4	25%
	514	100,00%	227	100,00%	741	

Διάγραμμα 8:



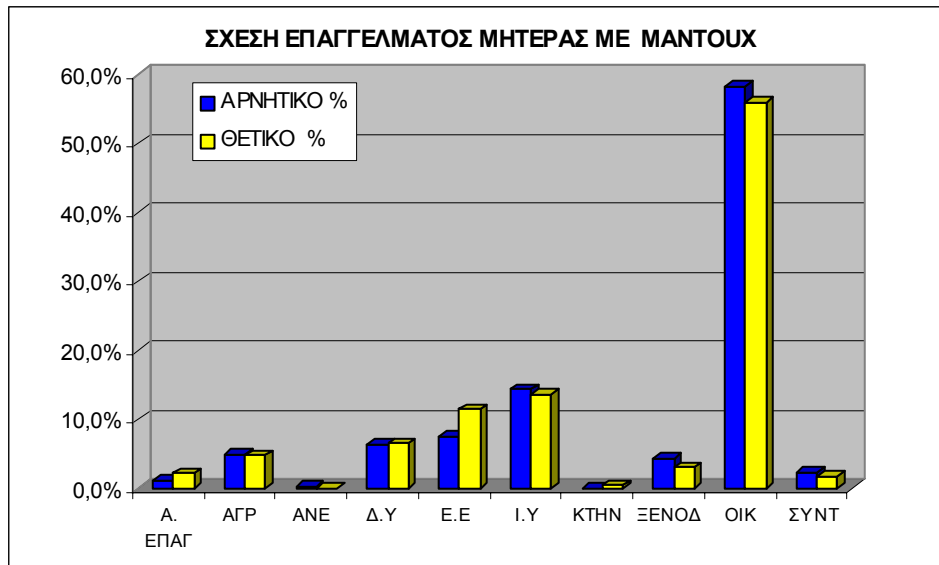
Παρατηρούμε ότι στο επάγγελμα αγρότης του πατέρα υπάρχει μεγαλύτερη συχνότητα θετικών Mantoux 43 (35,24%) σπουδαστές και έπεται το επάγγελμα του ελεύθερου επαγγελματία με ποσοστό 77(34,84%) σπουδαστές . Τα άλλα επαγγέλματα είναι μικρότερης συχνότητας και δεν μπορούμε να εξαγάγουμε ασφαλή συμπεράσματα για την θετικότητα της Mantoux των παιδιών τους.

Η σχέση της θετικότητας της Μαντουχ με το επάγγελμα της μητέρας, όπως φαίνεται στο παρακάτω πίνακα (Διάγραμμα 9), έχει ως εξής: 11(4,8%) σπουδαστές ήταν παιδιά που η μητέρα τους ασχολιόταν με αγροτικές εργασίες, 15(6,6%) σπουδαστές ήταν παιδιά δημοσίων υπαλλήλων, 26(11,5%) σπουδαστές ήταν παιδιά ελευθέρων επαγγελματιών, 31(13,7%) σπουδαστές ήταν παιδιά ιδιωτικών υπαλλήλων, 1(0,4%) σπουδαστής ήταν παιδί κτηνοτρόφου, 7(3,1%) σπουδαστές ήταν παιδιά ξενοδοχοϋπαλλήλων, 127(55,9%) σπουδαστές ήταν παιδιά που η μητέρα τους ασχολιόταν με οικιακές εργασίες, 4(1,8%) σπουδαστές ήταν παιδιά συνταξιούχων και τέλος βρέθηκαν 5(2,2%) θετικοί σπουδαστές που η μητέρα τους ασχολιόταν με άλλα επαγγέλματα.

Πίνακας 46:

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ ΜΗΤΕΡΑΣ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	%	ΘΕΤΙΚΟ	%	ΣΥΝΟΛΟ	%ΘΕΤΙΚΟ
ΑΛΛΟ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ	6	1,20%	5	2,20%	11	45,45%
ΑΓΡΟΤΗΣ	26	5,10%	11	4,80%	37	29,72%
ΑΝΕΡΓΟΣ	2	0,40%	0	0,00%	2	50%
ΔΗΜΟΣΙΟΣ ΥΠΑΛΛΗΛΟΣ	33	6,40%	15	6,60%	48	31,25%
ΕΛΕΥΘΕΡΟΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΑΣ	39	7,60%	26	11,50%	65	40,00%
ΙΔΙΩΤΙΚΟΣ ΥΠΑΛΛΗΛΟΣ	74	14,40%	31	13,70%	105	29,52%
ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΟΣ	0	0,00%	1	0,40%	1	100,00%
ΞΕΝΟΔΟΧΟΥΠΑΛΛΗΛΟΣ	23	4,50%	7	3,10%	30	23,33%
ΟΙΚΙΑΚΑ	299	58,20%	127	55,90%	426	29,81%
ΣΥΝΤΑΞΙΟΥΧΟΣ	12	2,30%	4	1,80%	16	25%
	514	100,00%	227	100,00%	741	

Διάγραμμα 9:



Παρατηρούμε ότι στα επαγγέλματα της μητέρας (κτηνοτρόφος, άνεργος, άλλο επάγγελμα, ελεύθερος επαγγελματίας, δημόσιος υπάλληλος, οικιακά, αγρότης, ιδιωτικός υπάλληλος, συνταξιούχος, ξενοδοχουπάλληλος) καταγράφονται μεγαλύτερες συχνότητες θετικών Mantoux κατά φθίνουσα σειρά (πίνακας 46).

Γ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ:

Στη μελέτη μας, μεγαλύτερο ποσοστό θετικών Mantoux παρατηρήθηκε στους άνδρες (31,33%) ενώ στις γυναίκες (30,43%), πάρα το γεγονός ότι στο σύνολο του δείγματος το ποσοστό των γυναικών ήταν μεγαλύτερο 575(78,0%). Το αποτέλεσμα συμφωνεί με τη μελέτη των Σγούντζος και συν. η οποία έδειξε ότι στην τριετία 1985- 1988, σε σύνολο 10.588 προσερχομένων για έλεγχο, είχαν θετική Mantoux 4.783(52,76%) άνδρες και 5.807 (50%) γυναίκες με θετική Mantoux. Δηλαδή ελάχιστα αυξημένος ο αριθμός στους άνδρες.⁴⁹

Επίσης στη μελέτη των Szczyka I. στη Πολωνία, το έτος 2002, φάνηκε ότι η πρόγνωση στη φυματίωση στους άνδρες είναι δύο φορές μεγαλύτερη (40,9%) από τις γυναίκες που ήταν (19,1%).⁵⁰

Η ηλικία των σπουδαστών σχεδόν όλου του πληθυσμού ήταν μεταξύ 17 - 22 χρόνων 713(43,8%) σπουδαστές, όπου και παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα των θετικών Mantoux 220(96,90%).

Στη μελέτη του Γ. Πιτσιδιανάκη και συν. ελέχθησαν με τη φυματοαντίδραση Mantoux 643 εργαζόμενοι, ηλικίας 24- 63 χρόνων, σε εννία δημόσιες υπηρεσίες του νομού Ηρακλείου. Ο έλεγχος της φυματινικής ευαισθησίας εργαζομένων σε υπηρεσίες, αν και υψηλός, δε διέφερε στατιστικά σημαντικά από του γενικού πληθυσμού.⁵¹

Ο μεγαλύτερος αριθμός του δείγματος ήταν σπουδαστές της σχολής ΣΕΥΠ, με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη συχνότητα θετικής Mantoux στη συγκεκριμένη σχολή. Όμως και στις άλλες σχολές ΣΔΟ, ΣΤΕΦ, ΣΤΕΓ, η συχνότητα της θετικής Mantoux ήταν μεγάλη αναλογικά με τον αριθμό που συμμετείχε στο δείγμα.

Στη μελέτη του Γ. Πιτσιδιανάκη και συν. για τον φυματινικό δείκτη των πρωτοετών βοηθών νοσηλευτών της σχολής του «Βενιζελείου», κατά τα έτη 2001- 2003, φάνηκε ότι το (32,4%) είχαν Mantoux θετική >10mm.⁵²

Επίσης στη μελέτη του Szczyka στη Πολωνία φάνηκε ότι η αναλογία των περιπτώσεων της θετικής Mantoux στις ηλικιακές ομάδες 20- 40 χρόνων ήταν (34,7%).⁵⁰

Ο διαχωρισμός των σπουδαστών ανάλογα με το τόπο διαμονής έγινε σε διαφορετικά γεωγραφικά διαμερίσματα της χώρας. Η υπεροχή των θετικών Mantoux σε σχέση με τα αρνητικά ήταν με φθίνουσα σειρά στα γεωγραφικά διαμερίσματα Κρήτης, Μακεδονίας - Θεσσαλονίκης και ακολουθούν οι άλλες περιοχές όπως φαίνεται στο ιστόγραμμα. Βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση της θετικότητας τη Mantoux των σπουδαστών σε συνάρτηση με το τόπο διαμονής τους στο επίπεδο του $p \leq 0,05$. ($\chi^2 = 35,45$, $df = 21$, $p < 0,025$)

Σχετική έρευνα της κα. Παπαδημητρίου Μαρίας,(Δ.Διατριβή,1989) έδειξε ότι η συχνότητα της θετικής Mantoux κατά περιοχές στην Ελλάδα με φθίνουσα σειρά είναι :Μακεδονία, Στερεά Ελλάδα και Εύβοια, Θράκη,

Θεσσαλία, Πελοπόννησος, Ιόνιοι Νήσοι, Περιφέρεια της πρωτεύουσας, Κρήτη, Ήπειρος, Νήσοι Αιγαίου.⁵³

Στη δική μας έρευνα ο χωρισμός της Ελλάδας έγινε σε μεγαλύτερα γεωγραφικά διαμερίσματα.

Ο αριθμός των αλλοδαπών στην έρευνα μας ήταν μικρός, 23(3,09%) σπουδαστές και γι' αυτό το λόγο δεν μπορούμε να εξάγουμε βάσιμες πληροφορίες. Όμως υπάρχουν πολλές έρευνες που τονίζουν την υψηλή συχνότητα της θετικής Mantoux στους αλλοδαπούς σε σύγκριση με τους ντόπιους.

Όπως και η έρευνα που έγινε στις Η.Π.Α. από τον Tablot EA et al(2000) που αφορά τους αλλοδαπούς και τους ντόπιους. Η έρευνα έδειξε ότι κατά τη διάρκεια του 1993- 1998 η αναλογία ήταν 7,1/100.000 πληθυσμού στους αλλοδαπούς σε σύγκριση με τους ντόπιους που ήταν 5,8/100.000 πληθυσμού.⁵⁴

Σε μελέτη των Μ. Φερντιούτσης και συν. στο Ηράκλειο Κρήτης το 2001, σε 1548 μετανάστες από τις Βαλκανικές χώρες και την Ασία, μέσης ηλικίας 28,3 έτη, η θετικότητα της Mantoux ήταν:

Αντίδραση>10mm: 456(29,5%) άτομα
5-10mm:355(22,9%) άτομα
<5mm:737(47,6%) άτομα

Δηλαδή οι μετανάστες στη Κρήτη είναι υψηλής επικινδυνότητας πληθυσμός για φυματίωση.⁵⁵

Σε μελέτη των Κ. Χαχλούτη και συν.(1998), στις φυλακές Αλικαρνασσού στο Ηράκλειο Κρήτης, σε τρώφιμους ηλικίας 35,9 ±11,3 ετών, η επίπτωση της μυκοβακτηριδιακής λοίμωξης είναι υψηλή, ειδικά στη τρίτη δεκαετία της ζωής (49,2%) και υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των αλλοδαπών(72,4%) και των Ελλήνων(30,6%).⁵⁶

Τα αποτελέσματα της μελέτης των B.Devabhaktuni, J.R. Govan et al(2001), έδειξαν ότι κατά τη περίοδο 1990- 1999 οι περιπτώσεις φυματίωσης είχαν αυξηθεί. Στον πληθυσμό των Ευρωπαίων είχε αυξηθεί από τη παρελθούσα δεκαετία από 7 περιπτώσεις το 1990 σε 16 το 1999. Η έρευνα επίσης έδειξε ότι πρόσφυγες της Σομαλίας είχαν 13 περιπτώσεις φυματίωσης το 1999 σε αντίθεση με καμία το 1990. Ο λόγος της αύξησης της φυματίωσης στους Ευρωπαίους δεν είναι ξεκάθαρος αλλά δεν φαίνεται να έχει σχέση με κανένα παράγοντα κινδύνου από την επαφή με φυματίωση.⁵⁷

Δ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

- Ο μυκοβακτηριδιακός έλεγχος χρειάζεται καλύτερη οργάνωση και ενίσχυση, έτσι ώστε υπηρεσίες υψηλού ποιοτικού επιπέδου να είναι λειτουργικές και προσιτές σε όλη την επικράτεια της χώρας.
- Δεν είναι γνωστό κατά πόσο εφαρμόζονται οι κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία της φυματίωσης που δίνονται από την Ελληνική Πνευμονολογική εταιρία σε συνεργασία με την Ελληνική Ένωση κατά της Φυματίωσης και των Νόσων του Αναπνευστικού Συστήματος.
- Η πρόληψη παρουσιάζει σημαντικά προβλήματα και ελλείψεις : α) η ανίχνευση νέων περιπτώσεων είναι ελλιπής (ποσοστό ανίχνευσης 19% επί του συνόλου των κρουσμάτων) παθητική και δεν βασίζεται σε οργανωμένα προγράμματα ελέγχου των επαφών ενός μεταδοτικού ασθενούς ή των ομάδων υψηλού κινδύνου, β) στη χώρα μας υπάρχει σημαντική αποφυγή δήλωσης της νόσου με αποτέλεσμα τη μη αντιπροσωπευτική εικόνα της φυματίωσης στη χώρα μας. Έτσι καθιστάτε προβληματική η εφαρμογή προγραμμάτων ελέγχου και η επιτήρηση της νόσου.
- Η εφαρμογή του εμβολιαστικού προγράμματος BCG είναι κατά τόπους ελλείψεις και έγκειται στην ανεπάρκεια λειτουργίας των κατά τόπους αρμόδιων Υγειονομικών Αρχών.
- Το ποσοστό κάλυψης των παιδιών στη χώρα μας φαίνεται να υπολείπεται σημαντικά από τους διεθνείς στόχους.

E. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ:

- Εμπλουτισμός, διατήρηση και επέκταση του εθνικού προγράμματος ελέγχου της φυματίωσης από τις υπηρεσίες Δημόσιας Υγείας.
- Βελτίωση της πρόσβασης όσο και της χρήσης των Δημόσιων Υπηρεσιών Υγείας.
- Συνεργασία όλων μας για εξασφάλιση άμεσης και έγκυρης διάγνωσης και θεραπείας της φυματίωσης, υπό τη καθοδήγηση των Διεθνών Υπηρεσιών Υγείας.
- Η αυξανόμενη επίδραση HIV στην επίπτωση και τη θνησιμότητα της Φυματίωσης, απαιτεί νέες συνεργασίες και προσεγγίσεις.
- Εφαρμογή σε Εθνικό επίπεδο των Διεθνών στρατηγικών για την αντιμετώπιση της νόσου(κύρια της στρατηγικής της άμεσης επιτηρούμενης θεραπείας βραχείας διάρκειας DOTS).
- Εφαρμογή μέτρων για τη θεραπεία των ήδη υπαρχόντων περιπτώσεων πολυανθεκτικής φυματίωσης σύμφωνα με τη Διεθνή στρατηγική για την αντιμετώπιση της νόσου: α) δωρεάν αντιφυματικά φάρμακα , β) ύπαρξη συστήματος καταγραφής και αξιολόγηση της θεραπείας με σκοπό τη συστηματική παρακολούθηση τη πρόοδο των ασθενών και τη λειτουργικότητα του προγράμματος.
- Όσον αφορά τη ΠΟΥ συστήνει α) τη χορήγηση μιας δόσης BCG όσο το συντομότερο μετά τη γέννηση στους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι επιβλαβείς επιδράσεις από μια πιθανή λοίμωξη από φυματίωση κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής, β) την ένταξη του BCG στα εθνικά προγράμματα εμβολιασμών και όσο το δυνατό μεγαλύτερη κάλυψη των βρεφών με αυτό. γ) την εφαρμογή του προγράμματος άμεσης επιτηρούμενης θεραπείας βραχείας διάρκειας ΑΕΘ ως παγκόσμια στρατηγική για τον έλεγχο της νόσου.
- Διαμόρφωση πολιτικής για οικονομική ενίσχυση, ανθρώπινο δυναμικό και χορηγία παροχών αναγκών για τη καθιέρωση του ελέγχου της φυματίωσης ως σημαντικό έργο των υπηρεσιών υγείας.

BIBΛIOΓPAΦIA

- 1,2,3. Κ. Κατής, 13^ο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Δεκέμβριος 2004.
- 4. Η. Ιγγλέζος, «Αναγέννηση- 20^ος αιώνας», 13^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Δεκέμβριος 2004.
- 5. LF Ayvazian, History of tuberculosis. In: LB Reichman, ES Hershfield, eds. Tuberculosis: A comprehensive international approach. New York, Marcel Dekker, 1993.
- 6. A Sakula, Robert Koch: centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. Thorax 1982, 37:246-251.
- 7. Κ. Γουργουλιάνης. «Η φυματίωση στην Ελλάδα στις αρχές του 20^{ου} αιώνα.», 13^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Δεκέμβριος 2004.
- 8. Lanzardo M, Ashkin D. Phthisiology at the dawn of the New Century. Chest 2000, 117:1455-1473.
- 9. World Health Organization. Global Tuberculosis Control, Geneva, WHO Report 2000.
- 10. Euro- TB, Surveillance of Tuberculosis in Europe, Report of WHO/KNCV/Institute Veille Sanitaire, France 2002.
- 11. Θ. Λιώκης, «Εξέλιξη της tbc στην Ελλάδα», ΠΝΕΥΜ. ΚΛΙΝ. ΠΑΝΕΠ. ΑΘΗΝΩΝ, «Συμπόσιο φυματίωσης», 401 ΓΣΝΑ, Αθήνα 1988, πρακτικά σελ. 11 -20.
- 12,15. Κατσουγιανόπουλος Β. « Το πρόβλημα φυματίωση – Επιδημιολογία», Ιατρική 1981, 40:428-434.
- 13. Θ. Στεφάνου «Φυματίωση: Κατάσταση στην Ελλάδα σήμερα», ΠΝΕΥΜ. ΚΛΙΝ. ΠΑΝΕΠ. ΑΘΗΝΩΝ, « Συμπόσιο Φυματίωσης», 401 ΓΣΝΑ, Αθήνα 1998, πρακτ. σελ. 21-29.
- 14. ΕΣΥΕ, Φυσική κίνηση του πληθυσμού της Ελλάδας, 1956-92.

- 16. Ν. Μπαχλιτζανάκης, Ν. Χρονιάρης, « Ο δείκτης φυματινής σχολικής ηλικίας τα έτη 1985-1986 στο Ν. Ηρακλείου», ιν Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα, 1987.
- 17. Α. Δημακόπουλος, « Επιδημιολογική έρευνα επί της δι' ατύπων μυκοβακτηριδίων μολύνσεων νεοσυλέκτων οπλιτών», Διατριβή επί διδακτορία, Αθήνα 1970.
- 18. Ν. Μπαχλιτζανάκης, Ι. Μπιμπάκης, Γ. Πρινιανάκης, Ε. Τζωρτζάκης, Μ. Μοσχονάς, Μ. Αρβανιτάκης, « Μελέτη στη ΦΑ των οικογενειακών επαφών πασχόντων από φυματίωση στο Ηράκλειο Κρήτης την παρελθούσα δεκαετία.», VII Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Ρέθυμνο 1994, πρακτ. Σελ 248.
- 19. Α. Ράπτη, Μ. Κουντούρη, Μ. Λάσκου, Α. Καλοπίση, Μ. Γκούνη, Σ. Καπετανέας, Ουρ. Αναγνωστοπούλου, « Πρωτοπαθής ανθεκτικότητα στα ΑΦ φάρμακα στην Ελλάδα.», 8^ο Παν. Συν. Νοσημάτων Θώρακα 1996, Πνεύμων. 5 σελ.44.
- 20,21. Α. Σωτηρίου- Ράπτη, « Εσωτερική Παθολογία», Επιστημονικές Εκδόσεις «Γρηγόριος Παρισιανός», Αθήνα 1998.
- 22,23. Ε. Ανευλαβής, « Κλινική Λοιμοξιολογία, Διάγνωση και θεραπεία μικροβιακών λοιμώξεων – Αντιμικροβιακά φάρμακα.», Ιατρικές Εκδόσεις «ΛΙΤΣΑΣ», Αθήνα 1990.
- 24,25. Α. Τσίτουρα, Ε. Παπαδάκης, Γ. Παπαδάκης, «Μετάδοση της Φυματίωσης.», 13^ο Πανν. Πνευμ. Συνέδριο, Δεκέμβριος 2004.
- 26. The Tuberculin Skin Test: Dixie E. Snider Jr. Am Rev Resp Disp 1982, 125:108-120.
- 27. Core Curriculum on Tuberculosis. What the clinal should know (3rd edition), 1994. CDC (Centers for Disease Control) MSc Department of health and Human services.
- 28. [http:// www.pedtb.gr/index1.phtml?i=2&j=1](http://www.pedtb.gr/index1.phtml?i=2&j=1)

- 29. A. Abbas, A. Lichtman, J. Rober, Cellular and Molecular Immunology 1944, p.262-271.
- 30. WHO Tuberculosis Resesrch office. Further studies of geographic variation in naturaklly acquired tuberculin sensitivity. Bull WHO 1955, 12:63-68.
- 31. American thoracic Society. “Diagnostic standards and classification of Tuberculosis”. Am Rev Respir- Disease 1990, 142(6pt1):1470.
- 32. Κ. Ζαχαριάς, Γ. Δαμιανού, « Αντιφυματικός εμβολιασμός», 13^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Δεκέμβριος 2004: 569- 578.
- 33. Εμμ. Λαμπρίδου, « Το αντιφυματικό εμβόλιο BCG», Αθήνα 1931.
- 34. Φ. Σκόπτης, «Αντιφυματικό πρόγραμμα», περιοδικό «Πνεύμων», Αθήνα, Μάρτιος 1991, 4:108-110.
- 35. Χ. Μπισάκου, « Προοπτικές για το εμβόλιο κατά της φυματίωσης»,πρακτικά Πανελληνίου Ιατρικού Συμποσίου με θέμα:Φυματίωση παρελθόν- παρόν –μέλλον.», Αθήνα, Φεβρουάριος 1994.
- 36. Internation Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), INTERVETIONS for Tuberculosis Control and Elimination, Paris 2002.
- 37. C. L. Daley, M. L. Kawamura, “ The role of molecular epidemiology in contact investigations a US perspective Int J Tuber Lung Dis 7(12):s 458-462.
- 38. Γ. Μπίρμπα, Σ. Χαϊμαδή, «Ανίχνευση νέων περιπτώσεων Φυματίωσης», 13^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Δεκέμβριος 2004,σελ.542- 545.

- 39. Δ. Πολυζωγόπουλος, Β.Πολυχρονόπουλος, «Κλινική Πνευμονολογία», Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα 1991, τόμος Α σελ.101.
- 40. Χ. Μπιτσάκου, Δ. Πολυζωγόπουλος, «Χημειοπροφύλαξη», 13^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Δεκέμβριος 2004, σ.549-564.
- 41. Πολυζωγόπουλος Δ., Πολυχρονόπουλος Β., «Κλινική πνευμονολογία», 2^η Έκδοση.
- 42. ATS guidelines Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection Uptodate , www.uptodate.com,2002.
- 43. Πολυζωγόπουλος Δ., Πολυχρονόπουλος Β., «Κλινική πνευμονολογία», Εκδόσεις Πασχαλίδη,1991, τόμος 1, «Φυματίωση –Χημειοπροφύλαξη», σελ. 129- 134.
- 44. Φρέιδ Βλαστός, «Περιβαλλοντικός έλεγχος στη Φυματίωση», 13^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Δεκέμβριος 2004, σελ. 581-587.
- 45. Παραχώρηση από το αρχείο των κ. Μπιμπάκη Ι. (Διευθυντής αντιφυματικού ιατρείου Γ.Ν.Η.Β.Π.), Πιτσιδιανάκη Γ.(Πνευμονολόγος Γ.Ν.Η.Β.Π.).
- 46. www.keel.com.
- 47. Ε. Ζέρβας, Κ. Μπάρλας, Φ. Σκόπτης, «Αντιφυματικό πρόγραμμα», 13^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο. Δεκέμβριος 2004.
- 48. Α. Σωτηρίου –Ράπτη, « Εσωτερική Παθολογία», Επιστημονικές Εκδόσεις «Γρηγόριος Παρισιανός», Αθήνα 1998, σελ.1599.
- 49. Β. Σγούτζος και συν., Αξιολόγηση της δερμοαντίδρασης Mantoux σε 20.678 προσερχόμενους για έλεγχο στο αντιφυματικό τμήμα Ν.Ν.Θ.Α. «Σωτηρία» Αθήνα- 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα.

- 50. Szcuzuka I, Tuberculosis in Poland 2000- at the turn of the century. *Pneumonol Alergol Pol.* 2002;70(3-4):155-66, NCBI.
- 51. Γ. Πιτσιδιανάκης και συν., Φυματικός δείκτης σε εργαζόμενους δημοσίων υπηρεσιών, 13^ο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Δεκέμβριος 2004, Πανεπιστήμιο Πατρών.
- 52. Γ. Πιτσιδιανάκης και συν., Φυματικός δείκτης της σχολής Νοσηλευτριών του Βενιζέλειου Νοσοκομείου στο Ηράκλειο Κρήτης. 13^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Δεκέμβριος 2004, Πανεπιστήμιο Πατρών.
- 53. Δ. Παπαδημητρίου, Δερματοαντίδραση Mantoux και Βιοκοινωνικό-οικονομικοί παράγοντες. Διδακτορική διατριβή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα 1989.
- 54. Talbot E.A., Tuberculosis among foreign- born persons in the United States 1993-1998. *JAMA.* December 2000,13;284(22):2.894-900,NCBI.
- 55. M.L. Ferdoutsis and part., Identification of persons with tuberculous infections among immigrants in Heraclion, Creta, Abstract in *European Respiratory Journal*, September 2001,p.469.
- 56. Κ. Χαχλιούτης και συν., Δείκτης Μυκροβιακής μόλυνσης στη φυλακή Αλικαρνασσού. 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα.
- 57. B. Devabhaktuni, J. R.Goran, The Hillindom Hospital, UK. Abstract in *European Respiratory Journal*, September 2001,p. 470.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	2
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	3
ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι: ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ	5
Α. ΟΡΙΣΜΟΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ	5
Β. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	5
Η ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΤΩΝ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΩΝ	5
Η ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΤΗΝ ΠΡΟΪΣΤΟΡΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ	6
Η ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΣΤΟΥΣ ΑΡΧΑΙΟΥΣ ΧΡΟΝΟΥΣ	7
ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ – 20ος ΑΙΩΝΑΣ	9
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ	11
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ	11
Η ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΣΤΙΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ 20ΟΥ ΑΙΩΝΑ	12
Γ. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	16
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΣΕ ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΚΛΙΜΑΚΑ	16
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ	19
ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΠΙΣΤΩΣΕΙΣ – ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ	25
Δ. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	26
Ε. ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ – ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	27
ΣΤ. ΕΙΔΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ	28
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ:	28
ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ:	29
Ζ. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ	33
Η. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ	34
ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ.....	37
Θ.ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ	40
ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ:ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΜΑΝΤΟΥΧ - ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΟ ΕΜΒΟΛΙΟ BCG	51
Α.ΔΕΡΜΑΤΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΦΥΜΑΤΙΝΗΣ Ή ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΜΑΝΤΟΥΧ	51
ΔΕΡΜΑΤΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΦΥΜΑΤΙΝΗΣ	51
ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΦΥΜΑΤΙΝΩΝ	51
ΦΥΜΑΤΙΝΗ RT23, STATEN’S SERUM INSTITUTE, COPENHAGEN	52
ΜΟΝΑΔΕΣ ΦΥΜΑΤΙΝΗΣ	54
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΦΥΜΑΤΙΝΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ.....	55
ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΕΡΜΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΜΑΝΤΟΥΧ	56
Β. ΤΟ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΟ ΕΜΒΟΛΙΟ BCG	60
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	60
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΜΥΝΑΣ	61
ΕΙΔΗ ΕΜΒΟΛΙΩΝ BCG	61
ΤΕΧΝΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ BCG34.....	62
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ BCG	63
ΟΜΑΔΕΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΠΟΥ ΕΜΒΟΛΙΑΖΟΝΤΑΙ ΜΕ BCG	65
ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ BCG35	66
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΚΟΠΗΣ BCG35	66
ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ BCG	67

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ –ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ BCG	67
ΤΟ ΝΕΟ ΕΜΒΟΛΙΟ BCG.....	68

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ: ΠΡΟΛΗΨΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ.....72

A. ΠΡΟΛΗΨΗ – ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ.....	72
ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΝΕΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ	72
ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ.....	77
ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΟΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ.....	93
ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ	94
B.ΘΕΡΑΠΕΙΑ	101
Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΕΩΣ ΣΗΜΕΡΑ	101
ΣΤΟΧΟΙ ΣΥΓΧΡΟΝΗΣ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ²²	102
ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ⁴⁵	103
ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΑ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	109
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΣΤΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ.....	111
ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ.....	120
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ (DOT)	123
ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	124
Γ. ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ	125
ΣΤΟΧΟΙ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ	125
ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΣΩΣΤΟΥ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΟΥ ΑΓΩΝΑ.....	126
ΤΟ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ	131
Δ. ΠΡΟΓΝΩΣΗ.....	133
Ε. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ.....	134

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΥΛΙΚΟ- ΜΕΘΟΔΟΣ	137
B. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	137
Γ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ:	149
Δ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:	151
Ε. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ:	152

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

