

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
Διευθυντής: Καθ. Κ.Ι. Γουργουλιάνης

**ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΚΑΙ  
ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ  
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ INF- $\gamma$  ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΥ  
ΚΑΙ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ**

ΜΑΡΙΑ Α. ΠΑΠΑΛΑ  
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΓΕΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΛΑΡΙΣΑ 2008

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**1. Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος**

Καθηγητής Πνευμονολογίας

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**2. Νταλέκος Γεώργιος**

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**3. Πετεινάκη Έφη**

Επίκουρη Καθηγήτρια Μικροβιολογίας

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. **Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος**  
Καθηγητής Πνευμονολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
  
2. **Νταλέκος Γεώργιος**  
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
  
3. **Πετεινάκη Έφη**  
Επίκουρη Καθηγήτρια Μικροβιολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
  
4. **Γερμενής Αναστάσιος**  
Καθηγητής Ανοσολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
  
5. **Μολυβδάς Πασχάλης-Αδάμ**  
Καθηγητής Φυσιολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

6. **Δανιήλ Ζωή**

Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

7. **Χατζόγλου Χρυσή**

Λέκτορας Φυσιολογίας

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

*Στον καθηγητή μου κ. Κ.Ι.  
Γουργουλιάνη με απέραντη  
αγάπη, σεβασμό, εκτίμηση  
και ευγνωμοσύνη*

*Στους γονείς μου*

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Λαμβάνοντας το πτυχίο της Ιατρικής, ένιωσα ότι είχα την ανάγκη να διευρύνω περισσότερο τις γνώσεις και τους ορίζοντές μου στο πεδίο της έρευνας και της κλινικής μελέτης. Η έναρξη του επιπλέον αυτού βήματος πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του καθηγητή μου Κ.Ι.Γουργουλιάνη, προσφέροντας το θέμα της διδακτορικής μου διατριβής. Έτσι, ξεκινώντας τη συγγραφή της, θέλω ολόψυχα να τον ευχαριστήσω για την πολύτιμη για εμένα ευκαιρία που μου έδωσε, μέσω της οποίας κατάφερα να πετύχω το όνειρό μου. Νιώθω όμως την ανάγκη να τον ευχαριστήσω περισσότερο για αυτά που μου δίδαξε και με βοήθησαν να αλλάξω τρόπο και στάση ζωής. Εκτός από το ρόλο του δασκάλου τον οποίο διετέλεσε με τον πιο άξιο τρόπο, ήταν παράλληλα και παιδαγωγός με την πραγματική έννοια της λέξης, ήταν πατέρας. Κάθε δυσκολία και εμπόδιο στην τριετή αυτή πορεία, μαζί του φάνταζαν απλά και εύκολα με την αμέριστη υποστήριξή του. Για όλα τα παραπάνω και για πολλά άλλα, τον ευχαριστώ πολύ και νιώθω απέραντη τύχη, τιμή και ευγνωμοσύνη που με επέλεξε για συνεργάτη του.

Ευχαριστώ ακόμη θερμά τον Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κ. Γεώργιο Νταλέκο, για την επίβλεψη της διδακτορικής μου διατριβής και την απρόσκοπτη βοήθεια που προσέφερε.

Νιώθω επίσης την υποχρέωση να ευχαριστήσω την Επίκουρη Καθηγήτρια Μικροβιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κ. Έφη Πετεινάκη, για την επίβλεψη, τη συνεχή συνεργασία, τις νέες ιδέες και προτάσεις και την απλόχερη βοήθεια της σε όλη τη διάρκεια της μελέτης όπως και για το γεγονός ότι προέβη στη μέτρηση των δειγμάτων με τη μέθοδο ELISA και PCR.

Εκτός από υποχρέωση, νιώθω βαθιά την ανάγκη να ευχαριστήσω την κ. Ειρήνη Γερογιάννη, Επιμελήτρια Β της Πνευμονολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού

Νοσοκομείου Λάρισας για τη συνεργασία και υποστήριξή της από την πρώτη στιγμή της συνάντησή μας. Υπήρξε εμπνεύστρια της ιδέας του υπολογισμού της ιντερφερόνης-γ και με υπομονή και αμέτρητη επιμονή συντέλεσε στη διεκπεραίωση της ερευνητικής αυτής μελέτης. Οι συμβουλές, οι συστάσεις και οι γνώσεις που απρόσκοπτα μου παρείχε και παρέχει έχουν ήδη δύο πολύτιμα αποτελέσματα α) να γνωρίσω την ιατρική σκέψη και β) να αγαπήσω την πνευμονολογία όπως εκείνη. Γι' αυτό λοιπόν την ευχαριστώ θερμά για τον καταλυτικό της ρόλο στη διαμόρφωση τόσο της επαγγελματικής όσο και της προσωπικής μου πορείας.

Τέλος, ευχαριστώ τη Δήμητρα Κλάβα, βιολόγο του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για τον καίριο ρόλο της στη μέτρηση των δειγμάτων.



## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

*της Μαρίας Α. Παπαλά*

### **Προσωπικά στοιχεία**

Όνομα :	Μαρία Α. Παπαλά
Χρόνος/τόπος γέννησης :	31 Ιουλίου 1979 /Θεσσαλονίκη
Διεύθυνση κατοικίας :	Παλαιστίνης 40, Λάρισα
Τηλέφωνο κατοικίας	2410530604
Διεύθυνση εργασίας	Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισα
Τηλέφωνο εργασίας	2410682812
Fax εργασίας	2410670240
Οικογενειακή κατάσταση:	Άγαμη
Email	mariapapala@hotmail.com

### **Σπουδές.**

- 1997 Αποφοίτηση από το 4<sup>ο</sup> Γενικό Λύκειο Τρικάλων με βαθμό «Άριστα».
- 1997 Είσοδος στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ηρακλείου με Πανελλήνιες εξετάσεις.
- 1998 Είσοδος στην Ιατρική Σχολή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης με Πανελλήνιες εξετάσεις.

- 2003 Δίπλωμα ιατρού από την Ιατρική Σχολή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης με βαθμό «Λίαν Καλώς»
- 2005 Υποψήφιος διδάκτορας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

### **Επαγγελματική δραστηριότητα.**

- Ιούνιος 2003: Γ. Ν. Ν Ερμούπολης Σύρου. Απασχόληση στο πρόγραμμα της Ε.Φ.Φ.Ι. Ε. για πλήρωση των αναγκών σε Αγροτικά Ιατρεία.
- 21/10/2003 - 20/01/2003: Τρίμηνη υποχρεωτική εκπαίδευση στο Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων στα τμήματα Αναισθησιολογίας(ιδιαίτερως στην υποστήριξη αεραγωγών), Παθολογίας, Χειρουργικής και Καρδιολογίας.
- 10/2/2004 - 13/7/2004: Πεντάμηνη στελέχωση θέσης Περιφερικού Ιατρείου Στουρναραϊκών (Κ.Υ. Πύλης)
- Σεπτέμβριος 2004- 2007: Συνεργάτης Πνευμονολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Νοέμβριος 2007: Έναρξη ειδικότητας στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Θεσσαλίας
- Συμμετοχή ως κύρια ερευνήτρια σε πολυκεντρική διεθνή διπλή τυφλή μελέτη διάρκειας 2 ετών για την εκτίμηση της σύγκρισης της επάρκειας και ασφάλειας του τιotropίου μέσω της συσκευής *RespiMat* (2 εισπνοές των 25 μg μία φορά την ημέρα) και της σαλμετερόλης μέσω MDI (2 εισπνοές των 25 μg 2 φορές την ημέρα) σε ασθενείς με μέτριο επιμένον άσθμα και ομόζυγοι για B16 ARG/ARG, κλινική φάση II α

## Δημοσιεύσεις και παρουσιάσεις συνεδρίων.

1. Irini Gerogianni<sup>1</sup>, Maria Papala<sup>1</sup>, Dimitra Klapsa<sup>2</sup>, Elias Zinzaras,<sup>3</sup> Efi Petinaki<sup>2</sup>, K.I.Gourgoulialis<sup>1</sup>  
‘ A Whole Blood Interferon- $\gamma$  Assay for the Diagnosis of Tuberculosis Infection in an Unselected Greek Population’  
Respirology 2008;13:270-4
2. Gerogianni Irini, Papala Maria, Tsopa Paschalina, Zigoulis Paris, Dimoulis Andreas, Kiropoulos Theodoros, K.I.Gourgoulialis.  
‘ INF-  $\gamma$  could predict the development of residual pleural thickening in tuberculous pleurisy?’  
Monaldi (Epubahead of print)
3. Kostikas K, Papaioannou AI, Tanou K, Koutsokera A, Papala M, Gourgoulialis K.I.  
‘Portable exhaled nitric oxide as a screening tool for asthma in young adults during pollen season’  
Chest (Epubahead of print)
4. Irini Gerogianni<sup>1</sup>, Maria Papala<sup>1</sup>, Dimitra Klapsa<sup>2</sup>, Elias Zinzaras,<sup>3</sup> Efi Petinaki<sup>2</sup>, K.I.Gourgoulialis<sup>1</sup>  
‘Epidemiology and clinical significance of mycobacterial respiratory infections in Central Greece.’  
IJTLD (Epubahead of print)
5. Μαρία Παπαλά, Ειρήνη Γερογιάννη, Μαρία Κουρή, Χάιδω Χονδροδήμου, Χρυσή Χατζόγλου, Κ.Ι.Γουργουλιάνης.

Παρουσίαση ελεύθερης ανακοίνωσης με θέμα <Φυματιώδης σπονδυλίτιδα- παρουσίαση ενός περιστατικού>..

17<sup>0</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής, Καλλιθέα Χαλκιδικής, 2005

6. Μαρία Παπαλά, Ειρήνη Γερογιάννη, Μαρία Κουρή, Χάδω Χονδροδήμου, Χρυσή Χατζόγλου, Κ.Ι.Γουργουλιάνης.

Παρουσίαση ελεύθερης ανακοίνωσης με θέμα<Παρακολούθηση ασθενών με φυματίωση και έλεγχος περιβάλλοντος και επαφών>.

17<sup>0</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής, Καλλιθέα Χαλκιδικής, 2005

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

7. Ε.Γερογιάννη, Μ.Παπαλά, Χ.Χονδροδήμου, Έ.Πετεινάκη, Κ.Ι.Γουργουλιάνης.

Αναρτημένη ανακοίνωση : 'Ο ρόλος της Αδενοδιαμινάσης ως ένδειξη ανεύρεσης πνευμονικής συμμετοχής στη Φυματιώδη Πλευρίτιδα.'

14<sup>0</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Θεσσαλονίκη, 2005

8. Ε.Γερογιάννη, Μ.Παπαλά, Χ.Χονδροδήμου, Ε.Ακριβούση, Έ.Πετεινάκη, Κ.Ι.Γουργουλιάνης.

Αναρτημένη Ανακοίνωση ' Ανθεκτικότητα και Πολυανθεκτικότητα στα Αντιφυματικά Φάρμακα στην Περιφέρεια Θεσσαλίας'

14<sup>0</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Θεσσαλονίκη, 2005

9. Μ.Παπαλά, Ε.Γερογιάννη, Χ.Χονδροδήμου, Ε.Ακριβούση, Έ.Πετεινάκη,  
Κ.Ι.Γουργουλιάνης.

Προφορική Ανακοίνωση ‘ *Άτυπα Μυκοβακτηρίδια και Κλινική Αξιολόγηση*’

14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Θεσσαλονίκη, 2005

10. Μ.Παπαλά, Ε.Γερογιάννη, Κ.Ι.Γουργουλιάνης.

Προφορική Ανακοίνωση ‘ *Επιδημιολογικά στοιχεία άτυπων μυκοβακτηριδίων στην  
Περιφέρεια Θεσσαλίας*’

Ημέρες Πνευμονολογίας, Λάρισα, 2006

11. Μ.Παπαλά, Ε.Γερογιάννη, Κ.Ι.Γουργουλιάνης

Προφορική Ανακοίνωση ‘ *Δείκτης Διαμόλυνσης της Φυματίωσης στην έναρξη της  
σχολικής ζωής και ποσοστό κάλυψης του εμβολιασμού*’

Ημέρες Πνευμονολογίας, Λάρισα, 2006

12. Παπαϊωάννου Α., Κωστίκας Κ., Τανού Κ, Κουτσοκέρα Α., Παπαλά

Μ., Κ.Ι.Γουργουλιάνης

Αναρτημένη Ανακοίνωση ‘ *Αξιολόγηση του Εκπνεόμενου NO (FeNO) για τη  
διάγνωση του Ασθματος και Αλλεργικής Ρινίτιδας σε νέους ενήλικες*’

15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Κρήτη, 2006

ΕΠΑΙΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΛΥΤΕΡΗ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ

13. Παπαλά Μ., Γερογιάννη Ε., Ακριβούση Ευαγγελία, Βασδέκη Αφροδίτη  
Πετεινάκη Έφη, Γουργουλιάνης ΚΙ.

Αναρτημένη Ανακοίνωση *‘Ποσοστό κάλυψης εμβολιασμού BCG και Δείκτης Διαμόλυνσης στην Περιφέρεια Θεσσαλίας’*

15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Κρήτη, 2006

14. Παπαλά Μ., Γερογιάννη Ε., Ακριβούση Ε., Βασδέκη Α., Πετεινάκη Έ.,  
Κ.Ι.Γουργουλιάνης

Αναρτημένη Ανακοίνωση *‘Κλινικές μορφές Φυματίωσης στην Περιφέρεια Θεσσαλίας’*

15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Κρήτη, 2006

15. Γερογιάννη Ε., Παπαλά Μ., Ακριβούση Ε., Βασδέκη Α., Πετεινάκη Ε.  
Κ.Ι.Γουργουλιάνης

Προφορική Ανακοίνωση *‘Τοξικότητα Αντιφυματικών Φαρμάκων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για ενεργό ή λανθάνουσα φυματίωση.’*

15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Κρήτη, 2006

16. Γερογιάννη Ε., Παπαλά Μ., Ακριβούση Ε., Βασδέκη Α., Πετεινάκη Ε.,  
Κ.Ι.Γουργουλιάνης

Αναρτημένη Ανακοίνωση *‘Η χρήση της Ιντερφερόνης-γ στη διάγνωση της φυματίωσης’*

15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Κρήτη, 2006

17. Κ.Κostikas, Κ.Τanou, Α.Ραπαίοannου, Α.Κoutsokera, Μ.Ραπαλά,  
Κ.Ι.Gourgoulíanis.

*‘Exhaled NO (FeNO) as a Screening Tool for Asthma in Young Adults during Pollen  
Season’*

International Conference ATS

San Francisco, California, 2007

18. Παπαλά Μ., Γερογιάννη Ε.,Κ.Ι.Γουργουλιάνης

Προφορική Ανακοίνωση *‘Ενεργός Φυματίωση και Υποκείμενα Νοσήματα ασθενών  
τα έτη 2001-2006’*

16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Αθήνα, 2007

19. Γερογιάννη Ε., Παπαλά Μ., Τσόπα Π., Δημουλής Α., Ζυγούλης Π., Κυρόπουλος  
Θ., Κ.Ι.Γουργουλιάνης

Προφορική Ανακοίνωση *‘ H INF-γ ως προγνωστικός παράγοντας ανάπτυξης  
υπολειπόμενης πάχυνσης του υπεζωκότα στις φυματιώδεις υπεζωκοτικές συλλογές’*

16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Αθήνα, 2007

20. Γερογιάννη Ε.<sup>α</sup>, Παπαλά Μ.<sup>α</sup>, Κλάμα Δ.<sup>β</sup>, Καρανίκα Μ.<sup>β</sup>, Πετεινάκη Έ.<sup>γ</sup>

Γουργουλιάνης Κ.Ι.<sup>α</sup>

Προφορική Ανακοίνωση *‘Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού και ανθεκτικός στη μεθικιλίνη χρυσίζοντα σταφυλόκοκο (MRSA) που παράγει Panton- Valentine Λευκοκτονίνη’*

16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Αθήνα, 2007

21. Παπαλά Μ. Γερογιάννη Ε. Κ.Ι.Γουργουλιάνης

Αναρτημένη Ανακοίνωση *‘Ακτινολογικά και Μικροβιολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με ενεργό φυματίωση’*

16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Αθήνα, 2007

22. Παπαλά Μ., Γερογιάννη Ε., Κ.Ι.Γουργουλιάνης

Αναρτημένη Ανακοίνωση *‘Επιδημιολογικά στοιχεία ασθενών με Φυματίωση στην Κεντρική Ελλάδα’*

16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Αθήνα, 2007

23. Gerogianni I., Gravas S., Papadopoulos D., Papala M., Terzis A., Nakou M.,

K.I.Gourgoulisanis, MD Melekos

*‘Endobronchial metastasis from prostate cancer’*

European Respiratory Society Annual Congress, Stockholm, Sweden, 2007



24. Irini Gerogianni<sup>1</sup>, Maria Papala<sup>1</sup>, Dimitra Klapsa<sup>2</sup>, Elias Zinzaras<sup>3</sup>, Efi Petinaki<sup>2</sup>,  
K.I.Gourgoulianis<sup>1</sup>

*‘A New Assay for the diagnosis of Tuberculosis Infection in an Unselected  
Population’*

European Respiratory Society Annual Congress, Stockholm, Sweden, 2007

### **Εκπαιδευτική δραστηριότητα-Μόρια Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης**

1. ‘Πρόγραμμα Εκπαίδευσης στην Καρδιοπνευμονική Αναζωογόνηση’  
Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος  
Θεσσαλονίκη, 1999

2. 3<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Ωτο-Ρινο-Λαρυγγολογίας-Χειρουργικής  
Κεφαλής και Τραχήλου.

Ιατρική Εταιρεία Ωτο-Ρινο-Λαρυγγολογίας Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου  
Κεντρικής Ελλάδας  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, 2003

3. 8<sup>ο</sup> Διατομεακό Μεταπτυχιακό Σεμινάριο: ‘ Αναπνευστική Ανεπάρκεια:  
Απεικόνιση και Θεραπεία’  
Θεσσαλονίκη, 2003

4. 31<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο

Αθήνα, 2005

5. ‘Αντιβιοτικά και Αντιμετώπιση των Λοιμώξεων’

Ελληνική Εταιρεία Έρευνας Μελέτης και Εκπαίδευσης στις Λοιμώξεις

Λάρισα, 2006

6. 9<sup>ο</sup> Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος

Υπό την αιγίδα του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης

Λάρισα, 2006

7. 1<sup>ο</sup> Ουρολογικό Συμπόσιο Κεντρικής Ελλάδας

‘Σύγχρονες Τάσεις και Προβληματισμοί στην Ουρολογία’

Λάρισα, 2007

8. 18<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Πανελληνίας Εταιρείας ΩΡΛ-Χειρουργικής

Κεφαλής και Τραχήλου και 6<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Εταιρείας ΩΡΛ-  
χειρουργικής και Τραχήλου

Λάρισα, 2007

9. Εταιρεία Μελέτης Πνευμονοπαθειών και Επαγγελματικών Παθήσεων Θώρακος  
Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία, Ελληνική Ένωση κατά της Φυματίωσης και  
των Νόσων του Αναπνευστικού Συστήματος

Θεσσαλονίκη, 2007

10. ‘Καρκίνος του Μαστού’

Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία-Τμήμα Μαστού

Τρίκαλα, 2007

11. 10<sup>ο</sup> Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος

Υπό την αιγίδα του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης

Λάρισα, 2007

12. 1ο Πανελλήνιο Σεμινάριο Πειραματικής Βιοϊατρικής Έρευνας

Ερευνητικό – Πειραματικό Κέντρο ELPEN A.E.

Αθήνα, 2007

13. 2007-2008: Συμμετοχή σε: ‘1<sup>ος</sup> Μετεκπαιδευτικός κύκλος Εξειδίκευσης/IBET

2007-2008-ANTIBIOTIKA. Δράση-Αντοχή-Θεραπεία με βάση τις ενδείξεις.’

Ινστιτούτο Βιοϊατρικής Έρευνας και Τεχνολογίας

14. 2004-σήμερα: τακτικά μαθήματα στην Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική  
Κλινική Θεσσαλίας με θέματα ποικίλης ύλης

### **Ξένες γλώσσες**

Αγγλικά : Κάτοχος του First Certificate και του Certificate of Proficiency του Πανεπιστημίου  
Michigan της Αμερικής

Επίσης, κάτοχος της επάρκειας διδασκαλίας της Αγγλικής γλώσσας.

### **Ηλεκτρονικοί Υπολογιστές**

Κάτοχος του πτυχίου επάρκειας γνώσης Ηλεκτρονικών Υπολογιστών: ECDL

### Άλλες επιστημονικές δραστηριότητες.

Συμμετοχή σε Διδακτορική Διατριβή Επιδημιολογικής Μελέτης για τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια στη Θεσσαλία .Διοργανώθηκε από την Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με επικεφαλής τον Καθηγητή κ Κ. Γουργουλιάνη και διδάκτορα την ειδικευόμενη Γενικής Ιατρικής κ.Φωτεινή Καραχάλιου, τα έτη 2004-2007

Συμμετοχή σε επιδημιολογικές μελέτες για τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια Διοργανώθηκε από την Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με επικεφαλής τον Καθηγητή Πνευμονολογίας κ Κ.Γουργουλιάνη, στις εξής περιοχές:

Τύρναβος- Ν.Λάρισας, Αράχωβα, Φάρσαλα-Ν.Καρδίτσης, Μουζάκι-Ν.Καρδίτσης, Αλμυρός- Ν.Μαγνησίας, Βελεστίνο-Ν.Μαγνησίας, Αλόνησος-Ν.Μαγνησίας, Σούρπη-Ν.Μαγνησίας, Παλαμάς-Ν.Καρδίτσης.

Συμμετοχή σε εκδήλωση της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, την Παγκόσμια ημέρα Βρογχικού Άσθματος, που περιέλαβε απαντήσεις σε ερωτήσεις του κοινού μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας, με επικεφαλής τον Καθηγητή Πνευμονολογίας κ Κ.Γουργουλιάνη.  
2 Μαΐου 2006

Συμμετοχή σε επιδημιολογική μελέτη για τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

### Λοιπά:

Μέλος της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρίας.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	<u>Σελ.</u>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	25
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
<b>1. ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ</b>	
1Α. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ .....	29
1Β. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ .....	33
1Γ. ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ .....	41
1Γα. Πηγή .....	41
1Γβ. Περιβαλλοντολογικοί παράγοντες .....	44
1Γγ. Συνθήκες έκθεσης .....	45
1Γδ. Παράγοντες που σχετίζονται με τον ξενιστή .....	46
<b>2. ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ</b>	
2Α. ΤΟ ΑΝΤΙΓΟΝΟ .....	47
2Β. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ .....	48
2Γ. ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ .....	49
2Γα. Αίτια ψευδώς θετικής δερματικής δοκιμασίας .....	50
2Γβ. Αίτια ψευδώς αρνητικής δερματικής δοκιμασίας .....	51
2Γγ. Ερμηνεία διήθησης της δερματική δοκιμασίας .....	52
<b>3. Η INF-<math>\gamma</math> ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ</b> .....	53
<b>4. ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ</b> .....	55
4Α. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ .....	55
4Β. ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΙΚΟΝΕΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ .....	57

4Γ. ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΓΙΑ ΜΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ .....	59
<b>5. ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ .....</b>	<b>60</b>
5Α. ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΣΕ	
HIV ΜΟΛΥΣΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ .....	61
5Β. ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ .....	61
5Γ. ΦΥΜΑΤΙΩΔΗΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΤΙΔΑ .....	63
5Δ. ΦΥΜΑΤΙΩΔΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ .....	64
5Ε. ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΟΥΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ .....	65
5ΣΤ. ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΟΣΤΩΝ .....	67
5Ζ. ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ .....	69
5Η. ΦΥΜΑΤΙΩΔΗΣ ΠΕΡΙΤΟΝΙΤΙΔΑ .....	71
5Θ. ΦΥΜΑΤΙΩΔΗΣ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑ .....	72
<b>6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΥΜΑΤΙΩΔΟΥΣ ΝΟΣΟΥ .....</b>	<b>74</b>
6Α.ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	
ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ .....	77
6Β.Η ΑΠΟΦΑΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ .....	79
6Γ.ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ	
ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ .....	80
6Δ. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ .....	81
6Ε. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ .....	82
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
<b>1.ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....</b>	<b>87</b>
<b>2.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ .....</b>	<b>88</b>
2Α. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	89

2B. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΟΡΩΝ .....	89
2Γ. ΜΕΘΟΔΟΣ QFT-GOLD .....	91
2Δ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....	92
<b>3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>93</b>
<b>4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....</b>	<b>109</b>
<b>5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>122</b>
<b>6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....</b>	<b>125</b>
<b>7. SUMMURY .....</b>	<b>128</b>



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το πρόβλημα της φυματίωσης είναι παγκόσμιο με επίπτωση κυρίως στις υποανάπτυκτες ή αναπτυσσόμενες χώρες. Ειδικότερα στην Ελλάδα, θεωρείται ότι η φυματίωση παρουσιάζει μικρή νοσηρότητα, αν και η έκταση του προβλήματος δεν είναι γνωστή λόγω της ελλείψεως αξιόπιστων στατιστικών στοιχείων. Η γεωγραφική κατανομή της φυματίωσης στη χώρα μας και η πραγματική επίπτωση της νόσου είναι στοιχεία που αμφισβητούνται σοβαρά.<sup>1</sup> Για τον έλεγχο της φυματίωσης, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας θέτει σε εφαρμογή δυναμικά και ευέλικτα προγράμματα, προσαρμοσμένα στις οργανωτικές και οικονομικές δυνατότητες κάθε χώρας, ειδικά με την παρουσία των συνεχώς αυξανόμενων προδιαθεσικών παραγόντων ανάπτυξης της νόσου όπως η μετανάστευση από χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης, η νοσηρότητα από τον ιό του HIV και τα νοσήματα με ανοσοβιολογική ανεπάρκεια.<sup>2</sup>

Το πρόγραμμα ελέγχου και προλήψεως της φυματίωσης περιλαμβάνει τρεις βασικούς στόχους, την αναζήτηση των ασθενών με θετικά πτύελα για το μυκοβακτηρίδιο, τον εμβολιασμό BCG και τη χημειοπροφύλαξη ατόμων που έχουν έρθει σε επαφή με κρούσμα φυματίωσης.<sup>2</sup>

Ο εντοπισμός των πασχόντων από φυματίωση με θετικά πτύελα είναι το κύριο σημείο στο πρόγραμμα ελέγχου της φυματίωσης. Ο στόχος αυτός αποσκοπεί στη θεραπεία των ασθενών και συνεπώς στη διακοπή της αλυσίδας μετάδοσης των μυκοβακτηριδίων. Ο σκοπός αυτός επιτυγχάνεται με την κλινική εξέταση, τον ακτινολογικό και μικροβιολογικό έλεγχο.

Η κλινική εξέταση έχει ιδιαίτερη σημασία για τη διάγνωση ενός πάσχοντα με ευρήματα που συνηγορούν υπέρ της φυματίωσης σε συνδυασμό πάντα με το ιστορικό του και την επαφή με άτομα πάσχοντα από επιβεβαιωμένη φυματίωση. Απαιτείται αυξημένη ευαισθησία των ιατρών ως προς τη διαφορική διάγνωση της νόσου διότι αν και η επίπτωση της έχει μειωθεί σημαντικά, δεν έχει εξαλειφθεί πλήρως.<sup>3</sup>

Ο ακτινολογικός έλεγχος των πνευμόνων είναι απαραίτητος σε άτομα υψηλής κλινικής υποψίας για φυματίωση ως και επί ομάδων αυξημένου κινδύνου. Οι τελευταίες περιλαμβάνουν άτομα που συγχρωτίζονται με τους πάσχοντες, που εργάζονται σε σχολεία και βρεφονηπιακούς σταθμούς, που λαμβάνουν ανοσοτροποποιητικές ουσίες ή μετανάστες από χώρες με μεγάλο δείκτη ενεργού νόσου.<sup>4</sup>

Η ανεύρεση των μυκοβακτηριδίων στην αντικειμενοφόρο πλάκα και η απομόνωσή τους με την καλλιέργεια από ποικίλα δείγματα όπως πτύελα, βρογχικές εκκρίσεις, φλεγμονώδη εκκρίματα, ιστός, είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της φυματίωσης. Είναι απαραίτητη επίσης η διενέργεια των δοκιμασιών ευαισθησίας στις αντιφυματικές ουσίες προς αποφυγή λήψης λανθασμένης θεραπείας αφού τα τελευταία έτη παρατηρείται αύξηση της ανθεκτικότητας στα αντιφυματικά φάρμακα.<sup>1</sup>

Η δερματική δοκιμασία φυματίνης είναι χρήσιμη για την αποκάλυψη πρόσφατης μόλυνσης από το μυκοβακτηρίδιο αν και είναι μέθοδος με πολλούς περιορισμούς. Αδήριτη αναγκαιότητα αποτελεί η διενέργειά της από εκπαιδευμένο προσωπικό και η εφαρμογή της να γίνεται σύμφωνα με την διεθνώς αποδεκτή τεχνική. Στο πρόγραμμα επιπλέον πρόληψης της φυματίωσης περιλαμβάνεται και ο αντιφυματικός εμβολιασμός BCG, αν και για το κεφάλαιο αυτό, οι απόψεις είναι αντικρουόμενες. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο εμβολιασμός BCG κατά τη γέννηση, ή λίγο αργότερα, προστατεύει σημαντικά τα παιδιά από φυματιώδη μηνιγγίτιδα και γενικευμένη

φυματίωση. Δεδομένου ότι ο εμβολιασμός μπορεί να ελαττώσει τη θνησιμότητα από φυματίωση, συνιστάται η συνέχισή του σε περιοχές με αυξημένη επίπτωση της νόσου. Δεν συστήνεται η επανάληψη του εμβολίου.<sup>4</sup>

Τέλος, στην προσπάθεια αναστολής της μετάδοσης της φυματίωσης, εντάσσεται και η χημειοπροφύλαξη των ατόμων που έχουν μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο. Αρχικά η χημειοπροφύλαξη περιελάμβανε την ισονιαζίδη για 9 μήνες κατά μέσο όρο με όρια μεταξύ 6 και 12 μηνών. Αργότερα, η μόλυνση θεωρήθηκε ως υποκλινική μορφή λοιμώξεως (λανθάνουσα φυματίωση) και άρχισε να εφαρμόζεται η χορήγηση συνδυασμού ισονιαζίδης με ριφαμπικίνη επί 6 μήνες ιδίως σε άτομα υψηλού κινδύνου. Ασθενείς που έχουν μολυνθεί από τον ιό του HIV μπορεί να αναπτύξουν φυματίωση η οποία συνήθως οφείλεται σε ενεργοποίηση μικροβίων από παλαιά μόλυνση. Συνεπώς είναι σκόπιμη η εφαρμογή χημειοπροφύλαξης σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>5</sup>

Με βάση τα παραπάνω αλλά και ως μια προσπάθεια για τη βελτίωση της καταγραφής των επιδημιολογικών παραμέτρων της φυματίωσης στη χώρα μας, σχεδιάστηκε η δική μας μελέτη η οποία περιλαμβάνει στοιχεία της παρακολούθησης των κρουσμάτων φυματίωσης αλλά και των ατόμων του στενού τους περιβάλλοντα τα οποία ελέγχθηκαν για πιθανή μόλυνση στην Κεντρική Ελλάδα τα έτη 2001 έως 2006. Τα αποτελέσματα της μελέτης, σε σύγκριση με της υπόλοιπης Ελλάδας αλλά και άλλων Ευρωπαϊκών ίσως οδηγήσουν σε χρήσιμα συμπεράσματα όσον αφορά την επιδημιολογική κατάσταση του λοιμώδους αυτού μεταδοτικού νοσήματος.

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1.ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

### 1Α.ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η φυματίωση είναι ασθένεια με ιδιόμορφους επιδημιολογικούς χαρακτήρες, συνοδεύει τον άνθρωπο από το προϊστορικό του παρελθόν και η ιστορία της συνδέεται αναπόφευκτα με την ιστορία του πολιτισμού. Πιστεύεται ότι είναι η παλιότερη ανθρώπινη μεταδοτική ασθένεια και εξακολουθεί να παραμένει μια διαρκής απειλή ιδίως μετά την πρόσφατη σύνδεσή της με το AIDS. Στην Ευρώπη τον 18<sup>ο</sup> αιώνα χαρακτηριζόταν ως ο « αρχηγός των στρατιωτών του θανάτου », ενώ έναν αιώνα αργότερα την αποκάλεσαν « η λευκή χολέρα ». <sup>6</sup>

Το κενό από την έλλειψη γραπτών αναφορών για τη φυματίωση την προϊστορική περίοδο καλύπτουν πολυάριθμοι Ευρωπαϊκοί και Αιγυπτιακοί σκελετοί και οι φυματιώδεις αλλοιώσεις στις μούμιες. Έχει βρεθεί μεγάλος αριθμός οστών με φυματιώδεις αλλοιώσεις σε διάφορα αιγυπτιακά νεκροταφεία και με αυτή την αφορμή πιστεύεται ότι τα νεκροταφεία αυτά ανήκαν σε υποτυπώδη σανατόρια. <sup>7</sup> Οι περίφημοι Αιγυπτιακοί πάπυροι αναφέρονται σε περιπτώσεις τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας ενώ Κινέζικα γραπτά του 2.700 π.Χ. περιγράφουν πυρετό και βήχα τα οποία συνδυαζόμενα με την αιμόπτυση, την αποβολή πτυέλων και τη γενικευμένη κακουχία, αποτελούν ισχυρές ενδείξεις πνευμονικής φυματίωσης. Στην αρχαία Μεσοποταμία πολλές αναφορές στη φυματίωση, σε σφηνοειδή γραφή, γίνονται στις πήλινες πλάκες που αποκαλύφθηκαν στις τελευταίες ανασκαφές της Νινευή. <sup>6</sup>

Στους Αρχαίους χρόνους, ο Ιπποκράτης (460-377 π.Χ.) πρώτος απορρίπτει κάθε μαγικό ή θεικό στοιχείο, προλήψεις και δεισιδαιμονίες και περιγράφει με ακρίβεια τις

κλινικές εκδηλώσεις της φυματίωσης. Στον Ιπποκράτη αποδίδεται και ο όρος «φθίση» που θα παραμείνει στη βιβλιογραφία μέχρι το 1839. Η θεραπεία της φθίσης κατά τον Ιπποκράτη περιλαμβάνει κυρίως υγιεινοδιαιτητική αγωγή και κλινατοθεραπεία.<sup>8</sup> Ο Αριστοτέλης (384-322 π.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».<sup>9</sup> Ο Γαληνός (130-200 μ.Χ.) , χαρακτήρισε τη φθίση ως μια αιματηρή εξέλκωση των πνευμόνων που πιθανότατα οφείλεται σε τραύμα ή σε εισπνοή μολυσμένων σωματικών υγρών, από τους ανώτερους αεραγωγούς. Όσον αφορά στη θεραπευτική αντιμετώπιση της φυματίωσης, ο Γαληνός δέχεται τις Ιπποκρατικές θέσεις αλλά γίνεται και οπαδός της « θηριακής » και της « οποθεραπείας » που χρησιμοποιήθηκαν έως τα μέσα του 18<sup>ου</sup> αιώνα.<sup>10,11</sup>

Μέχρι την περίοδο της Αναγέννησης, οι ισχύουσες απόψεις για τη φυματίωση είναι καθαρά θεωρητικού χαρακτήρα και στηρίζονται κυρίως στην κλινική παρατήρηση. Η εμφάνιση των πρώτων ανατόμων θα ρίξει φως στις μέχρι τότε γνώσεις για τη νόσο και θα συμβάλει σημαντικά στο να ονομασθεί η ανατέλλουσα περίοδος, Αναγεννησιακή.

Ο Ιταλός ιατροφιλόσοφος Fracastorius (1483-1553) στο βιβλίο του «De Contageone » μιλαέι για τη μετάδοση της νόσου με την εκπνοή σωματιδίων από τους μολυσμένους πνεύμονες. Ο Άγγλος Thomas Wills (1621-75) περιέγραψε τα ανατομικά ευρήματα της κεγχροειδούς και της χρόνιας ινώδους μορφής ενώ ο πατέρας της σύγχρονης παθολογοανατομίας GB Morgagni (1682-1771) πίστευε ότι πολλαπλά αίτια μπορούν αν προκαλέσουν τη φθίση.<sup>12</sup> Την εποχή που ανθεί η γαλλική ιατρική σχολή παράλληλα αναπτύσσεται και στη φιλοσοφία και στη μουσική αρκετή φιλολογία

γύρω από τη φυματίωση που θα συνεχισθεί και τον επόμενο αιώνα. Είναι επίσης η εποχή όπου η χλομάδα της όψης αποτελεί το ιδεώδες της γυναικείας ομορφιάς. Η νόσος από φθίση μετονομάζεται σε φυματίωση ( tuberculosis ) το 1839 από τον Johann Schönlein, αναγνωρίζοντας το φυμάτιο ως τη θεμελιακή ανατομική βλάβη.<sup>13, 14</sup>

Σταθμός στην ιστορία της νόσου αποτελεί η ανακάλυψη του βακίλλου από τον Koch (1882). Ο Koch, χρησιμοποιώντας χρωστικές ανιλίνης, κατάφερε να απομονώσει και να ταυτοποιήσει το βάκιλλο της φυματίωσης σε κάθε ανθρώπινη ή άλλων ζώων βλάβη και κατάφερε επίσης να τον καλλιεργήσει έξω από τον οργανισμό.<sup>12,13</sup> Ο Hermann Brehmer ιδρύει το πρώτο σανατόριο για φυματικούς στο Gorbisdorf της Γερμανίας το 1854, σε συνθήκες με υψηλό υψόμετρο και ξηρό κλίμα. Το 1896 ο Roentgen (1845-1923) ανακαλύπτει τις ακτίνες X των οποίων η μεγάλη διαγνωστική αξία αποδείχθηκε στις παθήσεις του θώρακα και ειδικά στη διάγνωση της φυματίωσης.<sup>14</sup> Ο Αμερικανός Selman A. Waksman (1888-1973), με την ανακάλυψη της στρεπτομυκίνης (1944), είναι ο πρωτοπόρος του πιο σημαντικού αντιβιοτικού μετά την πενικιλίνη.<sup>13</sup>

Οι Calmette-Guérin το 1921 στο ινστιτούτο Pasteur (Lille), παρασκεύασαν το εμβόλιο ζώντων βακίλλων BCG, για το οποίο χρειάστηκαν 231 περάσματα μέχρις ότου να αποδειχθεί ότι αυτό το στέλεχος δεν προκαλούσε βλάβες σε πειραματόζωα. Στη θλιβερή πορεία της φυματίωσης, καταγράφονται και τα θύματα στην πόλη Lübeck της Γερμανίας (1930), όπου κατά λάθος αντί για εμβόλιο, χορηγήθηκαν παθογόνοι βάκιλοι, με αποτέλεσμα το θάνατο 73 παιδιών. Η προσωπικότητα που δεσπόζει σε όλη αυτή την περίοδο είναι εκείνη του Robert Koch, περιγράφοντας το βάκιλο του Koch σε μια από τις σημαντικότερες ανακοινώσεις στα ιατρικά χρονικά, σε συνέδριο στο Βερολίνο.<sup>13</sup>

Από τις αρχές του 19<sup>ου</sup> αιώνα η φυματίωση θεωρούνταν νόσος ενδημική. Οι θάνατοι από τη νόσο στη Βόρειο Αμερική ήταν περίπου διπλάσιοι στους μαύρους σε σχέση με τους λευκούς. Στο τέλος του 19<sup>ου</sup> αιώνα, στη φυματίωση αποδίδονταν το 23% περίπου των θανάτων στο Βερολίνο. Στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα παρατηρήθηκε αύξηση της φυματίωσης ανάλογη με την πυκνότητα του πληθυσμού στις ευρωπαϊκές πόλεις κάτι που αποδόθηκε στην αστυφιλία, στη βιομηχανοποίηση των πόλεων, στις κακές συνθήκες εργασίας και στην ανάπτυξη των μέσων συγκοινωνίας. Τις πρώτες δεκαετίες του 20<sup>ου</sup> αιώνα όλα σχεδόν τα νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος αποδίδονταν στη φυματίωση.

Η φυματίωση στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα μάστιζε την Ελλάδα. Περίπου 35-40.000 Έλληνες πέθαιναν κάθε χρόνο. Στα πρώτα 30 χρόνια του 20<sup>ου</sup> αιώνα υπολογίζεται ότι η Ελλάδα έχασε από τον πληθυσμό της 1.000.000 εξαιτίας της φυματίωσης. Ο «δεκάλογος κατά της φθίσεως », που είχε εκδοθεί από τον Πανελλήνιο Σύνδεσμο κατά της φυματίωσης στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα, προέτρεπε τους φυματικούς μεταξύ άλλων να μην παντρεύονται, να κοιμούνται σε χωριστό δωμάτιο, να έχουν ανοικτά παράθυρα και ιδιαίτερα μαχαίρια, κουτάλια και κλινოსκεπάσματα.<sup>15</sup>

Το Μάιο του 1909 οργανώθηκε στην Ελλάδα το πρώτο Πανελλήνιο ιατρικό συνέδριο κατά της φυματίωσης. Στο συνέδριο αυτό τονίστηκε για μια ακόμη φορά η ανάγκη ίδρυσης σανατορίων. Το 1912 οργανώθηκε στο Βόλο, το δεύτερο Πανελλήνιο συνέδριο κατά της φυματίωσης, με τη συμμετοχή γιατρών και εκπροσώπων του κράτους , κοινωνιολόγων και φιλανθρώπων. Τα συμπεράσματα του συνεδρίου ήταν, η επίσπευση της ψήφισης νόμων περί δημόσιας υγείας, η διδασκαλία υγιεινής στα σχολεία, τα μαθήματα να γίνονται τις περισσότερες ώρες στην ύπαιθρο, μερικά μοναστήρια να μετατραπούν σε φθισιατρεία και να γίνεται έλεγχος των μεταναστών



πριν την εγκατάστασή τους στην Ελλάδα.<sup>16,17</sup> Το 1939 δημιουργείται ένα σύγχρονο για την εποχή νοσοκομείο-σανατόριο με δύναμη 2.000 κλινών, που προσέφερε τεράστιες υπηρεσίες στους πάσχοντες από φυματίωση.<sup>18</sup> Στη βαθμιαία μεταβολή της ζοφερής εικόνας των αρχών του 20<sup>ου</sup> αιώνα όσον αφορά τη φυματίωση στη χώρα μας, σημαντική ήταν η συμβολή της σταδιακής εφαρμογής των αντιφυματικών φαρμάκων από το τέλος της τέταρτης δεκαετίας. Τα αντιφυματικά φάρμακα που άλλαξαν ριζικά την 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 άμβλυνση του προβλήματος της φυματίωσης στη χώρα μας.<sup>19,20</sup>

## 1B.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Η φυματίωση ακολουθεί την ανθρωπότητα από τους προϊστορικούς χρόνους και αναπτύσσεται κατά επιδημικά κύματα, η χρονική διάρκεια των οποίων κυμαίνεται από 3 έως 4 αιώνες. Στην Ευρώπη, το τελευταίο επιδημικό κύμα άρχισε πριν 300 χρόνια, μεταδόθηκε στην Αμερική και τώρα βρίσκεται σε ύφεση με το κατιόν σκέλος του αποπλατυσμένο, με τρεις οδοντώσεις. Οι δύο πρώτες αντιστοιχούν στους δύο παγκοσμίους πολέμους, ενώ η τρίτη αντιστοιχεί στην έξαρση της δεκαετίας του 1980.<sup>21, 22</sup>

Προκειμένου να προσδιοριστεί η περιγραφική επιδημιολογία της φυματίωσης, χρησιμοποιούνται διεθνώς κάποιοι δείκτες, όπως : ο επιπολασμός και η επίπτωση της μόλυνσης από το μυκοβακτηρίδιο, ο επιπολασμός και η επίπτωση της ενεργού νόσου καθώς και η θνησιμότητα από τη φυματίωση. Μόλυνση θεωρείται η θετικοποίηση της

φυματινικής δερματικής δοκιμασίας. Ο ρόλος των παραπάνω παραμέτρων είναι η περιγραφή της κατάστασης της φυματίωσης σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό και με σύγκριση αυτών στο πέρασμα του χρόνου, να δίνεται η δυνατότητα καθορισμού των επιπτώσεων, της φυσικής ιστορίας και των αποτελεσμάτων ελέγχου αυτής.

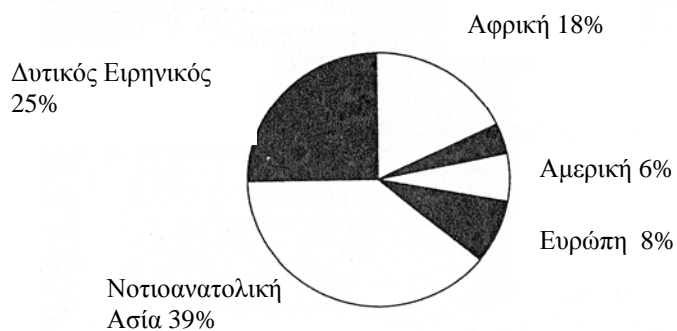
Έτσι, ο επιπολασμός της μόλυνσης, σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό, καθορίζεται από τον αριθμό των ατόμων του πληθυσμού που έχουν μολυνθεί πολλαπλασιαζόμενος με το 100. Επίπτωση της μόλυνσης σε συγκεκριμένο πληθυσμό, αποτελεί ο αριθμός των νέων μολύνσεων στον πληθυσμό κάθε χρόνο, πολλαπλασιαζόμενος με το 100. Παρόμοια, επιπολασμό της φυματίωσης αποτελεί ο συνολικός αριθμός των ενεργών κρουσμάτων ανά 100.000 πληθυσμού και επίπτωση, ο αριθμός των νέων περιπτώσεων ενεργού νόσου ανά 100.000 πληθυσμού κάθε έτος. Τέλος, η θνησιμότητα εξαιτίας της φυματίωσης αποδίδεται με τον αριθμό των θανάτων ανά 100.000 πληθυσμού κατά τη διάρκεια ενός έτους.<sup>23</sup>

Σε παγκόσμια κλίμακα, οι επιδημιολογικοί αυτοί όροι είναι συχνά ανακριβείς.<sup>24</sup> Παρ' όλα αυτά, τα διαθέσιμα στοιχεία αποδεικνύουν ότι η φυματίωση αποτελεί τεραστίων διαστάσεων πρόβλημα παγκοσμίως. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι το ένα τρίτο του παγκοσμίου πληθυσμού (1.9 δισεκατομμύρια) έχει μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης ( *M. Tuberculosis*). Πιστεύεται ότι προκαλεί τουλάχιστο 3 εκατομμύρια θανάτους κάθε χρόνο και ο ετήσιος αριθμός των νέων περιπτώσεων ανέρχεται στα 8 εκατομμύρια.<sup>25, 26, 27, 28, 29</sup> Από τις νέες αυτές περιπτώσεις, πιθανότατα στο 50% έχει αναγνωριστεί το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης με την τεχνική της άμεσης χρώσης των πτυέλων και στο υπόλοιπο 50% έχει απομονωθεί με τις ποικίλες μεθόδους καλλιιεργειών. Εξαιτίας του περιορισμού της παγκόσμιας επιτήρησης και του συστήματος δηλώσεων των νέων κρουσμάτων

φυματίωσης, μόνο 3,8 εκατομμύρια περιπτώσεις ( λιγότερο του μισού από το συνολικό εκτιμώμενο αριθμό), δηλώθηκαν στον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το έτος 1996.

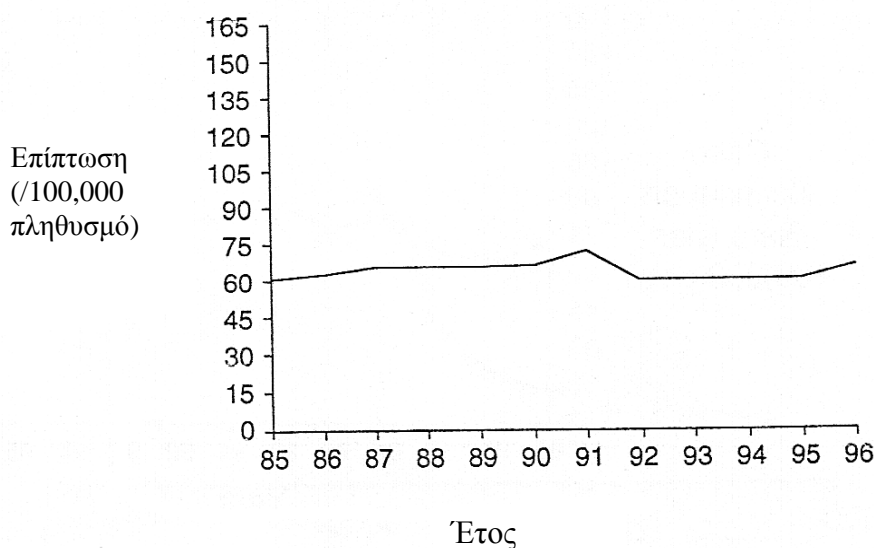
(Διάγραμμα Α)

**Διάγραμμα Α.** Κατανομή νέων περιπτώσεων Φυματίωσης σε κάθε χώρα σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας



Στο διάγραμμα Β, φαίνεται η παγκόσμια τάση του ποσοστού δήλωσης των κρουσμάτων από το 1985 έως το 1996, με βάση στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.<sup>26</sup> (Διάγραμμα Β) Τα ποσοστά έχουν παραμείνει σταθερά κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

## Διάγραμμα Β. Παγκόσμια επίπτωση Φυματίωσης τα έτη 1985-1996



Η αύξηση των κρουσμάτων φυματίωσης, σχετίζεται σε κάποιο βαθμό με την πανδημία της HIV μόλυνσης. Αν και ο ακριβής αριθμός των HIV μολυσμένων ασθενών με φυματίωση δεν είναι γνωστός, εκτιμάται ότι η ταυτόχρονη μόλυνση με τον ιό του AIDS και του *M. tuberculosis* είναι αρκετά συχνή. Επιπλέον, υποτίθεται ότι ένα πολύ υψηλό ποσοστό των ατόμων με ταυτόχρονη μόλυνση των δύο μικροοργανισμών, θα αναπτύξουν φυματίωση. Επομένως, η υπόθεση ότι μία από τις αιτίες αύξησης των νέων κρουσμάτων φυματίωσης αποδίδεται στη HIV μόλυνση, φαίνεται πειστική.

Η επίπτωση της ταυτόχρονης μόλυνσης με τον ιό του AIDS και του *M. Tuberculosis* είναι εμφανής κυρίως στην Αφρική.<sup>30</sup> Όπως φαίνεται στον Πίνακα Α, το

70% των ατόμων με διπλή μόλυνση, εντοπίζονται στην Αφρική. Στην Αφρική επίσης, τα ποσοστά φυματίωσης φαίνεται ότι έχουν αυξηθεί απότομα από το 1992.<sup>26</sup> Κάτι παρόμοιο συμβαίνει και στην Ασία όπου έχει παρατηρηθεί ανάλογη άνοδο της επίπτωσης της φυματίωσης σε μολυσμένα με HIV άτομα.

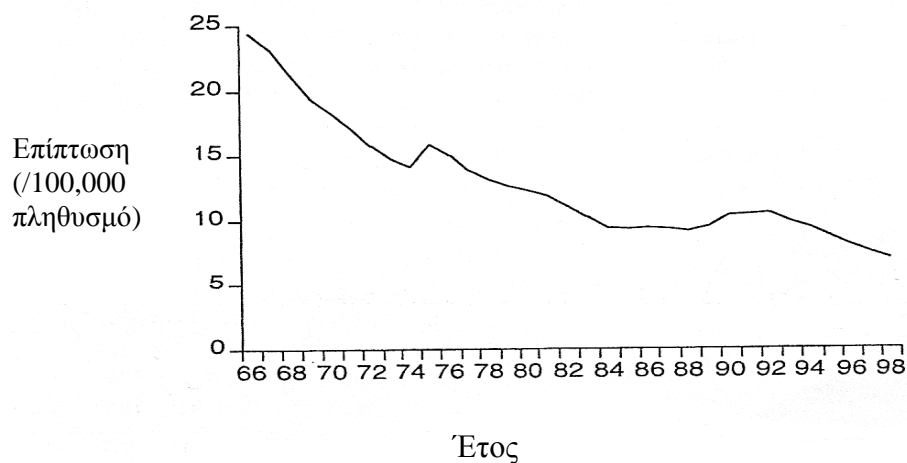
**Πίνακας Α.** Εκτιμώμενος αριθμός μολυσμένων ενηλίκων με Φυματίωση και HIV στη δεκαετία 1996

ΧΩΡΑ	HIV ΜΟΛΥΣΘΕΝΤΕΣ (ΧΙΛΙΑΔΕΣ)	TB ΜΟΛΥΣΘΕΝΤΕΣ (%)	HIV/TB ΜΟΛΥΣΘΕΝΤΕΣ	
			απόλυτος αριθμός	% συνόλου
Υπό-Σαχάρα (Αφρική)	14.000	47	6580	69.9
Β.και Κεντροανατολική Αφρική	200	22	44	0.5
Λατινική Αμερική και Καραϊβική	1570	28	440	4.7
Νότια και Νοτιοανατολική Ασία	4800	46	2208	23.5
Ανατολική Ασία και νησιά Ειρηνικού	35	43	15	0.2
Αυστραλία	13	18	2	0.02
Βόρεια Αμερική	780	8	62	0.6
Δυτική Ευρώπη	470	10	47	0.5
Δυτική Ευρώπη και Κεντρική Ασία	30	16	5	0.05
Σύνολο περιοχών	21.800		9403	100

Αν και τα ποσοστά των ενεργών κρουσμάτων φυματίωσης είναι ακόμη υψηλά στις αναπτυσσόμενες χώρες, είχε θεωρηθεί ότι είχε αρχίσει να βρίσκεται υπό έλεγχο στις περισσότερες αναπτυγμένες χώρες του κόσμου όπως και στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής. Από τις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα, τα ποσοστά θνητότητας από τη φυματίωση

ακολουθούσαν μια σταθερά φθίνουσα πορεία και η μείωση αυτή του ποσοστού επιταχύνθηκε επιπλέον από την εισαγωγή των αντιφυματικών φαρμάκων. Παρ'όλα αυτά, από το 1984 έως το 1992, τα ετήσια ποσοστά νέων περιπτώσεων διατηρήθηκαν σταθερά ή και αυξήθηκαν. Στις αρχές όμως του 1993, οι αριθμοί αυτοί μειώθηκαν πάλι και σε μερικές περιοχές η μείωση αυτή ήταν δραματική.<sup>31</sup> Οι αριθμοί των νέων κρουσμάτων κατά τη διάρκεια ενός έτους στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, φαίνεται στο Διάγραμμα Γ.

**Διάγραμμα Γ.** Τάση επίπτωσης της Φυματίωσης στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής έως το 1996.



Οι λόγοι αναζωπύρωσης της φυματίωσης στη δεκαετία 1980-90 στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής είναι πολύπλοκοι αλλά αφορούν κυρίως δύο παράγοντες: η επιδημία της μόλυνσης με τον ιό του HIV και η κακή οργάνωση των δημοσίων

συστημάτων υγείας.<sup>32,33</sup> Αθροιστικά στους παραπάνω παράγοντες, κυριάρχησαν και άλλες δύο αιτίες που ερμηνεύουν την αναζωπύρωση της νόσου στην προαναφερόμενη δεκαετία: α. το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και β. η μετανάστευση ατόμων από χώρες με υψηλό δείκτη φυματινικής μόλυνσης. Για τους παραπάνω λόγους, απαιτείται συνεχής επαγρύπνηση και προσοχή για τον έλεγχο της φυματίωσης και για τη διατήρηση της μειούμενης πορείας της επίπτωσής της.

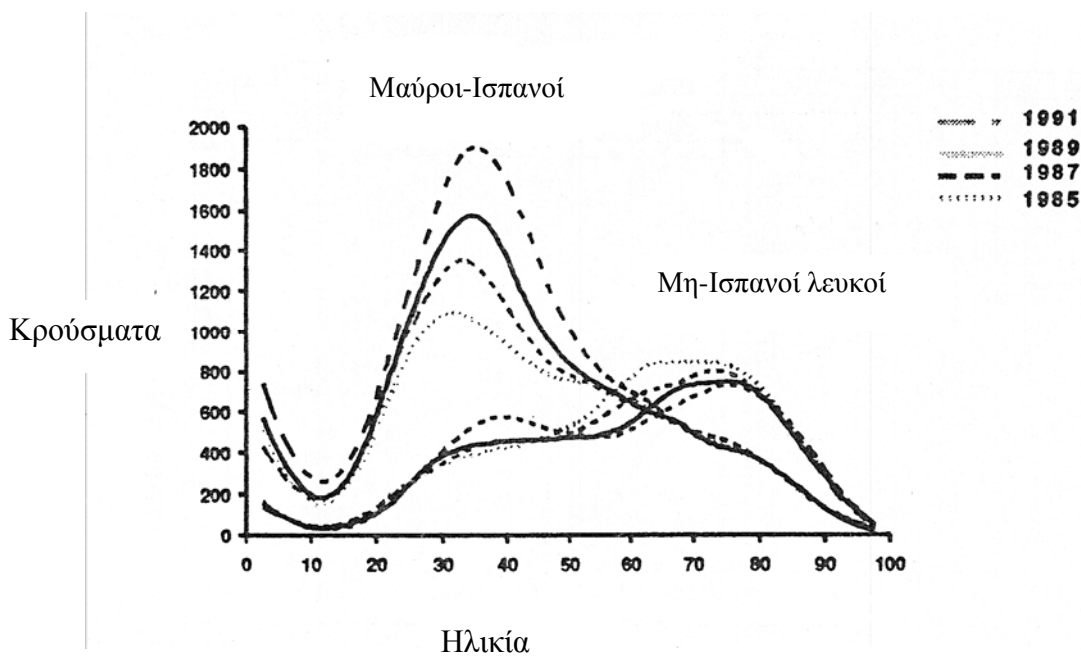
Η κατανομή των νέων κρουσμάτων φυματίωσης, διαφέρει αρκετά μεταξύ γεωγραφικών περιοχών και ομάδες πληθυσμών. Τα ποσοστά των νέων περιπτώσεων, υπολογίζονται δύο με τρεις φορές υψηλότερα σε μεγάλες αστικές περιοχές από αγροτικές περιοχές και μικρές επαρχιακές πόλεις. Το 75% των ασθενών με φυματίωση το 1997, δηλώθηκε από μεγαλουπόλεις με πληθυσμό τουλάχιστον 500.000.<sup>34</sup> Ακόμη όμως και στις αστικές περιοχές, η επίπτωση της νόσου ποικίλει, όντας υψηλότερη σε περιοχές συγκέντρωσης μεταναστών και όπου η κοινωνικοοικονομική κατάσταση του πληθυσμού είναι φτωχή. Δεν προκαλεί έκπληξη επομένως το γεγονός ότι η επίπτωση της νόσου είναι υψηλότερη στη μαύρη και κίτρινη φυλή και ιδιαίτερα στους άρρενες.

35

Φαίνεται επίσης ότι στην Αμερική και σε άλλες αναπτυγμένες χώρες, τα ποσοστά φυματίωσης έχουν την τάση να αυξάνονται με την αύξηση της ηλικίας. Σε περιοχές με χαμηλή επίπτωση φυματίωσης, η νόσος προκύπτει πιο συχνά ως συνέπεια αναζωπύρωσης της μόλυνσης που είχε πραγματοποιηθεί έτη ή δεκαετίες παλιότερα. Ο ηλικιωμένος, είναι πιο πιθανό να έχει μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο έχοντας ζήσει περισσότερο έτη και σε περιόδους στις οποίες η επίπτωση της φυματίωσης υπήρξε υψηλότερη από ό,τι είναι σήμερα. Αναμφίβολα αυτό το γεγονός, αυξάνει τον κίνδυνο ενεργού νόσου σε κάποιο ήδη μολυσμένο ηλικιωμένο άτομο, συγκριτικά με κάποιο

νεότερο. Τέλος, στο Διάγραμμα Δ απεικονίζονται τα κρούσματα φυματίωσης, ανάλογα με τη φυλή/έθνος και την ηλικία, τη χρονική διάρκεια 1985 έως 1991, αντικατοπτρίζοντας την αναζωπύρωση της νόσου και την αύξηση της επίπτωσή της σε νεαρές ηλικίες. (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta GA)

**Διάγραμμα Δ.** Αριθμοί των κρουσμάτων Φυματίωσης με βάση την κατανομή εθνικότητας και ηλικίας από το 1985 έως το 1991.





## 1Γ. ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Η λοιμογόνος δύναμη του βακτηριδίου, δηλαδή η ικανότητά 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. Το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης (ανθρώπειος τύπος) προσβάλλει κατά κύριο λόγο τον άνθρωπο και λιγότερο τα βοοειδή, το μυκοβακτηρίδιο *bovis* κυρίως τα βοοειδή και λιγότερο τον άνθρωπο.<sup>36</sup> 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.<sup>37</sup>

Η γνώση των παραγόντων που συντελούν στη μετάδοση του μυκοβακτηριδίου και της αλληλουχία των αντιδράσεων μέσω της οποίας αναπτύσσεται η νόσος, είναι εξέχουσας σημασίας για την οργάνωση των μέτρων ελέγχου της νόσου και τον καθορισμό των προδιαθεσικών παραγόντων μόλυνσης σε στενή επαφή με ενεργό κρούσμα.<sup>38</sup> Η μετάδοση του μυκοβακτηριδίου επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως είναι η πηγή μετάδοσης, οι συνθήκες επαφής και το περιβάλλον. Ένας πιθανός επιπρόσθετος παράγοντας είναι η μολυσματικότητα του μικροοργανισμού, αν και το τελευταίο είναι κάτι που δεν μπορεί να εκτιμηθεί με ακρίβεια.

### 1Γα. Πηγή

Η μετάδοση του *M.tuberculosis* αποτελεί ένα κλασικό παράδειγμα της αερογενούς μόλυνσης.<sup>39</sup> Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις, η φυματιώδης μόλυνση πραγματοποιείται με την εισπνοή ενός ή περισσότερων βακίλλων που περιέχονται σε

σταγονίδιο μεγέθους 1-5μm και το οποίο φθάνει στις κυψελίδες. Θεωρείται ότι ένας ασθενής με ενεργό φυματίωση είναι μεταδοτικός, όταν το φορτίο των μικροοργανισμών έρχεται σε επαφή με την ατμόσφαιρα του περιβάλλοντος. Αυτό σημαίνει ότι μόνο οι ασθενείς με πνευμονική φυματίωση μπορούν να μεταδώσουν τη νόσο. Έτσι, όταν η απόχρεμψη ενός ασθενούς έρθει σε επαφή με τον ατμοσφαιρικό αέρα και εξατμιστεί άμεσα το νερό που περιέχεται εντός, παραμένει ένα πολύ μικρό τμήμα στερεού υλικού το οποίο μπορεί να περιέχει και έναν μόνο βάκιλλο. Ένας μοναδικός βάκιλλος σε ένα σταγονίδιο, ίσως είναι πιο επικίνδυνος να μολύνει έναν οργανισμό από έναν τεράστιο αριθμό βακίλλων που περιέχονται σε μεγαλύτερο όγκο πτυέλων μιας και οι τελευταίοι πιθανότατα θα εναποτεθούν στους ανώτερους αεραγωγούς και θα απομακρυνθούν από το βλεννοκροσσωτό επιθήλιο και δεν θα φθάσουν στις κυψελίδες.<sup>40</sup>

Ο βήχας, είναι ο πιο αποτελεσματικός μηχανισμός παραγωγής σταγονιδίων μέσω της απόχρεμψης. Η γρήγορη, βίαιη εκπνοή αέρα κατά τη διάρκεια ενός συμβάντος βήχα, παράγει τόσα μολυσματικά σταγονίδια όσα παράγονται κατά τη διάρκεια πέντε λεπτών ομιλίας.<sup>41</sup> Ο Riley και συνεργάτες, σε μια μελέτη συσχέτισαν τη μεταδοτικότητα ενός ασθενούς με την ένταση του βήχα.<sup>42</sup>

Τα μικροσταγονίδια είναι δυνατό επίσης να παραχθούν και κάτω από άλλες συνθήκες εκτός του βήχα, όπως είναι το φτάρνισμα, το γέλιο, το τραγούδι και η ομιλία. Ένα μοναδικό φτάρνισμα είναι ικανό να παράγει 20-40.000 σταγονίδια αλλά τα περισσότερα από αυτά είναι αρκετά μεγάλα για να περάσουν στο κατώτερο αναπνευστικό και επομένως να προκαλέσουν μόλυνση. Ο όγκος και η υφή των σταγονιδίων είναι κάποια από τα χαρακτηριστικά που επηρεάζουν τη μολυσματικότητά τους. Έτσι, τα πιο υδαρά σταγονίδια τα οποία μπορεί να καταταμηθούν σε μικρότερα, είναι πιο μολυσματικά από τα πιο παχύρρευστα. Είναι αξιοσημείωτο επίσης, ότι τα

μικροσταγονίδια τα οποία εκπέμπονται από τους ασθενείς, μένουν αιωρούμενα και μολυσματικά στον ατμοσφαιρικό αέρα για μεγάλο χρονικό διάστημα.<sup>43, 44</sup>

Για όλους τους παραπάνω λόγους, τα μέτρα προστασίας γίνονται αυτομάτως πολύ απαραίτητα για την αναστολή της μετάδοσης της νόσου. Απλές κινήσεις, όπως η κάλυψη του στόματος κατά τη διάρκεια του βήχα και η μάσκα που τοποθετείται από τους ασθενείς, μπορεί να μειώσει τον όγκο των εκπνεόμενων σταγονιδίων κατά ένα πολύ μεγάλο ποσοστό. Επίσης, η συχνή αντικατάσταση του αέρα εντός του χώρου, αποτελεί ένα από τα πιο αποτελεσματικά και μαζί απλά μέτρα για την αποστείρωση από τους αιωρούμενους βακίλλους.

Ο πιο σημαντικός παράγοντας για τον καθορισμό της μολυσματικότητας ενός ασθενούς, είναι ο όγκος του φορτίου των μικροβίων στους πνεύμονες του ασθενούς. Το τελευταίο είναι δυνατό να διαπιστωθεί από την εντόπιση της νόσου, ακτινολογική εικόνα, και από την καλλιέργεια του αντίστοιχου υλικού. Ο Canetti και συνεργάτες, απέδειξαν ότι το μικροβιακό φορτίο, εξαρτάται από τη μορφολογία της περιοχής της βλάβης. Οι λεμφαδενικές προσβεβλημένες περιοχές περιέχουν συνήθως  $10^2$ - $10^4$  οργανισμούς ενώ οι κοιλιακές περιοχές  $10^7$ - $10^9$  αντίστοιχα. Είναι εμφανές λοιπόν ότι οι ασθενείς με κοιλότητα στην ακτινογραφία θώρακα, είναι πολύ περισσότερο μεταδοτικοί συγκριτικά με τους υπόλοιπους.<sup>45</sup>

Ο πιο άμεσος τρόπος διαπίστωσης του μικροβιακού φορτίου, είναι η μικροσκοπική εξέταση πτυέλων. Ο αριθμός των μικροβίων που απαιτούνται για να είναι ορατά στην άμεση χρώση, είναι 5.000-10.000 ανά χιλιοστό πτυέλων.<sup>46</sup> Δεδομένα ποικίλων μελετών αποδεικνύουν ότι, τα άτομα που έρχονται σε επαφή με πάσχοντες, και η άμεση χρώση των πτυέλων των οποίων είναι θετική, έχουν περισσότερες πιθανότητες να μολυνθούν από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, σε σύγκριση με τα

άτομα που έρχονται σε στενή επαφή με ασθενείς με αρνητική άμεση χρώση πτυέλων και θετική ή αρνητική καλλιέργεια.<sup>47</sup>

Σε γενικές γραμμές, θεωρείται ότι, όταν ένας ασθενής λαμβάνει αντιφυματική θεραπεία, η μετάδοση των βακίλλων ελαττώνεται δραματικά, κάτι που προκαλείται από την ταχεία μείωση του μικροβιακού φορτίου που προκαλείται από τις αντιφυματικές ουσίες. Φαίνεται ότι η ουσία που δρα σε μεγαλύτερο βαθμό προς αυτή την κατεύθυνση, είναι η ισονιαζίδη. Έχει αποδειχθεί ότι, τα στελέχη τα οποία είναι ανθεκτικά στην ισονιαζίδη, είναι λιγότερο μολυσματικά από τα πλήρως ευαίσθητα στελέχη.<sup>48</sup>

Είναι πολύ σημαντικό, τέλος, ο χειρισμός ενός ασθενούς με ενεργό φυματίωση, όσον αφορά την επιστροφή στην κατοικία του και την επαφή του με το στενό του περιβάλλον. Είναι υποχρέωση των κλινικών ιατρών να εγγυηθούν ότι ο ασθενής δεν μεταδίδει πλέον έτσι ώστε να αποτελεί εν δυνάμει κίνδυνο για το περιβάλλον του όπως και το ότι είναι ικανός να λαμβάνει την αγωγή του με βάση τις οδηγίες ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος αναζωπύρωσης και η ανάπτυξη ανθεκτικότητας στα αντιφυματικά φάρμακα.

### 1Γβ. Περιβαλλοντολογικοί παράγοντες

Οι νόμοι της φυσικής υπαγορεύουν ότι από τη στιγμή που ένα μικροσταγονίδιο που εκπνέεται από το αναπνευστικό, αυτομάτως γίνεται τμήμα της ατμόσφαιρας, κάτι που σημαίνει ότι οι περιβαλλοντολογικοί παράγοντες είναι ύψιστης σημασίας στη μετάδοση του βακίλλου. Μελέτες του Loudon και συνεργατών, απέδειξαν ότι κάτω από κανονικές συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας, 60%-71% των βακίλλων επιβιώνουν

για τρεις ώρες, 48%-56% για έξι ώρες και 28%-32% για εννιά ώρες.<sup>49</sup> Κάποιοι περιβαλλοντολογικοί παράγοντες, που μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη μείωση του μικροβιακού φορτίου, με μεγάλη αποτελεσματικότητα, είναι η υπεριώδης ακτινοβολία.<sup>50</sup> Η κυριότερη χρήση της υπεριώδους ακτινοβολίας είναι σε νοσοκομεία ή κλινικές όπου κυκλοφορούν μη διαγνωσθέντες ασθενείς όπως είναι οι χώροι αναμονής.<sup>50</sup>

Η επίδραση της συγκέντρωσης των βακίλλων στον ατμοσφαιρικό αέρα και στη μετάδοση αυτών, έχει διευκρινιστεί με πολλαπλές μικροεπιδημίες οι οποίες συσχετίστηκαν κατά ένα μεγάλο ποσοστό με την ανακύκλωση του αέρα. Το πιο δραματικό παράδειγμα αποτελεί η ενδημία σε ένα πλοίο του Ναυτικού στην Αμερική, το οποίο διέθετε κλειστό κύκλωμα ανακύκλωσης του αέρα.<sup>51</sup> Το ενεργό κρούσμα ήταν συμπτωματικό με θετική άμεση χρώση πτυέλων και επομένως, αρκετά μεταδοτικός. Ως αποτέλεσμα της μοναδικής αυτής περίπτωσης, το 88% των συναδέλφων του μολύνθηκαν και 6 από αυτούς εμφάνισαν ενεργό νόσο.

### 1Γγ. Συνθήκες έκθεσης

Οι συνθήκες κάτω από τις οποίες γίνεται η έκθεση παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στον αριθμό των μολυσματικών σωματιδίων που εισπνέονται. Είναι εμφανές ότι η πιθανότητα μετάδοσης είναι μεγαλύτερη όταν η έκθεση είναι μακράς διάρκειας και τα εισπνεόμενα μικροσταγονίδια περιέχουν υψηλή συγκέντρωση βακίλλων.<sup>52</sup> Η διαπίστωση αυτή βρίσκεται σε απόλυτη συμφωνία με δεδομένα που κυριαρχούν στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής όπου έχει αποδειχθεί ότι τα ποσοστά τόσο της μόλυνσης όσο και της ενεργού νόσου είναι υψηλότερα στα άτομα που συμβιώνουν με το ενεργό κρούσμα σε σχέση με αυτά που δεν έχουν στενή επαφή.<sup>53</sup> Σε γενικές γραμμές, περίπου

το 30% των στενών επαφών του κρούσματος θα μολυνθεί με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης αλλά μόλις το 15% των υπολοίπων.

Εξαιτίας λοιπόν του υψηλού κινδύνου ανάπτυξης ενεργού νόσου των στενών επαφών, η ομάδα αυτή χαρακτηρίζεται ως υψηλού κινδύνου και ισχυρά υποψήφια για τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης.<sup>54</sup>

#### 1Γδ. Παράγοντες που σχετίζονται με τον ξενιστή

Θεωρείται γενικά ότι οι προδιαθεσικοί παράγοντες της φυματιώδους μόλυνσης είναι εξωγενείς και σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά της πηγής και του περιβάλλοντος στο οποίο συμβιώνουν. Από την άλλη πλευρά, οι συνθήκες κάτω από τις οποίες η μόλυνση θα εξελιχθεί σε ενεργό νόσο είναι ενδογενείς και σχετίζονται με την ανοσιακή απάντηση του συγκεκριμένου ατόμου. Αν και οι παραπάνω παραδοχές είναι επιβεβαιωμένες, υπάρχουν δεδομένα υψηλότερου κινδύνου μόλυνσης της μαύρης φυλής σε σχέση με τη λευκή, στις ίδιες συνθήκες έκθεσης.<sup>55</sup> Αυτό σημαίνει ότι υπάρχουν και κάποιοι άλλοι ενδογενείς παράγοντες που επηρεάζουν τη μόλυνση από το *M. Tuberculosis*.

Από τη στιγμή που ένα ζωντανό μυκοβακτηρίδιο εισέλθει στον οργανισμό και εναποτεθεί στους πνεύμονες, ενεργοποιούνται τόσο ανοσιακοί όσο και μη ανοσιακοί μηχανισμοί για την αναστολή της εξέλιξης σε μόλυνση. Από αυτούς, ο πιο σημαντικός είναι η ειδική ανοσιακή απάντηση που εκτιμάται με τη θετικοποίηση της δερματικής δοκιμασίας Mantoux.<sup>56</sup> Η αντίδραση υπερευαισθησίας που αναπτύσσεται ως απάντηση στη μυκοβακτηριδιακή μόλυνση, είναι ειδική για το κάθε είδος. Παρ' όλα αυτά, η ευαισθητοποίηση με ετερόλογα μυκοβακτηριδιακά αντιγόνα όπως ο βάκιλλος Calmette

και Guérin (BCG) ή άτυπα μυκοβακτηρίδια, αυξάνει την απόκριση των λεμφοκυττάρων και μακροφάγων στο *M.tuberculosis* και επομένως είναι δυνατό να προσφέρει κάποιο είδος προστασίας σε μετέπειτα μόλυνση με το *M.tuberculosis*.<sup>57</sup>

Σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα όπως οι μολυνθέντες με τον ιό του HIV, οι μηχανισμοί άμυνας έναντι της μόλυνσης είναι λιγότερο αποτελεσματικοί σε σχέση με τα υγιή άτομα. Έτσι, οι ασθενείς οι οποίοι μολύνονται, είναι πολύ πιθανό να αναπτύξουν ενεργό νόσο.

## **2. ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ**

Η θετική απόκριση σε δερματική δοκιμασία έγχυσης αντιγόνου, θεωρείται ότι είναι διαγνωστική της φυματιώδους μόλυνσης. Στην πραγματικότητα, η δερματική δοκιμασία είναι ο μόνος τρόπος ανίχνευσης της φυματιώδους μόλυνσης σε ασυμπτωματικά άτομα. Η δερματική δοκιμασία λοιπόν, αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο τόσο για διαγνωστικούς όσο και επιδημιολογικούς σκοπούς.

### **2Α. ΤΟ ΑΝΤΙΓΟΝΟ**

Η φυματίνη, ανακαλύφθηκε από τον Robert Koch το 1890 και χρησιμοποιήθηκε ως θεραπεία για τη φυματίωση. Σε σύντομο χρονικό διάστημα, αναγνωρίστηκαν οι

διαγνωστικές της δυνατότητες με τη χρήση της σε ζώα. Το 1934, οι Seibert και Glenn, παρασκεύασαν την purified protein derivative (PPD).<sup>58</sup> Μία από τις επόμενες μορφές της υπήρξε η διεθνώς χρησιμοποιούμενη PPD-S και αν και η αυθεντική φυματίνη είναι ακόμη διαθέσιμη, η PPD θεωρείται πιο αξιόπιστη και ευρέως χρησιμοποιούμενη.

Η φυματίνη PPD, είναι διαθέσιμη σε τρεις συγκεντρώσεις: κάθε 0.1 ml περιέχει 0.00002mg ( 1 φυματινική μονάδα [TU]) της PPD, 0.0001 mg PPD (5 TU) και 0.005 mg PPD (250 TU). Η φυματίνη της δεύτερης συγκέντρωσης χρησιμοποιείται στη καθημερινή πράξη και είναι καλά ανεκτή από ζώα και ανθρώπους. Τα αντιγόνα παρασκευάζονται σε υγρό υλικό που περιέχει το σηπτική ουσία Tween 80 για τη μείωση της προσρόφησης από το γυαλί του σωληναρίου.

Σε γενικές γραμμές η φυματίνη PPD είναι αρκετά σταθερή αλλά πρέπει να διατηρείται στην ψύξη ( όχι κατάψυξη ) και απαγορεύεται η έκθεσή της στο φως.

## 2B. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΙ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ

Η δερματική δοκιμασία φυματίνης, πραγματοποιείται με ενδοδερμική ένεση (μέθοδος Mantoux) 0.1ml (5 TU) της φυματίνης PPD. Η πιο συνήθης θέση είναι η παλαμιαία επιφάνεια του αντιβραχίονα αλλά κάθε προσιτή επιφάνεια θεωρείται δεκτή. Σε κάθε περίπτωση που η διαδικασία πραγματοποιείται σωστά, σχηματίζεται ένας ευκρινής οριοθετημένος πομφός διαμέτρου 6-10mm. Η εκτίμηση της δοκιμασίας γίνεται 48 με 72 ώρες κατόπιν της ενδοδερμικής ένεσης αλλά είναι δυνατό να καθυστερήσει για περισσότερο από μία εβδομάδα.<sup>59</sup>

Σε άτομα που εργάζονται στους χώρους υγείας και στους οποίους είναι πιθανό η δερματική δοκιμασία να επαναλαμβάνεται, συστήνεται διαδικασία δύο βημάτων έτσι



ώστε να αποφευχθεί η σύγχυση του φαινομένου booster ή αλλιώς φαινόμενο ενίσχυσης, με την πραγματική μεταστροφή. Το φαινόμενο booster συμβαίνει, όταν ένα άτομο που έχει μολυνθεί στο παρελθόν σταματά να αναπτύσσει την επιβραδυνόμενη αντίδραση υπερευαισθησίας με το πέρασμα πολλών ετών. Όταν αυτό συμβαίνει, το αποτέλεσμα μίας μοναδικής δοκιμασίας είναι ψευδώς αρνητικό αλλά η δοκιμασία είναι ικανή να προκαλέσει την επιθυμητή αντίδραση ( π.χ. boosting) .<sup>60</sup> Η επόμενη προσπάθεια θα προκαλούσε θετική αντίδραση και ίσως κατηγοριοποιούσε το άτομο στην ομάδα της πρόσφατης μεταστροφής της Mantoux. Για τη διευκρίνιση του φαινομένου ενίσχυσης και την πιο ασφαλή κατάταξη του υποψηφίου σε μολυσμένο ή όχι, μια δεύτερη δοκιμασία πραγματοποιείται σε διάστημα μίας ή δύο εβδομάδων από την αντίστοιχη πρώτη αρνητική. Εάν το αποτέλεσμα της δεύτερης δοκιμασίας αποβεί θετικό, ερμηνεύεται ως φαινόμενο ενίσχυσης, αποδεικνύοντας την παλαιότερη μόλυνση· εάν η δοκιμασία παραμείνει αρνητική, θεωρείται ότι είναι αληθώς αρνητική.<sup>59,60</sup>

Η Mantoux πρέπει να εκτιμάται με την ψηλάφηση της περιοχής στην οποία χορηγήθηκε η φυματίνη. Το μέγεθος της αντίδρασης καθορίζεται με τη μέτρηση της διαμέτρου της διήθησης. Για το σκοπό αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένας χάρακας ο οποίος δίδει ακριβή αποτελέσματα. Το μέγεθος της ερυθρότητας δεν πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη παρά μόνο η διάμετρος της διήθησης, η οποία δηλώνεται σε χιλιοστά.

## 2Γ. ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ

Η ερμηνεία της δερματικής δοκιμασίας απαιτεί κλινική εκτίμηση και κατανόηση του ρόλου της συνολικής διαδικασίας. Σε πολλές χώρες του κόσμου, ένα μεγάλο

ποσοστό του πληθυσμού μολύνεται από άτυπα μυκοβακτηρίδια που προκαλούν σε κάποιο βαθμό ευαισθητοποίηση στη φυματίνη. Αν και οι παραπάνω αντιδράσεις είναι στο σύνολό τους μικρότερες από αυτές που προκαλούνται από το *M.tuberculosis*, θέτουν πάντα τον προβληματισμό εάν η μόλυνση προέρχεται από το μυκοβακτηρίδιο ή όχι. Έπειτα από μελέτες και επιδημιολογικά δεδομένα, διήθηση ίση ή μεγαλύτερη των 10mm θεωρείται ενδεικτική μόλυνσης από το *M.tuberculosis*. Βέβαια, υπάρχουν και κάποιες ιδιαίτερες περιπτώσεις στις οποίες μικρότερη διήθηση, θα πρέπει να θέτει την υποψία μόλυνσης από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Ένα απλό παράδειγμα είναι η αντίδραση των 5 mm σε ένα παιδί με ιστορικό πρόσφατης επαφής με ενεργό κρούσμα. Όπως και σε αυτό το παράδειγμα όπως και σε άτομο μολυσμένο με τον ιό του HIV, διήθηση 5 mm θεωρείται θετική.

Μεταξύ ατόμων με χαμηλή πιθανότητα μόλυνσης από το *M.tuberculosis*, μέγεθος αντίδρασης της τάξης των 15 mm ή περισσότερο, θεωρείται θετική. Σύμφωνα πάντα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, στην Ελλάδα, θετική δερματική δοκιμασία θεωρείται ίση ή μεγαλύτερη των 10 mm. Με εξαίρεση τα παιδιά, το μέγεθος της αντίδρασης στην έγχυση του αντιγόνου, δεν σχετίζεται με την πιθανότητα ανάπτυξης ενεργού νόσου, αν και οι απόψεις σχετικά με το θέμα είναι αντικρουόμενες.

### 2Γα. Αίτια ψευδώς θετικής δερματικής δοκιμασίας

Όπως περιγράφηκε και παραπάνω, η κυριότερη αιτία ψευδώς θετικής δερματικής δοκιμασίας είναι η μόλυνση με άτυπα μυκοβακτηρίδια. Η χορήγηση επίσης του εμβολίου BCG, προκαλεί αντιδράσεις μεγαλύτερες των 9mm. Ισχύει βέβαια η παραδοχή ότι η διήθηση αποδράμει πιο σύντομα από αυτές που προκαλούνται σε αληθή

μόλυνση. Εξαιτίας όμως των στελεχών που χρησιμοποιούνται στο BCG, της δραστικότητάς του και του τρόπου χορήγησής του, η διάμετρος της διήθησης που προκαλεί ποικίλει και στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής το ιστορικό εμβολιασμού δεν λαμβάνεται υπ' όψη.<sup>61</sup>

## 2Γβ. Αίτια ψευδώς αρνητικής δερματικής δοκιμασίας

Υπάρχουν πολλές ερμηνείες για το χαρακτηρισμό μιας δερματικής δοκιμασίας ως αρνητική ενώ είναι πιθανό η μόλυνση να είναι παρούσα. Διακρίνονται σε παράγοντες που σχετίζονται με το εξεταζόμενο άτομο και σε παράγοντες που σχετίζονται με την ίδια τη δοκιμασία. Στη δεύτερη ομάδα των αιτιών συμπεριλαμβάνονται η απώλεια της δραστικότητας του αντιγόνου, ο λανθασμένος τρόπος χορήγησης της ενδοδερμικής ένεσης και η απειρία του εκτιμητή όσον αφορά τη μέτρηση της διήθησης.

Η πρώτη κατηγορία η οποία είναι και η πλέον σημαντική, περιλαμβάνει τα παρακάτω: το ιατρικό ιστορικό και τα υποκείμενα νοσήματα του εξετάζοντα όπως είναι η μόλυνση με τον ιό του HIV που επηρεάζει την αντίδραση επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας και οι κακοήθειες του συστήματος της λέμφου όπως η νόσος Hodgkin που καταστέλλει την ανοσιακή απάντηση. Η λήψη στεροειδών και ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων ελαττώνουν την αντίδραση του οργανισμού στη φυματίνη με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής λαμβάνει καθορισμένη δόση για επαρκές χρονικό διάστημα. Για τα κορτικοστεροειδή, η ελάχιστη δόση είναι 15-20mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο, καθημερινά για δύο με τρεις εβδομάδες.<sup>62</sup> Επίσης, η μεγάλη ηλικία και η υποθρεψία σχετίζονται με απώλεια της αντίδρασης του ανοσιακού συστήματος στη φυματίνη.<sup>59</sup> Τέλος, σε οξεία εισβολή της νόσου, υπάρχει το

ενδεχόμενο ελαττωμένης ή πλήρους απώλειας της ενεργοποίησης του επιβραδυνόμενου συστήματος υπερευαισθησίας.

Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι μια αρνητική δερματική δοκιμασία δεν αποκλείει την ενεργό νόσο. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι μόνο το 80% με 85% των ασθενών με επιβεβαιωμένη φυματίωση χωρίς κάποιο είδος ανοσοκαταστολής, έχουν αντιδράσεις μεγαλύτερες των 10 mm.<sup>63</sup>

Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της Mantoux σε ασθενείς με HIV μόλυνση είναι ιδιαίτερα περίπλοκη. Εξαιτίας της προοδευτικής ανοσοκαταστολής, η διάμετρος της δοκιμασίας γίνεται συνεχώς μικρότερη. Η ειδοποιός αλλαγή στο ποσοστό της αντίδρασης, φαίνεται να συμβαίνει με αριθμό CD4<sup>+</sup> 400/μl.<sup>64</sup>

## 2Γγ. Ερμηνεία της διήθησης της δερματικής δοκιμασίας

Διήθηση ίση ή μεγαλύτερη των 5 mm θεωρείται θετική στις παρακάτω περιπτώσεις: σε άτομα με μόλυνση HIV, με πρόσφατη επαφή με ενεργό κρούσμα φυματίωσης, με ακτινογραφία ενδεικτική παλαιάς φυματιώδους λοίμωξης και σε άτομα με μεταμόσχευση οργάνου και ανοσοκαταστολή με λήψη πρεδνιζόνης στη δοσολογία που προαναφέρθηκε.<sup>65,66</sup>

Διήθηση ίση ή μεγαλύτερη των 10 mm θεωρείται θετική στις παρακάτω περιπτώσεις: σε άτομα τα οποία μεταναστεύουν από χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης και βρίσκονται στη χώρα για διάστημα μικρότερο των 5 ετών, σε χρήστες τοξικών ουσιών, τροφίμους φυλακών, αστέγους, προσωπικό υγείας σε νοσοκομεία και ιδρύματα, σε ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, χρόνιας νεφρικής

ανεπάρκειας, αιματολογικών διαταραχών (λευχαιμία), κακοήθειας, απώλεια βάρους >10% του ιδανικού Σ.Β., γαστρεκτομής και τέλος σε παιδιά μικρότερα των 4 ετών ή νεογνά και εφήβους που εκτέθηκαν σε ενήλικα κατηγορίας υψηλού κινδύνου.<sup>65</sup>

Διήθηση ίση ή μεγαλύτερη των 15 mm θεωρείται θετική σε άτομα χωρίς κανένα παράγοντα κινδύνου για νόσο από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης.<sup>65</sup>

### **3. Η INF-Γ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ**

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, ένα μολυσμένο με το *M.tuberculosis*, άτομο, μπορεί να νοσήσει από φυματίωση από εβδομάδες έως μήνες μετά αλλά σε μεγάλο ποσοστό οι περισσότεροι είναι ασυμπτωματικοί. Η δερματική δοκιμασία φυματίνης είναι ένα σημαντικό εργαλείο στην ανίχνευση της λανθάνουσας φυματίωσης. Σε χώρες με χαμηλή επίπτωση της νόσου αλλά υπάρχουν σοβαροί περιορισμοί στη χρήση της.

Η αναγνώριση των γονιδίων του *M. Tuberculosis* τα οποία απουσιάζουν από τα στελέχη του εμβολίου BCG και από τα άτυπα μυκοβακτηρίδια, έχει ωθήσει στην ανάπτυξη πιο ειδικών δοκιμασιών στα πλαίσια της διάγνωσης της λανθάνουσας φυματίωσης. Τα γονίδια ESAT-6 και CFP-10 είναι απόντα από το εμβόλιο BCG και από τα πιο συχνά απαντώμενα άτυπα μυκοβακτηρίδια, εκτός των *M. Kansasii*, *M.szulgai* και *M. Marinum*. Μια in vitro δοκιμασία, με βάση τα γονίδια ESAT-6 και CFP-10 , η Quantiferon TB-Gold (QFT-G, Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia), εγκρίθηκε από την U.S Food and Drug Administration (FDA), για τη διάγνωση της μόλυνσης από το *M.tuberculosis* και την ενεργό φυματίωση.<sup>67,68</sup> Υπάρχουν τρεις γενεές της συγκεκριμένης δοκιμασίας: (i) η QuantiFERON-TB (ii) η QuantiFERON-TB Gold και (iii) η QuantiFERON-TB Gold “In Tube method”. Η

τελευταία έκδοση είναι η πιο βελτιωμένη και χρησιμοποιεί προ-γεμισμένα σωληνάρια με τα ειδικά αντιγόνα. Η μέθοδος, ανιχνεύει την απελευθέρωση της ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) στο φρέσκο αίμα από ευαισθητοποιημένα άτομα, όταν αυτό επωάζεται με τα συνθετικά αντιγόνα ESAT-6 και CFP-10, με άλλα TB-ειδικά αντιγόνα, TB7.7(Rv 2654), μέσω των T-λεμφοκυττάρων.<sup>69</sup>

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η μέθοδος QFT-G έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα από τη δερματική δοκιμασία φυματίνης στη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης. Επιπρόσθετα, ίσως έχει κάποιο ρόλο στη διάγνωση της ενεργού νόσου.<sup>70,71,72</sup>

Η μέθοδος, περιλαμβάνει δύο στάδια προετοιμασίας, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.<sup>69</sup> (1) συλλογή ολικού αίματος σε ένα σωληνάριο που περιέχει τα ειδικά αντιγόνα και σε ένα σωληνάριο μάρτυρα και επώαση κατά τη διάρκεια της νύχτας και (2) μέτρηση της παραγωγής IFN-γ με τη μέθοδο ELISA στο πλάσμα του αίματος. Συλλέγεται φλεβικό αίμα από κάθε υποψήφιο, σε δύο ηπαρινισμένα σωληνάρια, ποσότητας 1 ml για το καθένα. Το σωληνάριο μάρτυρας, περιέχει μόνο ηπαρίνη, ως αρνητικός μάρτυρας. Το άλλο σωληνάριο, περιέχει σειρές των ESAT-6 και CFP-10 και ένα πεπτίδιο από το αντιγόνο TB7.7(rv 2654, αμινοξέα 38-55). Τα σωληνάρια, ανακινούνται και επωάζονται στους 37° C για 24 ώρες, κατόπιν της οποίας φυγοκεντρώνονται και το πλάσμα φυλάσσεται στους 4-6° C έως την πραγματοποίηση της ELISA. Το όριο του θετικού αποτελέσματος της δοκιμασίας είναι  $INF-\gamma \geq 0.35$  IU/ml, όπως προτείνεται από τον κατασκευαστή, σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες.

#### **4. ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ**

Οι κλινικές μορφές της φυματίωσης ποικίλουν και εξαρτάται από έναν αριθμό παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου της θέσης της βλάβης, των αμυντικών μηχανισμών του οργανισμού και την παρουσία ή απουσία συνοδών νοσημάτων. Η νόσος της φυματίωσης περιλαμβάνει δύο κατηγορίες κλινικών εκδηλώσεων: τις συστηματικές οι οποίες σχετίζονται με την ίδια τη νόσο και τις εντοπισμένες που καθορίζονται από τα όργανα τα οποία προσβάλλονται.

#### **4Α. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ**

Οι συστηματικές κλινικές εκδηλώσεις της φυματίωσης, περιλαμβάνουν εμπύρετο, κακουχία, απώλεια βάρους, ποικίλες αιματολογικές αντιδράσεις, μεταβολικές διαταραχές και νευροψυχολογικές διαταραχές. Η συχνότητα του πυρετού στους ασθενείς με φυματίωση, ποικίλει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων μελετών και εξαρτάται κατά ένα μέρος από τον τρόπο με τον οποίο σχεδιάστηκε η κάθε μελέτη. Οι αναφορές ποικίλουν και το ποσοστό του εμπυρέτου κυμαίνεται από 35% έως 80%.<sup>73,74</sup> Η απώλεια βάρους και η κακουχία είναι λιγότερο συχνές εκδηλώσεις και ποσοτικοποιούνται πολύ πιο δύσκολα.

Όσον αφορά τις αιματολογικές διαταραχές της φυματίωσης, έχουν γίνει πολλές αναφορές αλλά είναι δύσκολο να διακριθεί εάν η φυματίωση ήταν η μοναδική αιτία.<sup>75</sup> Οι συχνότερες από αυτές είναι η αύξηση των περιφερικών λευκοκυττάρων και η αναιμία, κάθε μία από τις οποίες συμβαίνει στο 10% των ασθενών με εντοπισμένη φυματίωση. Η αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων δεν είναι συνήθως μεγάλη, εντούτοις

όμως, οι λευχαιμοειδείς αντιδράσεις δεν είναι σπάνιες. Η λευκοπενία, η αύξηση των περιφερικών μονοκυττάρων και ηωσινοφίλων έχει επίσης αναφερθεί. Η αναιμία είναι συχνό φαινόμενο, ιδιαίτερα όταν η νόσος είναι σε προχωρημένο στάδιο ή διάσπαρτη. Σε μερικές περιπτώσεις, η αναιμία ή η πανκυτοπενία μπορεί να είναι αποτέλεσμα της απευθείας προσβολής του μυελού των οστών αλλά το φαινόμενο αυτό ανήκει περισσότερο στις εντοπισμένες κλινικές εκδηλώσεις παρά στις συστηματικές.

Εκτός από την απώλεια βάρους, η πιο συχνή μεταβολική διαταραχή της φυματίωσης, είναι η υπονατρίαμια, η οποία παρατηρήθηκε στο 11% των ασθενών σε μία μελέτη.<sup>76</sup> Αργότερα βρέθηκε ότι προκλήθηκε από την παραγωγή ουσίας με λειτουργίες παρόμοιες με αυτές της αντιδιουρητικής ορμόνης, η οποία εντοπίστηκε στον προσβεβλημένο πνευμονικό ιστό.<sup>77</sup>

Σε κάποιους ασθενείς, η φυματίωση σχετίζεται με σοβαρά υποκείμενα νοσήματα. Αυτά περιλαμβάνουν τη HIV μόλυνση, τον αιθυλισμό, τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, το σακχαρώδη διαβήτη, τα νεοπλασματικά νοσήματα και τη χρήση τοξικών ουσιών. Τα συμπτώματα και σημεία των νοσημάτων αυτών, μπορούν εύκολα να αλλάξουν ή να υποκρύψουν την κλινική εικόνα της φυματίωσης και επομένως να υπάρξει καθυστέρηση ή διαφυγή της διάγνωσης, κάτι που συμβαίνει συχνά σε ασθενείς με HIV μόλυνση.<sup>78</sup> Είναι υποχρέωση λοιπόν των κλινικών ιατρών να γνωρίζουν την πιθανή συνύπαρξη τέτοιων νοσημάτων και να διαθέτουν υψηλή κλινική υποψία για το συνδυασμό δύο διαταραχών.



#### 4B. ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΙΚΟΝΕΣ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Στις αναπτυγμένες χώρες, η ακτινολογική απεικόνιση του θώρακα είναι συνήθως η πρώτη διαγνωστική εξέταση που ακολουθεί το ιστορικό και την κλινική εξέταση. Η πνευμονική φυματίωση σχεδόν πάντα προκαλεί ανιχνεύσιμες βλάβες στην ακτινογραφία θώρακα αν και στις σπάνιες περιπτώσεις ενδοβρογχικής βλάβης, η ακτινολογική εικόνα ενδεχομένως να μην είναι ενδεικτική. Στην πρωτοπαθή φυματίωση, ως αποτέλεσμα πρόσφατης μόλυνσης, η ακτινολογική απεικόνιση περιλαμβάνει διηθήσεις των μέσων και κάτω πνευμονικών πεδίων και διόγκωση των λεμφαδένων που μπορεί να προκαλέσουν ατελεκτατικά φαινόμενα.

Η φυματίωση που εκδηλώνεται πολλά χρόνια μετά τη μόλυνση (ενδογενής αναζωπύρωση) συνήθως αφορά τον άνω λοβό του ενός ή και των δύο πνευμόνων. Οι κοιλότητες είναι μια συνήθης ακτινολογική απεικόνιση σε αυτή τη μορφή της νόσου και η συχνότερη εντόπισή τους είναι ο κορυφαίος του δεξιού άνω λοβού και ο πρόσθιος του αριστερού άνω λοβού. Στη θέση της βλάβης, κατόπιν θεραπείας, αναπτύσσεται συνήθως ινώδης ιστός και επασβετώσεις. Κατά τη διάρκεια προόδου της νόσου είναι πιθανό η μόλυνση να διασπείρεται μέσω των αεραγωγών (βρογχογενής διασπορά) στους κατώτερους λοβούς ή και στον άλλο πνεύμονα. Τέλος, η διασπορά εστίας στην αιματική ή λεμφική κυκλοφορία καταλήγει σε γενικευμένη νόσο ή κεγχροειδές πρότυπο.

Η διαφορική διάγνωση της κοιλότητας στους άνω λοβούς, περιλαμβάνει τη βακτηριακή πνευμονία από σταφυλόκοκκο, κλεμψιέλλα και αναερόβιους μικροοργανισμούς. Επίσης, το ακτινολογικό αυτό πρότυπο μπορεί να προκληθεί και

από άλλα μυκοβακτηρίδια και το πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα. Στους ασθενείς με HIV μόλυνση, η ακτινολογική εικόνα εξαρτάται από το βαθμό της ανοσοκαταστολής. Η φυματίωση που προσβάλλει άτομα μολυσμένα στα αρχικά στάδια της νόσου τους, παράγει τις τυπικές ακτινολογικές εικόνες φυματίωσης με επικράτηση πνευμονικών διηθήσεων στους άνω λοβούς και κοιλοποίηση.<sup>79,80</sup> Καθώς η HIV νόσος εξελίσσεται, η ακτινολογική απεικόνιση γίνεται ολοένα και πιο άτυπη: η σπηλαιοποίηση δεν είναι συνήθης ενώ είναι συχνές οι διάχυτες διηθήσεις και η αδενοπάθεια.

Η εξέλιξη της φυματιώδους νόσου δεν μπορεί να καθοριστεί από μία μόνο ακτινογραφία θώρακα. Μία κοιλότητα μπορεί να είναι υπολειπόμενη βλάβη από παλαιά λοίμωξη ενώ αντίθετα οι περιοχές με ινώδη ιστό μπορεί να υποκρύπτουν ενεργό νόσο. Αντίθετα, η επιδείνωση της ακτινολογικής εικόνας δεν σημαίνει απαραίτητα αναζωπύρωση παλαιάς φυματιώδους μόλυνσης αν και μία τέτοια κατάσταση πρέπει να ελέγχεται. Η επιλοίμωξη των πνευμονικών περιοχών με κοινά μικρόβια, η αιμορραγία από βρογχεκτασίες και οι υπολειπόμενες κοιλότητες, προσθέτουν νέες κυψελιδικές διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακα. Επιπρόσθετα, στις ινώδεις περιοχές παλαιάς βλάβης, είναι δυνατό να αναπτυχθεί καρκίνωμα, το ονομαζόμενο scar καρκίνωμα.

Από τα παραπάνω, είναι εμφανές ότι η ακτινογραφία θώρακα, αν και πολύτιμη, δεν μπορεί να θέσει την ασφαλή διάγνωση της φυματίωσης. Είναι λοιπόν απαραίτητη μικροβιολογική επεξεργασία δειγμάτων των ασθενών λόγω των ομοιοτήτων των απεικονιστικών εικόνων ποικίλων διαταραχών στον πνεύμονα και της αβεβαιότητας της επιβεβαίωσης ή του αποκλεισμού της ενεργότητας της νόσου.

#### 4Γ. ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΓΙΑ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης της φυματίωσης μπορεί να γίνει μόνο με την απομόνωση του βακίλλου σε καλλιέργεια ή αναγνώριση ειδικών σειρών νουκλεϊκού οξέος του γενετικού του υλικού. Είναι προφανές ότι όταν πάσχει το πνευμονικό παρέγχυμα, τα πτύελα είναι το αρχικό δείγμα εκλογής, το οποίο πρέπει να συλλεχθεί τις πρώτες ώρες από τη στιγμή της κλινικής υποψίας. Τα πρωινά πτύελα έχουνε μεγαλύτερο φορτίο μικροοργανισμών και μικρότερη πιθανότητα επιλοίμωξης από τα πτύελα που συγκεντρώνονται σε πολλές ώρες.<sup>81</sup> Είναι σημαντικό, ότι δεν υπάρχει αυξημένη πιθανότητα απομόνωσης του μικροβίου σε αριθμό δειγμάτων μεγαλύτερο του πέντε και η πιθανότητα μειώνεται από το τρίτο έως το πέμπτο δείγμα ακόμη περισσότερο.<sup>81</sup>

Υπάρχουν πολλές εναλλακτικές λύσεις για τις περιπτώσεις που ο ασθενής δεν παράγει πτύελα. Η πρώτη και πιο εύκολη επιλογή είναι η πρόκληση πτυέλων με την εισπνοή υπερτονικού (3%-5%) διαλύματος χλωριούχου νατρίου παραγόμενο από νεφελοποιητή. Αν και είναι καλά ανεκτή μέθοδος από τους περισσότερους ασθενείς, υπάρχει πιθανότητα πρόκλησης βρογχόσπασμου σε ασθματικούς ασθενείς. Η λήψη γαστρικού υγρού μέσω καθετήρα έχει μικρότερη απόδοση από την πρόκληση πτυέλων και είναι πιο περίπλοκη μέθοδος και δύσκολα ανεκτή από τον ασθενή. Παρ'όλα αυτά, στα παιδιά και σε μερικούς ενήλικες είναι το μόνο δείγμα που μπορεί να εξαχθεί για μικροβιολογική επεξεργασία. Πάντα με βάση την κλινική κατάσταση του ασθενούς, το επόμενο βήμα είναι η βρογχοσκόπηση όταν δεν είναι εφικτή η παραγωγή πτυέλων. Γενικά, στη βρογχοσκοπική διαδικασία πρέπει να περιλαμβάνονται, το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και η διαβρογχική βιοψία. Η απόδοση της βρογχοσκόπησης είναι υψηλή σε κεγχροειδή φυματίωση και εντοπισμένη νόσο.<sup>82,83</sup>

Σε μερικές ιδιαίτερες περιπτώσεις, η έναρξη θεραπευτικής αγωγής μπορεί να ενδείκνυται προτού τη διενέργεια πιο επεμβατικών μεθόδων.<sup>84</sup> Ένα παράδειγμα είναι το παρακάτω: άτομο με θετική δερματική δοκιμασία φυματίνης μικρότερο των 40 ετών, μη καπνιστής, προερχόμενος από χώρα με υψηλή επίπτωση φυματίωσης και παθολογική ακτινογραφία θώρακα, είναι πιθανότερο να νοσεί από φυματίωση από κακοήθεια του πνεύμονα, ακόμη και με αρνητική καλλιέργεια πτυέλων. Σε έναν τέτοιο ασθενή, η ακτινολογική βελτίωση που συνοδεύει χρονικά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής, είναι επαρκής λόγος για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της φυματίωσης.

## **5. ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ**

Η εξωπνευμονική φυματίωση παρουσιάζει περισσότερα διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα από την πνευμονική φυματίωση. Σε αυτό, παίζει κάποιο ρόλο το γεγονός ότι είναι πιο σπάνια και οι κλινικοί ιατροί δεν είναι εξοικειωμένοι με τους χειρισμούς.<sup>85</sup> Επιπρόσθετα, η εξωπνευμονική φυματίωση, αφορά σχετικά απρόσιτες περιοχές του οργανισμού και συχνά από την ευπάθεια αυτών, μπορεί να προκληθεί μεγαλύτερη βλάβη με μικρότερο αριθμό βακίλλων. Η απομόνωση των μικροοργανισμών είναι λοιπόν σχετικά δύσκολη και απαιτούνται επεμβατικές μέθοδοι για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Η επίπτωση της εξωπνευμονικής φυματίωσης, γενικά αυξάνει με την ηλικία, εκτός από τη φυματιώδη μηνιγγίτιδα και λεμφαδενίτιδα οι οποίες είναι πιο συχνές στα παιδιά.<sup>86</sup>

## 5A. ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΣΕ HIV ΜΟΛΥΣΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Η εξωπνευμονική φυματίωση είναι συχνή σε ασθενείς με HIV μόλυνση. Αυτό οφείλεται στην ανεπάρκεια του ανοσιακού συστήματος να περιορίσει το μυκοβακτηρίδιο, κάτι που οδηγεί στην αιματογενή διασπορά και μόλυνση ενός μόνο ή ποικίλων εξωπνευμονικών περιοχών. Η φυματιώδης βακτηριαίμια έχει αποδειχθεί σε αρκετές περιπτώσεις HIV μολυσμένων ασθενών.<sup>86</sup> Εξαιτίας του παραπάνω μηχανισμού, η λήψη δειγμάτων από οποιοδήποτε ύποπτο προσβεβλημένο σημείο, είναι απαραίτητη, ακόμη και από περιοχές οι οποίες δεν είναι συμπτωματικές.

## 5B. ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Η γενικευμένη ή κεγχροειδής φυματίωση συμβαίνει εξαιτίας της ανεπάρκειας των αμυντικών μηχανισμών να περιορίσουν τη μόλυνση από το μυκοβακτηρίδιο. Η διασπορά, είναι πιθανό να προέρχεται είτε από παλαιότερη είτε από πρόσφατη φυματιώδη μόλυνση. Αν και η κεγχροειδής φυματίωση αφορά κατά κύριο λόγο τους πνεύμονες, κατατάσσεται στην εξωπνευμονική μορφή της νόσου, εξαιτίας της ποικιλίας των οργάνων που προσβάλλονται. Παλαιότερα, η κεγχροειδής φυματίωση αφορούσε κυρίως τα παιδιά, ενώ το τελευταίο διάστημα, είναι συχνή στους ενήλικες. Η επίπτωση είναι παρόμοια και στα δύο φύλα.

Τα μυκοβακτηρίδια, διασπείρονται σε όλο το σώμα, και το φορτίο τους είναι τέτοιο ώστε υπερνικά τους τοπικούς αμυντικούς μηχανισμούς. Οι σχηματισμοί αυτοί, τα λεγόμενα κεγχρία, είναι όζοι διαμέτρου 1-2 mm, που ιστολογικά είναι κοκκιώματα. Εξαιτίας της κατανομής της κεγχροειδούς φυματίωσης, τα συμπτώματα και σημεία, είναι συνήθως μη ειδικά, όπως εμπύρετο, απώλεια βάρους, ανορεξία, αδυναμία, βήχας

και δύσπνοια.<sup>87</sup> Τα κλινικά ευρήματα ποικίλουν και περιλαμβάνουν, ηπατομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, ευρήματα από το αναπνευστικό και σπληνομεγαλία.

Ο βασικός εργαστηριακός έλεγχος δεν είναι ειδικός.<sup>87</sup> Τόσο η λευκοπενία όσο και η λευκοκυττάρωση, είναι συχνή στην πλειοψηφία των ασθενών.<sup>88</sup> Η αναιμία είναι συχνή και μπορεί να είναι νορμοκυτταρική ή μικροκυτταρική ή μικροκυτταρική. Η πιο συχνή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας είναι η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, ενώ η χολερυθρίνη και η αλανινική αμινοτρανσφεράση είναι δυνατό να αυξηθούν.

Η ακτινογραφία θώρακα είναι παθολογική αλλά όχι σε όλους τους ασθενείς με κεγχροειδή φυματίωση. Συνολικά, φαίνεται ότι τη στιγμή της διάγνωσης, περίπου το 85% των ασθενών έχουν μικρά οζίδια στο πνευμονικό παρέγχυμα, ενδεικτικά της κεγχροειδούς φυματίωσης. Επίσης, μπορεί να υπάρχουν και άλλες ακτινολογικές εικόνες όπως διήθηση άνω λοβών, υπεζωκοτική συλλογή, κοιλότητες και περικαρδιακή συλλογή. Η δερματική δοκιμασία φυματίνης είναι αρνητική στο 50-75% των ασθενών αλλά κατά τη διάρκεια της αγωγής μπορεί να αναστραφεί.<sup>87</sup>

Σε νεκροτομικά υλικά έχει αποδειχθεί η συμμετοχή πολλών οργάνων σε ασθενείς με κεγχροειδή φυματίωση όπως είναι το ήπαρ, ο σπλήνας, οι νεφροί, τα επινεφρίδια και ο μυελός των οστών.<sup>89</sup> Η άμεση χρώση των πτυέλων είναι θετική στο 20-25% των ασθενών και το *M.tuberculosis* απομονώνεται από τα πτύελα στο 30-65%.<sup>90</sup> Σε ασθενείς με παθολογική ακτινογραφία θώρακα και αρνητική καλλιέργεια πτυέλων, συνιστάται βρογχοσκόπηση. Ο συνδυασμός του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος και της διαβρογχικής βιοψίας έχει τη μέγιστη απόδοση.<sup>76</sup>

Η κεγχροειδής φυματίωση, στην εποχή προ της εισαγωγής των φαρμάκων, ήταν συνήθως μοιραία. Με θεραπεία ωστόσο, τα ποσοστά θνησιμότητας κυμαίνονται από

29-64%.<sup>91</sup> Τα στεροειδή μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμα τόσο στη σοβαρή πνευμονική βλάβη όσο και στη φυματιώδη μηνιγγίτιδα και περικαρδίτιδα.

#### 5Γ. ΦΥΜΑΤΙΩΔΗΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΤΙΔΑ

Η φυματιώδης λεμφαδενίτιδα αποτελεί το 41% των περιπτώσεων της εξωπνευμονικής φυματίωσης στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής.<sup>34</sup> Είναι πιο συχνή στα παιδιά, στο γυναικείο φύλο και στην ασιατική φυλή. Η επίπτωσή της στους HIV μολυσμένους ασθενείς, αυξάνει όσο τα επίπεδα των CD4+ κυττάρων, μειώνονται.<sup>92</sup>

Η φυματιώδης λεμφαδενίτιδα συνήθως εμφανίζεται με ανώδυνους διογκωμένους λεμφαδένες και προσβάλλονται κυρίως η πρόσθια ή οπίσθια επιφάνεια της σπονδυλικής στήλης ή ο μεσοσπονδύλιος δίσκος. Στην έναρξη της νόσου, οι λεμφαδένες έχουν φυσιολογικό μέγεθος και το υπερκείμενο δέρμα δεν παρουσιάζει κάποια βλάβη. Με την πρόοδο όμως της νόσου, διογκώνονται και το δέρμα φλεγμαίνει. Η αφαίρεση αυτών μπορεί να καταλήξει σε συρίγγιο το οποίο θεραπεύεται πολύ δύσκολα. Η μεσοθωρακική αδενοπάθεια, είναι πιθανό να πιέζει τους βρόγχους προκαλώντας ατελεκτατικά φαινόμενα, λοίμωξη και πιθανόν βρογχεκτασίες.

Οι συστηματικές κλινικές εκδηλώσεις δεν είναι συχνές εκτός και αν έχουν προσβληθεί και άλλα όργανα από το μυκοβακτηρίδιο. Η συχνότητα προσβολής των πνευμόνων ποικίλει σε σειρές ασθενών από 5% έως 70%.<sup>93,94</sup> Η διάγνωση της φυματιώδους λεμφαδενίτιδας τίθεται με βιοψία λεμφαδένα ή επιβεβαίωση με ιστολογική εξέταση, συμπεριλαμβανομένου άμεση χρώση και καλλιέργεια του δείγματος. Τα τυροειδοποιημένα κοκκιώματα απαντώνται σε όλα σχεδόν τα δείγματα των ανοσοκατασταλαμένων ασθενών.<sup>95</sup>

Η θεραπεία της φυματιώδους λεμφαδενίτιδος είναι όμοια με αυτή της πνευμονικής φυματίωσης. Η κλινική εμπειρία και κλινικές δοκιμασίες έχουν αποδείξει ότι η 9μηνη θεραπεία είναι το ίδιο αποτελεσματική με τη 18μηνη αγωγή αλλά η ανταπόκριση είναι πολύ μικρότερη συγκριτικά με αυτή της πνευμονικής εντόπισης.<sup>96</sup> Τα κορτικοστεροειδή έχουν χρησιμοποιηθεί για τη συρρίκνωση των ενδοθωρακικών λεμφαδένων και την ανακούφιση των αποφρακτικών φαινομένων, κυρίως στα παιδιά. Η χειρουργική εξαίρεση μπορεί να είναι απαραίτητη στα πλαίσια διαγνωστικού ελέγχου και της αποφυγής αυτόματης παροχέτευσης και συριγγίου.<sup>97</sup>

#### 5Δ. ΦΥΜΑΤΙΩΔΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ

Αν και η υπεζωκοτική κοιλότητα εντοπίζεται εντός του θώρακα, η φυματιώδης υπεζωκοτική συλλογή θεωρείται ως εξωπνευμονική εντόπιση. Η επίπτωσή της είναι μεγαλύτερη στο ανδρικό φύλο και αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας στα έτη 5 έως 45.<sup>98</sup>

Σε μεγάλη υπεζωκοτική συλλογή, παρατηρείται έντονη δύσπνοια αν και συνήθως οι υπεζωκοτικές συλλογές είναι μικρές και σπάνια άμφω. Στο 30% των περιπτώσεων, η συμμετοχή του πνευμονικού παρεγχύματος δεν είναι εμφανής στην ακτινογραφία θώρακα αν και πάντα παρούσα όπως έχει αποδειχθεί σε νεκροτομικά υλικά.<sup>99</sup>

Η διάγνωση της φυματιώδους υπεζωκοτικής συλλογής πραγματοποιείται με την ανάλυση του υγρού και την βιοψία υπεζωκότα. Στην εισβολή της νόσου, ο πολυμορφοπυρηνικός τύπος του υγρού είναι πιθανό να κυριαρχεί αλλά τα λεμφοκύτταρα σύντομα αυξάνουν. Το υγρό είναι εξιδρωματικό, με συγκέντρωση πρωτεϊνών μεγαλύτερη του 50% της συγκέντρωσης των πρωτεϊνών του ορού και



τα επίπεδα της γλυκόζης είναι φυσιολογικά ή και χαμηλά. Η παρουσία ηωσινοφίλων περισσότερο του 10% ή μεσοθηλιακών κυττάρων του 5% είναι ενδείξεις εναντίον της φυματίωσης.<sup>100</sup> Η αδενοδιαμινάση φαίνεται ότι έχει υψηλή ευαισθησία στη διάγνωση της φυματιώδους υπεζωκοτικής συλλογής.<sup>101</sup> Η INF- $\gamma$ , που αναφέρθηκε παραπάνω, αποτελεί ένα νέο δείκτη με υψηλή ευαισθησία (99%) και ειδικότητα (98%), αλλά απαιτούνται περισσότερες μελέτες για τη διευκρίνιση του ρόλου της ως διαγνωστικό μέσο στη φυματιώδη πλευρίτιδα. Η απομόνωση του μυκοβακτηριδίου πραγματοποιείται μόνο στο 20-40% των περιπτώσεων, εξαιτίας του μικρού φορτίου των μικροοργανισμών στην υπεζωκοτική κοιλότητα.<sup>102</sup> Η βιοψία του υπεζωκότα με τη συλλογή τριών δειγμάτων, άμεση χρώση και καλλιέργεια των δειγμάτων, επιβεβαιώνει τη διάγνωση στο 65-70% των περιπτώσεων.

Η θεραπεία της φυματιώδους υπεζωκοτικής συλλογής περιλαμβάνει τα γνωστά αντιφυματικά φάρμακα. Περιστασιακά, στην αρχική φάση της αγωγής, το υγρό είναι πιθανό να αυξηθεί και σε γενικές γραμμές, η πάχυνση του υπεζωκότα που απομένει, είναι μικρή.<sup>103</sup> Η χρήση των στεροειδών ίσως αυξάνει το ρυθμό της λύσης της και στη μείωση της υπολειπόμενης υπεζωκοτικής συλλογής, αλλά τέτοιου είδους θεραπεία, σπάνια απαιτείται.<sup>104</sup>

## 5Ε. ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΟΥΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η επιδημιολογία της φυματίωσης του ουρογεννητικού συστήματος φαίνεται να είναι παρόμοια με αυτή της φυματίωσης γενικά, εκτός των HIV μολυσμένων ασθενών.<sup>98</sup> Κατόπιν μελετών, διαπιστώθηκε ότι οι φυματιώδεις βλάβες εντοπίζονται και στα δύο νεφρά στο 90% των περιπτώσεων μέσω διασποράς τη στιγμή της μόλυνσης, παρόλο που κλινικά διαπιστώνεται στον ένα.<sup>105</sup> Η προσβολή του κατώτερου

ουροποιητικού αντιπροσωπεύει διασπορά από τα νεφρά αλλά και η αιματογενής διασπορά είναι πιθανή.

Στους ασθενείς με φυματίωση του ουρογεννητικού συστήματος, οι συστηματικές εκδηλώσεις είναι σπάνιες ενώ κυριαρχούν τα τοπικά συμπτώματα.<sup>106,107</sup> Η δυσουρία, η αιματουρία και η συχνουρία είναι από τα πιο συχνά συμπτώματα αλλά παράλληλα υποτιμημένα τόσο ώστε τη στιγμή της διάγνωσης η νόσος βρίσκεται σε αρκετά προχωρημένο στάδιο.<sup>108</sup> Στις γυναίκες, η προσβολή μόνο του γεννητικού συστήματος είναι πιο συχνή και εκδηλώνεται με πυελικό πόνο, διαταραχές εμμήνου ρύσεως και υπογονιμότητα.<sup>106</sup> Στους άνδρες, συνήθως είναι ασυμπτωματική αλλά είναι πιθανό να εκδηλωθεί με προστατίτιδα, ορχίτιδα και επιδυμιτίδα.<sup>107</sup> Η ανάλυση των ούρων σε αυτούς τους ασθενείς είναι παθολογική σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% και το κυριότερο εύρημα είναι η πυουρία και η αιματουρία. Η άσηπτη πυουρία είναι ισχυρή ένδειξη νόσησης από το *M. tuberculosis*. Επίσης, όταν η νόσος είναι εντοπισμένη και έχει αποφράξει τμήμα της ανώτερης ουροποιητικής οδού, η εξέταση ούρων μπορεί να είναι φυσιολογική.

Η υποψία της φυματίωσης του ουρογεννητικού συστήματος, ενισχύεται με την παρουσία βλαβών στην ακτινογραφία θώρακα. Στις περισσότερες σειρές ασθενών, το 50-75% αυτών είχαν παθολογική ακτινογραφία θώρακα αν και τα ευρήματα προερχόταν από παλαιότερη φυματίωση και όχι από την πρόσφατη.<sup>106,107</sup>

Το μυκοβακτηρίδιο απομονώνεται από τα ούρα σε ποσοστό 80-95% σε εντοπισμένη νόσο αλλά η επιβεβαίωση της διάγνωσης τίθεται με βιοψία λόγω του αποκλεισμού νεοπλασίας και άλλων λοιμωδών νοσημάτων.<sup>106,107</sup> Η ενδοφλέβια πυελογραφία διενεργείται είτε ως διαγνωστικό μέσο είτε μετά τη διάγνωση. Η φυματίωση των νεφρών προκαλεί αποφρακτικά φαινόμενα ενώ οι επασβεστώσεις

απαντώνται συχνά. Επιρόσθετα, η φλεγμονή και η μετέπειτα ίνωση βλάπτει το αποχετευτικό σύστημα και η υδρονέφρωση αποτελεί μία από τις σοβαρότερες επιπλοκές. Η νεφρολιθίαση και η αναζωπύρωση της φυματιώδους νόσου συμβαίνει κυρίως σε μεγάλη καταστροφή των νεφρών.<sup>107</sup>

Υπάρχουν πολλές προτάσεις για τη θεραπεία της φυματίωσης του ουρογεννητικού συστήματος εκτός από την κλασσική χημειοθεραπεία.<sup>109</sup> Η νεφρεκτομή έχει ένδειξη σε ασθενείς με προσβολή από πολυανθεκτικό μυκοβακτηρίδιο και σε λοιμώδεις νόσους που προσβάλλουν άτομα με παλαιότερη φυματίωση νεφρών και κινδυνεύουν από μαζική αιματουρία. Η χειρουργική επέμβαση ενδείκνυται επίσης σε απόφραξη της οδού από ινώδη ιστό που προκαλεί ελάττωση της χωρητικότητας της ουροδόχου κύστης.

## 5ΣΤ. ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΟΣΤΩΝ

Η επίπτωση της φυματίωσης των οστών και των συνδέσμων αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας με την ίδια συχνότητα στα δύο φύλα και στους HIV μολυσμένους ασθενείς. Θεωρείται ότι οι περιπτώσεις περιπτώσεις φυματίωσης των οστών προέρχεται από ενδογενή αναζωπύρωση εστίας μόλυνσης ενώ έχει περιγραφεί και η διασπορά από γειτονικούς λεμφαδένες. Η εντόπιση της νόσου στη μετάφυση των μακρών οστών οφείλεται στην πλούσια αιμάτωση της περιοχής και στον μικρό αριθμό φαγοκυττάρων και προκαλεί διάβρωση του οστού, κύστεις και στένωση του χώρου των συνδέσμων. Στο επίπεδο της σπονδυλικής στήλης, οι αλλοιώσεις αφορούν δύο γειτονικούς σπονδύλους και το μεσοσπονδύλιο δίσκο.

Οι πιο συχνές εντοπίσεις στους ενήλικες αφορούν τους κατώτερους θωρακικούς και ανώτερους οσφυικούς σπονδύλους ενώ στα παιδιά πιο συχνά προσβάλλεται το ανώτερο τμήμα της θωρακικής μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Το μηριαίο οστό και η επιγονατίδα προσβάλλονται σε ποσοστό 15-20% και μαζί ο ώμος, ο αγκώνας, ο αστράγαλος και ο καρπός σε παρόμοια αναλογία. Συνήθως, η εντόπιση αφορά μόνο μία δομή αλλά δεν είναι σπάνια και η πολλαπλή εντόπιση.<sup>110</sup> Το πιο συχνό σύμπτωμα της φυματίωσης των οστών είναι ο πόνος.<sup>111</sup> Επίσης, παρατηρείται οίδημα του συνδέσμου και περιορισμός των κινήσεων. Εξαιτίας της υποτίμησης των συμπτωμάτων, οι διαγνωστικοί χειρισμοί λαμβάνουν χώρα όταν πλέον η νόσος είναι σε αρκετά προχωρημένο στάδιο.<sup>112</sup> Η καθυστέρηση στη διάγνωση μπορεί να αποβεί μοιραία στη φυματίωση της σπονδυλικής στήλης διότι μπορεί να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμα νευρολογικά συμπτώματα όπως η παραπληγία.

Ο ακτινολογικός έλεγχος αποτελεί την πρώτη διαγνωστική προσέγγιση. Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία συνηστώνται σε υψηλή κλινική υποψία φυματίωσης ενώ το σπινθηρογράφημα με γάλλιο 67 μπορεί να αναδείξει περιοχές μαλακών μορίων από τις οποίες δεν υπήρχαν συμπτώματα. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την οστεομυελίτιδα, λοιμώδη νοσήματα, προσβολή από άτυπα μυκοβακτηρίδια, την αρθρίτιδα λόγω σαρκοείδωσης και τις νεοπλασματικές νόσους.

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης πραγματοποιείται με λήψη αρθρικού υγρού ή βιοψία οστού και καλλιέργεια του αντίστοιχου υλικού. Η θετική άμεση χρώση απαντάται σε ποσοστό 20-25% και η απομόνωση του *M.Tuberculosis* στο 60-80% των περιπτώσεων.<sup>111</sup> Η ύπαρξη κοκκιωματώδους φλεγμονής είναι επαρκής για τη διάγνωση της φυματιώδους νόσου ακόμη και σε απουσία μικροβιολογικής επιβεβαίωσης.

Η κλασσική αντιφυματική αγωγή έχει υψηλά ποσοστά επιτυχίας αλλά η χειρουργική παρέμβαση είναι πολλές φορές απαραίτητη αν και δεν έχει διευκρινιστεί η διαδικασία επιλογής.<sup>113</sup> Με τα δεδομένα αυτά, η χειρουργική επέμβαση ενδείκνυται μόνο σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει επιδείνωση νευρολογικών συμπτωμάτων που δεν ανταποκρίνονται στη χημειοθεραπεία.

## 5Ζ. ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η φυματιώδης μηνιγγίτιδα είναι η πιο συχνή μορφή της φυματίωσης του κεντρικού συστήματος. Η επιδημιολογία είναι διαφορετική τόσο από την πνευμονική όσο και από τις μορφές εξωπνευμονικής φυματίωσης με τη συχνότερη εντόπιση σε παιδιά ηλικίας άνω των τεσσάρων ετών.<sup>98</sup> Συνολικά, μόνο το 5% όλων των περιπτώσεων της εξωπνευμονικής φυματίωσης αντιστοιχεί στη φυματίωση του κεντρικού νευρικού συστήματος και η επίπτωση είναι παρόμοια στα δύο φύλα. Τα φυματώματα στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου μπορεί να μην είναι εύκολα διακριτά από αυτά της τοξοπλάσμωσης.

Η μηνιγγίτιδα είναι αποτέλεσμα απευθείας μηνιγγικής διασποράς κατά τη διάρκεια της βακτηριαιμίας ή προκύπτει από την αναζωπύρωση παλαιότερης παραμηνιγγικής εστίας με διάχυση στον υπαραχνοειδή χώρο.<sup>114</sup> Οι επιπλοκές της μόλυνσης του υπαραχνοειδούς χώρου είναι γενικευμένη μηνιγγίτιδα, εντοπισμένη αρτηρίτιδα, εγκεφαλίτιδα και μυελίτιδα. Τα συμπτώματα εξαρτώνται από ποια από τις παραπάνω διαδικασίες προηγούνται. Στη μηνιγγίτιδα, υπάρχει εμπλοκή των κρανιακών νεύρων σε συνδυασμό με πονοκέφαλο, μείωση του επιπέδου συνείδησης και αυχενική δυσκαμψία. Στο 50% των ασθενών με φυματιώδη μηνιγγίτιδα παρατηρούνται εντοπίσεις στην ακτινογραφία θώρακα που σχετίζονται με παλαιότερη, πρόσφατη

φυματίωση, συνήθως κεγχροειδή. Στους ασθενείς με αρτηρίτιδα, εμφανίζονται ισχαιμικά φαινόμενα όπως και τα συμπτώματα που προαναφέρθησαν.

Η κλινική εξέταση και ο μικροβιολογικός έλεγχος δεν είναι ειδικός στην επιβεβαίωση της διάγνωσης. Στην παρουσία μηνιγγισμού, η λήψη εγκεφαλονωτιαίου υγρού είναι το επόμενο διαγνωστικό βήμα. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου προηγείται της λήψης εγκεφαλονωτιαίου υγρού όταν υπάρχουν εντοπισμένα ευρήματα στην κλινική εξέταση ή σε ένδειξη αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης. Ο τύπος του υγρού είναι κυρίως λεμφοκυτταρικός με 100 έως 1000 κύτταρα /μl. Τα επίπεδα των πρωτεϊνών είναι αυξημένα σε όλους σχεδόν τους ασθενείς ενώ η συγκέντρωση της γλυκόζης συνήθως χαμηλή.

Η ισονιαζίδη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και η ριφαμπικίνη εισέρχεται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) σε κατάσταση μηνιγγικής φλεγμονής σε επίπεδα τέτοια, ώστε να αναστέλλεται η ανάπτυξη του μικροβίου.<sup>115</sup> Αν και τα δεδομένα είναι ελάχιστα, φαίνεται ότι η πυραζιναμίδα διαπερνά το φραγμό εύκολα, τουλάχιστον στη φάση της φλεγμονής και η στρεπτομυκίνη αγγίζει συγκεντρώσεις αναστολής σε ύπαρξη μηνιγγίτιδας.<sup>116</sup> Η θεραπεία λοιπόν της φυματιώδους μηνιγγίτιδας, περιλαμβάνει αρχικά τα τέσσερα φάρμακα, ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδα και στρεπτομυκίνη και σε δεύτερο χρόνο η αγωγή μειώνεται, πάντα με την προϋπόθεση ότι ο μικροοργανισμός απομονώνεται και διενεργείται δοκιμασία ευαισθησίας. Τα στεροειδή ενδείκνυνται σε εγκεφαλικό οίδημα και σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις πρωτεϊνών στο ENY διότι φαίνεται ότι ελαττώνουν τη συχνότητα της αραχνοειδίτιδος και την απόφραξη της ροής του ENY.<sup>117</sup>

Η πρόγνωση της νόσου σχετίζεται με τη διάρκεια της ασθένειας, του επιπέδου της συνείδησης τη στιγμή της διάγνωσης και του βαθμού της φλεγμονής των μηνίγγων.<sup>118</sup>

## 5Η. ΦΥΜΑΤΙΩΔΗΣ ΠΕΡΙΤΟΝΙΤΙΔΑ

Η φυματίωση μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε ενδοκοιλιακό όργανο όπως και το περιτόναιο. Η επίπτωση της φυματιώδους περιτονίτιδας είναι υψηλότερη στους νεαρούς ενήλικες και στους ηλικιωμένους ενώ δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα.<sup>98</sup> Είναι αποτέλεσμα είτε διασποράς των μυκοβακτηριδίων κατά τη διάρκεια της αρχικής μόλυνσης είτε προκαλείται από ρήξη τυροειδοποιημένων λεμφαδένων στην κοιλιακή χώρα. Επίσης, δεν είναι σπάνια η κατάποση των μυκοβακτηριδίων και η εγκατάστασή τους στο έντερο, κάτι που οδηγεί σε φυματίωση εντέρου.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της φυματιώδους περιτονίτιδος, εξαρτώνται από τις περιοχές του γαστρεντερικού συστήματος που έχουν προσβληθεί. Οι πιο συχνές από αυτές είναι ο τελικός ειλεός και το τυφλο, η προσβολή των οποίων εκδηλώνεται με πόνο και συμπτώματα εντερικής απόφραξης. Η απεικόνιση μάζας στη δοκιμασία βαριούχου υποκλυσμού μπορεί εύκολα να ληφθεί ως καρκινωμάτωσης γι' αυτό η χειρουργική επέμβαση είναι πολλές φορές απαραίτητη γαι την επιβεβαίωση της διάγνωσης.<sup>119</sup> Το εμπύρετο, η απώλεια βάρους και η ανορεξία είναι επίσης συχνά συμπτώματα αλλά υπάρχει περίπτωση να καλυφθούν και να υποεκτιμηθούν από τα συμπτώματα συνοδών νοσημάτων του ασθενούς όπως είναι η κίρρωση και η ασκτική συλλογή.

Το ασκτικό υγρό στη φυματιώδη περιτονίτιδα είναι εξιδρωματικό με περιεχόμενο 50-10.000 κύτταρα /μl, η πλειοψηφία των οποίων είναι λεμφοκύτταρα.<sup>120</sup>

Η κλασική αντιφυματική αγωγή είναι αρκετά αποτελεσματική στη φυματιώδη περιτονίτιδα. Η χειρουργική επέμβαση είναι απαραίτητη μόνο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ή για την βελτίωση των συμπτωμάτων εντερικής απόφραξης.

#### 5Θ. ΦΥΜΑΤΙΩΔΗΣ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Η περιγραφική επιδημιολογία της φυματιώδους περικαρδίτιδας δεν είναι πλήρως καθορισμένη αλλά φαίνεται ότι προσβάλλει κυρίως τα ηλικιωμένα άτομα. Το περικάρδιο είτε προσβάλλεται κατά τη διάρκεια της αρχικής μόλυνσης, είτε μέσω αιματογενούς διασποράς σε φάση αναζωπύρωσης της νόσου είτε τέλος, μέσω φυματιώδους εστίας η οποία μπορεί να εντοπίζεται στο πνευμονικό παρέγχυμα, στον υπεζωκότα και στους τραχειοβρογχικούς λεμφαδένες.<sup>121</sup>

Η πιο συχνή μορφή της φυματιώδους περικαρδίτιδας χαρακτηρίζεται από περικαρδιακή συλλογή με μικρή πάχυνση του περικαρδίου. Εξαιτίας του γεγονότος ότι το υγρό συλλέγεται με αργό ρυθμό, το περικάρδιο μπορεί να διασταλλεί με ποσότητες 2-4 λίτρα χωρίς την παρουσία αιμοδυναμικών διαταραχών. Το περικαρδιακό υγρό είναι εξιδρωματικό με 500-500.000 κύτταρα /μl με κυριαρχία των μονοκυττάρων. Σε περίπτωση που η φλεγμονή διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, το περικάρδιο παχύνεται, η ίνωση εξελίσσεται και ο επιπωματισμός είναι το επόμενο στάδιο.<sup>121</sup> Η νέκρωση αφορά τις περισσότερες φορές το γειτονικό μυοκάρδιο με αποτέλεσμα τις ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές.

Οι κλινικές εκδηλώσεις, τα συμπτώματα, τα φυσικά ευρήματα και τα εργαστηριακά ευρήματα είναι πιθανό να είναι αποτέλεσμα της ίδιας της μόλυνσης και της φλεγμονής του περικαρδίου και περιλαμβάνουν πόνο και αιμοδυναμικές



διαταραχές. Τα συστηματικά συμπτώματα είναι μη ειδικά αλλά το εμπύρετο, η απώλεια βάρους και οι νυκτερινοί ιδρώτες αναφέρονται συχνά στη βιβλιογραφία.<sup>121</sup> Οι καρδιοαναπνευστικές εκδηλώσεις εμφανίζονται σε δεύτερο χρόνο συνήθως και περιλαμβάνουν βήχα, δύσπνοια, ορθόπνοια και στηθαγχικό άλγος. Το τελευταίο είναι πιθανό να μιμείται τη στηθάγχη και συχνά επηρεάζεται από τη θέση του σώματος και τις αναπνευστικές κινήσεις.

Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της φυματιώδους περικαρδίτιδας απαιτείται μη απομόνωση του βακίλλου από το περικαρδικό υγρό ή από ιστό του περικαρδίου. Αν και μη καθοριστικό, η ανάδειξη κοκκιωμάτων στο περικάρδιο σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα του ασθενούς, θέτει τη διάγνωση της φυματιώδους αιτιολογίας της νόσου. Λιγότερο ακόμη ενδεικτικό στοιχείο για τον καθορισμό της διάγνωσης είναι η θετική δερματική δοκιμασία φυματίνης με περικαρδίτιδα αγνώστου αιτιολογίας.

Εξαιτίας της ενδεχόμενης απειλητικής φύσης της περικαρδίτιδας, η έναρξη της θεραπείας της νόσου γίνεται αμέσως μετά τη διάγνωση ή υποψία αυτής. Φαίνεται ότι η πιθανότητα επιπωματισμού είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς που είχαν συμπτώματα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Τα στεροειδή είναι αποτελεσματικά τόσο στην απλή φυματιώδη περικαρδίτιδα όσο και στον καρδιακό επιπωματισμό.<sup>122</sup> Η ακριβής δοσολογία δεν είναι γνωστή αλλά 80mg πρεδνιζόνης με σταδιακή μείωση σε διάστημα 6-8 εβδομάδες, φαίνεται να είναι μια λογική προσέγγιση. Σε περίπτωση σοβαρής αιμοδυναμικής αστάθειας, η περικαρδιοτομή είναι απαραίτητη.<sup>123</sup> Τέλος, αν και παρακέντηση του περικαρδιακού υγρού και το περικαρδιακό παράθυρο, βελτιώνουν την αιματική κυκλοφορία και τη γενική κατάσταση του ασθενούς, προσφέρουν μόνο προσωρινή ανακούφιση των συμπτωμάτων.

## **6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΥΜΑΤΙΩΔΟΥΣ ΝΟΣΟΥ**

Οι στόχοι της αντιφυματικής θεραπείας είναι 1. Η θεραπεία του ασθενούς και 2. Η ελάττωση του ρυθμού μετάδοσης του M.Tuberculosis σε άλλα άτομα. Έτσι, η επιτυχημένη θεραπεία έχει οφέλη τόσο για το ίδιο το άτομο όσο και για την κοινωνία στην οποία αυτό διαβιώνει. Για αυτό το λόγο, ο κλινικός ιατρός, είτε στον ιδιωτικό είτε στο δημόσιο τομέα, έχει ευθύνη όχι μόνο για τη συνταγογράφηση της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής αλλά και για την επιτυχή ολοκλήρωσή της.

Η συνηστώμενη θεραπευτική αγωγή βασίζεται κατά κύριο λόγο σε αποτελέσματα κλινικών μελετών με βάση τους οργανισμούς United Health Service (USPHS) και Infectious Diseases Society of America (IDSA). Υπάρχουν τέσσερις βασικές θεραπευτικές προσεγγίσεις για τα ευαίσθητα στις αντιφυματικές ουσίες μυκοβακτηρίδια. Αν και τα σχήματα αυτά χρησιμοποιούνται ευρέως, υπάρχουν αρκετές περπτώσεις στις οποίες απαιτούνται κάποιες τροποποιήσεις ανάλογα με την κατάσταση και το υποκείμενο νόσημα του ασθενούς.

Ο βασικός αλγόριθμος για τη θεραπεία της φυματίωσης είναι ο παρακάτω: Στους ασθενείς στους οποίους έχει αποδειχθεί η φυματίωση ή υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία, χορηγείται ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη και εθαμβουτόλη για τους πρώτους δύο μήνες αγωγής. Στο τέλος του διμήνου πρέπει να αποστέλλονται δείγματα για άμεση χρώση και νέα καλλιέργεια δείγματος. Εάν στην αρχική ακτινογραφία θώρακος υπάρχουν κοιλότητες και οι άμεσες χρώσεις των δειγμάτων παραμένουν θετικές στο τέλος του διμήνου υπό αγωγή, η θεραπεία συνεχίζεται με ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη για άλλους 4 μήνες ώστε να συμπληρωθούν 6 μήνες αγωγής. Εάν στην αρχική ακτινογραφία ώρακα υπάρχουν κοιλότητες και οι καλλιέργειες είναι θετικές στο τέλος του διμήνου υπό αγωγή, η επόμενη φάση διαρκεί χρονικά επτά μήνες έτσι

ώστε να συμπληρωθούν 9 μήνες αντιφυματικής θεραπείας. Σε HIV μολυσμένους ασθενείς με  $CD4 < 100/\mu l$  η δεύτερη φάση της αγωγής αποτελείται από καθημερινή λήψη ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης. Στους ασθενείς χωρίς HIV μόλυνση, χωρίς κοιλότητα στην ακτινογραφία θώρακα και με αρνητικές τις άμεσες χρώσεις των δειγμάτων στο τέλος του διμήνου, η επόμενη φάση συνήσταται από λήψη ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης για τη συμπλήρωση 6 μηνου σχήματος.

Υπάρχουν 4 βασικοί θεραπευτικοί δρόμοι για τη θεραπεία ενηλίκων με φυματίωση από μικροοργανισμούς που είναι γνωστό ή υποθέτεται ότι είναι ευαίσθητοι στις αντιφυματικές ουσίες ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη και πυραζιναμίδη. Όσον αφορά τα παιδιά, ανάλογα με τις συνθήκες, μπορεί να μη λάβουν εθαμβουτόλη στην αρχική φάση ενός 6μηνου σχήματος αλλά σε γενικές γραμμές, οι θεραπευτικοί αυτοί δρόμοι είναι αντιπροσωπευτικοί. Κάθε σχήμα αποτελείται από μια αρχική φάση δύο μηνών που ακολουθείται από μια δεύτερη για την οποία υπάρχουν πολλές επιλογές και διάρκειας 4-7 μηνών. Η DOT (Dose Observal Therapy) πρέπει να προτιμάται για όλα τα σχήματα αλλά ειδικά σε αυτά στα οποία η λήψη των φαρμάκων δεν είναι καθημερινή.

*6μηνο θεραπευτικό σχήμα:* Η πιο πρόσφατη ελάχιστη αποδεκτή διάρκεια θεραπείας για όλα τα παιδιά και ενηλίκους με θετικές καλλιέργειες, είναι 6 μήνες. Η αρχική φάση αυτού του σχήματος αποτελείται από δίμηνη περίοδο, καθημερινής λήψης των τεσσάρων βασικών αντιφυματικών ουσιών (σχήμα 1), καθημερινή λήψη για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από 2 φορές εβδομαδιαίως για άλλες 6 εβδομάδες (σχήμα 2) ή λήψη αυτών 3 φορές την εβδομάδα (σχήμα 3).

Η σύσταση ότι η πρώτη φάση της αγωγής πρέπει να αποτελείται από τα τέσσερα αντιφυματικά φάρμακα, στηρίζεται στο γεγονός ότι ένα πολύ μεγάλο ποσοστό νέων

κρουσμάτων, προκαλείται από μυκοβακτηρίδια που είναι ανθεκτικά στην ισονιαζίδη.<sup>124</sup> Αυτή η σύσταση υποστηρίζεται από μια μεταανάλυση αναδρομικών μελετών, στην οποία φάνηκε ότι τα ποσοστά θεραπευτικών αποτυχιών και αναζωπύρωσης ήταν μικρότερα όταν η πρώτηφάση του θεραπευτικού σχήματος περιελάμβανε τα τέσσερα αντιφυματικά φάρμακα που προαναφέρθηκαν.<sup>125</sup> Παρόλα αυτά, εάν η έναρξη της θεραπείας γίνει κατόπιν των αποτελέσματος της δοκιμασίας ευαισθησίας και το μυκοβακτηρίδιο είναι ευαίσθητο στην ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη, η εθαμβουτόλη δεν είναι απαραίτητη.

Η επόμενη φάση της αγωγής αποτελείται από ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη που χορηγούνται για τουλάχιστον 4 μήνες είτε καθημερινά, είτε δύο φορές , είτε τρεις φορές εβδομαδιαίως. Η συγκεκριμένη φάση μπορεί να παραταθεί μέχρι τρεις μήνες στους ασθενείς στους οποίους υπήρχαν κοιλότητες στην ακτινογραφία θώρακα και οι καλλιέργειες είναι θετικές στο τέλος του δίμηνου σχήματος.

*9μηνο θεραπευτικό σχήμα:* Εάν η πυραζιναμίδη δεν συμπεριληφθεί στο αρχικό θεραπευτικό σχήμα ή το μυκοβακτηρίδιο που απομονώνεται είναι ανθεκτικό στην πυραζιναμίδη, τα υπόλοιπα τρία φάρμακα συνηστούν τη θεραπεία έναρξης (σχήμα 4) η οποία ακολουθείται από σχήμα με ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη για επτά μήνες που χορηγούνται είτε καθημερινά είτε δύο φορές την εβδομάδα (σχήματα 4 α και 4β)

*Εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα:* σε μερικές περιπτώσεις, εξαιτίας της μη ανοχής στα φάρμακα, τα παραπάνω σχήματα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν, γ' αυτό απαιτείται μια διαφορετική προσέγγιση. Σε μεταανάλυση αποτελεσμάτων κλινικών δοκιμασιών με στελέχη ανθεκτικά στην ισονιαζίδη, η χρήση του τετραπλού σχήματος στην πρώτη φάση και της ριφαμπικίνης κατά τη διάρκεια των επόμενων τεσσάρων μηνών, δεν υπήρξε θεραπευτική αποτυχία και το ποσοστό των

αναζωπυρώσεων άγγιξε μόλις το 7% σε σύγκριση με το 4% μεταξύ ασθενών με πλήρως ευαίσθητα στελέχη.<sup>125</sup> Με βάση αυτά τα δεδομένα, όταν η ισονιαζίδη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ή όταν τα μυκοβακτηρίδια είναι ανθεκτικά σε αυτή, το βέλτο σχήμα με ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη και εθαμβουτόλη είναι αποτελεσματικό.<sup>125</sup> Εναλλακτικό σχήμα αποτελεί η εθαμβουτόλη και ριφαμπικίνη για 12 μήνες και πυραζιναμίδη τους δύο πρώτους μήνες.<sup>126</sup> Σε περίπτωση που η ριφαμπικίνη είναι το φάρμακο που δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί, η ισονιαζίδη και η εθαμβουτόλη χορηγούνται για τουλάχιστο 12-18 μήνες με την πυραζιναμίδη κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο μηνών.<sup>126</sup>

Η λεβοφλαξασίνη ή μοξιφλοξασίνη μπορεί να είναι χρήσιμες στις εναλλακτικές αγωγές αλλά ο ενδεχόμενος ρόλος της φλουοροκινιλόνης και η διάρκεια της θεραπείας δεν έχουν διευκρινιστεί.<sup>127</sup>

#### 6Α. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Ισονιαζίδη: Η δοσολογία είναι 5 mg/kg . Η μέγιστη δόση είναι 300mg καθημερινά και υπάρχουν ταμπλέτες των 50 mg , 100 mg και 300 mg.

Ριφαμπικίνη: Η δοσολογία είναι 10 mg/kg. Η μέγιστη δόση είναι 600mg καθημερινά και υπάρχουν κάψουλες των 150 mg και 300 mg.

Ριφαμπουτίνη: Η δοσολογία είναι 5 mg/kg και η μέγιστη δόση 300 mg καθημερινά. Τα σκευάσματα που διατίθενται είναι κάψουλες των 150 mg.

Πυραζιναμίδη: Ανάλογα με το βάρος σώματος η δοσολογία καθορίζεται ως εξής: Σε άτομα 40-55 kg χορηγούνται 18.2-25.0 mg/kg, σε άτομα 56-75 kg, χορηγούνται 20.0-26.8 mg/kg και σε ενήλικες βάρους 76-90 kg χορηγούνται 22.2-26.3

mg/kg που αποτελεί και τη μέγιστη δοσολογία ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος.

Υπάρχουν ταμπλέτες των 500 mg.

Εθαμβουτόλη: Αντίστοιχα με την πυραζιναμίδα έτσι και στην εθαμβουτόλη, η δόση καθορίζεται από το σωματικό βάρος του ασθενούς. Σε ασθενείς 40-55 kg χορηγούνται 14.5-20.0 mg/kg, σε άτομα 56-75 kg χορηγούνται 16.0-21.4 mg/kg και σε ενήλικες βάρους 76-90 kg χορηγούνται 17.8-21.1 mg/kg που αποτελεί και τη μέγιστη δοσολογία ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος. Η ουσία διατίθεται σε ταμπλέτες των 100 mg και 400 mg.

Κυκλοσερίνη: Η δοσολογία είναι 10-15 mg/kg την ημέρα ( 1gr σε δύο δόσεις ), συνήθως 500-750 mg/d σε δύο δόσεις. Υπάρχουν κάψουλες των 250 mg.

Εθειοναμίδα: 15-20 mg/kg την ημέρα (1gr/d) , συνήθως 500-750 mg/d σε μία ή σε δύο δόσεις.

Στρεπτομυκίνη: ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση σε υγρό διάλυμα. Η ακριβής δοσολογία έχει ως εξής: 15 mg/kg την ημέρα (1 gr) και 10 mg/kg σε άτομα άνω των 50 ετών (750 mg). Συνήθης δοσολογία: 750-1000 mg σε μία δόση 5-7 ημέρες την εβδομάδα και ελάττωση σε δύο ή τρεις φορές την εβδομάδα μετά τους πρώτους 2-4 μήνες υπό αγωγή ή έπειτα την αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών, πάντα σε σχέση με την επάρκεια και αποτελεσματικότητα των υπολοίπων αντιφυματικών φαρμάκων.

Αμικασίνη/Καναμυκίνη: υγρό διάλυμα για ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση των 500 mg και 1 gr . Η συνήθης δοσολογία είναι ακριβώς η ίδια με αυτή της στρεπτομυκίνης.

Καπρεομυκίνη: Διατίθεται σε υγρό διάλυμα του 1 gr και χορηγείται αντίστοιχα με τη στρεπτομυκίνη και αμικασίνη.

Λεβοφλοξασίνη: Η συνήθης δοσολογία είναι 500-1000 mg καθημερινά και διατίθεται σε ταμπλέτες των 250, 500 και 750 mg καθώς και σε υγρό διάλυμα των 500 mg για ενδοφλέβια χορήγηση.

Μοξιφλοξασίνη: Η συνήθης δοσολογία είναι 400 mg καθημερινά και διατίθεται σε ταμπλέτες των 400 mg καθώς και σε υγρό διάλυμα των 400 mg / 250 ml για ενδοφλέβια χορήγηση.<sup>128</sup>

## 6B. Η ΑΠΟΦΑΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Η απόφαση για την έναρξη της αγωγής στηρίζεται σε κλινικά, παθολογικά και ακτινολογικά ευρήματα όπως και στα αποτελέσματα των μικροβιολογικών εξετάσεων της άμεσης χρώσης και της καλλιέργειας των δειγμάτων. Η δερματική δοκιμασία φυματίνης πραγματοποιείται στα πλαίσια του αρχικού ελέγχου αλλά το αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη διάγνωση. Παρ' όλα αυτά, το θετικό αποτέλεσμα ενισχύει τη διάγνωση σε περίπτωση αρνητικής καλλιέργειας όπως και στη λανθάνουσα φυματίωση σε άτομα με ακτινογραφία θώρακα ενδεικτική ανενεργού νόσου.

Όταν υπάρχει υψηλή κλινική υποψία ενεργού νόσου, συνηστάται η έναρξη ενός από τα προαναφερθέντα σχήματα, πριν ακόμη την παραλαβή των αποτελεσμάτων των καλλιιεργειών. Το θετικό αποτέλεσμα άμεσης χρώσης αποτελεί πολύ ισχυρό στοιχείο για τη διάγνωση της νόσου. Εάν η διάγνωση επιβεβαιωθεί με την απομόνωση του μυκοβακτηριδίου ή του γενετικού του υλικού, η θεραπεία συνεχίζει με βάση τις διεθνείς οδηγίες. Στην περίπτωση αρνητικών άμεσων χρώσεων και καλλιιεργειών, η διάγνωση της φυματίωσης αμφισβητείται και η εκτίμηση του περιστατικού γίνεται εκ νέου. Εάν δεν τεθεί άλλη διάγνωση και η δερματική δοκιμασία φυματίνης είναι θετική, η αγωγή τίθεται με θεραπευτικό κριτήριο. Σε κλινική και ακτινολογική ανταπόκριση σε

διάστημα δύο μηνών από την έναρξη της θεραπείας, χωρίς αλλαγή της διάγνωσης, η αγωγή συνεχίζει για άλλους δύο μήνες με ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη, έτσι ώστε να συμπληρωθούν συνολικά 4 μήνες αγωγής. Σε μη ανταπόκριση στο διάστημα των δύο μηνών, η θεραπεία διακόπτεται και τίθεται η υποψία διαφορετικής διάγνωσης.

Σε χαμηλή υποψία ενεργού νόσου, σε θετική δερματική δοκιμασία φυματίνης, και σε περίπτωση αμετάβλητης ακτινολογικής εικόνας τους δύο επόμενους μήνες υπό παρακολούθηση, τίθεται η διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης και η αγωγή περιλαμβάνει τις παρακάτω επιλογές: 1. Ισονιαζίδη για 9 μήνες 2. Ριφαμπικίνη με ή χωρίς ισονιαζίδη για 4 μήνες 3. Ριφαμπικίνη και πυραζιναμίδα για 2 μήνες. Εξαιτίας των ενδείξεων της ηπατοτοξικότητας του τελευταίου σχήματος, συνηστάται σε επιλεγμένα άτομα τα οποία παρακολουθούνται στενά και τα οποία δεν έχουν κάποια αντένδειξη στις συγκεκριμένες αντιφυματικές ουσίες.<sup>128</sup>

## 6Γ. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΗ

### ΑΓΩΓΗ

Οι δοκιμασίες ευαισθησίας για την ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη και εθαμβουτόλη πραγματοποιείται με την αρχική απομόνωση του μυκοβακτηριδίου, ανεξάρτητα από την πηγή του δείγματος. Οι αντίστοιχες δοκιμασίες για τα δεύτερης γραμμής αντιφυματικά φάρμακα, είναι απαραίτητο να λαμβάνουν χώρα μόνο σε εξειδικευμένα εργαστήρια και να περιορίζονται για ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία για φυματίωση, για άτομα τα οποία έχουν έρθει σε στενή επαφή με κρούσμα προσβεβλημένο από ανθεκτικό στέλεχος ή που αποδίδουν θετικές καλλιέργειες ακόμη και έπειτα από τρεις μήνες θεραπείας.



Σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες ηπατικής νόσου, πραγματοποιούνται ορολογικές δοκιμασίες για τους ιούς ηπατίτιδας όπως και για τους ασθενείς με HIV μόλυνση, ελέγχεται πάντα ο αριθμός των CD4+ λεμφοκυττάρων. Για όλους τους ενήλικες ασθενείς, η μέτρηση των ηπατικών ενζύμων, της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης, της χολερυθρίνης, της αλκαλικής φωσφατάσης και της κρεατινίνης είναι απαραίτητη ως μετρήσεις αναφοράς στην έναρξη της αγωγής. Ο έλεγχος της οπτικής οξύτητας και της αχρωματοψίας πραγματοποιείται όταν η εθαμβουτόλη συμπεριλαμβάνεται στην αγωγή.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας της πνευμονικής φυματίωσης, δείγματα πτυέλων για μικροσκοπική εξέταση και καλλιέργεια πρέπει να αποστέλλονται μηνιαίως ώσπου να ληφθούν δύο συνεχή αρνητικά ποτελέσματα. Επιπρόσθετα, είναι σημαντικό για τους ασθενείς να εκτιμώνται κλινικά μηνιαίως για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιφυματικών φαρμάκων. Τουλάχιστον μία φορά το μήνα, οι ασθενείς που λαμβάνουν εθαμβουτόλη πρέπει να ρωτώνται για οφθαλμικές διαταραχές όπως σκοτώματα και διάκριση των χρωμάτων.<sup>128</sup>

#### 6Δ. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Τα αντιφυματικά φάρμακα αν και συντελούν στη θεραπεία της φυματίωσης που προκαλείται από άτυπα μυκοβακτηρίδια, δεν στερούνται ανεπιθύμητων ενεργειών και τοξικότητας. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες που οδηγούν σε αυτή την τοξική δράση είναι η μεγάλη ηλικία των ασθενών, η επηρεασμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία, ο χρόνιος αλκοολισμός, η αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα, η αλληλεπίδραση των αντιφυματικών φαρμάκων μεταξύ τους και η μη συμμόρφωση του ασθενούς στις φαρμακευτικές οδηγίες. Γι' αυτό είναι απαραίτητο να πραγματοποιείται

συστηματικός έλεγχος των διαφόρων συστημάτων του οργανισμού έτσι ώστε να αποφευχθεί η τοξικότητα των αντιφυματικών ουσιών.

Συγκεκριμένα, η χρήση της εθαμβουτόλης επηρεάζει το οπτικό σύστημα, προκαλώντας ελάττωση της οπτικής οξύτητας και αχρωματοψία, η χρήση της κυκλοσερίνης, σιπροφλοξασίνης, οφλοξασίνης και εθειοναμίδης το κεντρικό νευρικό σύστημα, η χρήση της ισονιαζίδης, ριφαμικίνης, κλαριθρομυκίνης, εθειοναμίδης την ηπατική λειτουργία. Επίσης, η στρεπτομυκίνη, η αμικασίνη, η αζιθρομυκίνη, οι σουλφοναμίδες και η ριφαμπουτίνη έχουν επίδραση στη νεφρική λειτουργία και στο αιμοποιητικό σύστημα.<sup>129</sup> Όσον αφορά τις αμινογλυκοσίδες, ο έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικά με την ισορροπία, την ικανότητα βάδισης ειδικά στο σκοτάδι, τη ζάλη και τη δυσκολία ακοής. Τιμές ουρίας και κρεατινίνης στην έναρξη της θεραπείας λειτουργούν ως σημεία αναφοράς και απαιτείται ελάττωση των δόσεων της στρεπτομυκίνης όταν οι τιμές αυτές ξεπεράσουν τα φυσιολογικά όρια.<sup>128</sup> Τέλος, για την κυκλοσερίνη, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε σημεία διαταραχής του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως λήθαργος, κατάθλιψη και διαταραχές της προσωπικότητας.

## 6Ε. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Η θεραπεία της φυματίωσης σε ασθενείς με HIV λοίμωξη ακολουθεί τις ίδιες αρχές με τη θεραπεία στον κοινό πληθυσμό. Παρ'όλα αυτά, υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο αυτών ομάδων ασθενών. Αυτές οι διαφορές περιλαμβάνουν το ενδεχόμενο φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, ειδικά μεταξύ της ριφαμυκίνης και των αντιρετροϊκών παραγόντων, παράδοξες αντιδράσεις που ερμηνεύονται ως κλινική

επιδείνωση και η πιθανότητα για την ανάπτυξη ανθεκτικότητας στις αντιφυματικές ουσίες.

Θεραπευτικές οδηγίες: Οι διεθνείς συστάσεις για τη θεραπεία των HIV μολυσμένων ασθενών είναι αντιπροσωπευτικές των κοινών οδηγιών, με δύο εξαιρέσεις: 6μηνο σχήμα με αρχική φάση τη χορήγηση ισονιαζίδης, ριφαμπικίνης, πυραζιναμίδης και εθαμβουτόλης για δύο μήνες και επόμενη περίοδος διάρκειας 4 μηνών με ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη με την προϋπόθεση ότι το μικρόβιο είναι ευαίσθητο σε όλες τις αντιφυματικές ουσίες. Ωστόσο, οι μελέτες δείχνουν αυξημένο ποσοστό ανθεκτικότητας στη ριφαμπικίνη μεταξύ ασθενών με CD4+ <100/μl και στην περίπτωση αυτή η θεραπεία περιλαμβάνει καθημερινή ή τρεις φορές την εβδομάδα χορήγηση αντιφυματικών φαρμάκων στην δεύτερη περίοδο της αγωγής.<sup>130</sup> Το 6μηνο σχήμα είναι το πλέον ελάχιστης διάρκειας για ενήλικες ασθενείς, ακόμη και για αυτούς με αρνητικές καλλιέργειες. Εάν υπάρχουν ενδείξεις μειωμένης ανταπόκρισης στη θεραπεία, η διάρκεια του αντιφυματικού σχήματος παρατείνεται στο 9μηνο σχήμα.

Ασφάλεια και ανεκτικότητα: Η συχνότητα της φαρμακευτικής τοξικότητας σε ασθενείς με HIV μόλυνση ποικίλει στις διάφορες μελέτες. Σε μια αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Σαν Φρανσίσκο, στο 18% των οροθετικών HIV ασθενών με φυματίωση, χρειάστηκε να μετατραπεί η αγωγή εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιφυματικών φαρμάκων.<sup>131</sup> Η ριφαμπικίνη, αποδείχθηκε ότι το φάρμακο που ήταν πιο συχνά υπεύθυνο ήταν η ριφαμπικίνη και το οποίο προκάλεσε παρενέργειες στο 12% του υπό μελέτη πληθυσμού. Άλλοι μελετητές έχουν αναφέρει χαμηλά ποσοστά επιβεβαιωμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.<sup>132,133</sup> Εξαιτίας της δυσκολίας της διαπίστωσης του υπεύθυνου φαρμάκου που προκαλεί την ανεπιθύμητη ενέργεια, τα πρώτης γραμμής αντιφυματικά φάρμακα (ειδικά η ισονιαζίδη και η

ριφαμικίνη) συστήνεται να διακόπτονται μόνιμα ακόμη και χωρίς ισχυρές ενδείξεις. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η συμβολή ενός ειδικού στη θεραπεία της φυματίωσης σε HIV μολυσμένους ασθενείς, είναι πολύ σημαντική.

Σύγχρονη χορήγηση αντιρετροϊκών παραγόντων και ριφαμικινών: Οι περισσότεροι ασθενείς με φυματίωση έχουν συνήθως προχωρημένη νόσο και η αντιρετροϊκή θεραπεία είναι απαραίτητη.<sup>134</sup> Ωστόσο, δεν συστήνεται η έναρξη της αγωγής ταυτόχρονα με την πλήρη αντιφυματική αγωγή. Αν και υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία στα οποία μπορούν να βασιστούν οι διεθνείς οδηγίες, οι ειδικοί προτείνουν ότι η αντιφυματική αγωγή θα πρέπει να προηγείται ανεξάρτητα από το γεγονός ότι η αντιρετροϊκή αγωγή μπορεί να αναστείλει δραματικά την πρόοδο της HIV λοίμωξης. Στους ασθενείς αυτούς, η σχεδόν παράλληλη έναρξη των δύο σχημάτων, σχετίζεται με παράδοξες αντιδράσεις εκ των οποίων κάποιες πολύ σοβαρές που οδηγούν σε διακοπή όλων των φαρμάκων.<sup>135</sup> Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι είναι δύσκολη η συμμόρφωση, για τους συγκεκριμένους ασθενείς, στη λήψη πολλών φαρμάκων ταυτόχρονα με επίπτωση τα λάθη και την ελλιπή θεραπεία. Έτσι λοιπόν, σε άτομα με CD4+ >350/μl , η αντιρετροϊκή θεραπεία είναι δυνατό να χορηγηθεί οποιαδήποτε χρονική περίοδο κατόπιν της έναρξης της αντιφυματικής αγωγής ενώ για τους ασθενείς οι οποίοι ήδη τη λαμβάνουν, είναι δυνατό να συνεχιστεί με κάποιες όμως τροποποιήσεις στα πλαίσια της αλληλεπίδρασης με τα υπόλοιπα φάρμακα.<sup>134</sup>

*Παράδοξη αντίδραση:* Σε μερικές περιπτώσεις, οι ασθενείς εκδηλώνουν παράδοξη επιδείνωση των συμπτωμάτων, σημείων ή ακτινολογικής εικόνας, μετά την έναρξη της αγωγής (παράδοξη αντίδραση). Αυτές οι αντιδράσεις μάλλον είναι αποτέλεσμα της επανενεργοποίησης της ανοσιακής απάντησης που προέρχεται είτε από την αντιρετροϊκή αγωγή είτε από την ίδια την αντιφυματική αγωγή. Η θεραπεία

της παράδοξης αντίδρασης που δεν είναι σοβαρή, είναι συμπτωματική χωρίς αλλαγή σε καμία από τις δύο αγωγές. Αν και οι πιο σοβαρές αντιδράσεις δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς, όπως το υψηλό εμπύρετο, η απόφραξη των αεραγωγών εκ εξωτερικής πίεσης των λεμφαδένων και τα σηπτικά φαινόμενα, η γνώμη των ειδικών περιλαμβάνει τη χορήγηση πρεδνιζόνης ή μεθυλπρεδνιζολόνης σε δόση 1mg/kg και σταδιακή μείωση έπειτα από 1 έως 2 εβδομάδες.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **1. ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Σκοπός της μελέτης μας λοιπόν, ήταν η προοπτική έρευνα των περιστατικών φυματίωσης που διαγνώστηκαν και αντιμετωπίστηκαν στο Αντιφυματικό Ιατρείο της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.

Παράλληλα, μεταξύ 1η Οκτωβρίου και 31 Δεκεμβρίου 2005, όλοι οι ασθενείς που προσήλθαν στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο στα πλαίσια δερματικής δοκιμασίας TST, υποβλήθησαν και στη δοκιμασία QFT-G “In Tube”.

Οι στόχοι της έρευνάς μας συμπεριέλαβαν τη συσχέτιση επιδημιολογικών παραγόντων στον αντίστοιχο πληθυσμό μελέτης όπως και η σύγκριση της δερματικής δοκιμασίας φυματίνης με τη νέα μέθοδο έκκρισης της ιντερφερόνης-γ για τη διάγνωση της μόλυνσης με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης σε ασθενείς με φυματίωση και μη. Αναλυτικά οι σκοποί ήταν οι εξής:

1. η εκτίμηση της επίπτωσης της φυματίωσης στην περιφέρεια Θεσσαλίας
2. η περιγραφή των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών με ενεργό νόσο
3. ο καθορισμός της συσχέτισης τόσο της ενεργού όσο και της λανθάνουσας φυματίωσης με το φύλο, την ηλικία και άλλους δημογραφικούς παράγοντες
4. η εκτίμηση πιθανών προδιαθεσικών παραγόντων που σχετίζονται με τη φυματιώδη μόλυνση
5. η περιγραφή των ποσοστών ανθεκτικότητας και τοξικότητας στις αντιφυματικές ουσίες, στην ενεργό και λανθάνουσα φυματίωση

6. η συσχέτιση κλινικών και ακτινολογικών χαρακτηριστικών με δημογραφικά στοιχεία και υποκείμενη νόσο του υπό μελέτη πληθυσμού
7. η εκτίμηση της αντιστοιχίας των αποτελεσμάτων της QFT-G και TST σε ασθενείς εμβολιασμένους και μη, σε ασθενείς με διάγνωση ενεργού φυματίωσης και σε ανοσοκατασταλασμένους ασθενείς
8. η έρευνα πιθανών παραγόντων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα συγκεκριμένα αποτελέσματα.

## **2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

Η μελέτη σχεδιάστηκε ως μια προοπτική ανάλυση των δεδομένων του Αντιφυματικού Ιατρείου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Θεσσαλίας.

Επίσημα στοιχεία, όσον αφορά τον πληθυσμό της υπό μελέτη περιφέρειας, ζητήθηκαν από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία, στα οποία φαίνεται ο ακριβής πληθυσμός κάθε πόλης ξεχωριστά, το αντίστοιχο χρονικό διάστημα. Ο μέσος όρος του συνολικού πληθυσμού της Θεσσαλίας τα έξι τελευταία έτη, ήταν 738.543 κάτοικοι.



Το Αντιφυματικό Ιατρείο της Πνευμονολογικής Κλινικής, αποτελεί ένα οργανωμένο τμήμα, όπου οι ασθενείς θεραπεύονται σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες της Αμερικανικής Θωρακικής Εταιρείας και παρακολουθούνται με ακτινολογικό, εργαστηριακό έλεγχο και μικροβιολογικές εξετάσεις δειγμάτων, όταν υπάρχουν ενδείξεις. Επιπλέον, στο Αντιφυματικό Ιατρείο, διεξάγεται τόσο έλεγχος του περιβάλλοντος των κρουσμάτων φυματίωσης όσο και προφυλακτική αγωγή/χημειοπροφύλαξη των ατόμων με λανθάνουσα φυματίωση, όπως ενδείκνυται.

## 2Α. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Όλοι οι ασθενείς, οι οποίοι διαγνώστηκαν με πνευμονική και εξωπνευμονική φυματίωση στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Θεσσαλίας κατά τη διάρκεια της χρονικής περιόδου 1η Ιανουαρίου 2001 έως 31 Δεκεμβρίου 2006, συμπεριλήφθησαν στη μελέτη, όπως και τα άτομα τα οποία μολύνθηκαν με το *M.tuberculosis* και χαρακτηρίστηκαν ως έχοντες λανθάνουσα φυματίωση (LTBI). Επίσης, κατά τη διάρκεια των 15 μηνών που προαναφέρθηκε, σε 196 άτομα τα οποία είτε νοσηλεύθηκαν σε διάφορες κλινικές του Νοσοκομείου, είτε ήταν ασθενείς που επισκέφθηκαν τα εξωτερικά ιατρεία, εφαρμόστηκε η μέθοδος QFT-G “In Tube”.

Σε όλους τους συμμετέχοντες, εφαρμόστηκε δερματική δοκιμασία φυματίνης (TST) προτού την έναρξη της αγωγής, χρησιμοποιώντας δόση, 2-TU της purified protein derivative (PPD) RT23 (Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark), ισοδύναμη με περίπου 5 TU of PPD-S, σύμφωνα με τη μέθοδο Mantoux. Η διήθηση, εκτιμήθηκε σε χιλιοστά, 48-72 ώρες κατόπιν της εφαρμογής και ερμηνεύθηκε ανάλογα με το επίπεδο κινδύνου όπως αναφέρεται στις πρόσφατες διεθνείς οδηγίες.<sup>65</sup>

## 2B. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΟΡΩΝ

Ένα κρούσμα φυματίωσης, ορίστηκε ως ο ασθενής με διάγνωση ενεργού φυματίωσης, που στηρίχθηκε είτε στα αποτελέσματα του μυκοβακτηριολογικού εργαστηρίου είτε σε κλινικά ευρήματα που συνιστούν φυματιώδη νόσο. Ο έλεγχος της μόλυνσης από τον ιό HIV, καθορίστηκε με ορολογικές εξετάσεις κάνοντας χρήση της μεθόδου Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay (ELISA).

Η επαφή των ατόμων του περιβάλλοντος του ενεργού κρούσματος φυματίωσης ορίστηκε ως στενή, μόνο όταν αυτή περιέλαβε χρονική διάρκεια  $\geq 40$  ώρες τους τελευταίους τρεις μήνες προτού τη διάγνωση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θετική TST θεωρήθηκε διήθηση  $\geq 5$  mm.

### Συλλογή στοιχείων

Όλοι οι συμμετέχοντες, απάντησαν σε ένα ειδικά διαμορφωμένο ερωτηματολόγιο, η διεξαγωγή του οποίου πραγματοποιήθηκε από ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό του νοσοκομείου, από το οποίο σε δεύτερο χρόνο έγινε η απαραίτητη εξαγωγή των στοιχείων για τη μελέτη. Οι πληροφορίες ήταν σχετικές με δημογραφικά δεδομένα (ηλικία, φύλο), ατομικό ιατρικό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, λήψη ανασοκατασταλτικών φαρμάκων, καπνιστική συνήθεια, κατανάλωση αλκοόλ και ιστορικό BCG εμβολιασμού.

Οι λόγοι συμμετοχής στη μελέτη για τη διενέργεια της δοκιμασίας QFT-G, συμπεριλαμβάνουν την κλινική εικόνα ενεργού νόσου, στενή επαφή με ασθενή που έπασχε από ενεργό φυματίωση, έλεγχος πριν τη χορήγηση ανοσοτροποποιητικής αγωγής με παράγοντες anti-tumor necrosis factor alpha agents, κλινικά σημεία άτυπης φυματιώδους λοίμωξης και πρόσφατη μετανάστευση από χώρες με υψηλή επίπτωση

φυματίωσης. Το αίμα συλλέχθηκε πριν την επιβεβαίωση της τελικής διάγνωσης των ασθενών. Την ίδια στιγμή, τα αποτελέσματα της TST και του BCG εμβολιασμού (εκτίμηση με βάση το σημάδι στο δελτοειδή) συλλέχθηκαν σε όλους τους ασθενείς. Τα ακτινολογικά ευρήματα της φυματιώδους λοίμωξης περιέλαβαν κοιλιακούς σχηματισμούς, πνευμονικές διηθήσεις στα άνω πνευμονικά πεδία και κεγχροειδές πρότυπο. Η διάγνωση της πνευμονικής φυματίωσης επιβεβαιώθηκε είτε με την καλλιέργεια του *M. tuberculosis* από τα πτύελα είτε από δείγματα βιοψίας ή τέλος με την παρουσία τυροειδοποιημένου κοκκιώματος σε δείγματα ιστού από τον πνεύμονα.

## 2Γ. ΜΕΘΟΔΟΣ QFT-GOLD

Η μέθοδος QFT-Gold πραγματοποιείται σε δύο στάδια, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή (1) συλλογή ολικού φλεβικού αίματος σε σωληνάριο που περιέχει τα ειδικά TB αντιγόνα και σε ένα σωληνάριο μάρτυρα, και επωάζεται κατά τη διάρκεια της νύκτας, και (2) μέτρηση της παραγωγής της IFN- $\gamma$  με τη μέθοδο ELISA στο αντίστοιχο πλάσμα. Η ποσότητα του φλεβικού αίματος για κάθε ασθενή είναι 1 ml για κάθε σωληνάριο. Το σωληνάριο μάρτυρας, περιέχει μόνο ηπαρίνη ως αρνητικός μάρτυρας ενώ το δεύτερο τα ειδικά πεπτίδια τα οποία αντιπροσωπεύουν ολόκληρες τις σειρές των ESAT-6 και CFP-10 και ένα πεπτίδιο του αντιγόνου TB7.7(rv 2654, αμινοξέα 38-55). Τα σωληνάρια ανακαινίζονται και άμεσα επωάζονται στους 37° C για 24 ώρες, μετά τις οποίες φυγοκεντρώνονται και πραγματοποιείται συλλογή του πλάσματος. Το πλάσμα διατηρείται στους 4-6° C έως ότου γίνει η επεξεργασία με τη μέθοδο ELISA. Οι τιμές της IFN- $\gamma$  (IU/ml) του

πλάσματος που συνυπάρχει με τα ειδικά αντιγόνα, αποτελεί, η διαφορά της αφαίρεσης της τιμής από την αντίστοιχη τιμή της IFN- $\gamma$  του αρνητικού μάρτυρα για το κάθε άτομο ξεχωριστά. Η οριακή τιμή για το θετικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας θεωρείται IFN- $\gamma \geq 0.35$  IU/ml, όπως συστήνεται από τον κατασκευαστή και σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες.<sup>72</sup> Ο ορός ασθενούς με ενεργό φυματίωση (INF- $\gamma > 10$  iu/ml) όπως και ο ορός υγιούς ατόμου (INF- $\gamma < 0,3$  IU/ml), χρησιμοποιήθηκαν ως εσωτερικοί μάρτυρες.

## 2Δ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η επίπτωση, ορίστηκε ως ο αριθμός των νέων περιπτώσεων φυματίωσης την περίοδο 2001 έως 2006 διαιρούμενος με το σύνολο του πληθυσμού στο τέλος κάθε έτους μελέτης και πολλαπλασιαζόμενος με τον αριθμό 100.000. Στην περιγραφική ανάλυση, υπολογίστηκαν συχνότητες, μέσοι όροι και σταθερές αποκλίσεις σε σχέση πάντα με το σκοπό της μελέτης. Η στατιστική ανάλυση περιέλαβε επίσης την απλή και πολλαπλή γραμμική παλίνδρομη ανάλυση έτσι ώστε να υπολογιστούν τα ποσοστά πιθανοτήτων, odds ratio (ORs) των θετικών αποκρίσεων στη δερματική δοκιμασία και στη δοκιμασία QFT-G. Μελετήθηκαν ποικίλοι παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η περιοχή διαμονής, το ιστορικό εμβολιασμού με BCG, η διάγνωση κακοήθειας και η θεραπεία με ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες.

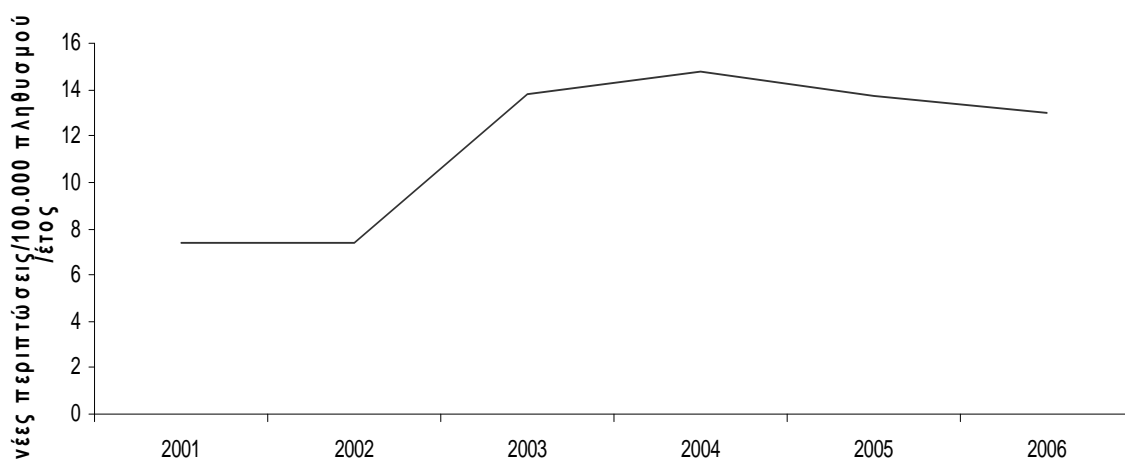
Η αναλογία μεταξύ των αποτελεσμάτων των QFT-G και TST υπολογίστηκε με τη μέθοδο kappa coefficient και η σύγκριση της αναλογίας περισσότερων από δύο μεθόδων με τη δοκιμασία Q test. Οι συσχετίσεις για τους πίνακες 2\*2 πραγματοποιήθηκαν με τη δοκιμασία Mc Nemar και Fisher's exact test. Οι τιμές του

$p < 0.05$  θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές και όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το πρόγραμμα SPSS έκδοση 12.

### **3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 199 κρούσματα φυματίωσης, τη χρονική περίοδο 2001 έως 2006. Το ποσοστό δήλωσης-επίπτωση αυξήθηκε κατά τη διάρκεια αυτών των ετών από 7.44 ανά 100,000 πληθυσμού το 2001 σε 13.00 το 2006 (Διάγραμμα 1). Το υψηλότερο ποσοστό (14.8) παρατηρήθηκε το έτος 2004.

**Διάγραμμα 1. Επίπτωση φυματίωσης στη Λάρισα κατά τη διάρκεια των ετών 2001-2006**



Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης, παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Φαίνεται ότι το ανδρικό φύλο υπερτερεί, εντούτοις όμως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την ηλικία των κρουσμάτων. Επιπλέον, η πλειοψηφία των συμμετοχόντων ασκούσε χειρωνακτική εργασία (85.7% το 2001, 71.5% το 2002, 87.2% το 2003, 89.3% το 2004, 90.7% το 2005 και 89.2% το 2006) σε αντίθεση με τους υπολοίπους οι οποίοι εργαζόταν σε δημόσιες υπηρεσίες και σε κλειστούς χώρους γραφείων. Το ποσοστό του εμβολιασμένου με BCG, πληθυσμού ήταν 38.1% το 2001, 19% το 2002, 38,4% το 2003, 26.1% το 2004, 20.5% το 2005 και 45.9% το 2006. (Πίνακας 1)

**Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης**

	συχνότητα (%)					
	2001	2002	2003	2004	2005	2006
πληθυσμός μελέτης σε χιλιάδες στην πόλη της Λάρισας στη χρονική διάρκεια της μελέτης	282.156	282.335	282.708	283.042	284.156	284.400
αριθμός κρουσμάτων ενεργού TB	63	64	98	95	78	73
επίπτωση	7.44	7.43	13.8	14.8	13.7	13.00
άτομα περιβάλλοντος κρούσματος	5	11	20	56	43	22
<b>Φύλο κρουσμάτων ενεργού TB</b>						
άρρεν	11(52.3)	13(61.9)	26(66.7)	28(66.7)	27(69.2)	24(64.8)
Θήλυ	10(47.7)	8(38.1)	13(33.3)	14(33.3)	12(30.8)	13(35.2)
ηλικία ± SD	55.2±18	48.4±27.7	58.1±18	59.4±16.5	61.9±19	56.1±18
<b>Επάγγελμα</b>						
εργασία γραφείου	3(14.3)	6(28.5)	5(12.8)	6(10.7)	4(9.3)	4(10.8)
χειρωνακτική	18(85.7)	15(71.5)	34(87.2)	36(89.3)	35(90.7)	33(89.2)
<b>Καπνιστική συνήθεια</b>						
μη καπνιστές	12(57.1)	13(62.00)	18(46.1)	19(45.2)	17(43.5)	18(48.6)
πρώην καπνιστές	6(28.5)	4(19.00)	8(20.5)	11(26.1)	5(13.00)	4(5.5)
καπνιστές	3(14.4)	4(19.00)	13(33.4)	12(28.7)	17(43.5)	17(45.9)
<b>Περιοχή διαμονής</b>						
επαρχία	13(61.9)	13(61.9)	19(48.7)	24(57.1)	23(58.9)	16(43.2)
αστική περιοχή	8(38.1)	8(38.1)	20(51.3)	18(42.9)	16(41.1)	21(56.8)
<b>BCG εμβολιασμός</b>						
BCG εμβολιασθέντες	8(38.1)	4(19.00)	15(38.4)	11(26.1)	8(20.5)	17(45.9)
BCG μη εμβολιασθέντες	13(61.9)	17(81.00)	24(61.6)	31(73.9)	31(79.5)	20(54.1)

Στον Πίνακα 2 φαίνονται τα κλινικά χαρακτηριστικά των 199 κρουσμάτων ενεργού νόσου, όπου τα συμπτώματα του βήχα, εμπυρέτου και καταβολής είναι τα πιο συχνά παρατηρούμενα ως κλινικά σημεία της νόσου. Η πνευμονική φυματίωση κυριάρχησε σε 135(68.00%) περιπτώσεις, σε 32 (16.00%) εντοπίστηκε τόσο στον πνεύμονα όσο και σε άλλο όργανο του σώματος και στους υπόλοιπους 32 (16.00%) η εντόπισή της ήταν καθαρά εξωπνευμονική.

**Πίνακας 2. Κλινικά σημεία του πληθυσμού μελέτης με ενεργό TB**

	n(%)					
	2001	2002	2003	2004	2005	2006
βήχας	8(38)	9(42.8)	27(69.2)	27(64.2)	30(76.9)	26(70.2)
απόχρεμψη	5(23.8)	5(23.8)	19(48.7)	16(38.00)	18(46.1)	18(48.6)
δύσπνοια	2(9.5)	6(28.5)	16(41.00)	13(31.00)	15(38.4)	13(35.1)
εμπύρετο	7(33.3)	5(23.8)	25(64.1)	22(52.3)	20(51.2)	17(46.00)
αιμόπτυση	2(9.5)	0	6(15.3)	4(9.5)	2(5.1)	3(8.1)
νυκτερινοί ιδρώτες	4(19.00)	1(4.7)	1(2.5)	6(14.2)	3(7.7)	2(5.4)
απώλεια βάρους	6(28.5)	4(19.00)	9(23.00)	15(35.7)	13(33.3)	14(37.8)
καταβολή λεμφαδενική διόγκωση	7(33.3)	1(4.7)	12(30.7)	4(9.5)	12(30.7)	12(32.4)
πλευριτικός πόνος	2(9.5)	1(4.7)	3(7.7)	2(4.8)	2(5.1)	1(2.7)

Κατά τη διάρκεια της προόδου της μελέτης, το ποσοστό των περιπτώσεων με αποκλειστική εντόπιση τον πνεύμονα, φάνηκε να αυξάνει σημαντικά, ειδικά μεταξύ των ετών 2001 και 2006 ( $p < 0.05$ ). (Πίνακας 3) Μεταξύ των πιο συχνών ακτινολογικών ευρημάτων στην απεικόνιση του θώρακα, ήταν το κυψελιδικό πρότυπο διήθησης το οποίο ακολουθήθηκε από το αντίστοιχο κοιλιοτικό σε 51(25.6%) περιπτώσεις. Η υπεζωκοτική συλλογή, με ή χωρίς διηθήσεις στο πνευμονικό παρέγχυμα, ήταν τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά των υπολοίπων περιπτώσεων. Η πιο συχνή εντόπιση των πνευμονικών διηθήσεων υπήρξε ο δεξιός και ο αριστερός άνω λοβός, η συχνότητα της οποίας δεν άλλαξε κατά την πάροδο των ετών της μελέτης. (Πίνακας 3)

Η διάγνωση της φυματίωσης πραγματοποιήθηκε με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά σε 24 (12.00%) περιπτώσεις ενώ η μυκοβακτηριολογική επιβεβαίωση



σε 175 (88.00%). Η άμεση χρώση των πτυέλων ήταν θετική σε ποσοστό 22.1% κατά μέσο όρο, του συνόλου του πληθυσμού με πνευμονική εντόπιση και με την πάροδο των ετών διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση του ποσοστού των περιπτώσεων στους οποίους η διάγνωση έγινε με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά ( $p < 0.01$ ). Παράλληλα φάνηκε ότι, οι περιπτώσεις στις οποίες απομονώθηκε το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης με μικροβιολογικές μεθόδους, όπως είναι η καλλιέργεια, αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο ετών 2001 όπου το ποσοστό ήταν 85.7% και 2006 όπου το αντίστοιχο ποσοστό ανέβηκε στο ύψος του 89.1% με  $p < 0.01$  (Πίνακας 3)

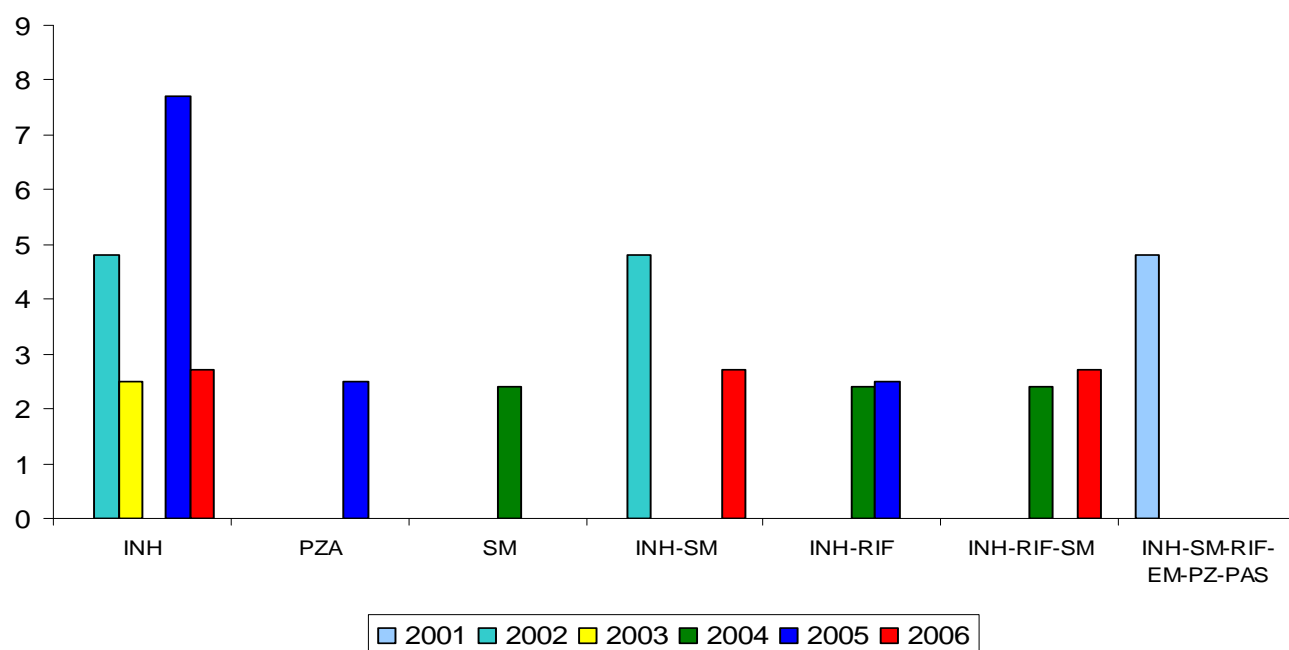
**Πίνακας 3. Ακτινολογικά και μικροβιολογικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης**

	2001	2002	n(%) 2003	2004	2005	2006	p
<i>Εντόπιση της νόσου</i>							
πνευμονική TB	17(80.9)	13(61.9)	27(69.2)	28(66.6)	24(61.5)	26(70.2)	
εξωπνευμονική TB	4(19.1)	2(9.5)	8(20.5)	5(11.9)	6(15.4)	7(18.9)	
συνδυασμός		6(28.6)	4(10.3)	9(21.5)	9(23.1)	4(10.9)	
<i>ακτινολογικά χαρακτηριστικά</i>							
διηθήσεις άνω λοβών	6(28.6)	3(14.2)	7(21.6)	8(16.8)	10(25.6)	8(21.6)	
διάχυτες διηθήσεις	6(28.6)	8(38.4)	11(28.2)	7(16.6)	6(15.3)	7(18.9)	
κοιλότητα	5(23.7)	3(14.2)	10(25.6)	15(35.7)	8(20.5)	10(27.1)	
υπεζωκοτική συλλογή	4(19.1)	4(19.00)	6(15.3)	7(16.6)	4(10.2)	8(21.6)	
διάχυτες διηθήσεις/υπεζωκοτική συλλογή	0	3(14.2)	3(7.7)	2(4.8)	5(14.2)	2(5.4)	
Χωρίς παθολογικά ευρήματα	0		2(1.6)	4(9.5)	5(14.2)	2(5.4)	
θετική άμεση χρώση πτυέλων	11(52.3)	7(33.3)	13(33.3)	5(11.9)	4(10.2)	4(10.8)	<0.01
θετική καλλιέργεια	18(85.7)	18(85.7)	35(89.7)	35(83.3)	36(92.3)	33(89.1)	<0.01

Από τις 175 θετικές καλλιέργειες για το *M. Tuberculosis* στις οποίες πραγματοποιήθηκε δοκιμασία ευαισθησίας, το ποσοστό αντίστασης του

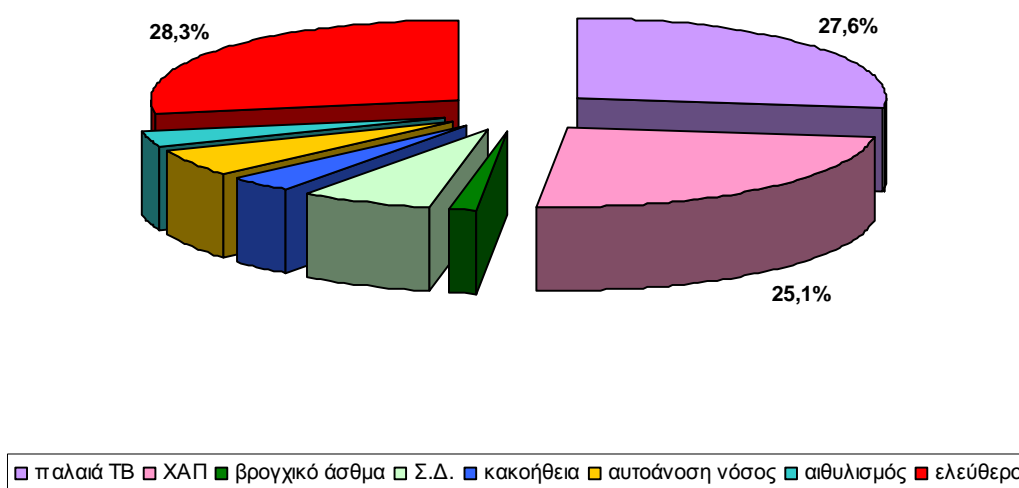
μυκοβακτηριδίου στην ισονιαζίδη (INH) ήταν 4.8% το έτος 2002, 2.5% το 2003, 7.7% κατά τη διάρκεια του 2005 και 7.6% το 2006. Η αντίσταση στα δύο φάρμακα ταυτόχρονα, ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη (RIF), τα έτη 2004 και 2005 υπολογίστηκε σε 2.4% και 2.5%, αντίστοιχα, και στην πυραζιναμίδη (PZA), 2.5% το 2005. Το 2.4% των θετικών καλλιιεργειών, βρέθηκε ότι απόδοσαν μικρόβιο ανθεκτικό στη στρεπτομυκίνη (SM) το 2004 και σε ισονιαζίδη-στρεπτομυκίνη 4,8% το 2002 και 2.7% το 2006. Τέλος, η πολυανθεκτική φυματίωση, κυμάνθηκε σε ποσοστό 2.4 - 4.8%. (Διάγραμμα 2)

**Διάγραμμα 2. Ποσοστό ανθεκτικότητας στα αντιφυματικά φάρμακα κατά τη διάρκεια των ετών 2001-2006**



Εκατόν εβδομήντα πέντε (87.9%) ασθενείς, νοσηλεύθηκαν στα πλαίσια του ελέγχου της διάγνωσης και ο μέσος όρος ημερών νοσηλείας ήταν 15 ημέρες. Το Διάγραμμα 3 απεικονίζει την κατανομή του ατομικού ιατρικού ιστορικού των 199 ασθενών με ενεργό φυματίωση. Η προηγούμενη νόσηση από φυματίωση, θεραπευθείσα ή μη, είναι η πιο συχνά απαντώμενη που ακολουθείται από τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

**Διάγραμμα 3. Ατομικό ιατρικό ιστορικό σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση**



Στη μελέτη μας, συμπεριλήφθησαν ακόμη 471 άτομα που ήρθαν σε στενή επαφή με κρούσματα ενεργού φυματίωσης ενώ τα υπόλοιπα που δεν τηρούσαν τον

παραπάνω περιορισμό, εξαιρέθηκαν. (Πίνακας 1) Η απλή γραμμική παλίνδρομη ανάλυση των παραγόντων που σχετίζονται με το αποτέλεσμα της δερματικής δοκιμασίας φυματίνης (TST), φαίνεται στον Πίνακα 4. Στο μοντέλο αυτό, μελετήθηκαν οι μεταβλητές όπως η ηλικία, το φύλο, ο BCG εμβολιασμός, η συγκατοίκηση με τον ασθενή προτού τη διάγνωση και η καπνιστική συνήθεια. Η ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ θετικής TST και ανδρικού φύλου και BCG εμβολιασμού με  $OR=5.2$  (95% διάστημα εμπιστοσύνης 1.84-14.83,  $p<0.01$ ) και  $OR=16.9$  (95% διάστημα εμπιστοσύνης 6.00-47.9,  $p<0.01$ ), αντίστοιχα. Η επίδραση της διαμονής, της ηλικίας και της καπνιστικής συνήθειας, δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στην πολλαπλή γραμμική παλίνδρομη ανάλυση, κανένας από τους υπό μελέτη παράγοντες δεν παρέμειναν στατιστικά σημαντικοί μεταξύ των ατόμων που ήρθαν σε στενή επαφή με το ενεργό κρούσμα, όσον αφορά το θετικό αποτέλεσμα της TST (Πίνακας 5)

**Πίνακας 4. Απλή γραμμική παλίνδρομη ανάλυση προδιαθεσικών παραγόντων της θετικής TST στα άτομα του περιβάλλοντος του κρούσματος**

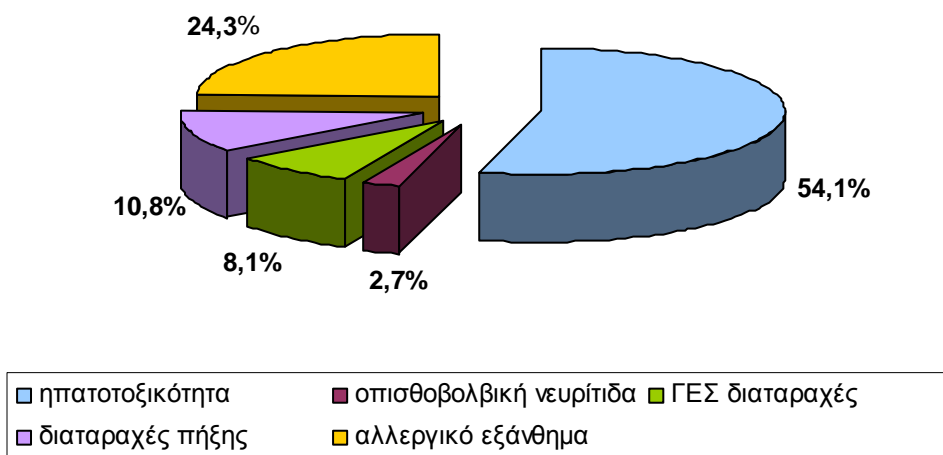
<b>μεταβλητή</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>p value</b>
ηλικία (έτη)	0.99	0.4-2.3	1
φύλο(άρρεν/θήλυ)	5.2	1.84-14.83	<0.01
BCG			
εμβολιασμός(ναι/όχι)	16.9	6-47.9	<0.01
κάπνισμα(ναι/όχι)	1.7	0.67-4.22	0.27
συγκατοίκηση	3.65	1.45-9.18	0.005

**Πίνακας 5. Πολλαπλή γραμμική παλίνδρομη ανάλυση προδιαθεσικών παραγόντων της θετικής TST στα άτομα του περιβάλλοντος του κρούσματος**

<b>μεταβλητή</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>p value</b>
ηλικία (έτη)	0.8	0.3-2.1	0.65
φύλο(άρρεν/θήλυ)	1.8	0.5-5.6	0.36
BCG			
εμβολιασμός(ναι/όχι)	0.82	0.2-3.3	0.78
κάπνισμα(ναι/όχι)	0.53	0.15-1.83	0.32
συγκατοίκηση	1.26	0.45-3.47	0.65

Τέλος, μελετήθηκε η τοξικότητα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιφυματικών ουσιών, στον υπό μελέτη πληθυσμό. Από τα 670 άτομα, οι 37 (5.52%) αντιμετώπισαν ανεπιθύμητα συμβάματα. Στη συγκεκριμένη υποομάδα, η οποία αφορούσε αγωγή είτε για ενεργό είτε για λανθάνουσα φυματίωση, οι 16 (43.2%) ήταν άνδρες και 21 (56.8%) γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας  $58,5 \pm 8,9$  έτη. Είναι εμφανές ότι η ηπατική τοξικότητα είναι η πιο συχνά απαντώμενη ανεπιθύμητη ενέργεια (54.1%) η οποία ακολουθείται από το αλλεργικό εξάνθημα (24.3%). (Διάγραμμα 5)

### Διάγραμμα 5. Φαρμακευτική τοξικότητα σε ασθενείς με ενεργό και λανθάνουσα φυματίωση



Επιπλέον, την υποομάδα ατόμων στην οποία εφαρμόστηκε η δοκιμασία QFT-G, αποτέλεσαν 191 ασθενείς. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που αποτέλεσαν τον πληθυσμό της μελέτης και οι λόγοι διενέργειας της δοκιμασίας, φαίνονται στον Πίνακα 6. Μόνο ένας ασθενής ήταν οροθετικός για HIV αν και τα επίπεδα των CD4 κυττάρων κυμαινόταν σε φυσιολογικά επίπεδα. 98 (51.3%) από τους 191 ασθενείς ήταν εμβολιασμένοι με το BCG. Σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις, η δοκιμασία QFT-Gold πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια υψηλής κλινικής υποψίας για ενεργό φυματίωση. Σε 2 (13.6%) ασθενείς, ο καρκίνος του πνεύμονα αποτέλεσε την τελική διάγνωση. 21 (10.9%) δοκιμασίες, πραγματοποιήθηκαν για το

ρευματολογικό και δερματολογικό τμήμα ως δοκιμασία ελέγχου για τους ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν ήδη ανοσοκατασταλτική αγωγή τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο και λίγο πριν την έναρξη χορήγησης των anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF) παραγόντων. 108 (56.5%) ασθενείς του υπό μελέτη πληθυσμού νοσηλεύθηκαν στο νοσοκομείο και οι υπόλοιποι ήταν εξωτερικοί ασθενείς του αντιφυματικού ιατρείου της πνευμονολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.

**Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης (n=191) και λόγοι για διενέργεια της δοκιμασίας QFT-G “In Tube”**

<u>χαρακτηριστικό</u>	<u>n(%)</u>
άρρεν	110(57.6)
ηλικία(yr ±SD)	55.6±17.9
νοσηλεύόμενοι	108(56.5)
BCG-εμβολιασμένοι	98(51.3)
μετανάστες από χώρες με υψηλή επίπτωση TB	3(1.6)
κακοήθεια (πριν τη λήψη χημειοθεραπείας)	26(13.6)
HIV μόλυνση	1
<u>Λόγοι διενέργειας δοκιμασίας QFT-G</u>	
κλινική υποψία ενεργού TB	106(55.5)
επαφή με ενεργό κρούσμα TB	58(30.4)
έλεγχος προτού λήψης ανοσοκατασταλτικών ουσιών*	21(10.9)
κλινική υποψία άτυπης φυματίωσης	3(1.6)
διάφορα	3(1.57)

*ερμηνεία συντομεύσεων:* BCG=Bacille Calmette Guérin; QFT-G =Quantiferon-TB Gold; TB=tuberculosis

\* ασθενείς από το ρευματολογικό και δερματολογικό τμήμα που ελάμβαναν συστηματικά στεροειδή προτού τη θεραπεία με παράγοντες.

Ο Πίνακας 7 απεικονίζει την επίδραση του BCG εμβολιασμού στην TST και QFT-G συμφωνία στο σύνολο του πληθυσμού (n=191). Μεταξύ των 191 ασθενών με έγκυρα και για τις δύο δοκιμασίες, η αναλογία μεταξύ των TST και QFT-Gold ήταν 68.5%, με kappa value 0.38 [95% διάστημα εμπιστοσύνης confidence interval (CI) 0.2-0.5]. Στην υποομάδα των εμβολιασμένων ασθενών, η TST ήταν θετική σε 59 (60.2%) και η QFT σε 27(27.5%) ασθενείς. Στην υποομάδα των μη εμβολιασμένων ατόμων, η TST ήταν θετική σε 41 (44%) και η QFT σε 39 (41.9%) ασθενείς αντίστοιχα. Έτσι λοιπόν, η συμφωνία μεταξύ των TST και QFT-Gold ήταν χαμηλότερη ανάμεσα στους BCG-εμβολιασμένους ασθενείς (61.2% vs. 76.3%). Η διαφορά μεταξύ των kappa value στις δύο προαναφερθείσες υποομάδες [ $\kappa=0.29(0.1-0.4)$  vs.  $\kappa=0.51(0.4-0.7)$ ] ήταν στατιστικά σημαντική ( $p<0.05$ ). Επιπλέον, στον πίνακα 2, φαίνεται η επίδραση του BCG εμβολιασμού στη συμφωνία των TST και QFT-G σε άτομα που είχαν έρθει σε στενή επαφή με κρούσματα φυματίωσης και είχαν μολυνθεί. Αντίστοιχα λοιπόν, η συμφωνία μεταξύ των TST και QFT-Gold, ήταν χαμηλότερη στην ομάδα των BCG-εμβολιασμένων ατόμων (42.5% vs. 77.7%). Η διαφορά των kappa value στους εμβολιασθέντες και μη, [ $\kappa=0.04(-0.098-0.18)$  vs.  $\kappa=0.5(0.16-0.88)$ ] ήταν επίσης στατιστικά σημαντική ( $p<0.05$ ).

**Πίνακας 7. Επίδραση του BCG εμβολιασμού στη συμφωνία της δερματικής δοκιμασίας φυματίνης (TST) και της μεθόδου QFT-G “In Tube” στο σύνολο του πληθυσμού και στο περιβάλλον των κρουσμάτων (n=191)**



Ιστορικό BCG	n(%)	QFT	TST	συμφωνία (%)	kappa value	95%CI	p value
		θετική n (%)	θετική n (%)				
<b>Σύνολο πληθυσμού</b>							
BCG εμβολιασθέντες	98(51.3)	27(27.5)	59(60.2)	61.2	0.29	0.15-0.43	<0.05
BCG μη εμβολιασθέντες	93(48.7)	39(41.9)	41(44)	76.3	0.51	0.34-0.68	
Σύνολο πληθυσμού	191	66	100	68.5	0.38	0.2-0.5	
<b>περιβάλλον</b>							
BCG εμβολιασθέντες	40(68.9)	4(10)	25(62.5)	42.5	0.04	-0.098-0.18	<0.05
BCG μη εμβολιασθέντες	18(31.1)	4(22.2)	8(44.4)	77.7	0.5	0.16-0.88	

Η κατανομή των θετικών αποτελεσμάτων της QFT-G, σύμφωνα πάντα με την τελική διάγνωση, φαίνεται στον Πίνακα 8. Στο μοντέλο της απλής γραμμικής παλίνδρομης ανάλυσης, οι ασθενείς με ενεργό φυματίωση είχαν μεγαλύτερα ποσοστά θετικών αποτελεσμάτων QFT-G. Οι ασθενείς με ενεργό νόσο, παρουσίασαν OR 11.1 (95% confidence interval 3.5-34.8,  $p < 0.01$ ).

## Πίνακας 8. Κατανομή των θετικών αποτελεσμάτων της QFT- G “In Tube”

σύμφωνα με την τελική διάγνωση

Τελική διάγνωση	σύνολο n=130	QFT θετική n=58(%)	Univariate Analysis	
			O.R(95% C.I)	p value
<i>TB</i>	27(20.7)	23(39.6)	11.1(3.5-34.8)	<0.01
<i>κακοήθεια</i>	26(20.00)	13(22.4)	1.3(0.5-3.1)	0.65
<i>βακτηριακή πνευμονία</i>	44(33.8)	13(22.4)	0.38(0.2-0.8)	0.01
<i>σαρκοείδωση</i>	6(4.7)	4(6.9)	2.7(0.4-14.7)	0.4
<i>ηωσινοφιλική πνευμονία</i>	6(4.7)	1(1.8)	0.23(0.02-2.0)	0.2
<i>έλεγχος προτού anti-TNF*</i>	21(16.1)	4(6.9)	0.23(0.07-0.7)	0.01

\*ασθενείς από το ρευματολογικό και δερματολογικό τμήμα που λαμβάνουν συστηματικά στεροειδή προτού την έναρξη αγωγής με anti-tumor necrosis factor alpha παράγοντες

Στον πίνακα 9 φαίνεται η σύγκριση των αποτελεσμάτων των δύο μεθόδων, σε σχέση με την τελική διάγνωση. Μεταξύ όλων των ασθενών στους οποίους εφαρμόστηκε η QFT-Gold, οι 27 (14.1%) έπασχαν από ενεργό φυματίωση, 20 εκ των οποίων είχαν θετική καλλιέργεια για το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Η QFT-Gold ήταν θετική σε 23 (85.1%) και η TST ήταν θετική σε 20 (74%) από αυτούς τους ασθενείς (74%) (p=0.45). Στην υποομάδα των 21 ασθενών οι οποίοι ελάμβαναν ανοσοκατασταλτική θεραπεία, 4 (19%) ασθενείς είχαν θετική QFT-Gold και 7(33.3%) ασθενείς θετική TST (p=0.5). Σε αυτή την υποομάδα, μόνο οι 2 ασθενείς ήταν εμβολιασμένοι με BCG.

**Πίνακας 9. Σύγκριση μεταξύ αποτελεσμάτων των δοκιμασιών TST και QFT-G σε σχέση με την τελική διάγνωση.**

<b>Τελική διάγνωση</b>	<b>QFT θετική (%)</b>	<b>TST θετική (%)</b>	<b>p value</b>
<i>TB</i>	23(85.1)	20(74.00)	0.45
<i>κακοήθεια</i>	13(50.00)	10(38.4)	0.25
<i>βακτηριακή πνευμονία</i>	13(29.5)	20(45.4)	0.09
<i>σαρκοείδωση</i>	4(66.6)	6(100)	NA
<i>ηωσινοφιλική πνευμονία</i>	1(16.6)	2(33.3)	1
<i>έλεγχος προτού anti-TNF*</i>	4(19.00)	7(33.3)	0.5

NA: not applicable (μη υπολογίσιμο)

\* ασθενείς από το ρευματολογικό και δερματολογικό τμήμα που λαμβάνουν συστηματικά στεροειδή προτού την έναρξη αγωγής με anti-tumor necrosis factor alpha παράγοντες

Τέλος, η απλή γραμμική παλίνδρομη ανάλυση, απέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ θετικών αποτελεσμάτων QFT-G ηλικίας, αρσενικού φύλου και παθολογικών ακτινολογικών ευρημάτων [OR=2.93(1.4-6.3), OR=3.38 (1.7-4.2), OR=7.4(3.3-16.6) αντίστοιχα]. Στην πολλαπλή γραμμική παλίνδρομη ανάλυση, μόνο η επίδραση του αρσενικού φύλου παραμένει στατιστικά σημαντική ( $p < 0.05$ ), [OR=2.12(1.1-4.4)]. Η στενή επαφή με κρούσματα ενεργού νόσου, η περιοχή διαμονής, το ιστορικό του BCG εμβολισμού, η διάγνωση κακοήθειας και η θεραπεία

με ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες, δεν συσχετίστηκαν με τα θετικά αποτελέσματα της QFT-G (Πίνακας 10)

**Πίνακας 10. Συσχέτιση των θετικών αποτελεσμάτων της δοκιμασίας QFT-G “In Tube” με πιθανούς προδιαθεσικούς παράγοντες.**

Προδιαθεσικός παράγοντας	QFT		Univariate Analysis		Multivariable Analysis	
	θετική n=66(%)	αρνητική n=125(%)	O.R(95% C.I)	p value	O.R. (95% C.I.)	p value
ηλικία(>45y)	56(84.8)	82(65.6)	2.93(1.4-6.3)	0.03	2.12(1.10-5.51)	0.12
φύλο(άρρεν)	50(75.7)	60(48)	3.38(1.7-4.2)	<0.01	2.12(1.1-4.4)	0.04
περιοχή(αγροτική)	24(36.3)	52(41.6)	0.8(0.4-1.5)	0.53	0.56(0.3-1.1)	0.1
BCG εμβολιασμός(ναι)	28(42.4)	72(57.6)	0.54(0.3-1)	0.05	0.75(0.3-1.6)	0.45
ακτιν. ευρήματα.(ναι)*	25(47.1)	12(10.7)	7.4(3.3-16.6)	<0.01 <sup>ο</sup>	0.95(0.4-2.00)	0.9
ανοσοκαταστολή(ναι)	4(6.4)	16(12.8)	0.44(0.1-1.4)	0.21	0.35(0.1-1.3)	0.1
κακοήθεια(ναι)	10(15.1)	16(12.8)	1.21 (0.5-2.8)	0.65	0.44 (0.1-1.1)	0.09
στενή επαφή με TB κρούσμα	8(12.1)	50(40.00)	0.21(0.09-0.5)	<0.01	0.17(0.06-0.5)	<0.01

BCG= Bacille Calmette-Guérin; QFT-G =Quantiferon-TB Gold; CI=διάστημα εμπιστοσύνης; OR=odds

ratio. \*ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με φυματιώδη λοίμωξη

<sup>ο</sup> ασθενείς με κακοήθεια εξαιρούνται

#### 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η φυματίωση, μία από τις παλαιότερες νόσους, παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα στην ιατρική κοινότητα εξαιτίας των συνεπειών της στη δημόσια υγεία. Τις τελευταίες δεκαετίες, οι στατιστικές που δημοσιεύθηκαν από τις αναπτυγμένες χώρες, αποκάλυψαν σαφή προοδευτική μείωση της επίπτωσης της φυματίωσης, κάτι που επισημάνθηκε και από τα εγχώρια δεδομένα. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης μας, φάνηκε ότι η επίπτωση της φυματίωσης στη Θεσσαλία κυμαίνεται σε 11.7/100.000 πληθυσμό άνα έτος κατά μέσο όρο και κυριαρχεί στο ανδρικό φύλο. Κατά τη διάρκεια των έξι υπό μελέτη ετών, υπήρξε σημαντική τάση αύξησης της εξωπνευμονικής φυματίωσης ενώ παράλληλα, τα ποσοστά ανθεκτικότητας στα αντιφυματικά φάρμακα στη Θεσσαλία ακολουθούν τα ποσοστά των Ευρωπαϊκών χωρών. Αποδείχθηκε επίσης, ότι η ηπατοτοξικότητα παραμένει, και σε αυτή τη μελέτη, η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια των αντιφυματικών φαρμάκων. Οι ασθενείς οι οποίοι τελικά θα νοσήσουν με ενεργό φυματίωση, φαίνεται ότι σε προηγούμενο έτος της ζωής τους έπασχαν από ενεργό νόσο και η πλειοψηφία αυτών είναι καπνιστές και πασχουν από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Όσον αφορά, στη σύγκριση των δύο μεθόδων στο σύνολο του υπό μελέτη πληθυσμού, της δερματικής δοκιμασίας φυματίνης και της QuantiFERON-TB-Gold, φάνηκε ότι η συμφωνία μεταξύ των είναι στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη μεταξύ των εμβολιασμένων ασθενών, κάτι που σημαίνει ότι η τελευταία, δεν επηρεάζεται από τον BCG εμβολιασμό. Στην υποομάδα των ατόμων που έχουν έρθει σε στενή επαφή με κρούσματα ενεργού φυματίωσης, παρατηρήθηκαν δυσανάλογα αποτελέσματα μεταξύ των δύο μεθόδων, κάτι που

εγείρει το ερώτημα εάν η μέθοδος QuantiFERON-TB-Gold, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μοναδικό διαγνωστικό μέσο μόλυνσης από το μυκοβακτηρίδιο. Στην κατηγορία των ασθενών με ενεργό φυματίωση, η μέθοδος εμφανίζει υψηλή ευαισθησία, αποτέλεσμα που συμφωνεί με ήδη υπάρχουσες μελέτες. Τέλος, η ευαισθησία στην ομάδα των ανοσοκατασταλμένων ασθενών είναι μικρή, κάτι που δυστυχώς οδηγεί σε περιορισμένη κλινική χρήση της.

Ωστόσο, στην Ελλάδα, η φυματίωση αποτελεί, σε κάποιες περιοχές της χώρας, αξιόλογο ιατρικό πρόβλημα. Στη μελέτη, βρέθηκαν διαφορές στην επίπτωση της νόσου που αφορά στην περιοχή της Θεσσαλίας, σε σύγκριση με τα δεδομένα που προέρχονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο οποίος κατατάσσει τη χώρα μας στην ομάδα με χαμηλή επίπτωση της νόσου (19/100.000).<sup>2</sup> Το τελευταίο μπορεί να ερμηνευθεί ως εξής: είτε από τη διαφορετική συγκέντρωση πληθυσμού μεταναστών από χώρες υψηλής επίπτωσης φυματίωσης, σε κάποιες ελληνικές περιοχές που είναι πιθανό να επηρεάζει κατ'επέκταση την επίπτωσή τους, είτε από τον τρόπο που γίνονται οι δηλώσεις των νέων κρουσμάτων φυματίωσης. Είναι γνωστό ότι το προσωπικό υγείας που είναι υπεύθυνο για τη δήλωση ενός νέου περιστατικού ενεργού φυματίωσης στις Υπηρεσίες του Υπουργείου για τα Λοιμώδη Νοσήματα (ΚΕΕΛΠΝΟ) δεν είναι επαρκές και κατάλληλα εκπαιδευμένο για το συγκεκριμένο ρόλο, με αποτέλεσμα, πολλά από τα νέα αυτά κρούσματα να μην δηλώνονται και έτσι να αλλοιώνεται η πραγματική επίπτωση της νόσου στη χώρα μας.

Στην προοπτική αυτή μελέτη, αναγνωρίστηκαν πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες στα πλαίσια νόσησης με ενεργό φυματίωση, στην περιοχή της Θεσσαλίας. Η διαμονή και η επαγγελματική απασχόληση στην επαρχία και σε αγροτικές περιοχές, είναι παράγοντες που κυριαρχούν σε όλα τα έτη της μελέτης, σε αντίθεση με

επιδημιολογικές μελέτες όπου το επάγγελμα δεν φάνηκε να συντελεί στην επίπτωση της νόσου.<sup>136,137</sup> Η παρατήρηση που αφορά την κατανομή της ενεργού και λανθάνουσας φυματίωσης σε σχέση με το φύλο, βρίσκεται σε απόλυτη συμφωνία με συμπεράσματα άλλων συγγραφέων, όπου αναφέρεται ότι η μόλυνση με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης είναι σχεδόν διπλάσια στο άρρεν φύλο.<sup>138,139,140</sup>

Το ποσοστό των περιπτώσεων με θετική άμεση χρώση δείγματος, ήταν μικρότερο από αυτό που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε μεγάλους πληθυσμούς και εξειδικευμένα κέντρα.<sup>138, 141</sup> Οι περιοχές του πνεύμονα οι οποίες προσβλήθηκαν δεν διέφεραν με άλλες Ευρωπαϊκές μελέτες στις οποίες το πιο συχνό πρότυπο ήταν οι κυψελιδικές διηθήσεις στους άνω λοβούς.<sup>137</sup> Από την άλλη μεριά, ο αριθμός των μικροβιολογικά επιβεβαιωμένων περιπτώσεων με την απομόνωση του *M.tuberculosis* , βελτιώθηκε σαφώς με εμφανή τάση αύξησης το επόμενο χρονικό διάστημα αποδιδόμενη στη βελτίωση και πρόοδο των μικροβιολογικών τεχνικών και μεθόδων. Παράλληλα, το ποσοστό των ασθενών που νοσηλεύθηκε προς διάγνωση, ήταν υψηλός στη μελέτη μας, συγκρινόμενο με Αντιφυματικά Κέντρα της Ευρώπης στα οποία η διαδικασία πραγματοποιούνταν κυρίως στα πλαίσια εξωτερικής βάσης.<sup>138</sup> Πιθανόν, βέβαια, η τελευταία διαπίστωση, να οφείλεται σε διαφορές που αφορούν το σύστημα υγείας κάθε χώρας.

Η μελέτη έδειξε ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με ενεργό φυματίωση, είχαν ιστορικό παλαιάς νόσησης από το μυκοβακτηρίδιο. Το εύρημα είναι σε συμφωνία με μελέτες που αποδεικνύουν ότι τα ποσοστά επανενεργοποίησης αυξάνουν σημαντικά στις χώρες με χαμηλή επίπτωση (π.χ. επίπτωση φυματίωσης < 50 περιπτώσεις ανά 100,000). Το φαινόμενο της υποτροπής σε αυτή κυμαίνεται από 10% στην Ελβετία έως 16% στην Ιταλία και 33% στην Ισπανία.<sup>142,143,144</sup> Αντίθετα,

στις χώρες με υψηλή επίπτωση της νόσου, (π.χ. > 200 περιπτώσεις ανά 100,000 /έτος), η νέα μόλυνση από διαφορετικό στέλεχος μικροβίου είναι συχνή και κυμαίνεται από 23% στην Ουγκάντα έως 60% σε επαρχία του Κέιπ Τάουν.<sup>144</sup> Η Suzanne Verver και συνεργάτες συμπέραναν ότι οι ασθενείς οι οποίοι θεραπεύθηκαν επιτυχώς, είναι σε υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής της νόσου συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό.<sup>145</sup> Οι υποτροπές, είναι δυνατό να συμβαίνουν είτε με ευαισθητα είτε με ανθεκτικά, στα αντιφυματικά φάρμακα, στελέχη του *M.tuberculosis*, κάτι που είναι πιθανότερο να συμβαίνει εντός των πρώτων 6-12 μηνών μετά το πέρας της θεραπείας. Στη μελέτη μας, φαίνεται ότι ένα μεγάλο ποσοστό της ομάδας των υπό μελέτη ασθενών είχε μολυνθεί σε προηγούμενο έτος της ζωής τους με το *M.tuberculosis*, γεγονός που τους προδιαθέτει σε υψηλότερη πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό. Πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες για πρόοδο της μόλυνσης σε λοίμωξη περιλαμβάνουν κοινωνικοοικονομικούς και γενετικούς παράγοντες, ελάττωση της λειτουργικότητας των πνευμόνων προκαλούμενη από το προηγούμενο επεισόδιο, χρήση ανοσοκατασταλτικών ουσιών, καπνιστική συνήθεια και χρήση αλκοόλ.<sup>146,147</sup>

Η αναφορά στο διάγραμμα με τα υποκείμενα νοσήματα των ασθενών, περιλαμβάνει επίσης και τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (Χ.Α.Π.) Φαίνεται ότι ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με ενεργό φυματίωση, έπασχε από Χ.Α.Π. Παρ'όλο το αυξανόμενο ενδιαφέρον των συγγραφέων για τη φυματίωση, υπάρχουν λίγες δημοσιευμένες μελέτες συσχέτισης καπνιστικής συνήθειας και ενεργού φυματίωσης. Ο Buskin και συνεργάτες απέδειξαν ότι τα άτομα που καπνίζουν για διάστημα μεγαλύτερο των 20 ετών, έχουν περίπου 2.6 μεγαλύτερες πιθανότητες ανάπτυξης ενεργού νόσου από τους μη καπνιστές.<sup>148</sup> Επιπλέον, ο Gajalakshmi και συνεργάτες,



παρατήρησαν ότι οι Ινδοί καπνιστές έχουν τέσσερις φορές περισσότερες πιθανότητες θανάτου εξαιτίας ενεργού φυματίωσης από τους μη καπνιστές.<sup>149</sup> Η αναγνώριση της συσχέτισης μεταξύ καπνιστικής συνήθειας και κλινικής φυματίωσης, αναγνωρίστηκε σε συστηματική μετα-ανάλυση 23 μελετών από τους Hsien-Ho Linet και συνεργατών.<sup>150</sup> Στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση φάνηκε ότι η έκθεση στον καπνό αποτελεί παράγοντα κινδύνου μόλυνσης, ανεξάρτητα από τον τύπο της. Σε αντιπαραβολή με τους μη καπνιστές, τα άτομα που καπνίζουν, βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο, θετικοποίησης της δερματικής δοκιμασίας φυματίνης, νόσησης με ενεργό νόσο και θνητότητας από την ίδια αιτία. Η χρόνια έκθεση στον καπνό του τσιγάρου όπως και σε ποικίλους περιβαλλοντολογικούς ρύπους, αποτελεί παράγοντα αποδυνάμωσης της φυσικής κάθαρσης του τραχειοβρογχικού δένδρου όπως και της λειτουργίας των κυψελιδικών μακροφάγων, με ελάττωση της φαγοκυτταρικής τους ικανότητας και της έκκρισης προφλεγμονωδών κυτοκινών σε σύγκριση με τους μη καπνιστές.<sup>151,152</sup>

Στο δεύτερο τμήμα της προοπτικής μελέτης μας, μελετήθηκαν παράγοντες που σχετίζονται με τη μόλυνση από το *M.tuberculosis* στο στενό περιβάλλον των κρουσμάτων με ενεργό φυματίωση. Η δερματική δοκιμασία φυματίνης συστήνεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ως την τεχνική μαζικού ελέγχου μόλυνσης από το μυκοβακτηρίδιο.<sup>153,154</sup> Ένα από τα μεγαλύτερα πλεονεκτήματα της δοκιμασίας είναι ότι είναι δυνατό να αναγνωριστεί η μόλυνση προτού εξελιχθεί σε νόσο ενώ παράλληλα είναι απλή και φθηνή στην εφαρμογή της. Όπως φάνηκε στην απλή γραμμική παλίνδρομη ανάλυση, το ανδρικό φύλο και ο BCG εμβολιασμός, αποδεικνύονται ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για τη θετικοποίηση της δερματικής δοκιμασίας. Στην Ελλάδα, ο BCG εμβολιασμός πραγματοποιείται στο 6<sup>ο</sup>

ή 12<sup>ο</sup> έτος της ηλικίας. Στην περίπτωση της αρνητικής δερματικής δοκιμασίας. Ο εμβολιασμός επαναλαμβάνεται στην έναρξη της στρατιωτικής του θητείας η οποία είναι υποχρεωτική. Με δεδομένο ότι οι περισσότεροι συμμετέχοντες στη μελέτη ήταν εμβολιασμένοι, η θετική δερματική δοκιμασία μπορεί εν μέρει να ερμηνευθεί με βάση το ιστορικό του εμβολιασμού.

Στη σειρά αυτή των ασθενών, η ηπατική τοξικότητα εξαιτίας των φαρμάκων που οδήγησε στη διακοπή της αγωγής σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες της Αμερικανικής Θωρακικής Εταιρείας, παρατηρήθηκε σε ποσοστό 5.52% του συνόλου τόσο με ενεργό όσο και με λανθάνουσα φυματίωση, ενώ οι διαταραχές από το γαστρεντερικό σύστημα καταλαμβάνουν χαμηλότερη θέση. Το ποσοστό αυτό θεωρείται μικρό συγκριτικά με το 22% των ατόμων που διέκοψαν την αγωγή τους λόγω της τετραπλάσιας αύξησης των ηπατικών ενζύμων, σε σειρά ασθενών σε μελέτη που διεξάχθη στην Ισπανία.<sup>155</sup> Η ασυμπτωματική ηπατοτοξικότητα, η οποία εκδηλώθηκε με αύξηση των ηπατικών ενζύμων, της ασπαρτικής (ASAT) και αλανινικής (ALAT), αμινοτρανσφεράσης, τουλάχιστον σε τετραπλάσιο επίπεδο από το ανώτατο φυσιολογικό όριο, οδήγησε στην διακοπή των αντιφυματικών φαρμάκων. Τα επίπεδα των ASAT και ALAT, επέστρεψαν στα φυσιολογικά επίπεδα αμέσως μετά τη διακοπή της αγωγής. Αντίθετα, η τύφλωση ασθενούς, που θεραπεύθηκε για ενεργό φυματίωση, εξαιτίας της οπισθοβολβικής νευρίτιδας ήταν μη αναστρέψιμη, παρ'όλο που πολλά στοιχεία της βιβλιογραφίας αναφέρουν ότι η όραση είναι δυνατό να επανέλθει σε διάστημα οκτώ μηνών από τη διακοπή του φαρμάκου. Οι παραπάνω διαπιστώσεις, αποδεικνύουν ότι η επιτυχής θεραπεία της φυματίωσης, απαιτεί τη χρήση των κατάλληλων φαρμάκων και την εξασφάλιση της επιβεβαίωσης από τον ασθενή ότι λαμβάνει την αγωγή του και παρακολουθείται τακτικά, σύμφωνα με τις

οδηγίες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως τα γαστρεντερικά ενοχλήματα αλλά και η ηπατοτοξικότητα, είναι συχνές εκδηλώσεις, ιδιαίτερα τις πρώτες εβδομάδες της αγωγής, που μπορεί να εκδηλωθούν με ναυτία, τάση για έμετο και κοιλιακό άλγος. Ο συστηματικός ορολογικός έλεγχος του επιπέδου των ηπατικών ενζύμων και της προσβολής από ιούς ηπατίτιδας και η σύσταση για αποφυγή χρήσης αλκοόλ από τους ασθενείς, συντελούν στην αποφυγή πιο σοβαρών τοξικών συμβαμάτων, όπως η φαρμακευτική ηπατίτιδα.<sup>128</sup>

Από το σύνολο των θετικών καλλιέργειών στις οποίες πραγματοποιήθηκε δοκιμασία ευαισθησίας, η ανθεκτικότητα του μυκοβακτηριδίου στην ισονιαζίδη που ανέρχεται σε ποσοστό έως 7,7% και αποτελεί ένα από τα κυριότερα φάρμακα εναντίον της φυματίωσης, κυριαρχεί στον πληθυσμό της Θεσσαλίας, ενώ το ποσοστό της ριφαμπικίνης ανέρχεται στο 2.5%. Είναι αξιοσημείωτο να τονισθεί βέβαια, ότι η τάση της ανθεκτικότητας του μυκοβακτηριδίου στις δύο παραπάνω ουσίες, φαίνεται να μειώνεται τα έξι τελευταία έτη της μελέτης. Η δεξαμενή δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν για το σκοπό της μελέτης, παρέχει επίσης πληροφορίες για την πολυανθεκτική φυματίωση της οποίας το ποσοστό κυμαίνεται στο 2% την ίδια χρονική περίοδο.<sup>156</sup> Οι προσπάθειες της Εταιρείας Επιτήρησης Ανθεκτικότητας στα Αντιφυματικά φάρμακα στα πλαίσια αποδοτικότερης θεραπείας της πολυανθεκτικής φυματίωσης, περιλαμβάνουν τη βελτίωση των μεθόδων των δοκιμασιών ευαισθησίας και τη χρήση νέων εξελιγμένων τεχνικών. Η καλλιέργεια και οι δοκιμασίες ευαισθησίας για όλα τα νέα κρούσματα φυματίωσης θεωρούνται τα πρωτόκολλα εκλογής για τη διάγνωση και πρόληψη της φαρμακευτικής ανθεκτικότητας. Παρ'όλα αυτά, αυτές οι δοκιμασίες, δεν είναι εφικτό να πραγματοποιηθούν σε όλα τα Αντιφυματικά Κέντρα. Πρόσφατα δεδομένα απομόνωσης στελεχών εκτεταμένης

ανθεκτικότητας (XDR), τα οποία εμφανίζουν αντίσταση σε τρεις τουλάχιστο από τις έξι κατηγορίες φαρμάκων δεύτερης γραμμής, είναι πολύ ανησυχητικά.<sup>157,158</sup> Αυτό σημαίνει ότι οι δοκιμασίες ευαισθησίας για τα δεύτερης γραμμής αντιφυματικά φάρμακα, είναι απαραίτητες στις περιπτώσεις πολυανθεκτικής φυματίωσης, έτσι να καταγραφεί το ακριβές πρόβλημα της εκτεταμένης ανθεκτικής φυματίωσης. Βέβαια, αν και η εικόνα των ποσοστών αντοχής είναι περιορισμένη για πολλές χώρες, υπάρχουν βάσιμες ελπίδες ότι η ολοκληρωμένη καταγραφή των περιστατικών αυτών θα βελτιωθεί στο μέλλον.<sup>159</sup>

Η μελέτη, αποδεικνύει εμφανώς ότι η φυματίωση είναι υπαρκτό πρόβλημα στη Θεσσαλία, αν και η επίπτωσή της είναι σε χαμηλότερο ποσοστό από αυτό που η χώρα μας αναφέρεται επίσημα στην Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας. Είναι σημαντικό ότι η έκταση των διαφορών αυτών στην επιδημιολογία, δεν επιβεβαιώνει πλήρως την υπόσχεση για πλήρη έλεγχο της νόσου. Έχουν γίνει πολλές ενέργειες σχετικά με τους μηχανισμούς πρόληψης και επιτήρησης της νόσου, σε πολλές χώρες της Ευρώπης.<sup>160</sup> Το πρόβλημα είναι γνωστό στις Δυτικές Ευρωπαϊκές χώρες αλλά ταυτόχρονα αντιμετωπίζονται σοβαρά προβλήματα σε περιοχές των Ανατολικών χωρών. Τα μελλοντικά πλάνα της δημόσιας υγείας, οφείλουν να περιλάβουν στο σχεδιασμό τους, τον ενδεδειγμένο μαζικό έλεγχο των μεταναστών προ της εισόδου τους στην χώρα, την στοχευμένη και αποτελεσματική θεραπεία και την παρακολούθηση για την επιβεβαίωση της συμμόρφωσης του ασθενούς στις συστάσεις και έρευνα.<sup>159</sup>

Στη μελέτη μας, η μέθοδος Quantiferon TB-Gold “In Tube ” εφαρμόστηκε σε μη επιλεγμένο πληθυσμό στην καθημερινή κλινική πράξη προτού της επιβεβαίωσης της τελικής διάγνωσης. Αν και QFT-G έχει εγκριθεί για τη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης (LTBI), υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία όσον αφορά την εφαρμογή της

στην κλινική πράξη και τη συμφωνία της με τα αποτελέσματα της TST, σε πληθυσμό του νοσοκομείου. Στην παρούσα μελέτη, αποδείχθηκε ότι συνολικά υπάρχει χαμηλή συμφωνία μεταξύ των αποτελεσμάτων των δύο μεθόδων, κάτι για το οποίο μπορεί να εγείρει τις παρακάτω υποθέσεις για την ερμηνεία του.

Μία από αυτές σχετίζεται με την υποτίμηση της λανθάνουσας φυματίωσης με τη μέθοδο QFT-G Gold. Είναι αποδεκτό ότι δεν υπάρχει επαρκές κριτήριο για τη διάγνωση αυτής της κατάστασης. Αν και η μέθοδος έχει ικανοποιητική ευαισθησία σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση, η ενεργός πνευμονική φυματίωση, διαφέρει από τη λανθάνουσα όσον αφορά το μέγεθος της βακτηριακής δεξαμενής και αντιγονικότητας.<sup>70,71</sup> Τα αντιγόνα ESAT-6 και CFP-10 antigens είναι ειδικά για το *M. tuberculosis* αλλά δεν αντιπροσωπεύουν όλο το φάσμα της αντιγονικότητας του *M. tuberculosis*. Μία άλλη πιθανή ερμηνεία της ενδεχόμενης υποτίμησης της λανθάνουσας φυματίωσης μπορεί να σχετίζεται με τα T κύτταρα μνήμης τα οποία είναι λιγότερο πιθανό να απελευθερώνουν IFN- $\gamma$  τη σύντομη χρονική περίοδο μετά την έκθεση στο αντιγόνο, ex-vivo μέθοδο.<sup>161</sup> Επιπρόσθετα, τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα μνήμης που παράγουν IFN- $\gamma$ , παραμένουν για περιορισμένο χρονικό διάστημα στην κυκλοφορία, μέχρι το αντιγόνο να απομακρυνθεί.<sup>162</sup> Παρ' όλα αυτά, μελέτες των βιομηχανοποιημένων χωρών με χαμηλή επίπτωση φυματίωσης, όπως η Γερμανία και το Ηνωμένο Βασίλειο, δεν υποστηρίζουν την άποψη της υποτίμησης της λανθάνουσας φυματίωσης με τη μέθοδο QFT-G Gold, αφού έχουν αποδείξει υψηλή συμφωνία μεταξύ των TST και IFN- $\gamma$  μεθόδου.<sup>72,163</sup> Επίσης, η έκδοση "In Tube" της QFT που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μας, περιέχει το αντιγόνο TB7.7 επιπλέον των αντιγονικών στόχων των early-secretory antigenic target 6 (ESAT-6), και culture

filtrate protein 10 (CFP-10) πεπτιδίων , κάτι το οποίο οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά θετικών αποτελεσμάτων.<sup>164</sup>

Επιπλέον, η παρούσα μελέτη απέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ θετικού αποτελέσματος QFT-G και ηλικίας και αρσενικού φύλου. Παγκοσμίως, η πιθανότητα μόλυνσης από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, αυξάνει σημαντικά με την ηλικία και κατά 70% το ανδρικό φύλο υπερτερεί έναντι του γυναικείου, σύμφωνα με παγκόσμιες αναφορές κάθε χρόνο, όπως αναφέρθηκε και για τον προηγούμενο πληθυσμό μελέτης.<sup>139,140</sup> Από την άλλη μεριά, στη μελέτη μας δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ ατόμων που είχαν σε στενή επαφή με ασθενείς που έπασχαν από ενεργό νόσο και θετικού αποτελέσματος QFT-G “In Tube”, τόσο στην απλή όσο και στην πολλαπλή γραμμική λογιστική ανάλυση. Τα ευρήματα αυτά, εγείρουν τον προβληματισμό εάν η QFT-G θα μπορούσε να χρησιμοποιείται ως μοναδική διαγνωστική μέθοδος για την ανίχνευση της λανθάνουσας φυματίωσης. Απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες για την απάντηση στην ερώτηση εάν τα δυσανάλογα αποτελέσματα των θετικών TST / αρνητικών QFT παραπέμπουν σε μειωμένη ευαισθησία της QFT σε σύγκριση με την TST για τη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης.

Μία δεύτερη υπόθεση για τη δυσαναλογία των αποτελεσμάτων των QFT και TST, μπορεί να σχετίζεται με τον BCG εμβολιασμό. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η μέθοδος QFT-G Gold “In Tube” περιέχει τα ESAT-6, CFP-10 και TB7.7, τρία αντιγόνα τα οποία απουσιάζουν από τα στελέχη του εμβολίου Bacille Calmette-Guerin (BCG). Ποσοστό ειδικότητας της τάξης του 98.1% έχει αναφερθεί σε 216 BCG-εμβολιασμένους Ιαπωνέζους φοιτητές νοσηλευτικής οι οποίοι ξεκινούσαν την εκπαίδευσή τους και οι οποίοι ήταν σε χαμηλό κίνδυνο για μόλυνση από το *M.*

*tuberculosis*.<sup>70</sup> Παρόμοια, σε μια ομάδα 99 υγείων BCG-εμβολιασμένων φοιτητών ιατρικής στην Κορέα, η ειδικότητα της QFT-G ήταν 96% σε σύγκριση με το 49% για την TST.<sup>71</sup> Οι δύο αυτές μελέτες και τα ευρήματα των προαναφερθέντων μελετών της Γερμανίας και του Ηνωμένου Βασιλείου, υποστηρίζουν την άποψη ότι το θετικό αποτέλεσμα της μεθόδου QFT-G, σχετίζεται ισχυρά με την έκθεση στο *M. tuberculosis* εξαιτίας του γεγονότος ότι η μέθοδος δεν επηρεάζεται από το εμβόλιο BCG.<sup>72,164</sup> Με δεδομένο ότι οι περισσότεροι από τους συμμετέχοντες της μελέτης μας ήταν εμβολιασμένοι, η απόκλιση των αποτελεσμάτων μας, είναι δυνατό εν μέρει να ερμηνευθούν από τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα της TST που οφείλονταν στον BCG εμβολιασμό.

Η μόλυνση από άτυπα μυκοβακτηρίδια, θα μπορούσε να είναι η τρίτη υπόθεση για τη δυσαναλογία των μεθόδων TST και QFT-G Gold στη μελέτη μας. Όπως και στην περίπτωση του BCG εμβολιασμού, υπάρχουν διασταυρούμενες αντιδράσεις με άλλα μυκοβακτηρίδια. Οι αντιγονικές ευαισθητοποιήσεις (sensitins) των άτυπων μυκοβακτηριδίων (κυρίως του *M. avium*) έχουν χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο αριθμό μελετών και χωρών για τον καθορισμό του ποσοστού της ανοσιακής απάντησης στους άτυπους μικροοργανισμούς, σε ποικίλους πληθυσμούς. Οι μελέτες αυτές υποδεικνύουν ότι η ασυμπτωματική άτυπη μόλυνση είναι συχνή και είναι πιθανό να είναι υπεύθυνη για περισσότερο από το 50% των δερματικών διηθήσεων της τάξης των 5-14 mm και περίπου για το 19% των διηθήσεων  $\geq 15$  mm στους πληθυσμούς χαμηλής επίπτωσης φυματίωσης.<sup>165</sup> Τα αντιγόνα ESAT-6, CFP-10 και TB7.7 που περιέχονται στη δοκιμασία IFN- $\gamma$ , είναι απόντα από τα πιο συχνά απαντώμενα άτυπα μυκοβακτηρίδια, με εξαίρεση τα *M. kansasii*, *M. szulgai* και *M. marinum*.<sup>166,167</sup> Έτσι, η νέα αυτή μέθοδος, αναμένεται να είναι περισσότερο ειδική για το *M. Tuberculosis* από τις

δοκιμασίες στις οποίες χρησιμοποιείται η φυματίνη-tuberculin purified protein derivative (PPD) ως αντιγόνο. Συμπερασματικά, με βάση τις ήδη δημοσιευμένες μελέτες, ένας αριθμός ψευδώς θετικών TST αντιδράσεων της μελέτης μας, μπορεί να οφείλονται σε άτυπη λοίμωξη, λαμβάνοντας πάντα υπ' όψη ότι η Ελλάδα είναι χώρα με ζεστό, υποτροπικό κλίμα, η οποία περιβάλλεται από θάλασσες που ευνοεί την ανάπτυξη των άτυπων μυκοβακτηριδίων και ότι υπάρχουν ελάχιστες μελέτες για την επιδημιολογία αυτών στη χώρα μας.<sup>168,169</sup>

Τα αποτελέσματά μας υποστηρίζουν τα ευρήματα πρόσφατων μελετών που δείχνουν ότι η QFT-G παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση ασθενών με ενεργό νόσο.<sup>70,71</sup> Είναι ενδιαφέρον ότι σε δύο περιπτώσεις με γενικευμένη φυματιώδη νόσο, τα αποτελέσματα της QFT-G “In-Tube” μεθόδου ήταν θετικά ενώ τα αντίστοιχα της TST ήταν αρνητικά αν και η διαφορά μεταξύ αυτών δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στους ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας, η QFT-G “In-Tube” απέδωσε περισσότερα θετικά αποτελέσματα από την TST, αλλά επίσης χωρίς στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ αυτών. Παρ' όλα αυτά, η δυνατότητα της μελέτης μας όσον αφορά στην ανίχνευση διαφοράς ήταν χαμηλή εξαιτίας του μικρού αριθμού ασθενών με ενεργό φυματίωση και κοινή πνευμονία. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της έρευνας, διευρύνουν τις αρχικές οδηγίες που έχουν εκδοθεί για τη χρήση της νέας μεθόδου, που συμπεριλαμβάνουν την εκτίμηση ατόμων υψηλής κλινικής υποψίας για φυματίωση.

Η ευαισθησία της TST είναι σημαντικά χαμηλή στους ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς, π.χ σε αυτούς που λαμβάνουν πρεδνιζόνη  $\geq 15$  mg την ημέρα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του ενός μήνα ή για τα άτομα που βρίσκονται σε αγωγή με αζαθειοπρίνη ή μεθοτρεξάτη.<sup>65</sup> Αυτό σημαίνει ότι η TST σχετίζεται με ψευδώς



αρνητικά αποτελέσματα σε αυτό το είδος πληθυσμού, στο οποίο ο κίνδυνος ενεργού φυματίωσης είναι υψηλός. Δυστυχώς, στην υποομάδα αυτή ασθενών, τα αποτελέσματά μας επιβεβαιώνουν τα ευρήματα άλλων μελετών τα οποία υποδεικνύουν την περιορισμένη κλινική χρησιμότητα της QFT-G “In Tube”.<sup>170,190,191</sup> Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες και ευρύτερες μελέτες προς τη συγκεκριμένη κατεύθυνση.

Συμπερασματικά, η βελτίωση των δηλώσεων των νέων κρουσμάτων στις δημόσιες υπηρεσίες υγείας είναι απαραίτητη για τη διασφάλιση της πλήρους καταγραφής του πραγματικού προβλήματος στη χώρα μας καθώς για την έγκαιρη έναρξη της θεραπείας και τον έλεγχο των επαφών του κρούσματος. Τα Αντιφυματικά Κέντρα είναι υποχρεωμένα να εξετάσουν την περίπτωση νέων στρατηγικών για τα μη καταγεγραμμένα κρούσματα, όπως η πρόσληψη εκπαιδευμένου προσωπικού. Επιπρόσθετα, είναι απαραίτητη η τροποποίηση του νομικού πλαισίου έτσι ώστε να περιλαμβάνει την καταγραφή των νέων περιπτώσεων ενεργού νόσου και την ενημέρωση των κέντρων δημόσιας υγείας τόσο εκ μέρους των Αντιφυματικών Ιατρείων όσο και των Μυκοβακτηριολογικών Εργαστηρίων. Η αναγνώριση του πραγματικού προβλήματος της φυματίωσης είναι το πρώτο βήμα της πρόληψης και θεραπείας της νόσου για κάθε χώρα. Επιπλέον, η μελέτη μας, παρέχει τα αποτελέσματα μιας νέας ορολογικής μεθόδου, της ‘Quantiferon TB-Gold “In Tube” assay’ για τη διάγνωση της λοίμωξης από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, στην καθημερινή κλινική πράξη. Τα αποτελέσματά μας, αντικατοπτρίζουν τη χρησιμότητα της δοκιμασίας IFN- $\gamma$  σε πληθυσμό του νοσοκομείου στην Ελλάδα, μια χώρα όπου η επίπτωση της ενεργού πνευμονικής φυματίωσης είναι χαμηλή, ο εμβολιασμός BCG είναι υποχρεωτικός και τα επιδημιολογικά δεδομένα των ατύπων μυκοβακτηριδίων είναι ελάχιστα. Είναι βέβαιο ότι απαιτούνται πιο εκτεταμένες προοπτικές μελέτες για

τη διευκρίνιση της ειδικότητας και της ευαισθησίας της QFT-G σε ασθενείς με άλλα νοσήματα.

## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα προοπτική μελέτη συμπεριλήφθησαν ασθενείς με ενεργό φυματίωση, άτομα του στενού περιβάλλοντος τους καθώς και μη επιλεγμένος πληθυσμός του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Θεσσαλίας, στους οποίους εφαρμόστηκε η νέα ορολογική μέθοδος υπολογισμού έκκρισης ιντερφερόνης- $\gamma$  (QuantiFERON-TB Gold 'In Tube). Στον πληθυσμό αυτό πραγματοποιήθηκε επιδημιολογική ανάλυση της επίπτωσης της φυματίωσης στη Θεσσαλία, υπολογισμός της ανθεκτικότητας στα αντιφυματικά φάρμακα και των τοξικών τους παρενεργειών, και συσχέτιση ποικίλων επιδημιολογικών δεδομένων με την πιθανότητα μόλυνσης. Επιπλέον, μελετήθηκε η εφαρμογή της QFT-G στον μη επιλεγμένο πληθυσμό του νοσοκομείου, σε κρούσματα φυματίωσης και μη.

Τα αποτελέσματα της μελέτης οδήγησαν στα παρακάτω συμπεράσματα:

1. Η επίπτωση της φυματίωσης στη Θεσσαλία κυμαίνεται σε 11.6/100.000 πληθυσμό ανά έτος.

2. Η επίπτωση της νόσου κυριαρχεί στο ανδρικό φύλο και ειδικά σε άτομα που εργάζονται στην επαρχία.
3. Υπήρξε σημαντική τάση αύξησης της εξωπνευμονικής φυματίωσης κατά τη διάρκεια της μελετούμενης χρονικής περιόδου.
4. Τα ποσοστά ανθεκτικότητας στις αντιφυματικές ουσίες κυμαίνονται κατά μέσο όρο 5% για την ισονιαζίδη, 2.4% για τη ριφαμπικίνη και 2.4% για την πολυανθεκτική φυματίωση, τα τελευταία έξι έτη στη Θεσσαλία.
5. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια των αντιφυματικών φαρμάκων είναι η ηπατοτοξικότητα.
6. Τα συχνότερα υποκείμενα νοσήματα των ασθενών με ενεργό φυματίωση είναι η νόσηση από φυματίωση σε προηγούμενο έτος της ζωής και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.
7. Η συμφωνία μεταξύ της δερματικής δοκιμασίας φυματίνης (TST) και έκκρισης ιντερφερόνης-γ (QFT-G) είναι στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη μεταξύ των εμβολιασμένων ασθενών.
8. Φαίνεται, από τα αποτελέσματά μας ότι η μέθοδος QFT-G, δεν επηρεάζεται από τον BCG εμβολιασμό.
9. Παρατηρήθηκαν δυσανάλογα αποτελέσματα των δύο μεθόδων, στην υποομάδα του στενού περιβάλλοντος των κρουσμάτων, κάτι που εγείρει το ερώτημα εάν η μέθοδος QFT-G, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μοναδικό διαγνωστικό μέσο μόλυνσης από το μυκοβακτηρίδιο.

10. Η μέθοδος QFT-G, εμφανίζει υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση ασθενών με ενεργό νόσο, αποτέλεσμα που συμφωνεί με ήδη υπάρχουσες μελέτες.
11. Αντίθετα, η ευαισθησία της στην ομάδα των ανοσοκατασταλμένων ασθενών είναι μικρή, κάτι που οδηγεί σε περιορισμένη κλινική χρήση της.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η φυματίωση παραμένει μία από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου στις αναπτυσσόμενες κυρίως χώρες προκαλώντας περίπου 2 εκ. θανάτους αιτησίως. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η επίπτωση της νόσου έχει φθίνουσα πορεία, κάτι που οφείλεται στη βελτίωση των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών και στην εισαγωγή νέων, αποτελεσματικών αντιφυματικών φαρμάκων. Ωστόσο, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, φαίνεται ότι παρατηρείται μια τάση αύξησης της επίπτωσης της ενεργού φυματίωσης στη δεκαετία του 1980 και έπειτα, τόσο στην Ελλάδα όσο και σε άλλες χώρες του Δυτικού κόσμου. Τα αυξανόμενα ποσοστά φυματίωσης σχετίζονται με ποικίλους προδιαθεσικούς παράγοντες κάποιοι από τους οποίους είναι η HIV μόλυνση, η πολυανθεκτική φυματίωση, η μετανάστευση από χώρες υψηλής επίπτωσης και το κοινωνικό και ιατρικό ιστορικό των ασθενών.

Η ανάγκη επομένως της έγκυρης και έγκαιρης αναγνώρισης τόσο των νέων κρουσμάτων ενεργής νόσου όσο και της ανίχνευσης της λανθάνουσας μορφής της, ιδιαίτερα στις χώρες χαμηλής επίπτωσης, οδήγησε στη δημιουργία πιο ειδικών, από τη φυματινική δερματική δοκιμασία, μεθόδων. Η δερματική δοκιμασία φυματίνης (TST) είναι σημαντική στην ανίχνευση της λανθάνουσας φυματίωσης αλλά ταυτόχρονα είναι μια δοκιμασία με πολλούς περιορισμούς. Μία νέα in vitro δοκιμασία, που στηρίζεται στην αναγνώριση των γονιδίων του μυκοβακτηριδίου *Mycobacterium tuberculosis* που είναι απόντα από τα στελέχη του εμβολίου Bacille Calmette Guerin (BCG) και των ατύπων μυκοβακτηριδίων, τα ESAT-6 και CFP-10, αποτελεί η QuantiFERON TB-Gold (QFT-G). Η συγκεκριμένη εφαρμογή ανιχνεύει την απελευθέρωση της ιντερφερόνης-γ (INF-γ) σε φρέσκο ηπαρινισμένο ολικό αίμα ευαισθητοποιημένων,

όταν αυτό επωάζεται, με το μίγμα των συνθετικών αντιγόνων, με ένα άλλο επίσης ειδικό αντιγόνο, TB 7,7 (Rv 2654).

Κύριο τμήμα της μελέτης μας ήταν ασθενείς με φυματίωση τα έτη 2001 έως 2006 και μη επιλεγμένος πληθυσμός του νοσοκομείου, υψηλής κλινικής υποψίας ενεργού νόσου, εμβολιασμένους με BCG ασθενείς και μη, καθώς και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Εκτιμήθηκε λοιπόν, η επίπτωση της φυματίωσης στην Περιφέρεια Θεσσαλίας, τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ενεργό νόσο καθώς και τα ποσοστά ανθεκτικότητας και τοξικότητας στις αντιφυματικές ουσίες. Επιπλέον, σε δείγματα αίματος ασθενών τόσο με ενεργό όσο και με λανθάνουσα φυματίωση, σε ασθενείς υψηλής κλινικής υποψίας φυματίωσης και σε ασθενείς του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου που προσήλθαν στα πλαίσια της δερματικής δοκιμασίας φυματίνης, μετρήθηκε η τιμή της INF- $\gamma$ . Ακολούθησε εκτίμηση της αντιστοιχίας των αποτελεσμάτων των δύο μεθόδων σε εμβολιασμένους και μη ασθενείς όπως και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Επιπλέον, ερευνήθηκαν ενδεχόμενοι παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα συγκεκριμένα αποτελέσματα.

Όσον αφορά τα αποτελέσματά μας, έδειξαν ότι η επίπτωση της φυματίωσης στην Περιφέρεια Θεσσαλίας είναι 11.7/100.00 πληθυσμό/έτος κατά μέσο όρο την τελευταία εξαετία και φαίνεται ότι το ανδρικό φύλο υπερτερεί έναντι του γυναικείου. Η πνευμονική φυματίωση ήταν η κύρια εντόπιση της νόσου με στατιστικά σημαντική αύξηση κατά το πέρας των ετών της μελέτης. Μεταξύ της ανθεκτικότητας στα αντιφυματικά φάρμακα, βρέθηκε ότι η ισονιαζίδη καταλαμβάνει την πρώτη θέση ενώ η πολυανθεκτική φυματίωση δεν αποτελεί ακόμη σημαντικό πρόβλημα στην Περιφέρεια Θεσσαλίας. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε ότι περίπου το ένα τρίτο των

ασθενών έπασχε από Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και παλαιότερη νόσηση από φυματίωση αντίστοιχα, καθώς και ότι η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια των αντιφυματικών φαρμάκων, ήταν η ηπατοτοξικότητα. Στην ομάδα των ατόμων στην οποία εφαρμόστηκε η QFT-G, φάνηκε ότι η συμφωνία μεταξύ των TST και QFT-G ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη ανάμεσα στους BCG-εμβολιασμένους ασθενείς σε σύγκριση με τους μη εμβολιασμένους. Οι ασθενείς με ενεργό φυματίωση είχαν μεγαλύτερα ποσοστά θετικών αποτελεσμάτων με στατιστικά σημαντική διαφορά από τις λοιπές διαγνώσεις. Στην υπο-ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν ανοσοκατασταλτική θεραπεία δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο μεθόδων ενώ τέλος υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ θετικών αποτελεσμάτων QFT-G και ηλικίας, αρσενικού φύλου και παθολογικών και ακτινολογικών ευρημάτων.

## SUMMARY

Tuberculosis (TB) remains an important cause of death in developing countries and it is responsible for approximately two million deaths per year globally. The estimates of TB burden across the world according to incidence rates by the World Health Organization (WHO) imply that the risk of TB is decreasing due to the improvement in socioeconomic conditions and the introduction of effective drugs. In contrast, the increasing trend of tuberculosis' prevalence in Greece and in countries of West Europe in 80's is, at least in part, due to HIV infection, multi-drug tuberculosis, migration from high-prevalence countries and social and medical patients' history.

The need, therefore for valid and timeous diagnose of new tuberculosis cases and detection of it's latent form, especially in low-incidence countries, has enabled the development of more specific tests for *M tuberculosis* infection. Targeted tuberculin skin testing (TST) is important in detecting latent tuberculosis infections (LTBI) but there are several well-known limitations. An in vitro test, based upon identification of *Mycobacterium tuberculosis* genes that are absent from all Bacille Calmette Guerin (BCG) vaccine strains and from commonly encountered nontuberculous mycobacteria, ESAT-6 and CFP-10, is the Quantiferon TB-Gold (QFT-G). This enzyme-linked assay detects the release of interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) in fresh heparinized whole blood from sensitized persons when it is incubated with mixtures of the synthetic antigens ESAT-6 and CFP-10, along with another TB-specific antigen, TB7.7 (Rv 2654).<sup>7</sup>

People with tuberculosis during the years 2001 to 2006 and unselected population of University Hospital of Larissa , with a high suspicion of TB, in patients with and without previous BCG vaccination and in patients with immunodeficiency. Thus, it was evaluated the incidence of tuberculosis in Central Greece, the



epidemiological characteristics of persons with active TB and the rates of drug resistance and drug toxicity in active and latent TB cases. Moreover, INF- $\gamma$  levels were assessed in blood samples from all patients presenting to the hospital for TST testing on clinician request, with the QFT-G “In Tube” method. In those samples, it was evaluated the concordance between QFT-G and TST results in patients with and without previous BCG vaccination, in patients with a final diagnosis of active TB and in patients with immunodeficiency. In addition, potential confounding factors were investigated.

The results showed that TB incidence in Central Greece was 11.7/100.00 population/year in average during the last six years and it is shown that male sex predominates over female. Tuberculosis was confined to the lung in most cases with tension to increase significantly over the course of the study. Of the cultures of *M. tuberculosis* for which drug sensitivity was studied, the rate of resistance to isoniazid (INH) comes first and still, multidrug tuberculosis does not constitute a problem in Central Greece. Besides, one third of the study population with active TB was suffered from Chronic Obstructive Pulmonary Dysfunction and one third, also, from TB in previous years of their lives. It was shown, as well, that hepatic toxicity is the most common side effect of anti-tuberculosis therapy. In the group of patients that QFT-G was evaluated, the concordance between TST and QFT-Gold was lower among BCG-vaccinated patients with the difference being statistically significant compared with the non-vaccinated subjects. Patients with active TB had the highest proportion of positive QFT-G results, in perspective of positive QFT-G results in the total of study population. In the subgroup of the patients receiving immunosuppressive medication, there was no statistic significance between the two methods. Finally, it was showed significant

association between positive QFT-G results and age, male sex, and abnormal chest radiograph findings.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Πνευμονολογική Εταιρεία: Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο 1997-επανεκδοση 2004 σελ.25-82
2. WHO: Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005. WHO/HTB/TB/2005 349 Geneva: World Health Organization 2005
3. Evans CC. Historical Background. In: Davies PDO ed. Clinical Tuberculosis. London: Chapman and Hall Medical, 1994
4. Prevention and control of tuberculosis in correctional and detention facilities: recommendations from CDC. Endorsed by the advisory council for the Elimination of tuberculosis, the national Commission on correctional Health Care, and the American Correctional Association. *MMWR* 2007;55:1-44
5. Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR* 2005;54:1-37
6. Castiglioni A. Ιστορία της Ιατρικής. Μινώταυρος. Αθήνα 1961
7. Ayvazian LF. History of Tuberculosis. In: Reichman LB, Herchfield ES, eds. Tuberculosis: a comprehensive international approach. New York: Marcell Dekker, 1993
8. Ιπποκράτους Άπαντα. Μαρτίνοσ. Αθήνα 1967
9. Λαμέρας Ι. Αι περί ιατρικής γνώσης του Αριστοτέλουσ. Αθήνα 1962
10. Ρόζοσ Β. Η φυματίωσισ παρ' Ιπποκράτει και Γαληνώ. Αθήνα 1973

11. Morse D. Tuberculosis. Disease in Antiquity. New York 1967
12. A. Sakula. Robert Koch: centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. *Thorax* 1982;37:246-251
13. Frank Ryan. Tuberculosis: The greatest story never told. Swift Publishers, 1992
14. MD Rossman, RR Mac Gregor. Tuberculosis: Clinical management and new challenges. Mc Graw-Hill, 1994
15. Πανελλήνιος Σύνδεσμος κατά της φυματιώσεως. Δεκάλογος κατά της φθίσεως. Αθήνα, 1901
16. Γουργουλιάνης Κ.Ι. Το πρώτο Σανατόριο στο Πήλιο και ο ιδρυτής του Γ. Καραμάνης. *Αρχαία Ελληνική Ιατρική* 1992;9:168-170
17. Καραμάνης Γ. Εσωτερικός Κανονισμός του Σανατορίου Πηλίου Η Ζωοδόχος Πηγή. Αθήνα, 1993
18. Κατής Κ. Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών « Η Σωτηρία » Ιστορική μελέτη. Διδακτορική Διατριβή. Αθήνα 1984
19. Σακοράφας Μ. Μ. Η πνευμονική φυματίσις. Εκδόσεις Δ. Ν. Τζάκα, Σ. Δελαγραμμάτικα, Αθήνα 1928
20. Συμβουλίδης Δ. Προφύλαξις και καταπολέμησις της φυματιώσεως. Εκδόσεις Νέα Ελληνική Ήως Αθήναι 1930
21. Hopewell P. Tuberculosis Control: How the world has changed since 1990. *Bull WHO* 2002, editorial. 80: 427
22. Lanzardo M, Ashkin D. Phthisiology at the down of the New Century. *Chest* 2000; 117: 1455-1473

23. Murray, Nadel, Mason, Boushey. Textbook of Respiratory Medicine. Third edition. WB. Saunders Company
24. Young DB: Blueprint for the white plague. *Nature* 1998;393:515-516
25. Raviglione MR, Snider DE Jr, Kochi A: Global epidemiology of tuberculosis-Morbidity and mortality of a world-wide epidemic. *JAMA* 1995;273:220-226
26. World Health Organization: Global Tuberculosis Control: WHO Report 1998. WHO Global Tuberculosis Programme. WHO/TB/98.237. Geneva: World Health Organization, 1998
27. Sudre P, ten Dam HG, Kochi A: Tuberculosis: A global overview of the situation today. *Bull WHO* 1992; 70: 149-159
28. Raviglione MC, Dye C, Schmidt S, et al: Assessment of world-wide tuberculosis control. *Lancet* 1997; 350: 624-629
29. The World Bank: World Development Report 1993: Investing in Health. New York: Oxford University Press, 1993
30. Raviglione MC, Harries AD, Msiska R, et al: Tuberculosis and HIV: Current status in Africa. *AIDS II (Suppl B)* 1997: 115-123
31. Frieden TR, Fujiwara PI, Waskko RM, et al: Tuberculosis in New York City: Turning the tide. *N England J Med* 1995; 333: 229-233
32. Brudney K, Dobkin J: Resurgent tuberculosis in New York City: Human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:745-749
33. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, et al: The emergence of drug resistance in New York City. *N Engl J Med* 1993;328:521-526

34. Centers for Disease Control and Prevention: Reported tuberculosis in the United States, Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1998
35. Data from the Division of Tuberculosis Elimination, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta , GA
36. Stead WW. The origin and Erratic global Spread of Tuberculosis. How the past explains the Present and is the key to the future. In *Clinic in chest Medicine. Tuberculosis* 1997;18:45-52
37. Riley RL. Transmission and Environmental Control of Tuberculosis in: Tuberculosis-A comprehensive international approach ed Reichman L. Hershfield E.S. *New York. Marcel Dekker*, 1993
38. Hopewell PC: Factors influencing the transmission and infectivity of *Mycobacterium tuberculosis*: Implications for clinical and public health management of tuberculosis. In Sande MA, Hudson L, Root R (eds) : *Respiratory infections*. New York: Churchill Livingstone, 1986: 191-216
39. Wells WF: *Airborne Contagion and Air Hygiene*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1955
40. Hutton MD, Stead WW, Cauthen GM, et al: Nosocomial transmission of tuberculosis associated with a draining abscess. *J Infect Dis* 1990; 161:286-295
41. Loudon RG, Roberts RM: Droplet expulsion from the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1967;95:435-442
42. Riley RL, Mills CC, O' Grady F: Infectiousness of air from a tuberculosis ward. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:511-516
43. Riley RL: Airborne infection. *Am J Med* 1974;57:466-475

44. Fennelly KP: Personal respiratory protection against *Mycobacterium Tuberculosis*. *Clin Chest Med* 1997;18:1-17
45. Canetti G: Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1965; 92: 687-703
46. Hobby GL, Holman AP, Iseman MDR, et al: Enumeration of tubercle bacilli in sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1973;4:94-104
47. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R: Transmission of tubercle bacilli: The effects of chemotherapy. *Tubercle* 1976;57:275-299
48. Nardell E, McInnis B, Thomas B, et al: Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless. *N Engl J Med* 1986;315:1570-1575
49. Loudon RG, Bumgarner LR, Lacy J, et al: Aerial transmission of mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1969;100:165-171
50. Riley RL, Nardell EA: Clearing the air: The theory and application of ultraviolet air disinfection. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1286-1294
51. Houk VN, Baker JH, Sorensen K: The epidemiology of tuberculosis infection in a closed environment. *Arch Environ Health* 1968;16:26-35
52. Kuemmerer LM, Comstock GW: Sociologic concomitants of tuberculin sensitivity. *Am Rev Respir Dis* 1967;96:885-882
53. Centers for Disease Control and Prevention, Division of Tuberculosis Elimination: Tuberculosis Statistics in the United States. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1994

54. American Thoracic Society : Control of tuberculosis in the United States.  
*Am Rev Respir Dis* 1992;146:1623-1633
55. Stead WW, Senner JW, Reddich WT, et al: Racial differences in susceptibility to infection by *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* 1990;322:422-427
56. Chan J, Kaufman SHE: Immune mechanisms of protection. In Bloom BR (ed): Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control. Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 1994:389-415
57. Palmer CE, Long MW: Effects of infection with atypical mycobacteria on BCG vaccination and tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1966;94:553-568
58. Seibert FB, Glenn JT: Tuberculin purified derivative: Preparation and analysis of a large quantity for standard. *Am Rev Tuberc* 1941; 44:9-25
59. Slutkin G, Perez-Stable EJ, Hopewell PC: Time course and boosting of tuberculin reactions in nursing home residents. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1048-1051
60. Thompson MJ, Glassroth JL, Snider DE Jr: The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:587-597
61. Snider DE Jr: Bacille Calmette-Guérin vaccinations and tuberculin skin tests. *JAMA* 1985 ;253 :3438-3439
62. Bovornkitti P, Kangsadal P, Sutherapat P, et al : Reversion and reversion of tuberculin skin reactions in correlation with the use of prednisone. *Dis Chest* 1960;38:51-55



63. Holden M, Dubin MR, Diamond PH: Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. *N Engl J Med* 1971; 285:1506-1509
64. Markowitz N, Hansen MI, Wilkowsky T, et al: Tuberculin and anergy testing in HIV- seropositive and HIV- seronegative individuals. *Ann Intern Med* 1993;119:185-193
65. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:221-247
66. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993;17:968-975
67. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immunobased diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000;356:1099-1104
68. Lalvani A, Pathan AA, Durkan H, Wilkinson KA, Whelan A, Deeks JJ, Reece WH, Latif M, Pasvol G, Hill AV. Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 2001;357:2017-2021
69. [www.cellestis.com](http://www.cellestis.com). Gold package insert. (Cat. No. 05990201)
70. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, Shigeto E, Harada N, Mitarai S, Okada M, et. al. Specific detection of tuberculosis infection:an interferon  $\gamma$ -based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:59-64
71. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho BL, Han SK, Shim YS, Yim JJ. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon

- g assay for the diagnosis of latent tuberculosis in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005;293:2756-2761
72. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65-69
73. Arango L, Brewin AW, Murray JF: The spectrum of tuberculosis as currently seen in a metropolitan hospital. *Am Rev Respir Dis* 1978;108:805-812
74. Kiblawi SSO, Say SJ, Stonehill RB, et al: Fever response of patients on therapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:20-24
75. Cameron SJ: Tuberculosis and the blood. *Tubercle* 1974;55:55-72
76. Chung D-K, Hubbard WW: Hyponatremia in untreated active pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:595-597
77. Vorken H, Massy SG, Fallat R, et al: Antidiuretic principle in tuberculous lung tissue of a patient with pulmonary tuberculosis and hyponatremia. *Ann Intern Med* 1970;72:383-387
78. Kramer F, Modelewsky T, Walinay AR, et al: Delayed diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1990;89:451-456
79. Pitchenik AE, Rubinson HA: The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:393-396
80. Chaisson R, Schecter G, Theuer C, et al: Tuberculosis in patients with AIDS: A population based study. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:570-574

81. Kubica GP, Gross WM, Hawkins JE, et al: Laboratory services for mycobacterial diseases. *Am Rev Respir Dis* 1975;112:773-787
82. Danek SJ, Bower JS: Diagnosis of pulmonary tuberculosis by flexible fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:677-679
83. Burk JR, Viroslav J, Bynum LJ: Miliary tuberculosis diagnosed by fiberoptic bronchoscopy and transbronchial biopsy. *Tubercle* 1978;59:107-108
84. Gordin F, Slutkin G, Schechter G, Goodman PC: Presumptive diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis based on radiographic findings. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1090-1093
85. Alvarez S, McCabe WR: Extrapulmonary tuberculosis revisited: A review of experience at Boston City and other hospitals. *Medicine* 1984;63:25-55
86. Farer LS, Lowell LM, Meador MP: Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am J Epidemiol* 1979;109:205-207
87. Sahn SA, Neff TA. Miliary tuberculosis. *Am J Med* 1974;56:495-505
88. Prout S, Benatar SR. Disseminated tuberculosis: A study of 62 cases. *S Afr Med J* 1980;58:835-842
89. Slavin RE, Walsh TJ, Pollack AD: Late generalized tuberculosis: A clinical pathologic analysis of 100 cases in the preantibiotic and antibiotic eras. *Medicine* 1980;59:352-366
90. Munt PW. Miliary tuberculosis in the chemotherapy era with a clinical review in 69 American adults. *Medicine* 1971;51:139-155
91. Gelb AF, Leffler C, Brewin A et al. Miliary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:1327-1333

92. Murray JF. Tuberculosis and HIV infection: A global perspective.  
*Respiration* 1998;65:335-342
93. Kent DC. Tuberculous lymphadenitis: Not a localized disease process. *Am J Med Sci* 1967;254:866-874
94. Wilmot TJ, James EF, Reilly LV. Tuberculous cervical lymphadenitis.  
*Lancet* 1957;2:1184-1188
95. Marchevsky A, Rosen MJ, Chrystal G et al. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome: A clinicopathologic study of 70 cases. *Human Pathol* 1985;16:659-670
96. British Thoracic Society Research Committee. Short course therapy for tuberculosis of lymph nodes: A controlled trial. *BMJ* 1985;290:1106-1108
97. Campbell IA, Dyson AJ. Lymph node tuberculosis: A comparison of various methods of treatment. *Tubercle* 1977;58:171-179
98. Farer LS, Lowell LM, eador MP. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am J Epidemiol* 1979;109:205-2017
99. Stead WW, Eichenholtz A, Strauss HK. Operative and pathologic findings in 24 patients with the syndrome of idiopathic pleurisy with effusion presumedly tuberculous. *Am Rev Respir Dis* 1955;71:473-502
100. Light RW. Pleural Diseases (3<sup>rd</sup> ed.) Philadelphia: Lea & Febiger, 1995
101. Marchi E, Broaddus VC. Mechanisms of pleural liquid formation in pleural inflammation. *Curr Opin Pulm Med* 1997;3:305-309
102. Liam C-K, Lim K-H, Wong CM-M. Tuberculous pleurisy as a manifestation of primary and reactivation disease in a region with a high prevalence of tuberculosis. *Int J Tuerc Lung Dis* 1999;3:816-822

103. Matthay RA, Neff TA, Iseman MDR. Tuberculous pleural effusions developing during chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1974;109:469-472
104. Lee CH, Wang WJ, Lam RS et al. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest* 1988;94:1256-1259
105. Medlar EM. Cases of renal infection in pulmonary tuberculosis: Evidence of healed tuberculous lesions. *Am J Pathol* 1926;2:401-419
106. Simon HB, Weinstein AJ, Pasternak MS et al. Genitourinary tuberculosis: Clinical features in a general hospital. *Am J Med* 1977;63:410-420
107. Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: Review of 102 cases. *Medicine* 1974;53:377-390
108. Lattimer JK: Renal tuberculosis. *N Engl J Med* 1965;273:208-211
109. Gow JG. Genitourinary tuberculosis: A study of short course regimens. *J Urol* 1976;115:707-711
110. McTammany JR, Moser KM, Hook VN. Disseminated bone tuberculosis: Review of the literature and presentation of an unusual case. *Am Rev Respir Dis* 1963;87:888-895
111. Berney S, Goldstein M, Bishko F. Clinical and diagnostic features of tuberculous arthritis. *Am J Med* 1972;53:36-42
112. Walker GF. Failure of early recognition of skeletal tuberculosis. *BMJ* 1968;1:682-683

113. Kelly PJ, Karlson AG. Musculoskeletal tuberculosis. *Mayo Clin Proc* 1969;44:73-80
114. Auerbach O. Tuberculous meningitis: Correlation of therapeutic results with the pathogenesis and pathologic changes: I. General considerations and pathogenesis. *Am Rev Tuberc* 1951;64:408-418
115. D'Oliveira JJG: Cerebrospinal fluid concentrations of rifampin in meningeal tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1972;106:432-437
116. Forgan-Smith R, Ellard GA, Newton D et al. Pyrazinamide and other drugs in tuberculous meningitis. *Lancet* 1973;2:374
117. O'Toole RD, Thornton GF, Mukherjee MK et al. Dexamethasone in tuberculous meningitis. *Ann Intern Med* 1969;70:39-48
118. Weiss W, Flippin HF. The prognosis of tuberculous meningitis in the isoniazid era. *Am J Med Sci* 1961;242:423-430
119. Bhansali SK. Abdominal tuberculosis: Experiences with 300 cases. *Am J Gastroenterol* 1977;67:324-337
120. Burack WR, Hollister RM. Tuberculous peritonitis: A study of forty-seven proved cases encountered by a general medical unit in twenty-five years. *Am J Med* 1960;28:510-523
121. Schepers GWH. Tuberculous pericarditis. *Am J Cardiol* 1962;9:248-276
122. Strang JIG, Kakaza HHS, Gibson DG et al. Controlled trial of prednisolone as an adjunct in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet* 1987;2:1418-1422
123. Rooney JJ, Crocco JA, Lyons HA. Tuberculous pericarditis. *Ann Intern Med* 1970;72:73-78

124. Centers for Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis in the United States, 2001. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services;2002. [www.cdc.gov/nchstp/tb/](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/)
125. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:423-430
126. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1339-1342
127. Gillespie GJ, Lennedy N. Fluoroquinolones: a new treatment for tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:265-271
128. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. ATS. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:604-661
129. Griffith, D.E, B.A. Brown, W.M.Girard, R.J.Wallace Jr. Adverse effects associated with high-dose rifabutin in macrolide-containing regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis* 1995;21:594-598
130. British Thoracic Society Research Committee. Short course chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: a controlled trial. *BMJ* 1985;290:1106-1108
131. Campbell IA, Dyson AJ. Lymph node tuberculosis: a comparison of treatments 18 months after completion of chemotherapy. *Tubercle* 1979;60:95-98

132. British Thoracic Society Research Committee. Six-months versus nine-months chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: preliminary results. *Respir Med* 1992;86:15-19
133. Campbell IA, Ormerod LP, Friend PA, Jenkins R, Prescott J. Six months versus nine months chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: final results. *Respir Med* 1993;87:621-623
134. Sahn SA, Iseman MD. Tuberculous empyema. *Semin Respir Infect* 1999;14:82-87
135. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Allen BW, Mitchison DA et al. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. *Lancet* 1988;2:759-764
136. Philip C Hill, Dolly Jackson-Sillah, Simon A Donkor, Jacob Out, Richard A Adegbola, et al. *BMC Public Health* 2006;6:156-162
137. Rose AMC, Watson JM, Graham C, Nunn AJ, Drobniewski F, Ormerod LP, et al. Tuberculosis at the end of the 20<sup>th</sup> century in England and Wales: results of national survey in 1998. *Thorax* 2001;56:173-179
138. Díez M, Huerta C, Moreno T, Caloto T, Guerra D, Pozo F, et al. Multicentre Project for Tuberculosis Research (MPTR) Study Group. Tuberculosis in Spain : epidemiological pattern and clinical practice. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:295-300
139. Mori T. Recent trends in tuberculosis, Japan. *Emerging Infect Dis* 2000; 6:566-568



140. Uplekar MW, Rangan S, Weiss MG, Ogden J, Borgdorff MW, Hudelson P. Attention to gender issues in tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:220-224
141. Caminero JA, Cayla JA, Lara N, and the Working Group on the Current Status of Tuberculosis in Spain. Evaluation of tuberculosis trends in Spain, 1991-1999. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7:236-242
142. Bandera A, Gori A, Catozzi L, Eposti AD, Marchetti G, et al. Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2001;39:2213-2218
143. Garcia de Viedma D, Marin M, Hernangomez S, Diaz M, Serrano MJR et al. Tuberculosis recurrences :reinfection plays a role in a population whose clinical/epidemiological characteristics do not favor reinfection. *Arch Intern Med* 2002;162:1873-1879
144. Lambert ML, Hasker E, Van Duen A, Roberfroid D, Boelaert M, et al. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection. *Lancet Infect Dis* 2003;3:282-287
145. Suzanne V, Robin M. W., Nulda B, Madalene R, Gian D. van der Spuy, et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1430-1435
146. Comstock G. Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Proffit survey. *Am Rev Resir Dis* 1978;117:621-624
147. Stead WW. Genetics and resistance to tuberculosis. *Ann Intern Med* 1992;116:937-941

148. Buskin, S.E., Gale, J.L., Weiss, N.S., Nolan, C.M.. Tuberculosis risk factors in adults in King Country, Washington, 1988 through 1990. *Am J Public Health* 1994;84:1750-1756
149. Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka T.S. Jha P. Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India:retrospective study of 43000 adult male deaths and 35000 controls. *Lancet* 2003;362:507-515
150. Hsien-HO Lin, Majid Ezzati, Megan Murray. Tobacco Smoke, Indoor Air Pollution and Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos Medicine* 2007;4:173-187
151. Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G, Decramer M. Regulation of mucociliary clearance in health and disease. *Eur Respir J* 1999;13:1177-1188
152. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002;2:372-377
153. Streeton JA, Desem N, Jones SL. Sensitivity and specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:443-450
154. Macintyre R. Kendig N, Kummer L, Birage S, Neil MH. Impact of tuberculosis control measures and crowding on the incidence of tuberculosis in Maryland prisons. *Clin Infect Dis* 1997;24:1060-1067
155. A. Martnez Sanchiw, J.L.Calpe Calpe, G. Liavador Ros, J. Ena Munoz, A.Calpe Armero. Primary Prevention and Treatment of Latent Tuberculosis

Infection With Isoniazid : Efficacy of a Control Program, 1997-2002. *Arch Bronconeumol* 2005; 41:27-33

156. Mohamed Abdel Aziz, Abigail Wright, Adelbert Laszla et al.  
Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *Lancet* 2006;368:2142-2154
157. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs worldwide 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:301-305
158. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368:1575-1580
159. Institute of Medicine. Ending neglect: the elimination of tuberculosis in the United States. Washington, DC: National Academy Press, 2000
160. World Health Organization. Global report on tuberculosis control 2000. Geneva: WHO, 2000
161. Lalvani A. Counting antigen-specific T cells : a new approach for monitoring response to tuberculosis treatment *Clin Infect Dis* 2004;38:757-759.
162. Godgkin AJ, Thomas HC, Openshaw PJ. Evolution of epitope-specific memory CD4(+) T cells after clearance of hepatitis C virus. *J Immunol* 2002;169:2210-2214.

163. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, Monk P, Lalavani A. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003;361:1168-1173.
164. Mahomed H, Hughes EJ, Hawkrige T, Minnies D, Simon E, Little F, Hanekom WA, Geiter L, Hussey GD. Comparison of Mantoux skin test with three generations of a whole blood IFN- $\gamma$  assay for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:310-316.
165. Von Reyn, Horsburgh CR, Olivier KN, Barnes PF, Wadell R, Warren C, Tvaroha S, Jaeger AS, Lein AD, Alexander LN, Tosterson AN. Skin reactions to Mycobacterium tuberculosis purified protein derivative and Mycobacterium avium sensitin among health care workers and medical students in the United States. *Int J Lung Dis* 2001;5:1122-1128.
166. Barnes PF. Diagnosing latent tuberculosis infection : the 100-year upgrade. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:807-808.
167. Barnes PF. Diagnosing latent tuberculosis infection :turning glitter to gold. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:5-6.
168. G.A. Daskalopoulos. S. Loukas, S.H. Constantopoulos. Wide geographic variations of sensitivity to MOTT sensitins in Greece. *Eur Respir J* 1995;5:715-717
169. Gitti Z, Neonakis I, Fanti G, Kontos F, Maraki S, Tselentis Y. Use of the Genotype Mycobacterium CM and AS assays to analyze 76 nontuberculous mycobacterial isolates from Greece. *J Clin Microbiol* 2006;44 :2244-2226

170. Brock I, Runhald M, Lundgren B, Westh H, Mathiesen LR, Ranv P. Latent Tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M tuberculosis Specific Interferon Gamma test. *Respir Res* 2006;7:56
171. Ferrara G, Losi M, Meacci M, Meccugni B, Piro R, Roversi P, Bergamini BM, D'Amico R, Marchegiano P, Rumpianesi F, Fabbri LM, Richeldi L. Routine hospital use of a commercial whole blood interferon-g assay for tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:631-635
172. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P, Piro R, Meacci M, Meccugni B, Dori I, Andreani A, Bergamini BM, Mussini C, Rumpianesi F, Fabbri LM, Richeldi L. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study. *Lancet* 2006;367: 1328-1334

