



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης

---

*Διδακτορική Διατριβή*

**ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΔΕΙΚΤΗ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΗΣ ΜΟΛΥΝΣΗΣ**  
**ΚΑΙ ΕΤΗΣΙΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΟΛΥΝΣΗΣ ΣΤΙΣ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΕΣ**  
**ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΕΣ ΤΗΣ ΧΩΡΑΣ**

υπό

**ΓΑΡΥΦΑΛΙΑΣ Ν. ΒΛΑΧΟΥ**

**ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΥ**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2015

© 2015 Γαρυφαλιά Βλάχου

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (8<sup>η</sup>/17-07-2014 ΓΣΕΣ):**

- 1<sup>ος</sup> Εξεταστής**  
**(Επιβλέπων)** Κωνσταντίνος **Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ**  
*Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 2<sup>ος</sup> Εξεταστής**  
Ζωή **Δανιήλ**  
*Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 3<sup>ος</sup> Εξεταστής**  
Ευθυμία **Πετεινάκη**  
*Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μικροβιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 4<sup>ος</sup> Εξεταστής**  
Πασχάλης-Αδάμ **Μολυβδάς**  
*Ομότιμος Καθηγητής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας*
- 5<sup>ος</sup> Εξεταστής**  
Γεώργιος **Νταλέκος**  
*Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 6<sup>ος</sup> Εξεταστής**  
Χρυσή **Χατζόγλου**  
*Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Ιατρικής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 7<sup>ος</sup> Εξεταστής**  
Δημοσθένης **Μακρής**  
*Επίκουρος Καθηγητής Εντατικολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

**“ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΔΕΙΚΤΗ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΗΣ ΜΟΛΥΝΣΗΣ ΚΑΙ  
ΕΤΗΣΙΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΟΛΥΝΣΗΣ ΣΤΙΣ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΕΣ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΕΣ ΤΗΣ  
ΧΩΡΑΣ”**

**ΓΑΡΥΦΑΛΙΑ ΒΛΑΧΟΥ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2015

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

1. **ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ**, Καθηγητής Πνευμονολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),*
2. **Ζωή Δανιήλ**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
3. **Ευθυμία Πετεινάκη**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μικροβιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

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

*Στο σύζυγό μου*

*και στα δύο μου παιδιά*

Στους γονείς μου

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Καταλυτική για την εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής στάθηκε η γνωριμία το 2010 με τον Πρόεδρο της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρίας, Καθηγητή κ. Κ.Ι. Γουργουλιάνη, στα πλαίσια μιας συνάντησής του με τους νέους πνευμονολόγους.

Σε αυτό το σημείο, νιώθοντας τη χαρά της ολοκλήρωσης αυτής της διατριβής και κάνοντας μια νοερή αναδρομή στα στάδια της δημιουργίας της, τον ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη και την κατανόηση με τις οποίες με περιέβαλε. Πέρα από την σταθερή επιστημονική καθοδήγησή του όλα αυτά τα χρόνια, μου προσέφερε τη χαρά της επιστημονικής αναζήτησης, η οποία ήταν αναμενόμενη στο πλευρό ενός καλού μέντορα.

Οφείλω ιδιαίτερες ευχαριστίες στους γιατρούς της Πνευμονολογικής κλινικής του 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας: τον Διευθυντή της κλινικής κ. Βασίλειο Σκουφάρα για το περιβάλλον άψογης συναδελφικής συνεργασίας στην κλινική, Νικόλαο Σαρίδη, Ιωάννη Λαμπαδίτη, Νικόλαο Δουλγεράκη και Γρηγόρη Τσώνη, των οποίων η συνδρομή ήταν πολύτιμη για την συλλογή του δείγματος στην 124 ΠΒΕ Τρίπολης. Το προσωπικό της Πολιτικής Αεροπορίας, Ιωάννη Τσαπρούνη, Δήμητρα Σπάλλα, Βάσω Μπριασούλη, Κωνσταντίνα Σαραντάκη ευχαριστώ γιατί βοήθησαν κατά τη διάρκεια συλλογής των στοιχείων. Σημαντικές στάθηκαν, επίσης, οι υποδείξεις του αείμνηστου Νέαρχου Γιατρομανωλάκη στη σύνταξη του ερωτηματολογίου της παρούσας μελέτης.



Τον κ. Ιωάννη Μπασιάκο, Επίκουρο Καθηγητή στο τμήμα Οικονομικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Αθηνών ευχαριστώ για το ιδιαίτερο και ειλικρινές του ενδιαφέρον και την προθυμία του να υποστηρίξει τη στατιστική ανάλυση αυτής της μελέτης.

Ευχαριστώ το Διευθυντή στο Πνευμονολογικό τμήμα του Παναρκαδικού Νοσοκομείου Τρίπολης κ. Κώστα Ζαχαριά, ο οποίος στήριξε την προσπάθειά μου με πατρικές συμβουλές, την κ. Ειρήνη Γερογιάννη, πνευμονολόγο της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για τις υποδείξεις της, οι οποίες αποτέλεσαν πολύτιμο οδηγό και τον συνάδελφο Βασίλειο Κουράνο, ο οποίος βοήθησε στο αρχικό στάδιο της ηλεκτρονικής καταγραφής των δεδομένων.

Τις καθηγήτριες Δήμητρα Κωστούρου και Γεωργία Μανώλη που βοήθησαν στην επιμέλεια του κειμένου και επίσης την Αγγελική Σταματοπούλου και τον Τάσο Λυμπερόπουλο για την δική τους ξεχωριστή συμβολή και υποστήριξη ευχαριστώ ιδιαίτερα.

Το φιλικό προσωπικό της γραμματείας της Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής, και ιδιαίτερα η κ. Άννα Τατουδάκη, στήριξαν την προσπάθειά μου.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στο σύζυγό μου και τους δύο γιούς μου για την υπομονή τους σε όλες τις φάσεις της παρούσας μελέτης, στους γονείς μου που ακούραστα όλη μου τη ζωή με στηρίζουν στη δια βίου μάθηση και στα αδέρφια μου για τη σταθερή ηθική τους συμπαράσταση.

## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### Προσωπικά στοιχεία

Επώνυμο :	Βλάχου
Όνομα:	Γαρυφαλιά
Όνομα Πατέρα:	Νικόλαος
Όνομα Μητέρας:	Παναγιώτα
Ημερομηνία γέννησης:	28 Ιουνίου 1970
Τόπος γέννησης:	Εύανδρος (Δήμου Τριπόλεως) Αρκαδίας
Οικογενειακή κατάσταση:	Έγγαμος με δύο παιδιά
Διεύθυνση κατοικίας :	Γορτυνίας 2, Τρίπολη
Τηλέφωνο κατοικίας	2710236041
Διεύθυνση εργασίας	Γενικό Παναρκαδικό Νοσοκομείο Τρίπολης
Τηλέφωνο εργασίας	2713601842
Fax εργασίας	2713601811
E-mail:	<a href="mailto:gvlachou@gmail.com">gvlachou@gmail.com</a>

## **ΣΠΟΥΔΕΣ**

**21/10/1999:** Πτυχίο Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου της Ancona Ιταλίας, με βαθμό **104/110**, μετά από εκπόνηση **Διπλωματικής Εργασίας** με Θέμα: «Βοηθητική χημειοθεραπεία στον καρκίνο του μαστού: Μελέτη σε 150 ασθενείς».

**Μάϊος 2000:** Ύστερα από εξάμηνη υποχρεωτική παρακολούθηση (Νοέμβ.1999-Απρ. 2000) στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Ancona Ιταλίας έδωσα εξετάσεις για την άδεια άσκησης επαγγέλματος Ιατρού. Βαθμολογία: **97/110**.

**29/06/2000:** Χορήγηση άδειας άσκησης επαγγέλματος Ιατρού στην Ελλάδα.

## **ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

**02/09/2002-04/07/2006:** Ειδίκευση στην Πνευμονολογία-Φυματιολογία, Πνευμονολογική Κλινική 251 ΓΝΑ.

**05/07/2006-04/10/2007:** Τμήμα Ειδικότητας Παθολογίας, Β΄ Παθολογική Κλινική 251 ΓΝΑ.

**05/10/2007-04/04/2008:** Τμήμα Ειδικότητας Μονάδα Εντατικής Θεραπείας,

Μ.Ε.Θ. 251 ΓΝΑ.

**05/04/2008-16/06/2008:** Παρέμεινα ως έμμισθη ιατρός (παρατασιακή) στην

Πνευμονολογική Κλινική του 251 Γ.Ν.Α., με

καθήκοντα ειδικεύομενης (μέχρι να αναλάβει

υπηρεσία ο επόμενος ειδικεύομενος ιατρός).

**20/06/2008:** Πέρασα με επιτυχία τις εξετάσεις Ειδικότητας

Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας με τον Καθηγητή

Κο Χαρ. Ρούσσο.

**28/07/2008:** Απόκτηση Τίτλου ***Ειδικότητας Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας.***

**ΠΡΟΥΠΗΡΕΣΙΑ ΣΤΟ Ε.Σ.Υ.**

**31/07/2000-31/10/2000:** Τρίμηνη υποχρεωτική εργασία πριν την

υπηρεσία Υπαίθρου, στο Γ.Π.Ν Τρίπολης.

**31/10/2000-30/10/2001:** Εκπλήρωση Υπηρεσίας Υπαίθρου

στο Κέντρο Υγείας Μεγαλόπολης.

**01/09/2008 έως και 31/08/2009:** Ειδικευμένη Πνευμονολόγος (Επικουρικός)

στο Πνευμονολογικό Τμήμα του Γ.Π.Ν. Τρίπολης.

**09/10/2009 έως και 14/10/2010:** Ειδικευμένη Πνευμονολόγος (Επικουρικός)

στο Πνευμονολογικό Τμήμα του Γ.Π.Ν. Τρίπολης.

**10/01/2011 έως και 05/10/2011:** Ειδικευμένη Πνευμονολόγος (Επικουρικός)

στο Πνευμονολογικό Τμήμα του Γ.Π.Ν. Τρίπολης.

**06/10/2011 έως και σήμερα:** Ειδικευμένη Πνευμονολόγος Επιμελήτρια στο

Πνευμονολογικό Τμήμα του Γ.Π.Ν. Τρίπολης.

## ΕΜΠΕΙΡΙΑ

### *A. Ως Ειδικευόμενη*

- Κατά τη διάρκεια της ειδικότητάς μου στην Πνευμονολογική Κλινική 251 Γ.Ν.Α. συμμετείχα στο πρόγραμμα των τακτικών και επειγόντων εξωτερικών ιατρείων. Στα εξωτερικά ιατρεία είχα την ευκαιρία να εξοικειωθώ με την αντιμετώπιση τακτικών χρόνιων περιστατικών (άσθμα, Χ.Α.Π., λοιμώξεις αναπνευστικού, διάμεσες πνευμονοπάθειες, ιατρείο διακοπής καπνίσματος, λειτουργικό έλεγχο αναπνοής, αεριομετρικό έλεγχο).
- Παράλληλα, ακολούθησα το πρόγραμμα Γενικών Εφημεριών του νοσοκομείου. Το 251 Γ.Ν.Α. έχει κάθε μέρα γενική εφημερία και η Πνευμονολογική Κλινική εφημερεύει καθημερινά.
- Συμμετείχα πλήρως και ενεργά στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα της κλινικής μου. Αυτό περιελάμβανε θεωρητικά μαθήματα μια φορά την εβδομάδα αλλά και καθημερινή κλινική εκπαίδευση στους νοσηλευόμενους ασθενείς της Πνευμονολογικής Κλινικής. Πραγματοποίησα μεγάλο αριθμό παρακεντήσεων (διαγνωστικές και εκκενωτικές) και βροχοσκοπήσεων.
- Συμμετείχα στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα του Παθολογικού τομέα, με θεωρητικά μαθήματα των ειδικευομένων μία φορά την εβδομάδα.

- Παράλληλα, παρακολουθούσα το εβδομαδιαίο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σεμιναρίων Πνευμονολογίας, κάθε Τετάρτη απόγευμα, στο ΓΝΝΘΑ «η Σωτηρία» από τον Οκτώβριο του 2005 έως το Μάιο του 2008 (96 σεμινάρια).
- Ως Ειδικευόμενη Ιατρός της Πνευμονολογικής Κλινικής του 251 Γ.Ν.Α., συμμετείχα ενεργά στον εμβολιασμό-διενέργεια δερμοαντίδρασης MANTOUX σε όλους τους κατατασσόμενους στρατεύσιμους (7.492 κατατασσόμενοι) του Κέντρου Κατάταξης Αεροπορίας στην Τρίπολη (124 Π.Β.Ε), από Νοέμβριο 2006 έως Νοέμβριο 2007, μετά από σχετική διαταγή της ΔΥΓ/ΓΕΑ, προκειμένου να είναι δυνατή η παρακολούθηση μυκοβακτηριδιακής μόλυνσης-νόσησης.

### ***B. Ως Ειδικευμένη***

Είμαι ειδικευμένη Πνευμονολόγος από **28/07/2008** .Κατά τη διάρκεια της υπηρεσίας μου ως ειδικευμένη Πνευμονολόγος στο Γ.Π.Ν. Τρίπολης συμμετείχα:

- Στο πρόγραμμα των τακτικών & επειγόντων εξωτερικών ιατρείων.

- Στο τακτικό πνευμονολογικό ιατρείο εξέτασα 3010 ασθενείς από τους 4525 που συνολικά εξετάσθηκαν το 2014 στα πνευμονολογικά ιατρεία.
- Στο πρόγραμμα Γενικών Εφημεριών του Γ.Π.Ν. Τρίπολης ως Πνευμονολόγος.
- Στο πρόγραμμα εφημεριών της ΜΕΘ κατά την τοποθέτησή μου ως Επικουρικός Ιατρός, Πνευμονολόγος στο Γ.Π.Ν. Τρίπολης.
- Παράλληλα, αντιμετώπισα ασθενείς νοσηλευόμενους στην Παθολογική, Καρδιολογική, Χειρουργικές και Ορθοπεδικές Κλινικές που παρουσίαζαν αναπνευστικά προβλήματα.
- Στο πρόγραμμα Αντιφυματικού εμβολιασμού στα σχολεία του Νομού Αρκαδίας.
- Ως εκπαιδεύτρια στο **Πρόγραμμα Αγωγής για την Πρόληψη του Καπνίσματος**, που διεξήχθη σε Δημοτικά και Γυμνάσια του Νομού Αρκαδίας, κατά το σχολικό έτος 2010-2011, με φορέα υλοποίησης το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης.



### ***Γ. Στην Πρωτοβάθμια Περίθαλψη***

- Κλινική εμπειρία 12 μηνών (***31/10/2000-30/10/2001***) στο Κ.Υ. Μεγαλόπολης (***υποχρεωτική υπηρεσία υπαίθρου***), μια περιοχή με υψηλή επίπτωση αναπνευστικών παθήσεων.

### ***Δ. Στην Δευτεροβάθμια Περίθαλψη***

***31/07/2000-31/10/2000:*** Τρίμηνη υποχρεωτική εργασία στο Γ.Π.Ν.

Τρίπολης, πριν την υπηρεσία υπαίθρου.

***01/09/2008 έως και 31/08/2009:*** Ειδικευμένη Πνευμονολόγος (Επικουρικός) με

καθήκοντα Επιμελητή Β' στο Πνευμονολογικό

Τμήμα του Γ.Π.Ν. Τρίπολης.

***09/10/2009 έως και 14/10/2010:*** Ειδικευμένη Πνευμονολόγος (Επικουρικός) με

καθήκοντα Επιμελητή Β' στο Πνευμονολογικό

Τμήμα του Γ.Π.Ν. Τρίπολης

**10/01/2011 έως και 05/10/2011:** Ειδικευμένη Πνευμονολόγος (Επικουρικός) με καθήκοντα Επιμελήτη Β' στο Πνευμονολογικό Τμήμα του Γ.Π.Ν.Τρίπολης.

**06/10/2011 έως και σήμερα:** Ειδικευμένη Πνευμονολόγος Επιμελήτρια στο Πνευμονολογικό Τμήμα του Γ.Π.Ν.Τρίπολης.

### ***E. Στην Τριτοβάθμια Περίθαλψη***

- Παρακολούθησα 150 ασθενείς με Ca μαστού σε διάστημα 2 ετών (**1997-1999**) στην Ογκολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Ancona Ιταλίας, προκειμένου να ετοιμάσω και να εκπονήσω την διπλωματική μου εργασία με Θέμα: «Βοηθητική χημειοθεραπεία στον καρκίνο του μαστού: Μελέτη σε 150 ασθενείς».
- Ειδικεύτηκα στην Πνευμονολογία-Φυματιολογία από **02/09/2002-04/04/2008** στο 251 Γ.Ν.Α. (τριτοβάθμιο νοσοκομείο).
- Παρέμεινα ως έμμισθη ιατρός (παρατασιακή) στην Πνευμονολογική Κλινική του 251 Γ.Ν.Α., με καθήκοντα ειδικευόμενης από **05/04/2008-16/06/2008**.

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

- Μέλος Επιστημονικών Εταιρειών

Ελληνικές Επιστημονικές Εταιρείες:

1. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία (ΕΠΕ)
2. Ελληνική Βρογχολογική Εταιρεία

Διεθνείς Επιστημονικές Εταιρείες:

1. European Respiratory Society (ERS)

- Αίτηση στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας εκπόνησης *Διδακτορικής Διατριβής* με Θέμα: «Προσδιορισμός Δείκτη Μυκοβακτηριδιακής Μόλυνσης & Ετησίου Κινδύνου Μόλυνσης στις Υγειονομικές Περιφέρειες της χώρας». Επιβλέπων ο Καθηγητής Πνευμονολογίας Κος Κων/νος Γουργουλιάνης, Πρύτανης του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας & Πρόεδρος της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας.
- Η διδακτορική διατριβή δημοσιεύτηκε στο *The Open Respiratory Medicine Journal*, 2013, 7, 77-82 (Received September 11, 2013- Accepted November 14, 2013) και έχει αναρτηθεί στο PubMed.

- Έγινε προφορική ανακοίνωση στο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο της European Respiratory Society 18-22 Σεπτεμβρίου 2010, Βαρκελώνη.
- Ανακοινώθηκε επίσης στο 19<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος 21-24 Οκτωβρίου 2010, Ρόδος.
- Προφορική ανακοίνωση στο 15<sup>ο</sup> Συνέδριο της Βαλκανικής Επιτροπής Στρατιωτικής Ιατρικής (ΒΕΣΙ-BMMC) 30-5-2010 Δίον Πιερίας: Results from the 4 years Follow up in a Chaffs Inhalation from a HAM NCO during fighter maintain.
- Αναρτημένη ανακοίνωση με τίτλο: Combination of non invasive ventilation (NIV) and levosimendan in the treatment of acute heart failure in elderly patients.
- Βραβείο «Γεώργιος Τρακόπουλος»: Επιπολασμός του καπνίσματος σε νέους άρρηνες στην Ελλάδα. 19<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος 21-24 Οκτωβρίου 2010, Ρόδος.
- Συγγραφή στο βιβλίο: Η διαχείριση των ασθενών στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και συννοσηρότητες. Κεφ. 3, σελ. 26-28.

- Ανακοινώσεις σε Πνευμονολογικά Συνέδρια.

**-Κυστικό Μόρφωμα Μεσοθωρακίου στην Α/α Θώρακος.**

Β. Σκουφάρας, *Γ. Βλάχου*. Πνευμονολογική Κλινική 251 Γ.Ν.Α.

22<sup>ο</sup> Μεταπτυχιακό Σεμινάριο Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας.

Αθήνα, ΝΙΜΙΤΣ 11-12 Μαρτίου, 2006.

**-Η Φυματίωση σε ειδικές καταστάσεις: Δυσκολίες στην προσέγγιση ασθενών με ηπατικές νόσους.** Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 18-21

Οκτωβρίου 2012, Hilton, Αθήνα.

**-«Προσδιορισμός Δείκτη Μυκοβακτηριδιακής Μόλυνσης & Ετησίου Κινδύνου Μόλυνσης στις Υγειονομικές Περιφέρειες της χώρας».**

19<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος 21-24 Οκτωβρίου 2010, Ρόδος

- Δημοσίευση σε Ελληνικό Πνευμονολογικό Περιοδικό.

**Κυστικό Μόρφωμα Μεσοθωρακίου στην Α/α Θώρακος.**

Β. Σκουφάρας, *Γ. Βλάχου*. Πνευμονολογική Κλινική 251 Γ.Ν.Α.

Πνεύμων - Τόμος 19, Τεύχος 1β, Μάρτιος 2006.

- Συμμετοχή σε ερευνητικό πρόγραμμα Φυματίωσης (από το οποίο προέκυψε η διατριβή μου) για τον «Προσδιορισμό Δείκτη Μυκοβακτηριδιακής Μόλυνσης & Ετησίου Κινδύνου Μόλυνσης στις Υγειονομικές Περιφέρειες της χώρας».

Συνεργασία Πνευμονολογικής Κλινικής 251 Γ.Ν.Α. & Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

- Παρακολούθηση Ιατρικών Συνεδρίων-Σεμιναρίων-Ημερίδων & Κλινικών Φροντιστηρίων: **ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

## Πίνακας Περιεχομένων

Εισαγωγή .....	24
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>27</b>
Γενικά	28
Μυκοβακτηρίδιο της Φυματίωσης	29
Επιδημιολογία	31
Φυματινοαντίδραση	37
Κίνδυνος Μόλυνσης από Φυματίωση	42
Έλεγχος και προφύλαξη από Φυματίωση	43
Ανεύρεση περιστατικών	43
Εμβολιασμός με BCG	46
Χημειοπροφύλαξη κατά της Φυματίωσης	50
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>52</b>
Σκοπός της Μελέτης	53
Υλικό και Μέθοδος	54
Στατιστική Ανάλυση	57
Έντυπο Δημογραφικών Στοιχείων	58
Αποτελέσματα	59
Συζήτηση	82
Συμπεράσματα	88
Summary	90
Περίληψη	92
Συντομογραφίες	94
Βιβλιογραφία	95

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φυματίωση αποτελεί ένα μεγάλο πρόβλημα δημόσιας υγείας κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες. Παραμένει, όμως, μια απειλή και για τις αναπτυγμένες χώρες, ιδιαίτερα μεταξύ των μεταναστών και των οικονομικά αδύναμων πληθυσμιακών ομάδων<sup>1-7</sup>.

Παρόλο που η επίπτωση της φυματίωσης στις αναπτυγμένες χώρες μειώθηκε προοδευτικά κατά τη διαδρομή του 20<sup>ου</sup> αιώνα λόγω της βελτίωσης των οικιστικών, διατροφικών και εργασιακών συνθηκών, και ιδιαίτερα αφότου ανακαλύφθηκαν τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, σε πολλές από αυτές τις χώρες παρατηρήθηκε μια νέα αύξηση της επίπτωσης της νόσου κατά τις δεκαετίες του 1980 και του 1990. Η αύξηση αυτή αποδόθηκε, κυρίως, στα υψηλά ποσοστά που παρατηρούνται σε υποομάδες μεταναστών από χώρες με υψηλή επίπτωση της νόσου<sup>8</sup>. Στις αναπτυγμένες χώρες η φυματίωση περιορίζεται πλέον με αυξανόμενο ρυθμό σε ορισμένες γεωγραφικές περιοχές και εθνικές μειονότητες, με συνέπεια την καθυστέρηση της διάγνωσης από τους κλινικούς γιατρούς, οι οποίοι αντιμετωπίζουν μικρό αριθμό περιπτώσεων. Αντιθέτως, στις αναπτυσσόμενες χώρες η έλλειψη οικονομικών πόρων, οι κοινωνικές και πληθυσμιακές πιέσεις και στις χώρες της Αφρικής νοτίως της Σαχάρας, αλλά με αυξανόμενο ρυθμό και στη νοτιοανατολική Ασία, η πανδημία από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) συντελούν στην αύξηση της επίπτωσης της φυματίωσης και στην αποτυχία των προγραμμάτων ελέγχου της νόσου<sup>9</sup>. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι εμφανίζονται 9



εκατομμύρια νέες κλινικές περιπτώσεις ανά έτος, 1,5 εκατομμύρια θάνατοι ανά έτος, ενώ 1,8 δισεκατομμύρια άνθρωποι είναι προσβεβλημένοι ανά την υφήλιο<sup>10</sup>.

Η μέθοδος που υιοθετείται εδώ είναι από την άποψη της δημόσιας υγείας, δηλαδή εξετάζει την επιδημιολογία της φυματίωσης σε σχέση με τις προτεραιότητες για τον έλεγχο και τον περιορισμό της φυματίωσης<sup>11-13</sup>.

Οι βασικές αρχές του ελέγχου της νόσου που εφαρμόζονται σε αναπτυσσόμενες, καθώς και σε αναπτυγμένες χώρες είναι η αναγνώριση και θεραπεία ασθενών με τη νόσο, ο έλεγχος ατόμων υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου και η παροχή προστασίας στην υπόλοιπη κοινότητα<sup>14</sup>. Η διάγνωση της φυματίωσης τίθεται από το συνδυασμό της υπόνοιας της νόσου και της επιβεβαίωσης αυτής με τις κατάλληλες εξετάσεις, ιδιαίτερα με τη βακτηριολογική ανάλυση. Η μοναδική ένδειξη λοίμωξης είναι η θετικοποίηση της δερματικής δοκιμασίας φυματίνης<sup>15</sup>. Η δερμοαντίδραση φυματίνης χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του Δείκτη Μυκοβακτηριδιακής Μόλυνσης (ΔΜΜ) και του Ετήσιου Κινδύνου Μόλυνσης (ΕΚΜ)<sup>16</sup>. Ο Δείκτης Μυκοβακτηριδιακής (ή Φυματικής) Μόλυνσης ή Φυματινικός Δείκτης Διαμολύνσεως εκφράζεται με το ποσοστό (%) των ατόμων που έχουν θετική φυματινοαντίδραση σε μια συγκεκριμένη ημερομηνία<sup>16</sup>. Ο ετήσιος κίνδυνος μόλυνσεως θεωρείται ο πιο ακριβής, σταθερός και αξιόπιστος δείκτης της εκτάσεως της μόλυνσεως από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης<sup>16</sup>.

Μετά από σχετική διαταγή της ΔΥΓ/ΓΕΑ, από 13/11/2006 διενεργείται δερμοαντίδραση Mantoux σε όλους τους κατατασσόμενους στρατεύσιμους του Κέντρου Κατάταξης Αεροπορίας στην Τρίπολη (124 Πτέρυγα Βασικής Εκπαίδευσης), προκειμένου να είναι δυνατή η παρακολούθησή τους όσον αφορά τη μυκοβακτηριδιακή μόλυνση-νόσηση.

Ως αποτέλεσμα των υψηλών ποσοστών της νόσου και της σχετικής έλλειψης μέσων ο μεγάλος όγκος των μέτρων ελέγχου πρέπει να κατευθυνθεί οπωσδήποτε στον εντοπισμό και τη θεραπεία των περιστατικών.

Η ταχεία αύξηση της νόσου σε πολλές χώρες σημαίνει ότι χρειάζονται νέες κατευθύνσεις στα προγράμματα ελέγχου της νόσου και μια διεθνής στρατηγική.

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

Η φυματίωση είναι μια λοιμώδης νόσος που χρονολογείται από την αρχαιότητα<sup>17</sup>.

Σήμερα έχει γίνει η πιο σημαντική μεταδοτική νόσος στον κόσμο με αριθμό πάνω από οκτώ εκατομμύρια νέων περιπτώσεων κατ' έτος και σχεδόν το 95% αυτών να συμβαίνει στον αναπτυσσόμενο κόσμο<sup>18-20</sup>. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) εκτιμά ότι οι θάνατοι από φυματίωση θα έχουν ανέβει στα 3,5 εκατομμύρια κατά το τέλος της χιλιετίας<sup>21</sup>.

Είναι η έβδομη αιτία θανάτου παγκοσμίως και, σύμφωνα με την ετήσια έκθεση για τη φυματίωση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για το έτος 2014, κατατάσσεται ως η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου από λοιμώδη νοσήματα αμέσως μετά τον ιό του AIDS (HIV)<sup>22</sup>. Η είσοδος του ιού της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV) έχει μια επιπλέον επίδραση στην επίπτωση της φυματίωσης, κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες<sup>23</sup> και σχετίζεται με τα ελλιπή προγράμματα υγείας στις χώρες αυτές<sup>21</sup>. Η διαρκώς αυξανόμενη ανθεκτικότητα και πολυανθεκτικότητα του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης στα αντιφυματικά φάρμακα καθιστούν τις προσπάθειες ελέγχου προκειμένου να διαφυλαχθεί η δημόσια υγεία περισσότερο σύνθετες και απαιτητικές<sup>24-30</sup>.

## ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Ο Koch πρώτος περιέγραψε το 1882<sup>31</sup> το βάκιλλο της φυματίωσης, γνωστό σήμερα ως Μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης.

Τα μυκοβακτηρίδια αποτελούν μια μεγάλη ομάδα οξεάντοχων, αλκοολοάντοχων, μη σπορογόνων και ακινήτων αεροβίων ή μικροαερόφιλων βακίλλων<sup>32</sup>.

Από τους διάφορους τύπους μυκοβακτηριδίων μόνο το Μυκοβακτηρίδιο της Φυματίωσης (M.Tuberculosis), το Βόειο Μυκοβακτηρίδιο (M. Bovis) και το Αφρικανικό (M. Africanum) θεωρούνται φυματικοί βάκιλλοι, όντας όλοι υπο- είδη του ίδιου είδους. Και οι τρεις μορφές μυκοβακτηριδίου προκαλούν νόσο στον άνθρωπο, η οποία δεν μπορεί να διαφοροδιαγνωσθεί ιστολογικά και κλινικά.

Το Μυκοβακτηρίδιο της Φυματίωσης (M.Tuberculosis) προκαλεί λοίμωξη στον άνθρωπο, σε άλλα ανθρωποειδή, σε πολλά θηλαστικά και σε ινδικά χοιρίδια.

Η παθογόνος δράση του μυκοβακτηριδίου αποδίδεται στην ικανότητά του να επιζεί μέσα στα φαγοκύτταρα και να αντέχει σε δυσμενείς συνθήκες, όπως στο όξινο pH και στην υψηλή περιεκτικότητα σε CO<sub>2</sub> και γαλακτικό οξύ.

Η μόλυνση προκαλείται με άμεση ή έμμεση επαφή με τον πάσχοντα που αποβάλλει μυκοβακτηρίδια Tuberculosis.

Η νόσος που προκαλεί το M.Tuberculosis είναι η αντίδραση των ιστών του ανθρώπινου οργανισμού στην παρουσία και στον πολλαπλασιασμό των μυκοβακτηριδίων. Η κλινική κατάσταση η οποία προκύπτει, εκφράζει τη σχέση

μεταξύ της αντιστάσεως του οργανισμού στο μυκοβακτηρίδιο και της δυνατότητας των μυκοβακτηριδίων να πολλαπλασιάζονται μέσα στον οργανισμό.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η νόσος που προκαλείται από το M.Tuberculosis συνεχίζει να σκοτώνει εκατομμύρια ανθρώπους ετησίως<sup>33</sup>.

Η φυματίωση εμφανίζει επιδημιολογικά κύματα μεγάλης διάρκειας, που κυμαίνονται από 3-4 αιώνες<sup>34</sup>. Το τελευταίο επιδημιολογικό κύμα, που ήταν σοβαρό πλήγμα για την ανθρωπότητα, άρχισε τον 16<sup>ο</sup> αιώνα μ.Χ, κορυφώθηκε τον 18<sup>ο</sup> και συνεχίστηκε και τον 20<sup>ο</sup> αιώνα, με δυο σημαντικές περιόδους αυξήσεως της συχνότητας των θανάτων από φυματίωση, οι οποίες αντιστοιχούν στους δυο παγκόσμιους πολέμους. Το επιδημικό αυτό κύμα παρουσιάζει σαφή κάμψη της πορείας του μετά το 1950 με την ανακάλυψη και ευρεία χρήση των αντιφυματικών φαρμάκων σε συνδυασμό με τις ευνοϊκές κοινωνικές επιδράσεις και την πρόωμη ανίχνευση των νέων περιπτώσεων<sup>34</sup>.

Θάνατοι από φυματίωση συμβαίνουν ακόμη και σήμερα στις αναπτυγμένες χώρες<sup>35</sup>.

Ο παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει υπολογίσει ότι το 1/3 του πληθυσμού της γης (περίπου 2 δισεκατομμύρια) έχει μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης<sup>36</sup>, ότι η φυματίωση ως νόσος ευθύνεται για το θάνατο τουλάχιστον 1,5 εκατομμυρίων ατόμων ανά έτος και ότι κάθε έτος καταγράφονται 9 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις που νοσούν από φυματίωση<sup>37-39</sup>. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας το 1993 χαρακτήρισε τη φυματίωση ως παγκόσμιο κίνδυνο<sup>40</sup>.

Από τις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα η συχνότητα της φυματίωσης άρχισε να μειώνεται στις ΗΠΑ και στις άλλες αναπτυγμένες χώρες και αυτό αποδόθηκε στις καλύτερες

συνθήκες εργασίας, αμοιβής, διατροφής και διαμονής με μείωση του συνωστισμού, δηλαδή στη βελτίωση των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών του πληθυσμού, αλλά και στις καλύτερες υπηρεσίες υγείας προς τους πολίτες.

Η μείωση αυτή συνεχίστηκε μέχρι το 1950 οπότε άρχισε η σημαντική πτώση της συχνότητας της νόσου λόγω ανακάλυψης των αντιφυματικών φαρμάκων. Η πτώση αυτή συνεχίστηκε περίπου μέχρι το 1985. Από το έτος αυτό παρατηρήθηκε απότομη αύξηση της συχνότητας της φυματίωσης και αυτό αποδόθηκε στη μεγάλη αύξηση των μολύνσεων με HIV. Ο κίνδυνος για την ανάπτυξη φυματίωσης σε άτομα HIV θετικά όταν μολυνθούν από μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης είναι 200 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με άτομα HIV αρνητικά<sup>41,42</sup>. Η φυματίωση που σχετίζεται με τον ιό HIV είναι πιο λοιμογόνος απ' ό,τι όταν δεν υπάρχει λοίμωξη από HIV<sup>43</sup>.

Η αύξηση της συχνότητας της TB οφείλεται τόσο στην αύξηση των HIV λοιμώξεων, όσο και στην επιδείνωση των συστημάτων υγείας για το σύνολο του πληθυσμού και των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών των χωρών αυτών<sup>42,44,45</sup>. Το 95% των ασθενών βρίσκονται στις υπανάπτυκτες χώρες. Ανάμεσα στα νέα περιστατικά του 2013, περίπου το 6% αφορούσε HIV ασθενείς: το 75% αυτών των περιστατικών ήταν στην Αφρική<sup>46</sup>.

Η πνευμονική φυματίωση είναι η πιο ενδιαφέρουσα μορφή της φυματίωσης και αυτό γιατί είναι η πλέον συχνή εκδήλωσή της και αποτελεί τη βασική πηγή για τη μετάδοσή της. Λόγω της μετακινήσεως πληθυσμών (τουρισμός-μετανάστευση), καμία χώρα δεν μπορεί να θεωρεί τη φυματίωση ως πρόβλημα ξεπερασμένο ή περιορισμένο σε κάποια χώρα.

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση της φυματίωσης στις αναπτυγμένες χώρες, αλλά και αύξηση της αντίστασης στα αντιφυματικά φάρμακα και αυτό



αποδίδεται τόσο στην αύξηση των λοιμώξεων HIV, όσο και στη μετανάστευση πληθυσμού από χώρες με αυξημένη επίπτωση της νόσου, όπως οι χώρες της Ανατολικής Ευρώπης, της Αφρικής, της Ασίας και χώρες της πρώην ΕΣΣΔ. Το πρόβλημα αυτό των μεταναστών και προσφύγων σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης είναι έντονο τα τελευταία έτη, καθώς πολλοί εισέρχονται παράνομα και δεν προσέρχονται για έλεγχο, επειδή φοβούνται το ενδεχόμενο απέλασής τους. Το screening test και η θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης είναι χρήσιμα εργαλεία για την πρόληψη της εξάπλωσης της νόσου σε αυτές τις περιπτώσεις.

Ο καθορισμός του μεγέθους του προβλήματος της φυματίωσης σ' ένα σύνολο πληθυσμού μιας περιοχής ή μιας χώρας γίνεται με ορισμένους δείκτες, όπως είναι:

1. Η θνησιμότητα
2. Η θνητότητα
3. Η συχνότητα της φυματίωσης (incidence of tb)
4. Ο επιπολασμός ή η επίπτωση της φυματίωσης
5. Η συχνότητα της μόλυνσεως
6. Η επίπτωση της φυματικής μόλυνσεως (prevalence of tb infection) (πίνακας 1)<sup>47,48</sup>.

Οι δείκτες θνησιμότητας και θνητότητας είναι δείκτες θανάτου, οι δείκτες συχνότητας και επιπολασμού είναι δείκτες νοσήσεως από TB και οι δείκτες συχνότητας και επιπολασμού μόλυνσεως είναι δείκτες φυματικής μόλυνσεως.

### Πίνακας 1. Επιδημιολογικοί δείκτες της φυματιώσεως (Tb)<sup>16</sup>.

- **Θνησιμότητα** (mortality): είναι ο αριθμός των θανάτων εκ φυματιώσεως ανά έτος σε 100.000 πληθυσμού.
- **Θνητότητα** (lethality): είναι ο αριθμός των θανάτων από Tb σε 100 πάσχοντες απ' αυτήν.
- **Συχνότητα της φυματιώσεως** (incidence of Tb) : είναι οι νέες περιπτώσεις φυματιώσεως ανά 100.000 πληθυσμού σ' ένα έτος.
- **Επιπολασμός της φυματιώσεως** (prevalence of Tb) : είναι το σύνολο των περιπτώσεων φυματιώσεως ανά 100.000 πληθυσμού στον παρόντα χρόνο.
- **Συχνότητα της μόλυνσεως ή ετήσιος κίνδυνος μόλυνσεως από φυματίωση** (incidence of Tb infection): είναι το ποσοστό (%) των νέων μολύνσεων από φυματίωση σ' ένα δεδομένο πληθυσμό ανά έτος.
- **Φυματινικός δείκτης διαμολύνσεως ή επιπολασμός ή δείκτης της φυματικής μόλυνσεως** (prevalence of Tb infection): είναι το ποσοστό (%) των μολυνθέντων ατόμων σ' έναν πληθυσμό σε μια συγκεκριμένη ημερομηνία και εκφράζεται με το ποσοστό των ατόμων που έχουν θετική φυματινοαντίδραση στη συγκεκριμένη ημερομηνία.

Η θνησιμότητα από φυματίωση στην Ελλάδα, σύμφωνα με επίσημα στοιχεία, παρουσιάζει πτωτική τάση<sup>49,50</sup>. Η θνησιμότητα είναι υψηλότερη στους άρρενες σε σχέση με τις γυναίκες, σε αναλογία 2,6: 1 για όλες τις ηλικίες<sup>16</sup>.

Θάνατοι από φυματίωση συμβαίνουν ακόμη και σήμερα στις αναπτυγμένες χώρες<sup>51</sup>. Οι ασθενείς που πεθαίνουν στις αναπτυγμένες χώρες είναι συνήθως ηλικιωμένοι, παρουσιάζουν αναζωπύρωση της πνευμονικής φυματιώσεως και συχνά η διάγνωση τίθεται καθυστερημένα ή κατά τη νεκροτομή<sup>52,53</sup>. Η ελάττωση της θνητότητας από φυματίωση στις αναπτυγμένες χώρες πριν την ανακάλυψη των αντιφυματικών φαρμάκων αποδόθηκε σε αλλαγές των κοινωνικών συνθηκών με βελτίωση της διατροφής και με τη μείωση του συνωστισμού καθώς επίσης και στην ικανότητα ανιχνεύσεως και απομονώσεως των ασθενών. Με την ανακάλυψη των

αντιφυματικών φαρμάκων η έγκαιρη και σωστή χημειοθεραπεία βελτίωσαν τα ποσοστά θνητότητας.

Η συχνότητα καταγραφής νέων περιπτώσεων (ή συχνότητα της φυματιώσεως, incidence of Tb), είναι δύσκολο να καθορισθεί και γι' αυτό συνήθως δεν χρησιμοποιείται στις επιδημιολογικές μελέτες. Η μελέτη του δείκτη αυτού θα έδινε ακριβή στοιχεία για την έκταση και την πορεία της φυματιώσεως στον συγκεκριμένο πληθυσμό μιας χώρας<sup>16</sup>.

Ο επιπολασμός ή επίπτωση ή νοσηρότητα είναι ο αριθμός των ενεργών περιπτώσεων πνευμονικής φυματιώσεως σε δεδομένη κοινωνική ομάδα σε δεδομένο χρόνο. Αυτό γίνεται με μικροακτινογράφιση του πληθυσμού, με τη δερμοαντίδραση φυματίνης και, όπου απαιτείται, με την εξέταση των πτυέλων για "βάκιλλο Koch"<sup>16</sup>.

Δείκτες της φυματικής μόλυνσεως είναι η συχνότητα και η επίπτωση. Το βασικό κριτήριο για το δείκτη της φυματικής μόλυνσεως είναι η δερμοαντίδραση φυματίνης. Η επίπτωση ή ο επιπολασμός της φυματικής μόλυνσεως (prevalence of Tb infection) είναι το ποσοστό (%) των μολυνθέντων ατόμων σε ένα πληθυσμό στον παρόντα χρόνο, δηλαδή το ποσοστό των ατόμων που έχουν θετική φυματινοαντίδραση σε μια συγκεκριμένη ημερομηνία. Ο δείκτης αυτός λέγεται φυματινικός δείκτης διαμόλυνσεως ή δείκτης της φυματικής μόλυνσεως και παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την έκταση της φυματικής μόλυνσεως στον πληθυσμό μιας περιοχής, αλλά επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως: προηγούμενος εμβολιασμός με BCG, μόλυνση από άτυπα μυκοβακτηρίδια, ηλικία, γενική κατάσταση κ.α. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να καταστήσουν το δείκτη αυτό αναξιόπιστο. Τα περισσότερα επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τη φυματιώση στηρίζονται στο φυματινικό δείκτη<sup>16</sup>.

Η συχνότητα της μόλυνσεως από φυματίωση (incidence of Tb infection) είναι το ποσοστό (%) των νέων μολύνσεων από φυματίωση σ' ένα δεδομένο πληθυσμό ανά έτος, δηλαδή αναφέρεται στο ποσοστό του πληθυσμού που θα μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης στη διάρκεια ενός έτους. Ο ετήσιος κίνδυνος μόλυνσεως θεωρείται ο πιο ακριβής, σταθερός και αξιόπιστος δείκτης της εκτάσεως της μόλυνσεως από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης<sup>16</sup>.

## ΦΥΜΑΤΙΝΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΚΑΙ ΦΥΜΑΤΙΝΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΔΙΑΜΟΛΥΝΣΗΣ

Η φυματίνη, ένα εκχύλισμα καλλιέργειας του βάκιλλου της φυματιώσεως, παρασκευάστηκε αρχικά από τον Robert Koch το 1880<sup>54</sup> και λανθασμένα θεωρήθηκε ως η θεραπεία για τη φυματίωση<sup>55</sup>. Η υποδόρια ένεση φυματίνης σε ασθενείς με φυματίωση είχε ως αποτέλεσμα σοβαρή συστηματική διαταραχή, ενώ σε άτομα χωρίς φυματίωση προκαλούσε μικρή ή καμία συμπτωματολογία. Αυτή η παρατήρηση αποτέλεσε τη βάση για την εφαρμογή της φυματίνης ως διαγνωστικής δοκιμασίας αναζήτησης φυματικών αγελάδων από τον Eber στη Γερμανία και άλλους κτηνιάτρους αργότερα στην Αμερική. Την μέθοδο πρωτοεφάρμοσε ο Γάλλος ιατρός Charles Mantoux το 1908. Σε ανθρώπους χρησιμοποιήθηκε ως διαγνωστική δοκιμασία περίπου το 1920.

Η παλαιά φυματίνη (O. T.) του Koch χρησιμοποιήθηκε αποκλειστικά μέχρι το 1940, αλλά παρουσίαζε πολλά προβλήματα γιατί ήταν μίγμα πολλών προσμίξεων από το καλλιεργητικό υλικό. Το 1934 ο Seibert παρασκεύασε την κεκαθαρμένη φυματίνη ή PPD (Purified Protein Derivative) στη Φιλαδέλφεια των Η.Π.Α. από το ίζημα της O.T. Το 1941 παρασκευάστηκε από τους Seibert και Glenn μια μεγάλη ποσότητα κεκαθαρμένης φυματίνης PPD από ένα στέλεχος του ανθρώπινου βακίλλου της φυματιώσεως<sup>56</sup>, η PPD-S. Αυτό το παρασκεύασμα αποτέλεσε το πρότυπο της κεκαθαρμένης φυματίνης. Άλλα πρότυπα PPD-S περιλαμβάνουν την PPD-RT23 που παρασκευάστηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας στη Δανία για διεθνή χρήση και χρησιμοποιείται σήμερα και στην Ελλάδα. Τα προβλήματα απορρόφησης της φυματίνης από γυάλινες και πλαστικές επιφάνειες που είχαν ως αποτέλεσμα ψευδώς αρνητικές αντιδράσεις λύθηκαν προσθέτοντας μικρές ποσότητες του απορρυπαντικού Tween 80 στο διάλυμα.

Στην αρχική εφαρμογή των δερμοαντιδράσεων φυματίνης διαπιστώθηκαν προβλήματα ψευδώς θετικών δερμοαντιδράσεων<sup>57</sup>. Σε μια μελέτη του 1941 διαπιστώθηκε ότι σχεδόν κάθε άτομο μπορεί να αντιδράσει στη φυματίνη εάν χρησιμοποιηθούν μεγάλες δόσεις<sup>58</sup>. Όμως, οι ασθενείς με φυματίωση και άτομα που είχαν επαφή με αυτούς αντιδρούσαν σε σχετικά μικρές δόσεις PPD, ενώ άτομα χωρίς φυματίωση ή χωρίς επαφή με ασθενείς αντιδρούσαν μόνο σε μεγαλύτερες δόσεις. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι οι αντιδράσεις σε μεγάλες δόσεις δεν οφείλονταν σε μόλυνση από το βάκιλλο της φυματίωσης, αλλά αντιπροσώπευαν μόλυνση από ένα διαφορετικό αλλά αντιγονικά παρόμοιο μικροοργανισμό, ο οποίος επικρατεί σε μεγάλο ποσοστό σε ορισμένες γεωγραφικές περιοχές.

Ως αποτέλεσμα αυτής αλλά και άλλων μελετών ορίστηκε η δόση των 0.1 μg PPD ή των 5 μονάδων φυματίνης (5TU) ως η αποδεκτή δόση που διαχωρίζει την ψευδή από την αληθή θετική αντίδραση.

Χρησιμοποιώντας την τεχνική Mantoux, με 5TU φυματίνης PPD-S φάνηκε ότι σε όλο τον κόσμο υπάρχει αξιόλογος βαθμός συμφωνίας στο μέγεθος των δερμοαντιδράσεων<sup>59</sup>. Η δοκιμασία Mantoux εκτελείται με ενδοδερμική ένεση 0.1 ml PPD που περιέχει 5 TU, στην παλαμιαία επιφάνεια του αντιβραχίου χρησιμοποιώντας πλαστική ή γυάλινη σύριγγα και βελόνα 27 gauge, η αιχμή της οποίας πρέπει να κατευθύνεται προς τα πάνω. Η ένεση πρέπει να γίνεται αμέσως κάτω από την επιφάνεια του δέρματος και να προκαλεί έπαρμα διαμέτρου 6-10 mm. Η δοκιμασία διαβάζεται στις επόμενες 48-72 ώρες. Η αντίδραση συνίσταται σε ερύθημα και σκληρία. Το ερύθημα δεν αξιολογείται, αλλά μετράται η διάμετρος της σκληρίας σε χιλιοστά. Σκληρία μεγαλύτερη των 10 mm είναι διαγνωστική πρόσφατης ή παρελθούσας μόλυνσης από φυματίωση. Σκληρία μικρότερης διαμέτρου μπορεί να

οφείλεται σε μη ειδική ευαισθησία, αλλά, όταν η υποψία για φυματίωση είναι μεγάλη, αντιδράσεις άνω των 5 mm πρέπει να θεωρούνται θετικές<sup>60,61</sup>.

Όταν η δερμοαντίδραση διενεργείται σε άτομα που ήρθαν σε επαφή με ενεργό-μολυσματική φυματίωση με αρχική mantoux <10 mm, θα πρέπει να επαναλαμβάνεται μετά από έξι εβδομάδες. Εάν τότε το μέγεθος της σκληρίας είναι μεγαλύτερο από 10 mm ή η αύξηση είναι τουλάχιστον 6 mm, αυτό σημαίνει μετατροπή της δερμοαντιδράσεως που οφείλεται σε πρόσφατη μόλυνση και διαμεσολαβείται από τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα<sup>62</sup>.

Στη Βρετανία, η δοκιμασία Mantoux εκτελείται με 10 TU φυματίνης PPD. Σκληρία μεγαλύτερη από 15mm πιστεύεται ότι αντιπροσωπεύει βέβαιη φυματική μόλυνση<sup>63</sup>.

Η δερμοαντίδραση φυματίνης χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του Δείκτη Μυκοβακτηριδιακής Μόλυνσης (ΔΜΜ) και του Ετήσιου Κινδύνου Μόλυνσης (ΕΚΜ)<sup>16</sup>

Ο Δείκτης Μυκοβακτηριδιακής (ή Φυματικής) Μόλυνσης ή Φυματινικός Δείκτης Διαμολύνσεως εκφράζεται με το ποσοστό (%) των ατόμων που έχουν θετική φυματινοαντίδραση σε μια συγκεκριμένη ημερομηνία<sup>16</sup>.

**Πίνακας 2.** Ερμηνεία της δερμοαντίδρασης Mantoux. Οι παρακάτω αντιδράσεις θα πρέπει να θεωρούνται σημαντικές και ενδεικτικές μόλυνσης από φυματίωση<sup>64</sup>.

**Διήθηση > 5 mm**

Ασθενείς με λοίμωξη από ιό HIV ή άτομα με κίνδυνο μόλυνσης από HIV και άγνωστη δοκιμασία για αυτόν.

Άτομα που βρίσκονται σε στενή επαφή με άτομα που μεταδίδουν τη νόσο.

Άτομα που έχουν στην ακτινογραφία θώρακος βλάβες συμβατές με παλιά θεραπευμένη TB.

**Διήθηση > 10 mm**

Άτομα με παράγοντες κινδύνου για TB εκτός από τους παραπάνω, όπως:

Άτομα από ξένα κράτη, με μεγάλη επίπτωση φυματίωσης

Χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών

Ομάδες κοινωνικά περιθωριοποιημένες ή εθνικές μειονότητες

Τρόφιμοι διαφόρων ιδρυμάτων

Άτομα με νοσηρές καταστάσεις που προδιαθέτουν για φυματίωση, όπως πυριτίαση, προηγούμενη εγχείρηση στομάχου, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης και ανοσοκατασταλτική θεραπεία

Άλλες ομάδες υψηλού κινδύνου

**Διήθηση > 15 mm**

Όλα τα υπόλοιπα άτομα (συμπεριλαμβανομένων και όσων έχουν υποβληθεί σε προηγούμενο εμβολιασμό με BCG )

Μπορεί να υπάρξουν και ψευδώς θετικά αποτελέσματα της δερμοαντίδρασης Mantoux, γεγονός που οφείλεται σε λάθος στη χορήγηση και στην ερμηνεία της, σε προηγούμενο εμβολιασμό με τον βάκιλλο Calmette-Guerin (BCG) και σε προηγούμενη μόλυνση με μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια (NTM)<sup>65-68</sup>.

Για τη διάκριση της αντιδράσεως στη φυματίνη η οποία προκαλείται από τον εμβολιασμό με BCG από εκείνη η οποία προκαλείται από φυσική μόλυνση με μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, είναι χρήσιμη η μέθοδος ανίχνευσης παραγωγής ιντερφερόνης (IGRAs interferon-gamma release assays )<sup>69</sup>. Όμως, ούτε η μέθοδος IGRAs ούτε η δερμοαντίδραση TST μπορούν να διακρίνουν εάν πρόκειται για λανθάνουσα φυματίωση ή ενεργό λοίμωξη<sup>70,71</sup>.



Οι ασθενείς με ενεργό φυματίωση δεν έχουν πάντοτε θετική δερμοαντίδραση φυματίνης. Συνολικά, ένα 75% έως 90% των ασθενών με ενεργό φυματίωση αντιδρούν στην ενδοδερμική έγχυση της φυματίνης<sup>65</sup>. Μερικές ομάδες ασθενών, με ανοσοκαταστολή συμπεριλαμβανομένων αυτών με AIDS μπορεί να έχουν αρνητική φυματινοαντίδραση σε ποσοστό που ξεπερνά το 50%<sup>72</sup>. Ψευδώς αρνητικές αντιδράσεις παρατηρούνται συχνότερα σε ασθενείς με οξεία κεγχροειδή, κρυπτογενή κεγχροειδή φυματίωση ή φυματική μηνιγγίτιδα. Άλλες πιθανές αιτίες ψευδώς αρνητικών φυματινοαντιδράσεων καταγράφονται στον πίνακα 3.

**Πίνακας 3.** Πιθανές αιτίες ψευδώς αρνητικών φυματινοαντιδράσεων<sup>73</sup>.

**1. Παράγοντες σχετιζόμενοι με τους ασθενείς**

- Λοιμώξεις: από ιούς, π.χ. ιλαρά, παρωτίτιδα, ανεμοβλογιά, γρίπη  
Από βακτήρια, π.χ. τυφοειδή, βρουκέλωση, τύφος, λέπρα, κοκκύτης, οξεία ή κρυπτογενής κεγχροειδής φυματίωση και φυματιώδης μηνιγγίτιδα.  
Μύκητες, Νότιο – Αμερικανική βλαστομυκητίαση
- Εμβολιασμός με ζώντες ιούς, π.χ. ιλαρά, παρωτίτιδα, πολιομυελίτιδα
- Μεταβολικά νοσήματα, π.χ. χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
- Κακή διατροφή, π.χ. υποθρεψία από έλλειψη πρωτεϊνών
- Νοσήματα λεμφικού, Νόσος Hodgkin, λέμφωμα, λεμφογενής λευχαιμία, σαρκοειδωση
- Φάρμακα: κορτικοειδή και ανοσοκατασταλτικά
- Ηλικία: νεογέννητα, ηλικιωμένοι
- Ποικίλες αιτίες, καταστάσεις εντάσεως, εγχειρήσεις, εγκαύματα

**2. Αιτίες που σχετίζονται με τη φυματίνη**

- Κακή αποθήκευση / έκθεση στο φως και θερμότητα
- Ακατάλληλη διάλυση
- Χημική μετατροπή του διαλύματος
- Επιμόλυνση
- Απορρόφηση (πρέπει να προστίθεται Tween 80)

**3. Αιτίες που σχετίζονται με τη μέθοδο χορηγήσεως**

- Ένεση πολύ μικρής ποσότητας αντιγόνου
- Ένεση πολύ βαθιά

**4. Αιτίες που σχετίζονται με την ανάγνωση και καταγραφή**

- Απειρία στην ανάγνωση
- Προκατάληψη στην ανάγνωση
- Λάθος στην καταγραφή

## ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΜΟΛΥΝΣΗΣ ΑΠΟ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Η ετήσια συχνότητα μόλυνσης από φυματίωση είναι ο καλύτερος δείκτης της κατάστασης και της πορείας της φυματίωσης στις αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες. Καταδεικνύει το ποσοστό του πληθυσμού το οποίο πρωτομολύνεται ή αναμολύνεται μέσα σε ένα χρόνο και συνήθως εκφράζεται ως ποσοστό επί τοις εκατό. Η τιμή εξάγεται από τα αποτελέσματα της φυματινοαντιδράσεως<sup>74-76</sup> και, για να γίνουν αξιόλογες εκτιμήσεις των αλλαγών μιας συγκεκριμένης περιόδου, απαιτούνται επανειλημμένες κατά διαστήματα φυματινοαντιδράσεις σε αντιπροσωπευτικά δείγματα μη εμβολιασμένων με BCG ατόμων της ίδιας ηλικίας που ελέγχονται με την ίδια τεχνική. Σε χώρες με υψηλό δείκτη μόλυνσης μόνο ένα μικρό δείγμα παιδιών, περίπου 4000 παιδιά ηλικίας 10 ετών, απαιτείται για να εκτιμηθεί η συχνότητα. Σε χώρες, όμως, όπου η επίπτωση της φυματικής μόλυνσεως είναι χαμηλή, απαιτείται μεγαλύτερο δείγμα μεγαλύτερων παιδιών<sup>77</sup>.

Ο κίνδυνος μόλυνσης από φυματίωση στις αναπτυγμένες χώρες είναι σήμερα πολύ μικρός ( 0.1 – 0.3% στις περισσότερες) και μικρότερος των 0.1% σε λίγες χώρες<sup>78</sup>. Στις αναπτυσσόμενες χώρες έχουν βρεθεί πολύ μεγαλύτερα ποσοστά. Στις υπό τη Σαχάρα χώρες της Αφρικής ο ετήσιος κίνδυνος μόλυνσης μπορεί να είναι 2.5% ή και περισσότερο και η λοίμωξη από τον ιό HIV αυξάνει το ποσοστό αυτό.

## ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΑΠΟ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Υπάρχουν ενδιαφέρουσες διαφορές στον κόσμο σχετικά με τον έλεγχο της φυματίωσης. Στον αναπτυσσόμενο κόσμο τα συστήματα υγείας αντιμετωπίζουν αύξηση των περιστατικών φυματίωσης λόγω ενός συνδυασμού παραγόντων, που περιλαμβάνουν κυρίως την αύξηση του πληθυσμού, τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), τη φτώχεια και τη διάσπαση των εθνικών προγραμμάτων για τη φυματίωση<sup>79-81</sup>.

Από την άλλη μεριά, πολλές αναπτυγμένες χώρες αντιμετωπίζουν επίσης αύξηση του αριθμού των περιστατικών, κυρίως λόγω της μετανάστευσης από αναπτυσσόμενες χώρες<sup>82,83</sup>

Το πιο ισχυρό όπλο για τον έλεγχο και την προφύλαξη από τη φυματίωση είναι η ανεύρεση και θεραπεία των νέων περιστατικών, με σκοπό την παρεμπόδιση της διασποράς του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης από τα άτομα με θετικά πτύελα. Ο εμβολιασμός με BCG και η χημειοπροφύλαξη είχαν αξιόλογη συμβολή στον έλεγχο της φυματίωσης.

## ΑΝΕΥΡΕΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Ο μαζικός έλεγχος του γενικού πληθυσμού με ακτινογραφία θώρακα, αν και ανευρίσκει περιπτώσεις φυματίωσης, δεν έχει ουσιαστικά αποτελέσματα στον αριθμό των νέων περιπτώσεων που παρουσιάζονται στον πληθυσμό<sup>84</sup>. Υπάρχουν όμως σαφείς ενδείξεις για τον έλεγχο επιλεγμένων πληθυσμών:

#### Πίνακας 4 Πληθυσμοί Υψηλής Πιθανότητας

<ul style="list-style-type: none"><li>• Ομάδα με συμπτώματα. Αποτελείται από ασθενείς οι οποίοι έχουν συμπτώματα συμβατά με φυματίωση, π.χ. βήχας που δεν ανταποκρίνεται στη συνήθη αγωγή. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε ακτινογραφία θώρακα.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Άτομα με επαφή. Μετά τη δήλωση ενός κρούσματος φυματίωσης πρέπει να γίνεται έλεγχος για την ανεύρεση στο περιβάλλον του ασθενούς και άλλων περιπτώσεων φυματίωσης αλλά και της πηγής μόλυνσεως. Τα άτομα που έρχονται σε επαφή πρέπει να ελέγχονται με φυματινοαντίδραση και ακτινογραφία θώρακος. Άτομα με αρνητική δερμοαντίδραση πρέπει να επανελέγχονται μετά από έξι εβδομάδες για τον αποκλεισμό πιθανής πρόσφατης πρωτοπαθούς μόλυνσεως. Ο έλεγχος θα πρέπει να επεκτείνεται και σε άτομα που είχαν τυχαία επαφή με ασθενείς με θετικά πτύελα, αλλά δεν επιβάλλεται σε άτομα που είχαν τυχαία επαφή με ασθενείς με αρνητικά πτύελα ή με εξωπνευμονική φυματίωση.</li><li>• Κάτοικοι ιδρυμάτων, φυλακών, ψυχιατρείων και άστεγοι. Η φυματίωση είναι πιο συχνή στον πληθυσμό των αστέγων αλλά και των ατόμων που διαμένουν σε κοινόβια όπου η κατάχρηση αλκοόλ αλλά και άλλων ουσιών είναι συνήθης<sup>85-87</sup>. Η είσοδος της λοίμωξης του ιού HIV σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα έχει αυξήσει περαιτέρω τη συχνότητα της φυματίωσης<sup>88</sup>.</li><li>• Ήμετανάστες οι οποίοι ήρθαν πρόσφατα από χώρες υψηλής επίπτωσης θα πρέπει να ελέγχονται με ακτινογραφία θώρακος και δερμοαντίδραση φυματίνης, προκειμένου να ανιχνευθούν οι νέες περιπτώσεις φυματίωσης και να χορηγηθεί χημειοπροφύλαξη όπου κρίνεται σκόπιμο<sup>89</sup>. Οι μετανάστες από την Ασία έχουν ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό φυματίωσης<sup>90</sup>.</li><li>• Οι ηλικιωμένοι στα γηροκομεία έχουν κίνδυνο ενδογενούς αναζωπύρωσης αλλά και εξωγενούς αναμόλυνσης<sup>91</sup>.</li><li>• Εργαζόμενοι σε ιατρικά εργαστήρια: Το ποσοστό της φυματίωσης είναι πέντε φορές μεγαλύτερο σε αυτούς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό και ιδιαίτερα υψηλό σ' εκείνους που εργάζονται στα παθολογοανατομικά τμήματα<sup>92</sup>.</li></ul>

#### Ομάδες κινδύνου

- Δάσκαλοι και εργαζόμενοι με παιδιά
- Εργαζόμενοι σε νοσοκομεία, ιατροί, οδοντίατροι, νοσηλεύτριες και άλλοι εργαζόμενοι έχουν δυνητικά κίνδυνο επαφής με φυματίωση.

Αν και οι υπηρεσίες υγείας παρέχονταν γενικά δωρεάν όσο αφορά την πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία της φυματίωσης, η οργάνωση και η καταγραφή των δεδομένων που απαιτούνται για την εξαγωγή αξιόπιστων επιδημιολογικών δεικτών πάσχει, ώστε να μη διαθέτουμε άμεση και αντικειμενική εικόνα της φυματίωσης στη χώρα μας<sup>49,93-97</sup>. Ακόμη και αν υπάρχει υποδομή, σε πολλές χώρες η φυματίωση δεν δηλώνεται στις αρχές.

Στην Ελλάδα η φυματίωση είναι υποχρεωτικός δηλούμενο νόσημα βάσει:

1. Του Β.Δ./ΦΕΚ 262 /1950 « περί μέτρων καταπολέμησης επιδημικών νόσων και υποχρεωτικής δήλωσης αυτών».
2. Του Νόμου 3204/2003-ΦΕΚ 296 /24-12-2003. Αρ. 44, Παρ. 1:«Στο Κέντρο Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων (ΚΕΕΛ) δημιουργείται αρχείο κρουσμάτων για κάθε λοιμώδες νόσημα. Κάθε ιδιωτικός ή δημόσιος φορέας παροχής ιατρικών υπηρεσιών ή ιδιώτης ιατρός, στα πλαίσια της νόμιμης λειτουργίας του, υποχρεούται να ενημερώνει το ΚΕΕΛΠΝΟ για κάθε κρούσμα λοιμώδους νοσήματος που υποπίπτει στην αντίληψή του».

Σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία, έχει δοθεί άδεια στο Τμήμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης του ΚΕΕΛΠΝΟ από την Αρχή Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων για την τήρηση σχετικού αρχείου για λόγους δημόσιας υγείας.

Η συστηματική δήλωση των κρουσμάτων της νόσου είναι απαραίτητη για την παρακολούθηση των δεικτών που έχουν τεθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) και από το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου των Νόσων (ECDC), για τον έλεγχο της σε ευρωπαϊκό και παγκόσμιο επίπεδο.

## ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΜΕ BCG

Ο βάκιλλος Calmette–Guerin ή B.C.G. (Bacille Calmette Guerin) ήταν αρχικά ένα στέλεχος φυματίωσης βοείου τύπου, που εξασθένησε μετά από 230 διαβιβάσεις σε καλλιεργητικό μέσο που περιείχε γλυκερίνη και χολή βοδιού. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε από το στόμα στη Γαλλία το 1920 και ακολούθως με ενδοδερμική ένεση, η οποία ήταν ακίνδυνη και περισσότερο αποτελεσματική, όπως έδειξε ο έλεγχος με τη δερματική αντίδραση στη φυματίνη. Η ενδοδερμική μέθοδος έκτοτε επεκράτησε και εφαρμόζεται μέχρι σήμερα. Δεν εμποδίζει τη μόλυνση από φυματίωση, αλλά περιορίζει τον πολλαπλασιασμό και τη διασπορά των μυκοβακτηριδίων μετά από τη μόλυνση<sup>98,99</sup>.

Σήμερα, διατίθενται πολυάριθμοι τύποι εμβολίων που πρέπει να κατασκευάζονται προσεκτικά και προτυποποιημένα<sup>100,101</sup>. Το εμβόλιο BCG λοιπόν αποτελείται από γνήσιο στέλεχος ζώντων αλλά ατοξικών μυκοβακτηριδίων φυματίωσης βοείου τύπου και παρασκευάζεται σε ειδικά εργαστήρια, για να αποφεύγεται η επιμόλυνσή του με τοξικούς βακίλλους. Εάν το εμβόλιο είναι πολύ «λοιμογόνο», υπάρχει κίνδυνος για υψηλό ποσοστό επιπλοκών. Εάν είναι πολύ ασθενές, η συχνότητα μετατροπής της φυματινοαντιδράσεως μειώνεται και η αποτελεσματικότητα ελαττώνεται. Το εμβόλιο πρέπει, επίσης, να γίνεται κάτω από προσεκτικά ελεγχόμενες συνθήκες, καθώς οι μικροοργανισμοί είναι πολύ ευαίσθητοι στο φως της ημέρας και του ήλιου. Για πολλά χρόνια, το εμβόλιο ήταν ένα υγρό παρασκεύασμα που έπρεπε να χορηγείται μέσα σε 14 μέρες από την παρασκευή του. Σήμερα έχουν παρασκευασθεί κατεψυγμένα ξηρά εμβόλια, τα οποία έχουν το πλεονέκτημα ότι

μπορούν να διατηρηθούν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα υπό την προϋπόθεση ότι αποθηκεύονται σε θερμοκρασία μικρότερη των 6° C. Η αλλοίωση του εμβολίου μπορεί να συμβεί σε μία ή δύο μέρες σε θερμοκρασία 37°C και άνω, όπως στα πολύ ζεστά κλίματα<sup>102-104</sup>.

Το BCG παραμένει το μοναδικό διαθέσιμο εμβόλιο για τη φυματίωση παγκοσμίως<sup>71</sup>.

Υπάρχει ένας αριθμός μελετών που υποστηρίζει τα ευεργετικά αποτελέσματα του εμβολιασμού με BCG<sup>105-109</sup>, όπως και μια πρόσφατη μεταανάλυση<sup>110</sup> που δείχνει προφυλακτική επίδραση της τάξης του 50%, με εύρος αποτελεσματικότητας από μηδέν έως 80%<sup>111,112</sup>.

Επιπλέον, ο εμβολιασμός με BCG στη γέννηση μειώνει τη βρεφική θνησιμότητα από μη μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις κατά το ήμισυ<sup>113,114</sup>.

Ο εμβολιασμός με BCG περιλαμβάνεται στα πλαίσια του αντιφυματικού αγώνα. Η θεωρία της εφαρμογής του BCG είναι ότι η τεχνητή πρόκληση πρωτοπαθούς εξωπνευμονικής μόλυνσης, η οποία οφείλεται σε μη τοξικά μικρόβια, παρέχει προστασία εναντίον μετέπειτα μόλυνσης από τοξικό μικρόβιο. Το BCG εισάγει την κυτταρική ανοσία έναντι του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης και τη φυματική υπερευαισθησία, η οποία ελέγχεται με τη δερματική δοκιμασία φυματίνης. Πριν από τον εμβολιασμό γίνεται Mantoux και, αν είναι αρνητική, ακολουθεί ο εμβολιασμός. Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες η δερμοαντίδραση είναι θετική και επακολουθήσει ο εμβολιασμός με BCG, οι αντιδράσεις από το εμβόλιο είναι εντονότερες (φαινόμενο Koch). Μετά από 10 εβδομάδες περίπου από τη χορήγηση του BCG επαναλαμβάνεται η Mantoux, η οποία πρέπει να είναι θετική. Αν η Mantoux είναι και πάλι αρνητική, το BCG μπορεί να επαναληφθεί. Βέβαια, αν υπάρχουν έντονα τοπικά φαινόμενα, όπως έλκος, εσχάρα, ουλή, δεν γίνεται επανάληψη του εμβολίου. Μετά το

BCG και την επανάληψη της Mantoux, η δερματική αντίδραση στην φυματινοαντίδραση δεν είναι τόσο μεγάλη όπως σε φυσική μόλυνση, ενώ η διάρκεια προστασίας δεν ξεπερνά τα 15 χρόνια<sup>99</sup>.

Ο εμβολιασμός με BCG συνήθως προκαλεί μια αντίδραση στη δερματική δοκιμασία της φυματίνης, αλλά υπάρχει αξιόπιστος τρόπος για τη διάκριση της αντιδράσεως στη φυματίνη η οποία προκαλείται από τον εμβολιασμό με BCG από εκείνη η οποία προκαλείται από φυσική μόλυνση με μυκοβακτηρίδιο της φυματιώσεως: είναι η μέθοδος ανίχνευσης παραγωγής ιντερφερόνης (IGRAs *interferon-gamma release assays*)<sup>69</sup>. Η αντίδραση στη φυματίνη μετά από εμβολιασμό με BCG εξασθενεί με την πάροδο του χρόνου και, αν δεν συμβεί φυσική μόλυνση, παύει μετά από 10 χρόνια περίπου από τον εμβολιασμό<sup>99</sup>.

Μια δόση των 0,1 ml χορηγείται ενδοδερμικά (0,05 ml για τα βρέφη και τα νεογνά, στο αντιβράχιο) με λεπτή βελόνη και σύριγγα όπως της Mantoux, στην περιοχή έκφυσης του δελτοειδούς μυός. Η υποδόρια ένεση μπορεί να προκαλέσει εξέλκωση ή απόστημα<sup>115</sup>. Μετά από 3-4 εβδομάδες εμφανίζεται μια βλατίδα, η οποία συνήθως παραμένει για μερικές εβδομάδες και μπορεί να εξελκωθεί λίγο και να καταλήξει σε εσχάρα, η οποία, όταν αποπέσει, εγκαταλείπει ουλή διαμέτρου 2-3 mm. Μερικές φορές υπάρχει διόγκωση των επιχώριων λεμφαδένων. Το μέγεθος των τοπικών αντιδράσεων από τη χορήγηση BCG εξαρτάται περισσότερο από την ποσότητα του εμβολίου και λιγότερο από τον τύπο του εμβολίου. Η Mantoux γίνεται θετική μετά από 6-12 εβδομάδες. Το μέγεθος της εξελκώσεως στη θέση του εμβολιασμού, η πρόκληση της λεμφαδενίτιδος και η ένταση της επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας μετά τον εμβολιασμό έχουν συσχετισθεί με τον αριθμό των ζώντων μυκοβακτηριδίων που περιέχονται ανά δόση εμβολιασμού. Η παρουσία της τυπικής



ουλής από BCG χρησιμοποιείται ως δείκτης του προηγηθέντος εμβολιασμού και όχι ως δείκτης προστασίας από τη φυματίωση<sup>99</sup>.

Στην Ελλάδα το BCG εκτελείται σε μαθητές ηλικίας 6 ετών, με σκληρία μικρότερη των 5 mm στις 10 μονάδες φυματίνης (δηλαδή στα παιδιά με αρνητική mantoux). Στις υπό ανάπτυξη χώρες με υψηλό ποσοστό φυματίωσης, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) συνιστά χορήγηση BCG στα νεογέννητα και όσο το δυνατό συντομότερα στα παιδιά. Ο κύριος λόγος αυτής της σύστασης είναι ότι το εμβόλιο BCG πάντοτε δείχνει σε μελέτες προστατευτικά αποτελέσματα στα νέα παιδιά<sup>116</sup>.

Το εμβόλιο BCG δεν αποτελεί το κατάλληλο εμβόλιο για τη φυματίωση, επειδή δεν παρέχει επαρκή προστασία από τη φυματική μόλυνση και τη νόσηση, δεν χορηγείται σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, μειώνει τη διαγνωστική αξία της δερματικής φυματινοαντιδράσεως και έχει επιπλοκές.

Τα τελευταία έτη γίνονται προσπάθειες για την ανάπτυξη νέων αντιφυματικών εμβολίων<sup>117-123</sup>.

## ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Τα άτομα με φυματική μόλυνση συνήθως δεν αναπτύσσουν αμέσως κλινική νόσο, αλλά θεωρείται ότι έχουν μια λανθάνουσα λοίμωξη. Αυτό σημαίνει ότι δεν έχουν κλινική νόσο ούτε μεταδίδουν τη φυματίωση, αλλά φιλοξενούν εντός των διαφόρων ιστών τους βιώσιμα μυκοβακτηρίδια φυματίωσης και αντιμετωπίζουν σ' όλη τους τη ζωή τον κίνδυνο να αναπτύξουν κλινική νόσο φυματίωσης. Αυτό σχετίζεται με τη μείωση ή ανεπάρκεια της αντιστάσεως του ανοσοποιητικού τους συστήματος λόγω νόσου, κάποιας ιατρικής θεραπευτικής παρεμβάσεως ή γήρατος<sup>99</sup>. Τα περισσότερα άτομα που διατηρούν επαρκές το ανοσοποιητικό τους σύστημα, παρά την μόλυνση από μυκοβακτηρίδια φυματίωσης, δεν αναπτύσσουν κλινική νόσο.

Από μελέτες που έχουν γίνει, παρακολουθώντας άτομα που ήρθαν σε επαφή με ασθενείς που έπασχαν από ενεργό φυματίωση, προέκυψε ότι περίπου το 5-10% των ατόμων που μολύνθηκαν από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης ανέπτυξαν κλινική νόσο κατά τη διάρκεια του 1<sup>ου</sup> έως του 2<sup>ου</sup> έτους μετά τη λοίμωξη και ένα επιπρόσθετο 5% εκ των μολυνθέντων ανέπτυξε νόσο «κάποτε» κατά τη διάρκεια της ζωής τους<sup>124,125</sup>.

Για την έγκαιρη διακοπή του κύκλου της φυματικής λοίμωξης εφαρμόζεται η χημειοπροφύλαξη, για να εμποδίσει την λανθάνουσα λοίμωξη να προχωρήσει σε κλινικά ενεργό νόσο<sup>126-129</sup>. Η έγκαιρη διάγνωση και η θεραπεία της λανθάνουσας λοίμωξης αποτελούν τον πυρήνα του αντιφυματικού αγώνα, σύμφωνα με τη στρατηγική του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας<sup>14,130-132</sup>. Η προληπτική φαρμακευτική αυτή θεραπεία χορηγείται για να εμποδίσει τη ανάπτυξη φυματικής νόσου. Το όφελος από μια σωστή χημειοπροφύλαξη είναι σημαντικό και για το άτομο

το οποίο θα την λάβει και δε θα αναπτύξει τη νόσο, αλλά και για το περιβάλλον του, στενό και ευρύτερο, το οποίο δε θα ευρεθεί στον κίνδυνο της μόλυνσεως και της νοσήσεως μετά από τη νόσηση του ατόμου αυτού, το οποίο θα αποτελούσε πηγή μόλυνσεως<sup>133-134</sup>.

Με αυτό το σκεπτικό και στα πλαίσια του αντιφυματικού αγώνα, σχεδιάστηκε η μεγάλη αυτή μελέτη. Μετά από σχετική διαταγή της ΔΥΤ/ΓΕΑ, από 13/11/2006 διενεργείται δερμοαντίδραση κατά Mantoux σε όλους τους κατατασσόμενους στρατεύσιμους του Κέντρου Κατάταξης Αεροπορίας στην Τρίπολη (124 Πτέρυγα Βασικής Εκπαίδευσης), προκειμένου να είναι δυνατή η παρακολούθησή τους όσον αφορά τη μυκοβακτηριδιακή μόλυνση-νόσηση. Οι κατατασσόμενοι στο συγκεκριμένο Κέντρο Κατάταξης προέρχονται από όλα τα γεωγραφικά διαμερίσματα της χώρας μας. Επειδή η στρατιωτική θητεία είναι υποχρεωτική στην Ελλάδα, οι στρατεύσιμοι προέρχονται από όλα τα κοινωνικο-οικονομικά στρώματα. Έτσι η μελέτη αυτή μπορεί να θεωρηθεί αντιπροσωπευτική του νεανικού άρρενα ελληνικού πληθυσμού.

Σε όλους τους κατατασσόμενους γίνεται ιατρικός έλεγχος και ακτινογραφία θώρακος. Αν και η μαζική ακτινογράφιση δεν ενδείκνυται ως μέθοδος ανίχνευσης νέων περιστατικών στο γενικό πληθυσμό, υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για τον έλεγχο επιλεγμένων πληθυσμών<sup>74</sup>. Η φυματίωση είναι πιο συχνή στον πληθυσμό των ατόμων που διαμένουν σε κοινόβια, όπου υπάρχει συγχρωτισμός (Πίνακας 4).

Το πιο ισχυρό όπλο για τον έλεγχο και την προφύλαξη από τη φυματίωση είναι η ανεύρεση και θεραπεία των νέων περιστατικών με σκοπό την παρεμπόδιση της διασποράς του μυκοβακτηριδίου<sup>14,135</sup>.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η φυματίωση θεωρείται από τα σοβαρότερα λοιμώδη νοσήματα στο κόσμο. Η φυματινοαντίδραση Mantoux χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του Δείκτη Μυκοβακτηριδιακής Μόλυνσης (ΔΜΜ) και του Ετήσιου Κινδύνου Μόλυνσης (ΕΚΜ). Μετά από σχετική διαταγή της ΔΥΓ/ΓΕΑ, από 13/11/2006 διενεργείται δερμοαντίδραση κατά Mantoux σε όλους τους κατατασσόμενους στρατεύσιμους του Κέντρου Κατάταξης Αεροπορίας στην Τρίπολη (124 Πτέρυγα Βασικής Εκπαίδευσης), προκειμένου να είναι δυνατή η παρακολούθησή τους όσον αφορά τη μυκοβακτηριδιακή μόλυνση-νόσηση.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι:

1. Προσδιορισμός του Δείκτη Μυκοβακτηριδιακής Μόλυνσης στη στρατεύσιμη ηλικία κατά υγειονομικές-γεωγραφικές περιφέρειες της χώρας (Περιφέρεια Πρωτεύουσας, Στερεά Ελλάδα και Εύβοια, Πελοπόννησος, Ιόνιοι Νήσοι, Ήπειρος, Θεσσαλία, Μακεδονία, Θράκη, Νησιά Αιγαίου και Κρήτη), κατά αστικό και αγροτικό πληθυσμό και στο σύνολο της χώρας.
2. Προσδιορισμός του Ετήσιου Κινδύνου Μόλυνσης (Annual Risk of Infection) κατά υγειονομικές-γεωγραφικές περιφέρειες της χώρας (Περιφέρεια Πρωτεύουσας, Στερεά Ελλάδα και Εύβοια, Πελοπόννησος, Ιόνιοι Νήσοι, Ήπειρος, Θεσσαλία, Μακεδονία, Θράκη, Νησιά Αιγαίου και Κρήτη), κατά αστικό και αγροτικό πληθυσμό και στο σύνολο της χώρας.
3. Επίδραση του BCG στη θετικοποίηση της Mantoux και συσχέτιση της Mantoux με την ουλή B.C.G.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η παρούσα μελέτη διενεργήθηκε στο Κέντρο Κατάταξης Αεροπορίας στην Τρίπολη, την 124<sup>η</sup> Πτέρυγα Βασικής Εκπαίδευσης. Οι κατατασσόμενοι στο συγκεκριμένο Κέντρο Κατάταξης προέρχονται από όλα τα γεωγραφικά διαμερίσματα της χώρας μας. Επειδή η στρατιωτική θητεία είναι υποχρεωτική στην Ελλάδα, οι στρατεύσιμοι προέρχονται από όλα τα κοινωνικο-οικονομικά στρώματα. Έτσι η μελέτη αυτή μπορεί να θεωρηθεί αντιπροσωπευτική του νεανικού άρρενα ελληνικού πληθυσμού.

Οι δύο βασικοί στόχοι της μελέτης είναι ο προσδιορισμός του Δείκτη Μυκοβακτηριδιακής Μόλυνσης (ΔΜΜ) οριζόμενου ως το ποσοστό των εχόντων θετική φυματινοαντίδραση επί του συνόλου των κατατασσομένων στρατευσίμων, και του Ετήσιου Κινδύνου Μόλυνσης (ΕΚΜ). Επιπλέον, θα μελετηθεί η επίδραση του BCG στη θετικοποίηση της Mantoux, η συσχέτισή της με το μέγεθος της ουλής BCG, καθώς και η συσχέτιση της θετικότητας της Mantoux με την ενδεχόμενη συναναστροφή της πληθυσμιακής ομάδας, που θα ελεγχθεί με οικονομικούς μετανάστες από χώρες με υψηλή επίπτωση στη φυματίωση.

Από Νοέμβριο 2006 έως Νοέμβριο 2007, επτά χιλιάδες τετρακόσιοι ενενήντα δύο (7.492) άρρενες κατατασσόμενοι στρατεύσιμοι της Πολεμικής Αεροπορίας υποβλήθηκαν σε φυματινοαντίδραση Mantoux, με 2 tuberculin units (TU) φυματίνης PPD (purified protein derivative) RT 23 (Statens Serum Institut) SSI του Ινστιτούτου της Κοπεγχάγης, όπως αραιώνεται και διανέμεται από το Ινστιτούτο Παστέρ. Η

φυματίνη εγχύθηκε αυστηρά ενδοδερμικά με λεπτή βελόνα 26-27G, στην πρόσθια επιφάνεια του άνω τριτημορίου του αριστερού αντιβραχίου, ώστε να δημιουργηθεί πομφός διαμέτρου 5-8 mm. Η έγχυση έγινε μακριά από ορατά αγγεία ή δερματικές βλάβες.

Η ανάγνωση της φυματινοαντίδρασης έγινε 48 ώρες μετά με μέτρηση της εγκάρσιας διαμέτρου της διήθησης. Θεωρήθηκαν αρνητικές όσες είχαν διάμετρο διήθησης 0-4 mm, αμφίβολες με 5-9 mm και θετικές από 10 mm και άνω ( $\geq 10$  mm). Η διενέργεια και η ανάγνωση της δερμοαντίδρασης έγινε από τον ίδιο τον ερευνητή και το ιατρικό προσωπικό της Πνευμονολογικής κλινικής του 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας.

Σε όλους τους κατατασσόμενους έγινε έλεγχος προηγηθέντος εμβολιασμού με BCG με διαπίστωση εμβολιαστικής-δερματικής ουλής, με τη λήψη ιστορικού και με έλεγχο του Ατομικού Βιβλιαρίου Υγείας Παιδιού.

Σε ειδικό έντυπο συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων. Στην προσπάθειά μας να μειώσουμε την κοινωνική προκατάληψη ζητήσαμε την ανωνυμία τους. Το δομημένο αυτό ερωτηματολόγιο είχε σχεδιαστεί προσεκτικά από τους πνευμονολόγους της πνευμονολογικής κλινικής του 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας. Κάθε ερωτηματολόγιο περιελάμβανε πεδία στα οποία ζητούνταν πληροφορίες σχετικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, δηλαδή ημερομηνία γέννησης, επάγγελμα ιδίου και πατρός, επίπεδο εκπαίδευσης ιδίου και πατρός, τόπος κυρίας διαμονής, τόπος γέννησης, τόπος καταγωγής γονέα.

Ζητήσαμε, επίσης, πληροφορίες σχετικά με το εάν υπήρχε ιστορικό φυματίωσης στο οικογενειακό ή/και συγγενικό περιβάλλον. Πάνω στο έντυπο του

ερωτηματολογίου συμπληρώναμε τα mm της δερμοαντίδρασης mantoux του κατατασόμενου μετά την μέτρησή της, καθώς επίσης και το ιστορικό εμβολιασμού BCG (ελέγχοντας εάν υπήρχε εμβολιαστική ουλή και πόσα χιλιοστά ήταν και ελέγχοντας το Ατομικό Βιβλιάριο Υγείας Παιδιού).

Επιπλέον, το ερωτηματολόγιο περιλάμβανε ερωτήσεις σχετικές με στενή και συχνή επαφή ανάλογα με τις συνθήκες διαμονής, δηλαδή αριθμό δωματίων σπιτιού και αριθμό μελών οικογένειας, καθώς επίσης και ερώτηση σχετική με την καπνισματική συνήθεια (ΝΑΙ ή ΟΧΙ, και εάν ΝΑΙ, πόσα pac/years).

Οι τελευταίες πέντε ερωτήσεις αφορούσαν έναν κατάλογο περιστασιακών επαφών (σχολείο-σχολή-εργασία-γενικές κοινωνικές σχέσεις) με μετανάστες από χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης: χώρες της Ευρύτερης Βαλκανικής, της Ανατολικής Ευρώπης, της πρώην Σοβιετικής Ένωσης, της Νοτιοανατολικής Ασίας, της Αφρικανικής Ηπείρου.

Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου έγινε υπό την επίβλεψη του ίδιου του ερευνητή και του πλήρως εκπαιδευμένου νοσηλευτικού προσωπικού της Πολεμικής Αεροπορίας.

Τα στοιχεία αυτά ανασύρθηκαν από το αρχείο της πνευμονολογικής κλινικής του 251 Γ.Ν.Α.



## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Ο ΕΚΜ θα προσδιοριστεί ως  $1-(1-P)^{1/\alpha}$ , όπου P ο ΔΜΜ και α η μέση ηλικία των στρατευσίμων<sup>136</sup>. Η επίδραση του BCG στη θετικοποίηση της Mantoux θα προσδιοριστεί με σύγκριση των ποσοστών με θετική Mantoux μεταξύ των ομάδων με και χωρίς BCG. Η σύγκριση των ποσοστών θα γίνει με τη βοήθεια του ελέγχου  $\chi^2$ . Θα θεωρηθούν στατιστικά σημαντικές τιμές  $p\text{-value}<0.05$ . Επιπλέον, θα χρησιμοποιηθεί και η μέθοδος της λογιστικής παλινδρόμησης, ούτως ώστε να ληφθούν υπ' όψιν και άλλοι παράγοντες, όπως για παράδειγμα, η διάμετρος της ουλής και η ηλικία του στρατευσίμου. Σε αυτή την περίπτωση, το λογιστικό υπόδειγμα θα μπορούσε να πάρει την ακόλουθη μορφή:  $\log(P+/P-)=\beta_0+\beta_1.X_1+\beta_2.X_2+\beta_3.X_3$  όπου  $X_1=1$  αν ο στρατεύσιμος έχει κάνει BCG και 0 αν όχι,  $X_2$  η διάμετρος της ουλής,  $X_3$  η ηλικία του στρατευσίμου και  $P+,P-$ , οι πιθανότητες θετικής και αρνητικής Mantoux. Η σχέση με το μέγεθος της ουλής θα γίνει με τον έλεγχο του Student (t-test), αν τα δεδομένα ακολουθούν την κανονική κατανομή, ή με τον έλεγχο του Wilcoxon, αν όχι.

Ανάλογα με τον τόπο κυρίας διαμονής του κάθε κατατασσόμενου και βασιζόμενοι σε στοιχεία της Ελληνικής Στατιστικής Υπηρεσίας χωρίσαμε το σύνολο των ερωτηθέντων σε διαμένοντες σε Αστικές ( $\geq 10,000$  κάτοικοι) και Αγροτικές ( $< 10,000$  κάτοικοι) περιοχές.

Με βάση τον τρόπο επιλογής του δείγματος είναι δυνατόν τα συμπεράσματα της μελέτης να γενικευθούν στον αντρικό πληθυσμό της χώρας και στο σύνολο του πληθυσμού, όσον αφορά τον Ετήσιο Κίνδυνο Μόλυνσης (ΕΚΜ).

Η ανάλυση των δεδομένων της μελέτης θα γίνει με χρήση του στατιστικού λογισμικού SAS 8.1.2.

## ΕΝΤΥΠΟ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ

1. Επώνυμο:				2. Όνομα:						
3. Ημερομηνία γέννησης (ηη/μμ/εε)				4. Κλάση-ΑΣΜΑ						
5. Επάγγελμα ιδίου		6. Επάγγελμα πατρός								
7. Επίπεδο Εκπαίδευσης ιδίου:		Στοιχειώδης	1	2	Ανωτάτη	3	Μεταπτυχιακά	4		
8. Επίπεδο εκπαίδευσης πατρός:		Στοιχειώδης	1	Μέση	2	Ανωτάτη	3	Μεταπτυχιακά	4	
9. Τόπος κύριας διαμονής		Χωριό/Πόλη			Νομός					
10. Τόπος γέννησης		Χωριό/Πόλη			Νομός					
11. Τόπος καταγωγής γονέων		Χωριό Πόλη			Νομός					
12. Ιστορικό φυματίωσης		OXI	0	NAI	1					
13. Αν «Ναι», ποιος;		ίδιος	1	Γονείς/αδέλφια	2	Συγγενικό περιβάλλον	3	14. Mantoux: mm		
15. Ιστορικό BCG (αντιφυματικού εμβολίου):		OXI	0	NAI	1					
16. Αν «Ναι»		Έτος	Ουλή:			mm				
17. Δωμάτια σπιτιού		18. Πόσα άτομα κοιμούνται στο ίδιο δωμάτιο με σένα;								
19. Πόσα αδέλφια είστε:		20. σειρά γέννησης του ιδίου			(π. χ. δεύτερος)					
21. Καπνίζετε;		OXI	0	NAI	1	Αν NAI	Τσιγάρα / ημέρα	Χρόνια καπνίσματος		
22. Είχατε επαφή (σχολείο-σχολή-εργασία-γενικές κοινωνικές σχέσεις) με άτομα προερχόμενα από χώρες της Ευρύτερης Βαλκανικής (Αλβανία, Βουλγαρία, Ρουμανία, Σερβία-Μαυροβούνιο, Σλοβενία, Κροατία, Βοσνία-Ερζεγοβίνη, Σκόπια, Τουρκία);							OXI	0	NAI	1
23. Είχατε επαφή (σχολείο-σχολή-εργασία-γενικές κοινωνικές σχέσεις) με άτομα προερχόμενα από χώρες της Ανατολικής Ευρώπης (Ουγγαρία, Τσεχία, Πολωνία, Σλοβακία);							OXI	0	NAI	1
24. Είχατε επαφή (σχολείο-σχολή-εργασία-γενικές κοινωνικές σχέσεις) με άτομα προερχόμενα από χώρες της πρώην Σοβιετικής Ένωσης (Ρωσία, Ουκρανία, Γεωργία, Αζερμπαϊτζάν, Καζακστάν, Αρμενία, Τουρκμενιστάν, Μολδαβία, Λεττονία, Λιθουανία, κλπ);							OXI	0	NAI	1
25. Είχατε επαφή (σχολείο-σχολή-εργασία-γενικές κοινωνικές σχέσεις) με άτομα ερχόμενα από χώρες της Νοτιοανατολικής Ασίας (Ιράκ, Ιράν, Πακιστάν, Αφγανιστάν, Ινδία, Μπαγκλαντές, Σρι-Λάνκα, Ινδονησία, Μπνίρμα. Λάος, Βιετνάμ, Ταϊλάνδη, Μαλαισία, Σιγκαπούρη, Καμπότζη, Κίνα, Ταϊβάν, Φιλιππίνες κλπ);							OXI	0	NAI	1
26. Είχατε επαφή (σχολείο-σχολή-εργασία-γενικές κοινωνικές σχέσεις) με άτομα προερχόμενα από χώρες της Αφρικανικής Ηπείρου;							OXI	0	NAI	1

27. Παρατηρήσεις:

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα ερωτηματολόγια χορηγήθηκαν και συμπληρώθηκαν από επτά χιλιάδες τετρακόσιους ενενήντα δύο (7.492) νεοσύλλεκτους (ποσοστό ανταπόκρισης 100%). Το δείγμα περιλάμβανε νεαρούς άρρενες ενήλικες από όλα τα γεωγραφικά διαμερίσματα της Ελλάδας. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν  $23,5 \pm 3,05$  έτη (Γράφημα 2,5,6).

Στην παρούσα μελέτη ο Δείκτης Μυκοβακτηριδιακής Μόλυνσης (ΔΜΜ) ορίζεται ως το ποσοστό των εχόντων θετική φυματινοαντίδραση επί του συνόλου των κατατασσομένων στρατευσίμων. Από τους 7.492 κατατασσόμενους, οι 1.148 (15,3%) είχαν θετική mantoux ( $\geq 10\text{mm}$ ) και οι 6.344 (84,7%) είχαν mantoux  $<10\text{mm}$ . (Πίνακας 5.)

**Πίνακας 5.** Δείκτης Μυκοβακτηριδιακής μόλυνσης στο σύνολο και κατά αστικότητα.

			Αστικότητα		ΣΥΝΟΛΟ
			ΑΓΡΟΤΙΚΑ	ΑΣΤΙΚΑ	
Mantoux	Αρνητική	ΠΛΗΘΟΣ	990	5354	6344
		% εντός θετικής Mantoux	15.6%	84.4%	100.0%
		% εντός Αστικότητας	85.5%	84.5%	84.7%
		% στο ΣΥΝΟΛΟ	13.2%	71.5%	84.7%
	Θετική	ΠΛΗΘΟΣ	168	980	1148
		% εντός θετικής Mantoux	14.6%	85.4%	100.0%
		% εντός Αστικότητας	14.5%	15.5%	15.3%
		% στο ΣΥΝΟΛΟ	2.2%	13.1%	15.3%
ΣΥΝΟΛΟ		ΠΛΗΘΟΣ	1158	6334	7492
		% εντός θετικής Mantoux	15.5%	84.5%	100.0%
		% εντός Αστικότητας	100.0%	100.0%	100.0%
		% στο ΣΥΝΟΛΟ	15.5%	84.5%	100.0%

Από τους έχοντες θετική mantoux (1.148), το 14,6% (168) διαμένουν σε αγροτική περιοχή, ενώ το 85,4% (980) διαμένουν σε αστική περιοχή.

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη θετικοποίηση της mantoux στους διαμένοντες σε αστική ή αγροτική περιοχή. Το σχετικό p-value από τον έλεγχο  $\chi^2$  είναι ίσο με 0,425. (Πίνακας 5.)

Από τους 7.492 κατατασσόμενους, οι τέσσερις χιλιάδες επτακόσιοι εξήντα δύο (4762), (63.6%) είχαν εμβολιαστεί με BCG, ενώ οι δύο χιλιάδες επτακόσιοι τριάντα (2730) (36.4%) δεν ήταν εμβολιασμένοι με BCG. (Πίνακας 6.).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο ιστορικό BCG μεταξύ αστικών και αγροτικών περιοχών (το σχετικό p-value από τον έλεγχο  $\chi^2$  είναι ίσο με 0,336).

**Πίνακας 6.** Ιστορικό BCG στο σύνολο και κατά αστικότητα

			Αστικότητα		ΣΥΝΟΛΟ
			ΑΓΡΟΤΙΚΑ	ΑΣΤΙΚΑ	
ΙΣΤΟΡΙΚΟ BCG	ΌΧΙ	ΠΛΗΘΟΣ	407	2323	2730
		% εντός ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ BCG	14.9%	85.1%	100.0%
		% εντός Αστικότητας	35.1%	36.7%	36.4%
		% στο ΣΥΝΟΛΟ	5.4%	31.0%	36.4%
	ΝΑΙ	ΠΛΗΘΟΣ	751	4011	4762
		% εντός ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ BCG	15.8%	84.2%	100.0%
		% εντός Αστικότητας	64.9%	63.3%	63.6%
		% στο ΣΥΝΟΛΟ	10.0%	53.5%	63.6%

Σε όλους τους κατατασσόμενους έγινε έλεγχος προηγηθέντος εμβολιασμού με BCG, με διαπίστωση εμβολιαστικής-δερματικής ουλής, με τη λήψη ιστορικού και με έλεγχο του Ατομικού Βιβλιαρίου Υγείας Παιδιού.

Από τους τέσσερις χιλιάδες επτακόσιους ογδόντα ένα (4781) που είχαν εμβολιαστεί με BCG, το 21,4% είχαν θετική Mantoux, ενώ από τους δύο χιλιάδες επτακόσιους σαράντα πέντε (2745) μη εμβολιασθέντες με BCG μόνο το 4,7% είχε θετική Mantoux.

Από τον Πίνακα 7 συνάγεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ θετικοποίησης της Mantoux και εμβολιασμού με BCG, καθώς στους έχοντες εμβολιαστεί με BCG το ποσοστό θετικής Mantoux είναι σχεδόν 5-πλάσιο (21,4% έναντι 4,7%), με p-value < 0,0005. (Γράφημα 10).

**Πίνακας 7.**Επίδραση του BCG στη θετικοποίηση της Mantoux

			θετική Mantoux		Σύνολο ο
			OXI	NAI	
ΙΣΤΟΡΙΚΟ BCG	OXI	Πλήθος	2615	130	2745
		% εντός ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ BCG	95.3%	4.7%	100.0%
		% εντός θετικής Mantoux	41.0%	11.3%	36.5%
	NAI	Πλήθος	3759	1022	4781
		% εντός ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ BCG	78.6%	21.4%	100.0%
		% εντός θετικής Mantoux	59.0%	88.7%	63.5%

Σχετικά με το εάν υπήρχε ιστορικό φυματίωσης στο οικογενειακό ή/και συγγενικό περιβάλλον οι επτά χιλιάδες τετρακόσιοι εννέα (7409) (98,9% του συνόλου) ανέφεραν ότι δεν υπήρχε ιστορικό φυματίωσης, ενώ ογδόντα τρεις (83) (1,1%) ανέφεραν ότι υπήρχε θετικό ιστορικό φυματίωσης στην οικογένεια.

Από τον Πίνακα 8 γίνεται φανερό ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο ιστορικό φυματίωσης μεταξύ αστικών και αγροτικών περιοχών (το σχετικό p-value από τον έλεγχο  $\chi^2$  είναι ίσο με 0,169).

**Πίνακας 8.** Ιστορικό φυματίωσης στο σύνολο και κατά αστικότητα.

			Αστικότητα		ΣΥΝΟΛΟ
			ΑΓΡΟΤΙΚΑ	ΑΣΤΙΚΑ	
ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ	ΟΧΙ	ΠΛΗΘΟΣ	1150	6259	7409
		% εντός ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ	15.5%	84.5%	100.0%
		% εντός Αστικότητας	99.3%	98.8%	98.9%
		% στο ΣΥΝΟΛΟ	15.3%	83.5%	98.9%
	ΝΑΙ	ΠΛΗΘΟΣ	8	75	83
		% εντός ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ	9.6%	90.4%	100.0%
		% εντός Αστικότητας	.7%	1.2%	1.1%
		% στο ΣΥΝΟΛΟ	.1%	1.0%	1.1%

Ο πίνακας 8 διαβάζεται ως εξής: Μεταξύ των εχόντων κύρια διαμονή «ΑΓΡΟΤΙΚΑ» 99,3% δεν έχουν ιστορικό φυματίωσης, ενώ 0,7% έχουν. Αντίστοιχα, μεταξύ των εχόντων κύρια διαμονή «ΑΣΤΙΚΑ» 98,8% δεν έχουν ιστορικό φυματίωσης, ενώ 1,2% έχουν. Τα ποσοστά εμφανίζονται στη γραμμή «% εντός Αστικότητας» και αθροίζουν σε 100%. Μεταξύ των εχόντων «ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ» (δηλ. ΝΑΙ), 9,6% διαμένουν σε ΑΓΡΟΤΙΚΗ περιοχή, ενώ 90,4% σε ΑΣΤΙΚΗ. Αντίστοιχα, μεταξύ των ΜΗ εχόντων «ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ» (δηλ. ΟΧΙ), 15,5% διαμένουν σε ΑΓΡΟΤΙΚΗ περιοχή, ενώ 84,5% σε ΑΣΤΙΚΗ. Και πάλι τα ποσοστά αθροίζουν σε 100%.

Έγινε συσχέτιση θετικής Mantoux και μεγέθους ουλής BCG. Το μέγεθος της ουλής από το BCG είναι σαφώς μεγαλύτερο στους έχοντες θετική Mantoux (10,02 χιλιοστά έναντι 5,28 χιλιοστών κατά μέσον όρο ή 9 έναντι 5 χιλιοστών κατά διάμεσο) και βεβαίως η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική ( $p$ -value < 0,0005, με τον έλεγχο του Wilcoxon, ο οποίος χρησιμοποιήθηκε διότι οι σχετικές τιμές δεν ακολουθούσαν την Κανονική Κατανομή).

Από τους επτά χιλιάδες τετρακόσιους ενενήντα δύο (7492) οι τρεις χιλιάδες πεντακόσιοι είκοσι ένα (3521) ήταν καπνιστές, με μέσο όρο  $5,56 \pm 2,9$  pack/years. Η πλειοψηφία των καπνιστών (οι 3029 από τους 3521 καπνιστές) διέμενε σε αστική περιοχή.



**Πίνακας 9.** Μέγεθος ουλής Mantoux, ηλικία, μέγεθος ουλής BCG και έτη καπνίσματος ανά αστικότητα και στο σύνολο.

		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
ΑΣΤΙΚΟ	μέγεθος ουλής Mantoux	6334	0	55	3.15	6.59
	ηλικία	6334	17	41	23.92	2.97
	μέγεθος ουλής BCG	4011	0	65	6.29	5.12
	έτη καπνίσματος	3029	0	26	5.72	2.92
ΑΓΡΟΤΙΚΟ	μέγεθος ουλής Mantoux	1158	0	55	2.83	6.17
	ηλικία	1158	18	38	21.66	2.76
	μέγεθος ουλής BCG	751	0	50	6.32	5.24
	έτη καπνίσματος	492	0	15	4.55	2.56
ΣΥΝΟΛΟ	μέγεθος ουλής Mantoux	7492	0	55	3.10	6.53
	ηλικία	7492	17	41	23.58	3.05
	μέγεθος ουλής BCG	4762	0	65	6.29	5.14
	έτη καπνίσματος	3521	0	26	5.56	2.90

Στην παρούσα μελέτη ο Δείκτης Μυκοβακτηριδιακής Μόλυνσης (ΔΜΜ) ορίζεται ως το ποσοστό των εχόντων θετική φυματινοαντίδραση επί του συνόλου των κατατασσομένων στρατευσίμων.

Από τον πίνακα 10 προκύπτει ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των περιφερειών της Ελλάδας ως προς το Δείκτη Μυκοβακτηριδιακής Μόλυνσης ( $p$ -value = 0,1618, ακριβής έλεγχος του Fisher) (Γράφημα 3, 9).

**Πίνακας 10.** Κατανομή της θετικοποίησης της Mantoux μεταξύ των γεωγραφικών περιοχών της χώρας.

			Mantoux		σύνολο
			<10mm	Θετική ≥10mm	
Περιφέρεια	Αττική	Πλήθος	2323	397	2720
		% εντός περιφέρειας	85.4%	14.6%	100.0%
		% εντός Mantoux	36.6%	34.6%	36.3%
	Στερεά Ελλάδα και Εύβοια	Πλήθος	530	121	651
		% εντός περιφέρειας	81.4%	18.6%	100.0%
		% εντός Mantoux	8.4%	10.5%	8.7%
	Πελοπόννησος	Πλήθος	1113	222	1335
		% εντός περιφέρειας	83.3%	16.7%	100.0%
		% εντός Mantoux	17.5%	19.3%	17.8%
	Ιόνια Νησιά	Πλήθος	92	17	109
		% εντός περιφέρειας	84.4%	15.6%	100.0%
		% εντός Mantoux	1.5%	1.5%	1.5%
Ήπειρος	Πλήθος	133	30	163	
	% εντός περιφέρειας	81.6%	18.4%	100.0%	
	% εντός Mantoux	2.1%	2.6%	2.2%	
Θεσσαλία	Πλήθος	625	109	734	
	% εντός περιφέρειας	85.1%	14.9%	100.0%	
	% εντός Mantoux	9.9%	9.5%	9.8%	
Μακεδονία	Πλήθος	855	142	997	
	% εντός περιφέρειας	85.8%	14.2%	100.0%	
	% εντός Mantoux	13.5%	12.4%	13.3%	
Θράκη	Πλήθος	84	9	93	
	% εντός περιφέρειας	90.3%	9.7%	100.0%	
	% εντός Mantoux	1.3%	.8%	1.2%	
Νήσοι Αιγαίου και Κρήτη	Πλήθος	582	100	682	
	% εντός περιφέρειας	85.3%	14.7%	100.0%	
	% εντός Mantoux	9.2%	8.7%	9.1%	
Εξωτερικό	Πλήθος	7	1	8	
	% εντός περιφέρειας	87.5%	12.5%	100.0%	
	% εντός Mantoux	.1%	.1%	.1%	
Σύνολο	Πλήθος	6344	1148	7492	
	% εντός περιφέρειας	84.7%	15.3%	100.0%	
	% εντός Mantoux	100.0%	100.0%	100.0%	

Ο Ετήσιος Κίνδυνος Μόλυνσης (ΕΚΜ) προσδιορίστηκε ως  $1-(1-P)^{1/a}$ , όπου  $P$  ο Δείκτης Μυκοβακτηριδιακής Μόλυνσης (δηλαδή το ποσοστό των εχόντων θετική φυματινοαντίδραση επί του συνόλου των κατατασσομένων στρατευσίμων) και  $a$  η μέση ηλικία των στρατευσίμων (23,58 έτη).

**Πίνακας 11.** Κατανομή του δείκτη ΕΚΜ κατά αστικότητα και γεωγραφικών περιοχών της χώρας.

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ	ΗΛΙΚΙΑ	θετική mantoux	ΕΚΜ
ΑΤΤΙΚΗ	24.27	14.60%	0.006480
ΣΤΕΡΕΑ ΕΛΛΑΔΑ & ΕΥΒΟΙΑ	22.96	18.59%	0.008916
ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΣ	22.49	16.63%	0.008054
ΙΟΝΙΑ ΝΗΣΙΑ	22.82	15.60%	0.007403
ΗΠΕΙΡΟΣ	24.13	18.40%	0.008396
ΘΕΣΣΑΛΙΑ	23.10	14.85%	0.006935
ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ	24.05	14.24%	0.006368
ΘΡΑΚΗ	22.25	9.68%	0.004564
ΝΗΣΟΙ ΑΙΓΑΙΟΥ & ΚΡΗΤΗ	23.38	14.66%	0.006758
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ	31.13	12.50%	0.004281
ΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ			
ΑΓΡΟΤΙΚΟ	21.66	14.51%	0.007209
ΑΣΤΙΚΟ	23.92	15.47%	0.007001
ΣΥΝΟΛΟ	23.58	15.32%	0.007030

Στο σύνολο των συμμετεχόντων ο Ετήσιος Κίνδυνος Μόλυνσης (ΕΚΜ) βρέθηκε 0,7%. Υπολογίσαμε όμως και ξεχωριστά τον ΕΚΜ, στους εμβολιασθέντες με BCG και στους μη εμβολιασθέντες: στους μη εμβολιασθέντες με BCG ο Ετήσιος Κίνδυνος Μόλυνσης υπολογίστηκε 0,2%, ενώ στους εμβολιασθέντες με BCG είναι 1% (Γράφημα 4, 7, 8).

**Πίνακας 12.** Εμβολιασμός BCG σε συνάρτηση με την ηλικία, τη θετική Mantoux και τον ΕΚΜ

BCG		ΗΛΙΚΙΑ	ΘΕΤΙΚΗ ΜΑΝΤΟΥΧ	ΕΚΜ
BCG -	ΑΓΡΟΤΙΚΕΣ	21.71	0.0467	0.00220
	ΑΣΤΙΚΕΣ	24.23	0.0474	0.00200
	ΣΥΝΟΛΟ	23.85	0.0474	0.00203

BCG +	ΑΓΡΟΤΙΚΕΣ	21.64	0.1984	0.01017
	ΑΣΤΙΚΕΣ	23.75	0.2169	0.01024
	ΣΥΝΟΛΟ	23.41	0.2138	0.01022

ΣΥΝΟΛΟ	ΑΓΡΟΤΙΚΕΣ	21.66	0.1451	0.00721
	ΑΣΤΙΚΕΣ	23.92	0.1547	0.00700
	ΣΥΝΟΛΟ	23.57	0.1531	0.00702

Όλοι οι συμμετέχοντες απάντησαν στις ερωτήσεις που αφορούσαν τη συναναστροφή με μετανάστες από χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης.

Έγινε συσχέτιση θετικής Mantoux και συναναστροφής με οικονομικούς μετανάστες από χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης. Δεν υπήρξε καμία στατιστική συσχέτιση. Σε όλες τις περιπτώσεις η στατιστική σημαντικότητα ήταν μεγαλύτερη του 0,2 (Πίνακας 18), (Γράφημα 1).

Έγινε, επίσης, συσχέτιση της συναναστροφής με μετανάστες από χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης και αστικότητας.

**Πίνακας 13.** Συναναστροφή με άτομα ευρύτερης Βαλκανικής στο σύνολο και κατά αστικότητα.

		Αστικότητα		ΣΥΝΟΛΟ
		ΑΓΡΟΤΙΚΟ	ΑΣΤΙΚΟ	
ΣΥΝΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΜΕ ΑΤΟΜΑ ΕΥΡΥΤΕΡΗΣ ΒΑΛΚΑΝΙΚΗΣ	ΌΧΙ ΠΛΗΘΟΣ	713	3828	4541
	% εντός ΣΥΝΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΜΕ ΑΤΟΜΑ ΕΥΡΥΤΕΡΗΣ ΒΑΛΚΑΝΙΚΗΣ	15.7%	84.3%	100.0%
	% εντός Αστικότητας	61.6%	60.4%	60.6%
	% στο ΣΥΝΟΛΟ	9.5%	51.1%	60.6%
	ΝΑΙ ΠΛΗΘΟΣ	445	2506	2951
	% εντός ΣΥΝΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΜΕ ΑΤΟΜΑ ΕΥΡΥΤΕΡΗΣ ΒΑΛΚΑΝΙΚΗΣ	15.1%	84.9%	100.0%
	% εντός Αστικότητας	38.4%	39.6%	39.4%
	% στο ΣΥΝΟΛΟ	5.9%	33.4%	39.4%

Από τον ανωτέρω πίνακα συνάγεται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του ποσοστού των στρατευσίμων που έχουν συναναστραφεί άτομα από την Βαλκανική μεταξύ αστικών και αγροτικών περιοχών, (το σχετικό p-value από τον έλεγχο  $\chi^2$  είναι ίσο με 0,467).

**Πίνακας 14.** Συναναστροφή με άτομα Ανατολικής Ευρώπης στο σύνολο και κατά αστικότητα.

		Αστικότητα		Total
		ΑΓΡΟΤΙΚΟ	ΑΣΤΙΚΟ	
ΣΥΝΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΜΕ ΑΤΟΜΑ ΑΝΑΤΟΛΙΚΗΣ ΕΥΡΩΠΗΣ	ΌΧΙ ΠΛΗΘΟΣ	1036	5192	6228
	% εντός ΣΥΝΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΜΕ ΑΤΟΜΑ ΑΝΑΤΟΛΙΚΗΣ ΕΥΡΩΠΗΣ	16.6%	83.4%	100.0%
	% εντός αστικότητας	89.5%	82.0%	83.1%
	% στο ΣΥΝΟΛΟ	13.8%	69.3%	83.1%
	ΝΑΙ ΠΛΗΘΟΣ	122	1142	1264
	% εντός ΣΥΝΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΜΕ ΑΤΟΜΑ ΑΝΑΤΟΛΙΚΗΣ ΕΥΡΩΠΗΣ	9.7%	90.3%	100.0%
	% εντός αστικότητας	10.5%	18.0%	16.9%
	% στο ΣΥΝΟΛΟ	1.6%	15.2%	16.9%

Από τον ανωτέρω πίνακα συνάγεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του ποσοστού των στρατευσίμων που έχουν συναναστραφεί άτομα από την Ανατολική Ευρώπη μεταξύ αστικών και αγροτικών περιοχών, (το σχετικό p-value

από τον έλεγχο  $\chi^2$  είναι μικρότερο από το 0,0005). Το ποσοστό συναναστροφής είναι υψηλότερο στις αστικές περιοχές (18% έναντι 10,5%).

**Πίνακας 15.** Συναναστροφή με άτομα της πρώην ΕΣΣΔ στο σύνολο και κατά αστικότητα.

		Αστικότητα		Total
		ΑΓΡΟΤΙΚΟ	ΑΣΤΙΚΟ	
ΣΥΝΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΜΕ ΑΤΟΜΑ της πρώην ΕΣΣΔ	ΌΧΙ ΠΛΗΘΟΣ	984	4855	5839
	% εντός ΑΤΟΜΑ της πρώην ΕΣΣΔ	16.9%	83.1%	100.0%
	% εντός αστικότητας	85.0%	76.6%	77.9%
	% στο ΣΥΝΟΛΟ	13.1%	64.8%	77.9%
	ΝΑΙ ΠΛΗΘΟΣ	174	1479	1653
	% εντός ΑΤΟΜΑ της πρώην ΕΣΣΔ	10.5%	89.5%	100.0%
	% εντός αστικότητας	15.0%	23.4%	22.1%
	% στο ΣΥΝΟΛΟ	2.3%	19.7%	22.1%

Από τον ανωτέρω πίνακα συνάγεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του ποσοστού των στρατευσίμων που έχουν συναναστραφεί άτομα της πρώην ΕΣΣΔ μεταξύ αστικών και αγροτικών περιοχών, (το σχετικό p-value από τον έλεγχο  $\chi^2$  είναι μικρότερο από το 0,0005). Το ποσοστό συναναστροφής είναι υψηλότερο στις αστικές περιοχές (23,4% έναντι 15,0%).

**Πίνακας 16.** Συναναστροφή με άτομα από χώρες της Ασίας στο σύνολο και κατά αστικότητα.

		Αστικότητα		ΣΥΝΟΛΟ
		ΑΓΡΟΤΙΚΟ	ΑΣΤΙΚΟ	
ΣΥΝΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΜΕ ΑΤΟΜΑ από χώρες της Ασίας	ΌΧΙ ΠΛΗΘΟΣ	1048	5285	6333
	% εντός ΑΤΟΜΑ από χώρες της Ασίας	16.5%	83.5%	100.0%
	% εντός αστικότητας	90.5%	83.4%	84.5%
	% στο ΣΥΝΟΛΟ	14.0%	70.5%	84.5%
	ΝΑΙ ΠΛΗΘΟΣ	110	1049	1159
	% εντός ΑΤΟΜΑ από χώρες της Ασίας	9.5%	90.5%	100.0%
	% εντός αστικότητας	9.5%	16.6%	15.5%
	% στο ΣΥΝΟΛΟ	1.5%	14.0%	15.5%

Από τον ανωτέρω πίνακα συνάγεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του ποσοστού των στρατευσίμων που έχουν συναναστραφεί άτομα από χώρες της Ασίας μεταξύ αστικών και αγροτικών περιοχών, (το σχετικό p-value από τον έλεγχο  $\chi^2$  είναι μικρότερο από το 0,0005). Το ποσοστό συναναστροφής είναι υψηλότερο στις αστικές περιοχές (16,6% έναντι 9,5%).



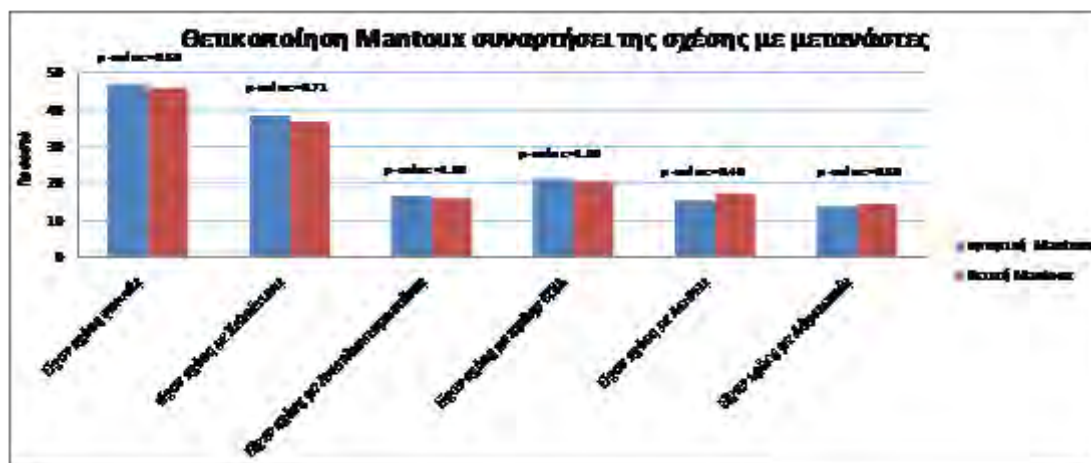
**Πίνακας 17.** Συναναστροφή με άτομα από χώρες της Αφρικής στο σύνολο και κατά αστικότητα.

		Αστικότητα		Total
		ΑΓΡΟΤΙΚΟ	ΑΣΤΙΚΟ	
ΣΥΝΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΜΕ ΑΤΟΜΑ από χώρες της Αφρικής	ΌΧΙ ΠΛΗΘΟΣ	1065	5414	6479
	% εντός ΑΤΟΜΑ από χώρες της Αφρικής	16.4%	83.6%	100.0%
	% εντός αστικότητας	92.0%	85.5%	86.5%
	% στο ΣΥΝΟΛΟ	14.2%	72.3%	86.5%
	ΝΑΙ ΠΛΗΘΟΣ	93	920	1013
	% εντός ΑΤΟΜΑ από χώρες της Αφρικής	9.2%	90.8%	100.0%
	% εντός αστικότητας	8.0%	14.5%	13.5%
	% στο ΣΥΝΟΛΟ	1.2%	12.3%	13.5%

Από τον ανωτέρω πίνακα συνάγεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του ποσοστού των στρατευσίμων που έχουν συναναστραφεί άτομα από χώρες της Αφρικής μεταξύ αστικών και αγροτικών περιοχών, (το σχετικό p-value από τον έλεγχο  $\chi^2$  είναι μικρότερο από το 0,0005). Το ποσοστό συναναστροφής είναι υψηλότερο στις αστικές περιοχές (14,5% έναντι 8,0%).

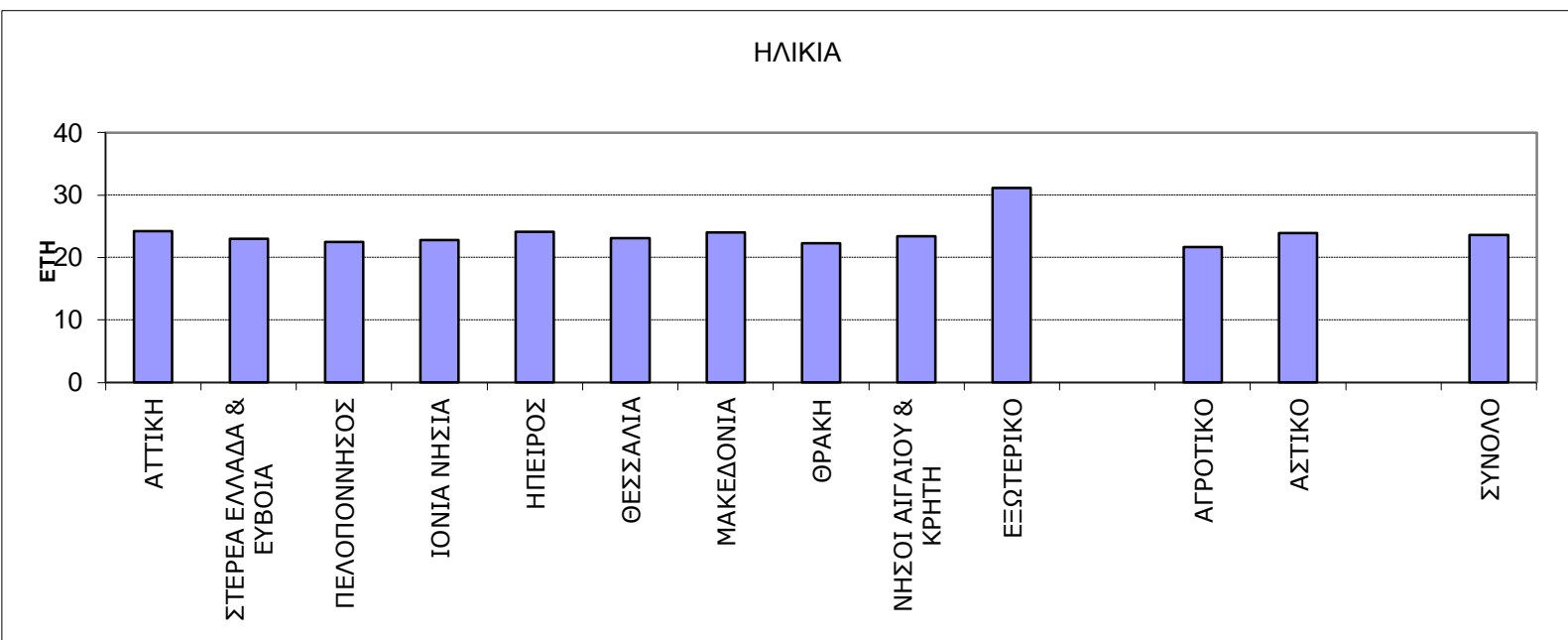
**Πίνακας 18.** Ποσοστά θετικής Mantoux ( $\geq 10\text{mm}$ ) και Mantoux  $< 10\text{mm}$  σε μη εμβολιασθέντες με BCG, συναρτήσει των επαφών με μετανάστες από χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης

Σχέση με μετανάστες	Mantoux $< 10\text{mm}$ (%)	θετική Mantoux (%)	p-value
Είχαν σχέση γενικώς	47.23	46.15	0.8573
Είχαν σχέση με Βαλκάνιους	38.74	36.92	0.7128
Είχαν σχέση με Ανατολικοευρωπαίους	16.79	16.15	1.0000
Είχαν σχέση με πρώην ΕΣΣΔ	21.38	20.77	1.0000
Είχαν σχέση με Ασιάτες	15.45	17.69	0.4592
Είχαν σχέση με Αφρικανούς	13.92	14.62	0.7957

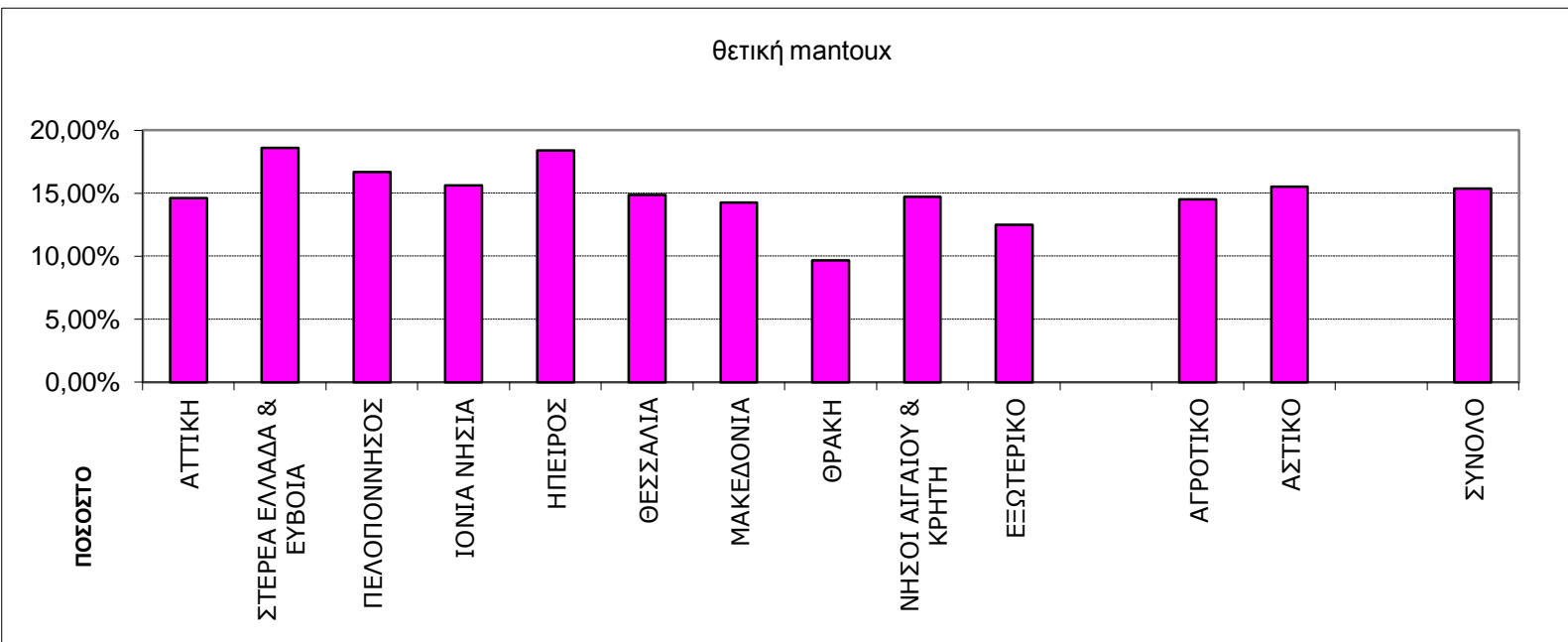


**Γράφημα 1:** Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των εχόντων θετική ( $\geq 10\text{mm}$ ) ή Mantoux  $< 10\text{mm}$  συναρτήσει της συναναστροφής με μετανάστες από χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης.

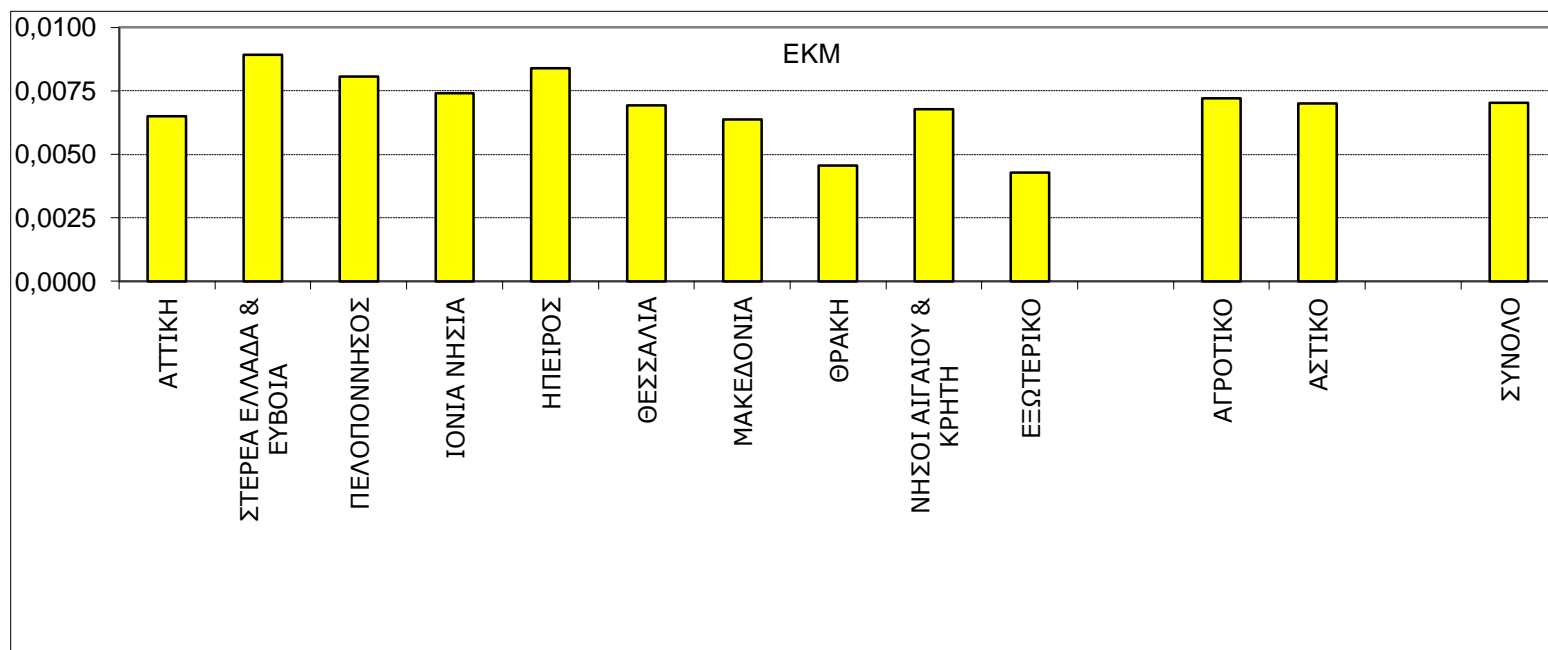
Γράφημα 2



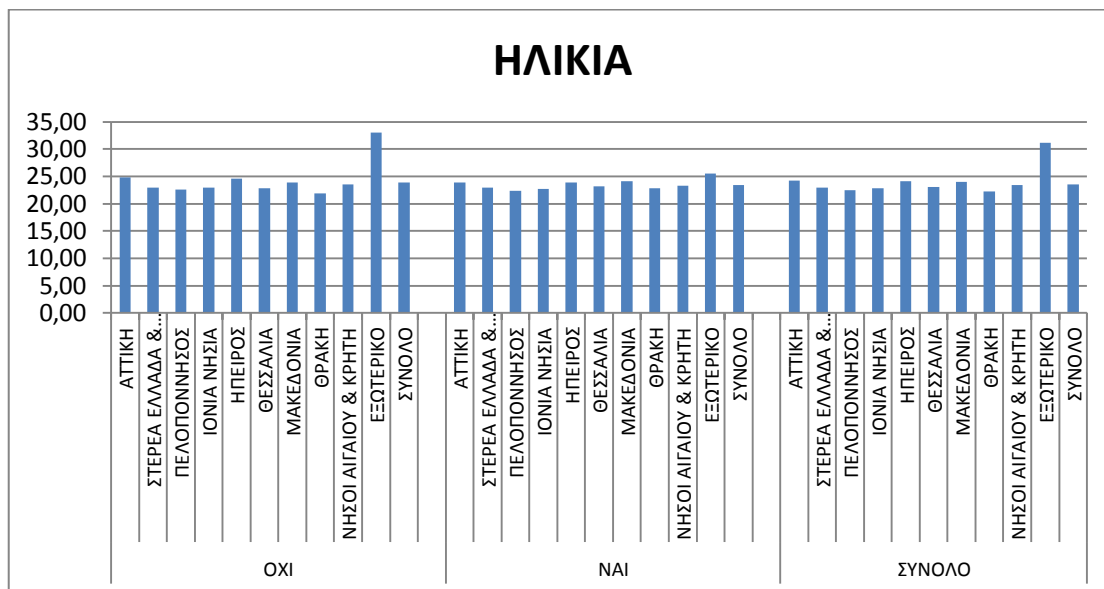
Γράφημα 3



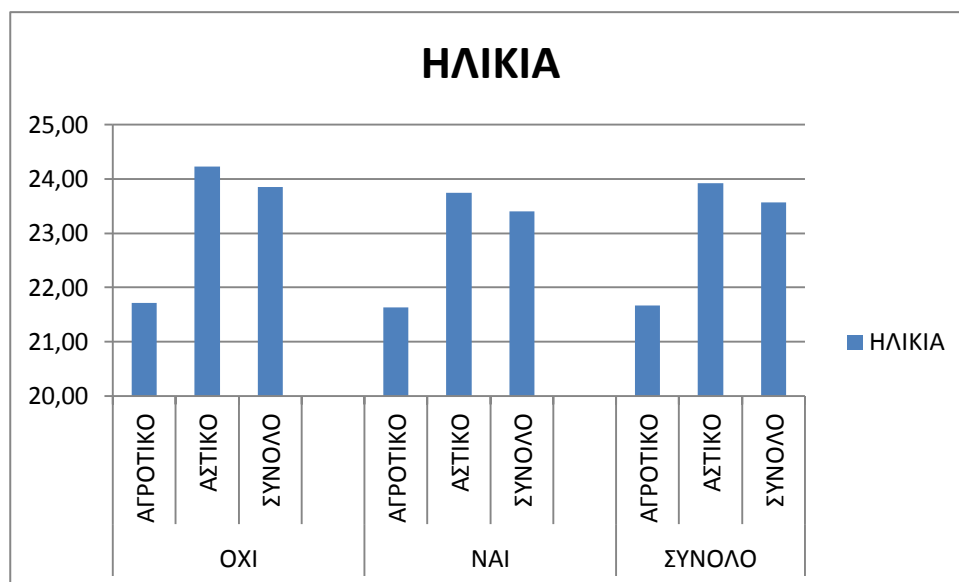
Γράφημα 4



Γράφημα 5

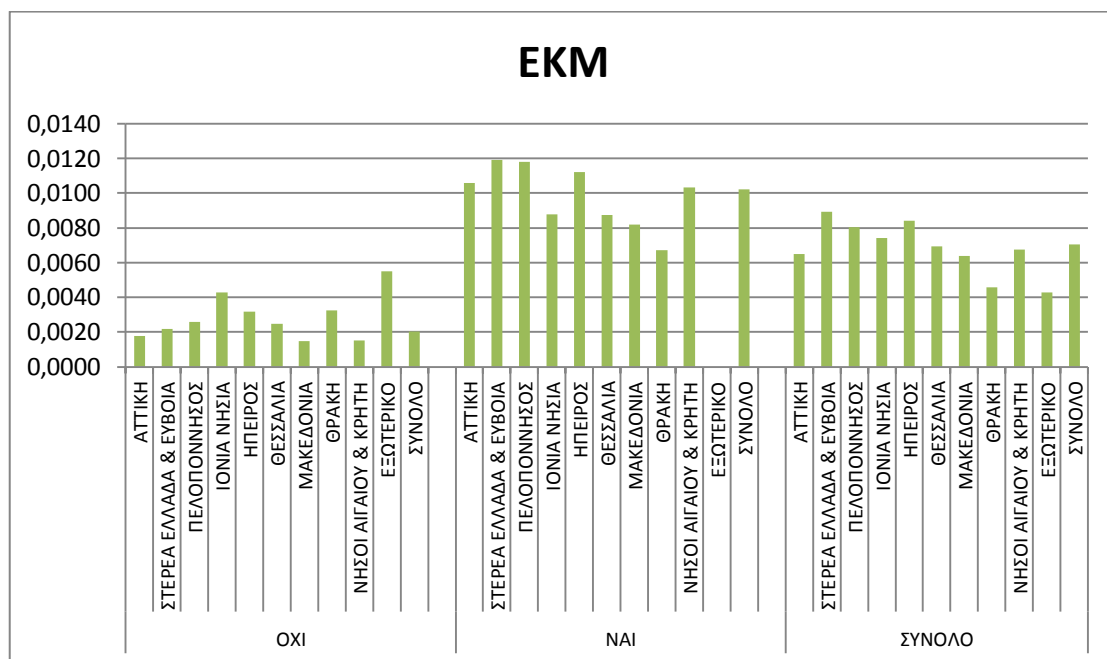


Γράφημα 6

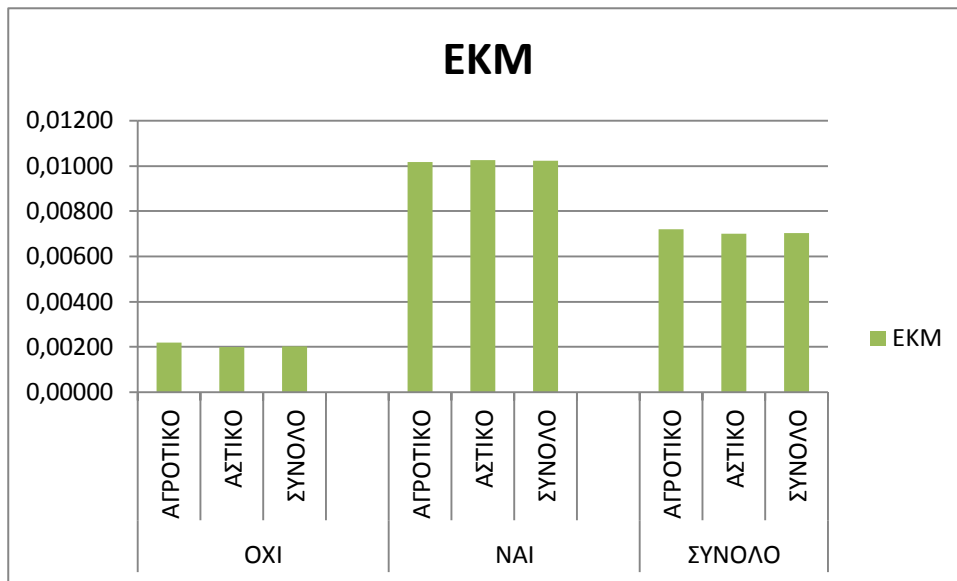


ΟΧΙ= μη εμβολιασθέντες με BCG

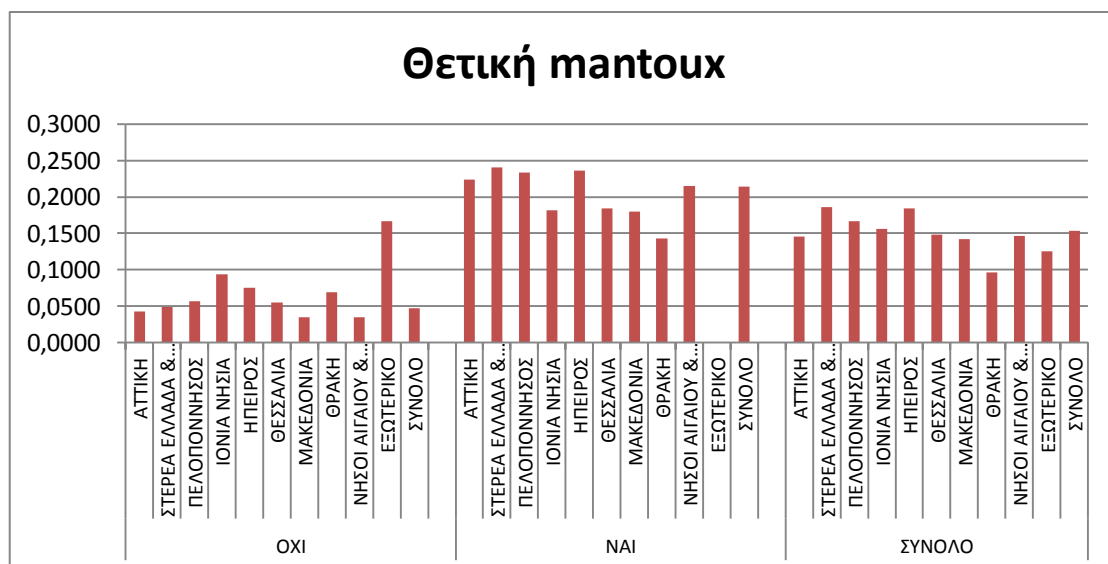
ΝΑΙ= εμβολιασθέντες με BCG



**Γράφημα 7:** Ο ΕΚΜ στις γεωγραφικές περιφέρειες της χώρας, στους εμβολιασθέντες με BCG (ΝΑΙ) και στους μη εμβολιασθέντες με BCG (ΟΧΙ).

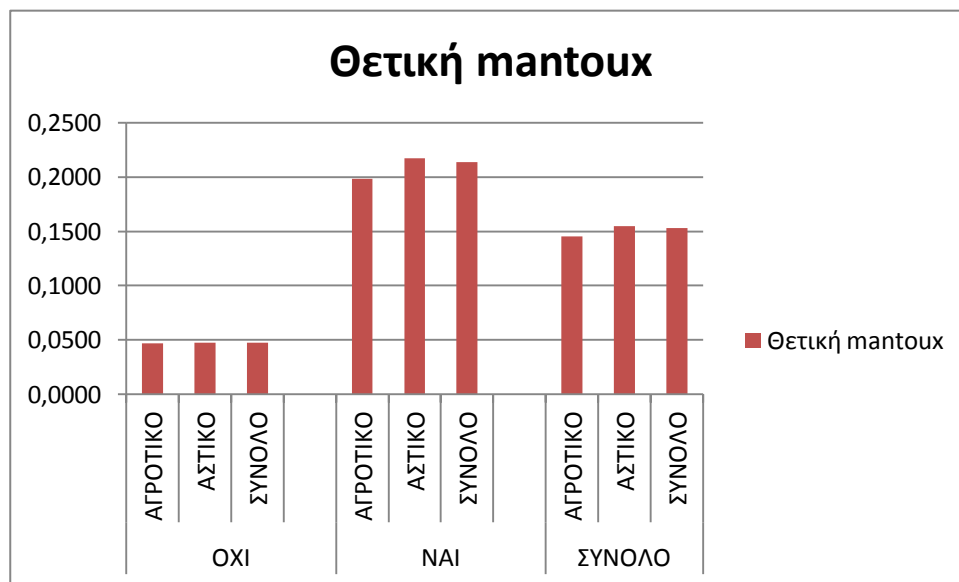


**Γράφημα 8:** Ο ΕΚΜ στους μη εμβολιασθέντες είναι 0,2%, ενώ στους εμβολιασθέντες με BCG είναι 1%. Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του ΕΚΜ ανάμεσα στους εμβολιασθέντες (ΝΑΙ) και μη εμβολιασθέντες (ΟΧΙ) με BCG.



**Γράφημα 9:** Κατανομή της θετικής Mantoux ανά γεωγραφικές περιφέρειες στους εμβολιασθέντες με BCG (ΝΑΙ), μη εμβολιασθέντες (ΟΧΙ) και στο σύνολο.





**Γράφημα 10:** Από τον ανωτέρω πίνακα συνάγεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ θετικοποίησης της Mantoux και ιστορικού BCG, καθώς στους έχοντες κάνει BCG το ποσοστό θετικής Mantoux είναι σχεδόν 5-πλάσιο (21,4% έναντι 4,7%, με  $p\text{-value} < 0,0005$ ).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ανίχνευση της μόλυνσης από M. Tuberculosis σε στοχευμένες ομάδες του πληθυσμού αποτελεί ουσιώδη παρέμβαση, για την αποτροπή εμφάνισης ενεργού φυματίωσης και τον έλεγχο της νόσου. Η στρατηγική αυτή συνίσταται στη χορήγηση θεραπείας σε άτομα με λανθάνουσα υποκλινική φυματίωση που έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ενεργού νόσου στο μέλλον. Η λήψη ιστορικού και η φυσική εξέταση οδηγούν στην αναγνώριση ατόμων στους οποίους θα πρέπει να πραγματοποιείται ιδιαίτερος έλεγχος για φυματίωση. Οι παράγοντες κινδύνου αποτελούν ένα σημαντικό βήμα στη διαγνωστική προσέγγιση. Εξαιτίας της αερογενούς μετάδοσης της φυματίωσης, οποιοδήποτε άτομο βρίσκεται σε στενή επαφή με ασθενή είναι δυνητικά σε κίνδυνο. Οι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη φυματίωση είναι οι εθνικές μειονότητες, η μετανάστευση από χώρα με μεγάλη επίπτωση, το χαμηλό εισόδημα, οι άστεγοι, η διαμονή σε χώρους συγχρωτισμού (π.χ ιδρύματα), η κακή διατροφή, το κάπνισμα, η κατάχρηση αλκοόλ και διαφόρων άλλων ουσιών, η επαγγελματική έκθεση (σιλίκωση) και υποκείμενες ιατρικές καταστάσεις που προδιαθέτουν<sup>42,60,137-144</sup>.

Ο Δείκτης Μυκοβακτηριδιακής (ή Φυματικής) Μόλυνσης ή Φυματινικός Δείκτης Διαμολύνσεως (ΦΔΔ) εκφράζεται με το ποσοστό (%) των ατόμων που έχουν θετική φυματινοαντίδραση σε μια συγκεκριμένη ημερομηνία<sup>16</sup>.

Ο δείκτης αυτός παρέχει σημαντικές πληροφορίες όσον αφορά την έκταση της μολύνσεως από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης στον πληθυσμό μιας περιοχής ή χώρας<sup>145-149</sup>. Αποτελεί σημαντική επιδημιολογική παράμετρο, γιατί εκφράζει το μέγεθος της δεξαμενής (pool) του λοιμογόνου παράγοντα σε μια κοινωνία. Τα

περισσότερα επιδημιολογικά στοιχεία τα σχετικά με τη φυματίωση στηρίζονται στο φυματινικό δείκτη και σε σχέση με αυτόν σχεδιάζονται τα διάφορα προγράμματα πρόληψης και αντιμετώπισης της φυματίωσης<sup>16,150,151</sup>.

Παρόλο που η φυματινοαντίδραση απαιτεί δύο επισκέψεις, μια για διενέργεια της εξέτασης και μια για την ανάγνωσή της, παραμένει ένα ανώδυνο (γιατί δεν χρήζει αιμοληψίας, όπως τα IGRAs) και αρκετά οικονομικό τεστ για μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες.

Αν και οι υπηρεσίες υγείας παρέχονταν γενικά δωρεάν όσον αφορά στην πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία της φυματίωσης, η οργάνωση και η καταγραφή των δεδομένων που απαιτούνται για την εξαγωγή αξιόπιστων επιδημιολογικών δεικτών πάσχει, έτσι ώστε να μη διαθέτουμε άμεση και αντικειμενική εικόνα της φυματίωσης στη χώρα μας<sup>93-97</sup>.

Η κατάσταση περιπλέχθηκε την εικοσαετία 1980-2000 με την υποβάθμιση του Αντιφυματικού προγράμματος, στα πλαίσια του οποίου καταγράφονταν κάποια στοιχεία από τα Αντιφυματικά ιατρεία σε ορισμένες περιοχές της χώρας<sup>152</sup>. Το πρόβλημα δεν είναι μόνο ελληνικό. Ακόμη και αν υπάρχει η υποδομή, σε πολλές χώρες η φυματίωση δεν δηλώνεται στις αρχές. Λόγω αυτών των περιορισμών, η επιδημιολογία της φυματίωσης και στην Ελλάδα μόνο κατά προσέγγιση μπορεί να περιγραφεί και να εκτιμηθεί από τα επίσημα στοιχεία και τις επιδημιολογικές μελέτες. Ο πληθυσμός που έχει καλύτερα μελετηθεί είναι οι στρατεύσιμοι και οι μαθητές Δημοτικών σχολείων.

Ο φυματινικός δείκτης διαμολύνσεως αποτελεί τον πιο αξιόπιστο δείκτη για την εκτίμηση της φυματίωσης στη χώρα μας, αλλά και της παρακολούθησης της διαχρονικής πορείας αυτής, όταν μετράται κατά τη σχολική και στρατεύσιμη ηλικία,

οπότε και είναι δυνατό πρακτικά να καταγραφεί σε μια περιοχή ή σε όλη τη χώρα<sup>16,152-154</sup>.

Στην παρούσα μελέτη προσδιορίσαμε τον Δείκτη Μυκοβακτηριδιακής Μόλυνσης (ΔΜΜ) οριζόμενου ως το ποσοστό των εχόντων θετική φυματινοαντίδραση επί του συνόλου των κατατασσομένων στρατευσίμων και βρήκαμε ότι από τους 7.492 κατατασσόμενους, οι 1.148 (15,3%) είχαν θετική mantoux ( $\geq 10\text{mm}$ ). Επειδή ο δείκτης αυτός επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως ο προηγούμενος εμβολιασμός με BCG<sup>96,134</sup>, εξετάσαμε στο σύνολο των συμμετεχόντων στη μελέτη μας το ιστορικό προηγηθέντος εμβολιασμού με BCG και βρήκαμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ θετικοποίησης της Mantoux και εμβολιασμού με BCG, καθώς στους έχοντες εμβολιαστεί με BCG το ποσοστό θετικής Mantoux είναι σχεδόν 5-πλάσιο (21,4% έναντι 4,7%, με p-value < 0,0005). Η στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις κατανομές εμβολιασθέντων και μη εμβολιασθέντων αποτελεί ένδειξη της αυξητικής επίδρασης του BCG στο δείκτη φυσικής μόλυνσης.

Τα παραπάνω αποτελέσματα σε σύγκριση με αποτελέσματα παλαιότερων μελετών σε νεοσύλλεκτους της ίδιας περίπου μέσης ηλικίας (Πίνακας 19) δείχνουν τη μεγάλη βαθμιαία πτώση του ΔΜΜ στη χώρα μας τις τελευταίες δεκαετίες<sup>153, 156-158</sup>. Στη μελέτη Bouros et al<sup>154</sup> διαπιστώνεται μια πτώση του ΔΜΜ από 14,2% το 1981 σε 6,8% το 1991. Τα αποτελέσματα του ΔΜΜ σε αυτή τη μελέτη είναι συγκρίσιμα με αυτά αντίστοιχων μελετών σε αναπτυγμένα κράτη<sup>159-163</sup>.

Στο σύνολο των συμμετεχόντων ο Ετήσιος Κίνδυνος Μόλυνσης (ΕΚΜ) βρέθηκε 0,7%. Υπολογίσαμε, όμως, και ξεχωριστά τον ΕΚΜ, στους εμβολιασθέντες με BCG και στους μη εμβολιασθέντες. Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του ΕΚΜ ανάμεσα στους εμβολιασθέντες και μη εμβολιασθέντες με BCG. Στους μη

εμβολιασθέντες με BCG ο Ετήσιος Κίνδυνος Μόλυνσης υπολογίστηκε 0,2%, ενώ στους εμβολιασθέντες με BCG είναι 1%. Ο ΕΚΜ στους μη εμβολιασθέντες είναι ανάλογος με αντίστοιχο δείκτη προηγμένων χωρών<sup>78</sup>.

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση της φυματιώσεως στις αναπτυγμένες χώρες, αλλά και αύξηση της αντίστασης στα αντιφυματικά φάρμακα και αυτό αποδίδεται τόσο στην αύξηση των λοιμώξεων HIV, όσο και στη μετανάστευση πληθυσμού από χώρες με αυξημένη επίπτωση της νόσου, όπως οι χώρες της Ανατολικής Ευρώπης, της Αφρικής, της Ασίας και χώρες της πρώην ΕΣΣΔ. Το πρόβλημα αυτό των μεταναστών και προσφύγων σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ενωσης είναι έντονο τα τελευταία έτη, καθώς πολλοί εισέρχονται παράνομα και δεν προσέρχονται για έλεγχο, επειδή φοβούνται το ενδεχόμενο απέλασής τους.

Στη μελέτη αυτή έγινε συσχέτιση θετικής Mantoux και συναναστροφής των συμμετεχόντων στη μελέτη με οικονομικούς μετανάστες από χώρες με υψηλή επίπτωση στη φυματίωση. Δεν υπήρξε καμία στατιστική συσχέτιση. Σε όλες τις περιπτώσεις η στατιστική σημαντικότητα ήταν μεγαλύτερη του 0,2.

Ένα άλλο ενδιαφέρον αποτέλεσμα της παρούσας μελέτης είναι ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των διαφόρων περιοχών της Ελλάδας ως προς το Δείκτη Μυκοβακτηριδιακής Μόλυνσης ( $p$ -value = 0,1618, ακριβής έλεγχος του Fisher). Παλαιότερες μελέτες έδειχναν περιοχές της χώρας με υψηλότερη νοσηρότητα, ιδιαίτερα στη Θράκη<sup>49,97,145</sup>.

Ενδιαφέρον, επίσης, προκαλεί το γεγονός ότι η μελέτη ανέδειξε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη θετικοποίηση της mantoux στους διαμένοντες σε αστική ή αγροτική περιοχή. Το σχετικό  $p$ -value από τον έλεγχο  $\chi^2$  είναι ίσο με 0,425

(Πίνακας 5.). Από παλαιότερες επιδημιολογικές μελέτες στρατευσίμων είχαν προκύψει διαφορές ΦΔΔ κατοίκων πόλης ή υπαίθρου<sup>152,157</sup>.

Η μελέτη μας έχει αρκετούς περιορισμούς. Το δείγμα αντιστοιχούσε σε νεαρούς άρρενες ενήλικες, μέσης ηλικίας 23,5 έτη. Πρόκειται για υγιείς, με φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος, γιατί στην Ελλάδα εάν κάποιος έχει χρόνια πρόβλημα υγείας (όπως Σακχαρώδη Διαβήτη, ανοσοανεπάρκειες, αιματολογικές ή άλλες κακοήθειες) δεν υπηρετεί τη στρατιωτική του θητεία. Έτσι, λοιπόν, δεν έχουμε στοιχεία για τις μεγαλύτερες ηλικίες, για άτομα με κάποιο πρόβλημα υγείας και για το θήλυ φύλο. Ο μεγάλος αριθμός, όμως, των εξετασθέντων και η προέλευσή τους από όλα τα γεωγραφικά διαμερίσματα της Ελλάδας, είτε αστικές περιοχές, είτε αγροτικές περιοχές, και από όλες τις κοινωνικο-οικονομικές τάξεις κάνει το δείγμα αντιπροσωπευτικό του ελληνικού πληθυσμού.

Επιλέξαμε ως cut-off τα 10mm της δερμοαντίδρασης Mantoux για να μπορέσουμε να έχουμε συγκρίσιμα αποτελέσματα με αυτά προηγούμενων επιδημιολογικών μελετών των ενόπλων δυνάμεων, αλλά και γιατί είχαμε τη δυνατότητα να επιλέξουμε από το σύνολο των συμμετεχόντων τους μη εμβολιασθέντες με BCG. Όπως γνωρίζουμε, ο εμβολιασμός με το εμβόλιο BCG (εξασθενημένος βάκιλλος βόειου τύπου. *M. bovis*) προκαλεί θετική φυματινοαντίδραση, η οποία δεν ξεπερνάει συνήθως τα 10mm<sup>164, 165</sup>. Επιπλέον, η δερμοαντίδραση Mantoux προϋποθέτει καλή τεχνική και σωστή ανάγνωση, όπου στην παρούσα μελέτη έγιναν από τον ίδιο τον ερευνητή και από άλλο ιατρικό προσωπικό σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες<sup>166</sup>. Έτσι, μειώσαμε τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα της φυματινοαντίδρασης, περιορίζοντάς τα μόνο σε αυτά που οφείλονται σε προηγούμενη μόλυνση με μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια (NTM).

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν φανερώνουν ότι ο Ετήσιος Κίνδυνος Μόλυνσης (ΕΚΜ) στον άρρενα νεανικό Ελληνικό πληθυσμό είναι 0,2% , δηλαδή χαμηλός και ανάλογος με αντίστοιχο δείκτη προηγμένων χωρών<sup>78</sup>, παρά την αθρόα εισροή οικονομικών μεταναστών από χώρες με υψηλά ποσοστά φυματίωσης.

**Πίνακας 19.** Εξέλιξη του ΔΜΜ στη στρατεύσιμη ηλικία στην Ελλάδα, τα τελευταία πενήντα έτη<sup>151</sup>.

Έτη	Εξετασθέντες	ΔΜΜ	Βιβλιογραφία
1961-63	7.218	47,30%	Σταυρόπουλος
1966-68	2.119	34,80%	Δημοηλιόπουλος
1969	3.555	26,00%	Δημακόπουλος
1978-79	1.454	18,63%	Μιχαήλ
1981-86	37.515	10,92%	Γιατρομανωλάκης

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη προσδιορίσαμε τον Δείκτη Μυκοβακτηριδιακής Μόλυνσης (ΔΜΜ) οριζόμενου ως το ποσοστό των εχόντων θετική φυματινοαντίδραση επί του συνόλου των κατατασσομένων στρατευσίμων και βρήκαμε ότι από τους 7.492 κατατασσόμενους οι 1.148 (15,3%) είχαν θετική mantoux ( $\geq 10\text{mm}$ ).

Βρήκαμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ θετικοποίησης της Mantoux και εμβολιασμού με BCG, καθώς στους έχοντες εμβολιαστεί με BCG το ποσοστό θετικής Mantoux είναι σχεδόν 5-πλάσιο (21,4% έναντι 4,7%, με p-value < 0,0005). Η στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις κατανομές εμβολιασθέντων και μη εμβολιασθέντων αποτελεί ένδειξη της αυξητικής επίδρασης του BCG στο δείκτη φυσικής μόλυνσης.

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη θετικοποίηση της mantoux στους διαμένοντες σε αστική ή αγροτική περιοχή. Το σχετικό p-value από τον έλεγχο  $\chi^2$  είναι ίσο με 0,425. (Πίνακας 5.)

Έγινε συσχέτιση θετικής Mantoux και μεγέθους ουλής BCG. Το μέγεθος της ουλής από το BCG είναι σαφώς μεγαλύτερο στους έχοντες θετική Mantoux (10,02 χιλιοστά έναντι 5,28 χιλιοστών κατά μέσον όρο ή 9 έναντι 5 χιλιοστών κατά διάμεσο) και βεβαίως η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική (p-value < 0,0005, με τον έλεγχο του Wilcoxon, ο οποίος χρησιμοποιήθηκε διότι οι σχετικές τιμές δεν ακολουθούσαν την Κανονική Κατανομή).



Ο ΕΚΜ είναι 0,2% στους μη εμβολιασθέντες με BCG και 1% στους εμβολιασθέντες με BCG. Στο σύνολο των στρατευσίμων (εμβολιασθέντες και μη εμβολιασθέντες με BCG) είναι 0,7%. Η επίδραση αυτή του BCG στη θετικοποίηση της Mantoux είναι στατιστικά σημαντική, καθώς στους έχοντες κάνει BCG το ποσοστό θετικής Mantoux είναι σχεδόν 5-πλάσιο (21,4% έναντι 4,7%).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των γεωγραφικών περιφερειών της χώρας ως προς το δείκτη Μυκοβακτηριδιακής Μόλυνσης (ΔΜΜ).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των εχόντων θετική ή αρνητική mantoux συναρτήσει της συναναστροφής με μετανάστες από χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης.

Με βάση τον τρόπο επιλογής του δείγματος, είναι δυνατόν τα συμπεράσματα της μελέτης να γενικευθούν στον αντρικό πληθυσμό της χώρας και στο σύνολο του πληθυσμού όσον αφορά τον Ετήσιο Κίνδυνο Μόλυνσης (ΕΚΜ).

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν φανερώουν ότι ο Ετήσιος Κίνδυνος Μόλυνσης (ΕΚΜ) στον άρρενα νεανικό Ελληνικό πληθυσμό είναι 0,2% , δηλαδή χαμηλός, παρά την αθρόα εισροή οικονομικών μεταναστών από χώρες με υψηλά ποσοστά φυματίωσης.

## SUMMARY

Tuberculosis is still amongst the most important causes of human morbidity and mortality. The tuberculin skin test is widely used to define the tuberculous infection in the community. Serial representative tuberculin surveys demonstrate the trend of the risk of tuberculin infection. The annual risk of Tuberculosis infection (ARTI) is a key indicator in epidemiology, of the extent of transmission in a community. There have been several suggested methods in order to evaluate the prevalence of Tuberculosis infection using tuberculin skin data. This survey estimates the annual risk of Tuberculosis infection (ARTI) in young hellenic men. The effect of BCG vaccination has also been investigated.

**Materials and Methods:** During the period November 2006-November 2007 tuberculin skin tests were conducted to estimate the prevalence of *mycobacterium tuberculosis* infection and also to determine the ARTI. We used the Mantoux technique with tuberculin PPD-RT 23 with Tween 80, dose 2 IU was used in 7.492 Greek air force military recruits with an average age of 23.57 years. All recruits were examined for previous bacill Calmette-Guérin vaccination through BCG scar. A vast number of personal, epidemiological significance, data of the participants was collected through a specially designed demographic form which was filled in and concerned information regarding their age, geographical birth place and residence, smoking habits, parental occupation, parental and participants' level of education, recent contact with immigrants from high-incidence countries. The ARTI was calculated based on the equation  $R=1-(1-P)^{1/a}$ . (R= annual risk of infection, P= prevalence, a= average age.)

Results: The ARTI was 0.2%, in those who were not previously BCG vaccinated, and this was derived from a tuberculin skin test cut-off point of 10 mm . There were not any statistically significant differences, neither between urban and rural population concerning the positivity of the tuberculin skin test, nor among the population in recent contact with immigrants from high–incidence countries.

Conclusion: The estimated ARTI among young Greek men is 0.2%. This survey demonstrates further decline in the prevalence of TST positivity in young Hellenic enlistees compared to the outcomes of former studies on this population.

**Key Words:** Tuberculosis; Tuberculin skin test; Epidemiology, Greece

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η φυματίωση εξακολουθεί να είναι από τις πιο σημαντικές αιτίες της ανθρώπινης νοσηρότητας και θνησιμότητας . Η δερματική δοκιμασία φυματίνης χρησιμοποιείται ευρέως για τον καθορισμό της φυματιώδους λοίμωξης στην κοινότητα. Επαναλαμβανόμενες έρευνες με την δερμοαντίδραση της φυματίνης καταδεικνύουν την τάση του κινδύνου της φυματικής μόλυνσης. Ο ετήσιος κίνδυνος μόλυνσης (ARTI ) είναι ένας βασικός επιδημιολογικός δείκτης για την έκταση της μετάδοσης της νόσου σε μια κοινότητα . Υπήρξαν αρκετές προτεινόμενες μέθοδοι προκειμένου να αξιολογηθεί ο επιπολασμός της μόλυνσης με δερμοαντίδραση φυματίνης. Αυτή η έρευνα εκτιμά τον ετήσιο κίνδυνο της μόλυνσης ( ARTI ) σε νεαρούς άρρηνες Έλληνες ενήλικες. Εξετάστηκε, επίσης, η επίδραση του εμβολιασμού BCG στη θετικοποίηση της mantoux.

Υλικό και Μέθοδος: Κατά την περίοδο Νοέμβριος 2006-Νοέμβριος 2007 διενεργήθηκε φυματινοαντίδραση σε 7.492 άρρηνες κατατασσόμενους στρατεύσιμους της Πολεμικής Αεροπορίας, με μέσο όρο ηλικίας τα 23,57 χρόνια, για να εκτιμηθεί ο επιπολασμός της λοίμωξης από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, καθώς και για τον προσδιορισμό του ARTI . Χρησιμοποιήσαμε την τεχνική Mantoux με δόση 2 IU φυματίνης PPD - RT 23 με Tween 80. Όλοι οι νεοσύλλεκτοι εξετάστηκαν για προηγούμενο εμβολιασμό BCG με έλεγχο και διαπίστωση εμβολιαστικής-δερματικής ουλής. Σε ειδικό έντυπο συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων όπως: ημερομηνία γέννησης, επάγγελμα ιδίου και πατρός, επίπεδο εκπαίδευσης ιδίου και πατρός, τόπος κυρίας διαμονής, τόπος γέννησης, τόπος καταγωγής γονέα, πρόσφατη επαφή με μετανάστες από χώρες με

υψηλή επίπτωση φυματίωσης. Ο ΕΚΜ προσδιορίστηκε ως  $1-(1-P)^{1/a}$ , όπου P ο ΔΜΜ και a η μέση ηλικία των στρατευσίμων.

Αποτελέσματα: Ο ετήσιος κίνδυνος μόλυνσης στους μη εμβολιασμένους με BCG είναι 0,2%, χρησιμοποιώντας σαν cut-off point τα 10 mm της δερμοαντίδρασης. Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη θετικοποίηση της mantoux στους διαμένοντες σε αστική ή αγροτική περιοχή, ούτε μεταξύ των εχόντων θετική ή αρνητική mantoux συναρτήσει της συναναστροφής με μετανάστες από χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης.

Συμπέρασμα: Ο εκτιμώμενος ARTI μεταξύ των νέων Ελλήνων ανδρών είναι 0,2%. Αυτή η έρευνα καταδεικνύει περαιτέρω μείωση του επιπολασμού της θετικής TST σε νεαρούς άρρενες Έλληνες σε σύγκριση με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών για τον πληθυσμό αυτό.

Λέξεις Κλειδιά : Φυματίωση, Δερμοαντίδραση φυματίνης, Επιδημιολογία, Ελλάδα.

## **ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ**

**TB**= Tuberculosis

**AIDS/HIV**= Human immunodeficiency virus

**ΔΜΜ**= Δείκτης Μυκοβακτηριακής Μόλυνσης

**ΕΚΜ**= Ετήσιος Κίνδυνος Μόλυνσης

**ΔΥΓ/ΓΕΑ**= Διεύθυνση Υγειονομικού Γενικού Επιτελείου Αεροπορίας

**ΗΠΑ**= Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

**ΕΣΣΔ**= Ένωση Σοβιετικών Σοσιαλιστικών Δημοκρατιών

**WHO**= Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

**BCG**= Bacille Calmette-Guerin

**PPD**= Purified Protein Derivative

**O.T.**= Παλαιά Φυματίνη

**T.U.**= Tuberculin Units

**NTM**= Μη Φυματιώδη Μυκοβακτηρίδια

**IGRAS**= Interferon gamma release assays

**ECDC**= Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου των νόσων

**ΚΕΕΛ**= Κέντρο Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων

**ARTI**= Annual Risk of Tuberculosis Infection

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Lönnroth K, Migliori GB, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J* 2015; 45:928-952.
2. Blasi F, Barnes PJ, Gaga M, et al. Future directions for the ERS: presidential plans. *Eur Respir J* 2013; 42: 875-880.
3. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. *Eur Respir J* 2002; 19: 765-775.
4. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, et al. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med* 2009; 68: 2240-2246.
5. Zumla A, Atun R, Maeurer M, et al. Eliminating tuberculosis and tuberculosis-HIV co-disease in the 21<sup>st</sup> century: key perspectives, controversies, unresolved issues, and needs. *J Infect Dis* 2012; 205: Suppl. 2, S141-S146.
6. Story A, Murad S, Roberts W, et al. Tuberculosis in London: The importance of homelessness, problem drug use and prison. *Thorax* 2007; 62: 667-671.
7. Ali M. Treating tuberculosis as a social disease. *Lancet* 2014; 383:2195.
8. Rose AMC, Watson JM, Graham C et al. Tuberculosis at the turn of the century: results of a national survey. *Thorax* 2001; 56: 173-179.
9. Ormerod L. Πνευμονολογία Gibson GJ. Εκδόσεις Mendor 2003; 38: 944.

10. World Health Organization. Global Tuberculosis report 2014. Document WHO/HTM/TB/2014.08. Geneva, WHO, 2014.
11. Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. Edition 1. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 1999.
12. Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Tr bucq A. Tuberculosis guide for low income countries, 4<sup>th</sup> ed. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 1996.
13. Clancy L, Rieder HL, Enarson DA, Spinaci S. Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. Based on a workshop held at Wolfheze, Netherlands, 4-9 March 1990, under the joint auspices of the IUATLD (Europe region) and WHO. Eur Respir J 1991; 4: 1288-1295.
14. Diel R, Loddenkemper R, Zellweger jp, et al. Old ideas to innovate tuberculosis control: preventive treatment to achieve elimination. Eur Respir J 2013; 42:785-801.
15. Ormerod L. Πνευμονολογία Gibson GJ. Εκδόσεις Mendor 2003; 38: 945.
16. Πολυζωγόπουλος Δ., Πολυχρονόπουλος Βλ.: Κλινική Πνευμονολογία, Β' ΕΚΔΟΣΗ, 2005; 1601- 1605.
17. Morse D, Brothwell DR, Ucko PJ. Tuberculosis in ancient Egypt. Am Rev Respir Dis 1964; 90: 524.
18. Anon. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organisation. Tubercle 1991; 72: 1.
19. Gryzbowski S. Tuberculosis in the third world. Thorax 1991 46; 689



20. Tala E, Kochi E. Elimination of tuberculosis from Europe and the World. *Eur Respir J* 1991; 4: 1159.
21. Leading Article. The global challenge of tuberculosis. *Lancet* 1994; 344: 277.
22. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2012. Geneva, WHO,2012. *ERJ VOLUME43/NUMBER 1/ JANUARY 2014* pag 179
23. Nunn P, Elliot AM, Mcadam KPWJ. Impact of human immunodeficiency virus on tuberculosis in developing countries. *Thorax* 1994; 49: 511.
24. Raviglione MC. The TB epidemic from 1992 to2002. *Tuberculosis (Edinb)* 2003; 83:4-14.
25. Glaziou P, Floyd K, et al. Global epidemiology of tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 3-16.
26. Falzon D, Mirzayev F, Wares F, et al. Multidrug-resistant tuberculosis around the world: what progress has been made? *Eur Respir J* 2015; 45: 150-160.
27. Tanimura T, Jaramillo E, Weil D, et al. Financial burden for tuberculosis patients in low- and middle-income countries: a systematic review. *Eur Respir J* 2014; 43: 1763-1775.
28. Sotgiu G, Mauch V, Migliori GB, et al. Evidence-based, agreed-upon health priorities to remedy the tuberculosis patient's economic disaster. *Eur Respir J* 2014; 43: 1563-1566.
29. Migliori GB, Sotgiu G, D'Ambrosio L, et al. TB and MDR/XDR-TB in European Union and European Economic Area countries: managed or mismanaged? *Eur Respir J* 2012; 39: 619-625.

30. Κ. Κωνσταντίνου, Γ. Δημόπουλου. Πολυανθεκτική Φυματίωση- Λοιμώξεις του Αναπνευστικού Συστήματος. Εκδόσεις Παρισιάνος, 2010 σελ:513-518.
31. Koch R. Die Aetiologie der Tuberculose, a translation by Berna and Max Pinner with an introduction by Allen K. Krause. Am Rev Tuberc 1932; 25:285
32. David HL. Bacteriology of the Mycobacterioses. US Department of Health, Education and Welfare, PHS, CDC, Washington DC, 1976.
33. World Health Organization. Global tuberculosis control 2011. WHO/HTM/TB/2011.16. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
34. Πολυζωγόπουλος Δ, Πολυχρονόπουλος Βλ. Κλινική πνευμονολογία, Β έκδοση 2005; 18: 1598-1599.
35. Davis CE, Carpenter JL, Mcallister CK et al. Tuberculosis. Cause of death in antibiotic era. Chest 1985; 88:726.
36. Lönnroth K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control. Semin Respir Crit Care Med 2008; 29:481.
37. Raviglione M.R., Snider D.E. Jr., Kochi A.: Global epidemiology of tuberculosis- Morbidity and mortality of a world-wide epidemic. JAMA 1995;273:220-226.
38. World Health Organization. Global tuberculosis control 2011. WHO/HTM/TB/2011.16. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
39. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf) (Accessed on November 18, 2013).

40. Seaton A, Seaton D, Leitch A G. Crofton και Douglas Νοσήματα του Αναπνευστικού. Εκδόσεις Παρισιάνου 2000; 16: 507.
41. Kent J.H.:The epidemiology of multidrug resistant tuberculosis in the United States. Med. Clin. North Am. 1993, Nov 6: 1391-1409.
42. 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.
43. Nunn P, Mungai M, Nyamwya J et al. The effect of human immunodeficiency virus type-1 on the infectiousness of tuberculosis. Tuberc Lung Dis 1994; 75:25.
44. Grabar S, et al. On behalf of the clinical epidemiology Group of the French hospital database on Hiv: causes of the first AIDS-defining illness and subsequent survival before and after the advent of combined ART. HIV Med 2008, 9(4): 246-256.
45. Frieden T.R., Sterling T., Pablos-Mendez A., et al.: The emergence of drug resistance in New York City. N Engl J Med 1993;328:521-526.
46. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) (Accessed on November 11, 2014).
47. Hopewell P.C., Bloom B.R.: Tuberculosis and other Mycobacterial Diseases. In Murray-Nadel: Textbook of Respiratory Medicine W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000; pp. 1043-1105.

48. Ελληνική Ένωση κατά της Φυματίωσης και των Νόσων του Αναπνευστικού Συστήματος (ΕΕΚΦΝΑΣ): Θέσεις ομοφωνίας για τη φυματίωση στην Ελλάδα, 1989, Αθήνα.
49. Κατσογιαννόπουλος Β.: Το πρόβλημα Φυματίωση- Επιδημιολογία. Ιατρική 1981; 40: 428-434.
50. Γιατρομανωλάκης Ν., Μπαχλιτζανάκης Ν,: Επιδημιολογία της Φυματίωσης. Φυματίωση, περιοδικές εκδόσεις της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας, 1997; σελ. 57-80.
51. Davis CE, Carpenter JL, Mcallister CK et al. Tuberculosis. Cause of death in antibiotic era. Chest 1985; 88: 726.
52. Davis CE, Carpenter JL, Mcallister CK et al. Tuberculosis. Cause of death in antibiotic era. Chest 1985; 88: 726.
53. Selby C, Thomson D, Leitch AG. Deaths in notified cases of tuberculosis in Edinburgh: 1983-92. Respir Med 1995; 89:369.
54. The Tuberculin Skin Test: Dixie E. Snider Jr. Am Rev Resp Dis 1982; 125: 108-120.
55. Koch R. Uber bacteriologische forschung. Dtsch Med Wonchenschr 1890; 16:756. (Translated in Lancet 1890; ii: 673).
56. Seibert SB, Glenn JT. Tuberculin purified protein derivative: preparation and analyses of a large quantity for standard. Am Rev Tuberc 1941; 44:9.
57. Snider DE. The tuberculin skin test. Am Rev Respir Dis 1982; 125:108.

58. Furcolow ML, Hewell B, Nelson WE, Palmer CE. Quantitative studies of the tuberculin reaction I. Titration of tuberculin sensitivity and its relation to tuberculous infection. US Public Health Rep 1941; 56:1082.
59. Who Tuberculosis Research Office. Further studies of geographic variation in naturally acquired tuberculin sensitivity. Bull WHO 1955; 12:630.
60. Target tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. Am J Respir Crit Care Med 2000, 161(4 pt):S221-S247.
61. Menzies D, Doherty TM. Diagnosis of latent tuberculosis infection. In: Reichman and Hershfield's Tuberculosis, a comprehensive international approach, Raviglione MC (Ed), Informa Healthcare USA, New York 2006. p.215.
62. American Thoracic Society. The tuberculin skin test. Am Rev Respir Dis 1981; 124:356.
63. Department of Health. Immunisation Against Infectious Disease. London: HMSO, 1990.
64. Seaton A, Seaton D, Leitch A G. Crofton και Douglas Νοσήματα του Αναπνευστικού. Εκδόσεις Παρισιάνου 2000; 16: 515.
65. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis 1993; 17(6): 968-975.

66. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:1192.
67. A World Atlas of BCG Vaccination Policies and Practices <http://www.bcgatlas.org/> (Accessed on April 01, 2009).
68. The Online TST/QFT Interpreter. Version 2.0. <http://www.tstin3d.com/index.html> (Accessed on September 24, 2010).
69. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium Tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27:3.
70. Kampmann B, Whittaker E, Williams A, et al. Interferon- $\gamma$  release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. *Eur Respir J* 2009; 33: 1374-1382.
71. Gideon HP, Flynn JL. Latent tuberculosis: what the host “see”? *Immunol Res* 2011; 50: 202-212.
72. Canessa PA, Fasano L, Laveccia MA, et al. Tuberculin skin test in asymptomatic HIV seropositive carriers. *Chest* 1989; 96(5): 1215-1216.
73. Seaton A, Seaton D, Leitch A G. Crofton και Douglas Νοσήματα του Αναπνευστικού. Εκδόσεις Παρισιάνου 2000; 16: 517.
74. Styblo K, Meijer J, Sutherland I. The transmission of tubercle bacilli. Its trend in a human population. *TSRU Report no. 1. Bull IUAT* 1969; 42: 5.
75. Sutherland I, Fayers PM. The association of the risk of tuberculous infection with age. *Bull IUAT* 1975; 50: 70.

76. Sutherland I. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. *Adv Tubercul Res* 1976; 19: 1.
77. Seaton A, Seaton D, Leitch A G. Crofton και Douglas Νοσήματα του Αναπνευστικού. Εκδόσεις Παρισιάνου 2000; 16: 508.
78. Bleiker MA. Epidemiological trends in low prevalence countries. *Bull IUAT* 1974; 49: 128.
79. Clancy L, Rieder HL, Enarson DA, Spinachi S. Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. *Eur Respir J* 1991; 4: 1283-1295.
80. Udhwadia ZF. India. In: Davies PDO, ed. *Clinical tuberculosis*, 2<sup>nd</sup> ed. London: Chapman & Hall; 1998: 592-606.
81. Mwinga A. Africa. In: Davies PDO, ed. *Clinical tuberculosis*, 2<sup>nd</sup> ed. London: Chapman & Hall; 1998: 619-630.
82. Rieder HL, Zellweger JP, Raviglione MC et al. Tuberculosis control in Europe and international migration. *Eur Respir J* 1994; 7: 1545-1553.
83. [www.phls.co.uk/facts/TB/index.htm](http://www.phls.co.uk/facts/TB/index.htm).
84. Leitch AG. Control of tuberculosis in low prevalence countries. In: Davies PDO, ed. *Clinical Tuberculosis*. London: Chapman & Hall, 1994: 313.
85. Capwell S, France A, Anderson M, Leitch AG. The diagnosis and management of tuberculosis in common hostel dwellers. *Tubercle* 1986; 67:125.

86. Patel KR. Pulmonary tuberculosis in residents of lodging houses, night shelters and common hostels in Glasgow: a 5-year prospective study. *Br J Dis Chest* 1985; 79:60.
87. Nolan CM, Elarth AM, Bass AH et al. An outbreak of tuberculosis in a shelter for homeless men. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 257.
88. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug abusers with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989; 320:545.
89. Rieder HL, Zellweger J-P, Raviglione MC, Keizer ST, Migliori GB. Tuberculosis control in Europe and international migration. *Eur Respir J* 1994; 7: 1545.
90. Wang J-S, Allen EA, Enarson DA, Grzybowski S. Tuberculosis in recent Asian immigrants to British Columbia, Canada, 1982-1985. *Tubercle* 1991; 72:277.
91. Anon. Tuberculosis in old age. *Tubercle* 1983; 64:69.
92. Capewell S, Leaker AR, Leitch AG. Tuberculosis in NHS staff: is it a problem? *Thorax* 1986; 41: 708.
93. Ιορδάνογλου, «Συμπόσιο Φυματίωσης», ΠΝΕΥΜΟΝ. ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠ. ΑΘΗΝΩΝ, 401 ΓΣΝΑ ΑΘΗΝΑ 1988, πρακτικά σελ7-9.
94. Θ. Λιώκης- Εξέλιξη της tbc στην Ελλάδα ΠΝΕΥΜΟΝ. ΚΛΙΝ, ΠΑΝΕΠ. ΑΘΗΝΩΝ «Συμπόσιο Φυματίωσης» Αθήνα 401 ΓΣΝΑ 1988 πρακτ. Σελ. 11-20.
95. Ν. Γιατρομανωλάκης. «Επιδημιολογία και παθογένεια της Φυματίωσης» Πνεύμον. 1991 S, τ. 4, Νο 16, σελ. 84-87.
96. ΕΕΚΦΝΑΣ «Θέσεις ομοφωνίας για τη Φυματίωση στην Ελλάδα» Αθήνα 1990.



97. Θ. Στεφάνου. «Φυματίωση: κατάσταση στην Ελλάδα σήμερα» ΠΝΕΥΜ. ΚΛΙΝ. ΠΑΝΕΠ. ΑΘΗΝΩΝ «Συμπόσιο Φυματίωσης» 401 ΓΣΝΑ ΑΘΗΝΑ 1988. Πρακτ. Σελ. 21-29.
98. Sutherland I, Lindgren I. The protective effect of BCG vaccination as indicated by autopsy studies. *Tubercle* 1970; 60: 225.
99. Πολυζωγόπουλος Δ, Πολυχρονόπουλος Βλ. Κλινική πνευμονολογία, Β έκδοση 2005; 18: 1636-1641.
100. Luelmo F. BCG vaccination. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:70.
101. Ten Dam HG. Research on BCG vaccination. *Adv Tuberc Res* 1984; 21: 79.
102. British Medical Research Council. Freeze dried BCG vaccine. Stability of vaccine under different conditions of storage and persistence of tuberculin sensitivity in schoolchildren after vaccination. *Br Med J* 1960; 2:979.
103. World Health Organisation. Requirements for dried BCG vaccine. Technical Report Series No.329. Geneva: WHO, 1966: 25.
104. WHO Expert Committee on Biological Standardisation. Requirements for dried BCG vaccine. Technical Rep Series No.745.
105. Ross JD, Willison JC. Tuberculosis in Edinburg: BCG vaccination and Heaf tuberculin grades at school. *Scot Med J* 1971; 16: 443.
106. Springett VH. BCG vaccination in Birmingham: an assessment of its contribution to tuberculosis control 1956-67. *Tubercle* 1969; 50: 159.
107. Research Committee of the British Thoracic Association. Effectiveness of BCG vaccination in Great Britain in 1978. *Br J Dis Chest* 1980; 74: 215.

108. Curtis HM, Leck I, Bamford FN. Incidence of childhood tuberculosis after neonatal BCG vaccination. *Lancet* 1984; i:145.
109. Public Health Laboratory Service Communicable Disease Surveillance Centre. BCG vaccination. *Br Med J* 1983; 286: 876.
110. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *LAMA* 1994; 271: 698.
111. Faurholt-Jepsen D, Range N, Praygod G, et al. BCG protects against tuberculosis irrespective of HIV status: a matched case-control study in Mwanza, Tanzania. *Thorax* 2013; 68: 288-289.
112. Zelner JL, Murray MB, Becerra MC, et al. Bacillus Calmette-Guérin and isoniazid preventive therapy protect contacts of patients with tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 853-859.
113. Agnes Hamzaoui, Sadok Yaalaoui, Fatma Tritar Cherif, et al. Childhood tuberculosis: a concern of the modern world. *Eur Resp Review* 2014; vol 23, Number 133: 278-291.
114. Shann F. Nonspecific effects of vaccines and the reduction of mortality in children. *Clin Ther* 2013; 35: 109-114.
115. Davies P. Ο Έλεγχος της φυματίωσης. *Πνευμονολογία* Gibson G J, 2003; 38: 972.
116. Ten Dam HG, Hitze K. BCG vaccination on the newborn and young infants. *WHO/TRI/Scg/* 1979; 79: 12.

117. Von Reyn CF, Vuola JM. New vaccines for the prevention of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2002; 35:465.
118. Hoft DF. Tuberculosis vaccine development: goals, immunological design, and evaluation. *Lancet* 2008; 372: 164.
119. Von Reyn CF, Mtei L, Arbeit RD, et al. Prevention of tuberculosis in Bacille Calmette-Guérin-primed, HIV-infected adults boosted with an inactivated whole-cell mycobacterial vaccine. *AIDS*; 24-675.
120. Evans TG, Brennan MJ, Barker L, et al. Preventive vaccines for tuberculosis. *Vaccine* 2013; 31: Suppl. 2, B223-B226.
121. Dara M, Acosta CD, Rusovich V, et al. Bacille Calmette-Guerin vaccination: the current situation in Europe. *Eur Respir J* 2014; 43: 24-35.
122. Hatherill M, Verver S, Mahomed H. Consensus statement on diagnostic end points for infant tuberculosis vaccine trials. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 493-501.
123. Montagnani C, Chiappini E, Galli L, et al. Vaccine against tuberculosis: what's new? *BMC Infect Dis* 2014; 14: Suppl.1, S2.
124. Ferebbe SH: Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Advances in Tuberculosis Research* 1969, 17: 28-106.
125. Styblo K. Epidemiology of tuberculosis. In *Selected Papers*, Vol 24. The Hague, The Netherlands. Tuberculosis Association 1991, pp.55-66.
126. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. World Health Organization, Geneva, 2015. WHO/HTM/TB/2015.01. Geneva, WHO, 2015.
127. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3:847.

128. Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004; 350:2060.
129. Rieder HL. Interventions for Tuberculosis Control and Elimination. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2002.
130. Diel R, Loddenkemper R, Zellweger J-P, et al. Old ideas to innovate tuberculosis control: preventive treatment to achieve elimination. *Eur Respir J* 2013; 42: 785-801.
131. D'Ambrosio L, Dara M, Tadolini M, et al. Tuberculosis elimination: theory and practice in Europe. *Eur Respir J* 2014; 43: 1410-1420.
132. José Moura Meireles, Rita Gaio, Raquel Duarte. Factors influencing tuberculosis screening in healthcare workers in Portugal. *Eur Respir J* 2015; 45: 834-838.
133. Horsburgh CR Jr, Rubin EJ. Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2011; 364:1441.
134. Mancuso JD, Tribble D, Mazurek GH, et al. Impact of targeted testing for latent tuberculosis infection using commercially available diagnostics. *Clin Infect Dis* 2011; 53:234.
135. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis. Principles and recommendations. WHO/HTM/TB/2013.04. Geneva, World Health Organization, 2013.
136. Rieder H. Annual Risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J* 2005; 25: 181-185.

137. Prevention and control of tuberculosis in migrant farm workers. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. MMWR Recomm Rep 1992; 41 (RR-10):1-15.
138. Braun MM, Truman BI, Maguire B, et al. Increasing incidence of tuberculosis in a prison inmate population. Association with HIV infection. JAMA 1989; 261(3): 393-397.
139. Cantwell MF, Snider DE Jr., Cauthen GM, Onorato IM. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. JAMA 1994; 272(7):535-539.
140. McKenna MT, McCray E, Onorato I. The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in the United States, 1986 to 1993. N Engl J Med 1995; 332(16):1071-1076.
141. Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. N Engl J Med 1995; 332(2):92-98.
142. Stead WW. Tuberculosis among elderly persons: an outbreak in a nursing home. Ann Intern Med 1981; 94(5):606-610.
143. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patient with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1999; 340(5):367-373.
144. Snider DE Jr. The relationship between tuberculosis and silicosis. Am Rev Respir Dis 1978; 118(3):455-460.
145. Μπάζα Α. Παπαευαγγέλου Γ. Μπάζας Θ. Μπάζας Β. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της Φυματίωσης στην Ελλάδα. Mat. Med. Greca 1979. 7: 233-238.

146. Mac Mahon B. and Pugh F. «Epidemiology: Principles and Methods» Little Brown and Co. Boston, 1970.
147. WHO Tuberculosis Research Office: Further studies on geographic variations in naturally reacquired tuberculin sensitivity. Bull. WHO 1955 12:63-83.
148. Comstock G. Frost revised: The modern epidemiology of tuber-culosis. Am. Journ. Epid. 1975 101: 363-82.
149. Styblo K Meijer J. Recent advances in tuberculosis epidemiology with regard to formulation on readjustment of control programmes Bull. Un. Int. Tuberc. 53, 4, 283.
150. Μπαχλιτζανάκης Ν. Κλινική αξιολόγηση της φυματινοαντίδρασης κατά Mantoux. Δ΄ Παγκρ. Ιατρ. Συνέδριο Ρέθυμνο 1985 τομ. Πρακτ. Σελ. 535-538.
151. Γιατρομανωλάκης Ν. Ζουμπούλης Χ. Βολίκας Κ. Και συν. Δείκτες μυκοβακτηριακής μόλυνσης σε νεαρές ηλικίες στην Ελλάδα κατά τα έτη 1981-1986 Ιατρική 1988, 54: 437-47.
152. Γιατρομανωλάκης Ν. Μπαχλιτζανάκης Ν. Φυματίωση ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ, ΑΘΗΝΑ 2004, κεφ 2 σελ74.
153. Δημοηλιόπουλος Ι. Διγαλάκης Β.: Η φυματινοαντίδρασις εις νεοσύλλεκτους οπλίτας. Ιατρ Επιθ Ενοπλ Δυν 1970, 4: 343-349.
154. Bouros D. Demoiliopoulos J. Moschos M. Panagou P. Demoiliopoulos D. Konstantopoulos S. Siafakas N. Tuberculin Sensitivity trends in Hellenic army recruits during the period 1981-91. Tubercle and Lung Dis. (1995) 76: 126-129.

155. Maes M, Verhagen LM, Ortega D, et al. Influence of Bacille Calmette-Guérin on tuberculin skin testing in Venezuelan Amerindians in high tuberculosis burden areas. *J Infect Dev Ctries* 2014; 8: 176-183.
156. Σταυρόπουλος Κ, Μπίτσιος Α. BCG και φυματινοαντίδραση εις την ηλικίαν του στρατεύσιμου. *Πνευμ Φυματ Επιθ* 1963, 4:133-143.
157. Δημακόπουλος Α. Επιδημιολογική έρευνα επί της δι' ατύπων μυκοβακτηριδίων μολύνσεως νεοσυλλέκτων οπλιτών. Διατριβή και διδακτορία, Αθήναι 1970.
158. Μιχαήλ ΑΙ, Γιατρομανωλάκης Ν, Μαρατζίδου Α, Μιχόπουλος Ι, Καλλιφρονάς Μ, Κηπιώτης Ν. Δείκτης διαμολύνσεως από το μυκοβακτηρίδιο της φυματιώσεως σε νεαρές ηλικίες στην Ελλάδα. *Ιατρ Επιθ Ενοπλ Δυν* 1981,15:109-112.
159. D'Amelio R, Stroffolini T, Biselli R, Molica C, Cotichini R, Bernardini G et al. Tuberculin skin reactivity in Italian military recruits tested in 1996-1997. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, 19: 200-204.
160. Jentoft HF, Omenaas E, Eide GE, Gulsvik A. Tuberculin reactivity: Prevalence and predictors in BCG-vaccinated young Norwegian adults. *Respir Med* 2002, 96: 1033-1-39.
161. Franken WP, Timmermans JF, Prins C, Sloodman EJ, Dreverman J, Bruins H et al. Comparison of Mantoux and QuantiFERON TB Gold tests for diagnosis of latent tuberculosis infection in Army personnel. *Clin Vaccine Immunol* 2007, 14: 477-480.
162. Smith B, Ryan MA, Gray GC, Polonsky JM, Trump DH. Tuberculosis infection among young adults enlisting in the United States Navy. *Int J Epidemiol* 2002, 31: 934-939.

163. Mazurek GH, Zajdowicz MJ, Hankinson AL, Costigan DJ, Toney SR, Rothel JS et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis infection in United States Navy recruits using the tuberculin skin test or whole-blood interferon-gamma release assays. *Clin Infect Dis* 2007, 45: 826-836.
164. American Thoracic Society. "Diagnostic standards and classification of Tuberculosis". *Am Rev Respir-Disease* 1990; 142 (6 pt 1): 1470.
165. Pickwell S.M. Positive PPD and Chemioprophylaxis for Tuberculosis infection. *Amer Fam Physician*, June 1995, Vol. 51, No 8: 1919-1934.
166. Target tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep*. pp1-51. 2000 June 9.







---

i