



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«Η διερεύνηση της λανθάνουσας φυματίωσης μεταξύ των
εργαζομένων υγειονομικής περίθαλψης του
Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων με
συνδυασμό δερματικής αντίδρασης (TST) και INF-γ (IGRA).
Ο ρόλος της κοινοτικής νοσηλευτικής»**

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΧΑΡΙΣΗΣ
MSc ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΕΠΙΣΚΕΠΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2014



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«Η διερεύνηση της λανθάνουσας φυματίωσης μεταξύ των
εργαζομένων υγειονομικής περίθαλψης του
Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων με
συνδυασμό δερματικής αντίδρασης (TST) και INF-γ (IGRA).
Ο ρόλος της κοινοτικής νοσηλευτικής»**

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΧΑΡΙΣΗΣ
MSc ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΕΠΙΣΚΕΠΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2014

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης του κ. Χαρίση Αλέξανδρου: 8-4-2010

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 683^α/11-5-2010

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Δασκαλόπουλος Γεώργιος Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας

Μέλη

Κωνσταντόπουλος Σταύρος Καθηγητής Παθολογίας- Πνευμονολογίας

Μπουραντάς Κωνσταντίνος Καθηγητής Παθολογίας-Αιματολογίας, μέλος

Ανασύσταση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Αριθμ Συνεδρ. 704^α/25-1-2011

Επιβλέπων

Δασκαλόπουλος Γεώργιος Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας

Μέλη

Κωνσταντόπουλος Σταύρος Καθηγητής Παθολογίας- Πνευμονολογίας

Κωνσταντινίδης Αθανάσιος Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 4-6-2010

«Η διερεύνηση της λανθάνουσας φυματίωσης μεταξύ των εργαζομένων υγειονομικής περιθαλψής του ΠΓΝΙ με συνδυασμό δερματικής αντίδρασης (TST) και INF -γ (IGRA). Ο ρόλος της κοινωτικής νοσηλευτικής.»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 764^α/17-6-2014

1. Κωνσταντόπουλος Σταύρος Ομότιμος Καθηγητής Πνευμονολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Λεβειδιώτου-Στεφάνου Σταματίνα Καθηγήτρια Μικροβιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Νάκος Γεώργιος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
4. Δαλαβάγκα Παναγιώτα-Άννα Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ανατομίας-Ιστολογίας-Εμβρυολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Δασκαλόπουλος Γεώργιος Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων

6. Κωνσταντινίδης Αθανάσιος Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Τατσιώνη Αθηνά Επίκουρη Καθηγήτρια Γενικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 9-7-2014

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Φωτόπουλος Ανδρέας

Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής



Στην οικογένειά μου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η Διδακτορική αυτή διατριβή απετέλεσε το επιστέγασμα μιας επίπονης προσπάθειας από μέρους μου στον χώρο του ΠΓΝΙ και επισφράγιση της 23/ετούς επαγγελματικής εμπειρίας την οποία απέκτησα με την συμμετοχή μου στις δραστηριότητες της Πνευμονολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου μας στο θέμα της διερεύνησης της πνευμονικής φυματίωσης.

Κατά το χρονικό αυτό διάστημα μου δόθηκε η ευκαιρία υπό την καθοδήγηση του Ομότιμου καθηγητή κ. Σταύρου Κωνσταντόπουλου και τους συνεργάτες του, να αποκτήσω σημαντικές γνώσεις και δεξιότητες, κατευθυνόμενος διαρκώς από το επιστημονικό του κύρος και την ευαισθησία του επάνω στο θέμα της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας και της πεποίθησής του στον σημαντικό ρόλο που μπορεί να παίζει στον έλεγχο της φυματίωσης ο θεσμός του Επισκέπτη Υγείας. Η φυματίωση είναι τόσο παλιά νόσος όσο ο άνθρωπος και έχει προκαλέσει μεγάλες επιδημίες με σοβαρές επιπτώσεις στην νοσηρότητα και θνησιμότητα των ανθρώπων κυρίως προ της εισαγωγής στην θεραπεία των αντιφυματικών φαρμάκων.

Ορόσημο για την αντιμετώπιση της νόσου απετέλεσε η από τον Robert Koch το 1882 η απομόνωση του Μυκοβακτηριδίου της Φυματίωσης ή βάκιλλου του Koch όπως ονομάστηκε προς τιμήν του.

Στα πλαίσια της προσπάθειας επισήμανσης της φυματικής νόσου κατά την πρώτη 10/ετία του 19^{ου} αιώνα παρασκευάσθηκε ένας ειδικός αντιγονικός παράγοντας η φυματίνη, η οποία είναι προϊόν υλικού εκχυλίσματος μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης, κατόπιν βρασμού και αφαίρεσης των πρωτεϊνικών των στοιχείων με παραμονή της αντιγονικής τους δύναμης. Η φυματίνη αποτελεί ένα μείγμα 200 περίπου αντιγόνων τα οποία είναι παρόντα εκτός από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και σε ορισμένα είδη άλλων μυκοβακτηριδίων (άτυπα) αλλά και στο εμβόλιο BCG, το οποίο παρασκευάσθηκε μετά από επανειλημμένες ανακαλλιέργειες ζώντων εξασθενημένων μυκοβακτηριδίων βόειου τύπου από τους Calmette και Guerin σε μια προσπάθεια αναχαίτισης της νόσου το 1921. Εξαιτίας της σύνθεσής της μειώνεται σε ένα βαθμό η ειδικότητά της στη διαγνωστική προσέγγιση της φυματικής νόσου λόγω του ότι δίνει μεγάλο αριθμό ψευδώς θετικών αντιδράσεων.

Έτσι, έγιναν προσπάθειες ώστε να βρεθεί κάποια πιο αξιόπιστη μέθοδος διερεύνησης της μόλυνσης από το *M.tuberculosis*, η οποία θα ήταν πιο ειδική και πιο

ευαίσθητη διαγνωστικά από τη δερματική δοκιμασία. Οι έρευνες οδήγησαν σε νέες μεθόδους, οι οποίες βασίζονται στην εξέταση ολικού αίματος των ατόμων που έχουν έρθει σε επαφή με το *M.tuberculosis*. Ελέγχουν την παραγωγή ιντερφερόνης- γ από τα Τ κύτταρα των ατόμων αυτών, αφού πρώτα διεγερθούν από αντιγόνα του μυκοβακτηριδίου στα δοκιμαστικά σωληνάρια των μεθόδων.

Με την εργασία αυτή γίνεται βασική προσπάθεια σύγκρισης του βαθμού της διαγνωστικής αξίας των δύο μεθόδων (δερμοαντίδρασης Mantoux και T-IGRA) για την Κλινική αξιολογήσή τους και διαιρείται σε δυο μέρη, το Γενικό και το Ειδικό μέρος. Στα επιμέρους κεφάλαια του Γενικού Μέρους περιέχονται και αναπτύσσονται στοιχεία σχετικά με τη φυματίωση. Συγκεκριμένα: η ιστορική αναδρομή και επιδημιολογία της φυματίωσης, οι μορφές φυματιώδους λοίμωξης, οι παράγοντες κινδύνου, η κλινική εικόνα, οι διαγνωστικές εξετάσεις, η θεραπεία, η αναγκαιότητα επιτήρησης της φυματίωσης, επαγγελματικά νοσήματα του πνεύμονα και φυματίωση, ο ρόλος της κοινοτικής νοσηλευτικής και του επισκέπτη υγείας στον έλεγχο της φυματίωσης.

Στο Ειδικό μέρος περιγράφεται το πειραματικό πρωτόκολλο με τα χαρακτηριστικά τού υπό μελέτη πληθυσμού και τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν. Ακολούθως αναλύονται τα αποτελέσματα και στη συνέχεια πραγματοποιείται κριτική συζήτηση πάνω σε αυτά.

Η εργασία δημοσιεύτηκε στο περιοδικό International Journal of Tuberculosis and Lung Disease (IJTLD), INT J TUBERC LUNG DIS 18(9):1040–1046.

Θέλω στο σημείο αυτό να ευχαριστήσω όλους, όσους υποστήριξαν την υποψηφιότητα και την επιλογή μου ως υποψήφιο Διδάκτορα στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Συγκεκριμένα, ευχαριστώ τα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, κ. Γ. Δασκαλόπουλο Αναπληρωτή Καθηγητή Πνευμονολογίας (Επιβλέποντα), τον κ. Στ. Η. Κωσταντόπουλο Ομότιμο Καθηγητή Πνευμονολογίας, τον κ. Αθ. Κωνσταντινίδη Επίκουρο Καθηγητή Πνευμονολογίας της Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για τη συνεργασία στην επιλογή του θέματος, το σχεδιασμό, τις υποδείξεις στη συγγραφή της εργασίας.

Ευχαριστώ την Επίκουρη Καθηγήτρια Μικροβιολογίας, κ.Γκαρτζονίκα Κων/να, που χωρίς τη συνδρομή της, στο εργαστηριακό κομμάτι της έρευνας, δεν θα ήταν εφικτή η διενέργεια της έρευνας.

Ευχαριστώ τη Επίκουρη Καθηγήτρια Γενικής Ιατρικής, κ. Τατσιώνη Αθηνά, για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης.

Ευχαριστώ τη γραμματέα του Τομέα Πνευμονολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Ε. Πρεβεζιάνου για την πολύτιμη βοήθειά της.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στη σύζυγό μου Άννα και το γιο μου Χρήστο για τη υπομονή και τη στήριξη στην προσπάθειά μου.

Με την κρίση μου, ως Διδάκτορας του Ιατρικού Τμήματος της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κλείνει ένας κύκλος σπουδών που ξεκίνησε το 1984 ως πρωτοετής φοιτητής στα ΤΕΙ Αθήνας. Το κλείσιμο αυτού του κύκλου τυγχάνει να συμπίπτει με το άνοιγμα ενός νέου κύκλου σπουδών, πιο σημαντικού, του γιου μου Χρήστου.

Εύχομαι στο γιό μου, να έχει μια ευτυχισμένη ζωή και μια λαμπρή σταδιοδρομία σε αυτό που επέλεξε να κάνει.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Συνοτομογραφίες	21
-----------------------	----

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	25
1.1 Ιστορική αναδρομή της φυματίωσης	27
1.2 Επιδημιολογία της φυματίωσης	29
1.2.1 Φυματινικός Δείκτης Διαμόλυνσης (ΦΔΔ)	36
1.3 Είδη Μυκοβακτηριδίων	38
1.3.1 Μυκοβακτηρίδια παθογόνα για τον άνθρωπο	38

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

Μορφές φυματιώδους λοίμωξης

2.1 Φυματίωση από <i>M.tuberculosis complex</i>	45
2.1.1 Τρόπος μετάδοσης της φυματίωσης	45
2.1.2 Παθογένεια της φυματίωσης	46
2.1.2.1 Πρωτοπαθής λοίμωξη	46
2.1.2.2 Μεταπρωτοπαθής φυματίωση	51
2.1.3 Παράγοντες κινδύνου νόσησης	52
2.1.4 Κλινικές εκδηλώσεις φυματιώδους λοίμωξης	56
2.1.4.1 Πνευμονική φυματίωση	57
2.1.4.1.1 Κλινική εικόνα	58
2.1.4.1.2 Διάγνωση	59
2.1.4.1.3 Επιπλοκές	73
2.1.4.1.4 Μέτρα πρόληψης και ελέγχου της φυματίωσης	74
2.1.4.2 Εξωπνευμονική φυματίωση	76
2.2 Λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια	78
2.3 Λέπρα ή νόσος του Hansen	80
2.4 Θεραπεία της Φυματίωσης και άλλων «μυκοβακτηριώσεων»	81

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

Επιτήρηση της Φυματίωσης

3.1 Αναγκαιότητα επιτήρησης της φυματίωσης	87
3.2 Γενικοί και Ειδικοί στόχοι του συστήματος υποχρεωτικής δήλωσης	87
3.3 Προϋποθέσεις ορισμού κρούσματος φυματίωσης	87
3.4 Ευρωπαϊκή στρατηγική επιτήρησης της φυματίωσης	88
3.5 Εθνικό πρόγραμμα ελέγχου της φυματίωσης	90

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

Επαγγελματικά νοσήματα του πνεύμονα και φυματίωση

4.1 Εισαγωγή	99
4.2 Επάγγελμα και Φυματίωση	100
4.2.1 Εργασίες ατόμων με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο	101
4.2.2 Επαγγέλματα με μεγάλη εμφάνιση φυματίωσης λόγω αυξημένης Ευαισθησίας	102
4.2.2.1 Η Πυριτίαση	103
4.2.2.2 Η νόσος των ανθρακωρύχων	105
4.2.3 Επαγγέλματα με αυξημένη έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο	106
4.2.3.1 Υγειονομικοί Υπάλληλοι	107
4.2.3.2 Υπάλληλοι Σωφρονιστικών καταστημάτων	108
4.2.3.3 Ασχολούμενοι με ζώα	110

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

Ο ρόλος του Επισκέπτη/τριας Υγείας στην κοινότητα και στον έλεγχο

της φυματίωσης	113
----------------------	-----

Βιβλιογραφία Γενικού Μέρους	123
--	------------

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή	151
2. Σκοπός	152
3. Υλικό-Μέθοδος	152

4. Αποτελέσματα	154
5. Συζήτηση	167
6. Συμπεράσματα	186
7. Περίληψη	187
8. Summary	190
Πίνακες αποτελεσμάτων	195
Βιβλιογραφία Ειδικού Μέρους	205

Συντομογραφίες:

AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome

BCG: Bacillus Calmette–Guérin

β-Koch: Bacillus Koch

CDC: Centre Disease Control

DALY's: Disability Adjusted Life Years

DNA: Deoxyribonucleic Acid

DOTS: Directly Observed Treatment, Short-course

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

EEUR: Eastern European Region

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EMB: Ethambutol

HIV: Human Immunodeficiency Virus

IGRA: Interferon- γ Release Assay

IFN- γ : Interferon- γ

INH: Isoniazid

IUATLD: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease

LTBI: Latent Tuberculosis Infection

MDR-TB: Multidrug-resistant TB

NTM: Non Tuberculous Mycobacteria

PPD: Purified protein derivative

PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cell

PYR: Pyrazinamide

QFT-GIT: QuantiFERON-TB Gold In Tube

RIF or RMP: Rifampicin

RNA: Ribonucleic Acid

SM: Streptomycin

TB: Tuberculosis

TNF: Tumor Necrosis Factor

TST: Tuberculin Skin Test

WHO: World Health Organization

XDR-TB: Extensively Drug-Resistant Tuberculosis

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φυματίωση αποτελεί ένα από τα σοβαρότερα αίτια νοσηρότητας και θανάτου μικροβιακής αρχής. Η θνητότητα από φυματίωση, πριν την εισαγωγή των αντιφυματικών φαρμάκων, έφτανε το ποσοστό του 50%. Το αίτιο που προκαλεί τη νόσο όπως προαναφέρθηκε είναι το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης (*M.tuberculosis*). Στην συνέχεια απομονώθηκαν και άλλα μυκοβακτηρίδια με μικρότερη λοιμογόνο δύναμη γνωστά ως άτυπα ή περιβαλλοντικά μυκοβακτηρίδια, που προκαλούν νόσο με κλινική εικόνα παρόμοια αλλά ηπιότερης μορφής απο αυτή που προκαλείται από το *M.tuberculosis*. Η φυματίωση εξακολουθεί ακόμη και σήμερα να αποτελεί ένα μείζον υγειονομικό πρόβλημα σε παγκόσμια κλίμακα. Με βάση τα επίσημα στοιχεία της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO) το 1/3 του πληθυσμού της γης έχει μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Περίπου 9 εκατομμύρια υπολογίζονται τα νέα κρούσματα ανά έτος, από τα οποία τα 1,5 εκατομμύρια πεθαίνουν. Το 95% των κρουσμάτων παρουσιάζονται στις αναπτυσσόμενες χώρες. Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, ιδίως μετά την εισαγωγή αποτελεσματικών θεραπευτικών σχημάτων και οργανωμένων αντιφυματικών προγραμμάτων στα προηγμένα υγειονομικά Κράτη, υπήρξε σημαντική μείωση των δεικτών της νόσου παγκοσμίως. Το γεγονός αυτό όμως οδήγησε σε χαλάρωση των μέτρων κατά της νόσου και σε μειωμένη διάθεση κονδυλίων για τον έλεγχό της, με αποτέλεσμα να ανασταλεί η πτωτική πορεία εμφάνισης νέων περιστατικών και αντίθετα να αυξηθεί αιφνίδια σε προηγμένες χώρες (ΗΠΑ) κατά την τελευταία 30/ετία, ενώ στις υπό ανάπτυξη και στις ανατολικοευρωπαϊκές χώρες, να παρουσιάζει ραγδαία επιδείνωση. Σε ορισμένες χώρες, κυρίως της υποσαχάριας Αφρικής, τα κρούσματα της νόσου διπλασιάζονται κάθε 5-10 χρόνια. Στην επανεμφάνιση του προβλήματος της φυματίωσης συνέβαλε σημαντικά το σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS), το άνοιγμα των συνόρων μεταξύ των κρατών με την συνακόλουθη αύξηση της μετανάστευσης, η αύξηση των πολυανθεκτικών μορφών φυματίωσης καθώς επίσης η ανεργία και διάφορες παθήσεις του ανοσοποιητικού συστήματος. Όλα αυτά, αναζωπύρωσαν το ενδιαφέρον πολλών κρατών για τη νόσο και θεωρήθηκε απαραίτητη η αύξηση της χρηματοδότησης για να βρεθούν νέες διαγνωστικές προσεγγίσεις της νόσου, νέα φάρμακα και εμβόλια, αλλά και να

δημιουργηθούν νέα προγράμματα επιτήρησης της νόσου, με σκοπό την έγκαιρη ανίχνευση νέων περιστατικών.¹

Η φυματίωση σήμερα διαγιγνώσκεται με επιτυχία (όχι πάντοτε), θεραπεύεται αποτελεσματικά με την ορθή αγωγή, προλαμβάνεται σε σημαντικό βαθμό και κατά συνέπεια μπορεί να ελεγχθεί αποτελεσματικά με την ορθή εφαρμογή προγραμμάτων ελέγχου της. Παρόλα αυτά, συνεχίζει να αποτελεί μείζον υγειονομικό πρόβλημα παγκοσμίως, αφού τα προγράμματα αυτά δεν εφαρμόζονται πλήρως είτε επειδή δεν υπάρχει η βούληση για άρτια οργάνωσή τους είτε επειδή δε διατίθενται οι απαιτούμενοι οικονομικοί πόροι. Αν και η αύξηση νέων περιστατικών της νόσου παρατηρείται στις υπό ανάπτυξη χώρες, το ενδιαφέρον των αρμόδιων φορέων για την πορεία της νόσου επεκτείνεται σε όλες τις χώρες, αφού σύμφωνα με τη ρήση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.) «κανείς δεν μπορεί να είναι ασφαλής αν όλοι δεν είναι ασφαλείς».²

Η φυματίωση, θεωρείται ως ένα βαθμό επαγγελματική ασθένεια αφού προσβάλλει έναν αρκετά μεγάλο αριθμό εργαζομένων σε πολλούς κλάδους και κυρίως αυτόν των λειτουργών υγείας. Όπως καταδεικνύεται από έρευνες, που έχουν πραγματοποιηθεί παγκοσμίως, οι μέχρι τώρα αναφορές συνδέουν κάποια επαγγέλματα με τη φυματίωση και κυρίως επαγγελματικές ομάδες που εκτίθενται σε εξωγενείς βλαπτικούς παράγοντες (σκόνη, υγρασία κλπ) εργαζόμενους σε φυλακές, κλειστές κοινωνικές ομάδες, αλλά κυρίως υπάρχουν πολλές αναφορές για την επίπτωση της φυματίωσης σε εργαζόμενους στο χώρο της υγείας.

Στην Ελλάδα η σχέση επαγγέλματος και φυματίωσης δεν έχει μελετηθεί σε ικανοποιητικό βαθμό. Οι εργαζόμενοι στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων (Π.Γ.Ν.Ι.) εξυπηρετούν τις υγειονομικές ανάγκες των τεσσάρων νομών της Ηπείρου, περιστατικά από όμορους νομούς (Κερκύρας, Λευκάδας, Αιτωλοακαρνανίας, Τρικάλων, Γρεβενών, Κοζάνης) καθώς και περιστατικά από την Αλβανία. Οι εργαζόμενοι στον κλάδο της υγείας καθημερινά έρχονται σε επαφή και προσφέρουν τις υπηρεσίες τους σε ανθρώπους που αναζητούν τις υπηρεσίες του Νοσοκομείου αγνοώντας το ενδεχόμενο να πάσχει κάποιος από λοιμώδες νόσημα. Συνεπώς, καθημερινά εκτίθενται σε ένα πλήθος μολυσματικών ασθενειών που μεταδίδονται αερογενώς με σταγονίδια και βιολογικά υγρά. Αυτό σε συνδυασμό με τα ελλιπή μέτρα προστασίας και την καθυστερημένη, τις περισσότερες φορές, διάγνωση του περιστατικού καθιστά τον κλάδο των υγειονομικών ως ομάδα υψηλού κινδύνου για να νοσήσει.

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε προκειμένου να διαπιστωθεί η ενδεχόμενη πρόσθετη διαγνωστική αξία του προσδιορισμού της ιντερφερόνης- γ στο αίμα, σε σχέση με την φυματινοαντίδραση (Mantoux), στη διερεύνηση της λανθάνουσας φυματίωσης στους υγειονομικούς υπαλλήλους του Π.Γ.Ν.Ι. και της ενδεχόμενης ανάγκης χορήγησης προφυλακτικής αντιφυματικής αγωγής. Με τη συμπλήρωση ενός δομημένου ερωτηματολογίου, καταγράφηκε συγχρόνως το προφίλ των εργαζομένων και των γνώσεων πάνω σε βασικά σημεία της φυματίωσης.

1.1 Ιστορική αναδρομή της φυματίωσης

Η φυματίωση όπως προαναφέρθηκε είναι παρούσα στους ανθρώπους εδώ και χιλιάδες χρόνια. Σκελετικά υπολείμματα γυναίκας 30 ετών, που πέθανε το 5800 π.Χ., βρέθηκαν στην σπηλιά του Arma dell Aquila στη Λιγουρία της Ιταλίας,³ και δείχνουν ότι άνθρωποι της νεολιθικής εποχής νοσούσαν από φυματίωση. Επίσης έχουν βρεθεί αλλοιώσεις φυματιώδους αιτιολογίας στη σπονδυλική στήλη σε αιγυπτιακές μούμιες (3000-2400 π.Χ.). Οι πιο παλιές αναφορές στη μολυσματική φύση της φυματίωσης αναφέρθηκαν στην ιταλική ιατρική βιβλιογραφία του 17ου αιώνα. Με αφορμή το μεγάλο επιδημικό κύμα που συνέβη κατά τη χρονική αυτή περίοδο άρχισαν να περιγράφονται οι ακριβείς παθολογικές και ανατομικές βλάβες της φυματίωσης και προσδιορίστηκαν για πρώτη φορά οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις που προκαλούνται στους πνεύμονες και σε άλλα όργανα των φυματικών ασθενών. Στα μέσα του 19ου αιώνα η νόσος ευθυνόταν για το ¼ των θανάτων στην Ευρώπη. Την εποχή αυτή αναγνωρίστηκε η μεταδοτικότητα και οι διάφορες μορφές της ασθένειας.⁴⁻⁶

Σε Κινέζικο κείμενο της 3^{ης} χιλιετίας π.Χ. γίνεται η περιγραφή φυματικής προσβολής τραχηλικών λεμφαδένων.⁷

Ο Ιπποκράτης (460-377 π.Χ.), από τη λεπτομερή κλινική περιγραφή της νόσου, της έδωσε και το όνομα «φθίση» λόγω της σοβαρής φθοράς που υφίσταται το σώμα των πασχόντων από τις χαρακτηριστικές παθολογοανατομικές αλλοιώσεις στο πνευμονικό παρέγχυμα, το φυματικό κοκκίωμα, από το οποίο προήλθε και η ονομασία φυματίωση (tuberculosis).⁸⁻¹⁰

Ο Αριστοτέλης (384-322 π.Χ.) παρατήρησε ότι τα άτομα που έρχονταν σε επαφή με τον πάσχοντα αρρώσταιναν και αυτοί από την ίδια νόσο, περιγράφοντας έτσι τη μεταδοτικότητα της φυματίωσης.¹¹

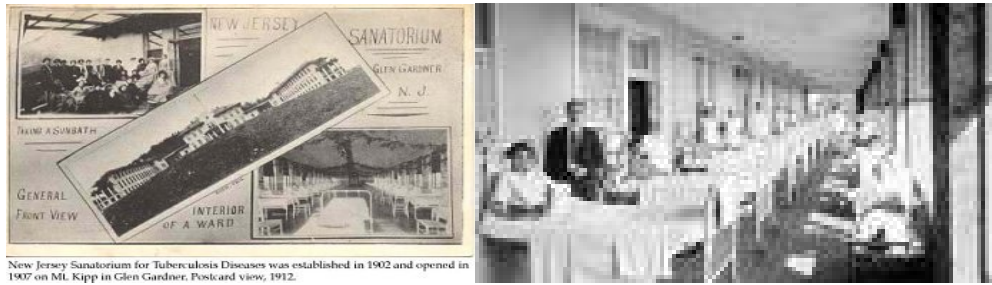
Ο Γαληνός (130-200 μ.Χ.) υποστήριξε τη λοιμώδη αιτιολογία της νόσου και έθεσε σε δεύτερη μοίρα την κληρονομικότητα. Με τη θέση αυτή συμφώνησε ο Carlo Forlanini το 1911 και εφάρμοσε το τεχνητό πνευμοθώρακα ως μέσο για την αντιμετώπιση της φυματίωσης ενώ παράλληλα πρότεινε τη διαμονή των πασχόντων σε τόπο με μεγάλη ηλιοφάνεια και καθαρό αέρα.¹¹

Κατά τον 18^ο αιώνα η φυματίωση ήταν η κύρια αιτία θανάτου φτάνοντας στην Ευρώπη τα 500-800/100.000 θύματα. Μάλιστα έλαβε τον τίτλο «ο ηγέτης όλων των αντρών του θανάτου».¹²⁻¹⁴

Ο Johan Schonlein το 1839 πρότεινε η νόσος να ονομαστεί «tuberculosis» και το 1861, λόγω των πολλών θανάτων από τη νόσο, ο Oliver Wendell Holmes την ονόμασε «λευκή πανώλη».⁹

Το 1854, ο Hermann Brehmer ανέπτυξε την αντίληψη ότι η φυματίωση ήταν πράγματι μια ιάσιμη ασθένεια. Η εισαγωγή των ασθενών στα σανατόρια (Εικ.1.1) παρείχε το πρώτο μεγάλο βήμα προς τη θεραπεία της. Ο ίδιος ο Brehmer έπασχε από φυματίωση και ο θεράπων ιατρός του τον συμβούλεψε να μετακομίσει σε ένα πιο υγιεινό κλίμα. Μετακόμισε για κάποιο χρονικό διάστημα στα Ιμαλάια και επέστρεψε σπίτι του θεραπευμένος. Αυτή η εμπειρία τον έκανε να χτίσει το πρώτο σανατόριο σε μια τοποθεσία όπου οι ασθενείς απομονώνονταν από την οικογένεια για να ελεγχθεί η εξάπλωση της νόσου. Στην εξοχή, μπορούσαν να αναπνέουν καθαρό αέρα, είχαν καλή διατροφή, είχαν ξεκούραστη καθημερινότητα και εφαρμοζόταν σταδιακή άσκηση. Η άποψη αυτή υιοθετήθηκε και οδήγησε στο να χτιστούν τα γνωστά σανατόρια. Στην Ελλάδα το πρώτο σανατόριο που ιδρύθηκε ήταν η «Σωτηρία» το 1905 από τη Σοφία Σλήμαν.^{4,12}

Στις 24 Μαρτίου του 1882 ο Robert Koch ανακοίνωσε στο Βερολίνο την απομόνωση του αιτίου της φυματίωσης, που ήταν ένας βάκιλος, και προς τιμήν του ονομάστηκε «Βάκιλος του Koch» ή μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης όπως αρχικά αναφέρθηκε. Για τον λόγο αυτόν, η ημερομηνία αυτή καθιερώθηκε ως παγκόσμια ημέρα κατά της φυματίωσης. Επίσης, ο R. Koch είχε παρασκευάσει το 1890 και την πρώτη φυματίνη, πιστεύοντας ότι θα διαγνώσει και θα αντιμετωπίσει θεραπευτικά τη νόσο. Σημαντικό ήταν ακόμη το γεγονός ότι κατά την περίοδο αυτή ο Conrad Roentgen, το 1895, ανακάλυψε τις ακτίνες-x προσφέροντας μια ακόμη βοήθεια στη διάγνωση της φυματίωσης.⁹



Εικόνα 1.1: Σανατόριο για πάσχοντες από φυματίωση¹⁵

Το 1921 οι Calmette και Guerin παρασκεύασαν το εμβόλιο κατά της φυματίωσης γνωστό έως και σήμερα ως BCG με ανακαλλιέργειες μυκοβακτηριδίων βόειου τύπου, δημιουργώντας ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς χωρίς αξιοσημείωτη λοιμογόνο δύναμη.⁴

Το 1943, ο Selman A. Waksman, ανακάλυψε τη στρεπτομυκίνη και το 1944 δόθηκε για πρώτη φορά σε ασθενή που έπασχε από φυματίωση με θεαματικά αποτελέσματα.⁴ Ήταν η αρχή της θεραπευτικής αντιμετώπισης της φυματίωσης με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

1.2 Επιδημιολογία της φυματίωσης

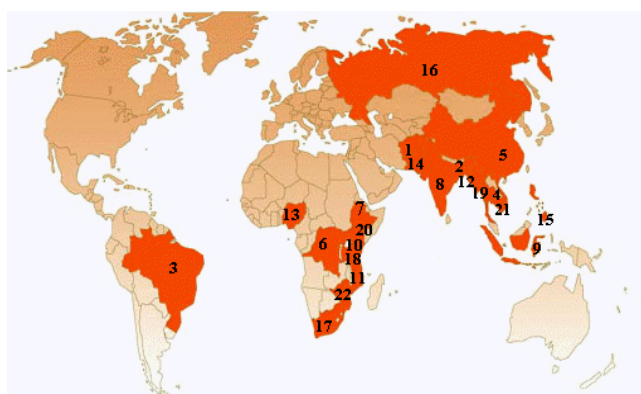
Η φυματίωση φαίνεται ότι αποτελεί ένα επιδημιολογικό παράδοξο και αυτό γιατί, ενώ είναι μια νόσος της οποίας το αίτιο, η παθογένεια, η διάγνωση, η θεραπεία και η πρόληψη είναι γνωστά, παρόλα αυτά συνεχίζει να φονεύει περισσότερους ασθενείς, σε απόλυτους αριθμούς, από όσους φόνευε την εποχή που ανακαλύφθηκε το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης.¹⁶

Ακόμη και σήμερα, το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, αποτελεί μια σημαντική αιτία ασθένειας και θανάτου παγκοσμίως, ιδιαίτερα στην Ασία και την Αφρική. Σε αναπτυσσόμενες χώρες με χαμηλό δείκτη θνησιμότητας, κατέχει την 8^η θέση ως νοσογόνος αιτία με ποσοστό 2,4% DALY's (Disability Adjusted Life Years), ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες με υψηλή θνησιμότητα κατέχει την 9^η θέση με ποσοστό 2,9% DALY's. Με τον όρο DALY's εκφράζουμε τα χρόνια ζωής που χάνονται από πρόωρο θάνατο και τα χρόνια ζωής με «ανικανότητα» ειδικής βαρύτητας και διάρκειας. Ένα DALY's ισούται με 1 χαμένο χρόνο υγιούς ζωής.¹⁷

Περίπου δύο δισεκατομμύρια άνθρωποι, αριθμός ίσος με το ένα τρίτο του παγκόσμιου πληθυσμού, είναι μολυσμένοι με τους βακίλους της φυματίωσης και από αυτούς ένας στους δέκα θα νοσήσει από φυματίωση κατά τη διάρκεια της ζωής του.¹⁸

Οι 22 χώρες με το υψηλότερο φορτίο φυματίωσης είναι: το Αφγανιστάν, το Μπαγκλαντές, η Βραζιλία, η Καμπότζη, η Κίνα, η Λαϊκή Δημοκρατία του Κονγκό, η Αιθιοπία, η Ινδία, η Ινδονησία, η Κένυα, η Μοζαμβίκη, η Μιανμάρ, η Νιγηρία, το Πακιστάν, οι Φιλιππίνες, η Ρωσική Ομοσπονδία, η Νότια Αφρική, η Ταϊλάνδη, η Ουγκάντα, η Ηνωμένη Δημοκρατία της Τανζανίας, το Βιετνάμ και η Ζιμπάμπουε (Εικ. 2.2).¹⁹

Ο Π.Ο.Υ. εκτιμά ότι ο μεγαλύτερος αριθμός νέων περιστατικών φυματίωσης καταγράφεται στην περιοχή της Νοτιοανατολικής Ασίας. Εντούτοις, το κατ' εκτίμηση ποσοστό επίπτωσης στις χώρες της υποσαχάριας Αφρικής είναι σχεδόν δύο φορές μεγαλύτερο από αυτό της περιοχής της Νοτιοανατολικής Ασίας.²⁰



1. Afghanistan, 2. Bangladesh 3. Brazil 4. Cambodia 5. China 6. Democratic Republic of Congo 7. Ethiopia 8. India 9. Indonesia 10. Kenya 11. Mozambique 12. Myanmar 13. Nigeria 14. Pakistan 15. Philippines 16. Russia 17. South Africa 18. Tanzania 19. Thailand 20. Uganda 21. Vietnam 22. Zimbabwe

Εικόνα 2.2: Χάρτης των 22 χωρών με το υψηλότερο φορτίο φυματίωσης²¹

Ο ετήσιος αριθμός νέων περιστατικών φυματίωσης είναι περίπου 9 εκατομμύρια (139/100.000 κατοίκους). Εκτιμάται ότι το 11-13% των νέων περιπτώσεων είναι HIV οροθετικοί και περίπου το 80% αυτών των περιπτώσεων προέρχονται από την αφρικανική ήπειρο. Ο αριθμός των θανάτων από φυματίωση κυμαίνεται περίπου από 1,4-1,8 εκατομμύρια ετησίως, εκ των οποίων περίπου 500 χιλιάδες είναι HIV οροθετικοί.¹⁹⁻²⁵

Το 85% όλων των περιπτώσεων της ανθεκτικής φυματίωσης (MDR-TB) στα αντιφυματικά φάρμακα προέρχονται από 27 χώρες. Ο Π.Ο.Υ. ανέφερε ότι υψηλότερα

ποσοστά ασθενών με MDR-TB φυματίωση είναι στην ανατολική Ευρώπη και την κεντρική Ασία. Η Ινδία, η Κίνα, η Ρωσική Ομοσπονδία και η Νότια Αφρική έχουν σχεδόν το 60% των περιπτώσεων της MDR-TB παγκοσμίως. Στις περιπτώσεις MDR-TB μια στις δέκα είναι XDR-TB, δηλαδή περίπτωση με εκτεταμένη ανθεκτικότητα στα αντιφυματικά φάρμακα²⁶

Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. το 2011 υπήρχαν περίπου 8,7 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις φυματίωσης και 1,4 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν από τη νόσο. Οι 430.000 ήταν φορείς του ιού HIV. Σχεδόν το 80% των κρουσμάτων φυματίωσης μεταξύ των ανθρώπων που ζουν με τον ιό HIV βρίσκονται στην Αφρική. Ένα επίσης πολύ σημαντικό στοιχείο, είναι ότι το 2011 καταγράφηκαν 500.000 θάνατοι γυναικών, εκ των οποίων οι 200.000 ήταν οροθετικές. Γεωγραφικά, τα υψηλότερα ποσοστά φυματίωσης είναι σε χώρες της Ασίας και της Αφρικής. Η Ινδία και η Κίνα μαζί αντιπροσωπεύουν σχεδόν το 40% των κρουσμάτων φυματίωσης στον κόσμο. Η περιοχή της Αφρικής έχει το 24% των περιπτώσεων του κόσμου, και τα υψηλότερα ποσοστά κρουσμάτων και θανάτων ανά κάτοικο. Ο αριθμός των περιπτώσεων με MDR-TB που δηλώθηκε από τις 27 χώρες με την υψηλότερη MDR-TB επιβάρυνση αυξήθηκε και έφθασε το 2011 σχεδόν στις 60.000, ενώ ο Π.Ο.Υ. εκτιμά ότι ο αριθμός αυτός αντιπροσωπεύει μόνο το 19% των ασθενών με φυματίωση που έχουν MDR-TB.²⁷

Ο Π.Ο.Υ. εκτιμά πως το 2012 περίπου 8,6 εκατομμύρια άνθρωποι ανέπτυξαν φυματίωση (2,9 εκατομμύρια ήταν γυναίκες) και πως 1,3 εκατομμύρια πέθαναν από την ασθένεια. Από αυτούς οι 320.000 ήταν θάνατοι μεταξύ των HIV οροθετικών ατόμων. Υπολογίζεται επίσης ότι 1,1 εκατομμύρια (13%) από τα 8,6 εκατομμύρια ανθρώπων που ανέπτυξαν φυματίωση το 2012 ήταν φορείς του ιού HIV. Περίπου το 75% αυτών των περιπτώσεων ήταν στην περιοχή της Αφρικής.¹⁹ Από το 1994 ο Π.Ο.Υ., η Διεθνής Ένωση ενάντια στη Φυματίωση και τη Πνευμονική Νόσο (IUATLD) και άλλοι οργανισμοί άρχισαν ένα πρόγραμμα ελέγχου της αντίστασης στα αντιφυματικά φάρμακα προκειμένου να τυποποιηθούν οι μεθοδολογίες δειγματοληψίας και εργαστηρίων που χρησιμοποιήθηκαν για να εκτιμήσουν την ανθεκτική φυματίωση. Κρούσματα MDR-TB (επικράτηση >4% μεταξύ των νέων περιστατικών φυματίωσης) έχουν εκδηλωθεί στην Ανατολική Ευρώπη, τη Λατινική Αμερική, την Αφρική, και την Ασία.¹

Σε παγκόσμιο επίπεδο το 2012, εκτιμάται ότι περίπου 450.000 άτομα ανέπτυξαν MDR-TB και προκλήθηκαν περίπου 170.000 θάνατοι. Οι περισσότερες περιπτώσεις φυματίωσης και θανάτων παρατηρούνται στους άνδρες, αλλά η φυματίωση παραμένει μια

από τις τρεις πρώτες αιτίες θανάτων των γυναικών σε όλο τον κόσμο. Το 2012, αναφέρθηκαν περίπου 410.000 θάνατοι γυναικών από φυματίωση, από τους οποίους οι 160.000 ήταν μεταξύ των οροθετικών γυναικών. Οι μισοί από τους HIV- θετικούς ανθρώπους που πέθαναν από φυματίωση το 2012 ήταν γυναίκες. Το 60% των νέων κρουσμάτων εμφανίστηκαν στην Ασία, όμως το υψηλότερο ποσοστό νέων κρουσμάτων καταγράφηκε στα κράτη της υποσαχάρια Αφρικής με 255 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους. Η Ινδία και η Κίνα κατέχουν το 26% και το 12% του συνόλου των περιπτώσεων φυματίωσης αντίστοιχα.¹⁹

Ο Π.Ο.Υ. εκτιμά πως περίπου 2,9 εκατομμύρια περιπτώσεις φυματίωσης παγκοσμίως διαφεύγουν είτε επειδή δεν διαγιγνώσκονται είτε επειδή δεν δηλώνονται. Το 75% των περιστατικών αυτών προέρχεται από 12 χώρες (Ινδία, Νότια Αφρική, Μπαγκλαντές, Πακιστάν, Ινδονησία, Κίνα, Λαϊκή Δημοκρατία του Κονγκ, Μοζαμβίκη, Νιγηρία, Αιθιοπία, Φιλιππίνες και Μιανμάρ).¹⁹

Σύμφωνα με έκθεση του Centre Disease Control (CDC) των Η.Π.Α. το 2010, αναφέρθηκαν συνολικά 11.181 περιπτώσεις φυματίωσης, επίπτωση 3,6 παρουσιάζοντας μια πτώση της τάξης του 3.9% από το 2009, και καταγράφοντας το χαμηλότερο ποσοστό από το 1953 που άρχισε η επίσημη καταγραφή στη χώρα. Το ποσοστό φυματίωσης μεταξύ των εκτός Η.Π.Α. γεννημένων ατόμων που μετανάστευσαν στις Ηνωμένες Πολιτείες ήταν 11 φορές μεγαλύτερο σε σχέση με όσους γεννήθηκαν στις Η.Π.Α. Μεταξύ αυτών που γεννήθηκαν στις Η.Π.Α. το ποσοστό φυματίωσης για τους μη-ισπανόφωνους μαύρους ήταν επτά φορές μεγαλύτερο από το ποσοστό των μη-ισπανόφωνων λευκών. Το 2010, από τα 7.090 περιστατικά φυματίωσης που ελέγχθηκαν για AIDS βρέθηκαν 611 (8,6%) να είναι HIV οροθετικοί.²⁸

Το 2011, ο καταγεγραμμένος αριθμός των κρουσμάτων φυματίωσης ήταν 10.528, ποσοστό 3,4/100.000 κατοίκους. Από το 1992 που παρατηρήθηκε αύξηση της φυματίωσης στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο αριθμός των κρουσμάτων φυματίωσης που δηλώνονταν σε ετήσια βάση μειώθηκε κατά 61%. Το 62% των κρουσμάτων φυματίωσης εμφανίστηκε σε αλλοδαπούς που γεννήθηκαν εκτός των Η.Π.Α., όπου και αντιπροσωπεύουν την πλειοψηφία των κρουσμάτων φυματίωσης στη χώρα από το 2001. Ηλικιακά την υψηλότερη επίπτωση της νόσου συνεχίζουν να έχουν τα ηλικιωμένα άτομα. Το 2011, οι περιπτώσεις φυματίωσης σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών ήταν 5,4 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους, ενώ στα παιδιά ηλικίας ≤ 14 ετών το ποσοστό ήταν 0,9 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους. Στις Η.Π.Α. από το 1993, όταν και επεκτάθηκε το σύστημα

παρακολούθησης της φυματίωσης (DOTS) για να περιλαμβάνει και τα αποτελέσματα της φάρμακο-ευαισθησίας, οι αναφερθείσες περιπτώσεις MDR φυματίωσης είχαν πτωτική τάση. Μεταξύ όλων των αναφερθεισών περιπτώσεων φυματίωσης στις Η.Π.Α. το ποσοστό των αρχικών MDR περιπτώσεων φυματίωσης μειώθηκε από 2.5% (407 περιπτώσεις) το 1993 σε περίπου 1,1% (98 περιπτώσεις) το 2007. Εντούτοις, στο συνολικό αριθμό δηλωθέντων περιπτώσεων MDR φυματίωσης, η αναλογία που εμφανίζεται στους μετανάστες αυξήθηκε από 25,5% το 1993, σε 80% το 2007.^{28,29} Το 2011 υπήρξε μια μικρή αύξηση, στο ποσοστό των κρουσμάτων MDR-TB. Από το 0,9% του συνολικού αριθμού των κρουσμάτων φυματίωσης το 2008 (88 περιπτώσεις), έφτασε στο 1,3% (98 περιπτώσεις).²⁹ Ο συνολικός αριθμός XDR φυματίωσης που είχαν καταγραφεί στις Η.Π.Α., μεταξύ των ετών 1993 και 2007 ήταν 83 περιπτώσεις. Έξι κρούσματα αναφέρθηκαν ως XDR-TB το 2011, σε σύγκριση με 1 περίπτωση το 2010, μηδενική το 2009 ενώ το 2008 είχαν αναφερθεί 5 περιπτώσεις.²⁹

Στο Ευρωπαϊκό τμήμα του Π.Ο.Υ. το 2012 εκτιμάται ότι οι νέες περιπτώσεις φυματίωσης ήταν περίπου 353.000, που ισοδυναμεί με έναν μέσο όρο 39,4 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους. Αυτό αντιπροσωπεύει περίπου το 4% των συνολικών κρουσμάτων φυματίωσης στον κόσμο. Το 85% των νέων περιστατικών φυματίωσης προέρχονταν από 18 χώρες (Αρμενία, Αζερμπαϊτζάν, Λευκορωσία, Βουλγαρία, Εσθονία, Γεωργία, Καζακστάν, Κιργιστάν, Λετονία, Λιθουανία, Μολδαβία, Ρουμανία, Ρωσία, Τατζικιστάν, Τουρκία, Τουρκμενιστάν, Ουκρανία και Ουζμπεκιστάν). Από το 2001 στο Ευρωπαϊκό τμήμα επιτήρησης του Π.Ο.Υ. καταγράφεται μείωση στην επίπτωση της φυματίωσης με μέσο ρυθμό πτώσης περίπου 5% ετησίως, ο οποίος είναι ο γρηγορότερος στον κόσμο. Οι θάνατοι από φυματίωση το 2012 ήταν περίπου 35.000, αριθμός που ισοδυναμεί με 3,9/100.000 κατοίκους. Κατά την περίοδο 2003-2012, η επίπτωση της φυματίωσης έχει μειωθεί κατά σχεδόν 20% (39,4-31,4/100.000 κατοίκους). Η τάση αυτή αντικατοπτρίζει μια μείωση της εξάπλωσης της νόσου, που οφείλεται κυρίως στη μείωση της επίπτωσης κατά 19,9% στις 18 προαναφερθείσες χώρες (77,2-61,8/100.000 κατοίκους). Από το σύνολο των 361.783 περιστατικών φυματίωσης, όλων των τύπων και μορφών το 2012, το 71,5% (258.831) ήταν νέα κρούσματα. Η πνευμονική φυματίωση αφορούσε περίπου το 80% όλων των περιπτώσεων και το 55% (116.828) των περιστατικών είχαν επιβεβαιωθεί εργαστηριακά. Η εργαστηριακή επιβεβαίωση ήταν κατά πολύ υψηλότερη στο δυτικό τμήμα της Ευρωπαϊκής Περιφέρειας από ότι στο ανατολικό τμήμα (75% και 50% αντίστοιχα). Η επίπτωση της φυματίωσης ήταν διπλάσια στους άνδρες σε σχέση με τις

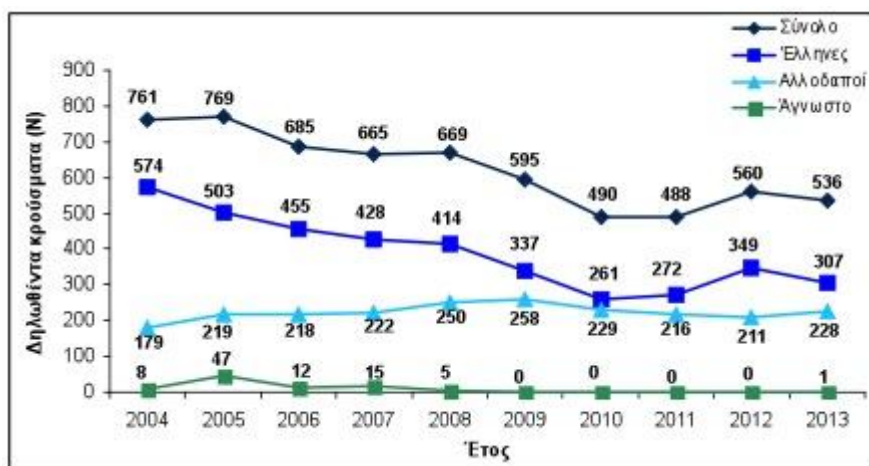
γυναίκες. Υπήρχαν όμως διαφοροποιήσεις ανάμεσα στα φύλα που έφτανε έως και σε τριπλάσια επίπτωση στον ανδρικό πληθυσμό της περιοχής του Ν. Καυκάσου σε σχέση με κάποιες δυτικές χώρες. Τα περισσότερα νέα περιστατικά της νόσου καταγράφηκαν στην ηλικιακή ομάδα 25-44 ετών (44%). Το 2012 διαπιστώθηκαν 13.141 (74%) κρούσματα φυματίωσης με ταυτόχρονη λοίμωξη από HIV από τα κατ' εκτίμηση 18.800 περιστατικά στην Ευρωπαϊκή Περιφέρεια, με βάση τον κατ' εκτίμηση 5,2% επιπολασμό της HIV λοίμωξης στους ασθενείς με φυματίωση. Επίσης, το 7,2% των νέων κρουσμάτων φυματίωσης, στην Ευρωπαϊκή Περιφέρεια του Π.Ο.Υ., αφορούσε σφραγιστικά καταστήματα. Συνολικά, το ποσοστό δήλωσης νέων περιπτώσεων φυματίωσης στις φυλακές της Ευρωπαϊκής ζώνης ήταν 942/100.000, δηλαδή ήταν κατά μέσο όρο περίπου 26 φορές υψηλότερη από ότι στο γενικό πληθυσμό. Στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης το 2012 αναφέρθηκαν 68.423 (13,5/100.00 κατοίκους) κρούσματα φυματίωσης, τα οποία ήταν κατά 6% λιγότερα απ' ότι το 2011. Το 80% των δηλωμένων περιπτώσεων φυματίωσης ήταν νέα περιστατικά και το 70% αυτών αφορούσαν περιπτώσεις πνευμονικής φυματίωσης που είχαν ταυτοποιηθεί εργαστηριακά. Η επίπτωση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών ήταν 3,6/100.000 κάτοίκους. Η επίπτωση ήταν μεγαλύτερη στον ανδρικό πληθυσμό σε όλα σχεδόν τα κράτη μέλη και σε όλες τις ηλικιακές ομάδες των ενηλίκων, κυρίως στην ηλικιακή ομάδα των 45 έως 64 ετών.³⁰⁻³⁴

Σε έκθεσή του ο Π.Ο.Υ. (WHO report 2006 Global Tuberculosis Control Surveillance, Planning, Financing), εκτιμά ότι η επίπτωση της φυματίωσης για την Ελλάδα το 2004 ήταν 19/100.000 κάτοίκους, ενώ το 1990 είχε προσδιοριστεί στο 30/100.000 πληθυσμού. Η βελτίωση του δείκτη είναι σαφής, όμως ο Π.Ο.Υ. θεωρεί ότι η πραγματική επίπτωση στην χώρα μας ήταν 2-3 φορές υψηλότερη από τη δηλούμενη (7/100.000).^{35,36}

Τα κρούσματα φυματίωσης, που δηλώνονται στο ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. μέσω του συστήματος υποχρεωτικής δήλωσης, ανέρχονται κατά μέσο όρο σε 600 ετησίως και η μέση επίπτωση ανέρχεται στο 4,7/100.000 κάτοίκους. Από την παρακολούθηση της διαχρονικής τάσης των δηλουμένων κρουσμάτων διαπιστώνεται ότι αυτή ήταν πτωτική κατά τα χρονικά διαστήματα 2004-2010. Ο αριθμός των δηλουμένων κρουσμάτων ήταν πτωτικός στο σύνολό του, ενώ στους αλλοδαπούς υπήρχε προοδευτική αύξηση. Όμως κατά τα έτη 2011 και 2012 παρατηρείται αυξητική τάση, η οποία αφορά κατά κύριο λόγο στους Έλληνες, ενώ στα άτομα ξένης εθνικότητας παρατηρείται μικρή πτωτική τάση. Οι ανωτέρω τάσεις δε διαπιστώνονται κατά το έτος 2013 και παρατηρείται πάλι μείωση του αριθμού των δηλωθέντων κρουσμάτων στους Έλληνες και μικρή αύξηση στους

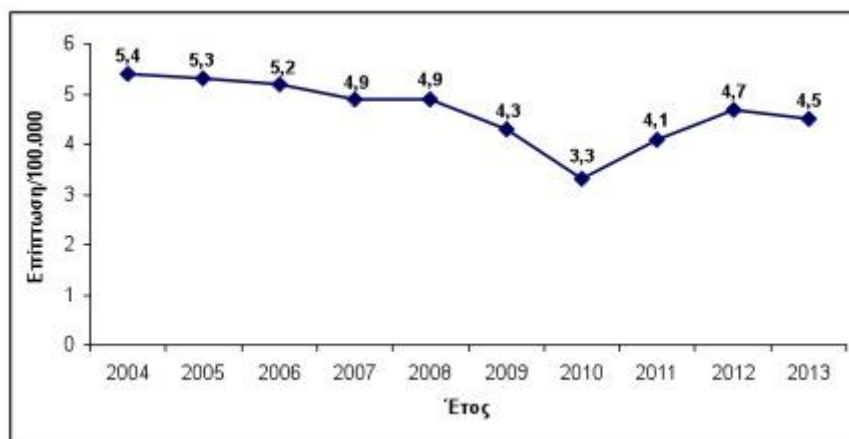
αλλοδαπούς. Βέβαια, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι τα δεδομένα για το 2013 δεν είναι τα τελικά, η συλλογή και η ανάλυση των δεδομένων συνεχίζεται και η πραγματική τάση για το έτος αυτό είναι πολύ πιθανό να διαφοροποιηθεί (Γράφημα 1.1, 1.2).^{37,38}

Προοδευτική αύξηση παρατηρείται στον αριθμό των δηλουμένων κρουσμάτων έγκλειστων σε σωφρονιστικά καταστήματα από το 2008, η οποία είναι εξαιρετικά σημαντική το έτος 2013, όπου δηλώθηκαν συνολικά 27 κρούσματα.³⁸



Γράφημα 1.1: Δηλωθέντα κρούσματα φυματίωσης σε Έλληνες και αλλοδαπούς-διαχρονική εξέλιξη, Ελλάδα 2004 – 2013.

Επίσης, κατά το έτος 2013 δηλώθηκαν συνολικά 19 κρούσματα σε μετανάστες που φιλοξενούνται στα Κέντρα Κλειστής Φιλοξενίας Μεταναστών, τα οποία λειτουργούν από διετίας περίπου. Ακόμη, διαπιστώνεται ιδιαίτερα σημαντική αύξηση των δηλωθέντων κρουσμάτων φυματίωσης σε Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών (XEN) κατά το έτος 2013, που ανήλθαν σε 24, ενώ κατά το διάστημα 2007-2012 (δεν υπάρχουν δεδομένα για το διάστημα 2004-2006) ο αριθμός δηλωθέντων κρουσμάτων στην εν λόγω πληθυσμιακή ομάδα κυμαινόταν από 5-12 κρούσματα ετησίως.^{37,38,39} Η αύξηση αυτή ακολούθησε, όπως ήταν αναμενόμενο άλλωστε, τη σημαντική αύξηση των μολύνσεων από τον HIV στους XEN που καταγράφηκε κατά το έτος 2011 και το διπλασιασμό τους κατά το έτος 2012, όπως αναφέρεται στο Ετήσιο Δελτίο Επιδημιολογικής επιτήρησης (HIV/AIDS) του έτους 2012, που έχει εκδώσει το Γραφείο HIV Λοίμωξης και Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων. Τέλος, όσον αφορά τη διαχρονική τάση των πολυανθεκτικών μορφών της



Γράφημα 1.2: Δηλούμενη επίπτωση φυματίωσης ανά 100.000 πληθυσμό – διαχρονική εξέλιξη, Ελλάδα 2004-2013

φυματίωσης (MDR & XDR) με βάση τα δεδομένα του Εθνικού Κέντρου Αναφοράς Μυκο-βακτηριδίων του Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία», όπως αυτά δημοσιεύονται και στην ιστοσελίδα του WHONET, στο οποίο συμμετέχει το ανωτέρω εργαστήριο, διαπιστώνεται ότι το ποσοστό των πολυανθεκτικών (MDR) στελεχών που απομονώθηκαν κατά το χρονικό διάστημα 2004-2012 είναι υψηλότερο στα άτομα αλλοδαπής εθνικότητας. Στους Έλληνες, MDR-TB βρέθηκε σε ποσοστό κατά μέσο όρο 2,5%, ενώ σε αλλοδαπούς ασθενείς το ποσοστό ήταν διπλάσιο (5%).^{37,38,39}

Όσον αφορά στα στελέχη του μυκοβακτηριδίου με εκτεταμένη ανθεκτικότητα στα αντιφυματικά φάρμακα (XDR) κατά το χρονικό διάστημα 2010-2012, αυτά απομονώθηκαν αποκλειστικά από άτομα αλλοδαπής εθνικότητας.^{37,38,39}

Λαμβάνοντας υπόψη την αυξανόμενη τάση προς «παγκοσμιοποίηση», τη διεθνή μετανάστευση και τον τουρισμό, όλες οι χώρες είναι πιθανοί τόποι για ραγδαία αύξηση της MDR φυματίωσης ακόμη και της XDR-TB.¹

1.2.1 Φυματινικός Δείκτης Διαμόλυνσης (ΦΔΔ)

Είναι γνωστό ότι ένα κρούσμα φυματίωσης με θετικό επίχρισμα πτυέλων μπορεί δυνητικά να μολύνει 5-10 άτομα ετησίως.^{40,41}

Ο δείκτης διαμόλυνσης (ΦΔΔ) από φυματίωση και ο ετήσιος αριθμός μεταβολής του, είναι ίσως οι πιο εφικτοί δείκτες εκτίμησης της κατάστασης για την πορεία της φυματίωσης στις αναπτυγμένες και τις αναπτυσσόμενες χώρες. Ο δείκτης αυτός καταδεικνύει το ποσοστό του πληθυσμού το οποίο πρωτομολύνεται μέσα σε ένα χρόνο και εκφράζεται ως ποσοστό επί τοις εκατό. Το μέγεθος του υπολογίζεται από τα αποτελέσματα της φυματινοαντίδρασης και για να γίνουν αξιόπιστες εκτιμήσεις των αλλαγών μιας

συγκεκριμένης περιόδου απαιτούνται επανειλημμένες κατά διαστήματα φυματινοαντίδρασεις σε αντιπροσωπευτικά δείγματα μη εμβολιασμένων με το αντιφυματικό εμβόλιο (BCG) ατόμων της ίδιας ηλικίας που ελέγχονται με την ίδια τεχνική.⁴²

Διεθνώς έχει καθιερωθεί η εκτίμηση του δείκτη να γίνεται σε αντιπροσωπευτικό δείγμα παιδιών ηλικίας <14 ετών. Στις μικρές ηλικίες η πιθανότητα αναζωπύρωσης της πρωτολοίμωξης είναι αρκετά μεγαλύτερη, σε σχέση με τις μεγαλύτερες, και επιπλέον, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για αιματογενή διασπορά των μυκοβακτηριδίων. Το μέγεθος του απαιτούμενου δείγματος μπορεί να είναι μικρό (μέχρι 400 παιδιά) στις χώρες με υψηλή επίπτωση της νόσου, αλλά στις χώρες με χαμηλή επίπτωση απαιτούνται μεγαλύτερα δείγματα.⁴²

Σήμερα στις αναπτυγμένες χώρες η τιμή του δείκτη είναι <1% (σε αρκετές 0,5-0,3%) και μειώνεται με ετήσιο ρυθμό περίπου 10%. Αντίθετα, στις αναπτυσσόμενες χώρες η τιμή του δείκτη υπερβαίνει το 5% (σε ορισμένες είναι >20%) και αυξάνεται ετησίως με ρυθμό 6-10% λόγω της συνεχώς αυξανόμενης επίπτωσης της νόσου. Παρά την αναμφισβήτητη αξία του στην εκτίμηση της πορείας της φυματίωσης ο δείκτης διαμόλυνσης παρουσιάζει αρκετά μειονεκτήματα, επειδή σε αρκετές χώρες η εκτίμηση του δείκτη γίνεται περιστασιακά και το δείγμα του πληθυσμού δεν είναι πάντοτε αντιπροσωπευτικό.⁴²

Για την Ελλάδα ο ΦΔΔ φαίνεται να αποτελεί τον πιο αξιόπιστο δείκτη εκτίμησης και παρακολούθησης της διαχρονικής τάσης της φυματίωσης, μετρούμενος κατά την σχολική και στρατεύσιμη ηλικία, οπότε και είναι δυνατό πρακτικά να καταγραφεί σε μια περιοχή ή και σε όλη τη χώρα. Σύμφωνα με στοιχεία του Υπουργείου Υγείας & Πρόνοιας (Υ.Υ.Π.) ο ΦΔΔ στο σχολικό πληθυσμό ήταν το 1984 2,5%, το 1994 ήταν 1% και το 2002 ήταν 0,78%. Παρατηρώντας τα ποσοστά, βλέπουμε να υπάρχει μια πτωτική τάση και αυτό προκύπτει από ικανό αριθμό μελετών πληθυσμού σχολικής ηλικίας και στρατεύσιμων, παρά τις επιμέρους επιφυλάξεις ορισμένων ερευνητών για τις βραχυχρόνιες διακυμάνσεις που παρατηρούνται στις μετρήσεις.⁴³

Ειδικότερα για τον Ν. Ιωαννίνων βρέθηκε σε έρευνες ότι ο ΦΔΔ το 1980 ήταν 0,75-1% σε παιδιά ηλικίας 6-12 ετών (Τσαλουχίδου 1980), το 1983 ήταν σε παιδιά της πόλης 1,43% και της υπαίθρου 0,57% σε ηλικίες 6-12 ετών (Δημολιάτης 1983). Για τη χρονική περίοδο 1994-2008 ο ΦΔΔ για παιδιά ηλικίας 6 ετών ήταν το 1994 1,37%. Στα

επόμενα έτη εμφάνισε μια πτωτική τάση και έχοντας μικρές διακυμάνσεις μειώθηκε το 2008 στο 0,08%, με μέση τιμή διαμόλυνσης στη δεκαπενταετία 0,53%.⁴⁴

1.3 Είδη Μυκοβακτηριδίων

Τα μυκοβακτηρίδια προκαλούν στον άνθρωπο νόσους, που έχουν την γενική ονομασία «Μυκοβακτηριώσεις». Ο Robert Koch ονόμασε τον πρώτο μικροοργανισμό που απομόνωσε *Tuberkelbazillus* και το 1891 συμπεριλήφθηκε μαζί με το βάκιλο της λέπρας στο γένος *Mycobacterium*. Την αρχική εντύπωση, ότι όλα τα μυκοβακτηρίδια που είχαν απομονωθεί είτε από άνθρωπο είτε από βοοειδή ήταν ίδια, έρχεται να την ανατρέψει ο Theobald Smith παρατηρώντας την ύπαρξη διαφορών μεταξύ τους, διακρίνοντάς τα έτσι σε ανθρώπειου και βόειου τύπου. Ο Ernest Runyon γύρω στα 1950 ταξινόμησε τα μυκοβακτηρίδια σε 4 ομάδες ανάλογα με την χρώση και τον ρυθμό ανάπτυξής τους.

Σήμερα ο καθορισμός του είδους των μυκοβακτηριδίων γίνεται με βάση το ριβοσωμικό τους RNA και τις διαφορές που εντοπίζονται στις σταθερές περιοχές του γονιδιώματος, δηλαδή του τμήματος του DNA που κωδικοποιεί το ριβοσωμικό RNA, 16S και 23S.^{45,46}

Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί περισσότερα από 100 είδη, από τα οποία άλλα είναι παθογόνα για τον άνθρωπο και τα ζώα, ενώ άλλα δεν προκαλούν νόσο. Τα μυκοβακτηρίδια ονομάζονται ακόμη οξεάντοχα ή και αλκοολάντοχα βακτηρίδια, επειδή, όταν χρωματιστούν ερυθρά, δεν αποχρωματίζονται με την προσθήκη αιθυλικής αλκοόλης (που περιέχει 3% HCL όξινη αλκοόλη). Μεταχρωματίζονται όμως κυανά με την προσθήκη κυανού του μεθυλενίου, ενώ το αντίθετο συμβαίνει με τα άλλα βακτηρίδια. Τέτοιες χρωστικές περιέχει η χρώση Ziehl-Neelsen.⁴⁷

1.3.1 Μυκοβακτηρίδια παθογόνα για τον άνθρωπο

A. Το *M.tuberculosis complex* περιλαμβάνει παθογόνα μυκοβακτηρίδια που ευθύνονται για την εμφάνιση λοιμώξεων τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα. Για τις περισσότερες λοιμώξεις στον άνθρωπο κύριο υπεύθυνο είναι το *M.tuberculosis* και σε πολύ μικρότερο ποσοστό ευθύνεται το *M.bovis*, το οποίο είναι υπεύθυνο κυρίως για λοιμώξεις στα ζώα.⁴⁷

Η προέλευση του *M.tuberculosis* μέχρι το 1973 στηριζόταν σε δυο θεωρίες, εκ των οποίων η μια υποστήριζε ότι η προγονική μορφή του συμπλέγματος ήταν το *M.bovis* και ότι το *M.tuberculosis* δημιουργήθηκε μέσω μεταλλάξεων. Η άλλη θεωρία υποστήριζε ότι

οι παραλλαγές του συμπλέγματος προέκυψαν μέσω της φυσικής διαδικασίας εξέλιξης των μορφών της ζωής. Το 1973, με βάση τις βιοχημικές διαφορές και τις διαφορές στην καλλιέργεια και στη συνέχεια με την εξέλιξη χρήσης της τεχνολογίας του νουκλεϊκού οξέος, διατυπώθηκε η άποψη ότι η διαφοροποίηση των ειδών των μυκοβακτηριδίων οφείλεται πιο πολύ στην απαλοιφή ιδιοτήτων από έναν αρχαιότερο κοινό προγονικό τύπο παρά στην απόκτηση ιδιοτήτων μέσω της εξέλιξης.⁴⁸

Πιστεύεται ότι το *M. protuberculosis* έκανε την εμφάνιση πριν από 3 εκατομμύρια χρόνια προκαλώντας νόσο στους προγόνους των σημερινών ανθρώπων.⁴⁹

Συμπερασματικά, με βάση τη θεωρία της απαλοιφής, το *M. tuberculosis* είναι πιο κοντά στην αρχέγονη μορφή από ότι το *M. bovis* που υστερεί σε ζεύγη βάσεων σε σύγκριση με το *M. tuberculosis*.

Στο σύμπλεγμα του *M. tuberculosis* περιλαμβάνονται 7 είδη μυκοβακτηριδίων. Εξαιτίας της στενής γονιδιακής σχέσης (διαφορές γονιδιώματος < 0,1) λογικά θα μπορούσαν να αποτελούν ένα είδος. Παρόλα αυτά έχουν διαχωριστεί στα παρακάτω είδη κυρίως λόγω της διαφορετικής βιολογικής συμπεριφοράς των ξενιστών (Πίν. 1.1). Τα είδη του συμπλέγματος μπορούν να διαφοροποιηθούν μεταξύ τους αλλά και από τα άλλα είδη μυκοβακτηριδίων με βάση το προφίλ των περιοχών RD, χρησιμοποιώντας μια τεχνική που βασίζεται στη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR).^{50,51}

Το *M. bovis*, παρά την γενετική του συγγένεια με το *M. tuberculosis* (κατά 99,95% όμοια με εκείνη του *M. tuberculosis* με 4.345.492 ζεύγη βάσεων),⁵² διαφέρει από αυτό σε αρκετά σημεία όπως για παράδειγμα στην αντοχή στην πυραζιναμίδη. Από το *M. bovis* και ένα είδος «Lait Nocard», που απομονώθηκε σε βοοειδές με μαστίτιδα, και μετά από 230 ανακαλλιέργειες σε υπόστρωμα πατάτας-χολής παρασκευάστηκε μεταξύ των ετών 1908-1921 το εμβόλιο BCG. Το *M. bovis* ευθύνεται για την νόσο σε διάφορα ζώα αλλά και στον άνθρωπο (αδενίτιδα).⁵³

Το *M. caprae* έχει απομονωθεί σε αίγες της Ισπανίας και της Γερμανίας. Σε πολλούς τομείς μοιάζουν με το *M. bovis* αλλά λόγω της διαφοράς στο γενετικό υλικό έχουν ταξινομηθεί ως διαφορετικό είδος. Σε έρευνα στην Γερμανία τα έτη 1999-2001 σε ασθενείς με φυματίωση αρχικά είχε απομονωθεί το στέλεχος *M. bovis* όμως στη συνέχεια αποδείχθηκε πως ήταν *M. caprae*.^{54,55}

Το *M. africanum* διαθέτει ιδιότητες ενδιάμεσες από το *M. tuberculosis* και το *M. bovis* και απομονώθηκε σε πληθυσμούς της Αφρικής κοντά στον Ισημερινό καθώς και σε μετανάστες από την περιοχή αυτή. Το είδος αυτό υποδιαιρείται στον τύπο I που

εντοπίστηκε στην Δ. Αφρική και στον τύπο II που τα βρίσκουμε στην Α. Αφρική. Η νόσος που προκαλείται στον άνθρωπο από το *M.africanum* είναι πανομοιότυπη με εκείνη από το *M.tuberculosis*.⁵⁶

Είδος	Κύριος ξενιστής	Ο άνθρωπος ως δευτερεύων ξενιστής
<i>M. tuberculosis</i>	Άνθρωπος	-
<i>M.bovis</i>	Βοοειδή, ελάφι, ζαρκάδι, βίσωνα, ασβός	ναι
<i>M.caprae</i>	Αίγα	ναι
<i>M.africanum</i>	Άνθρωπος	-
<i>M.microti</i>	Αρουραίος, ύραξ, λάμα	Πολύ σπάνια
<i>M.canettii</i>	Άνθρωπος	-
<i>M.pinnipedii</i>	Φώκια	Πολύ σπάνια

Πίνακας 1.1: Μέλη του συμπλέγματος M. Tuberculosis (M. Tuberculosis complex)⁴⁶

Το *M.microti* απομονώθηκε για πρώτη φορά σε αρουραίους (*Microtus agrestis*). Στον ανθρώπινο οργανισμό εξασθενεί η λοιμογόνος δράση του έχοντας την ίδια προστατευτική δράση με το BCG. Γι'αυτό χρησιμοποιήθηκε στην παρασκευή εμβολίου. Σε έρευνες, του Βρετανικού Συμβουλίου Ιατρικής Έρευνας, βρέθηκε ότι είχε περισσότερες τοπικές παρενέργειες σε σχέση με το BCG. Παρόμοιος οργανισμός απομονώθηκε και στον ύρακα των βράχων (είδος αρουραίου) και στο λάμα.^{57,58}

Το *M.canettii*, είναι ένα σπάνιο είδος, το οποίο έχει στενή σχέση με την προγονική μορφή του *M.tuberculosis* και το οποίο στην καλλιέργεια στο Lowenstein-Jensen (L-J) δημιουργεί σχηματικά ομαλές αποικίες.⁵⁹

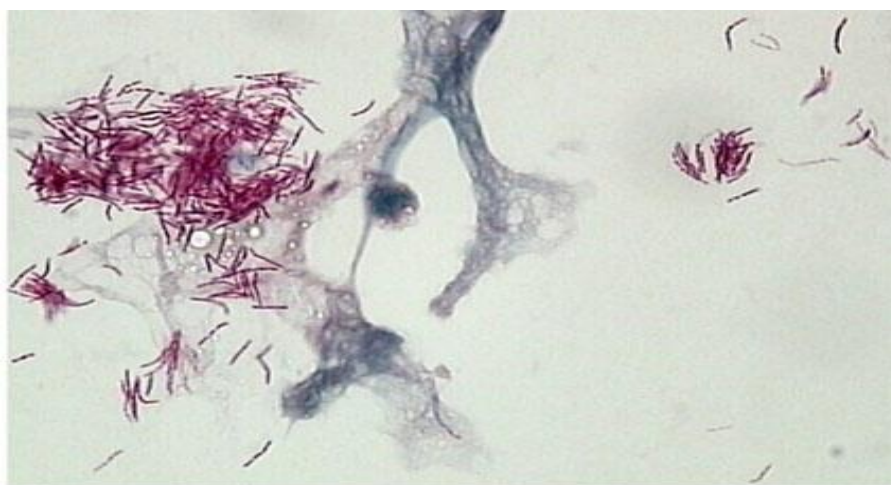
Το *M.pinnipedii* έχει απομονωθεί σε φυματικές βλάβες φώκιας και σε θαλάσσιους λέοντες της Αυστραλίας καθώς επίσης και σε έναν αυστραλό εκπαιδευτή φώκιας.⁶⁰

Το σημαντικότερο μυκοβακτηρίδιο του συμπλέγματος, εξαιτίας της μολυσματικής του δράσης, είναι το *M.tuberculosis*. Μόλις το 1998 έγινε η αποκωδικοποίηση του γενετικού υλικού του, αποκαλύπτοντας ότι το γονιδίωμα αυτού του είδους περιέχει 4.411.529 ζεύγη βάσεων και 4.000 περίπου γονίδια. Το γονιδίωμα αυτό είναι μικρότερο της *Escheria Coli* αλλά μεγαλύτερο πολλών άλλων βακτηριδίων.⁶¹

Τα μυκοβακτηρίδια δεν είναι μαστιγοφόρα και δεν παράγουν σπόρους. Είναι Gram θετικά οξεάντοχα και χρωματίζονται κόκκινα με ειδική χρώση από καρμπολφουξίνη ή με μια χρώση αρυλμεθανίου κατά την επεξεργασία τους με αραιωμένο ανόργανο οξύ.

Ορισμένοι χρησιμοποιούν ένα μείγμα με οξύ και αλκοόλη στην διαδικασία της χρώσης για να μειώσουν τον αριθμό των ψευδών ευρημάτων χρώσης. Αυτό όμως δεν διαχωρίζει τα *M.tuberculosis complex* από τα περιβαλλοντικά μυκοβακτηρίδια. Η πρωτότυπη τεχνική της οξεάντοχης τεχνικής περιγράφηκε από τον Paul Ehrlich. Οι Ziehl-Neelsen όμως είναι εκείνοι που εισήγαγαν ορισμένες αλλαγές στην τεχνική και που τελικά έδωσαν σ' αυτή το όνομά τους.⁶² Στο μικροσκόπιο τα μυκοβακτηρίδια εμφανίζονται ως ελαφρώς καμπυλωτοί ράβδοι κατά μονάδες ή σε μικρές συστάδες (Εικ. 1.3). Σε ασθενείς που έχουν λάβει οποιαδήποτε αντιμικροβιακή θεραπεία η κυτταρική μορφολογία μπορεί να τροποποιηθεί, υποχρεώνοντας το μικροβιολογικό εργαστήριο να αναφέρεται στην παρουσία ή μη οξεάντοχων βακτηριδίων.^{2,63}

Η καλλιέργεια του μυκοβακτηριδίου γίνεται σε υλικό Lowenstein-Jensen (L-J) το οποίο περιέχει γλυκερόλη, ανόργανα οξέα και αυγά ορνίθων. Τα αυγά προσδίδουν διάφορες θρεπτικές ουσίες και επιτρέπουν την στερεοποίηση του μέσου με θέρμανση 80-85°C. Το μέσο αυτό περιέχει πράσινο του μαλαχίτη, που βοηθά στην ανάδειξη των αποικιών του *M.tuberculosis*. Αυτές είναι κιτρινωπές, κρεμώδεις ή υπόλευκες.



Εικόνα 1.3 : Μυκοβακτηρίδια, χρωματισμένα κυανά με χρώση Ziehl-Neelsen⁸

Οι αποικίες του *M.tuberculosis* είναι ορατές σε μέσο L-J συνήθως μετά από 2-6 εβδομάδες επώασης. Έχουν την εικόνα της ψίχας ψωμιού ή μικρού κουνουπιδιού (Εικ. 1.4). Αντίθετα το *M.bovis* αναπτύσσεται ελάχιστα έως καθόλου σε υλικό L-J με μικρές και επίπεδες δυσγονικές αποικίες εξαιτίας των ατελειών πολλών γονιδίων του που εμπλέκονται στη φωσφορυλίωση της γλυκόζης και στο σχηματισμό πυροσταφυλικού οξέος.⁶⁴

Ο χρόνος της πολλαπλασιαστικής διαίρεσης του μυκοβακτηριδίου είναι 16-20 ώρες, ενώ ο αντίστοιχος χρόνος του κολοβακτηριδίου είναι μόνο 20 λεπτά. Εκτός οργανισμού το μυκοβακτηρίδιο ζει κάτω από τις ισχυρές κάθετες ηλιακές ακτίνες μόνο 5 λεπτά, κάτω από της ασθενείς λοξές ηλιακές ακτίνες των βορείων χωρών 5 ώρες, ενώ σε ένα υγρό σκοτεινό δωμάτιο μπορεί να ζήσει επί 5 μήνες ή και περισσότερο, σε θερμοκρασία 70°C το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης φονεύεται σε 5 λεπτά. Διάλυμα αιθυλικής αλκοόλης 80% σκοτώνει το μικρόβιο και στο γάλα το μυκοβακτηρίδιο καταστρέφεται με την παστερίωση.^{2,47,65}



Εικόνα 1.4: Αποικίες μυκοβακτηριδίων φυματίωσης σε καλλιεργητικό υλικό⁶⁶

B. Τα άτυπα μυκοβακτηρίδια (NTM) ή περιβαλλοντικά μυκοβακτηρίδια είναι οξεάντοχοι μικροοργανισμοί, με διαφορετική όμως βιολογική συμπεριφορά και μικρότερη λοιμογόνο δύναμη συγκριτικά με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Άτομα με υποκείμενο πνευμονικό νόσημα όπως προϋπάρχουσα κοιλιακή εξεργασία, χρόνια βρογχίτιδα, ινωκυστική νόσο κ.λπ. ή άτομα που βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή, μπορεί να μολυνθούν από NTM. Οι λοιμώξεις αυτές δεν μεταδίδονται από άνθρωπο σε άνθρωπο ή από ζώο σε άλλο ζώο (Πίν. 1.2).⁷⁵⁻⁷⁹

Τα περισσότερα NTM επιβιώνουν εκτός ξενιστή σε μεγάλες υδάτινες δεξαμενές (έλη, ποτάμια, ρηχές θερμές θάλασσες, συστήματα σωληνώσεων, έδαφος, πισίνες, στο γάλα καθώς και σε ζώα και πτηνά).⁶⁷⁻⁷⁴ Εκτός από τα δυνητικώς παθογόνα για τον άνθρωπο π.χ. MAIS complex, υπάρχουν και κάποια άλλα τα οποία είναι μη παθογόνα(παρασιτικά) και σπάνια έχουν κλινική σημασία. Απομονώνονται δε στα πτύελα,

σε χειρουργικά τραύματα, βιολογικά υγρά, ούρα, κόπρανα κ.λ.π. όπως τα *M.gordonae*, *M.gastri*, *M.terra*, *M.triviale*, *M.non-chronogenicum* και *M.flavescens* κ.λ.π..⁷⁵⁻⁷⁹

Είδος	Κύρια εντόπιση λοίμωξης
<i>M.avium</i>	Πνευμονική
<i>M.intracellulare</i>	Πνευμονική/λεμφαδενική
<i>M.scrofulaceum</i>	Πνευμονική
<i>M.kansasii</i>	Πνευμονική
<i>M.xenopi</i>	Πνευμονική
<i>M.malmoense</i>	Πνευμονική
<i>M.fortuitum</i>	Μαλακά μόρια/χειρουργικά τραύματα
<i>M.chelonei</i>	Μαλακά μόρια/χειρουργικά τραύματα
<i>M.ulcerans</i>	Δέρμα
<i>M.marinum</i>	Μαλακά μόρια/χειρουργικά τραύματα

Πίνακας 1.2 : Περιβαλλοντικά μυκοβακτηρίδια που μπορεί να προκαλέσουν νόσο⁴⁶

Μυκοβακτηρίδια όπως τα *M.fortuitum*, *M.chelonei*, συχνά απομονώνονται στις πηγές του νερού και έχουν ενοχοποιηθεί για νοσοκομειακές λοιμώξεις μέσω του νερού της βρύσης. Το *M.xenopi* είναι θερμοφίλο και εντοπίζεται στο ζεστό πόσιμο νερό των νοσοκομείων, όπου η θερμοκρασία είναι 43–45 °C. Το *M.malmoense* έχει αναδειχθεί ως ένα από τα κύρια παθογόνα στη Βόρεια Ευρώπη και έχει ανευρεθεί και αυτό σε υδάτινες πηγές της Φινλανδίας, στο έδαφος του Ζαΐρ και στην Ιαπωνία.^{73,80,81}

Οι λοιμώξεις που προκαλούνται από μέλη του *M.avium intracellulare complex* (MAC) είναι οι πιο συνήθεις μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις που σχετίζονται με ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς. Το 10% των πνευμονικών μυκοβακτηριακών λοιμώξεων στις Η.Π.Α., στη δυτική Αυστραλία και στην Ιαπωνία προκαλούνται από MAC.⁸²⁻⁸⁵

Γ. Το μυκοβακτηρίδιο της Λέπρας (*M.leprae*), είναι ένα ενδοκυττάριο βακτηρίδιο με 3,27 εκατομμύρια ζεύγη βάσεων το οποίο πολλαπλασιάζεται πολύ αργά και έχει επιπτώσεις στο δέρμα, τα νεύρα, και στους βλεννογόνους. Το μυκοβακτηρίδιο της λέπρας αν και οξεάντοχο, αποχρωματίζεται ευκολότερα από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Ποτέ δεν έχει καλλιεργηθεί σε τεχνικά θεραπευτικά υλικά γιατί περίπου τα μισά γονίδιά του είναι ελλιπή και μη λειτουργικά.^{61,86,87}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

Μορφές φυματιώδους λοίμωξης

2.1 Φυματίωση

Η φυματίωση είναι ένα λοιμώδες μεταδοτικό νόσημα που οφείλεται στο *M.tuberculosis complex*. Το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε όργανο του σώματος, αλλά συνήθως προσβάλλει τους πνεύμονες. Η μόλυνση με το μυκοβακτηρίδιο όμως δεν οδηγεί απαραίτητα και σε νόσο.

2.1.1 Τρόπος μετάδοσης της φυματίωσης

Το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης μεταδίδεται αερογενώς με την εισπνοή αιωρούμενων σταγονιδίων διαμέτρου 1-5 μm τα οποία περιέχουν έναν μεγάλο αριθμό βακίλων και προέρχονται από άτομα που πάσχουν από ανοικτή φυματίωση (σπηλαιώδης ενδοβροχική, λαρυγγική φυματίωση). Εκτοξεύονται με τον βήχα, το φτέρνισμα, την έντονη ομιλία, τραγούδι, (Εικ. 2.1), ενώ τα υγρά δωμάτια χωρίς ήλιο και αερισμό, είναι ο ιδανικός χώρος για επιβίωση του μυκοβακτηριδίου. Η μετάδοση πρακτικά δεν γίνεται διαμέσου επαφής αίματος, ούρων, νερού, χρώματος, χειραψίας, ειδών εστίασης κ.λ.π. αλλά κατά βάση από την εισπνοή σταγονιδίων ασθενών με ανοικτή φυματίωση και εξαιρετικά σπάνια κατά την εργαστηριακή επεξεργασία μολυσμένου υλικού ή μέσω γαστρεντερικού συστήματος (κατάποση).⁸⁸



Εικόνα 2.1: Τα εκτοξευμένα μολυσμένα σταγονίδια και η πορεία προς τους πνεύμονες^{89,90}

Η μόλυνση στην παιδική ηλικία γίνεται πάντοτε από έναν ενήλικα με φυματίωση, ο οποίος αποβάλλει πολλά μυκοβακτηρίδια. Το 75% των παιδιών μολύνεται από άτομα του οικογενειακού περιβάλλοντος και το υπόλοιπο 25% μολύνεται ευκαιριακά από φιλικά πρόσωπα, διδακτικό προσωπικό, επισκέπτες, στα μέσα μαζικής μεταφοράς κλπ. Επειδή η

νόσος στα παιδιά κατά κανόνα περιορίζεται στους λεμφαδένες (δεν είναι ανοικτή όπως στους ενήλικες) δεν μεταδίδουν τη νόσο και συνεπώς δεν απαιτούνται μέτρα προστασίας των άλλων παιδιών με τα οποία έρχονται σε επαφή. Σε λιγότερες περιπτώσεις ένας έφηβος μπορεί να μεταδώσει τη φυματίωση.⁹¹

2.1.2 Παθογένεια της φυματίωσης

Η ανάπτυξη της νόσου περνά από πολλά στάδια. Αρχικά, το μυκοβακτηρίδιο, εισέρχεται από το αναπνευστικό και προκαλεί την αρχική βλάβη (έλκος ενοφθαλμισμού). Μετά μεταφέρεται στα κύτταρα και στους ιστούς μέσω των λεμφαγγείων και της αιματικής οδού. Μετά την είσοδό του μυκοβακτηριδίου στον οργανισμό αναπτύσσονται σε διάστημα 2-8 εβδομάδων ορισμένες διεργασίες κατά τις οποίες αναπτύσσονται η φυματινική υπερευαισθησία και η κυτταρικού επιπέδου ανοσία.

Μετά τις διεργασίες αυτές, δυνατόν να αυτοπεριορισθούν οι προκαλούμενες τοπικά βλάβες (πρωτοπαθές σύμπλεγμα) όπως συμβαίνει συνήθως (λανθάνουσα φυματίωση) ή να εκδηλωθεί νόσος, ως πρωτοπαθής φυματίωση αν συμβεί αμέσως μετά τις διεργασίες αυτές ή ως μεταπρωτοπαθής αν εκδηλωθεί στον υπόλοιπο χρόνο της ζωής του ατόμου. Η κυτταρικού επιπέδου ανοσία που αναπτύσσεται κατά την διάρκεια των διεργασιών αυτών καθιστά τον οργανισμό ποιο ανθεκτικό στην εκδήλωση νόσου, ενώ η φυματινική υπερευαισθησία διαπιστώνεται από την θετική δερμοαντίδραση Mantoux και υποδηλώνει ότι το άτομο έχει έλθει σε επαφή με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και έχει αποκτήσει κυτταρικού επιπέδου ανοσία.

2.1.2.1 Πρωτοπαθής λοίμωξη

Σε περιοχές με υψηλή επίπτωση της φυματίωσης η πρωτοπαθής μόλυνση συμβαίνει σε μικρή συνήθως ηλικία ως αποτέλεσμα της ύπαρξης στην οικογένεια ατόμου που πάσχει από ενεργό πνευμονική φυματίωση.⁹² Πύλη εισόδου του μυκοβακτηριδίου στον οργανισμό είναι κυρίως οι πνεύμονες και λιγότερο συχνά το γαστρεντερικό σύστημα και το δέρμα (μέσω ενοφθαλμισμού). Μικρόβια, που εναποτίθενται στο κροσσωτό επιθήλιο, μεταφέρονται με το στρώμα της βλέννας στον οισοφάγο, καταπίνονται και είναι δυνατόν να απομονωθούν από το γαστρικό υγρό, επειδή τα μυκοβακτηρίδια είναι οξεάντοχα.

Οι πυρήνες σταγονιδίων με διάμετρο περίπου 1-5μm που μεταφέρουν περίπου 1-6 μυκοβακτηρίδια, είναι ικανοί να φθάσουν μέχρι τις κυψελίδες προκαλώντας τοπική

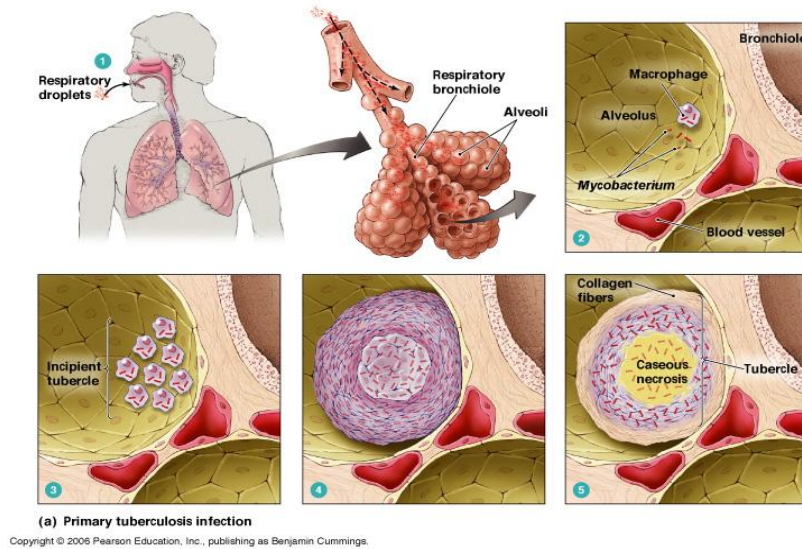
συνήθως βλάβη. Στην ανθρώπινη μόλυνση οι αρχικές τοπικές αντιδράσεις είναι ασαφείς και θεωρείται ότι η πρώιμη ουδετεροφιλική αντίδραση δεν είναι ικανή να περιορίσει τους βακίλους.⁹³

Η καταστροφική δράση των μυκοβακτηριδίων, δηλαδή η ικανότητά τους να υπερισχύουν των αμυντικών μηχανισμών του οργανισμού, συνιστούν τη λοιμογόνο δύναμη τους. Ο πρώτος φραγμός άμυνας έναντι της λοίμωξης σε κυτταρικό επίπεδο είναι τα κυψελιδικά μακροφάγα (Εικ.2.2). Αυτή η αρχική αντιπαράθεση μεταξύ ξενιστή και μικροβίου είναι καθοριστική για τη μετέπειτα αλληλουχία των γεγονότων καθορίζοντας εάν θα αναπτυχθεί ή όχι ασθένεια. Εντός ωρών οι βάκιλοι μεταφέρονται ενδοκυττάρια, στους λεμφαδένες της περιοχής. Τόσο στις κυψελίδες όσο και στους λεμφαδένες τα μακροφάγα συγκεντρώνονται για να σχηματίσουν διευρυμένες, αλλά όχι επαρκώς καθορισμένες βλάβες, ενώ τα μυκοβακτηρίδια συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται (πρωτοπαθές σύμπλεγμα).^{9,47}

Στις κυψελίδες του πνεύμονα τα μυκοβακτηρίδια φαγοκυτταρώνονται από τα πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά, όμως, καταστρέφονται και οι βάκιλοι φαγοκυτταρώνονται από τα κυψελιδικά μακροφάγα και τα μακροφάγα του αίματος. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα, κάτω από το ερέθισμα κυτταροκινών, με πιο σημαντική την ιντερφερόνη-γ, προέρχονται από το μυελό των οστών, κυκλοφορούν στο αίμα ως μονοκύτταρα και εγκαθίστανται στους ιστούς ως μακροφάγα.^{9,47}

Τα μακροφάγα συσσωρεύονται κατά εστίες, οι οποίες διηθούνται από Τ λεμφοκύτταρα, ενώ στο κέντρο σχηματίζεται η τυροειδής νέκρωση. Το περιεχόμενό της είναι κατά το ένα μέρος νεκρά μακροφάγα και Τ-κύτταρα και κατά το άλλο μέρος είναι έμφρακτα, εξαιτίας της τοπικής μικροαγγειακής θρόμβωσης μετά την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και την πυροδότηση των παραγόντων δημιουργίας θρόμβων. Η τυροειδής νέκρωση είναι ένας τρόπος να σταματήσει ο βακτηριδιακός πολλαπλασιασμός, επειδή, ως στέρεο υλικό, δημιουργεί δυσμενείς συνθήκες παρεμποδίζοντας την οξυγόνωση σε βάρος όμως των ιστών του ξενιστή. Ο σχηματισμός αυτός αποτελεί το φυματικό κοκκίωμα που είναι η φλεγμονώδης απάντηση στη μόλυνση από *M.tuberculosis* και χαρακτηρίζεται ως πρωτοπαθής εστία της φυματίωσης. Ιστολογικά η τυροειδοποίηση είναι ηωσινοφιλικός μαλακός ιστός με ελάχιστα προ-υπάρχοντα μακροφάγα καθώς και ελάχιστα ή καθόλου πυρηνικά πυρηνολυτικά θραύσματα. Στην περιφέρεια της νέκρωσης τα μακροφάγα ενεργοποιούνται σε επιθηλιοειδή κύτταρα. Τα επιθηλιοειδή κύτταρα είναι πιο

ικανά στο να φονεύουν βακίλους και να εμποδίζουν την επέκταση της βλάβης. Αυτό αντιπροσωπεύει την κυτταρική ανοσία από τα



Εικόνα 2.2: Πρωτοπαθής λοίμωξη⁹⁴

Τ κύτταρα (κυτταρική ανοσία είναι ένας τρόπος ελέγχου του βακτηριδιακού πολλαπλασιασμού με ενδοκυττάρια αδρανοποίηση ή νέκρωση π.χ. κοκκίωμα). Σε άτομα με ισχυρό ανοσοποιητικό σύστημα, στη φάση αυτή, επέρχεται αυτοϊαση της βλάβης των πνευμόνων, των πυλαίων λεμφαδένων και των απομακρυσμένων εστιών που είχαν δημιουργηθεί με την μυκοβακτηριαμία. Ο μηχανισμός της κυτταρικής ανοσίας εμποδίζει τον περαιτέρω πολλαπλασιασμό των βακίλων και οι περισσότεροι ή όλοι η βάκιλοι πεθαίνουν, ενώ το νεκρωτικό υλικό απομακρύνεται βαθμιαία, με τη διαδικασία της φαγοκυττάρωσης. Τα κοκκιώματα αντικαθίστανται από ινωτικό ιστό και η βλάβη μετατρέπεται σε ουλή. Οι ουλές ασβεστοποιούνται ή οστεοποιούνται και σε πολλούς ανθρώπους εξαφανίζονται. Σε περίπτωση μεγάλης παρεγχυματικής βλάβης και μετά την αποτιάνωση και περιχαράκωση της τυροειδούς νέκρωσης δημιουργείται το φυμάτωμα που φαίνεται στην ακτινογραφία. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η ίαση της πρωτοπαθούς λοίμωξης.^{9,47,95,96}

Στην πρωτοπαθή φυματίωση αρκετές φορές το *M.tuberculosis* διασπείρεται με τη βοήθεια του αίματος σε απομακρυσμένα όργανα όπως στο νεφρό, στα επινεφρίδια, στο μυελό των οστών και σε άλλα τμήματα του πνεύμονα. Η αιματογενής διασπορά των βακίλων έχει διαφορετικές επιπτώσεις στον ασθενή και εξαρτάται από το επίπεδο της

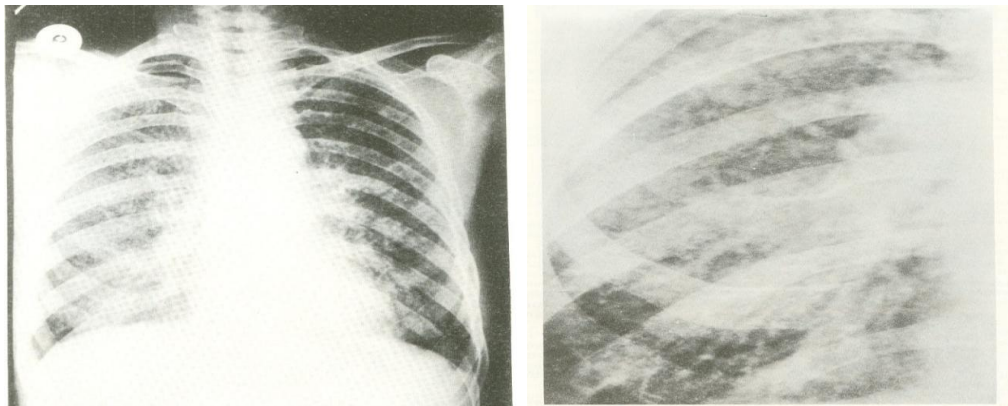
λοιμώξης και την κυτταρική ανοσία έναντι του *M.tuberculosis*. Τελικά η λοιμογόνος δύναμη των εισπνεόμενων μικροβίων και η αντίσταση των μακροφάγων θα καθορίσουν αν τα μικρόβια θα πολλαπλασιαστούν ή θα καταστραφούν. Εκτός από τη λοιμογόνο δύναμη του μικροβίου, αναγκαία είναι και η παρουσία ενός ικανοποιητικού αριθμού μικροβίων για να συμβεί η λοίμωξη. Ο αριθμός αυτός ονομάζεται τοξική δόση ή μικροβιακό φορτίο και είναι διαφορετικό για κάθε λοίμωξη. Αναφορικά με την φυματίωση, μελέτες σε ινδοχίρο, μετά από πειραματική έκθεση σε ευδιάλυτα αερολύματα, έχουν αποδείξει ότι η εισπνοή ενός πυρήνα σταγονιδίου που μεταφέρει 1-3 μικρόβια είναι επαρκής για να προκαλέσει μόλυνση. Στους ανθρώπους, επειδή η αντίσταση του οργανισμού διαφέρει από άτομο σε άτομο, μπορεί να απαιτούνται περισσότεροι πυρήνες σταγονιδίων για να υπάρξει λοίμωξη. Εξαιτίας του γεγονότος ότι η συγκέντρωση αυτών των σταγονιδίων στον αέρα είναι πολύ μικρή, χρειάζεται παρατεταμένη έκθεση ή η μολυσματική ικανότητα των μικροβίων να είναι πολύ μεγάλη για να έχουμε λοίμωξη. Το σύμπλεγμα της πρωτοπαθούς εστίας και της λεμφαδενικής συμμετοχής αποτελούν το πρωτοπαθές σύμπλεγμα της φυματίωσης. Στο χρονικό αυτό διάστημα τα θυμικά λεμφοκύτταρα έχουν ευαισθητοποιηθεί και η φυματινοαντίδραση θετικοποιείται. Όταν το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού είναι σε καταστολή, για διάφορους λόγους, και δεν λειτουργεί ο μηχανισμός της κυτταρικής ανοσίας, για περιχαράκωση της πρωτοπαθούς βλάβης, είναι δυνατόν να εξελιχτεί σε νόσο μέσω της βρογχογενούς ή αιματογενούς διασποράς της τυροειδούς μάζας. Η ρευστοποίηση της τυροειδούς μάζας και η αποβολή της προς τους βρόγχους έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό, στο σημείο εκείνο κοιλότητας, γνωστής ως «σπήλαιο»^{9,47,95,96} (Εικ. 2.3).

Το υλικό αυτό πηγαίνει σε υγιείς περιοχές του πνεύμονα (βρογχογενής διασπορά) ενώ με τον βήχα διασπείρεται στον αέρα υπο μορφή σταγονιδίων και έχει ως αποτέλεσμα να μολύνονται και άλλα άτομα. Με την αιματογενή διασπορά τα μυκοβακτηρίδια μπορεί να εγκατασταθούν σε οποιοδήποτε όργανο και να προκαλέσουν εξωπνευμονική φυματίωση, που συνήθως εκδηλώνεται ως πλευρίτιδα, φυματιώδης μηνιγγίτιδα, λεμφαδενίτιδα, φυματίωση του ουρογεννητικού συστήματος, των οστών και αρθρώσεων, του εντέρου κ.ά.. Η μέσω αιματογενούς διασποράς εγκατάσταση του μυκοβακτηριδίου



Εικόνα 2.3: Ακτινολογική απεικόνιση πνευμονικού σπηλαίου⁹⁷

στα αγγεία του διάμεσου ιστού των πνευμόνων ή και σε άλλα όργανα (ήπαρ) χαρακτηρίζεται ως κεχροειδής φυματίωση (Εικ. 2.4). Ο όρος κεχροειδής αναφέρεται στη μακροσκοπική εμφάνιση μικρών ωχρών, μικροσζιδίων, που μοιάζουν με ψιλό "μανεστράκι" είναι φυματικά κοκκιώματα.^{9,96,98}



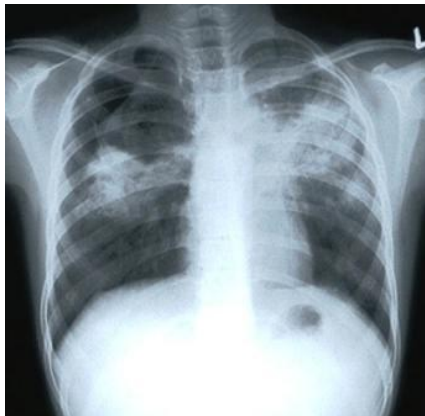
Εικόνα 2.4: Κεχροειδή φυματίωση πνεύμονα⁹⁷

Κλινικά η κεχροειδής φυματίωση είναι μια επιθετική νόσος που είναι θανατηφόρα, αν δεν ληφθεί η απαιτούμενη θεραπεία. Εμφανίζεται σε άτομα που έχουν χαμηλή κυτταρική ανοσία ή και αυξημένο επίπεδο μυκοβακτηριαμίας. Η ανάπτυξη κυτταρικού επιπέδου ανοσία προσφέρει προστασία σε περίπτωση νέας μόλυνσης, γιατί τα Τ-λεμφοκύτταρα, όταν έρθουν σε επαφή με το ίδιο αντιγόνο υφίστανται βλαστική μεταμόρφωση για να επαναλάβουν και πάλι τη λειτουργία τους. Έχει αποδειχθεί ότι μακροφάγα ευαισθητοποιημένων ατόμων είναι δραστικότερα έναντι των βακίλων. Παράδειγμα κυτταρικής αντίδρασης ευαισθητοποιημένου ατόμου σε νέα επαφή με το

αντιγόνο αποτελεί η θετική φυματινοαντίδραση Mantoux, η οποία προκαλεί προοδευτικά, εντός 48-72 ωρών, φλεγμονώδη, σκληρή οζώδη διήθηση.^{9,96,98}

2.1.2.2 Μεταπρωτοπαθής φυματίωση

Η μεταπρωτοπαθής φυματίωση δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί αν αποτελεί εξέλιξη και αναζωπύρωση της πρωτοπαθούς φυματίωσης ή νέας εξωγενούς αναμόλυνσης, αποτελεί όμως την κύρια πηγή μετάδοσης της νόσου.⁹⁵ Η υποτροπή και εμφάνιση της νόσου μπορεί να οφείλεται στην εξασθένηση του οργανισμού εξαιτίας κάποιου χρόνιου νοσήματος, μεγάλης ηλικίας, αλκοολισμού, σακχαρώδους διαβήτη, έκθεσης σε πυρίτιο, θεραπείας με κορτικοειδή. Στην μεταπρωτοπαθή φυματίωση οι βάκιλοι εντοπίζονται στις κορυφές του πνεύμονα, όπου η μερική πίεση του οξυγόνου είναι υψηλή (Εικ.2.5).



Εικόνα 2.5: Αμφοτερόπλευρη φυματίωση πνευμόνων⁹⁹

Στο υπόλοιπο παρέγχυμα υπάρχει μεγαλύτερη αγγειακή παροχή και ανανέωση του οξυγόνου επιτρέποντας στα μακροφάγα να είναι μεταβολικά πιο αποτελεσματικά, μειώνοντας κατά συνέπεια την πιθανότητα των βακίλων να παραμείνουν εκεί έναντι των κορυφών, ενώ δεν παρατηρείται έντονη συμμετοχή των επιχώριων λεμφαδένων. Οι πνευμονικές βλάβες παρουσιάζουν τυροειδή νέκρωση, ρευστοποίηση και στη συνέχεια, με την καταστροφή του τοιχώματος του κοκκιδώματος και διαμέσου των βρόγχων, το μαλακό αυτό υλικό αποβάλλεται με τον βήχα, σχηματίζοντας στο σημείο της βλάβης «σπήλαιο».^{9,95} Οι βάκιλοι πολλαπλασιάζονται στο ρευστοποιημένο υλικό και ιδιαίτερα στα τοιχώματα των κοιλοτικών βλαβών. Οι μηχανισμοί της ρευστοποίησης δεν είναι σαφείς, αλλά σχετίζονται με μια αντίδραση επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας στα αντιγόνα του *M.tuberculosis*, που έχουν αυξημένη υδρολυτική ενζυμική δραστηριότητα. Η ιδιότητά

τους αυτή, διασπά το τυροειδές υλικό σε οσμωτικά ενεργό μέσο το οποίο απορροφά νερό και επιτρέπει πάλι τον πολλαπλασιασμό των βακίλων.^{9,95,100}

Σοβαρές επιπλοκές από τη νόσο δεν εμφανίζονται εκτός αν τα συμπτώματά της έχουν υποεκτιμηθεί και η νόσος χρονίσει. Από την παραμέληση της νόσου οι κύριες επιπλοκές που μπορεί να εμφανιστούν είναι: βρογχεκτασίες, βρογχοστένωση με αιμόπτυση και ατελεκτασία. Μαζική αιμόπτυση μπορεί να παρουσιαστεί από τραχειακή, βρογχική ή παρεγχυματική φυματιώδη βλάβη. Η δημιουργία φυματιώδους σπηλαιίου ενέχει τον κίνδυνο βρογχογενούς διασποράς των μυκοβακτηριδίων και δημιουργίας νέων εστιών. Οι εστίες αυτές στη συνέχεια τυροποιούνται, σπηλαιοποιούνται και το υλικό αυτό διασπείρεται μέσω των βρόγχων με αποτέλεσμα τη δημιουργία νέων εστιών.^{9,100}

Σε χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης, τα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν πως η αναμόλυνση είναι μια σημαντική παθογενετική αιτία για χρόνια ενεργό φυματίωση. Σε χώρες με χαμηλή επίπτωση φυματίωσης η αναζωπύρωση λανθανόντων εστιών ενοχοποιείται για τις σποραδικές περιπτώσεις φυματίωσης, αλλά και σε αυτές τις χώρες έχουν καταγραφεί επιδημίες φυματίωσης σε καταλύματα αστέγων από αναμόλυνση. Οι ασθενείς αυτοί δεν είχαν AIDS, ήταν αλκοολικοί, κάπνιζαν και είχαν εμφύσημα και χρόνια βρογχίτιδα. Στην τελευταία περίπτωση φαίνεται πως η κακή κάθαρση των αεραγωγών είναι ικανή να ανατρέψει την ισορροπία και να δημιουργήσει συνθήκες που ευνοούν την αναμόλυνση κάτω από καταστάσεις υψηλής επίπτωσης της νόσου.^{47,96,101-103}

2.1.3 Παράγοντες κινδύνου νόσησης

Κάθε άνθρωπος οποιασδήποτε ηλικίας, φυλής ή υπηκοότητας μπορεί να μολυνθεί και να νοσήσει από φυματίωση. Ορισμένοι παράγοντες όμως αυξάνουν τον κίνδυνο της ασθένειας. Αυτοί οι παράγοντες είναι:

Μειωμένη άμυνα του οργανισμού. Όταν το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού είναι υγιές τα μακροφάγα μπορούν, συχνά επιτυχώς, να περιχαρακώσουν τα βακτηρίδια της φυματίωσης. Σε αντίθετη περίπτωση όταν η αντίσταση του οργανισμού είναι μικρή έχουμε ως αποτέλεσμα την ασθένεια του ατόμου.⁸⁹ Ασθένειες που επιφέρουν την πτώση της άμυνας του οργανισμού μπορεί να είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, ο καρκίνος, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, μακροχρόνια κορτιζονοθεραπεία, το AIDS κ.α..⁴

α) Σακχαρώδης διαβήτης: Βάση πολλών μελετών που διεξήχθησαν τα τελευταία σαράντα χρόνια ο διαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο να προσβληθεί ο ασθενής από

φυματίωση. Σύμφωνα με έρευνα, ο διαβήτης μπορεί να ευθύνεται για το 14.8% των κρουσμάτων φυματίωσης στην Ινδία.¹⁰⁴

Οι Κρίστι Τζον και Μέγκαν Μάρει της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Χάρβαρντ μελέτησαν 13 έρευνες στις οποίες συμμετείχαν συνολικά περισσότεροι από 1,7 εκατομμύρια άνθρωποι. Από αυτούς οι 17.698 έπασχαν από φυματίωση. Αναλύοντας τις μελέτες αυτές διαπίστωσαν ότι ο διαβήτης τριπλασιάζει τον κίνδυνο να προσβληθεί κάποιος και από φυματίωση. Υποστηρίζουν επίσης ότι η εντατικοποίηση της προσπάθειας για τη διάγνωση και τη θεραπεία του διαβήτη μπορεί να περιορίσει τα κρούσματα της φυματίωσης, μιας ασθένειας που σκοτώνει περίπου 1,6 εκατομμύρια ανθρώπους κάθε χρόνο.¹⁰⁵ Οι ασθενείς που πάσχουν από φυματίωση και σακχαρώδη διαβήτη δεν ανταποκρίνονται καλά στη θεραπεία κατά της φυματίωσης σε σχέση με τους μη διαβητικούς.¹⁰⁶ Επειδή, λοιπόν, ο διαβήτης είναι γνωστός παράγοντας για εκδήλωση φυματίωσης, αν λάβουμε υπόψη και την επίπτωση του διαβήτη στις αναπτυσσόμενες χώρες, τότε πολλοί ασθενείς έχουν αυξημένες πιθανότητες να εκδηλώσουν και φυματίωση. Προς το παρόν όμως, λίγα είναι γνωστά για την επίδραση του διαβήτη στην κλινική έκβαση και στην εμφάνιση φυματίωσης.

β) AIDS: Το AIDS και η φυματίωση δημιουργούν έναν θανατηφόρο συνδυασμό. Περίπου 400.000 άνθρωποι με HIV πεθαίνουν από τη φυματίωση κάθε έτος. Οι περισσότεροι από αυτούς στην Αφρική. Ο ιός HIV αποδυναμώνει το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού. Σε ταυτόχρονη λοίμωξη με το μυκοβακτηρίδιο ο κίνδυνος να εξελεγχθεί η μόλυνση σε νόσο είναι 5-10% ανά έτος υποδεικνύοντας την σημαντικότητα των CD4⁺ T κυττάρων στην άμυνα του οργανισμού. Ο κίνδυνος αναζωπύρωσης της φυματίωσης είναι 79 φορές μεγαλύτερος σε άτομα με λοίμωξη HIV-1 σε σχέση με άτομα χωρίς λοίμωξη και μπορεί να είναι μέχρι 170 φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς με AIDS.^{103,107-112} Η φυματίωση είναι η κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των ανθρώπων που είναι οροθετικοί και στατιστικά ο ιός HIV είναι ο σοβαρότερος παράγοντας που συμβάλει στην αύξηση της φυματίωσης από το 1990 και μετά.²⁰ Ερευνητές, από το διεθνές κέντρο ελέγχου της φυματίωσης, ανέφεραν ότι μόνο 1% των ανθρώπων που νοσούν από HIV/AIDS έχει εξετασθεί για φυματίωση. Αυτό οφείλεται κύρια στην έλλειψη συνειδητοποίησης της σοβαρότητας της κατάστασης, από τους ασθενείς και τους συγγενείς, γιατί οι διαγνωστικές εξετάσεις για τη φυματίωση είναι ανέξοδες. Η παραπάνω έκθεση βασίστηκε στις στατιστικές του Π.Ο.Υ. σύμφωνα με τις οποίες από τα 33 εκατομμύρια οροθετικούς ανθρώπους παγκοσμίως, μόνο 314.394 άτομα είχαν εξετασθεί για φυματίωση. Από εκείνους που ελέγχθηκαν ένα ποσοστό πάνω

του 25% βρέθηκε να έχει ενεργό φυματίωση. Χωρίς έλεγχο για φυματίωση, περίπου 90% των ατόμων αυτών πεθαίνουν μέσα σε μερικούς μήνες από την έναρξη των συμπτωμάτων της φυματίωσης. Αυτή η κατάσταση απαιτεί μια ολοκληρωμένη προσέγγιση ως προς τη θεραπεία HIV και φυματίωσης. Συγκεκριμένα απαιτείται καθολική εξέταση για φυματίωση όλων των περιστατικών, μεγαλύτερη προσπάθεια για τον εντοπισμό των νέων περιπτώσεων, έλεγχο της μόλυνσης και χορήγηση ισονιαζίδης ως προληπτική θεραπεία.^{113,114}

Επαφή με άτομο με ενεργό νόσο. Λόγω της μετάδοσης της φυματίωσης με σταγονίδια, ένας μη θεραπευμένος πάσχων από πνευμονική ή λαρυγγική φυματίωση μπορεί να μολύνει κατά μέσο όρο 5-15 άτομα ετησίως.¹⁸ Έτσι, η παρατεταμένη επαφή με πρόσωπο της οικογένειας, με φίλο ή με συνάδελφο στην εργασία που πάσχει από ενεργή νόσο, ακόμη και στα αρχικά στάδια της θεραπείας, θα έχει ως πιθανό αποτέλεσμα τη μόλυνση από το μυκοβακτηρίδιο.^{4,115}

Υψηκοότητα - Μετανάστευση. Άνθρωποι προερχόμενοι από περιοχές με υψηλά ποσοστά επίπτωσης φυματίωσης και ειδικότερα από Αφρική, Ασία, Λατινική Αμερική καθώς επίσης και από τα κράτη της πρώην Σοβιετικής Ένωσης είναι πιθανότερο να αναπτύξουν φυματίωση. Η Ευρώπη αποτελεί πύλη εισόδου μεταναστών από χώρες του τρίτου κόσμου ή από κράτη της πρώην Σοβιετικής Ένωσης. Η Ελβετία υπολόγισε ότι οι μισές περιπτώσεις φυματίωσης που είχε τη δεκαετία του '90 προέρχονταν από τους μετανάστες και οι υπόλοιπες από τον γηγενή πληθυσμό. Ανάλογη εικόνα παρατηρήθηκε και στις Σκανδιναβικές χώρες. Οι μετανάστες που εισέρχονται νόμιμα σε μια χώρα συνήθως ελέγχονται, το πρόβλημα είναι στους λαθρομετανάστες που δεν ελέγχονται και κυρίως όταν αυτοί δεν ζητούν ιατρική βοήθεια σε περίπτωση που νοσήσουν, επειδή φοβούνται την απέλαση.^{43,116-124}

Ηλικία. Άτομα μεγάλης ηλικίας διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο νόσησης από φυματίωση εξαιτίας της εξασθένησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Επίσης η διαβίωση σε οίκους ευγηρίας μπορεί να προκαλέσει "μίνι επιδημίες" από φυματίωση.^{121,125-127}

Υποσιτισμός. Η φτωχή διατροφή και η χαμηλή θερμιδική πρόσληψη θέτουν το άτομο σε μεγαλύτερο κίνδυνο να μολυνθεί και να νοσήσει από φυματίωση. Μελέτες έχουν δείξει ότι η βιταμίνη D3 παίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των μακροφάγων για την καταστροφή των μυκοβακτηριδίων.¹²⁸⁻¹³²

Έλλειψη ιατρικής φροντίδας. Η φτώχεια, το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, η ανεργία, η διαβίωση σε απομακρυσμένες αγροτικές περιοχές, καθιστούν δύσκολη την πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας για προληπτικό έλεγχο κατά της φυματίωσης αλλά κυρίως για τη παροχή ιατρικής βοήθειας. Το πρόβλημα επίσης δημιουργείται επειδή άνθρωποι που ζουν στη φτώχεια και σε ασταθείς πολιτικές καταστάσεις μετακινούνται συχνά ή μεταναστεύουν και επομένως δεν μπορούν να ολοκληρώσουν τη θεραπεία τους, με αποτέλεσμα να ευνοείται η ανάπτυξη ανθεκτικών μυκοβακτηριδίων στα αντιφυματικά φάρμακα.¹³³⁻¹³⁶

Κακές συνθήκες διαβίωσης-εργασίας. Οι άνθρωποι που ζουν ή εργάζονται σε φυλακές, σε κέντρα μετανάστευσης, σε ιδιωτικά ιδρύματα ή εργάζονται σε ανθρακωρυχεία, ενδεχομένως λόγω του κακού αερισμού και της παρατεταμένης επαφής με πάσχοντες, έχουν περισσότερες πιθανότητες να νοσήσουν από φυματίωση. Οι μικροεπιδημίες κυρίως σε σχολεία, ιδρύματα και στρατώνες αποτελούν σημαντικό πρόβλημα διασποράς του μικροβίου. Υπολογίζεται ότι παγκοσμίως υπάρχουν περίπου 8-10 εκατομμύρια φυλακισμένοι. Ένας μεγάλος αριθμός φυλακισμένων προέρχεται από τους κοινωνικοοικονομικά μειονεκτούντες πληθυσμούς, όπου η επίπτωση της ασθένειας, για διάφορους λόγους, μπορεί να είναι υψηλή. Οι κακές συνθήκες διαβίωσης στις φυλακές (φτωχός εξαιρισμός, κακή διατροφή, ανεπαρκής ιατρική φροντίδα, κ.λ.π.) βοηθούν την εξάπλωση της ασθένειας. Η καθυστερημένη διάγνωση, η ανεπαρκής θεραπεία και οι συχνές μεταφορές από φυλακή σε φυλακή είναι επίσης κάποιοι από τους παράγοντες που βοηθούν στη μετάδοση της φυματίωσης.^{120,124,137-141}

Εργασία ειδικών ομάδων. Η τακτική επαφή και η νοσηλεία ατόμων με φυματίωση αυξάνει τον κίνδυνο μόλυνσης, ο οποίος περιορίζεται με την εφαρμογή προστατευτικών μέτρων όπως η χρήση κατάλληλων μασκών, πλύσιμο των χεριών κλπ.¹⁴²⁻
¹⁴⁵ Ο άμεσος ενοφθαλμισμός στο δέρμα, στους βλεννογόνους και στους επιπεφυκότες αποτελεί σπάνιο τρόπο μόλυνσης, παρατηρείται όμως ιδιαίτερα σε εργαζόμενους στα μικροβιολογικά, παθολογοανατομικά εργαστήρια καθώς επίσης και σε χειρουργούς. Τα κύρια μέτρα προστασίας είναι ο κατάλληλος αερισμός-κλιματισμός, η χρήση υπεριωδών ακτινών και ο περιοδικός έλεγχος με φυματινοαντίδραση και εμβολιασμό.⁴⁷

Διεθνείς μετακινήσεις. Με την αύξηση του διεθνούς εμπορίου, της μετανάστευσης και των υπερατλαντικών ταξιδιών (αεροπλάνα, πλοία)¹⁴⁶ η έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο γίνεται ακόμη μεγαλύτερη. Ενδεικτικό των παραπάνω καταστάσεων είναι ένα περιστατικό που συνέβη το 2007 και προβλήθηκε από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης:

ένας αμερικανός πολίτης με ανθεκτική φυματίωση, και οι συνοδοί του, ταξίδεψαν με αεροπλάνο από την Αμερική σε διάφορες ευρωπαϊκές χώρες, μεταξύ των οποίων και στην Ελλάδα, παραμένοντας για αρκετές ώρες (>8) στον κλειστό χώρο του αεροπλάνου, συνθήκες (χώρος και χρόνος) ικανές για τη μετάδοση του μυκοβακτηριδίου.^{147,148}

Ανάπτυξη ανθεκτικών μυκοβακτηριδίων. Η ανάπτυξη αντοχής των μυκοβακτηριδίων έναντι των αντιφυματικών φαρμάκων αποτελεί ένα αυξανόμενο πρόβλημα των τελευταίων ετών και η διαπίστωση αυτή αποτυπώνεται σε πρόσφατη ανακοίνωση του Π.Ο.Υ.: «Η νέα μορφή φυματίωσης, την οποία ο οργανισμός ονόμασε XDR-TB, έχει καταγραφεί σε όλο τον κόσμο, συμπεριλαμβανομένων των Η.Π.Α., της Ανατολικής Ευρώπης και της Αφρικής, αν και δεν έχουν καταγραφεί κρούσματα μέχρι στιγμής στη Δυτική Ευρώπη. Η XDR-TB, εμφανίζεται τόσο στην τυπική φαρμακευτική αγωγή όσο και σε πολλά φάρμακα «δεύτερης γραμμής» που την καθιστά σχεδόν ανίατη. Πρόσφατη μελέτη του ΠΟΥ σε 18.000 δείγματα φυματίωσης διαπίστωσε ότι ποσοστό 20% από αυτά ήταν ανθεκτικά στα φάρμακα, ενώ 2% εμφάνιζε εξαιρετική ανθεκτικότητα». Για την εξάπλωση της XDR-TB ευθύνονται ενδεχομένως: η χορήγηση ακατάλληλων φαρμάκων για λανθασμένο χρονικό διάστημα, η κατάχρηση ή η κακή χρήση αντιμικροβιακών, η κακή συμμόρφωση των ασθενών στη μεγάλη διάρκεια της θεραπείας, η κακή διαχείριση των θεραπευτικών αγωγών από τους ιατρούς και η αποτυχία των υγειονομικών αρχών στον έλεγχο της ολοκλήρωσης της θεραπείας από τους ασθενείς. Η αντίσταση του οργανισμού στα αντιφυματικά φάρμακα είναι ένα σημαντικό δημόσιο πρόβλημα υγείας που απειλεί την επιτυχία των προγραμμάτων του Π.Ο.Υ. για την ανίχνευση και τη θεραπεία της φυματίωσης, καθώς επίσης και για τον έλεγχο της φυματίωσης. Η αντίσταση αυτή μπορεί να θεωρηθεί ως φυσική απάντηση των μικροβίων στις θεραπευτικές ιδιότητες των φαρμάκων. Ουσιαστικά όμως η αντίσταση στα φάρμακα προκύπτει σε περιοχές με φτωχά εθνικά προγράμματα ελέγχου της φυματίωσης.¹

2.1.4 Κλινικές εκδηλώσεις φυματιώδους λοίμωξης

Η φυματίωση σε ποσοστό περίπου 80% προσβάλλει κυρίως τους πνεύμονες (πνευμονική), είναι όμως μια συστηματική νόσος και προσβάλλει και άλλα όργανα ή ιστούς του σώματος (εξωπνευμονική) όπως: τους λεμφαδένες, τον υπεζωκότα, το ουρογεννητικό σύστημα, το νευρικό σύστημα, το περικάρδιο, τα οστά, τις αρθρώσεις, τους οφθαλμούς κ.α. (Εικ. 2.6). Στα άτομα με HIV παρουσιάζεται συνήθως εξωπνευμονική εντόπιση της νόσου και κυρίως κεχροειδής μορφή φυματίωσης, καθώς επίσης και προσβολή του

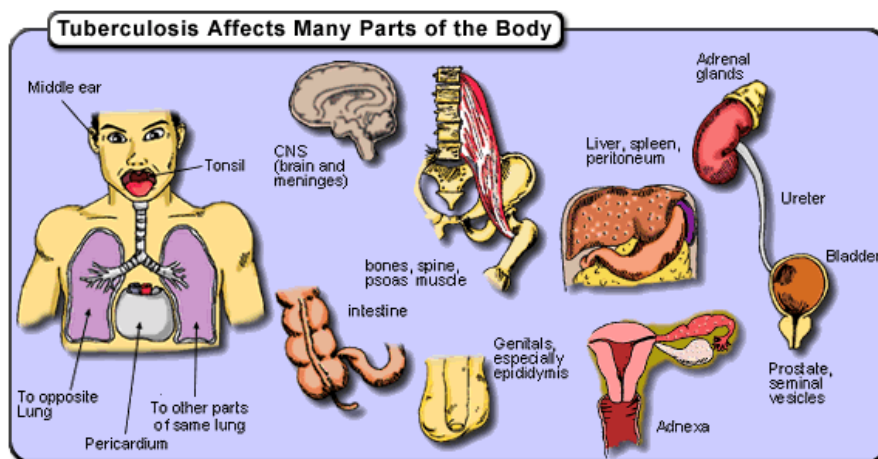
λεμφικού συστήματος (γενικευμένη λεμφαδενίτιδα) με συνυπάρχουσα πνευμονική νόσο.^{9,149}

2.1.4.1 Πνευμονική φυματίωση

Συνήθως το 30-50% των ατόμων του οικογενειακού περιβάλλοντος, που έρχονται σε επαφή με ασθενή μολύνονται από το *M.tuberculosis* μέσω των μολυσματικών πτυέλων από πνευμονική φυματίωση. Αυτό επιβεβαιώνεται με τη θετική δερματική δοκιμασία (Mantoux) με κεκαθαυμένη φυματίνη (PPD) ή με τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων στα ειδικά αντιγόνα ή με την in vitro μέτρηση της παραγόμενης από το μυκοβακτηρίδιο ιντερφερόνη-γ (INF-γ). Ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου είναι μεγαλύτερος τα πρώτα 2 χρόνια από την μόλυνση και μειώνεται στη συνέχεια. Επίσης ο αρχικός κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε άτομα που έρχονται σε επαφή με ασθενείς που έχουν θετικό για φυματίωση άμεσο παρασκεύασμα και έχουν μεγαλύτερο βαθμό έκθεσης, τέτοιες καταστάσεις είναι σε υποβρύχια, σε αεροπλάνα υπερατλαντικών πτήσεων ή μεταξύ ατόμων που μοιράζονται το ίδιο κρεβάτι.^{115,146,151} Το *M.tuberculosis* μπορεί να προκαλέσει νόσο σε οποιοδήποτε όργανο του σώματος, αλλά η προσβολή του πνεύμονα είναι η πιο σημαντική για τη δημόσια υγεία, λόγω της μεταδοτικότητας αλλά και της εξέλιξης (θάνατος) που μπορεί να έχει αν δεν ληφθεί η κατάλληλη θεραπεία. Ως πνευμονική φυματίωση ορίζεται η ενεργός λοίμωξη των πνευμόνων, επομένως είναι πρώτιστης σημασίας η έγκαιρη διάγνωση, η αποτελεσματική θεραπεία και η πρόληψη μετάδοσης του μυκοβακτηριδίου. Πρωτοπαθή πνευμονική φυματίωση ονομάζουμε την ενεργό φυματική λοίμωξη που εκδηλώνεται στο χρονικό διάστημα αμέσως μετά την πρωτομόλυση. Σε χώρες που ενδημεί η φυματίωση την πρωτοπαθή νόσο την αναπτύσσουν νεότερες ηλικίες,^{92,152} ενώ σε χώρες με χαμηλή επίπτωση της νόσου την συναντάμε σε άτομα ηλικίας κυρίως άνω των 65.¹⁵³

Λέμε ότι ένα άτομο πάσχει από φυματίωση όταν έχει μολυνθεί με το *M.tuberculosis*, αλλά αυτό γίνεται κατόπιν εργαστηριακής επιβεβαίωσης και εντοπισμού του *M.tuberculosis* στην καλλιέργεια πτυέλων. Για τη Ευρώπη ως επιβεβαιωμένη περίπτωση θεωρείται εκείνη η περίπτωση όπου στην καλλιέργεια του δείγματος έχει εντοπιστεί κάποιο από τα στελέχη του *M.tuberculosis complex*.¹⁵⁴ Σε άλλες περιοχές, που η καλλιέργεια δεν είναι δυνατόν να γίνει, χρησιμοποιούν την ταυτοποίηση των μυκοβακτηριδίων στα κλινικά δείγματα με τη χρώση Ziehl-Neelsen. Η διάγνωση της

νόσου όμως θα πρέπει να γίνεται με βάση τα αποτελέσματα της καλλιέργειας των δειγμάτων αποκλείοντας έτσι την μόλυνση από περιβαλλοντικά μυκοβακτηρίδια.



Εικόνα 2.6: Όργανα που προσβάλλονται από φυματίωση¹⁵⁰

Η μεταπρωτοπαθής πνευμονική φυματίωση ευθύνεται κυρίως για τον επιπολασμό της νόσου παγκοσμίως.¹⁵⁶ Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της μεταπρωτοπαθούς φυματίωσης είναι το κοκκίωμα και η παραγωγή σε υψηλά επίπεδα INF- γ και TNF, που οδηγεί σε εκτενή καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος και την δημιουργία ίνωσης.¹⁵⁷

2.1.4.1.1 Κλινική εικόνα της πνευμονικής φυματίωσης

Η κλινική εικόνα στην μετα-πρωτοπαθή φυματίωση περιλαμβάνει τα κλασικά συμπτώματα της φυματίωσης (βήχα, δέκατα, ανορεξία, απώλεια βάρους, καταβολή, νυχτερινούς ιδρώτες) που μπορεί όμως να υπάρχουν και σε άλλες καταστάσεις όπως κακοήθη νοσήματα, πνευμονικές λοιμώξεις κλπ. Ωστόσο, οποιοσδήποτε ασθενής με τα κλασικά αυτά συμπτώματα θα πρέπει να θεωρείται ως ύποπτος για τη νόσο και μάλιστα αν μέσα από την λήψη του ιστορικού έχει και κάποια χαρακτηριστικά, όπως πρόσφατη διαμονή (3 μήνες πριν) σε χώρα με υψηλή επίπτωση, ή πρόσφατη επαφή με περίπτωση ενεργούς νόσου, ή διαμονή σε χώρους με συνάθροιση πολλών ατόμων όπου θα μπορούσε να λανθάνει υποκρύπτεται φυματίωση (γηροκομεία, φυλακές, καταφύγια αστέγων) αλλά και όπου υπάρχει υπόβαθρο ανοσοκαταστολής ή γίνεται χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.^{9,158-160}

Ο βήχας είναι το πρώτο σύμπτωμα της νόσου που εμφανίζεται σε περισσότερο από το 85% των περιπτώσεων. Στην αρχή είναι ξηρός και μπορεί να επιδεινώνεται με την κατάκλιση. Ο πυρετός και οι εφιδρώσεις εμφανίζονται κυρίως την νύχτα. Σε επιβεβαιωμένη φυματίωση τα συμπτώματα που περιγράφουν οι ασθενείς είναι η ανορεξία, αδυναμία, απώλεια βάρους, που μπορεί να φθάσει στο 50% του αρχικού σωματικού βάρους μέσα σε μερικούς μήνες. Επίσης αναφέρουν δεκατική πυρετική κίνηση κατά τις απογευματινές ώρες. Ο θωρακικός πόνος και η δύσπνοια εμφανίζονται αργότερα καθώς έχει συμβεί σημαντική καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος με συνοδό και το πιο σοβαρό σύμπτωμα, την αιμόπτυση. Συνήθως οι αιμοπτύσεις είναι μικρές, λόγω της φλεγμονής των αεραγωγών και της διάβρωσης των αγγείων, ενώ οι μεγάλες αιμοπτύσεις από ρήξη αγγείων είναι πιο σπάνιες και εμφανίζονται όταν έχουν δημιουργηθεί κοιλότητες, «σπήλαια», στο πνευμονικό παρέγχυμα. Η πορεία της φυματίωσης και η κλινική της εικόνα εξαρτάται από τη διάρκεια των συμπτωμάτων, την έγκαιρη διάγνωση και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Μελέτες έχουν δείξει, ότι η παράληψη να τεθεί η φυματίωση στη διαφορική διάγνωση ασθενών έχει ως αποτέλεσμα την καθυστερημένη έναρξη της κατάλληλης θεραπείας και τη πλασματική επιδημιολογική εικόνα της νόσου. Από την πρώτη κιόλας εβδομάδα θεραπείας τα συμπτώματα της απώλειας βάρους, ανορεξίας και πυρετού υποχωρούν δείχνοντας έτσι την επιτυχία της αντιφυματικής αγωγής.^{9,161,162}

2.1.4.1.2 Διάγνωση πνευμονικής φυματίωσης

Για την διάγνωση της νόσου, επειδή οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου διαφέρουν από άτομο σε άτομο και επηρεάζονται από την ηλικία του ασθενούς, την ανοσολογική κατάσταση και την συνύπαρξη άλλων νοσημάτων, θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψη:¹⁶³

1. η κλινική εικόνα του ασθενούς
2. η φυματινοαντίδραση Mantoux
3. η IGRA
4. η ακτινολογική εικόνα
5. η μικροβιολογική κατάσταση των πτυέλων ή βρογχικών εκκρίσεων
6. η ιστολογική εξέταση
7. επιδημιολογικά κριτήρια

Η βασικότερη όλων των παραπάνω είναι η μικροβιολογική κατάσταση των πτυέλων ή των βρογχικών εκκρίσεων ενώ οι υπόλοιπες λειτουργούν ως επικουρικές. Αν

όμως ο θεράπων ιατρός έχει την υποψία ότι ο ασθενής μπορεί να έχει φυματίωση θα πρέπει να προχωρήσει σε διαγνωστικές εξετάσεις.

Πρώτη διαγνωστική εξέταση είναι η ακτινογραφία θώρακα στην οποία, αν υπάρχουν σχετικά ευρήματα (ινωτικά στοιχεία, κοιλότητες στο κυρίως στους άνω λοβούς ή στις κορυφές των πνευμόνων, ενισχύουν την υποψία φυματίωσης. Μπορεί όμως να υπάρχει επικάλυψη της ακτινολογικής εικόνας από εικόνα προοδευτικής πρωτοπαθούς φυματίωσης.^{47,154,164,165} Τα πρώτα ακτινολογικά ευρήματα που θα εμφανιστούν στην μετα-πρωτοπαθή φυματίωση θα είναι κάποιες ανομοιόμορφες πυκνώσεις στους κορυφαίους λοβούς ή στα κορυφαία τμήματα των κατωτέρων λοβών. Ακόμη, μπορεί να υπάρχει εικόνα διάχυτης βρογχοπνευμονίας που συνέχεται με την πύλη. Η ίαση των φυματικών βλαβών με ίνωση μπορεί να δώσει εικόνα λοβώδους ατελεκτασίας, παρεκτόπιση της τραχείας, αναπληρωματικό εμφύσημα στον παρακείμενο πνεύμονα και σχηματισμό κύστεων. Η δημιουργία κοιλοτήτων που παρατηρείται στην μετα-πρωτοπαθή νόσο, εμφανίζεται στο 40-80% των περιπτώσεων, ποικίλουν σε τοιχωματικό πάχος και μπορεί σπανίως να έχουν υδραερικά επίπεδα.¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ Η ακτινολογική εικόνα της ενδοβρογχικής νόσου περιλαμβάνει τη βρογχική στένωση, τη μετα-στενωτική διάταση, την εμμένουσα λοβώδη ατελεκτασία καθώς και οζιδιακά διηθήματα με σαφές περίγραμμα, ενώ σε προχωρημένη νόσο παρατηρείται και εικόνα βρογχεκτασιών.¹⁶⁹ Το φυμάτωμα στην ακτινογραφία παρουσιάζεται ως μια οζώδης σκίαση (coin lesion), η οποία στο 5% των περιπτώσεων μπορεί να μετατραπεί σε κοιλότητα.¹⁷⁰ Η υπεζωκοτική νόσος στην μετα-πρωτοπαθή φυματίωση παρουσιάζει τα παρεγχυματικά ακτινολογικά ευρήματα της φυματίωσης, καθώς επίσης και μια παλαιά φυματίωση μπορεί να παρουσιάσει αποτιτανώσεις στο παρέγχυμα και στον υπεζωκότα.¹⁶⁵

Η δερματική φυματινοαντίδραση (TST) με τη μέθοδο Mantoux αποτελεί πολύτιμο διαγνωστικό μέσο για τη φυματίωση. Με αυτήν αναζητούμε τη δερματική αντίδραση έναντι της φυματίνης, δηλαδή τη φυματινική υπερευαισθησία, η οποία επέρχεται μετά την είσοδο του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης στον οργανισμό. Σήμερα χρησιμοποιείται η κεκαθαυμένη φυματίνη PPD RT 23 SSI (του Ινστιτούτο Παστέρ), ένα καθαρό αντιγονικό προϊόν, που προκαλεί την απάντηση των ευαισθητοποιημένων λεμφοκυττάρων στη μόλυνση από μυκοβακτηρίδια.¹⁷¹

Σύμφωνα και με τις οδηγίες χρήσεως του σκευάσματος, η τεχνική εκτέλεσης της δερμοαντίδρασης γίνεται με την αυστηρά ενδοδερμική έγχυση φυματίνης 2 T.U./0,1 ml PPD RT 23 SSI με λεπτή βελόνα (gauge 25 ή 26 G), στην έσω επιφάνεια του αριστερού

(συνήθως) αντιβραχίου, καθώς μια αντίδραση μπορεί να είναι ασθενέστερη κοντά στον καρπό ή στην άρθρωση. Το δέρμα τεντώνεται ελάχιστα και η μύτη της βελόνας (κρατώντας τη σχεδόν παράλληλα προς την επιφάνεια του δέρματος, με την εντομή προς τα πάνω) εισάγεται στο επιφανειακό στρώμα του δέρματος. Η βελόνα θα πρέπει να είναι ορατή μέσα από την επιδερμίδα κατά τη διάρκεια της εισαγωγής. Το διάλυμα εισάγεται αργά δημιουργώντας βλατίδα διαμέτρου 6-8 mm, πού σύντομα απορροφάται. (Εικ. 2.7) εάν η βλατίδα δεν εμφανιστεί τότε το διάλυμα έχει εισαχθεί πολύ βαθιά και η δοκιμασία πρέπει να επαναληφθεί στο άλλο χέρι.



Εικόνα 2.7 : Τεχνική εκτέλεσης mantoux⁹⁷

Εάν χρησιμοποιηθεί το ίδιο χέρι, η περιοχή της δεύτερης ένεσης θα πρέπει να απέχει τουλάχιστον 4 cm από την περιοχή της πρώτης ένεσης. Η ένεση μπορεί να καταλήξει σε σκλήρυνση που περιβάλλεται από μια περιοχή ερυθήματος λίγες ώρες μετά την ένεση. Η αξιολόγηση γίνεται σε 48-72 ώρες μετά την έγχυση. Η διάμετρος της σκλήρυνσης σε χιλιοστά μετριέται εγκάρσια στον μακρύ άξονα του αντιβραχίονα, η ερυθρότητα δεν λαμβάνεται υπόψη, (Εικ. 2.8).

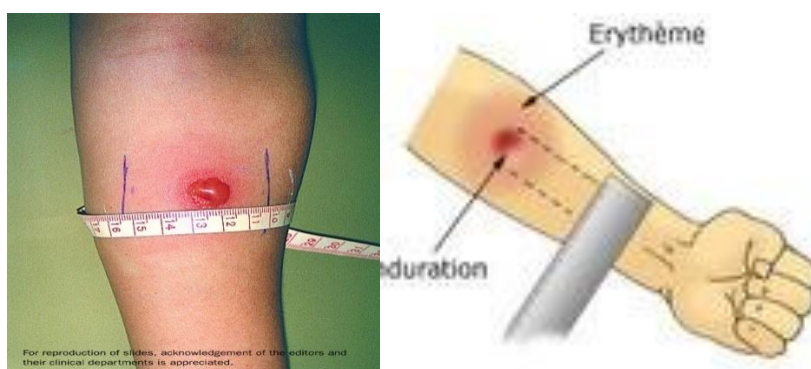
Μια θετική αντίδραση στη Φυματίνη PPD RT23 προσδιορίζεται ως μια επίπεδη, ανομοιογενής, ελάχιστα ανυψωμένη σκλήρυνση που έχει διάμετρο τουλάχιστον 6mm και που περιβάλλεται από μια λίγο ή πολύ καθορισμένη περιοχή ερυθρότητας. Διάμετρος σκλήρυνσης 0-5 mm θεωρείται αρνητική αντίδραση, η ενώ 6-14mm θεωρείται θετική και 15+ mm έντονα θετική. Η θετική αντίδραση υποδηλώνει ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος εξαιτίας ενός ή περισσοτέρων από τους παρακάτω λόγους:

- α. Μόλυνση από *M.tuberculosis complex*
- β. Μόλυνση από non-tuberculosis mycobacteria

γ. Προηγούμενο εμβολιασμό ή θεραπεία με BCG

Αντιδράσεις με διάμετρο μεγαλύτερη από 15mm προσδιορίζονται ως έντονα θετικές και υποδεικνύουν έντονα μια μόλυνση πιθανόν από *M.tuberculosis complex*. Οι αντενδείξεις για την PPD RT 23 SSI φυματίνη αφορά άτομα που έχουν υπερευαισθησία σε κάποιο από τα συστατικά του σκευάσματος ή σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σοβαρής δερματικής αντίδρασης σε προϊόντα φυματίνης. Ειδικές προφυλάξεις χορήγησης δεν πρέπει να λαμβάνονται, επειδή η αναφυλαξία είναι εξαιρετικά σπάνια, όμως μέσα για την αντιμετώπισή της θα πρέπει να υπάρχουν.

Επαναλαμβανόμενες δοκιμασίες δερμοαντίδρασης φυματίνης (σε διάστημα λιγότερο από ένα χρόνο) σε ασθενείς μπορεί να γίνουν περίπλοκες εξαιτίας του φαινομένου «booster», δηλαδή μπορεί να έχουμε είτε ενίσχυση είτε μεταστροφή της αντίδρασης από αρνητική σε θετική.¹⁷¹



Εικόνα 2.8: Τεχνική ανάγνωσης της Mantoux ^{94,172}

Ως ενίσχυση της φυματινοαντίδρασης ορίζεται η αύξηση κατά 6mm ή περισσότερο σε επαναληπτικές δοκιμασίες, λόγω αναμνηστικής ανάκλησης ή φθίνουσας κυτταρικής ανοσίας, επί απουσίας νέας λοίμωξης. Η ενίσχυση είναι συχνή σε ηλικιωμένα άτομα και σε αλλοδαπούς, πιθανότατα λόγω παλαιάς φυματίωσης, αλλά και σε άτομα που έχουν εμβολιασμό με BCG ή έχουν μολυνθεί με άτυπα μυκοβακτηρίδια.¹⁷³ Το φαινόμενο της ενίσχυσης είναι λιγότερο συχνό αν η δεύτερη δοκιμασία επαναληφθεί μέσα σε 2 ημέρες ή μετά από 2 μήνες ή περισσότερο μετά την πρώτη TST.^{174,175} Παρόλα αυτά, το φαινόμενο μπορεί να συμβεί και μετά από διάστημα 1 έτους ή και περισσότερο.¹⁷⁵⁻¹⁷⁸

Ως μεταστροφή της φυματινοαντίδρασης ορίζεται η αύξηση της αντίδρασης φυματίνης ως αποτέλεσμα μιας σχετικά πρόσφατης μυκοβακτηριδιακής μόλυνσης. Αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα εμβολιασμού με BCG, μόλυνσης με περιβαλλοντικά

μυκοβακτηρίδια ή πραγματικής λοίμωξης φυματίωσης. Αν η μεταστροφή οφείλεται σε νέα λοίμωξη από *M.tuberculosis*, η μεταστροφή της Mantoux σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για νόσο.¹⁷⁹⁻¹⁸¹ Με τις μέχρι τώρα ενδείξεις η μεταστροφή της Mantoux ολοκληρώνεται μέσα σε 8 εβδομάδες μετά τον χρόνο της αρχικής μόλυνσης.¹⁸²

Μια ποικιλία παραγόντων που σχετίζονται με τον ξενιστή μπορεί να αλληλεπιδράσουν με την φυματίνη, όπως η μικρή ή μεγάλη ηλικία, η φτωχή διατροφή, η ανοσοκαταστολή λόγω ασθένειας ή φαρμάκων, μολύνσεις με ιούς (ιδιαίτερα η ιλαρά, η μονοπυρήνωση, η ανεμοβλογιά και η γρίπη). Έτσι μπορεί να μειώσουν την αντιδραστικότητα της φυματίνης. Μετά από εμβολιασμούς με εμβόλια που περιέχουν ζωντανούς ιούς (π.χ. εμβόλια ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς) μπορεί να παρατηρηθεί μια μειωμένη αντιδραστικότητα. Πολλοί ασθενείς ταυτόχρονα μολυσμένοι με HIV και *M.tuberculosis* έχουν ανεργία στη φυματίνη με ή χωρίς ανεργία σε άλλα αντιγόνα τεστ δερμοαντίδρασης. Σε ασθενείς με σοβαρή φυματίωση (κεχροειδής φυματίωση, μηνιγγίτιδα) η αντιδραστικότητα μπορεί να κατασταλεί. Πρόσφατη μόλυνση από περιβαλλοντικά μυκοβακτηρίδια μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μια διασταυρούμενη υπερευαισθησία (cross reaction) και μια ψευδώς θετική αντίδραση στη δοκιμασία Mantoux.¹⁷¹

Η εμφάνιση σκληρίας 5-9mm 48-72 ώρες μετά την χορήγηση της φυματίνης (PPD) θεωρείται θετική αντίδραση σε άτομα τα οποία είχαν στενή επαφή με ασθενείς με ενεργό φυματίωση, άτομα με ακτινογραφικά χαρακτηριστικά συμβατά με παλαιά φυματίωση, άτομα με λοίμωξη HIV ή άτομα υψηλού κινδύνου για HIV. Ακόμη θεωρείται θετική αντίδραση σε ασθενείς με μεταμοσχεύσεις οργάνων και παιδιά κάτω των 4 ετών ή σε παιδιά και εφήβους που εκτίθενται σε ενηλίκους με ενεργό φυματίωση και δεν έχουν εμβολιαστεί με το εμβόλιο κατά της φυματίωσης.¹⁷¹

Σκληρία 10mm ή μεγαλύτερη θεωρείται ως θετική αντίδραση σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο φυματίωσης. Τέτοια άτομα θεωρούνται αυτά που έχουν μεταναστεύσει την τελευταία 5ετία από χώρες με υψηλά ποσοστά επίπτωσης της νόσου, χρήστες ναρκωτικών ουσιών, οι φυλακισμένοι και οι εργαζόμενοι σε τομείς εργασίας υψηλού κινδύνου (σωφρονιστικά ιδρύματα, άσυλα αστέγων, νοσοκομεία, και άλλες εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης), το προσωπικό των μικροβιολογικών εργαστηρίων, άτομα με ασθένειες που προκαλούν ανοσοκαταστολή (π.χ. διαβητικοί) και άτομα με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση φυματίωσης, όπως αυτά με 15mm ή μεγαλύτερη.¹⁷¹

Περίπου 10% των ασθενών με ενεργό φυματίωση έχουν ψευδώς αρνητική την φυματινοαντίδραση, ειδικότερα επί πρωίμου θεραπείας λόγω ανεργίας. Πολλά άτομα μη μολυσμένα με το *M.tuberculosis* έχουν την φυματινοαντίδραση θετική, οφειλόμενη σε λοίμωξη με άλλα στελέχη μυκοβακτηριδίων ή στον εμβολιασμό με BCG.^{4,171}

Όσοι έχουν εμβολιασθεί με BCG έχει βρεθεί ότι μπορεί να έχουν θετική δερμοαντίδραση για πολλά χρόνια μετά από την εφαρμογή του. Έτσι μπορεί να οδηγηθούν στη λήψη άχρηστης πολύμηνης προληπτικής αγωγής άτομα μη μολυσμένα με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης.^{173,183-187}

Μια αρνητική Mantoux υποδηλώνει συνήθως ότι δεν υπάρχει μόλυνση με τα μυκοβακτηρίδια της φυματίωσης. Σε μερικές όμως περιπτώσεις είναι δυνατό να υπάρχει μόλυνση φυματίωσης παρά την αρνητική δοκιμή Mantoux. Οι λόγοι για μια ψευδώς αρνητική δοκιμή είναι:^{186,188}

- Πρόσφατη μόλυνση φυματίωσης (< 6-8 βδομάδες)
- Σοβαρά αποδυναμωμένο ανοσοποιητικό σύστημα
- Εμβολιασμός με έναν ζώντα ιό
- Γενικευμένη κεχροειδής φυματίωση
- Λανθασμένη εκτέλεση
- Παράγοντες που σχετίζονται με τη φυματίνη.

Επειδή η φυματίνη περιέχει περισσότερα από 200 αντιγόνα και επειδή προκαλείται διασταυρούμενη αντίδραση (cross-reaction) με τα περιβαλλοντικά μυκοβακτηρίδια και τους βακίλους του εμβολίου Calmette-Guerin (BCG), προσδίδεται στην δοκιμασία χαμηλή ειδικότητα. Με αφορμή τα προαναφερόμενα προβλήματα, δρομολογήθηκαν έρευνες για την ανεύρεση νέων διαγνωστικών μέσων για τη λανθάνουσα φυματίωση. Τέτοιες είναι οι δοκιμασίες που στηρίζονται στην ανίχνευση της ιντερφερόνης-γ (INF-γ), με τη γενική ονομασία IGRA, οι οποίες έχουν αναπτυχθεί κατά την τελευταία δεκαετία. Πρόκειται για τις QuantiFERON TB Gold in Tube (QFT-GIT), (Cellestis, Australia) και T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, United Kingdom). Αμφότερες οι δοκιμασίες αυτές στηρίζονται στην παραγωγή και απελευθέρωση ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) από τα T-λεμφοκύτταρα, μετά από ειδικό αντιγονικό ερεθισμό.

Η IFN-γ είναι ο κύριος ενεργοποιητής των μακροφάγων και των μονοκυττάρων και έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός παράγοντας στον έλεγχο της λοίμωξης από μυκοβακτηρίδια επειδή οδηγεί τα μακροφάγα να "σκοτώσουν" τα ενδοκυττάρια παθογόνα ελέγχοντας τα γονίδια του ξενιστή που εμπλέκονται στους

αντιμυκοβακτηριακούς εκτελεστικούς μηχανισμούς.¹⁸⁹ Η σημαντικότητα της INF- γ αποδείχθηκε σε έρευνες με ποντίκια τα οποία δεν παράγαγαν INF- γ και πέθαναν αμέσως μετά την πειραματική μόλυνση με *M.tuberculosis*.¹⁹⁰

Η μέθοδος QFT-GIT, με τη χρήση τεχνικής ELISA, μετρά επίπεδα INF- γ σε ολικό αίμα, ενώ η μέθοδος T-SPOT.TB, με τη χρήση τεχνικής Elispot, μετρά T- λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος που παράγουν INF- γ . Θεωρητικά η T-SPOT.TB, ανιχνεύοντας INF- γ στο τόπο παραγωγής της, θα πρέπει να είναι περισσότερο ευαίσθητη μέθοδος από ό,τι η QFT- TB Gold που ανιχνεύει την IF- γ μετά την απελευθέρωση και αραίωσή της στο δείγμα του ολικού αίματος. Αυτή η υπεροχή θα πρέπει να είναι περισσότερο εμφανής σε περιπτώσεις όπου υπάρχει μείωση του αριθμού ή δυσλειτουργία των T- λεμφοκυττάρων.¹⁹¹

Αποτελέσματα κλινικών μελετών επιτρέπουν τη χρήση αυτών των δοκιμασιών στην καθημερινή πράξη με συγκεκριμένους όρους και προϋποθέσεις και ειδικότερα για διαφοροδιάγνωση θετικού αποτελέσματος από πραγματική μόλυνση από μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης, εμβόλιο BCG ή από άτυπα μυκοβακτηρίδια. Επισημαίνεται ακόμη ότι οι μέθοδοι IGRAs (όπως άλλωστε και η TST) δεν μπορούν να διακρίνουν αν πρόκειται για ενεργό φυματίωση ή για λανθάνουσα φυματίωση (LTBI). Στην Ευρώπη, το ECDC προτείνει τη χρήση των IGRAs επί θετικής TST δίχως όμως να αντικαταστήσει τις τυποποιημένες διαγνωστικές μεθόδους (μικροβιολογικές, ακτινολογικές) και την κλινική εικόνα του ασθενούς.¹⁹² Για τις ΗΠΑ, το CDC προτείνει τη χρήση της TST ή τη δοκιμασία IGRA σε όλες τις περιπτώσεις που υπάρχει κίνδυνος ή υποψία λανθάνουσας φυματίωσης.¹⁹³ Η εισαγωγή των νέων διαγνωστικών εργαλείων (IGRAs) κατά της φυματίωσης στο εθνικό πρόγραμμα της κάθε χώρας θα εξαρτηθεί από την επιδημιολογία της νόσου στη χώρα. Ήδη διάφορες χώρες έχουν εισάγει τις δοκιμασίες IGRAs στα εθνικά προγράμματα ελέγχου της φυματίωσης.^{154,192-194}

Εξετάζοντας τις μεθόδους, η **QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT-GIT)** είναι μια διαγνωστική μέθοδος in vitro που χρησιμοποιεί ένα απλό μείγμα πεπτιδίων τα οποία προσομοιώνονται με τις πρωτεΐνες, για να διεγείρουν τα κύτταρα στο ηπαρινισμένο πλήρες αίμα. Ο εντοπισμός της ιντερφερόνης- γ (INF- γ) με ανοσοπροσροφητική ανάλυση συνδεδεμένη με ένζυμο (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA) χρησιμεύει στον εντοπισμό in vitro αντιδράσεων σε αυτά τα αντιγονικά πεπτίδια που συνδέονται με τη μόλυνση από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Οι πρωτεΐνες ESAT-6, CFP-10 και TB7.7, που χρησιμοποιούνται στην εξέταση, απουσιάζουν από όλα τα στελέχη του BCG

και από τα περισσότερα άτυπα μυκοβακτηρίδια, με εξαίρεση τα *M.kansasii*, *M.szulgai* και *M.marinum*. Γι' αυτό ορισμένοι ασθενείς πιθανώς να παρουσιάσουν ευαισθησία στην εξέταση.^{195,196}

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα αντιγονικά πεπτίδια προκαλούν αποκρίσεις της INF- γ σε T κύτταρα ατόμων που έχουν μολυνθεί από *M.tuberculosis*, αλλά όχι σε άτομα που δεν έχουν μολυνθεί ή έχουν εμβολιασθεί με το BCG. Επίσης έδειξαν πως θεραπείες με ανοσοκατασταλτικά ή παθήσεις, που εμποδίζουν την λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, μπορούν δυνητικά να μειώσουν την απελευθέρωση της INF- γ .^{142,197-225}

Οι βασικές αρχές ανάλυσης της μεθόδου είναι:

«Η μέθοδος QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (IT) χρησιμοποιεί ειδικά φιαλίδια συλλογής αίματος που χρησιμεύουν στη λήψη πλήρους αίματος. Μετά από την επώαση εντός των φιαλιδίων για μια περίοδο 16-24 ωρών, γίνεται λήψη και εξέταση του πλάσματος για τον εντοπισμό της παρουσίας INF- γ που παράχθηκε σε απόκριση στα αντιγονικά πεπτίδια. Η εξέταση γίνεται σε δύο στάδια. Πρώτα, το πλήρες αίμα συλλέγεται σε καθένα από τα φιαλίδια συλλογής αίματος, τα οποία είναι: ένα φιαλίδιο Μηδενικού Ελέγχου, ένα φιαλίδιο Αντιγόνου Φυματίωσης και ένα προαιρετικό φιαλίδιο Μιτογόνου. Το φιαλίδιο του Μιτογόνου μπορεί να χρησιμοποιηθεί με την εξέταση QuantiFERON®-TB Gold IT σαν θετικός μάρτυρας (αυτό ενδείκνυται ειδικά όταν υπάρχει αμφιβολία ως προς την ανοσία του ατόμου) καθώς και σαν έλεγχος για τον σωστό χειρισμό και τη σωστή επώαση του αίματος. Μετά τη συλλογή αίματος οι σωλήνες πρέπει να επωαστούν για άλλες 16 έως 24 ώρες σε 37°C. Μετά από την περίοδο επώασης, 16-24 ωρών, τα φιαλίδια φυγοκεντρώνται, αφαιρείται το πλάσμα και η τιμή της INF- γ (IU/ml) μετριέται μέσω ανάλυσης ELISA. Μια εξέταση θεωρείται θετική, όταν η απόκριση της INF- γ (IU/ml) στο φιαλίδιο Αντιγόνου Φυματίωσης υπερβαίνει κατά πολύ τη μηδενική τιμή INF- γ IU/ml, (Πίν. 2.1).

Εφόσον χρησιμοποιηθεί το δείγμα πλάσματος που διεγείρεται από το Μιτογόνο, αυτό θα χρησιμεύσει ως θετικός έλεγχος INF- γ για κάθε δείγμα που εξετάζεται. Μια χαμηλή απόκριση στο Μιτογόνο (< 0,5 IU/ml) ή όταν το δείγμα αίματος παρουσιάζει επίσης αρνητική απόκριση στα αντιγόνα της φυματίωσης υποδηλώνει διφορούμενο αποτέλεσμα. Αυτό μπορεί να συμβεί σε περίπτωση ανεπάρκειας λεμφοκυττάρων, μειωμένης λεμφοκυτταρικής δραστηριότητας λόγω του κακού χειρισμού των δειγμάτων, λανθασμένου γεμίσματος/ανάμειξης του φιαλιδίου Μιτογόνου ή επειδή τα λεμφοκύτταρα του ασθενή δεν μπορούν να παράγουν INF- γ .

Μηδενικό [IU/ml]	Αντιγόνο Φυματίωσης μείον Μηδενικό [IU/ml]	QuantIFERON®-TB [IU/ml]	Αναφορά/Ερμηνεία
≤ 8,0	< 0,35	Αρνητικό	Μόλυνση <i>M.tuberculosis</i> ΑΠΙΘΑΝΗ
	≥ 0,35 και < 25% Μηδενικής τιμής		
	≥ 0,35 και ≥ 25% Μηδενικής τιμής	Θετικό	Μόλυνση <i>M.tuberculosis</i> ΠΙΘΑΝΗ
> 8,0	Οτιδήποτε	Διφορούμενο	Διφορούμενα αποτελέσματα για αποκρισιμότητα Αντιγόνου Φυματίωσης

Πίνακας 2.1: Ερμηνεία αποτελεσμάτων με χρήση φιαλιδίων μηδενικού ελέγχου και αντιγόνου φυματίωσης

Ο Μηδενικός Έλεγχος διορθώνει το υπόβαθρο, τις επιδράσεις των ετερόφυλων αντισωμάτων ή τη μη συγκεκριμένη INF-γ IU/ml στα δείγματα αίματος. Το επίπεδο της INF-γ στο φιαλίδιο Μηδενικού Ελέγχου αφαιρείται από το επίπεδο INF-γ στο φιαλίδιο Αντιγόνου Φυματίωσης και στο φιαλίδιο Μιτογόνου. Για αποδεκτό αποτέλεσμα πρέπει το Nil να έχει τιμή ≤ 8 IU/ml. Το cut-off για την εξέταση είναι 0,35 IU/ml πάνω από το Nil μάρτυρα (και το TB αντιγόνο μείον το Nil να είναι ≥ 25% του Nil) για το πλάσμα που ενεργοποιήθηκε από το TB antigen» (Πίν.2.2). Η εξέταση QuantiFERON®-TB Gold IT είναι τόσο εξέταση για λανθάνουσα φυματίωση όσο και ένα χρήσιμο βοήθημα διάγνωσης μόλυνσης *M.tuberculosis* complex σε νοσούντες ασθενείς.

Μηδενικό [IU/ml]	Αντιγόνο Φυματίωσης μείον Μηδενικό [IU/ml]	Μιτογόνο μείον Μηδενικό [IU/ml]	QuantIFERON®-TB [IU/ml]	Αναφορά/Ερμηνεία
≤ 8,0	< 0,35	≥ 0,5	Αρνητικό	Μόλυνση <i>M.tuberculosis</i> ΑΠΙΘΑΝΗ
	≥ 0,35 και < 25% Μηδενικής τιμής	≥ 0,5		
	≥ 0,35 και ≥ 25% Μηδενικής τιμής	Οτιδήποτε	Θετικό	Μόλυνση <i>M.tuberculosis</i> ΠΙΘΑΝΗ
	< 0,35	< 0,5	Διφορούμενο	Διφορούμενα αποτελέσματα για αποκρισιμότητα Αντιγόνου Φυματίωσης
≥ 0,35 και < 25% Μηδενικής τιμής	< 0,5			
> 8,0	Οτιδήποτε	Οτιδήποτε		

Πίνακας 2.2: Ερμηνεία αποτελεσμάτων με χρήση φιαλιδίων μηδενικού ελέγχου, αντιγόνου φυματίωσης και μιτογόνου

Τα αποτελέσματα της εξέτασης QuantiFERON®-TB Gold IT, σύμφωνα με την εταιρεία παραγωγής, πρέπει να χρησιμοποιηθούν παράλληλα με το επιδημιολογικό

ιστορικό και την τρέχουσα ιατρική κατάσταση του ατόμου, καθώς και με άλλες διαγνωστικές εξετάσεις για την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό της φυματίωσης.

Γι' αυτό:

- Ένα αρνητικό αποτέλεσμα εξέτασης QuantiFERON®-TB Gold IT δεν αποκλείει την πιθανότητα μόλυνσης από *M.tuberculosis* ή φυματίωση: τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορούν να οφείλονται στο στάδιο μόλυνσης (π.χ. όταν το δείγμα λήφθηκε πριν αναπτυχθεί κυτταρική ανοσοαπόκριση), σε συνυπάρχουσες καταστάσεις που επηρεάζουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, στον λανθασμένο χειρισμό των φιαλιδίων συλλογής αίματος μετά τη φλεβοπαρακέντηση, στην εσφαλμένη εκτέλεση της ανάλυσης ή σε άλλες ανοσολογικές μεταβλητές.
- Ένα θετικό αποτέλεσμα εξέτασης QuantiFERON®-TB Gold IT δεν πρέπει να αποτελέσει την αποκλειστική ή καθοριστική βάση εξακρίβωσης της μόλυνσης από *M.tuberculosis*. Η εσφαλμένη εκτέλεση της ανάλυσης μπορεί να δώσει ψευδώς θετικά αποτελέσματα.
- Ένα θετικό αποτέλεσμα εξέτασης QuantiFERON®-TB Gold IT πρέπει να ακολουθείται από επιπρόσθετη ιατρική και διαγνωστική αποτίμηση για ενεργό φυματίωση (π.χ. δείγμα πτυέλων, ακτινογραφία θώρακα).²²⁶

Η μέθοδος **T-SPOT.TB** είναι μια *in vitro* διαγνωστική δοκιμασία για την ανίχνευση δραστικών T κυττάρων που ανταποκρίνονται σε διέγερση από αντιγόνα του *M.tuberculosis* και η χρήση της προορίζεται ως βοήθημα στη διάγνωση λοίμωξης από φυματίωση. Ο προσδιορισμός T-SPOT.TB είναι μια ενζυμική μέθοδος προσδιορισμού ανοσοκηλίδας (ELISPOT) που απαριθμεί μεμονωμένα ειδικά ενεργοποιημένα δραστικά T κύτταρα. Μονοπύρηννα κύτταρα περιφερειακού αίματος (PBMC) διαχωρίζονται από ένα δείγμα ολικού αίματος και εκπλένονται ώστε να αφαιρεθούν τυχόν σήματα παρεμβολής υποβάθρου. Κατόπιν, τα PBMC καταμετρούνται έτσι ώστε ένας τυποποιημένος αριθμός να χρησιμοποιείται στον προσδιορισμό. Αυτό εξασφαλίζει ότι και εκείνοι που έχουν χαμηλούς τίτλους T κυττάρων λόγω εξασθενημένων ανοσοποιητικών συστημάτων έχουν επαρκή αριθμό κυττάρων προστιθέμενων στις μικροκυψελίδες μικροτιτλοδότησης. Τα στάδια πλύσης και καταμέτρησης καθώς και η τεχνική ELISPOT παρέχουν εξαιρετική απόδοση για την ανίχνευση της φυματίωσης και της λανθάνουσας φυματίωσης.

Τέσσερις μικροκυψελίδες απαιτούνται για κάθε δείγμα:

1. ένας μάρτυρας NIL για την αναγνώριση μη ειδικής κυτταρικής ενεργοποίησης
2. TB-ειδικά αντιγόνα, Ομάδα A (ESAT-6)
3. TB-ειδικά αντιγόνα, Ομάδα B (CFP10)

4. ένας θετικός μάρτυρας που περιέχει φυματοαιμοσυγκολλητίνη για να επιβεβαιώσει τη λειτουργικότητα των PBMC

Τα PBMC επωάζονται με τα αντιγόνα, ώστε να επιτραπεί διέγερση τυχόν ευαισθητοποιημένων T κυττάρων που είναι παρόντα. Η εκκρινόμενη κυτοκίνη συλλαμβάνεται από ειδικά αντισώματα στη μεμβράνη που σχηματίζει στη βάση της μικροκυψελίδας, και τα κύτταρα και τα άλλα ανεπιθύμητα υλικά αφαιρούνται μέσω πλύσης. Ένα δεύτερο αντίσωμα προστίθεται και συνδέεται στην κυτοκίνη που έχει συλληφθεί στην επιφάνεια της μεμβράνης. Τυχόν αδέσμευτο σύζευγμα αφαιρείται μέσω πλύσης. Ένα διαλυτό υπόστρωμα προστίθεται σε κάθε μικροκυψελίδα. Αυτό διασπάται μέσω δεσμευμένου ενζύμου, ώστε να σχηματίσει μια κηλίδα αδιάλυτου ιζήματος στο σημείο της αντίδρασης. Κάθε κηλίδα αντιπροσωπεύει το ίχνος ενός μεμονωμένου T κυττάρου που εκκρίνει κυτοκίνη, και η αξιολόγηση του αριθμού των κηλίδων που λαμβάνονται παρέχει μια μέτρηση της πληθώρας των ευαίσθητων στο *M.tuberculosis* δραστικών T κυττάρων στο περιφερειακό αίμα. Ένα τυπικό αποτέλεσμα θα αναμένεται να έχει λίγες ή καθόλου κηλίδες στο μάρτυρα Nil και περισσότερες από 20 κηλίδες στο θετικό μάρτυρα. Μια καταμέτρηση κηλίδων μάρτυρα Nil πέραν των 10 θα πρέπει να θεωρείται «ακαθόριστη». Όπου η καταμέτρηση κηλίδων θετικού μάρτυρα είναι μικρότερη από 20 θα πρέπει να θεωρείται «ακαθόριστη». Όταν ο αριθμός κηλίδων των ομάδα A μείον Nil και ομάδας B πλην Nil είναι 5, 6 ή 7 κηλίδες, το αποτέλεσμα μπορεί να θεωρηθεί οριακό (διφορούμενο). Τα αποτελέσματα T-SPOT.TB ερμηνεύονται αφαιρώντας την καταμέτρηση κηλίδων στη μικροκυψελίδα του μάρτυρα Nil από την καταμέτρηση κηλίδων σε καθεμιά από τις ομάδες, σύμφωνα με τον ακόλουθο αλγόριθμο:

- Το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι θετικό εάν Ομάδα A πλην μάρτυρας Nil ή /και Ομάδα B πλην μάρτυρας Nil είναι ≥ 6 κηλίδες
- Το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι Αρνητικό εάν Ομάδα A πλην μάρτυρας Nil ή /και Ομάδα B πλην μάρτυρας Nil είναι ≤ 5 κηλίδες

Ένα θετικό αποτέλεσμα υποδεικνύει ότι το δείγμα περιέχει δραστικά T κύτταρα αντιδρώντα στο *M.tuberculosis*. Ενώ ένα αρνητικό αποτέλεσμα υποδεικνύει ότι το δείγμα πιθανώς δεν περιέχει δραστικά T κύτταρα αντιδρώντα στο *M.tuberculosis*.²²⁷

Επειδή η φυματίνη περιέχει πάνω από 200 αντιγόνα, θα μπορούσε θεωρητικά να επηρεάσει την εξέταση IGRA ενισχύοντας την απάντηση της ιντερφερόνης γ , αν η λήψη αίματος γίνει περισσότερο από 72 ώρες μετά την εκτέλεση της Mantoux, δημιουργώντας σύγχυση στα αποτελέσματα.²²⁸

Συμπεράσματα άλλων εργασιών αναφέρουν ότι επαναλαμβανόμενες δερματικές δοκιμασίες δεν ενισχύουν μια απάντηση IGRA, καθώς επίσης ότι δεν επηρεάζεται το αποτέλεσμα των δοκιμασιών IGRA μετά από εκτέλεση Mantoux.²²⁹⁻²³¹

Από μελέτες που συγκρίνουν τις δύο εμπορικές μεθόδους IGRA φαίνεται ότι η T-SPOT είναι πιο ευαίσθητη αλλά λιγότερο ειδική σε σχέση με την QFT-Gold για την ανίχνευση της λανθάνουσας και ενεργούς φυματίωσης. Πάντως και οι δύο μέθοδοι είναι ευαίσθητες για την ανίχνευση της φυματίωσης και σχετίζονται με το βαθμό έκθεσης σε ενεργό περίπτωση φυματίωσης.²³²⁻²³⁴

Οι δοκιμασίες IGRAs και η TST έχουν ως σκοπό να επισημάνουν/επιβεβαιώσουν την μόλυνση από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και στηρίζονται σε διαφορετικά αντιγόνα, ως εκ τούτου αναμένουμε και διαφορετικά αποτελέσματα. Έχει αποδειχτεί, από μελέτες, ότι οι IGRAs είναι πιο ειδικές και πιο ευαίσθητες, σε σχέση με την TST, στον εντοπισμό ατόμων που έχουν μολυνθεί από το *M.tuberculosis*. Αναμένεται λοιπόν, κάποια ανακολουθία στα αποτελέσματα, δηλαδή όταν η TST είναι θετική η IGRA μπορεί να είναι αρνητική ή και αντιστρόφως.^{142,212,235-241} Η ασυμφωνία των αποτελεσμάτων αποδίδεται κυρίως σε προηγούμενο εμβολιασμό με BCG, σε μόλυνση με περιβαλλοντικά μυκοβακτηρίδια ή στην ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς.²³⁹⁻²⁴²

Οικονομικές αναλύσεις, που έχουν γίνει με σκοπό να συγκρίνουν την σχέση κόστους αποτελέσματος των δυο μεθόδων στην διερεύνηση των ατόμων-επαφών, έδειξαν μια καλή σχέση ειδικά σε άτομα που είχαν μια θετική TST δοκιμή ή σε αυτούς που είχαν έναν προηγούμενο εμβολιασμό με BCG.²⁴³⁻²⁴⁵

Αν θεωρήσουμε ότι οι IGRA έχουν αυξημένη ειδικότητα, τότε η μείωση του αριθμού των ασθενών που θα λάβουν θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση εξαιτίας μιας ψευδώς θετικής TST συμβάλλει κατά πολύ στην μείωση του κόστους. Η χρήση των IGRA σε περιοδικούς ελέγχους σε εργαζόμενους στο χώρο της υγείας και η σχέση μεταξύ κόστους και αποτελεσματικότητας θέλει περισσότερη διερεύνηση. Προτείνεται, όμως, η χρήση των IGRA να γίνεται παράλληλα με την TST, ειδικά σε εμβολιασμένους εργαζόμενους με θετικό TST.^{245,246}

Η πρόοδος που έχει γίνει στον διαγνωστικό τομέα της φυματίωσης αναμφισβήτητα είναι σημαντική. Αν όμως υπάρχει ισχυρή υπόνοια για φυματίωση σε ασθενή, θα πρέπει ο ασθενής να παρακολουθείται στενά, πριν αποκλειστεί η νόσος, έστω και αν η φυματινοαντίδραση και το τεστ απελευθέρωσης IFN-γ είναι αρνητικά. Εάν η ακτινολογική εικόνα του ασθενούς είναι θετική για φυματίωση, θα πρέπει να γίνει μικροβιολογικός

έλεγχος πτυέλων ή βρογχικών εκκρίσεων, προκειμένου να διαπιστωθεί εάν υπάρχει ενεργός φυματίωση. Η απλούστερη μέθοδος ανίχνευσης των μυκοβακτηριδίων είναι η μικροσκοπική εξέταση παρασκευάσματος, η οξεάντοχη χρώση κατά Ziehl-Neelsen. Η παραδοσιακή καλλιέργεια για β-Koch σε στερεά καλλιεργητικά υλικά είναι περισσότερο ευαίσθητη από τη μικροσκοπική εξέταση και δίνει τη δυνατότητα ελέγχου της ευαισθησίας του μυκοβακτηριδίου στα αντιφυματικά φάρμακα, απαιτούνται ωστόσο βδομάδες για το τελικό αποτέλεσμα.^{247,248}

Τα προς εξέταση πτύελα θα πρέπει να είναι πρωινά τριών διαφορετικών ημερών και να στέλνονται στο μικροβιολογικό εργαστήριο να εξεταστούν για παρουσία οξεάντοχων βακίλων και ταυτόχρονα να μπαίνουν και για καλλιέργεια. Σε πολλές χώρες, εξαιτίας του κόστους, δεν γίνεται καλλιέργεια και η διάγνωση περιορίζεται στο επίχρισμα για οξεάντοχους βάκιλους.^{249,250}

Η ευαισθησία της χρώσης για οξεάντοχους βακίλους (απλή εξέταση υλικού) και ανίχνευσης ενεργού πνευμονικής νόσου εξαρτάται από την συγκέντρωση των μυκοβακτηριδίων που θα πρέπει να είναι από 5.000-10.000/ml δείγματος. Η ευαισθησία των πτυέλων κυμαίνεται από 34%-80% και είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με σπήλαιο και λιγότερη σε ασθενής με βήχα ή στα αρχικά στάδια της νόσου. Ακόμη όμως και σε αρνητικά αποτελέσματα, εάν ο γιατρός έχει υψηλή υποψία για φυματίωση, θα πρέπει να κάνει έναρξη της αντιφυματικής θεραπείας στον ασθενή περιμένοντας τα αποτελέσματα της καλλιέργειας.²⁵¹⁻²⁶⁴

Στις καλλιέργειες του δείγματος για μυκοβακτηρίδια ο αριθμός των οργανισμών που χρειάζονται για να αναπτυχθούν είναι μόλις 10-100, η ευαισθησία της μεθόδου είναι 80-93% και η ειδικότητά της 98%. Τα πλεονεκτήματα της καλλιέργειας είναι τα εξής: αυξάνουν την ευαισθησία της διάγνωσης, επιτρέπουν την ταυτοποίηση των στελεχών και τον έλεγχο της ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα, καθώς επίσης δίνουν τη δυνατότητα χαρτογράφησης των γονιδίων.²⁶⁵

Τα υλικά που χρησιμοποιούνται στην καλλιέργεια είναι τα στερεά που έχουν ως βάση το αυγό (Lowenstein-Jensen) και το άγαρ (Middlebrook 7H10/11), και τα υγρά μέσα (Middlebrook 7H12 και άλλοι ζωμοί). Το μειονέκτημα των Lowenstein-Jensen, Middlebrook 7H10/11 είναι ότι απαιτείται χρόνος περίπου 4 εβδομάδων για να ανιχνεύσουν μυκοβακτηρίδια και για να χαρακτηρισθούν ως αρνητικά απαιτείται χρόνος 6-8 εβδομάδων. Αντίθετα τα υγρά μέσα δίνουν τα θετικά δείγματα σε χρόνο 2 εβδομάδων (<7 ημέρες για τα άτυπα, 9-14 ημέρες για το *M.tuberculosis*) αφού συνδυάζουν και

ανιχνευτές DNA για ταυτοποίηση των στελεχών. Για τα αρνητικά δείγματα απαιτείται λίγο περισσότερος χρόνος. Για καλλιέργεια σε υγρό θρεπτικό υλικό, χρησιμοποιείται το αυτοματοποιημένο σύστημα Bactec και χρωματομετρικές μέθοδοι ανίχνευσης. Ένα ακόμη πλεονέκτημα των υγρών μέσων είναι ότι τα θετικά επιχρίσματα δειγμάτων, εάν τα επωάσουμε ταυτόχρονα σε μπουκάλια που περιέχουν και αντιβιοτικά, μας δίνουν την δυνατότητα να γίνουν γνωστές οι ευαισθησίες στα φάρμακα την ίδια στιγμή με τα αποτελέσματα των καλλιεργειών.²⁶⁶⁻²⁷⁰

Από τις καινούργιες διαγνωστικές τεχνικές ανίχνευσης του *M.tuberculosis*, οι μέθοδοι της μοριακής βιολογίας φαίνεται πως είναι οι πλέον υποσχόμενες.²⁷¹

Οι δοκιμασίες Ενίσχυσης Νουκλεϊκού Οξέος (ENO) ενισχύουν τις ειδικές αλληλουχίες νουκλεϊκού οξέος για το *M.tuberculosis* με έναν ανιχνευτή αυτού, επιτρέποντας την ταχεία ταυτοποίηση του *M.tuberculosis* σε κλινικά δείγματα και κυρίως στα μικροσκοπικά θετικά, ενώ παράλληλα είναι και ευαίσθητες και ειδικές. Είναι μια μέθοδος συμπληρωματική ως προς τη διάγνωση της ενεργού νόσου, αφού τα οξεάντοχα επιχρίσματα είναι μεν ταχέα, αλλά δεν έχουν ευαισθησία και ειδικότητα, ενώ η καλλιέργεια είναι πιο ευαίσθητη και πολύ πιο ειδική, αλλά μας δίνει αργά τα αποτελέσματα. Στις περισσότερες μελέτες αναφέρεται ευαισθησία στο 85% και η ειδικότητα τους, για το *M.tuberculosis*, αγγίζει το 97-98%. Η ανάγκη για έγκαιρη ανίχνευση της αντοχής στα αντιφυματικά φάρμακα, οδήγησε στην ανάπτυξη και εφαρμογή γονοτυπικών μεθόδων που ανιχνεύουν την παρουσία μεταλλάξεων που συνδέονται με αυτήν, ακόμη και στο κλινικό δείγμα. Η αντοχή στα κυριότερα αντιφυματικά φάρμακα και ιδιαίτερα στην ριφαμπικίνη, μπορεί εύκολα να ελεγχθεί με μοριακό τρόπο, μιας και η συντριπτική πλειοψηφία των μεταλλάξεων εντοπίζεται σε περιορισμένες περιοχές του γονιδιώματος του βακίλου. Μέχρι σήμερα, δύο εμπορικά διαθέσιμες μέθοδοι, οι οποίες στηρίζονται στον ανάστροφο υβριδισμό σε ταινίες, έχουν υιοθετηθεί από τον ΠΟΥ. Οι μέθοδοι αυτές ανιχνεύουν τις πιο κοινές μεταλλάξεις στη ριφαμπικίνη ή και στην ισονιαζίδη. Πρόσφατα αναπτύχθηκε και υιοθετήθηκε από τον ΠΟΥ, ένα τεστ (Xpert MTB/RIF), που επιτρέπει την ταυτόχρονη ανίχνευση του βακίλου και της αντοχής του στην ριφαμπικίνη, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της πολυανθεκτικής φυματίωσης (MDR-TB).³⁸

Το CDC, σε οδηγίες για τη χρήση των δοκιμασιών ενίσχυσης νουκλεϊκού οξέος, δίνει τον παρακάτω αλγόριθμο: Το πρώτο δείγμα πτυέλων που συλλέγεται από τους ασθενείς με υποψία φυματίωσης, εκτός της μικροσκοπικής εξέτασης για οξεάντοχα θα

πρέπει να στέλνεται και για δοκιμασία ENO. Η διάγνωση για ενεργή πνευμονική φυματίωση θα τεθεί αν τόσο το επίχρισμα όσο και η δοκιμασία ENO είναι θετικά. Αν το επίχρισμα είναι θετικό και η δοκιμασία ENO αρνητική, το πτύελο θα πρέπει να δοκιμασθεί για την παρουσία αναστολέων επαναλαμβάνοντας την δοκιμασία, αφού το δείγμα εμπλουτιστεί με *M.tuberculosis* που έχει υποστεί λύση. Αν υπάρχουν αναστολείς, η δοκιμασία ENO δεν είναι χρήσιμη στη διάγνωση. Αν δεν υπάρχουν αναστολείς, τότε εξετάζονται και άλλα δείγματα και αν παραμένει το ίδιο αποτέλεσμα, τότε θεωρούμε ότι ο ασθενής έχει νόσο που οφείλεται σε άτυπα μυκοβακτηρίδια. Αν το δείγμα πτυέλων έχει αρνητικό επίχρισμα και η δοκιμασία για ανίχνευση του *M.tuberculosis* είναι θετική, συστήνεται η λήψη και άλλων δειγμάτων. Αν μετά και την εξέταση των άλλων δειγμάτων η δοκιμασία είναι θετική, τότε θεωρείται ότι ο ασθενής έχει ενεργή πνευμονική φυματίωση. Τέλος, αν τόσο το επίχρισμα όσο και η δοκιμασία ENO είναι αρνητικές, εξετάζεται ένα ακόμη δείγμα και σε περίπτωση που και αυτό είναι αρνητικό μπορεί να θεωρηθεί ότι ο ασθενής δεν είναι μεταδοτικός, αλλά θα μπορούσε να έχει φυματίωση. Οι συστάσεις τονίζουν ότι η κλινική κρίση είναι σημαντική και ότι η τελική διάγνωση εξαρτάται από την απάντηση της καλλιέργειας και την ανταπόκριση του ασθενή στην αντιφυματική αγωγή.^{272,273}

Στον τομέα της τεχνολογίας γίνονται προσπάθειες να βρεθούν νέες τεχνικές καλλιέργειας όπως η μέθοδος TK MEDIUM της εταιρείας SALUBRIS που χρησιμοποιεί πολλαπλούς χρωματικούς δείκτες ώστε να μειωθεί ο χρόνος οπτικής ανίχνευσης και ταυτοποίησης του *M.tuberculosis* καθώς επίσης και της ευαισθησίας στα φάρμακα.²⁷⁴

2.1.4.1.3 Επιπλοκές πνευμονικής φυματίωσης

Μερικές από τις επιπλοκές της μετα-πρωτοπαθούς νόσου είναι:

Η ενδοβρογχική φυματίωση με την άμεση μόλυνση του βρογχικού τοιχώματος από μυκοβακτηρίδια. Οι μολυσμένοι βρόγχοι έχουν πεπαχυσμένα τοιχώματα και μειωμένη διάμετρο αυλού. Κατά την ακρόαση έχουμε συριγμό που ακούγεται πάνω από τα στενωτικά βρογχικά τμήματα και μπορεί να εμφανιστεί και ατελεκτασία. Με την βρογχοσκόπηση και ανάλογα με την εικόνα κατατάσσεται η ενδοβρογχική φυματίωση σε: ενεργά τυροειδοποιούμενη (αναβλύζει πύον), οιδηματώδη-υπεραιμική (οιδηματώδεις αεραγωγοί), ινοστενωτική (στενωμένοι αεραγωγοί), καρκινοειδής (μάζα που αποφράζει αεραγωγό), κοκκιώδη (μοιάζει με κοκκιωματώδη ιστό), ελκωτική και μη ειδική. Οι δύο

τελευταίες σε αντίθεση με τις υπόλοιπες καταστάσεις έχουν καλή πρόγνωση ενώ οι υπόλοιπες εξελίσσονται γρήγορα σε σοβαρή βρογχική στένωση.²⁷⁵

Η λαρυγγική φυματίωση σαν σύμπτωμα έχει το βράχος φωνής, την δυσφωνία ενώ αργότερα μπορεί να υπάρξει και δυσκαταποσία λόγω προσβολής και του φάρυγγα. Λόγω της διασποράς προς το περιβάλλον μυκοβακτηριδίων η μεταδοτικότητα είναι μεγάλη. Η διάγνωση μπορεί να γίνει με την λήψη πτυέλων ή με τοπική βιοψία.⁹

Το ανεύρυσμα Rasmussen, όπου εξαιτίας της σπηλαιοποίησης του πνευμονικού παρεγχύματος μπορεί να διαβρωθούν μεγαλύτερα πνευμονικά αγγεία (πνευμονική αρτηρία) με αποτέλεσμα την μαζική αιμόπτυση.²⁷⁶

Το ασπεργίλλωμα. Τα παλαιά σπήλαια των πνευμόνων σε ποσοστό 11% μπορούν να αποικισθούν με *Aspergillus fumigatus*. Λαμβάνει τη μορφή ημι-διηθητικής μόλυνσης του τοιχώματος των κοιλοτήτων ή μπορεί να σχηματίσει ένα κινητό μυκήτωμα, το ασπεργίλλωμα. Οι ασθενείς με ασπεργίλλωμα συχνά εμφανίζουν μεγάλες αιμοπτύσεις που μπορεί να είναι θανατηφόρες.^{9,166,277}

Ο πνευμοθώρακας είναι αποτέλεσμα ρήξης μιας φυματικής κοιλότητας στον υπεζωκότα με συμπτώματα τον αιφνίδιο πόνο ή και δύσπνοια.^{275,278}

Η πλευριτική συλλογή είναι συχνή στην μετα-πρωτοπαθή φυματίωση. Έχει παρατηρηθεί σε αυξημένο ποσοστό στους HIV ασθενείς, ότι μετά από ρήξη ενός υπο-υπεζοκωτικού σπηλαιίου διασπείρονται στην υπεζοκωτική κοιλότητα μυκοβακτηρίδια, τυροειδοποιημένο υλικό καθώς και υψηλά επίπεδα προφλεγμονώδων μυκοβακτηριακών αντιγόνων. Τα κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνουν δύσπνοια, πλευριτικού τύπου άλγος στο πάσχον ημιθώρακιο, βήχα, πυρετό, απώλεια βάρους. Στην υποσαχάρια Αφρική η φυματίωση είναι η συνηθέστερη αιτία πλευριτικής συλλογής λόγω της αυξημένης επίπτωσης HIV/TB σε ασθενείς.^{279,280}

2.1.4.1.4 Μέτρα πρόληψης και ελέγχου της φυματίωσης

Η φυματίωση είναι μια αποτρέψιμη ασθένεια και, αν τη δούμε από τη σκοπιά της δημόσιας υγείας, ο καλύτερος τρόπος για να ελεγχθεί είναι να εντοπιστούν και να θεραπευθούν τα άτομα με λανθάνουσα φυματίωση προτού αυτά αναπτύξουν ενεργή νόσο. Υπάρχουν μετρά που μπορούν να παρθούν για την προστασία όλων, όπως:⁹

- Ισχυροποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος με καλή διατροφή, υγιεινή διαμονή, επαρκή ύπνο, άσκηση και καθαρό αέρα

- Έλεγχος με φυματινοαντίδραση Mantoux σε άτομα που ήρθαν σε επαφή με ενεργό πνευμονική ή λαρυγγική νόσο
- Λήψη θεραπείας για λανθάνουσα φυματίωση
- Εμβολιασμός με BCG κυρίως στην παιδική ηλικία
- Ολοκλήρωση της αντιφυματικής αγωγής
- Παραμονή στο σπίτι ή σε νοσοκομείο για όσο χρόνο χρειάζεται (συνήθως 15-20 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας επί αρνητικών καλλιιεργειών πτυέλων)
- Επαρκής εξαερισμός του χώρου
- Κάλυψη του στόματος από τον ασθενή κατά το βήξιμο

Πέρα από τα προαναφερθέντα μέτρα πρόληψης και προφύλαξης κατά της φυματίωσης, σημαντικό παράγοντα ελέγχου της νόσου αποτελεί και η συνεχής εκπαίδευση και ενημέρωση των υγειονομικών κλάδων και των φοιτητών στις σχολές υγείας. Δεν είναι, βέβαια, λίγες οι φορές που μερικοί ασθενείς σε χώρες κυρίως χαμηλού επιπολασμού παραμένουν αδιάγνωστοι μέχρι τον θάνατό τους και πολλές φορές η νόσος εντοπίζεται ως τυχαίο εύρημα. Αυτό δείχνει πως η μείωση της φυματίωσης λειτουργεί αντιστρόφως ανάλογα με τον δείκτη κλινικής υποψίας για φυματίωση, ενώ ο χαμηλός επιπολασμός της νόσου σε μια περιοχή οδηγεί σε αμέλεια ελέγχου των περιστατικών για φυματίωση.¹²¹

Σε χώρες με χαμηλό επιπολασμό της νόσου, η παραμέληση της διδασκαλία κλινικών και επιδημιολογικών δεδομένων της φυματίωσης στις σχολές υγείας οδηγεί στην απώλεια βασικών δεξιοτήτων που είναι απαραίτητες στην διάγνωση και στην αντιμετώπιση κρουσμάτων εκ μέρους των επαγγελματιών υγείας.^{127,281}

Στην Γερμανία, έρευνα σε τελειόφοιτους φοιτητές ιατρικής έδειξε ότι η φυματίωση ως νόσος ήταν αρκετά υποτιμημένη.²⁸² Επομένως, στα προγράμματα των υγειονομικών σχολών θα πρέπει να περιλαμβάνονται οι βασικές γνώσεις για την αναγνώριση των κλινικών συμπτωμάτων, για τις δεξιότητες που απαιτούνται για την παροχή φροντίδας, για την λήψη αποφάσεων, για την επικοινωνία και την καθοδήγηση της κοινότητας για τους τρόπους αντιμετώπισης της νόσου. Επίσης, θα πρέπει να αναπτυχθούν προγράμματα εκπαίδευσης των επαγγελματιών υγείας μεταπτυχιακού επιπέδου σε ότι αφορά τον έλεγχο και την εξάλειψη της φυματίωσης.^{121,283}

Είναι απαραίτητο να δημιουργηθούν σε κάθε χώρα με χαμηλό επιπολασμό της νόσου εξειδικευμένα κέντρα που θα επιβλέπουν και θα παρακολουθούν την εκτέλεση των

εθνικών προγραμμάτων κατά της φυματίωσης. Επιπλέον, θα μπορούν να προσφέρουν καθοδήγηση και υποστήριξη σε όλους τους εργαζόμενους υγείας που ασχολούνται με την φυματίωση και αυτοί με τη σειρά τους στους ασθενείς.¹²⁷

Απαραίτητη είναι η σύνδεση του δημόσιου και ιδιωτικού τομέα υγείας με την ιατρική ερευνητική κοινότητα, ώστε τα αποτελέσματα των ερευνών να βρίσκουν εφαρμογή στην κλινική πράξη. Τέλος, σε νοσοκομειακό και εκπαιδευτικό επίπεδο είναι αναγκαία η καλύτερη εκπαίδευση σχετικά με την φυματίωση, την αντοχή στα φάρμακα και τους κινδύνους για ενδονοσοκομειακή μετάδοση της νόσου.^{284,285}

2.1.4.2 Εξωπνευμονική φυματίωση

Η εγκατάσταση των βακίλων σε διάφορα όργανα με την βακτηριαιμία κατά την εξέλιξη της πρωτοπαθούς λοίμωξης και η αναζωπύρωση των εστιών αυτών μετά από κάποιο χρονικό διάστημα δημιουργεί τις εξωπνευμονικές μορφές φυματίωσης. Με τον όρο εξωπνευμονικές εννοούμε τις εκδηλώσεις της φυματίωσης σε άλλα όργανα πλην των πνευμόνων και μπορεί να είναι είτε ενδοθωρακικές όπως πλευρίτιδα, περικαρδίτιδα κ.λ.π. είτε εξωθωρακικές όπως στα οστά, στο ουρογεννητικό σύστημα, στους οφθαλμούς, στα νεφρά κ.λ.π. Μεμονωμένα κάθε όργανο έχει πιθανότητα να προσβληθεί από φυματίωση που μπορεί να εμφανιστεί και ως πυρετός αγνώστου αιτιολογίας. Η διάγνωση της εξωπνευμονικής φυματίωσης είναι σχετικά δύσκολη γιατί στις περισσότερες περιπτώσεις τα δείγματα περιέχουν μικρό αριθμό μυκοβακτηριδίων μειώνοντας την ευαισθησία των διαγνωστικών δοκιμασιών. Οι δοκιμασίες διάγνωσης είναι ίδιες με αυτές της πνευμονικής φυματίωσης αλλά, επειδή η προσπέλαση είναι πιο δύσκολη, η διάγνωση στηρίζεται συχνά στην ανταπόκριση του ασθενούς στην αγωγή και στην κλινική εμπειρία του θεράποντος γιατρού. Η μικροσκοπική εξέταση επιχρισμάτων για οξεάντοχους βακίλους καθώς και η καλλιέργεια χρησιμοποιούνται και για δείγματα εκτός αναπνευστικού συστήματος, αλλά η ευαισθησία της εξέτασης είναι μικρότερη.

Μορφές εξωπνευμονικής φυματίωσης είναι:

Η πλευρίτιδα σχεδόν πάντοτε είναι αποτέλεσμα γειτονικής πνευμονικής βλάβης από φυματίωση. Τα συμπτώματα της είναι θωρακικό άλγος και ήχος τριβής που στη συνέχεια χάνεται εξαιτίας της ανάπτυξης πλευριτικού υγρού. Η δερμοαντίδραση mantoux συνήθως είναι θετική, η καλλιέργεια του υγρού στην πρωτοπαθή φυματίωση είναι συνήθως αρνητική, αλλά η βιοψία υπεζωκότα πολύ συχνά είναι θετική.^{9,47,286}

Η περικαρδίτιδα συνήθως είναι αποτέλεσμα ρήξης προς το περικάρδιο τυροειδοποιημένου λεμφαδένα. Σπανιότερα, μπορεί να οφείλεται σε λεμφο-αιματογενή διασπορά. Η διαφορική διάγνωση από ιογενή περικαρδίτιδα είναι δύσκολη, όταν δεν υπάρχει ιστορικό φυματίωσης, έχουμε αρνητική mantoux και αρνητικό άμεσο παρασκεύασμα περικαρδικού υγρού.^{9,47,286}

Η λεμφαδενίτιδα είναι η συχνότερη μορφή εξωθωρακικής φυματίωσης κυρίως στη παιδική ηλικία. Η τραχηλική λεμφαδενίτιδα συχνά οφείλεται σε άτυπα μυκοβακτηρίδια. Η υπερκλειδίου φυματιώδης λεμφαδενίτιδα είναι συνέχεια φυματίωσης του μεσοθωρακίου. Άλλοι λεμφαδένες, όπως μασχάλης και βουβωνικής χώρας, προσβάλλονται είτε αιματογενώς είτε με τη λεμφική οδό από γειτονική φυματιώδη βλάβη. Η διάγνωση γίνεται με βιοψία του αδένα ή βακτηριολογική εξέταση του πύου. Ακτινολογικά η ανεύρεση αποτιτανώσεων στον τράχηλο ή τη μασχάλη είναι σημείο παλαιάς φυματιώδους αδενίτιδας.^{9,47,286}

Η φυματίωση **ουρογεννητικού συστήματος** κατέχει τη δεύτερη θέση εξωθωρακικής φυματίωσης μετά την λεμφαδενίτιδα. Οι βάκιλοι στο ουρογεννητικό σύστημα εγκαθίστανται αιματογενώς ως διαχρονική εξέλιξη της πρωτοπαθούς πνευμονικής νόσου και παραμένουν σε λανθάνουσα κατάσταση. Η νόσος αφορά κυρίως τους νεφρούς και την αποχετευτική οδό. Η φυματίωση του ουρητήρα προκαλεί ίνωση και στένωση με αποτέλεσμα την υδρονέφρωση. Κυστίτιδα με πολλά λευκά και ερυθρά αιμοσφαίρια και αρνητική ουροκαλλιέργεια (άσηπτη πυουρία) είναι ύποπτη για φυματίωση. Η διάγνωση γίνεται ακτινολογικά, κυστεοσκοπικά και με βακτηριολογική εξέταση των ούρων.^{9,47,286}

Σε φυματίωση του **γεννητικού συστήματος** στον άνδρα προσβάλλεται ο προστάτης, η σπερματοδόχος κύστη και η επιδιδυμίδα, ενώ στις γυναίκες συνήθως προσβάλλονται οι σάλπιγγες και κατ' επέκταση η μήτρα και οι ωοθήκες. Συχνά επίσης συμβαίνει στειρώση.^{9,47,286}

Η **σπονδυλίτιδα** (Potts disease) είναι η συχνότερη μορφή σκελετικής φυματίωσης. Παρατηρείται σε ενήλικες και οφείλεται σε επαναδραστηριοποίηση βακίλων, που είχαν εγκατασταθεί κατά την περίοδο της πρωτοπαθούς νόσου. Προσβάλλονται συνήθως η θωρακική και οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Η νόσος αρχίζει από το μεσοσπονδύλιο δίσκο και προοδευτικά επεκτείνεται στους γειτονικούς σπονδύλους. Τα συμπτώματα είναι άλγος, πυρετός και μερικές φορές νευρολογικές εκδηλώσεις. Η ακτινογραφία παρουσιάζει στένωση του μεσοσπονδύλιου διαστήματος και αργότερα σφηνοειδή αλλοίωση του σπονδύλου. Μπορεί να εμφανίζεται και ψυχρό απόστημα. Η

ακτινογραφία θώρακα είναι στις περισσότερες περιπτώσεις αρνητική για παλαιά πνευμονική φυματίωση. Η διάγνωση γίνεται με βιοψία είτε με βελόνα είτε σε πολλές περιπτώσεις με ανοικτή επέμβαση.^{9,47,286}

2.2 Λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια

Αν και τα άτυπα μυκοβακτηρίδια απομονώθηκαν μετά από την ανακάλυψη του βακίλου της φυματίωσης από τον Koch, η κλινική αξιολόγησή τους άρχισε τη δεκαετία του 1950. Από τότε έχουν αναγνωριστεί πολλά νέα είδη άτυπων μυκοβακτηριδίων σε φορείς ή όχι του ιού του AIDS με πνευμονική ή εξωπνευμονική νόσο. Τα περισσότερα από αυτά έχουν απομονωθεί από μεγάλες υδάτινες δεξαμενές (έλη, ποτάμια, λίμνες, πισίνες, παράκτιες περιοχές), από το χώμα ή τη σκόνη του περιβάλλοντος, σωλήνες υδροδότησης, φίλτρα νερού, ζώα και πτηνά κ.λπ.. Απομονώνονται συχνά στις καλλιέργειες των πτυέλων των ανθρώπων, όμως δεν μεταδίδονται από άνθρωπο σε άνθρωπο, και δεν προκαλούν πάντα κλινική νόσο. Έχουν πραγματοποιηθεί πολλές επιδημιολογικές μελέτες, που αποδεικνύουν ότι η επίπτωσή τους ποικίλλει στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές. Η προϊούσα αύξηση των περιπτώσεων κλινικής νόσου που αποδίδεται στα άτυπα μυκοβακτηρίδια οφείλεται σε λοίμωξη των κατασταλαμένων κυρίως άτομων (από AIDS) όσο και στη βελτίωση των εργαστηριακών διαγνωστικών μεθόδων. Έτσι ανταποκρινόμενες στις ανάγκες που έχουν προκύψει η American Thoracic Society (ATS) το 1997 και η British Thoracic Society (BTS) το 1999 εξέδωσαν διεθνείς οδηγίες σχετικά με τη διάγνωση και τη θεραπεία της άτυπης μυκοβακτηριδιακής νόσου. Όμως, και οι δύο εταιρείες επισημαίνουν τη δυσκολία της τεκμηρίωσης της νόσου από άτυπα μυκοβακτηρίδια, ενώ σημειώνουν ότι (παρά την είσοδο νέων φαρμακευτικών ουσιών, όπως των μακρολιδών και της ριφαμπουτίνης, που είναι διαθέσιμες από το 1990) παρατηρούνται μεγάλα ποσοστά αποτυχίας στη θεραπεία της άτυπης φυματίωσης ή στις υποτροπές της. Η κλινική και η ακτινολογική εικόνα είναι πολλές φορές πολύπλοκη και δύσκολα διακριτή από εκείνη που προκαλεί το *M.tuberculosis*. Οι λοιμώξεις που προκαλούνται από τα άτυπα δεν θεωρούνται μολυσματικές, διότι η μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο είναι σπάνια.²⁸⁷⁻²⁹¹

Η νόσος μεταδίδεται με μολυσμένα σταγονίδια, αναπτύσσεται σε προϋπάρχουσα πνευμονική βλάβη (σπήλαια, βρογχεκτασίες, χρόνια βρογχίτιδα, ινοκυστική νόσο, σαρκοείδωση κ.λπ.) και η διάγνωση βασίζεται στην ταυτοποίηση των παθογόνων μυκοβακτηριδίων με την καλλιέργεια καθώς και με ειδικές μεθόδους. Σε αυτές

περιλαμβάνονται η διακύμανση της θερμοκρασίας, η προτίμηση στο οξυγόνο, η παραγωγή χρωστικών, το πρότυπο ευαισθησίας, η ικανότητα υδρόλυσης του Tween 80, η χρωματοματογραφία αερίου-υγρού και λεπτού στρώματος, οι ανιχνευτές DNA (*MAC*, *M.kansasii* και *M.gordonae*), καθώς και η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR) με ανάστροφο υβριδισμό (*M.kansasii*, *M.malmoense*, *M.xenopi*, *M.chelonae*, *M.fortuitum*, *M.avium* και *M.intracellulare*). Ο συνδυασμός των παραπάνω μοριακών μεθόδων με τη χρήση αυτοματοποιημένων τεχνικών υγρής καλλιέργειας (BACTEC ή MB/BacT) μπορεί να επιταχύνει τη διάγνωση έως και κατά 2 εβδομάδες.²⁹²

Η δοκιμασία Mantoux δεν είναι αξιόπιστη για διαφορική διάγνωση, λόγω της μη ειδικότητας των μυκοβακτηριακών αντιγόνων, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα μεταξύ διαφορετικών μυκοβακτηριακών ειδών. Γι' αυτό, μπορεί να επιλεγεί ο έλεγχος με δοκιμασίες ευαισθησίας σε άτυπα μυκοβακτηρίδια (PPD- *avium*, PPD- *dimtracellulare*, PPD- *scrofulaceum*, PPD-*kansasii* κ.λ.π.)²⁹¹

Η λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια μπορεί να εκδηλωθεί ως:

Πνευμονική από τα *M. kansasii*, *M. malmoense*, *MAC*, *M. xenopi*, κατά την οποία οι ασθενείς παρουσιάζουν οξεία ή υποξεία νόσο με κλινικά συμπτώματα (βήχα, απόχρεμψη, νυχτερινούς ιδρώτες, αιμόπτυση, δύσπνοια, κακουχία και απώλεια βάρους) και ακτινολογικά ευρήματα (διηθήματα και κοιλότητες) ίδια με αυτά που προκαλούνται από το *M. tuberculosis* και από άλλα περιβαλλοντικά μυκοβακτηρίδια.^{289,292,293}

Επιπολής Λεμφαδενίτιδα από τα *M.malmoense* ή το *MAC*. Αφορά κυρίως τους τραχηλικούς λεμφαδένες σε παιδιά και μπορεί να είναι «θερμός» ή «ψυχρός» λεμφαδένας. Οι λεμφαδένες μπορεί να είναι ανώδυνοι και χωρίς φλεγμονή ενώ σπάνια υπάρχει συνοδός ιδιοσυστατική νόσος. Η ακτινογραφία είναι συνήθως φυσιολογική. Η διάγνωση γίνεται με την εκτομή των διηθημένων λεμφαδένων, όπου οι ιστολογικές εικόνες δεν διακρίνονται από αυτές που προκαλούνται από το *M.tuberculosis*.^{289,292,293}

Λοιμώξεις του δέρματος από *M.marinum*. Μπορούν να συμβούν μετά από εκδορές που έγιναν σε μολυσμένες πισίνες ή σε ενυδρεία. Η αρχική βλάβη είναι συνήθως βλατιδώδης αλλά μπορεί να πάρει τη μορφή επιφανειακού έλκους. Είναι γνωστή και ως "κοκκίωμα της πισίνας" ή του ενυδρείου. Επίσης η μόλυνση του δέρματος μπορεί να γίνει και από *M.ulcerans* και να δημιουργηθούν χρόνια ανενεργά νεκρωτικά έλκη, γνωστά και ως «έλκη Buruli», που τα βρίσκουμε πιο συχνά στην Αφρική.^{289,292,293}

Μόλυνση χειρουργικών τραυμάτων από *M.fortuitum* ή *M.chelonae*. Συνήθως εμφανίζονται με τη μορφή δερματικής λοίμωξης μετά από διαττραίνον τραύμα ή χειρουργείο, που προκαλεί απόστημα και συρίγγιο.^{289,292,293}

2.3 Λέπρα ή νόσος του Hansen

Η λέπρα προκαλείται από το μυκοβακτηρίδιο της λέπρας (*mycobacterium leprae*). Το βακτηρίδιο αυτό ανακαλύφθηκε από τον γιατρό G.A.Hansen το 1873. Προσβάλλει κυρίως στο δέρμα, τα περιφερειακά νεύρα, το ανώτερο αναπνευστικό και τα μάτια (Εικ.2.10).



Εικόνα 2.10: Δερματικές αλλοιώσεις σε χέρια ανθρώπου με λέπρα⁵

Υπάρχουν τρεις μορφές λέπρας:

- Η λεπροσωματώδης
- Η νευρική
- Η φυματιώδης

Η φυματιώδης μορφή είναι ύπουλη μορφή, γιατί ενώ στην λεπροσωματώδη μια βιοψία θα μας δείξει τα βακτηρίδια του Χάνσεν, στη φυματιώδη δε θα μας δείξει τίποτα για να καταλάβουμε τη νόσο.^{294,295}

Ο βαθμός και η βαρύτητα προσβολής εξαρτάται κυρίως από την ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς και από το βακτηριακό περιβάλλον. Σημαντικό επίσης θεωρείται το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Η μετάδοση γίνεται από άνθρωπο σε άνθρωπο με σταγονίδια. Τα βακτηρίδια εισέρχονται στον οργανισμό, όταν τα σταγονίδια έρθουν σε επαφή με σημείο που υπάρχει λύση της συνέχειας του δέρματος. Ενεργές αλλοιώσεις του

δέρματος ή της μύτης με λεπρωματώδη μορφή είναι η κύρια πηγή μετάδοσης της νόσου.^{294,295}

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας υπολογίζει το συνολικό αριθμό των πασχόντων σε όλο τον κόσμο σε 5 εκατομμύρια, αλλά ο πραγματικός αριθμός πρέπει να είναι πολύ μεγαλύτερος. Το 2002 ο αριθμός των νέων περιπτώσεων που ανιχνεύθηκαν παγκοσμίως ήταν 763.917, το 2005 ήταν 500.000, το 2010 ανιχνεύθηκαν 228.474 καινούργιες περιπτώσεις και στην αρχή του 2011 είχαν καταγραφεί 192.246 περιπτώσεις. Το C.D.C. ανακοίνωσε ότι το 2002 καταγράφηκαν στις Η.Π.Α. 96 περιπτώσεις. Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. το 2002 η Βραζιλία, η Μαδαγασκάρη, η Μοζαμβίκη, η Τανζανία, και το Νεπάλ κατείχαν το 90% των περιπτώσεων. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμβόλιο κατά της λέπρας, όμως το εμβόλιο κατά της φυματίωσης (BCG) καθώς και η λοίμωξη με το *M.tuberculosis* μπορεί να προσφέρουν προστασία και κατά της λέπρας, εξηγώντας την μείωσή της στην Ευρώπη.^{294,295}

2.4 Θεραπεία της Φυματίωσης και άλλων «μυκοβακτηριώσεων».

Η θεραπεία της φυματίωσης απαιτεί εμπειρία του γιατρού και πιστή εφαρμογή για μεγάλο χρονικό διάστημα του θεραπευτικού σχήματος από τον πάσχοντα. Τα φάρμακα κατά των μυκοβακτηριδίων διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, στα πρωτεύοντα και στα δευτερεύοντα. Τα πρωτεύοντα είναι η Ισονιαζίδη (INH), Ριφαμπικίνη (RIF), Πυραζιναμίδα (PZM), Εθαμβουτόλη (EMB) και Στρεπτομυκίνη (STM).²⁹⁹

Τα αντιφυματικά φάρμακα ασκούν τρεις κύριες δράσεις:

- 1) Βακτηριοκτόνος, είναι η ικανότητά που έχουν τα αντιφυματικά φάρμακα να σκοτώνουν γρήγορα τα ενεργώς αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια. Την ισχυρότερη δράση διαθέτει η ισονιαζίδη και ακολουθούν η ριφαμπικίνη και η στρεπτομυκίνη.
- 2) Αποστειρωτική, είναι η ικανότητα των αντιφυματικών φαρμάκων να σκοτώνουν τα ενδοκυττάρια και ημι-λαθροβιούντα μυκοβακτηρίδια. Τέτοια δράση διαθέτουν η ριφαμπικίνη και η πυραζιναμίδα.
- 3) Προληπτική, ως προς την ανάπτυξη αντοχής στα αντιφυματικά φάρμακα. Την ισχυρότερη δράση τη διαθέτει η ισονιαζίδη και ακολουθούν κατά σειρά αποτελεσματικότητας τα R>S>E>Z.

Τα δευτερεύοντα είναι η Κυκλοσερίνη, Αιθειοναμίδα, Καπρομομυκίνη, Θειακεταζόνη, Βιομυκίνη και μερικές από τις νεότερες Κινολόνες (Οφλοξασίνη). Η χρήση των τελευταίων είναι δικαιολογημένη σε ειδικές περιπτώσεις π.χ. σε περιπτώσεις πρωτογενούς

αντίστασης του μυκοβακτηριδίου και πρέπει να γίνεται από ειδικούς. Τα δευτερεύοντα αντιφυματικά φάρμακα μειονεκτούν σε σχέση με τα πρωτεύοντα από άποψη δραστηριότητας, ανοχής από τον άρρωστο (σοβαρό μειονέκτημα αν ληφθεί υπόψη η ανάγκη μακροχρόνιας χορήγησης) και ανεπιθύμητων ενεργειών. Η χρήση τους γενικώς ενδείκνυται σε θεραπεία υποτροπιάζουσας φυματίωσης πάντοτε σε συνδυασμό με πρωτεύοντα αντιφυματικά και σε περιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από τα πρωτεύοντα αντιφυματικά.²⁹⁶⁻³⁰⁰ Το συνιστώμενο, από τον Π.Ο.Υ. και τη Διεθνή Ένωση κατά της Φυματίωσης και των Νόσων του Αναπνευστικού (IUATLD), πρότυπο φαρμακευτικό σχήμα απαρτίζεται από HRZE για δύο μήνες (αρχική φάση) και ακολουθείται από HR για άλλους τέσσερις μήνες (συνεχιζόμενη φάση). Η χρήση της στρεπτομυκίνης συνιστάται μόνο εναλλακτικά, σε περιπτώσεις αδυναμίας χρήσης της εθαμβουτόλης. Η σύσταση αυτή στηρίζεται στη σημαντική συχνότητα αντοχής του *M.tuberculosis* που παρατηρείται στη στρεπτομυκίνη λόγω της ευρείας χρήσεως του φαρμάκου κατά το παρελθόν και την ανάγκη παρεντερικής χορήγησής της.³⁰¹⁻³⁰⁵

Η δοσολογία και οι παρενέργειες των πρωτευόντων αντιφυματικών φαρμάκων είναι οι παρακάτω:

α) Η ισονιαζίδη χορηγείται από το στόμα εφάπαξ 5-10mg/Kg/24ωρο με συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες την ηπατοτοξικότητα, περιφερική νευρίτιδα, γαστρεντερικές διαταραχές, άνοδο των τρανσαμινασών στο 10-20% των ασθενών.³⁰¹

β) Η ριφαμπικίνη χορηγείται από το στόμα εφάπαξ 10-20mg/Kg/24ωρο με συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες την ηπατοτοξικότητα, γριπώδη συνδρομή, αιμοπεταλιακές διαταραχές και τον χωρίς κλινική σημασία χρωματισμό του ιδρώτα και των ούρων με πορτοκαλέρυθρη απόχρωση.³⁰²

γ) Η πυραζιναμίδη δρα καλύτερα σε όξινο PH δηλαδή ενδοκυττάρια, σπήλαια με τυρώδες υλικό κλπ. Χορηγείται από το στόμα εφάπαξ 20-35mg/Kg/24ωρο με συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες την ηπατοτοξικότητα, ναυτία και εμέτους, φωτοευαισθησία, σπανιότερα διάμεσο νεφρίτιδα, πολυμυαλγία και προκαλεί αύξηση του ουρικού οξέος.³⁰³

δ) Η εθαμβουτόλη χορηγείται από το στόμα εφάπαξ 15mg/kg/24ωρο με συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες την οπισθοβολβική νευρίτιδα, αλλεργία τύπου υπερευαισθησίας, γαστρεντερικές διαταραχές, παραισθήσεις.³⁰⁴

Η θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης είναι στην πραγματικότητα προληπτική αγωγή που αποσκοπεί στην αποτροπή μελλοντικής νόσησης ατόμων με αυξημένο κίνδυνο.²⁴⁸ Ως άτομα υψηλού κινδύνου θεωρούνται όσοι έχουν θετική φυματιοαντίδραση

ή και IGRA θετική, ανεξάρτητα από την ηλικία τους. Μερικές φορές χορηγείται θεραπεία και σε άτομα με αρνητική φυματινοαντίδραση, όπως είναι παιδιά μικρότερα των 6 μηνών ή φορείς HIV που ήρθαν σε στενή επαφή με πάσχοντες από ενεργό πνευμονική φυματίωση. Η τυπική θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης περιλαμβάνει τη χορήγηση ισονιαζίδης σε μία ημερήσια δόση επί 9 μήνες.²⁹⁶ Λόγω του μακρού χρόνου καθημερινής χορήγησης του φαρμάκου η αυθαίρετη διακοπή της θεραπείας από τον ασθενή είναι ιδιαίτερα συχνή.²⁹⁷ Γι' αυτό έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα μικρότερης διάρκειας, αλλά με υψηλότερα ποσοστά παρενεργειών (ηπατοτοξικότητα).²⁹⁷

Η πιθανότητα εμφάνισης ενεργής νόσου κατά τη διάρκεια της ζωής ατόμων με λανθάνουσα φυματίωση χωρίς ανοσοκαταστολή ανέρχεται σε 10%. Η αποτελεσματική όμως θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ενεργής νόσου από σε 1-2%.^{248,296,298,306}

Για την θεραπεία της εξωπνευμονικής φυματίωσης δεν υπάρχει ακόμη εμπειρία με βραχεία θεραπευτικά σχήματα και γι' αυτό, παρόλο που δίνονται τα ίδια φάρμακα με την πνευμονική φυματίωση, η συνολική διάρκεια της θεραπείας μπορεί να ξεπεράσει τους 12 μήνες.²⁹⁹

Η διάρκεια θεραπείας των μυκοβακτηριώσεων από άτυπα μυκοβακτηρίδια είναι μακρά, 18-24 μήνες, και εξαρτάται από το είδος του βακίλου και από την ευαισθησία απέναντι στα αντιφυματικά φάρμακα.^{47,307}

Η εισαγωγή όμως των νεότερων μακρολιδών, όπως της κλαριθρομυκίνης και της αζιθρομυκίνης, θεωρήθηκε πολύ σημαντικό βήμα, γιατί τα φάρμακα αυτά αποτέλεσαν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας, χωρίς στην πραγματικότητα να είναι καθορισμένη η διάρκεια της θεραπείας. Ο εμπειρικός συνδυασμός φαρμάκων, που περιλαμβάνει την κλαριθρομυκίνη και συνήθως την εθαμβουτόλη και μια ριφαμυκίνη, επιτυγχάνει αποστείρωση στο 90% των περιπτώσεων. Όλοι οι ασθενείς εμφανίζουν κλινική βελτίωση μέσα σε 3-6 μήνες και αρνητικοποιούν τα πτύελα μέσα σε 12 μήνες υπό αγωγή με μακρολίδη.²⁹⁰

Σε γενικές γραμμές, το ποσοστό αποτελεσματικότητας των αντιφυματικών φαρμάκων, φτάνει το 95%, ποσοστό αρκετά υψηλό για να μειώσει εντυπωσιακά τη νόσο αποτρέποντας την εμφάνιση ανθεκτικής φυματίωσης. Ωστόσο αν η θεραπεία διακοπεί ή η δόση μειωθεί, το μυκοβακτηρίδιο ξαναρχίζει να πολλαπλασιάζεται αυξάνοντας την πιθανότητα εμφάνισης κάποιου μεταλλαγμένου, ανθεκτικού στελέχους. Η ανάπτυξη μιας

αποτελεσματικής στρατηγικής στη διαχείριση της drug-resistant φυματίωσης είναι ακόμα σε πειραματικό στάδιο. Ενώ η φαρμακο-ευαίσθητη φυματίωση μπορεί να θεραπευτεί μέσα σε έξι μήνες, οι μορφές της drug-resistant φυματίωσης (όπως η multidrug resistant) απαιτούν παρατεταμένη θεραπεία μέχρι και δύο έτη, με φάρμακα που έχουν περισσότερες παρενέργειες.¹

Ως multidrug-πολυανθεκτική φυματίωση (MDR-TB) χαρακτηρίζεται η φυματίωση που είναι ανθεκτική τουλάχιστον σε δυο αντιφυματικά φάρμακα πρώτης γραμμής, την ισονιαζίδη και τη ριφαμπικίνη.³⁰⁸

Η εκτεταμένη ανθεκτική φυματίωση (XDR-TB) είναι ένας πολύ σπάνιος τύπος της MDR φυματίωσης. Η XDR-TB ορίζεται ως η φυματίωση που είναι α) ανθεκτική στην ισονιαζίδη και τη ριφαμπικίνη και επιπλέον β) είναι ανθεκτική σε οποιαδήποτε fluoroquinolone και γ) τουλάχιστον σ' ένα από τρία ενέσιμα φάρμακα δεύτερης επιλογής (δηλ., amikacin, kanamycin, ή capreomycin). Η XDR-TB αποτελεί πρόβλημα για τους ασθενείς με HIV καθώς και για τους ασθενείς με νοσήματα που αποδυναμώνουν το ανοσοποιητικό σύστημα. Οι ασθενείς των κατηγοριών αυτών είναι πιθανότερο να νοσήσουν από φυματίωση μόλις μολυνθούν, και επιπρόσθετα έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες θανάτου.³⁰⁸ Κατά μέσο όρο το κόστος θεραπείας των ανθεκτικών μορφών φυματίωσης, ανά ασθενή, σε δολάρια Αμερικής είναι 134.000 για την MDR-TB και 430.000 δολάρια για την XDR-TB.³⁰⁹

Οι ασθενείς με φυματίωση, λόγω της λήψης των αντιφυματικών φαρμάκων για μεγάλη χρονική περίοδο και παρασυρόμενοι από την βελτίωση της υγείας τους, μπορεί να οδηγηθούν στην παραμέληση λήψης των φαρμακευτικών δόσεων ή ακόμη και στην πρόωρη διακοπή της θεραπείας. Ο μόνος τρόπος για να θεραπευτεί κανείς από την νόσο είναι η χωρίς διακοπή λήψη της θεραπείας. Για το σκοπό αυτό προτείνεται η επίβλεψη της λήψης της θεραπείας (DOT) από επαγγελματία υγειονομικής περίθαλψης, σε ειδικές ομάδες πληθυσμού (ναρκομανείς, άστεγους, αλκοολικούς κ.λ.π.) καθώς και σε περιπτώσεις ανθεκτικών μορφών φυματίωσης στα αντιφυματικά φάρμακα (MDR-TB ή XDR-TB), έτσι ώστε να επιτυγχάνεται η συμμόρφωση του ασθενούς αλλά και η σωστή και συνεχής λήψη της αντιφυματικής αγωγής.^{311,312}

Η DOT αποτελεί ένα από τα 5 στοιχεία του πακέτου DOTS, όπως αυτό περιγράφηκε από τον Π.Ο.Υ.. Τα υπόλοιπα 4 στοιχεία είναι:

- Άμεση μικροσκοπική εξέταση επιχρισμάτων πτυέλων για ανίχνευση περιπτώσεων, ταυτοποιώντας πρωταρχικά τις λανθάνουσες περιπτώσεις.

- Παρακολούθηση της θεραπείας, που θα χρησιμοποιηθεί ως πρόγραμμα επιτήρησης και αξιολόγησης της θεραπείας.
- Βραχείας διάρκειας φαρμακευτική αγωγή, με την καθιέρωση ενός συστήματος τακτικής χορήγησης όλων των βασικών αντιφυματικών φαρμάκων και
- Πολιτική δέσμευση για ένα αντιφυματικό πρόγραμμα που θα έχει ως στόχο την εθνική κάλυψη μέσα από ένα σταθερό σύστημα υγείας, το οποίο θα ενσωματώνεται στην υπάρχουσα δομή υγείας με τεχνική καθοδήγηση από μια κεντρική μονάδα.³¹²

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

3.1 Αναγκαιότητα επιτήρησης της φυματίωσης

Η φυματίωση, όπως προαναφέρθηκε, είναι ένα λοιμώδες μεταδοτικό νόσημα και όπως όλα τα λοιμώδη μεταδοτικά νοσήματα υπάγονται σε ένα σύστημα επιδημιολογικής επιτήρησης με το σύστημα της υποχρεωτικής δήλωσης όλων των περιστατικών.

3.2 Γενικοί και Ειδικοί στόχοι του συστήματος υποχρεωτικής δήλωσης

Οι γενικοί στόχοι κάθε συστήματος επιδημιολογικής επιτήρησης είναι.³¹³

- α) Η εκτίμηση της επίπτωσης της νόσου και των διαχρονικών τάσεων που αυτή έχει, τόσο σε επίπεδο χώρας (π.χ. Ελλάδα) συνολικά όσο και σε επιμέρους γεωγραφικές περιοχές, αλλά και σε παγκόσμιο επίπεδο με την επιτήρηση που ο Π.Ο.Υ. έχει θέσει για κάθε νόσο.
- β) Ο προσδιορισμός της συμμετοχής διαφόρων παραγόντων κινδύνου στη νοσηρότητα που προκαλεί το νόσημα σε κάθε χώρα και
- γ) Η παροχή πληροφοριών για τη διατύπωση προτάσεων σχετικά με τη διαμόρφωση και την αξιολόγηση πολιτικών πρόληψης και ελέγχου των νοσημάτων στη χώρα.

Οι ειδικοί στόχοι του συστήματος υποχρεωτικής δήλωσης λοιμωδών νοσημάτων είναι.³¹³

- α) Η ανίχνευση μεμονωμένων κρουσμάτων με σκοπό να λαμβάνονται τα ενδεδειγμένα μέτρα στον περίγυρο των ασθενών (για την προφύλαξη άλλων ατόμων και τον περιορισμό της ασθένειας από άτομο σε άτομο) ή στο ευρύτερο περιβάλλον (για τον περιορισμό περαιτέρω διασποράς της νόσου από την ίδια πηγή) και
- β) Η ανίχνευση επιδημικών εξάρσεων με σκοπό τη λήψη μέτρων στην ευρύτερη κοινότητα για τον έλεγχό της.

3.3 Προϋποθέσεις ορισμού κρούσματος φυματίωσης

Η Επιτροπή των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων στη συνεδρίαση της, στις 28 Απριλίου 2008, καθόρισε τις προϋποθέσεις με βάση τις οποίες κάποιο περιστατικό θα θεωρείται κρούσμα, ώστε να δηλώνεται στο κοινοτικό δίκτυο ελέγχου μεταδοτικών νοσημάτων. Αποφάσισε λοιπόν ότι, ένα περιστατικό για να οριστεί ως κρούσμα φυματίωσης από *M.tuberculosis* θα πρέπει ληφθούν υπόψη τα κλινικά, τα εργαστηριακά (εξακρίβωση επιβεβαιωμένου ή πιθανού κρούσματος) και τα επιδημιολογικά κριτήρια, (Πιν. 3.1).

Προϋποθέσεις Κρούσματος Φυματίωσης			ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ
1.	Κλινικά κριτήρια	Κάθε άτομο με τα ακόλουθα δύο: α) σημεία, συμπτώματα ή /και ακτινολογικά ευρήματα σύμφωνα με την ενεργό φυματίωση σε κάθε περιοχή ΚΑΙ β) απόφαση γιατρού να υποβάλει τον ασθενή σε πλήρη θεραπεία κατά της φυματίωσης Ή κρούσμα που αποκαλύφθηκε μετά θάνατο με παθολογικά ευρήματα	Απαιτούσε θεραπεία κατά της φυματίωσης, εάν ο ασθενής είχε διαγνωστεί πριν από το θάνατό του
2.	Εργαστηριακά κριτήρια	Επιβεβαιωμένο κρούσμα: α) απομόνωση του συμπλέγματος <i>Mycobacterium tuberculosis</i> από κλινικό δείγμα, β) ανίχνευση του νουκλεϊνικού οξέος του συμπλέγματος <i>M. Tuberculosis</i> σε κλινικό δείγμα και θετική μικροσκοπική ανίχνευση οξεάντοχων βακίλων ή ισοδύναμη φθορίζουσα χρώση βακίλων με οπτικό μικροσκόπιο Πιθανό κρούσμα: α) μικροσκοπική ανίχνευση οξεάντοχων βακίλων ή ισοδύναμη φθορίζουσα χρώση βακίλων με οπτικό μικροσκόπιο, β) ανίχνευση του νουκλεϊνικού οξέος του συμπλέγματος <i>M. Tuberculosis</i> σε ένα κλινικό δείγμα, γ) ιστολογική εμφάνιση κοκκιομάτων.	Τουλάχιστον ένα από (α), (β) Πλην του <i>Mycobacterium bovis</i> -BCG Τουλάχιστον ένα από (α), (β), (γ)
3.	Επιδημιολογικά κριτήρια	Άνευ αντικειμένου	Δεν λαμβάνεται υπόψη κανένας επιδημιολογικός δείκτης

Πίνακας 3.1: Προϋποθέσεις ορισμού κρούσματος φυματίωσης³¹⁴

Επίσης ένα κρούσμα χαρακτηρίζεται ως:³¹⁴

- A. Δυνητικό, όταν ικανοποιεί τα κλινικά κριτήρια
- B. Πιθανό, όταν ικανοποιεί τα κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια
- Γ. Επιβεβαιωμένο, όταν ικανοποιεί τα κλινικά και τα εργαστηριακά κριτήρια.

3.4 Ευρωπαϊκή στρατηγική επιτήρησης της φυματίωσης

Ο έλεγχος της φυματίωσης σε Ευρωπαϊκό επίπεδο απασχόλησε τους φορείς της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Ε.Ε.), όπου σύμφωνα με το δελτίο τύπου του Υπουργείου Υγείας της χώρας μας κατέληξαν στα εξής συμπεράσματα:

«Υψηλής προτεραιότητας θέματα καθίστανται για τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης ο έλεγχος της φυματίωσης και η λήψη μέτρων για την αντιμετώπισή της μετά και

τις διαπιστώσεις των ειδικών ότι αποτελεί οξύ πρόβλημα δημόσιας υγείας από το οποίο πεθαίνουν ετησίως δεκάδες χιλιάδες άνθρωποι. Μάλιστα μόνο μέσα στο 2005 αναφέρθηκαν στην Ευρωπαϊκή Ένωση περίπου μισό εκατομμύριο νέα κρούσματα φυματίωσης και 66.000 θάνατοι από τη νόσο. Στο πλαίσιο της αντιμετώπισης της νόσου πραγματοποιήθηκε στο Βερολίνο Διπλωματικό Forum της Ευρωπαϊκής Ένωσης με θέμα «Τα πάντα εναντίον της φυματίωσης», το οποίο συνδιοργανώθηκε και από τον Π.Ο.Υ. με συμμετοχή αντιπροσώπων από 49 χώρες - σε σύνολο 52. Η εκδήλωση αυτή αποτελεί την τελική φάση μιας διεργασίας, που ξεκίνησε το 2004 με τη δημιουργία μιας πρωτοβουλίας- με τίτλο «Stop TB»- κατά τη διάρκεια της οποίας αντηλλάγησαν απόψεις με στόχο τη σύνταξη τελικού σχεδίου, το οποίο αναφέρεται ως «Το σχέδιο για την αναχαίτιση της φυματίωσης στις 18 χώρες υψηλής προτεραιότητας της επιδημιολογικής ζώνης της Ανατολικής Ευρώπης (EEUR) για τη χρονική περίοδο 2007 – 2015».

Τα βασικά σημεία της κοινής διακήρυξης είναι:

- Εφαρμογή των αποφάσεων σχετικά με τον έλεγχο και την πρόληψη της φυματίωσης σύμφωνα με όσα υιοθετήθηκαν στις παγκόσμιες συναντήσεις του Π.Ο.Υ. το 2005 και το 2007.
- Η συνεργασία με τις χώρες G8 προκειμένου να υποστηριχθεί οικονομικά το παγκόσμιο σχέδιο για την αναχαίτιση της φυματίωσης 2006-2015.
- Η προσπάθεια για την εξεύρεση οικονομικών πόρων σε παγκόσμιο και ευρωπαϊκό επίπεδο, όπως το διεθνές ταμείο εναντίον του AIDS, της φυματίωσης και της ελονοσίας, το Ίδρυμα Gates καθώς και άλλες διακυβερνητικές και φιλανθρωπικές οργανώσεις.
- Οι προσπάθειες για την εξασφάλιση της εφαρμογής τοπικών και εθνικών σχεδίων για την αναχαίτιση της φυματίωσης.
- Η προσπάθεια για τη γεφύρωση του χάσματος ανάμεσα στους αναγκαίους και διαθέσιμους πόρους για τον έλεγχο της φυματίωσης, καθώς και για την επιτάχυνση της εξέλιξης νέων διαγνωστικών μεθόδων, φαρμάκων και εμβολίων».³¹⁵

Επίσης υπήρξε δέσμευση προς την κατεύθυνση της άμεσης ενίσχυσης:

- Του συστήματος δημόσιας υγείας και κοινωνικής πρόνοιας.
- Της εμπλοκής ευρέως φάσματος επαγγελματιών υγείας.
- Της διαθεσιμότητας ανθρώπινου δυναμικού, με ποιοτικά και ποσοτικά προσόντα για την αποτελεσματική μέριμνα κατά της φυματίωσης.
- Της επιστημονικά τεκμηριωμένης στρατηγικής για τη φυματίωση και της παρέμβασης μέσω ενισχυμένης επιτήρησης και παρακολούθησης της φυματίωσης.

- Της συνεργασίας μεταξύ των προγραμμάτων Φυματίωσης και HIV.
- Του συντονισμού των φορέων σε εθνικό και διεθνές επίπεδο.
- Της εμπλοκής της κοινωνίας και της υιοθέτησης της Στρατηγικής Εξάλειψης της Φυματίωσης (Stop TB Strategy) με τις ακόλουθες παραμέτρους:
- Διασφαλίζοντας την επέκταση και ενίσχυση της εφαρμογής υψηλής ποιότητας επιτήρησης (DOTS)
- Αναλαμβάνοντας την αντιμετώπιση των MDR-TB, XDR-TB, HIV-TB τύπων φυματίωσης καθώς και άλλων προβλημάτων, ιδιαίτερα σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου
- Ενσωματώνοντας τη φροντίδα της Φυματίωσης στη γενική φροντίδα παροχής υπηρεσιών υγείας και ενισχύοντας δραστηριότητες που αποσκοπούν στη βελτίωση του συστήματος υγείας
- Εμπλέκοντας όλους τους επαγγελματίες υγείας
- Ενδυναμώνοντας τους ασθενείς με φυματίωση και τις κοινότητές τους και εξαλείφοντας το στίγμα που τους συνοδεύει
- Πραγματοποιώντας και προωθώντας την έρευνα και την ανάπτυξη νέων διαγνωστικών μεθόδων, φαρμάκων και εμβολίων καθώς επίσης και λειτουργικών και προγραμματισμένων ερευνών³¹⁶

Οι οργάνωση Γιατροί Χωρίς Σύνορα (δελτίο τύπου, στις 12-11-08) επικρίνουν την Ε.Ε για ανεπαρκή χρηματοδότηση των προγραμμάτων έρευνας για νέα διαγνωστικά μέσα, φάρμακα και εμβόλια κατά της φυματίωσης.³¹⁷

3.5 Εθνικό πρόγραμμα ελέγχου της φυματίωσης

Η φυματίωση αποτελεί ακόμα και σήμερα την υπ' αριθμό ένα λοιμώδη αιτία θανάτου στον κόσμο. Καμία χώρα δεν είναι ελεύθερη από τη φυματίωση που φθάνει να είναι ενδημική στις περισσότερες φτωχές χώρες του κόσμου. Το 1/3 του πληθυσμού της γης έχει μολυνθεί χωρίς να παρουσιάζει συμπτώματα αλλά 5-10% θα αναπτύξουν νόσο κατά την διάρκεια της ζωής τους. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ) έχει εκτιμήσει ότι το 2001 υπήρχαν σχεδόν 20.000.000 περιπτώσεις φυματίωσης (8-9.000.000 νέες περιπτώσεις) και 1,8.000.000 θάνατοι. Με την σημερινή μεγάλη μετακίνηση πληθυσμών "**Κανένας δεν μπορεί να είναι ασφαλής αν όλοι δεν είναι ασφαλείς**", διακηρύσσει ο Π.Ο.Υ.

Έτσι το τεράστιο πρόβλημα φυματίωσης στην Ανατολική Ευρώπη και ειδικότερα ο εφιάλτης πιθανής ανίατης φυματίωσης (XDR-TB: Extensively drug resistant tuberculosis)

κινητοποίησε ολόκληρη την Γηραιά Ήπειρο. Σε συνάντησή τους οι Υπουργοί Υγείας κήρυξαν την φυματίωση "επείγον τοπικό πρόβλημα για την Ευρώπη" και ζήτησαν την πολύ μεγάλη αύξηση κονδυλίων για την αντιμετώπισή της ώστε να επιτευχθούν οι στόχοι του Global Plan to Stop Tb 2006-2015. Αυτοί είναι α) ο περιορισμός στο μισό της νοσηρότητας και των θανάτων από φυματίωση ως το 2015 και β) η **εκρίζωση της νόσου ως το 2050** σε παγκόσμια κλίμακα. Και όταν λέμε αύξηση κονδυλίων εννοούμε 56 δισεκατομμύρια δολάρια τα επόμενα τρία χρόνια. (Σημείωση: σύνολο δαπανών προϋπολογισμού της Ελλάδος για το 2007 53 δις ΕΥΡΩ).

Για να επιτευχθούν οι στόχοι του Global Plan to Stop Tb 2006-2015 ζητήθηκε από όλες τις Ευρωπαϊκές Χώρες η εκπόνηση Εθνικού Προγράμματος Ελέγχου της Φυματίωσης (ΕΠΕΦ). Η Επιτροπή Φυματίωσης του ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. (Σ. Η. Κωνσταντόπουλος (Πρόεδρος), Γ. Σπάλα, Ν. Σιαφάκας, Μ. Τουμπής, Ν. Γιατρομανωλάκης, Δ. Πατάκας, Δ. Μπούρος, Κ. Ζαχαριάς, Κ. Κωνσταντίνου, Β. Ταμβάκης, Κ. Τσιντιλής, Π. Σπυρίδης, Μ. Τσολιά, Ε. Μαρίνης, Σ. Καναβάκη, Λ. Ζέρβα, Γ. Παπουτσάκης) είχε ήδη ξεκινήσει την εκπόνηση ενός τέτοιου προγράμματος για την Ελλάδα, το οποίο ολοκληρώθηκε και είχε δοθεί για έγκριση στο Δ.Σ. του ΚΕΕΛΠΝΟ.

Το εθνικό πρόγραμμα ελέγχου της φυματίωσης στη χώρα μας² αποσκοπεί κατ' αρχήν στον έλεγχο και μακροπρόθεσμα στην εκρίζωση της νόσου. Το πρόγραμμα αυτό καλύπτει ολόκληρη τη χώρα και είναι ενσωματωμένο στο Εθνικό Σύστημα Υγείας. Οι υπηρεσίες που εμπλέκονται είναι άρτια οργανωμένες και συνεπείς και λαμβάνονται υπόψη οι τοπικές κοινωνικοοικονομικές συνθήκες, οι επιδημιολογικές παράμετροι της νόσου και οι απαιτήσεις του εξυπηρετούμενου πληθυσμού. Περιλαμβάνει δε όλα τα μέτρα ελέγχου της φυματίωσης καθώς και την επιτήρηση τόσο της νόσου όσο και των μέτρων ελέγχου της. Τα κύρια μέτρα ελέγχου της φυματίωσης είναι η ανίχνευση των νέων περιπτώσεων, η καλή θεραπεία των πασχόντων, η θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης, ο εμβολιασμός με BCG και ο έλεγχος διασποράς του μυκοβακτηριδίου.²

Η επιτήρηση της φυματίωσης επιτυγχάνεται με την καταγραφή και ανάλυση όλων των νέων κρουσμάτων, την αξιολόγηση των παραμέτρων της νόσου, όπως αυτές αναλύονται στη δήλωση νέου κρούσματος φυματίωσης, την παρακολούθηση και την ενδεχόμενη παρέμβαση. Η επιτήρηση μπορεί να είναι παθητική, οπότε υπάρχει ποσοστό υποδήλωσης ή ενεργητική, οπότε επιτυγχάνεται η ανεύρεση σχεδόν όλων των περιπτώσεων. Η τελευταία μέθοδος χρησιμοποιείται από πολλές αναπτυγμένες χώρες με περιοδικότητα (περίπου ανά πενταετία), προκειμένου, αφενός να καταγράφεται η ακριβής

επίπτωση της νόσου και αφετέρου να ελέγχεται το σύστημα καταγραφής και επιτήρησης. Η ανάλυση των στοιχείων αυτών παρέχει αντικειμενική ένδειξη του μεγέθους του προβλήματος της νόσου σε εθνικό ή περιφερειακό επίπεδο, των τάσεων της νόσου, των ενδεχομένων επιδημιών, την κατά ηλικία κατανομή, τον εντοπισμό της νόσου, την θετικότητα των πτυέλων και κατά συνέπεια την μολυσματικότητα και διασπορά του μυκοβακτηριδίου, την συμμετοχή των αλλοδαπών κ.ά. Με άλλα λόγια αποτυπώνει όλους τους παράγοντες νόσησης. Η αξιολόγηση των στοιχείων συντελείται τόσο σε εθνικό επίπεδο όσο και στους διεθνείς οργανισμούς επιτήρησης της νόσου. Η επιτήρηση πρέπει να επεκτείνεται και στις ειδικές περιπτώσεις της νόσου, όπως η πολυανθεκτική φυματίωση, η φυματίωση και AIDS, σε μετανάστες, σε μειονότητες, σε ιδρύματα, σε υποτροπές, σε αποτυχία θεραπείας, κ.ά.²

Οι οργανωτικές αρχές του εθνικού προγράμματος ελέγχου της φυματίωσης, περιλαμβάνουν τις ακόλουθες δραστηριότητες: Σχεδιασμό - Εφαρμογή - Επίβλεψη - Εκπαίδευση - Αξιολόγηση - Παρέμβαση και Ανατροφοδότηση πληροφοριών.

1. **Ο σχεδιασμός** περιλαμβάνει τους αντικειμενικούς σκοπούς, τους τρόπους και μεθοδεύσεις εργασίας, την καθηκοντολογία των εμπλεκομένων και τον προϋπολογισμό. Αφορά δε σε όλα τα επίπεδα των υγειονομικών υπηρεσιών.

2. **Η εφαρμογή** του προγράμματος ελέγχου της φυματίωσης απαιτεί την εξασφάλιση συμμετοχής όλων των επιπέδων λειτουργίας του προγράμματος όσον αφορά την διάθεση κονδυλίων και συσκευών υγειονομικού και μη υλικού, την εκπαίδευση προσωπικού, το σύστημα καταγραφής και αναφοράς στοιχείων καθώς και τη δυνατότητα διορθωτικών παρεμβάσεων.

3. **Η επίβλεψη** συντελείται από έμπειρο προσωπικό και περιλαμβάνει όχι μόνο τον έλεγχο εφαρμογής του προγράμματος, αλλά και την καθοδήγηση των εργαζομένων για αποδοτικότερη εργασία και ενδεχόμενες διορθωτικές παρεμβάσεις.

4. **Η εκπαίδευση** έχει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και τον έλεγχο της φυματίωσης, η οποία απευθύνεται στο κοινό και στους γιατρούς. Για το κοινό η αγωγή υγείας περιλαμβάνει ενημερωτικά προγράμματα, εκλαϊκευμένα φυλλάδια, αφίσες, παρουσιάσεις από ΜΜΕ κ.α. Όσον αφορά τους επαγγελματίες υγείας, η εκπαίδευση έχει ως στόχο την ενημέρωσή τους σε όλο το φάσμα στις φυματιολογίας, την ευαισθητοποίησή τους για την αναγκαιότητα ενημέρωσης των πασχόντων από φυματίωση και του περιβάλλοντος τους για τη σωστή αντιμετώπιση και θεραπεία της νόσου, την ανίχνευση νέων περιπτώσεων και την ανάγκη συμμόρφωσης προς τους κανόνες καταγραφής και επιτήρησης της νόσου.

5. Η **αξιολόγηση** του προγράμματος συντελείται με επιστημονική ανάλυση των στοιχείων ώστε να εκτιμάται η επίτευξη ή μη των στόχων.

6. Η **παρέμβαση**, όπου απαιτείται, αποσκοπεί στη βελτίωση και καλύτερη απόδοση του προγράμματος.

7. Η **ανατροφοδότηση** των πληροφοριών από την επεξεργασία των συλλεγόντων στοιχείων έχει ιδιαίτερη σημασία από πλευράς ενημέρωσης, εκτίμησης του επιτελούμενου έργου και ενδεχόμενων παρεμβάσεων. Η μηχανοργάνωση του Προγράμματος Ελέγχου της Φυματίωσης και η χρήση του διαδικτύου εξασφαλίζουν την άμεση και σε πραγματικό χρόνο διακίνηση των πληροφοριών.²

Για τους σκοπούς αυτούς συγκροτήθηκε στο ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. η Επιτροπή Φυματίωσης που επιφορτίστηκε με την κατάρτιση σύγχρονου αντιφυματικού προγράμματος στη χώρα μας. Η κατάρτιση του προγράμματος ολοκληρώθηκε το 2007 και το πρόγραμμα κατατέθηκε στις αρμόδιες υπηρεσίες. Η Επιτροπή θεώρησε επείγουσα την ανάγκη για άμεση εφαρμογή του αντιφυματικού προγράμματος προκειμένου να αντιμετωπισθεί σφαιρικά και διαχρονικά το πρόβλημα της φυματίωσης στη χώρα μας.³¹⁸

Αν και το πρόγραμμα ελέγχου της φυματίωσης είναι πλήρως ενσωματωμένο στο Εθνικό Σύστημα Υγείας, η επιτροπή πρότεινε την οργάνωση των υπηρεσιών σε τρία διακριτά επίπεδα:

1^ο Το Περιφερειακό Επίπεδο

Το Περιφερειακό Επίπεδο αποτελεί το 1^ο επίπεδο εφαρμογής του αντιφυματικού προγράμματος και περιλαμβάνει τα Κέντρα Υγείας, τα Ιατρεία Οργανισμών και Ταμείων, τα Αντιφυματικά Ιατρεία, τα Πνευμονολογικά-Φυματιολογικά Ιατρεία των Νοσοκομείων του ΕΣΥ και των Ιδιωτικών Νοσηλευτηρίων και τις Υγειονομικές Υπηρεσίες των Ενόπλων Δυνάμεων. Το επίπεδο αυτό πρέπει να στελεχώνεται με κατάλληλο προσωπικό ώστε να τηρούνται οι αρχές του αντιφυματικού προγράμματος, να συλλέγονται τα απαραίτητα στοιχεία και να υποβάλλονται στο 2^ο ή 3^ο επίπεδο. Το κάθε ιατρείο του 1^{ου} Επιπέδου θα πρέπει να είναι συνδεδεμένο με Μικροβιολογικό Εργαστήριο 1^{ου} και 2^{ου} Επιπέδου, ώστε να καλύπτει τις ανάγκες του για εργαστηριακή διάγνωση της φυματίωσης. Το Αντιφυματικό Ιατρείο είναι το βασικό κύτταρο εφαρμογής του ΕΠΕΦ και βρίσκεται σε μόνιμη επικοινωνία με την Διεύθυνση Δημόσιας Υγείας (ΔΔΥ) της αντίστοιχης Περιφέρειας. Οι δύο αυτοί φορείς λειτουργούν ως μόνιμο αλληλοσυμπληρούμενο δίπολο. Για να ανταπεξέλθει το Αντιφυματικό Ιατρείο στο ρόλο του προτείνεται:

α) Η συμπλήρωση του χάρτη με πλήρη στελέχωση και λειτουργία Αντιφυματικών Ιατρείων σε όλους τους Νομούς της χώρας και η ένταξή τους σε Πνευμονολογικές Κλινικές. Εφόσον αυτό δεν απαιτεί δημιουργία νέων θέσεων είναι χρήσιμο οι Πανεπιστημιακές Πνευμονολογικές Κλινικές να έχουν ξεχωριστό Αντιφυματικό Ιατρείο επιπλέον αυτού που υπάρχει στον αντίστοιχο Νομό.

β) Ο εκσυγχρονισμός των Αντιφυματικών Ιατρείων κυρίως με σύγχρονα ηλεκτρονικά μέσα, γραμματειακή υποστήριξη και γενναία ενίσχυση με Επισκέπτες Υγείας. Το σύγχρονο αυτό Αντιφυματικό Ιατρείο θα πρέπει: i) να έχει δυνατότητα συνεχούς, άμεσης, ηλεκτρονικής επικοινωνίας με το Κέντρο, την ΔΔΥ της Περιφέρειας και τα άλλα περιφερειακά ιατρεία. ii) να παρέχει υπηρεσίες (ιατρική, συμβουλευτική, κ.α.) καθημερινά σε κατάλληλο ωράριο ώστε iii) κάθε ασθενής να ξέρει με ποιον να επικοινωνεί, όταν χρειάζεται, άμεσα ή τηλεφωνικά.

γ) Η αξιοποίηση, τόσο για την ελεγχόμενη χορήγηση φαρμάκων, όσο και για την καθημερινή φροντίδα των ασθενών, του δικτύου «Βοήθεια Στο Σπίτι», που είναι απλωμένο στους Καποδιστριακούς Δήμους ολόκληρης της χώρας.

δ) Η δημιουργία δίπολου μονίμου επικοινωνίας του Αντιφυματικού Ιατρείου με την ΔΔΥ της αντίστοιχης Περιφέρειας.

ε) Να υπάρξει ειδική μέριμνα για την παρακολούθηση παιδιών με φυματίωση ύστερα από συνεννόηση με τους φορείς της Παιδιατρικής επιστημονικής κοινότητας. Έτσι προτείνεται να δημιουργηθούν για την αντιμετώπιση των παιδιών με φυματιώδη λοίμωξη ή νόσο, ειδικά Παιδιατρικά Ιατρεία. Τα Ιατρεία αυτά θα βρίσκονται σε άμεση και συνεχή συνεργασία με τα Αντιφυματικά Ιατρεία. Στις περιοχές που δεν υπάρχουν τέτοια ειδικά ιατρεία, η αντιμετώπιση θα γίνεται με συνεργασία Αντιφυματικών Ιατρείων και αντίστοιχου Γενικού Παιδιατρικού Ιατρείου. Υπεύθυνοι στα ιατρεία αυτά πρέπει να είναι κατά προτίμηση παιδίατροι με εξειδίκευση στη λοιμοξιολογία ή πνευμονολογία. Αν αυτό δεν είναι δυνατό, τα ιατρεία μπορούν να στελεχωθούν με παιδίατρος που έχουν ειδικό ενδιαφέρον, εκπαίδευση και εμπειρία στη φυματίωση της παιδικής ηλικίας. Προτείνεται η δημιουργία ενός ειδικού ιατρείου φυματίωσης σε κάθε Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική σε όλη τη χώρα.

2^ο Υγειονομικές Υπηρεσίες Διοικητικών Περιφερειών και Υγειονομικών Περιφερειών

Οι Υπηρεσίες Δημόσιας Υγείας των Περιφερειών αποτελούν το 2^ο επίπεδο του Αντιφυματικού προγράμματος και πρέπει να είναι στελεχωμένες με Ιατρό και Επισκέπτριες Υγείας, ώστε να είναι σε θέση να εκτελούν τα κάτωθι:

α. Συγκέντρωση και επεξεργασία των Δελτίων Δήλωσης της Φυματίωσης, προβαίνοντας σε σχετικές παρεμβάσεις.

β. Υποβολή των στοιχείων συγκεντρωτικά στο Κεντρικό Επίπεδο.

γ. Επιδημιολογική διερεύνηση στο περιβάλλον του φυματικού, μετά από σχετική δήλωση κρούσματος.

δ. Εφαρμογή των εμβολιαστικών προγραμμάτων με BCG.

ε. Επιτήρηση εφαρμογής του αντιφυματικού προγράμματος στην περιοχή ευθύνης τους.

Οι υπηρεσίες υγείας της Περιφέρειας συνεργάζονται με τα πνευμονολογικά-φυματιολογικά ιατρεία και τις αρμόδιες υπηρεσίες της Υγειονομικής Περιφέρειας που έχουν αμιγώς συντονιστικό ρόλο.

3^ο Υπηρεσίες του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης

Οι Υπηρεσίες του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, που αποτελούν το 3^ο επίπεδο Επιτήρησης της φυματίωσης, είναι η Διεύθυνση Δημόσιας Υγιεινής και το ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ, ως επιτηρούσα αρχή, με το Τμήμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης, το Γραφείο Φυματίωσης και την Επιστημονική Επιτροπή Φυματίωσης.

Στο επίπεδο αυτό πρέπει να συλλέγονται τα συγκεντρωτικά στοιχεία Επιτήρησης, να επεξεργάζονται και με βάση: i) τα εξ' αυτών συμπεράσματα και παρατηρήσεις, ii) τα συμπεράσματα των ερευνητικών προγραμμάτων των Πανεπιστημιακών Εργαστηρίων, του Εθνικού Κέντρου Αναφοράς Μυκοβακτηριδίων, του Ινστιτούτου Έρευνας Νοσημάτων Θώρακος και άλλων φορέων, iii) τις προτάσεις Επιστημονικών Επιτροπών και iv) την Διεθνή εμπειρία και πρακτική, να γίνονται παρεμβάσεις και να καθορίζεται η τακτική εφαρμογής του αντιφυματικού προγράμματος.

Το Κεντρικό αυτό επίπεδο πρέπει να στελεχωθεί με Ιατρούς Πνευμονολόγους, Επισκέπτες/τριες Υγείας και Νοσηλευτές.

Το Ινστιτούτο Έρευνας Νοσημάτων Θώρακος πρέπει να αναβαθμιστεί και να στελεχωθεί κατά τρόπο ώστε, να είναι σε θέση να ανταποκριθεί στην αποστολή του, που είναι παραγωγή διεθνούς επιπέδου έρευνας για την φυματίωση στην Ελλάδα.

Η Επιτροπή εκτίμησε επίσης ποια είναι η κατάσταση στην Ελλάδα σήμερα και πως θα καταστεί δυνατή η επίτευξη των στόχων του Π.Ο.Υ. . Ως σημαντικότερα προβλήματα αναγνωρίστηκαν:

1. **Η έλλειψη νομοθετικού πλαισίου** και ακόμη περισσότερο η ανεπάρκεια εφαρμογής μέτρων για την αντιμετώπιση καθημερινών προβλημάτων. Έτσι, π.χ. δεν υπάρχει νόμος που να υποχρεώνει τον απείθαρχο ασθενή να πάρει την θεραπεία του κ.α.

2. **Η υποδήλωση των κρουσμάτων.** Από παλαιότερες εργασίες είχε φανεί ότι στην Ελλάδα δηλώνεται περίπου το 1/3 των περιπτώσεων φυματίωσης που θεραπεύονται. Φαίνεται ότι αυτή η κατάσταση δεν έχει αλλάξει. Έτσι ο Π.Ο.Υ. δεν δέχεται στα επίσημα έγγραφά του αυτό που δηλώνουν οι Ελληνικές Υγειονομικές Αρχές (7 νέες περιπτώσεις/100.000/έτος) και θεωρεί ως πραγματικό αριθμό: 19/100.000 για το 2004. Η Επιτροπή προτείνει να υπάρχει δικλείδα ασφαλείας. Δηλαδή:

α) να μην δίνονται εξιτήρια από τα νοσοκομεία αν δεν συμπληρώνεται η σχετική δήλωση και στη συνέχεια,

β) ο φαρμακοποιός, πριν εκτελέσει την συνταγή, να συμπληρώνει και αυτός δήλωση ή να βεβαιώνει ότι υπάρχει σχετική δήλωση και

γ) να καθιερωθεί ελεγχόμενη συνταγογραφία των αντιφυματικών φαρμάκων.

3. **Η αποδιοργάνωση, ο αποσυντονισμός και η σύγχυση στόχων και φορέων** του αντιφυματικού αγώνα. Ενώ, από τη δεκαετία του 1960 υπάρχουν νόμοι και επαρκής υποδομή, δεν έχουν ποτέ εφαρμοστεί πλήρως. Για να ερευνηθεί ποια είναι η πραγματική κατάσταση σήμερα, γίνεται πιλοτικό πρόγραμμα σε Ήπειρο και Κρήτη. Οι πρώτες διαπιστώσεις είναι ότι σε κάποιους Νομούς δεν υπάρχει Αντιφυματικό Ιατρείο, σε άλλους δεν γίνονται οι στοιχειώδεις μικροβιολογικές εξετάσεις, ενώ σε Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ο έλεγχος με άμεση μικροσκοπική εξέταση πτυέλων γίνεται μία φορά την εβδομάδα.

Έτσι προτείνονται:

α) Η συμπλήρωση του χάρτη με στελέχωση των Αντιφυματικών Ιατρείων όλων των Νομών της χώρας, η ένταξή τους σε Πνευμονολογικές Κλινικές, ο εκσυγχρονισμός τους (κυρίως με σύγχρονα ηλεκτρονικά μέσα), η πλήρης στελέχωσή τους και η γενναία ενίσχυση σε παραϊατρικό προσωπικό (όπως Επισκέπτες Υγείας). Είναι ο μόνος τρόπος να επιτευχθεί άμεσα ελεγχόμενη χορήγηση αντιφυματικών φαρμάκων (DOTS), τουλάχιστον στην αρχή, κάτι που αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση επιτυχίας οποιουδήποτε προγράμματος ελέγχου φυματίωσης. Στη συνέχεια μπορούμε να στηριχθούμε σε μεγάλο βαθμό- τόσο για την ελεγχόμενη χορήγηση όσο και για την καθημερινή φροντίδα των ασθενών- στο τεράστιο δίκτυο «Βοήθεια Στο Σπίτι» που είναι απλωμένο στους Καποδιστριακούς Δήμους ολόκληρης της χώρας. Έτσι οργανωμένο, το Αντιφυματικό

Ιατρείο θα αποτελεί δίπολο μονίμου επικοινωνίας με την Διεύθυνση Δημόσιας Υγείας της αντίστοιχης Νομαρχίας.

β) Η ενίσχυση του Ειδικού Ιατρείου αντιμετώπισης πολυανθεκτικών μορφών φυματίωσης των Αθηνών και ενεργοποίηση αντίστοιχου στην Θεσσαλονίκη. Τα δύο αυτά ειδικά ιατρεία θα είναι οι μόνοι φορείς για την κατ' αρχήν αντιμετώπιση πολυανθεκτικών μορφών φυματίωσης. Έτσι μόνο θα αποφύγουμε αυτό που ήδη έχει γίνει στην Ανατολική Ευρώπη, όπου κακή χρήση των δευτερευόντων αντιφυματικών φαρμάκων (που αποτελούν την τελευταία γραμμή άμυνας απέναντι στην φυματίωση), έχει αρχίσει να δημιουργεί εξαιρετικά ανθεκτικά στελέχη μυκοβακτηριδίων φυματίωσης (extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB)). Για τα στελέχη αυτά δεν υπάρχει θεραπεία σήμερα και αν επικρατήσουν, θα επιστρέψουμε στην προ R.Koch εποχή και θα θεραπεύουμε την φυματίωση με ηλιοθεραπεία.

γ) Η διαβάθμιση της μικροβιολογικής κάλυψης σε τρία επίπεδα με βάση σχετική πιστοποίηση όλων των Εργαστηρίων του ΕΠΕΦ. Τα επίπεδα αυτά είναι: i) **στοιχειώδης** (Νομαρχιακά Γενικά Νοσοκομεία) για απλή εξέταση και καλλιέργειες, ii) **πλήρης** (Νοσοκομεία Νοσημάτων Θώρακος και Πανεπιστημιακά) και iii) **Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μυκοβακτηριδίων** το οποίο έχει ανάγκη ενίσχυσης σε προσωπικό και υποδομή. Το ταχύτερο δυνατόν πρέπει να οργανωθεί αντίστοιχο και στην Θεσσαλονίκη.

Η Επιτροπή δεν μπορεί θεσμικά να εκτιμήσει το ακριβές κόστος του Προγράμματος αλλά εκτιμάται ότι είναι πολύ χαμηλό αφού τα έξοδα αφορούν κυρίως σε διοικητικές παρεμβάσεις που αναφέρονται στους εξής τομείς δράσης:³¹⁹

α) Εξοπλισμός, εκσυγχρονισμός Αντιφυματικών Ιατρείων. Ο ηλεκτρονικός εξοπλισμός είτε υπάρχει, είτε θα έπρεπε να υπάρχει ήδη στα Νοσοκομεία. Η ηλεκτρονική επικοινωνία (e-mail) μπορεί επίσης να καλυφθεί από τις υπηρεσίες του Νοσοκομείου. Οι Επισκέπτες Υγείας υπάρχουν σε μεγάλο βαθμό.

β) Στελέχωση με ιατρικό προσωπικό. Θα ζητηθεί κατά προτεραιότητα προκήρυξη θέσεων που υπάρχουν και έχουν ήδη ζητήσει τα διάφορα Νοσοκομεία. Στις ελάχιστες Περιφέρειες που ίσως δεν υπάρχουν τέτοιες θέσεις πρέπει να δημιουργηθούν, αλλά σε δεύτερη φάση.

γ) Ενσωμάτωση Αντιφυματικών Ιατρείων σε Πνευμονολογικές Κλινικές. Αποτελεί διοικητικό μέτρο άνευ κόστους.

δ) Ενίσχυση Εθνικού Κέντρου Αναφοράς Μυκοβακτηριδίων (Μικροβιολογικού Εργαστηρίου του Ν.Ν.Θ.Α.) και Ειδικών Ιατρείων πολυανθεκτικών μορφών φυματίωσης. Η μόνη δράση με κόστος αλλά και τεράστιο όφελος.

ε) Ενίσχυση προγραμμάτων/δράσεων για την φυματίωση από τα λειτουργικά έξοδα του ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.

Το Γραφείο Φυματίωσης του Τμήματος Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης του ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. συλλέγει και αναλύει λεπτομερώς τα μερικώς έστω δηλούμενα στοιχεία και τα αποτελέσματα κοινοποιούνται σε όλους τους εμπλεκόμενους. Οι ανωτέρω φορείς επιλαμβάνονται επίσης των διαφόρων προβλημάτων που κατά καιρούς προκύπτουν περί τη φυματίωση.²

Η εφαρμογή των Εθνικών Προγραμμάτων Ελέγχου της Φυματίωσης αποτελεί τη βασική προϋπόθεση ελέγχου της νόσου στις αναπτυσσόμενες χώρες και εκρίζωσής της στις αναπτυγμένες. Κάθε χώρα εφαρμόζει το πρόγραμμά της, ανάλογα με τη βούληση και τις δυνατότητές της. Ο Π.Ο.Υ. και άλλες διεθνείς οργανώσεις με ενδιαφέρον για την παγκόσμια υγεία, καταβάλλουν κάθε δυνατή προσπάθεια ενίσχυσης των προγραμμάτων αυτών, είτε με τη συμβουλευτική, είτε με την οικονομική και τεχνική βοήθεια στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η υποδήλωση της νόσου σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. εκτιμάται ότι υπήρχε πάντοτε και αυτό θεωρείται ότι αντανάκλα ένα μη ικανοποιητικό εθνικό αντιφυματικό πρόγραμμα.³⁶

Το Εθνικό Πρόγραμμα Ελέγχου της Φυματίωσης υιοθετήθηκε από το Υπουργείο και εντάχθηκε στο Εθνικό Σχέδιο Δράσης για την Πρόληψη των Μεταδοτικών Νοσημάτων (2008-2012) που αποτελεί μέρος του Εθνικού Σχεδίου Δράσης για την Δημόσια Υγεία.² Και όχι μόνο αυτό. Έχει γίνει οικονομοτεχνική μελέτη που προβλέπει σημαντικά κονδύλια για την φυματίωση και κυρίως «για την επίτευξη των στόχων του Εθνικού Προγράμματος Ελέγχου της Φυματίωσης».²

Όμως, η εφαρμογή του προγράμματος δεν άρχισε ποτέ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

Φυματίωση και επαγγελματικά νοσήματα του πνεύμονα

4.1 Εισαγωγή

Οι περισσότερες νόσοι των πνευμόνων προκαλούνται κυρίως από εισπνοή επιβλαβούς υλικού, είτε αυτό είναι μικροοργανισμοί, όπως καπνός τσιγάρου, είτε αλλεργιογόνα ή άλλα σωματίδια. Αυτές, οι ευρείες κατηγορίες ουσιών μπορεί να βρίσκονται στο περιβάλλον. Πολλές όμως από αυτές μπορεί να βρίσκονται και στο χώρο εργασίας σε μεγαλύτερες ποσότητες, ως αποτέλεσμα βιομηχανικών διεργασιών. Κατά συνέπεια, ένα μεγάλο φάσμα πνευμονικών αντιδράσεων μπορεί να συμβεί σαν αποτέλεσμα της επαφής του ατόμου με τις ουσίες αυτές στο χώρο εργασίας. Κάνοντας μια ιστορική αναδρομή μπορούμε να πούμε ότι είναι πολύ πιθανόν ο άνθρωπος να υπέφερε από παθήσεις του αναπνευστικού από τον καιρό της αλλαγής του τρόπου σίτισής του, όταν δηλαδή πέρασε από το κυνήγι στη γεωργία. Η πρώτη όμως γραπτή αναφορά δύσπνοιας περιγράφεται από τον Ramazzini, τον πατέρα της ιατρικής της εργασίας, το 1713. Τα βλαπτικά αποτελέσματα της εξόρυξης μεταλλευμάτων χρονολογούνται, πιθανόν, από τα προϊστορικά χρόνια όταν ο άνθρωπος άρχισε να σκάβει στο υπέδαφος για σχιστόλιθους που θα του χρησίμευαν στην κατασκευή όπλων (βέλη, τσεκούρια) εκθέτοντας τον εαυτό του σε σκόνη χαλαζία. Κατά την Ρωμαϊκή εποχή την εξόρυξη πετρωμάτων την έκαναν μόνο οι δούλοι και οι κατάδικοι, γιατί η δουλειά αυτή θεωρούνταν επικίνδυνη. Το 1556 ο Georgius Agricola αναφέρει τους κινδύνους ασφυξίας σε εργασίες στο υπέδαφος λόγω αναθυμιάσεων και κατέδειξε ότι η δύσπνοια που προέρχεται από σκόνη ευθύνεται για τον θάνατο πολλών εργατών σε ορυχεία. Αυτή η άποψη επιβεβαιώθηκε κατά την διάρκεια της βιομηχανικής επανάστασης. Στα μισά του 19^{ου} αιώνα διαφοροποιήθηκε η πυριτίαση από τη φυματίωση και περιγράφηκε η νόσος των ανθρακωρύχων στους Σκοτσέζους. Τον 20^ο αιώνα αναγνωρίστηκαν πολλές παθήσεις του πνεύμονα που οφειλόταν στην έκθεση σε βλαβερές ουσίες στο χώρο εργασίας. Για παράδειγμα, ο αμίαντος σχετίστηκε με την πνευμονική ίνωση το 1930 , με τον καρκίνο του πνεύμονα το 1949, και με το μεσοθηλίωμα το 1960. Ο κόσμος σήμερα έχει συνειδητοποιήσει τους πιθανούς κινδύνους που υπάρχουν στους χώρους εργασίας από μια σειρά ατυχημάτων που συμβαίνουν εκεί, με πιο πρόσφατο παράδειγμα, και όχι το μοναδικό, αυτό που είχε χιλιάδες θύματα το 1985 στην Ινδία με τη διαφυγή δηλητηριωδών βιομηχανικών αερίων.³²⁰

4.2 Επάγγελμα και Φυματίωση

Η φυματίωση δεν αποτελεί πρόβλημα μόνο για την δημόσια υγεία αλλά περιλαμβάνεται πλέον στα επαγγελματικά νοσήματα καθώς μπορεί να σχετίζεται άμεσα με την εργασία.⁶⁵ Το ίδρυμα Επαγγελματικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Goethe της Φρανκφούρτης έκανε έρευνα για τον επαγγελματικό κίνδυνο φυματίωσης ,αξιοποιώντας στοιχεία της τράπεζας Medline από το 1966. Η έρευνα αυτή οδήγησε σε αναθεώρηση των υπαρχόντων επιδημιολογικών ερευνών και στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος φυματίωσης είναι αυξημένος στις ακόλουθες επαγγελματικές ομάδες:

α) υπάλληλοι νοσοκομείων και όσοι εισέρχονται σε θαλάμους ασθενών με φυματίωση όπως

- ✓ νοσηλευτές που νοσηλεύουν φυματικούς, οροθετικούς ή εθισμένους σε τοξικές ουσίες ασθενείς,
- ✓ μικροβιολόγοι και όσοι εργάζονται στα μικροβιολογικά εργαστήρια,
- ✓ πνευμονολόγοι, παθολόγοι και φυσιοθεραπευτές,
- ✓ αναισθησιολόγοι-χειρουργοί-ψυχίατροι- εργαζόμενοι σε νεκροτομία

β) εργαζόμενοι εκτός νοσοκομείου όπως

- ✓ διαχειριστές νεκρών σωμάτων
- ✓ οικιακοί βοηθοί
- ✓ υπάλληλοι φυλακών

Παρόλα αυτά, τα επιδημιολογικά στοιχεία είναι περιορισμένα για όλα τα επαγγέλματα, με εξαίρεση τους νοσηλευτές. Υπάρχει ανάγκη να συμπεριληφθεί στις έρευνες για τους επαγγελματικούς παράγοντες κινδύνου της φυματίωσης ο καθορισμός έκθεσης κάθε ομάδας εργαζομένων στο μυκοβακτηρίδιο με μοριακές επιδημιολογικές μεθόδους.¹⁴⁵

Οι περισσότεροι άνθρωποι ηλικίας 17-65 ετών, και σε πολλές χώρες από πολύ μικρότερες ηλικίες, δουλεύουν σε ατομικό αλλά κυρίως σε ομαδικό επίπεδο για επτά και περισσότερες ώρες ημερησίως, 35 ώρες την εβδομάδα, 140 ώρες τον μήνα, 1540 ώρες το χρόνο και 75460 ώρες μέχρι την συνταξιοδότηση. Με δεδομένο ότι η φυματίωση μεταδίδεται αερογενώς με την εισπνοή μολυσμένων σταγονιδίων είναι δυνατόν κάτω από κατάλληλες συνθήκες, στον ίδιο εργασιακό χώρο να υπάρξει μόλυνση από άτομο που νοσεί από ανοικτή φυματίωση των πνευμόνων. Ο Snider κατέταξε τα επαγγέλματα και τις κοινωνικές ομάδες ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισης της φυματίωσης σε τρεις κατηγορίες:⁶⁵

A) Εργασίες ατόμων με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο

1. Οικονομικοί μετανάστες

2. Εργάτες πλυντηρίων

3. Δεσμοφύλακες

4. Εργάτες παρασκευής τροφίμων

5. Ανειδίκευτοι χειρώνακτες εργάτες

B) Επαγγέλματα με μεγάλη εμφάνιση φυματίωσης λόγω αυξημένης ευαισθησίας

1. Εργαζόμενοι σε επαφή με το πυρίτιο

2. Εργάτες ορυχείων-λατομείων

3. Εργαζόμενοι στη βιομηχανία κεραμικών, επεξεργασίας σιδήρου-χάλυβα

4. Εργαζόμενοι στη διάνοιξη σηράγγων

Γ) Επαγγέλματα με αυξημένη έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο

1. Εργαζόμενοι στο χώρο της υγείας

2. Εργαζόμενοι σε γηροκομεία, ιδρύματα χρονίως πασχόντων, ξενώνες αστέγων, σωφρονιστικά καταστήματα, κέντρα αποτοξίνωσης

3. Ασχολούμενοι με τη φροντίδα καθώς και σε πειραματικές έρευνες ζώων (*M.bovis*)

4. Εργαζόμενοι σε γραφεία κηδειών

4.2.1 Εργασίες ατόμων με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο

Η παρατηρούμενη αυξημένη συχνότητα στην κατηγορία αυτή δεν έχει άμεση σχέση με την εργασία αλλά οφείλεται κυρίως στην συνύπαρξη στον ίδιο εργασιακό χώρο πολλών ατόμων από χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (π.χ. μετανάστες από χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης), με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης φυματίωσης από το λοιπό πληθυσμό και επομένως μεγαλύτερη πιθανότητα μόλυνσης κατά την διάρκεια της εργασίας. Αυτό αποδεικνύεται από μια σειρά μελετών σε μετανάστες, σε ανέργους, σε εργάτες σε περιοχές κάποιων χωρών.^{65,144}

Μελέτη σε 158 άστεγους λαθρομετανάστες στην Αθήνα, από τους οποίους οι 102 ελέγχθηκαν για φυματίωση, 48 (47%) είχαν θετική δερμοαντίδραση mantoux, ενώ θετική ακτινογραφία θώρακος και θετικά πτύελα για βακίλους του Koch βρέθηκαν σε 11 (10,7%) άτομα.³²¹

Σε εργασία στη Βόρεια Ελλάδα, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, με τιμές σαφώς υψηλότερες για τους μετανάστες. Οι διαφορές αυτές αφορούν στις αναλογίες θετικότητας των άμεσων παρασκευασμάτων πτυέλων καθώς και των καλλιεργείων, στην παρουσία ινωδών στοιχείων στην ακτινογραφία θώρακα (παρά το νεαρότερο στις ηλικίας

των μεταναστών ασθενών 20-40 ετών) και στο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό φυματίωσης.³²²

Είναι γνωστό ότι η ανεργία συμβάλλει στο χαμηλό κοινωνικοοικονομικό και βιοτικό επίπεδο με συνέπειες στην υγεία των ανθρώπων. Σε έρευνα στην Ινδία το 1999 όπου ο άνεργος πληθυσμός υπολογιζόταν σε 37,2 εκατομμύρια βρέθηκε ότι ήταν σημαντική η επικράτηση της φυματίωσης σε ανέργους και σε ανειδίκευτους εργάτες.³²³

Στην Γαλλία, σε βόρειο προάστιο του Παρισιού, το 1984 έγινε έρευνα σε αυτούς που είχαν χρησιμοποιήσει υπηρεσίες υγείας και βρέθηκε ότι στις 578 περιπτώσεις με φυματίωση υπήρχαν 34 διαφορετικές υπηκοότητες εκ των οποίων 190 (33%) ήταν Γάλλοι, 87(15%) Αλγερινοί, 83(14%) από το Μαλλί. Η μελέτη κατέδειξε ότι η φυματίωση ήταν 6 φορές υψηλότερη στους Αλγερινούς και 39 φορές υψηλότερη στον πληθυσμό από το Μάλι σε σχέση με τους Γάλλους της μελέτης.³²⁴

Μελέτη το 2005, επίσης στη Γαλλία, έδειξε ότι τα ποσοστά πασχόντων από φυματίωση ήταν υψηλότερα σε μερικές ομάδες πληθυσμού, όπως σε άτομα γεννημένα στο εξωτερικό ($41,5/10^5$), και ειδικά σε εκείνους που ήταν γεννημένοι σε χώρες της Αφρικής κάτω από τη Σαχάρα ($160/10^5$), και σε εκείνους που πρόσφατα (<2 έτη) μετανάστευσαν στη Γαλλία ($251/10^5$), στους άστεγους ($214/10^5$) και στα πρόσωπα ηλικίας >80 έτη ($21,7/10^5$).³²⁵

4.2.2 Επαγγέλματα με μεγάλη εμφάνιση φυματίωσης λόγω αυξημένης ευαισθησίας

Στην κατηγορία αυτή φαίνεται να υπάρχει πραγματική σχέση ανάμεσα στο είδος της εργασίας και της μόλυνσης με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Τα πιθανά αίτια αυτής της σχέσης, όπως έχουν καταγραφεί μέσα από έρευνες, ανευρίσκονται στη μειονεκτική λειτουργία των κυψελιδικών μακροφάγων. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν κάποιες ασθένειες που είναι αποτέλεσμα του εργασιακού περιβάλλοντος. Ως τέτοιες χαρακτηρίζονται η πυριτίαση και η νόσος των ανθρακωρύχων.⁶⁵ Οι ασθένειες αυτές αποτρέπονται με την αποφυγή εισπνοής σκόνης που περιέχει κρυστάλλους πυριτίου, φορώντας ειδικές μάσκες και με επαρκή εξαερισμό του χώρου εργασίας. Η Άλις Χάμιλτον (1869-1970), σε μελέτες που πραγματοποίησε με τη συνεργασία παθολόγων και υγιεινολόγων για την πυριτίαση στις ΗΠΑ, κατέληξε στο συμπέρασμα: «προφανώς ο τρόπος να σταματήσει η πυριτίαση είναι να αποτραπεί ο σχηματισμός της σκόνης και να επιτευχθεί η διαφυγή της σκόνης από το εργασιακό περιβάλλον».³²⁶

Στο ξεκίνημα του 20ού αιώνα στις Η.Π.Α., η εισαγωγή των αεροκίνητων εργαλείων κοπής γρανίτη στη βιομηχανία ακολουθήθηκε από μια δραματική άνοδο στο ποσοστό θανάτου από πυριτίαση. Προς το τέλος της δεκαετίας του '30 θεσπίστηκαν τα μέτρα ελέγχου της σκόνης και ο αριθμός καινούριων περιπτώσεων της ασθένειας μειώθηκε βαθμιαία, μέχρι που εκμηδενίστηκε το 1967. Στην Ελβετία, στη δεκαετία του '70 και τη δεκαετία του '80, οι πιο αυστηροί έλεγχοι οδήγησαν σε εξαπλάσια μείωση του αριθμού περιπτώσεων πυριτίασης το χρόνο.³²⁶

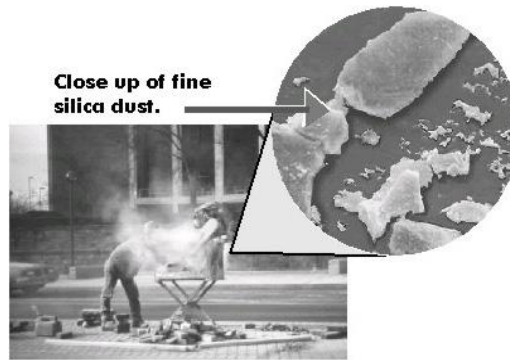
Η θέση του Π.Ο.Υ. για τον περιορισμό της πυριτίασης είναι η παρακολούθηση της υγείας των εργαζομένων και η έγκαιρη διάγνωση των συμπτωμάτων. Λαμβάνοντας υπόψη το παγκόσμιο μέγεθος της επαγγελματικής έκθεσης στη σκόνη, την επικράτηση της πυριτίασης και άλλων επαγγελματικών ασθενειών (π.χ. νόσος των ανθρακωρύχων) σχετικών με σκόνη, καθώς επίσης και μια οξεία ανάγκη για αυξανόμενη προληπτική δράση, η Π.Ο.Υ. άρχισε προγράμματα εκπαίδευσης στις αναπτυσσόμενες χώρες, σχετικά με την πρόληψη και τον έλεγχο της έκθεσης στη σκόνη που δημιουργείται στο περιβάλλον εργασίας.³²⁶

Το πρόγραμμα καλύπτει θέματα όπως:

- ✓ χαρακτηριστικά της σκόνης και των πηγών της
- ✓ αναγνώριση και αξιολόγηση του προβλήματος
- ✓ διαθέσιμα τεχνικά και προσωπικά μέτρα για να αποτραπεί ή να ελεγχθεί η παραγωγή, η απελευθέρωση και η διάδοση της σκόνης στον εργασιακό χώρο
- ✓ ένταξη των μέτρων ελέγχου σε αποτελεσματικά και βιώσιμα προγράμματα.

4.2.2.1 Η Πυριτίαση

Η εργασία στα ορυχεία, τα λατομεία, τα χυτήρια, στα εργοτάξια οικοδομών, στην κατασκευή του γυαλιού, της κεραμικής και της λείανσης μετάλλων ή πέτρας (αμμοβολή) είναι ιδιαίτερα επικίνδυνα για την ανάπτυξη της πυριτίασης. Η πυριτίαση είναι μια νόσος που προσβάλλει τους πνεύμονες. Η σκόνη του πυριτίου (Εικ. 4.1) απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια των εργασιών σύνθλιψης ή σπασίματος της άμμου, του σκυροδέματος και μερικών μεταλλευμάτων.^{326,327}



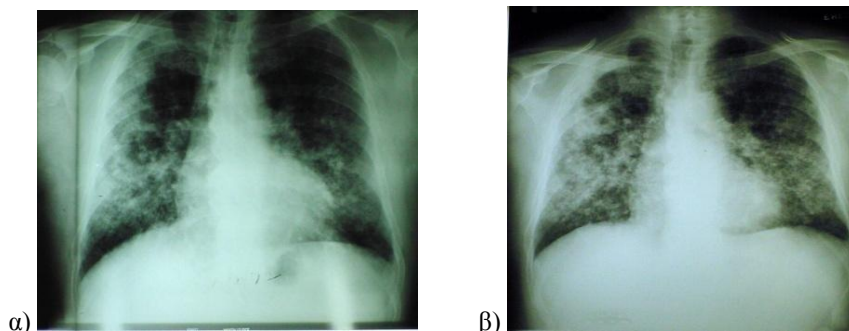
Εικόνα 4.1: Εργάτης εκτεθειμένος σε σκόνη³²⁸

Η οξεία πυριτίαση αναπτύσσεται μετά από μήνες σαν απάντηση σε υπερβολικά βαριά έκθεση, όπως στην αμμοβολή ή το ξηρό τρυπάνι. Η έκθεση λίγων ετών (5) σε σκόνη με υψηλή περιεκτικότητα $>100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ σε κρυσταλλικό πυρίτιο είναι ικανή να προκαλέσει επιταχυνόμενη πυριτίαση (Εικ. 4.2). Η καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος (Εικ.4.3) συμβαίνει με την πάροδο δεκαετιών σε χαμηλές ($<100 \mu\text{g}/\text{m}^3$) συγκεντρώσεις σκόνης με κρυσταλλικό πυρίτιο.^{320,329}



An illustrative case of accelerated silicosis. A 32-year-old man worked as a sandblaster in a glass factory for four years before developing dyspnea and a dry cough. His dyspnea progressed rapidly, and he died twelve months later. His chest X-ray showed diffuse silicotic nodules throughout both lungs.

Εικόνα 4.2: Ακτινολογική εικόνα εργάτη σε εργοστάσιο γυαλιού³³⁰



Εικόνα 4.3 : Καταστροφή πνευμονικού παρεγχύματος από πυριτίαση, άνδρα 52 ετών, α) κατά την διάγνωση και β) 48 μήνες μετά ³³¹

Η πνευμονική φυματίωση είναι η σημαντικότερη επιπλοκή της πυριτίασης^{294,304} αλλά και μια συχνή αιτία θανάτου στους ανθρώπους με πυριτίαση (silico-tuberculosis).^{326,332}

Η αυξημένη συχνότητα φαίνεται να σχετίζεται με την τοξική επίδραση του κρυσταλλικού πυριτίου στα κυψελιδικά μακροφάγα, τα οποία παίζουν ρόλο στην άμυνα του οργανισμού απέναντι στις μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις. Αποτέλεσμα αυτού είναι ο οργανισμός να είναι ευάλωτος στην πρωτομόλυνση, αλλά, και σε δεύτερο χρόνο σε περίπτωση μεταπρωτοπαθούς ασθένειας στην αναζωπύρωση παλαιών εστιών φυματίωσης.^{10,320,329}

Η μετάδοση της φυματίωσης μεταξύ των μεταλλωρύχων διευκολύνεται από το στενό και άμεσο συγχρωτισμό τους στον περιορισμένο χώρο του εργοταξίου.¹⁰ Η έναρξη της μυκοβακτηριδιακής λοίμωξης στους πυριτιασικούς μπορεί να είναι ύπουλη. Μια απρόσμενη ακτινολογική αλλοίωση, μια σπηλαιοποίηση ή η ανάπτυξη σκιάσεων θέτουν υποψία για τη νόσο. Ο πυρετός και η απώλεια βάρους, παρόλο που συνήθως συμβαίνουν μόνο στη προχωρημένη φυματίωση, δεν πρέπει να αποδίδονται στην πυριτίαση, εκτός από την οξεία μορφή. Η τακτική εξέταση των πτυέλων για β-Koch στους πυριτιασικούς είναι η πιο ασφαλής μέθοδος διάγνωσης της λοίμωξης.³²⁰ Η σχέση φυματίωσης και πυριτίασης στηρίζεται σήμερα σε μελέτες που διερευνούν τόσο την επίπτωση όσο και τη θνησιμότητα.^{326,329,333-338}

4.2.2.2 Η νόσος των ανθρακωρύχων

Η νόσος των ανθρακωρύχων συμβαίνει από την εισπνοή και εναπόθεση της σκόνης του άνθρακα στους πνεύμονες.³³⁹ Το μόριο του άνθρακα δεν προκαλεί σε μεγάλο βαθμό ίνωση όπως το μόριο του πυριτίου, αλλά η υπερβολική έκθεση στην σκόνη μπορεί να έχει

ως αποτέλεσμα την μη καλή κάθαρση του αναπνευστικού συστήματος εξαιτίας της υπερνίκησης των μηχανισμών κάθαρσης. Η επίδραση αυτή της σκόνης του άνθρακα προκαλεί κυτταρική βλάβη και ενεργοποίηση της διαδικασίας ίνωσης των πνευμόνων. Η πνευμονοκονίαση των ανθρακωρύχων διακρίνεται σε τρεις ιδιαίτερες μορφές, μια εκ των οποίων -η πιο σοβαρή- είναι η επιπλεγμένη μορφή ή προϊούσα μαζική ίνωση (PMF). Σχετικά με το μηχανισμό πρόκλησης της προϊούσας μαζικής ίνωσης υπάρχουν διάφορες θεωρίες. Οι θεωρίες αυτές είναι της συνύπαρξης πυριτίου, της συνολικής ποσότητας της σκόνης που έχει εισπνευσθεί, η ανοσολογική υπόθεση, η υπόθεση της λοίμωξης από μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης ή από άτυπα μυκοβακτηρίδια, και τελευταία δέχονται, ότι εκτός από τη σκόνη του άνθρακα, κάποιος άγνωστος συμπληρωματικός παράγοντας συμβάλλει ώστε να προκληθεί η ανάπτυξη των ινωδών μαζών.^{339,340}

Οι ανθρακωρύχοι με επιπλεγμένη πνευμονοκονίαση παρουσιάζουν αυξημένη προδιάθεση προς φυματίωση, γιατί οι συμπαγείς ινώδεις μάζες αποτελούν έδαφος εκλογής για την εγκατάσταση του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης.³⁴⁰

Η πνευμονοκονίαση των ανθρακωρύχων περιορίζεται στην πραγματικότητα στους ανθρακωρύχους υπεδάφους, παρότι μπορεί να συμβεί σε κάθε χώρο όπου ο εργάτης εκτίθεται σε υψηλά επίπεδα σκόνης άνθρακα με συνθήκες χαμηλού αερισμού. Έτσι, έχει περιγραφεί στους στοιβαδόρους των πλοίων, και σε άνδρες και γυναίκες που ξεχωρίζουν το κάρβουνο κατά μέγεθος σε κόσκινα επιφανείας.^{145,341} Ακόμα, όμως, υπάρχουν κάποιες αμφιβολίες και συζητήσεις για τον κίνδυνο που αντιμετωπίζει κάποιος ανθρακωρύχος για φυματίωση και καρκίνο του πνεύμονα. Σε μια προοπτική μελέτη 2.579 ανθρακωρύχων στην Ισπανία, όπου τους παρακολούθησαν για 20 χρόνια κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρξε αύξηση της φυματίωσης ή του καρκίνου του πνεύμονα στην ομάδα αυτή. Η πνευμονική φυματίωση εντοπίστηκε σε τέσσερις περιπτώσεις, αριθμός που ήταν αναμενόμενος για την περιοχή.³⁴²

4.2.3 Επαγγέλματα με αυξημένη έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο

Στη κατηγορία αυτή η μόλυνση με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, το *M.bovis*, αλλά και με άτυπα μυκοβακτηρίδια, οφείλεται στην εκτενή και άμεση επαφή με το μυκοβακτηρίδιο. Οι πιο ευπαθείς ομάδες είναι οι υγειονομικοί υπάλληλοι, είτε κατά τη διάρκεια νοσηλείας των φυματικών ασθενών είτε κατά την επεξεργασία των δειγμάτων πτυέλων-βρογχικών εκκρίσεων στα μικροβιολογικά εργαστήρια, οι εργαζόμενοι σε φυλακές και οι φυλακισμένοι. Επίσης η αύξηση της συχνότητας του AIDS, ο μεγάλος

αριθμός αστέγων και απόρων, η μειωμένη επαγρύπνηση του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού καθώς και η έλλειψη κατάλληλων χώρων απομόνωσης των πασχόντων συντέλεσαν στην εμφάνιση μεγάλου αριθμού κρουσμάτων φυματίωσης σε νοσοκομεία και σε φυλακές.⁶⁵

4.2.3.1 Υγειονομικοί Υπάλληλοι

Η μόλυνση με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης στο χώρο του νοσοκομείου και κυρίως ο φόβος μόλυνσης με πολυανθεκτικά στελέχη του μυκοβακτηριδίου αποτελεί θέμα μεγάλου ενδιαφέροντος για τους εργαζόμενους στα νοσοκομεία, την επιστημονική κοινότητα αλλά και την κοινωνία γενικότερα.

Η μόλυνση των εργαζομένων στα νοσοκομεία είναι αποτέλεσμα της στενής και παρατεταμένης επαφής με πάσχοντες φυματικούς που έμεναν αδιάγνωστοι για μεγάλο χρονικό διάστημα ή ήταν στην αρχή της θεραπευτικής αγωγής. Η συμμετοχή επίσης σε ιατρικές πράξεις με τη δημιουργία νέφους μολυσματικών σταγονιδίων, όπως συμβαίνει σε βρογχοσκοπήσεις, διασωληνώσεις, πρόκληση πτυέλων, αναπνευστική φυσικοθεραπεία, νεκροτομές, έχει οδηγήσει πολλούς εργαζόμενους πέραν της μόλυνσης και σε ενεργή νόσο. Τα αποτελέσματα όμως πολλών μελετών, σε πολλές υπό ανάπτυξη αλλά και αναπτυσσόμενες χώρες για την επίπτωση της φυματίωσης σε υγειονομικούς υπαλλήλους, φαίνεται να οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η επίπτωση ανάμεσα στους υγειονομικούς και στο γενικό πληθυσμό δεν διαφέρει σημαντικά.⁶⁵

Η επίπτωση ωστόσο ανάμεσα στους υγειονομικούς εξαρτάται από την ειδικότητα του εργαζόμενου και τη θέση εργασίας. Μελέτες αναφέρουν ότι οι νέοι σε ηλικία υγειονομικοί υπάλληλοι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μόλυνσης από φυματίωση απ' ότι οι μεγαλύτεροι σε ηλικία, σε αντίθεση με το γενικό πληθυσμό όπου η επίπτωση στις φυματίωσης είναι μεγαλύτερη σε άτομα μεγάλης ηλικίας απ' ότι σε μικρότερες ηλικίες. Κοινό συμπέρασμα των περισσότερων μελετών είναι η ανάγκη για περισσότερη επιτήρηση της φυματίωσης στους υγειονομικούς, τη βελτίωση των συνθηκών εργασίας και τη λήψη μέτρων πρόληψης μετάδοσης του μικροβίου, όπου υπάρχει υψηλός κίνδυνος μόλυνσης.^{142-144,343-355}

Προς αυτή την κατεύθυνση είναι τα ακόλουθα μέτρα:^{65,301,356,357}

α) Διοικητικά, όπως η ταχεία διάγνωση των πασχόντων από φυματίωση, η απομόνωση σε κατάλληλους χώρους αυτών και ατόμων ύποπτων για φυματίωση, η δημιουργία κατάλληλων χώρων για την εκτέλεση ιατρικών πράξεων σε αυτούς, ο έλεγχος του

προσωπικού κατά την ημέρα πρόσληψης και μετά ετησίως ή πιο συχνά, αν υπάρχει λόγος, η χορήγηση χημειοπροφύλαξης, όπου χρειάζεται, και η ύπαρξη γιατρού εργασίας σε κάθε επιχείρηση ιδιωτική ή δημόσια.

β) Μηχανικά, όπως εναλλαγή του μολυσμένου αέρα και το φιλτράρισμα του από ειδικά φίλτρα για την συγκράτηση των μολυσματικών σωματιδίων, αρνητική πίεση στους θαλάμους νοσηλείας, στους χώρους εκτέλεσης ιατρικών πράξεων (βρογχοσκόπηση) και στα δωμάτια επεξεργασίας πτυέλων, στα μικροβιολογικά εργαστήρια.

Γ) Ατομικά, όπως η χρήση ειδικών масκών που φιλτράρουν τον εισπνεόμενο αέρα με αποδοτικότητα διήθησης σωματιδίων 99%-99,7% στη συγκράτηση σωματιδίων 1μ–4,5μ καθώς και τύπου масκών N95 με αντίστοιχο φιλτράρισμα του 95% των σωματιδίων με διαστάσεις μεγαλύτερες των 0,1μ. Οι μάσκες N95 έχουν εγκριθεί από το Εθνικό Ινστιτούτο Ασφάλειας και Υγιεινής των Η.Π.Α.. Η χρήση των масκών πρέπει να γίνεται για μεγαλύτερη προστασία του αναπνευστικού συστήματος κατά την είσοδο σε δωμάτια νοσηλείας ασθενών με φυματίωση ή ύποπτων για φυματίωση μέχρι αποδείξεως του αντιθέτου, κατά τη διενέργεια ιατρικών και οδοντιατρικών πράξεων καθώς και κατά την επεξεργασία των δειγμάτων στα μικροβιολογικά εργαστήρια ή όταν ο θεράπων είναι ευάλωτος σε μικρόβια.

4.2.3.2 Υπάλληλοι Σωφρονιστικών καταστημάτων

Οι συνθήκες των φυλακών ευνοούν την εξάπλωση της ασθένειας μέσω του συγχρωτισμού, του ελλειπούς εξαερισμού, της κακής διατροφής, της ανεπαρκούς ή ανύπαρκτης ιατρικής φροντίδας, της μη έγκαιρης διάγνωσης, της ανεπαρκούς θεραπείας και των επαναλαμβανόμενων μεταφορών των φυλακισμένων από φυλακή σε φυλακή. Η φυματίωση, όμως, δεν είναι μια αναπόφευκτη συνέπεια της φυλάκισης και μπορεί να ελεγχθεί μέσω της εφαρμογής των στρατηγικών προγραμμάτων για τη φυματίωση και την βελτίωση των συνθηκών των φυλακών. Ο αποτελεσματικός έλεγχος της φυματίωσης στη φυλακή προστατεύει τους φυλακισμένους, το προσωπικό, τους επισκέπτες και την κοινότητα.

Η επίπτωση της φυματίωσης στις φυλακές έχει καταγραφεί σε έρευνες και έχει βρεθεί να είναι μεγαλύτερη από αυτή του γενικού πληθυσμού.^{358,359} Μάλιστα σε ορισμένες χώρες έχει αναφερθεί ότι είναι μέχρι και 100 φορές πιο υψηλή. Οι περιπτώσεις φυματίωσης στις φυλακές μπορεί να αποτελούν μέχρι και το 25% του φορτίου της φυματίωσης μιας χώρας.³⁶⁰

Η μόλυνση με τον ιό HIV των εγκλειστών, μέσω σεξουαλικών επαφών και χρήσης ουσιών, ευνοεί την ανάπτυξη της φυματίωσης και τη μετάδοση της.³⁵⁸

Επίσης έχουν αναφερθεί υψηλά ποσοστά ανθεκτικής φυματίωσης και σε μερικές φυλακές φτάνει μέχρι και το 24% των περιπτώσεων φυματίωσης σε αυτές.³⁶⁰

Οι φυλακισμένοι, λόγω της δυσκολίας που έχουν στην πρόσβαση στην ιατρική φροντίδα, από μόνοι τους προβαίνουν στην λήψη αντιφυματικών φαρμάκων που προμηθεύονται είτε από συγγενείς και φίλους μέσω του επισκεπτηρίου είτε τα αγοράζουν από άλλους φυλακισμένους. Αυτού του είδους η αντιφυματική αγωγή, δηλαδή η λήψη μη σωστής δοσολογίας ή η αποσπασματική λήψη και η αυθαίρετη διακοπή, που είναι ανεξέλεγκτες, προωθούν την περαιτέρω ανάπτυξη της ανθεκτικής φυματίωσης.³⁶⁰

Η φυματίωση στις φυλακές είναι σημαντική για την δημόσια υγεία γιατί:^{141,360}

- Οι φυλακές ενεργούν ως δεξαμενή για τη φυματίωση τροφοδοτώντας την ασθένεια στην κοινότητα μέσω του προσωπικού, των επισκεπτών και των ανεπαρκώς θεραπευμένων αποφυλακισθέντων. Η φυματίωση δυστυχώς δεν φυλακίζεται μέσα στους τοίχους των φυλακών.

- Η βελτίωση του ελέγχου της φυματίωσης στις φυλακές ωφελεί την κοινότητα ευρέως. Γι' αυτό οι κοινοτικές προσπάθειες ελέγχου της φυματίωσης δεν πρέπει να αγνοούν τη φυματίωση στις φυλακές.

- Οι φυλακισμένοι έχουν το ίδιο δικαίωμα στο επίπεδο ιατρικής φροντίδας με τα άλλα μέλη της κοινότητας.

- Μπορεί να στρέψει την προσοχή της κοινωνίας αλλά και οικονομικούς πόρους στο πρόβλημα της φυματίωσης στις φυλακές και έτσι είναι πιθανό να οδηγήσει σε μια γενική βελτίωση στους όρους κράτησης, στην υγεία των τροφίμων και των ανθρωπίνων δικαιωμάτων τους.

Στοιχεία, από έρευνες στις Η.Π.Α. και σε άλλες χώρες, που έγιναν σε υπαλλήλους κρατικών φυλακών για την μετατροπή της φυματινοαντίδρασης, έδειξαν ότι περίπου το ένα τρίτο των υπαλλήλων μολύνθηκε λόγω επαγγελματικής έκθεσης. Μεγαλύτερη επιβάρυνση είχαν οι δεσμοφύλακες και το υγειονομικό προσωπικό των φυλακών.^{358,361-363}

Σύμφωνα με τις συστάσεις του CDC για την αντιμετώπιση της φυματίωσης, οι υπάλληλοι κατά την πρόσληψη θα πρέπει να δίνουν ένα ιατρικό ιστορικό σχετικά με τη φυματίωση, θα πρέπει να τους γίνεται μια κλινική εξέταση για φυματίωση και επιπλέον, θα πρέπει να υποβάλλονται υποχρεωτικά σε δοκιμασία φυματινοαντίδρασης ή ελέγχου ιντερφερόνης-γ. Αυτό θα πρέπει να ισχύει για όλους τους υπάλληλους που δεν έχουν

ιστορικό φυματίωσης και δεν έχουν εξεταστεί για φυματίωση κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 12 μηνών. Επίσης, πρόσωπα που δεν είναι ούτε τρώφιμοι ούτε υπάλληλοι αλλά που επισκέπτονται τις εγκαταστάσεις των φυλακών σε τακτική βάση θα πρέπει να εξετάζονται για φυματίωση. Αυτά τα πρόσωπα είναι οι προμηθευτές τροφίμων, οι εθελοντές και οι ιερείς. Η εξέταση αυτών των προσώπων πρέπει να ακολουθεί τις ίδιες διαδικασίες με εκείνες που περιγράφονται για τους υπαλλήλους. Τα πρόσωπα που θα έχουν θετικό αποτέλεσμα φυματινοαντίδρασης ή ιντερφερόνης-γ θα πρέπει να υποβάλλονται σε ακτινογραφία θώρακα. Αν η ακτινογραφία είναι αρνητική τότε θα πρέπει να χορηγηθεί θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση. Υπάλληλος που είχε συμπτώματα φυματίωσης και έλαβε θεραπεία δεν θα πρέπει να επιστρέφει στον εργασιακό χώρο, έως ότου ένας νοσοκομειακός γιατρός βεβαιώσει την ίαση του υπαλλήλου.³⁶⁴

4.2.3.3 Ασχολούμενοι με ζώα

Σε χώρες που οι άνθρωποι ασχολούνται με τα ζώα (κυρίως κτηνοτρόφοι, κτηνίατροι) όταν μολυνθούν από το *M.bovis* (M.B.) εμφανίζουν συχνότερα πνευμονική φυματίωση, εξαιτίας της εισπνοής σταγονιδίων από μολυσμένα με το M.B. βοοειδή. Άλλη οδό εισόδου του M.B., στον ανθρώπινο οργανισμό, είναι μέσω της λύσης της συνέχειας του δέρματος. Στα αστικά κέντρα προέχει η αδενική μορφή, διότι η μόλυνση επιτυγχάνεται με κατανάλωση κρέατος που δεν έχει ψηθεί καλά ή γάλακτος που δεν έχει βραστεί καλά ή δεν έχει υποστεί παστερίωση. Τα παιδιά των αγροτικών περιοχών είναι επιρρεπή στη μόλυνση εξ αιτίας εισπνοής μολυσμένων σταγονιδίων με το M.B. βοειδών, κατανάλωση νωπών τροφών ή βάζοντας στο στόμα τα μολυσμένα χέρια τους.^{365,366,367}

Το M.B. απομονώθηκε από τους μαστούς αγελάδων που έπασχαν από φυματίωση, από όπου και πήρε το όνομα, προσβάλλει όμως όλα τα θερμόαιμα ζώα, ιδιαίτερα τα τριχωτά.³⁶⁸ Αποβάλλεται με τα κόπρανα των ζώων στα οποία μπορεί να παραμείνει επί 5μήνες κατά τη διάρκεια του χειμώνα, 4 μήνες το φθινόπωρο και 2 μήνες το καλοκαίρι, στη σκόνη μπορεί να ζήσει έως και 2 χρόνια. Μέσω των κοπράνων μολύνονται τα λαχανικά, το νερό και η σκόνη από όπου μπορεί να μολυνθεί ο άνθρωπος με εισπνοή ή με κατανάλωση από το στόμα. Όταν μολυνθεί ένα κοπάδι σε μία περιοχή, η μόλυνση διασπείρεται σε όλα τα ζώα, ήμερα ή άγρια, με τη σκόνη, τα χόρτα, τα ούρα και το σάλιο.³⁶⁸ Η φυματίωση βόιου τύπου έχει ουσιαστικά μηδενισθεί στις ανεπτυγμένες χώρες, ενώ στην Αφρική διανύει επιδημική περίοδο όμοια με της Ευρώπης κατά στις δεκαετίες

1930 και 1940, όπου τα μισά παιδιά έπασχαν από Scrofula με λεμφαδένες και συρίγγια που επέμεναν να «πυορροούν» επί μήνες και χρόνια.³⁶⁹

Περιστατικά φυματίωσης με το μυκοβακτηρίδιο *M.bovis* έχουν περιγραφεί σε χώρες, οι οποίες έχουν ανεπτυγμένη κτηνοτροφία όπως Η.Π.Α., Δανία, Ν. Ζηλανδία κ.λ.π.. Οι μελέτες δείχνουν ότι τα *M.bovis* διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επιδημιολογία της φυματίωσης στους ανθρώπους και ότι η φυματίωση στα βοοειδή αποτελεί έναν κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.³⁷⁰⁻³⁷⁵ Παρά την βελτίωση των υγειονομικών συνθηκών αλλά και την παστερίωση που υφίστανται τα προϊόντα γάλακτος το *M.bovis* απασχολεί ακόμη και σήμερα τα αναπτυγμένα κράτη καθώς και τη χώρα μας,^{376,377} αφού προκαλεί ακόμη επιδημίες σε κοπάδια βοοειδών.

Ως μέτρα προφύλαξης τόσο των εργαζομένων αλλά και των καταναλωτών στον τομέα αυτό θα μπορούσαν να είναι τα κάτωθι:^{378,379}

- η χρήση, από τους σφαγείς, των ατομικών μέτρων προστασίας, όπως: μάσκα, γυαλιά, μπλούζα, γάντια μιας χρήσεως, ποδονάρια μακριά μέχρι το γόνατο, καπέλο ολικής προστασίας,
- διενέργεια φυματινοαντίδρασης με *M.bovis*, στα ζώα λίγες μέρες πριν μεταφερθούν στο σφαγείο. Στην περίπτωση θετικής φυματινοαντίδρασης τα ζώα ελέγχονται με μεγαλύτερη προσοχή,
- ιστολογική εξέταση των σπλάχνων και των λεμφαδένων σε ζώα που σφάζονται σε σφαγεία και προέρχονται από περιοχές που έχουν μολυνθεί,
- καλό ψήσιμο του προς κατανάλωση κρέατος σε θερμοκρασία τουλάχιστον 74 °C,
- κατανάλωση παστεριωμένου ή καλά βρασμένου γάλακτος,
- αποφυγή συλλογής άγριων χόρτων σε μολυσμένες περιοχές ακόμη κι αν τα χόρτα βραστούν καλά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

Ο ρόλος του Επισκέπτη/τριας Υγείας στην κοινότητα και στον έλεγχο της φυματίωσης.

Κοινότητα είναι μία ομάδα ζώντων οργανισμών, ανθρώπων, φυτών ή ζώων που ζουν σε ένα κοινό περιβάλλον. Αυτό που χαρακτηρίζει μία κοινότητα είναι η συνεχής αλληλεπίδραση μεταξύ των φορέων που την αποτελούν. Μέσα σε μια κοινότητα, που την αποτελούν άνθρωποι, πολλοί παράμετροι συντελούν ώστε να σχηματίσουν κανόνες και ιδιαίτερες καταστάσεις. Αξίες, προτιμήσεις, ήθη, έθιμα, ανάγκες και πιστεύω αναπτύσσονται ανάμεσα στα μέλη. Η κοινότητα ως τόπος, γεωγραφικός και συμβολικός, ως οικιστήριο ανθρώπων, είναι μια γεωγραφική και πολιτισμική ενότητα, μέσα στην οποία εξελίσσεται ένας συγκεκριμένος τρόπος ζωής, που διαμορφώνεται από αρχαία εθιμικά πρότυπα, μαγικοθησκευτικές πρακτικές και την αναμφίβολη ικανότητα του ανθρώπου να αλληλεπιδρά με τη φύση, να την προσαρμόζει ή να προσαρμόζεται. Η αλληλεπίδραση αυτή υπήρξε καθοριστικός παράγοντας για την ιστορική-πολιτισμική και οικολογική συνέχεια στο πέρασμα του χρόνου. Οι κοινότητες χωρίζονται σε:

- γεωγραφικές, που αποτελούν ομάδες ανθρώπων ανάλογα με την εδαφική περιφέρεια που ανήκουν
- πολιτισμικές, που αποτελούνται από ανθρώπους με ίδια πολιτισμική κληρονομιά και κουλτούρα,
- εθνικές, που αποτελούν ομάδες από κοινά έθνη.

Η κοινότητα λοιπόν, είναι μια συσσωμάτωση ανθρώπων οι οποίοι, σε συγκεκριμένες περιστάσεις, αποφασίζουν να ζήσουν από κοινού σε ένα χώρο τον οποίο επιλέγουν και διαμορφώνουν δομώντας τον για τον σκοπό αυτό και στον οποίο δημιουργούνται σταδιακά, πολιτισμικές, παραγωγικές, κοινωνικές και κατ' επέκταση πολιτικές σχέσεις. Οι κοινότητες, ως συνύπαρξη ατόμων, υπήρξαν από τα πανάρχαια χρόνια σε όλα τα μήκη και πλάτη της υδρογείου ως σύνολα παραγωγής πολιτισμού ή φορείς επιβίωσης των ατόμων που τις απάρτιζαν. Οι οικογένειες έγιναν στο πέρασμα του χρόνου δομικές μονάδες μικρών ή μεγάλων κοινοτήτων.³⁸⁰⁻³⁸⁴

Κοινοτική υγεία μπορούμε να πούμε ότι είναι το αποτέλεσμα της παροχής υγειονομικών υπηρεσιών, εκτός νοσοκομειακού περιβάλλοντος, στην κοινότητα, δηλαδή στο σπίτι, στον επαγγελματικό χώρο, στο σχολικό περιβάλλον κ.λ.π., σε μεμονωμένα

άτομα ή ομάδες ατόμων, εξετάζοντας ταυτόχρονα και τους κοινωνικούς όρους που μπορεί να έχουν επίπτωση στην κατάσταση της υγείας τους. Τα άτομα στα οποία προσφέρονται οι υπηρεσίες υγείας μπορεί να είναι ασθενείς στο στάδιο της αποκατάστασης ή υγιείς που χρήζουν πληροφόρησης, ενημέρωσης σε θέματα υγείας αλλά και ελέγχου της κατάστασης της υγείας τους.

Η άσκηση Κοινωνικής νοσηλευτικής είναι επαγγελματικό καθήκον των Επισκεπτών/τριών Υγείας (Health Visitors). Η πρώτη σχολή αποφοίτων ιδρύθηκε το 1929 επί κυβερνήσεως Ε. Βενιζέλου με την ονομασία «Σχολή Νοσοκόμων Επισκεπτριών Κοινωνικής Υγιεινής» και την ίδια περίοδο επιτάθηκε ο αντιφυματικός αγώνας με την ίδρυση νέων σανατορίων και την αναδιοργάνωση του θεραπευτηρίου «Η Σωτηρία».³⁸⁵

Με βάση τις εξειδικευμένες επιστημονικές και τεχνικές γνώσεις τους, οι Επισκέπτες Υγείας, ασκούν έργο αγωγής υγείας, συμβουλευτικής υγείας και εν γένει φροντίδας υγείας. Η αναφορά αυτή σε θέματα υγείας προϋποθέτει και συνεπάγεται την επικέντρωση στις πρωτοβάθμιες φροντίδες υγείας και στις φροντίδες αποκατάστασης με έμφαση στην παροχή υπηρεσιών στο σπίτι, στο σχολείο, στο χώρο δουλειάς και γενικότερα στην κοινότητα, συμπεριλαμβανομένων και των νοσηλευτικών υπηρεσιών, συντονιστικού ή προγραμματικού χαρακτήρα με εξαίρεση ιατρικές πράξεις που προϋποθέτουν την παρέμβαση γιατρού. Οι Επισκέπτες Υγείας, στον τομέα της Υγείας και των Κοινωνικών Υπηρεσιών, ασχολούνται είτε αυτοδύναμα είτε σε συνεργασία με άλλους επιστήμονες με το σχεδιασμό, την ανάπτυξη, την εφαρμογή και την αξιολόγηση όλων των υπηρεσιών Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας και Περίθαλψης. Συγκεκριμένα, οι Επισκέπτες/τριες υγείας δραστηριοποιούνται σε όλες τις μονάδες πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας και περίθαλψης του Δημοσίου και Ιδιωτικού τομέα καθώς και της τοπικής αυτοδιοίκησης. Αντικείμενο τους είναι ο σχεδιασμός και η εφαρμογή προγραμμάτων Αγωγής Υγείας με βάση τις κατευθύνσεις των αρμοδίων υπηρεσιών και οργάνων σε άτομα και ομάδες. Ως στόχο έχουν την ανίχνευση, μελέτη και αξιολόγηση των αναγκών υγείας του πληθυσμού, ιδιαίτερα των ευπαθών ομάδων, και την παραπομπή, με ευθύνη τους, στις ανάλογες υπηρεσίες διευκολύνοντας τις διαδικασίες πρόσβασης σε αυτές. Συμβάλλουν στο σχεδιασμό, την εφαρμογή και την αξιολόγηση της πρωτογενούς, δευτερογενούς και τριτογενούς πρόληψης. Στα πλαίσια αυτά διενεργούν με ευθύνη τους προσυμπτωματικό έλεγχο (Screening test), με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση νοσημάτων (δευτερογενή πρόληψη) στις πρωτοβάθμιες υπηρεσίες φροντίδας υγείας, στα σχολεία, στους χώρους δουλειάς. Ειδικότερα διενεργούν σωματομετρήσεις, δοκιμασίες οπτικής οξύτητας,

ακουστικής οξύτητας, ζωτικής σπιρομέτρησης, έλεγχο σκελετικών διαταραχών, αρτηριακής πίεσης, στοματικής και ατομικής υγιεινής. Πραγματοποιούν παρεμβάσεις στην κοινότητα με τη βοήθεια και τη συμμετοχή κοινοτικών φορέων σε προγράμματα αγωγής υγείας και γενικότερα προστασίας της υγείας. Πραγματοποιούν επισκέψεις στο σπίτι για συμβουλευτική υγείας σε ομάδες υψηλού κινδύνου για γενετικά, κοινωνικά νοσήματα και νοσήματα φθοράς (καρκίνο, καρδιοπάθειες, ατυχήματα, φυματίωση, σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, διαβήτη, αλκοολισμό, τοξικομανία) και σε ευπαθείς ομάδες του πληθυσμού, όπως ηλικιωμένους, εγκύους, βρέφη και παιδιά. Διενεργούν ανιχνευτικές δοκιμασίες για την εκτίμηση της εξέλιξης των βρεφών και των παιδιών και με δική τους ευθύνη προβαίνουν σε ελέγχους με δερμοαντίδραση (mantoux) για φυματίωση καθώς επίσης προβαίνουν και σε εμβολιασμούς. Οργανώνουν ομάδες εκπαίδευσης για αυτοφροντίδα και αυτοβοήθεια σε θέματα υγείας. Διενεργούν σε συνεργασία με τις αρμόδιες υπηρεσίες επί τόπου επιδημιολογικές και ιατροκοινωνικές έρευνες στα λοιμώδη και κοινωνικά νοσήματα, καθώς και στα ατυχήματα και παραπέμπουν αρμοδίως τα περιστατικά, εφαρμόζοντας μέτρα πρόληψης διασποράς των λοιμωδών νοσημάτων στο σπίτι, στο νοσοκομείο, στο σχολείο, στον τόπο δουλειάς. Η παρακολούθηση της πορείας των περιστατικών γίνεται με τον προγραμματισμό των απαραίτητων εξετάσεων (FOLLOW-UP) στις υγειονομικές υπηρεσίες. Οι Επισκέπτες/τριες Υγείας με την συνεργασία γιατρών (ορθοπαιδικών, οδοντιάτρων, παιδιάτρων κ.α.) ασκούν σχολική υγιεινή. Συμμετέχουν σε προγράμματα προστασίας και προαγωγής της υγείας των φυματικών, των διαβητικών, των καρκινοπαθών, πολυμεταγγιζόμενων και χρονίως πασχόντων των εξωτερικών ιατρείων όλων των ιατρικών τομέων των νοσοκομείων και κέντρων υγείας. Ασκούν την κοινοτική νοσηλευτική και υποστηρίζουν νοσηλευτικά τις υπηρεσίες των ιατρείων του τομέα της κοινωνικής ιατρικής, διερευνώντας τις οικογενειακές συνθήκες για τη δυνατότητα και τον προγραμματισμό της νοσηλείας στο σπίτι. Για το σκοπό αυτό με τις κατ'οίκον επισκέψεις φροντίζουν να φέρουν σε επαφή τη οικογένεια με το νοσηλευτικό ίδρυμα, παρέχουν νοσηλευτική φροντίδα στο σπίτι ή και εκπαιδεύουν ικανά μέλη της οικογένειας. Στηρίζουν και βοηθούν τον ασθενή, ώστε να μπορέσει να αποδεχθεί τη νόσο του, τον εκπαιδεύουν, ώστε να μπορεί να αυτοεξυπηρετηθεί και ταυτόχρονα παρέχουν τις οδηγίες εκείνες που θα συμβάλουν στην προφύλαξη των υγιών μελών της οικογένειας. Κάνουν διερεύνηση των υγειονομικών αναγκών των ασθενών που νοσηλεύονται στο σπίτι και έχουν την ευθύνη για την κάλυψη των ενδεδειγμένων και εξειδικευμένων μέσων χρήσης νοσηλευτικής φροντίδας, υγιεινής

και αποκατάστασης. Οργανώνουν προγράμματα για εθελοντική αιμοδοσία στο νοσοκομείο, στην κοινότητα, σε χώρους εργασίας και συμμετέχουν σε προγράμματα για δωρητές σώματος. Ελέγχουν την κατάσταση του ψυχικά αρρώστου (στο σπίτι, στο κέντρο ή τη μονάδα υγείας) από πλευράς συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή και της ενδεχόμενης εμφάνισης παρενεργειών και συνεργάζονται με τον ψυχίατρο και την οικογένεια του αρρώστου πάνω σε κάθε χορηγούμενο ψυχοφαρμακευτικό σχήμα. Με τις κατ'οίκον επισκέψεις ελέγχουν τη σωστή διατροφή και τις συνθήκες διαβίωσης του ψυχικά αρρώστου από πλευράς καθαριότητας (ατομικής και των χώρων διαμονής) και καταλληλότητας (από πλευράς αερισμού, φωτεινότητας κ.λ.π.). Συνεργάζονται με το προσωπικό των διαφόρων υπηρεσιών του συστήματος ψυχικής υγείας, τις οποίες πιθανόν να χρησιμοποιεί ο άρρωστος π.χ. τις υπηρεσίες του προστατευόμενου εργαστηρίου του μετανοσοκομειακού ξενώνα, του τμήματος ενδονοσοκομειακής νοσηλείας και του νοσοκομείου ημέρας. Συμμετέχουν ενεργά στον προγραμματισμό της αποκατάστασης του ψυχικά πάσχοντος και επανατροφοδοτούν το προσωπικό με πληροφορίες σχετικά με την πορεία του αρρώστου. Συνεργάζονται με τις τοπικές αρχές, τους φορείς και τις οργανώσεις στα προγράμματα κοινοτικής παρέμβασης και την επιτροπή ψυχικής υγείας, όπου γίνεται ο συνδυασμός του γνωστικού αντικείμενου με την εξειδίκευση στην ψυχική υγεία π.χ. ανάπτυξη ομάδων κατοίκων με εκπαιδευτικό στόχο, θέματα ψυχοκοινωνικής υγείας (κάπνισμα και υγεία, ατομική καθαριότητα, πρόληψη του καρκίνου, οικογενειακός προγραμματισμός, αντισύλληψη κ.λ.π.). Συμμετέχουν στα προγράμματα ανίχνευσης «περιπτώσεων», στα ερευνητικά προγράμματα των Κέντρων Κοινοτικής Ψυχικής Υγιεινής. Παρέχουν Πρώτες Βοήθειες στις υπηρεσίες επαγγελματικής υγιεινής και συμμετέχουν σε προγράμματα ειδικών προληπτικών εξετάσεων σε συγκεκριμένες ομάδες εργαζομένων, διενεργώντας προσυμπτωματικούς ελέγχους και προγράμματα διαλογής. Πραγματοποιούν κατ' οίκον επισκέψεις στις οικογένειες των εργαζομένων για θέματα υγείας σε ανάλογες περιπτώσεις. Συμμετέχουν στις μετρήσεις διαφόρων παραμέτρων, όπως του θορύβου, του κλίματος, της υγρασίας, των αερίων της ατμόσφαιρας κ.λ.π.. Σε εξειδικευμένα κέντρα, καθοδηγούν τους αναπήρους για φυσική αποκατάσταση και βοηθούν από πλευράς κοινωνικής νοσηλευτικής στην επαγγελματική και κοινωνική αποκατάσταση των αναπήρων. Συμμετέχουν στη διδασκαλία των αναπήρων για χρησιμοποίηση των μέσων αυτοφροντίδας και αυτοεξυπηρέτησης και αποτελούν τον κρίκο σύνδεσης των κέντρων αποκατάστασης και των οικογενειών των αναπήρων. Ενημερώνουν τις οικογένειες των υπερηλίκων για τις βιολογικές μεταβολές που

επέρχονται στη τρίτη ηλικία, ώστε να κατανοήσουν τη συμπεριφορά αυτών. Υποστηρίζουν την οικογένεια στη μέριμνα για συστηματική περιοδική ιατρική παρακολούθηση των υπερηλίκων και εξασφαλίζουν την πρόσβαση στις μονάδες υγείας. Σε περιπτώσεις φιλοξενίας του υπερήλικα σε ίδρυμα, αποτελούν τον σύνδεσμο μεταξύ του νοσηλευόμενου υπερήλικα, της οικογένειας του και του ιδρύματος. Εφ' όσον ο πάσχων υπερήλικας παραμένει στο σπίτι, ο Επισκέπτης Υγείας συμβουλεύει τον ίδιο και την οικογένειά του για τη νοσηλευτική φροντίδα, την υγιεινή διατροφή και τη φαρμακευτική αγωγή του.³⁸⁶

Ένα από τα αντικείμενα της επαγγελματικής δραστηριοποίησης των Επισκεπτών/τριών Υγείας είναι τα λοιμώδη μεταδοτικά νοσήματα, όπως η φυματίωση. Ο ρόλος του γιατρού (κλινικού, εργαστηριακού) στην διάγνωση και την θεραπεία της φυματίωσης είναι αναμφισβήτητος. Όμως για να επιτευχθούν οι στόχοι του Π.Ο.Υ. και των εθνικών προγραμμάτων κατά της φυματίωσης θα πρέπει να συμβάλλουν και άλλοι επιστήμονες υγείας, όπως: στον τομέα της πρόληψης οι Επισκέπτες/τριες Υγείας, στην διάγνωση οι Παρασκευαστές και στη νοσηλεία οι Νοσηλεύτές. Μπορεί η ονοματολογία των επαγγελμάτων να διαφέρει από χώρα σε χώρα όμως οι γνώσεις του αντικειμένου, οι διοικητικές-οργανωτικές και οι διαπροσωπικές ικανότητες θα πρέπει να είναι υψηλές, ώστε να επιτευχθούν οι στόχοι των εθνικών προγραμμάτων κατά της φυματίωσης.

Ειδικότερα, για τον «Αντιφυματικό αγώνα» στην Ελλάδα, οι Επισκέπτες/τριες Υγείας συμμετείχαν ενεργά από την πρώτη νομοθετική ρύθμιση κατά της φυματίωσης του 1960 με το Νόμο 4053, στον οποίο περιλαμβάνονται όλες οι βασικές αρχές και παράμετροι επιτήρησης και ελέγχου της νόσου. Με τον νόμο αυτόν και τη δημιουργία των πρώτων πρότυπων αντιφυματικών ιατρείων, οι τότε «Επισκέπτριες αδελφές» μπαίνουν στην πρώτη γραμμή για την καταπολέμηση της φυματίωσης. Από τότε και μέχρι σήμερα οι βασικές αρχές του προγράμματος πληρούνται (αντιφυματικά ιατρεία, σύνθεση προσωπικού, εμβολιασμός με BCG στα σχολεία) και τα μέτρα ελέγχου της νόσου υπηρετούνται, σε κάποιο βαθμό.

Εκτός από την διενέργεια του αντιφυματικού αγώνα, σημαντικό ρόλο στην ελάττωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας του πληθυσμού από φυματίωση συνέβαλαν ακόμη:⁴⁷

- α) η βελτίωση των κοινωνικών και οικονομικών συνθηκών
- β) η προφύλαξη από τις επιπλοκές της πρωτοπαθούς νόσου με το εμβόλιο BCG σε ορισμένες κατηγορίες ατόμων

γ) η έγκαιρη διάγνωση της μόλυνσης

δ) η θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης και

ε) η έγκαιρη ανακάλυψη με ακτινογραφία και βακτηριακό έλεγχο των περιπτώσεων πνευμονικής φυματίωσης με ταυτόχρονη έναρξη της αντιφυματικής θεραπείας.

Παρόλα αυτά, τόσο η επιτήρηση της νόσου όσο και τα μέτρα ελέγχου δεν είναι όσο θα έπρεπε ικανοποιητικά. Ετησίως δηλώνονται περί τις 4-6/100.000 νέες περιπτώσεις φυματίωσης, αλλά είναι γνωστή η υποδήλωση και η παροχή ελλιπών στοιχείων. Τα επίσημα στατιστικά στοιχεία δεν βοηθούν στην ακριβή και ασφαλή εκτίμηση της φυματίωσης και της τάσης της ασθένειας. Αν και το πρόβλημα της υποδήλωσης είναι γνωστό, εξάγονται χρήσιμα συμπεράσματα από τα στοιχεία που διαθέτει το ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. όπως:^{35, 38, 319}

- υποδήλωση της νόσου
- πτωτική αλλά κυμαινόμενη πορεία της φυματίωσης τα τελευταία χρόνια
- ανισοκατανομή της νόσου κατά μεγάλες γεωγραφικές περιφέρειες της χώρας
- αυξανόμενη επίπτωση της νόσου στους οικονομικούς μετανάστες και
- μέτρια αλλά σταθερή αντοχή στα φάρμακα.

Η φυματίωση, όπως είναι γνωστό, δεν κάνει επιλογές σε άτομα ούτε σε κοινωνικά στρώματα και πολιτισμικό επίπεδο, αν και η φτώχεια εξακολουθεί να είναι ένας σοβαρός προδιαθεσιακός παράγοντας. Οι υπηρεσίες κατά της φυματίωσης θα πρέπει να είναι αρκετά ευέλικτες για να παρέχουν γρήγορες και υποστηρικτικές υπηρεσίες σε κάθε άτομο που θα τις χρειαστεί. Οι υπηρεσίες αυτές, ανάλογα με τις υπάρχουσες υγειονομικές ανάγκες, την τοπική κουλτούρα και τον επιπολασμό της νόσου, παρέχονται με διαφορετικούς τρόπους, χωρίς όμως να παρεκκλίνουν από τις βασικές αρχές. Έτσι ο γιατρός της πρωτοβάθμιας περίθαλψης θα πρέπει να γνωρίζει την διαδικασία ελέγχου της φυματίωσης στην περιοχή του. Η παραπομπή ενός κρούσματος σε μια παθολογική κλινική μπορεί να καθυστερήσει την διερεύνηση και αντιμετώπιση του περιστατικού, ενώ η παραπομπή σε ένα οργανωμένο αντιφυματικό ιατρείο δίνει την δυνατότητα πιο αποτελεσματικής και γρήγορης αντιμετώπισης. Ο Επισκέπτης/τρια Υγείας του αντιφυματικού ιατρείου έρχεται σε άμεση επαφή με τα ύποπτα περιστατικά ενημερώνεται για αυτά και ερευνά τις επαφές του περιστατικού, ενημερώνει τους συνοδούς για την κατάσταση και καθησυχάζει το οικογενειακό περιβάλλον, ενώ ταυτόχρονα ξεκινά τη διαδικασία ελέγχου για πιθανή μόλυνση όσων ήρθαν σε επαφή με το περιστατικό που

πάσχει από φυματίωση. Ο έλεγχος αυτός περιλαμβάνει την εκτέλεση mantoux, τη συλλογή πτυέλων και τον προγραμματισμό ραντεβού με γιατρό πνευμονολόγο ώστε να εκτιμήσει τις εξετάσεις και την κατάσταση του περιστατικού. Περιστατικά ύποπτα για ενεργό φυματίωση χρίζουν άμεση αντιμετώπιση και για το λόγο αυτό εισάγονται σε κλινική για περαιτέρω διερεύνηση. Ο έλεγχος των ατόμων-επαφών με το κρούσμα για τον εντοπισμό και άλλων ατόμων που νοσούν αποδίδει γύρω στο 1% ενώ γύρω στο 10% εντοπίζονται με λανθάνουσα μόλυνση. Τα ποσοστά αυτά αυξάνουν όταν στο περιβάλλον του νοσούντα από φυματίωση εκτίθενται ανοσοκατασταλμένα άτομα.^{20,154}

Ο Επισκέπτης/τρια Υγείας θα προβεί στον έλεγχο των ατόμων-επαφών με ενεργό φυματίωση το συντομότερο δυνατόν, ενημερώνοντας για τον τρόπο μετάδοσης του μυκοβακτηριδίου, κάνοντας ταυτόχρονα και επιδημιολογική καταγραφή προσπαθώντας να εντοπίσει την αρχική πιθανή πηγή μόλυνσης, η οποία συνήθως σπάνια εντοπίζεται. Στις περιπτώσεις που ο ασθενής πάσχει από εξωπνευμονική φυματίωση, έχοντας αρνητικά πτύελα για φυματίωση, καλεί για έλεγχο τις στενές επαφές (άμεσο συγγενικό και φιλικό περιβάλλον), ενώ αν πάσχει από πνευμονική ή λαρυγγική φυματίωση τότε θα πρέπει να επεκτείνει τον έλεγχο σε μεγαλύτερο κύκλο επαφών. Ως στενές επαφές ορίζονται τα άτομα εκείνα που ζουν στον ίδιο χώρο ή που περνούν σημαντικό χρόνο με το κρούσμα, όπως ένας συνάδελφος στο ίδιο γραφείο.¹⁵⁴ Τα άτομα που κατά τον έλεγχο, από τον Επισκέπη/τρια Υγείας, θα εντοπιστούν να έχουν μολυνθεί τα παραπέμπει σε πνευμονολόγο γιατρό, για περαιτέρω ενέργειες. Είναι σημαντικό να δοθεί μεγαλύτερη έμφαση στον έλεγχο παιδιών και ατόμων με ανοσοκαταστολή, επειδή είναι οι πιο ευάλωτες κοινωνικές ομάδες και ο έλεγχος θα πρέπει να γίνει το συντομότερο δυνατό, αν είναι δυνατόν εντός της πρώτης εβδομάδας. Παιδιά που βρίσκονται στο οικογενειακό περιβάλλον περιστατικών με ενεργό φυματίωση θα πρέπει να γίνει δοκιμασία mantoux άμεσα και εάν είναι αρνητική θα πρέπει να επαναληφθεί μετά από 6-8 εβδομάδες. Τα παιδιά που μετά τον τελικό έλεγχο βρεθούν αρνητικά και δεν έχουν εμβολιαστεί εμβολιάζονται με το εμβόλιο BCG σύμφωνα με το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού. Ο ρόλος του Επισκέπη/τριας Υγείας στον έλεγχο των επαφών είναι σημαντικός, επειδή εξασφαλίζεται ότι θα ελεγχθούν όλα τα πρόσωπα που κινδυνεύουν περισσότερο ενώ παράλληλα θα γίνει ενημέρωση και προγραμματισμός για περαιτέρω εξετάσεις. Κατά τον έλεγχο ατόμων-επαφών με mantoux ή και με IGRA, αν είναι διαθέσιμη στις υγειονομικές μονάδες, όσοι βρεθούν ότι έχουν μολυνθεί θα τους χορηγηθεί θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση, με στόχο τη μείωση της δεξαμενής ατόμων με λανθάνουσα φυματίωση και επομένως και του αριθμού των

μελλοντικών ασθενών. Ο Επισκέπτης/τρια Υγείας γνωρίζοντας την σημαντικότητα της θεραπείας για λανθάνουσα φυματίωση καθώς επίσης και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, ενημερώνει για την αναγκαιότητα λήψης των φαρμάκων, τη σημασία της ολοκλήρωσης της αγωγής και τον απαιτούμενο περιοδικό εργαστηριακό έλεγχο που θα πρέπει να γίνεται για τον εντοπισμό τυχόν παρενεργειών των φαρμάκων.^{297,301}

Κατά τη διάγνωση και την έναρξη της θεραπείας, στις περιπτώσεις νέων κρουσμάτων, η γνωριμία με τον ασθενή είναι σημαντική και αξίζει να αφιερωθεί αρκετός χρόνος στην ενημέρωση για το θεραπευτικό σχήμα και την διάρκεια της θεραπείας, για τις πιθανές παρενέργειες, κυρίως αν ο ασθενής κάνει κατάχρηση αλκοόλ ή ουσιών, τις περιοδικές εργαστηριακές εξετάσεις, την πορεία της νόσου και τις επιπτώσεις της νόσου στη δημόσια υγεία.

Τις πρώτες ημέρες θεραπείας ο ασθενής έρχεται αντιμέτωπος με μια ασθένεια που ο ίδιος και οι άλλοι γύρω του φοβούνται, με την λήψη πολλών χαπιών ημερησίως και τέλος, με τον προσωρινό περιορισμό των κοινωνικών του δραστηριοτήτων. Επιπλέον, οι ασθενείς και το άμεσο οικογενειακό τους περιβάλλον έρχονται σε δύσκολη θέση, γιατί συνειδητοποιούν ότι θα πρέπει να γνωστοποιήσουν το πρόβλημά υγείας στους φίλους και τους συγγενείς, στα πλαίσια της υποχρεωτικής διερεύνησης των επαφών για πιθανή μόλυνση. Σε αυτή την φάση είναι σημαντικό ο Επισκέπτης/τρια Υγείας να έχει τις ικανότητες αλλά και τις γνώσεις, ώστε να διαχειριστεί την επαφή με άτομα διαφορετικών πεποιθήσεων, προκαταλήψεων, γνώσεων και ηλικιών για να μπορέσει ν' αναπτύξει μια σχέση εμπιστοσύνης ανάμεσα στον ίδιο και τον ασθενή αλλά και με το συγγενικό και φιλικό περιβάλλον. Αυτή η σχέση εμπιστοσύνης είναι καθοριστική για την μετέπειτα παρακολούθηση της υγείας του περιστατικού είτε μέσω τηλεφωνημάτων είτε με τις κατ'οίκον επισκέψεις, όταν αυτές για διάφορους λόγους επιβάλλονται (ιστορικό παλαιάς φυματίωσης, προηγούμενη αποτυχία θεραπείας, αντοχή στα φάρμακα, άστεγοι ασθενείς, αλκοολικοί και χρήστες ουσιών, υπερήλικες). Στις περιπτώσεις που οι ασθενείς ανήκουν στις προαναφερθείσες κατηγορίες και χρειάζονται υποστήριξη θα ξεκινήσει ένα πρόγραμμα στενότερης παρακολούθησης της υγείας τους. Καθοριστικοί παράγοντες για την επιτυχία τέτοιων προγραμμάτων είναι η αποδοχή εκ μέρους των ασθενών της διαδικασίας αυτής, η ύπαρξη του αναγκαίου προσωπικού, η γεωγραφική απόσταση και η συχνότητα των επισκέψεων, που αντί για καθημερινές επισκέψεις μπορεί να μειωθούν με την εφαρμογή ενός διαλείποντος θεραπευτικού σχήματος σε τρεις φορές την εβδομάδα. Με την αποδοχή της διαδικασίας και την επίλυση των όποιων δυσκολιών προκύψουν,

χτίζεται μια σχέση εμπιστοσύνης μεταξύ ασθενούς και Επισκέπτη/τριας Υγείας, ώστε το πρόγραμμα να επιφέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα που δεν είναι άλλο από την ολοκλήρωση της θεραπείας και την αποκατάσταση της υγείας. Με την μείωση των φαρμάκων της θεραπείας, μετά τους δύο πρώτους μήνες, και αφού έχει αποκτηθεί η εμπιστοσύνη για την εκτέλεση των οδηγιών και της λήψης των φαρμάκων εκ μέρους του ασθενούς, είναι δυνατή μια προοδευτική μεταφορά της ευθύνης από τον Επισκέπτη/τρια Υγείας στον ασθενή. Αν ο φόρτος εργασίας είναι αυξημένος για τον Επισκέπτη/τρια Υγείας και αν ο ασθενής δέχεται καθημερινές επισκέψεις και από άλλους επαγγελματίες υγείας (βοήθεια στο σπίτι), τότε θα μπορούσε να γίνει μια συμφωνία με τους άλλους επαγγελματίες υγείας για μερική ή ολική επίβλεψη της λήψης της αντιφυματικής θεραπείας. Βέβαια αυτό θα ήταν αποτέλεσμα συζήτησης και αποδοχής εκ μέρους του ασθενούς, ο οποίος μπορεί να μην θέλει να γνωρίζουν την κατάστασή του και άλλοι επαγγελματίες υγείας ή να του είναι δύσκολο να εμπιστευτεί άλλους. Πάντως σε κάθε περίπτωση ο Επισκέπτης/τρια Υγείας είναι αυτός που θα έχει την ευθύνη της αγωγής. Γι' αυτό θα πρέπει να εξασφαλίζει ότι εκείνοι που θα αναλάβουν την ευθύνη της επίβλεψης θα γνωρίζουν τις πιθανές παρενέργειες των φαρμάκων και θα τον ενημερώσουν αμέσως για τυχόν διακοπή της θεραπείας ή υποψία ανεπιθύμητων παρενεργειών. Ο Επισκέπτης/τρια Υγείας, καθώς γνωρίζει τους ασθενείς και τους επισκέπτεται στο σπίτι τους, δεν περιορίζεται αυστηρά και μόνο στην επίβλεψη της λήψης της αγωγής αλλά μέσα από τις επισκέψεις μπορεί να εντοπίσει προβλήματα στο οικογενειακό περιβάλλον (υγείας, οικονομικά, κοινωνικά κ.λπ.), και τότε μπορεί να αναφέρει τα προβλήματα αυτά σε άλλες υπηρεσίες ώστε να βοηθήσουν στην επίλυσή τους.

Σημαντικός είναι ο ρόλος του Επισκέπτη/τριας Υγείας σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες που έχουν αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν από φυματίωση εξαιτίας της αδυναμίας ή της καθυστερημένης προσέλευσης στις υπηρεσίες υγείας, της χαμηλής ανοσίας λόγω κακής θρέψης, της κατάχρησης αλκοόλ ή ουσιών και της στενής επαφής με αδιάγνωστους ασθενείς σε ξενώνες ή κατειλημμένα κτήρια.. Τέτοιες ομάδες είναι: οικότροφοι σε κλειστά ιδρύματα (γηροκομεία, φυλακές κ.λπ.), φιλοξενούμενοι σε κέντρα υποδοχής παράνομων μεταναστών, άστεγοι. Ο Επισκέπτης/τρια Υγείας μέσα από την συνεργασία με άλλους επαγγελματίες υγείας (κοινωνικούς λειτουργούς, ψυχολόγους κ.λπ.) προσφέρουν στήριξη στα μέλη των ομάδων αυτών και προβαίνει στον έλεγχο και στην ενημέρωσή τους σχετικά με τα συμπτώματα της νόσου και τις διαδικασίες προσέγγισης στο υγειονομικό σύστημα.

Τέλος, ο Επισκέπτη/τρια Υγείας συμμετέχει σε εκπαιδευτικά προγράμματα ενημέρωσης της κοινότητας αλλά και άλλων επαγγελματιών υγείας για την νόσο, τον τρόπο ελέγχου αυτής και τον τρόπο αντιμετώπισης των ασθενών με φυματίωση.

Βιβλιογραφία Γενικού Μέρους

1. www.who.int/tb/en/ (ανάκτ. 27/5/11)
2. www.ygeianet.gov.gr (ανάκτ.25/1/11)
3. Canci A, Minozzi S, Borgognini Tarli, S. New evidence of tuberculosis Spondylitis from Neolithic Liguria (Italy). *Int J Osteoarchaeol* 1996; 6: 497-501.
4. www.mayoclinic.com/health/tuberculosis/DS00372. (ανακτ.27/5/13)
5. Charlotte Roberts και Jane Buikstra, 2010, Η ιστορία της φυματίωσης από τα πρώτα χρόνια έως την ανάπτυξη των φαρμάκων, Κλινική φυματιολογία, Ρούσσοσ Χ. (επιμ.), Π.Χ.Πασχαλίδης, Αθήνα, 3-22.
6. www.answers.com/topic/history-of-tuberculosis. (ανακτ.30/1/2013)
7. Keers RY. Laennec: a medical history. *Thorax* 1981; 36:91-4.
8. <http://www.istoria.gr/nov03/content01.htm> (ανακτ.1/7/13)
9. Πολυζωγόπουλος Δ., Πολυχρονόπουλος Β., 2005, Φυματίωση, Κλινική Πνευμονολογία, Τόμος Β΄, Εκδ.Πασχαλίδη, Αθήνα, 1593-1871.
10. Σωληναραίος Ε., Αθήνα1997, Διαδικασία Μελέτης της Επαγγελματικής Αρρώστιας, στο Επαγγελματικές Πνευμονοπάθειες Επιδημιολογικά στοιχεία, Εκδ. Τεχνόγραμμα, 153-214.
11. Κατής Κ., 2004, Προϊστορική περίοδος, Αρχαίοι χρόνοι, Μεσαίωνα, ``Φυματίωση``, Εκδ. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία.
12. Evans CC. Historical background. In: Davies PDO ed. *Clinical tuberculosis*, 2^{end} end London: Chapman and Hall Medical, 1998, 1-19.
13. Guthrie D. *A history of medicine*. London: Thomas Nelson, 1945.
14. Pesanti EL. A short history of tuberculosis. In: Lutwick LI ed. *Tuberculosis*. London: Chapman and Hall Medical, 1995, 5-19.
15. www.nchealthandhealing.com/topic/13/ (ανάκτ. 1/7/2013)
16. Comstock GW, Cauthen GM. Epidemiology of tuberculosis. In: Reichman LB, Hershfield ES, eds. *Tuberculosis: a comprehensive international approach*. New York, NY: Marcel Dekker, 1993:23-48.
17. Κουρέα-Κρεμαστινού Τ., Αθήνα, 2007, Παγκόσμια Υγεία, ``Δημόσια Υγεία``, Εκδ. Τεχνόγραμμα, 101-129.
18. www.who.int/features/factfiles/tuberculosis/en/ (ανάκτ. 28/6/13)
19. WHO. *Global tuberculosis report 2013*.
20. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/index.html. (ανάκτ. 28/6/13)

21. www.tbalert.org/ (ανάκτ. 28/6/13)
22. www.who.int/tb/publications/global_report/2008/summary/en/index.html
(ανάκτ. 28/6/13)
23. www.who.int/topics/tuberculosis/en/. (ανάκτ.5/4/11)
24. www.who.int/tb/publications/global_report/2009/en/index.html. (ανάκτ. 28/12/10)
25. www.whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf
(ανάκτ.24/8/11)
26. www.who.int/tb/publications/global_report/2009/update/en/ (ανάκτ.10-8-11)
27. WHO Global tuberculosis report 2012.
(http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html ανάκτ. 12/2/13)
28. CDC (2011) Trends in Tuberculosis - United States 2010, USA.
(www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6011a2.htm?s_cid=mm6011a2_e%0d%0a ανάκτ. 24-8-11)
29. CDC Reported Tuberculosis in the United States, 2011. Atlanta, October 2012.
(<http://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2011/pdf/report2011.pdf>, ανάκτ. 12/2/13)
30. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014.
(www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2014.pdf, ανάκτ. 21/3/2014)
31. [www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/communicable-diseases/ tuberculosis](http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis)
(ανάκτ.1/7/13)
32. www.euro.who.int/tuberculosis/tbday/20080312_1 (ανάκτ. 12/4/10)
33. EURO WHO/ECDC SURVEILLANCE REPORT. Tuberculosis surveillance in Europe 2009.
(http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103_TB_SUR_2009.pdf , ανάκτ. 23/4/11)
34. ECDC SURVEILLANCE REPORT. Annual epidemiological report 2012.
(www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20418, ανάκτ. 5/6/13)
35. www.keelpno.gr/keelpno/2008/home/diseases_all.pdf (ανάκτ.30/6/11)
36. WHO report 2006 Global Tuberculosis Control Surveillance, Planning, Financing
(http://www.who.int/tb/publications/global_report/2006/en/ , ανάκτ. 7/6/2012)
37. WHO report (2010) Global tuberculosis control 2010.
(www.who.int/tb/publications/global_report/en/, ανάκτ. 24-6-13)
38. KE.EA.II.NO., 2014, Νεώτερα επιδημιολογικά δεδομένα για τη φυματίωση στην Ελλάδα (<http://www2.keelpno.gr/blog/?p=5056>, ανάκτ.19/2/2014)

39. WHO / Regional office for Europe.
(https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO_HQ_Reports/G2/PROD/EXT/TB_CountryProfile&ISO2=GR&outtype=html, ανακτ.1/7/13)
40. Styblo K. Epidemiology of tuberculosis, 2ndedn. The Hague: KNCV Tuberculosis Foundation, 1991.
41. Bourdin Trunz B, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculosis meningitis and military tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006; 367: 1173-80.
42. Χαϊδοπούλου Κ, Εμποριάδου Μ, Θάνου Π. Δείκτης μυκοβακτηριδιακής διαμόλυνσης σε παιδιά της Α΄ Δημοτικού στο Ν. Θεσσαλονίκης τη δεκαετία 1988-1997, Παιδιατρική Εταιρεία Β. Ελλάδας, 2000, 13:55-59.
43. Γιατρομανωλάκης Ν., Μπαχλιτζανάκης Ν. Επιδημιολογία της φυματίωσης, ``Φυματίωση``, Εκδ. Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας, Αθήνα 2004:65-83.
44. Χαρίσης Α., 2010, Δείκτης διαμόλυνσης στο Ν. Ιωαννίνων, Πρακτικά 19^ο Πανελληνίου Συνεδρίου Νοσημάτων Θώρακα, Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία, Ρόδος, σελ. 16.
45. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16:319-54.
46. John M. Grange, 2010, Μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης: μικροοργανισμός, Κλινική φυματιολογία, Ρούσσο Χ. (επιμ.), Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 73-89.
47. Θωμόπουλος Δ., 1993, Νοσήματα από μυκοβακτηρίδια, στο Λοιμώδη Νοσήματα, Εκδ. Παρισιάνου, 400-430.
48. Grange JM. Intra-specific variation in the mycobacteri-a taxonomic aid. *Ann Soc Belge Med Trop* 1973; 53: 339-46.
49. Gutierrez MC, Brise S, Brosch R et al. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS* 2005; 1:e5.
50. Huard RC, Lazzarini C de O, Butler WR et al. PCR-based method to differentiate the subspecies of the *Mycobacterium tuberculosis* complex on the basis of genomic deletions. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1637-50.
51. Huard RC, Fabre M, de Haas P et al. Novel genetic polymorphisms that further delineate the phylogeny of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Bacteriol* 2006; 188: 4271-87.

52. Gamier T, Eiglmeir K, Camus J-C et al. The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 7877-82.
53. Fomukong NG, Dale JW, Osborn TM, Grange JM. Use of gene probes based on the insertion sequence IS986 to differentiate between BCG vaccine strains. *J App Bacteriol* 1992; 72: 126-33.
54. Aranaz A, Cousins D, Mateos A, Dominguez L. Elevation of *Mycobacterium tuberculosis* subsp. *Caprae* Aranaz et al. 1999 to species rank as *Mycobacterium caprae* comb, nov., sp.nov *Int J Syst Evol Microbiol* 2003; 53: 1785-9.
55. Kubica T, Rusch-Gerdes S, Niemann S. *Mycobacterium bovis* subsp. *Caprae* caused one-third of human *M. bovis*-associated tuberculosis cases reported in Germany between 1999 and 2001. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3070-7.
56. Grange JM, Yates MD, de Kantor IN. Guidelines for spec/at/on within the *Mycobacterium tuberculosis* complex, 2nd end. Geneva: World Health Organization, WHO/EMCZOO/96.4,1996.
57. Hart PD, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccine in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *Br Med J* 1977; 2: 293-5.
58. Lutze-Wallace C, Turcotte C, Glover G et al. Isolation of a *Mycobacterium microtilike* organism from a rock hyrax (*Procavia capensis*) in a Canadian zoo. *Can Vet J* 2006; 47: 1011-13.
59. Pfyffer GE, Auckenthaler R, van Embden JD, van Soolingen D. *M.canettii*, the smooth variant of *M. Tuberculosis*, isolated from a Swiss patient exposed in Africa. *Emerg Infect Dis* 1998; 4:631-4.
60. Cousins DV, Bastida R, Cataldi A et al. Tuberculosis in seals caused by a novel member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex: *Mycobacterium pinnipedii* sp.nov. *Int Syst Evol Microbiol* 2003; 53: 1305-14.
61. Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature* 2001; 409: 1007-11.
62. Collins CH, Grange JM, Yates MD. *Tuberculosis bacteriology. Organization and practice*, 2end. Oxford: Butterworth Heinemann, 1997.
63. Alteri CJ, Xicohtencatl-Cortes J, Hess S et al. *Mycobacterium tuberculosis* produces pili during human infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 5145-50.
64. Cole ST, Brosch R, Parkhill J et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998; 393: 537-44.

65. Ιωαννίδου Α, Σγούντζος Β, Σιμοπούλου Σ, 2007, 'Η Φυματίωση ως επαγγελματική νόσος, 'Επαγγελματικά και Περιβαλλοντικά Νοσήματα των Πνευμόνων'', Εκδ. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία,523-531.
- 66.<http://left.gr/news/thessaloniki-anisyhia-gia-tin-ayxisi-kroysmaton-anthektikis-fymatiosis> (ανακτ. 3/3/11)
67. Henry MT, Inamdar L, O'Riordain D, Schweiger M, Watson JP. Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients: Epidemiology, treatment and response. *Eur Respir J* 2004; 23:741–746.
68. Schulze-Robbicke R, Janning B, Fischeder R. Occurrence of mycobacteria in biofilm samples. *Tuberc Lung Dis* 1992; 73: 141-4.
69. Falkinham JO, Norton CD, Lechavallier MW. Factors influencing numbers of *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* and other mycobacteria in drinking water system. *Appl Environ Microbiol* 2001; 67: 1225-31.
70. Chapman JS. The ecology of the atypical mycobacteria. *Arch Environ Health* 1971;22:41-6.
71. Chapman JS, Bernard JS, Speight M. Isolation of bacteria from raw milk. *Am Rev Respir Dis* 1965; 91:351-5.
72. Marks J, Jenkins PA. The opportunist mycobacteria 20 year retrospect. *Postgrad Med J* 1971; 47: 705-9.
73. Mc Swiggan DA, Vollins CH. The isolation of *M. kansasii* and *M. xenopi* from water systems. *Tubercle* 1974; 55:291-7.
74. PRIMM TP, Lucero CA, Falkinham JO 3rd. Health impacts of environmental mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 2004, 17:98–106.
75. Runyon EH. Ten mycobacterial pathogens. *Tubercle* 1974; 55:235-401.
76. Jenkins PA. Non tuberculosis mycobacterial disease. *Eur J Respir Dis* 1981; 62:69.
77. Clague H, Hopkins CA, Roberts C, Jenkins PA. Pulmonary infection with *Mycobacterium gordonae* in the presence of bronchial carcinoma. *Tubercle* 1975; 66: 61-6.
78. Tsukamura M, Kita N, Otsuka W, Schimoido H. A study of the taxonomy of the mycobacterium non-chromogenicum. *Microbiol Immunol* 1983; 27: 219-36.
79. Selkon JB. Atypical mycobacteria: a review. *Tubercle* 1969; 50(Suppl.): 70-8.
80. Hoffman PC, Fraser DW, Robicsek F, O'Bar PR, Mauney CU. Two outbreaks of sternal wound infections due to organisms of the *Mycobacterium fortuitum* complex. *J Infect Dis* 1981, 143:533–542.

81. Collins CH, Grange JM, Yates MD. Mycobacteria in water. J Appl Bacteriol 1984;57:193-211.
82. Flegg PJ, Laing RVS, Lee C et al. Disseminated disease due to Mycobacterium avium complex in AIDS. QJ Med 1995; 88:617-26.
83. Selkon JB. Atypical mycobacteria: a review. Tubercle 1969; 51:285-95.
84. Edwards FGB. Disease caused by atypical mycobacteria: a whole population review. Tubercle 1970; 51:285-95.
85. CDC, US Dept Health and Human Services. Diagnosis and management of mycobacterial infection and disease in persons with human immunodeficiency virus infection. Ann Intern Med 1987; 106:254-6.
86. www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/hansens_disease/technical.html#agent (ανακ 25-8-11)
87. Sasseti CM, Boyd DH, Rubin EJ. Genes required for mycobacterial growth defined by high density mutagenesis. Mol Microbiol 2003; 48:77-84.
88. Loudon RG, Roberts RM. Singing and the dissemination of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1968; 98: 297-300.
89. www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/fa-fi/trans-eng.php (ανακτ. 23/9/11)
90. www.healthguide.howstuffworks.com/tuberculosis-of-the-lungs-picture-a.htm (ανακτ. 23/9/11)
91. www.paidiatros.gr/index.php?cid=10&id=312&st=2 (ανακτ. 28/6/13)
92. Mwinga A. Challenges and hope for the diagnosis of tuberculosis in infants and young children. Lancet 2005; 365:97-8.
93. Nardell EA. Catching droplet nuclei: toward a better understanding of tuberculosis transmission. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 553-4.
94. www2.bc.cc.ca.us/bio16/22_Resppictures.htm. (ανακτ. 23/6/13)
95. Lucas S, 2010, Ιστοπαθολογία, Κλινική Φυματιολογία, Ρούσσοι X, εκδ. Πασχαλίδη, Αθήνα, 120-136.
96. Γιαμπουδάκης Π., Ποδάρας Σ., 2004, Παθογένεια της φυματίωσης, "Φυματίωση", εκδ. Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας, Αθήνα, 107-112.
97. www.radiologyarchives.com (ανακτ. 28/6/13)
98. Schwader S, Ellner J, 2010, Ανθρώπινη ανοσολογική απάντηση στο Μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, Ρούσσοι X, εκδ. Πασχαλίδη, Αθήνα, 137-160.
99. http://health.utah.gov/cdc/tb_home.htm (ανακτ. 28/6/13)

100. Λεγάκη Σ., Παθολογοανατομική εικόνα Πνευμονικής της φυματίωσης, 'Φυματίωση', Εκδ. Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας, Αθήνα 2004:161-168.
101. Sutherland I, Svandova E, Radhakrishna S. The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. 1. A theoretical model for the development of clinical tuberculosis following infection, linking from data on the risk of tuberculosis infection and the incidence of clinical tuberculosis in the Netherlands. *Tubercle* 1982; 63: 255-68.
102. Vynnycky E, Fine PEM. The natural history of tuberculosis: the implications of age dependent risk of disease and the role of reinfection. *Epidemiol infect* 1997;119:183-201.
103. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med* 1989; 320:545-50.
104. Stevenson CR, Forouhi Ng, Roglin G et al. Diabetes and tuberculosis: the impact of the diabetes epidemic on tuberculosis incidence. *BMC Public Health*. 2007 Sep 6;7:234.
105. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008 Jul 15;5(7):e152.
106. Baker MA, Harries AD, Jeon CY et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med*. 2011 Jul 1;9:81.
107. CDC. Tuberculosis and AIDS-Connecticut. *MMWR Mord Mortal Wkly Rep* 1987;36:133-5.
108. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Eng J Med* 2001; 344:824-31.
109. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 2059-64.
110. Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, Ippolito G. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. The Gruppo Italiano di Studio Tuberculosis e AIDS (GISTA). *J Am Med Assoc* 1995; 274: 143-8.
111. Williams BG, Dye C. Antiretroviral drugs for tuberculosis control in the era of HIV/AIDS. *Science* 2003; 301: 1535-7.
112. Yazdanpanah Y, Chene G, Losina E et al. Incidence of primary opportunistic infections in two human immunodeficiency virus-infected French clinical cohorts. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 864-71.

113. www.cdc.gov/TB/pubs/Mantoux/background.htm (ανάκτ. 27/10/11)
114. www.doctorndtv.com/news/detailnews.asp?id=3331 (ανάκτ. 2/9/12)
115. Hill PC, Jackson-Sillah D, Donkor SA, I J, Adegbola RA, Lienhardt C. Risk factors for pulmonary tuberculosis: a clinic-based case control study in The Gambia. *BMC Public Health* 2006 Jun 19; 6:156.
116. Toungousova OS, Bjune G, Caugant DA. Epidemic of tuberculosis in the former Soviet Union: social and biological reasons. *Tuberculosis* 2006; 86:1-10.
117. Shilova MV, Dye C. The resurgence of tuberculosis in Russia. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356: 1069-75.
118. Atun RA, Samyshkin YA, Drobniewski F et al. barriers to sustainable tuberculosis control in the Russian Federation health system. *Bull World Health Organ* 2005;83:217-23.
119. Stone R. Social science. Stress: the invisible hand in Eastern Europe's death rates. *Science* 2000; 288: 1732-3.
120. EuroTB and national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2004. Saint-Maurice, France: Institute de Veille Sanitaire, February 2006.
121. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low-incidence. *Eur Respir J* 2002; 19:765-75.
122. Rieder HL, Zellweger JP, Raviglione MC et al. Tuberculosis control in Europe and international migration. *Eur Respir J* 1994; 7: 1545-53.
123. Hardie RM, Watson JM. Screening migrants at risk of tuberculosis. *Br Med J* 1993;307: 1549-40.
124. Hopewell P, Pai M. tuberculosis, vulnerability and access to quality care. *J Am Med Assoc* 2005; 293: 2790-3.
125. Haddad M, Wilson T, Ijaz K et al. Tuberculosis and homelessness in the United States, 1994-2003. *J Am Med Assoc* 2005; 293: 2762-6.
126. Tala E, Kochi A. elimination of tuberculosis from Europe and the world. *Eur Respir J* 1991; 4: 1159-60.
127. Clancy L. Control of tuberculosis in low-prevalence countries. In: Davies PDO. *Clinical tuberculosis*, 2nd edn. London: Chapman et Hall, 1998: 435-50.
128. Rose AM, Watson JM, Graham C et al. tuberculosis at the end of the 20th century in England and Wales: results of a national survey in 1998. *Thorax* 2001; 56: 173-9.

129. Finch PJ, Millard FJ, Maxwell JD. Risk of tuberculosis in immigrant Asians: culturally acquired immunodeficiency? *Thorax* 1991; 46:1-5.
130. Rook GA, Taverne J, Leveton C, Steele J. The role of gamma-interferon, vitamin D3 metabolites and tumour necrosis factor in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunology* 1987; 62:229-34.
131. Crowle AJ, Ross EJ, May MH. Inhibition by 1, 25 (OH) 2-vitamins D3 of the multiplication of virulent tubercle bacilli in cultured human macrophages. *Infect Immun* 1987; 55: 2945-50.
132. Davies PDO. A possible link between vitamin D deficiency and impaired host defence to mycobacterium. *Tubercle* 1985; 66: 301-6.
133. Spence DS, Williams CSD, Hotchkis J, Davies PDO. Tuberculosis and poverty. *Br Med J* 1993; 307: 759-61.
134. Scolari C, EI-Hamad I, Matteelli A et al. Incidence of tuberculosis in a community of Senegalise immigrants in northern Italy. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 18-22.
135. Mangtani P, Jolley DJ, Watson JM, Rodrigues LC. Socioeconomic deprivation and notification rates for tuberculosis in London during 1982-1991. *Br Med J* 1995;310: 963-6.
136. Bhatti N, Law MR, Halliday R, Moore-Gillon J. Increasing of tuberculosis in England and Wales: a study of the likely causes. *Br Med J* 1995; 310: 967-9.
137. Reyes H, Coninx R. Pitfalls of tuberculosis programmes in prison. *Br Med J* 1997;315: 1447-50.
138. Chaves F, Drona F, Cave ND et al. A longitudinal study of transmission of tuberculosis in a large prison population. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;155:719-25.
139. Aerts A, Hauer B, Wanlin M, Veen J. tuberculosis and tuberculosis control in European prisons. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1215-23.
140. Drobniewski F, Balabanova Y, Nikolayevsky V et al. drug-resistant tuberculosis, clinical virulence, and the dominance of the Beijing strain in Russia. *J Am Med Assoc* 2005; 293:2726-31.
141. Shah SA, Mujeeb SA, Mirza A et al. Prevalence of pulmonary tuberculosis in Karachi juvenile jail, Pakistan. *East Mediterr Health J.* 2003 Jul; 9(4):667-74.
142. Pai M, Gokhale K, Joshi R et al. Mycobacterium tuberculosis infection in health care workers in rural India: comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing. *JAMA* 2005 Jun 8; 293(22):2746-55.

143. Ohmori M, Hoshino H, Yamauchi Y, Uchimura K. Current epidemiological situation of tuberculosis in the workplace: considering the risk of tuberculosis among nurses Kekkaku. 2007 Feb;82(2): 85-93.
144. Baussano I, Bugiani M, Carosso A, et al. Risk of tuberculin conversion among healthcare workers and the adoption of preventive measures. Occup Environ Med. 2007 Mar; 64(3):161-6.
145. Seidler A, Nienhaus A, Diel R. Review of epidemiological studies on the occupational risk of tuberculosis in low-incidence areas. Respiration. 2005 Jul-Aug; 72(4):431-46.
146. Driver CR, Valway SE, Morgan WM et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis associated with air travel. J Am Med Assoc 1994; 272: 1031-5.
147. www.e-tipos.com/newsitem?id=1190, Ημερομηνία δημοσίευσης: 31.05.07
148. http://news.kathimerini.gr/4dcgi/_w_articles_world_2_07/09/2006_196691
149. Ορφανίδου Δ., 2003, 'Φυματίωση', στο Πνευμονολογία, Εκδ. Παρισίανου, Αθήνα.
150. www.indiastudychannel.com/attachments/Resources/5798313145rccm_tuberculosis_body.gif (ανάκτ.2/7/13)
151. Schwander St, EllnerJ, (2010), Ανθρώπινη ανοσολογική απάντηση στο Μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, Κλινική Φυματιολογία, Ρούσσοι Χ, Εκδ. Πασχαλίδη, Αθήνα, 137-160.
152. Marais Bj, Gie RP, Schaaf HS et al. the spectrum of disease in children treated for tuberculosis in a highly endemic area. Int J tuberc Lung Dis 2006; 10:732-8.
153. Alexander WJ, Avent CK, Bailey WC. Simple primary tuberculosis in an elderly woman. J Am Geriatr Soc 1979; 27:123-5.
154. National Collaborating for Chronic Conditions, NICE (UK). Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2011 Mar.
155. Harries A, Hargreaves N, Kemp G et al. Diagnosis of tuberculosis in Africa. Lancet 2000; 355:356.
156. Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. Lancet 2006; 367:938-40.
157. Houben EN, Nguyen L, Pieters J. interaction of pathogenic mycobacteria with the host immune system. Curr Opin Microbiol 2006; 9:76-85.
158. Mohan AK, Cote TR, BlockJA et al. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. Clin infect Dis 2004; 39: 295-9.

159. CDC. Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor alpha- California, 2002-2003. *MMWR* 2004; 53: 683-6.
160. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104.
161. Ρούσσοι Χ., 1997, Εσωτερική παθολογία, Τόμος α΄, Εκδ. Παρισιάνου, Αθήνα.
162. Khan K, Campbell A, Wallington T, Gardam M. The impact of physician training and experience on the survival of patients with active tuberculosis. *CMAJ* 2006; 175: 749-53.
163. Μάρκου Ν., Μαθιουδάκης Γ., Δαμιανός Α., 2004, Η διάγνωση της πνευμονικής φυματίωσης, "Φυματίωση", Εκδ. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία. Αθήνα.
164. Al Shahed M, Abd el Bagi M, Madkour MM. Radiology of pulmonary tuberculosis. In: Madkour MM. Tuberculosis, 1st ed. Berlin: Springer, 2004: 359-84.
165. Geng E, Kreiswirth B, Burzynski J, Schluger NW. Clinical and radiographic correlates of primary and reactivation tuberculosis: a molecular epidemiology study. *J Am Med Assoc* 2005; 293:2740-5.
166. Fraser RS, Muller NL, Colman N, Pare PD. Diagnosis of diseases of the chest, 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1999.
167. Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc* 1975; 50: 90-106.
168. Ellis SM. The spectrum of tuberculosis and non-tuberculosis mycobacterial infection. *Eur Radiol* 2004; 14: E34-42.
169. Rossi SE, Franquet T, Volpacchio M et al. Tree-in-bud pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *Radiographics* 2005; 25: 789-801.
170. Andreu J, Caceres J, Pallisa E. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiol* 2004; 51: 139-49.
171. Καραγάλιος Γ., Καραγάλιος Ν. , ΦΥΜΑΤΙΝΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗ: ΣΗΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΟ ΒΗΜΑ ΤΟΥ ΑΣΚΛΗΠΙΟΥ Τόμος 6^{ος}, Τεύχος 4^ο, Οκτώβριος-Δεκέμβριος 2007, Αθήνα.
172. http://www.respir.com/images/TuberculoseTC-illus_measure.jpg (ανάκτ. 2/7/13)
173. Wang L, Turner MO, Elwood RK et al. A meta-analysis of the effect of bacilli Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002;57: 804-809.
174. Cauthen GM, Snider DE, Onorato IM. Boosting of tuberculin sensitivity among Southeast Asian refugees. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1597-600.

175. Thompson NJ, Glassroth JL, Snider DE, Farer LS. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 587-97.
176. Magnus K, Edwards LB. the effect of repeated tuberculin testing on post vaccination allergy. *Lancet* 1955; ii: 643-4.
177. Bass JB, Serio RA. The use of repeated skin tests to eliminate the booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 394-6.
178. Menzies RI, Vissandjee B, Rocher I, St Germain Y. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. *Am Intern Med* 1994;120:190-8.
179. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. *Adv Tuber Res* 1969; 17: 28-106.
180. MacIntyre CR, Plant AJ. Preventability of incident cases of tuberculosis in recently exposed contacts. *Int J tuberc Lung Dis* 1998; 21: 56-61.
181. Sutherland I. The evolution of clinical tuberculosis in adolescents. *Tubercle* 1966; 47: 308.
182. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 15-21.
183. PNEUMON Number 3, Vol. 20, July – September 2007. Athens.
184. Yeh YP, Luh DL, Chang SH. Tuberculin reactivity in adults after 50 years of universal bacille Calmette-Guerin vaccination in Taiwan. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2005 Jul;99(7):509-16.
185. Katsenos S, Nikolopoulou M, Gartzonika C et al. Interferon-gamma release assay clarifies the effect of bacille Calmette-Guerin vaccination in Greek army recruits. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 545-50.
186. Φιλαδιτάκη Β.,2004,Φυματινοαντίδραση, στο "Φυματίωση", εκδ. Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας, Αθήνα 2004:149-157.
187. Horsburgh CR, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993; 17:98-975.
188. Comstock GW. False tuberculin test results. *Chest.* 1975 Sep;68(3 Suppl):465-9.
189. Nathan CF, Murray HW, Wiebe ME, Rubin BY. Identification of interferon gamma as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity. *J Exp Med* 1983; 158: 670-89.
190. Flynn JL, Triebold KJ, et al. An essential role for interferon gamma in resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Exp Med* 1993; 178: 2249-54.

191. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technology Assessment* 2007; 11(3):121-145.
192. ECDC Guidance Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis Stockholm 2011.
(http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103_GUI_IGRA.pdf, ανακτ 1-9-11)
193. CDC. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection – United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*;59:1-25.
(http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5905a1.htm?s_cid=rr5905a1_e, ανακτ 1-9-11)
194. CDC. Guidelines for Using the QuantiFERON®-TB Gold Test for Detecting *Mycobacterium tuberculosis* Infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54:49-55.
195. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000. 356; 1099-104.
196. Matulis G, Jüni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen specific IFN-gamma assay. *Ann Rheum Dis.* 2007. 67; 84-90.
197. Balcells M.E., Pérez CM, Chanqueo L et al. A comparative study of two different methods for the detection of latent tuberculosis in HIV-positive individuals in Chile. *Int J Infect Dis.* 2008. 12; 645-52.
198. Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J.* 2009 Mar;33(3):586-93.
199. Bocchino M, Matarese A, Bellofiore B et al. Performance of two commercial blood IFN-gamma release assays for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in patient candidates for anti-TNF-alpha treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008. 27; 907-13.
200. Brock, I., Ruhwald M, Lundgren B, et al. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the *M. tuberculosis* specific interferogamma test. *Respir Res.* 2006.7; 56.
201. Chun J.K., Kim CK, Kim HS, et al. The role of a whole blood interferon gamma assay for the detection of latent tuberculosis infection in bacille Calmette-Guerin vaccinated children. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008.

202. Connell T.G., Ritz N, Paxton GA, et al. A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB Gold and TSPOT. TB in children. PLoS ONE 2008. 3; e2624.
203. Detjen A.K., Keil T, Roll S et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. Clin Infect Dis. 2007. 45; 322-8.
204. Diel R., Loddenkemper R, Meywald-Walter K, et al. Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB Gold In Tube assay, and T-Spot.TB test in contact investigations for tuberculosis. Chest. 2009 Apr;135(4):1010-8.
205. Diel, R., Loddenkemper R, Meywald-Walter K, et al. Predictive value of a whole blood IFN- γ assay for the development of active TB disease. Am J Respir Crit Care Med. 2008. 177; 1164-70.
206. Diel, R., Nienhaus A, Lange C, et al. Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. Respir Res. 2006 May 17;7:77.
207. Dogra, S., Narang P, Mendiratta DK, et al. Comparison of a whole blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. J Infect. 2007 Mar;54(3):267-76.
208. Drobniewski, F., Balabanova Y, Zakamova E, et al. Rates of latent tuberculosis in health care staff in Russia. PLoS Med. 2007 Feb;4(2):e55.
209. Gerogianni, I., Papala M, Klapsa D, et al. Whole-blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection in an unselected Greek population. Respirology. 2008 Mar;13(2):270-4.
210. Harada, N., Higuchi K, Yoshiyama T, et al. Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for M. tuberculosis infection. J Infect. 2008 May;56(5):348-53.
211. Higuchi, K., Kawabe Y, Mitarai S, et al. Comparison of performance in two diagnostic methods for tuberculosis infection. Med Microbiol Immunol. 2009 Feb;198(1):33-7.
212. Kang Y.A., Lee HW, Yoon HI, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. JAMA. 2005 Jun 8;293(22):2756-61.

213. Katiyar S.K., Sampath A, Bihari S, et al. Use of the QuantiFERON-TB Gold In Tube test to monitor treatment efficacy in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 Oct;12(10):1146-52.
214. Kipfer B., Reichmuth M, Büchler M, et al. Tuberculosis in a Swiss army training camp: contact investigation using an Interferon gamma release assay. *Swiss Med Wkly.* 2008 May 3;138(17-18):267-72.
215. Luetkemeyer A, Charlebois ED, Flores LL et al. Comparison of an interferon gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Apr 1;175(7):737-42.
216. Mackensen F. Becker MD, Wiehler U, et al. QuantiFERON-TB Gold - A new test strengthening long-suspected tuberculosis involvement in serpiginous-like choroiditis. *Am J Ophthalmol.* 2008 Nov;146(5):761-6.
217. Manuel O, Humar A, Preiksaitis J, et al. Comparison of QuantiFERON-TB Gold with tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to liver transplantation. *Am J Transplant.* 2007 Dec;7(12):2797-801.
218. Mirtskhulava V, Kempker R, Shields KL et al. Prevalence and risk factors for latent tuberculosis infection among health care workers in Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 May;12(5):513-9.
219. Nakaoka H., Lawson L, Squire SB, et al. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis.* 2006 Sep;12(9):1383-8.
220. Ponce de Leon, D., Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, et al. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol.* 2008 May;35(5):776-81.
221. Richeldi L, Bergamini BM, Vaianti F. Prior tuberculin skin testing does not boost QuantiFERON-TB results in paediatric contacts. *J Eur Respir.* 2008 Aug;32(2):524-5.
222. Rothel J.S, Andersen P. Diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: is the demise of the Mantoux test imminent? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005 Dec; 3(6):981-93.
223. Schoepfer A.M., Flogerzi B, Fallegger S, et al. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008 Nov;103(11):2799-806.

224. Silverman M.S., Reynolds D, Kavsak PA et al. Use of an interferon-gamma based assay to assess bladder cancer patients treated with intravesical BCG and exposed to tuberculosis. *Clin Biochem.* 2007 Aug;40(12):913-5.
225. Stebler A., Iseli P, Mühlemann K, Bodmer T. et al. Whole-blood interferon-gamma release assay for baseline tuberculosis screening of healthcare workers at a Swiss university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008 Jul; 29(7):681-3.
226. www.cellestis.com/ (αvakt. 31-8-11)
227. www.tspot.com/ (αvakt. 20/3/14)
228. Van Zyl-Smit RN, Pai M, Peprah K et al. Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Jul 1; 180:49-58.
229. Richeldi L, Ewer K, Losi M et al. Repeated tuberculin testing does not induce false positive ELISPOT results. *Thorax* 2006; 61: 180.
230. Leyten EM, Prins C, Bossink AW et al. Effect of tuberculin skin testing on a *Mycobacterium tuberculosis*-specific INF-γ assay. *Eur Respir J* 2007; 29: 1282-3.
231. Ritz N, Yau C, Connell TG et al. Absence of interferon-gamma release assay conversion following tuberculin skin testing. *Int J Tuberc LungDis.* 2011 Jun; 15:767-9.
232. Ferrara G, Losi M, D' Amico et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood test for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 2006; 367:1328-34.
233. Lee JY, Choi HJ, Park IN et al. Comparison of two commercial interferon-gamma assays for diagnosis *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur Respir J* 2006; 28: 24-30.
234. Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing TB contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 529-31.
235. Lalvani A, Pathan AA, Durkan H et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen specific T cells. *Lancet* 2001; 357: 2017-21.
236. Ewer K, Millington KA, Deeks JJ et al. Dynamic antigen-specific T-cell responses after point-source to *Mycobacterium tuberculosis*. *Am j Respir Crit Care Med* 2006; 174: 831-9.
237. Aiken AM, Hill PC, Fox A et al. Reversion of the ELISPOT test after treatment in Gambian tuberculosis cases. *BMC Infect Dis* 2006; 6:66.

238. Pai M, Joshi R, Dogra S et al. Persistently elevated T cell interferon-gamma responses after treatment for latent tuberculosis infection among health care workers in India: a preliminary report. *J Occup Med Toxicol* 2006; 1:7.
239. Harada n, Nakajima Y, Higuchi K et al. Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese health care workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 442-8.
240. Diel R, Nienhaus A, Lange C et al. Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir Res* 2006; 7: 77.
241. Porsa E, Cheng L, Scale MM et al. Comparison of a new ESAT-6/CFP-10 peptide based gamma interferon assay and a tuberculin skin test for tuberculosis screening in a moderate-risk population. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13: 53-8.
242. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Annals Intern Med* 2007; 146: 340-54.
243. Mori T, Harada N. Cost-effectiveness analysis of QuantiFERON-TB 2nd generation used for detection of tuberculosis infection in contact investigations. *Kekkaku* 2005; 80: 675-86.
244. Diel R, Neinhaus A, Lange C, Schaberg T. Cost-optimization of screening for latent tuberculosis in close contacts. *Eur Respir J* 2006; 28: 35-44.
245. Oxlade O, Schwartzman K, Menzies D. Interferon gamma release assays and TB screening in high-income countries: a cost-effectiveness analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 16-26.
246. Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006; 28: 45-50.
247. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet* 2003, 362:887.
248. Furin JJ, Johnson JL. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2005, 11(3):189.
249. CDC. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care facilities, 1994. *MMWR Rec Rep* 1994; 43 (RR-13), 1-132
250. Jacubowiak W. Tb manual national tuberculosis programme guidelines. Geneva World Health Organization, 2001.

251. Mathew P, Kuo YH, Vazirani B et al. Are three sputum acid-fast bacillus smears necessary for discontinuing isolation. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3482-4.
252. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children, 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-95.
253. Bergmann JS, Yuoh G, Fish G et al. Clinical evaluation of the enhanced Gen-Probe Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct Test for rapid diagnosis of tuberculosis in prison inmates. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1419-25.
254. Cohen RA, Muzaffar S, Schwartz D et al. Diagnosis of pulmonary tuberculosis using PCR assays on sputum collected within 24 hours of hospital admission. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157Q 156-61.
255. Dalovisio JR, Montenegro-James S, Kemmerly SA et al. Comparison of the amplified Mycobacterium tuberculosis(MTB) direct test, Amplicor MTB PCR, and IS6110-PCR for detection of MTB in respiratory specimens. *Clin Infect Dis*, 1996; 23: 1099-106; discussion 1107-108.
256. Chedore P, Jamieson FB. Routine use of the Gen-Probe MTD2 amplification test for detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens in a large public health mycobacteriology laboratory. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;35(3):185-91.
257. Rajalahti I, Vuorinen P, Nieminen MM et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis complex in sputum specimens by the automated Roche Cobas Amplicor Mycobacterium Tuberculosis Test. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 975-8.
258. Murray PR, Elmore C, Krogstad DJ. The acid-fast stain: a specific and predictive test for mycobacterial disease. *Ann Intern Med* 1980; 92: 512-13.
259. Strumpf IJ, Tsang AY, Sayre JW. Re-evaluation of sputum staining for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 599-602.
260. Mehta J, Krish G, Berro E et al. Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *South Med J* 1990; 83: 753-5.
261. Baughman RP, Dohn MN, Loudon RG et al. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in tuberculosis and fungal infections. *Chest* 1991; 99: 92-7.
262. Kim TC, Blackman RS, Heatwole KM et al. Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. Prevalence and significance of negative smears pretreatment and positive smears post-treatment. *Am Rev Respir Dis* 1984;129: 264-8.
263. Sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis: controlled trial of 3-month and 2 month regimens of chemotherapy. *Lancet* 1979; 1: 1361-3.

264. Mbulo GM, Kambashi BS, Kinkese J et al. (2004). Comparison of two bacteriophage test and nucleic acid amplification for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in sub-Saharan Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1342-7.
265. Neil W. Schluger, 2010, Η διάγνωση της φυματίωσης, Κλινική Φυματιολογία, Ρούσσοι Χ., εκδ. Πασχαλίδη, Αθήνα, 90-102.
266. Morgan MA, Horstmeier CD, DeYoung DR et al. Comparison of a radiometric method (BACTEC) and conventional culture media for recovery of mycobacteria from smear-negative specimens. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 384-8.
267. Sharp SE, Lemes M, Sierra SG et al. Lowenstein-Jensen media. No longer necessary for mycobacterial isolation. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 770-773.
268. Ichiyama S, Shimokata K, Takeuchi J. Comparative study of a biphasic culture system with a conventional egg medium for recovery of mycobacteria. Aichi Mycobacteriosis Research Group. *Tuber Lung Dis* 1993; 74: 338-41.
269. Kanchana MV, Cheke D, Natyshak I et al. Evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for the recovery of mycobacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 37: 31-6.
270. Sharp SE, Lemes M, Erlich SS et al. A comparison of the Bactec 9000MB system and the Septi-Chek AFB system for the detection of mycobacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 28: 69-74
271. Noordhoek G, Mulder S, Wallace P, van Loon A. Multicenter quality control study for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples by nucleic amplification methods. *Clin Microbiol Infect* 2004, 10:295
272. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Nucleic acid amplification tests for tuberculosis *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000 Jul 7; 49(26):593-4.
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10921499#>, ανάκτ. 31-8-11)
273. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR* 2009 Jan 16;58(1):7-10.
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19145221>, ανάκτ. 20/6/13)
274. www.salubrisinc.com/ (ανάκτ. 2-7-13)
275. Stephen Gordon and Henry Mwandumba, Φυματίωση του αναπνευστικού, Κλινική Φυματιολογία, Ρούσσοι Χ., εκδ. Πασχαλίδη, Αθήνα, 163-182.
276. Picard C, Parrot A, Boussaud V et al. Massive hemoptysis due to Rasmussen aneurysm: detection with helicoidal CT angiography and successful steel coil remobilization. *Intens Care Med* 2003; 29: 1837-9.

277. Kim HY, Song KS, Goo JM et al. thoracic sequelae and complications of tuberculosis. *Radiographics* 2001; 21: 839-58.
278. Lois M, Noppen M. bronchopleural fistulaw: an overview of the problem with special focus on endoscopic management. *Chest* 2005; 128: 3955-65.
279. Harries AD, Maher D, Graham SM. TB/HIV A clinical manual, 2nd end. Geneva: WHO, 2004.
280. Okamoto M, Kawabe T, Iwaski Y et al. Evaluation of interferon-gamma, interferon-gamma- inducing cytokines, and interferon-gamma-inducible chemokines in tuberculosis pleural effusions. *J Lad Clin Mwd* 2005; 145: 88-93.
281. Davies PDO. A European framework for effective tuberculosis control. *Eur Respir J* 2002; 19: 590-92.
282. Klewer J, Seelbach H, Kugler J. What do medical students know about the epidemiology of tetanus and tuberculosis in Germany? A comparison of epidemiologic knowledge regarding a rare and a prevalent infectious disease. *Gesundheitswesen* 2000; 62: 30-33.
283. World Health Organization. Tuberculosis: a manual for medical students. Genova World Health Organization, WHO/CDS/TB/96.272,2003.
284. Loddenkemper R, Sagebiel D, Brendel A. Strategies against multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2002; 20: 66-77.
285. Cole ST, Telenti A. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J* 1995; 8: 701-13.
286. Ormerod P., 2010, Εξωπνευμονική φυματίωση, Κλινική φυματιολογία, επιμ. Ρούσσοι Χ, εκδ. Πασχαλίδη, Αθήνα, 183-208.
287. American Thoracic Society 1997. Diagnosis and treatment of disease caused by non tuberculosis mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1-25.
288. British Thoracic Society. Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. *Thorax* 2000; 55:210–218.
289. Πολυζογοπουλός Δ., Πολυχρονίδης Β., 2005, Φυματίωση, Κλινική Πνευμονολογία, εκδ. Πασχαλίδη, Αθήνα, 1871-1885.
290. Γερογιάννη Ε., Παπαλά Μ., Γουργουλιάνης Κ., 2008 , Άτυπα μυκοβακτηρίδια Επιδημιολογικά και διαγνωστικά κριτήρια και θεραπευτικές προσεγγίσεις, *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 25(25):418-431.

291. Dascalopoulos G, Loukas S, Constantopoulos S.H. Wide geographic variations of sensitivity to MOTT sensitins in Greece. *Eur Respir J*, 1995 ; (5):715-717.
292. John Banks and Ian A Campbell, 2010, Περιβαλλοντικά μυκοβακτηρίδια, Κλινική φυματιολογία, επιμ. Ρούσσοι Χ, εκδ. Πασχαλίδη, Αθήνα, 573-584.
293. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367-416.
294. www.who.int/topics/leprosy/en/ (ανάκτ. 29-9-11)
295. Lietman T, Porco T, Blower S. Leprosy and tuberculosis: the epidemiological consequences of cross-immunity. *Am J Public Health* 1997; 87: 1923-7.
296. www.iatronet.gr/article.asp?art_id=1378 (ανάκτ. 3/7/13)
297. McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest* 2003, 123:102-106.
298. American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection-United States, 2003. *MMWR* 2003, 52:735-739.
299. www.ifet.gr/es2003/5.1.15.htm (ανάκτ. 3/7/13)
300. Mitchison DA. The diagnosis and therapy of tuberculosis during the past 100 years. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171: 699–706.
301. www.ifet.gr/es2003/dra501.htm (ανάκτ. 3/7/13)
302. www.ifet.gr/es2003/dra506.htm (ανάκτ. 3/7/13)
303. www.ifet.gr/es2003/dra505.htm (ανάκτ. 3/7/13)
304. www.ifet.gr/es2003/dra499.htm (ανάκτ. 3/7/13)
305. World Health Organization (2010). Treatment of tuberculosis. Guidelines, 4th Edn. WHO/HTM/TB/2009.
306. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society: BTS guidelines- Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice 2000. *Thorax* 2000, 55:887-901.
307. www.pedtb.gr/maingr.php?i=2&j=6 (ανάκτ. 3/7/13)
308. <http://www.cdc.gov/tb/topic/drtb/default.htm#mdr> (ανάκτ. 6/2/14)

309. Marks SM, Flood J, Seaworth B, et al. Treatment practices, outcomes, and costs of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, United States, 2005-2007. *Emerg Infect Dis.* 2014 May;20(5):812-21.
310. CDC. Plan to combat extensively drug-resistant tuberculosis: recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force. *MMWR Recomm Rep.* 2009 Feb 13;58(RR-3):1-43.
311. Chang KC1, Yew WW. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: update 2012. *Respirology.* 2013 Jan;18(1):8-21.
312. W.H.O. Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis 2011 update. Geneva, Switzerland, 2011.
313. Υπουργείο Υγείας, ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., Φάκελος "Δελτία Δήλωσης Λοιμωδών Νοσημάτων και Ορισμοί Κρούσματος", Νοσήματα Υποχρεωτικής Δήλωσης.
314. Επίσημη Εφημερίδα στις Ευρωπαϊκής Ένωσης, Ημ. Έκδοσης 18.6.2008.
315. Υπουργείο Υγείας, Αθήνα, ΔΕΛΤΙΟ ΤΥΠΟΥ 23 Οκτωβρίου 2007.
316. www.health.ana-mpa.gr/view1.php?id=3836
317. www.msf.gr/index.php?option=com_content&task=view&id=1922&Itemid=236
(ανάκτ.6/2/14)
318. www.hts.org.gr/index.php?section=522 (ανάκτ.11/8/12)
319. Ενημερωτικό δελτίο ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. (www.keelpno.gr/blog/?p=681, ανάκτ.6/2/14)
320. Seaton A., Seaton D., Leitch A., 1994, Επαγγελματικά νοσήματα του πνεύμονα, Crofton and Douglas, ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ, τομ.β', εκδ. Παρισίανου, 840-889.
321. Δρίτσας Σ., Αδράκτα Δ., Χατζηγεωργίου Γ.Μ. και άλλοι. «Επιπολασμός των ηπατίτιδων Β και C, στις HIV-λοίμωξης και φυματίωσης σε άστεγους λαθρομετανάστες των Αθηνών». *Εκδ. Ιατρική*, 1996,70(4):347-350.
322. Κωνσταντινίδης Θ, Χριστάκη Π, Τσάρα Β και άλλοι. Επιδημιολογικοί και κλινικοί χαρακτήρες της φυματίωσης σε μετανάστες στη Βόρεια Ελλάδα κατά την περίοδο 1988-97, *Πνεύμων* 2000, 13(1):73-83.
323. Joshi TK.,1999,Occupational health and unemployment in India, *Int Arch Occup Environ Health.*1999 Jan;72:8-9.
324. Lepetit C, Thebaud-Mony A, Grosset J,1988,Tuberculosis in the Department of Seine-Saint Denis. I. Cases under treatment in 1984, *Rev Mal Respir.*1988; 5(2):129-36.
325. Antoine D, Che D.,2007, Epidemiology of tuberculosis in France in 2005, *Med Mal Infect.* 2007 May;37(5):245-52. Epub 2007 Apr 24.

326. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs238/en/ (ανάκτ.20/11/11)
327. www.osha.europa.eu/data/provider/osh_dbcontent.20060502.2768192209/?search (ανάκτ. 3/3/10)
328. www.cdc.gov/niosh/docs/2004-108/ (ανάκτ 6/2/14)
329. Χρονόπουλος Κ., 2007, Πυριτίαση, Έπαγγελματικά και Περιβαλλοντικά Νοσήματα των Πνευμόνων, Εκδ. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία, 157-167.
330. www.ilo.org/.../newsletr/silicosi/youngcha.htm (ανάκτ.15/2/10)
331. www4.umdj.edu/cswaweb/rad_teach/silicosis.html (ανάκτ.15/2/10)
332. Bang KM, Weissman DN, Wood JM, Attfield MD.,2005, Tuberculosis mortality by industry in the United States, 1990-1999, *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005 Apr;9(4): 437-42.
333. Park HH, Girdler-Brown BV, Churchyard GJ et al. Incidence of tuberculosis and HIV and progression of silicosis and lung function impairment among former Basotho gold miners. *Am J Ind Med.* 2009 Dec; 52(12):901-8.
334. Verma SK, Karmakar S. Pulmonary tuberculoma and miliary tuberculosis in silicosis. *J Clin Diagn Res.* 2013 Feb;7(2):361-3.
335. Jindal SK. Silicosis in India: past and present. *Curr Opin Pulm Med.* 2013 Mar;19(2): 163-8.
336. Nasrullah M, Mazurek JM, Wood JM et al. Silicosis mortality with respiratory tuberculosis in the United States, 1968-2006. *Am J Epidemiol.* 2011 Oct 1;174(7): 839-48.
337. Kleinschmint I.,Churchyard G.,1997, Variation in incidences of tuberculosis in subgroups of South Africa gold miners. *Occup Environ Med* 54:636-641.
338. Goldsmith et al,1995, Respiratory cancer and other chronic disease mortality among silicosis in California. *Am j Ind Med* 28(4): 459-467
339. Μπόφος Δ., 2007, Νόσος των ανθρακωρύχων, Επαγγελματικά και Περιβαλλοντικά Νοσήματα των Πνευμόνων, Εκδ. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία, 169-178.
340. Σωληναραίος Ε., Σωληναραίου Κ., Ζαχαριάδης Ε., Αθήνα 1997, Καλοήθεις πνευμονοκονώσεις, Επαγγελματικές Πνευμονοπάθειες Επιδημιολογικά στοιχεία, εκδ. Τεχνόγραμμα, 271-284.
341. Girdler-Brown BV, White NW, Ehrlich RI, Churchyard GJ. The burden of silicosis, pulmonary tuberculosis and COPD among former Basotho goldminers. *Am J Ind Med.* 2008 Sep;51(9):640-7.
342. Isidro Montes I, Rego Fernández G, Reguero J et al. Respiratory disease in a cohort of 2.579 coal miners followed up over a 20-year period. *Chest.* 2004 Aug;126(2): 622-9.

343. do Prado TN, Galavote HS, Brioshi AP et al. Epidemiological profile of tuberculosis cases reported among health care workers at the University Hospital in Vitoria, Brazil., *J Bras Pneumol.* 2008 Aug; 34(8):607-13.
344. Fica C A, Cifuentes D M, Ajenjo H MC et al. Tuberculosis in healthcare workers, *Rev Chilena Infectol.* 2008 Aug; 25(4):243-55. Epub 2008 Aug 13.
- 345 Casas X, Ruiz-Manzano J, Casas I et al. Tuberculosis in health care personnel in a general hospital, *Med Clin (Barc).* 2004 May 22; 122(19):741-3.
- 346 Hoshino H, Ohmori M, Uchimura K, Yamauchi Y. Estimation of TB incidence by labor status. *Kekkaku.* 2007,Sep; 82(9): 685-95.
347. Jiamjarasrangi W, Hirunsuthikul N, Kamolratanakul P. Tuberculosis among health care workers at King Chulalongkorn Memorial Hospital, 1988-2002, *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005 Nov; 9(11):1253-8.
348. Keskiner R, Ergönül O, Demiroglu Z, et al. Risk of tuberculosis infection among healthcare workers in a tertiary-care hospital in Ankara, Turkey, *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004 Dec; 25(12):1067-71.
349. Gopinath KG, Siddique S, Kirubakaran H, et al. Tuberculosis among healthcare workers in a tertiary-care hospital in South India, *J Hosp Infect.* 2004 Aug; 57(4): 339-42.
350. Brhel P, Bartnická M. Occupational infectious diseases in the Czech Republic, *Med Pr.* 2003; 54(6):529-33.
351. Peplowska B, Szeszenia-Dabrowska N. Epidemiologic analysis of infectious diseases identified as occupational diseases in Poland in the years 1998-2002, *Med Pr.* 2003;54(6):521-8.
352. Raitio M, Helenius H, Tala E. Is the risk of occupational tuberculosis higher for young health care workers? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003 Jun;7(6):556-62.
353. Usui T, Yamanaka K, Nomura H et al. Elevated risk of tuberculosis by occupation with special reference to health care workers, *J Epidemiol.* 2000 Jan; 10(1):1-6.
354. Louthier J, Rivera P, Feldman J et al. Risk of tuberculin conversion according to occupation among health care workers at a New York City hospital, *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Jul; 156(1):201-5.
355. Meredith S, Watson JM, Citron KM et al. Are healthcare workers in England and Wales at increased risk of tuberculosis? *BMJ.* 1996 Aug 31; 313(7056):522-5.
356. Curran E, Ahmed S. Do health care workers need to wear masks when caring for patients with pulmonary tuberculosis. *Commun Dis Public Health.* 2000 Dec; 3(4): 240-3.

357. www.stendal.gr/guidelines1.pdf (ανάκτ. 30/11/12)
358. Martin V, Guerra JM, Cayla JA et al. Incidence of tuberculosis and the importance of treatment of latent tuberculosis infection in Spanish prison population. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001 Oct; 5(10):926-32.
359. MacNeil JR, Lobato MN, Moore M. An unanswered health disparity: tuberculosis among correctional inmates, 1993 through 2003. *Am J Public Health*. 2005 Oct;95(10):1800-5.
360. www.who.int/tb/challenges/prisons/story_1/en/index.html (ανάκτ. 10/1/13)
361. Steenland K, Levine AJ, Sieber K et al. Incidence of tuberculosis infection among New York State prison employees, *Am J Public Health*. 1997 Dec; 87(12):2012-4.
362. www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018121.htm (ανάκτ. 10/2/13)
363. MacIntyre CR, Carnie J, Randall M. Risk of transmission of tuberculosis among inmates of an Australian prison, *Epidemiol Infect*. 1999 Dec; 123(3):445-50.
364. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R: Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Healthcare Settings. *MMWR* 2005, 54(RR-17):1-141.
365. Smith M.R, Drobniewski F, Gibson A et al. *Mycobacterium bovis* infection, United Kingdom. *Emerg Infect Dis*. Mar 2004; 10(3): 539–541.
366. LoBue PA, Betancourt W, Cowan L, et al. Identification of a familial cluster of pulmonary *Mycobacterium bovis* disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004 Sep;8(9):1142-6.
367. Neill SD, Hanna J, Mackie DP, Bryson TG. Isolation of *Mycobacterium bovis* from the respiratory tracts of skin test-negative cattle. *Vet Rec*. 1992 Jul 18;131(3):45-7.
368. www.michigan.gov/emergingdiseases (ανάκτ. 7/12/11)
369. www.lung.ca/tb/abouttb/animal/ (ανάκτ. 12/3/12)
370. Larsen MV, Sørensen IJ, Thomsen VØ, Ravn P. Re-activation of bovine tuberculosis in a patient treated with infliximab. *Eur Respir J*. 2008 Jul;32(1): 229-31.
371. Hlavsa MC, Moonan PK, Cowan LS et al. Human tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in the United States, 1995-2005, *Clin Infect Dis*. 2008 Jul 15; 47(2):168-75

372. Boniotti MB, Gorla M, Loda D et al. Molecular typing of *Mycobacterium bovis* strains isolated in Italy from 2000 to 2006 and evaluation of variable-number tandem repeats for geographically optimized genotyping. *J Clin Microbiol.* 2009 Mar;47(3):636-44.
373. Pérez-Guerrero L, Milián-Suazo F, Arriaga-Díaz C, et al. Molecular epidemiology of cattle and human tuberculosis in Mexico. *Salud Publica Mex.* 2008 Jul-Aug;50(4):286-91.
374. Lumb R, Bastian I, Gilpin C et al. Tuberculosis in Australia: bacteriologically confirmed cases and drug resistance, 2006 a report of the Australian *Mycobacterium* Reference Laboratory Network. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2008 Mar; 32(1):12-7.
375. Rodwell TC, Moore M, Moser KS et al. Tuberculosis from *Mycobacterium bovis* in binational communities, United States. *Emerg Infect Dis.* 2008 Jun; 14(6):909-16.
376. Έγγραφο του Υπουργείου Γεωργίας, Γενική Δ/ση Κτηνιατρικής, Δ/ση Υγείας των ζώων, Τμήμα Ζωοανθρωπονόσων, Αθήνα 31-12-2001, Αρ. Πρωτ. 425607.
377. www1.arissa.gr/webasp/.%5Cimages%5Cdelta%5Cktin200901.txt. (ανάκτ.21/4/11)
378. Επίσημη Εφημερίδα των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων, Παράρτημα Β, ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ, Ημ. Εκδ. 9.7.2002.
379. www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/general/mbovis.pdf (ανάκτ. 6/6/14)
380. Αικατερινίδης Γ., Νεοελληνικές αιματηρές θυσίες, Δελτίον της Ελληνικής Λαογραφικής Εταιρείας, Παράρτημα 8, Αθήνα 1979.
381. Κυριακίδου-Νέστορος Α., Η θεωρία της Ελληνικής Λαογραφίας, ΕΣΝΠΓΠ, Αθήνα, 1978.
382. Λαγόπουλος Α.Φ. Τελετουργίες καθαγίας του ελληνικού παραδοσιακού οικισμού, *Εθνολογία*, τεύχος 6-7, 1998, 61-90.
383. Νιτσιάκος Β.Γ., Παραδοσιακές κοινωνικές δομές, Οδυσσέας, Αθήνα, 1991.
384. Νικολαΐδου Σ.Ξ., Εισαγωγή στην κοινωνιολογία του χώρου, Ερμής, Αθήνα, 1976.
385. Δαρδαβέσης Θ, 2007, Η οργάνωση της Κεντρικής Διοίκησης για την υγειονομική πολιτική στην περίοδο του μεσοπολέμου, *Δημόσια Υγεία και Κοινωνική Πολιτική*. Ο Ε. Βενιζέλος και η εποχή του. Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Αθήνα, 49-55.
386. Επαγγελματικά δικαιώματα πτυχιούχων του τμήματος Επισκεπτών και Επισκεπτριών Υγείας, Π.Δ.351/89 (Άρθρο 3) ΦΕΚ: 159/14-6-1989.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) έχει υπολογίσει ότι σήμερα περίπου το 1/3 του παγκόσμιου πληθυσμού έχει μολυνθεί από το *M. tuberculosis*, ότι οι θάνατοι από φυματίωση ανέρχονται περίπου στα 1.8 εκατομμύρια το χρόνο και ότι κάθε χρόνο υπάρχουν περίπου 8.9 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις φυματίωσης. Ο έλεγχος για τυχόν μόλυνση από το *M. tuberculosis* γινόταν, μέχρι πρόσφατα, μόνο με την δερματική δοκιμασία για φυματίωση (TST), τη γνωστή σε όλους με το όνομα mantoux.

Επειδή η σύσταση της TST είναι ένα μίγμα από πολλά μυκοβακτηριδιακά αντιγόνα, στελέχη των οποίων υπάρχουν στο εμβόλιο BCG (π.χ. *M.bovis*) και σε άτυπα μυκοβακτηρίδια το αποτέλεσμα της TST επηρεάζεται από αυτά με αποτέλεσμα να υπάρχουν πολλά ψευδώς θετικά αποτελέσματα, με ότι αυτό συνεπάγεται στην περαιτέρω διαχείριση των περιστατικών. Για την αντιμετώπιση του προβλήματος αυτού, αναπτύχθηκαν νέες in vitro τεχνικές που βασίζονται στην απελευθέρωση ιντερφερόνης-γ από τα T- λεμφοκύτταρα μετά από επαφή ολικού αίματος με ειδικά αντιγόνα που υπάρχουν μόνο στο *M.tuberculosis* και δεν υπάρχουν στο εμβόλιο BCG και στα άτυπα μυκοβακτηρίδια (πλην των *M.sulgai*, *M.marinum*, *M.kansasii*).

Η νέα διαγνωστική μέθοδος QuantiFERON TB Gold in Tube (QFT-GIT) της εταιρείας Cellestis Australia, είναι πιο εξειδικευμένη αφού χρησιμοποιεί ειδικά για το *M.tuberculosis* αντιγόνα και δεν επηρεάζεται από προηγούμενο εμβολιασμό με BCG ή από μόλυνση με άτυπα μυκοβακτηρίδια (NTM). Η QFT-GIT ανιχνεύει την ιντερφερόνη-γ ολικού αίματος (interferon-γ release assay ή IGRA) μετά από διέγερση των T-λεμφοκυττάρων, με ειδικά για τη φυματίωσης αντιγόνα (ESAT 6, CFP10, TB7.7) που περιέχονται στα φιαλίδια της μεθόδου.

Η εμφάνιση της νέας διαγνωστικής μεθόδου QFT-GIT παρέχει νέες επιλογές για την ανίχνευση της λανθάνουσας φυματίωσης. Αυτό είναι ενδιαφέρον για τους εργαζομένους στην υγειονομική περίθαλψη (HCWs) οι οποίοι διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο μόλυνσης και που μπορεί όμως να έχουν εμβολιαστεί με BCG. Εργαζόμενοι που θα βρεθούν να έχουν θετική QFT-GIT, ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα της TST, πιθανότατα έχουν μολυνθεί από το *M.tuberculosis*. Αφού αποκλειστεί το ενδεχόμενο να πάσχουν από ενεργό φυματίωση, λέμε ότι τα άτομα αυτά βρίσκονται σε κατάσταση λανθάνουσας φυματίωσης.

2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί αν υπάρχει πρόσθετη διαγνωστική αξία της μεθόδου QuantiFERON TB Gold in Tube (QFT-GIT) σε σχέση με την δερματική δοκιμασία για φυματίωση (TST), με την τεχνική Mantoux, στη διερεύνηση της λανθάνουσας φυματίωσης στους υγειονομικούς υπαλλήλους του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, σε μια περιοχή όπου η επίπτωση της φυματίωσης είναι χαμηλή.

3. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Τη διετία Σεπτέμβριος 2010-Αύγουστος 2012, ελέγχθηκαν 789 υγειονομικοί υπάλληλοι του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων οι εργαζόμενοι διαχωρίστηκαν σε ομάδες κατά κλάδο εργασίας: Γιατροί, Νοσηλευτές, Τεχνολόγοι (ιατρικών εργαστηρίων, παρασκευαστές, ραδιολόγοι, χειριστές εμφανιστές, φυσιοθεραπευτές), Βοηθητικό προσωπικό (βοηθοί θαλάμου, καθαρίστριες, τραυματιοφορείς, τραπεζοκόμοι, κλιβανιστές), Διοικητικοί (γραμματείς, κοινωνικοί λειτουργοί). Ο έλεγχος έγινε (για πρώτη φορά στην Ελλάδα) με τη μέθοδο των δύο βημάτων σύμφωνα με τις οδηγίες του Center for Disease Control and Prevention (CDC) και του European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Αρχικά έγινε TST με φυματίνη 2 T.U./0,1 ml PPD RT 23 SSI και στη συνέχεια στις θετικές TST ≥ 10 mm έγινε έλεγχος της ιντερφερόνης- γ με τη διαγνωστική μέθοδο QFT-GIT. Προκειμένου να αποκλειστεί η ενεργός πνευμονική φυματίωση, γινόταν ακτινογραφία θώρακα όταν η TST ήταν ≥ 10 mm ή η IGRA ήταν θετική. Στους εργαζόμενους διανεμήθηκε ερωτηματολόγιο, από το οποίο συγκεντρώθηκαν τα δημογραφικά στοιχεία τους, η βαθμίδα εκπαίδευσης, ο κλάδος εργασίας, τα έτη εργασίας σε νοσοκομειακό περιβάλλον, το τμήμα εργασίας τα τελευταία 2 έτη, ιστορικό επαφής με ασθενείς με φυματίωση, χρονολογία εμβολιασμού με BCG, αν έγινε Mantoux και ακτινογραφία θώρακα κατά τον διορισμό τους, αν έχουν πάρει θεραπεία για φυματίωση ή λανθάνουσα φυματίωση. Καταγράφηκαν επίσης, με τη βοήθεια δομημένου ερωτηματολογίου, οι γνώσεις για τον τρόπο μετάδοσης της φυματίωσης, τις μεταδοτικές μορφές της νόσου, τη χρήση ατομικών μέτρων προστασίας κατά την επαφή με περιστατικό φυματίωσης και τον χώρο νοσηλείας περιστατικών με ενεργό φυματίωση. Επίσης τους ζητήθηκε να δηλώσουν αν έχουν κάποιο νόσημα που προκαλεί ανοσοκαταστολή και αν λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Ο εμβολιασμός

ελέγχθηκε από τα ατομικά βιβλιάρια υγείας και από την ύπαρξη ουλής στο σημείο εμβολιασμού.

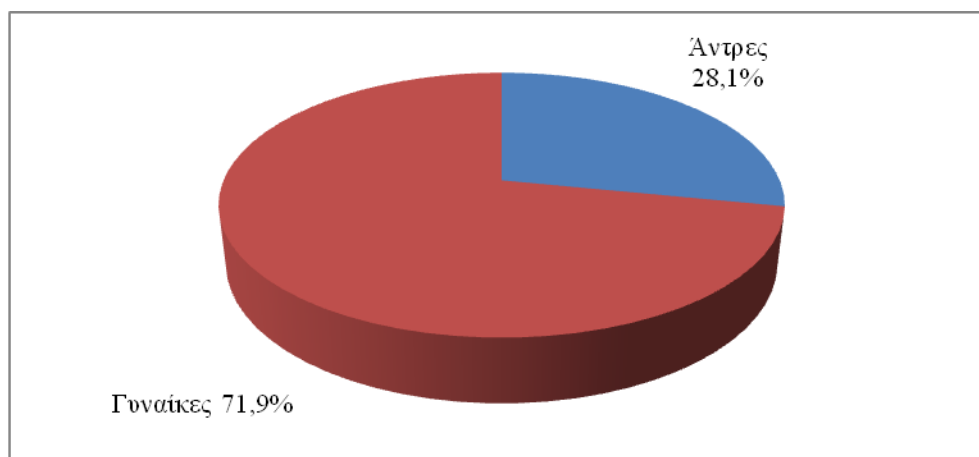
Οι TST εκτελέστηκαν και αναγνώστηκαν μετά από 48-72 ώρες από τον ίδιο τον ερευνητή, ώστε να περιοριστεί ο παράγοντας της υποκειμενικότητας και της λάθους τεχνικής, μετρώντας με τη «μέθοδο του στυλό» (ballpoint pen-ruler method) την σκληρία κάθετα ως προς τον άξονα του αριστερού αντιβραχίου στον οποίο έγινε η Mantoux. Η λήψη αίματος, η συλλογή στα φιαλίδια της μεθόδου QFT-GIT και η μεταφορά τους στο εργαστήριο έγινε από τον ίδιο τον ερευνητή, ώστε να περιοριστεί ο παράγοντας λάθος στην όλη διαδικασία. Σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή, μετά τη συλλογή του αίματος, τα φιαλίδια επώασθησαν για 16 έως 24 ώρες σε κλίβανο 37°C. Μετά από την περίοδο επώασης, τα φιαλίδια φυγοκεντρήθηκαν, αφαιρέθηκε το πλάσμα και η τιμή της ιντερφερόνης- γ (IU/ml) μετρήθηκε μέσω ανάλυσης ELISA στο Μικροβιολογικό εργαστήριο της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, από βιοπαθολόγο γιατρό. Θετικά θεωρήθηκαν, σε όσα η τιμή της ιντερφερόνης- γ στο πλάσμα ήταν $\geq 0,35$ IU/ml (cut-off) και ταυτόχρονα ήταν $\geq 25\%$ της τιμής της ιντερφερόνης- γ του μάρτυρα. Εργαζόμενοι που παρουσίαζαν ανταπόκριση του TB Antigen πάνω από αυτό το cut-off ήταν πολύ πιθανό να είχαν μολυνθεί από το *M. tuberculosis*.

Τα ποσοτικά χαρακτηριστικά περιγράφηκαν με τη μέση τιμή και τη σταθερά απόκλιση (standard deviation SD) για τις συνεχείς μεταβλητές. Οι απόλυτοι αριθμοί και τα ποσοστά χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των διακριτών μεταβλητών. Για τη σύγκριση μετατράπηκαν αρχικά σε κατηγορικές και χρησιμοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία Mann Whitney ή η δοκιμασία Kruskal Wallis ανάλογα με την περίπτωση. Για την ποσοτική απόδοση των συσχετίσεων χρησιμοποιήθηκε, όπου ήταν δυνατόν, ο λόγος αναλογιών (odds ratio, OR) με το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% confidence interval, 95% CI), τα οποία υπολογίστηκαν με μοντέλα μονοπαραγοντικής λογαριθμικής παλινδρόμησης. Σε περιπτώσεις που και οι δύο μεταβλητές στη σύγκριση περιείχαν πάνω από δύο κατηγορίες, δεν έγινε προσπάθεια ποσοτικής απόδοσης του εκτιμητή συσχέτισης, καθώς η ερμηνεία των αποτελεσμάτων θα ήταν δύσκολο να αποδοθεί. Για τη συμφωνία μεταξύ των αποτελεσμάτων TST και IGRA υπολογίστηκε ο συντελεστής kappa με το 95% διάστημα εμπιστοσύνης. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις εφαρμόστηκαν στο στατιστικό πακέτο SPSS 16.0. Η τιμή $p < 0.05$ θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντική για όλες τις αναλύσεις. Τα αναφερόμενα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

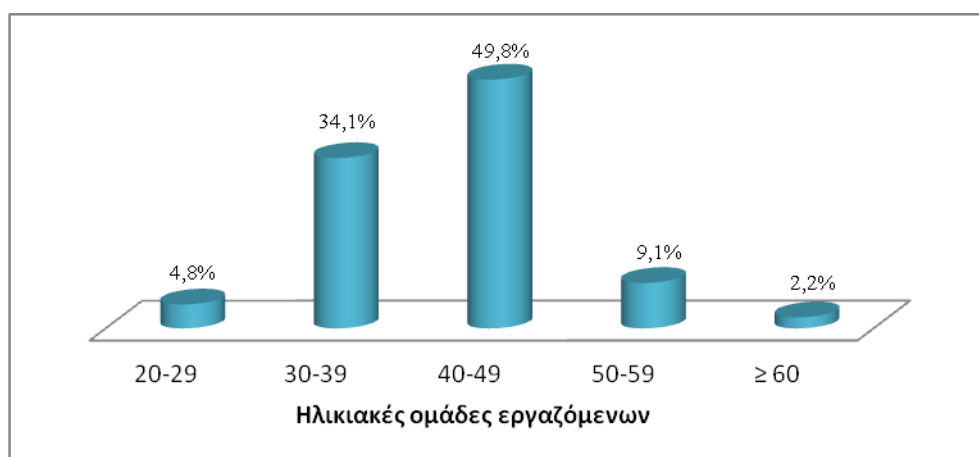
A. Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης

Στο υπό διερεύνηση δείγμα εργαζομένων, δεν βρέθηκε κανείς να πάσχει από ενεργό φυματίωση. Από τούς 789 συμμετέχοντες στην έρευνα οι 222 (28.1%) ήταν άνδρες και 567 (71.9 %) ήταν γυναίκες, (Γράφ. 1) & (Πίν. 1).



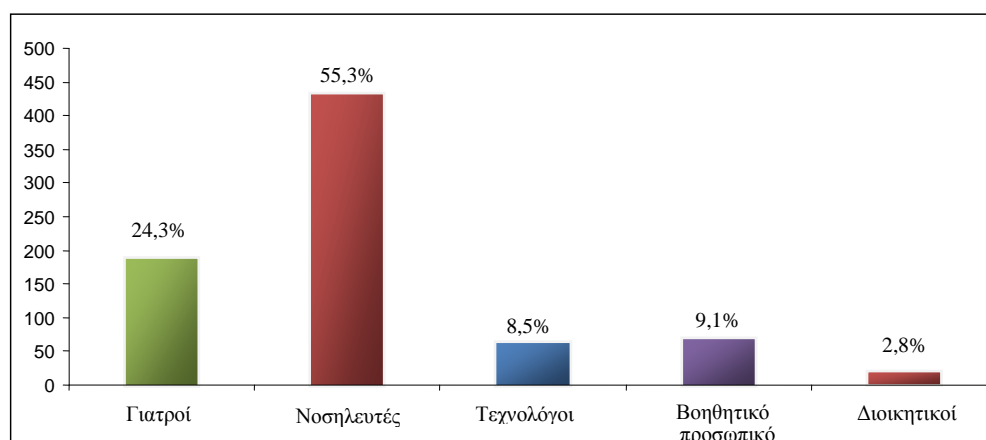
Γράφημα 1: Κατανομή δείγματος ανά φύλο

Ο μ.ο. ηλικίας ήταν τα 41.3 ± 7.8 έτη. Η κατανομή των εργαζομένων ανά ηλικιακή ομάδα, (Γράφ. 2) & (Πίν. 1), ήταν 20-29 ετών 38 (4.8%) εργαζόμενοι, 30-39 ετών 269 (34.1 %), 40-49 ετών 393 (49.8 %), 50-59 ετών 72 (9.1%), και ≥ 60 ετών 17 (2.2%) εργαζόμενοι. Ο μέσος χρόνος εργασίας του δείγματος ήταν τα 14.5 ± 8.1 έτη.



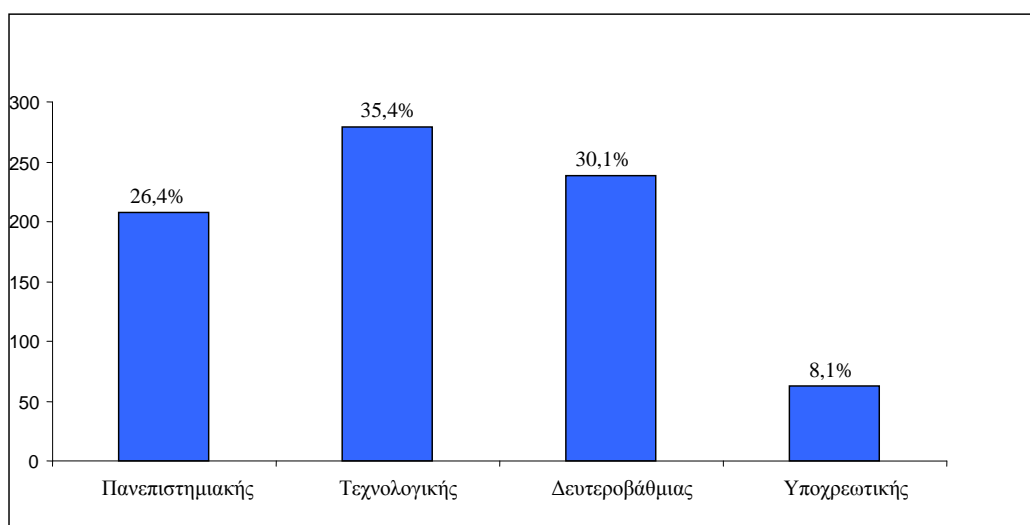
Γράφημα 2: Κατανομή δείγματος ανά ηλικιακή ομάδα

Στην μελέτη συμμετείχαν 192 (24.3%) γιατροί, 436 (55.3%) νοσηλευτές, 67 (8.5%) τεχνολόγοι, 72 (9.1) βοηθητικό προσωπικό και 22 (2.8%) διοικητικοί, (Γράφ. 3) & (Πίν.1).



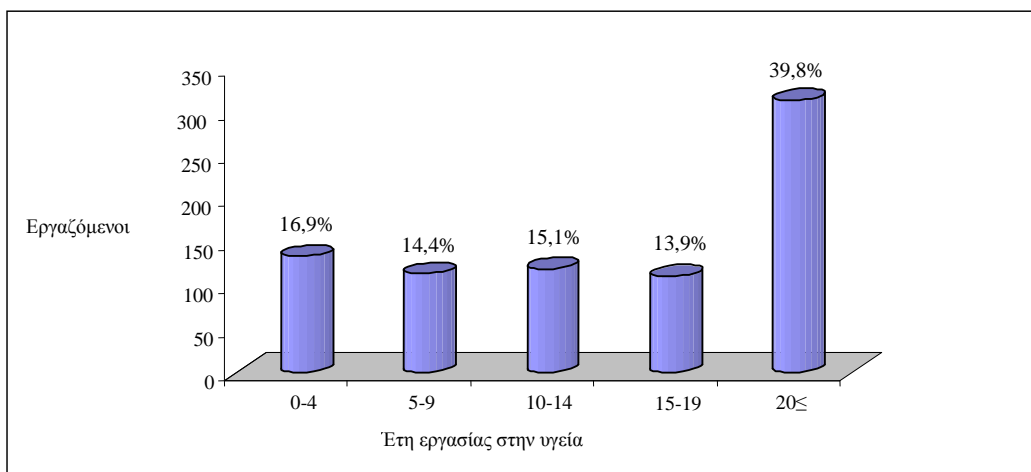
Γράφημα 3: Κατηγορίες επαγγελμάτων

Η βαθμίδα εκπαίδευσης των εργαζομένων του δείγματος ήταν πανεπιστημιακή 208 (26.4%), τεχνολογική 279 (35.4%), δευτεροβάθμια 238 (30.1%) και υποχρεωτική εκπαίδευση 63 (8.1%), (Γράφ. 4) & (Πίν.1).



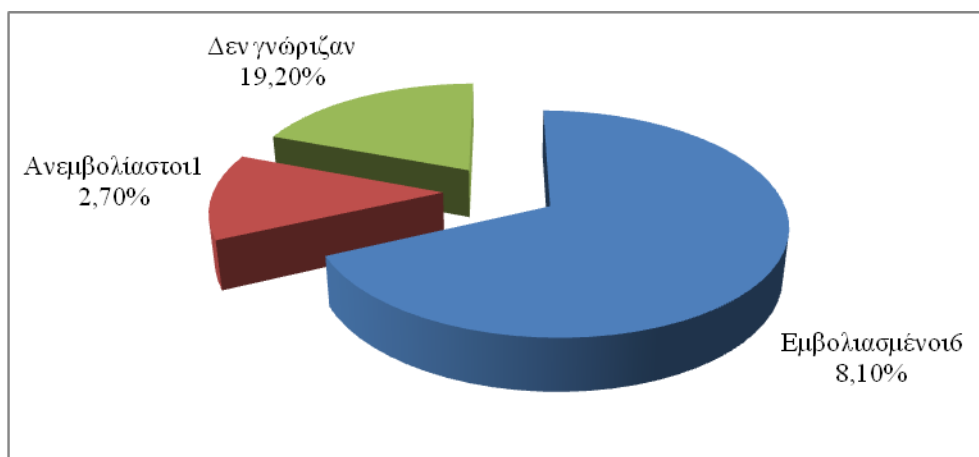
Γράφημα 4: Βαθμίδα εκπαίδευσης δείγματος

Η κατάταξη των εργαζομένων ανάλογα με τα έτη εργασίας στην υγειονομική περίθαλψη έγινε σε 5ετίες και είχαμε στην εργασιακή ομάδα 0-4 έτη 133 (16.9 %) εργαζόμενους, στην ομάδα 5-9 έτη 113 (14.4%), στην 10-14 έτη 119 (15.1%), στην 15-19 έτη 109 (13.9%) και στην ομάδα με ≥ 20 έτη εργασίας 313 (39.8%) εργαζόμενους, (Γράφ. 5) & (Πίν. 1).



Γράφημα 5: Έτη εργασίας ανά δετία στην υγειονομική περίθαλψη

Εμβόλιο BCG είχαν κάνει 537 (68.1%) εργαζόμενοι, δεν είχαν κάνει εμβόλιο 100 (12.7%) και 152 (19.2%) δεν γνώριζαν αν είχαν εμβολιασθεί και δεν είχαν σημάδι εμβολιασμού, (Γράφ. 6) & (Πίν. 1). Ο μέσος χρόνος μεσολάβησης από τον εμβολιασμό ήταν τα 27.7 ± 8.9 έτη. Από αυτούς 10 (1.9%) εργαζόμενοι είχαν χρονικό διάστημα από τον εμβολιασμό <10 έτη, 30 (5.6%) είχαν 10-14 έτη και 496 (92.5%) είχαν χρονικό διάστημα ≥ 15 έτη.

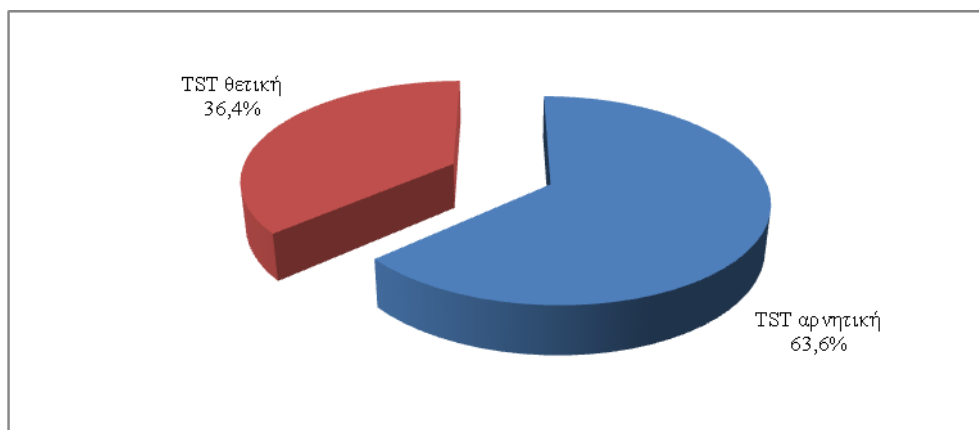


Γράφημα 6: Εμβολιασμός δείγματος με το BCG

B. Αποτελέσματα TST/IGRA

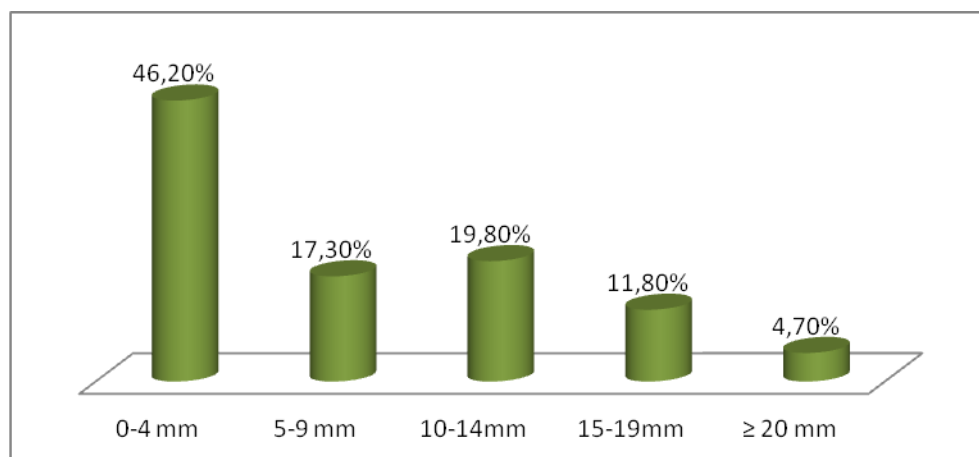
Οι εργαζόμενοι που βρέθηκαν με θετική TST ($\geq 10\text{mm}$) ή και με θετική QFT-GIT (≥ 35 IU/ml) υποβλήθηκαν σε ακτινολογικό έλεγχο. Από τον έλεγχο δεν βρέθηκε κανείς εργαζόμενος να πάσχει από ενεργό φυματίωση.

Η δερμοαντίδραση (TST) έγινε με τη μέθοδο Mantoux σε 789 εργαζόμενους, από τους οποίους 286 (36.4%) είχαν θετική TST ≥ 10 mm και 499 (63.6%) αρνητική TST < 10 mm. Τέσσερις εργαζόμενοι δεν προσήλθαν για ανάγνωση, (Γράφ. 7) & (Πίν. 1).



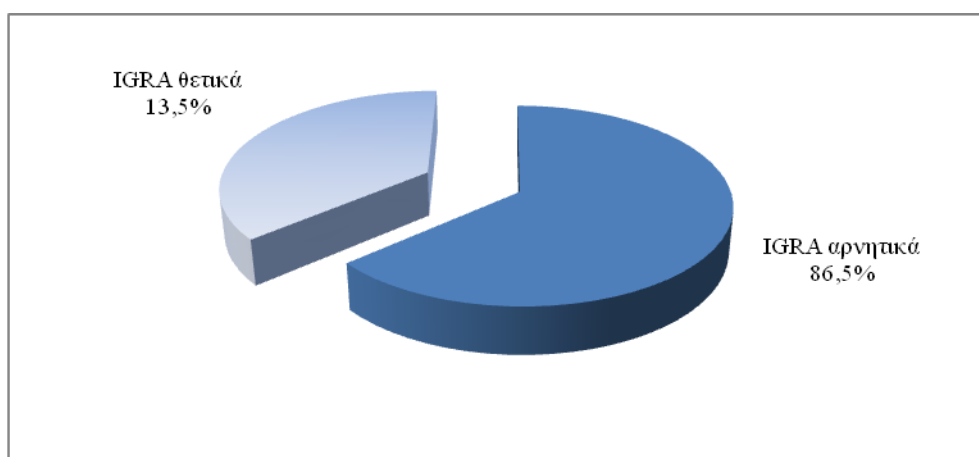
Γράφημα 7: Αποτελέσματα φυματινοαντίδρασης

Η κατανομή των εργαζομένων ανά χιλιοστά σκληρίας της TST, (Γράφ. 8) & (Πίν. 1), ήταν 0-4mm 363 (46.2%) εργαζόμενοι, 5-9mm 136 (17.3%), 10-14mm 156 (19.8%), 15-19mm 93 (11.8%) και ≥ 20 mm 37 (4.7%) εργαζόμενοι.



Γράφημα 8: Κατανομή ανά χιλιοστά σκληρίας TST

Η **IGRA** έγινε σε 244 εργαζόμενους. Θετική QFT-GIT είχαν 33 (13.5%) εργαζόμενοι και αρνητική QFT-GIT είχαν 211 (86.5%) εργαζόμενοι, (Γράφ. 9) & (Πίν. 1). Ένας εργαζόμενος με θετική TST είχε αδιευκρίνιστο αποτέλεσμα QFT-GIT (0,4%). Του έγινε επαναληπτική εξέταση IGRA και το αποτέλεσμα της επανάληψης ήταν αρνητικό.



Γράφημα 9: Αποτελέσματα IGRA

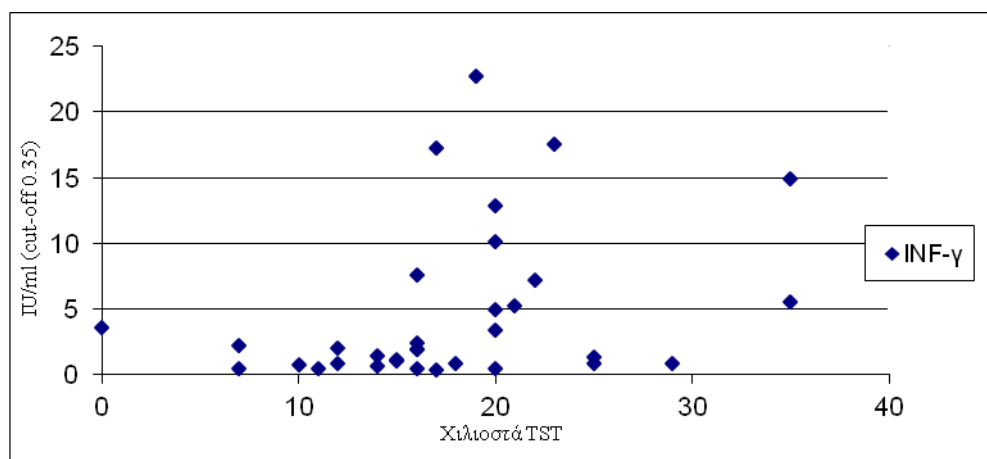
Και με τις δύο διαγνωστικές μεθόδους TST/QFT-GIT ελέγχθηκαν 244 εργαζόμενοι. Οι 209/244 (85.6%) είχαν TST ≥ 10 mm και από αυτούς οι 30 (14.4%) είχαν IGRA θετική. Από τους 35 (14.3%) που είχαν TST < 10 mm, οι 3 (8.6%) είχαν θετική IGRA. Η πιθανότητα να έχει κάποιος θετική QFT-GIT, όταν ταυτόχρονα έχει και TST θετική, ήταν σχεδόν διπλάσια (OR=1.8, 95% CI 0.5-6.2).

Ο συντελεστής συμφωνίας μεταξύ των δύο μεθόδων TST/QFT-GIT ήταν φτωχός kappa=0.019 (95% CI = 0.00-0.05, p=0.36), (Πίν. 2).

Στην ανάλυση των αποτελεσμάτων της TST σε σχέση με το φύλο του δείγματος βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις γυναίκες και στους άνδρες εργαζόμενους με θετική TST. Οι γυναίκες είχαν λιγότερες πιθανότητες να έχουν θετική TST (OR=0.64, p= 0.008), (Πίν. 3). Σε ότι αφορά τα αποτελέσματα της QFT-GIT σε σχέση με το φύλο δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά. Οι πιθανότητες να έχει μια γυναίκα θετική QFT-GIT ήταν 1.3 περισσότερες σε σχέση με κάποιον άνδρα εργαζόμενο (OR=1.3, p=0.52), (Πίν.3). Στην ανάλυση των συνδυαστικών αποτελεσμάτων TST/ QFT-GIT και του φύλου του δείγματος, δεν βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων και της συχνότητας των εργαζομένων που είχαν θετική TST και ταυτόχρονα QFT-GIT θετική (p=0.29), (Πίν. 5).

Στατιστικά, σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στη μέση τιμή της TST των εργαζομένων με αρνητική και θετική IGRA (p<0.001). Για QFT-GIT (-) η μέση τιμή σκληρίας της TST ήταν τα 13.14mm ± 4.44 , ενώ για QFT-GIT (+) η μέση τιμή σκληρίας της TST ήταν τα 17.67mm ± 7.26 . Η πιθανότητα για θετική QFT-GIT επταπλασιάζεται,

όταν η σκληρία της TST είναι $\geq 20\text{mm}$ (OR= 7.3, $p=0.07$) σε σχέση με TST σκληρίας 0-5mm, (Πίν. 3). Επίσης, στατιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκε ανάμεσα στη διάμετρο σκληρίας της TST και των απόλυτων τιμών της ιντερφερόνης- γ . Στατιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκε ανάμεσα στο μέγεθος σκληρίας της TST στην απόλυτη τιμή της ιντερφερόνης- γ ($p=0.008$). Στις θετικές TST, το εύρος των απόλυτων τιμών της ιντερφερόνης- γ κυμάνθηκε από 0.42-22.74 IU/ml (Γράφ. 10).



Γράφημα 10: Απόλυτες τιμές ιντερφερόνης- γ και σκληρία TST

Από την σύγκριση που έγινε ανάμεσα στο χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από τον εμβολιασμό με BCG και των αποτελεσμάτων της TST δεν προέκυψε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p=0.55$). Περισσότερες πιθανότητες (OR=1.35, $p=0.42$) για TST $\geq 10\text{mm}$ είχαν οι εργαζόμενοι που εμβολιάστηκαν τουλάχιστον πριν από 15 έτη (Πίν. 3). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του χρονικού διαστήματος από το BCG και των χιλιοστών σκληρίας της TST, ακόμη και όταν κατηγοριοποιήθηκε η TST ανά 5mm, ($p=0.79$). Το 19.4% (96/494) των εμβολιασμένων με BCG τουλάχιστον πριν από 15 χρόνια είχε TST $>15\text{mm}$ (Πίν. 4).

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της QFT-GIT με το χρονικό διάστημα από τον εμβολιασμό με BCG δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση, ($p=0.21$). Ανάμεσα στους εμβολιασμένους που ελέγχθηκαν και με τις δύο μεθόδους, θετική IGRA βρέθηκε μόνο σε εργαζόμενους που δήλωσαν ότι είχαν εμβολιασθεί με BCG τουλάχιστον 15 έτη πριν 20/185 (10.8%), (Πίν. 3).

Στην ανάλυση των συνδυαστικών αποτελεσμάτων, TST και QFT-GIT, εμβολιασμένων και μη εμβολιασμένων καθώς και του χρόνου που μεσολάβησε από τον

εμβολιασμό με BCG δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά. Το 77.8% των εμβολιασμένων είχε TST(+)/QFT-GIT (-) αποτελέσματα (Πίν. 5).

Στη μελέτη των αποτελεσμάτων της TST σε σχέση με τα έτη εργασίας στην υγειονομική περίθαλψη, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p=0.006$). Οι πιθανότητες να έχει κάποιος θετική TST ήταν σχεδόν διπλάσιες για όσους εργάζονταν 15-20 έτη ($OR=1.75$, 95% CI 1.0-3.0, $p=0.04$) καθώς και για όσους εργάζονταν για πάνω από 20 έτη ($OR=1.76$, 95% CI 1.1-2.7, $p=0.01$), (Πίν. 3). Αντίθετα δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα θετικά αποτελέσματα QFT-GIT και των ετών εργασίας ($p=0.107$). Οι πιθανότητες να έχει κάποιος θετική QFT-GIT, ήταν σχεδόν 4 φορές περισσότερες για όσους εργάζονταν πάνω από 20 έτη ($OR=3.83$, 95% CI 0.8-17.0, $p=0.08$) σε σχέση με όσους εργάζονταν 0-5 έτη, (Πίν. 3).

Ο μέσος χρόνος εργασίας του δείγματος στην υγειονομική περίθαλψη με TST(+)/QFT-GIT(+) αποτελέσματα ήταν τα 18.56 ± 7.4 έτη, (Πίν. 5). Από την κατηγοριοποίηση των ετών εργασίας στην υγειονομική περίθαλψη ανά 5ετίες και των συνδυαστικών αποτελεσμάτων TST/QFT-GIT δεν προέκυψε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p=0.11$) (Πίν. 5).

Κατά την ομαδοποίηση του δείγματος σε ηλικιακές ομάδες ανά 5ετίες δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική στατιστική συσχέτιση σε σχέση με τα αποτελέσματα της TST ($p=0.792$), (Πίν. 3). Η ύπαρξη μηδενικών τιμών στην ηλικιακή ομάδα 20-29 ετών στα αποτελέσματα της QFT-GIT, δεν επέτρεψε την περαιτέρω στατιστική ανάλυση των δεδομένων για υπολογισμό των πιθανοτήτων για IGRA θετικά αποτελέσματα. Τον μεγαλύτερο μ.ο. ηλικίας (46.8 ± 8.64) τον βρίσκουμε στην κατηγορία TST(+)/QFT-GIT(+), (Πίν. 5). Στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p=0.002$) βρίσκουμε ανάμεσα στα συνδυαστικά αποτελέσματα TST/QFT-GIT και στις ανά 5ετίες ηλικιακές ομάδες. Παρατηρούμε ότι ενώ το ποσοστό των TST(+)/QFT-GIT(-) στην ηλικιακή ομάδα 20-29 ετών είναι στο 84.6%, στην ηλικιακή ομάδα 50-59 πέφτει στο 45% και μηδενίζεται στην ηλικιακή ομάδα άνω των 60 ετών. Αντίθετα, στα TST(+)/QFT-GIT(+) αποτελέσματα, το ποσοστό στην ηλικιακή ομάδα 20-29 είναι μηδενικό και φτάνει στο 100% στην ηλικία άνω των 60 ετών (Πίν. 5).

Στην ανάλυση των αποτελεσμάτων της TST σε σχέση με τους επαγγελματικούς κλάδους δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p=0.54$). Οι πιθανότητες να έχει κάποιος θετική TST από το νοσηλευτικό προσωπικό σε σχέση με τους γιατρούς βρέθηκε να είναι 1.5 φορές περισσότερες ($OR 1.6$, 95% CI 1.1-2.2, $p=0.01$). Το

41.9% των νοσηλευτών και το 31.8% των γιατρών είχαν TST ≥ 10 mm, ακολουθεί ο κλάδος των διοικητικών με 31.8%, (Πίν. 3). Κατά την ανάλυση των επαγγελματιών και της TST μετά από την ομαδοποίηση αυτής ανά 5mm σκληρίας δεν προέκυψε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p=0.897$), (Πίν. 4).

Στην ανάλυση των αποτελεσμάτων της QFT-GIT σε σχέση με τους επαγγελματικούς κλάδους δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p=0.081$). Στατιστικά σημαντική διαφορά, για θετική QFT-GIT, παρατηρήθηκε στην κατηγορία του βοηθητικού προσωπικού σε σχέση με τους γιατρούς (OR=7.3, 95% CI 1.8-29.0, $p<0.005$), (Πίν. 3). Εξετάζοντας τις επαγγελματικές κατηγορίες των εργαζομένων σε σχέση με τα συνδυαστικά αποτελέσματα TST/QFT-GIT δεν διαπιστώθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στα αποτελέσματα ($p=0.18$). Τα υψηλότερα ποσοστά (77.6%) TST(+)/QFT-GIT(-) βρέθηκαν ανάμεσα στο ιατρικό προσωπικό και τα υψηλότερα ποσοστά TST(+)/QFT-GIT(+) βρέθηκε ανάμεσα στο βοηθητικό προσωπικό, (Πίν. 5).

Καμιά στατιστικά σημαντική συσχέτιση δεν βρέθηκε στην ανάλυση των δεδομένων του τομέα εργασίας και των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας TST ($p=0.946$) και QFT-GIT ($p=0.475$), (Πίν. 3). Στην ανάλυση των αποτελεσμάτων του τομέα εργασίας και των ομαδοποιημένων αποτελεσμάτων της TST ανά 5mm σκληρίας επίσης δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p=0.549$), (Πίν. 4). Στην σύγκριση του τομέα εργασίας και των συνδυαστικών αποτελεσμάτων TST/ QFT-GIT δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p=0.214$), (Πίν. 5).

Γ. Ανάλυση του κόστους των δυο διαγνωστικών μεθόδων (TST και QFT-GIT)

Το κόστος ανά εξεταζόμενο για την δοκιμασία QFT-GIT καθορίζεται από τις χρησιμοποιούμενες, ανά εξεταζόμενο, θέσεις στο QuantiFERON-TB Gold Elisa (2 plate kit) και τα χρησιμοποιούμενα σωληνάρια QuantiFERON-TB Gold Blood Tubes 2-Tube set (100 each Nil+TB Ag+Mitogen) που περιέχουν τα ειδικά αντιγόνα για το *M.tuberculosis*. Η χρήση τους εξαρτάται από την κλινική κατάσταση του εξεταζόμενου. Δηλαδή:

A) Εάν ο εξεταζόμενος είναι ανοσοκατασταλμένος επιβάλλεται η συλλογή αίματος και στα 3 σωληνάρια αντιδραστηρίων (Nil, TB Ag, Mitogen). Άρα θα καταληφθούν 3 θέσεις στο kit Elisa και σύμφωνα με το κόστος των υλικών θα έχουμε την παρακάτω κοστολόγηση:

$$3 \text{ (θέσεις στο kit)} * 4,193 \text{ € (τιμή μονάδας)} = 12,579 \text{ €}$$

$$\text{δηλ. } 2 \text{ (σωληνάρια Nil+TB Ag)} * 4,457 \text{ € (τιμή μονάδας)} = 8.914 \text{ €}$$

1 (σωληνάριο Mitogen) * 2,688 = 2,688 €

ΣΥΝΟΛΟ : 24,181 + 5,561 (23% ΦΠΑ) = **29,742 €**

B) Εάν ο εξεταζόμενος δεν είναι ανοσοκατασταλμένος η μέθοδος δίνει την δυνατότητα να γίνει συλλογή αίματος σε 2 σωληνάρια αντιδραστηρίων (Nil, TB Ag). Άρα θα καταληφθούν 2 θέσεις στο kit Elisa και η κοστολόγηση θα είναι:

2 (θέσεις στο kit) * 4,193 € (τιμή μονάδας) = 8.386 €

δηλ. 2 (σωληνάρια Nil+TB Ag) * 4,457 € (τιμή μονάδας) = 8.914 €

ΣΥΝΟΛΟ : 17,3 + 3,979 (23% ΦΠΑ) = **21,279 €**

Η θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης διαρκεί 9 μήνες με την φαρμακευτική ουσία Ισονιαζίδη. Κατά την διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση του περιστατικού στα εξωτερικά ιατρεία, τουλάχιστον τρεις φορές, με εργαστηριακές εξετάσεις αίματος (έλεγχος ηπατικών) για τυχόν παρενέργειες από τα φάρμακα (ηπατοτοξικότητα). Παρακάτω παρατίθεται το κόστος των φαρμάκων, των εργαστηριακών εξετάσεων και της επίσκεψης στο νοσοκομείο.

(α) Οι λιανικές τιμές των φαρμακευτικών σκευασμάτων ανά συσκευασία στη θεραπεία της φυματίωσης (σε παρένθεση η εμπορική ονομασία) είναι:

Ισονιαζίδη (100 χάπια των 10mg) = 3,71 €/bt (Dianicotyl)

δοσολογία: 3x1: 9 bt στους 9 μήνες = **33,4 €/θεραπεία**

Φιαλίδιο TST 2 T.U./0,1 ml PPD RT 23 SSI (10 δόσεις) = 14,59 €

Κόστος/δόση TST = **1,459 €**

(β) Το κόστος των εργαστηριακών εξετάσεων σε νοσοκομείο είναι:

ALT-AST-γ-GT = **14 €**

Γενική αίματος = **2,88 €**

Ακτινογραφία θώρακα = **4,05 €**

(γ) Το κόστος επίσκεψης στο Εξωτερικό Ιατρείο (E.I.) του νοσοκομείο είναι **5 €**.

Στη συνέχεια γίνεται ανάλυση του κόστους των δυο διαγνωστικών μεθόδων στο δείγμα της μελέτης εφαρμόζοντας τρεις διαφορετικές στρατηγικές ελέγχου. Η 1^η αφορά τον έλεγχο μόνο με TST, η 2^η τον έλεγχο μόνο με QFT-GIT και η 3^η τον έλεγχο με QFT-GIT επί θετικής TST.

1^η Στρατηγική, έλεγχος μόνο με TST

a) Κόστος διερεύνησης με TST:

789 (εργαζόμενοι) * 1,459 €/δόση TST = **1.151,15 €**

286 (θετικές TST) * 4,05 (α/α θώρακα) = **1.158,3 €**

$$286 * 5 \text{ €/επίσκεψη} = 1.430 \text{ €}$$

$$\text{Σύνολο} = 3.739,45$$

β) Κόστος θεραπείας των θετικών TST:

Αιματολογικές εξετάσεις πριν την έναρξη θεραπείας:

$$286 \text{ (TST+)} * 16,9 \text{ €} = 4.833,4 \text{ €}$$

Επαναληπτικές εξετάσεις ηπατικών και επίσκεψη στο Ε.Ι.:

$$286 * 19 \text{ € (14 €/ηπατ. + 5€/επίσκεψη Ε.Ι.)} * 3 \text{ (επισκ.)} = 16.302 \text{ €}$$

Κόστος φαρμακευτικών σκευασμάτων:

$$286 * 33,40 \text{ € (INH για 9 μήνες)} = 9.552,4 \text{ €}$$

$$\text{Σύνολο} = 30.687,8 \text{ €}$$

Με την προϋπόθεση ότι το 100% (286) των εργαζομένων, που βρέθηκαν θετικοί στην TST, θα δεχτούν να λάβουν προφυλακτική αγωγή για λανθάνουσα φυματίωση το συνολικό κόστος διερεύνησης και 9μηνής θεραπείας με Ισονιαζίδη ανέρχεται στο ποσό των **34.427,25 €**.

2^η Στρατηγική, έλεγχος μόνο με QFT-GIT

Σχόλιο: Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, η αδυναμία της παρούσας μελέτης ήταν ο υπολογισμός της ευαισθησίας της μεθόδου QFT-GIT λόγω έλλειψης οικονομικών πόρων, γι' αυτό με QFT-GIT εξετάστηκαν μόνο οι εργαζόμενοι που είχαν θετικές TST (βρέθηκαν 30 θετικοί QFT-GIT) και όχι το σύνολο των εργαζομένων. Για τις ανάγκες της οικονομικής διερεύνησης, θα υποθέσουμε ότι αν το ποσοστό των θετικών QFT-GIT (8.6%) που βρέθηκε στις αρνητικές TST που ελέγχθηκαν και με QFT-GIT εφαρμοστεί στο δείγμα της μελέτης με αρνητική TST (499), τότε, πιθανόν, να βρίσκαμε επιπλέον άλλα 43 επιπλέον περιστατικά με θετικά QFT-GIT αποτελέσματα.

Κάτω από αυτή την υπόθεση εργασίας το υποτιθέμενο κόστος της 2^{ης} στρατηγικής θα ήταν:

α) Κόστος διερεύνησης με QFT-GIT:

$$789 \text{ (εργαζόμενοι)} * 29,74 \text{ € (QFT-GIT με 3 σωληνάρια)} = 23.464,86 \text{ €} \quad \text{ή}$$

$$789 \text{ (εργαζόμενοι)} * 21,28 \text{ € (QFT-GIT με 2 σωληνάρια)} = 16.789,92 \text{ €}$$

$$\text{Σύνολο} = 23.464,86 \text{ €} \quad \text{ή} \quad 16.789,92 \text{ €}$$

β) Κόστος θεραπείας των θετικών QFT-GIT:

Αιματολογικές εξετάσεις πριν την έναρξη θεραπείας:

$$73 \text{ (θετικές QFT-GIT)} * 16,9 \text{ €} = 1.233,7 \text{ €}$$

Ακτινογραφία θώρακα:

$$73 \text{ (θετικές QFT-GIT)} * 4,05 \text{ €} = 2.956,5 \text{ €}$$

$$73 * 5 \text{ €/επίσκεψη} = 365 \text{ €}$$

Επαναληπτικές εξετάσεις ηπατικών και επισκέψεις:

$$73 * 19 \text{ € (14 €/ηπατ. + 5€/επίσκεψη Ε.Ι.)} * 3 \text{ (επισκ.)} = 4.161 \text{ €}$$

Κόστος φαρμακευτικών σκευασμάτων:

$$73 * 33,40 \text{ € (INH για 9 μήνες)} = 2.438,2 \text{ €}$$

$$\text{Σύνολο} = 11.154,4 \text{ €}$$

Με την προϋπόθεση ότι το 100% (73) των εργαζομένων, που βρέθηκαν θετικοί στην QFT-GIT, θα δεχτούν να λάβουν προφυλακτική αγωγή για λανθάνουσα φυματίωση το συνολικό κόστος διερεύνησης και 9μηνης θεραπείας με Ισονιαζίδη ανέρχεται στο ποσό των **34.619,26 €** με τη χρήση τριών φιαλιδίων της μεθόδου (Nil, TB Ag, Mitogen) ή **27.944,32 €** με χρήση δύο φιαλιδίων (Nil, TB Ag).

3^η Στρατηγική, έλεγχος σε δύο στάδια: QFT-GIT επί θετικής TST

Σχόλιο: Στην παρούσα μελέτη βρέθηκαν 286 εργαζόμενοι με θετική TST όμως μόνο 209 δέχτηκαν να εξεταστούν και με τη μέθοδο QFT-GIT. Από αυτούς 30 (14.3%) βρέθηκαν θετικοί στη δοκιμασία QFT-GIT. Για τις ανάγκες της οικονομικής διερεύνησης, θα υποθέσουμε ότι αν το ποσοστό των θετικών QFT-GIT (14.3%) εφαρμοστεί στο σύνολο των θετικών TST (286) τότε, πιθανόν, να βρίσκαμε άλλα 11 περιστατικά με θετικό αποτέλεσμα QFT-GIT.

Κάτω από αυτή την υπόθεση εργασίας το υποτιθέμενο κόστος της 3^{ης} στρατηγικής θα ήταν:

α) Κόστος διερεύνησης με TST και QFT-GIT:

$$789 \text{ (εργαζόμενοι)} * 1,459 \text{ €/δόση TST} = 1.151,15 \text{ €}$$

$$286 \text{ (θετική TST)} * 29,74 \text{ (QFT-GIT με 3 σωληνάρια)} = 8.505,64 \text{ €} \quad \text{ή}$$

$$* 21,279 \text{ €/(QFT-GIT με 2 σωληνάρια)} = 6.085,79 \text{ €}$$

$$41 \text{ (με θετική QFT-GIT)} * 4,05 \text{ (α/α θώρακα)} = 166,05 \text{ €}$$

$$41 \text{ (με θετική QFT-GIT)} * 5 \text{ € (επίσκεψη Ε.Ι.)} = 205 \text{ €}$$

$$\text{Σύνολο} = 10.027,84 \text{ €} \quad \text{ή} \quad 7.607,99 \text{ € (QFT-GIT με 2 σωληνάρια)}$$

β) Κόστος θεραπείας των θετικών QFT-GIT:

Αιματολογικές εξετάσεις πριν την έναρξη θεραπείας:

$$41 \text{ (θετικές QFT-GIT)} * 16,9 \text{ €} = 692,9 \text{ €}$$

Επαναληπτικές εξετάσεις ηπατικών και επισκέψεις:

$$41 * 19 \text{ € (14 €/ηπατ. + 5€/επίσκεψη Ε.Ι.)} * 3 \text{ (επισκ.)} = 2.337 \text{ €}$$

Κόστος φαρμακευτικών σκευασμάτων:

$$41 * 33,40 \text{ € (INH για 9 μήνες)} = 1.369,4 \text{ €}$$

$$\text{Σύνολο:} 4.399,3 \text{ €}$$

Με την προϋπόθεση ότι το 100% (41) των εργαζομένων, που βρέθηκαν θετικοί στην QFT-GIT, θα δεχτούν να λάβουν προφυλακτική αγωγή για λανθάνουσα φυματίωση,

το συνολικό κόστος διερεύνησης και 9μηνης θεραπείας με Ισονιαζίδη ανέρχεται στο ποσό των **14.427,14 €** με τη χρήση τριών φιαλιδίων της μεθόδου (Nil, TB Ag, Mitogen) ή **12.007,29 €** με χρήση δύο φιαλιδίων (Nil, TB Ag).

Τα αποτελέσματα της οικονομικής ανάλυσης των στρατηγικών ελέγχου εμφανίζονται στον πίνακα 8.

Δ. Δομημένο ερωτηματολόγιο σχετικά με τις γνώσεις και τη στάση των εργαζομένων για τη φυματίωση

Στο δομημένο ερωτηματολόγιο σχετικά με τις γνώσεις και τη στάση των εργαζομένων για τη φυματίωση απάντησαν 192 γιατροί, 436 νοσηλευτές, 67 τεχνολόγοι, 72 βοηθητικό προσωπικό και 22 διοικητικοί υπάλληλοι. Τα δεδομένα αναλύθηκαν σε σχέση με τον κλάδο εργασίας και τα έτη εργασίας στην υγειονομική περίθαλψη.

➤ Στην ερώτηση: **«Πιστεύετε ότι έχετε μολυνθεί με το μυκοβακτηρίδιο»;** θετικά απάντησε το 13.1% (113/789) των εργαζομένων. Δεν υπήρχε καμία διαφορά μεταξύ των επαγγελματικών ομάδων ($p=0.779$), καθώς και μεταξύ των ομάδων με βάση τον αριθμό των ετών που εργάζονται στο νοσοκομείο ($p=0.087$). Οι απαντήσεις ανά κλάδο και έτη εργασίας δίνονται στους πίνακες 6 και 7 αντίστοιχα.

➤ Στην ερώτηση: **«Κατά τον διορισμό στο χώρο της υγείας σας ζητήθηκε πιστοποιητικό υγείας;» και «Εάν ΝΑΙ ποιες εξετάσεις κάνατε;»** θετικά απάντησαν 619/789 (78.5%), αρνητικά ή δεν θυμόταν αν τους είχε ζητηθεί απάντησαν 168/789 (20.3%). Οι εξετάσεις που έκαναν ήταν η ακτινογραφία θώρακα και η TST. Ακτινογραφία έκαναν και οι 619 εργαζόμενοι που απάντησαν θετικά ενώ κανείς από αυτούς δεν είχε βρεθεί να πάσχει από ενεργή νόσο (φυματίωση), TST έκαναν 74/619 (11.9%) εκ των οποίων 65/74 (87,8%) ήταν αρνητικοί και 9/74 (12.2%) θετικοί.

➤ Στην ερώτηση: **«Σε σχέση με το τμήμα εργασίας σας, πόση πιστεύετε ότι είναι η έκθεση σας στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης»** απάντησαν **“Πάρα πολύ συχνή”** 65/788 (8.2%), **“Πολύ συχνή”** 103/788 (13.1%), **“Αρκετά συχνή”** 253/788 (32.1%), **“Σπάνια”** 313/788 (39.7%), **“Μηδενική”** 36/788 (4.6%). Οι μισοί από τους γιατρούς και το διοικητικό προσωπικό δηλώνουν πως είχαν σπάνια επαφή με το μυκοβακτηρίδιο. Η πλειοψηφία του βοηθητικού προσωπικού είχε σπάνια ή μηδενική επαφή με δυνητικά μολυσμένο ασθενή με φυματίωση 42/72 (58.3%, $p<0,001$). Η πλειοψηφία των εργαζομένων 55/133 (41.4%) που εργαζόταν λιγότερο από 5 χρόνια στο νοσοκομείο δήλωσαν ότι είχαν επαφή αρκετά συχνά με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Ωστόσο,

περισσότερο από το μισό των εργαζομένων 168/313 (53.9%) που εργάζονταν τουλάχιστον για 20 χρόνια στο νοσοκομείο δήλωσε ότι είχε σπάνια ή μηδενική έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο ($p < 0.001$). Οι απαντήσεις ανά κλάδο και έτη εργασίας δίνονται στους πίνακες 6 και 7 αντίστοιχα.

➤ Στην ερώτηση: «Έχετε εξετάσει ή νοσηλεύσει περιστατικό ή επεξεργαστεί υλικό περιστατικού δίχως να λάβετε ατομικά μέτρα προστασίας και μάθατε **ΜΕΤΑ** ότι έπασχε από μεταδοτική μορφή φυματίωσης;» θετικά απάντησαν 272/789 (34.5%) εργαζόμενοι, αρνητικά 244/789 (30.9%), ενώ 273/789 (34.6%) δεν γνώριζαν αν είχαν έρθει σε επαφή. Οι νοσηλευτές 168/436 (38.5%) και όσοι εργάζονται τουλάχιστον για 20 χρόνια 133/313 (42.5%) είναι οι κατηγορίες του προσωπικού που ήταν οι πιο εκτεθειμένες σε περιστατικά με φυματίωση χωρίς να το γνωρίζουν. Οι απαντήσεις ανά κλάδο και έτη εργασίας δίνονται στους πίνακες 6 και 7 αντίστοιχα.

➤ Στην ερώτηση: «Ποιες από τις παρακάτω περιπτώσεις φυματίωσης θεωρείτε ότι αποτελούν πηγή μετάδοσης της φυματίωσης;» οι ερωτώμενοι είχαν τη δυνατότητα επιλογής περισσότερων της μιας απάντησης, απάντησαν **Οστών/αρθρώσεων** 9/789 (1.1%), **Πνευμόνων** 699/789 (88.6%, $p=0.001$), **Ουροδόχου κύστης** 23/789 (2.9%), του **Λάρυγγα** 147/789 (18.6%, $p=0.001$), των **Οφθαλμών** 13/789 (1.6%), **Δεν γνωρίζω** 66/789 (8.4%). Οι γιατροί και οι νοσηλευτές ήταν πιο πιθανό να γνωρίζουν την πνευμονική φυματίωση ως μεταδοτική από ότι το τεχνικό, βοηθητικό και διοικητικό προσωπικό ($P < 0,001$). Λίγοι εργαζόμενοι αναγνωρίζουν τη φυματίωση του λάρυγγα ως μεταδοτική (147/789, 18.6%). Οι Νοσηλευτές, οι τεχνολόγοι και το βοηθητικό προσωπικό είχαν τα χαμηλότερα ποσοστά αναγνώρισης της φυματίωσης του λάρυγγα ως μολυσματική σε σχέση με τους γιατρούς και το διοικητικό προσωπικό ($p=0,016$). Ο αριθμός των ετών εργασίας στο νοσοκομειακό περιβάλλον δεν σχετίστηκε με τις γνώσεις για τις μεταδοτικές μορφές φυματίωσης. Οι απαντήσεις ανά κλάδο και έτη εργασίας δίνονται στους πίνακες 6 και 7 αντίστοιχα.

➤ Στην ερώτηση: «Κατά τη νοσηλεία ασθενούς ή επεξεργασίας υλικού ύποπτου για φυματίωση ποια μέτρα ατομικής προστασίας πήρατε;» οι ερωτώμενοι είχαν την δυνατότητα επιλογής περισσότερων της μιας απάντησης. Δεν γνώριζαν αν έχουν έρθει σε επαφή με ασθενή ύποπτο για φυματίωση 298/789 (37.8%). Από αυτούς 73 είναι γιατροί, 146 νοσηλευτές, 24 τεχνολόγοι, 37 βοηθητικό προσωπικό και 18 διοικητικοί. Από τους 491 που έχουν έρθει σε επαφή δήλωσαν ότι χρησιμοποίησαν απλή χειρουργική μάσκα 372/491 (75.8%, $p=0.018$), ολόσωμη στολή προστασίας 23/491 (4.7%, $p=0.002$), γάντια μιας χρήσεως 318/491 (64.8%, $p=0.015$), μάσκα υψηλής προστασίας 43/491 (8.7%, $p=0.301$),

δεν πήραν κανένα μέτρο προστασίας 41/491 (8.3%, $p=0.004$). Οι απαντήσεις ανά κλάδο και έτη εργασίας δίνονται στους πίνακες 6 και 7 αντίστοιχα.

➤ Στην ερώτηση: «**Ποιος είναι ο τρόπος μετάδοσης, από άνθρωπο σε άνθρωπο, του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης;**» οι ερωτώμενοι είχαν την δυνατότητα επιλογής περισσοτέρων της μιας απάντησης. Μόνο με σταγονίδια απάντησε το 66.6% (526/789) των εργαζομένων ($p=0.007$), που συμμετείχαν στην έρευνα. Όσοι έδωσαν παραπάνω της μίας απάντησης, η απάντηση με σταγονίδια συμπεριλαμβανόταν σε 679(86%) απαντήσεις. Η επαφή με τα χέρια συμπεριλαμβανόταν σε 57/789 (7.2%, $p=0.08$) απαντήσεις. Η αερογενής μετάδοση συμπεριλαμβανόταν σε 174/789 (22.1%, $p=0.07$) απαντήσεις. Η αιματογενής μετάδοση συμπεριλαμβανόταν σε 28/789 (3.5%, $p=0.1$) απαντήσεις. Δεν γνώριζαν τον τρόπο μετάδοσης 46/789 (5.8%, $p<0.001$) εργαζόμενοι. Σε σχέση με το επάγγελμα οι γιατροί (OR=3.81 95%, CI 1.36-10.64, $p=0.011$) και οι νοσηλεύτες (OR=2.99 95%, CI 1.15-7.76, $p=0.025$) είχαν τις περισσότερες πιθανότητες να δώσουν την απάντηση με σταγονίδια σε σχέση με τους διοικητικούς υπαλλήλους, οι οποίοι είχαν τις λιγότερες πιθανότητες να γνωρίζουν τον τρόπο μετάδοσης. Τα έτη εργασίας στο νοσοκομειακό περιβάλλον δεν σχετίστηκε με τις γνώσεις για τον τρόπο μετάδοσης του μυκοβακτηριδίου. Οι απαντήσεις ανά κλάδο και έτη εργασίας δίνονται στους πίνακες 6 και 7 αντίστοιχα.

➤ Στην ερώτηση: «**Κατά τη διάγνωση περιστατικού με ενεργή φυματίωση, πού κατά τη γνώμη σας θα πρέπει αυτό να νοσηλεύεται;**» απάντησαν στη μονάδα λοιμωδών νοσημάτων 502/789 (63.6%, $p=0.07$) εργαζόμενοι, σε μονόκλινο δωμάτιο κλινικής 250/789 (31.7%, $p=0.32$) και στο σπίτι τους 29/781 (3.7%, $p=0.81$). Το 59.4% των γιατρών και το 66.5% νοσηλευτών έδωσαν την απάντηση σε μονάδα λοιμωδών νοσημάτων. Εργαζόμενοι με λιγότερα χρόνια εργασίας συσχετίστηκαν με την νοσηλεία σε μονάδα λοιμωδών νοσημάτων ($p=0.021$) Οι απαντήσεις ανά κλάδο και έτη εργασίας δίνονται στους πίνακες 6 και 7 αντίστοιχα.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που γίνεται στην Ελλάδα για εργαζόμενους στο χώρο της υγείας. Έγινε με σκοπό να αποτυπωθεί ο πραγματικός βαθμός/ποσοστό της λανθάνουσας φυματίωσης, στους υγειονομικούς υπαλλήλους του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, εξετάζοντας ταυτόχρονα την πρόσθετη διαγνωστική αξία της *in vitro* μεθόδου ανίχνευσης της ιντερφερόνης- γ (interferon- γ release assays ή

IGRA) QuantiFERON-TB Gold In Tube (QFT-GIT) της εταιρείας Cellestis, Australia στην ανίχνευση λανθάνουσας μόλυνσης από *M.tuberculosis*, σε σχέση με τη δερματική δοκιμασία για φυματίωση (TST), εφαρμόζοντας τη τεχνική Mantoux.

Η επικράτηση της λανθάνουσας φυματίωσης που βρέθηκε στους εργαζόμενους του δείγματος στην παρούσα μελέτη ήταν μικρή, ενώ παρατηρήθηκε ασυμφωνία στα αποτελέσματα ανάμεσα στις διαγνωστικές μεθόδους TST και QFT-GIT, η οποία ήταν υψηλότερη ανάμεσα στους BCG εμβολιασμένους εργαζόμενους, προσδίδοντας στην QFT-GIT υψηλότερη ειδικότητα. Η στρατηγική ελέγχου δύο σταδίων (έλεγχο με QFT-GIT των θετικών mantoux) βρέθηκε ότι είναι η πιο συμφέρουσα οικονομικά στρατηγική διερεύνησης, με την προϋπόθεση ότι τουλάχιστον το 24% των εργαζόμενων θα λάβουν προφυλακτική αγωγή για λανθάνουσα φυματίωση. Παγκοσμίως συνιστάται η προφυλακτική αυτή αγωγή να γίνεται καθολικά σε διάφορες ομάδες, αλλά επίσης παγκόσμια είναι η διαπίστωση ότι πολλοί λίγοι συμμορφώνονται.

Στον έλεγχο της φυματίωσης κύριο ρόλο παίζουν η έγκαιρη διάγνωση, η χορήγηση της κατάλληλης αντιφυματικής αγωγής καθώς και η ολοκλήρωση της, ο εντοπισμός των ατόμων επαφών του ασθενούς ώστε να δοθεί θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση σε όσους έχουν μολυνθεί, αλλά και η δήλωση όλων των νέων κρουσμάτων φυματίωσης (επιδημιολογική επιτήρηση) και ο εμβολιασμός με BCG.¹⁻⁹

Ο συστηματικός εμβολιασμός με BCG που εφαρμόζεται σε πολλά κράτη (όπως και στην Ελλάδα) και οι μολύνσεις με άτυπα μυκοβακτηρίδια (NTM) προκαλεί προβλήματα στην αξιολόγηση της TST, εξαιτίας των ψευδών θετικών αποτελεσμάτων που προκαλούν. Το πρόβλημα γίνεται πιο έντονο, όταν πρόκειται να ελεγχθούν άτομα-επαφές με ασθενείς που πάσχουν από ενεργό φυματίωση και έχουν εμβολιαστεί. Συνέπεια των ψευδώς θετικών TST αποτελεσμάτων είναι η χορήγηση θεραπείας για λανθάνουσα φυματίωση σε ανθρώπους που δεν την χρειάζονται. Η νέα in vitro δοκιμασία ανίχνευσης της ιντερφερόνης-γ QFT-GIT, αναπτύχθηκε ως πιο ειδική αφού δεν επηρεάζεται από το εμβόλιο BCG και από τα NTM. Η QFT-GIT υπολογίζει την ποσότητα της απελευθερωμένης ιντερφερόνης-γ από ευαισθητοποιημένα T-λεμφοκύτταρα του αίματος, όταν αυτό έρχεται σε επαφή με τα ειδικά για το *M.tuberculosis* αντιγόνα (ESAT-6, CFP-10, TB7.7) που υπάρχουν μέσα στα φιαλίδια της μεθόδου QFT-GIT.

Η φυματίωση έχει αναγνωριστεί ως μια από τις επαγγελματικές νόσους που πλήττει τους υγειονομικούς υπαλλήλους, προκαλώντας κατά καιρούς ενδημικά προβλήματα.¹⁰⁻³² Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) αναγνωρίζει τον

πρόβλημα αυτό έχει εκδώσει σχετικές οδηγίες ελέγχου για φυματίωση όσων εργάζονται στην υγειονομική περίθαλψη. Σύμφωνα με τα στοιχεία του Π.Ο.Υ., η παρατηρούμενη συχνότητα λανθάνουσας φυματίωσης στους υγειονομικούς υπαλλήλους είναι αυξημένη σε σχέση με την επικράτηση της νόσου στον γενικό πληθυσμό, τόσο στις οικονομικά αναπτυγμένες χώρες όσο και στις οικονομικά ασθενέστερες χώρες.¹⁰

Για να θεωρηθεί ότι ένα άτομο βρίσκεται σε κατάσταση λανθάνουσας μόλυνσης από *M.tuberculosis complex* θα πρέπει πρώτα να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο ότι πάσχει από ενεργό φυματίωση. Αυτό επιτυγχάνεται με την διερεύνηση του περιστατικού με TST ή και με IGRA, με ακτινογραφία θώρακα, με εξέταση πτυέλων για οξεάντοχα μυκοβακτηρίδια, λαμβάνοντας υπόψη τα επιδημιολογικά δεδομένα της περιοχής και του περιβάλλοντος εργασίας για φυματίωση.^{33,34,35}

Στους εργαζόμενους της παρούσας μελέτης, με TST ≥ 10 mm ή θετική QFT-GIT, για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο της ενεργής νόσου, εκτελέστηκε ακτινογραφία θώρακα και έγινε λήψη ιστορικού. Κανένας από την ομάδα αυτή των εργαζομένων δεν έπασχε από ενεργή νόσο.

Στη δοκιμασία QFT-GIT, σε αντίθεση με τη TST, χρησιμοποιούνται ειδικά αντιγόνα (ESAT-6, CFP-10 και TB7.7), τα οποία βρίσκονται μόνο στο *M.tuberculosis* και τα οποία απουσιάζουν τόσο από το εμβόλιο BCG όσο και από όλα σχεδόν τα άτυπα μυκοβακτηρίδια.³⁶⁻⁴¹ Προσδίδουν έτσι στη μέθοδο QFT-GIT αυξημένη ειδικότητα σε σχέση με τη TST, κυρίως, σε χώρες που εφαρμόζεται ακόμη ο αντιφυματικός εμβολιασμός και στις οποίες υπάρχει χαμηλή έως μεσαία επίπτωση της φυματίωσης.⁴¹⁻⁵⁷ Η ειδικότητα της μεθόδου QFT-GIT σε εμβολιασμένους πληθυσμούς σε χώρες με μεσαία επίπτωση της φυματίωσης φτάνει το 92%,⁵⁸ ενώ σε χώρες με χαμηλή επίπτωση (όπως η Ελλάδα) αγγίζει το 98%.⁵⁹

Η TST εμφανίζει αυξημένη ειδικότητα, που μπορεί να φτάσει μέχρι και 97%, σε πληθυσμούς που δεν έχουν εμβολιασθεί με BCG. Όμως σε πληθυσμούς που εφαρμόζεται ο εμβολιασμός με BCG (όπως η Ελλάδα) η ειδικότητα της TST είναι χαμηλή (60%). Αυτό ισχύει ιδιαίτερα σε πληθυσμούς που το BCG εμβόλιο γίνεται μετά τη βρεφική ηλικία ή όταν το BCG επαναλαμβάνεται (όπως η Ελλάδα).^{60,61}

Η επικράτηση της λανθάνουσας φυματίωσης που καταγράφεται στους υγειονομικούς υπαλλήλους είναι αυξημένη σε σχέση με την επικράτηση της φυματίωσης στην κοινότητα.¹⁰ Η λανθάνουσα φυματίωση που βρέθηκε στους εργαζόμενους του δείγματος της παρούσας μελέτης ήταν της τάξης του 14.4% (TST+/IGRA+), όταν η μέση

επίπτωση της φυματίωσης (εργαστηριακά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων) στη περιοχή του Ν. Ιωαννίνων, για την χρονική περίοδο 1994-2011, ήταν 6.82/100.000 κατοίκους,⁶² και στην Ελλάδα για το έτος 2012 ήταν 4,5/10⁵ κατοίκους.⁶³ Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με τα αποτελέσματα άλλων ερευνών σε χώρες με χαμηλή επίπτωση της φυματίωσης (<20/10⁵).⁶⁴⁻⁶⁸

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης με τα αποτελέσματα ερευνών σε Ευρωπαϊκές χώρες, όπως η Πορτογαλία (επίπτωση χώρας 2012, 26/10⁵),⁶³ βλέπουμε ότι η επικράτηση της λανθάνουσας φυματίωσης (TST+/IGRA+) στο δείγμα μας ήταν σημαντικά χαμηλότερη από αυτή που βρήκε ο Costa T et al σε 2.889 εργαζόμενους στην υγειονομική περίθαλψη (33.1%).⁶⁹ Χαμηλότερη είναι επίσης και από την επικράτηση που βρέθηκε από τον Moucaut A et al στους εργαζόμενους του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Ναντ της Γαλλίας (επίπτωση χώρας 2012, 8,2/10⁵)⁶³ όπου σε μελέτη 637 εργαζομένων οι θετικές QFT-GIT σε TST \geq 10mm ήταν 26,7%.⁷⁰

Η έλλειψη προγράμματος περιοδικού ελέγχου των εργαζομένων, δεν επέτρεψε να προσδιορίσουμε χρονικά την μόλυνση από το μυκοβακτηρίδιο. Είναι γνωστή η αδυναμία τόσο της TST όσο και των μεθόδων IGRAs να διακρίνουν αν μία μόλυνση είναι πρόσφατη ή παλαιότερη.⁷¹ Είναι επίσης γνωστό, ότι ο κίνδυνος εξέλιξης της μόλυνσης σε νόσο είναι αυξημένος κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων χρόνων από την μόλυνση.⁷²⁻⁷⁸ Για τους παραπάνω λόγους προτάθηκε, στους εργαζόμενους του δείγματος με θετική QFT-GIT, η λήψη θεραπευτικής αγωγής για λανθάνουσα φυματίωση, όπως προτείνουν οι διεθνείς αλλά και οι Ελληνικές οδηγίες. Όμως, κανείς από τους εργαζόμενους, της παρούσας μελέτης, που είχαν θετική QFT-GIT και δεν είχαν ενεργή νόσο, δεν δέχθηκε να λάβει θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση και έτσι τέθηκαν σε ιατρική παρακολούθηση. Μέχρι σήμερα κανείς από την ομάδα αυτή των εργαζομένων δεν παρουσίασε συμπτώματα της νόσου. Αυτό ενισχύει την άποψη ότι η μόλυνση με το *M.tuberculosis* ήταν παλαιότερη των δύο χρόνων και ότι ο κίνδυνος για εξέλιξη σε νόσο έχει ελαχιστοποιηθεί.

Το CDC συστήνει ο έλεγχος για φυματίωση να εφαρμόζεται σε όλους τους νεοδιοριζόμενους σε υπηρεσίες παροχής υγειονομικών υπηρεσιών, ανεξάρτητα από τον μετέπειτα βαθμό έκθεσης στο μυκοβακτηρίδιο. Ο έλεγχος αυτός προτείνει να γίνεται με TST και με in vitro (IGRAs) εξετάσεις και να επαναλαμβάνεται κάθε δύο χρόνια. Σε κάποιες δε περιπτώσεις, όπου η έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο είναι πιο συχνή, συστήνει ο έλεγχος να γίνεται κάθε χρόνο μέσα από προγράμματα ελέγχου των εργαζομένων για διάγνωση πιθανής μόλυνσης από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης.⁴⁸

Ως γενική οδηγία από επίσημους φορείς υγείας, προτείνεται η χρήση των μεθόδων IGRAs επί θετικής TST, έτσι :

α) Το CDC και το ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) προτείνουν τη χρήση των δοκιμασιών IGRAs επί θετικής TST ειδικά, όταν αυτή αποδίδεται σε προηγούμενη λήψη BCG (είτε ως εμβόλιο είτε ως θεραπεία καρκίνου) ή όταν ανιχνεύεται σε άτομα που είχαν μικρές πιθανότητες να εκτεθούν στο μυκοβακτηρίδιο.^{33,48,79}

β) Το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας της Αγγλίας (NICE), στις οδηγίες του, προτείνει τη χρήση των IGRAs στους εργαζόμενους σε υπηρεσίες παροχής υγείας επί θετικής TST και στις περιπτώσεις εκείνες όπου οι εργαζόμενοι προέρχονται από χώρες με υψηλή επίπτωση της φυματίωσης ή έχουν έρθει σε επαφή με περιστατικά ενεργής νόσου.⁴

γ) Οι Καναδικές υπηρεσίες υγείας προτείνουν τη χρήση του TST ως κύρια μέθοδο ελέγχου των εργαζομένων στην υγειονομική περίθαλψη και την χρήση των IGRAs ως επιβεβαιωτική εξέταση για μια θετική TST σε υγιείς εργαζόμενους ή σε εργαζόμενους, οι οποίοι έχουν χαμηλή πιθανότητα για λανθάνουσα φυματίωση και δεν έχουν άλλον παράγοντα κινδύνου (ανοσοκαταστολή) για να εξελιχθεί η μόλυνση σε νόσο.^{60,80}

δ) Ο Π.Ο.Υ., για τις χώρες υψηλού εισοδήματος, προτείνει τη χρήση των μεθόδων IGRAs σε εργαζόμενους στην υγειονομική περίθαλψη σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες των χωρών, ενώ για τις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, δεν προτείνει την χρήση των μεθόδων IGRAs.⁸¹

ε) Στην Ελλάδα το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.) έχει εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες για την προφύλαξη του προσωπικού από λοιμώδη νοσήματα σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας, στις οποίες προβλέπεται ο έλεγχος των εργαζομένων για φυματίωση με TST.⁸²

Οι νέες διαγνωστικές μέθοδοι IGRAs δεν έχουν ενταχθεί στο ελληνικό σύστημα υγείας παρά μόνο σε μερικά μεγάλα νοσοκομεία σε ερευνητικό επίπεδο. Προγράμματα συστηματικού ελέγχου των εργαζομένων για φυματίωση στην Ελλάδα δεν πραγματοποιούνται και αυτό αποδεικνύεται από την έλλειψη δημοσιευμένων εργασιών στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων. Η υποτίμηση του κινδύνου της φυματίωσης ως επαγγελματικής νόσου από την επιστημονική κοινότητα, η μη πρόβλεψη στους οργανισμούς λειτουργίας των νοσοκομείων για θέση γιατρού εργασίας, η αδιαφορία του ελεγκτικού μηχανισμού (επιθεώρηση εργασίας) στην εφαρμογή του νόμου και η έλλειψη πίεσης εκ μέρους των συλλόγων εργαζομένων προς τις διοικήσεις για την εφαρμογή της

νομοθεσίας προς αυτή την κατεύθυνση μπορούν να καταγραφούν ως αιτίες της μη εφαρμογής προγραμμάτων ελέγχου και ερευνητικών εργασιών.

Στόχος της παρούσας έρευνας ήταν η αξιολόγηση της πρόσθετης διαγνωστικής αξίας της μεθόδου QFT-GIT στον εντοπισμό ατόμων με λανθάνουσα φυματίωση. Ο συνολικός συντελεστής συμφωνίας που παρατηρήθηκε ανάμεσα στις δύο μεθόδους για TST(+)/IGRA(+) ήταν χαμηλός ($k=0.019$, 95% CI $-0.014-0.05$) δίχως όμως να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.36$). Η χαμηλή συμφωνία που βρέθηκε ανάμεσα στις δύο μεθόδους της παρούσας μελέτης, συμφωνεί με τα αποτελέσματα άλλων εργασιών, σε χώρες με χαμηλή επίπτωση της φυματίωσης στις οποίες συγκαταλέγεται και η Ελλάδα.^{67,83-87}

Σε χώρες με χαμηλή επίπτωση της φυματίωσης και υψηλά ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης, ο εμβολιασμός με BCG θεωρείται ο σημαντικότερος παράγοντας ασυμφωνίας των δύο μεθόδων TST(+)/IGRA(-).^{65,70,71,88-93} Στην παρούσα μελέτη, ο συντελεστής συμφωνίας των δυο μεθόδων ανάμεσα στους μη εμβολιασμένους, ήταν χαμηλός ($k=0.219$, 95% = $-0.01, 0.45$, $p=0.126$). Όμως, ακόμη πιο χαμηλός ήταν ο συντελεστής συμφωνίας μεταξύ των εργαζόμενων που είχαν εμβολιασθεί με BCG ($k=0.008$, 95% = $-0.02-0.04$, $p=0.662$). Θετική IGRA βρέθηκε μόνο στο 14.4% των εργαζομένων με θετική TST, σε ένα δείγμα όπου το 68.1% ήταν εμβολιασμένο με BCG τουλάχιστον μια φορά στην ηλικία των 6-12 ετών. Αν και ο εμβολιασμός με BCG στην παρούσα εργασία δεν συσχετίστηκε στατιστικά με τις θετικές TST, αυτός ήταν ένας επιβαρυντικός παράγοντας για θετικό αποτέλεσμα της TST (OR= 1.35), αποδεικνύοντας την υψηλή ειδικότητα της QFT-GIT σε σχέση με την TST σε εμβολιασμένους πληθυσμούς.

Ο Menzies σε μελέτη υποστηρίζει ότι το μετέπειτα αποτέλεσμα της TST επηρεάζεται από την ηλικία στην οποία πραγματοποιήθηκε ο εμβολιασμός με BCG, ειδικά αν ο έλεγχος με TST γίνει μετά από διάστημα 10 έως 25 ετών από αυτόν. Ειδικά για τα άτομα που εμβολιάστηκαν μετά την ηλικία των 5 ετών, βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p<0.001$) ανάμεσα στην ηλικία εμβολιασμού και θετικής TST.⁹⁴ Η αντίδραση στη φυματίνη μειώνεται γρηγορότερα σε άτομα που λαμβάνουν το εμβόλιο στη νεογνική ηλικία ενώ μειώνεται με πιο αργούς ρυθμούς σε εκείνους που είχαν εμβολιαστεί σε μεγαλύτερη ηλικία, όπως κατά τη διάρκεια της πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης και μετά.⁴⁹ Τη σταδιακή πτώση αλλά και τη διατήρηση ποσοστού 8.6% πάνω από 10mm σκληρίας κατέγραψαν οι Daskalopoulos G και Constantopoulos S, σε εμβολιασμένους Έλληνες στρατιώτες που είχαν εμβολιαστεί μέχρι και πριν από 20 χρόνια από τον έλεγχο με TST.⁹⁵

Μελέτες αμφισβητούν την επίδραση του εμβολίου BCG στα αποτελέσματα της TST με την πάροδο του χρόνου. Σε μετανάλυση, ο Wang et al, βρήκαν πως οι πιθανότητες για θετικό TST είναι 3,56 φορές περισσότερες, αν η δοκιμή πραγματοποιηθεί εντός 15ετίας από το BCG, ενώ αν γίνει μετά την πάροδο 15ετίας οι πιθανότητες είναι 1,46. Προτείνουν δε, να μην λαμβάνεται υπόψη ο εμβολιασμός με BCG στο αποτέλεσμα της TST, αν έχουν περάσει τουλάχιστον 15 χρόνια από αυτόν και ειδικά αν η σκληρία της TST είναι >15mm. Καταλήγοντας, αναφέρουν ότι μια θετική TST >15mm είναι λιγότερο πιθανό να οφείλεται σε εμβολιασμό με BCG αλλά είναι πιο πιθανό να προκαλείται από λοίμωξη με το μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης.⁹⁶ Άλλες μελέτες περιορίζουν ακόμη περισσότερο τον χρόνο που μπορεί να επιδράσει το BCG στα αποτελέσματα της TST στα 10 έτη, αποδίδοντας τις θετικές TST μετά από αυτό το χρονικό διάστημα σε μόλυνση από το *M.tuberculosis*.^{97,98}

Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας συμφωνούν με τα αποτελέσματα της μετανάλυσης του Wang L σε ότι αφορά τις πιθανότητες για θετική TST, μετά την πάροδο 15ετίας από τον εμβολιασμό, αλλά είναι αντίθετα ως προς την αιτιολογία των TST >15mm, αφού στην παρούσα μελέτη το 85.3% των εργαζομένων με TST 15-19mm και το 55.2% με TST \geq 20mm είχε αρνητική IGRA. Παρόμοια με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ήταν και τα ποσοστά των αρνητικών IGRA επί θετικών TST που βρήκε ο Costa T et al σε Πορτογάλους εργαζόμενους στην υγεία, όπου το 53.7% των εργαζομένων με TST 15-19mm και στο 42.4% των εργαζομένων με TST \geq 20mm είχαν αρνητική IGRA, σε μια χώρα όπου ο εμβολιασμός είναι υποχρεωτικός.⁶⁹ Τέλος, σε μελέτη των Mahomed H et al στην Ν. Αφρική για τον εντοπισμό ατόμων με λανθάνουσα φυματίωση, οι αρνητικές IGRA σε TST \geq 15mm κυμαίνονταν από 30-56%, σε μια χώρα με υψηλά ποσοστά φυματίωσης.⁹⁹

Για να προσδιοριστούν τα πιθανά αίτια των αρνητικών αποτελεσμάτων QFT-GIT σε υψηλές θετικές TST της παρούσας έρευνας, έγινε επανεξέταση των δεδομένων, σε ότι αφορά πιθανή πρόσφατη εκτέλεση TST (όπου θα μπορούσε να έχουμε το φαινόμενο της ενίσχυσης). Επίσης ελέγχθηκαν οι απόλυτες τιμές της ιντερφερόνης- γ (στα περιστατικά με αρνητική IGRA) για το αν βρίσκονταν κοντά στο όριο του cut-off (0,35 IU/ml) της μεθόδου QFT-GIT.¹⁰⁰⁻¹¹¹ Ο επανέλεγχος των δεδομένων δεν βοήθησε, ώστε να εντοπισθούν πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες που να δικαιολογούν την ασυμφωνία των αποτελεσμάτων. Πιθανόν τα TST(+)/QFT-GIT (-) αποτελέσματα να έχουν σχέση με τον αρχικό αντιγονικό ερεθισμό και την απόκτηση κυτταρικής μνήμης.¹¹² Η ιντερφερόνη- γ που

ανιχνεύεται στη μέθοδο QFT-GIT, κατά την οξεία επαφή του ολικού αίματος με τα ειδικά αντιγόνα του *M.tuberculosis*, οφείλεται στην συνεχή επαγρύπνηση των κυττάρων μνήμης που βρίσκονται στο αίμα του δότη εξαιτίας συνεχούς ερεθισμού είτε λόγω ύπαρξης μυκοβακτηριδίων σε λανθάνουσα κατάσταση είτε λόγω ενεργής νόσου.¹¹³ Η TST αποτυπώνει επιπλέον έκθεση στο BCG ή σε άτυπα μυκοβακτηρίδια, κατευθύνοντας την απάντηση του οργανισμού προς όλα τα αντιγόνα της έκθεσης και όχι μόνο προς τα μοναδικά αντιγόνα της QFT-GIT για το μυκοβακτηρίδιο, έχοντας κατ' επέκταση αρνητικά αποτελέσματα της QFT-GIT.^{112,114-119} Ο Pai M et al προσδίδουν στη δοκιμασία TST περισσότερη ικανότητα ανίχνευσης απομακρυσμένων λοιμώξεων⁹³ και ο Mori T et al υποστηρίζουν ότι η απελευθέρωση ιντερφερόνης-γ μετά τη μόλυνση φθίνει σημαντικά με το χρόνο.¹²⁰ Αντίθετος με τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών είναι ο Nienhaus A et al που υποστηρίζει ότι οι παλιές λοιμώξεις και μάλιστα σε ηλικιωμένα άτομα εντοπίζονται καλύτερα με QFT-GIT απ' ό τι με TST, εξαιτίας της μειωμένης απάντησης των T κυττάρων στην περιοχή εκτέλεσης της TST.⁷¹

Άλλη πιθανή αιτία της ασυμφωνίας των δύο διαγνωστικών μεθόδων μπορεί να είναι η μόλυνση με NTM. Τα NTM συνήθως βρίσκονται στη σκόνη, στο έδαφος, στο γάλα, στο νερό, σε παράκτια νερά. Η μόλυνση από αυτά έχει ως αποτέλεσμα τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα TST.¹²¹ Ο Wallace RJ et al υποστηρίζουν ότι οι εργαζόμενοι στην υγειονομική περίθαλψη μπορεί να έχουν αυξημένη έκθεση σε NTM, επειδή τα μυκοβακτηρίδια αυτά έχουν βρεθεί σε σωληνώσεις ύδρευσης των νοσοκομείων και έχοντας αποκτήσει αντοχές σε θερμοκρασίες άνω των 40 °C, στο χλώριο, στις φορμαλδεΐδες και στα χρησιμοποιούμενα απορρυπαντικά, δεν καταστρέφονται εύκολα, προκαλώντας έτσι ψευδώς θετικά αποτελέσματα TST.¹²² Οι μολύνσεις από NTM μπορούν να δώσουν αυξημένες τιμές σκληρίας TST φτάνοντας έως τα 15mm.¹²³ Ο Larson προτείνει, όταν δεν υπάρχουν δοκιμασίες IGRA, τον έλεγχο των θετικών TST με τεστ για NTM, μειώνοντας έτσι την περιττή χορήγηση θεραπείας για λανθάνουσα φυματίωση εξαιτίας των ψευδοθετικών TST που μπορεί οφείλονται σε μόλυνση από NTM.¹²⁴ Ο Dascalopoulos G et al, σε μελέτη σε μη εμβολιασμένους Έλληνες στρατιώτες, σχετικά με το είδος και την γεωγραφική κατανομή των NTM στην Ελλάδα, βρήκαν το *M.scrofulaceum* ως το επικρατέστερο για τις μολύνσεις με NTM. Επίσης, βρήκαν ότι όσοι κατοικούσαν σε ορεινές περιοχές είχαν θετικά αποτελέσματα για NTM σε ποσοστό 4.1% και για TST 7.95%, ενώ όσοι κατοικούσαν σε παραθαλάσσιες περιοχές ήταν 7.1% και 6.66% αντίστοιχα, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι οι μεγάλες υδάτινες μάζες αποτελούν

σημαντική πηγή της λοίμωξης με NTM.¹²⁵ Ο Farhat et al εντόπισαν ότι τα NTM δεν επηρεάζουν το ποσοστό των θετικών TST εκτός από τις περιοχές εκείνες, όπου ο επιπολασμός των NTM είναι αυξημένος και η επικράτηση της φυματίωσης από το *M.tuberculosis* είναι χαμηλή.¹²⁶

Η Ελλάδα και ειδικότερα ο Ν. Ιωαννίνων είναι πλούσιος σε υδάτινους πόρους (ποτάμια, λίμνες). Είναι πιθανόν λοιπόν, ένα ποσοστό των θετικών TST των εργαζόμενων να οφείλεται σε μόλυνση από NTM. Λαμβάνοντας υπόψη τα ποσοστά των μολύνσεων από NTM στην Ελλάδα,¹²⁵ το ποσοστό των εμβολιασμένων εργαζόμενων της παρούσας μελέτης (68.1%) και το ποσοστό των αρνητικών IGRA (85.6%) επί θετικών TST, ενισχύεται η άποψη ότι η ασυμφωνία μεταξύ των διαγνωστικών μεθόδων TST και QFT-GIT οφείλεται κατά κύριο λόγο στον εμβολιασμό των εργαζομένων με το εμβόλιο BCG *M.bovis* και πιθανόν και σε μόλυνση από NTM.

Καλή συμφωνία ανάμεσα στις δύο διαγνωστικές μεθόδους παρατηρείται σε χώρες, όπου η επίπτωση της φυματίωσης είναι υψηλή.^{84,127,128} Η συμφωνία έφτασε μέχρι και σε ποσοστό 92% ($k=0.49$), όταν μελετήθηκαν μετατροπές αποτελεσμάτων από αρνητικά σε θετικά,^{23,129} Επίσης ο βαθμός συμφωνίας των δύο μεθόδων ήταν καλός ($k=0.42$) και κατά τον έλεγχο εργαζόμενων σε τμήματα αντιμετώπισης της φυματίωσης¹³⁰. Τέλος, καλή συμφωνία βρέθηκε και σε επανελέγχους επαφών, μετά από το παράθυρο των δύο μηνών από την έκθεση σε περιστατικά ενεργής νόσου ($k=0.60$ στην πρώτη επίσκεψη και $k=0.73$ στη δεύτερη), με την συμφωνία να είναι μεγαλύτερη ανάμεσα στα μη εμβολιασμένα άτομα ($k=0.81$).⁸⁷

Προκειμένου να συγκριθούν εργαστηριακές δοκιμασίες μεταξύ τους, για να αποφασιστεί ποια δίνει πιο αξιόπιστα αποτελέσματα, έχουν επινοηθεί οι όροι της ευαισθησίας (sensitivity) και της ειδικότητας (specificity). Μια εργαστηριακή εξέταση θεωρείται ευαίσθητη, όταν μπορεί να εντοπίσει με επιτυχία τα θετικά αποτελέσματα. Η ευαίσθητη εξέταση, επομένως, έχει όσο το δυνατόν λιγότερα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Αντίθετα, μια εξέταση θεωρείται ειδική όταν μπορεί να εντοπίσει με επιτυχία τα αρνητικά αποτελέσματα. Η ειδική εξέταση, επομένως, έχει όσο το δυνατόν λιγότερα ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Στη παρούσα μελέτη δεν ελέγχθηκε η ευαισθησίας της μεθόδου QFT-GIT εξαιτίας των περιορισμένων διαθέσιμων οικονομικών πόρων. Γι' αυτό, μετά από εθελούσια συμμετοχή 35/499 (7%) εργαζόμενοι με TST <10mm (αριθμός μικρός για ασφαλή συμπεράσματα) εξετάστηκαν με QFT-GIT. Από αυτούς οι 3 (8,6%) είχαν θετική IGRA. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών, κυρίως σε χώρες με χαμηλή

επίπτωση της φυματίωσης, οι δοκιμασίες IGRAs είναι πιο ευαίσθητες από την TST και τα ποσοστά ευαισθησίας κυμαίνονται από 70-95%.^{44,47,61,131,132}

Ο ρόλος της διαγνωστικής μεθόδου TST είναι η ανίχνευση της έκθεσης σε μυκοβακτηρίδιο (εξαιτίας εμβολίου BCG, επαφής με NTM ή *M.tuberculosis*) και των μεθόδων IGRAs, ως πιο ειδικές, να αναγνωρίζουν άτομα που έχουν μολυνθεί από το *M.tuberculosis*. Οι δυο μέθοδοι χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο ατόμων αλλά και ομάδων με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου μετά από έκθεση σε περιστατικά με ενεργό φυματίωση, δίχως όμως να είναι καμία από τις δύο ικανή να προβλέψει την εξέλιξη της μόλυνσης σε ενεργή νόσο. Γι' αυτό και η προφητική αξία των δύο μεθόδων είναι υπό διερεύνηση.^{57,133}

Το μέγεθος της σκληρίας της TST πιθανόν θα μπορούσε να προβλέψει τον κίνδυνο προόδου σε ενεργή νόσο¹³⁴ όμως δεν βοηθά στη διάκριση της λανθάνουσας φυματίωσης από τη νόσο. Μελέτες προσδίδουν στις μεθόδους IGRAs υψηλότερη προφητική αξία σε σχέση με την TST, ειδικά όταν αυτές εκτελούνται σε άτομα υψηλού κινδύνου.^{133,135,136} Στην παρούσα μελέτη, όπως και σε άλλες μελέτες,^{67,71} παρατηρήσαμε μια σχέση της διαμέτρου της TST με τις θετικές QFT-GIT ($p < 0.001$). Επίσης βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p = 0.008$) ανάμεσα στις υψηλές τιμές σκληρίας της TST και των υψηλών απόλυτων τιμών ιντερφερόνης- γ , ευρήματα που συμφωνούν με αυτά άλλων μελετών.^{66,93,137-144} Όμως, καμία από τις δύο μεθόδους δεν λειτούργησε προφητικά ως προς την εξέλιξη της μόλυνσης σε νόσο, αφού κανένας εργαζόμενος του δείγματος δεν εμφάνισε συμπτώματα της νόσου για χρονικό διάστημα 12-48 μηνών μετά το πέρας της μελέτης, χρονικό διάστημα κατά το οποίο οι εργαζόμενοι με θετική QFT-GIT ή TST είχαν τεθεί σε ιατρική παρακολούθηση.

Το φύλο, στην παρούσα μελέτη, δεν θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικός παράγοντας για θετικά αποτελέσματα TST και QFT-GIT. Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με τα αποτελέσματα άλλων μελετών.^{64,66,67,69,132} Οι αυξημένες πιθανότητες που είχαν οι άνδρες εργαζόμενοι, της παρούσας μελέτης, για θετική TST πιθανόν να οφείλεται στον επαναληπτικό εμβολιασμό με BCG επί αρνητικής TST κατά την έναρξη της στρατιωτικής τους θητείας. Εμβολιασμός που γίνεται μετά την βρεφική ηλικία ή στην ενήλικη ζωή οδηγεί σε πιο συχνές, επίμονες και μεγαλύτερες απαντήσεις TST, με την αντίδραση στην φυματίνη να μειώνεται με πιο αργούς ρυθμούς.^{49,94,95,126}

Τα έτη εργασίας, βρέθηκαν να είναι ένας σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας για θετική TST και για θετική QFT-GIT, ενισχύοντας την άποψη της έκθεσης των

υγειονομικών υπαλλήλων, κατά τη διάρκεια του εργασιακού τους βίου, σε μυκοβακτηρίδια (NTM ή BCG εμβόλιο *M.tuberculosis*). Παρόλο που δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική σχέση των ετών εργασίας με τα θετικά αποτελέσματα IGRA, οι παλαιότεροι εργαζόμενοι (>20 έτη εργασίας) είχαν περισσότερες πιθανότητες (OR=3.75, p=0.08) να έχουν θετική QFT-GIT σε σχέση με τους νεότερους εργασιακά εργαζόμενους (0-5 έτη εργασίας).

Η ηλικία ήταν ένας επιβαρυντικός παράγοντας για θετική IGRA αφού το 81,8% των θετικών QFT-GIT βρέθηκαν σε εργαζόμενους ηλικίας >40 ετών. Σε ενημερωτικά δελτία του ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ σχετικά με την επιδημιολογική επιτήρηση της φυματίωσης, παρατηρούμε πως τα περισσότερα κρούσματα φυματίωσης εμφανίζονται μετά την ηλικία των 35 ετών. Στην ηλικιακή ομάδα των 20-29 ετών, στην παρούσα μελέτη, δεν βρέθηκε κανείς εργαζόμενος με θετική IGRA. Το αποτέλεσμα αυτό είναι αντίθετο με το αποτέλεσμα έρευνας σε τρεις ευρωπαϊκές χώρες (Γερμανίας, Πορτογαλίας, Γαλλίας) όπου τα ποσοστά θετικής IGRA στην ηλικιακή ομάδα <25 ετών κυμαινόταν από 3-23%.¹⁴⁵

Οι μεταβλητές έτη εργασίας και ηλικία είναι αλληλένδετες και ως εκ τούτου είναι δύσκολο να διευκρινιστεί ποια από τις δύο αποτελεί μεγαλύτερο επιβαρυντικό παράγοντα για μόλυνση από το *M.tuberculosis* στο χώρο εργασίας. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με τα αποτελέσματα άλλων μελετών, αφού προσδιορίζουν τόσο τα έτη εργασίας στην υγειονομική περίθαλψη^{64,66,144,146-154} όσο και την ηλικία^{64-66,88,145,148,154} ως παράγοντες κινδύνου για θετικά αποτελέσματα IGRA, σε όλες τις χώρες ανεξαρτήτως του βαθμού επίπτωσης της φυματίωσης σε αυτές.^{69,130,155-158}

Στην παρούσα μελέτη ο κλάδος εργασίας και ο τομέας εργασίας ήταν ανεξάρτητες μεταβλητές για TST ή IGRA θετική. Το 12.1% των γιατρών (OR=1) και το 10.9% των νοσηλευτών (OR=0.8) είχε QFT-GIT θετική. Σε χώρες μεσαίας επίπτωσης της φυματίωσης οι νοσηλευτές έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν φυματίωση σε σχέση με άλλους εργαζόμενους¹⁵⁹ και στις χώρες με υψηλή επίπτωση της φυματίωσης, οι πιθανότητες επταπλασιάζονται¹⁵⁸ ή ακόμη και οχταπλασιάζονται σε σχέση με τους γιατρούς.¹⁶⁰ Οι γιατροί και οι νοσηλευτές έχουν τις περισσότερες πιθανότητες μόλυνσης από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και αυτό αποδίδεται στη μη λήψη των κατάλληλων ατομικών μέτρων προστασίας.¹⁶¹ Σε νοσοκομεία πνευμονικών παθήσεων οι γιατροί και οι νοσηλευτές είναι πιο εκτεθειμένοι σε σχέση με τους εργαζόμενους άλλων κλάδων. Δύο μελέτες σε νοσοκομεία πνευμονικών παθήσεων στην Γερμανία έδειξαν ότι οι γιατροί και οι νοσηλευτές είχαν περισσότερες πιθανότητες (1.4 και 3.2 αντίστοιχα) για

θετική IGRA σε σχέση με άλλους επαγγελματίες υγείας, αποδίδοντας όμως τα χαμηλά ποσοστά επικράτησης της λανθάνουσας φυματίωσης (7.2%) των εργαζόμενων, στη χρήση των κατάλληλων μέτρων ατομικής προστασίας.^{148,154} Δύο ευρωπαϊκές μελέτες^{162,163} έδειξαν ότι οι περισσότεροι υγειονομικοί υπάλληλοι που νόσησαν από φυματίωση είχαν υποτίμησει τον κίνδυνο μόλυνσης επειδή δεν συμπεριέλαβαν τη φυματίωση ως πιθανή διάγνωση, μη λαμβάνοντας τα απαραίτητα προληπτικά μέτρα. Αυτό διότι, τις προηγούμενες δεκαετίες το πρόβλημα της φυματίωσης είχε μειωθεί σημαντικά με αποτέλεσμα η φυματίωση να διδάσκεται όλο και λιγότερο. Έτσι, σήμερα που επανέκαμψε, με δραματικότερο τρόπο, οι γνώσεις της επιστημονικής κοινότητας (ακόμα και των Πνευμονολόγων) είναι ελλειπέστατες.¹⁶⁴

Θα περίμενε κανείς ότι οι γιατροί, οι νοσηλευτές και οι τεχνολόγοι (κυρίως στο ακτινολογικό τμήμα), θα είχαν τα υψηλότερα ποσοστά λανθάνουσας φυματίωσης, επειδή είναι οι επαγγελματίες που έρχονται πρώτοι σε επαφή με αδιάγνωστα περιστατικά. Όμως, στην παρούσα μελέτη, το 50% (6/12) του βοηθητικού προσωπικού που ελέγχθηκε με QFT-GIT είχε θετική IGRA (OR=7.28, p=0.005). Τα αποτελέσματα συμφωνούν με αυτά άλλων μελετών.^{64,69,144} Από την περαιτέρω στατιστική ανάλυση για τα πιθανά αίτια των θετικών IGRA, της ομάδας του βοηθητικού προσωπικού, η μόνη σημαντική αλληλεπίδραση που βρέθηκε ήταν τα έτη εργασίας σε νοσοκομειακό περιβάλλον. Η ηλικία, το φύλο και ο τομέας εργασίας δεν έδωσαν σημαντική συσχέτιση για αυτή την κατηγορία επαγγελματιών. Το γεγονός ότι η πλειοψηφία του βοηθητικού προσωπικού 58.3% (42/72) δήλωσε ότι είχε σπάνια ή μηδενική επαφή με ασθενή με ενεργό φυματίωση, μας οδηγεί στη σκέψη πως η μόλυνση με το μυκοβακτηρίδιο πιθανότατα οφείλεται σε εξωνοσοκομειακή επαφή (π.χ. οικογενειακό-φιλικό περιβάλλον). Βέβαια για την κατηγορία αυτή των εργαζομένων, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση σε μεγαλύτερο αριθμό περιστατικών, δεδομένου ότι η εξέταση QFT-GIT έγινε σε ένα πολύ μικρό αριθμό δειγμάτων κάτι που δεν βοηθά σε ασφαλή συμπεράσματα. Υψηλά ποσοστά λανθάνουσας φυματίωσης βρίσκουν οι Schablon A et al σε μη ιατρονοσηλευτικό προσωπικό σε μελέτη 2.028 Γερμανών εργαζόμενων στην υγεία με εμβολιαστική κάλυψη στο 45.2%. Επίσης δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο επάγγελμα, τον τομέα εργασίας και την λανθάνουσα φυματίωση. Λανθάνουσα φυματίωση είχε 9.6% (27/281) των γιατρών και το 9.7% (105/1087) των νοσηλευτών. Όμως η ομάδα του διοικητικού προσωπικού είχε την υψηλότερη επικράτηση λανθάνουσας φυματίωσης 17.4% (25/171) δίχως να μπορέσουν να δώσουν κάποια εξήγηση.⁶⁴

Στην Ιταλία ο Larcher C et al στην εργασία τους σε 621 εργαζόμενους, σε ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο 800 κλινών, δεν βρήκε κάποια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των υγειονομικών υπαλλήλων και λανθάνουσας φυματίωσης. Βρήκε όμως υψηλά ποσοστά θετικών IGRA σε εργαζόμενους μη υγειονομικών ειδικοτήτων που προέρχονταν από χώρες με υψηλή επίπτωση της φυματίωσης αλλά και σε εργαζόμενους που δεν ανέφεραν έκθεση σε περιστατικά ενεργής νόσου.¹⁴⁴ Ο Costa T et al σε μελέτη τους, στους εργαζομένους στο χώρο της υγείας, στην Πορτογαλία, βρήκε τα υψηλότερα ποσοστά θετικού QFT-GIT στους διοικητικούς υπαλλήλους 40,2% ακολουθούμενοι με 38,7% από τους γιατρούς και το βοηθητικό προσωπικό με 37%.⁶⁹

Το υψηλό ποσοστό αρνητικών QFT-GIT επί θετικών TST αποτελεσμάτων, στο δείγμα της παρούσας μελέτης, οδήγησε στη διερεύνηση του κόστους των δυο δοκιμασιών.

Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου QFT-GIT ως προς την TST είναι ότι θέλει μια μόνο επίσκεψη, τα αποτελέσματα καταγράφονται ευκολότερα χωρίς την παρέμβαση του ανθρώπινου παράγοντα και έχει υψηλότερη ειδικότητα και ευαισθησία. Στη διερεύνηση για λανθάνουσα φυματίωση οι μέθοδοι IGRAς στοιχίζουν περισσότερο (ειδικό εργαστήριο, ειδικευμένο προσωπικό, αντιδραστήρια) από την TST, όμως το κόστος των IGRAς μειώνεται από τον περιορισμό των απαιτούμενων εργαστηριακών εξετάσεων (ακτινογραφίες, αίματος), του χρόνου διερεύνησης αλλά και του προσωπικού που θα ασχοληθεί για την αξιολόγηση των ψευδών θετικών αποτελεσμάτων της TST. Περαιτέρω πτώση του κόστους επιτυγχάνεται όταν το πλάσμα του αίματος των δειγμάτων καταψυχθεί ώστε να συγκεντρωθεί ο απαιτούμενος αριθμός δειγμάτων για την συμπλήρωση του κιτ εξέτασης της QFT-GIT. Τα δείγματα πλάσματος μπορούν να αποθηκευτούν έως και 4 εβδομάδες στους 2-8°C ή στους -20°C για εκτεταμένες περιόδους, αυξάνοντας όμως τον χρόνο απόδοσης του αποτελέσματος. Τέλος, το κόστος διερεύνησης με IGRA πέφτει ακόμη περισσότερο μιας και η ειδικότητα των δοκιμασιών IGRA είναι υψηλότερη, μειώνοντας τον αριθμό των ψευδοθετικών αποτελεσμάτων της TST και επομένως, αποτρέπει τη χορήγηση θεραπείας για λανθάνουσα φυματίωση σε περισσότερα άτομα. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση συνιστάται σε κάθε άτομο με θετική TST που είναι μικρότερο των 35 ετών, όπως επίσης, ασχέτως ηλικίας, σε κάθε άτομο με πρόσφατη μεταστροφή της TST ή που είχε στενή επαφή με πάσχοντα από ενεργό φυματίωση (π.χ. εργαζόμενοι στην υγειονομική περίθαλψη) ή πάσχον από νόσημα που το καθιστά αυξημένου κινδύνου να εκδηλώσει ενεργό νόσο ή HIV θετικό ή που κάνει χρήση ενδοφλέβιων τοξικών ουσιών.⁸²

Η διερεύνηση με TST ατόμων επαφών με ενεργό φυματίωση, σε πληθυσμούς που έχουν εμβολιασθεί με BCG, είναι πιο πολυδάπανη από τη χρήση IGRA, στο συμπέρασμα κατέληξε ο Oxlade et al σε μια μελέτη του κόστους των μεθόδων TST και IGRA σε μετανάστες και στενές επαφές ασθενών με ενεργό φυματίωση στον Καναδά. Οι πέντε στρατηγικές ελέγχου που χρησιμοποίησαν στη μελέτη περιελάμβαναν: κανέναν έλεγχο, ακτινογραφία θώρακος, TST, IGRA, και IGRA επί TST θετικό. Η χρήση μόνο της TST μειώνει το άμεσο κόστος δαπανών, μεταξύ των στενών επαφών με ενεργό φυματίωση, με εξαίρεση την κατηγορία αυτών που είχαν εμβολιασθεί με BCG.¹⁶⁵ Η χρήση QFT-GIT οδηγεί σε καλύτερα κλινικά αποτελέσματα και χαμηλότερο κόστος από ότι η TST και θα πρέπει να εφαρμόζεται στον έλεγχο για λανθάνουσα φυματίωση τόσο σε εμβολιασμένους όσο και σε μη εμβολιασμένους εργαζόμενους στην υγειονομική περίθαλψη.¹⁶⁶ Ο Marra F et al¹⁶⁷ υποστηρίζουν ότι η επιλεγμένη χρήση της QFT-GIT φαίνεται να είναι οικονομικά πιο αποτελεσματική μέθοδος, αν χρησιμοποιείται για έλεγχο στοχευμένων ομάδων. Η στρατηγική ελέγχου με IGRA σε εμβολιασμένα άτομα επαφές κοστίζει 3.70\$/επαφή, ενώ η χρήση IGRA για όλες τις επαφές κοστίζει 11.5\$/επαφή.¹⁶⁷ Σε περιοχές όπου η επίπτωση της φυματίωσης είναι χαμηλή ο έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση με δερματική δοκιμασία φυματίνης, που ακολουθείται από IGRA, είναι λιγότερο δαπανηρή από ότι ο έλεγχος μόνο με TST, δεδομένου ότι επιτρέπει τη μείωση του αριθμού των ατόμων που λαμβάνουν προληπτική θεραπεία.¹⁶⁸ Στη σύγκριση του κόστους των στρατηγικών ελέγχου με IGRAs ή TST για λανθάνουσα φυματίωση, σε χώρες με χαμηλή και μέση επίπτωση φυματίωσης, δύο μελέτες ανάλυσης δαπανών βρήκαν πως η IGRA, ως μόνη μέθοδος ελέγχου, ήταν λιγότερο δαπανηρή από τη στρατηγική ελέγχου μόνο με TST.^{169,170} Και οι δύο αυτές μελέτες χρησιμοποίησαν το QFT-GIT. Άλλες μελέτες (σε μια χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος T-SPOT.TB) βρήκαν ότι η σε δύο στάδια στρατηγικής ελέγχου (IGRA επί θετικής TST) είναι η λιγότερο δαπανηρή στρατηγική.¹⁷¹⁻¹⁷⁴ Αυτό που είναι κοινό συμπέρασμα στις μελέτες είναι πως η TST ως μόνη στρατηγική ελέγχου και διαχείρισης περιστατικών ύποπτων για λανθάνουσα φυματίωση στοιχίζει περισσότερο σε σχέση με τις μεθόδους IGRA. Στα συμπεράσματα βιβλιογραφικής ανασκόπησης, ο Nienhaus A et al καταλήγουν υπέρ της χρήσης της μεθόδου IGRA μετά από θετική TST για τον έλεγχο ομάδων υψηλού κινδύνου (υγειονομικοί υπάλληλοι, μετανάστες από χώρες υψηλής επίπτωσης, στενές επαφές) ως την πιο συμφέρουσα οικονομικά μέθοδο ελέγχου. Το υψηλότερο κόστος της εξέτασης IGRAs έναντι της TST

αντισταθμίζεται από τη εξοικονόμηση πόρων τόσο από τον περιορισμό των εργαστηριακών εξετάσεων (ακτινογραφίες, αιματολογικές) όσο και της θεραπείας για λανθάνουσα φυματίωση. Επισημαίνουν επίσης, πως αν αποδειχθεί ότι οι IGRAs έχουν καλύτερη προγνωστική αξία για την εξέλιξη της μόλυνσης σε νόσο, τότε οι μέθοδοι IGRAs ως μόνη εξέταση θα είναι οικονομικώς η πιο συμφέρουσα δοκιμή.¹⁷⁵ Ο Linertova et al, σε ανάλυση των δαπανών για την αξιολόγηση του κόστους στον έλεγχο για λανθάνουσα φυματίωση σε Ισπανούς εργαζομένους στην υγειονομική περίθαλψη σε σχέση με τον χρόνο που ξοδεύτηκε στις εξεταστικές διαδικασίες και σε σχέση με τις ωριαίες αμοιβές των εργαζομένων, έδειξαν ότι το 70% του κόστους της δοκιμής TST (39.5€) προήλθε από το χρόνο που ξοδεύτηκε για να εκτελεστεί η δοκιμή και να αναγνωστεί το αποτέλεσμα της TST, ενώ το 50% του κόστους της QFT-GIT (42.5€) προήλθε από τις δαπάνες των αναλώσιμων υλικών. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το κόστος για το QFT-GIT και την TST εξαρτάται από τις ωριαίες αποδοχές των συμμετεχόντων εργαζόμενων και την ώρα που πρέπει να αφιερώσουν για τις δοκιμές.¹⁷⁶ Ο Diel R et al σε άλλη μελέτη υπολόγισαν το κόστος των μεθόδων TST/IGRA, σε άτομα επαφές, για αρχικό έλεγχο και για χορήγηση ή μη θεραπείας για λανθάνουσα φυματίωση, λαμβάνοντας υπόψη την πιθανή ανάπτυξη ηπατοτοξικότητας και την προγνωστική αξία των δύο μεθόδων. Το κόστος ανά επαφή για έλεγχο και θεραπεία μόνο με QFT-GIT έφτασε τα 215,79 € έναντι 227,89 € με τη χρήση των δύο μεθόδων και 232.58 € με τη χρήση μόνο της TST. Στα συμπεράσματά τους αναφέρουν ότι το κόστος είναι χαμηλότερο με χρήση της QFT-GIT ως μέθοδο επιλογής για τη χορήγηση ή μη θεραπείας για λανθάνουσα φυματίωση μειώνοντας επιπλέον και τα ποσοστά της επίπτωσης της λανθάνουσας μόλυνσης, σε περιοχές με χαμηλή επίπτωση της φυματίωσης.¹⁷⁰ Ο Fox B et al σε μελέτη 100 Ισραηλινών υγειονομικών υπαλλήλων με σκοπό την εκτίμηση του κόστους ελέγχου των εργαζόμενων για φυματίωση χρησιμοποίησαν τρία μοντέλα ελέγχου α) μόνο TST β) μόνο IGRA και γ) IGRA επί θετικής TST. Βρήκαν πως με συμμόρφωση 90% στην θεραπευτική αγωγή το κόστος για τα τρία μοντέλα ελέγχου ήταν 12.579 €, 9.506 € και 6.173 € αντίστοιχα. Ακόμη και με συμμόρφωση 50% στην θεραπεία το κόστος του τρίτου μοντέλου παρέμενε το μικρότερο (8.127 €, 7.280 € και 4.827 € αντίστοιχα).¹⁷² Μελέτες έχουν αξιολογήσει το κόστος των δαπανών σε συνάρτηση με την αποτελεσματικότητα IGRAs/TST και σε σχέση με την ποιότητα ζωής (ποιότητα ζωής = κερδισμένα υγιή έτη ζωής, δηλαδή ο αριθμός περιπτώσεων φυματίωσης ή ηπατίτιδας που αποφεύγονται) και των κερδισμένων ετών

ζωής (αύξηση στην υπολογιζόμενη διάρκεια ζωής) παρατηρώντας την εξέλιξη της λανθάνουσας μόλυνσης σε νόσο. Οι μελέτες αυτές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι μέθοδοι IGRAs κοστίζουν μεν ακριβότερα αλλά αν συγκριθεί το κόστος/αποτελεσματικότητα, τότε υπερέχουν σε σχέση με την TST, καθώς τα κέρδη για την υγεία δικαιολογούν τις δαπάνες IGRA, ακόμα κι αν το άμεσο κόστος των δοκιμασιών IGRAs είναι μεγαλύτερο από της TST.^{166,177-179} Ο Deuffic-Burban S et al¹⁷⁷ υπολόγισαν σε άτομα επαφές με ενεργό φυματίωση, τις δαπάνες ελέγχου, το προσδόκιμο ζωής και το κόστος/αποτελεσματικότητα ανά ασθενή, (α) χωρίς την πραγματοποίηση κανενός ελέγχου, (β) με TST, (γ) με IGRA και (δ) με IGRA επί θετικής TST. Το κόστος των δαπανών σε € ήταν 417, 476, 443 και 435 αντίστοιχα, το δε προσδόκιμο επιβίωσης ήταν αντίστοιχα 25,030/ 25,071/25,073 και 25,062 έτη. Το κέρδος από την IGRA σε ότι αφορά το κόστος/αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με κανέναν έλεγχο ήταν 560 € ανά κερδισμένο έτος ζωής, και στη σύγκριση με IGRA επί θετικής TST, ήταν 730 € ανά κερδισμένο έτος ζωής. Στη Γαλλία, για τη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης, μετά από στενή επαφή με ενεργό φυματίωση, η TST αποδείχτηκε πιο ακριβή και λιγότερο αποτελεσματική από ότι η μέθοδος QFT.¹⁶⁶ Ο Linas BP et al¹⁷⁸ βρήκαν ότι ο έλεγχος με IGRA σε ομάδες υψηλού κινδύνου για λανθάνουσα φυματίωση σε σχέση με την TST επιφέρει μεγαλύτερη αύξηση του προσδόκιμου ζωής. Επίσης, ο έλεγχος ατόμων επαφών με ενεργή φυματίωση, που πάσχουν από HIV ή προέρχονται από χώρες με υψηλά ποσοστά φυματίωσης, κοστίζει λιγότερο αν γίνει με IGRA από ότι με TST.¹⁷⁸

Συζήτηση γίνεται για το ποια στρατηγική ελέγχου θα πρέπει να ακολουθηθεί, ώστε να υπάρχει η καλύτερη σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας. Σε χώρες με χαμηλή ή μέση επίπτωση της φυματίωσης που εφαρμόζεται ο εμβολιασμός με BCG σε ότι αφορά τη σχέση κόστος/αποτελεσματικότητα, προτείνεται ως στρατηγική ελέγχου επαφών η χρήση της μεθόδου IGRA.^{165-167,180} Κάποιες άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι οικονομικά πιο αποδοτική στρατηγική στη σχέση αυτή είναι η σε δύο στάδια στρατηγική ελέγχου, δηλαδή να γίνεται IGRA επί θετικής TST αντί μόνο IGRA.^{177,181,182}

Αντίθετη με τα αποτελέσματα των παραπάνω εργασιών είναι μελέτη στη Βραζιλία, χώρα μεσαίου εισοδήματος με υψηλή εμβολιαστική κάλυψη και υψηλή επίπτωση της φυματίωσης, όπου ως πιο οικονομική στρατηγική ελέγχου για φυματίωση βρέθηκε η TST, ακόμη και όταν τα άτομα που τελικά παίρνουν θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση είναι περισσότερα, αφού το κόστος ελέγχου με TST συνδέεται περισσότερο με το κόστος

εργασίας (χαμηλά ημερομίσθια), ενώ το κόστος της IGRA συνδέεται με την υψηλή τιμή αγοράς του QFT-GIT.^{176,183}

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της οικονομικής ανάλυσης, της παρούσας μελέτης, το κόστος ελέγχου και αντιμετώπισης της λανθάνουσας μόλυνσης από *M.tuberculosis*, με τις διαγνωστικές μεθόδους TST και QFT-GIT, αν εφαρμόζονταν οι τρεις στρατηγικές ελέγχου i) μόνο με TST ii) μόνο με QFT-GIT και iii) με QFT-GIT επί θετικής TST, η τρίτη στρατηγική ελέγχου, δηλαδή QFT-GIT επί θετικής TST, θα ήταν η πιο συμφέρουσα οικονομική στρατηγική. Με 100% συμμόρφωση του δείγματος (286 με θετική TST) στην 9μηνη θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση, με Ισονιαζίδη, το κόστος της πρώτης στρατηγικής ελέγχου θα ήταν 34.427,25 € της δεύτερης 34.619,26 € ενώ το κόστος της τρίτης στρατηγικής θα ήταν 14.427,14 €. Από τη σύγκριση των δαπανών βρίσκουμε πως αν χρησιμοποιούσαμε την τρίτη στρατηγική ελέγχου, σε σχέση με τον έλεγχο μόνο με TST, θα προέκυπτε οικονομικό όφελος της τάξης των 20.000,11 € (58,09%). Όμως αν το ποσοστό συμμόρφωσης στην θεραπευτική αγωγή είναι λιγότερο του 24% τότε το κόστος, της τρίτης στρατηγικής ελέγχου, είναι μεγαλύτερο σε σχέση με τον έλεγχο μόνο με TST. Στην εργασία του Fox BD, η συμμόρφωση των εργαζομένων με θετική QFT-GIT στη θεραπεία έφτασε το 47% ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για την TST ήταν μόλις 12%.¹⁷²

Για την επιλογή της στρατηγικής ελέγχου, πλην του οικονομικού κόστους, θα πρέπει να συνυπολογιστούν και οι πιθανές παρενέργειες από την θεραπεία εξαιτίας των ψευδών θετικών αποτελεσμάτων της TST (ηπατοτοξικότητα, νευροπάθεια, θάνατος). Η ηπατοτοξικότητα κυμαίνεται κατά μέσο όρο στο 0.2% σε άτομα ηλικίας <35 ετών και στο 1.7% για άτομα ηλικίας >35 ετών.¹⁸⁴⁻¹⁹¹ Η θνησιμότητα εξαιτίας της ηπατοτοξικότητας κυμαίνεται από 0.001% για άτομα ηλικίας <35ετών έως 0.002% για άτομα >35 ετών¹⁹² και η περιφερική νευροπάθεια εμφανίζεται περίπου στο 2% των ασθενών.^{193,194} Στη παρούσα μελέτη 245 θα λάμβαναν θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση εξαιτίας των ψευδών TST αποτελεσμάτων. Εφαρμόζοντας τα ποσοστά των μελετών για φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα στο δείγμα της παρούσας μελέτης, βρίσκουμε ότι, πιθανόν 4 εργαζόμενοι θα εκδήλωναν ηπατοτοξικότητα εξαιτίας της θεραπείας με Ισονιαζίδη.

Όπως γίνεται αντιληπτό ο έλεγχος σε δύο βήματα (QFT-GIT επί θετικής TST) είναι η στρατηγική επιλογής αφού προσφέρει μεγαλύτερα οικονομικά οφέλη αλλά και καλύτερη ποιότητας ζωής μέσω της αποφυγής της φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας.

Ο έλεγχος των εργαζομένων στην Ελλάδα, στα πλαίσια της υγιεινής και ασφάλειας της εργασίας, παρότι είναι θεσμοθετημένος Ν. 3850/2010 (ΦΕΚ 84/2-6-2010 τευχ. Α΄

«Κύρωση του Κώδικα νόμων για την υγεία και την ασφάλεια των εργαζομένων»), δεν εφαρμόζεται πλήρως. Για την πρόσληψη σε φορείς παροχής υγειονομικής περίθαλψης, και όχι μόνο, ο εργαζόμενος προσκομίζει πιστοποιητικό από πρωτοβάθμια υγειονομική επιτροπή, ότι δεν πάσχει από μεταδοτικό νόσημα το οποίο βεβαιώνεται με ακτινογραφία θώρακα. Έκτοτε, ο εργαζόμενος δεν ελέγχεται ξανά στα πλαίσια κάποιου προγράμματος ελέγχου παρά μόνο αν προκύψει ατομικό πρόβλημα υγείας. Στην μελέτη μας, το 78.5% των εργαζομένων δήλωσαν ότι προσκόμισαν κατά τον διορισμό τους πιστοποιητικό υγείας από αρμόδια υγειονομική επιτροπή. Για την λήψη του πιστοποιητικού και τον αποκλεισμό ενεργής πνευμονικής νόσου (φυματίωση) υποβλήθηκαν σε ακτινολογικό έλεγχο, όμως έλεγχο με TST κατά τον διορισμό ή αμέσως μετά δήλωσε ότι υποβλήθηκε μόλις το 11.9% των εργαζομένων.

Οι αντιλήψεις και οι γνώσεις των εργαζομένων για την φυματίωση βοηθούν στον περιορισμό της μετάδοσης της νόσου από άνθρωπο σε άνθρωπο. Σημαντικός παράγοντας στον έλεγχο της μετάδοσης του μυκοβακτηριδίου είναι η υλικοτεχνική υποδομή των δομών υγείας που νοσηλεύουν περιστατικά με φυματίωση αλλά και των μέσων προστασίας που έχει στην διάθεση του το υγειονομικό προσωπικό.

Η επεξεργασία των δεδομένων του ερωτηματολογίου της μελέτης, σχετικά με τις γνώσεις και την στάση του προσωπικού για την φυματίωση, έδωσε κάποιες χρήσιμες πληροφορίες. Η μη έγκαιρη διάγνωση της φυματίωσης, εξαιτίας της μη διαφοροδιάγνωσης και της καθυστέρησης των μικροβιολογικών αποτελεσμάτων, έχει ως αποτέλεσμα την έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο ενός σημαντικού ποσοστού εργαζομένων (34.5%).^{162,163} Ακόμη όμως και όταν οι εργαζόμενοι γνώριζαν ότι ο ασθενής έπασχε από ενεργό φυματίωση, οι περισσότεροι χρησιμοποίησαν ως μέτρο προστασίας την απλή χειρουργική μάσκα. Μικρό ποσοστό (8.7%), κυρίως νέων εργαζομένων, έκανε χρήση μάσκας υψηλής προστασίας (N95), που ενδείκνυται για την συγκράτηση των πυρήνων σταγονιδίων του βακίλου.⁴⁸ Ένα σημαντικό ποσοστό (15,4%) δεν χρησιμοποίησε κανένα είδος μάσκας, κάτι που φαίνεται ότι δεν συμβαίνει μόνο στην Ελλάδα αφού αναφέρεται σε πολλές μελέτες παγκοσμίως.^{195,196}

Υψηλό ποσοστό εργαζομένων γνώριζε την πνευμονική φυματίωση ως μεταδοτική μορφή (88,6%), ενώ μικρό ήταν το ποσοστό που γνώριζε πως η φυματίωση του λάρυγγα είναι μεταδοτική (18.6%). Επίσης, ενώ σχεδόν όλοι ε γνώριζαν ότι μεταδίδεται από πτύελα ασθενών, μόνο το ένα τέταρτο γνώριζε ότι η νόσος μπορεί να μεταφερθεί με τους αποξηραμένους πυρήνες σταγονιδίων του μυκοβακτηριδίου, οι οποίοι διατηρούνται στο

περιβάλλον π.χ. του εργαστηρίου, και αιωρούνται με τα ρεύματα του αέρα όταν γίνεται επεξεργασία λοιμογόνων δειγμάτων όπως π.χ. παθολογοανατομικών και μικροβιολογικών.¹⁹⁷

Τα περιστατικά φυματίωσης πρέπει να αντιμετωπίζονται ως λοιμώδη μεταδοτικά νοσήματα σύμφωνα με τις οδηγίες για τον έλεγχο της φυματίωσης.^{48,198-201} Σχεδόν το σύνολο του προσωπικού (95%) γνώριζε ότι τα περιστατικά με φυματίωση θέλουν ειδικές συνθήκες νοσηλείας. Η πλειοψηφία των εργαζομένων (63.6%), θεώρησε ως τον καταλληλότερο χώρο νοσηλείας την μονάδα λοιμοδών νοσημάτων και μόνο το ένα τρίτο των εργαζομένων θεώρησε ως επαρκή την νοσηλεία σε μονόκλινο θάλαμο του νοσοκομείου. Αν και στο νοσοκομείο μελέτης υπάρχει, κτηριακά τουλάχιστον, μονάδα λοιμοδών νοσημάτων αυτή δεν λειτουργεί, εξαιτίας του υψηλού κόστους λειτουργίας και του περιορισμένου αριθμού προσωπικού, με αποτέλεσμα τα περιστατικά με ενεργή φυματίωση να νοσηλεύονται σε μονόκλινα δωμάτια, δίχως να πληρούν τις προδιαγραφές νοσηλείας λοιμοδών νοσημάτων.

Παράγοντες κινδύνου που έχουν καταγραφεί σε υγειονομικές μονάδες και συνδέονται με τη μετάδοση του μυκοβακτηριδίου μέσα σε αυτές, είναι ο ανεπαρκής αερισμός, που οδηγεί στην ανεπαρκή αραίωση ή την αφαίρεση των μολυσματικών πυρήνων σταγονιδίων του μυκοβακτηριδίου από τους θαλάμους νοσηλείας, η επανακυκλοφορία του μολυσμένου αέρα εντός του κτηρίου, ο ανεπαρκής καθαρισμός και απολύμανση του ιατρικού εξοπλισμού, λανθασμένες διαδικασίες και μη ασφαλείς χώροι συλλογής πτυέλων και βρογχικών εκκρίσεων.⁴⁸

Ο εξαερισμός των κτηριακών εγκαταστάσεων, θα πρέπει να γίνεται με ταυτόχρονο φιλτράρισμα του αέρα μέσω φίλτρων υψηλής απόδοσης συγκράτησης σωματιδίων (High Efficiency Particulate Air ή HEPA), και απολύμανσή του να γίνεται με τη χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας (Ultraviolet germicidal irradiation ή UVGI). Θα πρέπει, στα νοσηλευτικά ιδρύματα, να υπάρχουν ειδικοί χώροι εκτέλεσης των βρογχοσκοπήσεων καθώς και συλλογής πτυέλων, όπου θα διαθέτουν τις κατάλληλες προδιαγραφές καθαρισμού και απολύμανσης του αέρα. Το φίλτρο HEPA, παγιδεύει από τον απορροφημένο αέρα σωματίδια σκόνης, ακάρεα, γύρη και ανάλογα με την κατηγορία του φίλτρου, ιούς και βακτήρια.²⁰² Οι σύγχρονοι ιονιστές αέρα HEPA συγκρατούν σωματίδια μεγέθους 0,3μm με συνολική απόδοση 99,9%.^{203,204} Η απολύμανση του αέρα μπορεί να γίνει με τη χρήση της υπεριώδους ακτινοβολίας.^{48,205-207} Η UVGI αν και λειτουργεί ως μικροβιοκτόνο, θα πρέπει να λειτουργεί συμπληρωματικά ως προς τον έλεγχο των

μικροοργανισμών του αέρα μαζί με τον καλό σχεδιασμό των κτηρίων, την χρησιμοποίηση φίλτρων HEPA και τις παραδοσιακές μεθόδους απολύμανσης του χώρου. Η UVGI ως μικροβιοκτόνο δεν αξιοποιείται πλήρως, προς το παρόν, παρά την καλή απόδειξη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας στην εξάλειψη των αερομεταφερόμενων βακτηριδίων²⁰⁸ εξαιτίας των παρενεργειών (φωτοδερματίτιδα και φωτοκερατοεπιπεφυκίτιδα) που έχουν καταγραφεί.^{209,210} Για την ευρεία χρήση της UVGI, χρειάζονται περισσότερες μελέτες τόσο ως προς την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της, όσο και ως προς την ασφάλεια αλλά και το οικονομικό όφελος που προσφέρει.²¹¹⁻²¹³

Ειδικότερα, στο νοσοκομείο μελέτης, για τη διαχείριση ύποπτων περιστατικών φυματίωσης, θα πρέπει να εφαρμοστούν μέτρα διοικητικά, όπως: η έγκαιρη εργαστηριακή διάγνωση, να δοθούν γραπτές οδηγίες διαχείρισης ύποπτων περιστατικών για φυματίωση και να γίνει εκπαίδευση του προσωπικού στη διαχείριση τους. Η Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων του νοσοκομείου σε συνεργασία με την Πνευμονολογική κλινική, θα πρέπει να ελέγχουν την εφαρμογή των οδηγιών διαχείρισης περιστατικών με φυματίωση και να προγραμματίζουν περιοδικά προγράμματα εκπαίδευσης του προσωπικού. Απαραίτητη κρίνεται η εφαρμογή ατομικών μέτρων προστασίας από το υγειονομικό προσωπικό που έρχεται σε επαφή με ύποπτα περιστατικά για φυματίωση, όπως η χρήση масκών υψηλής προστασίας N95. Τέλος, θα πρέπει να ληφθούν μηχανικά μέτρα προστασίας, ώστε να περιοριστεί η μετάδοση του μυκοβακτηριδίου εντός της υγειονομικής μονάδας.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

α) Το υψηλό ποσοστό των θετικών αποτελεσμάτων TST στους εμβολιασμένους με BCG εργαζομένους καθιστά τη TST ακατάλληλη ως μοναδική μέθοδο διερεύνησης στην ομάδα αυτή. Η QFT-GIT αναδεικνύεται ως πιο ειδική μέθοδος σε εμβολιασμένους πληθυσμούς.

β) Η επικράτηση της λανθάνουσας φυματίωσης μεταξύ των εργαζομένων υγειονομικής περίθαλψης βρέθηκε χαμηλή. Η χρήση της στρατηγικής διενέργειας QFT-GIT στις θετικές TST οδηγεί σε χαμηλότερα ποσοστά λανθάνουσας φυματίωσης με αποτέλεσμα λιγότεροι εργαζόμενοι να χρειάζονται θεραπεία.

β) Οι εργαζόμενοι στο νοσοκομείο μελέτης, δεν εφαρμόζουν συγκεκριμένες κατευθυντήριες γραμμές, κατά τη νοσηλεία ύποπτων περιστατικών για φυματίωση. Συνεχί

εκπαιδευτικά προγράμματα, κρίνονται απαραίτητα ώστε να βοηθήσουν τους επαγγελματίες υγείας στην εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών.

7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η φυματίωση εξακολουθεί ακόμη και σήμερα να αποτελεί ένα μείζον υγειονομικό πρόβλημα σε παγκόσμια κλίμακα. Το 1/3 του πληθυσμού της γης υπολογίζεται πως έχει μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Περίπου 9 εκατομμύρια είναι τα νέα κρούσματα ανά έτος, από τα οποία τα 2 εκατομμύρια πεθαίνουν. Στην επάνοδο της φυματίωσης συνέβαλε σημαντικά το AIDS, οι παθήσεις του ανοσοποιητικού συστήματος, η μετανάστευση καθώς και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες.

Η φυματίωση κατατάσσεται στις εν δυνάμει επαγγελματικές ασθένειες, με τους εργαζόμενοι στην υγειονομική περίθαλψη να πλήττονται σε αρκετά υψηλό βαθμό. Ο έλεγχός τους συστήνεται από όλους τους διεθνείς οργανισμούς υγείας. Μέχρι πρότινος ο έλεγχος γίνονταν με τη χρήση της δερμοαντίδρασης Mantoux. Όμως, η χαμηλή ειδικότητα και ευαισθησία της TST οδήγησαν στην ανακάλυψη νέων in vitro μεθόδων με τη γενική ονομασία IGRA. Μια από αυτές τις μεθόδους η QuantiFERON Gold In-Tube (QFT-GIT) ανιχνεύει την ιντερφερόνη-γ που παράγεται από διεγερμένα T-λεμφοκύτταρα, όταν το αίμα έρθει σε επαφή με ειδικά για το *M.tuberculosis* αντιγόνα.

Στην Ελλάδα, η επίπτωση της φυματίωσης στους υγειονομικούς και η αποτελεσματικότητα των μεθόδων IGRAs σε σχέση με την TST δεν έχει μελετηθεί σε ικανοποιητικό βαθμό. Σκοπός της μελέτης ήταν ο προσδιορισμός του επιπολασμού της λανθάνουσας φυματίωσης στους εργαζόμενους υγειονομικής περίθαλψης του Π.Γ.Ν.Ι. καθώς και η μελέτη του βαθμού της πρόσθετης διαγνωστικής αξίας της μεθόδου QFT-GIT στην ανίχνευση εργαζομένων με λανθάνουσα φυματίωση, σε μια περιοχή με υψηλά ποσοστά (68.1%) εμβολιαστικής κάλυψης με BCG.

Την χρονική περίοδο από Σεπτέμβριο 2010 έως Σεπτέμβριο 2012, 789 υγειονομικοί υπάλληλοι του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων ελέγχθηκαν για φυματίωση, αρχικά με TST και στη συνέχεια οι θετικές TST με IGRA (QFT-GIT) και με ακτινογραφία θώρακα (για τον αποκλεισμό ενεργής φυματίωσης), σύμφωνα με τις οδηγίες του ECDC και του CDC.

Από το σύνολο του δείγματος, θετική TST $\geq 10\text{mm}$ είχαν 286 εργαζόμενοι (36.4%). Από αυτούς 209 ελέγχθηκαν με QFT-GIT. Θετική QFT-GIT βρέθηκε να έχουν μόνο 30

(14.4%) εργαζόμενοι. Από τον ακτινολογικό και κλινικό έλεγχο αυτών δεν βρέθηκε κανείς να πάσχει από ενεργή φυματίωση.

Η γενική συμφωνία ανάμεσα στα αποτελέσματα των δυο μεθόδων ήταν μικρή ($\kappa=0.019$). Ο συντελεστής συμφωνίας των δυο μεθόδων ήταν μεγαλύτερος ανάμεσα στους μη εμβολιασμένους ($\kappa=0.219$, 95% = -0.01- 0.45, $p=0.126$), απ' ό,τι ανάμεσα σε αυτούς που είχαν εμβολιασθεί με BCG ($\kappa=0.008$, 95% = -0.02-0.04, $p=0.662$). Η συμφωνία μεταξύ QFT-GIT και TST σε αυτούς με θετική TST (TST+/QFT-GIT+) ήταν 14,4%, ενώ η συμφωνία σε άτομα με αρνητική TST (TST-/IGRA-) ήταν 91,4 %. Αυτό αποδεικνύει την επίδραση του εμβολίου BCG στην αξιολόγηση της TST καθώς και την αναγκαιότητα χρήσης των IGRAs στον έλεγχο για φυματίωση σε εμβολιασμένους πληθυσμούς λόγω της υψηλής τους ειδικότητας σε σχέση με την TST.

Παρατηρήθηκε μια σχέση της διαμέτρου της TST με τις θετικές QFT-GIT ($p<0.001$). Επίσης βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p=0.008$) ανάμεσα στις υψηλές τιμές σκληρίας της TST και των υψηλών απόλυτων τιμών ιντερφερόνης- γ . Καμία όμως από τις δύο μεθόδους δεν λειτούργησε προφητικά ως προς την εξέλιξη της μόλυνσης σε νόσο, αφού κανένας εργαζόμενος δεν εμφάνισε συμπτώματα της νόσου για χρονικό διάστημα 12-24 μηνών κατά το οποίο οι εργαζόμενοι είχαν τεθεί υπό ιατρική παρακολούθηση.

Σε ό,τι αφορά το φύλο, οι γυναίκες είχαν λιγότερες πιθανότητες να έχουν θετική TST (OR=0.64, $p=0.008$), ενώ οι πιθανότητες να έχει μια γυναίκα θετική IGRA ήταν 1.3 περισσότερες σε σχέση με κάποιον άνδρα εργαζόμενο (OR=1.3, $p=0.52$). Τα έτη εργασίας βρέθηκαν να είναι ένας σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας για θετική TST.

Οι πιθανότητες για θετική TST ήταν μεγαλύτερες για εργαζόμενους με 15-20 έτη εργασίας (OR=1.75, $p=0.04$) και για πάνω από 20 έτη (OR=1.76, $p=0.01$). Επίσης οι πιθανότητες για θετική QFT-GIT ήταν αυξημένες στους εργαζόμενους με τουλάχιστον 20 έτη εργασίας (OR=3.75, $p=0.08$), ενισχύοντας την άποψη της έκθεσης των υγειονομικών υπαλλήλων σε μυκοβακτηρίδια κατά τη διάρκεια του εργασιακού τους βίου.

Η ηλικία ήταν ένας επιβαρυντικός παράγοντας για θετική IGRA αφού το 81.8% (27/33) των θετικών QFT-GIT βρέθηκαν σε εργαζόμενους >40 ετών. Οι νοσηλευτές (OR=1.54, $p=0.01$) είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν θετική TST σε σχέση με το ιατρικό προσωπικό, ενώ το βοηθητικό προσωπικό (OR=7.28, $p=0.005$) είχε περισσότερες πιθανότητες να έχει θετική QFT-GIT σε σχέση με τους γιατρούς.

Το άμεσο κόστος της QFT-GIT (21,28-29,75€/ασθενή) στη διερεύνηση για λανθάνουσα φυματίωση είναι υψηλότερο από ότι το κόστος της TST (1,4 €/ασθενή). Η διαφορά, όμως, του κόστους περιορίζεται, αφού με την μέθοδο QFT-GIT οι εργαστηριακές εξετάσεις (ακτινογραφίες, αίματος) καθώς και το προσωπικό που απαιτείται για την διερεύνηση των ψευδώς θετικών TST μειώνονται σημαντικά. Η υψηλότερη ειδικότητα της QFT-GIT στην παρούσα μελέτη μείωσε τον αριθμό των ψευδοθετικών αποτελεσμάτων TST (179/209) και επομένως περιορίσε την άσκοπη χορήγηση θεραπείας για λανθάνουσα φυματίωση σε περισσότερα άτομα. Έτσι, σε περιοχές όπου η επίπτωση της φυματίωσης είναι χαμηλή αλλά υπάρχει υψηλή εμβολιαστική κάλυψη με BCG, η διερεύνηση και αντιμετώπιση των ομάδων υψηλού κινδύνου για φυματίωση (υγειονομικό προσωπικό, άτομα επαφές με ενεργή φυματίωση), είναι πιο πολυδάπανη με τη χρήση μόνο της TST, ως μεθόδου διερεύνησης, από τη χρήση του IGRA, ακριβώς γιατί περιορίζει σημαντικά την χορήγηση θεραπείας σε άτομα που δεν την χρειάζονται και συνεπώς και το συνολικό κόστος.

Από την οικονομική ανάλυση του κόστους διαχείρισης των περιστατικών του δείγματος μελέτης, που ήταν ύποπτα για λανθάνουσα φυματίωση, προέκυψε ότι η στρατηγική ελέγχου σε δύο στάδια δηλαδή QFT-GIT επί θετικού TST θα ήταν οικονομικά η πιο συμφέρουσα στρατηγική. Η διαχείριση των περιστατικών της μελέτης χρησιμοποιώντας ως διαγνωστική μέθοδο μόνο την TST θα κόστιζε 34.427,25 €, ενώ αν ο έλεγχος γινόταν με QFT-GIT επί των θετικών TST το κόστος διαχείρισης θα ήταν 14.427,14 €, δηλαδή θα προέκυπτε οικονομικό όφελος της τάξης του 58,1% (20.000,11 €). Σε σύγκριση με το διπλό έλεγχο, ο έλεγχος μόνο με TST θα ήταν η πιο οικονομική στρατηγική ελέγχου, αν το ποσοστό συμμόρφωσης των εργαζομένων στη θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση έφτανε έως το 23%. Ωστόσο, εάν τουλάχιστον το 24% των εργαζομένων ήταν πρόθυμο να λάβει θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση, τότε, η στρατηγική ελέγχου σε δύο στάδια θα ήταν η πιο συμφέρουσα οικονομικά, σε σύγκριση μόνο με TST.

Από την στατιστική ανάλυση των δεδομένων του ερωτηματολογίου, που συμπληρώθηκε από τους συμμετέχοντες στην μελέτη, προκύπτει ότι 679 (86%) των εργαζομένων γνωρίζουν πως η φυματίωση μεταδίδεται με τα σταγονίδια πασχόντων. Η φυματίωση του πνεύμονα αναγνωρίζεται ως μεταδοτική μορφή από 699 (89%) εργαζόμενους, ενώ μόνο 147 (18.6%) εργαζόμενοι γνωρίζουν ότι η φυματίωση του λάρυγγα είναι μεταδοτική. Ο αριθμός των χρόνων εργασίας, δεν έδειξε κάποια συσχέτιση

με την αλλαγή στο είδος των απαντήσεων που σχετίζονται με τη γνώση του τρόπου μετάδοσης και τις μεταδοτικές μορφές της φυματίωσης.

Οι περισσότεροι εργαζόμενοι χρησιμοποιούν για προστασία από το *M.tuberculosis* απλή χειρουργική μάσκα (372/789, 47.1%), ενώ πολύ λίγοι εργαζόμενοι (14/133, 10.5%), κυρίως μεταξύ εκείνων που είχαν προσληφθεί κατά τα τελευταία 5 χρόνια στο νοσοκομείο, ανέφεραν τη χρήση μάσκας υψηλής προστασίας. Το 15.4% (76/491) των εργαζομένων που διαχειρίστηκαν περιστατικά φυματίωσης δεν χρησιμοποίησε κανένα είδος μάσκας για προστασία.

Μια μονάδα λοιμωδών νοσημάτων, προτάθηκε από την πλειοψηφία των εργαζομένων (502/789, 63.6%) ως κατάλληλος χώρος νοσηλείας των πρόσφατα επιβεβαιωμένων με ενεργή φυματίωση ασθενών. Ωστόσο, σχεδόν το ένα τρίτο των εργαζομένων (250/789, 31.7%) πρότειναν ως χώρο νοσηλείας μονόκλινο δωμάτιο στην κλινική φιλοξενίας του περιστατικού.

Συμπερασματικά, το ποσοστό της λανθάνουσας φυματίωσης που βρέθηκε στους εργαζόμενους της μελέτης ήταν χαμηλό. Η ασυμφωνία των αποτελεσμάτων των δύο διαγνωστικών μεθόδων (QFT-GIT, TST) οφείλεται στην υψηλή εμβολιαστική κάλυψη του πληθυσμού της μελέτης. Συνιστάται η χρήση των IGRAs μετά από θετική TST (προτείνεται από W.H.O, ECDC, CDC) σε προγράμματα ελέγχου για λανθάνουσα φυματίωση αφού είναι πιο ειδικές από την TST, επιφέροντας σημαντική εξοικονόμηση οικονομικών πόρων για το σύστημα υγείας της χώρας αλλά και μείωση του συνολικού αριθμού παρενεργειών. Τέλος, η ανάπτυξη εκπαιδευτικών προγραμμάτων στο υγειονομικό προσωπικό θα βοηθούσε στον έλεγχο της φυματίωσης στη χώρα και κατ' επέκταση παγκοσμίως.

Λέξεις κλειδιά: Λανθάνουσα φυματίωση, Mantoux, QFT-GIT, κόστος ελέγχου, υγειονομικοί υπάλληλοι.

8. SUMMARY

Tuberculosis continues even today to be a major health problem worldwide. The 1/3 of the world population is estimated to be infected by Mycobacterium tuberculosis. Approximately 9,000,000 are new cases per year, of which 2 million die.

Tuberculosis is classified as occupational diseases among healthcare workers. Their control is recommended by all international health organizations. Until recently tuberculin skin test (TST) was the only method for diagnosis of LTBI. However, the low specificity

and sensitivity of the TST led to the discovery of new in vitro methods with the general name IGRA. One of these methods, the QuantiFERON Gold In-Tube (QFT-GIT) detects interferon-gamma produced by stimulated T lymphocytes, when blood comes into contact with the *M.tuberculosis* specific antigens.

The incidence of latent tuberculosis infection among HCW's and the effectiveness of methods of IGRAs compared with the TST have not been studied sufficiently in Greece. The purpose of the study was to determine the prevalence of latent tuberculosis in health care workers of a University Hospital and the study of additional diagnostic value of the method QFT-GIT in detecting workers with latent tuberculosis in an area with high rates (68.1%) vaccination coverage with BCG.

Between September 2010 and September 2012, 789 HCW's of the University Hospital of Ioannina were tested for tuberculosis, initially with TST. If TST was positive ($\geq 10\text{mm}$) the evaluation continued with IGRA (QFT-GIT) and chest X-ray (to exclude active TB) in accordance to the instructions of the ECDC and CDC.

Of the total sample, TST was positive ($\geq 10\text{mm}$) in 286 employees (36.4%), 209 of them were tested with QFT-GIT. Positive QFT-GIT was found in 30 workers (14.4%). From the radiological and clinical evaluation of these HCW none was found to have active tuberculosis.

The general agreement between the results of the two methods was low ($\kappa = 0.019$). The rate agreement between the two methods was higher among non-vaccinated ($\kappa = 0.219$, 95% CI = -0.01-0.45, $p = 0.126$), than that among those who had been vaccinated with BCG ($\kappa = 0.008$, 95% CI = -0.02-0.04, $p = 0.662$). The agreement between QFT-GIT and TST in those with positive TST (TST + / QFT-GIT +) was 14.4%, while the agreement in individuals with a negative TST (TST-/IGRA-) was 91.4%. This demonstrates the effect of BCG vaccine in the evaluation of TST and the necessity of using IGRA for the evaluation of tuberculosis in vaccinated populations because of their high specificity compared to the TST.

There was a positive co-relationship between the diameter of the TST and positive QFT-GIT ($p < 0.001$). We also found a statistically significant correlation ($p = 0.008$) between high rates of TST induration and high absolute values of interferon-gamma. None of the two methods predicted the progression of infection to disease, since no worker showed symptoms of the disease for a period of 12-24 months during which employees were placed under medical supervision.

Regarding gender, women were less likely to have a positive TST (OR =0.64, p =0.008), while the chances a woman has a positive IGRA was 1.3 more than in a male worker (OR =1.3, p =0.52). Years of work were found to be an important contributing factor for a positive TST.

The chances for a positive TST was greater for workers with 15-20 years of work (OR =1.75, p =0.04) and for over 20 years (OR =1.76, p =0.01). Also the chances for a positive QFT-GIT was increased for workers with at least 20 years of work (OR =3.75, p =0.08), reinforcing the view of the report of the health workers in mycobacteria during their working lives.

The age was a contributing factor for positive IGRA since 81.8 % (27/33) of positive QFT-GIT were found in workers >40 years. Nurses (OR =1.54, p =0.01) were more likely to have positive TST in relation to medical staff, while the auxiliary personnel (OR =7.28, p =0.005) was more likely to have positive QFT-GIT compared to doctors.

The direct cost of QFT-GIT (21,28-29,75 € / patient) for the evaluation of latent tuberculosis is higher than the cost of TST (1,4 € / patient). The difference in cost is, however, decreased if we take into account indirect costs and eventually reversed in favour of QFT-GIT if we take into account the reduced number of individuals who needed treatment for LTBI.

The high specificity of QFT-GIT reduced the number of false positives TSTs in our study (179/209) and thus limiting the unnecessary administration of treatment for latent TB in most individuals. In areas where the incidence of TB is low, but there is high vaccination coverage with BCG, the investigation and treatment of high-risk groups for TB (health staff, people contacts with active tuberculosis) are more expensive if we use only the TST as a method of investigation than if we use IGRA. Economic analysis of the costs of managing the facts of the study sample, which was suspected latent tuberculosis showed that the control strategy in two stages ie QFT-GIT on positive TST was economically the most advantageous strategy. The incident management study as a screening method using only the TST would cost 34,427.25 €, while if the control was with QFT-GIT on positive TST administration, the costs would drop to 14,427.14 €, resulting in an economic benefit of 58,1% (20,000.11 €). Compared to dual screening, TST-only testing remains a more cost saving strategy if compliance of HCWs for LTBI treatment would be up to 23%. However, if 24% or more of the HCWs would be willing to receive LTBI treatment, then the two-step screening would be a more cost saving strategy compared to TST-only testing.

From the statistical data analysis of the questionnaire filled in by the participants in the study it is shown that 679 (86%) of workers know that TB is spread by droplets of untreated patients. Tuberculosis of the lung is recognized as a contagious form by 699 (89%) workers, but only 147 (18.6%) employees know that tuberculosis of the larynx is contagious. The number of years of work, showed no correlation with the change in the nature of responses related to the knowledge of the mode of transmission and infectious forms of tuberculosis.

Most workers use, as protection against the M.tuberculosis simple surgical masks (372/789, 47.1%), while very few workers (14/133, 10.5%), reported the use of high protection masks. Most of them belong to the group of HCW who were hired in the hospital in the last 5 years. More impressively, only 15.4% (76/491) of the workers managed TB cases without the use of any mask for protection.

A unit of infectious diseases was proposed by the majority of workers (502/789, 63.6%) as a suitable place of recently hospitalized with confirmed active TB patients. However, nearly a third of workers (250/789, 31.7%) proposed as a suitable place, a regular ward single room with isolation.

In conclusion, the rate of latent tuberculosis found in workers of the study was low. The discrepancy between the results of two diagnostic methods (QFT-GIT, TST) was due to high vaccination coverage of the study population. Use of IGRAs after a positive TST (proposed by WHO, ECDC, CDC but not the Greek authorities) in control programs for latent tuberculosis is more specific than the TST and in addition it results in substantial savings for the health system of the country. Finally, the development of educational programs in the health personnel will assist in the control of tuberculosis in the country and therefore the world.

Keywords: Latent tuberculosis, Mantoux, QFT-GIT, cost effect, healthcare workers.

Πίνακες Αποτελεσμάτων

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης

Ηλικία	N	%
20-29 έτη	38	(4.8)
30-39 έτη	269	(34.1)
40-49 έτη	393	(49.8)
50-59 έτη	72	(9.1)
≥ 60 έτη	17	(2.2)
Μέση ηλικία	41.32	±7.77
Φύλο		
Αντρες	567	(71.9)
Γυναίκες	222	(28.1)
Εμβολιασμένοι με BCG		
Ναι	537	(68.1)
Όχι	100	(12.7)
Δεν γνωρίζω	152	(19.2)
Χρονικό διάστημα από τον εμβολιασμό με BCG		
< 10 έτη	10	(1.9)
10-14 έτη	30	(5.6)
≥ 15 έτη	496	(92.5)
Επάγγελμα		
Γιατρός	192	(24.3)
Νοσηλεύτης	436	(55.3)
Τεχνολόγος	67	(8.5)
Βοηθητικό προσωπικό	72	(9.1)
Διοικητικός	22	(2.8)
Έτη εργασίας στην υγειονομική περίθαλψη		
0-5	133	(16.9)
6-10	113	(14.4)
11-15	119	(15.1)
16-19	109	(13.9)
≥ 20	313	(39.8)
M.O. ετών εργασίας	14.5	± 8.1
Βαθμίδα εκπαίδευσης		
Πανεπιστημιακή	208	(26.4)
Τεχνολογική	279	(35.4)
Δευτεροβάθμια	238	(30.1)
Υποχρεωτική	63	(8.1)

Πίνακας 2. Αποτελέσματα IGRA και TST

	IGRA				Σύνολο	k	p
	Αρνητική		Θετική				
TST	n	%	n	%	N		
< 10mm	32	(91.4)	3	(8.6)	35		
≥ 10 mm	179	(85.6)	30	(14.4)	209		
Σύνολο	211	(86.5)	33	(13.5)	244	0.019	0.355

Πίνακας 3. Παράγοντες κινδύνου για TST και IGRA θετικά αποτελέσματα

	TST				IGRA							
	< 10mm		≥ 10 mm		Αρνητική				Θετική			
Ηλικία	n	%	n	%	OR (95% CI)	p	n	%	n	%	OR (95% CI)	p
20-29 έτη	22	(57.9)	16	(42.1)	1		13	(100)	0	(0.0)	-	-
30-39 έτη	173	(64.6)	95	(35.4)	0.75 (0.37-1.50)	0.42	74	(92.5)	6	(7.5)	-	-
40-49 έτη	245	(62.8)	145	(37.2)	0.81 (0.41-1.60)	0.55	112	(86.8)	17	(13.2)	-	-
50-59 έτη	48	(66.7)	24	(33.3)	0.68 (0.30-1.54)	0.36	12	(60.0)	8	(40.0)	-	-
≥ 60 έτη	11	(64.7)	6	(35.3)	0.75 (0.22-2.45)	0.63	0	(0.0)	2	(100)	-	-
Φύλο												
Αντρες	124	(56.1)	97	(43.9)	1		76	(88.4)	10	(11.6)	1	
Γυναίκες	375	(66.5)	189	(33.5)	0.64 (0.47-0.89)	0.008	135	(85.4)	23	(14.6)	1.30 (0.59-2.87)	0.52
Έτη εργασίας στην υγειονομική περίθαλψη												
0-4	96	(72.2)	37	(27.8)	1		34	(94.4)	2	(5.6)	1	
5-9	78	(69.0)	35	(31.0)	1.16 (0.6-2.0)	0.58	30	(96.8)	1	(3.2)	0.56 (0.5-6.6)	0.65
10-14	75	(63.0)	44	(37.0)	1.52 (0.9-2.6)	0.12	29	(87.9)	4	(12.1)	2.34 (0.4-13.7)	0.34
15-19	65	(59.6)	44	(40.4)	1.75 (1.0-3.0)	0.04	31	(81.6)	7	(18.4)	3.83 (0.7-19.9)	0.10
≥20	184	(59.5)	125	(40.5)	1.76 (1.13-2.7)	0.01	87	(82.1)	19	(17.9)	3.75 (0.8-17.0)	0.08
Επάγγελμα												
Γιατρός	131	(68.2)	61	(31.8)	1		51	(87.9)	7	(12.1)	1	
Νοσηλεύτης	251	(58.1)	181	(41.9)	1.54 (1.08-2.21)	0.01	131	(89.1)	16	(10.9)	0.89 (0.34-2.3)	0.80
Τεχνολόγος	46	(68.7)	21	(31.3)	0.98 (0.53-1.7)	0.94	20	(87.0)	3	(13.0)	1.09 (0.25-4.6)	0.90
Βοηθητικό προσωπικό	56	(77.8)	16	(22.2)	0.61 (0.32-1.1)	0.13	6	(50.0)	6	(50.0)	7.28 (1.83-28.9)	0.005
Διοικητικός	15	(68.2)	7	(31.8)	1.00 (0.38-2.58)	0.99	3	(75.0)	1	(25.0)	2.42 (0.22-26.7)	0.46
Τομέας εργασίας												
Παθολογικός	175	(63.6)	100	(36.4)	1		74	(85.1)	13	(14.9)	1	
Χειρουργικός	95	(63.8)	54	(36.2)	0.99 (0.65-1.5)	0.98	39	(84.8)	7	(15.2)	1.02 (0.37-2.77)	0.96
Εργαστηριακός	69	(65.1)	37	(34.9)	0.93 (0.58-1.5)	0.79	31	(86.1)	5	(13.9)	0.91 (0.3-2.79)	0.88
Διατομεακός	149	(61.8)	92	(38.2)	1.08 (0.75-1.54)	0.67	65	(90.3)	7	(9.7)	0.61 (0.23-1.62)	0.32
Διοικητικός	11	(78.6)	3	(21.4)	0.47 (0.13-1.75)	0.26	2	(66.7)	1	(33.3)	2.84 (0.24-33.7)	0.40
Χρονικό διάστημα από τον εμβολιασμό με BCG												
< 10 έτη	6	(60.0)	4	(40.0)	1		1	(100)	0	(0.0)	-	-
10-15 έτη	15	(50.0)	15	(50.0)	0.9 (0.25-3.23)	0.87	12	(100)	0	(0.0)	-	-
≥ 15 έτη	284	(57.5)	210	(42.5)	1.35 (0.64-2.82)	0.42	165	(89.2)	20	(10.8)	-	-
Διάμετρος σκληρίας TST												
0-5 mm	-	-	-	-	-		9	(90.0)	1	(10.0)	1	
5-10 mm	-	-	-	-	-		23	(92.0)	2	(8.0)	0.78 (0.06-9.74)	0.85
10-15 mm	-	-	-	-	-		99	(94.3)	6	(5.7)	0.54 (0.06-5.04)	0.59
15-20 mm	-	-	-	-	-		64	(85.3)	11	(14.7)	1.54 (0.17-13.4)	0.69
≥20 mm	-	-	-	-	-		16	(55.2)	13	(44.8)	7.31 (0.81-65.4)	0.07

Πίνακας 4. Διάμετρος TST σε σχέση με έτη από BCG, Επάγγελμα και Τομέα εργασίας

	Διάμετρος TST									
	0-4mm		5-9mm		10-14mm		15-20mm		≥ 20mm	
Έτη από το BCG	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
< 10	4	(44.4)	2	(1.9)	1	(1.1)	3	(33.3)	0	(0.0)
10-14	11	(36.7)	4	(13.3)	10	(33.3)	4	(13.3)	1	(3.3)
≥ 15	186	(37.6)	98	(19.8)	114	(23.1)	68	(13.8)	28	(5.7)
Επάγγελμα										
Γιατρός	103	(53.6)	28	(14.6)	31	(16.1)	22	(11.5)	8	(4.2)
Νοσηλεύτης	166	(38.4)	85	(19.7)	99	(22.9)	57	(13.2)	25	(5.8)
Τεχνολόγος	36	(53.7)	10	(14.9)	12	(17.9)	8	(11.9)	1	(1.5)
Βοηθητικό προσωπικό	45	(62.5)	11	(15.3)	8	(11.1)	5	(6.9)	3	(4.2)
Διοικητικός	13	(59.1)	2	(9.1)	6	(27.3)	1	(4.5)	0	(0.0)
Τομέας εργασίας										
Παθολογικός	129	(46.9)	46	(16.7)	51	(18.5)	30	(10.9)	19	(6.9)
Χειρουργικός	71	(47.7)	24	(16.1)	32	(21.5)	17	(11.4)	5	(3.4)
Εργαστηριακός	52	(49.1)	17	(16.0)	21	(19.8)	15	(14.2)	1	(0.9)
Διατομεακός	103	(42.7)	46	(19.1)	49	(20.3)	31	(12.9)	12	(5.0)
Διοικητικός	8	(57.1)	3	(21.4)	3	(21.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

Πίνακας 5. Συμφωνία αποτελεσμάτων TST και IGRA σε σχέση με πιθανούς παράγοντες κινδύνου

	TST/IGRA							
	Neg./Neg.		Pos./Neg.		Neg./Pos.		Pos./Pos.	
Ηλικία	n	%	n	%	n	%	n	%
20-29 έτη	2	(15.4)	11	(84.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
30-39 έτη	11	(13.8)	63	(78.8)	0	(0.0)	6	(7.5)
40-49 έτη	16	(12.4)	96	(74.4)	3	(2.3)	14	(10.9)
50-59 έτη	3	(15.0)	9	(45.0)	0	(0.0)	8	(40.0)
≥ 60 έτη	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(100)
Μέση ηλικία	40.63 ±7.23		40.05 ±6.90		43.00 ±3.60		46.80 ±8.64	
Φύλο								
Αντρες	7	(8.1)	69	(80.2)	1	(1.2)	9	(10.5)
Γυναίκες	25	(15.8)	110	(69.6)	2	(1.3)	21	(13.3)
Έτη εργασίας στην υγειονομική περίθαλψη								
0-4	7	(19.4)	27	(75.0)	0	(0.0)	2	(5.6)
5-9	5	(16.1)	25	(80.6)	0	(0.0)	1	(3.2)
10-14	3	(9.1)	26	(78.8)	0	(0.0)	4	(12.1)
15-19	2	(5.3)	29	(76.3)	1	(2.6)	6	(15.6)
≥20	15	(14.3)	72	(67.6)	2	(1.9)	17	(16.2)
Μέσος χρόνος εργασίας	14.28 ±8.9		14.46 ±7.66		19.33 ±2.08		18.56 ±7.4	
BCG vaccination								
Όχι	4	(21.1)	9	(47.4)	0	(0.0)	6	(31.6)
Ναι	24	(12.1)	154	(77.8)	2	(1.0)	18	(9.1)
Δεν γνωρίζω	4	(14.8)	16	(59.3)	1	(3.7)	6	(22.2)
Χρονικό διάστημα από τον εμβολιασμό με BCG								
< 10 years	0	(0.0)	1	(100)	0	(0.0)	0	(0.0)
10-15 years	0	(0.0)	12	(100)	0	(0.0)	0	(0.0)
≥15 years	24	(13.0)	141	(76.2)	2	(1.1)	18	(9.7)
Επάγγελμα								
Γιατρός	6	(10.3)	45	(77.6)	0	(0.0)	7	(12.1)
Νοσηλεύτης	19	(12.9)	112	(76.2)	3	(2.0)	13	(8.8)
Τεχνολόγος	4	(17.4)	16	(69.6)	0	(0.0)	3	(13.0)
Βοηθητικό προσωπικό	2	(16.7)	4	(33.3)	0	(0.0)	6	(50.0)
Διοικητικός	1	(25.0)	2	(50.0)	0	(0.0)	1	(25.0)
Τομέας εργασίας								
Παθολογικός	7	(8.0)	67	(77.0)	0	(0.0)	13	(14.9)
Χειρουργικός	6	(13.0)	33	(71.7)	2	(4.3)	5	(10.9)
Εργαστηριακός	6	(16.7)	25	(69.4)	0	(0.0)	5	(13.9)
Διατομεακός	13	(18.1)	52	(72.2)	0	(0.0)	7	(9.7)
Διοικητικός	0	(0.0)	2	(66.7)	1	(33.3)	0	(0.0)

Πίνακας 6: Γνώσεις και πρακτικές των εργαζομένων ανά επαγγελματική κατηγορία

	Γιατροί		Νοσηλεύτες		Τεχνολόγοι		Βοηθητικό		Διοικητικοί		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Πιστεύετε ότι έχετε μολυνθεί από το MTB;											
	(N= 191)		(N= 434)		(N= 67)		(N= 72)		(N= 22)		
Ναι	25	(13.1)	64	(14.7)	15	(2.4)	8	(11.1)	1	(4.5)	0.779
Όχι	166	(86.9)	370	(85.3)	52	(77.6)	64	(88.9)	21	(95.5)	
Έχετε διαχειριστεί ασθενή ή υλικό και μάθατε μετά ότι ήταν μολυσμένος/ο από M.tuberculosis;											
	(N= 192)		(N= 436)		(N= 67)		(N= 72)		(N= 22)		0.035
Ναι	63	(32.8)	168	(38.5)	21	(31.3)	18	(25.0)	2	(9.1)	
Όχι	68	(35.4)	128	(29.4)	23	(34.3)	16	(22.2)	9	(40.9)	
Δεν γνωρίζω	61	(31.8)	140	(32.1)	23	(34.3)	38	(52.8)	11	(50.0)	
Η έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο είναι:											
	(N= 192)		(N= 435)		(N= 67)		(N= 72)		(N= 22)		<0.001
Πάρα πολύ συχνή	10	(5.2)	37	(8.5)	12	(17.9)	5	(6.9)	1	(4.5)	
Πολύ συχνή	21	(10.9)	57	(13.1)	12	(17.9)	9	(12.5)	4	(18.2)	
Αρκετά συχνή	64	(33.3)	148	(34.0)	19	(28.4)	16	(22.2)	6	(27.3)	
Σπάνια	90	(46.9)	170	(39.1)	20	(29.9)	23	(31.9)	10	(45.5)	
Μηδενική	7	(3.6)	23	(5.3)	4	(6.0)	19	(26.4)	1	(4.5)	
Ποια μορφή TBC αποτελεί πηγή μετάδοσης;											
	(N= 192)		(N= 436)		(N= 67)		(N= 72)		(N= 22)		
Οστών/ αρθρώσεων	1	(0.5)	6	(1.4)	1	(1.5)	1	(1.4)	0	(0.0)	0.517
Πνευμόνων	177	(92.2)	395	(90.6)	52	(77.6)	58	(80.6)	17	(77.3)	<0.001
Ουροδόχου κύστης	5	(2.6)	11	(2.5)	3	(4.5)	2	(2.8)	2	(9.1)	0.345
Λάρυγγα	54	(28.1)	63	(14.4)	10	(14.9)	13	(18.1)	7	(31.8)	0.016
Οφθαλμών	4	(2.1)	8	(1.8)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0.275
Δεν γνωρίζω	9	(4.7)	30	(6.9)	12	(17.9)	12	(16.7)	3	(13.6)	<0.001
Ποια ατομικά μέτρα προστασίας πήρατε κατά την επαφή με περιστατικό ή υλικό μολυσμένο με M.tuberculosis;											
	(N= 119)		(N= 290)		(N= 43)		(N= 35)		(N= 4)		
Μάσκα απλή	77	(64.7)	233	(80.3)	29	(67.4)	30	(85.7)	3	(75.0)	0.018
Ολόσωμη στολή	4	(3.4)	6	(2.1)	12	(27.9)	1	(2.9)	0	(0.0)	0.002
Γάντια	62	(52.1)	202	(69.7)	29	(67.4)	23	(65.7)	2	(50.0)	0.015
Μάσκα υψηλής	17	(14.3)	15	(5.2)	10	(23.3)	1	(2.9)	0	(0.0)	0.301
Κανένα	21	(17.6)	13	(4.5)	3	(7.0)	3	(8.6)	1	(25.0)	0.004
Ποιος είναι ο τρόπος μετάδοσης της TBC;											
	(N= 192)		(N= 436)		(N= 67)		(N= 72)		(N= 22)		
Με σταγονίδια	171	(89.1)	383	(87.8)	54	(80.6)	56	(77.8)	15	(68.2)	0.02
Επαφή με τα χέρια	13	(6.8)	28	(6.4)	10	(14.9)	3	(4.2)	3	(13.6)	0.335
Αερογενώς	54	(28.1)	91	(20.9)	14	(20.9)	9	(12.5)	6	(27.3)	0.019
Αιματογενώς	6	(3.1)	14	(3.2)	1	(1.5)	7	(9.7)	0	(0.0)	0.327
Δεν γνωρίζω	4	(2.1)	21	(4.8)	6	(9.0)	11	(15.3)	4	(18.2)	<0.001
Που θα πρέπει να νοσηλεύονται περιστατικά με ενεργή φυματίωση;											
	(N= 192)		(N= 436)		(N= 67)		(N= 72)		(N= 22)		
Σε μονόκλινο	65	(33.9)	129	(29.6)	28	(41.8)	21	(29.2)	7	(31.8)	0.948
Σε μονάδα λοιμωδών	114	(59.4)	290	(66.5)	34	(50.7)	49	(68.1)	15	(68.2)	0.521
Στο σπίτι τους	7	(3.6)	16	(3.7)	4	(6.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	0.926

Πίνακας 7: Γνώσεις και πρακτικές των εργαζομένων ανά έτη εργασίας

	0-5 έτη		6-10 έτη		11-15 έτη		16-19έτη		≥20 έτη		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Πιστεύετε ότι έχετε μολυνθεί από το MTB;											
	(N= 133)		(N= 113)		(N= 119)		(N= 109)		(N= 313)		
Ναι	16	(12.0)	13	(11.5)	18	(15.1)	12	(11.2)	54	(17.3)	0.087
Όχι	117	(88.0)	100	(88.5)	101	(84.9)	95	(88.8)	258	(82.7)	
Έχετε διαχειριστεί ασθενή ή υλικό και μάθατε μετά ότι ήταν μολυσμένος/ο από M.tuberculosis;											
	(N= 133)		(N= 113)		(N= 119)		(N= 109)		(N= 313)		<0.001
Ναι	38	(28.6)	32	(28.3)	34	(28.6)	35	(32.1)	133	(42.5)	
Όχι	56	(42.1)	39	(34.5)	36	(30.3)	34	(31.2)	78	(24.9)	
Δεν γνωρίζω	39	(29.3)	42	(37.2)	49	(41.2)	40	(36.7)	102	(32.6)	
Η έκθεση σας στο μυκοβακτηρίδιο είναι											
	(N= 133)		(N= 113)		(N= 119)		(N= 109)		(N= 313)		<0.001
Πάρα πολύ συχνή	6	(4.5)	8	(7.1)	10	(8.4)	12	(11.0)	29	(9.3)	
Πολύ συχνή	23	(17.3)	15	(13.3)	20	(16.8)	14	(12.8)	31	(9.9)	
Αρκετά συχνή	55	(41.4)	40	(35.4)	32	(26.9)	40	(36.7)	84	(26.9)	
Σπάνια	37	(27.8)	45	(39.8)	46	(38.7)	35	(32.1)	150	(48.1)	
Μηδενική	12	(9.0)	5	(4.4)	11	(9.2)	8	(7.3)	18	(5.8)	
Ποια μορφή TBС αποτελεί πηγή μετάδοσης;											
	(N= 133)		(N= 113)		(N= 119)		(N= 109)		(N= 313)		
Οστών/ αρθρώσεων	3	(2.3)	3	(2.7)	1	(0.8)	2	(1.8)	0	(0.0)	0.012
Πνευμόνων	114	(85.7)	102	(90.3)	100	(84.0)	98	(89.9)	283	(90.4)	0.161
Ουροδόχου κύστης	4	(3.0)	4	(3.5)	4	(3.4)	3	(2.8)	8	(2.6)	0.627
Λάρυγγα	30	(22.6)	25	(22.1)	20	(16.8)	24	(22.0)	48	(15.3)	0.051
Οφθαλμών	3	(2.3)	3	(2.7)	4	(3.4)	0	(0.0)	3	(1.0)	0.114
Δεν γνωρίζω	13	(9.8)	9	(8.0)	14	(11.8)	8	(7.3)	22	(7.0)	0.264
Ποια ατομικά μέτρα προστασίας πήρατε σε επαφή με TBС;											
	(N= 78)		(N= 71)		(N= 69)		(N= 67)		(N= 204)		
Μάσκα απλή	46	(59.0)	52	(73.2)	57	(82.6)	53	(79.1)	162	(79.4)	0.004
Ολόσωμη στολή	9	(11.5)	2	(2.8)	2	(2.9)	4	(6.0)	6	(2.9)	0.033
Γάντια	45	(57.7)	48	(67.6)	53	(76.8)	49	(73.1)	121	(59.3)	0.408
Μάσκα υψηλής	14	(17.9)	6	(8.5)	8	(11.6)	6	(9.0)	9	(4.4)	0.001
Κανένα	12	(15.4)	6	(8.5)	4	(5.8)	2	(3.0)	17	(8.3)	0.201
Ποιος είναι ο τρόπος μετάδοσης της TBС;											
	(N= 133)		(N= 113)		(N= 119)		(N= 109)		(N= 313)		
Με σταγονίδια	113	(85.0)	96	(85.0)	96	(80.7)	91	(83.5)	282	(90.1)	0.046
Επαφή με τα χέρια	9	(6.8)	8	(7.1)	7	(5.9)	16	(14.7)	17	(5.4)	0.639
Αερογενώς	30	(22.6)	21	(18.6)	28	(23.5)	37	(33.9)	57	(18.2)	0.411
Αιματογενώς	6	(4.5)	6	(5.3)	5	(4.2)	6	(5.5)	5	(1.6)	0.044
Δεν γνωρίζω	9	(6.8)	9	(8.0)	8	(6.7)	6	(5.5)	14	(4.5)	0.162
Που θα πρέπει να νοσηλεύονται περιστατικά με ενεργή φυματίωση;											
	(N= 133)		(N= 113)		(N= 119)		(N= 109)		(N= 313)		
Σε μονόκλινο	39	(29.3)	30	(26.5)	37	(31.1)	35	(32.1)	107	(34.2)	0.146
Σε μονάδα λοιμωδών	92	(69.2)	79	(69.9)	74	(62.2)	71	(65.1)	186	(59.4)	0.021
Στο σπίτι τους	2	(1.5)	3	(2.7)	5	(4.2)	2	(1.8)	17	(5.4)	0.04

Πίνακας 8: Σύγκριση του κόστους (€) των στρατηγικών διερεύνησης λανθάνουσας φυματίωσης σε διαφορετικά ποσοστά συμμόρφωσης στη θεραπεία.

Κόστος Στρατηγικής διαχείρισης, σε ευρώ			
Συμμόρφωση στη θεραπεία	TST	QFT-GIT	TST /QFT-GIT
100%	34.427,25	34.619,26 ¹ 27.944,32 ²	14.427,14 ¹ 12.007,29 ²
90%	31.358,47	33.503,82 ¹ 26.828,88 ²	13.987,21 ¹ 11.567,36 ²
70%	25.220,91	31.272,94 ¹ 24.598,00 ²	13.107,35 ¹ 10.687,5 ²
50%	19.083,35	29.042,06 ¹ 22.367,12 ²	12.227,49 ¹ 9.807,64 ²
30%	12.945,79	26.811,18 ¹ 20.136,24 ²	11.347,63 ¹ 8.927,78 ²
24%	11.104,52	26.141,91 ¹ 19.466,97 ²	11.083,67 ¹ 8.663,82 ²
10%	6.808,23	24.580,3 ¹ 17.905,36 ²	1.0467,77 ¹ 8.047,92 ²
0%	3.739,45 ³	23.464,86 ¹ 16.789,92 ²	10.027,84 ¹ 7.607,99 ²

¹ Κόστος με χρήση 3 φιαλιδίων συλλογής αίματος (Nil, TB Ag, Mitogen)

² Κόστος με χρήση 2 φιαλιδίων συλλογής αίματος (Nil, TB Ag)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΕΙΔΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

1. Μάρκου Ν., Μαθιουδάκης Γ., Δαμιανός Α., 2004, Η διάγνωση της πνευμονικής φυματίωσης, "Φυματίωση", Εκδ. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία.
2. Θωμόπουλος Δ., 1993, Νοσήματα από μυκοβακτηρίδια, στο Λοιμώδη Νοσήματα, Εκδ. Παρισιάνου, 400-430.
3. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: Royal College of Physicians (UK); 2006.
4. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK), Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for Its Prevention and Control. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2011 Mar.
5. Al Shahed M, Abd el Bagi M, Madkour MM. Radiology of pulmonary tuberculosis. In: Madkour MM. Tuberculosis, 1st ed. Berlin: Springer, 2004: 359-84.
6. Geng E, Kreiswirth B, Burzynski J, Schluger NW. Clinical and radiographic correlates of primary and reactivation tuberculosis: a molecular epidemiology study. J Am Med Assoc 2005; 293:2740-5.
7. Furin JJ, Johnson JL. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculosis. Curr Opin Pulm Med. 2005, 11(3):189.
8. Morgan MA, Horstmeier CD, DeYoung DR et al. Comparison of a radiometric method (BACTEC) and conventional culture media for recovery of mycobacteria from smear negative specimens. J Clin Microbiol 1983; 18: 384-8.
9. Noordhoek G, Mulder S, Wallace P, van Loon A. Multicenter quality control study for detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical samples by nucleic amplification methods. Clin Microbiol Infect 2004, 10:295.
10. WHO Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate Settings and Households. Global Tuberculosis Control Report 2011. Geneva, Switzerland, 2011. (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598323_eng.pdf, ανάκτ. 6/6/14)
11. Cantanzaro A. Nosocomial tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1982, 125:559-562
12. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis at a hospital: New York City, 1991. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993, 42:427-434.

13. Centers for Disease Control and Prevention. Expanded tuberculosis surveillance and tuberculosis morbidity: United States, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994, 43:361–366.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994, 43:1–132.
15. Malasky C, Jordan T, Potulski F, Reichman IB. Occupational tuberculosis infections among pulmonary physicians in training. *Am Rev Respir Dis* 1990, 142:505–507.
16. do Prado TN, Galavote HS, Brioshi AP et al. Epidemiological profile of tuberculosis cases reported among health care workers at the University Hospital in Vitoria, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2008 Aug;34(8):607-13.
17. Fica C A, Cifuentes D M, Ajenjo H MC et al. Tuberculosis in healthcare workers. *Rev Chilena Infectol*. 2008 Aug; 25(4):243-55.
18. Casas X, Ruiz-Manzano J, Casas I et al. Tuberculosis in health care personnel in a general hospital. *Med Clin*, 2004 May 22; 122(19):741-3.
19. Ohmori M, Hoshino H, Yamauchi Y, Uchimura K. Current epidemiological situation of tuberculosis in the workplace: considering the risk of tuberculosis among nurses, *Kekkaku*. 2007 Feb; 82(2):85-93.
20. Hoshino H, Ohmori M, Uchimura K, Yamauchi Y. Estimation of TB incidence by labor status. *Kekkaku*. 2007 Sep; 82(9):685-95.
21. Baussano I, Bugiani M, Carosso A et al. Risk of tuberculin conversion among healthcare workers and the adoption of preventive measures, *Occup Environ Med*. 2007 Mar;64(3):161-6. Epub 2006 Aug 15.
22. Jiamjarasrangi W, Hirunsuthikul N, Kamolratanakul P. Tuberculosis among health care workers at King Chulalongkorn Memorial Hospital, 1988-2002. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005 Nov;9(11):1253-8.
23. Pai M, Gokhale K, Joshi R. *Mycobacterium tuberculosis* infection in health care workers in rural India: comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing, *JAMA*. 2005 Jun 8; 293(22): 2746-55.
24. Keskiner R, Ergönül O, Demiroglu Z. Risk of tuberculosis infection among healthcare workers in a tertiary-care hospital in Ankara, Turkey. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004 Dec;25(12):1067-71.

25. Gopinath KG, Siddique S, Kirubakaran H et al. Tuberculosis among healthcare workers in a tertiary-care hospital in South India, *J Hosp Infect.* 2004 Aug; 57(4): 339-42.
26. Brhel P, Bartnická M. Occupational infectious diseases in the Czech Republic, *Med Pr.* 2003;54(6):529-33.
27. Peplowska B, Szeszenia-Dabrowska N. Epidemiologic analysis of infectious diseases identified as occupational diseases in Poland in the years 1998-2002, *Med Pr.* 2003;54(6):521-8.
28. Raitio M, Helenius H, Tala E. Is the risk of occupational tuberculosis higher for young health care workers?, *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003 Jun;7(6):556-62.
29. Usui T, Yamanaka K, Nomura H, Tokudome S. Elevated risk of tuberculosis by occupation with special reference to health care workers. *J Epidemiol.* 2000 Jan;10(1):1-6.
30. Louther J, Rivera P, Feldman J et al. Risk of tuberculin conversion according to occupation among health care workers at a New York City hospital, *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Jul;156(1):201-5.
31. Meredith S, Watson JM, Citron KM et al. Are healthcare workers in England and Wales at increased risk of tuberculosis? *BMJ.* 1996 Aug 31;313(7056):522-5.
32. Sotgiu G, Arbore AS, Cojocariu V et al. High risk of tuberculosis in health care workers in Romania. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 Jun;12(6):606-11.
33. Mazurek M, Jereb J, Vernon A, et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection – United States, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59:1–25.
34. Reichman LB, Larbizabal A, Hayden CH. Considering the role of four months of rifampin in the treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 832-35.
35. Ashkin D, Julien J, Lauzardo M, Hollender E. Consider rifampin BUT be cautious. *Chest* 2006; 130: 1638-40.
36. Arend SM, Andersen P, van Meijgaarden KE et al. Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted antigen target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10. *J Infect Dis* 2000; 181: 1850-4.
37. Johnson PD, Stuart RL, Grayson ML et al. Tuberculin-purified protein derivative, MPT-64 and after *Mycobacterium bovis* BCG vaccination and in patients with tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6:934-7.

38. Ulrichs T, Munk ME, Mollenkopf H et al. Differential T cell responses to Mycobacterium tuberculosis ESAT 6 in tuberculosis patients and healthy donors. Eur J Immunol 1998; 28:3949-58.
39. Ranv P, Demissie A, Eguale T et al. Human T cell responses to the ESAT-6 antigen from Mycobacterium tuberculosis. J Infect Dis 1999; 179:637-45.
40. Arend SM, Engelhard AC, Groot G et al. Tuberculin skin testing compared with T-cell responses to M.tuberculosis- specific and nonspecific antigens for detection of latent infection in persons with recent tuberculosis contact. Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8:1089-96.
41. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM: Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet 2000, 356:1099-1104.
42. Detjen AK, Keil T, Roll S et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. Clin Infect Dis 2007;45:322–8.
43. Adams LV, Waddell RD, von Reyn CF. T-SPOT.TB Test(R) results in adults with Mycobacterium avium complex pulmonary disease. Scand J Infect Dis 2008;40:196-203.
44. Girardi E, Angeletti C, Puro V,. Estimating diagnostic accuracy of tests for latent tuberculosis infection without a gold standard among healthcare workers. Euro Surveill. 2009 Oct 29;14(43).
45. Cummings KJ, Smith TS, Shogren ES. Prospective comparison of tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay for the detection of latent tuberculosis infection among healthcare workers in a low-incidence setting. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009 Nov;30(11):1123-6.
46. Lima EV, Lima Mde A, Duarte A, An Bras Dermatol. Investigation of latent tuberculosis infection in patients with psoriasis who are candidate for receiving immunobiological drugs. An Bras Dermatol, 2011 Aug;86(4):716-24.
47. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: Areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med. 2007;146:340–352.
48. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R: Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in Healthcare Settings. MMWR 2005, 54(RR-17):1-141.

49. Menzies D: What does tuberculin reactivity after Bacille Calmette-Guerin vaccination tell us? *Clin Infect Dis* 2000, 31(Suppl. 3):S71-S74.
50. Nahid P, Pai M, Hopewell PC: Advances in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006, 3:103-110.
51. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K et al: Comparative Performance of Tuberculin Skin Test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube Assay, and T-Spot.TB Test in Contact Investigations for Tuberculosis. *Chest* 2009, 135(4):1010-18.
52. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A: Evidence based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active tuberculosis – a meta-analysis. *Chest* 2010, 137(4):952-968.
53. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K et al: Predictive value of a whole blood IFN- γ assay for the development of active TB disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, 177:1164-1170.
54. Diel R, Loddenkemper R, Niemann S et al: Negative and positive predictive value of a whole-blood Interferon- γ Release Assay for developing active tuberculosis - An Update. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183:88-95.
55. Diel R, Nienhaus A, Lange C, Meywald-Walter K, Forssbohm M, Schaberg T. Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir Res.* 2006 May 17;7:77.
56. Lee SS, Liu YC, Huang TS et al. Comparison of the interferon- gamma release assay and the tuberculin skin test for contact investigation of tuberculosis in BCG-vaccinated health care workers. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(5):373-80.
57. Trajman A, Steffen E R, Menzies D. Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Overview of the Evidence. *Pulm Med.* 2013; 2013: 601737.
58. Le JY, Choi hj, Park IN et al. Comparison of two commercial interferon-gamma assays for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006; 28:24-30.
59. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 59-64.

60. Canadian Tuberculosis Committee Recommendations on interferon gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection – 2010 Update. *Can Commun Dis Rep.* 2010;36:1–21.
61. Pai M, Zwerling A, Menzies D, Systematic Review: T-Cell-based Assays for Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update. *Ann Intern Med* 2008; 149: 177-184.
62. Χαρίσης Α, Τατσιώνη Α, Κατσάνος Χ και συν., (2012), Συσχέτιση μεταξύ του δείκτη φυματινικής διαμόλυνσης και της επίπτωσης της πνευμονικής φυματίωσης στο Ν. Ιωαννίνων, 21^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό συνέδριο, Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία, Αθήνα, ΑΑ57.
63. WHO / Tuberculosis country profiles
(<http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>, ανάκτ. 6/2/14)
64. Schablon A, Melanie Harling M, Diel R, Nienhaus A. Risk of latent TB infection in individuals employed in the healthcare sector in Germany: a multicentre prevalence study. *BMC Infectious Diseases* 2010, 10:107.
65. Harada N, Nakajima Y, Higuchi K et al. Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006 May;27(5):442-8. Epub 2006 Apr 26.
66. Alvarez-León EE, Espinosa-Vega E, Santana-Rodríguez E. Screening for Tuberculosis Infection in Spanish Healthcare Workers: Comparison of the QuantiFERON - TB Gold In Tube Test with the Tuberculin Skin Test. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Sep; 30(9):876-83.
67. Tripodi D, Brunet-Courtois B, Nael V, Nienhaus A. Evaluation of the tuberculin skin test and the interferon- γ release assay for TB screening in French healthcare workers. *J Occup Med Toxicol.* 2009; 4:30.
68. Stebler A, Iseli P, Mühlemann K, Bodmer T: Whole-Blood Interferon-Gamma Release Assay for baseline tuberculosis screening of Healthcare Workers at a Swiss University Hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008, 29(7):681-683.
69. Costa T, Silva R, Ringshausen CF, Nienhaus A. Screening for tuberculosis and prediction of disease in Portuguese healthcare workers. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology.* 2011, 6:19.
70. Moucaut A, Nienhaus A, Courtois B, et al. The effect of introducing IGRA to screen French healthcare workers for tuberculosis and potential conclusions for the work organization. *J Occup Med Toxicol.* 2013 May 7; 8(1):12.

71. Nienhaus A, Schablon A, Diel R: Interferon- γ release assay for the diagnosis of latent TB infection - analysis of discordant results, when compared to the tuberculin skin test. *PLoS ONE* 2008, 3(7):e2665.
72. Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc* 1975; 50: 90-106.
73. Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 490-510.
74. Horwitz O, Wilbek E, Erickson PA. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. *Bull W.H.O.* 1969; 41: 95-113.
75. Sutherland I, Svandova E, Radhakrishna S. The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. *Tubercle* 1982; 63: 255-68.
76. Moran-Mendoza O, Marion SA, Elwood K et al. Tuberculin skin test and risk of tuberculosis development: a large population-based study in contacts. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 1014-20.
77. International Union Against Tuberculosis Committee on prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull W.H.O.* 1982; 60: 555-64.
78. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis A general review. *Adv Tuberc Res* 1970; 17: 28-106.
79. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.
(http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/1103_gui_igra.pdf , ανάκτ.7/2/14)
80. Canadian Tuberculosis Committee Updated recommendations on interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. *Can Commun Dis Rep.* 2008;34:1–13.
81. World Health Organization 2011 Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low and middle-income countries: policy statement.
(http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502672_eng.pdf , ανάκτ.7/2/14)
82. ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., ΑΘΗΝΑ 2007, Κατευθυντήριες οδηγίες για την προφύλαξη του προσωπικού από λοιμώδη νοσήματα σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας, σελ. 25-30.
83. Vinton P, Miharshahi S, Johnson P et al. Comparison of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test and tuberculin skin test for identification of latent *Mycobacterium tuberculosis*

- infection in healthcare staff and association between positive test results and known risk factors for infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Mar;30(3):215-21.
84. Swindells JE, Aliyu SH, Enoch DA, Abubakar I. Role of interferon-gamma release assays in healthcare workers. *J Hosp Infect*. 2009 Oct;73(2):101-8. Epub 2009 Aug 21.
85. Zwerling A. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. *Thorax*. 2012 Jan;67(1):62-70. Epub 2011 Jan 12.
86. Pollock NR, Campos-Neto A, Kashino S. Discordant QuantiFERON-TB Gold test results among US healthcare workers with increased risk of latent tuberculosis infection: a problem or solution? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Sep; 29(9):878-86.
87. Anibarro L, Trigo M, Villaverde C, Pena A, González-Fernández A. Tuberculin skin test and interferon- γ release assay show better correlation after the tuberculin 'window period' in tuberculosis contacts. *Scand J Infect Dis*. 2011 Jul;43(6-7):424-9.
88. Nienhaus A, Schablon A, Le Ba[^]cle C, Siano B, Diel R. Evaluation of the interferon-g release assay in healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2008 Jan;81(3): 295-300.
89. Abrahams EW, Harland RD. Sensitivity to avian and human PPD in Brisbane school children. *Tubercle* 1967;48:79–94.
90. Katsenos S, Nikolopoulou M, Konstantinidis A. K . Interferon-gamma release assay clarifies the effect of bacille Calmette-Guerin vaccination in Greek army recruits. *Int J Tuberc Lung Dis*,2010, 14(5):545-50.
91. Freeman JT, Marshall RJ, Newton S et al. Screening for Mycobacterium tuberculosis infection among healthcare workers in New Zealand: prospective comparison between the tuberculin skin test and the QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay. *N Z Med J*. 2012 Feb 10;125(1349):21-9.
92. Jepsen M, Krause TG, Moryl D, et al. Comparison of QuantiFERON and tuberculin skin test in possible suspected tuberculosis infection. *Ugeskr Laeger*. 2009 Sep 7;171 (37):2625-31..
93. Pai M, Kalantri S, Menzies D. Discordance between tuberculin skin test and interferon-gamma assays. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(8):942–944..
94. Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Mar;145(3):621-5.

95. Dascalopoulos G, Constantopoulos H.S.: Tuberculin sensitivity after successful BCG vaccination. 8th Congress of the European Society of Pulmonology. Freiburg, September 1989. *European Respiratory Journal*, Abstract Book p. 756S.
96. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002 Sep;57(9):804-809.
97. Jochem K, Tannenbaum TN, Menzies D. Prevalence of tuberculin skin test reactions among prison workers. *Can J Public Health* 1997;88:202–6.
98. Yeh YP, Luh DL, Chang SH. Tuberculin reactivity in adults after 50 years of universal bacille Calmette-Guérin vaccination in Taiwan. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2005 Jul;99(7):509-16.
99. Mahomed H, Hughes EJ, Hawkrige T, et al. Comparison of mantoux skin test with three generations of a whole blood IFN-gamma assay for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006 Mar;10(3):310-6.
100. Joshi M, Monson TP, Woods GL. Use of interferon-gamma release assays in a health care worker screening program: Experience from a tertiary care centre in the United States. *Can Respir J*. 2012;19:84–8.
101. Fong K, Tomford W, Lucileia Teixeira L. Challenges of Interferon- γ Release Assay Conversions in Serial Testing of Health-care Workers in a TB Control Program. *CHEST* 2012; 142(1):55– 62.
102. Costa JT, Silva R, Sá R, Cardoso MJ, Nienhaus A. Serial testing with the interferon- γ release assay in Portuguese healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2011 Apr;84(4):461-9.
103. Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Mar 15;175(6):618-27.
104. van Zyl-Smit RN, Pai M, Peprah K, et al. Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:49–58.
105. van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, Pai M. Within-subject variability of interferon-g assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: A systematic review. *PLoS One*. 2009;4:e8517.

106. Veerapathran A, Joshi R, Goswami K, et al. T-cell assays for tuberculosis infection: Deriving cut-offs for conversions using reproducibility data. *PLoS One*. 2008;3:e1850.
107. Ringshausen FC, Nienhaus A, Torres Costa J, et al. Within-subject variability of Mycobacterium tuberculosis-specific gamma interferon responses in German health care workers. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18:1176–82.
108. Perry S, Sanchez L, Yang S, Agarwal Z, Hurst P, Parsonnet J. Reproducibility of QuantiFERON-TB gold in-tube assay. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15:425–32.
109. Doberne D, Gaur RL, Banaei N. Preanalytical delay reduces sensitivity of QuantiFERON-TB gold in-tube assay for detection of latent tuberculosis infection. *J Clin Microbiol*. 2011;49:3061–4.
110. Rafiza S, Rampal KG. Serial testing of Malaysian health care workers with QuantiFERON®-TB Gold In-Tube. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 Feb;16(2):163-8.
111. Ringshausen FC, Schablon A, Nienhaus A. Interferon-gamma release assays for the tuberculosis serial testing of health care workers: a systematic review. *J Occup Med Toxicol*. 2012 Jun 18;7(1):6.
112. Melissa R. Nyendak, Deborah A. Lewinsohn, David M. Lewinsohn, 2010, Ανοσοδιαγνωστικές δοκιμασίες, Κλινική φυματιολογία, εκδ. Πασχαλίδη, Αθήνα, 103-119.
113. Govender L, Abel B, Hughes EJ, et al. Higher human CD4 T cell response to novel Mycobacterium tuberculosis latency associated antigens Rv2660 and Rv2659 in latent infection compared with tuberculosis disease. *Vaccine*. 2010 Dec 10;29 (1):51-7.
114. Pathan AA, Wilkinson KA, Klenerman P et al. Direct ex vivo analysis of antigen-specific IFN-gamma-secreting CD4 T cells in Mycobacterium tuberculosis-infected individuals: associations with clinical disease state and effect of treatment. *Journal Immunol*. 2001 Nov 1;167(9):5217-25.
115. Lalvani A, Brookes R, Wilkinson RJ, et al. Human cytolytic and interferon gamma-secreting CD8+ T lymphocytes specific for Mycobacterium tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Jan 6;95(1):270-5.
116. Smith SM, Klein MR, Malin AS et al. Human CD8+ T Cells Specific for Mycobacterium tuberculosis Secreted Antigens in Tuberculosis Patients and Healthy BCG-Vaccinated Controls in The Gambia. *Infect Immun*. 2000 December; 68(12): 7144–7148.
117. Carranza C, Juárez E, Torres M et al. Mycobacterium tuberculosis Growth Control by Lung Macrophages and CD8 Cells from Patient Contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 January 15; 173(2): 238–245.

118. Britton WJ, Gilbert GL, Wheatley J et al. Sensitivity of human gamma interferon assay and tuberculin skin testing for detecting infection with *Mycobacterium tuberculosis* in patients with culture positive tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2005;85:137–45.
119. Ferrand RA, Bothamley GH, Whelan A, Dockrell HM Interferon-gamma responses to ESAT-6 in tuberculosis patients early into and after anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9:1034–9.
120. Mori T, Harada N, Higuchi K, Sekiya Y, Uchimura K, et al. Waning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection. *Int J Tuberc lung Dis*. 2007;11(9):1021–1025..
121. Brien RJ. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial disease. *Clin Chest Med* 1989; 10: 407–418.
122. Wallace RJ, Jr., Brown BA, Griffith DE. Nosocomial outbreaks/pseudo outbreaks caused by nontuberculous mycobacteria. *Annu Rev Microbiol* 1998; 52:453-90.
123. von Reyn CF, Horsburgh CR, Olivier KN et al. Skin test reactions to *Mycobacterium tuberculosis* purified protein derivative and *Mycobacterium avium* sensitin among health care workers and medical students in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001 Dec;5(12):1122-8.
124. Larson EM, O'Donnell M, Chamblee S, et al. Dual skin tests with *Mycobacterium avium* sensitin and PPD to detect misdiagnosis of latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Nov;15(11):1504-9.
125. Dascalopoulos G, Loukas S. Constantopoulos HS. Wide geographic variations of sensitivity to MOTT sensitins in Greece. *Eur Respir J*, 1995, 5, 715–717.
126. Farhat M, Greenaway C, Pai M. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006 Nov;10(11):1192-204.
127. Chee CB, Lim LK, Barkham TM et al. Use of a T cell interferon-gamma release assay to evaluate tuberculosis risk in newly qualified physicians in Singapore healthcare institutions. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Sep;30(9):870-5.
128. Dheda K, Smit RZ, Badri M, Pai M. T-cell interferon-gamma release assays for the rapid immunodiagnosis of tuberculosis: clinical utility in high-burden vs. low-burden settings. *Curr Opin Pulm Med*. 2009 May;15(3):188-200.
129. Pai M, Joshi R, Dogra S et al. Serial Testing of Health Care Workers for Tuberculosis Using Interferon- γ Assay. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 August 1; 174(3): 349–355.

130. Whitaker J, Mirtskhulava V, Kipiani M et al. Prevalence and incidence of latent tuberculosis infection in georgian healthcare workers. *PLoS One*. 2013;8(3).
131. Ramos JM, Robledano C, Masiá M, et al. Contribution of interferon gamma release assays testing to the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected patients: a comparison of QuantiFERON-TB Gold In Tube, T-SPOT.TB and tuberculin skin test. *BMC Infect Dis*. 2012 Jul 31;12:169
132. Zwerling A, Cojocariu M, McIntosh F, et al. TB screening in Canadian health care workers using interferon-gamma release assays. *PLoS One*. 2012;7(8):e43014.
133. Rangaka M, Wilkinson K, Glynn J, et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012 January; 12(1): 45–55.
134. Al Zahrani K, Al Jahdali H, Menzies D. Does size matter? Utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Oct;162(4 Pt 1):1419-22.
135. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive Value of Interferon- γ Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Progression From Latent TB Infection to Disease State: A Meta-analysis. *CHEST*. 2012;142(1):63-75.
136. Mulder CH, van Deutekom H, Huisman ME, et al. Role of the QuantiFERON®-TB Gold In-Tube assay in screening new immigrants for tuberculosis infection. *Eur Respir J*. 2012 December; 40(6): 1443–1449.
137. Campo MT, Fouad H, Solís-Bravo MM, Sánchez-Uriz MA, Mahillo-Fernández I, Esteban J. Cost-effectiveness of different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of tuberculosis infection in healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Dec;33(12):1226-34.
138. Demkow U, Broniarek-Samson B, Filewska M et al. Prevalence of latent tuberculosis infection in health care workers in Poland assessed by interferon-gamma whole blood and tuberculin skin tests. *J Physiol Pharmacol*. 2008 Dec;59 Suppl 6:209-17.
139. Çağlayan V, Ak O, Dabak G, Comparison of tuberculin skin testing and QuantiFERON-TB Gold-In Tube test in health care workers. *Tuberk Toraks*. 2011;59(1):43-7.
140. Talebi-Taher M, Javad-Moosavi SA, Entezari AH, Comparing the performance of QuantiFERON-TB Gold and Mantoux test in detecting latent tuberculosis infection among Iranian health care workers. *Int J Occup Med Environ Health*. 2011 Dec; 24(4): 359-66.

141. Fietta A, Meloni F, Cascina A et al. Comparison of a whole-blood interferon-gamma assay and tuberculin skin testing in patients with active tuberculosis and individuals at high or low risk of Mycobacterium tuberculosis infection. *Am J Infect Control*. 2003 Oct;31(6):347-53.
142. Pai M, Joshi R, Dogra S et al. Persistently elevated T cell interferon- γ responses after treatment for latent tuberculosis infection among health care workers in India: a preliminary report. *J Occup Med Toxicol*. 2006; 1: 7.
143. Pai M, Joshi R, Bandyopadhyay M et al. Sensitivity of a Whole-Blood Interferon-Gamma Assay Among Patients with Pulmonary Tuberculosis and Variations in T-Cell Responses During Anti-Tuberculosis Treatment. *Infection*. 2007 April; 35(2): 98–103.
144. Larcher C, Frizzera E, Pretto P et al. Immunosurveillance for Mycobacterium tuberculosis of health care personnel in a third level care hospital. *Med Lav*. 2012 Jan-Feb;103(1):26-36.
145. Nienhaus A, Schablon A, Tripodi D, Torres Costa J. The prevalence of latent tuberculosis infections among health-care workers--a three-country comparison. *Pneumologie*. 2011 Dec;65(12):726-9.
146. Menzies D, Joshi R, Pai M: Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007,11(6):593-605.
147. Seidler A, Nienhaus A, Diel R: Review of epidemiological studies on the occupational risk of tuberculosis in low-incidence areas. *Respiration* 2005,72(4): 431-446.
148. Ringshausen FC, Schlosser S, Nienhaus A, et al In-hospital contact investigation among health care workers after exposure to smear-negative tuberculosis. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 2009, 4:11.
149. Mirtskhulava V, Kempker R, Shields KL. Prevalence and risk factors for latent tuberculosis infection among health care workers in Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008 May;12(5):513-9.
150. Ciaschetti A, Franchi A, Richeldi L et al. Screening of latent tuberculosis infection in health care workers by QuantiFERON-TB and tuberculin skin test. *G Ital Med Lav Ergon*. 2007 Jul-Sep;29(3 Suppl):406-7
151. Nienhaus A, Schablon A, Loddenkemper R et al. Prevalence of latent tuberculosis infection in healthcare workers in geriatric care. *Pneumologie*. 2007;61:613–616.
152. Casas I, Esteve M, Guerola R et al. Incidence of tuberculosis infection among healthcare workers: risk factors and 20-year evolution. *Incidence of tuberculosis infection*

- among healthcare workers: Risk factors and 20-year evolution. *Respir Med.* 2013 Apr;107(4):601-7.
153. He GX, van den Hof S, van der Werf MJ. Infection control and the burden of tuberculosis infection and disease in health care workers in china: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2010 Oct 28;10:313.
154. Schablon A, Beckmann G, Harling M et al. Prevalence of latent tuberculosis infection among health care workers in a hospital for pulmonary diseases. *J Occup Med Toxicol.* 2009; 4: 1.
155. Eum SY, Lee YJ, Kwak HK et al. Evaluation of the diagnostic utility of a whole-blood interferon-gamma assay for determining the risk of exposure to *Mycobacterium tuberculosis* in Bacille Calmette-Guerin (BCG)-vaccinated individuals. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008 Jun;61(2):181-6.
156. Costa JT, Silva R, Sá R, Cardoso MJ, Ribeiro C, Nienhaus A. Comparison of interferon-gamma release assay and tuberculin test for screening in healthcare workers. *Rev Port Pneumol.* 2010 Mar-Apr;16(2):211.
157. Costa J T, Sá R, Cardoso M J, Silva R. Tuberculosis screening in Portuguese healthcare workers using the tuberculin skin test and the interferon- γ release assay. *Eur Respir J.* 2009 Dec;34(6):1423-8.
158. Shaharudin Rafiza, Krishna Gopal Rampal, Aris Tahir. Prevalence and risk factors of latent tuberculosis infection among health care workers in Malaysia. *BMC Infect Dis.* 2011; 11: 19.
159. Jo K-W, Woo J.H, Hong Y. Incidence of tuberculosis among health care workers at a private university hospital in South Korea. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Volume 12, Number 4, April 2008 , pp. 436-440(5).
160. Skodric-Trifunovic, V. Markovic-Denic, L. Nagorni-Obradovic et al. The risk of occupational tuberculosis in Serbian health care workers. *Int J of Tuberculosis and Lung Disease*, Volume 13, Number 5, May 2009 , pp. 640-644(5).
161. Curran E, Ahmed S. Do health care workers need to wear masks when caring for patients with pulmonary tuberculosis? *Commun Dis Public Health.* 2000 Dec;3 (4):240-3.
162. Diel R, Seidler A, Nienhaus A, Rusch-Gerdes S, Niemann S: Occupational risk of tuberculosis transmission in a low incidence area. *Respir Res* 2005, 6(1):35-45.
163. De Vries G, Sebek MM, Lambregts-van Weezenbeek CS: Healthcare workers with tuberculosis infected during work. *Eur Respir J* 2006, 28(6):1216-21.

164. Davies PD. The Challenge of tuberculosis. *J R Soc Med* 2003; 96(6): 262–5.
165. Oxlade O, Schwartzman K, Menzies D. Interferon-gamma release assays and TB screening in high-income countries: a cost-effectiveness analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 Jan;11(1):16-26.
166. de Perio MA, Tsevat J, Roselle GA et al. Cost-effectiveness of interferon gamma release assays vs tuberculin skin tests in health care workers. *Arch Intern Med.* 2009 Jan 26;169(2):179-87.
167. Marra F, Marra CA, Sadatsafavi M et al. Cost-effectiveness of a new interferon-based blood assay, QuantiFERON-TB Gold, in screening tuberculosis contacts. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 Dec;12(12):1414-24.
168. Wrighton-Smith P, Zelleweger JP. Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infections. *Eur Respir J* 2006; 28: 45-50.
169. Hardy AB, Varma R, Collyns T et al. Cost-effectiveness of the NICE guidelines for screening for latent tuberculosis infection: the QuantiFERON-TB Gold IGRA alone is more cost-effective for immigrants from high burden countries. *Thorax.* 2010;65:178–180.
170. Diel R, Schaberg T, Loddenkemper R et al.. Enhanced cost-benefit analysis of strategies for LTBI screening and INH chemoprevention in Germany. *Respir Med.* 2009;103:1838–53.
171. del Campo MT, Fouad H, Solís-Bravo MM et al. Cost-effectiveness of different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of tuberculosis infection in healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012 Dec;33(12):1226-34.
172. Fox BD, Kramer MR, Mor Z et al. The QuantiFERON-TB-GOLD assay for tuberculosis screening in healthcare workers: a cost-comparison analysis. *Lung.* 2009;187:413–419.
173. Diel R, Nienhaus A, Lange C, Schaberg T. Cost optimisation of screening for latent tuberculosis in close contacts. *Eur Respir J.* 2006;28:35–44.
174. Mori T, Harada N. Cost-effectiveness analysis of QuantiFERON-TB 2nd generation used for detection of tuberculosis infection in contact investigations. *Kekkaku.* 2005 Nov;80(11):675-86.
175. Nienhaus A, Schablon A, Costa JT, Diel R. Systematic review of cost and cost-effectiveness of different TB-screening strategies. *BMC Health Serv Res.* 2011 Sep 30;11:247.

176. Linertova R, Alvarez-Leon EE, Garcia-Perez L, Serrano-Aguilar P. Costs of QuantiFERON-TB Gold versus tuberculin skin test in Spanish healthcare workers. *J Hosp Infect*;75:52-5.
177. Deuffic-Burban S, Atsou K, Viget N et al. Cost-effectiveness of QuantiFERON TB test vs. tuberculin skin test in the diagnosis of latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*;14:471-81.
178. Linas BP, Wong AY, Freedberg KA, Horsburgh CR Jr. Priorities for screening and treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Sep 1;184(5):590-601.
179. Eralp MN, Scholtes S, Martell G et al. Screening of healthcare workers for tuberculosis: development and validation of a new health economic model to inform practice. *BMJ Open*. 2012 Mar 1;2(2).
180. Kowada A, Takahashi O, Shimbo T et al Cost Effectiveness of Interferon gamma Release Assay for Tuberculosis Contact Screening in Japan. *Mol Diagn Ther*. 2008;12:235–251.
181. Pooran A, Booth H, Miller RF, et al. Different screening strategies (single or dual) in the diagnosis of suspected latent tuberculosis: a cost effectiveness analysis. *BMC Pulm Med*;10:7.
182. Diel R, Nienhaus A, Loddenkemper R. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany. *Chest*. 2007 May;131(5):1424-34.
183. Steffen RE, Caetano R, Pinto M et al. Cost-Effectiveness of QuantiFERON® TB Gold-In-Tube Versus Tuberculin Skin Testing for Contact Screening and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Brazil. *PLoS One*. 2013 Apr 4; 8(4):e59546.
184. Kunst H, Khan KS. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010 Nov;14 (11): 1374-81.
185. Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest*. 2005 Jul;128(1):116-23.
186. Saukkonen J, Cohn D, Jasmer R et al. An Official ATS statement : Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:935-952.

187. LoBue PA, Moser KS. Isoniazid- and rifampin- resistant tuberculosis in San Diego County , California, United States,1993-2002. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9: 501-506.
188. Nolan SM, Goldberg S, Buskin S. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999;281:1014-1018.
189. Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection : a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest* 2005;128:116-123.
190. McNab BD , Marciniuk DD, Alvi RA et al. Twice-weekly isoniazid and rifampin treatment of latent tuberculosis infection in Canadian plains Aborigins . *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:989-993.
191. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis. *Chest* 1991;99:465-471.
192. Salpeter SR. Fatal isoniazid-induced hepatitis. Its risk during chemoprophylaxis. *West J Med.* 1993 Nov;159(5):560-4.
193. Oestreicher R, Dressler SH, Middlebrook G. Peripheral neuritis in tuberculous patients treated with isoniazid. *Am Rev Tuberc.*1954;70(3):504–508.
194. Snider DE. Jr Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle.* 1980;61(4):191–196.
195. Teixeira EG, Menzies D, Cunha AJ et al. Knowledge and practices of medical students to prevent tuberculosis transmission in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2008; 24: 265-70.
196. Asimos AW, Kaufman JS, Lee CH et al.. Tuberculosis exposure risk in emergency medicine residents. *Acad Emerg Med* 1999; 6: 1044-9.
197. Ashkin D. Tuberculosis and other mycobacterial diseases. ACCP Pulmonary Board Review Course 2008; 651-665.
198. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low-incidence. *Eur Respir J* 2002;1:765-75.
199. Clancy L. Control of tuberculosis in low-prevalence countries. In: Davies PDO (ed). *Clinical tuberculosis*, 2nd edn. London: Chapman et Hall, 1998: 435-50.
200. World Health Organization. *Tuberculosis: a manual for medical students*. Geneva World Health Organization, WHO/CDS/TB/96.272,2003.

201. 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 Mar;39(3):619-25.
202. Sublett JL. Effectiveness of air filters and air cleaners in allergic respiratory diseases: a review of the recent literature. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011 Oct;11(5):395-402.
203. <http://en.wikipedia.org/wiki/HEPA> (ανάκτ. 30/8/13).
204. Olmsted RN. Pilot study of directional airflow and containment of airborne particles in the size of *Mycobacterium tuberculosis* in an operating room. *Am J Infect Control*. 2008 May;36(4):260-7.
205. Zhang J, Levin R, Angelo R, et al. A radiometry protocol for UVGI fixtures using a moving-mirror type goniometer. *J Occup Environ Hyg*. 2012;9(3):140-8.
206. Xu P, Fisher N, Miller SL. Using computational fluid dynamics modeling to evaluate the design of hospital ultraviolet germicidal irradiation systems for inactivating airborne mycobacteria. *Photochem Photobiol*. 2013 Jul-Aug; 89(4):792-8.
207. http://en.wikipedia.org/wiki/Ultraviolet_germicidal_irradiation (ανάκτ. 30/8/13).
208. Trajman A, Menzies D. Occupational respiratory infections. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 May;16(3):226-34.
209. Brickner PW, Vincent RL. Ultraviolet germicidal irradiation safety concerns: a lesson from the Tuberculosis Ultraviolet Shelter Study: Murphy's Law affirmed. *Photochem Photobiol*. 2013 Jul-Aug;89(4):819-21.
210. Nardell EA, Bucher SJ, Brickner PW, et al. Safety of upper-room ultraviolet germicidal air disinfection for room occupants: results from the Tuberculosis Ultraviolet Shelter Study. *Public Health Rep*. 2008 Jan-Feb;123(1):52-60.
211. Memarzadeh F, Olmsted RN, Bartley JM. Applications of ultraviolet germicidal irradiation disinfection in health care facilities: effective adjunct, but not stand-alone technology. *Am J Infect Control*. 2010 Jun;38(5 Suppl 1):S13-24.
212. Ko G, Burge HA, Nardell EA, Thompson KM. Estimation of tuberculosis risk and incidence under upper room ultraviolet germicidal irradiation in a waiting room in a hypothetical scenario. *Risk Anal*. 2001 Aug;21(4):657-73.
213. Reed NG. The history of ultraviolet germicidal irradiation for air disinfection. *Public Health Rep*. 2010 Jan-Feb;125(1):15-27.

