

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2014 ΤΟΜΟΣ 103 ΤΕΥΧΟΣ 6

ιατρική

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



Θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας
 HPV: Εμβολιασμός και σεξουαλική συμπεριφορά
 Αεριογόνες νεκρωτικές λοιμώξεις μαλακών μορίων
 Σύφιλη: Από τη διάγνωση στην αντιμετώπιση
 Ερωτηματολόγιο-εργαλείο για τους ασθενείς με άνοια
 Ψηφιακή τομοσύνθεση στην ανίχνευση πνευμονικών όζων
 Τα υγειονομικά διατάγματα του Όθωνα

Treatment of psoriatic arthritis
 HPV: Vaccination and sexual behavior
 Gas gangrene necrotic soft tissue infections
 Syphilis: From diagnosis to treatment
 Questionnaire-tool for dementia patients
 Digital tomosynthesis in the detection of pulmonary nodules
 Medical decrees by king Otto of Greece



iatriki

PUBLISHED BIMONTHLY BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

NOVEMBER-DECEMBER 2014 VOLUME 103 No 6

ΙΑΤΡΙΚΗ

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



iatriki

BIMONTHLY PUBLISHED BY THE
SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ, ΣΥΝΤΑΞΗ

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Σεβαστουπόλεως 76, 115 26 Αθήνα
Τηλ. (210) 69 82 950 – 69 94 258

FAX: (210) 69 94 258

e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

www.etaireia-iatrikon-spoudon.org.gr

ΕΚΔΟΤΗΣ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Ιωάννης Καραϊτιανός

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Διαφημίσεις

Εγγραφές συνδρομητών-Επιταγές:



BETA Ιατρικές Εκδόσεις

ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΕΠΕ

ΑΔΡΙΑΝΕΙΟΥ 3 & ΚΑΤΕΧΑΚΗ

115 25 ΑΘΗΝΑ (Ν. ΨΥΧΙΚΟ)

☎ 210-67 14 371 – 67 14 340

FAX: 210-67 15 015

e-mail: betamedarts@otenet.gr

e-shop: www.betamedarts.gr

EN ISO 9001:2000

Υπεύθυνος τυπογραφείου

Α. Βασιλάκου

Αδριανείου 3 – 115 25 Αθήνα

Τηλ. (210) 67 14 340

Εργασίες

Επιστημονική αλληλογραφία

Συνδρομές μελών

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Συνδρομή μελών 60 €

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ 2014

(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 6,5%)

Γιατροί 60 €

Φοιτητές 40 €

Εταιρείες-Οργανισμοί-Βιβλιοθήκες 130 €

Ευρωπαϊκή Ένωση 90 €

Λοιπές Χώρες 120 €

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Ι. Καραϊτιανός

Αντιπρόεδρος

Κ. Μαυραντώνης

Γενικός Γραμματέας

Α. Γαλίνας

Αν. Γενικός Γραμματέας

Κ. Στάμου

Ταμίας

Π. Αθανασίου

Μέλη

Δ. Δημητρουλόπουλος

Α. Ζέτος

Χρ. Καλαντζής

Ι. Καλλιάντος

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης

Α. Πεφάνης

Αν. Διευθύντρια Σύνταξης

Ντ. Τηνιακού

Μέλη

Α. Αδαμόπουλος

Π. Αθανασίου

Α. Αλεξοπούλου

Π. Καλοχαιρέτης

Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη

Ι. Καραϊτιανός

Μ. Καραμάνου

Α. Καραφουλίδου

Α. Κυρούδη-Βούλγαρη

Χ. Κώσταλος

Η. Μυγδάλης

Ν. Παπαντωνίου

Ε. Πέππας

Λ. Ραλλίδης

Γ. Σακοράφας

Κ. Συρίγος

Π. Τζαρδής

EDITED BY THE

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

76, Sevastoupoleos str,
GR-115 26 Athens, Greece

Tel. (+30) 210-69 82 950 – 69 94 258

FAX: (+30) 210-69 94 258

e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

PUBLISHER-DIRECTOR

I. Karaitianos

EDITING

Subscription and
Advertising Enquiries:



BETA Medical Publications

3, ADRIANIΟΥ STR.

GR-115 25 ATHENS -GREECE

☎ +30210-67 14 371 – 67 14 340

FAX: +30210-67 15 015

e-mail: betamedarts@otenet.gr

e-shop: www.betamedarts.gr

EN ISO 9001:2000

Printing supervision

A. Vassilakou

3, Adrianiou str. – GR-115 25 Athens

Tel. (+30) 210-67 14 340

Papers' submission

Scientific correspondence

Fees payment

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

Members' subscription 60 €

2014 ANNUAL SUBSCRIPTION

(VAT 6,5% included)

Greece

Personal edition 60 €

Student edition 40 €

Library edition 130 €

European Union 90 €

Other Countries 120 €

ADVISORY BOARD

President

I. Karaitianos

Vice President

K. Mavrandonis

Secretary General

A. Galinas

Dep. Secretary General

K. Stamou

Treasurer

P. Athanassiou

Members

D. Dimitroulopoulos

A. Zetos

Chr. Kalantzis

I. Kalliatos

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

A. Pefanis

Dep. Editor in Chief

D. Tiniakos

Members

A. Adamopoulos

P. Athanassiou

A. Alexopoulou

P. Kalocheritis

A. Karaitianou-Velonaki

I. Karaitianos

M. Karamanou

A. Karafoulidou

A. Kiroudi-Voulgari

Ch. Kostalos

H. Migdalis

N. Papantoniou

Th. Peppas

L. Rallidis

G. Sakorafas

K. Syrigos

P. Tzardis

Περιεχόμενα

Ανασκοπήσεις

Ψωριασική αρθρίτιδα: Θεραπευτικές εξελίξεις και θεραπευτικά κενά.
Π. Αθανασίου 315

Ο εμβολιασμός έναντι του ιού των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων (HPV): Επηρεάζει τη σεξουαλική συμπεριφορά των εφήβων γυναικών; *Α. Βαρυτιμιάδη, Χρ. Γουδέλη, Ι. Δαληβίγκας* 325

Αεριογόνες νεκρωτικές λοιμώξεις μαλακών μορίων. *Α. Καμπαρούδης* 329

Σύφιλη: Από τη διάγνωση στην αντιμετώπιση. *Γ.Δ. Τσέτσιλα, Ε.Γ. Ταμπουρατζή, Η.Β. Νικολαΐδου* 336

Ερευνητικές εργασίες

Δημιουργία και εγκυροποίηση ερωτηματολογίου-εργαλείου για τους ασθενείς σε τελικό στάδιο άνοιας «Κλινική Δοκιμασία Γάτος».
Γρ. Τσουκαλάς, Σ. Μπουρέλια, Α. Γαλανός, Β. Καλογήρου, Στ. Γιάτσιου, Κ. Φούντα, Ε. Ηλιάδου, Π. Γάτου, Ι. Γεωργούση, Α. Μάρκελος, Ρ. Μουντεάνου-Μπαρπιέρ, Φ. Καραχάλιου, Α.Μ. Ξάνθη, Ε. Μαυρογιαννάκη, Γ. Γάτος, Ό. Ρεπανά, Α. Αντωνίου, Κ. Σταθάκης, Κ. Γάτος 348

Συγκριτική μελέτη της ευαισθησίας της ψηφιακής τομοσύνθεσης και της ακτινογραφίας θώρακος στην ανίχνευση πνευμονικών όζων.
Δ. Τσιόλιας, Ι. Καλογερόπουλος, Α. Κουρέας, Β. Κουτουλίδης, Ξ. Παπαχααραλάμπους 359

Ιστορία της Ιατρικής

Τα υγειονομικά διατάγματα του Όθωνα.
Γ.Α. Ρηγάτος 367

Contents

Reviews

Psoriatic arthritis: Therapeutic developments and therapeutic opportunities. *P. Athanassiou* 315

Vaccination against human papillomavirus (HPV): Does it affect the sexual behavior of female adolescents? *A. Varytimiadi, Chr. Goudeli, J. Dalivigkas* 325

Gas gangrene necrotic soft tissue infections. *A. Kamparoudis* 329

Syphilis: From diagnosis to treatment.
G.D. Tsetsila, E.G. Tampouratzi, E.B. Nicolaidou 336

Original papers

Creation and validation of a questionnaire-tool for end stage dementia patients "Clinical Trial Gatos".
Gr. Tsoucalas, S. Bourelia, A. Galanos, V. Kalogirou, S. Giatsiou, K. Founta, E. Eliadou, P. Gatou, I. Georgousi, A. Markelos, R. Munteanu-Barbier, F. Charachaliou, A.M. Ksanthi, E. Mavrogiannaki, G. Gatos, O. Repana, A. Antoniou, K. Stathakis, K. Gatos 348

Comparison between chest digital tomosynthesis and chest radiography in the detection of pulmonary nodules.
D. Tsiolias, I. Kalogeropoulos, A. Koureas, V. Koutoulidis, X. Papaharalampous 359

History of Medicine

Medical decrees by king Otto of Greece.
G.A. Rigatos 367

Iatriki 2014, 103(6):315–324

Iatriki 2014, 103(6):315–324

Ψωριασική αρθρίτιδα Θεραπευτικές εξελίξεις και θεραπευτικά κενά

Π. Αθανασίου

Ρευματολογική Κλινική, ΓΝ Θεσσαλονίκης «Άγιος Πάυλος», Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) είναι οροαρνητική σπονδυλαρθρίτιδα που χαρακτηρίζεται από προσβολή του μυοσκελετικού συστήματος και ψωριασικές βλάβες στο δέρμα. Η θεραπεία της ΨΑ περιλαμβάνει τη χορήγηση ΜΣΑΦ, στεροειδών, τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων και βιολογικών παραγόντων. Τα ΜΣΑΦ που χρησιμοποιούνται είναι η δικλοφαινάκη στην κλασική και στη νέα της μορφή, της υποδόρια χορηγούμενης συριγγοφύσιγγας σε πυκνό διάλυμα, η ναπροξάινη, η ιβουπροφαίνη και οι επιλεκτικοί αναστολείς της κυκλοοξυγονάσης-2. Τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα που είναι η μεθοτρεξάτη, η σουλφασαλαζίνη, η κυκλοσπορίνη και η λεφλουνομίδη. Οι βιολογικοί παράγοντες που εφαρμόζονται στην ΨΑ είναι οι TNF αναστολείς, ινφλιξιμάμπη, ετανεροσέπτη, ανταλιμουμάμπη, γκολιμουμάμπη και πεγκυλιωμένη σεροτολιτσουμάμπη, ο αναστολέας της ιντερλευκίνης 12/23 οστεκινουμάμπη, οι αναστολείς της ιντερλευκίνης-17 σεκουκινουμάμπη και ιξεκιζουμάμπη, ο αναστολέας του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-17 μπρονταλουμάμπη, η απρεμιλάστη και ο αναστολέας της κινάσης Janus τοφασιτινίμπη. Οι βιολογικοί παράγοντες που εφαρμόζονται στην ΨΑ βελτιώνουν τα συμπτώματα από το μυοσκελετικό και το δέρμα, τη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής και μπορεί να τροποποιούν την πορεία της νόσου. Καθώς οι ερευνητές εστιάζουν στην ανοσοπαθογένεια της νόσου νέοι θεραπευτικοί παράγοντες εισέρχονται στη θεραπευτική της ΨΑ. Σήμερα συζητείται η εφαρμογή της έννοιας του στενού ελέγχου της νόσου – *treat to target*, ενώ τη βιβλιογραφία απασχολεί η απόσυρση των βιολογικών παραγόντων όταν η νόσος ανταποκρίνεται στη θεραπευτική αγωγή με ταυτόχρονη διατήρηση της θεραπευτικής απόκρισης.

Λέξεις ευρετηρίου Αρθρίτιδα, ψωρίαση, βιολογικοί παράγοντες, TNF αναστολείς.

Αλληλογραφία: Π. Αθανασίου, Εθνικής Αντιστάσεως 161, 551 34 Θεσσαλονίκη
e-mail: pathanassiou@yahoo.gr

Psoriatic arthritis Therapeutic developments and therapeutic opportunities

P. Athanassiou

Rheumatologic Department, “St. Paul” General Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT Psoriatic arthritis (PsA) is a seronegative spondylarthritis characterized by musculoskeletal and skin involvement. It is an autoimmune disease. PsA is treated by the administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), steroids, disease modifying agents and biological agents. NSAIDs which are administered include diclofenac in its classic and new formulation administered sc in a concentrated solution, naproxen, ibuprofen and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Disease modifying agents are methotrexate in its oral and parenteral formulation, sulfasalazine, cyclosporine and leflunomide. Biological agents administered in PsA are the TNF inhibitors infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab and pegylated certolizumab, interleukin 12/23 inhibitor ustekinumab, interleukin-17 inhibitors, secukinumab and ixekizumab, interleukin-17 receptor inhibitor brodalumab, apremilast and Janus kinase inhibitor tofacitinib. Biological agents administered to PsA patients improve musculoskeletal and skin symptoms, functionality, and quality of life and may modify the course of the disease. As researchers home in on disease immunopathogenesis new therapeutic aims and therapeutic agents appear in PsA therapeutics. Today the concept of treat to target is discussed in PsA therapeutics as well as biological agent withdrawal with remission maintenance.

Key words Psoriatic arthritis, psoriasis, biological agents, TNF inhibitors.

Corresponding author: P. Athanassiou, 161 Ethnikis Antistaseos street, GR-551 34 Thessaloniki, Greece
e-mail: pathanassiou@yahoo.gr

1. Εισαγωγή

Η ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) είναι οροαρνητική σπονδυλαρθρίτιδα. Χαρακτηρίζεται από την προσβολή του δέρματος και του ερειστικού συστήματος.¹ Στο δέρμα εμφανίζεται το εξάνθημα της ψωρίασης. Στο ερειστικό σύστημα εμφανίζεται προσβολή των ενθέσεων, των αρθρώσεων και της σπονδυλικής στήλης.

Στις περισσότερες των περιπτώσεων η εμφάνιση της ψωρίασης προηγείται της εμφάνισης της ψωριασικής αρθρίτιδας, μπορεί όμως και να προηγείται η αρθρίτιδα ή να εμφανίζονται ταυτόχρονα. Η ΨΑ είναι νόσημα που προσβάλλει ως 1% των ατόμων στον γενικό πληθυσμό και 20–30% των ασθενών με ψωρίαση.²

Στην παθογένεια της ΨΑ συμμετέχει διαταραχή του ανοσιακού συστήματος. Σήμερα, υπάρχουν πολλοί παράγοντες που συμβάλλουν στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΨΑ που τροποποιούν την άνοση απόκριση ή στοχεύουν στόχους του ανοσιακού συστήματος.^{3,4} Οι παράγοντες αυτοί έχουν μεταβάλει το θεραπευτικό τοπίο. Συμβάλλουν στην πρόληψη της αναπηρίας που σχετίζεται με τη νόσο, βελτιώνουν την ποιότητα ζωής και ενδέχεται να μεταβάλλουν την πορεία της νόσου. Οι παράγοντες αυτοί αντιμετωπίζουν θεραπευτικά τα προβλήματα του ερειστικού συστήματος αλλά βελτιώνουν και το εξάνθημα της ψωρίασης. Η διαρκής ερευνητική δραστηριότητα στην παθογένεια της ΨΑ συμβάλλει στην εμφάνιση νέων παραγόντων που μπορεί να χρησιμοποιηθούν θεραπευτικά για τη νόσο.^{3,4} Η θεραπευτική επίδραση των παραγόντων αυτών που στοχεύουν στο ανοσιακό σύστημα οδηγεί στη βαθύτερη και πληρέστερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου. Επιπρόσθετα δημιουργεί νέα ερωτήματα όσον αφορά στη συγχρόνηση διαφόρων θεραπευτικών παραγόντων και αντιμετωπίζει τη συννοσηρότητα που χαρακτηρίζει την ψωριασική αρθρίτιδα.⁵

2. Θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας

Η θεραπεία της ΨΑ περιλαμβάνει τη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, στεροειδών, τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων και βιολογικών παραγόντων⁶ (εικ. 1). Οι βιολογικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΨΑ είναι οι TNF αναστολείς ινφλιξimάμπη,



Εικόνα 1. Θεραπεία ψωριασικής αρθρίτιδας

ετανερσέπτη, ανταλιμουμάμπη, γκολιμουμάμπη και πεγκυλιωμένη σερτολιτσουμάμπη, ο αναστολέας των ιντερλευκινών 12/23 ουστεκινουμάμπη και οι αναστολείς της ιντερλευκίνης-17 σεκουκινάμπη και ιξεκιζουμάμπη, ο αναστολέας του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-17 μπρονταλουμάμπη, η απρεμιλάστη και ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της κινάσης Janus τοφασιτινίμπη.

Οι παράγοντες αυτοί χρησιμοποιούνται για την αναστολή της ενεργότητας της νόσου, για τη βελτίωση των συμπτωμάτων από το ερειστικό σύστημα και το δέρμα και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.^{7,8}

2.1. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Αποτελούσαν τη βάση της θεραπείας πριν από την έλευση των βιολογικών παραγόντων. Σήμερα, χρησιμοποιούνται ως αρχική θεραπεία για τη νόσο, μαζί με τοπικούς θεραπευτικούς παράγοντες για τις δερματικές εκδηλώσεις.^{8,9} Αντιμετωπίζουν τον πόνο και τη φλεγμονή στις αρθρώσεις, αλλά υπάρχουν σήμερα δεδομένα που υποστηρίζουν ότι μπορεί να τροποποιούν και την πορεία της νόσου. Σε αρκετούς ασθενείς η προσέγγιση αυτή είναι αρκετή για τον έλεγχο των εκδηλώσεων της νόσου. Ωστόσο, υπάρχουν ασθενείς που εμφανίζουν επιδείνωση της ψωρίασης με τα ΜΣΑΦ. Στους ασθενείς αυτούς πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτική κατηγορία ΜΣΑΦ. Για τους ασθενείς που έχουν πρωινή δυσκαμψία, η βέλτιστη ώρα χορήγησης ΜΣΑΦ είναι μετά το βραδινό γεύμα και το πρωί με την αφύπνιση. Η λήψη ΜΣΑΦ με το φαγητό μπορεί να ελαττώσει τα συμπτώματα από το πεπτικό, ιδιαίτερα τα γαστρικά συμπτώματα. Οποιοδήποτε ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον γαστρικό βλεννογόνο και τελικά έλκη και αιμορραγία όταν λαμβάνεται για μακρό χρονικό διάστημα. Οι επιλεκτικοί αναστολείς της κυκλοοξυγονάσης-2 σχετίζονται με μικρότερη επίπτωση γαστρικών ελκών.¹⁰

2.1.1. Ινδομεθακίνη. Η ινδομεθακίνη θεωρείται ιδιαίτερα αποτελεσματική για την αντιμετώπιση του ήπιου ως μέτριου πόνου. Θεωρείται ότι αναστέλλει τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις και τον πόνο αναστέλλοντας την ενεργότητα της κυκλοοξυγονάσης, με αποτέλεσμα ελάττωση της σύνθεσης των προσταγλανδινών.

2.1.2. Ιβουπροφαίνη. Χρησιμοποιείται για την ανακούφιση από ήπιο ως μέτριο πόνο. Αναστέλλει φλεγμονώδεις αντιδράσεις και τον πόνο ελαττώνοντας την ενεργότητα της κυκλοοξυγονάσης, με αποτέλεσμα ελάττωση της σύνθεσης των προσταγλανδινών.

2.1.3. Ναπροξαίνη. Χρησιμοποιείται για την ανακούφιση από ήπιο ως μέτριο πόνο. Αναστέλλει φλεγμονώδεις αντιδράσεις με την ελάττωση της δραστηριότητας της κυκλοοξυγονάσης με αποτέλεσμα ελάττωση της σύνθεσης των προσταγλανδινών.

2.1.4. Δικλοφαινάκη. Είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του πόνου και της φλεγμονής. Αναστέλλει τη δραστηριότητα της κυκλοοξυγονάσης με αποτέλεσμα αναστολή της σύνθεσης προδρόμων ουσιών της προσταγλανδίνης. Σήμερα υπάρχει διαθέσιμη μορφή της δικλοφαινάκης με υψηλή περιεκτικότητα του φαρμάκου σε συριγγοφύσιγγα για υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση.

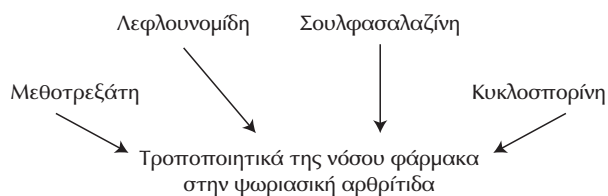
2.2. Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου και της φλεγμονής που χαρακτηρίζει τη νόσο. Η χρήση τους περιορίζεται από την πιθανότητα υποτροπής της ψωρίασης με τη διακοπή τους.^{11,12}

2.3. Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα

Τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα χρησιμοποιούνται για την αναστολή της ενεργότητας της νόσου σε μέτρια ως σοβαρή ΨΑ (εικ. 2). Έχουν ισχυρή ανοσοτροποποιητική δράση και μπορεί να επιδρούν θεραπευτικά και στα συμπτώματα του ερειστικού συστήματος αλλά και στο δερματικό εξάνθημα της ψωρίασης. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι η μεθοτρεξάτη, η σουλφασαλαζίνη, η κυκλοσπορίνη και η λεφλουνομίδη.

2.3.1. Μεθοτρεξάτη. Χρησιμοποιείται ως θεραπεία στην ψωριασική αρθρίτιδα. Είναι ιδιαίτερα αποτε-



Εικόνα 2. Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα στην ψωριασική αρθρίτιδα

λεσματική και μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο που σχετίζεται με τη νόσο.¹³ Χρησιμοποιείται είτε από του στόματος είτε υποδορίως και φαίνεται ότι βελτιώνει την ενεργότητα της νόσου αποτελώντας θεραπεία βάσης όσον αφορά στη χρήση των βιολογικών παραγόντων.¹⁴ Έχει παρατηρηθεί δυσανεξία στη μεθοτρεξάτη σε ασθενείς με ΨΑ.¹⁵ Η μεθοτρεξάτη ελαττώνει τη φλεγμονή αυξάνοντας την απελευθέρωση αδενοσίνης, ισχυρού αντιφλεγμονώδους παράγοντα στις θέσεις φλεγμονής. Συχνά η μεθοτρεξάτη χρησιμοποιείται ως αρχική θεραπεία σε μέτρια ως σοβαρή ΨΑ. Ελαττώνει την ευαισθησία και το οίδημα των αρθρώσεων και καταστέλλει τις δερματικές εκδηλώσεις. Σε πρόσφατη μελέτη η μεθοτρεξάτη δεν βρέθηκε να τροποποιεί την ενεργότητα της νόσου στους 6 μήνες, αν και οι παράγοντες σφαιρικής εκτίμησης της νόσου βελτιώθηκαν. Σε άλλη μελέτη η μεθοτρεξάτη βρέθηκε να ελαττώνει τη φλεγμονή των αρθρώσεων. Η προσθήκη μεθοτρεξάτης στους βιολογικούς παράγοντες φαίνεται να ελαττώνει την εμφάνιση αντισωμάτων έναντι των TNF αναστολέων. Φαίνεται ακόμη ότι η μεθοτρεξάτη αυξάνει τα θεραπευτικά επίπεδα της ινφλιξιμάμπης και της ανταλιμουμάμπης. Επίσης, η μεθοτρεξάτη ελαττώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ψωρίαση ή ψωριασική αρθρίτιδα. Έτσι, η προσθήκη μεθοτρεξάτης στη θεραπεία με TNF αναστολείς μπορεί να προσφέρει πρόσθετα κλινικά οφέλη. Η μεθοτρεξάτη έχει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Είναι τερατογόνος και προκαλεί αποβολές, αντενδείκνυται σε γυναίκες που κυοφορούν, ή προσπαθούν να συλλάβουν, και στον θηλασμό. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με αλκοολισμό, αλκοολική νόσο ήπατος, άλλες χρόνιες ηπατικές νόσους, ανοσοανεπάρκεια ή νοσήματα του αίματος.¹⁶ Δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα, κίρρωση, λευκοπενία ή θρομβοπενία. Σε ασθενείς που λαμβάνουν τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη ή ορισμένα είδη ΜΣΑΦ μπορεί να παρατηρηθούν αλληλεπιδράσεις με τη μεθοτρεξάτη.

2.3.2. Σουλφασαλαζίνη. Έχει μελετηθεί σε αρκετές κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΨΑ. Παρατηρήθηκε βελτίωση κλινικών παραμέτρων όπως η πρωινή δυσκαμψία και ο αριθμός επώδυνων αρθρώσεων, αλλά οι δερματικές εκδηλώσεις δεν βελτιώθηκαν.^{17,18} Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες με κυριότερες αυτές από το πεπτικό. Η χρήση της σουλφασαλαζίνης αντενδείκνυται σε ασθενείς με εντερική απόφραξη ή απόφραξη ουρητήρων, σε πορφυρία, υπερευαισθησία στη σουλφασαλαζίνη, άλλες σουλφοναμίδες ή σαλικυλικά. Χρειάζεται προσοχή όταν χορηγείται σε ασθενείς που θηλάζουν, σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική βλάβη, σοβαρή αλλεργία, βρογχικό άσθμα ή νόσους του αίματος.

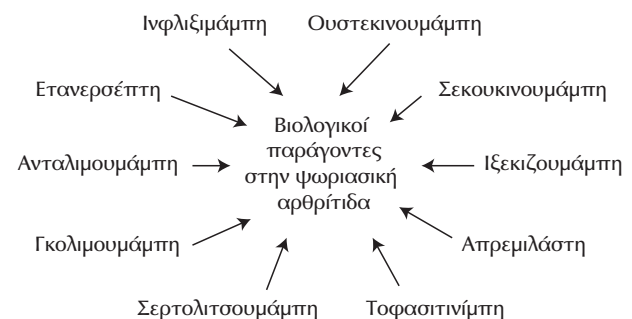
2.3.3. Κυκλοσπορίνη. Η χορήγηση κυκλοσπορίνης έχει δείξει ότι σχετίζεται με κλινικό όφελος όσον αφορά στις δερματικές εκδηλώσεις της ψωρίασης, την περιφερική αρθρίτιδα και τα συμπτώματα από τον αξονικό σκελετό σε ασθενείς με ΨΑ.^{19,20} Δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις ότι ελαττώνει τις ακτινολογικές αλλοιώσεις. Αντενδείκνυται σε ασθενείς υπό φωτοθεραπεία, υπό ανοσοκαταστολή, υπό ακτινοβολία, σε ασθενείς με παθολογική νεφρική λειτουργία, μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση και κακοήθεια. Δεν πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες και πρέπει να χορηγείται σε κυοφορούσες μόνο αν το όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από τους κινδύνους για το έμβryo που είναι πρόωρος τοκετός και μικρό βάρος γεννήσεως. Μπορεί να είναι νεφροτοξική και μπορεί να προκαλέσει ηπατοτοξικότητα. Η αρτηριακή πίεση και οι εργαστηριακές παράμετροι της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας πρέπει να παρακολουθούνται, αρχικά σε εβδομαδιαία και ακολούθως σε μηνιαία βάση. Μπορεί να προκαλέσει λεμφοϋπερπλαστικές κακοήθειες και μη μελανωματικούς καρκίνους του δέρματος. Μεταβολίζεται μέσω του κυτοχρώματος P450 και αλληλεπιδρά με πολλούς παράγοντες όπως οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, τα αντιβιοτικά, τα αντιμυκητιασικά και ο χυμός grapefruit. Προκαλεί υπέρταση, κεφαλαλγία, τρόμο, ανοσοκαταστολή, ναυτία, υπερπλασία ούλων, υπερλιπιδαιμία και υπερτρίχωση.

2.3.4. Λεφλουνομίδη. Το αντιφλεγμονώδες φάρμακο λεφλουνομίδη χορηγούμενο σε ασθενείς με ΨΑ σχετίστηκε με βελτίωση της ψωριασικής αρθρίτιδας και της ποιότητας ζωής και μέτρια αλλά σημαντική βελτίωση της ψωρίασης, όπως αυτή εκτιμή-

θηκε με τον δείκτη PASI (Psoriasis Area and Severity Index).²¹⁻²³ Η λεφλουνομίδη αντενδείκνυται σε κυοφορούσες ασθενείς ή ασθενείς που είναι πιθανό να συλλάβουν, εκτός αν χρησιμοποιηθεί επαρκής αντισυλληπτική μέθοδος, καθώς μπορεί να προκαλέσει εμβρυικό θάνατο και συγγενείς ανωμαλίες. Έχει παρατηρηθεί ηπατική βλάβη σε μερικές περιπτώσεις. Χρειάζεται προσοχή όταν συγχωρηγείται με μεθοτρεξάτη, που μπορεί επίσης να είναι ηπατοτοξική και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Δεν ενδείκνυται σε περιπτώσεις βαριάς ανοσοανεπάρκειας, δυσπλασίας μυελού ή σοβαρών λοιμώξεων. Η λεφλουνομίδη μπορεί να προκαλέσει διάρροια, ναυτία και αρτηριακή υπέρταση.

2.4. Βιολογικοί παράγοντες

Οι βιολογικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται με καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της ΨΑ που δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση ΜΣΑΦ και τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων (εικ. 3). Ωστόσο, υπάρχουν ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση των TNF αναστολέων όσον αφορά στα συμπτώματα είτε από το ερειστικό σύστημα είτε από το δέρμα. Ακόμη, η συνεχής ερευνητική δραστηριότητα στην ανοσοπαθγένεια της ψωρίασης και της ΨΑ έχουν οδηγήσει στην εύρεση και άλλων θεραπευτικών στόχων στα νοσήματα αυτά και στην ανακάλυψη άλλων παραγόντων που στοχεύουν αυτούς τους θεραπευτικούς στόχους. Έτσι, στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΨΑ χρησιμοποιούνται ο αναστολέας ιντερλευκίνης 12/23 ουστεκινουμάμμη, οι αναστολείς ιντερλευκίνης-17 σεκουκινουμάμμη και ιξεκιζουμάμμη, ο αναστολέας του υποδοχέα ιντερλευκίνης-17 μπρονταλουμάμμη, η απρεμιλάστη και δοκιμάζεται ο αναστολέας της κινάσης Janus τοφασιτινίμμη.



Εικόνα 3. Βιολογικοί παράγοντες στη θεραπευτική της ψωριασικής αρθρίτιδας

2.4.1. TNF αναστολείς. Οι αντι-TNFα παράγοντες χρησιμοποιούνται με επιτυχία στην αντιμετώπιση της ενεργού ΨΑ που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με ΜΣΑΦ και τροποποιητικά της νόσου φάρμακα. Οι αντι-TNFα παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας είναι η ινφλιξιμάμπη, η ετανερσέπτη, η ανταλιμουμάμπη, η γκολιμουμάμπη και η πεγκυλιωμένη σερτολιτσουμάμπη. Οι αντι-TNFα παράγοντες βελτιώνουν το δερματικό εξάνθημα της ψωρίασης, την περιφερική αρθρίτιδα, την ποιότητα ζωής και τη λειτουργικότητα. Είναι πολύ σημαντικό ότι επιβραδύνουν ή προλαμβάνουν τη δομική βλάβη στις περιφερικές αρθρώσεις. Κατ' αντίθεση με τα παραδοσιακά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, οι TNFα αναστολείς είναι αποτελεσματικοί στη θεραπεία της ενθεσίτιδας, της δακτυλίτιδας και της αξονικής νόσου της σπονδυλικής στήλης. Οι TNF αναστολείς ινφλιξιμάμπη, ετανερσέπτη, ανταλιμουμάμπη, γκολιμουμάμπη και πεγκυλιωμένη σερτολιτσουμάμπη έχουν κοινά προβλήματα ασφάλειας λόγω του κοινού μηχανισμού δράσης. Αυξάνουν τον κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων και μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές λοιμώξεις με αποτέλεσμα εισαγωγή στο νοσοκομείο ή θάνατο. Δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας σε ασθενή με ενεργό λοίμωξη, ενώ ζώντα εμβόλια δεν θα πρέπει να συγχωρηγούνται. Ο κίνδυνος λοίμωξης είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς >65 ετών ή σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή ή συννοσηρότητα. Μπορεί να παρατηρηθεί ενεργοποίηση λανθάνουσας φυματίωσης και μπορεί να ενεργοποιηθεί ηπατίτιδα Β. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για φυματίωση και ηπατίτιδα Β πριν από τη χορήγηση των TNFα αναστολέων. Σε περίπτωση κύησης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο αν είναι απαραίτητοι. Η χρήση τους σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Με προσοχή επίσης θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με απομυελινωτικά νοσήματα και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί επιδείνωση της ψωρίασης ή de novo εμφάνισή της. Σπάνια, μπορεί να εμφανισθεί διαταραχή δίκην λύκου.

2.4.1.1. Ινφλιξιμάμπη. Η μελέτη IMPACT (The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial) (IMPACT) έδειξε σημαντικό όφελος από τη χορήγηση ινφλιξιμάμπης, που είναι χημειοκίνητο αντι-TNFα μονοκλωνικό αντίσωμα, έναντι του εικονικού

φαρμάκου, όσον αφορά στη βελτίωση της αρθρίτιδας, δακτυλίτιδας, ενθεσίτιδας και της ψωρίασης μετά από 14–50 εβδομάδες.²⁴ Η μακρότερη χορήγηση είχε ως αποτέλεσμα σταθερή βελτίωση στα αρθρικά και δερματικά συμπτώματα και αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης της νόσου.^{25,26} Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της ινφλιξιμάμπης ήταν ήπιες ή μέτριας βαρύτητας. Μετά 2 έτη θεραπείας, η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν λοίμωξη του ανωτέρου αναπνευστικού. Η ινφλιξιμάμπη είναι ο μόνος αντι-TNFα παράγοντας που χορηγείται με *iv* έγχυση, σε δόση εξαρτώμενη από το βάρος. Δόσεις ινφλιξιμάμπης >5 mg/kg αντενδείκνυνται σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Η ινφλιξιμάμπη αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με υπερευαισθησία στις πρωτεΐνες ποντικών. Λιγότερο από 1% των ασθενών εμφανίζουν σοβαρή αντίδραση στην ενδοφλέβια έγχυση του φαρμάκου.

2.4.1.2. Ετανερσέπτη. Είναι πρωτεΐνη σύντηξης διαλυτού υποδοχέα TNF συνδεδεμένη με ανθρωπίνο ανοσοσφαιρίνη Fc. Η ετανερσέπτη είναι ψευδοϋποδοχέας (decoy receptor) του TNF και είναι ο πρώτος αναστολέας TNF που αναφέρθηκε ότι ωφελεί τους ασθενείς με ΨΑ. Σε μελέτη 12 εβδομάδων βρέθηκε ότι η ετανερσέπτη είναι αποτελεσματική στην ΨΑ και την ψωρίαση, καθώς σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός ασθενών που έλαβε ετανερσέπτη πέτυχε βελτίωση των δεικτών PsARC, ACR20 και PASI από αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.²⁷ Σε άλλη μελέτη η ετανερσέπτη ελάττωσε σημαντικά την ενεργότητα της νόσου, βελτίωσε τα αρθρικά συμπτώματα, ελάττωσε τις ψωριασικές βλάβες και ανέστειλε την ακτινολογική εξέλιξη σε ασθενείς με ΨΑ.²⁸ Διετείς μελέτες παρακολούθησης έδειξαν σταθερή αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης και βελτίωση της έκβασης όσον αφορά στη λειτουργικότητα. Ασθενείς που έλαβαν ετανερσέπτη στη μελέτη PRESTA (Psoriasis Randomized Etanercept Study in Subjects with Psoriatic Arthritis) είχαν σημαντική βελτίωση στο δέρμα, τις αρθρώσεις και την ποιότητα ζωής.²⁷ Μια μικρή μελέτη παρατήρησης έδειξε ότι η ετανερσέπτη βελτιώνει τις αξονικές εκδηλώσεις της ΨΑ. Η ετανερσέπτη ήταν καλά ανεκτή, με λίγες ήπιες ή μέτριας βαρύτητας ανεπιθύμητες ενέργειες, εκ των οποίων οι συνηθέστερες ήταν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης και λοιμώξεις ανωτέρου αναπνευστικού.

2.4.1.3. *Ανταλιμουμάμπη*. Είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντι-TNF α αντίσωμα. Στη μελέτη ADEPT (Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial) η θεραπεία με ανταλιμουμάμπη είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερες ανταποκρίσεις κατά ACR20 και σημαντική αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης των δομικών βλαβών συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο μετά 24 εβδομάδες.²⁹ Η ακτινολογική εξέλιξη των βλαβών ανεστάλη και η κλινική βελτίωση διατηρήθηκε στους περισσότερους ασθενείς στις 48 και 144 εβδομάδες.³⁰ Επιπρόσθετα, η ανταλιμουμάμπη ελάττωσε σημαντικά την έκταση των ψωριασικών βλαβών του δέρματος και βελτίωσε τη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής. Η ανταλιμουμάμπη είναι γενικά καλά ανεκτή, με τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες να είναι ήπιες ή μέτριας βαρύτητας. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στην περιοχή της ένεσης ήταν συχνές στις κλινικές μελέτες, αλλά οι περισσότερες ήταν ήπιες και δεν απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια των 2 ετών έκθεσης στην ανταλιμουμάμπη, οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, ρινοφαρυγγίτιδα και ιγμορίτιδα, ενώ βαριές λοιμώξεις και κακοήθειες ήταν ασυνήθεις.

2.4.1.4. *Γκολιμουμάμπη*. Είναι ένα ανθρώπινο αντι-TNF α αντίσωμα που χορηγείται κάθε 4 εβδομάδες ως υποδόρια ένεση σε δόσεις 50–100 mg. Έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει σημαντικά τα συμπτώματα^{31,32} και σε μελέτη 5ετούς χορήγησης ότι αναστέλλει την ακτινολογική πρόοδο της ΨΑ.³¹

2.4.1.5. *Πεγκυλιωμένη σερτολιτσομαμπή*. Η σερτολιτσομαμπή είναι ένας νέος TNF αναστολέας που αποτελείται από πεγκυλιωμένο εξανθρωποποιημένο Fab τμήμα. Η δομή αυτή μπορεί να βοηθήσει στην αποφυγή επιδράσεων, όπως η εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα ή το αντίσωμα κυτταροτοξικότητα ή απόπτωση. Η σερτολιτσομαμπή είναι ο μοναδικός TNF αναστολέας που δεν σκοτώνει ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα με απόπτωση.³³ Το προφίλ ασφάλειας της σερτολιτσομαμπής είναι ίδιο με αυτό των λοιπών TNF αναστολέων. Είναι ένας πεγκυλιωμένος TNF αναστολέας που έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικός στην αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η πεγκυλιωμένη σερτολιτσομαμπή εγκρίθηκε από τον FDA τον Σεπτέμβριο του 2013 για την ενεργό ΨΑ. Η μελέτη RAPID-PsA, μια πολυκεντρική, ελεγχόμενη, διπλά τυφλή, με-

λέτη φάσης 3, σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της πεγκυλιωμένης σερτολιτσομαμπής σε 409 ασθενείς με ενεργό εξελισσόμενη ΨΑ, που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με DMARDs. Μεταξύ των ασθενών 20% είχαν λάβει έναν άλλο TNF αναστολέα.³⁴ Τη 12η εβδομάδα η ανταπόκριση ACR20 ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για τους ασθενείς που έλαβαν σερτολιτσομαμπή σε σχέση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με τη βελτίωση να αρχίζει από την 1η εβδομάδα. Βελτίωση παρατηρήθηκε στις ψωριασικές βλάβες του δέρματος, στην ενθεσίτιδα, τη δακτυλίτιδα και την ονυχία. Την 24η εβδομάδα σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός ασθενών που έλαβε σερτολιτσομαμπή πέτυχε ανταπόκριση PASI75 σε σχέση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.³⁵ Οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως έναν άλλον TNF αναστολέα ανταποκρίθηκαν με τον ίδιο τρόπο, τη 12η και 24η εβδομάδα, σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν ανταποκριθεί στα DMARDs. Σε άλλη μελέτη παρατηρήθηκε αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης στους ασθενείς που έλαβαν σερτολιτσομαμπή.³⁶

2.4.2. *Βιολογικοί παράγοντες με άλλον τρόπο δράσης*. Παρά την πρόοδο στη θεραπεία, υπάρχουν ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στα κλασικά DMARDs και στους TNF αναστολείς ή στους οποίους υπάρχει απώλεια αποτελεσματικότητας με την πάροδο του χρόνου. Λόγω αυτής της ανάγκης αλλά και της περαιτέρω πρόοδου στην ανοσοπαθολογία της ΨΑ έχουν ανακαλυφθεί νέοι θεραπευτικοί στόχοι και νέες τάξεις φαρμάκων.^{37–39} Για παράδειγμα, μια μελέτη υπέδειξε ότι η ιντερλευκίνη-23 μπορεί να έχει ρόλο κλειδί στην παθογένεια της αρθρίτιδας που συνοδεύεται από ενθεσίτιδα, όπως η ΨΑ. Έτσι, σε μοντέλο αρθρίτιδας σε ζώο, υποομάδα T-κυττάρων στην ένθεση, είχαν την ικανότητα να ανταποκρίνονται στην ιντερλευκίνη-23, με επαγωγή της αύξησης άλλων διαμεσολαβητών της φλεγμονής, όπως η ιντερλευκίνη-6, η ιντερλευκίνη-17 και η ιντερλευκίνη-22. Το μοντέλο αυτό αρθρίτιδας σε ζώο, έχει χαρακτηριστικά παρόμοια με την ΨΑ στον άνθρωπο, όπως η ενθεσίτιδα, ο σχηματισμός οστού στην ένθεση και η φλεγμονή της αορτικής βαλβίδας και της αορτής. Επιπρόσθετα, η συνεχής ερευνητική δραστηριότητα στην ανοσοπαθολογία της ψωρίασης και της ΨΑ έχει οδηγήσει στην ανεύρεση και άλλων βιολογικών παραγόντων που ως στόχο έχουν θεραπευτικούς στόχους

στο ανοσοποιητικό σύστημα και σκοπό τη θεραπευτική αντιμετώπιση των νοσημάτων αυτών.³⁹

2.4.2.1. Ουστεκινουμάμπη – Ο αναστολέας *ιντερλευκινών 12/23*. Η *ιντερλευκίνη-12* είναι φλεγμονογόνος κυτταροκίνη που συμμετέχει στη διαφοροποίηση των αδιαφοροποίητων Τ-κυττάρων σε βοηθητικά Τ κύτταρα Th-1. Η *ιντερλευκίνη-23* καθιστά δυνατό τον πολλαπλασιασμό των Th-17 θετικών κυττάρων που παράγουν *ιντερλευκίνη-17* και άλλες κυτταροκίνες. Μελέτες έχουν δείξει σημαντικό ρόλο της *ιντερλευκίνης-23* και της *ιντερλευκίνης-17* στην παθογένεια της ψωρίασης. Η ουστεκινουμάμπη (*ustekinumab*) είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της p40 υποομάδας των *ιντερλευκινών 12* και *23* και είναι εγκεκριμένη σε πολλές χώρες για τη θεραπεία της ΨΑ. Σε 2 σημαντικές πολυκεντρικές τυχαίοποιημένες μελέτες φάσης 3, PSUMMIT I και PSUMMIT II, η ουστεκινουμάμπη χορηγούμενη υποδόρια φάνηκε ότι σχετίζεται με σημαντικά καλύτερη ανταπόκριση ACR20 από ό,τι το εικονικό φάρμακο.⁴⁰ Οι δερματικές βλάβες της ψωρίασης επίσης βελτιώθηκαν σε 42,5% των ασθενών που έλαβαν ουστεκινουμάμπη έναντι 2,7% αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο με βελτίωση 75% του δείκτη PASI (PASI75). Παρατηρήθηκε, επίσης, σημαντική βελτίωση της δακτυλίτιδας, της ενθεσίτιδας, της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη PSUMMIT 2 παρατηρήθηκε επίσης βελτίωση των δεικτών ACR20 και PASI75 μεταξύ των ασθενών που είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε TNF αναστολέα.⁴⁰ Σε μακροχρόνιες εκτιμήσεις, η κλινική αποτελεσματικότητα και η αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν ουστεκινουμάμπη μέχρι την 100ή εβδομάδα. Στις μελέτες σε ασθενείς με ψωρίαση και ΨΑ η ουστεκινουμάμπη ήταν καλά ανεκτή.⁴¹ Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού, αύξηση κρεατινικής φωσφοκινάσης, λεμφοπενία, κεφαλαλγία και συμπτώματα κοινού κρυολογήματος. Έχει δημιουργηθεί το ερώτημα της αύξησης της νοσηρότητας από το καρδιαγγειακό με τους βιολογικούς παράγοντες αντι-IL12/23. Ωστόσο, από μεγάλη μετα-ανάλυση δεν φάνηκε αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας στους ασθενείς που λαμβάνουν ουστεκινουμάμπη.⁴² Παρά ταύτα, οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου πριν από τη χορήγηση της ουστεκινουμάμπης και

να γίνεται περαιτέρω παρακολούθηση των ασθενών όσον αφορά στον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

2.4.2.2. Αναστολείς *ιντερλευκίνης-17*. Η *ιντερλευκίνη-17*, είναι φλεγμονογόνος κυτταροκίνη που εκκρίνεται από τα Th17 Τ λεμφοκύτταρα και από άλλα κύτταρα και έχει ανιχνευθεί σε ψωριασικές πλάκες και φλεγμαίνουσες ενθέσεις.^{43,44} Η σεκουκινουμάμπη (*secukinumab*) είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της *ιντερλευκίνης-17*. Οι μελέτες χορήγησης της σεκουκινουμάμπης στην ΨΑ έχουν δείξει πολύ σημαντική βελτίωση των ψωριασικών δερματικών βλαβών.^{45,46} Σε μελέτη φάσης IIb, χορήγησης της σεκουκινουμάμπης σε δόσεις 150 mg και 75 mg, παρατηρήθηκε PASI75 βελτίωση των ψωριασικών βλαβών σε 81% και 57% των ασθενών, αντίστοιχα, έναντι 9% αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε μικρή διπλά τυφλή μελέτη χορήγησης της σεκουκινουμάμπης στην ΨΑ παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση του δείκτη HAQ και της CRP.

Η *ιξεκιζουμάμπη* (*ixekizumab*) είναι αναστολέας της *ιντερλευκίνης-17*. Η *ιξεκιζουμάμπη* είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της *ιντερλευκίνης-17*. Σε μελέτες χορήγησης της *ιξεκιζουμάμπης* έχει δειχθεί σημαντική βελτίωση των βλαβών του δέρματος.⁴⁷⁻⁴⁹ Σε τυχαίοποιημένη μελέτη χορήγησης της *ιξεκιζουμάμπης* παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση του δείκτη PASI σε >77% των ασθενών έναντι 8% αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκε επίσης σημαντική βελτίωση του πόνου στις αρθρώσεις των ασθενών με ΨΑ όπως αυτός εκτιμήθηκε με τον δείκτη VAS.

Η *μπρονταλουμάμπη* (*brodalumab*) είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της *ιντερλευκίνης-17*. Σε μελέτη φάσης II παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση του δείκτη PASI75 στις 12 εβδομάδες σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.⁵⁰ Σε ασθενείς με ΨΑ η *μπρονταλουμάμπη* είχε ως αποτέλεσμα ανταπόκριση ACR20 σε μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών από το εικονικό φάρμακο.

2.4.2.3. *Απρεμιλάστη*. Η *απρεμιλάστη* (*apremilast*) είναι μικρό μόριο που αναστέλλει σημαντικά τη φωσφοδιεστεράση 4,⁵¹ με αποτέλεσμα αύξηση του κυκλικού AMP στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και επακόλουθη καταστολή των φλεγμονωδών αντιδράσεων, μέσω μηχανισμών όπως η μερική αναστολή της έκφρασης φλεγμονογόνων κυτταροκινών και η επαγωγή της έκφρασης παραγόντων που αναστέλλουν τη φλεγμονή

όπως η ιντερλευκίνη-10. Η απρεμιλάστη εγκρίθηκε από τον FDA για τη θεραπεία ενηλίκων με ΨΑ τον Μάρτιο του 2014. Στις μελέτες PALACE 1, 2 και 3 χορηγήθηκε απρεμιλάστη 20 mg ή 30 mg δις ημερησίως σε ασθενείς με ΨΑ.⁵² Οι ασθενείς που έλαβαν απρεμιλάστη είχαν καλύτερη ανταπόκριση νόσου κατά ACR20 από αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ο δείκτης PASI75 βελτιώθηκε σημαντικά περισσότερο στους ασθενείς που έλαβαν απρεμιλάστη σε σχέση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η απρεμιλάστη ήταν γενικά καλά ανεκτή, με τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες να είναι ναυτία, κεφαλαλγία, έμετος, λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού, ρινοφαρυγγίτιδα και γαστρικό άλγος.⁵³ Παρατηρήθηκε επίσης κατάθλιψη και απώλεια βάρους 5–10% σε 10% των ασθενών που έλαβαν απρεμιλάστη.

2.4.2.4. *Αναστολείς κινάσης Janus (JAK)*. Ένας άλλος θεραπευτικός στόχος είναι τα μόρια κινάσης Janus JAK, JAK1, JAK2, JAK3 και TYK2. Τα ενδοκυτταρικά αυτά μόρια είναι σημαντικά στη μετάδοση σήματος των κυτταροκινών ιντερλευκίνης-2, ιντερλευκίνης-12 και ιντερλευκίνης-6.^{54,55} Η τοφασιτινίμπη (tofacitinib) εγκρίθηκε από τον FDA για χρήση στη ρευματοειδή αρθρίτιδα το 2012. Έχει δειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της μέτριας ως σοβαρής ψωρίασης.

3. Θεραπευτικές οδηγίες για την αντιμετώπιση της ψωριασικής αρθρίτιδας

Η κλινική ετερογένεια της ΨΑ είναι πρόκληση για τον κλινικό γιατρό όσον αφορά στην επιλογή της καταλληλότερης θεραπευτικής αγωγής. Για να βοηθήσουν στην επίλυση αυτού του ζητήματος διεθνείς ομάδες όπως η GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic arthritis) και η EULAR (European League Against Rheumatism) έχουν εκδώσει οδηγίες για την αντιμετώπιση της ψωρίασης και της ΨΑ.^{6,7,9} Οι οδηγίες της GRAPPA λαμβάνουν υπόψη πέντε περιοχές προσβολής (περιφερική αρθρίτιδα, δέρμα και όνυχες, ενθεσίτιδα, δακτυλίτιδα και αξονική αρθρίτιδα) και λαμβάνουν τους παράγοντες αυτούς υπόψη για να προσδιορίσουν τα επίπεδα ενεργότητας και βαρύτητας της νόσου. Οι οδηγίες της EULAR εφαρμόζουν αλγοριθμική προσέγγιση που εστιάζει κυρίως στις μυοσκελετικές

εκδηλώσεις, ειδικότερα στην περιφερική αρθρίτιδα, ενώ εκδηλώσεις όπως η δακτυλίτιδα, η ενθεσίτιδα και η προσβολή ονύχων και δέρματος εξετάζονται χωριστά. Καθώς η έρευνα στην ΨΑ προχωρά συνεχώς, η εμφάνιση νέων θεραπευτικών παραγόντων απαιτεί διαρκή τροποποίηση και ανανέωση των θεραπευτικών οδηγιών.

Ένα κεντρικό πρόβλημα στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΨΑ είναι η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής με τη χρήση δεικτών έκβασης της νόσου. Αρκετοί από τους δείκτες έκβασης έχουν επινοηθεί με βάση έννοιες που προέρχονται από τη θεραπευτική της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Σήμερα γίνεται προσπάθεια σχεδίασης δεικτών έκβασης ειδικών για την ΨΑ. Όπου δεν υπάρχει αποδεκτός δείκτης έκβασης της νόσου, η ελάχιστη ενεργότητα νόσου θεωρείται αποδεκτός θεραπευτικός στόχος.

3.1. Η έννοια του στενού ελέγχου της νόσου –*treat to target– στην ψωριασική αρθρίτιδα*

Καινούργια θεραπευτικά παραδείγματα, όπως αυτά που έχουν εφαρμοσθεί σε άλλα ρευματικά νοσήματα εκτιμώνται και στην ΨΑ. Ειδικότερα, έχει δημιουργηθεί ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην εφαρμογή της έννοιας του στενού ελέγχου της νόσου στην ΨΑ.^{56–58} Υπάρχουν δεδομένα ότι στη ρευματοειδή αρθρίτιδα η τακτική εκτίμηση και η ανάλογη διαφοροποίηση της θεραπευτικής αγωγής συμβάλλουν στην επίτευξη της μικρότερης δυνατής ενεργότητας νόσου. Η μελέτη TICOPA (Tight Control of Psoriatic Arthritis) εξέτασε το ζήτημα αυτό.⁵⁶ Στη μελέτη αυτή οι ασθενείς με ΨΑ τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα που έλαβε τη συνήθη θεραπευτική αγωγή με αλλαγές στην αγωγή μετά εκτίμηση ανά 12 εβδομάδες και ομάδα στην οποία οι αλλαγές στη θεραπευτική αγωγή πραγματοποιούντο κάθε 4 εβδομάδες, με σκοπό την επίτευξη της ελάχιστης δυνατής ενεργότητας νόσου. Οι ασθενείς στην ομάδα στενού ελέγχου νόσου είχαν καλύτερη ανταπόκριση κατά ACR20/50/70 όσον αφορά στην αρθρική προσβολή και κατά PASI75 όσον αφορά στην ψωρίαση, αλλά είχαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη θεραπεία. Σήμερα, συζητείται η εφαρμογή της έννοιας του στενού ελέγχου της νόσου –*treat to target*– και στην ΨΑ και ιδιαίτερα η σχέση οφέ-

λους/κινδύνου για τους ασθενείς από την εφαρμογή της έννοιας αυτής.⁵⁸

Σήμερα συζητείται κατά πόσο μπορεί να γίνει απόσυρση της θεραπευτικής αγωγής και ιδιαίτερα βιολογικών παραγόντων σε ασθενείς με ΨΑ που έχουν ανταποκριθεί στη θεραπευτική αγωγή με ταυτόχρονη διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης.⁵⁹

Η συνεχής ερευνητική δραστηριότητα που έχει ως στόχο την ανάδειξη της ανοσοπαθογένειας της ΨΑ οδηγεί στην ανεύρεση νέων θεραπευτικών στόχων και νέων θεραπευτικών παραγόντων για τη νόσο.⁶⁰⁻⁶⁴ Η δραστηριότητα αυτή θα οδηγήσει στην αποτελεσματικότερη και ασφαλέστερη αντιμετώπιση της ΨΑ.

Βιβλιογραφία

- Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther* 2009, 22:40-55
- Wilson FC, Icen M, Crowson CS et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2009, 61:233-239
- Guttman-Yassky E, Krueger JG. Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. *Br J Dermatol* 2007, 157:1103-1115
- Fitzgerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther* 2009, 11:214
- Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011, 63:1729-1735
- Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012, 71:4-12
- Coates LC, Tillett W, Chandler D et al, on behalf of BSR Clinical Affairs Committee & Standards, Audit and Guidelines Working Group and the BHPR. The 2012 BSR and BHPR guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. *Rheumatology (Oxford)* 2013, 52:1754-1757
- Patel S, Veale D, FitzGerald O et al. Psoriatic arthritis - emerging concepts. *Rheumatology (Oxford)* 2001, 40:243-246
- Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:1387-1394
- Sarzi-Puttini P, Santandrea S, Boccassini L et al. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol* 2001, 19(Suppl 22):S17-20
- Brenner M, Molin S, Ruebsam K et al. Generalized pustular psoriasis induced by systemic glucocorticosteroids: four cases and recommendations for treatment. *Br J Dermatol* 2009, 161:964-966
- Eder L, Chandran V, Ueng J et al. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2010, 49:1367-1373
- Scarpa R, Peluso R, Attenu M et al. The effectiveness of a traditional therapeutical approach in early psoriatic arthritis: results of a pilot randomised 6-month trial with methotrexate. *Clin Rheumatol* 2008, 27:823-826
- Ceponis A, Kavanaugh A. Use of methotrexate in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010, 28(Suppl 61):S132-137
- Bulatovic Calasan M, van den Bosch OF, Creemers MC et al. Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013, 15:217
- Lindsay K, Fraser AD, Layton A et al. Liver fibrosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis on long-term, high cumulative dose methotrexate therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48:569-572
- Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1995, 22:894-898
- Rahman P, Gladman DD, Cook RJ et al. The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: a clinic experience. *J Rheumatol* 1998, 25:1957-1961
- Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001, 28:2274-2282
- Fraser AD, van Kuijk AWR, Westhovens R et al. A randomized double blind, placebo controlled, multicenter trial of combination therapy with methotrexate plus cyclosporine in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005, 64:859-864
- Jaimes-Hernandez J, Melendez-Mercado CI, Mendoza-Fuentes A et al. Efficacy of leflunomide 100 mg weekly compared to low dose methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: double blind, randomized clinical trial. *Rheumatol Clin* 2012, 8:243-249
- Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res* 2013, 65:464-470
- Sakellariou GT, Sayegh FE, Anastasilakis AD et al. Leflunomide addition in patients with articular manifestations of psoriatic arthritis resistant to methotrexate. *Rheumatol Int* 2013, 33:2917-2920
- Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol* 2008, 35:869-876
- Baranaukaite A, Raffayova H, Kungurov NV et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naïve patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis* 2012, 71:541-548
- Cantini F, Niccoli L, Nannini C et al. Infliximab in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2012, 89:71-73
- Kirkham B, de Vlam K, Li W et al. Early treatment of psoriatic arthritis is associated with improved patient-reported outcomes: findings from the etanercept PRESTA trial. *Clin Exp Rheumatol* 2015, 33:11-19
- Prinz JC, Fitzgerald O, Boggs RI et al. Combination of skin, joint and quality of life outcomes with etanercept in psoriasis

- and psoriatic arthritis in the PRESTA trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011, 25:559–564
29. Mease PJ, Ory P, Sharp JT et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis* 2009, 68:702–709
 30. Gladman DD, Mease PJ, Choy EH et al. Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: sub-analysis of the randomized controlled trial ADEPT. *Arthritis Res Ther* 2010, 12:R113
 31. Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A et al. Patients with psoriatic arthritis who achieve minimal disease activity in response to golimumab therapy demonstrate less radiographic progression: Results through 5 years of the randomized, placebo-controlled, GO-REVEAL study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015 (Epub ahead of print)
 32. Rossini M, Viapiana O, Orsolini G et al. Why golimumab in the treatment of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis? *Reumatismo* 2015, 66:285–303
 33. Chimenti MS, Saraceno R, Chiricozzi A et al. Profile of certolizumab and its potential in the treatment of psoriatic arthritis. *Drug Des Devel Ther* 2013, 7:339–348
 34. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014, 73:48–55
 35. Kavanaugh A, Gladman D, van der Heijde D et al. Improvements in productivity at paid work and within the household, and increased participation in daily activities after 24 weeks of certolizumab pegol treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2015, 74:44–51
 36. Hansen RB, Kavanaugh A. Certolizumab pegol for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2015, 11:307–318
 37. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C et al. Advances in the management of psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014, 10:531–542
 38. Brezinski EA, Armstrong AW. An evidence-based review of the mechanism of action, efficacy and safety of biologic therapies in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Med Chem* 2015, 22:1930–1942
 39. Felquer ML, Soriano ER. New treatment paradigms in psoriatic arthritis: an update on new therapeutics approved by the US. Food and Drug Administration. *Curr Opin Rheumatol* 2015, 27:99–106
 40. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A et al, PSUMMIT 2 Study Group. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014, 73:990–999
 41. Certolizumab pegol (Cimzia) and ustekinumab (Stelara) for psoriatic arthritis. *Med Lett Drugs Ther* 2014, 56:10–12
 42. McKeage K. Ustekinumab: a review of its use in psoriatic arthritis. *Drugs* 2014, 74:1029–1039
 43. Mease PJ. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr Opin Rheumatol* 2015, 27:127–133
 44. Chiricozzi A. Pathogenic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Actas Dermosifiliogr* 2014, 105(Suppl 1):9–20
 45. Gisondi P, Dalle Vedove C, Girolomoni G. Efficacy and safety of secukinumab in chronic plaque psoriasis and psoriatic arthritis therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2014, 4:1–9
 46. Sanford M, McKeage K. Secukinumab: first global approval. *Drugs* 2015, 75:329–338
 47. Gan EY, Chong WS, Tey HL. Therapeutic strategies in psoriasis patients with psoriatic arthritis: focus on new agents. *BioDrugs* 2013, 27:359–373
 48. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs* 2014, 74:423–441
 49. Han G. In the pipeline for psoriasis: upcoming psoriasis treatments. *Cutis* 2014, 93:12–16
 50. Bauer E, Lucier J, Furst DE. Brodalumab – an IL-17RA monoclonal antibody for psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2015, 15:883–893
 51. Abdulrahim H, Thistleton S, Adebajo AO et al. Apremilast: a PDE4 inhibitor for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2015, 16:1099–1108
 52. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ et al. Longterm (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2015, 42:479–488
 53. Busa S, Kavanaugh A. Drug safety evaluation of apremilast for treating psoriatic arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 2015, 14:979–985
 54. Hansen RB, Kavanaugh A. Novel treatments with small molecules in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2014, 16:443
 55. Tofacitinib. *Drugs R D* 2010, 10:271–284
 56. Coates LC, Navarro-Coy N, Brown SR et al. The TICOPA protocol (Tight COntrol of Psoriatic Arthritis): a randomized controlled trial to compare intensive management versus standard care in early psoriatic arthritis. *BMC Musculoskeletal Disord* 2012, 21:101
 57. Coates LC, Helliwell PS. Treat to target in psoriatic arthritis: evidence, target, research agenda. *Curr Rheumatol Rep* 2015, 17:517
 58. Coates LC. Treating to target in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2015, 27:107–110
 59. Araujo EG, Finzel S, Englbrecht M et al. High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission. *Ann Rheum Dis* 2015, 74:655–660
 60. Van den Bosch F, Deodhar A. Treatment of spondyloarthritis beyond TNF-alpha blockade. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014, 28:819–827
 61. Gan EY, Chong WS, Tey HL. Therapeutic strategies in psoriasis patients with psoriatic arthritis: focus on new agents. *BioDrugs* 2013, 27:359–373
 62. Felquer ML, Soriano ER. New treatment paradigms in psoriatic arthritis: an update on new therapeutics approved by the US. Food and Drug Administration. *Curr Opin Rheumatol* 2015, 27:99–106
 63. Orr C, Veale DJ. Is there a need for new agents with novel mechanisms of action in psoriatic arthritis? *Ann Rheum Dis* 2014, 73:951–953
 64. Huynh D, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: current therapy and future approaches. *Rheumatology (Oxford)* 2015, 54:20–28

Ο εμβολιασμός έναντι του ιού των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων (HPV) επηρεάζει τη σεξουαλική συμπεριφορά των εφήβων γυναικών;

A. Βαρυτιμιάδη, Χρ. Γουδέλη, Ι. Δαλιβίγκας

Γυναικολογική Κλινική, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η μόλυνση με τον ιό των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων (HPV) αποτελεί τη συχνότερη σεξουαλικά μεταδιδόμενη μόλυνση. Κάποιοι τύποι του ιού έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Για την προστασία των γυναικών από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, συστήνεται ο εμβολιασμός των εφήβων γυναικών έναντι δύο στελεχών του ιού (16 και 18), που ενοχοποιούνται για το 70% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Φαίνεται, όμως, ότι η χορήγηση του συγκεκριμένου εμβολίου υστερεί σημαντικά συγκριτικά με τα υπόλοιπα χορηγούμενα εμβόλια της εφηβικής ηλικίας. Αυτό το γεγονός, οφείλεται εν μέρει στην ανησυχία των γονιών ότι η χορήγηση ενός εμβολίου έναντι κάποιου σεξουαλικά μεταδιδόμενου νοσήματος μπορεί να επηρεάσει τη σεξουαλική συμπεριφορά των παιδιών τους και να τα οδηγήσει σε μη ασφαλή σεξουαλική δραστηριότητα. Προς διερεύνηση αυτής της υπόθεσης, έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες, που εξετάζουν το θέμα αυτό χρησιμοποιώντας είτε αυτοαναφερόμενες πληροφορίες από έφηβες γυναίκες είτε κλινικά στοιχεία σχετικά με τη σεξουαλική δραστηριότητα. Το συμπέρασμα αυτών των μελετών είναι ότι ο εμβολιασμός έναντι του ιού HPV δεν φαίνεται να επηρεάζει τη σεξουαλική συμπεριφορά των εφήβων.

Λέξεις ευρετηρίου HPV και σεξουαλική συμπεριφορά, HPV και σεξουαλική δραστηριότητα.

Αλληλογραφία: Χρ. Γουδέλη, Ξενοπούλου 7, 154 51 Νέο Ψυχικό, Αθήνα
e-mail: cgoud10@yahoo.gr

Vaccination against human papillomavirus (HPV) Does it affect the sexual behavior of female adolescents?

A. Varytimiadi, Chr. Goudeli, J. Dalivigkas

Gynecology Department, Anticancer Hospital “Agios Savvas”, Athens, Greece

ABSTRACT Infection with the human papyloma virus (HPV) is the most common sexually transmitted infection. Some types of the virus have been associated with the development of cervical cancer. Vaccination of female adolescents against two types of the virus (16, 18), which are implicated in 70% of cases of cervical cancer of the uterus, is nowadays applied. It seems, however, that the administration of this vaccine is far behind compared to other vaccines administered during adolescence. This phenomenon is partly due to the concern of parents that the administration of a vaccine against a sexually transmitted disease can affect the sexual behavior of their children and lead them to unprotected sexual activity. To investigate this hypothesis, studies have been undertaken on sexual activity using either self-reported information from teenage women or clinical data. The conclusion of these studies is that the vaccination against HPV virus does not seem to affect the sexual behavior of adolescents.

Key words HPV and sexual behavior, HPV and sexual activity.

Corresponding author: Chr. Goudeli, 7 Xenopoulou street, GR-154 51 Neo Psychiko, Athens, Greece
e-mail: cgoud10@yahoo.gr

1. Εισαγωγή

Η μόλυνση με τον ιό των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων (HPV) είναι η πιο συχνή σεξουαλικώς μεταδιδόμενη μόλυνση. Εκτιμάται ότι 6,2 εκατομμύρια γυναίκες μολύνονται ανά έτος στις ΗΠΑ, ενώ ο επιπολασμός της HPV μόλυνσης υπολογίζεται στο 24,5%, σε έφηβες ηλικίας 14–19 ετών και στο 44,8% σε γυναίκες ηλικίας 20–24 ετών.¹ Ο ιός HPV έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση κάποιων τύπων καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, του κόλπου, του αιδοίου, του πρωκτού και του ρινοφάρυγγα.² Συγκεκριμένα, οι τύποι 16 και 18 του ιού ενοχοποιούνται για το 70% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.³ Από το 2006, στις ΗΠΑ, συστήνεται η χορήγηση του εμβολίου έναντι αυτών των δύο τύπων του ιού HPV, στις έφηβες ηλικίας 11–12 ετών, με μικρότερη ηλικία χορήγησης του εμβολίου τα 9 έτη.⁴ Υπάρχουν δύο σκευάσματα για τον εμβολιασμό έναντι των τύπων του ιού HPV 16 και 18, με το ένα εκ των δύο να προστατεύει επιπλέον έναντι και των τύπων 6 και 11 (τετραδύναμο). Πρόσφατα, μάλιστα, εγκρίθηκε και η χορήγηση εμβολίου έναντι περισσότερων τύπων του ιού (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58).⁵ Η σύσταση εμβολιασμού των γυναικών προ-εφηβικής ηλικίας έναντι κάποιου σεξουαλικώς μεταδιδόμενου ιού, βασίζεται στην ανάγκη ανοσοποίησής τους πριν την έναρξη των σεξουαλικών επαφών και την έκθεσή τους στον ιό.⁴

Ενώ, ο εμβολιασμός έναντι του ιού HPV αποτελεί ένα από πιο υποσχόμενα όπλα στη μάχη κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, εφαρμόζεται σε μικρότερο πληθυσμό σε σχέση με τα υπόλοιπα εμβόλια. Το γεγονός ότι το εμβολιαστικό σχήμα αποτελείται από τρεις δόσεις του εμβολίου δυσχεραίνει την εφαρμογή του, αλλά φαίνεται ότι ένα σημαντικό εμπόδιο στη χορήγησή του είναι η ανησυχία των γονιών ότι ο εμβολιασμός μπορεί να επηρεάσει τη σεξουαλική συμπεριφορά των εφήβων. Συγκεκριμένα, υπάρχει ανησυχία ότι ο εμβολιασμός έναντι κάποιου σεξουαλικώς μεταδιδόμενου ιού θα μπορούσε να οδηγήσει σε μη ασφαλή σεξουαλική συμπεριφορά μέσω της αίσθησης του μειωμένου κινδύνου και της άρσης των αναστολών.⁶ Μια μελέτη που διεξήχθη στη Σουηδία, το 2007, έδειξε ότι

το 11% των γονιών ανησυχούσαν ότι τα παιδιά τους θα ήταν πιθανότερο να έχουν σεξουαλική επαφή χωρίς προφύλαξη ή περισσότερους συντρόφους, αν εμβολιάζονταν έναντι του ιού HPV.⁷ Αυτή η ανησυχία οδήγησε στη διεξαγωγή μελετών για τη διερεύνηση της επίδρασης του εμβολιασμού έναντι του HPV στη σεξουαλική συμπεριφορά των εφήβων.

2. Μέθοδος

Η αναζήτηση πληροφοριών στη βιβλιογραφία στόχευε στον εντοπισμό μελετών που έχουν ερευνήσει τον συσχετισμό του εμβολιασμού των εφήβων γυναικών έναντι του HPV με τη σεξουαλική συμπεριφορά. Συγκεκριμένα, αναζητήθηκαν στοιχεία στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων: pub-med, scirus, google scholar, χρησιμοποιώντας λέξεις κλειδιά όπως: HPV and sexual behavior, HPV and sexual activity.

3. Αποτελέσματα

Από τη βιβλιογραφία, προκύπτει ότι έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τη διερεύνηση της υπόθεσης ότι ο εμβολιασμός έναντι του ιού HPV μπορεί να επηρεάσει τη σεξουαλική συμπεριφορά των εφήβων.

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ, το 2012, οι έφηβες, ηλικίας 13–21 ετών, ανέφεραν ότι δεν σκόπευαν να αλλάξουν τη σεξουαλική τους συμπεριφορά μετά τη λήψη του εμβολίου έναντι του ιού.⁸

Επίσης, μια μελέτη που διεξήχθη στην Αγγλία, το 2010, έδειξε ότι οι έφηβες που είχαν λάβει το εμβόλιο έναντι του ιού δεν είχαν περισσότερες πιθανότητες να είναι σεξουαλικά ενεργείς, να σταματήσουν τη χρήση προφυλακτικού ή να αυξήσουν τον αριθμό των συντρόφων τους σε σχέση με τις έφηβες που δεν είχαν λάβει το εμβόλιο.⁹

Άλλη μια μελέτη που διεξήχθη στη Δανία, στη Σουηδία και στη Νορβηγία, το 2011–2012, σε γυναίκες ηλικίας 18–46 ετών, έδειξε ότι ο εμβολιασμός έναντι του ιού δεν επηρέασε τη σεξουαλική συμπεριφορά τους.¹⁰ Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι ο εμβολιασμός δεν οδηγεί σε μικρότερη ηλικία έναρξης των σεξουαλικών επαφών.¹⁰ Επίσης, γυναίκες που έλαβαν το εμβόλιο συγχρόνως ή πριν

την έναρξη των επαφών δεν είχαν μεγαλύτερο αριθμό συντρόφων σε σχέση με τις γυναίκες που δεν έλαβαν το εμβόλιο.¹⁰

Είναι σημαντικό να αναφερθεί και η μελέτη “National Survey of Family Growth” (NSFG), που είναι μια επιδημιολογική μελέτη με εθνικά αντιπροσωπευτικό δείγμα που διεξήχθη στις ΗΠΑ, το 2007–2008.¹¹ Αυτή η μελέτη έδειξε ότι ο εμβολιασμός έναντι του ιού δεν σχετίζεται με την έναρξη των σεξουαλικών επαφών ούτε με τον αριθμό των συντρόφων σε γυναίκες ηλικίας 15–24 ετών.¹¹ Επιπλέον, μεταξύ των σεξουαλικά ενεργών εφήβων ηλικίας 15–19 ετών, εκείνες που είχαν λάβει το εμβόλιο είχαν περισσότερες πιθανότητες να χρησιμοποιούν προφυλακτικό σε κάθε επαφή.¹¹

Άλλη μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε κατά το χρονικό διάστημα 2006–2010, στις ΗΠΑ, δείχνει ότι ο εμβολιασμός έναντι του ιού δεν επηρεάζει τη σεξουαλική δραστηριότητα των εφήβων.¹² Σε αντίθεση με τις παραπάνω μελέτες, που έχουν το μειονέκτημα να βασίζονται σε αυτοαναφερόμενες πληροφορίες από τις ίδιες τις συμμετέχουσες, αυτή η μελέτη περιέλαβε 1389 έφηβες ηλικίας 11–12 ετών και διερεύνησε τη σεξουαλική δραστηριότητα τους μέσω κάποιων σχετικών κλινικών στοιχείων, δηλαδή την εμφάνιση κάποιου σεξουαλικά μεταδιδόμενου νοσήματος, εγκυμοσύνης και παροχής συμβουλών αντισύλληψης.¹² Ο εμβολιασμός δεν φάνηκε να αυξάνει την πιθανότητα αναζήτησης ιατρικής φροντίδας γι’ αυτά τα σχετιζόμενα με τη σεξουαλική δραστηριότητα θέματα, κατά τη διάρκεια των 3 ετών παρακολούθησης.¹²

Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη, η οποία εξέτασε αν ο εμβολιασμός σχετίζεται με την αύξηση των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων. Η μελέτη αφορούσε στο χρονικό διάστημα 2005–2010 και περιελάμβανε έφηβες ηλικίας 12–18 ετών (21.610, που είχαν εμβολιαστεί και 186.501, που δεν είχαν εμβολιαστεί).¹³ Τα νοσήματα που εξετάστηκαν ήταν αυτά που οφείλονταν σε χλαμύδια, γονόκοκκο, HSV, HIV και ωχρά σπειροχαΐτη. Συγκρίνοντας τη σεξουαλική δραστηριότητα και την εμφάνιση κάποιου σεξουαλικά μεταδιδόμενου νοσήματος στις δύο ομάδες (στις γυναίκες που είχαν εμβολιαστεί και σε εκείνες που δεν είχαν), ένα έτος πριν τον εμβολιασμό, φάνηκε ότι οι γυναίκες που εμβολιάστηκαν

ήταν πιθανότερο να είναι σεξουαλικά ενεργείς (94 από 21.610 ή 4,3 ανά 1000) σε σχέση με τις συνομήλικές τους που δεν εμβολιάστηκαν (522 από 186.501 ή 2,8 ανά 1000), καθώς επίσης είχαν μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης κάποιου σεξουαλικά μεταδιδόμενου νοσήματος πριν και μετά τον εμβολιασμό.¹³ Το έτος μετά τον εμβολιασμό, τα ποσοστά εμφάνισης κάποιου σεξουαλικά μεταδιδόμενου νοσήματος αυξήθηκε και στις δύο ομάδες (για τις εμβολιασμένες 147 στις 21.610 ή 6,8 ανά 1000 και μη εμβολιασμένες 781 στις 186.501 ή 4,2 ανά 1000 - προσαρμοσμένο odds ratio: 1,50, 95% CI: 1,25 έως 1,79, P<0,001).¹³ Η σύγκριση των διαφορών που παρουσιάστηκαν στις δύο ομάδες, ένα έτος πριν και ένα έτος μετά τον εμβολιασμό, έδειξε ότι ο εμβολιασμός έναντι του ιού δεν σχετίζεται με αύξηση της εμφάνισης κάποιου σεξουαλικά μεταδιδόμενου νοσήματος (OR: 1,05, 95% CI: 0,80 έως 1,38, P=0,74), υποδηλώνοντας ότι ο εμβολιασμός δεν οδηγεί σε μη ασφαλή σεξουαλική δραστηριότητα.¹³ Παρόμοιες συσχετίσεις πραγματοποιήθηκαν μεταξύ των υποομάδων ηλικίας 12 έως 14 ετών και τα άτομα ηλικίας 15 έως 18 ετών, αλλά και για γυναίκες με χρήση αντισυλληπτικών μεθόδων.¹³

4. Συμπεράσματα

Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί για τη διερεύνηση της επίδρασης του εμβολιασμού έναντι του ιού HPV στη σεξουαλική συμπεριφορά των εφήβων, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ο εμβολιασμός δεν φαίνεται να οδηγεί σε μη ασφαλή σεξουαλική δραστηριότητα. Ως εκ τούτου, οι ανησυχίες ότι ο εμβολιασμός έναντι του ιού HPV μπορεί να οδηγήσει σε μη ασφαλή σεξουαλική συμπεριφορά μέσω της αίσθησης του μειωμένου κινδύνου φαίνεται αδικαιολόγητη. Δεδομένου ότι τα εμβόλια HPV έχουν υψηλή αποτελεσματικότητα και είναι ασφαλή, η επιτυχία του εμβολιασμού κατά του ιού HPV ως παρέμβαση για τη δημόσια υγεία, φαίνεται σε μεγάλο βαθμό να εξαρτάται από τα ποσοστά της λήψης των εμβολίων. Αυτές, λοιπόν, οι πληροφορίες θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες για τους γονείς που εμπλέκονται στη λήψη αποφάσεων σχετικά με τον εμβολιασμό κατά του HPV, ώστε να ξεπερνούν την όποια ανησυχία τους και να επιτρέπουν τον εμβολιασμό των παιδιών τους έναντι του ιού HPV.

Βιβλιογραφία

1. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M et al. Prevalence of HPV infection among females in the US. *JAMA* 2007, 297:813–819
2. Cogliano V. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans: human papillomavirus*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2007
3. Clifford GM, Smith JS, Plummer M et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003, 88:63–73
4. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007, 56(RR-2):1–24
5. US Food and Drug Administration. *FDA approves Gardasil 9 for prevention of certain cancers caused by five additional types of HPV*. Press Announcements (12/2014)[URL:<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm426485.htm>.]
6. Schuler CL, Reiter PL, Smith JS et al. Human papillomavirus vaccine and behavioural disinhibition. *Sex Transm Infect* 2011, 87:349–353
7. Dahlstrom LA, Tran TN, Lundholm C et al. Attitudes to HPV vaccination among parents of children aged 12–15 years—a population-based survey in Sweden. *Int J Cancer* 2010, 126:500–507
8. Kowalczyk-Mullins TL, Zimet GD, Rosenthal S et al. Adolescent perceptions of risk and need for safer sexual behaviors after first human papillomavirus vaccination. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012, 166:82–88
9. Forster AS, Marlow LA, Stephenson J et al. Human papillomavirus vaccination and sexual behaviour: cross-sectional and longitudinal surveys conducted in England. *Vaccine* 2012, 30:4939–4944
10. Hansen BT, Kjær SK, Arnheim-Dahlström L et al. Human papillomavirus (HPV) vaccination and subsequent sexual behaviour: Evidence from a large survey of Nordic women. *Vaccine* 2014, 32:4945–4953
11. Liddon NC, Leichliter JS, Markowitz LE. Human papillomavirus vaccine and sexual behavior among adolescent and young women. *Am J Prev Med* 2012, 42:44–52
12. Bednarczyk RA, Davis R, Ault K et al. Sexual activity-related outcomes after human papillomavirus vaccination of 11- to 12-year-olds. *Pediatrics* 2012, 130:798–805
13. Jena AB, Goldman PD, Seabury SA. Incidence of sexually transmitted infections after human papillomavirus vaccination among adolescent females. *JAMA Intern Med*, Published online February 09, 2015

Ιατρική 2014, 103(6):329–335

Iatriki 2014, 103(6):329–335

Αεριογόνες νεκρωτικές λοιμώξεις μαλακών μορίων

A. Καμπαρούδης

Ε' Χειρουργική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, «Ιπποκράτειο» Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Οι αεριογόνες νεκρωτικές λοιμώξεις των μαλακών μορίων είναι σπάνιες αλλά συνοδεύονται από πολύ υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Χαρακτηριστικό τους είναι η ταχεία επέκταση και εξέλιξη της νέκρωσης, η παρουσία αέρος εντός των μαλακών μορίων και οι συστηματικές τοξικές εκδηλώσεις. Συχνότερα προσβάλλονται ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, κακοήθη νόσο, χρόνιο νόσημα, διαταραχή της ανοσολογικής κατάστασης και τα άτομα μεγάλης ηλικίας. Η διάγνωση είναι κατ' εξοχήν κλινική, με κύριο εύρημα τον κριγμό, ενώ ο παρακλινικός απεικονιστικός έλεγχος γίνεται για τον προσδιορισμό της έκτασης της νόσου. Συχνά είναι απαραίτητη η χειρουργική διερεύνηση της βλάβης με λήψη υλικού για ταχεία βιοψία ή/και κυτταρολογική εξέταση που αναδεικνύει νέκρωση, αγγειίτιδα, αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση, βακτηριδία και μύκητες. Οι περισσότερες αεριογόνες νεκρωτικές λοιμώξεις των μαλακών ιστών είναι πολυμικροβιακές, προκαλούμενες από ένα σύμπλεγμα αερόβιων και αναερόβιων βακτηριδίων. Ιδιαίτερη σημασία έχει η κατά Gram χρώση των άμεσων επιχρισμάτων γιατί επί παρουσίας Gram (+) κόκκων, αυτή είναι θετική σε υψηλό ποσοστό. Η αντιμετώπισή τους στοχεύει στον ταχύ έλεγχο της πηγής λοίμωξης και περιλαμβάνει τη γενική υποστήριξη του ασθενούς, την κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή, τη χειρουργική παρέμβαση με επιθετικούς χειρουργικούς καθαρισμούς και τη χρήση του υπερβαρικού οξυγόνου όπου απαιτείται. Η καθυστέρηση στη διάγνωση και η ανεπάρκεια των χειρουργικών καθαρισμών είναι οι δύο πιο σοβαροί παράγοντες αποτυχίας της θεραπείας και αύξησης της συχνότητας θανάτου.

Λέξεις ευρετηρίου Νεκρωτικές λοιμώξεις, μαλακά μόρια, αεριογόνος γάγγραινα.

Αλληλογραφία: A. Καμπαρούδης, Σωκράτους 16, 561 23 Αμπελόκηποι Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
e-mail: kambarou@med.auth.gr

Gas gangrene necrotic soft tissue infections

A. Kamaroudis

5th Surgical Department, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, "Hippokration" Hospital, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT Gas gangrene necrotic soft tissue infections are rare but they are related to high mortality and morbidity. They are characterized by very rapid expansion and development of necrosis, presence of gas in soft tissues and systemic toxicity. More often are encountered in patients with diabetes mellitus, malignancies, chronic systemic diseases, immunodeficiencies and old age. Diagnosis is established primarily by clinical examination with crepitation as the main finding and imaging is used to define the expansion of the disease. Surgical wound exploration is often required with tissue specimen sampling for frozen section and/or cytology to reveal necrosis, vasculitis, venous or arterial thrombosis, bacteria and fungi. Most gas gangrene necrotic soft tissue infections are multi-microbial caused by aerobic and anaerobic bacteria. Special consideration must be given to the Gram stain of freshly taken specimen because it is often positive in the presence of Gram (+) cocci. Management of those infections aims to rapidly control the source of infection and includes supportive measures, surgical intervention with aggressive surgical tissue debridement and the use of hyperbaric oxygen therapy when necessary. Delays in diagnosis and surgical debridement are the most important factors of therapeutic failure and increase in mortality.

Key words Necrotic infections, soft tissue, gas gangrene.

Corresponding author: A. Kamaroudis, 16 Sokratous street, GR-561 23 Ambelokipoi Thessalonikis, Thessaloniki, Greece
e-mail: kambarou@med.auth.gr

1. Εισαγωγή

Οι λοιμώξεις των μαλακών μορίων αφορούν στο δέρμα, το υποδόριο, τα υποκείμενα μαλακά μόρια και τον ερειστικό ιστό. Αναλόγως του βάθους επέκτασής τους διακρίνονται στην κυτταρίτιδα – λεμφαγγειίτιδα (ερυσίπελας, δοθιήνας, ψευδάνθρακας, άνθρακας) με προσβολή μόνο των στοιχείων του δέρματος και του υποδορίου και στις Νεκρωτικές Λοιμώξεις των Μαλακών Μορίων [περιτονίτιδα-απονευρωσίτιδα (fasciitis) όταν επινέμεται τις επιπολής (Scarpa) ή και τις εν τω βάθει περιτονίες (απονεύρωση, πλατεία περιτονία), μυοσίτιδα όταν επινέμεται τους υποκείμενους μύς ή και τα οστά]. Οι αεριογόνες νεκρωτικές λοιμώξεις των μαλακών μορίων αποτελούν υποομάδα των νεκρωτικών λοιμώξεων των μαλακών μορίων με πολύ υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα που κυμαίνεται από 30–70%.^{1–4}

Χαρακτηρίζονται από εκτεταμένη ταχέως εξελισσόμενη νέκρωση και από την παρουσία αέρος εντός των μαλακών μορίων που συνοδεύονται από συστηματικές τοξικές εκδηλώσεις. Μπορεί να προσβάλλουν κάθε ανατομική περιοχή, αλλά συνήθως εντοπίζονται στα κάτω άκρα, τη βουβωνική χώρα, το περίνεο και τα κοιλιακά τοιχώματα. Τα δήγματα ζώων, ανθρώπων ή εντόμων, οι μολυσμένες ή ρυπαρές εγχειρήσεις, η πολλαπλή και απρόσεκτη χρήση συρίγγων σε χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών, η ανεπαρκής θεραπεία δερματικών λοιμώξεων ή τραυμάτων ή εγκαυμάτων, τα θλαστικά διαπιτραίνοντα τραύματα και η λανθάνουσα λοίμωξη (εκκολπωματίτιδα) αποτελούν τις πύλες μικροβιακού αποικισμού και έναρξης της νόσου. Συχνότερα προσβάλλονται οι πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη, κακοήθη νόσο, χρόνια νόσημα, διαταραχή της ανοσολογικής κατάστασης και τα άτομα μεγάλης ηλικίας. Οι ίδιες καταστάσεις αποτελούν επιπλέον και τους κύριους προδιαθεσικούς παράγοντες ταχείας επέκτασης της νέκρωσης και επίδρασης στη βαρύτητα της σηπτικής κατάστασης.^{5–8}

2. Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από: *τοπικά σημεία* που είναι ο ισχυρός πόνος, το οίδημα, (εικ. 1), η ερυθρότητα, η ευαισθησία πέραν του δερματικού ερυθήματος, οι φυσαλίδες του δέρματος που περιέχουν λεπτό, σκούρο υγρό, η απουσία λεμφαγγειίτιδας-λεμφαδενίτιδας, η δερματική αναισθησία



Εικόνα 1. Οίδημα δεξιάς γαστροκνημίας

και νέκρωση με αλλαγή του χρώματος του νεκρωμένου δέρματος σε ένα μωβ-μαύρο χρώμα (εικ. 2) και ο κριγμός, καθώς και από *συστηματικά σημεία* όπως πυρετός, ταχυκαρδία, υπόταση, συγχυτική κατάσταση, αναιμία συνεπεία ενδαγγειακής αιμόλυσης που προκαλείται από την α-τοξίνη, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αποτέλεσμα της σηπτικής καταπληξίας και της ραβδομύδωσης και καρδιαγγειακή κατέρρευση.^{9–18}

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Η παρουσία της διαβητικής νευροπάθειας συχνά καθιστά μη αντιληπτή, κάκωση (εικ. 3) ή ελκωτική βλάβη του πέλματος ή άλλου σημείου των κάτω άκρων, που η επιμόλυνσή της οδηγεί σε αεριογόνο νεκρωτική λοίμωξη των μαλακών μορίων, η οποία ως πρώτη εκδήλω-



Εικόνα 2. Φλύκταινα αρ. μηρού, οίδημα, ερυθρότητα και μωβ-μαύρο χρώμα του νεκρωμένου δέρματος



Εικόνα 3. Επιμολυνθείσα κάκωση πέλματος που οδήγησε σε αεριογόνο λοίμωξη μαλακών μορίων και σηπτική καταπληξία

ση έχει τη διαταραχή του επιπέδου συνειδήσεως, την ιδιαίτερα μεγάλη αύξηση της γλυκόζης του αίματος και την αιμοδυναμική αστάθεια και εκλαμβάνεται ως διαβητικό κώμα. Αυτή η προσέγγιση, αν δεν συμπληρωθεί με την ταυτόχρονη διερεύνηση της υποκείμενης αιτίας πρόκλησης του διαβητικού κώματος, που μπορεί να είναι η αεριογόνος νεκρωτική λοίμωξη των μαλακών μορίων, είναι λάθος και οδηγεί σε καθυστέρηση της οριστικής αντιμετώπισης με αποτέλεσμα τη γεωμετρική αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας.

Η παθογένεση φαίνεται να έχει σχέση με τα υποκείμενα συστηματικά νοσήματα. Σε κακοήθεια του πεπτικού σωλήνα, εκκολπωμάτωση, ισχαιμική βλάβη, συστροφή ή εντεροκολίτιδα προεξάρχει η αιματογενής εξάπλωση με πύλη εισόδου εξελκωση του βλεννογόνου ή διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα,^{19,20} όπως προκύπτει και από μελέτη ασθενών με αεριογόνο λοίμωξη από *Clostridium septicum*, στην οποία το 50% βρέθηκε να έχει κακοήθεια, στο 75% των οποίων αφορούσε στο παχύ έντερο και πιο εξειδικευμένα στο 40% εντοπιζόταν στο ορθό.²⁰⁻²² Αντίθετα στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή περιφερική ισχαιμική νόσο, η ισχαιμία των ιστών ευνοεί τον αποικισμό με σπόρους, την ανάπτυξη εν συνεχεία βακτηριδίων και παραγωγή τοξινών που δρώντας επί των ιστών προκαλούν καταστροφή αυτών, περαιτέρω ισχαιμία και τη διατήρηση ενός φαύλου κύκλου ανατροφοδότησης της εξέλιξης της λοίμωξης.²³

Η διάγνωση είναι κατ' εξοχήν κλινική, ενώ ο παρακλινικός έλεγχος (Αξονική τομογραφία, Μαγνητικός Συντονισμός) δεν είναι απαραίτητος και όταν γίνεται αποσκοπεί στον προσδιορισμό

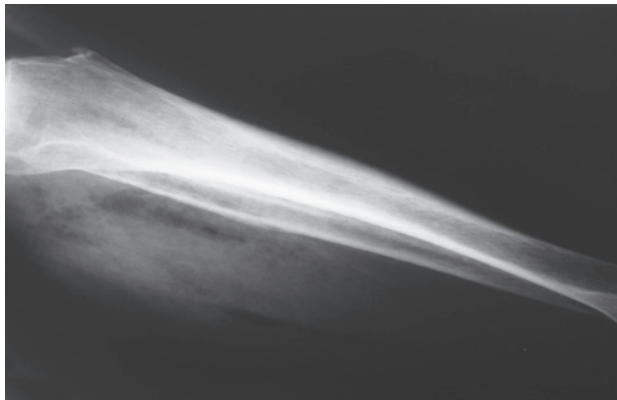
της έκτασης της νόσου. Η επισταμένη κλινική εξέταση θα αναδείξει τα τοπικά σημεία της λοίμωξης και ο κριγμός, που υποδηλοί την παρουσία αέρος στα μαλακά μόρια θα γίνει αντιληπτός μόνο με την ψηλάφηση. Συχνά για την τεκμηρίωση της νόσου απαιτείται χειρουργική διερεύνηση κατά την οποία ελέγχεται η αναισθησία του νεκρωμένου δέρματος και η παρουσία και έκταση της νέκρωσης στις υποκείμενες μυϊκές περιτονίες και μυς. Πρέπει δε να γνωρίζουμε ότι η έκταση της βλάβης στο δέρμα δεν αντιστοιχεί στην έκταση της νεκρωτικής λοίμωξης των υποκείμενων ιστών η οποία είναι πολύ περισσότερο εκτεταμένη.^{2,4,11-17} Το 1979 ο Fisher¹⁸ περιέγραψε επτά διαγνωστικές παραμέτρους: την εκτεταμένη νέκρωση των περιτονιών συμπεριλαμβανομένων τμημάτων του υπερκείμενου δέρματος, σηπτική κατάσταση με ελαττωμένο επίπεδο συνείδησης, απουσία αρχικής λοίμωξης των μυών, όχι απαραίτητα παρουσία κλωστηριδιακής λοίμωξης, απουσία αγγειακής απόφραξης και ως ιστολογικά ευρήματα τη λευκοκυτταρική διήθηση με εστιακές νεκρώσεις των περιτονιών και τις μικροθρομβώσεις των αγγείων. Η απλή ακτινογραφία των μαλακών μορίων θα αναδείξει την παρουσία αέρα μέσα στους ιστούς (εικόνες 4, 5), ενώ η αξονική τομογραφία με την ακριβή εντόπιση της έκτασης της παρουσίας αέρα στα μαλακά μόρια μπορεί να προσδιορίσει την αιτία, το βάθος και την επέκταση της νόσου (εικόνες 6, 7). Από τον βιοχημικό έλεγχο ο βαθμός αύξησης της κρεατινο-φωσφοκινάσης (CPK) και του γαλακτικού οξέος εκφράζει τη βαρύτητα της μυϊκής νέκρωσης και η μυοσφαιρινουρία την επιβεβαιώνει τονίζοντας συγχρόνως την επικινδυνότητα πρόκλησης οξείας νεφρικής βλάβης.

Όμως η καλύτερη διαγνωστική στρατηγική είναι η χειρουργική διερεύνηση της βλάβης, όταν τα κλινικά χαρακτηριστικά αυξάνουν την πιθανότητα της αεριογόνου νεκρωτικής λοίμωξης μαλακών μορίων, με λήψη υλικού για ταχεία βιοψία ή/και κυτταρολογική εξέταση που αναδεικνύει νέκρωση, αγγειίτιδα, αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση, βακτηρίδια και μύκητες.^{23,10}

Αν και το *Clostridium perfringens* αναγνωρίζεται ως η κύρια αιτία των αεριογόνων μονομικροβιακών νεκρωτικών λοιμώξεων των μαλακών μορίων,²⁴ η απομόνωσή του σε καλλιέργειες από την πάσχουσα περιοχή είναι πολύ μικρή (0-10%). Επίσης, απομόνωση *C. septicum* πρέπει να θέτει την κλινική υποψία κακοήθειας κυρίως στο παχύ έντερο, γιατί αποτελέσματα μελετών αναφέρουν την παρου-

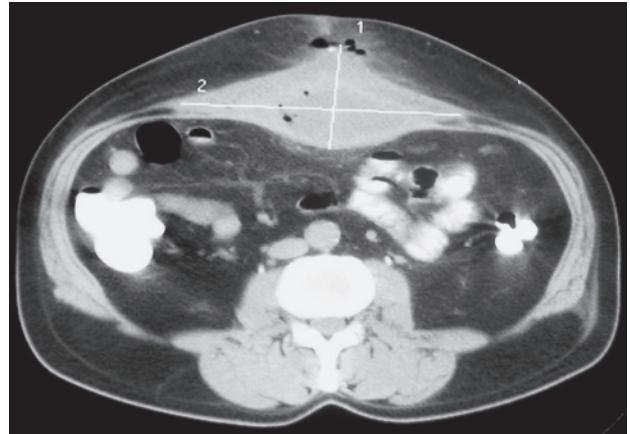


Εικόνα 4. Α/α μαλακών μορίων αρ. μηρού και υπογαστρίου. Αέρας στα μαλακά μόρια της έσω επιφάνειας του αρ. μηρού και του υπογαστρίου (ασθενής εικόνας 2)

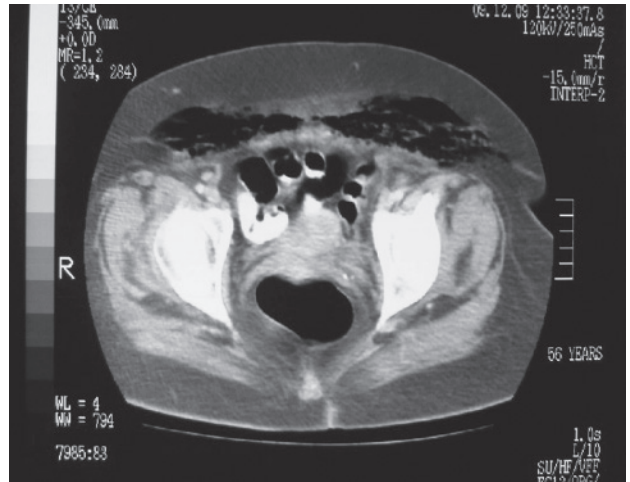


Εικόνα 5. Α/α μαλακών μορίων γαστροκνημιάς. Αέρας στα μαλακά μόρια της γαστροκνημιάς (ασθενής εικόνας 3)

σία κακοήθειας στο 50% των ασθενών με λοίμωξη μαλακών μορίων από *C. septicum* εκ των οποίων, στο 75% εντοπιζόνταν στο παχύ έντερο και από αυτούς στο 40% στο ορθό.²⁵ Όμως οι περισσότερες αεριογόνες νεκρωτικές λοιμώξεις των μαλακών ιστών προκαλούνται από ένα σύμπλεγμα αεροβίων και αναεροβίων βακτηριδίων που περιλαμβάνει αερόβιους και αναερόβιους στρεπτόκοκκους (έως 65%), επιδερμικούς και χρυσίζοντες σταφυλόκοκκους (έως 65%), αερόβια Gram(-) βακτηρίδια, αναερόβια με κύριο εκπρόσωπο το *Bacteroides fragilis* και είδη *Clostridium*. Αξίζει να τονισθεί ότι η παρουσία του *Bacteroides fragilis* και του *Fusobacterium* χαρακτηρίζεται από έντονη δυσοσμία.^{26,27} Ιδιαίτερη σημασία έχει η κατά Gram χρώση των άμεσων ε-



Εικόνα 6. Αξονική τομογραφία κοιλίας σε ασθενή με πλαστική μετεχειρητική κήλη και τοποθέτηση πλέγματος. Ανάδειξη αεριογόνου λοίμωξης στο χειρουργικό τραύμα



Εικόνα 7. Αξονική τομογραφία κοιλίας. Παρουσία αέρα στα μαλακά μόρια του υπογαστρίου (ασθενής φωτογραφίας 2)

πιχρισμάτων καθότι επί παρουσίας Gram(+) κόκκων, αυτή είναι θετική σε ποσοστό 87,3–100%.^{28,29}

Στις πολυμικροβιακές περιπτώσεις υπάρχει συνεργική δράση μεταξύ αεροβίων και αναεροβίων στελεχών. Συγκεκριμένα, τα αερόβια στελέχη με τη δράση τους μειώνουν το δυναμικό οξειδώσης-αναγωγής του μικροπεριβάλλοντος του τραύματος και δημιουργούν ευνοϊκές συνθήκες για την ανάπτυξη των αναεροβίων τα οποία παρεμβαίνουν στη λειτουργία των φαγοκυττάρων υποδοχής και έτσι διευκολύνουν τον πολλαπλασιασμό των αεροβίων. Επιπλέον οι βακτηριακές νεκροτοξίνες, όπως αυτές που παράγονται από το *Clostridium perfringens* και τον *Streptococcus pyogenes*, με την πρόκληση νέκρωσης των ιστών επιτείνουν το ανα-

ερόβιο περιβάλλον, ενώ η διεργασία και η εξέλιξη της λοίμωξης ενεργοποιεί το σύστημα πήξης του αίματος που με τη σειρά του οδηγεί σε τοπική αγγειακή θρόμβωση, ισχαιμία και νέκρωση και αυξάνει την πίεση εντός των μαλακών ιστών προκαλώντας περαιτέρω μείωση της παροχής αίματος.^{30,31}

3. Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η θεραπευτική προσέγγιση έχει τέσσερις συνιστώσες, τη γενική υποστήριξη του ασθενούς, την αντιβιοτική αγωγή, τη χειρουργική αντιμετώπιση και τη χρήση του υπερβαρικού οξυγόνου.

Η *γενική υποστήριξη* περιλαμβάνει την ανάνηψη με υγρά, τη γενική καρδιοαναπνευστική υποστηρικτική φροντίδα για τη διατήρηση της λειτουργίας των ζωτικών οργάνων, την ηλεκτρολυτική ρύθμιση, τη διόρθωση της αναιμίας που είναι ιδιαίτερα έντονη σε ασθενείς με κλωστηριδιακή λοίμωξη, την αντιτετανική ανοσοποίηση και τη διατροφική υποστήριξη. Στους ασθενείς με σηπτική καταπληξία ξεκινά από τη στιγμή υποδοχής στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών.^{32,33}

Η *χειρουργική θεραπεία* περιλαμβάνει:

- Την πλήρη διερεύνηση της πάσχουσας περιοχής με σκοπό τη διάγνωση και τον καθορισμό της έκτασης της βλάβης
- Τον εκτεταμένο καθαρισμό όλων των νεκρωτικών και μολυσμένων ιστών μέχρις ανεύρεσης υγιών, γνωρίζοντας ότι η υποκείμενη νέκρωση εκτείνεται πέραν των ορίων της δερματικής βλάβης, (εικόνες 8, 9)
- Τη λήψη ιστών για ταχεία βιοψία και χρώση κατά Gram, όπως και τη λήψη εκκρίσεων του τραύματος για αερόβιο και αναερόβιο καλλιέργεια
- Διατομή των περιτονιών σε σύνδρομο μυικού διαμερίσματος και εφόσον είναι απαραίτητο
- Κολοστομία επί λοιμώξεων του περινέου
- Ακόμη και πρωτογενή ακρωτηριασμό σε περιπτώσεις που η λοίμωξη εντοπίζεται στο άκρο (εικόνες 10, 11).

Κατά μέσον όρο θα απαιτηθούν 3,3 χειρουργικοί καθαρισμοί ανά ασθενή, ενώ το 46% των ασθενών με πρόβλημα στο σκέλος θα χρειασθούν ακρωτηριασμό και το 15% αυτών με εντόπιση της αεριογόνου νεκρωτικής λοίμωξης στο περίνεο θα υποστεί κολοστομία.^{34,35}

Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιβιοτικών είναι ζωτικής σημασίας και θα πρέπει να αρχίζει αμέσως.



Εικόνα 8. Έναρξη χειρουργικού καθαρισμού από το εμφανές σημείο της βλάβης



Εικόνα 9. Έκταση του χειρουργικού καθαρισμού κατά την πρώτη χειρουργική επέμβαση

Στις περιπτώσεις που προεξάρχει η καταπληξία και η αιμοδυναμική αστάθεια η έναρξη της αντιβιοτικής αγωγής γίνεται στο ΤΕΠ, αφού ξεκινήσει η διαδικασία αναζωογόνησης. Το συνιστώμενο σχήμα πρέπει να περιλαμβάνει τη χορήγηση ενδοφλεβίως υψηλών δόσεων πενικιλίνης (18–24.000.000 μονάδες/24ώρες, σε 4–6 διαιρεμένες δόσεις) και κλινδαμυκίνης (900 mg×3, IV), που φαίνεται ότι εμποδίζει την απελευθέρωση της τοξίνης. Όμως, επειδή αυτές οι αεριογόνες λοιμώξεις κατά κανόνα είναι πολυμικροβιακές μικτές λοιμώξεις, στο αρχικό εμπειρικό σχήμα επιβάλλεται η προσθήκη Piperacillin-Tazobactam ή Ticarcillin-Clavulanic acid ή Imipenem/Silastatin ή Meropenem, μέχρις ότου γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα των καλλιεργειών. Στις περιπτώσεις που υπάρχει αυξημένη υποψία συμμετοχής στη λοίμωξη πολυανθεκτικών Gram+ τότε ενδείκνυται η χορήγηση βανκομυκίνης, λινεζολιδης ή ντα-



Εικόνα 10. Αεριογόνος λοίμωξη δεξιού κάτω άκρου



Εικόνα 11. Εκτεταμένες σχάσεις και χειρουργικός καθαρισμός αρχικά, ακρωτηριασμός σε 12 ώρες

πτομυκίνης μέχρις ότου παραλάβουμε τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών και προχωρήσουμε σε αποκλιμάκωση της αντιβιοτικής αγωγής.^{36,37}

Το υπερβαρικό οξυγόνο³⁸ (εικ. 12) ενδείκνυται μετά τον εκτεταμένο χειρουργικό καθαρισμό και τη σταθεροποίηση του ασθενούς γιατί καταστέλλει την παραγωγή εξωτοξινών. Η θεραπευτική του δράση οφείλεται στην:

- Αύξηση της τάσης του οξυγόνου στους ιστούς σε βακτηριοκτόνα επίπεδα για τα κλωστηρίδια και βακτηριοστατικά για τα άλλα αναερόβια
- Βελτίωση της λειτουργίας των λευκοκυττάρων
- Ελάττωση του οιδήματος
- Διέγερση της αγγειογένεσης
- Εξολόθρευση των αναεροβίων
- Αύξηση του κολλαγόνου.

Δεν εξουδετερώνει την εξωτοξίνη που ήδη υπάρχει στους ιστούς και η χρήση του δεν πρέπει να καθυστερεί τον χειρουργικό καθαρισμό.



Εικόνα 12. Τοποθέτηση της ασθενούς στον θάλαμο του υπερβαρικού οξυγόνου

Η καθυστέρηση στη διάγνωση και η ανεπάρκεια των χειρουργικών καθαρισμών είναι οι δύο πιο σοβαροί παράγοντες αποτυχίας της θεραπείας και αύξησης της συχνότητας θανάτου. Η λοίμωξη μπορεί να προχωρήσει ταχύτατα καταστρέφοντας 1 inch ιστού/ώρα, ενώ η χειρουργική αντιμετώπιση εντός των πρώτων 24 ωρών συνοδεύεται από θνητότητα 32% έναντι 70% εάν εφαρμοσθεί μετά τις 24 ώρες. Παρά την επιθετική χειρουργική αντιμετώπιση, και τη σύγχρονη εντατική θεραπεία, η θνησιμότητα εξακολουθεί να παραμένει υψηλή (15–100%). Παράγοντες που συνδέονται με αυτή την αυξημένη θνησιμότητα εκτός από την καθυστέρηση στη διάγνωση και τον ανεπαρκή χειρουργικό καθαρισμό, που η επίπτωσή τους ήδη αναφέρθηκε, είναι η έκταση και το βάθος εμπλοκής των μαλακών ιστών, το είδος των εμπλεκόμενων ιστών, η μεγάλη ηλικία και η θέση της λοίμωξης (π.χ. συμμετοχή του θωρακικού τοιχώματος συνοδεύεται σχεδόν από 100% θνητότητα).³⁷

Εφόσον ελεγχθεί η σηπτική κατάσταση και τοπικά η λοίμωξη η κάλυψη του τραύματος μπορεί να επιτευχθεί είτε με μεταμόσχευση δέρματος ή με τη μετακίνηση κρημών.

4. Συμπεράσματα

Οι αεριογόνες νεκρωτικές λοιμώξεις των μαλακών μορίων είναι καταστάσεις που συνοδεύονται από πολύ υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Η βελτίωση αυτών απαιτεί αυξημένη κλινική υποψία, συνεχή παρακολούθηση και επανεκτίμηση, πρώιμη χειρουργική διερεύνηση, επιθετικό και επαναλαμβανόμενο καθαρισμό, κατάλληλη αντιβιοτική

αγωγή, νοσηλεία σε μονάδα εντατικής φροντίδας ή θεραπείας, διατροφική υποστήριξη και χρήση μονάδων υπερβαρικού οξυγόνου εφόσον είναι διαθέσιμες. Λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα αυτών των καταστάσεων καθώς και την πολυπλοκότητα

της θεραπείας τους, είναι απαραίτητη η διεπιστημονική προσέγγιση από ομάδα ιατρών. Χειρουργοί, αναισθησιολόγοι, ιατροί εντατικής θεραπείας, και λοιμωξιολόγοι πρέπει να εργαστούν από κοινού προκειμένου να επιτευχθούν τα μέγιστα.

Βιβλιογραφία

- Rouse TM, Malangoni MA, Schulte WJ. Necrotizing fasciitis: a preventable disaster. *Surgery* 1982, 92:765–770
- Elliott DC, Kufera JA, Myers RA. Necrotizing soft tissue infections. Risk factors for mortality and strategies for management. *Ann Surg* 1996, 224:672–683
- Sudarsky LA, Laschinger JC, Coppa GF et al. Improved results from a standardized approach in treating patients with necrotizing fasciitis. *Ann Surg* 1987, 206:661–665
- Wang KC, Shih CH. Necrotizing fasciitis of the extremities. *J Trauma* 1992, 32:179–182
- Urschel JD, Takita H, Antkowiak JG. Necrotizing soft tissue infections of the chest wall. *Ann Thorac Surg* 1997, 64:276–279
- Freischlag JA, Ajalat G, Busuttill RW. Treatment of necrotizing soft tissue infections: the need for a new approach. *Am J Surg* 1985, 149:751–755
- Janevicius RV, Hann SE, Batt MD. Necrotizing fasciitis. *Surg Gynecol Obstet* 1982, 154:97–102
- Dellinger EP. Severe necrotizing soft-tissue infections: multiple disease entities requiring a common approach. *JAMA* 1981, 246:1717–1721
- Urschel JD. Necrotizing soft tissue infections. *Postgrad Med J* 1999, 75:645–649
- Tilkorn DJ, Citak M, Fehmer T et al. Characteristics and differences in necrotizing fasciitis and gas forming myonecrosis: a series of 36 patients. *Scand J Surg* 2012, 101:51–55
- Stamenkovic I, Lew PD. Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis. The use of frozen-section biopsy. *N Engl J Med* 1984, 310:1689–1693
- Schnall SB. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am* 2004;869–870
- Andreasen TJ, Green SD, Childers BJ. Massive infectious soft tissue injury: diagnosis and management of necrotizing fasciitis and purpura fulminans. *Plast Reconstr Surg* 2001, 107:1025–1035
- Wong CH, Wang YS. The diagnosis of necrotizing fasciitis. *Curr Opin Infect Dis* 2005, 18:101–106
- Majeski JA, John JF Jr. Necrotizing soft tissue infections: a guide to early diagnosis and initial therapy. *South Med J* 2003, 96:900–905
- Wong CH, Chang HC, Pasupathy S et al. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am* 2003, 85A:1454–1460
- Majeski J, Majeski E. Necrotizing fasciitis: improved survival with early recognition by tissue biopsy and aggressive surgical treatment. *South Med J* 1997, 90:1065–1068
- Fisher JR, Conway MJ, Takeshita RT et al. Necrotizing fasciitis. Importance of roentgenographic studies for soft-tissue gas. *JAMA* 1979, 241:803–806
- Leung FW, Serota AI, Mulligan ME et al. Nontraumatic clostridial myonecrosis: an infectious disease emergency. *Ann Emerg Med* 1981, 10:312–314
- Stevens DL, Musher DM, Watson DA et al. Spontaneous, non-traumatic gangrene due to *Clostridium septicum*. *Rev Infect Dis* 1990, 12:286–296
- Stevens DL, Maier KA, Mitten JE. Comparison of clindamycin, rifampin, tetracycline, metronidazole, and penicillin for efficacy in prevention of experimental gas gangrene caused by *Clostridium perfringens*. *J Infect Dis* 1987, 155:220–228
- Dylewski J, Drummond R, Rowen J. A case of *Clostridium septicum* spontaneous gas gangrene. *CJEM* 2007, 9:133–135
- Urschel J. Necrotizing soft tissue infections. *Postgrad Med J* 1999, 75:645–649
- De A, Varaiya A, Mathur M et al. Bacteriological studies of gas gangrene and related infections. *Indian J Med Microbiol* 2003, 21:202–204
- Bretzke ML, Bubrick MP, Hitchcock CR. Diffuse spreading *Clostridium septicum* infection, malignant disease and immune suppression. *Surg Gynecol Obstet* 1998, 166:197–199
- Giuliano A, Lewis F, Jr, Hadley K et al. Bacteriology of necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 1977, 134:52–57
- File TM, Jr, Tan JS. Treatment of skin and soft-tissue infections. *Am J Surg* 1995, 169:S27–S33
- Baradkar VP, Patwardhan NS, Deshmukh AB et al. Bacteriological study of clinically suspected cases of gas gangrene. *Indian J Med Microbiol* 1999, 17:133–134
- Brucato MP, Patel K, Mgbako O. Diagnosis of Gas Gangrene: Does a discrepancy exist between the published data and practice. *J Foot Ankle Surg* 2014, 53:137–140
- Rotstein OD, Pruett TL, Simmons RL. Mechanisms of microbial synergy in polymicrobial surgical infections. *Rev Infect Dis* 1985, 7:151–170
- Elliott DC, Kufera JA, Myers RA. Necrotizing soft tissue infections. Risk factors for mortality and strategies for management. *Ann Surg* 1996, 224:672–683
- Anaya DA, Dellinger EP. Necrotizing Soft-Tissue Infection: Diagnosis and Management. *Clin Infect Dis* 2007, 44:705–710
- Brook I. Microbiology and management of soft tissue and muscle infections. *Intern J Surg* 2008, 6:328–338
- Malangoni MA. Necrotizing Soft Tissue Infections: are we making any progress? *Surg Inf* 2001, 2:145–150
- Anaya DA, McMahon K, Nathens AB et al. Predictors of mortality and limb loss in necrotizing soft tissue infections. *Arch Surg* 2005, 140:151–158
- Phan HH, Cocanour CS. Necrotizing soft tissue infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010, 38:S460–S468
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al. *Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: CID*. *Clin Infect Dis* 2014, 59:10–52
- Willy C, Rieger H, Vogt D. Hyperbaric Oxygen therapy for necrotizing soft tissue infections. *Chirurg* 2012, 83:960–972

Σύφιλη Από τη διάγνωση στην αντιμετώπιση

Γ.Δ. Τσέτσιλα, Ε.Γ. Ταμπουρατζή,
Η.Β. Νικολαΐδου

Τμήμα Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Λοιμώξεων, Α' Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η σύφιλη ανήκει στα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και οφείλεται στην “ωχρά σπειροχαΐτη” (*Treponema pallidum*). Η σφιλιδική νόσος είναι αρκετά σοβαρή, διότι οι αρχικές αλλοιώσεις που προκαλεί επουλώνονται και χωρίς ειδική θεραπεία, δημιουργώντας κινδύνους σοβαρών κλινικών εκδηλώσεων από όλα τα όργανα και συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού ανάλογα με το στάδιο εξέλιξής της (πολυσυστηματική και πολυσυμπτωματική νόσος). Η μετάδοση της σύφιλης γίνεται, σχεδόν αποκλειστικά, με τη σεξουαλική επαφή (οριζόντια μετάδοση), αλλά και μέσω του πλακούντα, από τη μολυσμένη μητέρα στο κύημα (κάθετη μετάδοση). Η σύφιλη ταξινομείται σε συγγενή και επίκτητη και κάθε μία από αυτές έχει πρόιμη και όψιμη φάση. Η πρόιμη επίκτητη περιλαμβάνει τρία στάδια: πρωτογόνου, δευτερογόνου και πρόιμη λανθάνουσα· η όψιμη επίκτητη περιλαμβάνει δύο στάδια: όψιμη λανθάνουσα και τριτογόνου σύφιλη. Η διάγνωση της νόσου βασίζεται στο ιστορικό, την κλινική εξέταση και τον εργαστηριακό έλεγχο (τροπονηματικές και μη τροπονηματικές οροαντιδράσεις) προκειμένου να αποφασιστεί και η αντίστοιχη θεραπευτική αγωγή. Θεραπεία εκλογής της νόσου είναι η παρεντερική χορήγηση πενικιλίνης.

Λέξεις ευρετηρίου Σύφιλη, στάδια σύφιλης, εργαστηριακή διάγνωση, συγγενής σύφιλη, θεραπεία.

Αλληλογραφία: Γ.Δ. Τσέτσιλα, Γαρυττού 125, 152 34 Χαλάνδρι, Αθήνα
e-mail: trikis1904@gmail.com

Syphilis From diagnosis to treatment

G.D. Tsetsila, E.G. Tampouratzi,
E.B. Nicolaidou

Department of Sexually Transmitted Infections, A' Department of Dermatology and Venereology, Medical School, Athens University, “Andreas Syngros” Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT Syphilis belongs to sexually transmitted diseases and is caused by spirochete *Treponema pallidum*. The syphilitic disease is quite serious since the initial lesions heal without specific treatment, creating a risk of serious clinical manifestations of all organs and systems of the human body depending on the stage of progression (multisystemic disease). The disease is transmitted primarily through sexual contact (horizontal transmission) and through the placenta from the infected mother to the fetus (vertical transmission). Syphilis is classified into congenital and acquired, and each of them has early and late phase. Early acquired Syphilis includes three stages: primary, secondary and early latent, while late acquired Syphilis includes two stages: late latent and tertiary. The diagnosis is based on history, clinical examination and laboratory tests (treponemal and non treponemal serological reaction). Treatment of choice of the disease is penicillin.

Key words Syphilis, syphilis stages, laboratory diagnosis, congenital syphilis, treatment.

Corresponding author: G.D. Tsetsila, 125 Garyttou street, GR-152 34 Halandri, Athens, Greece
e-mail: trikis1904@gmail.com

1. Εισαγωγή

Η σύφιλη είναι χρόνιο, σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα, οφειλόμενο στον ελικοειδή μικροοργανισμό ωχρά σπειροχαίτη, του γένους *Treponema*, του είδους *pallidum* και του υποείδους *pallidum*. Έχει την ισχυρότερη λοιμογόνο δύναμη σε σχέση με τα υπόλοιπα τρεπονήματα. Ανακαλύφθηκε το 1905 στο Βερολίνο από τους Schaudinn και Hoffmann.¹

Οι αλλαγές στη σεξουαλική συμπεριφορά, όπως οι απροστάτευτες επαφές, η πρώιμη έναρξη των σεξουαλικών σχέσεων, οι συχνές εναλλαγές συντρόφων, η συνεχής μετακίνηση πληθυσμών, αλλά και το χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, έχουν οδηγήσει σε νέα έξαρση των αφροδισίων νοσημάτων.

Τα τελευταία έτη στις ΗΠΑ, η επίπτωση της πρωτογόνου και δευτερογόνου σύφιλης αυξήθηκε από 5 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους το 2012² σε 5,5 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους το 2013.³ Το 2011 στην Ευρώπη, με βάση τα δεδομένα από 29 Ευρωπαϊκά Κράτη, καταγράφηκαν 19.798 περιστατικά με σύφιλη που αντιστοιχούν σε μια συχνότητα 4,9 περιστατικά ανά 100.000 άτομα. Η σύφιλη είναι 4 φορές πιο συχνή στους άνδρες (7,5) σε σχέση με τις γυναίκες (1,9) ανά 100.000 άτομα. Το 42% των ασθενών είναι ομοφυλόφιλοι άνδρες.⁴

Στο Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός» (Τμήμα Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων), ο αριθμός των καταγεγραμμένων κρουσμάτων της πρώιμης και όψιμης σύφιλης, από το 2003 έως το 2013, ανέρχεται στα 2132 περιστατικά (πίν. 1).

Η σύφιλη μπορεί να μεταδοθεί με κάθε είδους σεξουαλική επαφή, εκδηλώνοντας βλάβες στα γεννητικά όργανα ή σε άλλες θέσεις του σώματος (οριζόντια μετάδοση). Επίσης, μπορεί να μεταδοθεί και μέσω του πλακούντα από τη μολυσμένη μητέρα στο κύημα (κάθετη μετάδοση). Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί και έμμεσοι τρόποι μετάδοσης όπως τυχαία επαγγελματική μόλυνση και μεταγγίσεις αίματος, οι οποίοι στις μέρες μας είναι αρκετά σπάνιοι.⁵

Από άποψη χρονική, η φυσική πορεία του νοσήματος διακρίνεται σε δύο φάσεις: την πρώιμη

Πίνακας 1. Κρούσματα σύφιλης ανά στάδιο νόσου και ανά έτος μεταξύ 2003-2013. Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός», Τμήμα Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων

Έτος	Πρωτογόνος και δευτερογόνος σύφιλη	Λανθάνουσα σύφιλη (Πρώιμη και όψιμη)	Σύνολο
2003	53	34	87
2004	50	38	88
2005	111	56	167
2006	141	94	235
2007	176	94	270
2008	148	86	234
2009	166	68	234
2010	157	68	225
2011	134	57	191
2012	160	74	234
2013	106	61	167
Σύνολο	1402	730	2132

και την όψιμη. Η πρώιμη σύφιλη αφορά στα 2 πρώτα χρόνια από τη μόλυνση και περιλαμβάνει το πρωτογόνο, το δευτερογόνο και το πρώιμο λανθάνον στάδιο. Η όψιμη σύφιλη αναφέρεται στις κλινικές εκδηλώσεις που εμφανίζονται μετά τα 2 πρώτα χρόνια από τη μόλυνση και περιλαμβάνει το όψιμο λανθάνον και το τριτογόνο κλινικό στάδιο. Στην πρώιμη φάση, ο ασθενής θεωρείται μεταδοτικός τόσο για την οριζόντια όσο και για την κάθετη μετάδοση του τρεπονήματος. Η όψιμη φάση της νόσου θεωρείται μη μεταδοτική σε ό,τι αφορά στην οριζόντια μετάδοση, αλλά δυνητικά μεταδοτική σε ό,τι αφορά στην κάθετη μετάδοση.⁶

Η αντίδραση του οργανισμού ως προς τη σύφιλη εκδηλώνεται με τη χυμική και την κυτταρική ανοσία. Σε ό,τι αφορά στη χυμική ανοσία, μετά τη μόλυνση ο οργανισμός παράγει μη ειδικά τρεπονηματικά αντισώματα (αντιδρασίνες), τα οποία αποτελούν αντισώματα έναντι της καρδιολιπίνης. Αυτά ανιχνεύονται στον ορό του πάσχοντος με μη ειδικές τρεπονηματικές οροαντιδράσεις (VDRL, RPR) και ως αντιγόνο χρησιμοποιείται η ένωση λεκιθίνης-καρδιολιπίνης-χοληστερόλης. Επίσης, παράγονται και ειδικά τρεπονηματικά αντισώματα, έναντι αντιγόνων του *T. pallidum*, τα οποία ανιχνεύονται με ειδικές οροαντιδράσεις (FTA-Abs, TRHA, MHA-TP, TPI).

Η κυτταρική ανοσία αναπτύσσεται βραδέως μετά τη μόλυνση και αφορά στα T-λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα. Στην όψιμη φάση της νόσου είναι πολύ έντονη και μοιάζει με τις δερμοαντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας.

2. Πρώιμη σύφιλη

Η πρώιμη σύφιλη ταξινομείται σε πρωτογόνο, δευτερογόνο και πρώιμη λανθάνουσα.

2.1. Πρωτογόνος σύφιλη

Οι κλινικές εκδηλώσεις της πρωτογόνου σύφιλης είναι το συφιλιδικό έλκος και η σύστοιχη λεμφαδενίτιδα. Το συφιλιδικό έλκος εμφανίζεται μετά από χρόνο επώασης 3 εβδομάδων έως και, σπάνια, 3 μηνών (10–100 ημέρες από τη μόλυνση). Εντοπίζεται στα σημεία ενοφθαλμισμού της σπειροχαΐτης τα οποία συνήθως είναι: τα γεννητικά όργανα ανδρών και γυναικών και σπανιότερα άλλες θέσεις (χειλή, μαστοί, στοματική κοιλότητα, πρωκτική χώρα, δάκτυλα χεριών) (εικ. 1). Η βλάβη συνήθως είναι μονήρης, με ομαλά χειλη, πυθμένα «χρoιάς ως μυικής σαρκός», ανώδυνη, ορροοει εύκολα και βρίθει σπειροχαϊτών. Το έλκος κατά την ψηλάφηση δίνει την αίσθηση σκληρής «δίκη χόνδρου», ενώ κατά την αποδρομή του δεν αφήνει ουλή. Το συφιλιδικό έλκος διαρκεί από 3 έως 8 εβδομάδες και εξαφανίζεται αυτόματα ακόμα και χωρίς φαρμακευτική αγωγή.^{1,7}



Εικόνα 1. Πρωτογόνος σύφιλη: Συφιλιδικό έλκος βαλάνου πέους. (Αρχείο: Γ. Τσέτσιλα)

Συνοδό εύρημα εντός 1–2 εβδομάδων είναι η σύστοιχη λεμφαδενοπάθεια, η οποία συνήθως είναι μονόπλευρη ως προς το έλκος ή και αμφοτερόπλευρη. Η λεμφαδενοπάθεια είναι ανώδυνη, μη πυορροούσα, με σκληρούς και ευκίνητους λεμφαδένες που δεν συμφύονται με το δέρμα και τους γύρω ιστούς. Σε αυτή τη φάση της νόσου, η σπειροχαΐτη ανιχνεύεται στο έλκος με τη μικροσκόπηση σε σκοτεινό πεδίο και τον άμεσο ανοσοφθορισμό. Η διερεύνηση με ορολογικές εξετάσεις είναι αναγκαία.^{1,7}

Οι βλάβες που προκαλεί η πρωτογόνος σύφιλη στους βλεννογόνους διευκολύνει τη μετάδοση του ιού της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (Human Immunodeficiency Virus, HIV), αλλά και ο HIV φαίνεται να επιταχύνει την πορεία της σύφιλης, με πιο γρήγορη και πιο συχνή προσβολή του νευρικού συστήματος.⁸

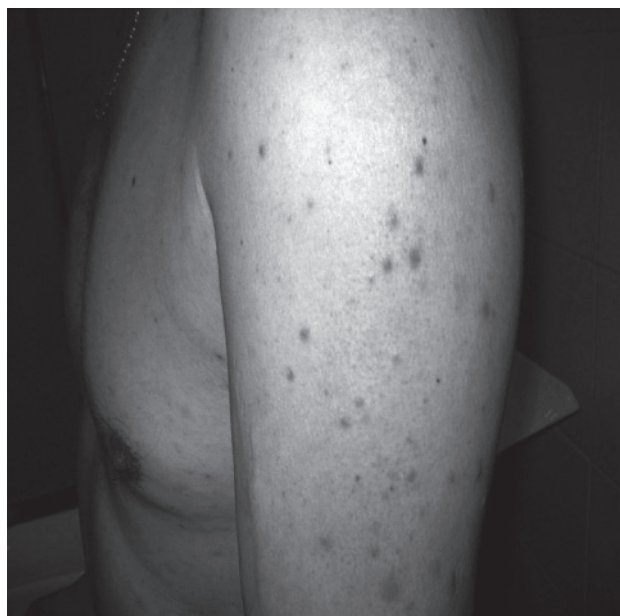
Κάθε εξέλκωση των γεννητικών οργάνων μπορεί να θεωρηθεί ύποπτη για σύφιλη. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει μετατραυματικές βλάβες βλεννογόνων, έρπητα γεννητικών οργάνων, μαλακό έλκος, βουβωνικό κοκκίωμα, αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα, σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Beçet's, φαρμακευτικό εξάνθημα, νόσο Bowen και Queyrat.⁹

2.2. Δευτερογόνος σύφιλη

Η δευτερογόνος σύφιλη εμφανίζεται 2–6 μήνες μετά τη μόλυνση και μέσω της λεμφογενούς και αιματογενούς κυκλοφορίας η νόσος διασπείρεται σε όλα τα όργανα και συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Το πρωτοπαθές συφιλιδικό έλκος μπορεί να είναι ακόμα παρόν. Οι κλινικές εκδηλώσεις της είναι οι δερματοβλεννογόνιες αλλοιώσεις¹⁰ (πρώιμες-όψιμες) σε ποσοστό 80–90% και οι συστηματικές εκδηλώσεις.^{6,11}

Στις πρώιμες εκδηλώσεις της δευτερογόνου σύφιλης ανήκουν τα:

1. *Ερυθρηματοκληιδώδη εξανθήματα*: Χαρακτηριστικό εξάνθημα είναι η συφιλιδική ροδάνθη (εικ. 2), που εμφανίζεται 6–8 εβδομάδες μετά την εμφάνιση του συφιλιδικού έλκους, το οποίο μπορεί να είναι ακόμα παρόν, όπου καλύπτει τον κορμό και εντοπίζεται κυρίως στα πλάγια αυτού. Πρόκειται για μεμονωμένες διάσπαρτες κηλίδες ρόδινου ή καστανέ-



Εικόνα 2. Δευτερογενής Σύφιλη: Συφιλιδική Ροδάνθη κορμού/αντιβραχίου. (Αρχείο: Η. Νικολαΐδου)

ρυθρου χρώματος, ανώδυνες, συνήθως μη κνησμώδεις, ενώ παρατηρείται ταυτόχρονη συνύπαρξη οπίσθιας τραχηλικής και μασχαλιαίας λεμφαδενοπάθειας. Συνήθως, πριν αποδράμει το κηλιδώδες εξάνθημα επακολουθούν τα βλατιδώδη εξανθήματα.

2. *Βλατιδώδη και βλατιδολεπιδώδη εξανθήματα:* Τα εξανθήματα αυτά χαρακτηρίζονται από μεγάλου βαθμού πολυμορφία (παραλλαγές σε σχήμα και μορφολογία). Συφιλιδικές βλατίδες μπορεί να συνυπάρχουν με τη ροδάνθη. Αυτές οι βλατίδες είναι μη κνησμώδεις, στρογγυλές, ερυθρού χρώματος, χαλκόχροες ή υπόλευκες και εντοπίζονται κυρίως στο πρόσωπο και στις καμπτικές επιφάνειες. Εάν βρίσκονται σε παλάμες ή πέλματα, τότε είναι παθολογικές δευτερογενούς σύφιλης (εικόνες 3, 4). Οι βλατιδολεπιδώδεις συφιλιδικές είναι ψωριασιόμορφα εξανθήματα (εικ. 5).

Άλλα ευρήματα είναι η διάχυτη αλωπεκία στους κροτάφους και στη βρεγματική περιοχή ή οι πολλαπλές αποψιλωτικές λείες πλάκες του τριχωτού και του γενείου. Απώλεια των βλεφαρίδων και του έξω τριτημορίου των οφθάλμων μπορεί να εμφανιστεί 4 έως 5 μήνες μετά τη μόλυνση.



Εικόνα 3. Δευτερογενής Σύφιλη: Συφιλιδικές βλάβες πέλματος (βλατιδώδες εξάνθημα). (Αρχείο: Η. Νικολαΐδου)



Εικόνα 4. Δευτερογενής Σύφιλη: Συφιλιδική βλατίδα παλάμης. (Αρχείο: Η. Νικολαΐδου)

Στους βλεννογόνους των γεννητικών οργάνων, μπορεί να εκδηλωθούν συφιλιδικές πλάκες ερυθροϊώδους χροιάς, ελαφρώς διαβρωμένες και καλυπτόμενες από ορρώδες έκκριμα, το οποίο είναι πλημμυρισμένο από σπειροχαΐτες. Εντοπίζονται κυρίως στη βάλανο του πέους, αλλά πολύ περισσότερο στα μικρά και μεγάλα χείλη του αιδοίου, στην περιπρωκτική χώρα ή στα μεσοδακτύλια. Οι βλεννογόνιες πλάκες είναι και αυτές γεμάτες με τρεπυόνια και είναι ιδιαίτερα μολυσματικές. Κατά το πλείστον είναι ανώδυνες, περιβα-



Εικόνα 5. Δευτερογενής Σύφιλη: Βλατιδολεπιδώδεις συφιλιδες παλαμών (ψωριασιόμορφο εξάνθημα). (Αρχείο: Η. Νικολαΐδου)

λόμενες από ερυθματώδη άλω. Εντοπίζονται συχνότερα σε φάρυγγα, αμυγδαλές, παρίσθμια, ραχιαία επιφάνεια γλώσσας, μαλθακή υπερώα, χείλη, ούλα, ρώθωνες και κυρίως στα γεννητικά όργανα της γυναίκας (πλην των έξω γεννητικών οργάνων, εμφανίζονται στο τοίχωμα του κόλπου και στον τράχηλο της μήτρας).

Στις όψιμες δερματοβλεννογόνιες εκδηλώσεις του δευτερογενούς σταδίου αντιστοιχούν τα ακόλουθα:

1. **Λευκομελανοδερμία:** Κατά την αποδρομή τους τα κηλιδώδη και βλατιδώδη εξανθήματα καταλείπουν υπόχρωμες ή μελαγχρωματικές κηλίδες, καταστάσεις γνωστές σαν «Περιδέραιο της Αφροδίτης ή Στέμμα της Αφροδίτης». Αυτή η λευκομελανοδερμία εντοπίζεται στον αυχένα, στα πλάγια του τραχήλου και κατά μήκος του πρόσθιου τριχωτού ορίου, στο μέτωπο.
2. **Συφιλιδική ονυχία-περιωνυχία:** Παρούσα μπορεί να είναι και η συφιλιδική ονυχία-περιωνυχία, κατά την οποία παρατηρούνται δύσχρωμα, δυστροφικά, εύθραστα, πεπαχυσμένα ή πολύ λεπτά νύχια.
3. **Πλατέα κονδυλώματα:** Πρόκειται περί υπερτροφικών συφιλιδικών πλακών. Συνήθως εμφανίζονται 2–3 μεγάλες βλάβες (2–5 cm) με πολλές δορυφόρες βλάβες γύρω από το καθένα. Εντοπίζονται κυρίως στην περιπρωκτική χώρα και σπανιότερα στην περιοχή των γεννητικών οργάνων.

Συστηματικές εκδηλώσεις από όργανα και συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού: Η δευτερογενής σύφιλη ως γενικευμένη λοίμωξη μπορεί να συνοδεύεται και από συστηματικές εκδηλώσεις, όπως: αρθραλγίες, μυαλγίες, ανορεξία, γαστρίτιδα, απώλεια σωματικού βάρους. Γενικευμένη ανώδυνη λεμφαδενοπάθεια παρατηρείται στο 50% των περιπτώσεων. Επίσης, μπορεί να παρουσιαστεί κακουχία, κυνάγχη, κεφαλαλγία, κυστίτιδα, καρδιακή αρρυθμία, σπάνια πυρετός, προστατίτιδα, οφθαλμικές βλάβες, μηνιγγίτιδα, περιοστίτιδα μακρών οστών, σπληνομεγαλία, σπειραματονεφρίτιδα και ηπατίτιδα. Η ηπατίτιδα χαρακτηρίζεται από αύξηση των τρανσαμινασών, της αλκαλικής φωσφατάσης και της χολερυθρίνης. Όλες οι ορολογικές εξετάσεις στο παρόν στάδιο είναι θετικές και είναι δυνατή η ανίχνευση τρεπονημάτων σε βλάβες των βλεννογόνων.

Στη διαφορική διάγνωση του δευτερογενούς σταδίου περιλαμβάνονται τα νοσήματα:¹²

Ροδόχρους πιτυρίαση: Αρχικά εμφανίζεται μονήρης βλάβη του δέρματος, «η μητρική πλάκα», στο άνω μέρος του κορμού, τον λαιμό ή τους βραχίονες. Ακολουθεί βλατιδολεπιδώδες εξάνθημα με λεπτή απολέπιση περιφερικά των οβάλ πλακών), χωρίς λεμφαδενοπάθεια με σπάνια προσβολή του στοματικού βλεννογόνου.

Φαρμακευτικά εξανθήματα: Συχνά είναι κνησμώδη.

Ιογενή εξανθήματα: Συνήθως έχουν πυρετό, μπορεί και κνησμό.

Ομαλός λειχήνας: Έχει χαρακτηριστικές επίπεδες βλατίδες, πολυγωνικές με ραβδώσεις Wickham στον στοματικό βλεννογόνο, και εμφανίζει το φαινόμενο του Koebner. Επίσης, υπάρχει έντονος κνησμός.

Ψωρίαση: Ρόδινες βλατίδες και πλάκες, σαφώς αφοριζόμενες, που καλύπτονται από παχιά αρυρόχροα λέπια.

Σαρκοείδωση: Θα διαφοροδιαγνωσθεί από τη σύφιλη με λήψη βιοψίας και ορολογικό έλεγχο.

Σύνδρομο Reiter: Ολιγοαρθρική αρθρίτιδα έως και 6 αρθρώσεων, ουρηθρίτιδα, επιπεφυκίτιδα και διάρροια.

Μολυσματικό κηρίο: Εκδηλώνεται σε μικροσκοπικές λύσεις της συνεχείας του δέρματος. Συχνά, στο μη πομφολυγώδες μολυσματικό κηρίο συναντώνται μελιτόχρες (χρυσό-κίτρινες) εφελκίδες, ενώ στο πομφολυγώδες μολυσματικό κηρίο απαντώνται φυσαλίδες και πομφόλυγες.

Η διαφορική διάγνωση των βλεννογονικών αλλοιώσεων της δευτερογόνου σύφιλης θα γίνει από τα ακόλουθα νοσήματα:¹²

Ερπητική στοματίτιδα: Πολυάριθμες, μικρές, διακριτές φυσαλίδες που εμφανίζονται σε μία ή λίγες αθροίσεις.

Αφθώδη στοματίτιδα: Είναι επώδυνη, υποτροπιάζουσα νόσος του βλεννογόνου του στόματος. Ξεκινά από μικρές ερυθρές βλατίδες και εντός ολίγων ωρών, μετατρέπονται σε νεκρωτικά έλκη.

Ομαλό λειχήνα: Έχει χαρακτηριστικές επίπεδες βλατίδες, πολυγωνικές με ραβδώσεις Wickham στον στοματικό βλεννογόνο.

Οξυτενή κονδυλώματα: Εμφανίζονται ως λοβωτές βλατίδες στην επιφάνεια του δέρματος.

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα: Είναι η συχνότερη κακοήθεια της στοματικής κοιλότητας. Οι ενδοστοματικές βλάβες ξεκινούν από λευκοπλακία ή ερυθροπλακία σε θέσεις συχνού ερεθισμού, ή μακροχρόνιας φλεγμονώδους νόσου, όπως ο ελκωτικός ομαλός λειχήνας.

Μποβενοειδή βλατίδωση: Επίπεδες, συχνά υπερμελαγχρωματικές βλατίδες, μεμονωμένες ή πολλαπλές στο πέος, πλησίον του αιδοίου, ή περιορθικά. Περιέχουν HPV-16, 18 ή άλλους, υψηλού κινδύνου, HPV τύπους.

Πέμφιγα: Παρατηρούνται πομφόλυγες που ρήγνυνται ταχέως. Ίσως να υπάρξει προσβολή του φάρυγγα, του οισοφάγου, των επιπεφυκότων, του κόλπου, του πέους, του πρωκτού και του ρινικού βλεννογόνου.

Σύνδρομο Behçet: Συνίσταται σε υποτροπιάζοντα αφθώδη έλκη του στόματος και των γεννητικών οργάνων, αγγειίτιδα αμφιβληστροειδούς, πρόσθια ή οπίσθια ραγοειδίτιδα και διάφορες δερματικές βλάβες όπως οζώδες ερύθημα, ψευδοθυλακίτιδα και άλλα.

Πολύμορφο ερύθημα: Είναι δυνατόν να προσβληθούν όλα τα μέρη της στοματικής κοιλότητας,

αλλά πιο σοβαρά προσβάλλονται η γλώσσα, τα ούλα και ο παρειαικός βλεννογόνας.

Καντιντίαση: Στην επιφάνεια του βλεννογόνου ανευρίσκονται μεμβρανώδεις πλάκες λευκόφαιης χροιάς. Η βάση των πλακών αυτών είναι υγρή, ερυθρωπη και με διαβροχή. Οι θηλές της γλώσσας μπορεί να φαίνονται ατροφικές, ενώ η επιφάνειά της εμφανίζεται στίλβουσα με λαμπερή ερυθρή χροιά. Συχνά η λοίμωξη επεκτείνεται στις γωνίες του στόματος δημιουργώντας γωνιακή χειλίτιδα, η οποία πολλές φορές αποτελεί την πρώτη εκδήλωση των ασθενών με πλήρη ανάπτυξη του Σύνδρομου της Επικήτητης Ανοσοανεπάρκειας.

Τέλος, συφιλιδική αλωπεκία του τριχωτού κεφαλής θα διαφοροδιαγνωσθεί από τη γυροειδή αλωπεκία, κατά την οποία παρατηρείται αιφνίδια εμφάνιση άτριχων στρογγυλών ή ωοειδών πλακών με δέρμα λείο και ζυμώδες. Στην περιφέρεια της εξελισσόμενης βλάβης υπάρχουν τρίχες «δίκην θαυμαστικού» και νεκρές τρίχες, που αποσπώνται εύκολα με την έλξη ή το χτένισμα. Τα «μαύρα στίγματα» είναι παρόντα, δηλαδή νεκρωμένοι θύλακες και δυστροφικές τρίχες.¹³

2.3. Πρώιμη λανθάνουσα σύφιλη

Μετά τη δευτερογόνο σύφιλη, ακολουθεί η λανθάνουσα σύφιλη, η οποία διακρίνεται σε δύο υποκλινικές μορφές: στην πρώιμη λανθάνουσα και στην όψιμη λανθάνουσα σύφιλη. Διαχωριστικό όριο της πρώιμης από την όψιμη είναι ο χρόνος από τη μόλυνση. Πρώιμη, με <1 έτος διάρκεια από τη μόλυνση σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου Ασθενειών (Center for Disease Control, CDC) ή <2 έτη σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO) και όψιμη, με >1 έτος διάρκεια από τη μόλυνση σύμφωνα με το CDC ή >2 έτη σύμφωνα με τον WHO.^{6,7}

Πρόκειται για ασυμπτωματική νόσο χρονολογούμενη πριν συμπληρωθούν τα 2 έτη από τη μόλυνση. Οι ασθενείς οι οποίοι εισέρχονται στη λανθάνουσα φάση του νοσήματος δεν εμφανίζουν όλοι την ίδια φυσική πορεία. Μέσα από επιδημιολογικές μελέτες φάνηκε, πως κατά τη διάρκεια της πρώιμης λανθάνουσας σύφιλης, ποσοστό 25% των ασθενών υποτροπιάζουν και μεταπίπτουν στο δευτερογόνο στάδιο. Ποσοστό 35% θα προχωρήσει κατευθείαν στο τριτογόνο στάδιο

και ποσοστό 40% θα εισέλθει στην όψιμη λανθάνουσα περίοδο.

Αυτό το στάδιο καθορίζεται από τα ακόλουθα:⁹ (α) θετικές οροαντιδράσεις με υψηλούς τίτλους, (β) φυσιολογικό ENY, (γ) απουσία δερματοβλενογονίων αλλοιώσεων κατά τη κλινική εξέταση. Η πρώιμη λανθάνουσα σύφιλη είναι «δυνάμει» μεταδοτική: στο κύημα λόγω πιθανής σπειροχαιτεμίας, στους χρήστες ουσιών που χρησιμοποιούν την ίδια βελόνα και σπανιότατα σε επείγουσες μεταγγίσεις.

3. Όψιμη σύφιλη

3.1 Όψιμη λανθάνουσα σύφιλη

Κατά τη διάρκεια της όψιμης λανθάνουσας σύφιλης, ποσοστό περίπου 35% εξελίσσεται στο τρίτο στάδιο. Οι υπόλοιποι αθεράπευτοι πάσχοντες παραμένουν σε όψιμη λανθάνουσα περίοδο χωρίς κλινικά σημεία ή συμπτώματα, με θετικές οροαντιδράσεις εφόρου ζωής, αλλά με φυσιολογικό εγκεφαλονωτιαίο υγρό και φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος.

3.2 Τριτογόνος σύφιλη

Η τριτογόνος σύφιλη συμβαίνει συνήθως 3–5 έτη μετά τη μόλυνση και εκδηλώνεται με: Δερματοβλενογονίες αλλοιώσεις σε ποσοστό 15%, όπου κύριες εκδηλώσεις εδώ είναι τα φυματοοζώδη/φυματοελκωτικά εξανθήματα και τα κομμιώματα.^{6,14} Σύφιλη των οστών (περιοστίτιδα, οστεομυελίτιδα, αρθρίτιδα, οστεόκοπος).¹⁵ Καρδιαγγειακή σύφιλη σε ποσοστό 10% κατά την οποία βασική βλάβη αποτελεί η αρτηρίτιδα.^{7,16} Σύφιλη του κεντρικού νευρικού συστήματος όπου μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή συμπτωματική. Δεν παρατηρούνται δερματολογικές εκδηλώσεις, αλλά παθολογικό ENY στο 40% των πασχόντων με πρωτογόνο ή δευτερογόνο σύφιλη και στο 25% αυτών με αθεράπευτη όψιμη λανθάνουσα σύφιλη.

Η συμπτωματική νευροσύφιλη περιλαμβάνει τη μηνιγγική και τη μηνιγγοαγγειακή βλάβη, όπου εκδηλώνονται σε χρονικό διάστημα μηνών έως 20 ετών από τη λοίμωξη. Επίσης, περιλαμβάνει και τις παρεγχυματικές βλάβες, όπως τη νωτιαία φθίση και την πρωιούσα γενική παράλυση, οι ο-

ποίες εκδηλώνονται μετά από 20 έτη από τη μόλυνση.⁶

Παρούσες είναι και οι οφθαλμικές βλάβες με συχνότερες την ιριδίτιδα και τη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια. Οι βλάβες του τρίτου σταδίου δεν περιέχουν ζώντα τρεπονήματα και έτσι, δεν είναι μολυσματικές. Η σοβαρότητα του τρίτου σταδίου έγκειται στο ότι οι προκληθείσες βλάβες στα διάφορα όργανα είναι μη αναστρέψιμες με τη θεραπεία.⁷

4. Συγγενής σύφιλη

Η έγκυος με πρώιμη σύφιλη μπορεί να μεταδώσει τη νόσο στο έμβρυο μέσω του πλακούντα σε ποσοστό 75–95%, ενώ το ποσοστό μειώνεται στο 35% κατά την όψιμη σύφιλη. Σε έγκυο με πρώιμη σύφιλη μπορεί να συμβούν τα ακόλουθα:

- α. Το νεογνό να πάσχει από συγγενή σύφιλη σε ποσοστό 40%.
- β. Να είναι ασυμπτωματικό σε ποσοστό 10%.
- γ. Να συμβεί περιγεννητικός θάνατος σε ποσοστό 50%.

Η συγγενής σύφιλη διακρίνεται σε πρώιμη (εμφάνιση σε ηλικία μικρότερη των 2 ετών) και όψιμη (ηλικία μεγαλύτερη των 2 ετών).

Κατά την πρώιμη συγγενή σύφιλη παρατηρούνται ευρήματα ανάλογα της δευτερογόνου επίκτητης σύφιλης. Εμφανίζονται ποικίλης μορφής εξανθήματα από κορυφής έως ούχων ή και πομφολυγώδες εξάνθημα, τα οποία θεωρούνται ιδιαίτερα μολυσματικά. Μπορεί να συνυπάρχουν και συστηματικά συμπτώματα (καχεκτικά, αφυδατωμένα νεογνά με ιριδίτιδα, αλωπεκία, ηπατομεγαλία, ίκτερο, σπληνομεγαλία, νεφρωσικό σύνδρομο, αναιμία, λεμφαδενοπάθεια, συμμετοχή του ΚΝΣ, μηνιγγίτιδα και πνευμονία).^{17,18}

Στην όψιμη συγγενή σύφιλη οι βλάβες είναι μη μεταδοτικές. Μπορεί να παρατηρηθούν βλάβες από το δέρμα, τα οστά και το κεντρικό νευρικό σύστημα (υδραρθρώσεις, κομμιώματα δέρματος/μακρών οστών/κρανίου/ρινός και υπερώας, κνήμες δίκην σπάθης, σκαφοειδής ωμοπλάτη, μονόπλευρη πάχυνση έσω τριτημορίου κλείδας, επιφυσιίτις, οστεο-περιοστίτις, οστεοχονδρίτις). Ακόμα, δύναται να αναπτυχθούν δυσπλασίες ιστών (στίγματα), οφειλόμενες σε ενδομήτρια μό-

λυνση για μεγάλο, αλλά απροσδιόριστο χρονικό διάστημα. Τα συνηθέστερα συφιλιδικά στίγματα που αποτελούν την 3άδα του Hutchinson είναι: οι βαρελοειδείς κοπήρες οδόντες, η μέση πυώδης ωτίτιδα, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε κώφωση και η διάμεση κερατίτιδα, όπου μπορεί να οδηγήσει σε τύφλωση.^{7,17}

5. Οροδιαγνωστικός έλεγχος

Πάντοτε, ως προς την επιλογή των διαγνωστικών δοκιμασιών και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων λαμβάνονται υπόψη: η κλινική εικόνα, το ιστορικό του ασθενούς και η θεραπευτική αγωγή που τυχόν έλαβε ο πάσχων.

5.1. Μη τρεπονηματικές (μη ειδικές) οροαντιδράσεις

Στην καθημερινή πράξη εφαρμόζονται διεθνώς οι κροκυδοαντιδράσεις VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) και RPR (Rapid Plasma Reagin). Θετικοποιούνται μετά το προ-ορολογικό στάδιο (4–6 εβδομάδες από τη μόλυνση) και χρησιμοποιούνται συνήθως για διαλογή (screening). Ο τίτλος τους παρουσιάζει διακυμάνσεις ανάλογα με τη θεραπεία που έλαβε ο ασθενής και το στάδιο της νόσου. Επομένως, αποτελούν δείκτη παρακολούθησης της εξέλιξης της νόσου κατόπιν θεραπείας. Γι' αυτό, μετά το τέλος της θεραπείας, κάθε ασθενής πρέπει να παρακολουθείται ορολογικά ανά χρονικά διαστήματα 3 μηνών, για 2 έτη. Σε αθεράπευτη νόσο ο τίτλος τους συνεχώς αυξάνεται και στο τέλος του δεύτερου σταδίου κυμαίνεται από 1/32 έως 1/512. Στη λανθάνουσα περίοδο (πρώιμη ή όψιμη) παραμένουν θετικές σε χαμηλούς όμως τίτλους, (μεταξύ 1/2–1/16). Στο τρίτο στάδιο της νόσου η ευαισθησία τους ποικίλλει.^{7,14}

Ορισμένες φορές οι μη τρεπονηματικές οροαντιδράσεις είναι θετικές απουσία συφιλιδικής μόλυνσης. Οι ψευδώς θετικές μη τρεπονηματικές οροαντιδράσεις διακρίνονται σε οξείες (λοιμώξεις από βακτήρια, ιούς, πρωτόζωα ή οφειλόμενες σε εγκυμοσύνη και εμβολιασμούς), που διαρκούν περίπου 6 μήνες και χρόνιες (οφειλόμενες σε λέπρα, φυματίωση, αυτοάνοσα νοσήματα, αλκοολισμό, τοξικομανία), οι οποίες διαρκούν για μήνες ή και χρόνια.^{7,19,20}

Σε ποσοστό 1–2%, οι μη τρεπονηματικές οροαντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν αρνητικές σε σύφιλη δεύτερου σταδίου λόγω του φαινομένου της προζώνης, κατά το οποίο δεν παρατηρείται σχηματισμός κροκύδων, επειδή υπάρχει μεγάλη ποσότητα αντισωμάτων στον προς εξέταση ορό. Επομένως, απαιτείται η αραίωση του ορού, ώστε να μειωθεί η πυκνότητα των αντισωμάτων και να θετικοποιηθεί το αποτέλεσμα.^{7,19}

Η λήψη αποτελεσματικής θεραπείας από τον πάσχοντα κατά το προ-ορολογικό στάδιο συνήθως τον εμποδίζει να γίνει οροθετικός. Εάν ο ασθενής λάβει θεραπεία προς τα τέλη του πρώτου σταδίου, όπου εμφανίζονται θετικές οι μη τρεπονηματικές οροαντιδράσεις, τότε αυτός θα γίνει οροαρνητικός εντός του πρώτου έτους από τη μόλυνση. Εάν η θεραπεία αρχίσει στο δεύτερο στάδιο, ο ασθενής γίνεται οροαρνητικός σε δύο έτη. Έναρξη θεραπείας στην πρώιμη λανθάνουσα περίοδο, θα οδηγήσει σε αρνητικοποίηση των μη τρεπονηματικών οροαντιδράσεων μετά από δύο έως πέντε έτη. Όταν η χορήγηση θεραπείας γίνει στην όψιμη λανθάνουσα, μόνο ποσοστό 20–30% των περιπτώσεων αρνητικοποιούνται σε πέντε έτη μετά τη θεραπεία. Κριτήριο επαναχορήγησης φαρμακευτικής αγωγής στη λανθάνουσα και στο τρίτο στάδιο αποτελεί ο υπερτετραπλασιασμός του τίτλου των μη τρεπονηματικών οροαντιδράσεων σε σχέση με προηγούμενο προσδιορισμό τους.¹⁹

5.2. Τρεπονηματικές (ειδικές) οροαντιδράσεις

Σήμερα εφαρμόζονται οι προτυποποιημένες τρεπονηματικές οροαντιδράσεις όπως η FTA-Abs (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption) δοκιμασία έμμεσου ανοσοφθορισμού και η TRHA (Treponema Pallidum Haemagglutination Assay) δοκιμασία έμμεσης αιμοσυγκόλλησης.⁷ Παραλλαγές των παραπάνω είναι η αυτοματοποιημένη FTA (AFTA), η FTA-Abs με διπλή χρώση (FTA-Abs-DS), και η μικροαιμοσυγκόλληση (MHA-TP). Η FTA-Abs θετικοποιείται μία εβδομάδα μετά την εμφάνιση του έλκους (3–4 εβδομάδες μετά τη μόλυνση). Στο πρώτο στάδιο της νόσου είναι η πλέον ευαίσθητη απ' όλες τις οροαντιδράσεις. Η FTA-Abs και η TRHA παραμένουν θετικές για χρόνια, ίσως και σε όλη τη ζωή ανεξάρτητα από τη δραστη-

ριότητα της νόσου. Παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία στην όψιμη λανθάνουσα και στο τρίτο στάδιο της λοίμωξης.¹⁹

6. Θεραπευτική αντιμετώπιση της σύφιλης

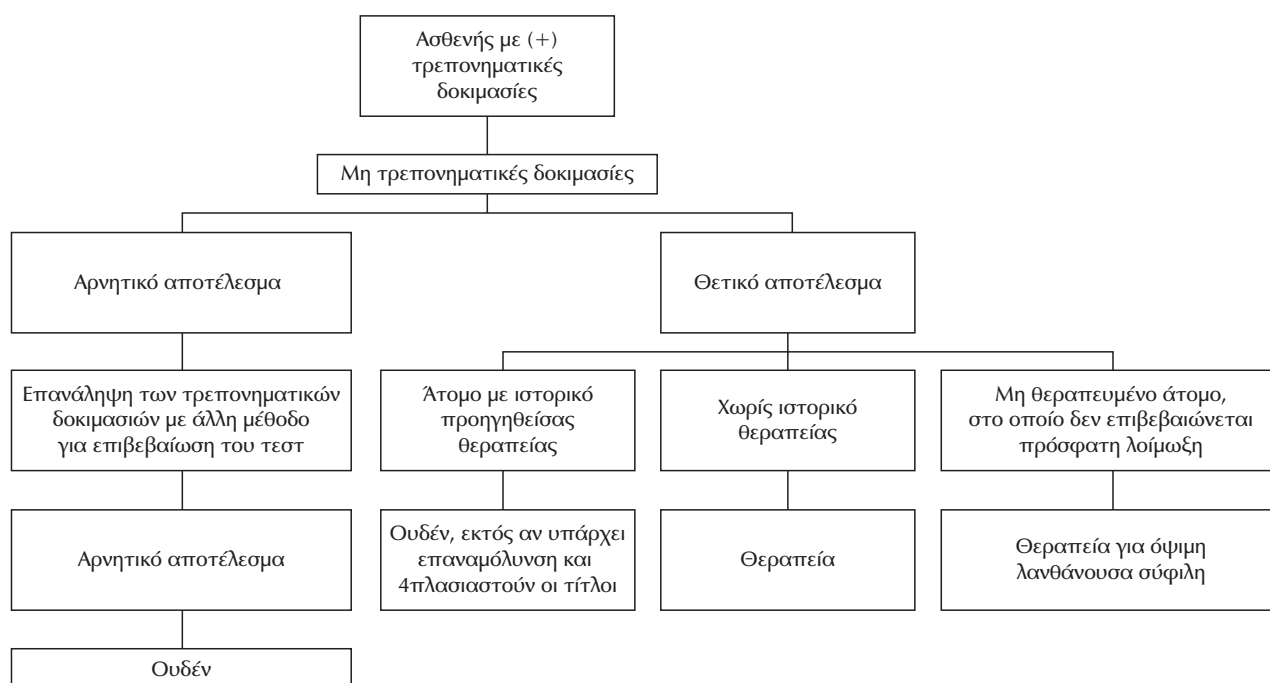
Σύμφωνα με τα τελευταία guidelines για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της σύφιλης ισχύει ο αλγόριθμος που περιγράφεται στο σχήμα 1²¹ και η θεραπεία της νόσου ανά στάδιο φαίνεται αναλυτικά στον πίνακα 2.²¹ Στη πορεία των πασχόντων, μετά τη λήψη της φαρμακευτικής τους αγωγής, απαιτείται επανέλεγχος (follow-up), ο οποίος καθορίζεται σύμφωνα με το στάδιο της νόσου. Κάποιες φορές ο επανέλεγχος δεν είναι σταθερός και πραγματοποιείται ανάλογα με τις ανάγκες των πασχόντων.

Στην πρωτογόνο και δευτερογόνο σύφιλη το follow-up γίνεται στους 6 και 12 μήνες μετά τη θεραπεία και κριτήριο αξιολόγησης της επιτυχούς θεραπευτικής αντιμετώπισης είναι ο υποτετραπλασιασμός της VDRL σε 6–12 μήνες. Επί αποτυχίας της θεραπείας και επιμονής της νόσου πραγματοποιείται λήψη ιστορικού για τυ-

χόν επαναμόλυνση του πάσχοντος, HIV-test και εξέταση εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Εάν το ENY είναι φυσιολογικό επαναχορηγείται βενζαθινική πενικιλίνη G σε δόση 2,4 εκατομμύρια μονάδες ενδομυϊκά (IM) ανά εβδομάδα για 3 συνεχόμενες εβδομάδες.⁷

Στη λανθάνουσα σύφιλη το follow-up γίνεται στους 6, 12, και 24 μήνες. Η εξέταση ENY είναι αναγκαία όταν παρατηρούνται οφθαλμολογικά-νευρολογικά συμπτώματα και όταν τα μη τρεπονηματικά τεστ είναι αμετάβλητα συγκριτικά με προηγούμενο προσδιορισμό αυτών. Ακόμα, και επί φυσιολογικού ENY στις παραπάνω περιπτώσεις δίδεται θεραπεία για λανθάνουσα σύφιλη. Επίσης, αν χαθεί μία δόση στην όψιμη λανθάνουσα σύφιλη η θεραπεία συνεχίζεται κανονικά, ενώ στις έγκυες χορηγείται πλήρης θεραπεία από την αρχή.⁷

Σε περίπτωση νευροσύφιλης, το follow-up τεκμηριώνεται με εξέταση του ENY ανά 6 μήνες, έως ότου ο αριθμός των κυττάρων γίνει φυσιολογικός. Επίσης, γίνεται εκτίμηση του τίτλου της VDRL στο ENY. Η θεραπεία επαναλαμβάνεται αν δεν υπάρξει πτώση του αριθμού των λευκών στο ENY μετά από 6 μήνες ή εάν ο αριθμός των κυτ-



Σχήμα 1. Αλγόριθμος θεραπευτικής αντιμετώπισης σύφιλης²⁷

Πίνακας 2. Θεραπεία σύφιλης²¹

Στάδια σύφιλης	Ασθενείς	Θεραπεία εκλογής	Εναλλακτική αγωγή
Πρώιμη σύφιλη (πρωτογόνος, δευτερογόνος, πρώιμη λανθάνουσα)	Ενήλικες	Βενζαθινική πενικιλίνη G 2,4×10 ⁶ (IU) (IM) εφάπαξ	Δοξυκυκλίνη 100 mg S: 1×2×14 ημέρες (per os) ή τετρακυκλίνη 500 mg S: 1×4×14 ημέρες (per os) ή κεφτριαξόνη 1 g S: 1×1×14 ημέρες (IM ή IV) ή αζιθρομυκίνη 2 g S: 1×1 εφάπαξ
	Βρέφη και παιδιά	Βενζαθινική πενικιλίνη G 5×10 ⁴ (IU)/kg(IM) εφάπαξ	
	Έγκυες γυναίκες*	Βενζαθινική πενικιλίνη G 2,4×10 ⁶ (IU) (IM) εφάπαξ και μία δευτέρα δόση σε 1 εβδομάδα	
Όψιμη σύφιλη** (πλην νευροσύφιλης)	Ενήλικες	Βενζαθινική πενικιλίνη G 2,4×10 ⁶ (IU) (IM) S: 1 φορά/εβδομάδα×3 εβδομάδες	Δοξυκυκλίνη 100 mg S: 1×2×28 ημέρες (per os) ή τετρακυκλίνη 500 mg S: 1×4×28 ημέρες (per os)
	Παιδιά*	Βενζαθινική πενικιλίνη G 5×10 ⁴ (IU)/kg(IM) S: 1 φορά/εβδομάδα×3 εβδομάδες	
	Έγκυες γυναίκες*	Βενζαθινική πενικιλίνη G 2,4×10 ⁶ (IU) (IM) S: 1 φορά/εβδομάδα×3 εβδομάδες	
Νευροσύφιλη	Ενήλικες, παιδιά,* έγκυες γυναίκες*	Υδατική κρυσταλλική πενικιλίνη G 18–24×10 ⁶ (IU) (IV)/ημέρα/4 ώρες για 10–14 ημέρες, ή προκαϊνική πενικιλίνη 2,4×10 ⁶ (IU) (IM)/ημέρα+προβενεσθιδή 500 mg (per os)/1×4/ημέρα για 10–14 ημέρες Συμπληρωματικά: βενζαθινική πενικιλίνη G 2,4×10 ⁶ (IU) (IM) S: 1 φορά/εβδομάδα για 3 εβδομάδες	Κεφτριαξόνη 2 g/ημέρα για 10–14 ημέρες (όχι παιδιά/όχι έγκυες)

*Σε περίπτωση αλλεργίας στην πενικιλίνη πρέπει να γίνει απευαισθητοποίηση και χρήση πενικιλίνης γιατί δεν υπάρχουν αποδεδειγμένα αποτελεσματικά εναλλακτικά σχήματα

**Όλοι οι ασθενείς με τριτογόνου σύφιλη πρέπει να υποβάλλονται σε ΟΝΠ και να ελέγχονται για HIV λοίμωξη, πριν την έναρξη της θεραπείας

τάρων και η πρωτεΐνη του ENY δεν είναι φυσιολογικά εντός δύο ετών από τη λήψη θεραπείας.²²

Στους HIV πάσχοντες το follow-up πραγματοποιείται στους 3, 6, 9, 12 και 24 μήνες.

Εάν εγκαίρως δεν σημειωθεί μείωση των μη τρεπονηματικών αντιδράσεων γίνεται έλεγχος του ENY και ακολουθεί επαναχορήγηση θεραπείας.^{23,24}

7. Θεραπεία ερωτικών συντρόφων

Πρέπει να ελέγχονται κλινικά και εργαστηριακά οι σύντροφοι αυξημένου κινδύνου και να θεραπεύονται, εκείνοι των τελευταίων 3 μηνών στους ασθενείς με πρωτογόνου σύφιλη, των τελευταίων 6 μηνών σε ασθενείς με δευτερογόνου σύφιλη και του τελευταίου έτους σε ασθενείς με πρώιμη λανθά-

νουςα σύφιλη. Ακόμα, και επί αρνητικών οροαντιδράσεων «των πρόσφατων συντρόφων», δίνεται προληπτική αγωγή με βενζαθινική πενικιλίνη G, 2,4 εκατομμύρια μονάδες ενδομυϊκά, εφάπαξ.¹⁴

Θεωρείται αναγκαίο, οι έγκυες γυναίκες να υποβάλλονται σε έλεγχο κατά την 1η, 28η και 32η εβδομάδα και στον τοκετό. Κανένα βρέφος δεν πρέπει να εξέρχεται από το νοσοκομείο χωρίς ορολογικό έλεγχο της μητέρας του. Και κάθε γυναίκα που γεννάει θνησιγενές βρέφος μετά από κύηση 20 εβδομάδων θα πρέπει να ελέγχεται για σύφιλη.^{14,25}

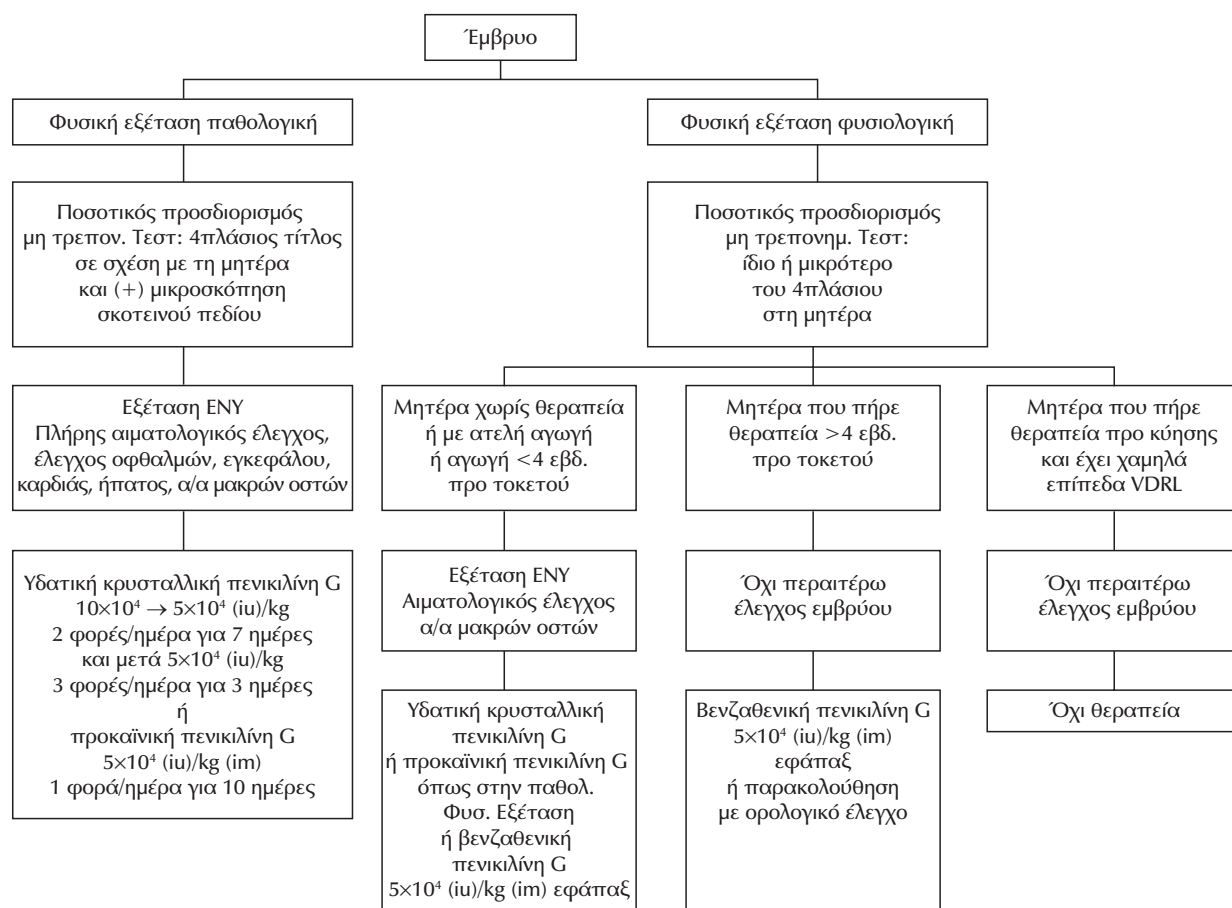
8. Αντίδραση Jarisch-Herxheimer ή Herxheimer

Μετά την αρχική λήψη της αντισυφιλικής θεραπείας με πενικιλίνη, μπορεί να εμφανιστεί η εμπύρετη αντίδραση Herxheimer. Η αντίδραση

αυτή οφείλεται στην ταχεία και αθρόα καταστροφή των σπειροχαιτών εντός του οργανισμού, αλλά και την απελευθέρωση τοξικών παραγόντων. Συχνότερα εμφανίζεται στην πρώιμη σύφιλη.^{7,14} Η αντίδραση Herxheimer εμφανίζεται 6–8 ώρες μετά τη θεραπεία με ρίγη, πυρετό, αίσθημα κακουχίας, πονόλαιμο, μυαλγία, κεφαλαλγία και ταχυκαρδία. Η αντιμετώπιση της αντίδρασης περιλαμβάνει αντιπυρετικά και ανάπαυση των πασχόντων. Παλαιότερα δίδονταν και κορτικοειδή.¹⁸

9. Συγγενής σύφιλη

Σύμφωνα με τα τελευταία guidelines η διαχείριση των περιστατικών με συγγενή σύφιλη φαίνεται αναλυτικά στο σχήμα 2.¹⁴



Σχήμα 2. Αλγόριθμος για τη διαχείριση περιστατικών με συγγενή σύφιλη¹⁴

Βιβλιογραφία

1. Singh A, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiological and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 1999,12:187–209
 2. STD Surveillance 2012 (www.cdc.gov/std/stats2012/surv2012.pdf)
 3. CDC Fact Sheet: Reported STDs in the United States – 2013 National Data for Chlamydia, Gonorrhea and Syphilis. (www.cdc.gov/nchstp/newsroom/docs/std_trends_508.pdf)
 4. Fraser G, Gomes Diaz J, Hruha F et al. *Annual epidemiological report reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data*. Surveillance report, 2013:55–58
 5. Kaur P, Basu S. Transfusion transmitted infections: existing and emerging pathogens. *J Post Grad Med* 2005, 51:146–151
 6. French P, Gomberg M, Janier M et al. IUSTI: 2008 European Guideline on the Management of Syphilis. *Int J STD AIDS* 2009, 20:300–309
 7. Janier M, Hegyi V, Dupin N et al. European Guideline on the Management of Syphilis, 2014 (www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2014/2014_syphilisguidelineEuropean)
 8. Ho E, Lukehart S. Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. *J Clin Invest* 2012, 121:4584–4592
 9. Euerle B. Syphilis differential diagnoses. Medscape 2012 (www.medscape.com/article/229461/differential)
 10. Baughn R, Musher D. Secondary syphilitic lesions. *Clin Microbiol Rev* 2005, 18:205–216
 11. Mullooly C, Higgins S. Secondary syphilis: the classical triad of skin rash, mucosal ulceration and lymphadenopathy. *Int J STD AIDS* 2010, 21:537–545
 12. Miller A, Rashid R, Khachemoune A. Secondary syphilis. *J Emerg Med* 2008, 35:83–85
 13. Yu-Yun L, Ming-Long H. Alopecia syphilitica, a simulator of alopecia areata: histopathology and differential diagnosis. *JCP* 1991,18:87–92
 14. Kent M, Romanelli F. Re-examining syphilis: an update on epidemiology, clinical manifestations and management. *Ann Pharmacother* 2008, 42:226–236
 15. Gomez JV, Molnar SL, Val SM et al. Musculoskeletal involvement of syphilis a forgotten lesson. *BMJ Case Rep* 2012, 11
 16. Yameogo AA, Andonaba JB, Nikiema Z et al. Syphilitic aortic insufficiency: report of a case. *Pan Afr Med J* 2012, 12:69
 17. Chakraborty R, Luck S. Syphilis is on increase the implications for children health. *Arch Dis Child* 2008, 93:105–109
 18. Berman S. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. *Bull World Health Org* 2004, 82:433–438
 19. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005,16:45–51
 20. Larsen S, Steiner B, Rudolph A. Laboratory diagnosis and interpretation of test for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995, 8:1–22
 21. Workowski K, Bolan GA. CDC Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2015. *MMWR* 2015, 64RR,3:–137
 22. Marra CM, Maxwell CL, Tantalos LC et al. Normalization of serum rapid plasma regain titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis* 2008, 47:893–899
 23. Ghonem KG, Erbeling EJ, Wiener ZS et al. Serological response to syphilis treatment in HIV positive and HIV negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. *Sex Transm Infect* 2007, 83:97–101
 24. Lynn WA, Lightman LS. Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis* 2004, 4:456–466
 25. World Health Organization. *The global elimination of congenital syphilis: national and strategy for action*. WHO Department of Reproductive Health Research, Geneva, 2005
-

Δημιουργία και εγκυροποίηση ερωτηματολογίου-εργαλείου για τους ασθενείς σε τελικό στάδιο άνοιας «Κλινική Δοκιμασία Γάτος»

Γρ. Τσουκαλάς,¹ Σ. Μπουρέλια,¹ Α. Γαλανός,² Β. Καλογίρου,¹ Στ. Γιάτσιου,¹ Κ. Φούντα,¹ Ε. Ηλιάδου,¹ Π. Γάτου,¹ Ι. Γεωργούση,¹ Α. Μάρκελος,¹ Ρ. Μουντεάνου-Μπαρπιέρ,¹ Φ. Καραχάλιου,¹ Α.Μ. Ξάνθη,¹ Ε. Μαυρογιαννάκη,¹ Γ. Γάτος,¹ Ό. Ρεπανά,¹ Α. Αντωνίου,¹ Κ. Σταθάκης,¹ Κ. Γάτος¹

¹Νευρολογική Κλινική «Άγιος Γεώργιος», Αλυκές-Βόλου, Βόλος, ²Βιοστατιστικολόγος

Ο πληθυσμός της γης, ολοένα και περισσότερο γερασμένος, παρουσιάζει συνεχώς αυξημένα ποσοστά πασχόντων από ανοϊκά σύνδρομα.

ΣΚΟΠΟΣ Την ανάγκη σταδιοποίησης ανοϊκών ασθενών με σκοράρισμα στο “Mini Mental State Examination” μεταξύ 0 και 2, αλλά και ευρύτερης κατανόησης της πάθησης και της επιλογής συμπεριφορών εκ μέρους των συνοδών-φροντιστών, αλλά κυρίως του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού έρχεται να καλύψει ή να συμπληρώσει η «Κλινική Δοκιμασία Γάτος».

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Ειδικοί επιστήμονες συνέταξαν ένα εργαλείο-ερωτηματολόγιο και μελέτησαν την εγκυρότητά του σε 500 ασθενείς, πάσχοντες από διάφορα ανοϊκά σύνδρομα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Το υπό εξέταση εργαλείο αποδεικνύεται ότι παρουσιάζει στατιστικά επαρκή εγκυρότητα, διακριτική ικανότητα, αξιοπιστία και εναισθησία στην αλλαγή. Οι δείκτες διαχωρισμού υπολογίστηκαν με την καμπύλη λειτουργίας δέκτη, ανάλυση ROC (Receiver Operating Characteristic), και ορίστηκαν στο σκοράρισμα για το ΚΔΓ στο 9,5 μεταξύ σοβαρού και μέτριου βαθμού τελικού σταδίου άνοιας και στο 18,5 μεταξύ μέτριου και ήπιου

Creation and validation of a questionnaire-tool for end stage dementia patients “Clinical Trial Gatos”

Gr. Tsoucalas,¹ S. Bourelia,¹ A. Galanos,² V. Kalogirou,¹ S. Giatsiou,¹ K. Founta,¹ E. Eliadou,¹ P. Gatou,¹ I. Georgousi,¹ A. Markelos,¹ R. Munteanu-Barbier,¹ F. Charachaliou,¹ A.M. Ksanthi,¹ E. Mavrogiannaki,¹ G. Gatos,¹ O. Repana,¹ A. Antoniou,¹ K. Stathakis,¹ K. Gatos¹

¹Neurological Clinic “Agios Georgios”, Alykes-Volou, Volos, Greece, ²Bio-Statistician

The increasing world’s ageing population, presents constantly elevated numbers of patients with dementia syndromes.

AIM The need to categorize dementia patients, with “Mini Mental State Examination” scores between 0 and 2, and furthermore the wider understanding of their condition, as well as the selection of behaviours on behalf of the escorts-caregivers and mainly of the medical and nursing staff towards them, is to be covered by the “Clinical Test Gatos”.

MATERIAL-METHOD Specialized scientists have produced a tool-questionnaire and studied its validity in 500 patients suffering from several dementia syndromes.

RESULTS It had been proved that this tool shows statistically sufficient Convergent or criterion validity, Discriminate validity, internal consistency Reliability, Treatment effect validity (Responsiveness)-Sensitivity to change. The area under the curve (AUC) of GATOS total score was 0.877 (95%CI 0.85–0.91 P<0.0005) with cut-off point 12.5, sensitivity 85% and specificity, 75%. Patients with GATOS total score more than 12.5 have 85% probability to have MMSE score above 0, while patients with GATOS total score less

βαθμού τελικού σταδίου άνοιας. Στον πρώτο δείκτη διαχωρισμού η ευαισθησία είναι 90% και η ειδικότητα 98%, ενώ στον δεύτερο η ευαισθησία 98% και η ειδικότητα 96%, ορίζοντας αυτά τα δύο αριθμητικά σκοραρίσματα ως τα όρια-σημεία μετάβασης από τη μία κατάσταση στην άλλη.

Λέξεις ευρετηρίου Άνοια, mini mental state examination, Κλινική Δοκιμασία Γάτος, επιστημονικό εργαλείο.

Αλληλογραφία: Γρ. Τσουκαλάς, Κόνωνος 62–64, 116 33 Παγρατί, Αθήνα
e-mail: gregorytsoucalas@yahoo.gr

than 12.5 have 75% probability to have zero MMSE score. Considering as gold standard 3 possible medical conditions (severe–moderate–mild) using the Gatos total score we can find 2 cut-off points, distinguishing the severe from the moderate condition [cut-off point 9.5, sensitivity 90%-specificity 98%, AUC=0.981 95%CI (0.96–1.00)] and the moderate from the mild condition [cut-off point 18.5, sensitivity 98% -specificity 96%, AUC=0.996 95%CI (0.99–1.00)].

Key words Dementia, mini mental state examination, Clinical Test Gatos, scientific tool.

Corresponding author: Gr. Tsoucalas, 62–64 Kononos street, GR-116 33 Pagrati, Greece
e-mail: gregorytsoucalas@yahoo.gr

1. Εισαγωγή

Οι άνοιες αποτελούν μια σειρά από κλινικά σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από πολλαπλές διαταραχές σε επίπεδο γνωσιακών λειτουργιών, Πάνω από 70 αίτια μπορούν να προκαλέσουν άνοια, ακόμη και σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 60 ετών. Οι λειτουργίες που θίγονται περιλαμβάνουν τη γενική νοητική επάρκεια των ασθενών, την ικανότητα μάθησης και μνήμης, τον λόγο, τον προσανατολισμό, την αντίληψη, τη συγκέντρωση, την κρίση, την ικανότητα επίλυσης προβλημάτων και τον κοινωνικό τους ρόλο. Όσο πιο ανώριμο και δυσπροσάρμοστο υπήρξε το άτομο, τόσο πιο ευάλωτο καθίσταται στην επήρεια στρεσογόνων ερεθισμάτων, επιρροές που οδηγούν στην έκπτωση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών, με αποτέλεσμα να θίγονται εν γένει τα συναισθήματα αλλά και η προσωπικότητα.¹⁻²

Τα ανοϊκά σύνδρομα έχουν συνήθως προοδευτική και κατά βάση μη αντιστρέψιμη εξέλιξη. Η διερεύνηση των πασχόντων θα πρέπει να προηγείται της αντιμετώπισης της ασθένειας. Θα πρέπει να γίνουν κατανοητά τα ελλείμματα και οι ανάγκες του ασθενούς μέσω της κλινικής εμπειρίας του ιατρού και της χρήσης των κατάλληλων διαγνωστικών σταθμισμένων εργαλείων.² Η άνοια είναι μια διαταραχή που αυξάνεται σε συχνότητα

όσο αυξάνεται η ηλικία και γενικότερα τα ποσοστά της γήρανσης των πληθυσμών. Ανεξάρτητα από τα αίτια που την προκαλούν, αποτελεί ένα σοβαρό πρόβλημα της δημόσιας υγείας, με πολλές κοινωνικές, αλλά και οικονομικές επιπτώσεις, καθώς οι ανάγκες φροντίδας αυτών των ατόμων αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου.³

Στην προσπάθεια έγκαιρης διάγνωσης και σταδιοποίησης των ασθενών που πάσχουν από ανοϊκά σύνδρομα έχουν μεταφραστεί και σταθμιστεί στα Ελληνικά μια σειρά από κλίμακες-εργαλεία με πρώτο το Mini Mental State Examination (MMSE).⁴ Η σύντομη εξέταση της νοητικής κατάστασης είναι ένα χρήσιμο και σύντομο εργαλείο ανίχνευσης, το οποίο πρέπει να συνοδεύεται από λεπτομερή εκτίμηση των επιμέρους νοητικών λειτουργιών και να υπόκειται πάντα σε κριτική όταν δεν συμφωνεί με την κλινική εικόνα που παρουσιάζει ο ασθενής.⁵ Το MMSE αποτέλεσε αρχικά ένα χρήσιμο εργαλείο για τους ιατρούς ανεξαρτήτως ειδικότητας, καθώς παρέχει μια πρώτη εικόνα της κατάστασης του ασθενούς. Καταγράφει τη γνωστική λειτουργία του εξεταζομένου κατά τη διάρκεια της εξέτασης, χωρίς όμως να λαμβάνει υπόψη τυχόν δευτερεύουσες παθήσεις ή φαρμακευτικές αγωγές που επηρεάζουν την απόδοση του ασθενούς. Δεν εκφράζει την ποιότητα ζωής, δεν κάνει πρόβλεψη για την πορεία του ασθε-

νούς, δεν διαχωρίζει τις αναστρέψιμες μορφές, ενώ δεν γνωρίζει ο εξεταστής το σκοράρισμα κάθε εξεταζομένου σε προγενέστερη φυσιολογική κατάσταση υγείας. Μέχρι στιγμής δεν έχει βρεθεί μια σύντομη, αξιόπιστη και κλινικά χρήσιμη δοκιμασία σκοραρίσματος που να μπορεί να καλύψει όλα τα στάδια της ανοϊκής συνδρομής, να μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόγνωση ή για το αποτέλεσμα μιας θεραπευτικής παρέμβασης.⁶ Ένα διαφορετικό, εξελιγμένο, εργαλείο σκοραρίσματος για ασθενείς με άνοια, το οποίο και έχει σταθμιστεί στην Ελλάδα και αντιπροσωπεύει μια ομάδα σύγχρονων εργαλείων, είναι το εργαλείο της νευροψυχολογικής δοκιμασίας SIB (Severe Impairment Battery), που είναι ικανό να ανιχνεύσει και να κατατάξει ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ανοϊκή συνδρομή.^{7,8} Ασθενείς με χαμηλό σκοράρισμα όσον αφορά στους πόντους των ερωτήσεων (μέγιστο 30 πόντοι σκοραρίσματος στο MMSE ή 133 στο SIB), κατατάσσονται στην κατηγορία της βαριάς κατάστασης (δηλαδή, 0–9 πόντοι σκοραρίσματος στο MMSE ή 7–80 στο SIB),^{9–10} μη αυτοεξυπηρετούμενοι τελικού σταδίου άνοιας, ενώ μικρές αλλαγές στο σκοράρισμα δεν αποτελούν στοιχείο πρόγνωσης της κατάστασής τους.¹¹

Τα ηλικιωμένα ή και τα νεότερα άτομα που πάσχουν από διάφορες μορφές άνοιας δεν θα ακολουθήσουν την ίδια διαδρομή. Ορισμένα θα περάσουν στην άλλη μεριά σύντομα, τα περισσότερα όμως θα πορευτούν ένα μακρύ, γεμάτο δυσκολίες μονοπάτι ψυχικών διαταραχών. Στην πορεία της διαδρομής το τιμόνι το κρατάει ο εγκέφαλος και η ζωή εξαρτάται από το είδος της άνοιας, την οικογένεια, το κοινωνικο-οικονομικό σύστημα και τα διαθέσιμα κονδύλια των ασφαλιστικών ταμείων, αλλά και τον χαρακτήρα του πάσχοντα σε στάδια πριν την πάθηση. Οι ανοϊκοί ασθενείς ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης της άνοιας, τη μορφή, τη διάρκεια, τη φροντίδα, τις συνυπάρχουσες παθήσεις, τις επιπλοκές, τα τρανταχτά δυσάρεστα γεγονότα της ζωής¹² και τις σχέσεις τους με τον Θεό,^{13–14} την αμαρτία και τη σωτηρία,¹⁵ χάνουν με διαφορετικούς ρυθμούς κάθε μορφή επικοινωνίας. Ο κάθε πάσχων από ανοϊκό σύνδρομο επιθυμεί να ζει τις καθημερινές συνήθειές του και στην περίπτωση κατά την οποία οι φροντιστές ή το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό δεν ανταποκρίθουν για να τον ικα-

νοποιήσουν, αυτός γίνεται βίαιος και επιθετικός, προσελκύνοντας πολλές φορές ανάλογη αντίδραση, μέσω μιας εσφαλμένης ανταπόκρισης με αντανάκλαση συναισθήματος.^{16,17} Η πλειοψηφία των επιθετικών συμβάντων είναι αποτέλεσμα δράσης-αντίδρασης (circumstance driven), και ως εκ τούτου τις περισσότερες φορές θα μπορούσαν να αποφευχθούν ή δυνητικά να τροποποιηθούν.¹⁸ Ένας ανοϊκός ασθενής εμφανίζει συχνά διέγερση, παρεκκλίνουσα κινητική συμπεριφορά, αγχώδη συνδρομή, έντονη χαρά, ευερεθιστότητα, κατάθλιψη, απάθεια, άρση αναστολών, παραισθήσεις, ψευδαισθήσεις, και διαταραχές του ύπνου ή της όρεξης.¹⁹ Είναι σημαντική η κατανόηση διαφόρων παραμέτρων από τον εκάστοτε ιατρό ή φροντιστή που αντιμετωπίζει έναν ανοϊκό ασθενή και η εκπαίδευση μέσω κατάλληλων προγραμμάτων τόσο των επαγγελματιών υγείας, όσο και των συνοδών-φροντιστών.^{17–18}

Με την πάροδο του χρόνου, η άνοια των ασθενών επιδεινώνεται και τα περισσότερα διαθέσιμα εργαλεία μέτρησης των επιπέδων των γνωστικών διαταραχών, όπως το MMSE, λόγω της εμφάνισης του σημείου επιπέδωσης (floor effect) της διακριτικότητας, παρουσιάζουν μηδενική απόδοση.²⁰ Πιο σύγχρονα εργαλεία όπως το SIB, έχει αποδειχθεί ότι είναι ικανά να προβούν σε διαχωρισμό των ασθενών ακόμη και σε πάσχοντες από σοβαρή μορφή ανοϊκής συνδρομής.¹⁰ Την ανάγκη κατάταξης ασθενών με μικρό σκοράρισμα στο MMSE, αλλά και παροχής επιπλέον κλινικών πληροφοριών και παραμέτρων που θα εκτιμήσουν σε βάθος την παρούσα κατάσταση, αλλά και τη μέλλουσα πορεία των ασθενών σε σχέση με το SIB, και που δεν καταγράφονται από το MMSE, ή διαφέρουν από το SIB, λόγω αδυναμίας ή τυχούσας διαφοροποίησης των προαναφερόμενων εργαλείων,²¹ έρχεται να καλύψει ή να συμπληρώσει το εργαλείο «Κλινική Δοκιμασία Γάτου» (ΚΔΓ), μία κλίμακα που απορρέει από επιστημονική εμπειρία 30 ετών. Έχοντας οι συνεργάτες της κλινικής την εμπειρία νοσηλείας 15.000 ανοϊκών ασθενών, έχοντας αξιολογήσει τις συμπεριφορές ασθενών, ιατρικού προσωπικού και συνοδών-φροντιστών, συνέταξαν ως απαύγασμα ένα εργαλείο μέτρησης αλλά και αξιολόγησης, ώστε ο κάθε ιατρός να μπορεί να κατανοήσει καλύτερα τον ανοϊκό ασθενή.

2. Σκοπός, υλικό και μέθοδος

Με σκοπό την ανάπτυξη ενός ειδικού εργαλείου για τη σταδιοποίηση ασθενών τελικού σταδίου άνοιας, του οποίου θα δοκιμαστεί η εγκυρότητα και η αξιοπιστία του στον ελληνικό πληθυσμό, συγκεντρώθηκε μια ομάδα 10 ειδικών επιστημόνων. Όλα τα μέλη της ομάδας ήταν εξειδικευμένα στη θεραπεία και φροντίδα ασθενών με τελικό στάδιο άνοιας. Για την εισαγωγή των ερωτήσεων στο ΚΔΓ κάθε μέλος της ομάδας αξιολόγησε την κάθε ερώτηση ξεχωριστά ως «απαραίτητα», «χρήσιμη αλλά όχι απαραίτητη», και «όχι απαραίτητη». Υπολογίζοντας τον λόγο εγκυρότητας περιεχομένου, όλες οι ερωτήσεις με σκοράρισμα μεταξύ 0,8 και 1 συμπεριελήφθησαν στο ΚΔΓ (πίν. 1).²² Στην τελική μορφή του ΚΔΓ, το εργαλείο χωρίστηκε σε δύο μέρη, το πρώτο με γενικές πληροφορίες και το δεύτερο μέρος στο οποίο ο κάθε ασθενής σκοράρει ανάλογα της κατάστασής του. Το πρώτο μέρος αποτελείται από 6 πεδία γενικών πληροφοριών, τα οποία δεν βαθμολογούνται και το δεύτερο από 14 ερωτήσεις σκοραρίσματος (Ερωτηματολόγιο). Για την εκτίμηση του κάθε ασθενούς συνυπολογίζονται και τα δύο μέρη του ΚΔΓ. Για την αξιολόγηση του εργαλείου πραγματοποιήθηκε μια πιλοτική μελέτη σε 500 ασθενείς (πίν. 2), με μοναδικό κριτήριο εισαγωγής στη μελέτη το τελικό στάδιο άνοιας και MMSE σκορ μεταξύ 0 και 2. Διανεμήθηκαν έντυπα ενημέρωσης ασθενών-συνο-

Πίνακας 2: Δημογραφικά στοιχεία συμμετεχόντων στη μελέτη.

Φύλο	Περιβάλλον διαβίωσης	Ηλικιακή κατανομή
Άρρεν	146 Αστικό	294 50-65 έτη 42
Θήλυ	354 Αγροτικό	162 66-70 έτη 81
	Παραθαλάσσιο-Νησιωτικό	44 71-80 έτη 180
		80+έτη 197

δών-φροντιστών, καθώς και έντυπα συγκατάθεσης, τα οποία λόγω αδυναμίας των ασθενών, αφορούσαν τόσο ως προς την ενημέρωση όσο και ως προς τη συγκατάθεση τους φροντιστές-συνοδούς, ενώ η συνολική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε πλήρη συμμόρφωση με την ισχύουσα νομοθεσία περί ιατρικής δεοντολογίας (Νόμος 3418/2005). Στη συμπλήρωση των πεδίων και των ερωτήσεων ήταν απαραίτητη η συνεργασία του ασθενούς, του συνοδού-φροντιστή, της αποκλειστικής εξειδικευμένης νοσηλεύτριας και του προσωπικού ειδικού ιατρού του εκάστοτε ασθενούς.

Όλα τα δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση των στατιστικών προγραμμάτων, του SPSS έκδοση 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) και του SAS v 7.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Το όριο σημαντικότητας ορίστηκε ως $P < 0,05$. Η κανονική κατανομή των δεδομένων εξετάστηκε με τη χρήση των Kolmogorov-Smirnov test και P-P plots.

3. Αποτελέσματα πιλοτικής μελέτης

Η εγκυρότητα κριτηρίου του ερωτηματολογίου ΚΔΓ καθορίστηκε ορίζοντας τη συσχέτιση με το σκορ του MMSE, χρησιμοποιώντας τον συντελεστή συσχέτισης του Pearson. Η μέτρια ή υψηλή συσχέτιση μεταξύ ΚΔΓ και τη διεθνώς καθιερωμένη κλίμακα MMSE αποδεικνύει την εγκυρότητα του ερωτηματολογίου στη μέτρηση σημαντικών πτυχών της ψυχικής κατάστασης με συνολικό σκοράρισμα: 0,637 και $P < 0,0005$.²² Η αξιοπιστία εσωτερικής συνέπειας καθορίζεται από τον υπολογισμό του συντελεστή Cronbach alpha με συνολικό σκοράρισμα 0,837, που αποδεικνύει τη συνέπεια των απαντήσεων των συμμετεχόντων.²²⁻²⁴ Η διακρίνουσα εγκυρότητα του ΚΔΓ καταδεικνύει ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ ΚΔΓ και της Οπτικής Αναλογικής Κλίμακας Αξιολόγησης του πόνου (οπτική κλίμακα μέτρησης πόνου από το 1 μέ-

Πίνακας 1. Εγκυρότητα ερωτήσεων εργαλείου «Κλινική Δοκιμασία Γάτος»¹⁹

Αριθμός ερώτησης	Λόγος εγκυρότητας περιεχομένου
1	1
2	1
3	1
4	1
5	1
6	1
7	0,8
8	1
9	1
10	0,8
11	1
12	1
13	1
14	0,8

χρι το 10) που μετρά μια διαφορετική έννοια (πόνος), με συνολικό σκοράρισμα στον συντελεστή Pearson $-0,015$ και $P=0,935$. Η αρνητική συσχέτιση επιβεβαιώνει την ισχυρή εγκυρότητα του ΚΔΓ.²⁰ Η αξιοπιστία ελέγχου (αριθμός ασθενών $N=500$) - επανελέγχου (αριθμός ασθενών $N=100$) με $P<0,0005$ εκτιμά την υψηλή συσχέτιση των απαντήσεων των συμμετεχόντων σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές (πίν. 3), χρονικής απόστασης 48 ωρών.^{22,25-26} Η ευαισθησία του ΚΔΓ στην αλλαγή που συμβαίνει κατά την πάροδο του χρόνου στους ασθενείς με $P<0,0005$ αποδεικνύει την ικανότητα του ερωτηματολογίου να ανταποκριθεί σε μια κλινικά σημαντική αλλαγή των ασθενών.^{22,27}

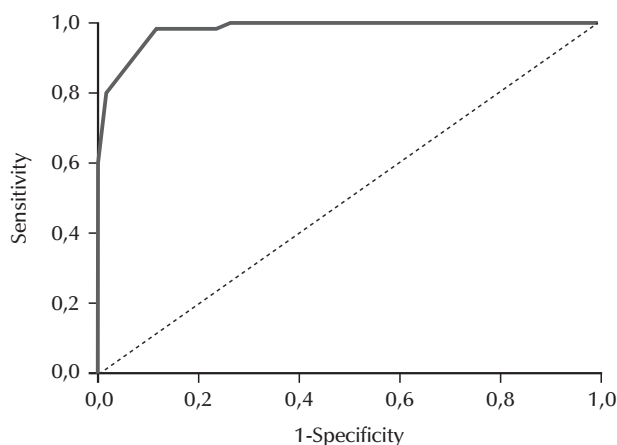
Πίνακας 3. Περιγραφική αρχική στατιστική εκτίμηση και επανεκτίμηση

		Mean	SD	Min	Max
Αρχική Εκτίμηση (N=500)	Ολικό σκοράρισμα (Total score)	11,01	5,02	3,00	23,00
Επανεκτίμηση (N=100)	Ολικό σκοράρισμα	10,50	4,73	3,00	23,00

Πίνακας 4. Δείκτες διαχωρισμού¹³

Βαρύτητα άνοιας	Περιοχή κάτω από την καμπύλη	95% ΔΕ	Σημαντικότητα (P value)	Δείκτης Διαχωρισμού	Ευαισθησία	Ειδικότητα
Σοβαρή vs Μέτρια	0,981	0,96-1,00	<0,0005	9,5	90%	98%
Μέτρια vs Ήπια	0,996	0,99-1,00	<0,0005	18,5	98%	96%
	Σοβαρή κατάσταση 95% ΔΕ (1,86-10,5)		Μέτρια κατάσταση 95% ΔΕ (8,6-18,4)		Ήπια κατάσταση 95% ΔΕ (18,2-23,2)	

*ΔΕ: Διάστημα Εμπιστοσύνης

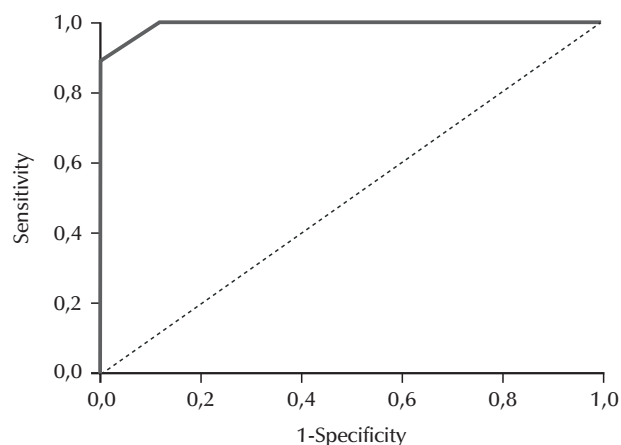


Σχήμα 1. Οι δείκτες διαχωρισμού, ανάλυση ROC (Receiver Operating Characteristic), μεταξύ σοβαρής και μέτριας βαρύτητας τελικού σταδίου άνοιας

Οι δείκτες διαχωρισμού (πίν. 4) υπολογίστηκαν με την καμπύλη λειτουργίας δέκτη, ανάλυση ROC (Receiver Operating Characteristic) (σχήματα 1, 2), και ορίστηκαν στο σκοράρισμα για το ΚΔΓ στο 9,5 μεταξύ σοβαρού και μέτριου βαθμού τελικού σταδίου άνοιας και στο 18,5 μεταξύ μέτριου και ήπιου βαθμού τελικού σταδίου άνοιας. Στον πρώτο δείκτη διαχωρισμού η ευαισθησία είναι 90% και η ειδικότητα 98%, ενώ στον δεύτερο η ευαισθησία 98% και η ειδικότητα 96%, ορίζοντας αυτά τα δύο αριθμητικά σκοραρίσματα ως τα όρια-σημεία μετάβασης από τη μία κατάσταση στην άλλη.²⁸

4. Συζήτηση

Σε μια εποχή κατά την οποία εργαλεία του παρελθόντος όπως το MMSE, αμφισβητούνται ως προς την πληρότητα των πληροφοριών που παρέχουν, είναι απαραίτητη η εισαγωγή και μελέτη νέων εργαλείων, όπως του ΚΔΓ, τα οποία ως αυτόνομα ή σε συνδυασμό και με το MMSE θα μπο-



Σχήμα 2. Οι δείκτες διαχωρισμού, ανάλυση ROC (Receiver Operating Characteristic), μεταξύ μέτριας και ήπιας βαρύτητας τελικού σταδίου άνοιας

ρούσαν να βελτιώσουν του δείκτες ειδικότητας και ευαισθησίας.¹² Το ΚΔΓ είναι ένα εργαλείο το οποίο φιλοδοξεί να συνδράμει στην εξεύρεση του σημείου επαφής με τους ασθενείς που βρίσκονται στο τελικό στάδιο άνοιας. Είναι ανεξάρτητο από τις ήδη γνωστές κλίμακες και μπορεί να λειτουργήσει επικουρικά στην ευρύτερη κατανόηση της κατάστασης του ασθενούς. Παρέχει πληροφορίες για το μέχρι ποιο σημείο καταλαβαίνει και αντιλαμβάνεται ο ασθενής, τι μπορεί να κάνει, από τι ενοχλείται, πώς αντιδρά, πού βρίσκει ικανοποίηση, εγκαθιστά μια γλώσσα επικοινωνίας μεταξύ του ασθενούς και του εξειδικευμένου ιατρικού και παραϊατρικού προσωπικού, αξιολογεί την πορεία του ασθενούς και εκτιμά το προσδόκιμο ζωής. Ταυτόχρονα ανοίγει δρόμους για την ορθή ολιστική φροντίδα και θεραπευτική αγωγή, διατηρεί την προσωπικότητα, τις πεποιθήσεις, την πνευματικότητα του ασθενούς και σε πολλές περιπτώσεις θα μπορούσε να βοηθήσει στην πρόληψη διαφόρων επιπλοκών της ψυχικής του κατάστασης.²⁹

Το ΚΔΓ είναι ένα ανοικτό τεστ το οποίο μπορεί να ανιχνεύσει πιθανά ένστικτα που υπήρχαν από τη στιγμή της γέννησης του κάθε ασθενούς και βρίσκονται σε υποτυπώδη κατάσταση, ανάλογα με την κατάσταση του πάσχοντα. Το ένστικτο που έχει απομείνει εκτός από τη δυσκολία ανίχνευσης, παρουσιάζει και εξαιρετική δυσκολία προσδιορισμού. Υπάρχει και συνυπάρχει με τα πρωτόγονα ένστικτα των πασχόντων (αναπνοή, κατάποση, θρέψη, αντανάκλαστικά μωρού, προσπάθεια επιβίωσης, αναζήτηση των γονέων) που είναι και αυτά που φεύγουν τελευταία πριν ο ασθενής καταλήξει.³⁰

Με βάση τα σημεία διαχωρισμού οι ασθενείς με τελικού σταδίου άνοια χωρίζονται σε 3 περαιτέρω κατηγορίες: (α) 0–9 βαθμούς, βαριά μορφή τελικού σταδίου άνοιας: οι ασθενείς έχουν χάσει τις περισσότερες έως όλες τις λειτουργίες τους και συχνά παρουσιάζουν εξωπυραμιδική συνδρομή, αντανάκλαστικά του μωρού, και τάση μη αντίδρασης σε εξωτερικά ερεθίσματα. Σχεδόν όλοι είναι εξαρτημένοι για την πρόσληψη τροφής και νερού, δεν βαδίζουν, κάθονται με δυσκολία και παρουσιάζουν συχνά κατακλίσεις, ενώ εμφανίζουν, λιγότερο συχνά, πυρετό απότοκο λοιμώξε-

ως ή πυρετό αγνώστου αιτιολογίας. Η επιστροφή τους σε προηγούμενη κατάσταση είναι αδύνατη, (β) 10–19 βαθμούς, μέτρια μορφή τελικού σταδίου άνοιας: οι ασθενείς διατηρούν κάποιες από τις λειτουργίες τους. Σιτίζονται μόνοι ή με βοήθεια, αλλά η πόση υγρών είναι ανεξάρτητη βοήθειας. Βαδίζουν με βοήθεια, κάθονται σε καρέκλα (έστω και καθηλωμένοι λόγω διέγερσης), δεν εμφανίζουν συνήθως κατακλίσεις ή πυρετό απότοκο λοιμώξεως ή πυρετό αγνώστου αιτιολογίας, αντιδρούν σε εξωτερικά ερεθίσματα και μπορεί να δείξουν συμπάθεια στο προσωπικό. Δύναται να συνομιλούν και είναι ευαίσθητοι στη μουσικοθεραπεία, (γ) 20–29 βαθμούς, ελαφριά μορφή τελικού σταδίου άνοιας: οι ασθενείς διατηρούν ανεπτυγμένες τις περισσότερες από τις λειτουργίες τους. Μπορούν να συναναστραφούν, να συνομιλήσουν, είναι ήρεμοι με φυσιολογική έκφραση προσώπου. Η βάδιση τους γίνεται με μικρή στήριξη για παροχή περισσότερης ασφάλειας, αντιδρούν στα εξωτερικά ερεθίσματα, δεν παρουσιάζουν αντανάκλαστικά μωρού, συνεργάζονται, δεν έχουν (συνήθως) παραισθήσεις, σιτίζονται και πίνουν μόνοι (ή με μικρή βοήθεια). Εμφανίζουν συχνότερα πυρετό απότοκο λοιμώξεως ή πυρετό αγνώστου αιτιολογίας.

Η ΚΔΓ δείχνει πόσο ζωντανός παραμένει ο πάσχων, ανιχνεύει τη δυνατότητα επιστροφής στην κατ' οίκον φροντίδα και αξιολογεί μια μερίδα ασθενών με MMSE σκορ 0 έως 2 ενεργούς, ενώ ο εξεταστής ιατρός στηριζόμενος μόνο στο MMSE θα τους θεωρούσε ως ασθενείς τελικού σταδίου.

Οι ασθενείς αυτοί (MMSE σκορ 0 έως 2) μπορούν ακόμα και σε αυτό το στάδιο άνοιας να ζήσουν πολλά χρόνια, με την προϋπόθεση ότι θα νοσηλευθούν σε οργανωμένο ίδρυμα με έμπειρο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό, που να γνωρίζει σε βάθος να φροντίζει ψυχικά διαταραγμένους ασθενείς.^{31–32}

Ένα πολύ χαμηλό σκοράρισμα ασθενών σε εργαλεία όπως το MMSE, οφείλεται συχνά σε πληθώρα παθήσεων, όπως νοητική υστέρηση, το παραλήρημα (delirium) ως οργανικό ψυχοσύνδρομο, η μανιοκατάθλιψη και η σχιζοφρένεια.^{9,33} Θα πρέπει επίσης να συνυπολογιστεί ότι υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν 39% ψευδώς θετικών για

άνοια στο MMSE.³⁴ Το ΚΔΓ παρουσίασε ποσοστό ασθενών 4–6%, οι οποίοι κατατάχθηκαν στην ανώτερη κλίμακα (ελαφριά μορφή τελικού σταδίου άνοιας), αλλά τελικά ο περαιτέρω έλεγχος απέδειξε πως δεν ήταν ανοϊκοί ασθενείς. Επιπροσθέτως κατέδειξε ποσοστό ασθενών ≈10%, οι οποίοι θα μπορούσαν με κατάλληλες οδηγίες, ως προς την αντιμετώπιση, τη συμπεριφορά και τη φροντίδα, να επιστρέψουν στη φροντίδα των συνοδών.²⁹ Τα εργαλεία σκοραρίσματος σχετικά με την άνοια παρουσιάζουν περιορισμούς ανάλογα με την ηλικία, την εκπαίδευση, την καθημερινή δραστηριότητα και το οικονομικο-κοινωνικό περιβάλλον διαβίωσης,^{35–36} παρουσιάζοντας σφάλματα (bias) στα αποτελέσματά τους, ενώ το ΚΔΓ είναι ανεξάρτητο από ανάλογους παράγοντες ελαχιστοποιώντας τα ενδεχόμενα σφάλματα ελέγχου των ασθενών. Η ΚΔΓ συνεπώς συντελεί και στον διαχωρισμό αυτών που εσφαλμένα είχαν χαρακτηριστεί ασθενείς με σοβαρή άνοια, αλλά και προσφέρει τη δυνατότητα απεξάρτησης από τα ιδρύματα. Παρέχει πληροφορίες που θα μπορούσαν να φιλτραριστούν από το εξειδικευμένο προσωπικό και να διοχετευτούν στους φροντιστές συνοδούς ως μέσον εκπαίδευσης για την επίτευξη καλύτερης ποιότητας ζωής και φροντίδας κατ' οίκον.³⁷

Ένα από τα μειονεκτήματα του ΚΔΓ είναι ο περίπου τετραπλάσιος χρόνος που απαιτείται για τη συμπλήρωσή του (≈25 min) σε σχέση με το MMSE,³⁸ χρόνος ο οποίος όμως είναι μικρότερος (κατά ≈5 min) σε σχέση με το SIB.³⁹ Η απαιτούμενη συνεργασία ασθενούς, συνοδού-φροντιστού και επιστημόνων υγείας μπορεί να μην είναι απαραίτητη για εργαλεία όπως το MMSE, αλλά στα πιο εξελιγμένα εργαλεία όπως το SIB και το ΚΔΓ πρέπει να θεωρείται δεδομένη.¹⁰ Έχουν γίνει προσπάθειες δημιουργίας σύντομων μορφών του SIB, όπως το Mini-SIB⁴⁰ και του SIB-Short,⁴¹ τα οποία έχουν μειώσει τον χρόνο συμπλήρωσής τους στα 10–15 min, αλλά μειονεκτούν στην ποιότητα των πληροφοριών που παρέχουν, ομοιάζοντας με το εργαλείο MMSE. Η αξιοπιστία του SIB ως προς τους ασθενείς με σοβαρή ανοϊκή συνδρομή έχει κυρίως μελετηθεί για σκοραρίσματα στο MMSE 10,11 +/- 6,38, ενώ έχουν πραγματοποιηθεί και μελέτες που περιελάμβαναν ασθενείς με σκορά-

ρισμα μικρότερο από 5 βαθμούς.¹⁰ Το εργαλείο ΚΔΓ, μελετήθηκε σε στενότερα και σαφώς χαμηλότερα όρια απόκλισης, 0–2 βαθμοί στο MMSE, παρουσιάζοντας εξαιρετικό διαχωρισμό ασθενών σε περισσότερες ποιοτικές κατηγορίες. Τέλος υπάρχουν μελέτες που διαχωρίζουν τη σχέση του SIB με το γνωσιακό αποθεματικό,¹⁹ το σφάλμα αυτό (education bias), ενδέχεται να ξεπερνιέται στη μελέτη του ΚΔΓ, λόγω των χαμηλών τιμών σκοραρίσματος στο MMSE που χρησιμοποιήθηκαν για την εγκυροποίηση του εργαλείου.

Τα εργαλεία σκοραρίσματος στην ιατρική μετράνε συγκροτημένες πληροφορίες για την κατάσταση των ασθενών σε αριθμητικές τιμές,⁴² αυτό φιλοδοξεί να πραγματοποιήσει και το ΚΔΓ. Δεν έρχεται για να αντικαταστήσει απλούστερα εργαλεία όπως το MMSE ή πιο σύγχρονα και πολύπλοκα όπως το SIB, το MMSE-s (Mini Mental State Examination-severe),¹⁹ το TSI (Test Severe Impairment),⁴³ το SCIP (Severe Cognitive Impairment Profile),⁴⁴ αλλά για να συμπληρώσει ποιοτικά κενά στη διαχείριση των ασθενών που πάσχουν από σοβαρή μορφή άνοιας και να λειτουργήσει συνδυαστικά ή επικουρικά μαζί με τα ήδη καταξιωμένα ιατρικά εργαλεία σκοραρίσματος.

5. Συμπεράσματα

Το υπό εξέταση ερωτηματολόγιο αποδεικνύεται ότι παρουσιάζει επαρκή εγκυρότητα, διακριτική ικανότητα, αξιοπιστία και ευαισθησία στην αλλαγή. Είναι ένα σχετικά σύντομο και κατανοητό εργαλείο, η χρήση του οποίου θα μπορούσε να γίνει από οποιονδήποτε εξειδικευμένο εργαζόμενο στον χώρο της ψυχικής υγείας, αλλά και από ιατρούς πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Συνεπώς, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε ευρεία κλίμακα, με ασφάλεια, για τη σταδιοποίηση, κατανόηση και επικοινωνία με ασθενείς πάσχοντες από σοβαρά ανοϊκά σύνδρομα. Η άνοια και τα εργαλεία ανίχνευσης των σταδίων της, όπως το ΚΔΓ, είναι κομμάτια της ιατρικής επιστήμης που θα απασχολήσουν μελλοντικώς τις δυτικές κοινωνίες, λόγω των προβλημάτων που επιφέρουν τα ολοένα και αυξανόμενα ποσοστά ανοϊκών συνδρόμων.

Ερωτηματολόγιο. Κλινική Δοκιμασία Γάτος

ΤΕΣΤ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΑΝΟΙΑΣ – ΠΡΩΤΟ ΜΕΡΟΣ

Επώνυμο:	Όνομα:	Ηλικία:	MMSE score
----------	--------	---------	------------

Ημερομηνία...../...../.....

Ακοή	Όραση
<i>A. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ</i>	
1. Ατονικός	<input type="checkbox"/>
2. Ήρεμος	<input type="checkbox"/>
3. Συγχυτικός	<input type="checkbox"/>
4. Ακαθισία	<input type="checkbox"/>
5. Διεγερτικός	<input type="checkbox"/>
6. Σιελόρροια, δυσκαταποσία	<input type="checkbox"/>
7. Βήχει, πνίγεται και χρειάζεται συχνά αναρρόφηση	<input type="checkbox"/>
8. Άλλα νοσήματα	<input type="checkbox"/>
<i>B. ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ</i>	
1. Πλήρης απάθεια	<input type="checkbox"/>
2. Δεν καταπίνει	<input type="checkbox"/>
3. Δεν κάθεται στην καρέκλα	<input type="checkbox"/>
4. Δεν συνεργάζεται στο μπάνιο	<input type="checkbox"/>
5. Φωνάζει με χρήση ορθού λόγου	<input type="checkbox"/>
6. Άναρθρες κραυγές	<input type="checkbox"/>
7. Δεν κοιμάται	<input type="checkbox"/>
8. Κατάθλιψη	<input type="checkbox"/>
9. Αγχώδης συμπεριφορά	<input type="checkbox"/>
10. Διαταραχές του ύπνου – Αντιστροφή του ύπνου λίγες ώρες το 24ωρο	<input type="checkbox"/>
11. Πανικός	<input type="checkbox"/>
12. Εκκλησιάζεται	<input type="checkbox"/>
13. Αντιδρά θετικά στη Μουσικοθεραπεία	<input type="checkbox"/>
14. Τρομοκρατείται από τις φωνές	<input type="checkbox"/>
<i>Γ. ΕΚΦΡΑΣΗ ΠΡΟΣΩΠΟΥ</i>	
1. Φυσιολογική	<input type="checkbox"/>
2. Τρομαγμένη, πανικόβλητη, αγωνιώδης	<input type="checkbox"/>
3. Άτονη, ανέκφραστη, θλιμμένη	<input type="checkbox"/>
4. Χαρούμενη, λάμπει	<input type="checkbox"/>

(συνεχίζεται)

Δ. ΒΑΔΙΣΜΑ – ΚΙΝΗΣΗ

- | | |
|--|--------------------------|
| 1. Τον σηκώνουν όρθιο, δεν ξέρει να σταθεί όρθιος, δεν κάνει καμιά προσπάθεια να βαδίσει, δεν κατανοεί τι πρέπει να κάνει και στην προσπάθεια δύο ατόμων να τον περπατήσουν κάθεται κάτω | <input type="checkbox"/> |
| 2. Σηκώνεται αλλά δεν ξέρει πώς να βαδίσει, τα καταφέρνει με μεγάλη προσπάθεια | <input type="checkbox"/> |
| 3. Βαδίζει με μικρή στήριξη την οποία χρειάζεται περισσότερο για ασφάλεια | <input type="checkbox"/> |
| 4. Δεν αντιλαμβάνεται τον τρόπο να σηκωθεί από την πολυθρόνα | <input type="checkbox"/> |
| – Αν βοηθηθεί, όμως, να σηκωθεί, βαδίζει | <input type="checkbox"/> |
| 5. Βαδίζει σταθερά χωρίς να ξέρει πού πάει | <input type="checkbox"/> |

ΤΕΣΤ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΑΝΟΙΑΣ - ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΕΡΟΣ

1. Τρόπος πρόσληψης τροφής
 - α. Παρεντερική σίτιση (0)
 - β. Καταπίνει μόνο πολτοποιημένο φαγητό ή κρατάει την τροφή στο στόμα (1)
 - γ. Σιτίζεται από το προσωπικό με κανονικό φαγητό (2)
 - δ. Σιτίζεται μόνος του ανορθόδοξα (3)
 - ε. Σιτίζεται μόνος του με τον σωστό τρόπο (4)
2. Απαντά σε απλές ερωτήσεις (πεινάς, είσαι καλά, τι θέλεις;)
 - α. Δεν απαντά γιατί δεν καταλαβαίνει (0)
 - β. Απαντά μονολεκτικά (1)
 - γ. Απαντά με οργανωμένη πρόταση (2)
3. Υπακούει σε απλές εντολές; (κλείσε τα μάτια, άνοιξε το στόμα, πάρε αυτό το χαρτί και βάλτο στην τσέπη σου)
 - α. Δεν ανταποκρίνεται (0)
 - β. Ανταποκρίνεται μόνο σε απλές εντολές (1)
 - γ. Ανταποκρίνεται σε συνδυασμένες εντολές (2)
4. Αντιλαμβάνεται την πραγματικότητα; (θα πας σήμερα σχολείο; πού είναι η μάνα σου; πού είναι η γιαγιά σου;)
 - α. Δεν απαντά γιατί δεν καταλαβαίνει (0)
 - β. Απαντάει λάθος (1)
 - γ. Απαντάει λάθος αλλά καταλαβαίνει ότι κάτι δεν πάει καλά (2)
 - δ. Απαντά σωστά (3)
5. Είναι ικανός να καθίσει στην καρέκλα χωρίς στήριξη;
 - α. Όχι (0)
 - β. Ναι (1)
6. Ξέρει το όνομά του; (πώς σε λένε;)
 - α. Δεν απαντά γιατί δεν καταλαβαίνει (0)
 - β. Λέει μόνο το όνομά του (1)
 - γ. Λέει το ονοματεπώνυμό του (2)
7. Μπορεί να καταλάβει πού βρίσκεται; (πού βρίσκεσαι τώρα; αυτό είναι το σπίτι σου;)
 - α. Δεν καταλαβαίνει πού βρίσκεται (0)
 - β. Απαντάει λάθος αλλά καταλαβαίνει ότι κάτι δεν πάει καλά (1)
 - γ. Απαντάει σωστά (2)

(συνεχίζεται)

ΤΕΣΤ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΑΝΟΙΑΣ - ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΕΡΟΣ

8. Αναγνωρίζει τους συγγενείς;
 α. Όχι (0)
 β. Ναι και το δείχνει με την έκφραση του προσώπου (1)
 γ. Ναι και αναγνωρίζει και τον βαθμό συγγένειας (2)
9. Αναγνωρίζει το προσωπικό;
 α. Όχι (0)
 β. Αναγνωρίζει το προσωπικό (1)
 γ. Αναγνωρίζει το προσωπικό και δείχνει συμπάθεια σε ορισμένα άτομα αυτού (2)
 δ. Αναγνωρίζει το προσωπικό και συνειδητοποιεί την ιεραρχία του (Διευθυντής, Ιατρός, Νοσηλεύτης κ.λπ.) (3)
10. Είναι ικανός να εντοπίσει τον πόνο;
 α. Γενική ανησυχία (0)
 β. Αντίδραση στον πόνο χωρίς ακριβή εντόπιση (1)
 γ. Εντόπιση του πόνου (2)
11. Παρουσιάζει συμπεριφορά όπως σχίσσιμο πανών ακράτειας, κοπροφαγία, σοβάτισμα;
 α. Ναι (0)
 β. Όχι (1)
12. Είναι ικανός για αυτόματη βάρδιση; (χωρίς στήριξη)
 α. Όχι (0)
 β. Ναι είναι ικανός, χωρίς όμως να ξέρει πού πηγαίνει (1)
 γ. Ναι είναι ικανός και ξέρει πού πηγαίνει (2)
13. Στηρίζει το κεφάλι;
 α. Όχι (0)
 β. Ναι (1)
14. Πόσο ήρεμα κοιμάται;
 α. Διαταραχές ύπνου (π.χ. αναστροφή) που δεν ανταποκρίνονται σε θεραπεία (0)
 β. Δεν κοιμάται ήρεμα (με φάρμακα ή χωρίς) (1)
 γ. Κοιμάται ήρεμα (με φάρμακα ή χωρίς) (2)

* Οι αριθμοί στις παρενθέσεις εκφράζουν και το ανάλογο σκοράρισμα.

Βιβλιογραφία

- Χριστοδούλου ΓΝ, Μαΐλης Α. *Ψυχιατρική*, Προγεροντικές και Γεροντικές Άνοιες. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2000
- Brodady H. *Η νόσος Alzheimer στην Πρωτοβάθμια Περίθαλψη*. Βαγιονάκης, Αθήνα, 2003
- Λύκουρας Λ, Σολδάτος Κ, Ζέρβας Γ. *Διασυνδεδετική Ψυχιατρική*. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2009
- Fountoulakis KN, Tsolaki M, Chantzi H et al. Mini Mental State Examination (MMSE): A validation study in Greece. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2000, 6:342–345
- Τσολάκη Μ, Κουντή Φ. *Δοκιμασίες και κριτήρια για την εκτίμηση των εγκεφαλικών δυσλειτουργιών*. Γιαχούδης, Θεσσαλονίκη, 2010
- Κώνστα ΑΚ. *Διερεύνηση της άνοιας τύπου Alzheimer μέσω της νευροψυχολογικής δοκιμασίας SIB*. Διδακτορική Διατριβή. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής 2002, 1310:83
- Konsta A, Bonti E, Parlapani E et al. Development and validation of the Greek severe impairment battery (SIB). *Int Psychogeriatr* 2014, 26:591–596
- Bergh S, Selbaek G, Engedal K. Reliability and validity of the Norwegian version of the Severe Impairment Battery (SIB). *Int J Geriatr Psychiatry* 2008, 23:896–902
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975, 12:189–198

10. Panisset M, Roudier M, Saxton J et al. A battery of neuropsychological tests for severe dementia. *An evaluation study. Presse Med* 1992, 21:1271–1274
 11. Hensel A, Luck T, Luppia M et al. Does a reliable decline in Mini Mental State Examination total score predict dementia? Diagnostic accuracy of two reliable change indices. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009, 27:50–58
 12. Chang E. *Dementia, information for carers, families and friends of people with severe and end stage dementia*. University of Western Sydney Press, Sydney, 2007:1–44
 13. Mooney SF. When memory fails: helping dementia patients remember God. *J Christ Nurs* 2006, 23:6–14
 14. Mooney SF. A ministry of memory: spiritual care for the older adult with dementia. *Care Manag J* 2004 Fall, 5:183–187
 15. Swinton J. *Dementia: Living in the Memories of God*. Eerdmans Publishing, Michigan, 2012:186–226
 16. Ikeda M. Symptomatology of fronto-temporal dementia. *Rinsho Shinkeigaku* 2008, 48:1002–1004
 17. Caspi E. Aggressive behaviors between residents with dementia in an assisted living residence. *Dementia (London)* 2013, 3 (Epub ahead of print)
 18. Caspi E. Aggressive behaviors between residents with dementia in an assisted living residence. *Dementia (London)* 2013 Sep 3 (Epub ahead of print)
 19. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol* 2012, 7:73
 20. Wajman JR, Bertolucci PHF. Comparison between neuropsychological evaluation instruments for severe dementia. *Arq Neuropsiquiatr* 2006, 64:736–740
 21. Carnero - Pardo C. Should the Mini-Mental State Examination be retired? *Neurologia* 2013, pii:192–198
 22. Γαλάνης Π. Εγκυρότητα και αξιοπιστία των ερωτηματολογίων στις επιδημιολογικές μελέτες. *Αρχ Ελλην Ιατρ* 2013, 30:97–110
 23. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of test. *Psychometrika* 1951, 16:297–334
 24. Nunnally JC. *Psychometric theory*. McGraw-Hill, New York, 1978
 25. Bland JM, Altman DG. Statistics notes: Validating scales and indexes. *Br Med J* 2002, 324:606–607
 26. Boynton PM. Administering, analysing, and reporting your questionnaire. *Br Med J* 2004, 328:1372–1375
 27. Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care* 1989, 27:178–218
 28. Beiden SV, Wagner RF, Doi K et al. Independent versus sequential reading in ROC studies of computer-assist modalities: analysis of components of variance. *Acad Radiol* 2002, 9:1036–1043
 29. Γάτος Κ. Κλινική Δοκιμασία Γάτος. *Πρακτικά 7ου Πανελληνίου Ιατρικού Συνεδρίου Νόσου Alzheimer και Συγγενών Διαταραχών*. Επιμέλεια Τσολάκη Μ. Ελληνική Εταιρεία Νόσου Alzheimer και Συγγενών Παθήσεων, Θεσσαλονίκη, 2011:266–284
 30. Schott JM, Rossor MN. Physical Signs, the grasp and other primitive reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, 74:558–560
 31. Γάτος Κ. Ζώντας για 30 χρόνια με τους ασθενείς του τελικού σταδίου άνοιας. *Πρακτικά 6ου Πανελληνίου Ιατρικού Συνεδρίου Νόσου Alzheimer και Συγγενών Διαταραχών*, Επιμέλεια Τσολάκη Μ. Ελληνική Εταιρεία Νόσου Alzheimer και Συγγενών Παθήσεων, Θεσσαλονίκη, 2009:173–174
 32. Pinzon LC, Claus M, Perrar KM et al. Dying with dementia: symptom burden, quality of care, and place of death. *Dtsch Arztebl Int* 2013, 110:195–202
 33. Folstein MF, Robins LN, Helzer JE. The Mini-Mental state examination. *Arch Gen Psychiatry* 1983, 40:812
 34. Anthony JC, LeResche L, Niaz U et al. Limits of the “Mini-Mental State” as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychol Med* 1982, 12:397–408
 35. Lancu I, Olmer A. The minimal state examination-an up-to-date review. *Harefuah* 2006, 145:687–690, 701
 36. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 1992, 40:922–935
 37. Huang HL et al. A home-based training program improves caregivers’ skills and dementia patients’ aggressive behaviors: a randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013, 21:1060–1070
 38. Dick JPR, Guiloff RJ, Stewart A et al. Mini-mental state examination in neurological patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984, 47:496–499
 39. de Jonghe JFM, Wetzels RB, Mulders A et al. Validity of the Severe Impairment Battery Short Version. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009, 80:954–976
 40. Qazi A, Richardson B, Simmons P et al. The Mini-SIB: a short scale for measuring cognitive function in severe dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005, 20:1001–1002
 41. Saxton J, Kastango KB, Hugonot-Diener et al. Development of a short form of the Severe Impairment Battery. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005, 13:999–1005
 42. Huber U, Rösli A, Ballmer PE et al. The use of scores in general medicine. *Ther Umsch* 2013, 70:559–566
 43. Albert M, Rossor MN. The test for severe impairment: An instrument for the assessment of patients with severe cognitive dysfunction. *J Am Geriatr Soc* 1992, 40:449–453
 44. Peany G, Salmon D, Rice V et al. Neuropsychological assessment of severely demented elderly: The Severe Cognitive Impairment Profile. *Arch Neurol* 1996, 53:367–372
-

Συγκριτική μελέτη της ευαισθησίας της ψηφιακής τομοσύνθεσης και της ακτινογραφίας θώρακος στην ανίχνευση πνευμονικών όζων

Δ. Τσιόλιας,¹ Ι. Καλογερόπουλος,¹ Α. Κουρέας,² Β. Κουτουλίδης,² Ξ. Παπαχαλαράμπος²

¹Ακτινολογικό Τμήμα, ΠΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»,
²Α' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, «Αρεταίειο» Νοσοκομείο, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ Η σύγκριση της ευαισθησίας της Ψηφιακής Τομοσύνθεσης (ΨΤ) και της Ακτινογραφίας θώρακος (ΑΘ) στην ανίχνευση πνευμονικών όζων, χρησιμοποιώντας την Υπολογιστική Τομογραφία (ΥΤ) ως μέθοδο αναφοράς.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Η μελέτη έλαβε χώρα στο Ακτινολογικό Εργαστήριο του ΠΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» στο χρονικό διάστημα Μάρτιος 2010–Νοέμβριος 2013. Στο διάστημα αυτό, 65 ασθενείς στους οποίους ανευρέθηκαν πνευμονικοί όζοι στην ΥΤ υποβλήθηκαν σε συμπληρωματική εξέταση με ΨΤ και με ΑΘ. Δύο ακτινοδιαγνώστες εξέτασαν σε ξεχωριστές συνεδρίες τις εικόνες της ΥΤ, της ΨΤ και τις ΑΘ και κατέγραψαν ο καθένας ξεχωριστά για κάθε ασθενή τον αριθμό, το μέγεθος και την ακριβή εντόπιση των πνευμονικών όζων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Οι δύο εξεταστές κατέγραψαν με την ΥΤ 149 πνευμονικούς όζους. Από τους όζους αυτούς, οι 140 διακρίνονται και στις εικόνες της ΨΤ και οι 77 διακρίνονται και στην ΑΘ. Ειδικότερα με τη μέθοδο της ΨΤ, ήταν ορατοί το 91% των όζων με διάμετρο 3–8 mm και το 98% των όζων με διάμετρο >8 mm, ενώ για την ΑΘ τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 30% και 76%.

Comparison between chest digital tomosynthesis and chest radiography in the detection of pulmonary nodules

D. Tsiolias,¹ I. Kalogeropoulos,¹ A. Koureas,² V. Koutoulidis,² X. Papaharalampous²

¹Radiology Department, “Evangelismos” University General Hospital of Athens, ²A' Radiology Department, University of Athens, “Areteio” Hospital, Athens, Greece

AIM The purpose of our study is to compare chest digital tomosynthesis (DT) with chest radiography (XR) in the detection of pulmonary nodules, using computed tomography (CT) as the reference method.

MATERIAL-METHOD The study took place at “Evangelismos” General Hospital of Athens. From March 2010 to November 2013, 65 patients with pulmonary nodules, confirmed in a recent chest CT, were enrolled to receive an additional digital PA XR and DT exam. Then, two well experienced radiologists independently reviewed CT images, DT images and PA chest radiographs in separate sessions and confirmed nodules number, size and location for every patient.

RESULTS With the CT reference, 149 pulmonary nodules were found. Of these nodules, 140 could be seen on the DT images and 77 could be seen on the radiographs. For DT and XR, 91% and 30% respectively of the nodules smaller than 8 mm were seen, while for nodules larger than 8 mm were 98% and 76% respectively.

CONCLUSION DT showed significantly improved detection sensitivity for lung nodules when compared to chest radiography DT, so it can be used as

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Η ΨΤ εμφάνισε αυξημένη ευαισθησία στην ανίχνευση των πνευμονικών όζων συγκριτικά με την ΑΘ, γεγονός που θα μπορούσε να την καταστήσει ως βασική απεικονιστική μέθοδο για την ανίχνευση και την παρακολούθηση πνευμονικών όζων.

Λέξεις ευρετηρίου Ψηφιακή τομοσύνθεση, ακτινογραφία θώρακος, υπολογιστική τομογραφία, πνευμονικοί όζοι.

Αλληλογραφία: Δ. Τσιολίας, Μεγ. Αλεξάνδρου 16, 351 00 Λαμία, Αθήνα
e-mail: dtsiolias@yahoo.gr

a basic imaging method for detection and follow up of pulmonary nodules.

Key words Digital tomosynthesis, chest radiography, computed tomography, pulmonary nodules.

Corresponding author: D. Tsiolias, 16 Meg. Alexandrou street, GR-351 00 Lamia, Greece
e-mail: dtsiolias@yahoo.gr

1. Εισαγωγή

Η συμβατική ακτινογραφία θώρακος (ΑΘ) αποτελεί την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη απεικονιστική μέθοδο για τη διάγνωση και τον περιοδικό έλεγχο των πνευμονικών παθήσεων. Αποτελεί συνήθως την πρώτη απεικονιστική μέθοδο που εφαρμόζεται σε ασθενείς με γνωστή ή πιθανή πνευμονική νόσο.¹ Στα πλεονεκτήματά της μεθόδου συμπεριλαμβάνονται ο μικρός χρόνος εξέτασης, το μικρό κόστος και η εύκολη εφαρμογή της μεθόδου.^{2,3} Παρόλ' αυτά, η μέθοδος έχει και αρκετά μειονεκτήματα, όπως είναι η χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση παθολογικών ευρημάτων, καθώς αυτή καθίσταται περιορισμένη κυρίως λόγω των επιπροβαλλόμενων ανατομικών στοιχείων αλλά και του μικρού μεγέθους των περισσοτέρων πνευμονικών αλλοιώσεων.⁴⁻⁷ Η Υπολογιστική Τομογραφία (ΥΤ) θώρακος έλυσε ουσιαστικά το πρόβλημα της μειωμένης διακριτικής ικανότητας λόγω των επιπροβαλλόμενων ανατομικών δομών, αυξάνοντας ωστόσο τη δόση της ακτινοβολίας καθώς και το κόστος της εξέτασης συγκριτικά με την απλή ακτινογραφία.⁸⁻¹⁰

Η ανίχνευση και ο χαρακτηρισμός των πνευμονικών όζων αποτελεί ένα από τα πιο δυσεπίλυτα θέματα στην απεικόνιση του θώρακος. Στην καθημερινή κλινική πράξη, είναι συχνά αδύνατη η αξιόπιστη ανίχνευση πνευμονικών όζων με διάμετρο <8 mm με την ΑΘ, γεγονός που καθιστά δυσχερή την ανίχνευση μικρότερων βλαβών και ιδιαίτερα ενός πιθανού καρκίνου του πνεύμονα

με μικρό μέγεθος.¹¹ Για τον λόγο αυτόν, είναι αναγκαία η εφαρμογή μιας τομογραφικής απεικονιστικής μεθόδου, η οποία θα περιορίζει την απεικονιστική δυσχέρεια που προκαλείται από τις επιπροβαλλόμενες δομές και θα βελτιώνει την απεικόνιση των πνευμονικών όζων. Στις μέρες μας η ΥΤ αποτελεί την εξέταση εκλογής για την απεικόνιση των πνευμονικών όζων, παρόλο τη σημαντικά αυξημένη δόση ακτινοβολίας που μεταδίδεται στον ασθενή συγκριτικά με την ΑΘ.¹²⁻¹⁴ Επίσης, κυρίως λόγω του αυξημένου κόστους της μεθόδου, είναι απίθανο να αντικαταστήσει την ΑΘ στο κοντινό μέλλον για τη γενική απεικόνιση του θώρακα στην καθημερινή κλινική πράξη.¹²

Η Ψηφιακή Τομοσύνθεση (ΨΤ) αποτελεί μια νέα σχετικά απεικονιστική μέθοδο, όσον αφορά στην απεικόνιση του θώρακος, η οποία αποφέρει μερικά από τα τομογραφικά πλεονεκτήματα της ΥΤ, με μειωμένο ωστόσο κόστος και δόση ακτινοβολίας για τον ασθενή. Αποτελεί την εξέλιξη της παλαιάς μεθόδου της κλασικής γεωμετρικής τομογραφίας.^{1,15} Περιλαμβάνει έναν συμβατικό σωλήνα παραγωγής ακτινών Χ και έναν ψηφιακό ανιχνευτή με τα οποία αποκτά ένα σετ από προβολικές εικόνες, τις οποίες συνδυάζει για να συνθέσει οποιοδήποτε πλάνο στον ασθενή.¹⁰ Χρησιμοποιώντας έναν κατάλληλο αλγόριθμο ανασύνθεσης, ξεπερνά τις τεχνικές δυσκολίες της κλασικής τομογραφίας (τοποθέτηση του ασθενούς, υψηλή δόση ακτινοβολίας, ανασύνθεση μίας και μόνο τομής της εξεταζόμενης περιοχής

μετά από κάθε δόση, θολερότητα από τις γειτονικές δομές), επιτρέποντας την ανασύνθεση πολυάριθμων τομών διαφορετικού βάρους καθόλη την έκταση της εξεταζόμενης περιοχής, μετά από μία και μοναδική χαμηλής δόσης ακτινοβολία του ασθενούς.^{16,17}

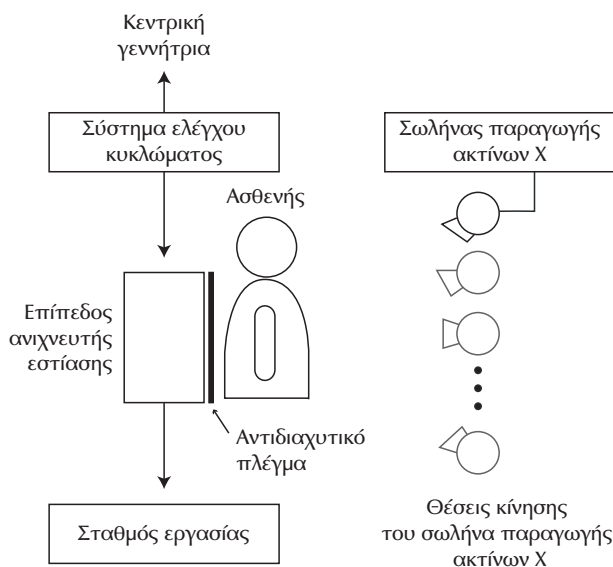
2. Σκοπός

Σκοπός της μελέτης μας είναι η σύγκριση της ευαισθησίας της ΨΤ θώρακος και της ΑΘ στην ανίχνευση πνευμονικών όζων, χρησιμοποιώντας την πολυτομική ΥΤ ως μέθοδο αναφοράς.

3. Υλικό και μέθοδος

Το σύστημα ΨΤ που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη είναι το σύστημα παραγωγής ακτίνων Χ GE Definium 8000 με την επιλογή VolumeRAD (GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK), το οποίο έχει εγκατασταθεί στο Νοσοκομείο ΠΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» από τον Δεκέμβριο του 2009. Το σύστημα συλλέγει περίπου 60 χαμηλής δόσης προβολικές εικόνες σε στεφανιαίες τομές πάχους 4 mm σε διάστημα περίπου 10 sec, επιτρέποντας στη συνέχεια την ανασύνθεση πολυάριθμων τομών διαφορετικού πάχους (1 mm, 2 mm ή και 3 mm) καθόλη την έκταση της εξεταζόμενης περιοχής. Το σύστημα χρησιμοποιεί δυναμικό ρεύματος 120 KV. Η θέση του ανιχνευτή εστίασης παραμένει σταθερή και σε απόσταση 180 cm από τον ασθενή στην οπισθοπρόσθια προβολή και σε απόσταση 100 cm στην επί κλίνης προβολή, ενώ ο σωλήνας ακτίνων Χ κάνει μια συνεχή κάθετη κίνηση από τις $-17,5^\circ$ έως τις $+17,5^\circ$ όσον αφορά στην κλασική ορθογωνιακή οπισθοπρόσθια προβολή, συλλέγοντας τις προβολικές εικόνες στο διάστημα μεταξύ -15° και $+15^\circ$ (σχήμα 1). Το μέγεθος του ανιχνευτή είναι 2022×2022 pixels, με μέγεθος pixel $0,2 \times 0,2$ mm² και το σημείο εστίασης έχει μέγεθος $1,25 \times 1,25$ mm². Όσον αφορά στο σύστημά μας, η παραγωγή ακτίνων Χ κατά τη διάρκεια της εξέτασης καθορίζεται από τη λήψη μιας αρχικής αναγνωριστικής οπισθοπρόσθιας ΑΘ. Η συνολική δραστική δόση για τον ασθενή είναι 0,12 mSv, τρεις φορές μεγαλύτερη από αυτή της συμβατικής ΑΘ (Οπισθοπρόσθιας+Πλάγιας).¹⁷

Η μελέτη που έλαβε χώρα στο Ακτινολογικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου ΠΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» συμπεριέλαβε 65 νοσηλευόμενους ασθενείς με τα ακόλουθα κριτήρια:



Σχήμα 1. Σχηματική αναπαράσταση του συστήματος της Ψηφιακής Τομοσύνθεσης. Ο σωλήνας ακτίνων Χ κάνει μια συνεχή κάθετη κίνηση συλλέγοντας διαδοχικές προβολικές εικόνες, επιτρέποντας στη συνέχεια την ανασύνθεση πολυάριθμων τομών διαφορετικού πάχους

- Ασθενείς με παρουσία γνωστών πνευμονικών όζων διαμέτρου 3–15 mm (ενός ή και περισσοτέρων) που είχαν ανευρεθεί στην πολυτομική ΥΤ θώρακος, στα πλαίσια του περιοδικού ελέγχου για τους όζους αυτούς.
- Ασθενείς χωρίς προηγούμενα γνωστούς πνευμονικούς όζους οι οποίοι παραπέμφθηκαν για ΥΤ θώρακος και στους οποίους ανευρέθηκαν πνευμονικοί όζοι για πρώτη φορά.

Όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης για τη συμμετοχή στη μελέτη και εξετάστηκαν και με τις τρεις μεθόδους, σε διάστημα δύο εβδομάδων. Δύο ακτινοδιαγνώστες με σημαντική εμπειρία εξέτασαν την ΥΤ θώρακος σε πνευμονικό παράθυρο και σημείωσαν για κάθε ασθενή τον αριθμό, το μέγεθος και την εντόπιση όλων των απεικονιζόμενων πνευμονικών όζων στις εγκάρσιες τομές πάχους 7 mm, χωρίς ωστόσο οι όζοι να χαρακτηρίζονται ανάλογα με την παθολογία τους ως καλοήθεις ή κακοήθεις. Στη συνέχεια οι όζοι κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με την εντόπισή τους (βρογχοπνευμονικό τμήμα) καθώς επίσης και ανάλογα με το μέγεθός τους σύμφωνα με τις οδηγίες για τη διαχείριση των μικρών πνευμονικών όζων που έχουν θεσπιστεί από τη Fleischner Society^{17,18} (≤ 4 mm, $>4-6$ mm, $>6-8$ mm, και >8 mm).

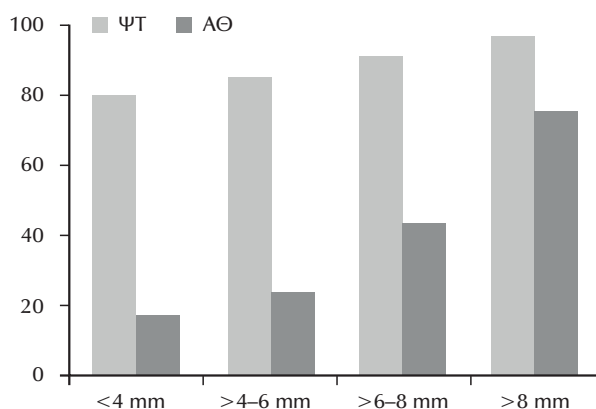
Μετά την πραγματοποίηση και των δύο άλλων εξετάσεων δύο άλλοι ακτινοδιαγνώστες με σημαντική

εμπειρία εξέτασαν τις εικόνες της ΨΤ θώρακος και σε ξεχωριστές συνεδρίες τις ΑΘ χωρίς να γνωρίζουν ωστόσο τον αριθμό, το ακριβές μέγεθος και την εντόπιση των πνευμονικών όζων που είχαν αναγνωρισθεί στην πολυτομική ΥΤ. Ακολούθως κατέγραψαν για κάθε ασθενή και για την κάθε εξέταση ξεχωριστά τον αριθμό, το μέγεθος και την ακριβή εντόπιση των πνευμονικών όζων.

Οι εικόνες από τις δύο εξετάσεις τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες ξεχωριστά για τον κάθε εξεταστή, ενώ σε κάθε ομάδα συμπεριλήφθηκε μόνο η μία από τις δύο εξετάσεις (αν η ΑΘ ενός ασθενούς συμπεριλήφθηκε στην πρώτη ομάδα τότε η ΨΤ θώρακος συμπεριλήφθηκε στη δεύτερη). Ακολούθως, έγινε σύγκριση της ευαισθησίας της κάθε μεθόδου για κάθε μία από τις 4 ομάδες ανάλογα με το μέγεθος των όζων, για την κάθε εντόπιση ξεχωριστά αλλά και για τον συνολικό αριθμό των πνευμονικών όζων. Τα αποτελέσματα υπολογίστηκαν ξεχωριστά για κάθε έναν από τους 2 εξεταστές ενώ για τη σύνθεση των τελικών αποτελεσμάτων υπολογίστηκε ο μέσος όρος.¹⁹

4. Αποτελέσματα

Κατά το χρονικό διάστημα Μάρτιος 2010–Νοέμβριος 2013 εξετάσθηκαν 65 ασθενείς και με τις τρεις απεικονιστικές μεθόδους. Πιο συγκεκριμένα, για το σύνολο των ασθενών και οι δύο εξεταστές κατέγραψαν με την ΥΤ 149 πνευμονικούς όζους (≤ 4 mm=12, $>4-6$ mm=32, $>6-8$ mm=38 και >8 mm=67). Από τους όζους αυτούς, οι 140 διακρίνονταν και στις εικόνες της ΨΤ και οι 77 διακρίνονταν και στην ΑΘ. Ειδικότερα για την ΨΤ, το 91% (75 από τους 82) των όζων με διάμετρο 3–8 mm και το 98% (65 από τους 67) των όζων με διάμετρο >8 mm ήταν ορατοί, ενώ για την ΑΘ τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 30% και 76%. Ακόμα πιο συγκεκριμένα, στην πρώτη κατηγορία (όζοι διαμέτρου ≤ 4 mm), το ποσοστό ανίχνευσης των όζων αυτών με τη μέθοδο της ΨΤ ήταν 83% και 16% με την ΑΘ. Στις υπόλοιπες κατηγορίες, με την ΨΤ τα ποσοστά ήταν 90% (όζοι $>4-6$ mm) και 94% (όζοι $>6-8$ mm), ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για την ΑΘ ήταν 25% και 47% (σχήμα 2). Επιπρόσθετα, σημαντικά αυξημένη ήταν ευαισθησία της ΨΤ συγκριτικά με την ΑΘ στην ανίχνευση όζων στα υποϋπεζωκοτικά τμήματα των πνευμόνων καθώς και σε τμήματα του πνευμονικού παρεγχύματος όπου λόγω



Σχήμα 2. Η ψηφιακή τομογραφία (ΨΤ) εμφάνισε σημαντικά αυξημένη ευαισθησία στην ανίχνευση των πνευμονικών όζων συγκριτικά με την ακτινογραφία θώρακος (ΑΘ) και ιδιαίτερα για όζους με διάμετρο <8 mm

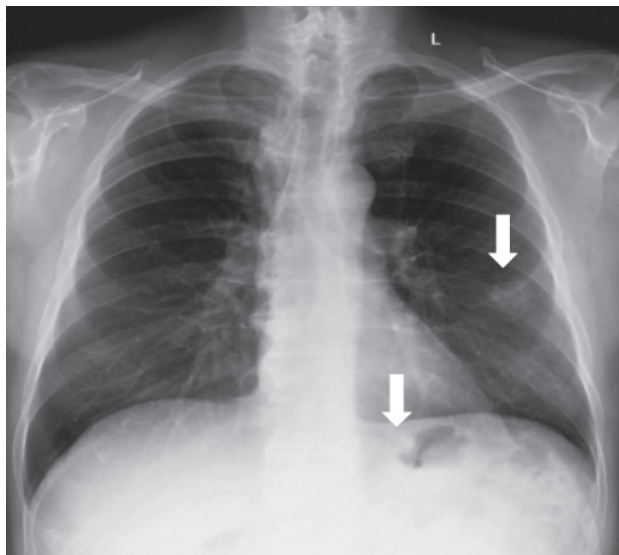
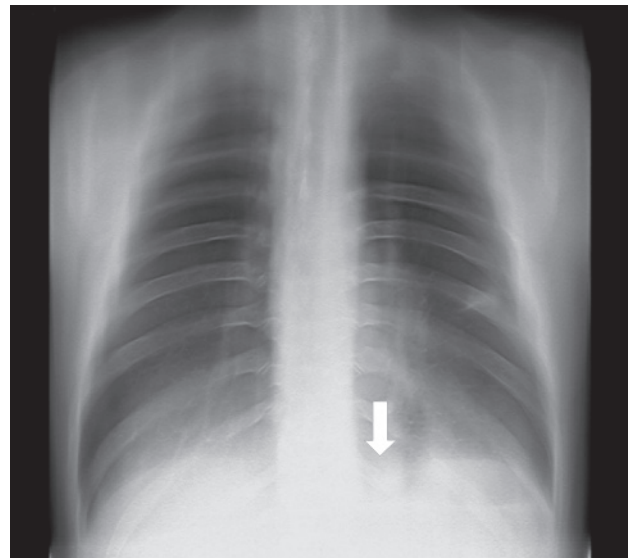
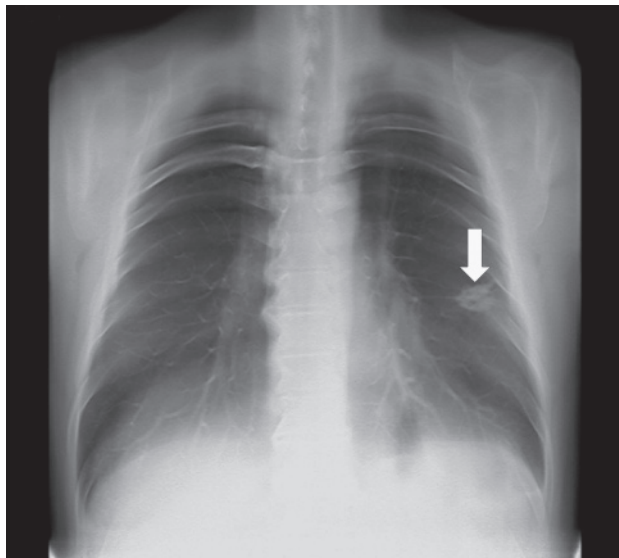
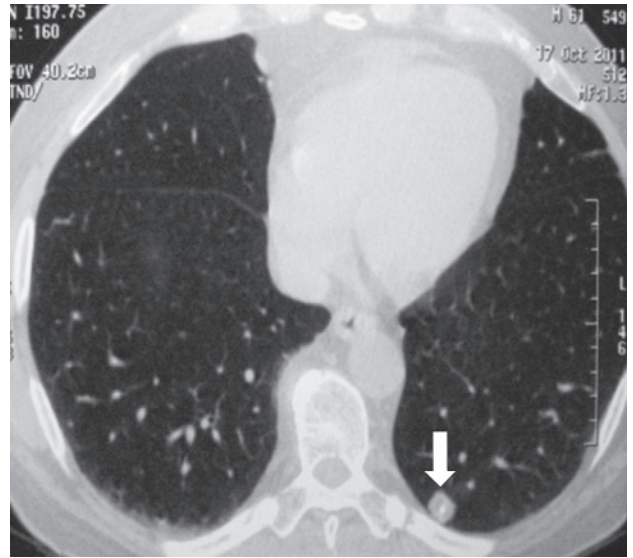
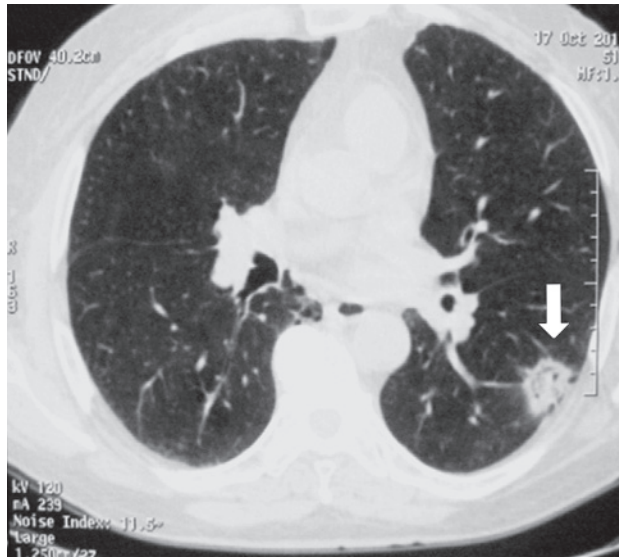
των επιπροβαλλόμενων ανατομικών στοιχείων (πνευμονικά αγγεία, καρδιά, πλευρές, σπονδυλική στήλη, κλείδες), η διακριτική ικανότητα της ΑΘ είναι περιορισμένη.

Στις εικόνες 1–3 απεικονίζονται παραδείγματα από τη μελέτη μας.

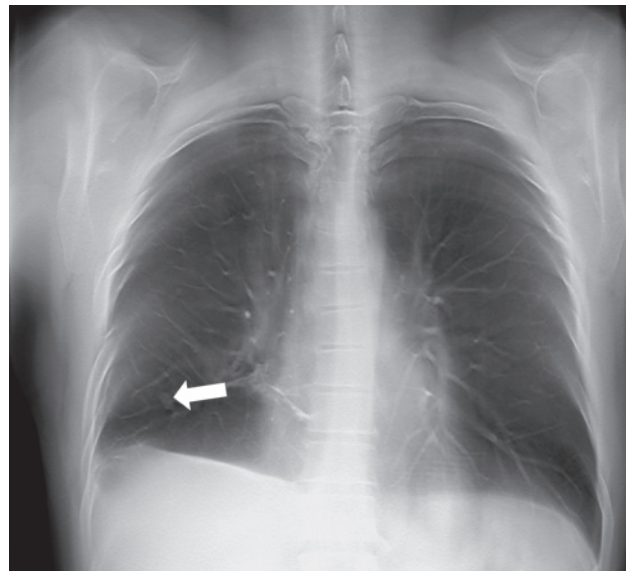
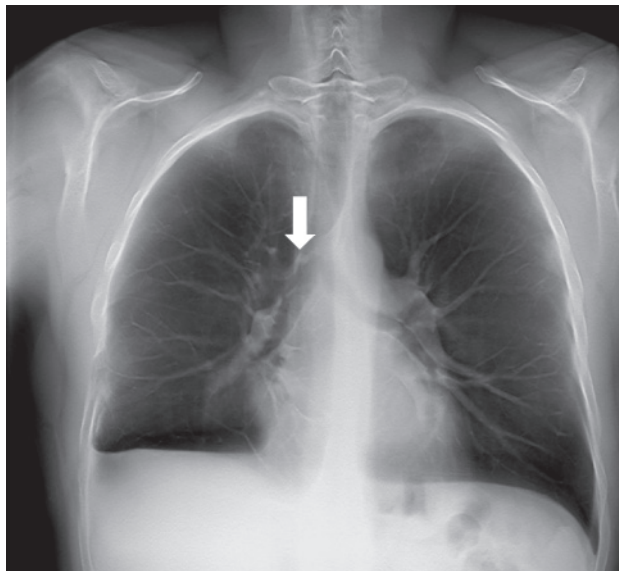
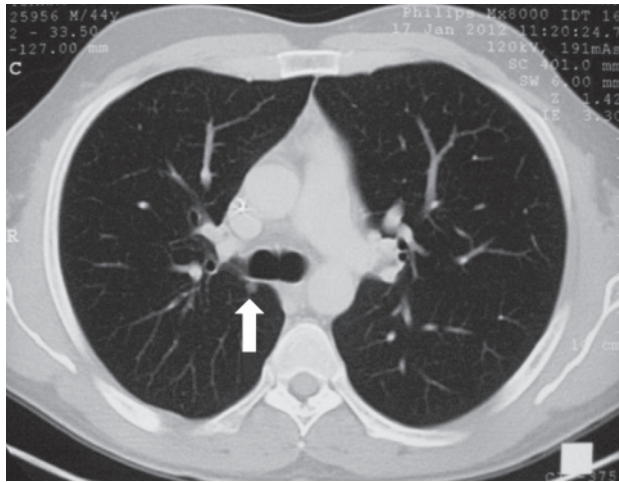
5. Συζήτηση

Όσον αφορά στην ευαισθησία της ΨΤ στην ανίχνευση των πνευμονικών όζων, δύο είναι οι κύριες μελέτες που έχουν δημοσιευθεί ως τώρα. Η πρώτη, από το Duke University, συμπεριέλαβε 97 ασθενείς και ανέδειξε ευαισθησία της ΨΤ στην ανίχνευση πνευμονικών όζων 74%, για όζους >5 mm, και 50% για όζους 3–5 mm (τα αντίστοιχα ποσοστά της ΑΘ ήταν 25% και 7%). Η δεύτερη από τη Sahlgrenska Academy όπου σε 89 ασθενείς, τρεις φορές περισσότεροι ήταν οι όζοι που ανιχνεύθηκαν με την ΨΤ συγκριτικά με την ΑΘ και ιδιαίτερα αυξημένη ήταν η ευαισθησία της ΨΤ για όζους <9 mm.¹²

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, η ΨΤ εμφάνισε σημαντικά αυξημένη ευαισθησία στην ανίχνευση των πνευμονικών όζων συγκριτικά με την ΑΘ και ιδιαίτερα για όζους με μικρό μέγεθος (<8 mm), γεγονός που θα μπορούσε να την καταστήσει ως βασική απεικονιστική μέθοδο για την ανίχνευση και την παρακολούθηση πνευμονικών όζων.



Εικόνα 1. Παρουσία δύο όζων στον αριστερό κάτω λοβό που είναι ορατοί και με τις τρεις απεικονιστικές μεθόδους
 Πάνω εικόνες: ΥΤ, Μεσαίες εικόνες: ΨΤ, Κάτω εικόνα: ΑΘ



Εικόνα 2. Οζώδεις σκιάσεις δεξιού πνεύμονα, εμφανείς μόνο στις εικόνες της ΥΤ και της ΨΤ
Πάνω εικόνες: ΥΤ, Μεσαίες εικόνες: ΨΤ, Κάτω εικόνα: ΑΘ



Εικόνα 3. Ο όζος του δεξιού πνεύμονα δεν διακρίνεται στην ΑΘ (αριστερή πάνω εικόνα)

Όσον αφορά στις μελλοντικές εφαρμογές της μεθόδου στην καθημερινή κλινική πράξη, εξετάζεται το αν η ΨΤ θώρακος θα μπορούσε να αποτελέσει συμπληρωματική εξέταση ή εξέταση αντικατάστασης της συμβατικής ακτινογραφίας θώρακος σε όλους τους ασθενείς ή σε επιλεγμένους ασθενείς (ασθενείς υψηλού κινδύνου για πρώιμη εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα, ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση μεταστατικής νόσου στον πνεύμονα). Επιπρόσθετα, μελετάται το κατά πόσο μπορεί να βοηθήσει στον χαρακτηρισμό υπόπτων αλλοιώσεων από την ΑΘ

καθώς επίσης και το αν μπορεί να αποτελέσει βασική απεικονιστική μέθοδο για τον περιοδικό έλεγχο γνωστών πνευμονικών όζων. Είναι σημαντικό να διευκρινιστεί σε ποιες περιπτώσεις και σε ποιους ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιείται καθώς και το πώς μπορεί να εφαρμοστεί σε συνδυασμό με την ΥΤ και την ΑΘ. Σε κάθε περίπτωση, η εύκολη εφαρμογή της μεθόδου, το χαμηλό κόστος, καθώς και η σχετικά μικρή δόση ακτινοβολίας για τον ασθενή, θα αποτελέσουν τα σημαντικά πλεονεκτήματα της μεθόδου, με σημαντικό όφελος για τον ασθενή.

Βιβλιογραφία

1. McAdams HP, Samei E, Dobbins J, 3rd et al. Recent advances in chest radiography. *Radiology* 2006, 241:663–683
 2. Geitung JT, Skjaerstad LM, Gothlin JH. Clinical utility of chest roentgenograms. *Eur Radiol* 1999, 9:721–723
 3. Speets AM, van der Graaf Y, Hoes AW et al. Chest radiography in general practice: indications, diagnostic yield and consequences for patient management. *Br J Gen Pract* 2006, 56:574–578
 4. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996, 201:798–802
 5. Blanchon T, Bréchet JM, Grener PA et al. Base line results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest x-ray (CXR). *Lung Cancer* 2007, 58:50–58
 6. Håkansson M, Båth M, Börjesson S et al. Nodule detection in digital chest radiography: effect of nodule location. *Radiat Prot Dosimetry* 2005, 114:92–96
 7. Samei E, Flynn MJ, Peterson E et al. Subtle lung nodules: influence of local anatomic variations on detection. *Radiology* 2003, 228:76–84
 8. Mayo JR, Aldrich J, Müller NL. Radiation exposure at chest CT: a statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2003, 228:15–21
 9. Renton J, Kincaid S, Ehrlich PF. Should helical CT scanning of the thoracic cavity replace the conventional chest x-ray as a primary assessment tool in pediatric trauma? An efficacy and cost analysis. *J Pediatr Surg* 2003, 38:793–797
 10. Payne JT. CT radiation dose and image quality. *Radiol Clin North Am* 2005, 43:953–962
 11. Dobbins JT, 3rd, McAdams HP, Godfrey DJ et al. Digital Tomosynthesis of the Chest. *J Thorac Imaging* 2008, 23:86–92
 12. Dobbins JT, 3rd, McAdams HP. Chest tomosynthesis: Technical principles and clinical update. *Eur J Radiol* 2009, 72:244–251
 13. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography – an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007, 357:2277–2284
 14. Hall EJ, Brenner DJ. Cancer risks from diagnostic radiology. *Br J Radiol* 2008, 81:362–378
 15. Pineda AR, Yoon S, Paik DS et al. Optimization of a tomosynthesis system for the detection of lung nodules. *Med Phys* 2006, 33:1372–1379
 16. Dobbins JT 3rd, Godfrey DJ. Digital x-ray tomosynthesis: current state of the art and clinical potential. *Phys Med Biol* 2003, 48:65–106
 17. Vikgren J, Zachrisson S, Svåkvist A et al. Comparison of chest tomosynthesis and chest radiography for detection of pulmonary nodules: human observer study of clinical cases. *Radiology* 2008, 249:1034–1041
 18. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005, 237:395–400
 19. Rao JNK, AJ Scott. A simple method for the analysis of clustered binary data. *Biometrics* 1992, 48:577–585
-

Ιατρική 2014, 103(6):367–378

Iatriki 2014, 103(6):367–378

Τα υγειονομικά διατάγματα του Όθωνα

Γ.Α. Ρηγάτος

Συγγραφέας, Αμ. Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Εξετάζονται τα Υγειονομικά Διατάγματα τα οποία θεσπίστηκαν κατά την περίοδο της αντιβασιλείας (1833–1835) και της βασιλείας του Όθωνα (1835–1862). Με αυτά επιχειρείται να μπει τάξη, τουλάχιστον ως προς τα ζητήματα υγείας, στις χαώδεις μεταπαναστατικές συνθήκες που επικρατούσαν στον τόπο. Σε διάταγμα για τη ρύθμιση των εσωτερικών της χώρας 12 από τα 72 εδάφια ασχολούνται με τις στοιχειώδεις υγειονομικές ανάγκες. Ακολουθούν νομοθετήματα για τη σύσταση ιατρικών θέσεων κατά νομούς, καταγραφή υγειονομικού προσωπικού, αδειοδότηση για την επάρκεια των εμπειρικών και για διορισμό κρατικού ιατρού ανά νομό. Η ίδρυση νεκροταφείων, η σύσταση ελεγκτικού μηχανισμού για υγειονομικά ζητήματα, «Ιατροσυνέδριον», η ρύθμιση των ιατρικών και παρ-ιατρικών αμοιβών, φαρμακευτικές ρυθμίσεις, καθιέρωση υποχρεωτικού δαμαλισμού, πώληση δηλητηρίων, νεκροσκοπία, και ενταφιαστήρια, υγειονομικά τέλη πλοίων και καραντίνας και διασυννοριακά μέτρα ακολουθούν σε ανεξάρτητα διατάγματα. Ακολούθως περιγράφονται αναλυτικώς τα αναγκαία μέτρα για την πρόληψη επιδημιών, τη μετεκπαίδευση ασκούντων εμπειρικών, τον εκσυγχρονισμό των φαρμακείων, ενώ η μέριμνα για την εξασφάλιση της υγείας των Ελλήνων κορυφώνεται με το διάταγμα για την ίδρυση Πανεπιστημιακής Ιατρικής Σχολής. Η δραστήρια υγειονομική πολιτική του Όθωνα, που συνέχισε την ανάλογη του Κυβερνήτη Καποδίστρια, πρόσφερε σημαντικές υπηρεσίες στους καταπονημένους από τους πολέμους, την πείνα και τα νοσήματα επαναστατημένους Έλληνες.

Λέξεις ευρετηρίου Όθωνας, Αντιβασιλεία Όθωνα, Νομοίατροί, Ιατροσυνέδριον, κανονισμοί επαγγελματιών υγείας, δαμαλισμός, υγειονομικά μέτρα, εκπαίδευση επαγγελματιών υγείας, φαρμακευτική νομοθεσία.

Αλληλογραφία: Γ.Α. Ρηγάτος, Φιλονόης 5, 157 73 Ζωγράφου, Αθήνα
e-mail: rigmar@otenet.gr

Medical decrees by king Otto of Greece

G.A. Rigatos

Literary writer, Associate Professor of Medicine, Athens, Greece

ABSTRACT This article is dealing with the Medical decrees enacted during the regency (1833–1835) and during the reign of King Otto of Greece (1835–1862). They were an attempt to organize medical matters under the chaotic circumstances of post-revolutionary Greece. Out of 72 paragraphs concerned with internal matters, 12 were dealing with the most elementary sanitary requirements. Laws followed establishing posts for doctors in each district, as well as the registration of the medical personnel, regulations about the requirements to license empiric doctors and the appointment of governmental doctors. Special decrees followed concerning the establishment of cemeteries, the foundation of the State Medical Council, regulations about payments for doctors and nurses, regulations about pharmaceuticals, institution of compulsory smallpox vaccination, the selling of poisons, quarantine and medical dues for ships as well as trans-frontier sanitary regulations. A detailed report is given about the necessary measures for the prevention of epidemics, the training of empirical doctors and the modernization of pharmacies. The foundation of the Medical School at the University of Athens was the culmination of the above efforts. This enterprising medical policy of King Otto, being a continuation of a similar policy by the Governor Kapodistrias, was very important for the Greek population which had been exhausted by battles, famine and diseases during the Greek Revolution.

Key words King Otto, Regency of king Otto, District doctors, State Medical Council, regulations about medical professions, smallpox vaccination, sanitary measures, training of medical professionals, pharmaceutical legislation.

Corresponding author: G.A. Rigatos, 5 Filonois street, GR-GR-157 73 Zografou, Athens, Greece
e-mail: rigmar@otenet.gr

Όταν η διάσκεψη του Λονδίνου εκλέγει, το 1832, τον Όθωνα ως βασιλιά του νεοσύστατου κράτους της Ελλάδας, ο Βαυαρός πρίγκηπας είναι μόλις 17 ετών. Είναι δηλαδή ανήλικος, και δεν μπορεί να αναλάβει τη διακυβέρνηση. Διορίζεται για τον λόγο αυτόν αντιβασιλεία που θα κυβερνούσε εν ονόματι του Όθωνα, αλλά όχι και σύμφωνα με τη δική του άποψη. Γιατί είναι γνωστό πως τα τακτικά μέλη της αντιβασιλείας, ο Άρμανσπεργκ, ο Μάουρερ και ο Έυδεκ αντιπροσώπευαν διαφορετικές πολιτικές δυνάμεις ο καθένας και διαφορετικά συμφέροντα. Τα αναπληρωματικά μέλη Γκρένερ και Άμπελ φαίνεται ότι στην πραγματικότητα δεν άσκησαν κάποιον ιδιαίτερο ρόλο. Μάλιστα το 1834 ο Άρμανσπεργκ επέτυχε την παύση από την τριμερή αντιβασιλεία των Μάουρερ και Έυδεκ. Είναι λοιπόν φυσικό όλα τα διατάγματα ως την ενηλικίωση του Όθωνα, που έγινε την 20ή Μαΐου του 1835 (ή 5η Ιουνίου με το νέο ημερολόγιο), συντάσσονται και υπογράφονται από την τριάδα της αντιβασιλείας.

Η Ελλάδα είναι ακόμα περιορισμένη σε έκταση, οι οπλαρχηγοί ασκούν εξουσία στις περιοχές τους, ξένες δυνάμεις ασκούν επιρροές, κατά καιρούς ξεσπούν στάσεις και ταραχές, δεν υπάρχουν υποδομές, δεν υπάρχουν χρήματα, ο κόσμος είναι ακόμα ματωμένος. Όλα πρέπει να ξεκινήσουν από το μηδέν, ή μόλις πάνω από το μηδέν. Βεβαίως δεν υπάρχουν ούτε υγειονομικές υποδομές, που πρέπει μαζί με όλες τις άλλες να θεσπισθούν και να εφαρμοσθούν γρήγορα, ώστε να ανακουφισθεί όσο είναι δυνατόν ο πληθυσμός από τα πολλά και μεγάλα προβλήματα.

1. Ανάθεση των υγειονομικών θεμάτων

Μία από τις πρώτες παρεμβάσεις ασκείται με το διάταγμα υπ' αρ. 17, που δημοσιεύεται στο Ναύπλιο τις 4 Μαΐου 1833, με τον τίτλο «Περί της αρμοδιότητος των Νομαρχιών και περί της κατά τας Νομαρχίας υπηρεσίας».¹ Με το άρθρο 11 οι υγειονομικές υποθέσεις εντάσσονται στη διεύθυνση «της επί των Εσωτερικών Γραμματείας». Με το εδάφιο 27 ρυθμίζεται ότι η φροντίδα για τη διασίτιση και τη θεραπεία απόρων ασθενών όπως και των άλλων αναξιοπαθούντων αποτελεί ευθύνη του Υπ. Εσωτερικών. Το ίδιο έχει την ευθύνη ελέγχου των ιατρικών (δηλαδή των φαρμάκων) ώστε να εμποδίζονται καταχρήσεις, παράνομη κατα-

σκευή ή πώληση (άρθρο 38) καθώς και να «διαθέτει τα δέοντα» (οδηγίες, μέσα κ.λπ.) «ώστε να εμποδίζονται αι κολλητικαί ασθένειαι μεταξύ των ανθρώπων» (εδάφιο 39). Με τα υπόλοιπα εδάφια (40–48) ρυθμίζονται και τα ακόλουθα:

- Ζητείται η δημιουργία υπηρεσίας που θα φροντίζει την καθαριότητα σε πόλεις και χωριά
- Ζητείται η λήψη μέτρων για την πρόληψη των επιζωοτιών, δηλαδή της μαζικής προσβολής των ζώων από λοιμώδη μεταδοτικά νοσήματα
- Η Γραμματεία «θέλει επαγρυπνεί εις το να διορίζονται έμπειροι ιατροί, χειρουργοί (sic) και μαιεύτριαι και να απομακρύνεται πάσα ιατρική απειροτεχνία», δηλαδή έλλειψη εμπειρίας
- Οφείλει να «επιτηρεί εις τα Νοσοκομεία, ασθενοτροφεία (sic), και καταστήματα προς θεραπείαν των φρενοβλαβών, καθώς και να φροντίζει διά την σύστασιν τοιούτων καταστημάτων»
- Επίσης οφείλει «να επιτηρεί εις τα φαρμακοπωλεία, εις τας ιατρικάς και φαρμακοπωλικάς διατιμήσεις και εις τον διορισμόν φαρμακοπωλών εμπείρων»
- Συνιστάται η αυτοψία των νεκρών (δηλαδή η βεβαίωση θανάτου και η πιθανή αιτιολογία του) καθώς και η δημιουργία νεκροταφείων
- Καταβάλλεται φροντίδα για τον διορισμό εμπείρων κτηνιάτρων
- Καθιερώνεται η επιτήρηση των υγειονομικών καταστημάτων καθώς και όλων εκείνων που ασκούν οποιοδήποτε υγειονομικό επάγγελμα
- Τέλος η Γραμματεία έχει την ευθύνη ελέγχου των τροφίμων κυρίως δε του ψωμιού, του κρέατος και των ποτών.

Βλέπουμε ότι από τα 72 εδάφια με τα οποία έπρεπε να ρυθμιστούν όλες οι αρμοδιότητες των Εσωτερικών, τα 12 (ποσοστό 18%) αναφέρονται σε ζητήματα υγείας, γεγονός που καταδεικνύει αφενός τις μεγάλες ανάγκες, αφετέρου δε την αναγκαιότητα των ρυθμίσεων αυτών.

2. «Ιατροί κατά νομούς»

Τις 8 Φεβρουαρίου 1834, πάλι από το Ναύπλιο, στο φύλλο 7 της Εφημερίδας της Κυβερνήσεως δημοσιεύεται «Διάταγμα περί συστάσεως ιατρών κατά νομούς και περί των καθηκόντων αυτών». Με αυτό εξειδικεύονται ορισμένες από τις αρμο-

διότητες της Γραμματείας επί των Εσωτερικών και υλοποιούνται οι προβλέψεις του Νόμου. Προβλέπεται λοιπόν η σύσταση θέσεων νομιάτρου με καθορισμένες αρμοδιότητες. Για να μην ενθαρρυνθεί όμως η ανεξαρτητοποίηση έναντι των Νομαρχών και προκύψει δυαρχία κάθε έγγραφο του «Νομοιάτρου» θα φέρει μόνον την υπογραφή του Νομάρχη. Στις αρμοδιότητες των Νομιάτρων προβλέπονται:

- Η παρακολούθηση της υγειονομικής κατάστασης στον νομό και η λήψη των αναγκαίων μέτρων
- Θεσπίζεται η καταγραφή ιατρών (δηλαδή παθολόγων/γενικών ιατρών), χειρουργών, κτηνιάτρων, «φαρμακοπωλών» και «μαμμών», ελέγχεται αν όλοι έχουν την αναγκαία άδεια άσκησης του επαγγέλματος και εγγράφονται σε καταλόγους που τους παρέχουν το δικαίωμα άσκησης του επαγγέλματος σε όλο τον νομό
- Οι νομιάτροι διευθύνουν τους δαμαλισμούς
- Οι ίδιοι ασκούν την επιθεώρηση των «υγειονομικών καταστημάτων», δηλαδή των φαρμακοπωλείων, νοσοκομείων, φρενοκομείων, μαιευτηρίων, των ιδρυμάτων για έκθετα και ορφανά, των νεκροταφείων, των φυλακών, των σφαγείων, των σχολείων και των πηγών ή εγκαταστάσεων ιαματικών υδάτων
- Παρακολουθούν την πρόοδο των νοσημάτων, επαγρυπνούν για επιδημίες, μολυσματικές νόσους ή επιζωοτίες
- Παρακολουθούν επίσης περίεργα μετεωρολογικά-καιρικά ή άλλα φαινόμενα που ενδεχομένως επιδρούν στην υγεία και, τέλος
- Ασκούν ιατροδικαστικές αρμοδιότητες.

Ο μισθός των Νομιάτρων ήταν ίδιος με εκείνον του Επάρχου, έφθανε δηλαδή τις 1800 δραχμές, ενώ τους κάλυπταν και τα έξοδα για τις αναγκαίες περιοδείες, προς εκπλήρωση της αποστολής τους, «κατά μέτρον». Οι Νομιάτροι έφεραν στολή που ήταν ίδια με εκείνη του Επάρχου.

Σε ιδιαίτερο Βασιλικό Διάταγμα που υπογράφεται με ημερομηνία 5 Φεβρουαρίου 1834 δημοσιεύονται τα ονόματα των πρώτων «Νομοιάτρων». Πρόκειται για τους ακόλουθους εννέα, που τοποθετούνται στους αντίστοιχους νομούς:

- Αργολίδος και Κορινθίας, Ιακ. Θεοφιλάς
- Αχαΐας και Ήλιδος, «ο άχρι τούδε ιατροπάρεδρος Ονούφριος Αποστολίδης»

- Μεσσηνίας, Παύλος Δελλαπόρτας
- Αρκαδίας, Στάμος Δασκαλόπουλος
- Ακαρνανίας και Αιτωλίας, Θεοδόσιος Λιβαδινόπουλος
- Λοκρίδος και Φωκίδος, Παναγιώτης Σοφιανόπουλος
- Αττικής και Βοιωτίας, Νικόλαος Κωστής και
- Κυκλάδων, Ιωάννης Βούρος.

Τρεις μήνες αργότερα ο Π. Δελλαπόρτας παραιτείται από Νομιάτρος Μεσσηνίας και στη θέση του διορίζεται ο Νικ. Φωτεινός. Πρέπει να σημειωθεί ότι το αρχικό διάταγμα «Περί συστάσεως ιατρών κατά νομούς», με υπογραφή της αντιβασιλείας και του αρμόδιου Γραμματέα (=Υπουργού) Ιωαν. Κωλέττη, είχε δημοσιευθεί τις 30 Οκτ. (11 Νοεμβρίου με το νέο ημερολόγιο) του έτους 1833. Ζητούσε δε έναν ιατρό κατά νομό με θεωρητικές γνώσεις «ιατρικής, χειρουργικής και μαμμικής».

3. Ίδρυση νεκροταφείων

Τον Μάιο μήνα, στο ΦΕΚ 16 του 1834 δημοσιεύεται διάταγμα σημαντικό για τη δημόσια υγεία, καθώς ρυθμίζει τα περί νεκροταφείων και περί ενταφιασμού των νεκρών. Με το διάταγμα προβλέπεται η κατασκευή νεκροταφείων σε κάθε δήμο, ενώ απαγορεύεται πλέον η ταφή των νεκρών στο δάπεδο ή άλλα σημεία των ναών. Προβλέπεται ότι το νεκροταφείο πρέπει να βρίσκεται σε απόσταση από την πόλη, να διαθέτει μάνδρα, να είναι δενδρόφυτο κ.λπ., ενώ με άλλες διατάξεις ρυθμίζεται το βάθος και το πλάτος των τάφων.

4. Ασκούντες επαγγέλματα υγείας

Τον Ιούνιο 1834 (ΦΕΚ 23) δημοσιεύεται το διάταγμα για την καταγραφή όσων ασκούν ήδη στην Ελλάδα υγειονομικά επαγγέλματα. Μέσα σε διάστημα έξι εβδομάδων έπρεπε να δηλώσουν στον Νομάρχη όλα τα στοιχεία ταυτότητας, τίτλο σπουδών και αποδεικτικά για τα χρόνια άσκησης του επαγγέλματος. Τα έγγραφα αυτά η Νομαρχία θα διαβίβαζε στο Ιατροσυνέδριο, το οποίο θα έδινε σε κάθε υγειονομικό επαγγελματία ιδιαίτερο δίπλωμα με βάση το οποίο η Νομαρχία θα τους επέτρεπε την άσκηση του επαγγέλματος. Όσοι δεν έπαιρναν το δίπλωμα του Ιατροσυνεδρίου θα

έπρεπε εντός τεσσάρων μηνών να αποσυρθούν από το επάγγελμα, αλλιώς θα είχαν να αντιμετωπίσουν τον νόμο για αντιποίηση επαγγέλματος.

5. Σύσταση του Ιατροσυνεδρίου

Στο φύλλο αρ. 24 (Ιούλιος 1834) προβλέπεται η σύσταση του Ιατροσυνεδρίου. Το ανώτατο υγειονομικό όργανο απαρτιζόταν από τον Πρόεδρό του και από έξι ιατροσυνέδρους, τέσσερεις ιατρούς και δύο φαρμακοποιούς, «ειδήμονες κατά θεωρίαν και πράξιν». Το Ιατροσυνέδριο είχε την αρμοδιότητα να εξετάζει και να αδειοδοτεί ιατρούς, χειρουργούς, φαρμακοποιούς, «οδοντικούς», κτηνιάτρους και μαίες. Εξέφραζε την τελική άποψη στα συζητήσιμα ιατροδικαστικά θέματα, διοργάνωνε συσκέψεις για «εμβριθή» ιατρικά ζητήματα, ρυθμίζοντας αναλυτικά και οριστικά όλα τα πιο πάνω. Κατά περίπτωση μπορούσαν να συμμετάσχουν κτηνίατροι ή άλλοι ειδικοί υγειονομικοί επαγγελματίες. Στο Παράρτημα του «Ασκληπιού» με την ιατρική και υγειονομική νομοθεσία² βρίσκουμε τα ονόματα των Ιατροσυνέδρων: Είναι ο αυλικός ιατρός Βερν. Ρέζερ, ο πολιτικός ιατρός κ. Τρέιμπερ (sic), ο Δρ. της ιατρικής Αναστ. Γεωργιάδης Λευκίας, ο ιατρός Ιωαν. Νικολαΐδης Λεβαδιεύς, ο αυλικός αρχιφαρμακοποιός Λάνδερερ και ο στρατιωτικός αρχιφαρμακοποιός Μαν.

6. Αδειοδότηση υγειονομικών

Την 1 (13) Δεκεμβρίου 1834 η πρωτεύουσα του κράτους μεταφέρεται από το Ναύπλιο στην Αθήνα, από όπου θα εκδίδεται πλέον η Εφημερίδα της Κυβερνήσεως. Στο φύλλο αρ. 8 (9 Μαρτίου) δημοσιεύεται το διάταγμα «Περί αδείας του επαγγέλματος την ιατρικήν, χειρουργίαν, φαρμακοποιίαν, κτηνιατρικήν, οδοντικήν και μαιευτικήν». Η άδεια είναι υποχρεωτική για την άσκηση επαγγέλματος, ο αδειοδοτημένος υγειονομικός προασπίζεται από τις Αρχές, αλλά υποχρεούται να τηρεί τους κανόνες και τις παρεχόμενες οδηγίες δεοντολογικού χαρακτήρα. Τα αναγκαία παραστατικά υποβάλλονται κατά τον νόμο, ενώ η ρύθμιση για την ισοκατανομή των υγειονομικών ρυθμίζεται από τον Νομάρχη. Προβλέπονται ειδικές διατάξεις για τους φαρμακοποιούς, που οφείλουν να έχουν «πρόσφατα ιατρικά» (φρέσκα φάρμακα), αλλά και για τους ιατροχειρουργούς, ενώ οφθαλμολογικά περιστατικά επιτρέπεται να αναλαμβάνουν μό-

νο επιστήμονες ιατροί και «δόκιμοι κατά πάντα». Οι χειρουργοί δεν επιτρέπεται να αναλαμβάνουν παθολογικά περιστατικά, ούτε να χορηγούν φάρμακα, εκτός αν ο πλησιέστερος «ειδικός» βρίσκεται σε απόσταση μεγαλύτερη από μία ώρα. Οι κτηνίατροι μπορούν να χορηγούν φάρμακα μόνο για τα ζώα. Οι φαρμακοποιοί δεν πρέπει να κάνουν ιδιαίτερες οικονομικές συμφωνίες με ιατρούς επί ζημιά των άλλων φαρμακοποιών. Ακόμα δεν μπορούν να χορηγούν φάρμακα χωρίς συνταγή, παρά μόνο εκείνα που χαρακτηρίζονται απλά και αβλαβή. Ειδικοί χειρισμοί απαιτούνται για τη φύλαξη και τη διακίνηση δηλητηρίων. Οι μαίες ξεγεννούν τις γυναίκες μόνο στην επαρχία που έχουν ορισθεί, πρέπει να γνωρίζουν σαφώς τις περιπτώσεις που οφείλουν να καλέσουν ιατρό, να μην ασκούν ιατρική ή χειρουργική πράξη, ενώ είναι υποχρεωμένες να δηλώνουν και τα εξώγαμα παιδιά. Είναι ενδιαφέρον να σχολιασθεί εδώ ότι, αν και έχουν περάσει περισσότερα από 180 χρόνια από τότε, αρκετές από τις διατάξεις που αναφέρονται εδώ καταστρατηγούνται ακόμα!

Στο ΦΕΚ 9 (26 Μαρτίου 1835) δημοσιεύεται το διάταγμα που είχε υπογραφεί από 18 Ιανουαρίου, με το οποίο καθορίζονται οι αμοιβές των μελών του Ιατροσυνεδρίου. Πρακτικώς πρόκειται για τα εξέταστρα των προς αδειοδότηση, τα οποία ήταν διαφορετικά για κάθε υγειονομικό επαγγελματία.

7. Το επάγγελμα του φλεβοτόμου

Στο αμέσως επόμενο ΦΕΚ 10 (29 Μαρτίου) δημοσιεύεται το διάταγμα «Περί του επαγγέλματος των φλεβοτόμων». Για το επάγγελμα ήταν αναγκαία η χορήγηση αδείας από τους κατά τόπους επάρχους. Για την αδειοδότηση έπρεπε να προηγηθεί εξέταση του υποψηφίου φλεβοτόμου από ιατρό ή χειρουργό και για το δικαίωμα αυτών των εξετάσεων έπρεπε να έχει προηγηθεί πρακτική άσκηση επί ενάμιση χρόνο κοντά σε αναγνωρισμένο ιατρό ή χειρουργό. Τα προς εξέταση αντικείμενα ήταν η φλεβοτομία, η εφαρμογή βδελλών, βεντουζών και εκδορίων («βεζικάντια» ή, κατά το ΦΕΚ «βεξικητόρια»). Η χορηγούμενη άδεια καθόριζε και τον τόπο διαμονής και άσκησης του επαγγέλματος. Τις πράξεις αυτές δεν μπορούσαν, κατά τον νόμο, να τις εφαρμόσουν μόνοι τους παρά μόνο μετά από ιατρική εντολή. Εκτός από τη δημοσίευση αυτή στο ΦΕΚ, για να

γνωστοποιηθεί η δυνατότητα του επαγγέλματος του φλεβοτόμου στο κοινό, το διάταγμα έπρεπε να διαβαστεί από άμβωνος επί τρεις διαδοχικές Κυριακές σε όλες τις εκκλησίες της χώρας!

8. Το πρόβλημα του φλώμου

Αλλά η δημόσια υγεία δεν έπρεπε να διασφαλισθεί μόνο από τους ανεκπαιδευτους επαγγελματίες ή από την έλλειψη των υποδομών. Υπήρχαν και άλλοι κίνδυνοι που δεν τους βάζει εύκολα ο νους. «Η δημόσια υγεία φαίνεται εκτεθειμένη εις κίνδυνον από το υπέρμετρον πλήθος του φυτού υπό το όνομα φλώμος (Τιθύμαλλος, Euphorbia)» σύμφωνα με τη Βασιλική Διαταγή από 14 Απριλίου 1834. Για αποτροπή των κινδύνων «οι δήμοι και μάλιστα οι ιδιοκτῆται ή ενοικιασταί των χωραφίων είναι εις χρέος εις τοιαύτην περίπτωσιν να το εκριζώνουν, ο δε Νομάρχης θέλει προσδιορίσει κάθε άνοιξιν τινάς εορτασίμους ημέρας, καθ' ας θέλει ενασχολούνται εις την εκρίζωσιν του ειρημένου φυτού κατά το ανήκον μέρος». Τη διαταγή αυτή υπογράφει προφανώς ανανεώνοντάς την αργότερα (Απρ. 1836) ο αρμόδιος (και για τα θέματα υγείας) υπουργός (Γραμματεὺς Επικρατείας) των Εσωτερικῶν Δρόσος Μανσόλας.

9. Αμοιβές υγειονομικῶν

Τον Απρίλιο 1834 (ΦΕΚ Αρ. 11) προσδιορίζονται και τα επίπεδα των ιατρικῶν αμοιβῶν «Περὶ προσδιορισμοῦ ιατρικῶν τιμημάτων». Οι τιμές είναι διαφοροποιημένες αναλόγως του τόπου κατοικίας, των προσόντων του ιατροῦ, του τόπου όπου πραγματοποιείται η εξέταση και της ιατρικῆς πράξης. Στους Δήμους Α' τάξεως η επίσκεψη στο ιατρείο κοστολογείται 1 δραχμή, κατ' οίκον 2–4 δραχμές, η νυχτερινή επίσκεψη 4–8 δραχμές και η διανυκτέρευση 20 δραχμές για τους επιστήμονες. Για Δήμους Β' και Γ' τάξεως καθώς και για τους (αδειοδοτούμενους) εμπειρικούς ιατροὺς η αμοιβή ορίζεται στο 50% των πιο πάνω. Για τους χειρουργούς η μικρή επέμβαση (π.χ. απόστημα) κοστολογείται 15–50 δραχμές και η μεγαλύτερη 50–100 δραχμές. Οι πρακτικοὶ δικαιούνται το 50% της αμοιβῆς. Ο φυσιολογικός τοκετός χρεώνεται από 25 έως 40 δραχμές, ενώ η τεχνητή μαιεύση σε 50–80 δραχμές, με αντίστοιχες μειώσεις όπως πιο πάνω. Για μακρινές μεταβάσεις υπήρχε το δικαίω-

μα χρέωσης οδοιπορικῶν, αυξημένης επίσκεψης και πρόσθετης αμοιβῆς.

10. Φαρμακευτικῆς ρυθμίσεις

Το διάταγμα «Περὶ πωλήσεως ιατρικῶν», δηλαδή φαρμάκων δημοσιεύεται με σκοπό την πρόληψη πιθανῶν κινδύνων από την ανεξέλεγκτη πώληση φαρμάκων (ΦΕΚ 13, 2 Μαΐου). Διακρίνονται τρεις σχετικοὶ επαγγελματίες: ο φαρμακοποιός (που εμπορεύεται μικρές ποσότητες φαρμάκων, “en detail” ὅπως γράφει στο διάταγμα), ο φαρμακέμπορος (που εμπορεύεται μεγάλες ποσότητες/“en gross”) και ο ειδοπώλης που εμπορεύεται μόνο φάρμακα χρήσιμα στις τέχνες και όχι φάρμακα για ανθρώπινη χρήση. Όλα τα φάρμακα, κατά το διάταγμα, απαιτούν συνταγή εκτός από τα πολύ απλά και κοινόχρηστα. Για προστασία του επαγγέλματος του φαρμακοποιού απαγορεύεται στους ιατροὺς η πώληση φαρμάκων, εκτός αν το φαρμακείο απέχει περισσότερο από μία ώρα. Επίσης απαγορεύεται απολύτως στους φλεβοτόμους να πωλούν φάρμακα ενώ τα «μυστήρια» φάρμακα τα προβαλλόμενα από τις εφημερίδες δεν πρέπει να πωλούνται ούτε από τους φαρμακοποιούς.

11. Ο δαμαλισμός

Τον ίδιο μήνα (ΦΕΚ 15, 11 Μαΐου 1835) εισάγεται ένα σημαντικότερο διάταγμα που υπογράφεται από τον Άρμανσπεργκ, τον Κόβελ και τον Έυδεκ ως αντιβασιλείς, από τον Κωλέττη ως αρμόδιο υπουργό (Γραμματέα Επικρατείας) και τέσσερεις ακόμα συναρμόδιους υπουργούς. Πρόκειται για το διάταγμα «Περὶ εισαγωγῆς του εμβολιασμοῦ της δαμαλίδος». Η σπουδαιότητά του καταφαίνεται και από το γεγονός ότι απαρτίζεται από 36 άρθρα, από δύο παραρτήματα απευθυνόμενα στους ιατροὺς και από παραγγέλματα – τεχνικές οδηγίες προς τους εμβολιαστές.

Ο εμβολιασμός με τη δαμαλίδα ή δαμάλειο λύμφη ήταν όχι μόνο αποτελεσματικός για την πρόληψη της ευλογίας, αλλά και ασφαλής καθώς η ευλογιά των αγελάδων έδινε ικανοποιητική ανοσία, ενώ είχε ελαφρά κλινική διαδρομή. Ο εμβολιασμός αυτός ήταν γνωστός και ως δαμαλισμός, διέφερε δε από τον ευλογισμό ή ευλογιασμό που χρησιμοποιούσε υγρό από φουσαλίδες ανθρώπινης ευλογίας.

Σύμφωνα με το διάταγμα ο εμβολιασμός ήταν υποχρεωτικός από την ηλικία του ενός έτους, η δε παραμέλησή του από τους γονείς ήταν αδίκημα με προβλεπόμενη ποινή. Υποχρεωτικός ήταν ο δαμαλισμός και για τους ενηλίκους αν δεν είχαν νοσήσει ή αν δεν είχαν εμβολιασθεί παλαιότερα. Δεν επιτρεπόταν σε άτομα που δεν είχαν εμβολιασθεί η εισαγωγή σε σχολεία, ιδρύματα, σχολές επαγγελματιών, στρατιωτικό θάλαμο κ.λπ. αν δεν είχαν αποδεικτικό εμβολιασμού. Το πιστοποιητικό χορηγούσε ιατρός που έδινε την εντολή δαμαλισμού στον εμβολιαστή (ή βατσίναρη). Σημειώνεται ότι υπήρχε και δημόσιος εμβολιαστής κατά νομό. Ο τύπος του χορηγούμενου πιστοποιητικού υποδεικνυόταν από το Παράρτημα I, ενώ στο Παράρτημα II δινόταν οι οδηγίες για τη συγκρότηση από τον ιατρό καταλόγου εμβολιασθέντων. Οι αναλυτικές οδηγίες που δίνονται με το ίδιο διάταγμα προς τους εμβολιαστές είχαν δοθεί από το Ιατροσυνέδριο, στην πλήρη του σύνθεση, με πρόεδρο τον Βίτμερ και μέλη τους Ρέζερ, Τράιμπερ, Δ. Μαυροκορδάτο, Γ. Λευκία, Π. Ηπίτη και Ν. Λεβαδιά.

Με χωριστό διάταγμα (27 Δεκ. 1836) καθορίζεται ο αριθμός των «γενικών εμβολιαστών»: Πρόκειται για τέσσερεις, από τους οποίους ο ένας θα έχει την ευθύνη της Στερεάς Ελλάδας με έδρα την Αθήνα, δύο θα ενεργούν στην Πελοπόννησο (ένας στην Καλαμάτα και ένας στην Πάτρα) και ένας στα νησιά, με έδρα τη Σύρο. Η αμοιβή τους είχε ορισθεί σε 1000 δραχμές μηνιαίως, από τις οποίες οι 500 θεωρούνταν έξοδα κινήσεως, καθώς προβλέπονταν διάφορες περιοδείες. Πρόκειται για τον Α. Αλβέρτη (Αττική, Βοιωτία, Εύβοια, Φωκίδα, Λοκρίδα), για τον Κ. Ρομποτή (Πελοπόννησο και Δυτ. Στερεά, Αχαΐα, Κυλλήνη, Ήλιδα, Γόρτυνα, Κόρινθο, Ακαρνανία, Αιτωλία, Τριχωνίδα, Ευρυτανία), τον Αναστ. Νικολάου (Καλαμάτα, Μεσσηνία, Πυλία, Τριφυλία, Λακωνία, Λακεδαίμονα, Μαντινεία, Κυνουρία, Αργολίδα, Ύδρα) και τον Μαρίνο Αλβέρτη για τα νησιά των Κυκλάδων.

12. Πώληση δηλητηρίων

Με άλλο ειδικό διάταγμα του ίδιου μήνα καθορίζονται τα σχετικά με την πώληση των δηλητηρίων, με σκοπό την αποτροπή δηλητηριάσεων από κακό χειρισμό των ουσιών. Αρμόδιους για την πώλησή τους το διάταγμα ορίζει τους φαρμακοποιούς και μόνο, απαγορεύοντας στους ειδοπώλες τη διά-

θεση από τα καταστήματά τους. Προβλέπονταν μάλιστα ποινές σε αντίθετη περίπτωση. Τα δηλητηρία χωρίζονται με βάση το διάταγμα σε δύο κατηγορίες. Στην Α' σειρά περιλαμβάνονται όλα τα σκευάσματα που περιείχαν αρσενικό, νιτρικό άργυρο, χλωριούχο υδράργυρο, υδροχλωρικό οξύ, οξικό μόλυβδο, φωσφόρο, μορφίνη, στρυχνίνη, εμετίνη, άλλα αλκαλοειδή, κροτωνέλαιο και παράγωγα υδροκυανίου. Μαζί με αυτά τα ισχυρά δηλητηρία συμπεριλαμβάνονταν επίσης οι κανθαρίδες, η χρυσόμυγα και το έμβαμμα κανθαρίδων.

Στη Β' σειρά δηλητηρίων περιλαμβάνονται 61 προϊόντα, άλλα από τα οποία είναι χημικά παράγωγα και άλλα φυτικά παρασκευάσματα. Μεταξύ των δηλητηρίων της Β' σειράς είναι προϊόντα υδραργύρου, χρυσού, αργύρου, ο οξικός και ο θειικός χαλκός, θειικός ψευδάργυρος, η καυστική σόδα, η καυστική ποτάσα κ.ά. Μεταξύ των φυτών αναφέρονται το ευφόρβιον (φλώμος), το ελατήριον (πικραγγουριά), σκαμωνία, μανδραγόρας, δακτυλίτιδα, ελλέβορος, στρύχνος (σπόροι), απόσταγμα δαφνοκέρασου, απόσταγμα πικραμυγδάλων, κώνειο κ.ά.

Για όλα τα πιο πάνω δηλητηρία ο νόμος ρυθμίζει τη φύλαξη, την ασφάλιση, το κλειδώμα σε συρτάκια, την ύπαρξη διαφορετικού ζυγού και διαφορετικών σκευών από εκείνα των μη δηλητηριωδών φαρμάκων κ.λπ. Προβλέπει ακόμα ότι τέτοιες ουσίες δεν πρέπει να παραδίδονται σε υπόπτους ή σε παιδιά, γενικώς δε ο φαρμακοποιός οφείλει να προσέχει σε ποιον τις παραδίδει.

13. Νεκροσκοπία και ενταφιαστήρια

Τον Μάιο 1835 δημοσιεύεται επίσης το διάταγμα «Περί Νεκροσκοπίας», για τη διαπίστωση θανάτου και (ενδεχομένως) της αιτίας του. Παρέχονται επίσης παραγγέλματα για τους νεκροσκόπους ώστε να υπάρχουν τυποποιημένα κριτήρια. Το διάταγμα περιλαμβάνει και δύο υποδείγματα εγγράφων. Πρόκειται για το ενταφιαστήριον με τα αναγκαία στοιχεία ταυτότητος και την αιτία θανάτου, το οποίο υπογράφεται από τον νεκροσκόπο, τον ιατρό και τον αστυνομικό «Υπηρέτη της αστυνομίας» και χωρίς το οποίο δεν μπορεί να γίνει η ταφή. Το δεύτερο έγγραφο ήταν το υπόδειγμα νεκρολογίου, μιας συγκεντρωτικής κατάστασης δηλαδή την οποία τηρούσε ο ιατρός και στην οποία κατέγρα-

φε κάθε ασθενή του με τα στοιχεία ταυτότητας και την αιτία θανάτου.

Πρόκειται για το τελευταίο διάταγμα που υπογράφεται από την αντιβασιλεία καθώς στις 20 Μαΐου (5 Ιουνίου 1835) ο Όθων κλείνει το 20ό έτος της ηλικίας του και ενηλικιώνεται. Έτσι παύει τυπικά τουλάχιστον η περίοδος της αντιβασιλείας και αρχίζει ο ίδιος πια να ασκεί τα βασιλικά του καθήκοντα και να υπογράφει τα βασιλικά διατάγματα, ανάμεσα στα οποία και τα υγειονομικά.

14. Ιατροί ειρηνodίκες

Στο φύλλο 5 της νέας περιόδου της «Εφημερίδος της Κυβερνήσεως» (18 Σεπτ. 1835) δημοσιεύεται διάταγμα «Περί επιτηδεύσεως της ιατρικής παρά των Ειρηνodικών». Προφανώς υπήρχαν μεγάλες υγειονομικές ανάγκες που δεν μπορούσαν να καλυφθούν από τους υπάρχοντες επιστήμονες και εμπειρικούς ιατρούς. Γράφει το διάταγμα: «Όσοι ειρηνodικοί έχουν γνώσεις ιατρικής, δύνανται να μετέρχωνται του ιατρού το επάγγελμα, αν λάβωσι την εις τα περί ιατρικής διατάγματα κανονισμένην άδειαν. Δεν πρέπει όμως εξ αιτίας τούτου να βαρύνωσι ή να παραμελώσι τα δικαστικά των καθηκοντα, τα οποία οφείλουσι να θεωρώσι πάντα ως κύρια έργα των».

15. Υγειονομικά τέλη πλοίων

Με το διάταγμα «Περί διατιμήσεως των υγειονομικών δικαιωμάτων» (Σεπτ. 1835) καθορίζονται τα ποσά που πρέπει να καταβάλουν τα πλοία ανάλογα με τη χωρητικότητά τους για υγειονομικές υπηρεσίες ή διαδικασίες. Για κάθε επιβάτη π.χ. καταβάλλεται μικρό ποσό για τη σύνταξη των αναγκαίων πιστοποιητικών υγείας. Καταβάλλονται επίσης λοιμοκαθαριστικά δικαιώματα, τα οποία ανέρχονται ημερησίως σε ένα λεπτό τον τόνο. Για κάθε καθαριζόμενο επί του πλοίου επιβάτη καταβάλλονται 30 λεπτά, ενώ κάθε φύλακας δωματίου αμείβεται με μία δραχμή και 50 λεπτά. Τον Σεπτέμβριο 1836 το πιο πάνω διάταγμα συμπληρώνεται και τροποποιείται. Επιπλέον προβλέπεται η κάθαρσις όχι μόνο σε ομαδικούς θαλάμους αλλά και σε μονόκλινο θάλαμο, με διαφορετικό όμως κοστολόγιο.

16. Απαγόρευση εξαγωγής βδέλλων

Το 1836 οι βδέλλες, διαδεδομένο θεραπευτικό μέσον της εποχής, προκαλούν το ενδιαφέρον των υγειονομικών και του ίδιου του Όθωνα. Στο φύλλο 8 (3 Μαρτίου 1836) δημοσιεύεται το διάταγμα «Περί εξαγωγής βδελλών», που αποτελείται από 12 άρθρα. Σκοπός ήταν να περιορισθούν οι εκτεταμένες εξαγωγές τους ώστε «να μην εξαντληθεί ή καταστεί δυσπρόριστον μέχρι τέλους έν των αναγκαιοτέρων της θεραπευτικής μέσων». Το διάταγμα δεν επιβάλλει την πλήρη απαγόρευση για να μη στερηθεί η πρόσσδος από τους αγρευτές, δηλαδή αυτούς που τις έπιαναν, ούτε τα οφέλη των εμπόρων, ούτε τα έσοδα του κράτους. Ορίζει όμως κανόνες για τη διαχείρισή τους:

- Είναι ελεύθερη η αλιεία για ατομική χρήση αλλά και για την εσωτερική αγορά
- Παρέχεται δικαίωμα εξαγωγής από τις βδέλλες που αγρεύονται σε λίμνες μέσω των λιμανιών που γειτονεύουν με αυτές. Το δικαίωμα της εξαγωγής θα δοθεί, μετά από δημοπρασία, στον πλειοδότη
- Και στις περιπτώσεις αυτές νόμιμης εξαγωγής ο έμπορος έχει την υποχρέωση να πωλεί σε καθορισμένη χαμηλή τιμή στην εσωτερική αγορά σε περιπτώσεις επιδημιών και να εφοδιάζει τα δημοτικά και δημόσια νοσηλευτήρια με βδέλλες προς δύο λεπτά τη μία
- Κάθε διαχείριση έξω από την προβλεπόμενη με το διάταγμα θεωρείτο ως λαθρεμπόριο και αντιμετωπιζόταν με ανάλογα μέτρα.

17. Διασυνοριακά υγειονομικά μέτρα

Στο ΦΕΚ με αρ. 14 (14 Απριλίου 1836) δημοσιεύεται το διάταγμα «Περί των υγειονομικών μέτρων κατά τα σύνορα του κράτους» που έχει σκοπό να εμποδίσει την εισαγωγή στη χώρα μεταδοτικών νοσημάτων. Έτσι οι εισερχόμενοι από την Ήπειρο και τη Θεσσαλία έπρεπε να υποβληθούν σε κάθαρση επί τριήμερο. Αν στο διάστημα αυτό δεν εκδήλωναν νόσο, τους επιτρεπόταν η είσοδος. Αντικείμενα που ήταν επιδεκτικά μολυσμού έπρεπε να απολυμανθούν με κάπνισμα, στους καπνούς θειαφιού. Οι εισερχόμενοι από τουρκικά λιμάνια υποβάλλονταν στα συνήθως εφαρμοζόμενα μέτρα κάθαρσης, ενώ εμπορεύματα και αγαθά από τα ενδότερα έπρεπε να υποβάλλονται σε

αερισμό, τίναγμα, πιθανώς πλύσιμο και κάπνισμα. Το πλήρωμα και οι επιβάτες έπρεπε βεβαίως να είναι εφοδιασμένοι με τα αναγκαία υγειονομικά έγγραφα από τον τόπο προέλευσης.

18. Αμοιβές μαιών

Στο ΦΕΚ 27 (18 Ιουνίου) περιλαμβάνεται διάταγμα για την αμοιβή των μαιών. Όσες είχαν δίπλωμα του Ιατροσυνεδρίου στους δήμους Α΄ τάξεως δικαιούνταν αμοιβή 5–15 δραχμές για τον ανεπίπλεκτο φυσιολογικό τοκετό. Για κάθε επίσκεψη πριν ή μετά τον τοκετό δικαιούνταν αμοιβή 1–1,50 δραχμή. Για τους δήμους Β΄ και Γ΄ τάξεως η αμοιβή οριζόταν για τον τοκετό σε 3–6 δραχμές και για την επίσκεψη σε 0,50–1 δραχμή. Δικαιούνταν επίσης οδοιπορικά, υπολογιζόμενα σε 1 δραχμή ανά ώρα δρόμου ή σε μισή για δήμους Β΄ και Γ΄ τάξεως. Οι μαιές που δεν είχαν δίπλωμα του Ιατροσυνεδρίου δικαιούνταν μόνο το 50% των πιο πάνω αμοιβών. Όλες είχαν την υποχρέωση να επισκέπτονται και να ξεγεννούν δωρεάν τις πτωχές γυναίκες, αποζημιούμενες εν καιρώ από τον δήμο.

19. Προληπτικά μέτρα μολυσματικών νοσημάτων

Στο ΦΕΚ της 31 Δεκ. 1836 δημοσιεύεται με αριθμό 83 Διάταγμα «Περί εμποδισμού της μεταδόσεως των μολυσματικών (κολλητικών) αρρωστειών». Πρόκειται για πολύ σημαντικό διάταγμα, ιδίως αν ληφθεί υπ΄ όψιν η εποχή, με τα λοιμώδη νοσήματα να αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου. Η σπουδαιότητά του καταφαίνεται και από τον αριθμό των άρθρων (94) και από τη γνωμοδότηση του Ιατροσυνεδρίου προς τον Γραμματέα των Εσωτερικών για τη σύνθεση του νομοθετήματος. Τα προβλεπόμενα για τον περιορισμό της μετάδοσης μέτρα διαφοροποιούνται αναλόγως του νοσήματος.

α. Για τη μολυσματική λοιμική νόσο ή τύφο η αστυνομία και οι ιατροί πρέπει να εργασθούν από κοινού ώστε να επιτευχθεί χωρισμός των υγιών από τους ασθενείς και να εφαρμοσθούν μέτρα καταστολής της επιδημίας καθώς και να συσταθούν (έκτακτα) νοσοκομεία. Συνιστάται η καθαριότητα, η αποφυγή συγχρωτισμού και ο καλός αερισμός των χώρων. Τα αντικείμενα όσων πεθαίνουν από τη νόσο αλλά και οι χώροι

όπου πέθαναν πρέπει να αερίζονται και να απολυμαίνονται με «χλωρικά πλυσίματα» και με θυμιάματα. Ο στρατός πρέπει να παραμείνει εκτός πόλεως και να αποφευχθεί κάθε ανάμιξη με τον πληθυσμό.

β. Για την πανώλη είναι υποχρεωτική η αναγγελία στις αρχές ακόμα και υποψίας της νόσου, πρέπει δε να γίνεται από τον ιατρό ή τον χειρουργό ή από τον νεκροσκόπο. Με την αναγγελία οι αρχές οφείλουν να λαμβάνουν τα πρώτα μέτρα και να προσπαθήσουν να επιβεβαιώσουν την ύπαρξη ή όχι της νόσου πριν εφαρμοσθούν τα αναγκαία αυστηρά μέτρα, γεγονός που φέρνει στους πολίτες πανικό. Σε περίπτωση κρουσμάτων πανώλης εφαρμόζονται μέτρα αποκλεισμού και λοιμοκάθαρσης. Αποκλείονται «οικία, δρόμοι, χωρία και πόλεις, ενίοτε δε και επαρχία και νήσοι ολόκληροι». Για την τήρηση του αποκλεισμού τοποθετείται φρουρά (στρατός, αστυνομία ή πολίτες). Αν η εστία είναι σε παραθαλάσσιο μέρος γίνεται διακοπή κάθε επικοινωνίας και αναλαμβάνουν τον εφοδιασμό των κατοίκων οι Αρχές. Απαγορεύεται κάθε κοινωνική συναναστροφή «συνδιατριβή», ο εκκλησιασμός, οι συγκεντρώσεις σε ξενοδοχεία ή λουτρά, η συρροή κόσμου στους δρόμους. Οι ιατροί που έρχονται, επισκέπτονται τον άρρωστο δύο ή τρεις φορές την ημέρα, αλλά από μακριά και με προσοχή. «Οι διατρίβοντες μετά τούτου άνθρωποι φορούσιν ιμάτιον βρεγμένον εις έλαιον και καλύπτουν όλον το σώμα από ποδών έως κεφαλής, χειροθήκας δερματίνας ομοίως εις έλαιον βρεγμένας και υποδήματα (σανδάλια) ξύλινα, λαμβάνουσι δε τα πράγματα με αγκιστροειδείς ράβδους. Μετά δε την επίσκεψιν νίπτονται το πρόσωπον και τας χείρας με χλωρικής ασβέστου ύδωρ. Οι δε φύλακες του ασθενούντος καθώς και άλλοι νιπτόμενοι με το αυτό ύδωρ αλείφονται και με έλαιον, βαστάζοντες σιδηράν λαβίδα και κοχλιάριον διά να προσφέρωσι ή να δέχονται δι΄ αυτών όλα τα αναγκαία. Το κατάλυμα του ασθενούς θυμιάζεται πολλάκις της ημέρας με ατμούς χλωρικού ή νιτρικού οξέως».

Τα πτώματα μπαίνουν στο νεκρικό φορείο με τα ρούχα που φορούσαν όταν πέθαναν. Εκτός από αυτούς που κρατούν το φορείο συνοδεύονται μόνον από έναν ιερέα και θάβονται σε χωριστό τμήμα του νεκροταφείου, όπου είναι σκαμμένοι λάκκοι βάθους δύο μέτρων που έχουν μέσα

ασβέστη. Τα ρούχα και τα προσωπικά αντικείμενα των νεκρών καίγονται, όπως και διάφορα έπιπλα. Οι συγγενείς ή όσοι συγκατοικούν μένουν σε απομόνωση επί τρεις εβδομάδες. Όσοι από τους αρρώστους θεραπευθούν, μένουν επίσης τρεις εβδομάδες στην απομόνωση, απολυμαίνονται ρούχα και προσωπικά αντικείμενα και εν συνεχεία τους δίνεται το δικαίωμα να επικοινωνήσουν ελεύθερα. Επίσης το σπίτι απολυμαίνεται με διαφόρους τρόπους πριν να δοθεί ξανά προς κατοίκηση. Ειδικά μέτρα προβλέπει το διάταγμα και σχετικά με τους φύλακες, τους νεκροπομπούς κ.λπ.

γ. Για τη χολέρα δεν δημοσιεύονται μέτρα επειδή, όπως αναγράφεται στο ΦΕΚ δεν είχε ακουστεί επιδημία για αρκετό διάστημα. Προφανώς το Ιατροσυνέδριο τροποποιούσε τα μέτρα, με βάση νεότερα δεδομένα, και οι οδηγίες δεν είχαν ακόμα ολοκληρωθεί.

Στο διάταγμα ακολουθούν ακόμη οι οδηγίες για την προφύλαξη και τα μέτρα για την καταστολή των ακόλουθων νοσημάτων:

- Ευλογιάς
- Λέπρας
- Αιγυπτιακής οφθαλμίας
- Αφροδισιακής νόσου. Συνιστάται να γίνονται συχνές εξετάσεις σε εκείνους που υπηρετούν στον στρατό και συνεχείς συστάσεις στους ναυτικούς. Όσο για την αντιμετώπιση, ο νόμος προβλέπει την ανάγκη δημιουργίας όχι μόνο ειδικών νοσοκομείων, αλλά και ιδρυμάτων για τους χρονίως πάσχοντες
- Ψώρας και άχρωρος. Να διακόπτεται η λειτουργία των σχολείων
- Φυματίωσης. Αποφυγή διασποράς με πτύελα και απολύμανση στρωμάτων, ενδυμάτων κ.λπ.
- Κοκύτη «σπασμωδικού βηχός»
- Υδροφοβίας, δηλαδή λύσσας. Όταν σκύλος έχει δαγκώσει άνθρωπο πρέπει να συλλαμβάνεται για παρακολούθηση και επί διαγνώσεως της νόσου να θανατώνεται. Παράλληλη πρέπει να είναι η φροντίδα του τραύματος από λυσσόδηκτο σκυλί.

20. Πανεπιστημιακή Ιατρική Σχολή

Τις 31 Δεκεμβρίου 1836 δημοσιεύεται και το Διάταγμα για την ίδρυση του Πανεπιστημίου. Μεταξύ των τεσσάρων σχολών που προβλέπει

περιλαμβάνεται και η Ιατρική Σχολή. Στο λεπτομερέστερο διάταγμα του Απριλίου 1837 με τίτλο «Περί συστάσεως του Πανεπιστημίου» έχουμε και τα ονόματα των καθηγητών που διορίζονται, μεταξύ των οποίων και εκείνα των ιατρών. Ο Δ. Μαυροκορδάτος διορίζεται έκτακτος καθηγητής «της Ανατομικής και της Φυσιολογίας». Ο Ιω. Βούρος διορίζεται καθηγητής της «Ειδικής Παθολογίας, Ιατρικής Θεραπείας και της Κλινικής». Ο Α. Λευκίας διορίζεται καθηγητής «Ιστορίας της Ιατρικής και της Γενικής Παθολογίας-Θεραπείας», ο Ν. Κωστής της «Μαιευτικής και ιατρικής ύλης» και ο Ολύμπιος «Έκτακτος καθηγητής Χειρουργίας και Προπαρασκευαστής». Καθηγητές διορίζονται επίσης ο Δρ. Τράιμπερ («Επιτίμιος διά την Κλινικήν και διδασκαλίαν της Χειρουργικής Εργασίας»), ο Πάλλης της «Δικαστικής Ιατρικής», ο Νικολαΐδης Λεβαδιεύς της «Διαιτητικής» και ο Ηπίτης, για τον οποίο δεν αναφέρεται στο διάταγμα το αντικείμενο της διδασκαλίας του.

21. Σχολή Μαιών

Το 1838 ο «επί των Εσωτερικών Γραμματεὺς της Επικρατείας» Γ. Γλαράκης, με αρμοδιότητες για την υγεία, δημοσιεύει στο φύλλο με αρ. 9 της 16ης Μαρτίου διάταγμα «Περί συστάσεως σχολής διά τας μαιάς». Η σχολή θα λειτουργούσε στην Αθήνα, θα είχε θεωρητική και πρακτική εκπαίδευση που θα διαρκούσε τέσσερεις μήνες, η δε διδασκαλία θα ήταν δωρεάν. Διευθυντής της Σχολής ορίστηκε ο Καθηγητής της Μαιευτικής (Ν. Κωστής), ενώ διορίστηκε και έμπειρη μαιά για την πρακτική εξάσκηση που θα γινόταν τόσο στη Σχολή όσο και εκτός αυτής («...τας εις το κατάστημα ευρισκομένας, αλλά και τας εκτός τούτου ενδεείς γυναίκας...»). Από το διάταγμα προβλεπόταν δύο διδακτικές περίοδοι, η πρώτη από τις οποίες θα λειτουργούσε από 1ης Μαΐου και η δεύτερη από 1ης Νοεμβρίου. Μετά την εκπαίδευση οι υποψήφιοι μαιές θα έδιναν εξετάσεις στο Ιατροσυνέδριο, το οποίο θα τους χορηγούσε τα διπλώματα. Η ικανότερη από τις μαθήτριες θα κέρδιζε και «αργυρούν νόμισμα».

22. Ταχύρρυθμη εκπαίδευση ιατρών

Εκτός από την πρακτική τετράμηνη Σχολή Μαιών την ίδια περίοδο λειτουργεί και πρακτική ιατρική σχολή, για την κάλυψη των μεγάλων αναγκών και με τον πιο ασφαλή, κατά το δυνατόν,

τρόπο. Ο Γ. Γλαράκης, ως υπουργός τώρα της Παιδείας και των Θρησκευμάτων «ως επί των Εκκλησιαστικών και της Δημοσίου Εκπαιδεύσεως Γραμματεός της Επικρατείας» υπογράφει το σχετικό διάταγμα «Περί των ακολουθούντων την διετή σειράν της Χειρουργίας και Ιατρικής φοιτητών του Πανεπιστημίου». Στο διάταγμα καθορίζονται και οι επαγγελματικές προοπτικές των αποφοίτων: «Όσοι [] θέλουσιν ακολουθήσει κατά την πρώτην ταύτην περίοδον διετή χειρουργίας και ιατρικής σειράν, μετά το τέλος αυτής, ασκηθέντες εις διάστημα εξαμηνίας εντός δημοσίου νοσοκομείου, να δύνανται να διορίζονται εις τον στρατόν και τον στόλον ως δόκιμοι ιατροί, προβιβαζόμενοι μετά ταύτα» ανάλογα με τον ζήλο και την πρόοδό τους. Επίσης μπορούσαν να ασκήσουν νομίμως ως πρακτικοί ιατροί σε μέρη όπου, κατά την περίοδον της εγκατάστασής τους, δεν υπάρχει ιατρός.

Με άλλο, το αμέσως επόμενο, διάταγμα καθορίζεται η διδακτέα ύλη. Στην εισαγωγή του διατάγματος εκτίθεται το σκεπτικό της δημιουργίας της σχολής: Πρόκειται για τις μεγάλες ελλείψεις ιατρών στο νεοσύστατο κράτος και σε όλες τις περιοχές του, για το πολυχρόνιο και πολυέξοδο των ιατρικών σπουδών κ.λπ. Όσο για τα μαθήματα καθορίζονται τα ακόλουθα:

Α' εξάμηνο: Φυσική, Χημεία, Ανατομία

Β' εξάμηνο: Φυσιολογία, Παθολογία και Θεραπευτική, Ιατρική ύλη

Γ' εξάμηνο: Νοσολογία και Κλινική, Χειρουργία, Μαιευτική, Ιατροδικαστική

Δ' εξάμηνο: Νοσολογία και Κλινική, Χειρουργία και Κλινική, Χειρουργία Εγχειρηματική, Υγιεινή Δημόσιος και Μερική [=επιμέρους].

23. Ταχύρρυθμη εκπαίδευση φαρμακοποιών

Ο ίδιος υπουργός Γλαράκης με το «Διάταγμα περί συστάσεως Φαρμακολογικής καθέδρας εν τω Πανεπιστημίου» έρχεται, μετά την κάλυψη των αναγκών σε μαίες και σε ιατρούς, να καλύψει ταχύρρυθμα και υπεύθυνα τις ανάγκες σε φαρμακοποιούς. Οι σπουδές για τους μαθητές της Φαρμακολογίας είχαν διάρκεια τριών εξαμηνίων. Κατά την περίοδο αυτή των σπουδών τους είχαν ελεύθερη πρόσβαση στο Χημείο του Πανεπιστημίου, στο «Ταμείον Φυσικής Ιστορίας»

και στον Βοτανικό Κήπο, για εξοικείωσή τους με παρασκευές, για τη γνώση της χλωρίδας κ.λπ. Οι μαθητές της φαρμακευτικής τέχνης έπρεπε να είναι πάνω από 16 χρονών, να έχουν παρακολουθήσει ελληνικό σχολείο και να κατανοούν τη λατινική γραφή και γλώσσα. Τα διπλώματά τους, όπως και στα άλλα συναφή επαγγέλματα, έπαιρναν μετά από εξετάσεις από το Ιατροσυνέδριο.

24. Εκσυγχρονισμός φαρμακευτικής νομοθεσίας

Κατά τη διετία 1839 και 1840 καθώς και μεγάλο μέρος του 1841 δεν βλέπουμε να υπογράφονται και να δημοσιεύονται διατάγματα που να σχετίζονται με τη δημόσια υγεία. Ήδη λειτουργούσαν σταδιακά οι σχεδιασμοί και τα νομοθετήματα των προηγούμενων χρόνων και έτσι το βάρος ρίχνεται τώρα σε άλλους τομείς της οργάνωσης, σε Κράτος, του χάους που επικρατούσε. Τον Νοέμβριο 1841 κωδικοποιείται η νομοθεσία και οι πρακτικές που τηρούνταν σε σχέση με τα φάρμακα. Οι «Διατάξεις περί των Φαρμακείων του Βασιλείου της Ελλάδος» πρέπει να ακολουθούνται «ακριβώς και απαράλλακτως» από όλους τους φαρμακοποιούς της χώρας. Κάθε φαρμακείο οφείλει να έχει πέντε χώρους: (α) Φαρμακοπωλείο, (β) Εργαστήριο, (γ) Τόπος για τη διατήρηση των παρασκευασμένων φαρμάκων, (δ) Υπόγειο για τη διατήρηση των χημικών σκευασιών που αλλοιώνονται από τη ζέστη και (ε) Ανώγειο για την αποξήρανση και διατήρηση ιατρικών φυτών. Η είσοδος του φαρμακείου πρέπει να είναι χωριστή από είσοδο σπιτιού, στεγνή, ισόγεια, με κουδούνι για να ειδοποιεί το κοινό όταν το φαρμακείο είναι κλειστό. Το εργαστήριο πρέπει να είναι φωτεινό, ευρύχωρο, με καλή καπνοδόχο και, αν είναι δυνατόν, με τρεχούμενο νερό.

Τα φαρμακοδοχεία πρέπει να είναι ασφαλή και ακέραια. Τα αποσταλάγματα (:αποστάγματα), τα βάμματα, τα οινοπνευματώδη ρευστά, αιθέρες, αιθέρια έλαια και «λιπαρά έλαια» (ελαιώδη παρασκευάσματα) και άλλα παρόμοια φάρμακα πρέπει να φυλάσσονται σε γυάλινα δοχεία, πωματισμένα με γυάλινο πώμα. Αν κάποια φάρμακα αλλοιώνονται από το φως, πρέπει να διατηρούνται σε σκοτεινόχρωμα ή μελανά δοχεία ή σε δοχεία από οψιδιανό. Τα «σεράπια» (σιρόπια), τα εκλείγματα, εκχυλίσματα, οι αλοιφές, τα στερεά λιπαρά κ.λπ. φυλάσσονται σε άλλο τύπο δοχείων «πορφυρά

αγγεία» με ανάλογο πώμα. Άλλα φάρμακα («ξηρά και μη διυγραινόμενα άλατα», κόμμι, ρητίνες, λειοτριβημένα φυτά, αρωματικές στερεές ύλες) φυλάσσονται σε «ξύλινες πυξίδες».

Άλλα άρθρα του διατάγματος προβλέπουν τα ακόλουθα:

- Δεν πρέπει να φυλάσσονται στο ίδιο συρτάρι ετερόκλητα φάρμακα
- Ιδιαίτερη φύλαξη των δηλητηρίων σύμφωνα με το διάταγμα από 2-4-1835
- Ναρκωτικά ιατρικά φυτά φυλάσσονται επίσης σε χωριστά συρτάρια, στην κατώτερη σειρά, με μαύρο κάλυμμα μέσα και έξω
- Η κατάταξη των παρασκευασμάτων γίνεται αλφαβητικά, χωριστά για κάθε μορφή φαρμάκου
- Στον εξοπλισμό των φαρμακείων προβλέπονται ζυγαριές, καυκία (=γουδιά), σταθμά μεγάλης ακριβείας, μηχανές για καταπότη, δισκία, κ.ά. όργανα, καθώς και αποστακτήρας αλλά και «οθόνια» (γάζες, πανάκια) για τη διύλιση των υγρών.

Όσο για τους φαρμακοποιούς, το διάταγμα προβλέπει να ζουν άμεμπτο βίο, να είναι τίμιοι, ευσυνειδητοί, φιλομαθείς και εργατικοί. Οι απουσίες τους πρέπει να είναι περιορισμένες, να μη λείπουν περισσότερο από τρεις ημέρες, με ενημέρωση του διοικητικού ιατρού και πάντα έχοντας αφήσει αντικαταστάτη. Όσο για τους μαθητευόμενους στα φαρμακεία υπήρχε ειδικός κώδικας υποχρεώσεων. Έπρεπε να τους διδάσκουν μόνο οι ικανοί φαρμακοποιοί και πλήρωναν για την εκμάθηση της τέχνης 50 δραχμές την εξαμηνία. Από πλευράς επαγγελματικής δεοντολογίας οι φαρμακοποιοί δεν επιτρέπεται να επικρίνουν τις γνώσεις των ιατρών, ούτε να παρέχουν οι ίδιοι γνώμη, παρά μόνο τους επιτρέπεται να παρέχουν πρώτες βοήθειες σε επείγουσες καταστάσεις. Όφειλαν δε να γνωρίζουν όλους τους αδειοδοτημένους ιατρούς της περιοχής τους, να διατηρούν κατάσταση με το όνομά τους και να εκτελούν μόνο τις δικές τους συνταγές. Επίσης, δεν έπρεπε να δωροδοκούν τους υπηρέτες ώστε να έρχονται στο δικό τους φαρμακείο, ενώ όφειλαν εχεμύθεια και κόσμια συμπεριφορά προς τους πελάτες.

Το άρθρο 28 του διατάγματος προβλέπει τα φάρμακα που μπορούσαν να δίνουν τα φαρμακεία χωρίς συνταγή (221 συνολικά). Μεταξύ αυτών αναφέρονται φυτικά σκευάσματα, βδέλλες, κατα-

πλάσματα, κακάο, αρωματικά ύδατα (=κολόνιες), σιναπτισμοί, μαγνησία, οδοντότριμμα (σκόνη για καθαρισμό των δοντιών), οινόπνευμα και άλλα.

Για την κάλυψη των πιθανών προβλημάτων των ασθενών (και με δεδομένα τα προβλήματα εφοδιασμού και προμήθειας) κάθε φαρμακείο όφειλε να έχει έναν μεγάλο αριθμό προϊόντων. Ο κατάλογος που περιλαμβάνεται στο διάταγμα για τα φαρμακεία των Δήμων Β' και Γ' τάξεως αναφέρει ως υποχρεωτικά 676 φάρμακα. Στην πραγματικότητα ήταν λιγότερα, καθώς όπως διαπιστώνεται από πιο προσεκτική εξέταση αρκετά αναγράφονται δύο φορές, τη μία με την ελληνική κοινόχρηστη ονομασία τους και τη δεύτερη με τη λατινική. Μεταξύ των υποχρεωτικών υπάρχουν ορισμένα περιέργα υλικά αλλά και κάποια απολύτως κοινά προϊόντα. Αναφέρεται π.χ. ο ισλανδικός λειχήν, αλλά και λιθάρια ποταμίων καρκίνων (;), πίτυρα σίτου, πτόα ελελιφάσκου (δηλαδή φασκόμηλο), πτόα καπνού κ.λπ.

Για τα συνταγογραφούμενα φάρμακα οι φαρμακοποιοί έπρεπε:

- Να ακολουθούν την Ελληνική Φαρμακοποιία, που έπρεπε να υπάρχει αντίτυπό της σε κάθε φαρμακείο
- Να χρησιμοποιούν μόνο άριστα υλικά
- Να εκτελούν κάθε συνταγή μόνο μία φορά εκτός αν ο ιατρός την επικαιροποιούσε και δεύτερη φορά
- Να ελέγχει ότι οι συνταγές φέρουν το όνομα του ασθενούς και την ημερομηνία
- Σε κάθε αμφιβολία έπρεπε να επικοινωνούν με τον ιατρό
- Τα φάρμακα δίδονταν σφραγισμένα και όχι σε παιδιά μικρότερα των 12 ετών, ούτε σε ανοιχτά δοχεία
- Οι συνταγές (ή αντίγραφα τους) έπρεπε να φυλάσσονται αλφαβητικά ταξινομημένες επί 10ετία.

Το άρθρο 53 του διατάγματος προβλέπει την περίπτωση των «εξαρτημένων φαρμακείων», δηλαδή παραρτημάτων σε μικρότερα μέρη, όπου δεν λειτουργούσε αυθύπαρκτο φαρμακείο. Τα εξαρτημένα φαρμακεία έπρεπε να έχουν δικό τους φαρμακοποιό, αλλά συνυπεύθυνος ήταν και αυτός που είχε το κεντρικό. Οι χώροι που απαιτούνταν ήταν πολύ μικρότεροι, καθώς μπορούσαν να διαθέτουν μόνο φαρμακοπωλείο και αφεψητήριο.

Παραβάσεις στα πιο πάνω οριζόμενα επέφεραν πειθαρχικές ποινές.

Το μεγάλο και αναλυτικό διάταγμα το οποίο προέβλεπε και ρύθμιζε τα αναφερόμενα στο φάρμακο, τα φαρμακεία και τους φαρμακοποιούς φέρει την υπογραφή του τότε υπουργού των εσωτερικών Δ. Χρηστίδη. Το επόμενο έτος (1842) δεν υπογράφηκε διάταγμα που να έχει σχέση με υγειονομικά ζητήματα.

25. Θετική συμβολή

Το 1843 (3 Σεπτεμβρίου με το παλαιό ή 15 Σεπτεμβρίου με το νέο ημερολόγιο) το επιτυχημένο κίνημα για την απόκτηση Συντάγματος αποτέλεσε σταθμό στην ιστορία του τόπου. Ο Όθωνας συνέχισε να κυβερνά τον τόπο όλο και πιο δύσκολα, ως το 1862 που έγινε η έξωσή του από την Ελλάδα.

Η δραστήρια υγειονομική πολιτική του Όθωνα συνέχισε τις αρχικές προσπάθειες του Κυβερνήτη Ιωάννη Καποδίστρια (1828–1831) ο οποίος είχε οργανώσει για την πρόληψη και την καταστολή των επιδημιών την Υγειονομική Αστυνομία, είχε

συγκροτήσει νόμο Περί Υγειονομείων, είχε επιβάλει σκληρά (και αντιδημοφιλή) μέτρα καθάρσεων, είχε ιδρύσει Υγειονομολιμεναρχεία κ.λπ.³ Όπως γράφει ο Γ.Δ. Δημακόπουλος «θα ήταν δυνατόν να υποστηριχθεί ότι διά των κατά την Οθώνειον περιόδον καταρτισθέντων νομοθετημάτων, της ειρηνεύσεως της χώρας, της βελτιώσεως των οικονομικών, της καλλιεργείας των επιστημών, της λειτουργίας Ιατρικής Σχολής εν τω Πανεπιστημίω, της αρτίας διά την εποχήν εκείνην και τας ανάγκας της νομοθεσίας και της ιδρύσεως του Ιατροσυνεδρίου, η πολιτεία εμερίμνησε σπουδαίως και πολλά και αγαθά υπήρξαν τα αποτελέσματα της κρατικής προσπάθειας προς διασφάλισιν της δημοσίας υγείας». Τα υγειονομικά πράγματα ακολούθησαν, για οικονομικούς λόγους και επιλογές, πτωτική πορεία από το 1864 ως το 1914. Η ανάγκη για σύσταση αυτοτελούς Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Πρόνοιας έγινε αδήριτη το έτος 1922 λόγω της εισροής του προσφυγικού πληθυσμού και των νέων, πολύ μεγάλων αναγκών που εμφανίστηκαν.

Βιβλιογραφία

1. Ανατύπωσης των εν τη Εφημερίδι της Κυβερνήσεως Νόμων, Διαταγμάτων κ.λπ. από έτους 1833–1842. Τόμος Α'. Εκ του Εθνικού Τυπογραφείου. Εν Αθήναις, 1866
2. Παράρτημα εις το Ε' Φυλλάδιον του Ασκληπιού. Εμπεριέχοντας εν τη Ελληνική Επικρατεία ιατρικάς και υγειονομικάς διατάξεις. Περιοδικόν «Ασκληπιός» Εκδιδόμενον παρά της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών. Εν Αθήναις, 1836
3. Δημακόπουλος Γ.Δ. Η επί του Αγώνος υπέρ της Δημοσίας Υγείας Κυβερνητική πολιτική. Επιστ. Επετηρίς Παντείου ΑΣΠΕ, 1972, σελ. 245–300. Ανάτυπον, Αθήναι, 1972