ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΠΑΘΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΜΕ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΝΑΘΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ (Διευθυντής: καθηγητής Ι. Ιατρού).

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΛΟΙΜΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Γ. ΚΟΥΤΕΛΑΣ
οδοντίατρος

Επιβλέπων: Επίκουρος καθηγητής Φ. Τζέρμπος

Περιεχόμενα.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.

Εισαγωγή.

1. HIV ο ιός της ανοσολογικής ανεπάρκειας του ατόμου. σελ:6-28.

1.1 Ιστορικά στοιχεία και προέλευση. σελ:6.
1.2 Μορφολογία. σελ:6-7.
1.3 Τρόπος δράσης- παθοφυσιολογία. σελ:7-8.
1.4 Κλινικές φάσεις HIV λοίμωξης. σελ:8-10.
1.5 Ταξινόμηση κατά CDS. σελ:10.
1.6 Συνολικός αριθμός περιπτώσεων AIDS στην Ελλάδα. σελ:11.
1.7 Συνολικός αριθμός περιπτώσεων AIDS στην Ευρώπη. σελ:11-12.
1.8 Οδοί μετάδοσης HIV λοίμωξης. σελ: 12
1.9 Εργαστηριακή διάγνωση. σελ:13-14.
1.10 Στόχοι θεραπείας για τον HIV. σελ:15.
1.11 Αντιρετροϊκή αγωγή- Κατηγορίες φαρμάκων σελ:15-18.

2. Ηπατίτιδα Β (HBV). σελ:29-39.

2.1 Επιδημιολογία. σελ:29.
2.2 Μορφολογία-τρόπος δράσης. σελ:29-30.
2.3 Τρόποι μετάδοσης. σελ:31-32.
2.4 Παθογένεση-φυσική πορεία. σελ:32-34.
2.5 Διαγνωστική προσέγγιση. σελ:34.
2.6 Εργαστηριακή προσέγγιση. σελ:35-36.
2.7 Θεραπεία-στόχοι-ενδείξεις-σχήματα. σελ:36-39.

3. Ηπατίτιδα C (HCV). σελ:40-49.

3.1 Ιστορικά στοιχεία-προέλευση. σελ:40-41.
3.2 Επιπολασμός. σελ:41-42.
3.3 Μέθοδοι διάγνωσης HCV λοίμωξης. σελ:42-44.
3.4 Τρόποι μετάδοσης. σελ:44-45.
3.5 Συμπτώματα. σελ:45-46.
3.6 Θεραπεία-νεότερα φαρμακευτικά σχήματα. σελ:46-49.

4. Ηπατίτιδα Α. σελ:50-54.

4.1 Εισαγωγή. σελ:50.
4.2 Επιδημιολογία. σελ:50.
4.3 Μέτρα πρόληψης. σελ:50-51.
4.4 Συστάσεις για εμβολιασμό ομάδων υψηλού κινδύνου. σελ:52.
4.5 Συστάσεις για εμβολιασμό σε άτομα που ήρθαν σε στενή επαφή με πάσχοντα. σελ:53.
4.6 Μέτρα ελέγχου επιδημιολογικών εξάρσεων Ηπατίτιδας Α . σελ: 53-54.

5. Μέτρα πρόληψης, μόλυνσης από άτομα πάσχοντα ή φορείς HIV, HBC, HCV. σελ:55-64.

5.1 Μέτρα πρόληψης στο προσωπικό του ιατρείου. σελ:55-57.
5.2 Μέτρα πρόληψης στους ασθενείς του ιατρείου. σελ:57.
5.3 Απολύμανση. σελ:58-61.
5.4 Αποστείρωση. σελ:61-64.

6. Αντιμετώπιση ασθενών με HBV, HCV, HIV στη χειρουργική του στόματος στα πλαίσια της οδοντιατρικής περίθαλψης τους. σελ:64-68.

6.1 Προεγχειρητικός σχεδιασμός. σελ:65.
6.2 Αιμόσταση, οδοί και παράγοντες πήξεως. σελ:65-66.
6.3 Οι κυριότερες εργαστηριακές εξετάσεις ελέγχου της πηκτικότητας. σελ:67.
6.4 Τοπικοί αιμοστατικοί παράγοντες. σελ:67-68.

7. Πρωτόκολλο αντιμετώπισης σε περίπτωση επαγγελματικής έκθεσης σε HIV, HBC, HCV. σελ:69-75.

8. Ευθύνες μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων. σελ:75-76.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.

9. Κλινικοστατιστική μελέτη αντιμετώπισης ασθενών με λοιμώδη νοσήματα, χρονικής περιόδου 2004-9, στην Κλινική της Στοματικής και Γναθοπροσωπικής χειρουργικής του Ε.Κ.Π.Α. σελ:77-86.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η τέλεση χειρουργικών οδοντιατρικών πράξεων σε ασθενείς, πάσχοντες ή φορείς λοιμωδών νοσημάτων ενέχει τον κίνδυνο μετάδοσής του νοσήματος από τον ασθενή στον ιατρό μέσω της αιματικής οδού μετά από μόλυνση του με το αίμα του ασθενή (τραυματισμός ή προυπάρχον τραύμα ή αμυχή). Προστασία απαιτείται και για αποφυγή μόλυνσης του νοσηλευτικού προσωπικού αλλά και των λοιπών ασθενών του ιατρείου.

Σκοπός: Σκοπός της συγκεκριμένης περιγραφικής, αναδρομικής, κλινικοστατιστικής μελέτης είναι η ανάλυση του τύπου και της κατανομής των ασθενών με λοιμώδη νοσήματα (HBV, HCV, HIV) που αντιμετωπίστηκαν και καταγράφηκαν στην Κλινική της Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής της Οδοντιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και η ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας.

Υλικό και Μέθοδος: Πρόκειται για μία περιγραφική αναδρομική, κλινικοστατιστική μελέτη περιπτώσεων ασθενών με λοιμώδη νοσήματα, Ηπατίτιδας Β, Ηπατίτιδας C και του ιού της ανοσολογικής ανεπάρκειας του ατόμου, που υποβλήθηκαν σε χειρουργικές εξαγωγές και λοιπές επεμβάσεις. Έγινε ανασκόπηση και ανάλυση των αρχείων της Κλινικής της Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής κατά τη χρονική περίοδο 2004-2009. Ακολούθησε κωδικοποίηση δεδομένων μελέτης για κάθε περίπτωση, καταγράφοντας πληροφορίες που αφορούν την ηλικία, το φύλο και τον τύπο των λοιμωδών νοσημάτων.

Αποτελέσματα: Τη χρονική περίοδο 2004-2009 αντιμετωπίστηκαν 57 περιπτώσεις ασθενών, με μέσο όρο ηλικίας 32 έτη, σε ηλικιακό φάσμα 18-45 ετών. Καταγράφηκαν 48 άνδρες και 9 γυναίκες (84%- 16%), από το σύνολο αυτό 40 ασθενείς με HBV, 15 με HCV και 2 με HIV (70,2%-26,3%-3,5% αντίστοιχα). Οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν με τη λήψη κατάλληλων μέτρων προφύλαξης μετάδοσης λοίμωξης. Συνολικά πραγματοποιήθηκαν 261 χειρουργικές εξαγωγές δοντιών και ριζών, αφαιρέσεις κυστικών αλλοιώσεων, φατνιοπλαστικές, νεαροποίηση και συρραφή των μαλακών ιστών της στοματικής κοιλότητας. Δόθηκε

αντιβιοτική αγωγή και μετεγχειρητικές οδηγίες. Στον επανέλεγχο επούλωσης των τραυμάτων μόνο μια περίπτωση παρουσίασε επιπλοκή, οστεονέκρωση και αντιμετωπίστηκε με επιτυχημένο χειρουργικό καθαρισμό της πάσχουσας περιοχής. Δεν υπήρξε καμία περίπτωση τραυματισμού του επεμβαίνοντος ούτε των βοηθών και καμία μετάδοση-διασπορά της λοιμώδους νόσου.

Συμπεράσματα: Η τέλεση χειρουργικών οδοντιατρικών πράξεων σε ασθενείς με λοιμώδη νοσήματα στην Κλινική της Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής για το διάστημα που μελετήθηκε στέφθηκε με απόλυτη επιτυχία, καθώς λήφθηκαν τα κατάλληλα μέτρα προφύλαξης μετάδοσης λοίμωξης σε συνδυασμό με ήπιους χειρουργικούς χειρισμούς και προσεκτική διαχείρηση της ψυχολογικής κατάστασης των ασθενών αυτών.

ABSTRACT

Objective: To analyze the frequency, types and distribution of patients with infectious diseases as reported in the Department of Oral & Maxillofacial Surgery of the Dental School of the National Kapodestrian University of Athens, to review the literature and analyse the most recent treatment protocols and guided instructions of care, for patients with HBV, HCV, HIV, in Oral & Maxillofacial Surgery.

Material and method: This is a retrospective study of 57 cases of infectious diseases. The records of the Department of Oral & Maxillofacial Surgery were reviewed and analyzed for patients with HBV, HCV, HIV and severe dental problems, treted during a 5-year period (2004-2009). On the total of these 57 patients, 261 surgical tooth extractions were performed, under certain prophylactic measures for achievement of normal wound healing and precaution of infectious transmission. Data was compiled for each case, documenting information relating to age, gender and the type of infectious diseases.

Results: during the period 2004-9, a total of 57 cases were treated in the clinic, with an average age of 32 years, in a range between 18-45 years of age. In the study according to gender cases, 48 men and 9 women were reported (89%-16%), and among them 40 patients with HBV, 15 patients

with HCV and 2 patients with HIV (70, 2%, 26, 3%, 3, 5%). The 261 surgical procedures performed included surgical tooth and root extractions, surgical removal of cystic lesions, alveolar regenerative procedures, debridement and suturing of the soft tissues of the oral cavity. Antibiotic medication was prescribed and postsurgical directions were given to all patients. During the patients' programmed recall for examination of the healing process, only a single case of a patient was documented with postsurgical complications, diagnosed with osseonecrotic lesions in the oral cavity. Surgical treatment of the lesions was performed and the following healing process of the patient was successful.

Conclusion: Surgical procedures on patients with infectious diseases must be performed under a specific protocol that secures a successful outcome, without the danger of transmission of the infection. In the clinic of Oral & Maxillofacial Surgery of the Dental school of Athens, all the necessary prophylactic measures and the precise surgical approach for each patient are the fundamental criteria for the treatment of patients with infectious diseases. These criteria secure a normal healing process with limited risk of transmission of the disease to other patients or medical personnel. Patients with infectious diseases must be treated with special care among the general population of patients and not as a marginal group.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Καθώς ο αριθμός των ασθενών με λοιμώδη νοσήματα ολοένα αυξάνει παγκοσμίως και ο σύγχρονος οδοντίατρος καλείται να παρέχει τις υπηρεσίες του σύμφωνα με τους κανόνες και τις αρχές που διέπουν την οδοντιατρική επιστήμη, η ανάγκη για ενημέρωση και ενεργοποίηση μας γίνεται επιτακτική. Η τέλεση χειρουργικών οδοντιατρικών πράξεων σε ασθενείς, πάσχοντες ή φορείς λοιμωδών νοσημάτων ενέχει τον κίνδυνο μεταδοσής του νοσήματος από τον ασθενή στον ιατρό μέσω της αιματικής οδού μετά από μόλυνση του με το αίμα του ασθενή (τραυματισμός ή προυπάρχον τραύμα ή αμυχή). Προστασία απαιτείται και για αποφυγή μόλυνσης του νοσηλευτικού προσωπικού αλλά και των λοιπών ασθενών του ιατρειου.

Στο γενικό μέρος της παρούσας εργασίας γίνεται εκτενής βιβλιογραφική ανασκόπηση για τα λοιμώδη νοσήματα (HBV, HCV, HIV), αναφορά σε ιστορικά στοιχεία, επιδημιολογικές μελέτες, εργαστηριακά και κλινικά χαρακτηριστικά των νοσούντων, τους τρόπους μετάδοσης, τις διαγνωστικές εξετάσεις, τα πρωτόκολλα φαρμακευτικών αγωγών, τα μέτρα πρόληψης και τις νέες κατευθυντήριες οδηγίες σε περίπτωση επαγγελματικής έκθεσης στη νόσο.

Στη συνέχεια, στο ειδικό μέρος, παρουσιάζονται και αναλύονται τα ευρήματα από τη μελέτη των περιπτώσεων ασθενών με λοιμώδη νοσήματα που αντιμετωπίστηκαν στην Κλινική της Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής της Οδοντιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Πρόκειται για αναδρομική κλινικοστατιστική μελέτη 57 περιπτώσεων ασθενών που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις υπό τοπική αναισθησία, με τη λήψη κατάλληλων μέτρων προφύλαξης μετάδοσης λοίμωξης και περιποίησης των τραυμάτων τους. Επισημαίνονται η ανάγκη για άρτια ενημέρωση και γνώση για τα λοιμώδη νοσήματα, για τα κατάλληλα μέτρα προφύλαξης μετάδοσης λοίμωξης σε συνδυασμό με ήπιους

χειρουργικούς χειρισμούς, για την αποφυγή διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών κατά τη χειρουργική του στόματος στους ασθενείς αυτούς, καθώς και για την προστασία τόσο του γιατρού και του νοσηλευτικού προσωπικού, όσο και των υπόλοιπων ασθενών μας.

1) HIV, ο ιός της ανοσολογικής ανεπάρκειας του ανθρώπου.

1.1 Ιστορικά στοιχεία- προέλευση: το Σύνδρομο της Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (Acquired Immune Deficiency Syndrome-AIDS) πρωτοεμφανίστηκε στην Αμερική το 1981 και αφορούσε στην περιγραφή ευκαιριακών λοιμώξεων όπως η πνευμονία από Pneumonocystis carini αλλά και το σάρκωμα Kaposi σε φαινομενικά υγιείς ομοφυλόφιλους που διέμεναν στη Ν. Υόρκη και στο Σαν Φρανσίσκο. Το 1983 ανακαλύφθηκε ο υπότυπος του ιού HIV-1 και αναγνωρίστηκε ως αίτιο του AIDS, ενώ το 1986 απομονώθηκε ο HIV-2 υπότυπος.[1, 2, 3] Και οι δύο υπότυποι του ιού, οι HIV-1 και HIV-2, πιστεύεται ότι προέρχονται από μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά της Κεντροδυτικής Αφρικής και ότι μεταφέρθηκαν στους ανθρώπους (διαδικασία γνωστή ως ζωονοσία) στις αρχές του 20ού αιώνα.[4] Ο HIV-1 φαίνεται να έχει πρωτοεμφανιστεί στο νότιο Καμερούν μέσω εξέλιξης του Ιού της Ανοσοανεπάρκειας του Πιθήκου (Simian Immunodeficiency Virus) και συγκεκριμένα του SIV(cpz), του υποτύπου που μολύνει τους άγριους χιμπατζήδες. Ο HIV-1 κατάγεται από την ενδημία του SIVcpz στο υποείδος χιμπατζήδων, που ονομάζεται *Pan troglodytes troglodytes*.[5] Αντίστοιχα ο στενότερος συγγενής του HIV-2 είναι ο SIV(smm), δηλαδή ο υπότυπος του SIV που μολύνει το είδος πιθήκου Cercosebus alys alys ("Sooty mangabey"), που είναι ένας πίθηκος του Παλαιού Κόσμου, ο οποίος ζει στη Δυτική Αφρική (από τη Νότια Σενεγάλη έως τη Δυτική Ακτή Ελεφαντοστού).[6]

1.2 Μορφολογία του HIV: Πρόκειται για ιό της ομάδας Lentivirus, της κατηγορίας των ρετροϊών (Retroviridae), RNA διπλής έλικας στον πυρήνα.[7] Οι ρετροϊοί αποτελούν μια ομάδα RNA ιών, που αφού προσβάλλουν τα κύτταρα του ξενιστή, μετατρέπουν το RNA του γονιδιώματος τους σε DNA με τη βοήθεια του ειδικού ενζύμου αντίστροφη μεταγραφάση. Το DNA αυτό εισέρχεται στο DNA των κυττάρων του ξενιστή και είτε παραμένει σε ανενεργή μορφή, είτε μετατρέπεται σε μόρια RNA, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ιικών πρωτεϊνών και νέων αντιγράφων του ιού. Η μόλυνση διαφόρων ειδών θηλαστικών από ρετροϊούς, χαρακτηρίζεται από μακρά περίοδο επώασης

και προκαλεί μακράς διάρκειας ασθένειες. Η μετάδοση γίνεται με τη μορφή μονοκλωνικών RNA ιών θετικής πολικότητας και σφαιρικού σχήματος, διαμέτρου 1000Ε. Το RNA του ιού καλύπτεται από 2 πρωτεΐνες MB 6000 και 9000 daltons, και ο πυρήνας περιβάλλεται από την p24 πρωτεΐνη. Στον πυρήνα του ιού εντοπίζεται η αντίστροφη μεταγραφάση, που είναι υπεύθυνη για την ενσωμάτωση του γενετικού υλικού του HIV στο γενετικό υλικό των κυττάρων στόχο, και την παραγωγή διπλού τμηματικού RNA. Στο περίβλημα παρατηρείται διπλό στρώμα λιπιδίων και γλυκοπρωτεϊνών, οι οποίες συμμετέχουν στη σύνδεση του ιού με τους CD4 υποδοχείς του κυττάρου στόχου. Οι CD4 (Clusters of Differentiaton 4) είναι γλυκοπρωτεΐνες που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων του ανοσοποιητικού. Η είσοδος των πρωτεϊνών του ιού στο κύτταρο του ξενιστή γίνεται μέσω συστήματος trans-Golgi, και ακολουθεί η σύνθεση του ιικού RNA, με τη δράση της αντίστροφης μεταγραφάσης στο κυτταρικό DNA. Τα κύρια γονίδια του ιού είναι:

1) GAG: κωδικοποιεί για τις πρωτεΐνες του πυρήνα, με κυριότερη τη p24. 2) POL: κωδικοποιεί για την αντίστροφη μεταγραφάση. 3) ENV: κωδικοποιεί για τις πρωτεΐνες του ελύτρου με κυριότερες τη gp41 και gp120. Επίσης τα γονίδια: TAT, REV, NEF, VIF, VPU, VPR κωδικοποιούν για μικρές πρωτεΐνες, αλληλοκαλύπτονται με τα δομικά γονίδια αλλά έχουν διαφορετικά πλαίσια ανάγνωσης.[8]

1.3 Τρόπος δράσης: η είσοδος του ιού στα Τ- κύτταρα μέσω προσκόλλησης στους υποδοχείς CD4, επηρεάζει πλήρως τον κυτταρικό μεταβολισμό, οδηγώντας σε καταστροφή των λεμφοκυττάρων και μείωση της αναλογίας βοηθητικών- κατασταλτικών Τ-κυττάρων στο αίμα. Κατά την είσοδοστο κύτταρο-στόχο το ιικό RNA μονόκλωνο γονιδίωμα, μετασχηματίζεται (μεταγράφεται αντιστρόφως) σε διπλού κλώνου DNA από μια κωδικοποιημένη από τον ιό αντίστροφη μεταγραφάση (ή αντίστροφη τρανσκριπτάση - ένζυμομεταγραφής) η οποία μεταφέρεται μαζί με το ιικό γονιδίωμα μέσα στο σωματίδιο του ιού. Η ενσωμάτωση του ιικού γενετικού υλικού στο κυτταρικό DNA γίνεται με τη σύγχρονη δράση ενός ενζύμου ενσωμάτωσης, κωδικοποιημένου από τον ιό, την ιντεγκράση, και κυτταρικών συμπαραγόντων του ξενιστή.[9] Μετά την ενσωμάτωσή του, ο ιός μπορεί να παραμείνει σε λανθάνουσα μορφή, εντός του κυττάρου ξενιστή, μη ανιχνεύσιμος από το ανοσοποιητικό σύστημα.[10, 11, 12]

Η νόσος του AIDS παρουσιάζει ιδιαίτερο παθοφυσιολογικό μηχανισμό, με διαφορές ανάμεσα στην οξεία και τη χρόνια φάση, που αφορούν στην ελάττωση των Τ4 κυττάρων. Στην οξεία φάση, η εξάλλειψη των Τ4 κυττάρων αποδίδεται μεν στην κυτταρική λύση προκαλούμενη από τον ιό HIV, καθώς και στην καταστοφή των μολυσμένων κυττάρων μέσω κυτταροτοξικής δράσης (Τ κύτταρα), σε

συνδυασμό με τη φυσιολογική διαδικασία κυτταρικής απόπτωσης. Στη χρόνια φάση της νόσου παρατηρείται βραδεία ελάττωση του αριθμού των Τ4 κυττάρων, γεγονός που ερμηνεύεται από τη σταδιακή απώλεια ικανότητας του ανοσοποιητικού συστήματος για παραγωγή νέων Τ κυττάρων, ως συνέπεια της γενικευμένης ανοσολογικής ενεργοποίησης του οργανισμού.[13] Η συμπτωματολογία του συνδρόμου ανοσολογικής ανεπάρκειας εμφανίζεται με καθυστέρηση, χρόνια μετά την αρχική μόλυνση του ασθενή, ωστόσο το μεγαλύτερο μέρος απώλειας των CD4 πραγματοποιείται τις πρώτες εβδομάδες της λοίμωξης, ιδιαίτερα στον εντερικό βλεννογόνο.[14] Η απώλεια των λεμφοκυττάρων του εντερικού βλεννογόνου πιστεύεται ότι σχετίζεται με την παρουσία του συνυποδοχέα CCR5. Πρόκειται για μια κυτταρική πρωτεΐνη, με σημαντικό ρόλο στη σύνδεση του HIV ιού με το κύτταρο. Ο συνυποδοχέας CCR5 παρατηρείται σε πολύ μικρότερο ποσοστό στους CD4 υποδοχείς των κυττάρων του αίματος.[15] Η χρόνια φάση της νόσου χαρακτηρίζεται από γενικευμένη ενεργοποίηση των ανοσολογικών μηχανισμών, με αυξημένη δράση και παρουσία ανοσοκυττάρων και έκλυση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, ως αποτέλεσμα ανοσολογικής αντίδρασης στη συνεχιζόμενη αντιγραφή του HIV και στα προϊόντα γονιδιώματος του ιού.[16] Η συγκεκριμένη εικόνα ενισχύεται από την προηγειθείσα, κατά την οξεία φάση της νόσου, μαζική απώλεια λεμφοκυττάρων του βλεννογόνου και τη διάσπαση του ανοσολογικού φραγμού, με επακόλουθη απορρύθμιση του συστήματος επίβλεψης-παρακολούθησης σε βλεννογόνιο επίπεδο.[17]

1.4 Κλινικές φάσεις της HIV λοίμωξης:

1) Πρωτογενής λοίμωξη–οροθετικότητα: μετά τη μόλυνση, ανιχνεύονται στο αίμα αντισώματα έναντι του HIV μετά από μέση χρονική περίοδο 2 μηνών. Σε όλα τα όργανα ο ιός πολλαπλασιάζεται ταχέως (το p24 αντιγόνο του ιού ανιχνεύεται στο αίμα) και αυξάνεται ο αριθμός των CD8 κυττάρων. Το 50% των ασθενών εμφανίζουν νόσο τύπου γρίπης, πονοκέφαλο, έλκη στο στόμα και τα γεννητικά όργανα, λεμφαδενοπάθεια ή εξανθήματα που σχετίζονται με την πτώση των CD4 λεμφοκυττάρων. Οι δοκιμασίες αντισωμάτων εμφανίζονται θετικές 6 εβδομάδες μετά τη μόλυνση.

2)Ασυμπτωματική φάση-περίοδος επώασης: τα άτομα φορείς είναι ασυμπτωματικά αλλά μπορούν να μεταδώσουν τη νόσο. Η διάρκεια της φάσης αυτής είναι άγνωστη. Υπάρχει πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία, αυξάνεται ο αριθμός των CD8 κυττάρων ενώ οι αριθμοί των CD4 λεμφοκυττάρων παραμένουν φυσιολογικοί.

3)Σύμπλεγμα που σχετίζεται με το HIV: αυξάνει η αναλογία των προσβεβλημένων CD4 κυττάρων, η λειτουργία και ο αριθμός των Τ-κυττάρων ελαττώνεται περίπου 400 κυτ-μL. Η φάση αυτή συνοδεύεται από γενική καταβολή δυνάμεων του οργανισμού, πυρετό διάρκειας 3 μηνών, διάρροια, νυχτερινή εφίδρωση, απώλεια βάρους, λεμφαδενοπάθεια, μυκητιάσεις, λοιμώξεις από παθογόνα βακτηρίδια, φλεγμονώδεις νόσους της πυέλου, ευπάθεια σε λοίμωξη από τον ιό του θηλώματος των γεννητικών οργάνων και γυναικολογικές λοιμώξεις.

4) AIDS: πλήρης ανοσοεπάρκεια με ευκαιριακές λοιμώξεις που ο τύπος τους συσχετίζεται με τον αριθμό των CD4 κυττάρων στο αίμα, λοίμωξη του ΚΝΣ από τον HIV που προκαλεί εγκεφαλίτιδα που οδηγεί σε κινητική επιβράδυνση, νοητική πτώση και βλάβη του νωτιαίου μυελού. Συχνό εύρημα είναι η ανάπτυξη νεοπλασμάτων όπως σάρκωμα Kaposi, υψηλής κακοήθειας λεμφώματα Β-κυττάρων και καρκινώματα του τραχήλου της μήτρας.[18]

Η οξεία λοίμωξη: Εξαιτίας μη ισχυρής διαφοροδιαγνωστικής συσχέτισης των συμπτωμάτων αυτών με τη νόσο, συχνά δεν αναγνωρίζονται ως σημάδια μιας HIV λοίμωξης. Η επίσκεψη του ασθενή στο γιατρό του ή σε νοσοκομείο, συχνά οδηγεί σε λάνθασμένη διάγνωση κάποιας από τις κοινές λοιμώξεις που παρουσιάζουν ίδια συμπτώματα. Έτσι συνίσταται να εξετάζεται και η HIV λοίμωξη ως πιθανό ενδεχόμενο, σε ασθενείς που παρουσιάζουν ανεξήγητο πυρετό και στο ιστορικό τους έχουν παράγοντες κινδύνου για HIV λοίμωξη.[19]

Η κλινική λανθάνουσα περίοδος: Μικρό ποσοστό (περίπου 5%) ατόμων που έχουν μολυνθεί με τον HIV-1 διατηρεί υψηλά επίπεδα CD4 χωρίς αντιρετροϊκή θεραπεία για διάστημα μεγαλύτερο από 5 χρόνια.[21, 20] Παρόλα αυτά η πλειοψηφία των ασθενών εμφανίζει ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο και τελικά θα αναπτύξει AIDS χωρίς την αντιρετροϊκή αγωγή. Αυτά τα άτομα κατατάσσονται στην κατηγορία που ονομάζεται HIVελεγκτές (HIV controllers) ή μακροχρόνια μη-εξελισσόμενοι (long term nonprogressors – LTNP). Άτομα που χωρίς αντιρετροϊκή θεραπεία διατηρούν υψηλά επίπεδα CD4, και ταυτόχρονα χαμηλό ή μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο, είναι γνωστοί ως εξέχοντες ελεγκτές (elite controllers) ή εξέχοντες καταστολείς (elite suppressors).[22]

AIDS: Οι πιο συνήθεις αρχικές καταστάσεις που σημαίνουν συναγερμό για την εμφάνιση AIDS είναι η πνευμονία από πνευμονοκύστη (PCP), σε ποσοστό 40%, το σύνδρομο απίσχνασης (αδυνατίσματος) από HIV, και η οισοφαγική καντιντίαση (μυκητίαση από το μύκητα candida).[21] Οι

ευκαιριακές λοιμώξεις στις οποίες περιλαμβάνονται οι παραπάνω καταστάσεις μπορεί να προκαλούνται από βακτηρίδια, ιούς, μύκητες και παράσιτα, που σε φυσιολογικές συνθήκες ελέγχονται από ένα υγιές ανοσοποιητικό σύστημα.[21] Τα άτομα με AIDS διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν διάφορους καρκίνους, των οποίων η ανάπτυξη συνδέεται με την παρουσία ιών. Σε αυτούς συγκαταλέγονται το σάρκωμα Kaposi, ως ο πιο κοινός καρκίνος, το λέμφωμα Burkitt, το πρωτοπαθές λέμφωμα εγκεφάλου και ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας.[22] Το σάρκωμα Kaposi εμφανίζεται στο 10-20% των ανθρώπων με HIV λοίμωξη. Ο δεύτερος πιο κοινός καρκίνος είναι το λέμφωμα και ευθύνεται σχεδόν για το 16% των θανάτων στα άτομα που αναπτύσσουν AIDS, ενώ αποτελεί το πρώτο εμφανιζόμενο σημείο AIDS στο 3-4% των περιπτώσεων αυτών. Και οι δύο αυτοί καρκίνοι συσχετίζονται με τον ανθρώπινο ερπητοϊό 8.[23]

1.5 Ταξινόμηση κατά CDC-Center of Disease Control (Κέντρο ελέγχου Νοσημάτων) Ηνωμένων Πολιτειών

Το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των Ηνωμένων Πολιτειών αναβάθμισε το δικό του σύστημα ταξινόμησης για το HIV/AIDS το 2008.[24] Στο σύστημα αυτό η λοίμωξη κατατάσσεται βάσει αριθμού CD4 λεμφοκυττάρων και κλινικών συμπτωμάτων.

- Στάδιο 1: αριθμός CD4 > 500/μl και μη ύπαρξη καταστάσεων που ορίζουν το AIDS.
- Στάδιο 2: αριθμός CD4 200-500/μl και μη ύπαρξη καταστάσεων που ορίζουν το AIDS.
- Στάδιο 3: αριθμός CD4 <200/μl και παρουσία καταστάσεων που ορίζουν το AIDS.
- Άγνωστο: όταν δεν υπάρχει επαρκής πληροφόρηση για την κατάταξη σε κάποιο από τα παραπάνω στάδια.

Κλινικές διαφορές στα παιδιά με AIDS: με καθετή μετάδοση της νόσου από τη μητέρα στο έμβρυο, το 25% των παιδιών αποθνήσκει εντός του 1 έτους ζωής τους, από ταχεία ανοσοκαταστολή, με σύνηθες αίτιο την πνευμονία από Pneumonocystis carini. Σε ποσοστό 75% εμφανίζουν βαριές βακτηριακές λοιμώξεις και λοίμωξη του ΚΝΣ από τον HIV, που οδηγεί σε κινητική επιβράδυνση και νοητική υστέρηση. Τα πρωτόκολλα αντιμετώπισης της νόσου, που εμποδίζουν τη μετάδοση από μητέρα σε παιδί μπορούν να μειώσουν τα ποσοστά μόλυνσης κατά 92-99%. Τα πρωτόκολλα αυτά περιλαμβάνουν πρωταρχικά τη χρήση ενός συνδυασμού αντιρετροϊκών στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και μετά τη

γέννηση στο βρέφος. Επίσης δυνητικά περιλαμβάνουν τη διατροφή του βρέφους με μπιμπερό αντί του θηλασμού.[25]

1.6 Συνολικός αριθμός περιπτώσεων AIDS στην Ελλάδα: Ο συνολικός αριθμός των περιπτώσεων AIDS που δηλώθηκαν στην Ελλάδα μέχρι την 31η Οκτωβρίου 2008, ανέρχεται σε 2928, εκ των οποίων, 2477 (84,6%) ήταν άνδρες και 451 (15,4%) ήταν γυναίκες (Πίνακας 1). Η επέκταση των διαγνωστικών κριτηρίων το 1993 και η εισαγωγή των νέων συνδυασμένων θεραπειών (HAART) το 1996, αποτελούν σημαντικά κριτήρια στην ερμηνεία των εν λόγω αποτελεσμάτων. Έτσι η απότομη αύξηση που παρατηρείται κατά τα έτη 1993-96 αποδίδεται ως επί το πλείστον στον αυξημένο αριθμό κρουσμάτων, εξαιτίας της επέκτασης των κριτηρίων για τη διάγνωση της νόσου. Αντίθετα, η μεγάλη μείωση στην επίπτωση του AIDS, που παρατηρείται από το 1997 μέχρι το 2001, μπορεί να εξηγηθεί μέσω της εξέλιξης που παρατηρήθηκε στις νέες αντιρετροικές αγωγές. Ο αριθμός των νέων περιπτώσεων AIDS τα τελευταία έτη παραμένει χαμηλός. Η εκτίμηση για το 2008 παρουσιάζεται με την ολοκλήρωση της συλλογής των δεδομένων για το έτος (Σχήμα 1 και 2). Η επιδημιολογική μελέτη για τα έτη μετά το 1997, της πορείας των περιπτώσεων AIDS, δεν αντανακλά με ακρίβεια και επιστημονική εγκυρότητα την επίπτωση της HIV λοίμωξης. Επιπλέον, τονίζεται, ότι η παρουσίαση της διασποράς των περιπτώσεων AIDS, έγινε με συνυπολογισμό των περιπτώσεων καθυστέρησης στη δήλωση της νόσου και στηρίχθηκε σε μοντέλα στατιστικής ανάλυσης.[26, 27]

1.7 Συνολικός αριθμός περιπτώσεων AIDS στην Ευρώπη: Σύμφωνα με τα Ευρωπαϊκά δεδομένα που παρουσιάστηκαν στο Δελτίο Επιδημιολογικής Επιτήρησης της HIV/AIDS λοίμωξης στην Ελλάδα τεύχος 23, Οκτώβριος 2008, η επιτήρηση σε Ευρωπαϊκό επίπεδο πραγματοποιείται από το European Centre for Diseases Control (ECDC), σε συνεργασία με το Ευρωπαϊκό γραφείο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, μέσω του ηλεκτρονικού συστήματος TESSY. Κάθε χώρα έχει το δικό της σύστημα επιτήρησης. Συνεπώς, τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται επηρεάζονται από τον τρόπο συλλογής των δεδομένων, την πληρότητά τους, τη νομοθεσία κάθε χώρας και άλλους παράγοντες. Σε ορισμένες χώρες, εξαιτίας της πρόσφατης εφαρμογής του συστήματος επιτήρησης, η καταγραφή περιελάμβανε και περιπτώσεις που είχαν μολυνθεί στο παρελθόν και η ερμηνεία των δεδομένων τα πρώτα χρόνια είναι ενδεικτική. Η παρουσίαση των στοιχείων αφορά σε έτη μέχρι το 2006 και αναφέρεται σε περιπτώσεια από τα 27 κράτη-μέλη που

απαρτίζουν την Ευρωπαϊκή Ένωση από την 1η Ιανουαρίου του 2007. HIV: κατά την αξιολόγηση των Ευρωπακών δεδομένων για την πορεία της HIV λοίμωξης, παρατηρήθηκε ότι οι χώρες με το μεγαλύτερο αριθμό νέων HIV διαγνώσεων, για το έτος 2006, ήταν η Εσθονία, η Πορτογαλία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Η απουσία δεδομένων το 2006 για την Ισπανία και την Ιταλία, οδήγησε στην εκτίμηση υψηλότερης επίπτωσης από τη μέση επίπτωση των περιπτώσεων για την Ευρωπαϊκή Ένωση (Πίνακας 2). AIDS: Οι χώρες με τη μεγαλύτερη επίπτωση για το έτος 2006 ήταν η Πορτογαλία, η Ισπανία, η Λετονία και η Εσθονία (Πίνακας 3).[29]

1.8 Οδοί μετάδοσης HIV λοίμωξης:

1) Σεξουαλική επαφή: η σεξουαλική επαφή χωρίς λήψη προφυλακτικών μέτρων αποτελεί τον σημαντικότερο τρόπο μετάδοσης της HIV λοίμωξης παγκοσμίως.

2) Παρεντερική χορήγηση ουσιών, με μολυσματικές σύριγγες: αποτελεί σημαντικό τρόπο μετάδοσης ειδικά σε χώρες με αυξημένο ποσοστό τοξικομανών.

3) Μετάγγιση μολυσμένου αίματος ή παράγωγων αυτού: εξαιρετικά σπάνια οδός μετάδοσης, μετά την εφαρμογή νέων σύγχρονων μεθόδων ελέγχου και επεξεργασίας του αίματος ο κίνδυνος μετάδοσης υπολογίζεται σε 1:1.000.000.

4) Μεταμοσχεύσεις οργάνων: εξαιρετικά σπάνια οδός μετάδοσης, είχαν αναφερθεί ελάχιστα περιστατικά από μεταμόσχευση ήπατος, καρδιάς, νεφρών.

5) Κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο έμβρυο: υπολογίζεται στο 15-30% από οροθετικές μητέρες στα παιδιά τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το 75% αυτών των περιπτώσεων πραγματοποιείται κατά το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Η κάθετη μετάδοση έχει καταστεί σπάνια στις αναπτυγμένες χώρες λόγω της προφύλαξης με αντιρετροϊκά φάρμακα, εκλεκτική διενέργεια καισαρικής τομής και την αποφυγή του θηλασμου.

6) Τυχαίος ενοφθαλμισμός με μολυσμένο αίμα.[28, 29, 30, 31]

Στον Πίνακα 4 και τα Σχήματα 3 και 4 παρουσιάζονται τα δηλωθέντα οροθετικά HIV άτομα σε συνάρτηση με την οδό μετάδοσης τους και το φύλο τους στην Ελλάδα μέχρι και το έτος 2008.

<u>Κυτταρικά επίπεδα προσβολής HIV:</u> Ο HIV μολύνει: 1) τα CD4 κύτταρα, 2) τα T8 λεμφοκύτταρα υπό ορισμένες συνθήκες: α) μετά από αθανατοποίηση με HTLV-1 β) μετά από λοίμωξη με EBV, 3) τα

μακροφάγα μέσω CD4, FC και 4) τα πρόδρομα κύτταρα μυελού των οστών.

1.9 Εργαστηριακή διάγνωση:

1) Ανίχνευση ιικού αντιγόνου στον ορό του αίματος.

2) Ιικές πρωτεΐνες στα μολυσμένα κύτταρα που ανιχνεύονται με

α. ανοσοφθορισμό β. ανοσοϊστοχημεία

3) Αντισώματα στον ορό:

α. ELISA

β. WESTERN BLOT

γ.ανοσοφθορισμός

δ. RIBA-ραδιοανοσοκαθίζηση.

4) Καλλιέργεια.

5) Ανίχνευση προϊού-Southern Blot.

6) NAT (πυρηνικού οξέος του ιού) μέσω PCR, NASBA, LCR.

Σήμερα οι μοριακές δοκιμασίες κερδίζουν έδαφος στις μεθόδους ανίχνευσης του HIV καθώς είναι πιο ευαίσθητες από την ανίχνευση του αντιγόνου, έχουν ποσοτικό χαρακτήρα και δεν απαιτούν συνθήκες υψηλής ασφάλειας ιολογικών εργαστηρίων. Σημαντικότερες είναι οι μέθοδοι ELISA και WESTERN BLOT, καθώς η ανίχνευση των αντισωμάτων έναντι του HIV απαιτεί μια δοκιμασία διαλογής και μία επιβεβαιωτική δοκιμασία.[32]

ELISA: ανοσοενζυμική μέθοδος με την οποία ανιχνεύονται αντισώματα IgG, IgA, IgM έναντι όλων των τύπων και υποτύπων του ιού στον ορό ή το πλάσμα. Η ευαισθησία και ειδικότητα αγγίζει το 99,8% και η εξέταση πρέπει να πραγματοποιείται 3-4 εβδομάδες μετά την πρωτολοίμωξη. Ψευδώς θετικές δοκιμασίες ELISA είναι σπάνιες ενώ ψευδώς αρνητικές παρατηρούνται κατά την περίοδο 10-12 μέρες από την πρωτολοίμωξη σε περίπτωση αγγαμασφαιριναιμία, νεοπλασία- χημειοθεραπεία και σπανιότατες περιπτώσεις σιωπηρής ανοσολογικά HIV λοίμωξης.[35]

WESTERN BLOT: εφαρμόζεται σε δείγματα θετικά με τις δοκιμασίες διαλογής, βασίζεται στην ηλεκτοφόρηση ιικών πρωτεϊνών σε πολυακριλαμίδη, μεταφορά σε φύλλα νετροκυτταρίνης με τη βοήθεια ηλεκτρικού πεδίου και στην ανίχνευση των διαφόρων πρωτεϊνών μετά από καθίζησή τους με τον υπό εξέταση ορό. Το αποτέλεσμα της WESTERN BLOT είναι είτε θετικό είτε αρνητικό ή απροσδιόριστο. Ως θετικό χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη των γλυκοπρωτεϊνών Gp 41 και

120-160 ή μιας εκ των δύο σε συνδυασμό πάντα με αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης p24.[33]

Διάγνωση σε ειδικές καταστάσεις:

Α) Νεογνά οροθετικών μητέρων: τα βρέφη για 12-15 μήνες μετά τον τοκετό, με μητέρες οροθετικές στην HIV λοίμωξη, θεωρούνται οροθετικά, καθώς προηγήθηκε δίοδος μητρικών αντισωμάτων δια μέσου του πλακούντα κατά την 30η εβδομάδα της κυήσεως. Εάν το βρέφος δεν έχει μολυνθεί οι ορολογικές εξετάσεις θα βγούν αρνητικές. Η μέθοδος εκλογής ανίχνευσης του HIV στα βρέφη είναι η PCR, η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης όπου διενεργούνται δύο δοκιμασίες PCR, 1η μεταξύ 1-4ου μήνα της ζωής και 2η μετά τον 4ο μήνα. Εάν και οι δύο δοκιμασίες είναι αρνητικές συνεπάγεται μη κάθετη μετάδοση της HIV λοίμωξης.[25, 34]

Β) Μετά από επαγγελματική έκθεση: απαιτείται άμεση διενέργεια ορολογικών εξετάσεων τόσο στο άτομο που αποτελεί πιθανή πηγή μόλυνσης, όσο και στον επαγγελματία υγείας. Οι άμεσες μέθοδοι ανίχνευσης του HIV περιλαμβάνουν την απομόνωση του μετά από κυτταροκαλλιέργεια και την ανίχνευση του ιικού αντιγόνου p24. Καμία ταχεία, ποιοτική δοκιμασία δεν είναι εγκεκριμένη για διάγνωση του HIV-2 και το αρνητικό ή θετικό αποτέλεσμα απαιτεί πιστοποίηση από ELISA και WESTERN BLOT.[25, 19, 37]

Η διάγνωση της πρώιμης HIV λοίμωξης, πριν συμβεί η ορομετατροπή, γίνεται με τη μέτρηση του HIV RNA (γονιδίωμα ή γενετικό υλικό του HIV ή ιικό φορτίο του HIV) με τη μέθοδο PCR (Polymerase Chain Reaction) ή του αντιγόνου p24 (πρωτεϊκό συστατικό της επιφάνειας του σωματιδίου του HIV). Θετικά αποτελέσματα που λαμβάνονται είτε με μέτρηση αντισωμάτων είτε με PCR, επιβεβαιώνονται είτε με δεύτερη εξέταση για διαφορετικό αντίσωμα είτε με δεύτερη PCR. Τα τεστ αντισωμάτων σε παιδιά κάτω των 18 μηνών είναι τυπικά ανακριβή λόγω της παρουσίας μητρικών αντισωμάτων.[35] Έτσι σε αυτή την περίπτωση η διάγνωση της λοίμωξης μπορεί να γίνει μόνο με PCR για HIV RNA ή DNA (μεταγραμμένο HIV RNA) ή μέσω εξέτασης για το αντιγόνο p24.[19, 37, 38]

1.10 Στόχοι της θεραπείας για τον HIV: Τα φάρμακα για τον HIV, ή αντιρετροϊκά (ARV) φάρμακα, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ιού HIV, δεν μπορούν να θεραπεύσουν τη νόσο, αλλά

μπορούν να εμποδίσουν τον πολλαπλασιασμό ή αναπαραγωγή του ιού, κάτι που γίνεται με μεγάλη ευκολία.

Η φαρμακευτική αγωγή για τον HIV έχει τους εξής κύριους στόχους:

- Να παρατείνει το προσδόκιμο επιβίωσης και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής.
- Να αποτρέψει την εξέλιξη του HIV.
- Να μειώσει το ιικό φορτίο (το ποσόν του ιού HIV στο αίμα) σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα (κάτω από 50 αντίγραφα/ml), για όσο το δυνατόν μακρύτερο χρονικό διάστημα.
- Να περιορίσει την ανάπτυξη αντοχής, κατάσταση στην οποία ο ιός δεν ανταποκρίνεται πλέον στα ARV φάρμακα.
- Να αποκαταστήσει και να διατηρήσει το ανοσιακό (αμυντικό) σύστημα σε φυσιολογικά επίπεδα.
- Να διατηρήσει τον αριθμό των CD4 κυττάρων σε φυσιολογικά όρια ή να τον αυξήσει, αν ο αριθμός είναι πολύ χαμηλός.
- Να ενισχύσει την άμυνα έναντι των άλλων λοιμώξεων.
- Να μειώσει την μετάδοση του HIV σε άλλα άτομα. Ακόμη και μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο στο πλάσμα δεν σημαίνει απαραίτητα ότι ο ιός δεν μπορεί να υπάρχει σε άλλα υγρά του σώματος.

1.11 Αντιρετροϊκή αγωγή: Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, οι Ευρωπαϊκές οδηγίες και οι Ηνωμένες Πολιτείες συνιστούν αντιρετροϊκή αγωγή σε όλους τους έφηβους, ενήλικες και έγκυες γυναίκες που έχουν αριθμό CD4<350 (λιγότερο από 350) κύτταρα ανά μl αίματος ή έχουν συμπτώματα ανεξαρτήτως του αριθμού των CD4.[19, 36, 37] Η άποψη αυτή υποστηρίζεται από το γεγονός ότι η έναρξη της θεραπείας στο επίπεδο αυτό μειώνει τον κίνδυνο θανάτου. Οι Ηνωμένες Πολιτείες επιπρόσθετα συνιστούν την αγωγή σε όλα τα HIV οροθετικά άτομα, ασχέτως αριθμού CD4 ή συμπτωμάτων, η συγκεκριμένη σύσταση όμως γίνεται με επιφύλαξη στα άτομα με υψηλότερους (των 350) αριθμούς CD4.[38] Επίσης ο Π.Ο.Υ συνιστά θεραπεία σε όσους έχουν συλλοίμωξη με φυματίωση και στα άτομα που έχουν ταυτόχρονα χρόνια ενεργή ηπατίτιδα Β.[19] Από τη στιγμή που η θεραπεία ξεκινήσει συνιστάται να συνεχίζεται χωρίς διακοπή. Πολλοί άνθρωποι διαγιγνώσκονται μόνο αφότου παρέλθει ο χρόνος που η θεραπεία θα έπρεπε ιδανικά να είχε ξεκινήσει. Βασικές αρχές της θεραπευτικής προσέγγισης είναι το χορηγούμενο σχήμα να έχει τις λιγότερες δυνατές παρενέργειες και η λήψη των φαρμάκων να γίνεται μια φορά τη μέρα,

ώστε να επιτυγχάνεται καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών για τον περιορισμό της ανάπτυξης αντοχής.[39]

Κατηγορίες φαρμάκων: Υπάρχουν 6 κατηγορίες φαρμάκων για την αντιμετώπιση του HIV. Κάθε κατηγορία προσδιορίζεται ανάλογα με τον τρόπο που προσβάλλει τον ιό.[40] Στη συνέχεια παρουσιάζονται ανά κατηγορία.

Κατηγορία	Δράση
1. Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (Nucleoside reverse transcriptase inhibitors -NRTIs), γνωστοί και ως «νουκλεοσίδια», νουκλεοσιδικά ανάλογα ή βάση της θεραπείας	Η παλαιότερη κατηγορία αντιρετροϊκών (ARV) φαρμάκων , οι NRTIs εμποδίζουν την δυνατότητα του HIV να αντιγράφει το DNA ενός κυττάρου, που είναι ο μηχανισμός τον οποίο ο ιός χρησιμοποιεί για να πολλαπλασιάζεται.
2. Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors - NNRTIs)	Οι NNRTIs αναστέλλουν τη λειτουργία της ίδιας πρωτεΐνης με τους NRTI, αλλά είναι χημικά διαφορετικοί. Αντοχή εμφανίζεται γρήγορα σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων αν δεν χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με ένα NRTI.
3. Αναστολείς της πρωτεάσης (Protease inhibitors - PIs)	Οι PIs αναστέλλουν την πρωτεάση, ένα ένζυμο που ο ιός HIV χρειάζεται για να πολλαπλασιασθεί. Σαν κατηγορία οι PIs είναι σχετικά καλά ανεκτοί. Το γεγονός ότι οι PIs είναι καλά ανεκτοί δεν θα έπρεπε να αναφερθεί εδώ. Μερικά από τα φάρμακα των άλλων κατηγοριών είναι επίσης σχετικά καλά ανεκτά αλλά αυτό δεν αναφέρθηκε.

4. Αναστολείς της σύντηξης (Fusion inhibitors - FIs)	Οι FIs εμποδίζουν τον HIV να εισέλθει στα υγιή κύτταρα του σώματος. Αυτό το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με ένεση.
5. Αναστολείς ενσωματάσης (integrase inhibitors)	Μια από τις νεώτερες κατηγορίες αντιρετροϊκών φαρμάκων. Τα φάρμακα αυτά εμποδίζουν την ενσωμάτωση του γεννητικού υλικού του ιού στο γεννητικό υλικό του κυττάρου, εμποδίζοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό του ιού.
6. CCR5 inhibitors	Μια από τις νεώτερες κατηγορίες αντιρετροϊκών φαρμάκων. Τα φάρμακα αυτά εμποδίζουν την είσοδο του ιού στα κύτταρα , εμποδίζοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό του ιού.

Συνδυαστική θεραπεία: Η θεραπεία για τον HIV περιλαμβάνει συνήθως 3 ή περισσότερα φάρμακα από τις κατηγορίες που περιγράφηκαν παραπάνω. Ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων έχει σκοπό να εμποδίσει τον πολλαπλασιασμό του ιού, με όσο το δυνατόν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και μικρό αριθμό χαπιών.[40] Οι συνδυασμοί αυτοί αναφέρονται σαν HAART, αντιρετροϊκή θεραπεία μεγάλης αποτελεσματικότητας. Η Διεθνής Εταιρεία για το AIDS (International AIDS Society) προτείνει τους ακόλουθους δυνατούς συνδυασμούς φαρμάκων για την αρχική θεραπεία του HIV:

2 NRTIs + 1 PI με ritonavir (για φαρμακοενίσχυση)

2 NRTIs + 1 NNRTI

Παράγοντες όπως η μη συμμόρφωση, η αντοχή στα φάρμακα, και οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών, μπορούν να προκαλέσουν αποτυχία του θεραπευτικού σχήματος της HAART.[40, 42]

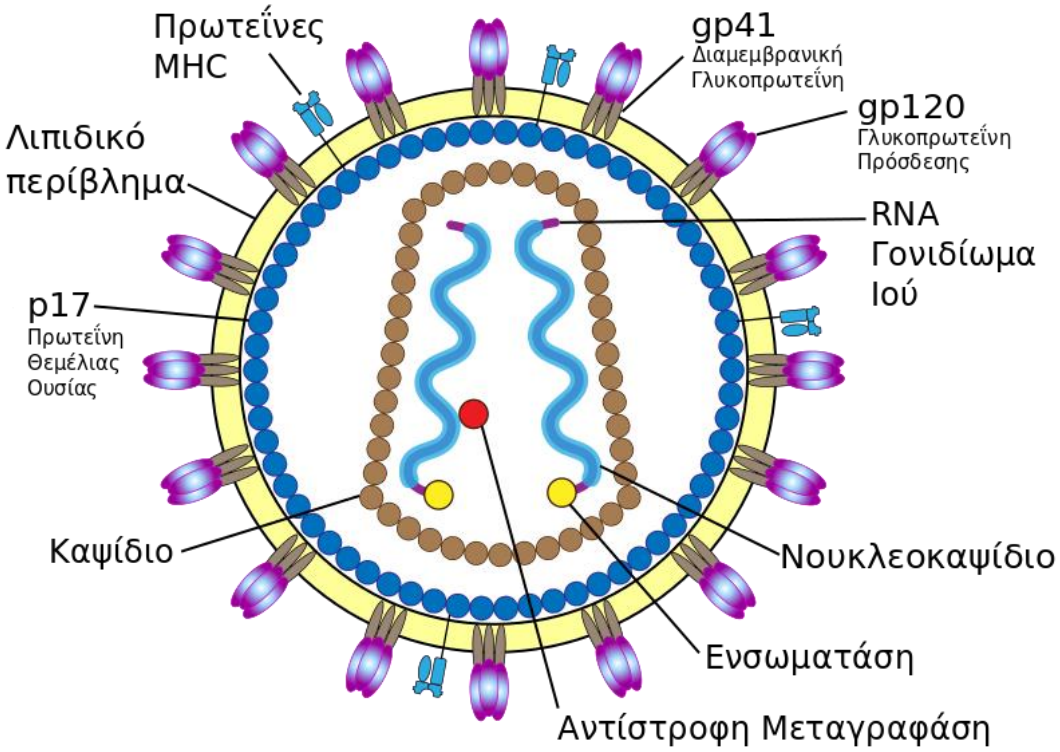
Παρακολούθηση των ασθενών: πραγματοποιείται μέσω της καταγραφής και της αξιολόγησης των δεικτών αποτελεσματικότητας της θεραπείας.[41] Βασικοί δείκτες είναι:

Α) Ο αριθμός των CD4 κυττάρων: η άνοδος τους σε επίπεδο άνω 200κυτ/μl θεωρείται ως όριο για περιορισμό του κινδύνου καιροσκοπικών λοιμώξεων, με ιδανικό επίπεδο 500 κυτ/μl.

Β) Η πτώση του ιικού φορτίου στο πλάσμα σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα (50 copies/ml), που πρέπει να επιτευχθεί σε διάστημα 6 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας. Η ελάττωση πολλαπλασιασμού του ιού περιορίζει και την πιθανότητα ανάπτυξη αντοχής.

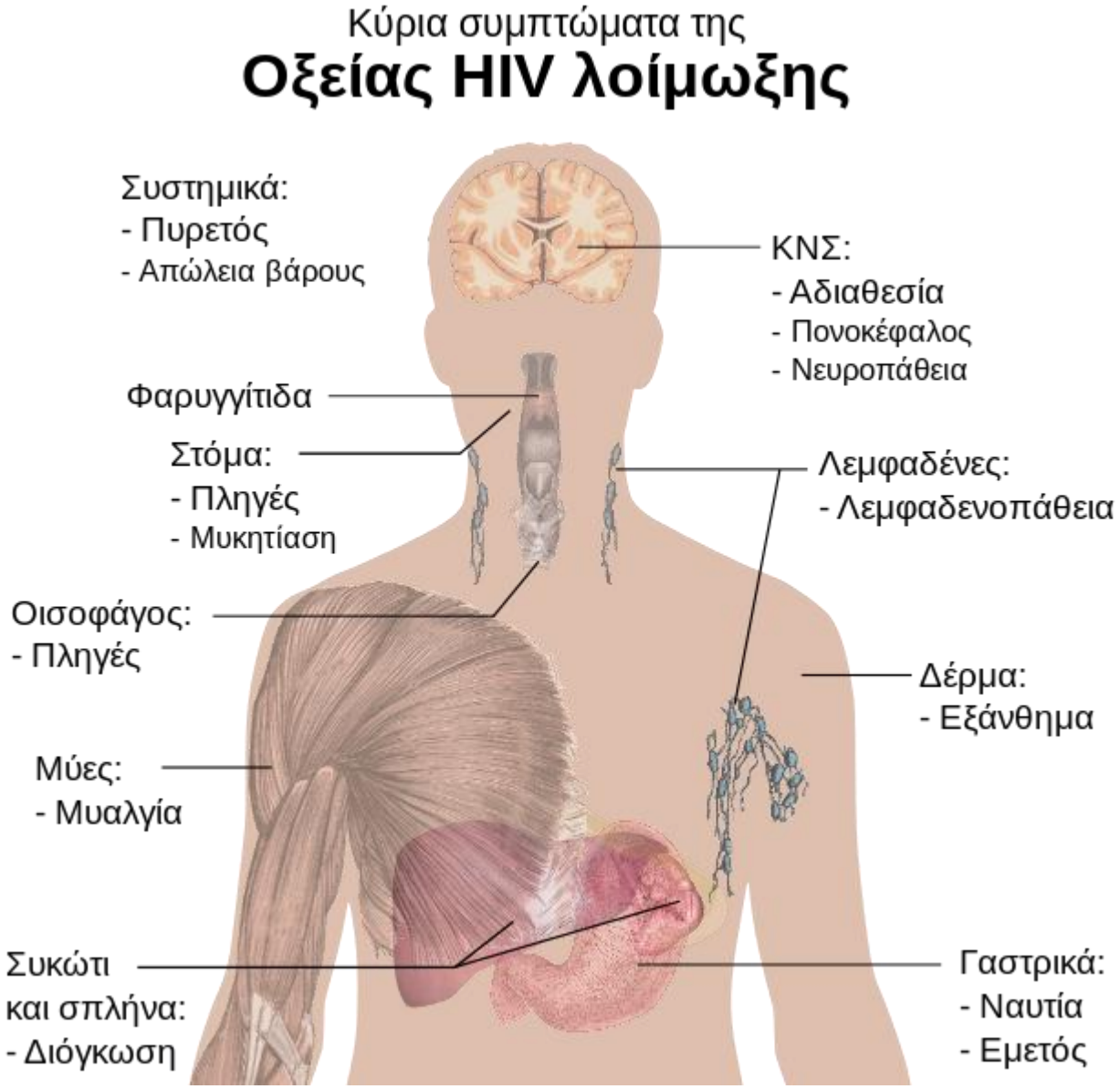
Γ) Γονοτυπικός, φαινοτυπικός έλεγχος της αντοχής του ιού στα διάφορα φάρμακα και η μέτρηση των επιπέδων των φαρμάκων στο αίμα.

Εικόνα 1. Απλοποιημένο διάγραμμα του ιού HIV.[42]
(wikimedia.org/wiki/File:HIV_Virion-el.svg)



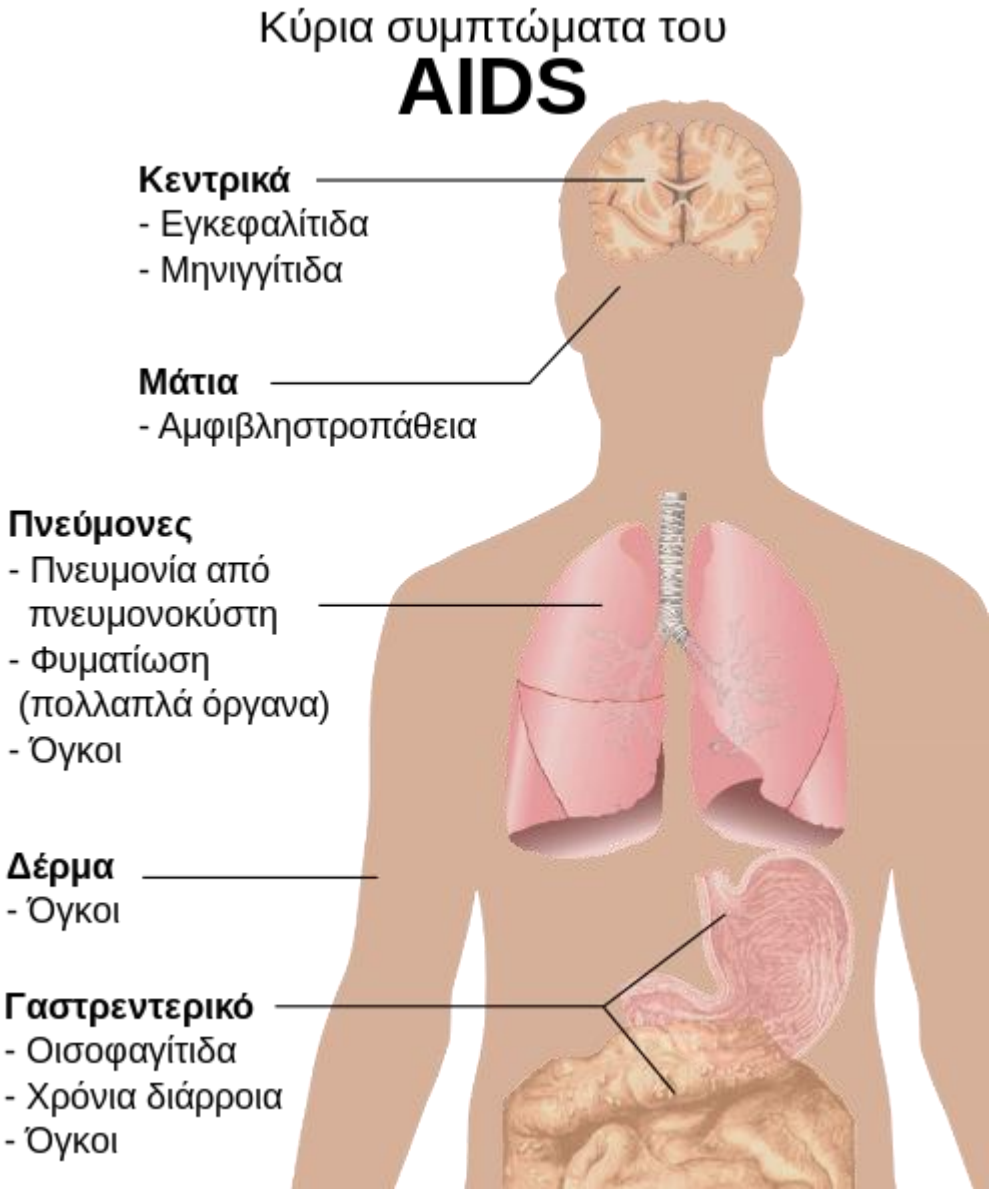
Εικόνα 2. Κύρια συμπτώματα της οξείας HIV λοίμωξης.[43]

Οξεία λοίμωξη



Εικονα 3. Κύρια συμπτώματα του AIDS.[44]

AIDS



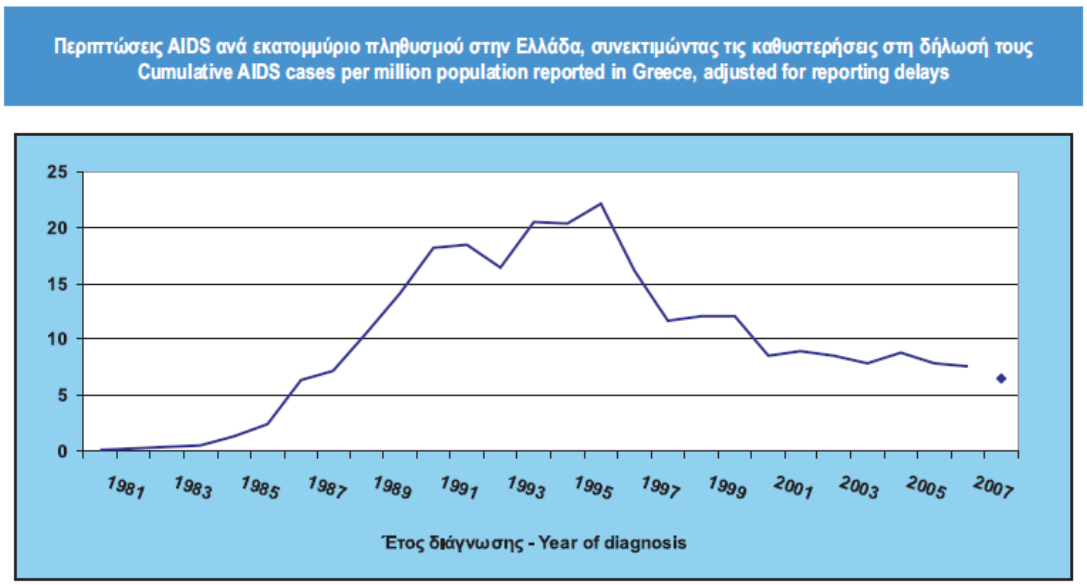
Πίνακας 1[29]

Περιπτώσεις AIDS κατά έτος διάγνωσης και κατά φύλο στην Ελλάδα μέχρι 31/10/2008
Cumulative AIDS cases by year of diagnosis and gender reported in Greece by 31/10/2008

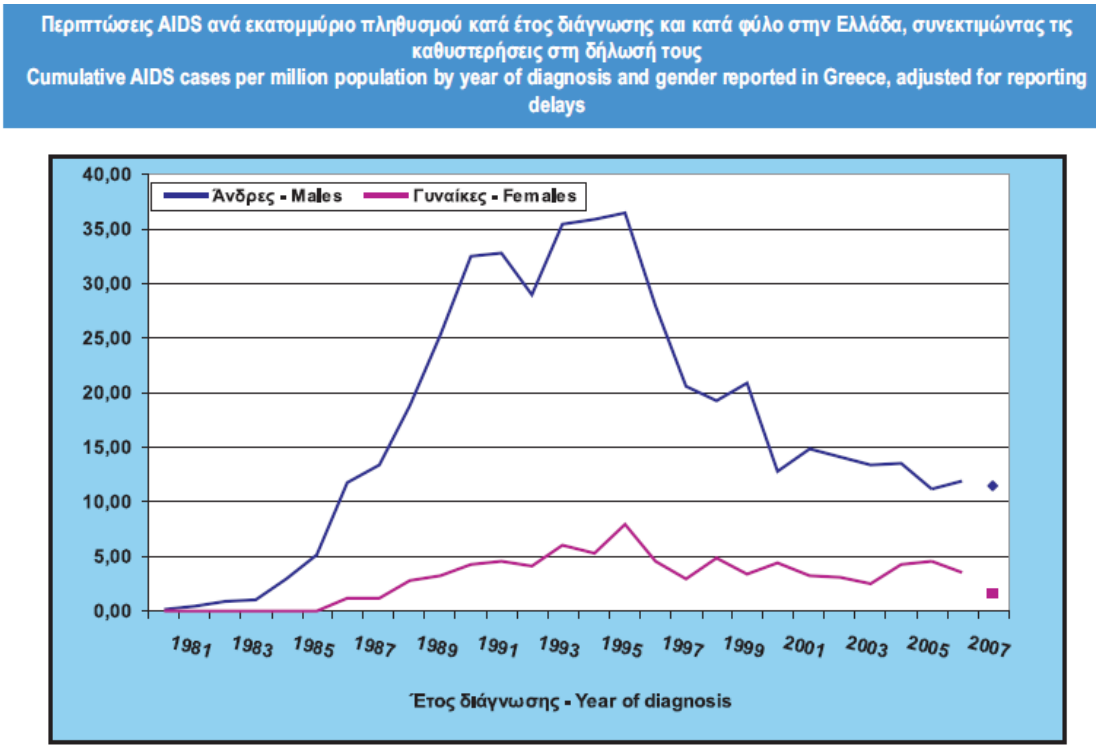
Έτος διάγνωσης Year of diagnosis	Άνδρες - Males		Γυναίκες - Females		Σύνολο - Total	Συχνότητα * Rate*
	N	(%)	N	(%)	N	
1981	1	(100,0)	0	(0,0)	1	0,10
1982	2	(100,0)	0	(0,0)	2	0,20
1983	4	(100,0)	0	(0,0)	4	0,41
1984	5	(100,0)	0	(0,0)	5	0,51
1985	14	(100,0)	0	(0,0)	14	1,41
1986	25	(100,0)	0	(0,0)	25	2,51
1987	58	(90,6)	6	(9,4)	64	6,41
1988	66	(91,7)	6	(8,3)	72	7,19
1989	93	(86,9)	14	(13,1)	107	10,64
1990	126	(88,1)	17	(11,9)	143	14,13
1991	163	(88,1)	22	(11,9)	185	18,15
1992	167	(87,4)	24	(12,6)	191	18,51
1993	149	(87,1)	22	(12,9)	171	16,41
1994	184	(85,2)	32	(14,8)	216	20,55
1995	188	(87,0)	28	(13,0)	216	20,39
1996	193	(81,8)	43	(18,2)	236	22,11
1997	149	(85,6)	25	(14,4)	174	16,19
1998	110	(87,3)	16	(12,7)	126	11,66
1999	104	(79,4)	27	(20,6)	131	12,06
2000	113	(85,6)	19	(14,4)	132	12,11
2001	69	(74,2)	24	(25,8)	93	8,51
2002	81	(81,8)	18	(18,2)	99	9,03
2003	77	(81,9)	17	(18,1)	94	8,54
2004	73	(83,9)	14	(16,1)	87	7,88
2005	74	(75,5)	24	(24,5)	98	8,84
2006	61	(70,9)	25	(29,1)	86	7,73
2007	64	(77,1)	19	(22,9)	83	7,43
31/10/2008	64	(87,7)	9	(12,3)	73	6,51
Σύνολο - Total	**2477**	**(84,6)**	**451**	**(15,4)**	**2928**	

** ανά εκατομμύριο πληθυσμού* **per million population*

Σχήμα1[29]



Σχήμα 2[29]



Πίνακας 2[29]

Δηλωθέντα HIV οροθετικά άτομα, ανά χώρα-μέλος της Ευρωπαϊκής Ένωσης και έτος δήλωσης (ανά εκατομμύριο πληθυσμού) Reported HIV infections by country (member of the European Union) and year of report (per million population)								
Χώρα	Έτος - Year							Country
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	
Αυστρία	52,9	49,6	54,4	51,9	57,5	55,3	53,0	Austria
Βέλγιο	92,4	93,5	95,8	101,4	96,3	103,1	95,3	Belgium
Δανία	47,8	59,9	54,3	48,0	56,9	52,1	45,0	Denmark
Φιλανδία	28,0	24,5	24,8	25,5	24,4	26,3	37,1	Finland
Γαλλία	-	-	-	-	88,5	98,6	91,9	France
Γερμανία	20,5	15,9	22,6	23,0	27,1	29,4	32,9	Germany
Ιρλανδία	76,3	77,4	92,6	99,6	87,3	76,7	80,0	Ireland
Ιταλία	-	-	86,0	81,9	84,6	74,4	-	Italy
Λουξεμβούργο	98,8	92,9	73,8	103,7	130,7	135,5	118,9	Luxemburg
Μάλτα	-	-	-	-	42,5	47,3	71,9	Malta
Ολλανδία	22,9	35,8	209,2	97,7	81,2	78,9	65,4	Netherlands
Πορτογαλία	393,8	231,9	239,5	216,0	266,7	248,9	205,0	Portugal
Ισπανία	-	-	-	81,3	80,0	68,8	-	Spain
Σουηδία	27,3	30,3	31,1	40,5	47,8	43,2	41,6	Sweden
Ην. Βασίλειο	55,1	70,3	99,9	116,1	120,9	140,9	148,8	Un. Kingdom
Βουλγαρία	6,1	5,0	5,5	8,0	6,4	10,7	11,9	Bulgary
Κύπρος	36,9	27,6	19,8	29,4	30,3	52,7	40,3	Cyprus
Τσεχία	5,6	5,0	4,9	6,0	7,4	8,8	9,1	Czech Republic
Ουγγαρία	4,7	8,0	7,7	6,2	7,4	10,5	8,0	Hungary
Πολωνία	16,3	14,6	14,9	15,8	17,0	17,0	19,5	Poland
Ρουμανία	13,1	20,0	15,3	11,2	13,4	9,4	8,3	Romania
Σλοβακία	3,5	1,5	2,0	2,4	2,8	3,9	5,0	Slovakia
Σλοβενία	6,6	8,1	11,2	7,1	12,7	18,3	17,3	Slovenia
Εσθονία	285,3	1086,4	666,8	626,3	556,5	467,0	504,2	Estonia
Λετονία	196,4	342,4	231,4	172,9	139,3	129,6	130,3	Latvia
Λιθουανία	18,6	20,7	114,5	31,8	39,2	35,0	29,3	Lithouania
Ελλάδα	44,8	37,1	35,8	39,4	40,3	50,7	51,1	Greece

Πίνακας 3[29]

Περιπτώσεις AIDS ανά χώρα-μέλος της Ευρωπαϊκής Ένωσης και έτος διάγνωσης συνεκτιμώντας τις καθυστερήσεις στη δήλωση (ανά εκατομμύριο πληθυσμού)

AIDS cases by country (member of the European Union) and year of diagnosis adjusted for reporting delays (per million population)

Χώρα	Έτος - Year							Country
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	
Αυστρία	10,5	11,2	11,6	6,1	8,8	7,3	7,2	Austria
Βέλγιο	14,1	13,6	12,8	12,1	11,9	14,5	9,5	Belgium
Δανία	10,9	13,2	8,2	7,2	11,0	8,3	9,1	Denmark
Φιλανδία	3,3	3,7	3,8	4,8	3,6	5,0	8,2	Finland
Γαλλία	28,5	27,4	26,6	23,7	22,2	21,1	16,3	France
Γερμανία	9,5	8,7	7,9	7,8	8,1	7,6	4,4	Germany
Ιρλανδία	3,4	6,7	8,9	9,7	10,9	11,8	5,8	Ireland
Ιταλία	33,8	31,4	30,3	29,6	27,8	25,8	19,4	Italy
Λουξεμβούργο	23,0	9,1	2,2	17,7	26,1	17,2	19,4	Luxemburg
Μάλτα	7,7	0,0	10,1	5,0	2,5	7,5	9,9	Malta
Ολλανδία	15,7	16,1	18,4	17,4	17,3	19,3	11,5	Netherlands
Πορτογαλία	98,9	97,1	97,2	86,1	75,4	72,7	65,8	Portugal
Ισπανία	70,0	59,9	54,5	52,8	47,6	40,7	35,0	Spain
Σουηδία	6,9	5,6	6,8	5,9	7,3	5,3	6,4	Sweden
Ην. Βασίλειο	14,2	12,5	15,0	15,6	14,8	13,9	14,3	Un. Kingdom
Βουλγαρία	2,0	1,8	1,6	1,9	2,6	2,5	2,2	Bulgary
Κύπρος	14,0	5,0	5,0	6,1	2,4	3,6	3,6	Cyprus
Τσεχία	1,4	0,7	0,8	0,8	1,3	1,1	1,3	Czech Republic
Ουγγαρία	2,6	2,0	2,6	2,6	2,3	3,3	2,2	Hungary
Πολωνία	3,2	3,4	3,2	3,7	4,6	3,9	3,0	Poland
Ρουμανία	29,9	20,7	15,6	16,6	14,1	14,1	9,8	Romania
Σλοβακία	0,9	0,9	0,4	0,4	0,4	0,6	0,7	Slovakia
Σλοβενία	3,6	2,5	1,5	3,0	5,1	5,1	2,5	Slovenia
Εσθονία	2,2	1,5	4,5	7,5	21,7	21,8	24,2	Estonia
Λετονία	9,7	17,0	23,9	32,2	32,8	32,7	26,5	Latvia
Λιθουανία	2,0	2,9	2,6	2,6	6,1	2,9	8,0	Lithouania
Ελλάδα	11,9	8,4	9,0	8,5	7,9	9,1	8,2	Greece

Πίνακας 4[29]

Συνολικά δηλωθέντα HIV οροθετικά άτομα κατά κατηγορία μετάδοσης και κατά φύλο στην Ελλάδα μέχρι 31/10/2008

HIV infections by transmission group and gender reported in Greece by 31/10/2008

Κατηγορία μετάδοσης	Άνδρες - Males		Γυναίκες - Females		Σύνολο* - Total*		Transmission group
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Ομο/αμφιφυλόφιλοι	4252	(57,4)	-	-	4252	(46,1)	Men who have sex with men (MSM)
Χρήστες Ενδοφλέβιων Ναρκωτικών	248	(3,3)	69	(3,9)	317	(3,4)	Injecting Drug Users (IDUs)
Πολυμεταγγιζόμενοι-ες με παράγωγα αίματος	219	(3,0)	15	(0,8)	234	(2,5)	Haemophiliacs/Coagulation disorder
Μεταγγισθέντες-είσες	57	(0,8)	40	(2,3)	97	(1,1)	Transfusion recipients
Ετεροφυλόφιλοι-ες	931	(12,6)	1180	(66,6)	2118	(22,9)	Heterosexuals
Κάθετη μετάδοση	30	(0,4)	26	(1,5)	57	(0,6)	Mother to child
Ακαθόριστοι-ες	1672	(22,6)	442	(24,9)	2154	(23,3)	Undetermined
Σύνολο	**7409**	**(100,0)**	**1772**	**(100,0)**	**9229**	**(100,0))**	**Total**

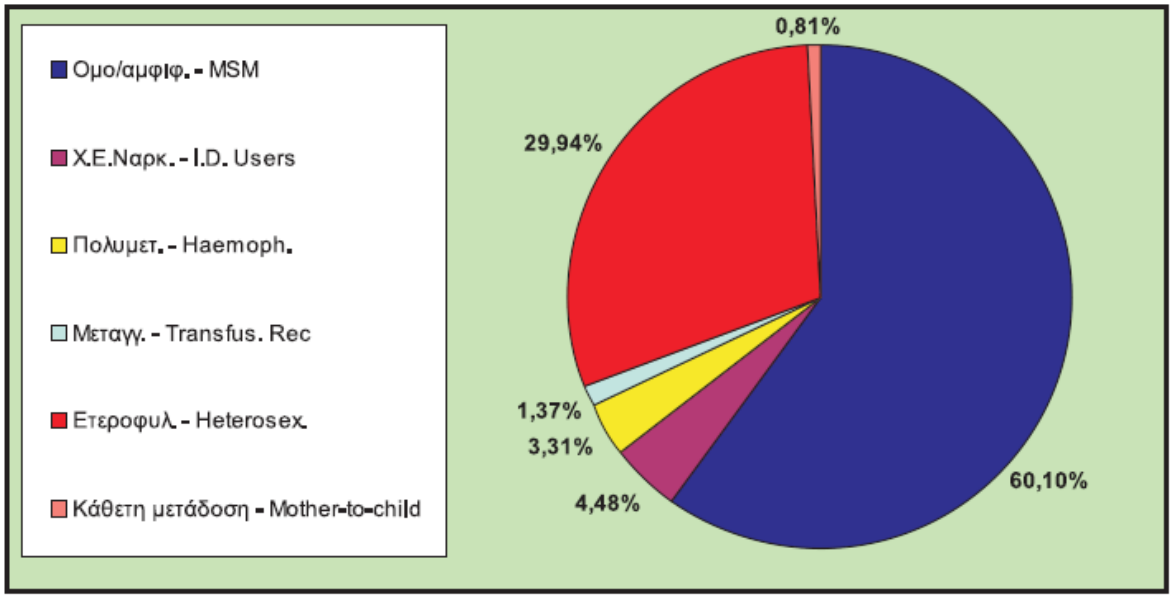
** Περιλαμβάνει και τα περιστατικά των οποίων το φύλο είναι άγνωστο*

** Including cases of unknown gender*

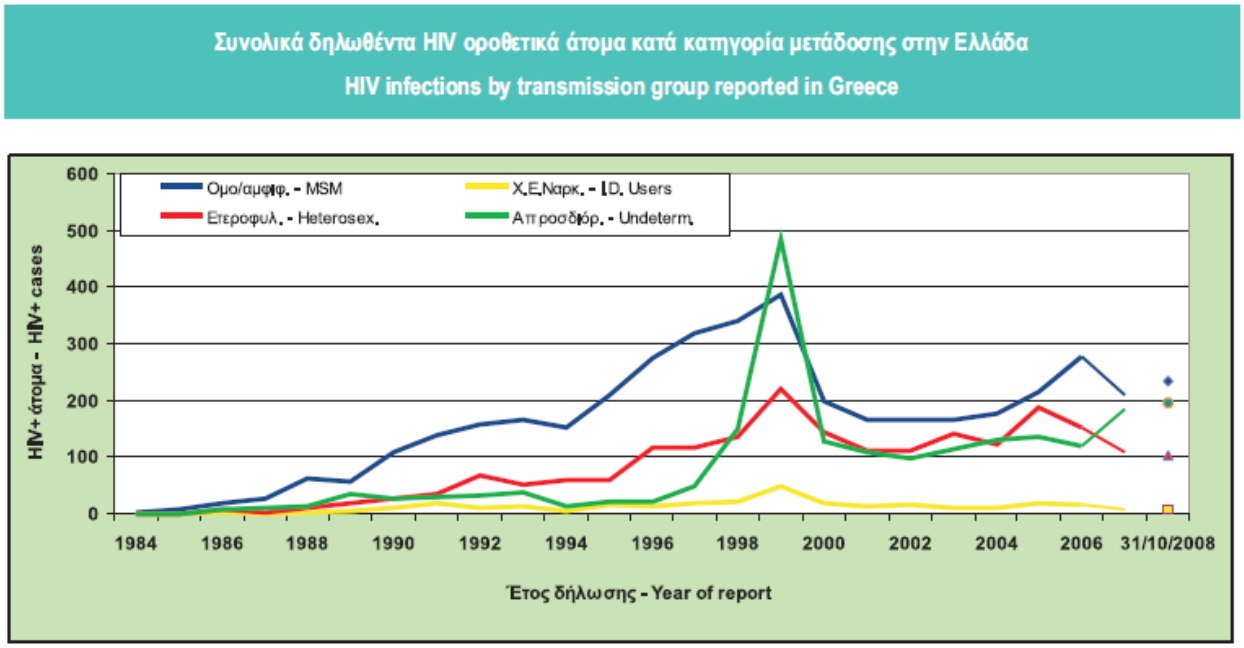
Σχήμα 3[29]

Συνολικά δηλωθέντα HIV οροθετικά άτομα κατά κατηγορία μετάδοσης (δεν περιλαμβάνονται άτομα στα οποία δεν έχει προσδιοριστεί ο τρόπος μετάδοσης) στην Ελλάδα μέχρι 31/10/2008

HIV infections by transmission group (excluding cases not classified in a transmission group) reported in Greece by 31/10/2008



Σχήμα 4[29]


Συνολικά δηλωθέντα HIV οροθετικά άτομα κατά κατηγορία μετάδοσης στην Ελλάδα
HIV infections by transmission group reported in Greece
Ομο/αμφιφ. - MSM
Χ.Ε.Ναρκ. - I.D. Users
Ετεροφυλ. - Heterosex.
Απροσδιόρ. - Undeterm.
HIV+ άτομα - HIV+ cases
600
500
400
300
200
100
0
1984
1986
1988
1990
1992
1994
1996
1998
2000
2002
2004
2006
31/10/2008
Έτος δήλωσης - Year of report

Οι ιοί της Ηπατίτιδας

Ιογενής ηπατίτιδα: Χαρακτηρίζεται η βλάβη των ηπατικών κυττάρων, που οφείλεται στους ιούς, με κυριότερους τους A, B, C, D, E, G καθώς και ομάδες ιών όπως οι ερπητοιοί, αρμποϊοί, ο ιός της ερυθράς, αδενοιοί, εντεροϊοί, RNAιοί, ιός Ebola. Οι ηπατίτιδες στις οποίες πραγματοποιείται διεξοδική αναφορά είναι, η ηπατίτιδα Β, η ηπατίτιδα C και η ηπατίτιδα A.

2. ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

2.1 Επιδημιολογία: Η ηπατίτιδα Β εντοπίζεται από την εποχή του Ιπποκράτη και τους βαβυλωνιακούς παπύρους του 5^{ο} π.Χ. αιώνα. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 1/3 του πληθυσμού στη Γη έχει μολυνθεί από τον ιό και ποσοστό περίπου 5% του πληθυσμού πάσχει από χρόνια λοίμωξη.[45] Πρόκειται για μία δυνητικά επικίνδυνη ασθένεια, η οποία εμφανίζει διακυμάνσεις σε ότι αφορά στη σοβαρότητά της, από την ήπια μορφή που διαρκεί λίγες ημέρες (ονομάζεται οξεία φάση), έως τη σοβαρή μακροχρόνια μορφή (που ονομάζεται χρόνια φάση). Ασθενείς με χρόνια λοίμωξη παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης του ήπατος και Ηπατοκυτταρικού Καρκίνου (ΗΚΚ).[46] Περισσότεροι από το 1/4 των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β θνήσκουν από νόσο του ήπατος, ενώ υπολογίζεται ότι 500.000 με 1,2 εκατομμύρια ασθενείς πεθαίνουν ετησίως εξαιτίας της λοίμωξης.[47] Η παρασκευή εμβολίων βοήθησε στον έλεγχο της νόσου, ιδιαίτερα σε περιοχές υψηλής ενδημικότητας του ιού.[48] Ο επιπολασμός στην Ελλάδα εκτιμάται ότι είναι 2-8%, σύμφωνα με τα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.

2.2 Μορφολογία-Τρόπος δράσης: Ο ιός της ηπατίτιδας Β είναι DNA ιός, ανήκει στους Hepadna-ιούς και καλύπτεται από πρωτεϊνικό περίβλημα, που αποτελείται από την πρωτεΐνη επιφανείας με τον αντιγονικό επίτοπο HbsAg και τις πρωτεΐνες προ-S1 και προ-S2. Ο νουκλεοκαψιδικός πυρήνας αποτελείται από το DNA του ιού, την πολυμεράση και την πυρηνική πρωτεΐνη c με επίτοπο HbcAg. Διαθέτει 4 ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης που κωδικοποιούν για το έλυτρο, το νουκλεοκαψίδιο, την πολυμεράση και την πρωτεΐνη X (ένα υπερενεργό μόριο που αυξάνει τη μεταγραφική δύναμη του γενώματος του ιού). Τα αντίστοιχα κωδικοποιά γονίδια είναι τα pre-S, C, P,X. Μετά την είσοδο

του ιού στο ηπατοκύτταρο απελευθερώνεται από την κάψα του πυρήνα το HBV DNA και μεταφέρεται στον πυρήνα του κυττάρου ξενιστή, όπου μετατρέπεται σε υπερελικωμένο DNA (cccDNA), το οποίο αποτελεί τη μήτρα για τη μετάφραση του ιικού γονιδιώματος σε 4 RNA προϊόντα (αγγελιοφόρα). Μετά τη μεταγραφή, το RNA μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα. Μέσα στο καψίδιο γίνεται η σύνθεση της αρνητικής αλυσίδας, από την ιική πολυμεράση (με αντίστροφη μεταγραφή) και ακολουθεί και η σύνθεση της θετικής αλυσίδας με μήτρα την αρνητική. Η τελική πρωτεΐνη πυροδοτεί την έναρξη της αντίστροφης μεταγραφής του προγονιδιακού RNA.

Ο πολλαπλασιασμός του ιού είναι ιδιαίτερα ταχύς, με χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα 24 ώρες-3 ημέρες, ιικό φορτίο 2x1,011 γονιδιώματα και ημερήσια παραγωγή σε άτομα HBeAg(+) τα 6x1,011 γονιδιώματα/ημέρα. Διακρίνονται 8 γονότυποι του HBV (A-H). Η γεωγραφική κατανομή που παρουσιάζουν είναι η εξής: A (Βόρεια Ευρώπη, Αφρική), B (Ασία, Ιαπωνία, Κίνα), C (Ασία), D (Νότια Ευρώπη, Ρωσία, Μέση Ανατολή, Ινδία), E (Κεντρική Αφρική), F (Νότια και Κεντρική Αμερική), G (αναμένεται να καθοριστεί), H (Κεντρική Αμερική).[49] Οι 4 πιο σημαντικοί γονότυποι A,B,C,D παρουσιάζουν επιπολασμό 1,2%, 41%, 52,5%, και 4,3% αντίστοιχα.

Η ενδημικότητα του ιού παρουσιάζει ποικίλη γεωγραφική κατανομή.[50] Υψηλή θεωρείται στις περιοχές εκείνες στις οποίες ο επιπολασμός του ιού είναι >8%. Τέτοιες περιοχές είναι η Κίνα, η ΝΑ Ασία, η Μέση Ανατολή, η κεντρική Αφρική, περιοχές του Αμαζονίου και η Αλάσκα. Στις περιοχές αυτές ορολογικοί δείκτες λοίμωξης ανευρίσκονται σε ποσοστό 70-90% του πληθυσμού. Η μετάδοση είναι κάθετη από τη μητέρα στο νεογνό ή οριζόντια τα πέντε πρώτα χρόνια της ζωής. Μέση ενδημικότητα παρατηρείται στις περιοχές όπου ο επιπολασμός του HbsAg κυμαίνεται από 2-7%. Τέτοιες περιοχές είναι η Ιαπωνία, η Ρωσία, η Ινδία, η Μέση Ανατολή, η Κεντρική και Νότια Ευρώπη και περιοχές της Κεντρικής και Νότιας Αμερικής. Ορολογικοί δείκτες προηγηθείσας λοίμωξης ανευρίσκονται σε ποσοστό 10-60% του πληθυσμού. Η μετάδοση του ιού περιλαμβάνει όλο το φάσμα των ηλικιών. Χαμηλή είναι η ενδημικότητα στις περιοχές εκείνες όπου ο επιπολασμός του HbsAg είναι <2%. Τέτοιες περιοχές είναι η Β. Αμερική, η Δ. Ευρώπη και η Αυστραλία. Ορολογικοί δείκτες λοίμωξης ανιχνεύονται στο 5-7% του πληθυσμού, παρατηρούνται σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες, ενώ η μετάδοση αφορά κυρίως ομάδες υψηλού κινδύνου (χρήστες ενδοφλεβίως ψυχοτρόπων ουσιών, ομοφυλόφιλους, εργαζόμενους σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης, και πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς).

2.3 Τρόποι μετάδοσης: Τρεις τρόποι μετάδοσης έχουν αναγνωριστεί, η περιγεννητική, η σεξουαλική και η παρεντερική.[51] Η μετάδοση του HBV από τη μητέρα στο παιδί θεωρείται ότι γίνεται: α) μέσω του πλακούντα (3,7-9,9%) και σε HBeAg(+) μητέρες (9,8-17,39%) όπου και η χορήγηση ανοσοπροφύλαξης στο νεογνό δεν προσφέρει τίποτα β) περιγεννετικώς και γ) μετά τον τοκετό, κατά την άμεση επαφή μητέρας-παιδιού και κατά το θηλασμό.[52] Ο κίνδυνος μετάπτωσης σε χρόνια νόσο εξαρτάται από την ηλικία κατά την οποία έγινε η λοίμωξη.[53] Νεογνά και νήπια που μολύνονται από τον ιό της ηπατίτιδας Β παρουσιάζουν μετάπτωση σε χρονιότητα σε ποσοστό 90%. Ο κίνδυνος σε παιδιά ηλικίας 1-5 ετών είναι 30% και σε παιδιά μεγαλύτερα από 5 έτη και ενήλικες ο κίνδυνος ελαττώνεται σε ποσοστό 2%.[53] Ο προγεννητικός έλεγχος αποτελεί σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο στην αναγνώριση μητέρων φορέων. Με τον τρόπο αυτό η αναγκαία θεραπευτική αγωγή μπορεί να προγραμματιστεί εγκαίρως για το νεογνό, άμεσα μετά τη γέννηση, ώστε να αποτραπεί η ανάπτυξη ηπατίτιδας Β. Η θεραπευτική αγωγή περιλαμβάνει μια σειρά εμβολιασμών και σύγχρονη χορήγηση ανοσοσφαιρίνης της ηπατίτιδας Β (HBIG). Ο πρώτος εμβολιασμός και η χορήγηση της HBIG γίνονται μέσα σε 12 ώρες από την στιγμή της γέννησης, ενώ τους επόμενους 1 έως 15 μήνες, ακολουθούν δύο ή τρεις πρόσθετοι εμβολιασμοί. Υπολογίζεται πως αυτή η συνδυασμένη θεραπεία έχει περισσότερες από 90% πιθανότητες να προφυλάξει το βρέφος από τη χρόνια ηπατίτιδα Β.

Η μετάδοση του ιού με τη σεξουαλική επαφή είναι σημαντική ιδιαίτερα σε περιοχές χαμηλής ενδημικότητας. Σε ομοφιλόφιλους άρρενες ο κίνδυνος μόλυνσης με τον ιό της ηπατίτιδας Β φτάνει σε ποσοστό 70% σε διάστημα σεξουαλικής δραστηριότητας μεγαλύτερο των 5 ετών. Η ετεροσεξουαλική μετάδοση ευθύνεται στις μέρες μας για σημαντικό ποσοστό HBV λοιμώξεων.[50]

Η παρεντερική μετάδοση του ιού αφορά στην ενδοφλέβια χρήση ψυχοτρόπων ουσιών, σε μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων του, στην αιμοκάθαρση, ατυχήματα σε εργαζόμενους στους χώρους υγείας και στη χρήση μολυσμένων με τον ιό βελονών τατουάζ. Στις ΗΠΑ και τη Δυτική Ευρώπη η ενδοφλέβια χρήση ψυχοτρόπων ουσιών παραμένει σημαντικός τρόπος μετάδοσης του ιού (26% του συνόλου των ασθενών).[50] Ο ιός είναι ικανός να επιβιώνει έξω από το ανθρώπινο σώμα για τουλάχιστον 7 ημέρες. Ο HBV είναι πολύ ανθεκτικός και μπορεί να επιβιώσει σε ακραίες συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας εκτός του ξενιστή του (από -80 έως +50 βαθμούς Κελσίου).

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει αιτιολογική σχέση μεταξύ της λοίμωξης του ιού Ηπατίτιδας Β και του ΗΚΚ (ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα). Σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ εμφανίζεται 100 φορές υψηλότερος, σε σχέση με εκείνο των μη μολυσμένων με τον ιό ατόμων.[46] Η παγκόσμια γεωγραφική κατανομή του ΗΚΚ συμπίπτει με αυτή της ηπατίτιδας Β.

2.4 Παθογένεση: Σε ποσοστό μεγαλύτερο από 95% των ενηλίκων, η ανοσιακή απάντηση είναι έντονη, καταλήγοντας σε οξεία, αυτοπεριοριζόμενη ηπατίτιδα με μείωση του ιικού φορτίου και ανάπτυξη μακροχρόνιας χυμικής και κυτταρικής ανοσίας. Η ανεπάρκεια της αρχικής ανοσιακής απάντησης μπορεί να οδηγήσει σε επιμένουσα HBV λοίμωξη.[54] Τα χαρακτηριστικά του ιού και τα χαρακτηριστικά του ξενιστή παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου σε χρόνια λοίμωξη, σε νεογνά που μολύνονται κατά τη διάρκεια του τοκετού. Η παρουσία του HBeAg και ο τίτλος του ιικού φορτίου στην μητέρα συνδέονται άμεσα με την αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης νεογνικής λοίμωξης.[55] Γενικά η έκβαση της νόσου επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως η ηλικία του ξενιστή κατά την μόλυνση με τον ιό, οι ιικές μεταλλάξεις, τα επίπεδα της ιαιμίας, το φύλο, η ανοσολογική κατάσταση του ξενιστή, η χρήση αιθανόλης, η παράλληλη λοίμωξη με άλλους ηπατοτρόπους ιούς. Ο ιός της ηπατίτιδας Β πολλαπλασιάζεται σχεδόν αποκλειστικά στα ηπατοκύτταρα, τα οποία αποδεικνύονται σε αρκετές περιπτώσεις ιδιαίτερα ανθεκτικά στη μόλυνση, και οι ασθενείς μπορούν να επιβιώσουν χωρίς εκτεταμένες ηπατικές αλλοιώσεις.[56]

Στην HBV λοίμωξη με περιγεννητική μετάδοση διακρίνονται τέσσερις φάσεις εξέλιξης της νόσου[57]:

Α) Φάση ανοσοανοχής (immunotolerant phase) HBV λοίμωξης: η μόλυνση από τον HBV γίνεται κατά την διάρκεια του τοκετού ή τα πρώτα έτη της ζωής και ακολούθως ο ιός πολλαπλασιάζεται με υψηλά επίπεδα ιαιμίας, επί εδάφους ανεπαρκούς ανοσολογικής απάντησης του ξενιστή. Τα αντιγόνα HBsAg και HBeAg ανιχνεύονται σε πολύ υψηλούς τίτλους, ενώ το HBV DNA φθάνει στα 10^9 αντίγραφα/ml, τα επίπεδα IgM anti-HBc αντισωμάτων εμφανίζονται ελαττωμένα, οι αμινοτρανσφεράσες ανιχνεύονται σε φυσιολογικές τιμές, παρατηρούνται ήπιες αλλοιώσεις στη βιοψία του ήπατος και ανοσοϊστοχημική έκφραση του HBc στον πυρήνα των ηπατοκυττάρων. Επί απουσίας ανοσολογικής απάντησης, δεν ανιχνεύονται στοιχεία ηπατικής φλεγμονής και οι ηπατικές δοκιμασίες είναι φυσιολογικές ή σχεδόν φυσιολογικές.

Β) Ενεργός φάση (immunoactive phase) HBV λοίμωξης: η αναγνώριση του ιού από το ανοσοποιητικό έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση ηπατικής βλάβης, με ταυτόχρονη αύξηση στα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών. Ο έλεγχος του ιού από το ανοσοποιητικό σύστημα οδηγεί σε υποστροφή της νόσου, ενώ στην αντίθετη περίπτωση, η χρόνια φλεγμονή του ήπατος μακροπρόθεσμα, οδηγεί συχνά σε ηπατική κίρρωση. Στην πρώτη περίπτωση παρατηρείται απώλεια του HBeAg και εμφάνιση του HBeAb. Το HBsAg παραμένει ανιχνεύσιμο. Η «ορομετατροπή» αυτή οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα ιαιμίας (συνήθως$<10^5$ αντίγραφα/ml). Στην δεύτερη περίπτωση, ακολουθεί παρατεταμένη περίοδος με κυμαινόμενες τιμές αμινοτρανσφερασών. Τα HBsAg και HBeAg επιμένουν και το HBV DNA κυμαίνεται σε υψηλά επίπεδα (10^6 - 10^9 αντίγραφα/ml).

Γ) Φάση ανοσοεπιτήρησης (immunosurveillance) HBV λοίμωξης: η επιτυχής απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενή στη λοίμωξη οδηγεί στον έλεγχο της φλεγμονής. Ο ασθενής παρουσιάζει χαμηλά επίπεδα ιαιμίας, μη ανιχνεύσιμο HBeAg και ανιχνεύσιμο HBsAg, χαμηλή μολυσματικότητα και η μετάδοση του ιού είναι πολύ σπάνια. Η συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών αναφέρεται με τον όρο του «χρόνιου ασυμπτωματικού φορέα» (χρόνιος ανενεργός φορέας, inactive carrier). Ως χρόνιος ανενεργός φορέας της HBV λοίμωξης χαρακτηρίζεται ο ασθενής που παρουσιάζει: α) HBsAg (+) για >6 μήνες, β) κατ' εξακολούθηση φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες (τουλάχιστον 3 μετρήσεις κάθε 1-3 μήνες τον πρώτο χρόνο), γ) χαμηλά επίπεδα HBV-DNA ορού (<100.000 αντίγραφα/ml) και δ) απουσία κλινικο-εργαστηριακών ευρημάτων συμβατών με παρουσία χρονίας ηπατικής νόσου (π.χ. αγγειο-ματώδεις σπίλοι, ηπατικές παλάμες, υπερσπληνισμός κ.λπ.). Το όριο των 100.000 αντίγραφα/ml έχει επιλεγεί αυθαίρετα, ενώ κατά κανόνα οι ασθενείς με χρόνια ανενεργό φορεία του HBV διαθέτουν πολύ χαμηλότερα επίπεδα HBV-DNA (<30.000 αντίγραφα/ml). Ποσοστό 70-80% των ανενεργών φορέων παραμένει στην ανενεργή αυτή μορφή της νόσου δια βίου. Ένα ποσοστό 10-20% μεταπίπτει εκ νέου στην κατηγορία των HBeAg(+) ασθενών, ενώ αδιευκρίνιστο ποσοστό ασθενών μεταπίπτει σε χρόνια αντι HBe θετική ηπατίτιδα. Τέλος ορισμένοι ασθενείς, σε πολύ μικρό ποσοστό, κατορθώνουν να εξαλείψουν το HBsAg και θεωρητικά μπορεί να χαρακτηριστούν θεραπευμένοι. Παρόλα αυτά όμως ακόμα και σε αυτούς τους ασθενείς σε καταστάσεις σοβαρής ανοσοκαταστολής (π.χ. χημειοθεραπεία) μπορεί να παρατηρηθεί υποτροπή της νόσου.

Δ) Φάση ανοσολογικής διαφυγής (immunoescape) HBV λοίμωξης: σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με HBsAg αντιγοναιμία, ο ιός

γίνεται εκ νέου ενεργός. Τα επίπεδα της ιαιμίας αυξάνονται (>10^5 αντίγραφα/ml) και η ηπατίτιδα υποτροπιάζει με αύξηση των τιμών των αμινοτρανσφερασών. Το HBeAg παραμένει μη ανιχνεύσιμο με το αντίσωμα HBeAg να επιμένει. Η ιολογική ανάλυση αποκαλύπτει μεταλλαγμένα στελέχη του ιού που έχουν χάσει την δυνατότητα να παράγουν HBeAg. Η ηπατική νόσος εκδηλώνεται με ιδιαίτερα ενεργό μορφή και σε εντονότερο βαθμό, επιδεινούμενη προοδευτικά, συγκριτικά με την HBeAg θετική χρόνια ηπατίτιδα Β, ενώ αυτόματη υποστροφή παρατηρείται σπανίως. Τα κύρια χαρακτηριστικά της χρόνιας αυτής ηπατίτιδας Β είναι ο συνεχής και διαλείπων ιικός πολλαπλασιασμός, η σοβαρή νεκροφλεγμονώδης ηπατική βλάβη και η προοδευτική ίνωση που οδηγεί σύμφωνα με μελέτες σε ηπατική κίρρωση (40% των ασθενών με HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β). Η HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β αποτελεί την επικρατέστερη μορφή ηπατίτιδας Β στην Ελλάδα.

Στους ενήλικες, η μόλυνση με τον ιό HBV οδηγεί συνήθως στην εκδήλωση οξείας, αυτοπεριοριζόμενης νόσου, με υποκλινική μορφή σε ποσοστό 70%, ενώ σε ποσοστό 30% οι ασθενείς αναπτύσσουν ικτερική ηπατίτιδα. Στην πλειοψηφία των ασθενών (90-95%) η νόσος υποχωρεί χωρίς συνέπειες. Σε ένα πολύ μικρό ποσοστό (<1%), η λοίμωξη οδηγεί σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια (fulminant hepatitis). Σπάνια η οξεία νόσος μεταπίπτει σε χρονιότητα (5-10%). Η χρόνια HBV λοίμωξη (παραμονή του HBsAg πέραν των 6 μηνών) οδηγεί σε ασυμπτωματική φορεία (30%) ή σε χρόνια ηπατίτιδα (70%). Στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα η κίρρωση εμφανίζεται σε ποσοστό 12-20% σε χρονικό διάστημα 5 ετών, ενώ 20-23% των ασθενών αυτών μεταπίπτει σταδιακά σε μη αντιστρεπτή κίρρωση και σε ποσοστό 6-15% αυτών σε καρκίνο του ήπατος με υψηλό δείκτη θνησιμότητας σε διάστημα πενταετίας.[58]

2.5 Διάγνωση: Η διάγνωση της λοίμωξης από τον ιό HBV πραγματοποιείται με την ανίχνευση στον ορό του αίματος του αντιγόνου επιφανείας (HBsAg). Η κλινική εικόνα των ασθενών με οξεία ηπατίτιδα είναι συνήθως χαρακτηριστική και η τελική διάγνωση προκύπτει με ταυτόχρονη αξιολόγηση του ιατρικού ιστορικού και των τιμών των ειδικών δεικτών. Η χρόνια ηπατίτιδα από τον ιό HBV ακολουθεί συνήθως υποκλινική πορεία. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν παρουσιάζουν συμπτώματα, δεν αναφέρουν ικτερικό επεισόδιο στο παρελθόν ή κάποιο σαφή παράγοντα κινδύνου μετάδοσης ιογενούς ηπατίτιδας, ενώ όταν εμφανίζουν συμπτώματα, αυτά είναι ήπια και μη ειδικά και η λοίμωξη διαπιστώνεται στα πλαίσια τυχαίου βιοχημικού ελέγχου του ήπατος ή επ' ευκαιρία αιμοδοσίας. Η εξέλιξη της μοριακής

βιολογίας διευκολύνει την αρτιότερη εκτίμηση της πορείας της νόσου, την παρακολούθηση και θεραπεία των ασθενών.[58]

2.6 Ορολογικοί δείκτες HBV λοίμωξης: Η ανακάλυψη του αυστραλιανού αντιγόνου (HBsAg) στα τέλη της δεκαετίας του 1960 αποτέλεσε τη βάση της ορολογικής διάγνωσης της ιογενούς ηπατίτιδας.[59] Ανιχνεύεται στον ορό ασθενών με οξεία αλλά και χρόνια λοίμωξη. Οι μέθοδοι ανίχνευσής του (ELISA, RIA) είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες (όριο ανίχνευσης 0.02-1.0ng/ml).

Αντι-HBs: Ανιχνεύεται κατά την αποδρομή οξείας HBV ηπατίτιδας από μερικές ημέρες έως και τρεις μήνες μετά την εξαφάνιση του HBsAg. Η ταυτόχρονη παρουσία και ανίχνευση του έναντι του HBsAg αντισώματος, με το αντι-HBc αποτελεί δείκτη ίασης και ανοσίας σε ενδεχόμενη νέα προσβολή από τον ιό. Μεμονωμένη ανίχνευση αντι-HBs, απουσία έτερου ορολογικού δείκτη, ερμηνεύεται ενδεχομένως ως ψευδώς θετικό αποτέλεσμα, ως πιθανός εμβολιασμός στο παρελθόν, ή ως αδυναμία ανίχνευσης εξαιρετικά χαμηλών τίτλων αντι-HBc. Σε ποσοστό 20-30% των ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη ανιχνεύεται ταυτόχρονη παρουσία HBsAg και αντι-HBs.[60]

HBeAg/αντι-HBe: η ανίχνευση του συγκεκριμένου δείκτη τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια φάση της νόσου, ακολουθείται από ταυτόχρονο εντοπισμό του HBsAg. Η ανίχνευση του HBe αντιγόνου σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 12 εβδομάδων, αποτελεί ένδειξη χρονιότητας της νόσου. Η ανίχνευση του αντι-HBe αντισώματος συμβαδίζει με μειωμένη ικανότητα μολυσματικής μετάδοσης. Σύμφωνα με μελέτες, στην περιοχή της Μεσογείου και σε περιοχές της Άπω Ανατολής, διάγνωση χρόνιας HBV λοίμωξης προέκυψε σε ασθενείς HBeAg αρνητικούς και αντι-HBe θετικούς, στους οποίους παρατηρήθηκαν παθολογικά επίπεδα τρανσαμινασών, ανιχνεύσιμο HBV DNA στον ορό, ιστολογικές αλλοιώσεις και ενεργό πολλαπλασιασμό του ιού.[61]

HBcAg/antiHBc (αντιγόνο έναντι της core πρωτεΐνης του ιού): η ανίχνευσή του πραγματοποιείται με δοκιμασίες ανοσοϊστοχημείας και ανοσοφθορισμού σε ηπατικό ιστό και αποτελεί δείκτη ιικού πολλαπλασιασμού. Ο προσδιορισμός του έναντι του HBcAg αντισώματος με ELISA και RIA καταλήγει σε αντιστοιχία με IgG η/και IgM. Υψηλοί τίτλοι IgM αντι-HBc εμφανίζονται στην οξεία HBV λοίμωξη και σταδιακά αντικαθίστανται από IgG αντι-HBc τίτλους, οι οποίοι συνεχίζουν να ανιχνεύονται εφ'όρου ζωής. Το αντίσωμα μπορεί να συνυπάρχει με το HBsAg στην οξεία και στη χρόνια λοίμωξη ή με το

αντι-HBs σε παρελθούσα λοίμωξη. Δεν παρέχει ανοσία, δεν παράγεται με τον εμβολιασμό και αποτελεί ίσως τον κυριότερο ορολογικό δείκτη επαφής με τον ιό.

HBV DNA: η ανίχνευση των πυρηνικών οξέων του ιού (HBV DNA) στον ορό του αίματος συνδέεται διαφοροδιαγνωστικά με την ύπαρξη χρόνιας HBV λοίμωξης. Οι συγκεντρώσεις του HBV DNA στον ορό ασθενών με χρόνια λοίμωξη αποδεικνύονται ιδιαίτερα χρήσιμοι στον προσδιορισμό της πρόγνωσης της νόσου και της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής προσέγγισης. Επιπλέον τα επίπεδα του HBV DNA αποτελούν τον ακριβέστερο δείκτη μολυσματικότητας του ασθενούς ειδικά σε περιπτώσεις που η εικόνα από τους ορολογικούς δείκτες είναι ασαφής.[62]

Οι ασθενείς «φορείς» εμφανίζουν φυσιολογικές τιμές τρανσαμινασών, είναι συνήθως anti-HBe θετικοί, δεν παρουσιάζουν ανιχνεύσιμο HBVDNA στον ορό με τη μέθοδο του υβριδισμού ή / και b-DNA και δεν εμφανίζουν συμπτώματα και σημεία δραστήριας ηπατικής νόσου. Χαμηλές συγκεντρώσεις HBVDNA είναι δυνατό να ανιχνευθούν με τη μέθοδο PCR, γεγονός που υποδηλώνει τη δυνατότητα πολλαπλασιασμού του ιού με μειωμένο ρυθμό και την πιθανή επανενεργοποιήσή του.[63] Ομοίως, ασθενείς με ανιχνεύσιμους τίτλους HBsAg και φυσιολογικές τρανσαμινάσες χρήζουν περιοδικού ελέγχου των τιμών τρανσαμινασών και του IgM αντι-HBc ανά 6μηνο, καθώς υπάρχει πιθανότητα μελλοντικής ενεργοποίησης του ιού[64] Έλεγχος για έγκαιρη διάγνωση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος πραγματοποιείται ανά 3-4μηνο και αφορά σε μετρήσεις της α-φετοπρωτεΐνης και σε υπερηχογράφημα, για ασθενείς ηλικίας άνω των 40 καθώς για ασθενείς με κλινικοεργαστηριακή εικόνα κίρρωσης.[65] Οι ασθενείς με χρόνια λοίμωξη και παθολογικές τρανσαμινάσες υποβάλλονται σε περαιτέρω έλεγχο, προκειμένου να διερευνηθεί εάν η αύξηση των τρανσαμινασών οφείλεται σε αναζωπύρωση του HBV ή σε άλλα αίτια. Στην πρώτη περίπτωση εκτιμώνται οι δείκτες ιικού πολλαπλασιασμού (HBeAg, HBVDNA, IgM/antiHBc). Η βιοψία ήπατος επιβεβαιώνει τη διάγνωση της νόσου στους συγκεκριμένους ασθενείς, και εξυπηρετεί στον με ακρίβεια προσδιορισμό της βαρύτητας και του σταδίου της νόσου. Στη δεύτερη περίπτωση (παθολογικές τρανσαμινάσες χωρίς ιικό πολλαπλασιασμό) ο έλεγχος κατευθύνεται σε άλλες αιτίες ηπατοκυτταρικής βλάβης που σχετίζονται ή όχι με την υπάρχουσα HBV λοίμωξη και πιο συγκεκριμένα επιλοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας D (HDV) ή τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV), ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, κατάχρηση αλκοόλ, λήψη φαρμάκων ή άλλα παθολογικά αίτια (λιπώδης διήθηση ήπατος, αυτοανοσία, αγγειακές βλάβες).[65]

2.7 Θεραπεία: Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες συστάσεις του Κέντρου Ειδικών Λοιμώξεων (Κ.Ε.Ε.Λ)[66] θεραπεία πρέπει να λαμβάνουν όλοι οι ασθενείς με HBeAg θετική ΧΗΒ (χρόνια ηπατίτιδα Β), που παρουσιάζουν τιμές τρανσαμινασών> 2x του ανώτερου φυσιολογικού και HBV DNA > 100000 αντίγραφα/mL και/ή μέτριου-σοβαρού βαθμού νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα ή τουλάχιστον μετρίου βαθμού ίνωση στη βιοψία του ήπατος. Σε περιπτώσεις με παροδικές ή ελαφρώς αυξημένες τιμές τρανσαμινασών (<2x) πρέπει να χορηγείται θεραπεία εφόσον στη βιοψία ήπατος ο ασθενής παρουσιάζει σοβαρού βαθμού φλεγμονή. Όσον αφορά τη χρόνια HBeAg αρνητική ΧΗΒ, ένδειξη θεραπείας έχουν όλοι οι ασθενείς με τουλάχιστον μετρίου βαθμού νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα και/ή τουλάχιστον μετρίου βαθμού ίνωση στη βιοψία του ήπατος. Τα επίπεδα του HBV DNA και τα επίπεδα των τρανσαμινασών δεν πρέπει να επηρεάζουν την απόφαση για θεραπεία. Φάρμακα στη θεραπεία ασθενών με ΧΗΒ είναι: η ιντερφερόνη-άλφα (IFN-α), η λαμιβουντίνη (ΛΑΜ) και η διπιβαλική αντεφοβίρη (ΑΝΤ). Στις ΗΠΑ έγκριση έχει λάβει και η εντεκαβίρη.

Ιντερφερόνη-άλφα (IFN-α): Η ενδεικνυόμενη δόση είναι αυτή των 9-10 MU 3 φορές την εβδομάδα για 4-6 μήνες, στη θεραπεία των ασθενών με ΧΗΒ. Σύμφωνα με μελέτες, με το συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα επιτυγχάνεται εξουδετέρωση του HBeAg, σε HBeAg-θετική ΧΗΒ, σε ποσοστό ασθενών 33% και από αυτούς σε ποσοστό 8% επιτυγχάνεται εξουδετέρωση και του HBsAg.[67] Στην HBeAg-αρνητική ΧΗΒ, σε μελέτες με θεραπευτικά σχήματα μεγαλύτερης διάρκειας (12-24 μήνες) διαπιστώθηκαν ποσοστά επιτυχούς μακροχρόνιας ανταπόκρισης 20-30%.[68] Η σύσταση χορήγησης αφορά σε 3-6 MU IFN-α 3 φορές την εβδομάδα για τουλάχιστον 12 μήνες. Τα τελευταία χρόνια η αποτελεσματικότητα της IFN-α έχει βελτιωθεί με την αντικατάστασή της με την PEG IFN-α (IFN-α συζευγμένη με μόριο πολυαιθυλαινικής γλυκόλης). Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της επιτρέπουν την εφαρμογή σχήματος δοσολογίας με χορήγηση του φαρμάκου μία φορά την εβδομάδα (αυξημένος χρόνος ημίσειας ζωής), και καθιστούν το συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα ιδιαίτερα αποτελεσματικό. Οι δύο τύποι του φαρμάκου που χρησιμοποιούνται, η PEG IFN α-2b και η PEG IFN α-2a, διαφέρουν στο συζευγμένο μόριο της πολυαιθυλαινικής γλυκόλης. Μελέτες με τα φάρμακα αυτά κατέγραψαν ποσοστά ορομετατροπής του HBeAg σε ποσοστό 33% στους HBeAg-θετικούς[69, 70] και μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης σε ποσοστό 43% στους HBeAg-αρνητικούς ασθενείς.[71]

Λαμιβουντίνη (ΛΑΜ): Με τη χορήγηση ΛΑΜ σε ασθενείς με HBeAg-θετική ΧΗΒ, σε σχήμα των 100mg/24ωρο για 1 χρόνο έχει

αποδειχτεί ότι επιτυγχάνεται ορομετατροπή του HBeAg σε ποσοστό 17%.[72] Η επανενεργοποίηση του ιού μετά τη διακοπή του φαρμάκου, οδήγησε σε δοκιμή μακροχρόνιων θεραπειών, με αποτέλεσμα τη σταδιακή αύξηση του ποσοστού ορομετατροπής έως και 47% μετά από 4 χρόνια θεραπείας. Η θεραπεία μπορεί να διακοπεί 6 μήνες μετά την ορομετατροπή. Η ΛΑΜ, όταν χορηγείται σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, παρεμποδίζει την εξέλιξη της νόσου, ενώ έχει παρατηρηθεί μείωση της συχνότητας περιστατικών ασκίτη, κιρσορραγίας και καρκίνου του ήπατος.[73] Σε HBeAg-αρνητική ΧΗΒ, με τη χορήγηση ΛΑΜ σε σχήμα 100mg/ημέρα για 12 μήνες επιτυγχάνεται αποτελεσματική βιοχημική και ιολογική ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας σε ποσοστό 70% και 90% αντίστοιχα των ασθενών. Υποτροπή έχει παρατηρηθεί στη διάρκεια ενός έτους μετά τη διακοπή της θεραπείας.[74] Σε ασθενείς που παρουσιάζουν ιική αντοχή στο φάρμακο, η διπιβαλική αντεφοβίρη εμφανίζεται ιδιαίτερα αποτελεσματική και αποτελεί σήμερα τη λύση εκλογής.[75]

Διπιβαλική αντεφοβίρη (ΑΝΤ): Σε ασθενείς με HBeAg-θετική ΧΗΒ υπό θεραπευτικό σχήμα με ΑΝΤ 10mg/ημέρα για 48 εβδομάδες έχει παρατηρηθεί ορομετατροπή του HBeAg σε ποσοστό 12%.[76] Η διακοπή της θεραπείας σε ορισμένους ασθενείς, οι οποίοι στρεούνται ορομετατροπής, έχει ως αποτέλεσμα την αναζωπύρωση του ιού. Με το δεδομένο αυτό και σε συνδυασμό με την εξαιρετική ασφάλεια του φαρμάκου συστήνεται η μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης. Πρόδρομα αποτελέσματα δείχνουν ότι το ποσοστό ορομετατροπής του HBeAg αυξάνεται με τη διάρκεια της θεραπείας. Σε ασθενείς με HBeAg-αρνητική ΧΗΒ, με εφαρμογή του ίδιου θεραπευτικού σχήματος, έχει παρατηρηθεί αρνητικοποίηση του HBVDNA στον ορό σε ποσοστό 51%.[77] Τα στελέχη του ιού, που είναι ανθεκτικά στην ΑΝΤ, είναι ευαίσθητα στη ΛΑΜ.

Νεότερες θεραπείες: Συνδυασμός πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης και λαμιβουντίνης: Τόσο στους HBeAg-θετικούς[69, 70] όσο και στους HBeAg-αρνητικούς[71] ασθενείς δεν έχει παρατηρηθεί διαφορά μεταξύ του συνδυασμού (PEG IFN-α + ΛΑΜ) και της μονοθεραπείας με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη, αναφορικά με την πιθανότητα ορομετατροπής του HBeAg (27% έναντι 32% αντίστοιχα) στους HBeAg-θετικούς ή στη μόνιμη ιολογική ανταπόκριση (44% έναντι 43% αντίστοιχα) στους HBeAg-αρνητικούς ασθενείς.

Συνδυασμός αντεφοβίρης με λαμιβουντίνη: Σε τυχαιοποιημένες μελέτες ασθενών με HBeAg-θετική ΧΗΒ, με αντοχή στη ΛΑΜ[78], ή ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία για πρώτη φορά[79] δεν έχει παρατηρηθεί

σημαντική διαφορά στα μέσα επίπεδα πτώσης του HBVDNA, στη βιοχημική ανταπόκριση και στην απώλεια του HBeAg ανάμεσα στην ομάδα που έλαβε το συνδυασμό και την ομάδα που έλαβε μονοθεραπεία με ΑΝΤ. Επίσης, ο συνδυασμός ΑΝΤ+ΛΑΜ προλαμβάνει την ανάπτυξη σοβαρών επιπλοκών σε ασθενείς με ιική αντοχή και προτιμάται σε ασθενείς με κίρρωση.[80]

Εντεκαβίρη: Η εντεκαβίρη είναι ανάλογο της γουανοσίνης με ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα έναντι του φυσικού στελέχους του ιού. Τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών φάσης ΙΙΙ που συνέκριναν τη χορήγηση εντεκαβίρης για 48 εβδομάδες έναντι της ΛΑΜ σε HBeAg-θετικούς[81] και HBeAg-αρνητικούς[82] ασθενείς επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα και ασφάλειά της. Ειδικότερα οι HBeAg-θετικοί πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς που έλαβαν εντεκαβίρη (0,5mg/ημέρα) για 48 εβδομάδες παρουσίασαν μη ανιχνεύσιμο HBVDNA σε ποσοστό 91% έναντι 65% ($p<0.0001$) αυτών που έλαβαν ΛΑΜ. Παρόμοια, στους HBeAg-αρνητικούς πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς που έλαβαν εντεκαβίρη, μη ανιχνεύσιμο HBVDNA παρατηρήθηκε στο 91% έναντι 73% αυτών που έλαβαν ΛΑΜ. Τα αποτελέσματα δεν είναι το ίδιο ελπιδοφόρα για τους ασθενείς με αντίσταση στη ΛΑΜ, όπως φάνηκε σε πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη,[83] όπου μετά χορήγηση ΑΝΤ για 48 εβδομάδες, επίπεδα HBVDNA<400copies/mL καταγράφηκαν σε ποσοστό μόλις 26%, με το ποσοστό αυτό να αυξάνεται στο 43% μετά από 76 εβδομάδες θεραπείας.

Φάρμακα υπό δοκιμή: Αρκετά νέα νουκλεοσιδικά ανάλογα όπως η εμτρισιταμπίνη, η τελμπιβουντίνη και η κλεβουντίνη έχουν αποτελέσει αντικείμενο μελέτης, για τη θεραπεία της ΧΗΒ.

Το χρονικό διάστημα προστασίας από ηπατίτιδα Β, μετά από τον εμβολιασμό, δεν είναι πλήρως γνωστό. Αν και ο τίτλος των anti-HBs αντισωμάτων μειώνεται προοδευτικά με τον χρόνο, ένα μεγάλο μέρος των εμβολιασθέντων, που αναπτύσσουν ικανοποιητικό τίτλο αντισωμάτων μετά την 3η δόση του εμβολίου (Engerix), διατηρεί ανιχνεύσιμο τίτλο για διάστημα 5 ετών μετά τον εμβολιασμό. Όσο υψηλότερος είναι ο τίτλος των αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό, τόσο μακρύτερο το χρονικό διάστημα για το οποίο διατηρείται η ανοσία. Η ανάγκη ελέγχου του τίτλου των αντισωμάτων και χορήγησης αναμνηστικών δόσεων πέραν του ορίου των 9 ετών δεν έχει εκτιμηθεί και δεν συνιστάται στον γενικό πληθυσμό.[66]

3. ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

3.1 Ιστορικά στοιχεία- προέλευση. Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) ανακαλύφθηκε μόλις το 1989 και αποτελεί, σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ιούς της Ηπατίτιδας, τον δυσκολότερο αντίπαλο του ανοσοποιητικού συστήματος του ανθρώπου. Ο ιός της ηπατίτιδας C δεν έχει γίνει ποτέ ορατός με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Οι γνώσεις μας για την ύπαρξή του και τη συμπεριφορά του στηρίζονται σε ευαίσθητες εργαστηριακές τεχνικές μοριακής βιολογίας.[84] Οι ασθενείς που έχουν μολυνθεί από τον ιό HCV έχουν τον ιό αυτό στο αίμα, στο σπέρμα και σε άλλα υγρά ή ιστούς του σώματος τους. Οι περισσότεροι ασθενείς (75% έως 85%) που έχουν μολυνθεί από τον ιό HCV θα είναι φορείς του για το υπόλοιπο της ζωής τους. Τα άτομα αυτά μπορούν να μεταδίδουν τον ιό για πολλά χρόνια.[85, 86] Περίπου 20% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C θα αναπτύξουν κίρρωση ή καρκίνο του ήπατος. Αυτό το δυσάρεστο γεγονός μπορεί να συμβεί ακόμη και 20 χρόνια μετά από τη μόλυνση με τον ιό HCV. Στις σοβαρές περιπτώσεις η μόνη θεραπεία είναι η μεταμόσχευση ήπατος.[87] Πριν από την ανακάλυψη του ιού της ηπατίτιδας C, είχε παρατηρηθεί μια μορφή λοιμώδους ηπατίτιδας που επειδή ήταν διαφορετική με τις μέχρι τότε γνωστές ηπατίτιδες A και B, αναφερόταν ως «ηπατίτιδα μη A, μη B». Τα άτομα με τη συγκεκριμένη νόσο παρουσίαζαν κλινικές ή εργαστηριακές ενδείξεις ηπατίτιδας, χωρίς όμως ενδείξεις λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας A ή της ηπατίτιδας B. Μελέτες σε ασθενείς με ηπατίτιδα «μη A, μη B» κατέδειξαν μια σχέση μεταξύ της νόσου και πρόσφατου ιστορικού μετάγγισης αίματος ή χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών, και το 1989 οι επιστήμονες εντόπισαν τον ιό της ηπατίτιδας C ως τον υπεύθυνο παράγοντα. Η ανακάλυψη τουλάχιστον έξι διαφορετικών στελεχών (γονότυπων) του ιού της ηπατίτιδας C περιπλέκει ακόμα περισσότερο την εικόνα. Η οξεία λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C συνήθως δεν προκαλεί συμπτώματα και για αυτό σπάνια διαγιγνώσκεται. Η πλειονότητα των ατόμων με χρόνια λοίμωξη δεν μπορούν να θυμηθούν κάποιο οξύ επεισόδιο ίκτερου ή ηπατικής νόσου. Ορισμένα άτομα παρουσιάζουν μη ειδικά συμπτώματα κατά το χρόνο της οξείας λοίμωξης, αλλά δεν τα συνδέουν με ηπατική νόσο.[88]

Το μεγαλύτερο πρόβλημα με τον HCV είναι ότι η λοίμωξη γίνεται χρόνια σε μεγάλο ποσοστό (80%) των κρουσμάτων. Ακόμη και στην φάση της χρόνιας λοίμωξης τα συμπτώματα είναι ελάχιστα. Αρκετοί άνθρωποι, φαινομενικά υγιείς δεν έχουν ιδέα ότι έχουν μολυνθεί από τον ιό αν και παρουσιάζουν σοβαρή βλάβη στο ήπαρ. Για το λόγο αυτό μερικές φορές η χρόνια ηπατίτιδα C αποκαλείται και «σιωπηλή» νόσος.[89]

Ένας στους πέντε από όσους πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα C αναπτύσσει μεγάλο βαθμό φλεγμονής και ίνωσης στο ήπαρ, δηλαδή κίρρωση ήπατος, η οποία είναι μια πολύ σοβαρή βλάβη καθώς μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική ανεπάρκεια και ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Η ταχύτητα με την οποία επέρχεται η ηπατική βλάβη εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως είναι ο τύπος του ιού της ηπατίτιδας C, η ηλικία, το φύλο και η χρήση αλκοόλ ή ναρκωτικών.[90] Η διεθνής βιβλιογραφία αναφέρει, ότι περί το 60% των κρουσμάτων Ηπατίτιδας C προέρχεται από χρήση τοξικών ουσιών. Μέχρι προσφάτως, παγκοσμίως, στις ανεπτυγμένες χώρες, οι μεταγγίσεις αίματος ευθύνονταν για το 10% των κρουσμάτων Ηπατίτιδας C, ποσοστό που βρίσκεται υπό συνεχή μείωση μετά την ανακάλυψη του ιού της Ηπατίτιδας C. Σημειωτέον, ότι πριν το 1990 δε γίνονται τεστ για τον ιό της Ηπατίτιδας C στις μονάδες αίματος, που εισέρχονταν στις τράπεζες των Νοσοκομείων.[84] Στις μέρες μας, η πιθανότητα μόλυνσης με τον ιό της Ηπατίτιδας C μετά από μετάγγιση αίματος είναι αμελητέα και στην πράξη αποδίδεται σε λάθος κατά την εξέταση των δειγμάτων αίματος. Ο χρόνος επώασης της οξείας ηπατίτιδας C (δηλαδή ο χρόνος από τη στιγμή της μόλυνσης μέχρι τη στιγμή της εκδήλωσης συμπτωμάτων) είναι 30-90 ημέρες.[91]

Η πλειοψηφία (75-80%) των ασθενών με οξεία ηπατίτιδα C δεν έχουν κανένα σύμπτωμα, αλλά δυστυχώς οι περισσότεροι ασθενείς (65-85%) δεν κατορθώνουν να αποβάλλουν τον ιό και αναπτύσσουν στη συνέχεια χρόνια ηπατίτιδα C. Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C δεν έχουν συνήθως κανένα σύμπτωμα, αλλά 15-20% από αυτούς αναπτύσσουν κίρρωση εντός 20ετίας. Ο κίνδυνος ανάπτυξης κίρρωσης είναι πολύ μικρότερος σε παιδιά και νέες γυναίκες και πολύ υψηλότερος σε μεσήλικες με ηπατίτιδα μετά από μετάγγιση. Η ταυτόχρονη παρουσία ηπατίτιδας B και/ή λοίμωξης με τον ιό του AIDS και η κατάχρηση αλκοόλ επιταχύνουν την εξέλιξη της χρόνιας ηπατίτιδας C σε κίρρωση. Όλοι οι ασθενείς με κίρρωση έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του ήπατος. Η κίρρωση και ο καρκίνος του ήπατος αποτελούν τις δύο πιο συχνές αιτίες θανάτου των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C.

3.2 Επιπολασμός (συχνότητα εμφάνισης στο γενικό πληθυσμό): Σήμερα, υπολογίζεται, ότι υπάρχουν περίπου 4-5 εκατομμύρια κρούσματα Ηπατίτιδας C μόνο στην Αμερική και περίπου 200 εκατομμύρια παγκοσμίως.[92] Στην Ελλάδα, βάσει των σχετικών ερευνών, ο αριθμός των κρουσμάτων υπολογίζεται περίπου σε 100.000 άτομα που έχουν μολυνθεί από τον ιό της ηπατίτιδας C. Τα τελευταία χρόνια καταγράφονται περίπου 10.000-11.000 νέα κρούσματα και περίπου 400 θάνατοι ασθενών με Ηπατίτιδα C. Ο επιπολασμός του ιού κυμαίνεται από 0 – 2% στις χώρες της Βόρειας Αμερικής, Βορειοδυτικής Ευρώπης και

στην Αυστραλία, από 2 – 5% σε Βραζιλία, Κίνα, Ιαπωνία, Ιταλία, Ισπανία και πάνω από 5% στις περισσότερες χώρες της Αφρικής. Στη χώρα μας ο επιπολασμός βρίσκεται μεταξύ 1 – 2%. Η επιδημιολογία του HCV παραμένει σε πολλά σημεία αδιευκρίνιστη, παρά τις εξελίξεις στον τομέα της διάγνωσης της λοίμωξης.[86, 93]

3.3 Μέθοδοι διάγνωσης της HCV λοίμωξης: Ο HCV είναι ένας μικρός RNA ιός, το γονιδίωμα του οποίου αποτελείται από 9.400 περίπου νουκλεοτίδια. Τα νουκλεοτίδια αυτά κωδικογραφούν μία πρόδρομη πρωτεΐνη 3.011 αμινοξέων, από την οποία παράγονται δια πρωτεολύσεως, οι διάφορες ιικές πρωτεΐνες. Ο HCV ανήκει στην οικογένεια των ιών flaviridae και ειδικότερα στο γένος Pesti.[87, 94]

Σε εξετάσεις για ηπατίτιδα C πρέπει υποχρεωτικά να υποβάλλονται:

- Όλα τα άτομα με αυξημένες τρανσαμινάσες
- Όλοι οι πρώην και ενεργοί χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών
- Όλοι όσοι έχουν υποβληθεί σε μεταγγίσεις αίματος ή παραγώγων του πριν από το 1992
- Όλοι όσοι έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου πριν από το 1992
- Όλοι όσοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (τεχνητό νεφρό)[95]
- Όλοι όσοι εκτίθενται παρεντερικά σε δυνητικά μολυσμένα ιατρικά εργαλεία
- Οι ερωτικοί σύντροφοι ατόμων με ηπατίτιδα C
- Άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους[96]
- Τα παιδιά μητέρων με ηπατίτιδα C[97]
- Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B, λοίμωξη με το HIV, ή ηπατική νόσο από κατάχρηση οινοπνεύματος.[98]

Ορολογικοί δείκτες, διάγνωση: Η πιο διαδεδομένη ορολογική διαδικασία για την ανίχνευση της λοίμωξης, που διατίθεται στο εμπόριο, είναι μια ELISA για το αντίσωμα HCV (antiHCV). Άλλες δοκιμασίες περιλαμβάνουν ανοσοφθορισμό για το HCV αντιγόνο στο ήπαρ, immunoblot τεχνική για το antiHCV (RIBA) και PCR για το HCVRNA στον ορό και το ήπαρ. Με την ELISA το antiHCV ανιχνεύεται καθυστερημένα στην πορεία της οξείας HCV λοίμωξης, περίπου 15 εβδομάδες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Έτσι απαιτούνται επανειλημμένα δείγματα κατά την οξεία φάση και την ανάρρωση για

ανίχνευση antiHCV. Σε περιπτώσεις αποδρομής της οξείας ηπατίτιδας C, το antiHCV εξαφανίζεται σταδιακά μέσα στα επόμενα χρόνια. Αντίθετα στους ασθενείς που αναπτύσσουν χρόνια ηπατίτιδα το antiHCV παραμένει. Η δοκιμασία ανίχνευσης δεν διακρίνει IgG και IgM κλάσματα και δεν προσφέρεται για διαφοροδιάγνωση οξείας και χρόνιας λοίμωξης.[99] Στη χρόνια λοίμωξη το antiHCV δεν ανιχνεύεται στο 10 – 20% των ασθενών. Έτσι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα, μη A – μη B, χωρίς antiHCV μπορεί να έχουν άλλη μορφή χρόνιας, ιογενούς ή μη, ηπατίτιδας, ή να είναι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, με antiHCV σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα. Εξαιτίας μεγάλου αριθμού ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, ιδίως σε αλκοολική και αυτοάνοση χρόνια ηπατοπάθεια, αλλά και σε υγιείς αιμοδότες, αναπτύχθηκε, συμπληρωματικά, η ανασυνδιασμένη immunoblot δοκιμασία ανίχνευσης (RIBA) του anti HCV. Το θετικό αποτέλεσμα με δοκιμασία RIBA επιβεβαιώνει ένα θετικό αποτέλεσμα με δοκιμασία ELISA. Το αρνητικό ή ενδιάμεσο αποτέλεσμα ωστόσο, δεν αποτελεί ασφαλή απόδειξη ψευδώς θετικής ELISA. Τόσο σε ασθενείς με οξεία, όσο σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, είναι δυνατή η ανίχνευση του αντιγόνου HCV (HCV – Ag) σε προσβεβλημένα ηπατοκύτταρα, με την τεχνική του ανοσοφθορισμού. Φαίνεται ότι το HCV – Ag μπορεί να ανιχνευτεί στον ηπατικό ιστό αρκετά πριν την έναρξη των συμπτωμάτων και την εμφάνιση του antiHCV στον ορό.

Η PCR τεχνική, που μπορεί να ανιχνεύσει ελάχιστα μόρια πυρηνικού οξέος, μπορεί να τροποποιηθεί ώστε να ανιχνεύει HCVRNA στον ορό και στο ήπαρ. Η απευθείας PCR για HCVRNA στον ορό αποδεικνύεται ίσως ως η καλύτερη μέθοδος επιβεβαίωσης HCV λοίμωξης. Οι περισσότεροι ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα C έχουν HCVRNA στον ορό στην περίοδο επώασης και στη συμπτωματική φάση της νόσου. Το 40 – 70% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C έχει ιικούς γόνους στον ορό. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των ιικών γόνων στον ορό και στο ήπαρ με PCR μπορεί να αποτελέσει σημαντική μέθοδο εκτίμησης της αντιικής θεραπείας.[100]

Η διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας C πρέπει να τεθεί προσεκτικά και μετά από αποκλεισμό άλλων ηπατικών νόσων με κλινικά , βιοχημικά και ορολογικά κριτήρια. Σε ασθενείς με κλινικές εκδηλώσεις οξείας ηπατίτιδας και antiHCV στον ορό, η διάγνωση μπορεί να γίνει κατά την οξεία φάση της νόσου ή κατά την ανάρρωση. Συμπληρωματικές δοκιμασίες (RIBA για antiHCV και PCR για HCVRNA) διενεργούνται σε ασθενείς με θετική ELISA, αλλά και σε ασθενείς με αρνητική ELISA, όταν το ιστορικό (έκθεση σε αίμα ή παράγοντες αίματος) και ο αποκλεισμός άλλων αιτιών συνηγορούν υπέρ μη A- μη B ηπατίτιδας. Όλοι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C θα πρέπει να ελέγχονται με απλές

εξετάσεις αίματος για παρουσία αντισωμάτων εναντίον των ιών της ηπατίτιδας Α και Β και να εμβολιάζονται σε περίπτωση μη ανίχνευσης τέτοιων αντισωμάτων (απουσία φυσικής ανοσίας). Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C πρέπει να ελέγχονται για παρουσία λοίμωξης με τον ιό του AIDS μόνον αν έχουν εκτεθεί σε παράγοντες κινδύνου. Σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και αυξημένες τρανσαμινάσες, που είναι υποψήφιοι για θεραπεία, πρέπει να γίνεται προσδιορισμός του τύπου τους ιού της ηπατίτιδας C, του γονότυπου. Με βάση το γονότυπο καθορίζονται οι δόσεις των φαρμάκων και η διάρκεια της θεραπείας των ασθενών με ηπατίτιδα C. Σε ασθενείς με γονότυπο 1 ή 4, πρέπει επίσης να προσδιορίζεται και η ποσότητα του ιού ηπατίτιδας C στο αίμα (ποσοτικός προσδιορισμός επιπέδων HCV RNA ορού). Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που είναι υποψήφιοι για θεραπεία συνήθως υποβάλλονται σε βιοψία ήπατος. Η βιοψία ήπατος είναι η μόνη εξέταση που μπορεί να εκτιμήσει με ακρίβεια τη σοβαρότητα των βλαβών του ήπατος. Η βιοψία ήπατος είναι απαραίτητη κυρίως για τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και γονότυπο 1 ή 4.[101]

3.4 Τρόποι μετάδοσης HCV:

Παρεντερικά μεταδιδόμενη: με μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του. Οι μεταγγίσεις αίματος ενοχοποιούνται για το 20% περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας μη Α- μη Β και στο 70 – 90% αυτών των περιπτώσεων ανιχνεύονται antiHCV. Υψηλότερο κίνδυνο διατρέχουν τα πολυμεταγγιζόμενα άτομα, όπως είναι οι ασθενείς με θαλασσαιμία, οι αιμορροφιλικοί και οι ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοκαθάρσεις. Η συχνότητα εμφάνισης του antiHCV σε θαλασσαιμικούς και αιμορροφιλικούς σχετίζεται με την ηλικία, το χρονικό διάστημα και τον αριθμό των μεταγγίσεων. Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η συχνότητα εμφάνισης του antiHCV ποικίλει ευρέως, γεγονός που σχετίζεται με τις επικρατούσες συνθήκες νοσηλείας στις διάφορες μονάδες τεχνητού νεφρού. Ο συχνότερος τρόπος παρεντερικής διασποράς είναι η χρήση τοξικών ουσιών. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου στους τοξικομανείς είναι πολύ υψηλή και φτάνει το 70 – 80% σε όλο τον κόσμο.[102]

Μεταμόσχευση οργάνων: π.χ. άμεση μεταμόσχευση οργάνων από θετικούς antiHCV δότες, μόνο μετά από γραπτή συγκατάθεση του δέκτη, εφόσον πρόκειται για ζωτικά όργανα και η κατάσταση του δέκτη είναι κρίσιμη, ώστε να μη χωράει καθυστέρηση ή αναμονή.

Έκθεση στον επαγγελματικό χώρο: το ιατρικό προσωπικό είναι ομάδα υψηλού κινδύνου. Ο κίνδυνος μετάδοσης μετά από τρύπημα με

μολυσμένη βελόνα ανέρχεται στο 10%, για οροθετικούς ασθενείς και στο 3% για HCVRNA αρνητικούς ασθενείς αντίστοιχα.

Ενδονοσοκομειακή μετάδοση: ιατρογενής διασπορά που οφείλεται στη μη τήρηση των κανόνων υγιεινής, νοσηλείας και πρωτοκόλλου επεμβάσεων, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε νοσοκομειακή επιδημία.

Μη παρεντερική: κάθετη μετάδοση του HCV από τη μητέρα στο παιδί. Η συχνότητα του συγκεκριμένου τρόπου μετάδοσης είναι πολύ μικρή (3%), ενώ η συνύπαρξη HIV λοίμωξης φαίνεται να ευνοεί την κάθετη μετάδοση. Ομοίως στους ομοφυλόφιλους η συνύπαρξη HIV λοίμωξης ίσως ευνοεί τη διασπορά της ηπατίτιδας C. Η μετάδοση του HCV με ομοφυλοφιλική επαφή συμβαίνει πολύ πιο σπάνια από την μετάδοση του HBV και του HIV στην ομάδα αυτή. Η ετεροφυλοφιλική μετάδοση του HCV επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως είναι η ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV, ο αριθμός, η συχνότητα και ο τύπος των επαφών, η ύπαρξη αφροδίσιου νοσήματος ή εμμήνου ρύσεως και άλλοι.

Ενδοοικογενειακά: η μετάδοση του HCV εντός του οικογενειακού περιβάλλοντος έχει τεκμηριωθεί με ανάλυση της αλληλουχίας στο ιικό γονιδίωμα. Έρευνες δείχνουν την ανίχνευση antiHCV σε άτομα του ιδίου οικογενειακού περιβάλλοντος σε ποσοστό 23%, ενώ HCVRNA ανιχνεύεται σε ποσοστό 18% εντός του οικογενειακού περιβάλλοντος ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα.

Άγνωστος τρόπος μετάδοσης: οι περιπτώσεις HCV λοίμωξης στις οποίες απουσιάζει μία συγκεκριμένη πηγή λοίμωξης, χαρακτηρίζονται ως σποραδικές. Στην Ελλάδα σποραδικές χαρακτηρίζονται οι ηπατίτιδες σε ποσοστό 9% και αποδίδονται συνήθως είτε σε ενδοοικογενειακή μετάδοση, είτε σχετίζονται με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο.[103]

3.5 Συμπτώματα: Στα αρχικά στάδια οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα ανεξάρτητα αιτιολογίας μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματικοί ή να έχουν μη ειδικά συμπτώματα όπως:

- Κόπωση
- Έλλειψη ενέργειας
- Μειωμένη όρεξη
- Αδυναμία εργασίας στους συνήθεις εντατικούς ρυθμούς

Η νόσος συνήθως προχωράει χωρίς να εκδηλώνονται άλλα συμπτώματα, ενώ ο αδρός εργαστηριακός έλεγχος δεν αναδεικνύει παθολογικά ευρήματα.[19] Όταν όμως επέλθει ρήξη της αντιρρόπησης (ηπατική

ανεπάρκεια) μπορεί να εμφανισθούν παθολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων και συμπτώματα όπως τα παρακάτω:

- Αλλοιώσεις από το δέρμα: ίκτερος, αραχνοειδείς σπίλοι, παλαμιαίο ερύθημα
- Συσσώρευση υγρού στην κοιλιακή χώρα (ασκίτης)
- Αιμορραγία από ρήξη κιρσών του οισοφάγου και διαταραχές πήξης του αίματος
- Διανοητική σύγχυση
- Απώλεια βάρους
- Οστεοπόρωση
- Κνησμός

Ειδικά η χρόνια ηπατίτιδα C σε ορισμένες περιπτώσεις συνοδεύεται από παθολογικές καταστάσεις από άλλα όργανα, όπως[19]:

- Νεφρική βλάβη
- Κρυοσφαιριναιμία
- Θυρεοειδοπάθεια
- Δερματικές παθήσεις
- Αυτοάνοσα νοσήματα

3.6 Θεραπευτική αντιμετώπιση: Όλοι οι ασθενείς με ηπατίτιδα C θα πρέπει να εκτιμώνται από γιατρό με εμπειρία στα νοσήματα του ήπατος. Η απόφαση για θεραπεία λαμβάνεται αφού συνεκτιμηθούν διάφοροι παράγοντες με σημαντικότερους ίσως το γονότυπο και τη σοβαρότητα των βλαβών στη βιοψία ήπατος. Η έλλειψη ενός αποτελεσματικού συστήματος αναπαραγωγής in vitro ή ενός μικρού μοντέλου μόλυνσης ζώων έχει παρεμποδίσει τις θεραπευτικές εξελίξεις για την καταπολέμηση της χρόνιας ηπατίτιδας C (CHCV, Chronic Hepatitis C Virus). Ο στόχος για την αντι-HCV θεραπεία είναι η επίτευξη μιας παρατεταμένης ιικής ανταπόκρισης, (SVR, Sustained Viral Response), η οποία σημαίνει απουσία του ορού του RNA του ιού έως έξι μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η τρέχουσα συνήθης θεραπεία, (SoC, Standard of Care), η οποία εγκρίθηκε από την αμερικάνικη Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων, (FDA, Food and Drug Administration), περιλαμβάνει μια εβδομαδιαία ένεση πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης-α (Peg- IFN a), σε συνδυασμό με χορήγηση από το στόμα ριμπαβιρίνης (RBV) δύο φορές την ημέρα. Αν και το αποτέλεσμα αυτού του συνδυασμού θεραπείας έχει πάνω από 54% SVR στους μολυσμένους

με HCV ασθενείς, η απόκριση και ο ρυθμός SVR μπορεί να ποικίλουν σημαντικά ανάλογα με το γονότυπο του ιού. Επίσης τρέχουσες θεραπείες είναι συχνά κακώς ανεκτές λόγω συσχέτισης τους με ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων της κόπωσης, συμπτωμάτων γρίπης, γαστρεντερικές διαταραχές, νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων, αναιμιών και αιματολογικών ανωμαλιών. Η μείωση της δόσης απαιτείται στους περισσότερους του 1/3 των ασθενών και η διακοπή του φαρμάκου είναι απαραίτητη στο περίπου 10% των ασθενών. Υπάρχει μια σειρά παραγόντων που επηρεάζουν την πιθανότητα επιτυχίας της θεραπείας και είναι χρήσιμοι κατά την αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων και του κινδύνου θεραπείας. Οι παράγοντες αυτοί είναι ο ιός, ο ξενιστής και τα χαρακτηριστικά θεραπείας.[104]

Ιντερφερόνες (IFNs): είναι κυτοκίνες αλλά με μη ειδικές αντι-ιικές δραστηριότητες. Η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη, (PegIFN, Pegylated Interferone) προέρχεται από την κατάσχεση μιας αδρανούς πολυαιθυλενογλυκόλης – ένα μοναδικό πολυμερές που δεν έχει μια συγκεκριμένη τριτογενή δομή- με τη συμβατική ιντερφερόνη-α. Αυτό παρέχει στο φάρμακο ένα βελτιωμένο προφίλ φαρμακοκινητικής, επιβραδύνοντας την υποδόρια απορρόφηση, μειώνοντας την υποβάθμιση και την κάθαρση και παρατείνοντας τον χρόνο ημιζωής του. Η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη διατηρεί υψηλά τα επίπεδα ιντερφερόνης στο πλάσμα, επιτρέποντας τη χορήγηση εβδομαδιαίων δόσεων, μειώνοντας παράλληλα αρνητικές παρενέργειες και ανοσογονικότητα.[104]

Υπάρχουν δύο τύποι PegIFN που έχουν εγκριθεί από την αμερικάνικη Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA, Food and Drug Administration), που μπορούν να χορηγηθούν υποδορίως μια φορά την εβδομάδα με διαφορετικά δοσολογικά σχήματα και είναι οι εξής:

1. PegIFN άλφα- 2a, στην οποία η πρότυπη ιντερφερόνη άλφα- 2a είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένη με ένα 40kDa διακλαδισμένου Peg μορίου. Χορηγείται σε σταθερή δόση – 180μg/ εβδομάδα, με χρόνο ημιζωής στο πλάσμα 80-160 ώρες

2. PegIFN άλφα- 2b, στην οποία η πρότυπη ιντερφερόνη άλφα- 2b είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένη με ένα 12kDa γραμμικό μόριο Peg. Η δοσολογία χορηγείται σύμφωνα με το σωματικό βάρος 1,5μg/ Kg/ εβδομάδα με χρόνο ημιζωής 40 ώρες.[104]

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ο HCV έχει σημαντικές ιδιότητες που μπορούν να εμποδίσουν τη δράση των ιντερφερονών. Οι πρωτεάσες του ιού NS3/4A μπορούν να μπλοκάρουν σημαντικές πρωτεΐνες και ένζυμα μέσα στα κύτταρα (όπως είναι ο IRF3, ένας βασικός μεταγραφικός ρυθμιστής της ιντερφερόνης και το ρετινοειδές- επαγόμενο γονίδιο 1, 33

RIG 1, ο οποίος είναι ένας ρυθμιστής ανάπτυξης), οδηγώντας σε μείωση της έκφρασης των γονιδίων σηματοδότησης της ιντερφερόνης.[104]

Ριμπαβιρίνη (RBV): έχει σημαντική αντι-ιική και ανοσορυθμιστική δράση. Αν και η μονοθεραπεία με ριμπαβιρίνη έχει μικρή επίδραση έναντι του ιού της ηπατίτιδας C, σε συνδυασμό με την ιντερφερόνη βελτιώνει θεαματικά τα ποσοστά ανταπόκρισης. Όντας αναλογικό γουανοσίνης, η ριμπαβιρίνη δρα με την άμεση αναστολή της επιμήκυνσης των νουκλεϊκών οξέων και της αναπαραγωγής σημαντικών ενζύμων για την αντιγραφή του ιού, όπως είναι η αφυδρογονάση της μονοφωσφορικής (IMPDH, Inosine Monophosphate Dehydrogenase). Η ριμπαβιρίνη δρα επίσης και με τη πρόκληση θανατηφόρων μεταλλάξεων του ιού κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής του. Παρά το γεγονός ότι ο ειδικός μηχανισμός της δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως ακόμη υπάρχουν ολοένα και περισσότερες ενδείξεις ότι η ριμπαβιρίνη ενεργεί ως ένας πραγματικός αντι-ιικός παράγοντας και ως εκ τούτου κατέχει ένα κρίσιμο ρόλο στη καταστολή του ιικου αναδιπλασιασμού. Η ριμπαβιρίνη ενισχύει τη δράση της ιντερφερόνης, μειώνοντας σημαντικά το ποσοστό υποτροπής της νόσου.[104] Η προσθήκη ριμπαβιρίνης στην πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη συστήθηκε με συναίνεση το 1999 στην Ευρώπη και το 2002 στις Ηνωμένες Πολιτείες. Εν συνεχεία, έχει αποδειχθεί ότι δίνοντας δόσεις ριμπαβιρίνης - ανάλογα με το σωματικό βάρος του ασθενή- έχει υψηλότερο ποσοστό θεραπευτικής επιτυχίας.[104] Στα σημερινά σχήματα η ριμπαβιρίνη χορηγείται ανάλογα με το βάρος του ασθενούς ως εξής: 1.000mg/ημέρα σε ασθενείς κάτω των 75Kg και 1.200mg/ ημέρα σε ασθενείς άνω των 75Kg. Πρόσφατες κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιούν νέα αντι-ιικά σχήματα που συνδέονται με τις PegIFN/RBV έχουν αποδείξει ότι η διατήρηση της ριμπαβιρίνης στο θεραπευτικό σχήμα έχει σημαντική επίδραση.[104, 105, 106, 107]

Πρόληψη διασποράς της HCV: Δεν υπάρχει εμβόλιο για την ηπατίτιδα C. Οι ασθενείς με ηπατίτιδα C, θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποκλειστικά τα δικά τους προσωπικά είδη που μπορεί λόγω μικροτραυματισμών να έρθουν σε επαφή με αίμα (οδοντόβουρτσες, ξυραφάκια, κτλ). Ασθενείς με ηπατίτιδα C και έναν μόνο ερωτικό σύντροφο δεν χρειάζεται υποχρεωτικά να χρησιμοποιούν προφυλακτικό, το οποίο, όμως είναι απόλυτα απαραίτητο στους ασθενείς με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους και βραχυχρόνιες ή ομοφυλοφιλικές σχέσεις. Δεν είναι αποδεδειγμένο ότι η εκλεκτική καισαρική τομή σε μητέρες εγκύους με τον ιό της ηπατίτιδας C μειώνει την πιθανότητα μετάδοσης της ηπατίτιδας C στο νεογέννητο, το οποίο θα πρέπει να ελέγχεται με αντισώματα για ηπατίτιδα C μετά τον 15ο μήνα. Ο θηλασμός δεν θεωρείται ότι μεταδίδει τον ιό της ηπατίτιδας C. Τα προγράμματα θεραπείας υποκατάστασης με μεθαδόνη/ βουπρενορφίνη καθώς και τα

προγράμματα ανταλλαγής συρίγγων θα μπορέσουν να βοηθήσουν στον περιορισμό της διασποράς της ηπατίτιδας C στην ειδική ομάδα των χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών. Τέλος, είναι σημαντικό να τονισθεί, ότι επιτυχής είναι η θεραπεία, η οποία εκριζώνει τον ιό από το αίμα και εξαφανίζει την πιθανότητα μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας C.[108, 109]

Πίνακας 5: Μορφές ιογενούς ηπατίτιδας B και C (από Παθολογία Ράπτη-τροποποίηση)[99]

	B	**C**
Ιός	HBV	HCV
Οικογένεια	Hepandavirus	Flavivirus
Μέγεθος	42 nm	30 – 60 nm
Γένος	ds DNA	Ss RNA
Μήκος	3,2 kb	10,5 kb
Οξεία θνητότητα (%)	0,2 - 1	0,2
Χρονιότητα	2 – 7%	50 – 70%
Μετάδοση	Παρεντερική Σεξουαλική Περιγεννητική	Παρεντερική Σεξουαλική?
Αντιγόνα	HBs Ag HBc Ag HBe Ag	HCV Ag
Αντισώματα	Anti-HBs Anti-HBc Anti-HBe	Anti-HCV
Ιικοί δείκτες	HBV DNA DNA-πολυμεράση	HCV RNA

4. ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Α

4.1 Εισαγωγή: Η ηπατίτιδα Α προκαλείται από τον ιό της ηπατίτιδας Α (HAV). Μεταδίδεται κυρίως δια της κοπρανοστοματικής οδού ή με κατανάλωση μολυσμένης τροφής ή νερού. Σπανίως μπορεί να μεταδοθεί με αίμα ή παράγωγα αυτού, κατά τη διάρκεια της φάσης της ιαιμίας. Ετησίως σε παγκόσμια κλίμακα παρατηρούνται 1,5 εκατ. νέες περιπτώσεις. Στα παιδιά κάτω των 5 ετών η νόσος διαδράμει υποκλινικά, εν αντιθέσει με τους ενήλικες, που εμφανίζουν κλινική νόσηση σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό (75-90%). Η λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε ηπατίτιδα και θάνατο σε ποσοστό 0,1% σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 14 ετών, 0,3% σε άτομα 15-39 ετών και 2,1% σε ενήλικες άνω των 40 ετών.[110]

4.2 Επιδημιολογία: Με βάση τον επιπολασμό της HAV λοίμωξης υπάρχουν περιοχές υψηλής, μέσης και χαμηλής ενδημικότητας. Σε μια χώρα είναι δυνατόν να υπάρχουν περισσότερα από ένα είδη ενδημικότητας, εξαιτίας διαφορετικών ομάδων πληθυσμού σε αυτήν. Περιοχές υψηλής ενδημικότητας είναι οι φτωχότερες χώρες με κακές συνθήκες υγιεινής.Τα περισσότερα άτομα προσβάλλονται υποκλινικά σε παιδική ηλικία και η καμπύλη επιπολασμού φτάνει σε εξαιρετικά υψηλά επίπεδα. Έτσι ο πληθυσμός αποκτά αντισώματα κατά της ηπατίτιδας Α. Οι επισκέπτες των χωρών αυτών όμως, αντιμετωπίζουν ιδιαίτερο κίνδυνο για μόλυνση. Στις χώρες με ενδιάμεση ενδημικότητα πολλά άτομα διαφεύγουν της λοίμωξης στην παιδική ηλικία με αποτέλεσμα μεγάλο ποσοστό ενηλίκων να είναι επίνοσο. Η μετάδοση γίνεται με εξάρσεις και οδηγεί σε αύξηση εμφάνισης κλινικών λοιμώξεων και σε αύξηση της νοσηρότητας. Στις χώρες με χαμηλή ενδημικότητα η νόσος συμβαίνει συνήθως σε εφήβους και ενήλικες ομάδων υψηλού κινδύνου.[110, 111]

Η Ελλάδα εξαιτίας της βελτίωσης του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου του πληθυσμού, της βελτίωσης των υγειονομικών παροχών και των συνθηκών ύδρευσης και αποχέτευσης κατατάσσεται σε χώρα χαμηλής ενδημικότητας όσον αφορά τα άτομα ηλικίας κάτω των 40 ετών.[112] Σύμφωνα με τα στοιχεία της επιδημιολογικής επιτήρησης της οξείας ηπατίτιδας Α του ΚΕΕΛ (1998-2003), η μέση επίπτωση είναι 1,88 ανά 100.000 πληθυσμού.[112, 113]

4.3 Μέτρα πρόληψης για την ηπατίτιδα Α: Η ηπατίτιδα Α αποτελεί μείζων πρόβλημα δημόσιας υγείας λόγω της δυνατότητας πρόκλησης επιδημιών και της μακράς νοσηρότητας που προκαλεί στους ενήλικες. Η λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε ηπατίτιδα και θάνατο σε ποσοστό 0,1% σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 14 ετών, 0,3% σε άτομα 15-39 ετών και 2,1% σε ενήλικες άνω των 40 ετών.[110] Τα μέτρα κατά της

ηπατίτιδας Α διακρίνονται σε γενικά μέτρα υγιεινής και στην ανοσοποίηση.

1) Γενικά μέτρα υγιεινής:

Πολύ καλό πλύσιμο των χεριών κάθε φορά που γίνεται χρήση της τουαλέτας

- Πλύσιμο των χεριών πριν από κάθε χειρισμό τροφίμων
- Χρήση γαντιών στην αλλαγή πάνας σε βρέφη ή σε άλλα άτομα με ειδικές ανάγκες
- Κατανάλωση νερού μόνο από εγκεκριμένη πηγή
- Προσοχή στην κατανάλωση νωπών τροφών ή οστρακοειδών
- Χρήση γαντιών από τους παρασκευαστές τροφίμων
- Βελτίωση των δικτύων ύδρευσης και αποχέτευσης, αποκομιδή των σκουπιδιών λαμβάνοντας τα κατάλληλα μέτρα προφύλαξης.

2) Παθητική και Ενεργητική Ανοσοποίηση:

Παθητική Ανοσοποίηση: Η χορήγηση γ-σφαιρίνης ήταν το πρώτο μέτρο προφύλαξης που χρησιμοποιήθηκε μέχρι πρόσφατα. Χορηγείται ενδομυϊκά και είναι στο 90% αποτελεσματική στην πρόληψη της κλινικής μορφής της νόσου, εφόσον δοθεί εντός 2 εβδομάδων από την έκθεση και το προτιμότερο μέσα σε 72 ώρες. Η προστασία που προσδίδει αρχίζει 3-5 ημέρες μετά τη χορήγηση και διαρκεί 5-6 μήνες. Η γ-σφαιρίνη στις περιπτώσεις που χρησιμοποιήθηκε για τη διακοπή της μετάδοσης σε επιδημίες δεν είχε μεγάλη αποτελεσματικότητα. Εξαιτίας των κάτωθι μειονεκτημάτων της: βραχυχρόνια προφύλαξη, δυνητικός κίνδυνος μετάδοσης άλλων παθογόνων, υψηλό κόστος, η περιεκτικότητα σε anti-HAV στην κυκλοφορούσα γ-σφαιρίνη έχει μειωθεί λόγω μείωσης της κυκλοφορίας του ιού[114], η χρήση της έχει περιοριστεί και στην Ελλάδα δε χορηγείται.[111, 115, 116]

Ενεργητική ανοσοποίηση με εμβόλιο: Τα σημερινά εμβόλια κατά της ηπατίτιδας Α, που χρησιμοποιούνται στην Ελλάδα είναι δύο ειδών, το Havrix και το Vaqta τα οποία είναι ασφαλή, ανοσογόνα και αποτελεσματικά. Χορηγούνται ενδομυϊκά και ο εμβολιασμός ολοκληρώνεται σε δύο δόσεις, με ελάχιστο μεσοδιάστημα τους 6 μήνες. Η προστασία από τον εμβολιασμό αρχίζει 14 -21 ημέρες μετά την πρώτη δόση και όπως τα προστατευτικά αντισώματα υπάρχουν για τουλάχιστον 10 έτη. Η ανοσιακή μνήμη προσφέρει μακροχρόνια προστασία (τουλάχιστον 20 έτη). Για το λόγο αυτό δεν συνιστώνται επαναληπτικές δόσεις επί του παρόντος. Κανένα εμβόλιο δεν έχει έγκριση χορήγησης σε παιδιά κάτω των δύο ετών ούτε σε εγκύους.

4.4 Συστάσεις για εμβολιασμό σε ομάδες υψηλού κινδύνου[115,116,117]

Σε χώρες χαμηλής ενδημικότητας, όπως η Ελλάδα, οι ενδείξεις για ενεργητική ανοσοποίηση κατά της ηπατίτιδας Α, αφορούν τις ομάδες πληθυσμού σε κίνδυνο οι οποίες εμβολιάζονται (Πίνακας 6).

1. Οι ταξιδιώτες σε χώρες ενδιάμεσης και κυρίως υψηλής ενδημικότητας

2. Όσοι έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να μολυνθούν από τον ιό όπως :

α) Το προσωπικό και οι τρόφιμοι ιδρυμάτων ατόμων με ειδικές ανάγκες

β) Υπάλληλοι του δήμου που έρχονται σε άμεση επαφή με λύματα του αποχετευτικού δικτύου

γ) Εργαζόμενοι σε κέντρα υποδοχείς μεταναστών

γ) Εργαζόμενοι με πειραματόζωα και χειριστές του ιού σε εργαστήρια

3. Χρόνιοι ηπατοπαθείς

4. Διάφορες πληθυσμιακές ομάδες:

α) Χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών

β) Ομοφυλόφιλοι άνδρες

5. Όσοι μπορεί να συμβάλλουν στην ευρύτερη διασπορά του ιού στην κοινότητα όπως:

α) Τα μικρά παιδιά που ανήκουν σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες (π.χ. αθίγγανοι)

β) Παιδιά μεταναστών <10 ετών, από χώρες υψηλής και ενδιάμεσης ενδημικότητας, που διαμένουν σε κέντρα υποδοχής

γ) Διαβιούντες επί μακρόν σε καταυλισμούς, συνεπεία φυσικών καταστροφών (π.χ. σεισμοπαθείς)

4.5 Συστάσεις για άτομα που ήρθαν σε στενή επαφή με πάσχοντες

Τα άτομα που χρήζουν προφύλαξη, μετά από επαφή με πάσχοντες, πρέπει να λαμβάνουν τα ακόλουθα μέτρα:

1) Μέτρα ελέγχου στο άμεσο περιβάλλον του κρούσματος

- Αυστηρή τήρηση των κανόνων υγιεινής.
- Πλύσιμο των χεριών πριν από κάθε χειρισμό τροφίμων
- Χρήση γαντιών για τις αλλαγές στις πάνες των βρεφών ή άλλων ατόμων με ειδικές ανάγκες και σε κάθε δυνητική επαφή με κόπρανα
- Κατανάλωση νερού μόνο από γνωστή και εγκεκριμένη πηγή
- Προσοχή στην κατανάλωση νωπών τροφών ή οστρακοειδών

2) Εμβολιασμός

Η προφύλαξη έως τώρα γινόταν με τη χορήγηση γ-σφαιρίνης μέσα σε διάστημα 2 εβδομάδων από την έκθεση.[111, 115, 116] Τα τελευταία χρόνια εξαιτίας των προαναφερθέντων προβλημάτων σε σχέση με τη χορήγηση γ-σφαιρίνης, το εμβόλιο θεωρείται το καλύτερο μέσο προφύλαξης μετά την έκθεση. Σε πρόσφατη μελέτη, η χρήση του εμβολίου για την πρόληψη δευτερογενών κρουσμάτων ήταν αποτελεσματική. Μεταξύ 207 επίνοσων ατόμων, που είχαν έρθει σε επαφή με κρούσματα και δεν είχαν εμβολιασθεί εμφανίστηκαν 12 (5,8%) δευτερογενή κρούσματα, σε αντίθεση με μόνο 2(1%) κρούσματα μεταξύ 197 ατόμων που είχαν εμβολιαστεί.[118] Ο εμβολιασμός πρέπει όμως να γίνει εντός επτά ημερών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων του κρούσματος, γεγονός που απαιτεί την επαγρύπνηση των κλινικών κι εργαστηριακών ιατρών και καθιστά επιτακτική την ανάγκη άμεσης ενημέρωσης των υπηρεσιών δημόσιας υγείας.[116, 118, 119] Σε περίπτωση κρούσματος ηπατίτιδας Α (anti-HAV IgM θετικό) τα άτομα σε στενή επαφή πρέπει να εμβολιάζονται.

4.6 Μέτρα ελέγχου και συστάσεις για την αντιμετώπιση επιδημικών εξάρσεων ηπατίτιδας Α.

Σε περιπτώσεις επιδημιών, σημαντικό ρόλο παίζει η εφαρμογή κανόνων υγιεινής στους χώρους διαβίωσης, η βελτίωση των δικτύων ύδρευσης και αποχέτευσης, η αποκομιδή των σκουπιδιών λαμβάνοντας τα κατάλληλα μέτρα προφύλαξης και γενικώς ευρεία ενημέρωση του κοινού για τα γενικά μέτρα ελέγχου. Η εφαρμογή μαζικού εμβολιασμού έχει επιφέρει πολύ καλά αποτελέσματα στον περιορισμό της μετάδοσης.[116] Παράδειγμα αποτελούν οι επαναλαμβανόμενες επιδημικές εξάρσεις στην Αλάσκα, κατά τις οποίες ο εμβολιασμός παιδιών, εφήβων και των

επίνοσων ενηλίκων, με μια δόση εμβολίου οδήγησε σε σημαντική μείωση της εμφάνισης νέων κρουσμάτων ηπατίτιδας Α.[120] Επίσης τρεις επιδημίες στον Καναδά αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με εμβολιασμό (στο Kitchener -Waterloo, 1997 στο Montreal, 1997-98 και στο Vancouver, 1995-96). Σε δύο χωριά της Σλοβακίας ο εμβολιασμός παιδιών σχολικής ηλικίας ήταν αποτελεσματικός στον έλεγχο μιας ευρύτατης επιδημίας.[121] Η επιτυχία εξαρτάται από το εάν ο εμβολιασμός εφαρμοσθεί έγκαιρα κι από το βαθμό εμβολιαστικής κάλυψης πολλαπλών ηλικιακών ομάδων (παιδιά -έφηβοι-ενήλικες).[122, 123]

5. ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΜΟΛΥΝΣΗΣ ΑΠΟ ΑΤΟΜΑ ΠΑΣΧΟΝΤΑ Ή ΦΟΡΕΙΣ HBV, HCV, HIV.

Βασικά μέτρα ελέγχου των λοιμώξεων στο ιατρείο: Ο σχεδιασμός του προγράμματος πρόληψης κατά των λοιμώξεων στα πλαίσια λειτουργίας του οδοντιατρείου περιλαμβάνει το σύνολο των προληπτικών μέτρων για την αποφυγή της μετάδοσης μικροοργανισμών, μεταξύ των ασθενών και των μελών του ιατρικού και παραϊατρικού προσωπικού. Η εφαρμογή ενός αποτελεσματικού προγράμματος πρόληψης καθορίζεται από γενικούς και ειδικούς παράγοντες .

Γενικοί παράγοντες: α) ο τύπος του μικροοργανισμού, β) επιπολασμός και επίπτωση κατά χώρα, γ) τοπικοί παράγοντες, επίπτωση της νόσου στις διάφορες πληθυσμιακές ομάδες, δ) μεταβολές του αριθμού των μολυσμένων ατόμων.

Ειδικοί παράγοντες: καθορίζονται από την ιδιομορφία της κάθε οδοντιατρικής – χειρουργικής πράξης, α) άμεσος τρόπος, με άμεση επαφή με αίμα-σάλιο-βλάβες του βλεννογόνου-με εκτόξευση αεροσταγονιδίων, β) με διασταυρούμενο τρόπο, μέσω μολυσμένων επιφανειών-εργαλείων και μέσω του δικτύου παροχής νερού της οδοντιατρικής μονάδας.[19]

5.1 Μέτρα πρόληψης στο προσωπικό του ιατρείου:

Υγιεινή των χεριών: το πλύσιμο των χεριών αποτελεί τον πρώτο κύκλο της αλυσίδας πρόληψης μετάδοσης παθογόνων μικροοργανισμών μεταξύ ασθενούς -ιατρού- βοηθητικού προσωπικού. Το προσωπικό του ιατρείου υποχρεούται να πλένει τα χέρια του πριν και μετά την επαφή του με τον ασθενή και τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της επέμβασης είτε φορούσε είτε όχι γάντια. Η χλωρίδα των μικροοργανισμών του δέρματος διακρίνεται σε μεταφερόμενη–

μεταβατική που εντοπίζεται στα επιφανειακά στρώματα και αποσπάται εύκολα και σε σταθερή–μόνιμη που εντοπίζεται στα εν τω βάθει στρώματα και δεν αποσπάται εύκολα. Η μόνιμη μικροβιακή χλωρίδα αποτελείται από μικροοργανισμούς που απομονώνονται μόνιμα από το δέρμα των χεριών του προσωπικού (Coagulase-negative Staphylococci,Corynobacterium, Propionibacterium), δεν προκαλούν συστηματικές λοιμώξεις, αλλά μόνο λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Η μεταβατική χλωρίδα είναι αυτή που σχετίζεται με την ανάπτυξη ιατρογενών και νοσοκομειακών λοιμώξεων και περιλαμβάνει τους ιούς. Ο σχετικός κίνδυνος λοίμωξης εξαρτάται από τη χρονική διάρκεια και τη φύση της ιατρικής πράξης , από το ελάχιστο μέγεθος της πληθυσμιακής ομάδας της μεταβατικής χλωρίδας που είναι απαραίτητος για να αποσπασθεί και να μεταφερθεί ο συγκεκριμένος μικροοργανισμός.[19]

Σε μια χειρουργική πράξη στη στοματική κοιλότητα απαιτείται: πλύσιμο των χεριών με νερό και αντισηπτικό σαπούνι, ή και επάλειψη των χεριών με αλκοολούχο αντισηπτικό διάλυμα ή γέλη. Τα αλκοολούχα αντισηπτικά διαλύματα είναι αποτελεσματικά στην καταστροφή μικροοργανισμών εφόσον έχει προηγηθεί σχολαστικό πλύσιμο των χεριών. Για να υπάρχει παρατεταμένη αντισηπτική δράση το διάλυμα πρέπει να περιέχει ένα αντισηπτικό όπως χλωρεξιδίνη ή ενώσεις τετραγενούς αμμωνίου ή οκτενιδίνη, τα ιωδοφόρα, η παρα-χλωρο-μεταξυλενόλη (PCMX), η τρικλοζάνη. Οι συσκευασίες αποθήκευσης σαπουνιού και διαλυμάτων πρέπει να καθαρίζονται και να στεγνώνονται πριν από κάθε ανεφοδιασμό τους. Πιθανές ξηροδερμίες και δερματίτιδες από τη συχνή πλύση των χεριών αντιμετωπίζονται με ενυδατικές κρέμες στο τέλος της ημέρας εργασίας καθώς η σύσταση τους μπορεί να επηρεάσει το υλικό των γαντιών και να κάνει μικροοπές.[19]

<u>Γάντια:</u> θεωρείται το ουσιαστικότερο μέτρο πρόληψης κατά των λοιμώξεων καθώς είναι υψηλό το ποσοστό μικροτραυματισμών και δερματικών βλαβών από αιχμηρά εργαλεία στα χέρια των χειρουργών οδοντιάτρων. Η παλαιότερη αρνητική στάση των οδοντιάτρων και των ασθενών στη χρήση γαντιών κατά τη δεκαετία του 80 έχει πλέον μετατραπεί σε κατηγορηματικά θετική. Μερικές μελέτες έδειξαν ότι: α) στη Μ. Βρετανία το ποσοστό χρήσης γαντιών αυξήθηκε από 10% τη δεκαετία 80, σε 50% τη δεκαετία 90 και σε 80-90% τη δεκαετία 2000. β) στην Αμερική από 27% τη δεκαετία 80, σε 80% τις δεκαετίες 90 και 2000. γ) στην Ελλάδα από 1,3% το 1980 σε 39,8% το 1988, σε 64,6% το1991 και 90% στη δεκαετία 2000.[19]

<u>Προϋποθέσεις ιδεώδους γαντιού:</u> α) να έχει μικρή επίδραση στην αφή, β) να είναι ανθεκτικό και να μη σχίζεται εύκολα, γ) να μην εμφανίζει σχίσματα και οπές πριν τη χρήση και να είναι αδιαπέραστο στα

βακτήρια, δ) το υλικό κατασκευής τους να μην αντιδρά με τα οδοντιατρικά υλικά, ε) να είναι άοσμο και άγευστο, στ) να μην είναι ιδιαίτερα εύφλεκτο, ζ) να έχει καλή εφαρμογή στο χέρι του ιατρού, η) να μην αλλοιώνεται το χρώμα του από επαφή με εκκρίσεις και υλικά, θ) να έχει χαμηλό κόστος.

Τύπος γαντιών: στο εμπόριο κυκλοφορούν γάντια από latex υψηλής ποιότητας (αποστειρωμένα χειρουργικά), απλά εξεταστικά από latex μη αποστειρωμένα, και από νιτρίλιο ή βινύλιο τα οποία είναι 5 φορές λιγότερο ελαστικά από τα γάντια από latex.

Ανθεκτικότητα γαντιών: τα χειρουργικά γάντια από latex εμφανίζουν την υψηλότερη ανθεκτικότητα σε σχέση με τις άλλες κατηγορίες, καθώς εμφανίζουν το μικρότερο ποσοστό ελαττωμάτων-μικροοπών με μ.ο 1,1% έναντι μ.ο 11,4% στα μη αποστειρωμένα απλά εξεταστικά από latex-βινύλιο και έναντι μ.ο 4% στα χειρουργικά γάντια από βινύλιο.[124, 125]

Οδηγίες χρήσης γαντιών σε χειρουργικές επεμβάσεις στη στοματική κοιλότητα σε ασθενείς με λοιμώδη νοσήματα HIV, HBV, HCV:

Α) Καλό πλύσιμο των χεριών πριν και μετά τηνιαρτική πράξη

Β) Χρήση διπλών αποστειρωμένων χειρουργικών γαντιών από latex, διότι εμφανίζουν υψηλή ανθεκτικότητα, καθώς η πιθανότητα ενός αλλοιωμένου γαντιού είναι 1%, ενώ και 2^{ου} αλλοιωμένου γαντιού γίνεται 0,0001%.

Γ) Αφαίρεση κοσμημάτων από τα χέρια του ιατρού καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος να τρυπηθούν τα γάντια

Δ) Αλλαγή μάρκας γαντιών σε περίπτωση αλλεργίας στα χέρια του επεμβαίνοντα (αίτιο αντίδρασης το latex, ταλκ, κόνις αραβοσίτου, υγρασία)

Ε) Τα χρησιμοποιημένα γάντια πετιούνται σε ειδικό κάδο για λοιμώδη απορρίμματα

Στ) Τα γάντια είναι πάντα μιας χρήσης (δεν απολυμαίνονται, δεν αποστειρώνονται και δεν επαναχρησιμοποιούνται).

Τα γάντια αφαιρούνται γυρίζοντας την έσω επιφάνεια προς τα έξω και προσέχοντας οι εξωτερικές επιφάνειες να μην αγγίζουν τις εσωτερικές.[124, 126, 127]

Μάσκα και γυαλιά: κρίνονται απαραίτητα καθώς προστατεύουν το πρόσωπο από την εκτόξευση σταγονιδίων αίματος ή σάλιου και την

εισπνοή αεροσταγονιδίων. Οι μάσκες πρέπει να κατακρατούν σε ποσοστό 95% τους μικροοργανισμούς και να φιλτράρουν σωματίδια μεγέθους 3,5μm, αφού μελέτες έδειξαν ότι το 99% των σωματιδίων πού αιωρούνται είναι μικρότερα του 5 μm. Μάσκες πού έχουν υγρανθεί πρέπει να απορρίπτονται και να αντικαθίστανται. Τα προστατευτικά των οφθαλμών μπορεί να είναι διάφορα είδη ομματοϋαλίων, πλαστικών προσωπίδων ή πετασμάτων από διαφανή υλικά και το πλευρικό τους σκέλος να καλύπτει επαρκώς τον οφθαλμό.[124, 126]

Κατάλληλη ιατρική περιβολή: οι ιατρικές μπλούζες είναι επαναχρησιμοποιούμενες κατασκευασμένες από μη διαπερατό υλικό όσο το δυνατόν αδιάβροχο και πρέπει να είναι πάντα καθαρές- πλυμένες πάντα με απορρυπαντικό σε κατάλληλο πρόγραμμα πλύσης στο πλυντήριο χωρίς την παρουσία άλλου ιματισμού. Σε χειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς με αιματογενή λοιμώδη νοσήματα χρησιμοποιούμε πάντα μιας χρήσης ιματισμό επικάλυψης της ιατρικής μπλούζας, σκούφο και ποδονάρια. Το σετ πρέπει να είναι κατασκευασμένο από κατάλληλο υλικό και να καλύπτει πλήρως το σώμα του ιατρού και του νοσηλευτικού προσωπικού. Οι παράλληλες μετακινήσεις ιατρού και βοηθητικού προσωπικού σε άλλους χώρους εκτός της οδοντιατρικής αίθουσας όπου γίνεται η επέμβαση απαγορεύεται.[124, 126, 127]

5.2. Μέτρα πρόληψης στους ασθενείς του ιατρείου

Α) Λήψη πλήρους ιατρικού και οδοντιατρικού ιστορικού, που περιλαμβάνει διευκρινιστικές ερωτήσεις της γενικής υγείας του ασθενούς, της ταυτοποίησης του αιματογενώς λοιμώδους νοσήματός του, τη λήψη φαρμακευτικών αγωγών, προηγούμενες αλλεργικές διαθέσεις του, τη δυνατότητα επικοινωνίας με το θεράποντα ιατρό του, την υπάρχουσα αιτία που τον οδηγεί στο ιατρείο μας. Με γνώμονα το ιστορικό μπορούμε να ζητήσουμε τις κατάλληλες εργαστηριακές και ιατρικές εξετάσεις καθώς και να αποφασίσουμε για το αντιβιοτικό σχήμα κάλυψης του ασθενούς.

Β) Κάλυψη του σώματος του και της κεφαλής του ασθενή με μιας χρήσης ιματισμό επικάλυψης και σκούφο.

Γ) Χρήση πλαστικών εργαλείων μιας χρήσης.

Δ) Τελευταίο ραντεβού παροχής των υπηρεσιών μας ώστε να σταματά οποιαδήποτε αλυσίδα μετάδοσης από ασθενή σε ασθενή και να έχουμε τον απαιτούμενο χρόνο για προσεκτικότερους χειρισμούς και απολύμασνη του χώρου διενέργειας των ιατρικών πράξεων. Παράλληλα επιτυγχάνουμε τη χαλάρωση του «ειδικού» ασθενούς μας και την

ανάπτυξη ενός κλίματος εμπιστοσύνης μεταξύ του ιατρού και του ασθενούς.[128]

5.3. Απολύμανση εργαλείων και επιφανειών οδοντιατρείου

Ο όρος απολύμανση αφορά μια διαδικασία που καταστρέφει τους περισσότερους παθογόνους μικροοργανισμούς, που βρίσκονται σε αντικείμενα, εκτός από τους σπόρους τους. Με τον όρο αντισηψία εννοούμε την καταστροφή των περισσότερων παθογόνων μικροοργανισμών που βρίσκονται σε ζώντες ιστούς.

Η αποτελεσματικότητα της απολύμανσης εξαρτάται από πλήθος παραγόντων καθένας από τους οποίους μπορεί να την περιορίσει στο ελάχιστο. Οι παράγοντες αυτοί είναι: α) ο προηγηθείς καθαρισμός, β) ο αρχικός αριθμός των μικροοργανισμών, γ) η ποσότητα των οργανικών υπολειμμάτων, δ) οι φυσικές ιδιότητες του μολυσμένου αντικειμένου, ε) οι ιδιότητες της απολυμαντικής ουσίας και οι συνθήκες χρήσης της, όπως η συγκέντρωση της, ο χρόνος έκθεσης των αντικειμένων σε αυτήν, η θερμοκρασία και το ph της συνολικής διαδικασίας.

Οι ιδιότητες μιας ιδανικής απολυμαντικής ουσίας είναι: α) ευρύ φάσμα, β) ταχεία δράση, γ) να μην επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, πχ. να είναι δραστική παρουσία κάποιου οργανικού υλικού όπως αίμα-σάλιο, δ) να μην είναι τοξική, ε) αβλαβής ως προς την επιφάνεια δράσης , να μην οξειδώνει τις μεταλλικές επιφάνειες των εργαλείων και να μην αλλοιώνει τις ιδιότητες οδοντιατρικών υλικών, στ) να έχει υπολειμματική δράση στις επιφάνειες με τη δημιουργία ενός αντιμικροβιακού φιλμ, ζ) ευκολία στη χρήση, η) οικονομικά προσιτή, θ) διαλυτότητα στο νερό, ι) σταθερότητα στα διαλύματα συμπύκνωσης και χρήσης, κ) ικανές ιδιότητες καθαρισμού.[128, 129]

Κατηγοριοποίηση – ομάδες απολυμαντικών ουσιών, ανάλογα με το μικροβιακό φάσμα τους και την ταχύτητα δράσης τους:

1)Ισχυρής δράσεως χημικές ενώσεις: έχουν την ικανότητα καταστροφής των σπόρων μετά από παρατεταμένη έκθεση 6-10 ώρες και χαρακτηρίζονται ως χημικοί αποστειρωτές. Σε αυτή την κατηγορία εντάσσονται : α) η γλουταραλδεύδη, β) το οξείδιο του αιθυλενίου και γ) το υπεροξείδιο του υδρογόνου. Οι ίδιες απολυμαντικές ουσίες στις ίδιες συγκεντρώσεις αλλά με λιγότερο χρόνο έκθεσης (<30 λεπτά) θα καταστρέψουν τους μικροοργανισμούς όχι όμως τους σπόρους τους και χαρακτηρίζονται ως υψηλού επιπέδου απολυμαντές.

2)Μέτριας δράσεως χημικές ενώσεις: δεν καταστρέφουν σπόρους αλλά είναι δραστικά σε ανθεκτικά βακτήρια όπως ο βάκιλλος της φυματίωσης, τα βακτήρια της χλωρίδας και κάποιους ιούς και μύκητες.

Σε αυτή την κατηγορία εντάσσονται : α) διαλύματα φορμαλδεΰδης, β) διαλύματα χλωρίνης και γ) τα ιωδοφόρα .

3)Χαμηλής δράσεως χημικές ενώσεις: δεν καταστρέφουν σπόρους αλλά είναι δραστικά σε μέρος της βακτηριακής χλωρίδας, σε λίγους μύκητες, δεν είναι αποδεκτά ως απολυμαντικά από την ADA (American Dental Association) αλλά χρησιμοποιούνται ως καθαριστικά επιφανειών. Σε αυτή την κατηγορία εντάσσονται: α) οι απλές φαινόλες, β) οι τεταρτογενείς βάσεις του αμμωνίου, γ) τα απορρυπαντικά.

Το βασικότερο στοιχείο στην προσπάθεια πρόληψης λοιμώξεων HIV, HBV, HCV σε ιατρικούς χώρος παροχής οδοντιατρικών υπηρεσιών είναι η καταστροφή των ιών αυτών. Καθώς οι ιοί HBV, HCV μπορούν να μεταδοθούν ακόμα και όταν βρίσκονται σε μικρές συγκεντρώσεις, παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στην αφυδάτωση και στις περισσότερες απολυμαντικές ουσίες μετρίας και χαμηλής δράσης, αξίζει να τονίσουμε ότι απαιτείται χρήση μόνο ισχυρής δράσεως απολυμαντικών ουσιών. Αυτό σημαίνει ότι τα μέσα που καταστρέφουν τους ιούς HBV, HCV κατά μείζονα λόγο καταστρέφουν και τους υπόλοιπους ιούς.[129]

Γλουταραλδεΰδη: είναι μια κορεσμένη διαλδεΰδη με σπορικτόνα δράση όταν το διάλυμα της είναι αλκαλικό με την προσθήκη αλκαλοποιητικών παραγόντων στο ph 7,5- 8,5. Τα υδατικά όξινα διαλύματα της δεν είναι σπορικτόνα. Τα σύγχρονα αλκαλικά διαλύματα γλουταραλδεΰδης έχουν χρόνο δράσης 30 μέρες διατηρώντας άριστα τη μικροβιοκτόνα δράση τους.

Ο τρόπος δράσης της γλουταραλδεΰδης οφείλεται στην αλκυλίωση των σουλφύδρυλ- υδρόξυ- καρκόξυ- άμινο- ομάδων των μικροοργανισμών στους οποίους τροποποιεί το DNA, RNA και την πρωτεϊνική σύνθεση. Η μικροβιοκτόνος δράσης της αποδεικνύεται από in vitro μελέτες: α) υδατικό διάλυμα γλουταραλδεΰδης 2% σε αλκαλικό ph 7,5- 8,5 σε χρόνο δράσης < 2 λεπτά καταστρέφει τα βακτήρια της χλωρίδας, < 10 λεπτά το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης- μύκητες και ιούς, < 3 ώρες τους σπόρους του bacillus – clostridium spp.

Β) σε χρόνο δράσης 10 ώρες σε θερμοκρασία 20- 25 C καταστρέφει μικρόβια και τους σπόρους τους και τους ιούς HBV, HCV.

Το ιατρικό προσωπικό δεν πρέπει να εκτίθεται σε υψηλά επίπεδα ατμών γλουταραλδεΰδης, ανώτερο όριο 0,2 ppm, για αυτό το λόγο απαιτείται επαρκής αερισμός του χώρου απολύμανσης.[129]

Το οξείδιο του αιθυλενίου: είναι χημική ουσία που δρα σε αέριο μορφή σε ειδικό κλίβανο σε χαμηλές θερμοκρασίες και επιτυγχάνει αποστείρωση με παρέμβαση στο μεταβολισμό των μικροβίων.

Το υπεροξείδιο του υδρογόνου: παρασκευάζεται αμέσως πριν τη χρησιμοποίηση του από σταθερό διάλυμα 30% το οποίο φυλάσσεται σε σκοτεινό και δροσερό μέρος. Ο τρόπος δράσης του έγκειται στην παραγωγή των πολύ καταστροφικών ελεύθερων ριζών υδροξυλίου, που καταστρέφουν τα λιπίδια των μεμβρανών, το DNA κυττάρων. Η καταλάση που παράγουν μερικά μικρόβια που έχουν το σύστημα του κυττοχρώματος μπορεί να προστατεύει από το παραγόμενο υπεροξείδιο του υδρογόνου αλλά δεν ανταπεξέρχεται στις συγκεντρώσεις που χρησιμοποιούνται για απολύμανση. Σήμερα το υπεροξείδιο του υδρογόνου χρησιμοποιείται σε συγκεντρώσεις : 6% για 30 λεπτά και 3% για 2-3 ώρες.[128, 129]

Απολύμανση με βρασμό: βρασμός των οδοντιατρικών εργαλείων για 20 λεπτά αδρανοποιεί μικρόβια, ιό HIV, σε παρατεταμένο χρόνο ιό HBV και HCV αλλά δεν καταστρέφει σπόρους βακτηρίων.

Βαθμοί απολύμανσης σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας:

1. υψηλού βαθμού: εφαρμόζεται σε κρίσιμα εργαλεία- αντικείμενα που θα εισχωρήσουν σε ιστούς κάτω από το δέρμα, σε βλεννογόνους αλλά όχι στο κυκλοφοριακό σύστημα και όχι σε αντικείμενα που στον αυλό τους θα περάσει αίμα.

2. μέτριου βαθμού: σε αντικείμενα που έρχονται σε επαφή με υγιές δέρμα ή βλεννογόνο αλλά δεν το διαπερνούν.

3. χαμηλού βαθμού: σε αντικείμενα, επιφάνειες που δεν έρχονται σε επαφή με τον ασθενή.[19, 129]

Απολύμανση επιφανειών: η οδοντιατρική καρέκλα, η ταμπλέτα, η εργαλειοθήκη, οι διακόπτες του μηχανήματος και του δωματίου, ο νιπτήρας και η βρύση του, πρέπει να απολυμαίνονται από ασθενή σε ασθενή, ενώ το ερεισικέφαλο, οι λαβές του μηχανήματος - του τροχήλατου - του ακτινογραφικού μηχανήματος - του προβολέα πρέπει να καλύπτονται με αδιάβροχο αποστειρωμένο κάλυμμα μιας χρήσεως. Πριν την απολύμανση οι επιφάνειες θα πρέπει να καθαρίζονται προσεκτικά είτε με απορρυπαντικό, είτε με αλκοόλη και να σκουπίζονται με απορροφητικό χαρτί μιας χρήσης. Η απολυμαντική ουσία στη συνέχεια αφήνεται για 10 λεπτά επάνω στις επιφάνειες, μέχρι να στεγνώσει και σκουπίζεται με πανί εμποτισμένο με αλκοόλη 7%. Η διαδικασία αυτή γίνεται με τα χέρια του ιατρικού προσωπικού καλυμμένα με πλαστικά αδιαπέραστα χοντρά γάντια.

Οι κυριότερες απολυμαντικές ουσίες επιφανειών είναι: α) ιωδοφόρα διαλύματα, β) υδατικό διάλυμα χλωριούχου βενζαλκονίου, γ) ενώσεις που απελευθερώνουν χλώριο, δ) διαλύματα γλουταραλδεΰδης–γλυοξάλης, ε) διαλύματα γλουταραλδεΰδης – φορμαλδεΰδης, στ) διάλυμα

τετραγενών βάσεων αμμωνίου–γλυοξάλης, ζ) διάλυμα τετραγενών βάσεων αμμωνίου-γλυοξάλης -γλουταραλδεΰδης- φορμαλδεύδης.[129]

Σωληνώσεις-biofilms-νερό οδοντιατρικών μηχανημάτων: Το πόσιμο νερό περιέχει βακτηρίδια και μύκητες τα οποία σχηματίζουν στις σωληνώσεις biofilms. Το πρόβλημα είναι σύνθετο, και θα πρέπει να ισχύουν ταυτόχρονα: α) το νερό να είναι απαλλαγμένο μικροβίων, β) να μην υπάρχουν biofilms στις σωληνώσεις. Η πρόταση της ADA είναι το νερό του οδοντιατρικού μηχανήματος να μην περιέχει πάνω από 200 CFU/mLν (Colony Forming Units per milliliter). Η μόνη εφαρμόσιμη λύση σήμερα είναι: ξεχωριστή δεξαμενή νερού με τοποθέτηση κάποιου αντιμικροβιακού και η χρήση μικροφίλτρων. Εννοείται ότι για χειρουργική χρήση πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο φυσιολογικός ορός. Οι κοινές σιελαντλίες έχουν ενοχοποιηθεί για επιστροφή αναρροφηθέντων υγρών, για το λόγο αυτό είναι καλύτερο να χρησιμοποιείται η χειρουργική αναρρόφηση.[129]

5.4 Αποστείρωση εργαλείων

Με τον όρο αποστείρωση εννοούμε τη διαδικασία μέσω της οποίας επιτυγχάνεται η καταστροφή όλων των μικροοργανισμών και των σπόρων τους. Η εξόντωση κάθε μορφής των μικροβίων γίνεται είτε με διάρρηξη της μεμβράνης του κυττάρου του, είτε με πήξη και καταστροφή των πρωτεϊνών του, είτε με συνδυασμό.[130]

Μέθοδοι αποστείρωσης:

Α) με φυσικά μέσα:

1. θερμότητα (υγρή ή ξηρή)

2. ακτινοβολία (σωματιδιακή – ηλεκτρομαγνητική – υπεριώδης)

Β) με χημικά μέσα:

1. η γλουταραλδεΰδη

2. το οξείδιο του αιθυλενίου και

3. το υπεροξείδιο του υδρογόνου

Γ) συνδυασμό φυσικών και χημικών μέσων

Κλίβανος ξηράς θερμότητας: προκαλεί μικροβιακή καταστροφή λόγω της οξειδώσεως των πρωτεϊνών των κυττάρων όταν η θερμοκρασία ανέρχεται σε υψηλά επίπεδα. Ο χρόνος παραμονής των θερμοανθεκτικών εργαλείων μέσα στον κλίβανο είναι συγκεκριμένος και εξαρτώμενος του επιπέδου θερμοκρασίας. Η αποτελεσματικότητα των κλιβάνων ξηράς

θερμότητας εξαρτάται από τον αριθμό των Watts/ f3 του θαλάμου του κλιβάνου. Η ροή της θερμότητας γίνεται με τη βαρύτητα και δίνουν 1000 Watts/ f3, κλίβανοι με μικρότερη ισχύ δεν είναι αποτελεσματικοί.

Πλεονεκτήματα: α) δεν προκαλεί διάβρωση, β) δεν αμβλύνει το κοπτικό άκρο των εργαλείων, γ) αποτελεσματική μέθοδος για τα περισσότερα εργαλεία.

Μειονεκτήματα: α) μεγάλος κύκλος αποστείρωσης, β) όχι καλή διείσδυση του θερμού ξηρού αέρα, γ) καταστρέφει τα περισσότερα πλαστικά και είδη από καουτσούκ, δ) αποχρωματίζει ορισμένα υλικά.

Συνθήκες αποστείρωσης: 160- 170 C°, χρόνος 1 ώρα

Παρατηρήσεις: α) τα εργαλεία μπορούν να περιτυλιχθούν με ειδικό χαρτί, χειρουργική μουσελίνα, δίσκους αλουμίνιου και πλαστικές σακούλες, β) κλίβανοι με ανεμιστήρα για καλύτερη διάδοση της θερμότητας.

Κλίβανος υγρής θερμότητας: Είναι το πλέον απαραίτητο εργαλείο σε ένα οδοντιατρείο σε ότι έχει να κάνει με την αποστείρωση. Η υγρή μορφή θερμότητας προκαλεί καταστρεπτική μορφή πήξης των κυτταρικών πρωτεϊνών και των σπόρων, καθώς οι υδρατμοί περικλείουν μεγάλη ποσότητα θερμικής ενέργειας, επταπλάσια από εκείνη που απαιτείται για την ανύψωση της θερμοκρασίας του νερού από τη θερμοκρασία δωματίου σε θερμοκρασία βρασμού. Όταν οι ατμοί βρίσκονται υπό πίεση, επειδή το σημείο βρασμού μετατίθεται προς τα άνω, μεταφέρουν στο αντικείμενο που έρχονται σε επαφή μεγαλύτερη θερμική ενέργεια. Συμπερασματικά η αποστείρωση γίνεται ταχύτερη και αποτελεσματικότερη.[131]

Πλεονεκτήματα: α) μπορούν να αποστειρωθούν πανιά, γάζες, βαμβάκια, σκληρά πλαστικά και βεβαίως οι χειρολαβές, β) εξασφαλίζει γρήγορη αποστείρωση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί πολλές φορές τη μέρα, γ) καλή διείσδυση του ατμού, δ) αποτελεσματική μέθοδος για τα περισσότερα εργαλεία.

Μειονεκτήματα: α) αμβλύνει το κοπτικό άκρο των εργαλείων που δεν είναι προστατευμένα β) διάβρωση εργαλείων από ανθρακούχο χάλυβα, γ) καταστρέφει θερμοευαίσθητα υλικά, δ) τα πακέτα πιθανόν να μην είναι στεγνά στο τέλος της αποστείρωσης.

Συνθήκες αποστείρωσης: Οι συνήθεις κύκλοι αποστείρωσης είναι 121° - 134° για 20’ με πίεση 15- 29 psi. Σε ορισμένα αυτόκαυστα υπάρχει η δυνατότητα των 105° η οποία είναι για απολύμανση. Ο χρόνος αποστείρωσης εξαρτάται από τον όγκο και τη διάταξη των εργαλείων.

Παρατηρήσεις: α) τα εργαλεία μπορούν να περιτυλιχθούν με ειδικό χαρτί, χειρουργική μουσελίνα, δίσκους αλουμίνιου και πλαστικές σακούλες αλλά όχι σε κλειστά ερμητικά μεταλλικά ή γυάλινα δοχεία β) παρουσία περίσσειας νερού και αέρα στον κλίβανο μειώνουν την αποτελεσματικότητα του.

Σε τακτά χρονικά διαστήματα καλό είναι να χρησιμοποιούμε ειδικά test που ελέγχουν την πραγματικά επιτυγχανόμενη αποστείρωση.

Αυτόκαυστα με vacuum: Η καλύτερη λύση σε ότι αφορά τα αυτόκαυστα, είναι σήμερα αυτά με vacuum [κενό αέρα]. Αρχίζοντας ο κύκλος αποστείρωσης, όλος ο περιεχόμενος αέρας απορροφάται και στο επιτυγχανόμενο κενό μπαίνει ο ατμός με πίεση για την αποστείρωση. Η διαδικασία αυτή έχει το πλεονέκτημα, ότι αποκλείεται να παγιδευτεί σε κάποια κοιλότητα εργαλείου (πχ. σωληνάκια χειρολαβών) μολυσμένος αέρας. Μειονέκτημα των προαναφερθέντων είναι το κόστος τους, που είναι περίπου διπλάσιο ενός κανονικού αυτόκαυστου. Μία λύση στο πρόβλημα των κοινών αυτόκαυστων είναι η χρήση λιπαντικού στις χειρολαβές, το οποίο να περιέχει αντιμικροβιακό.[132]

Αυτόκαυστα βαρύτητας: περιλαμβάνουν πέντε στάδια δράσης, είσοδος του ατμού- άνοδο της πίεσης του ατμού και θερμοκρασίας- αποστείρωση- έξοδος ατμού με πτώση θερμοκρασίας και πίεσης- είσοδος αέρα και στέγνωμα εργαλείων.

Κλίβανος μη κορεσμένων χημικών ατμών: όπου χρησιμοποιείται ένα μίγμα από αλκοόλη, φορμαλδεΰδη, κετόνη, ακετόνη, νερού. Το διάλυμα πρέπει να αγοράζεται από τον κατασκευαστή καθώς οι αναλογίες των ουσιών παίζουν ρόλο στην επιτυχία της αποστείρωσης. Το διάλυμα απορρίπτεται μετά από κάθε κύκλο και απαιτείται καλώς εξαερισμός του χώρου.[133]

Πλεονεκτήματα: α) μικρός κύκλος αποστείρωσης, β) δεν προκαλείται διάβρωση των εργαλείων, γ) στεγνά εργαλεία στο τέλος της αποστείρωσης, δ) δεν αμβλύνει το κοπτικό άκρο των εργαλείων ε) καλή διείσδυση του ατμού.

Μειονεκτήματα: α) ο κλίβανος απαιτεί προθέρμανση, β) καταστρέφει θερμοευαίσθητα υλικά, γ) δυσάρεστη οσμή, δ) τελείως στεγνά εργαλεία πριν την αποστείρωση. Συνθήκες αποστείρωσης: θερμοκρασία 132° για 20’ με πίεση 20- 40 psi.[133]

Πότε η αποστείρωση δεν είναι αποτελεσματική: Η αποστείρωση δεν είναι αποτελεσματική σε περιπτώσεις μετάδοσης ασθενειών που οφείλονται σε prions. Prions είναι ανώμαλες μορφές γλυκοπρωτεϊνών. Τέτοια περίπτωση είναι της PrP, υπεύθυνης για τη νόσο Creutzefedt-

Jacob (Μεταδοτική σπογγώδης εγκεφαλοπάθεια). Η γλυκοπρωτεΐνη αυτή δεν μπορεί να καταστραφεί με αποστείρωση. Αν νοσηλευθεί από εμάς ασθενής με τέτοια νόσο, θα πρέπει: α) να είναι ο τελευταίος της ημέρας β) να μη συνδέσουμε, τη χειρολαβή μίας χρήσης, με παροχή νερού, αλλά να δουλέψουμε με φυσιολογικό ορό, γ) ο κάδος της αναρρόφησης να αφαιρεθεί και να σφραγισθεί, δ) χρήση προστατευτικού καλύμματος για όλο το πρόσωπο και μπλούζας με μακριά μανίκια, ε) ό,τι χρησιμοποιήθηκε: δηλ καλύμματα, μπλούζα, εργαλεία, ο κάδος της αναρρόφησης, όλα να συσκευασθούν και να οδηγηθούν σε αποτέφρωση.[134]

Ο μόνος τρόπος καταστροφής της PrP είναι διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου 20,000 ppm που θα επιδράσει για μία ώρα. Το αυτόκαυστο δεν είναι πλήρως αποτελεσματικό, έστω και μετά από έξι συνεχόμενους κύκλους.[129, 134]

6. ΑΝΤΙΜΕΤΟΠΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ HBV, HCV, HIV ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΗΣ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ ΤΟΥΣ

Οι ασθενείς με HBV, HCV παρουσιάζουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής βλάβης και ελλοχεύουν το κίνδυνο μετάδοσης της λοίμωξης στο ιατρικό προσωπικό και σε άλλους ασθενείς. Αναντίρρητα στη χειρουργική αντιμετώπιση τους οφείλουμε να είμαστε γνώστες της κατάστασης της υγείας τους και να λαμβάνουμε τα κατάλληλα μέτρα προστασίας προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Ως γνωστό το ήπαρ παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό θρεπτικών ουσιών, στη βιοσύνθεση πρωτεϊνών και στο μεταβολισμό φαρμάκων. Από τις πρωτεΐνες που παράγονται στο ήπαρ εκείνες με τη μεγαλύτερη σημασία για το χειρουργό είναι η λευκωματίνη και οι παράγοντες πήξης του αίματος.

Το ήπαρ παράγει καθημερινά 10-15 gr λευκωματίνη η οποία αυξάνει την κολλοειδωσματική πίεση του πλάσματος και έτσι παρεμποδίζει τη διαφυγή υγρών από τον ενδοαγγειακών χώρο στο μεσοκυττάριο χώρο των ιστών. Παράλληλα η λευκωματίνη παρουσιάζει μεγάλο αριθμό ενεργών κέντρων που δεσμεύουν αναστρέψιμα τα περισσότερα φάρμακα. Σε ηπατική βλάβη ελαττώνεται η συγκέντρωση λευκωματίνης στο πλάσμα (<2,5 gr-dl) και εκδηλώνεται οίδημα και ασκίτης ενώ παράλληλα αυξάνεται ο λόγος συγκέντρωσης συζευγμένου προς ελεύθερου φαρμάκου που ενδεχομένως χορηγείται στον ασθενή.

Όλοι οι παράγοντες πήξης, με εξαίρεση τον παράγοντα VIII και τον παράγοντα von Willebrand, συντίθενται στο ήπαρ. Η βιταμίνη Κ αποτελεί απαραίτητο συνένζυμο για τη βιοσύνθεση των παραγόντων ΙΙ προθρομβίνη , VII προκομβερτίνη και IX αντιαιμοφιλικό παράγοντα Β. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) με Φ.Τ. 12¨-14¨μετρά την ενεργότητα των παραγόντων ΙΙ, V, VII, X και του ινωδογόνου.[134]

Οι ασθενείς με HIV παρουσιάζουν ανοσοκαταστολή, δηλαδή μια κατάσταση όπου έχει επέλθει μεταβολή στα τοπικά ή συστηματικά αμυντικά συστήματα ενός οργανισμού- ξενιστή. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα αντίστασης σε λοιμώξεις. Το ανοσολογικό πρόβλημα που χαρακτηρίζει τη λοίμωξη HIV είναι η καταστροφή των CD4 λεμφοκυττάρων και η μείωση της αναλογίας βοηθητικών- κατασταλτικών Τ-κυττάρων (CD4+ / CD8+)στο αίμα. Τα CD4 λεμφοκύτταρα δεν παράγουν την απαραίτητη ποσότητα λεμφοκινών (ιντερλευκίνη- 2, γ- ιντερφερόνη) και παρουσιάζουν ελαττωμένη αντιδραστικότητα σε αντιγόνα. Τα CD8 λεμφοκύτταρα εμφανίζουν μειωμένη κυτταροτοξική δραστικότητα με συνέπεια ο ξενιστής να μην μπορεί να αντιμετωπίσει ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς. Παράλληλα κύτταρα στόχοι του HIV ιού είναι τα μακροφάγα και τα κύτταρα Langerhans που ανήκουν στο μονοπυρηνικό φαγοκυτταρικό σύστημα και εντοπίζονται στο δέρμα και στους βλεννογόνους. Συμπερασματικά σε ασθενείς με HIV υπολειτουργεί σημαντικά η κυτταρική ανοσιακή απάντηση και αυξάνεται ο κίνδυνος ευκαιριακών λοιμώξεων.[135]

6.1 Προεγχειρητικός σχεδιασμός: Ο σωστός προεγχειρητικός σχεδιασμός αυξάνει τα ποσοστά άρτιας και απρόσκοπτης οδοντιατρικής θεραπείας σε ασθενείς με HBV, HCV, HIV τόσο στον ιδιωτικό χώρο του οδοντιατρείου όσο και σε νοσηλευτικό ίδρυμα και περιλαμβάνει: 1) αναγνώριση του οδοντιατρικού ασθενούς με λοιμώδες νόσημα, 2) λεπτομερές και πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιατρικό-οδοντιατρικό ιστορικό, 3) επικοινωνία με το θεράποντα ιατρό του ασθενούς, 4) διενέργεια και αξιολόγηση εργαστηριακών εξετάσεων ελέγχου πηκτικότητας του αίματος του ασθενούς, 5) επαρκής θεωρητική γνώση μηχανισμού αιμόστασης και πήξης του αίματος, 6) αξιολόγηση βαθμού δυσκολίας και έκτασης της χειρουργικής επέμβασης καθώς και του κλάσματος οφέλους / ζημίας για τον ασθενή, 7) λήψη μέτρων για την κατάλληλη προετοιμασία του ασθενούς: χορήγηση παραγόντων πήξης που πιθανόν να λείπουν, καταστολή άγχους – ψυχολογική υποστήριξη ασθενούς, χορήγηση ή όχι χημειοπροφύλαξης, 8) γνωσιολογικό υπόβαθρο αντιμετώπισης οποιασδήποτε πιθανής επιπλοκής τόσο διεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά.[135]

6.2 Αιμόσταση, οδοί και παράγοντες πήξης: Με τον όρο αιμόσταση εννοούμε τον αμυντικό μηχανισμό του οργανισμού που ελέγχει την αιμορραγία μετά τη διάτμηση ή ρήξη ενός αγγείου και βασίζεται στην αλληλεπίδραση τεσσάρων βιολογικών συστημάτων : α) των ενδοθηλιακών κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος, β) των αιμοπεταλίων, γ) το μηχανισμό πήξεως με τους παράγοντες του, δ) το ινωδολυτικό σύστημα.[136]

Η αγγειοσύσπαση αποτελεί την πρωταρχική αντίδραση ενός τρωθέντος αγγείου, οφείλεται σε νευρογενή αντανακλαστικά, τοπικούς παράγοντες που προέρχονται από τραυματισμένους ιστούς και αιμοπετάλια και ελαττώνει την εκροή αίματος από το αγγείο. Ο βαθμός σύσπασης του είναι ανάλογος το μέγεθος της βλάβης που υπέστη. Στη συνέχεια έχουμε τη συσσώρευση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο σημείο τραυματισμού του αγγείου. Τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν δραστικούς παράγοντες με σημαντικότερους : την ADP, τη θρομβοξάνη που αυξάνουν την άθροιση γειτονικών αιμοπεταλίων και τη σερετονίνη που αυξάνει την αγγειοσύσπαση. Ο θρόμβος που σχηματίζεται σταθεροποιείται με την ύπαρξη ινώδους. Η πήξη του αίματος πραγματοποιείται μέσω της εξωγενούς και ενδογενούς οδού, ενός ¨καταρράκτη¨ αντιδράσεων βιολογικά αδρανών πρωτεϊνών, που με τη δράση κατάλληλων ενζύμων μετατρέπονται σε ενεργές πρωτεΐνες.

<u>Παράγοντες πήξεως του αίματος</u>

παράγοντας I ινωδογόνο
παράγοντας II προθρομβίνη
παράγοντας III θρομβοπλαστίνη
παράγοντας IV ιόντα ασβεστίου
παράγοντας V προαξελαρίνη
παράγοντας VI αξελαρίνη
παράγοντας VII προκομβερτίνη
παράγοντας VIII αντιαιμοφιλικός παράγοντας A
παράγοντας IX αντιαιμοφιλικός παράγοντας B
παράγοντας X παράγοντας Stuart
παράγοντας XI παράγοντας Rosental
παράγοντας XII παράγοντας Hageman
παράγοντας XIII παράγοντας σταθεροποιήσεως ινώδους

Η εξωγενής και η ενδογενής οδός μεταπίπτουν σε κοινή οδό κατά το σχηματισμό της θρομβίνης από την προθρομβίνη, στην οποία σχηματίζονται τα μονομερή του ινώδους. Η διαδικασία της αιμόστασης ολοκληρώνεται με την πυροδότηση του ινωδολυτικού συστήματος από την παρουσία ινικής και ιστικού τύπου ενεργοποιητές του πλασμινογόνου (t-PA) στις θέσεις εναπόθεσης ινώδους και την μετέπειτα παραγωγή πλασμινογόνου που μεταπίπτει σε πλασμίνη η οποία λύει το

ινώδες. Η διαδικασία της ινωδόλυσης κορυφώνεται την 4η με 6η μετεγχειρητική μέρα μετά από κάποια ενδοστοματική χειρουργική επέμβαση όπου περιμένουμε αυξημένη αιμορραγία.[137, 138]

6.3 Οι κυριότερες εργαστηριακές εξετάσεις ελέγχου της πηκτικότητας είναι :

1) ο χρόνος προθρομβίνης (PT) : αποτελεί δοκιμασία ελέγχου της εξωγενούς οδού πήξεως με την προσθήκη ιστικού παράγοντα του εμπορίου στο εξεταζόμενο πλάσμα. Ιστική θρομβοπλαστίνη προστίθεται μαζί με Ca σε κιτριούχο πλάσμα και μετράται ο χρόνος πήξης του δείγματος. Φ.Τ. 12¨-14¨

2) ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT) : αποτελεί δοκιμασία πήξεως με την τεχνική ενεργοποίησης της ,μέσω της ενεργοποίησης των παραγόντων XI και XII με προσθήκη καολίνης. Φ.Τ. 45¨

3) δείκτης INR (International Normalized Ratio) : παρουσιάστηκε το 1983 και αποτελεί διεθνές σύστημα μετρήσεων των τιμών της προθρομβίνης. Εκφράζεται με τον τύπο: INR = PT ratio x ISI = (PT ασθενούς / PT μάρτυρα) x ISI. Ως τροποποιημένη θρομβοπλαστίνη αναφοράς ορίζεται η ανθρώπινη εγκεφαλική θρομβοπλαστίνη (ISI = 1). Φ.Τ. 1. Αξίζει να αναφερθεί ότι υπάρχουν φορητές συσκευές οικιακής χρήσης, που χρησιμοποιούν τριχοειδικό αίμα από τη ράγα του δακτύλου για τη μέτρηση του δείκτη INR και επιτρέπουν την εντατική παρακολούθηση ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή.[139]

6.4 Τοπικοί αιμοστατικοί παράγοντες: Η χρήση τοπικών αιμοστατικών παραγόντων σε ασθενείς με HBV, HCV, HIV θεωρείται απολύτως ενδεδειγμένη καθώς μειώνει τη διεγχειρητική και μετεγχειρητική αιμορραγία.[140, 141] Οι τοπικοί αιμοστατικοί παράγοντες σε επεμβάσεις στοματικής χειρουργικής διακρίνονται σε :

Μηχανικά μέσα :

1) πίεση-πωματισμός με γάζα (μετεγχειρητικά για 40 λεπτά)

2) συρραφή, με σωστή συμπλησίαση των χειλέων του τραύματος και συρραφή με απορροφήσιμα ή μη ράμματα

1) χειρουργική κονία

2) οστικός κηρός

Θερμικά μέσα :

1) διαθερμία

2) laser

Χημικά μέσα :

1) τοπική χρήση επινεφρίνης

2) σκόνη θρομβίνης

3) αλγινικό οξύ
4) αντιινωδολυτικοί παράγοντες (τρανεξαμικό οξύ, ε-αμινοκαπροϊκό οξύ)
Απορροφήσιμοι αιμοστατικοί παράγοντες :
1) ζελατινούχος σπόγγος
2) οξειδωθείσα κυτταρίνη
3) φυσικό κολλαγόνο
4) σπόγγος ινώδους

Αναλυτικότερα, παρουσιάζονται το τρανεξαμικό οξύ και οι απορροφήσιμοι αιμοστατικοί παράγοντες.

Τρανεξαμικό οξύ (TNX) : αποτελεί συνθετικό ανάλογο του αμινοξέος λυσίνη, και η trans-ισομερής μορφή του συνδέεται, αντί της λυσίνης, με ειδικούς υποδοχείς του πλασμινογόνου αναστέλλοντας τη δέσμευση του με το ινώδες και σταθεροποιεί το θρόμβο. Στη στοματική χειρουργική συστήνεται υπό μορφή στοματικού διαλύματος, TNX 10 ml σε υδατικό διάλυμα 4,8%, για πλύσεις στο τραυματικό πεδίο και μια εβδομάδα μετεγχειρητικά για πλύσεις 4 φορές την ημέρα για 2 λεπτά ανά πλύση.[142]

Ζελατινούχος σπόγγος : αποτελεί σπόγγο ζωικής προέλευσης, από δέρμα χοίρου, προσφέροντας μια κολλώδη επιφάνεια όπου προσκολλώνται τα αιμοπετάλια καθώς λειτουργεί ως ικρίωμα για την εναπόθεση ινικής και προάγει το σχηματισμό θρόμβου.

Οξειδωθείσα κυτταρίνη: είναι πολυμερές γλυκόζης που παρασκευάζεται με ελεγχόμενη οξείδωση αναγεννημένης κυτταρίνης. Συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη σχηματίζοντας μια ζελατινούχο μάζα που δρα ως ικρίωμα για το σχηματισμό και τη σταθεροποίηση θρόμβου. Παρουσιάζει μη ειδικές βακτηριοστατικές ιδιότητες λόγω της τοπικής μείωσης του PH κατά την αποικοδόμηση του, η οποία διαρκεί 7-14 μέρες.

Απορροφήσιμο φυσικό κολλαγόνο : είναι βόειας προέλευσης και δρα ως ικρίωμα για τη συσσώρευση αιμοπεταλίων.

Σπόγγος ινώδους : περιέχει ινωδογόνο, παράγοντα XII, πρωτεΐνες πλάσματος, πλασμίνη, θρομβίνη, φιμπρονεκτίνη, $CaCl_2$ και αντιινωδολυσίνη. Συμβάλλει στο σχηματισμό θρόμβου και αναστέλλει την ινωδόλυση με την αντιινωδολυσίνη.[143]

7. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΕ HIV, HBC, HCV.

Τα άτομα που παρέχουν τις υπηρεσίες τους στο χώρο της υγείας μπορεί να έρθουν σε επαφή με ασθενείς με HIV, HBV, HCV ή με τα υλικά έκθεσης τους όπως αίμα, ιστούς και βιολογικά υγρά. Η επαγγελματική έκθεση δηλώνει: α) διαδερματικό τραυματισμό (π.χ. τρύπημα με μολυσμένη βελόνα ή κόψιμο με μολυσμένο αντικείμενο), β) επαφή του βλεννογόνου ή μη ακέραιου δέρματος που έχει εκδορές, γ) εκτεταμένη επαφή ακέραιου δέρματος με αίμα, ιστούς ή άλλα υγρά από το σώμα του ατόμου που νοσεί.[144]

Το είδος, ο όγκος και το μέγεθος του μολυσματικού φορτίου του υλικού στο οποίο έγινε η έκθεση του ατόμου επηρεάζουν την πιθανότητα μετάδοσης των HIV, HBV, HCV. Η πιθανότητα μετάδοσης αυξάνεται: εάν υπάρχει ορατό αίμα στο αιχμηρό αντικείμενο, το τραύμα είναι βαθύ, παρατεταμένος χρόνος επαφής με το μολυσματικό υλικό και η πηγή έκθεσης αφορά ασθενή με υψηλό ιικό φορτίο. Ο μέσος *κίνδυνος μετάδοσης* της HIV λοίμωξης μετά από επαγγελματική έκθεση παραμένει μικρός, σε ποσοστό 0,3% περίπου για τον διαδερματικό τραυματισμό, για επαφή με βλεννογόνο σε 0,09%, ενώ δεν έχει τεκμηριωθεί μετάδοση μετά από επαφή με άθικτο δέρμα.[144]

Υψηλής μεταδοτικότητας υγρά είναι το αίμα, και τα υγρά που περιέχουν αίμα. Ο HIV μπορεί να ανευρίσκεται στα ακόλουθα υγρά που θεωρούνται δυνητικές πηγές μετάδοσης:

1. σπέρμα, 2. κολπικές εκκρίσεις, 3. εγκεφαλονωτιαίο υγρό, 4. αρθρικό υγρό, 5. πλευριτικό υγρό, 6. περιτοναϊκό υγρό, 7. περικαρδιακό υγρό, 8. αμνιακό υγρό και9. ανθρώπινο γάλα.

Μη μολυσματικά υγρά θεωρούνται:

1. σάλιο, 2. ούρα, 3. περιττώματα, 4. δάκρυα, 5. ιδρώτας, 6. εμετός, 7. ρινικές εκκρίσεις και 8. πτύελα.[145, 146]

Σύμφωνα με τους Fisher et al. ο μαθηματικός τύπος που υπολογίζει τον κίνδυνο μετάδοσης του HIV μετά από έκθεση σε αυτόν[147] είναι:

Κίνδυνος μετάδοσης HIV = Πιθανότητα HIV οροθετικής πηγής x κίνδυνος έκθεσης

(συμπεριλαμβανομένων και άλλων παραγόντων κινδύνου όπως το υψηλό ιικό φορτίο και η παρουσία αίματος)

Μετά από μία επαγγελματική έκθεση απαιτείται να γίνουν άμεσα οι ακόλουθες ενέργειες:

1. Καθαρισμός του πεδίου επαφής με το μολυσματικό υλικό ως εξής:

α) Δέρμα: σχολαστικό πλύσιμο με νερό και σαπούνι.

β) Μάτι: σχολαστικό ξέπλυμα με στείρο φυσιολογικό ορό ή άφθονο καθαρό νερό.

γ) Στόμα και Μύτη: ξέπλυμα με άφθονο καθαρό νερό.

2. Ενημέρωση του τραυματισθέντος για τον πιθανό κίνδυνο λοίμωξης, το πιθανό όφελος αλλά και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης.

3. Αναζήτηση του ιστορικού θεραπείας του ασθενούς / πηγή και αξιολόγηση του μολυσματικού του φορτίου.

4. Αιμοληψία του εκτεθέντα για HBsAg και αντισώματα για HIV.[148]

5. Καταγραφή των συνθηκών της επαγγελματικής έκθεσης. Ημερομηνία και ώρα συμβάντος, τρόπος, μέσον και υλικό της έκθεσης και λεπτομέρειες αυτής όπως η διάρκεια της επαφής, το είδος και η ποσότητα του υλικού.

6. Αξιολόγηση της έκθεσης για χορήγηση χημειοπροφύλαξης (Πίνακας 7).

7. Χορήγηση χημειοπροφύλαξης για HIV λοίμωξη (μετά από γραπτή συναίνεση του εκτεθέντα). Ενδεικτικό βασικό σχήμα χημειοπροφύλαξης:

ZDV 300 mg p.o. / 8ωρο + 3TC 150 mg p.o. / 12ωρο ± Indinavir 800 mg p.o. / 8ωρο: για 4 εβδομάδες

- Το παραπάνω σχήμα τροποποιείται και εξειδικεύεται σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα και την αξιολόγηση του αρμόδιου γιατρού (λοιμωξιολόγου).
- Η χημειοπροφύλαξη πρέπει να χορηγείται το ταχύτερο δυνατόν μέσα στις πρώτες *1-2 ώρες*. Δεν συνιστάται εφόσον έχουν παρέλθει 36 ώρες από την έκθεση, για τον λόγο αυτό δεν θα πρέπει να χαθεί πολύτιμος χρόνος για την εξασφάλιση των προαναφερθέντων ενεργειών 2,3 και 4.
- Η προσθήκη του τρίτου αντιρετροϊκού αξιολογείται επί μαζικής εκθέσεως στον ιό ή όταν ο ασθενής /πηγή λαμβάνει ήδη αντιρετροϊκή αγωγή.[149, 150]

8. Παρακολούθηση (follow up) με έλεγχο αντισωμάτων έναντι του HIV στις 6 εβδομάδες, 3 και 6 μήνες μετά την έκθεση (ELISA, p24 αντιγόνο, PCR).[151]

Κατά το διάστημα της παρακολούθησης του ατόμου που υπέστη την έκθεση συστήνεται:

• Απαγόρευση προσφοράς αίματος, πλάσματος, οργάνων, ιστών, σπέρματος,

• Προφύλαξη σεξουαλικών συντρόφων για τουλάχιστον 6-12 εβδομάδες (όχι για τον HBV και HCV).

• Αποφυγή κυήσεως και θηλασμού (όχι για τον HBV και HCV).

9. Εξασφάλιση της ανωνυμίας του εκτεθέντος ατόμου (εμπιστευτικότητα).

10. Κάθε νοσοκομείο, κλινική, ή ιδιωτικό ιατρείο πρέπει να είναι εξοπλισμένα για την έγκαιρη αντιμετώπιση της επαγγελματικής έκθεσης. Σε περίπτωση κατά την οποία αυτό δεν είναι δυνατό ή δεν υπάρχουν Ειδικές Μονάδες, θα πρέπει να υπάρχει σύνδεση με το αρμόδιο γειτονικό Κέντρο και εξασφάλιση εύκολης πρόσβασης για την άμεση αντιμετώπιση.[152, 153]

Τα απαραίτητα φάρμακα θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα και προσπελάσιμα καθ' όλη τη διάρκεια του 24ωρου.

Ηπατίτιδα Β και C

Η ηπατίτιδα Β είναι περισσότερο εύκολο να μεταδοθεί αιματογενώς από ότι ο HIV (6-30% έναντι του 0,3%), ενώ ο αντίστοιχος κίνδυνος για την ηπατίτιδα C προσεγγίζει το 3-10%. Η εφαρμογή ασφαλών πρακτικών κατά την εργασία, η χρήση των ατομικών μέτρων προστασίας και ο εμβολιασμός είναι εκείνες οι συνθήκες που αποτρέπουν τη λοίμωξη (Πίνακας Β).[154, 155]

• Το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β είναι απολύτως αποτελεσματικό, χορηγούμενο σε 3 δόσεις (1η, 2η με ένα μήνα διαφορά και η 3η έξι μήνες μετά).

• Εφαρμογή του δωρεάν υποχρεωτικού προγράμματος εμβολιασμού έναντι του HBV, στους εργαζόμενους στον τομέα υγείας, μέσα στις 10 πρώτες ημέρες από την ανάληψη των καθηκόντων τους.

Σε περίπτωση HBV επαγγελματικής έκθεσης συνίσταται μέσα στις 24 πρώτες ώρες:

α) Εάν ο εκτεθείς είχε εμβολιαστεί μέσα στους 24 τελευταίους μήνες: έλεγχος τίτλου αντισωμάτων HBsAg

1. Εάν ο τίτλος > 10 mlU / ml: τίποτα περαιτέρω.

2. Εάν ο τίτλος < 10 mlU/ml: σειρά εμβολίου HBV και/ ή άμεση παραπομπή σε ηπατολόγο για παροχή υπεράνοσης ειδικής γ - σφαιρίνης (HBIG).

β) Εάν ο εκτεθείς δεν είχε εμβολιαστεί:

1. Σειρά εμβολίου HBV μέσα στις 24 πρώτες ώρες και

2. Παραπομπή σε ηπατολόγο για ενδεχόμενη χορήγηση υπεράνοσης ειδικής γ-σφαιρίνης (HBIG μέσα στο πρώτο 24ωρο).

3. Έλεγχος αντισωμάτων 1 μήνα μετά την τελευταία δόση.

Σε περίπτωση HCV επαγγελματικής έκθεσης: Μετά από μία επαγγελματική έκθεση στον HCV δεν συνιστάται η παροχή αντιικών παραγόντων ή ανοσοσφαιρίνης. Εν τούτοις, μερικές έρευνες αναφέρουν ότι η έγκαιρη παροχή χημειοπροφύλαξης είναι δυνατόν να συμβάλλει θετικά στην αντιμετώπιση της λοίμωξης. Έτσι, μετά από έκθεση στον HCV, αφού αυτή αξιολογηθεί από αρμόδιο γιατρό (λοιμωξιολόγο), είναι δυνατόν να χορηγηθεί ανοσοσφαιρίνη και αντιικοί παράγοντες όπως ιντερφερόνη με /ή χωρίς ριμπαβιρίνη.[154, 155]

Σε κίνδυνο λοίμωξης με HCV: συνιστάται επαναληπτικός έλεγχος για αντισώματα έναντι του HCV και έλεγχος ηπατικών ενζύμων τέσσερεις έως έξι (4-6) μήνες μετά την έκθεση. Σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος (θετικό anti-HCV), αυτό πρέπει να επιβεβαιώνεται με συμπληρωματικό έλεγχο (π.χ. εξέταση HCV-RNA), για ταχύτερη αξιολόγηση τυχόν λοίμωξης μπορεί να γίνει έλεγχος αίματος για HCV RNA σε έξι (6) εβδομάδες μετά την έκθεση σε κάθε περίπτωση μόλυνσης (θετικού αποτελέσματος), ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να παραπέμπεται σε ειδικό ιατρό (π.χ. λοιμωξιολόγο) για αντιμετώπιση και θεραπεία.

1. Χορηγείται Ανοσοσφαιρίνη Ηπατίτιδας Β (HBIG) 0.06mL/Kg, ενδομυϊκά

2. Εάν το άτομο δεν έχει ικανοποιητική ανταπόκριση μετά από μια σειρά εμβολίων τότε επανεμβολιάζεται με δεύτερη σειρά με τρεις δόσεις εμβολίου

3. Χορηγείται η πρώτη δόση το συντομότερο δυνατό και η δεύτερη σε ένα μήνα

4.Ο έλεγχος γίνεται αμέσως

ΕΥΘΥΝΕΣ ΓΙΑ ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Ο οδοντίατρος φέρει ευθύνη εφόσον αποδειχθεί: α) παράβαση των κοινώς αναγνωρισμένων κανόνων της επιστήμης και του αντικειμενικά επιβαλλόμενου καθήκοντος επιμέλειας β) ζημιά του ασθενούς γ) αιτιώδης σύνδεσμος μεταξύ της πράξης ή παράλειψης και της ζημιάς του ασθενούς. Η απόδειξη μεταξύ ιατρικού πταίσματος και αιτιώδους συνδέσμου είναι δύσκολη και απαιτείται συνδρομή πραγματογνώμονα.

Ο οδοντίατρος, εφόσον αποδειχθεί ευθύνη μετάδοσης λοιμώδους νοσήματος σε ασθενή του, φέρει ηθική, ποινική, αστική ευθύνη. Κατά το δίκαιο, ο ιατρός έχει έναντι του ασθενούς, αυξημένη υποχρέωση επιμέλειας και πρόνοιας, που δικαιολογείται από την εγγενή επικινδυνότητα της ιατρικής πράξης για την ανθρώπινη υγεία και ζωή, όσο και από τον εμπιστευτικό χαρακτήρα της μεταξύ τους σχέσης. «Όποιος παραβιάζει τα μέτρα που έχει διατάξει ο νόμος ή η αρμόδια αρχή για να αποτραπεί η εισβολή ή η διάδοση μεταδοτικής ασθένειας τιμωρείται με φυλάκιση. Αν η παραβίαση αυτή είχε συνέπεια να μεταδοθεί η ασθένεια σε άνθρωπο, επιβάλλεται κάθειρξη μέχρι 10 έτη». άρθρο 284 Π.Κ.

Η μετάδοση δηλαδή λοιμωδών νοσημάτων λόγω πλημμελούς αποστείρωσης, διαφέρει από τα υπόλοιπα ιατρικά λάθη, που θεωρούνται πράξεις εξ' αμελείας.

Πρόβλημα πιθανόν να υπάρξει και με το βοηθητικό προσωπικό, καθώς ο οδοντίατρος είναι υπεύθυνος για τις πράξεις και τις παραλείψεις τού προσωπικού. Βοηθός που εργάζεται μαζί μας, θα πρέπει να έχει κατανοήσει τη σημασία της αντισηψίας, και να έχουμε δημιουργήσει διαδικασίες τέτοιες, που η αντισηψία να επιτυγχάνεται με εύκολο, προβλέψιμο και επαναλαμβανόμενο τρόπο.

Η συμμετοχή των οδοντιάτρων σε μετάδοση νοσημάτων δεν μπορεί σε αρκετές περιπτώσεις να διευκρινισθεί, ή να αποδειχθεί εύκολα (λ.χ. η ηπατίτιδα Β έχει χρόνο επώασης 6 μήνες), αυτό όμως δεν μας απαλλάσσει από τις ευθύνες έναντι των ασθενών που μας εμπιστεύονται.

Ο οδοντίατρος έχει υποχρέωση να παρέχει τις υπηρεσίες του σε κάθε ασθενή και ειδικότερα σε αιφνίδια ή σοβαρά περιστατικά. Υπηρεσίες που θα παρέχονται με γνώμονα τους κανόνες και τις αρχές που διέπουν την οδοντιατρική επιστήμη. Σε περίπτωση που ο οδοντίατρος αρνηθεί τις υπηρεσίες του προς τον ασθενή θα πρέπει να υπάρχει δικαιολογημένο κώλυμα, κάτι που κρίνεται κάθε φορά με τα δεδομένα της περίπτωσης, και θα πρέπει να υποδείξει στον ασθενή άλλο συνάδερφο ή φορέα παροχής οδοντιατρικών υπηρεσιών.[156]

Πίνακας 7 : Αξιολόγηση της έκθεσης για χορήγηση χημειοπροφύλαξης.

Είδος έκθεσης		Πηγή έκθεσης
Ασθενής συμπτωματικός ή με υψηλό ιικό φορτίο		Ασθενής ασυμπτωματικός ή με χαμηλό ιικό φορτίο
Διαδερματική (βελόνα)	Συστήνεται ανεξαρτήτως είδους τραύματος	Συστήνεται επί βαθέως τραύματος (ένεση) ή ορατού αίματος στη βελόνα (που εισήλθε στο αγγείο)
Βλεννογόνια	Συστήνεται επί μεγάλου όγκου ή παρατεταμένης επαφής του μολυσματικού υλικού	Συστήνεται επί μεγάλου όγκου και παρατεταμένης επαφής του μολυσματικού υλικού
Δερματική επαφή (όταν υπάρχει εμφανής πύλη εισόδου)	Συστήνεται επί μεγάλου όγκου ή / και παρατεταμένης επαφής του μολυσματικού υλικού	

Πίνακας 8: Προφύλαξη μετά από Έκθεση Διαδερμική ή Έκθεση Βλεννογόνων στον Ιό της Ηπατίτιδας Β[155]

ΑΝ Η ΠΗΓΗ ΕΙΝΑΙ:	**HBs Ag (+)**	**HBsAg (-)**	**Άγνωστη πηγή ή μη διαθέσιμη για έλεγχο**	**Υψηλού κινδύνου**
Μη εμβολιασμένο άτομο	HBIG (1 δόση) και ξεκινούμε σχήμα εμβολιασμού	Ξεκινούμε σχήμα εμβολιασμού	Ξεκινούμε σχήμα εμβολιασμού	Ξεκινούμε σχήμα εμβολιασμού
Εμβολιασμένο άτομο με γνωστή ανταπόκριση **Anti-HBs >10mIU/mL**	Καμία ενέργεια	Καμία ενέργεια	Καμία ενέργεια	Καμία ενέργεια
Γνωστή μη ανταπόκριση AntiHBs<10 mIU/mL				
Άτομο χωρίς επανεμβολιασμό	HBIG (1 δόση) και επανεμβολια-σμός	Επανεμβολια-σμός	HBIG (1 δόση) και έπανεμβολια-σμός	Επανεμβολια-σμός
Άτομο μετά από επανεμβολιασμό	HBIG (2 δόσεις)	Καμία ενέργεια	HBIG (2 δόσεις)	Καμία ενέργεια

Άγνωστη ανταπόκριση	Έλεγχος για AntiHBs Εάν είναι ικανοποιητικός (AntiHBs>10 mIU/mL) καμιά ενέργεια. Μη ικανοποιητικός: HBIG (1 δόση) και 1 δόση επαναληπτικού εμβολίου, έλεγχος σε 1-2 μήνες	Καμία ενέργεια	Έλεγχος για AntiHBs Ικανοποιητικός: καμιά ενέργεια. Μη ικανοποιητικός: 1 δόση ενισχυτικού εμβολίου και έλεγχος AntiHBs 1-2 μήνες μετά
Άτομα σε διαδικασία εμβολιασμού	HBIG αμέσως και συνέχιση εμβολιασμού	Συνέχιση εμβολιασμού	Συνέχιση εμβολιασμού

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της συγκεκριμένης κλινικοστατιστικής μελέτης είναι η στατιστική ανάλυση του τύπου και της κατανομής των ασθενών με λοιμώδη νοσήματα (HBV, HCV, HIV) που αντιμετωπίστηκαν και καταγράφηκαν στην Κλινική της Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής της Οδοντιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και η ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στην Κλινική της Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής της Οδοντιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, κατά τη χρονική περίοδο από τον Οκτώβριο 2004 έως τον Ιούνιο 2009, αντιμετωπίστηκαν 57 ασθενείς με λοιμώδη νοσήματα (HBV, HCV, HIV). Η αιτία προσέλευσης τους ήταν τα σοβαρά οδοντικά και περιοδοντικά προβλήματα, η ύπαρξη ριζών και ακρορριζικών φλεγμονωδών βλαβών.

Μετά την κλινική, ακτινογραφική και εργαστηριακή εξέταση διαμορφώθηκε το σχέδιο θεραπείας και προγραμματίστηκαν οι αναγκαίες επεμβάσεις Στοματικής Χειρουργικής. Προκειμένου να πραγματοποιηθούν οι επεμβάσεις έγιναν τα ακόλουθα:

1) τοποθέτηση των συνεδριών στο τέλος του ωραρίου λειτουργίας της κλινικής και αντιμετώπιση των περιπτώσεων σε ειδικό χώρο-ιατρείο της κλινικής.

2) λήψη των κατάλληλων προστατευτικών μέτρων για προφύλαξη μετάδοσης της λοίμωξης, όπως διπλά χειρουργικά γάντια, μάσκα, χειρουργικός σκούφος, χειρουργική ποδιά, προστατευτικά πλαστική προσωπίδα ή γυαλιά.

Οι χειρουργικές αφαιρέσεις δοντιών- ριζών έγιναν με ταυτόχρονη περιποίηση των σκληρών και μαλακών μορίων των περιοχών επέμβασης. Έγινε πλύση των τραυμάτων με φυσιολογικό ορό, ερμητική συρραφή με μετάξι 3/0 για την επίτευξη επούλωσης κατά πρώτο σκοπό και χρήση

αιμοστατικών παραγόντων όπου θεωρήθηκε αναγκαίο. Η μετεγχειρητική εξέταση των ασθενών για έλεγχο της επούλωσης του τραύματος έγινε σε διάστημα μίας εβδομάδας από την επέμβαση στη στοματική κοιλότητα.

Όλοι οι ασθενείς αντιμετωπίσθηκαν δωρεάν από την Κλινική, σύμφωνα με τη συνεννόηση που προηγήθηκε με τους υπεύθυνους των Ομάδων Απεξάρτησης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη Μονάδα Αντιμετώπισης Ασθενών με Λοιμώδη Νοσήματα, το συγκεκριμένο χρονικό διάσημα, αντιμετωπίστηκαν 57 ασθενείς με HBV, HCV και HIV, αναλυτικά: 40 άτομα με HBC (70,2%), 15 άτομα με HCV (26,3%) και 2 περιπτώσεις με HIV (3,5%) (Πίνακας 1, Γράφημα 5).

Στο σύνολό τους οι ασθενείς εμφάνιζαν κακή στοματική υγιεινή, με πολυτερηδονισμό, κατάγματα δοντιών, υπολείμματα ριζών, κακοσμία στόματος. Το φάσμα των ηλικιών κυμαινόταν από 18 έως 45 έτη, με μέσο όρο ηλικίας τα 32 έτη. Αναφορικά σημειώνεται ότι οι δύο άνδρες φορείς του ιού HIV ήταν ενήλικες ηλικίας 32 και 34 ετών αντίστοιχα.

Πραγματοποιήθηκαν συνολικά 261 εξαγωγές υπό τοπική αναισθησία, το 70% των ασθενών αντιμετώπιζε σοβαρά οδοντικά προβλήματα. Ανά ακαδημαϊκό έτος (Ιούνιος-Οκτώβριος) πραγματοποιήθηκε ο κάτωθι αριθμός εξαγωγών: 28 το 2004-5, 24 το 2005-6, 88 το 2006-7, 53 το 2007-8 και 68 το2008-9 (Γράφημα 4). Κατά την τέλεση των χειρουργικών πράξεων δεν παρουσιάστηκαν διεγχειρητικές επιπλοκές σχετικές με τους αναφερόμενους πιθανούς κινδύνους αιμορραγίας και τοξικής δράσης από τη χορήγηση των τοπικών αναισθητικών, των αναλγητικών και αντιβιοτικών φαρμάκων.

Μετεγχειρητικά οι ασθενείς προσήλθαν για έλεγχο της επούλωσης του τραύματος, όπου δεν παρατηρήθηκαν διαταραχές στην επουλωτική διαδικασία. Η επούλωση ήταν ομαλή και οι ασθενείς δεν παραπονέθηκαν για βαριά μετεγχειρητική πορεία, με μοναδική εξαίρεση έναν άνδρα ασθενή κατά την περίοδο 2008 – 2009, ο οποίος εμφάνισε οστεονέκρωση δύο μήνες μετά την χειρουργική αφαίρεση ριζών στην κάτω γνάθο. Στο ιστορικό του ασθενούς αναφερόταν χρόνιος αλκοολισμός και πολυετές κάπνισμα $4^{ων}$ πακέτων και πλέον την ημέρα. Όπως διαπιστώθηκε, ο συγκεκριμένος ασθενής, δεν ακολούθησε τις μετεγχειρητικές οδηγίες που του δόθηκαν, παραλείποντας συγχρόνως τη λήψη της

συνταγογραφηθείσας φαρμακευτικής αγωγής. Η βλάβη της οστεονέκρωσης στην κάτω γνάθο αντιμετωπίστηκε χειρουργικά, κατά το πρωτόκολλο και σε επανεξέταση του ασθενή διαπιστώθηκε ομαλή επουλωτική διαδικασία.

Η κατανομή των 57 ασθενών ανά πανεπιστημιακό έτος ήταν: 11 το 2004-5, 11 το 2005-6, 10 το 2006-7, 12 το 2007-8, 13 το 2008-9 (Γράφημα 2). Το φύλο των ασθενών αυτών ήταν 48 άνδρες (84%) και 9 γυναίκες (16%) (Γραφήματα 1,3).

Η κατανομή των ατόμων ανά φύλο για τη διάρκεια της μελέτης αφορούσε σε 48 άνδρες (Α) και 9 γυναίκες (Γ) συνολικά, των οποίων η ετήσιες κατανομές ήταν οι εξής:

1^{ο} έτος (2004-2005) : 2 Γ - 9 Α

2^{ο} έτος (2005-2006) : 3 Γ – 11 Α

3^{ο} έτος (2006-2007) : 3 Γ – 7 Α

4^{ο} έτος (2007-2008) : 1 Γ – 11 Α

5^{ο} έτος (2008-2009) : 3 Γ – 10 Α

Η κατανομή φύλου σε σχέση με τον τύπο νοσήματος, ανά έτος μελέτης ήταν η εξής:

	HBV	HCV	HIV
1^{ο} έτος: Σε σύνολο 11 ατόμων	2 Γ – 8 Α	0 Γ – 1 Α	--
2^{ο} έτος: Σε σύνολο 11 ατόμων	0 Γ – 8 Γ	0 Γ – 3 Α	--
3^{ο} έτος: Σε σύνολο 10 ατόμων	2 Γ – 5 Α	1 Γ – 2 Α	--
4^{ο} έτος: Σε σύνολο 12 ατόμων	1 Γ – 6 Α	0 Γ – 4 Α	0 Γ – 1 Α
5^{ο} έτος: Σε σύνολο 13 ατόμων	3 Γ – 5 Α	0 Γ – 4 Α	0 Γ – 1 Α

ΣΥΖΗΤΗΣΗ, ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διαχείριση ασθενών με γνωστό λοιμώδες νόσημα απαιτεί εφαρμογή συγκεκριμένων μέτρων και πρωτοκόλλου. Η πλειοψηφία των ειδικών ασθενών ήταν άρρενες (84%), είχαν προσβληθεί απο τον ιό της ηπατίτιδας Β (70,2%) και εμφάνιζαν μείζονα οδοντιατρικά προβλήματα. Στην τέλεση των χειρουργικών πράξεων δεν παρουσιάστηκαν διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές. Η γνώση των εξελίξεων στην επιδημιολογία, φυσική πορεία και φαρμακευτική προσέγγιση, των ασθενών με λοιμώδη νοσήματα HIV, HBV, HCV και η εφαρμογή των

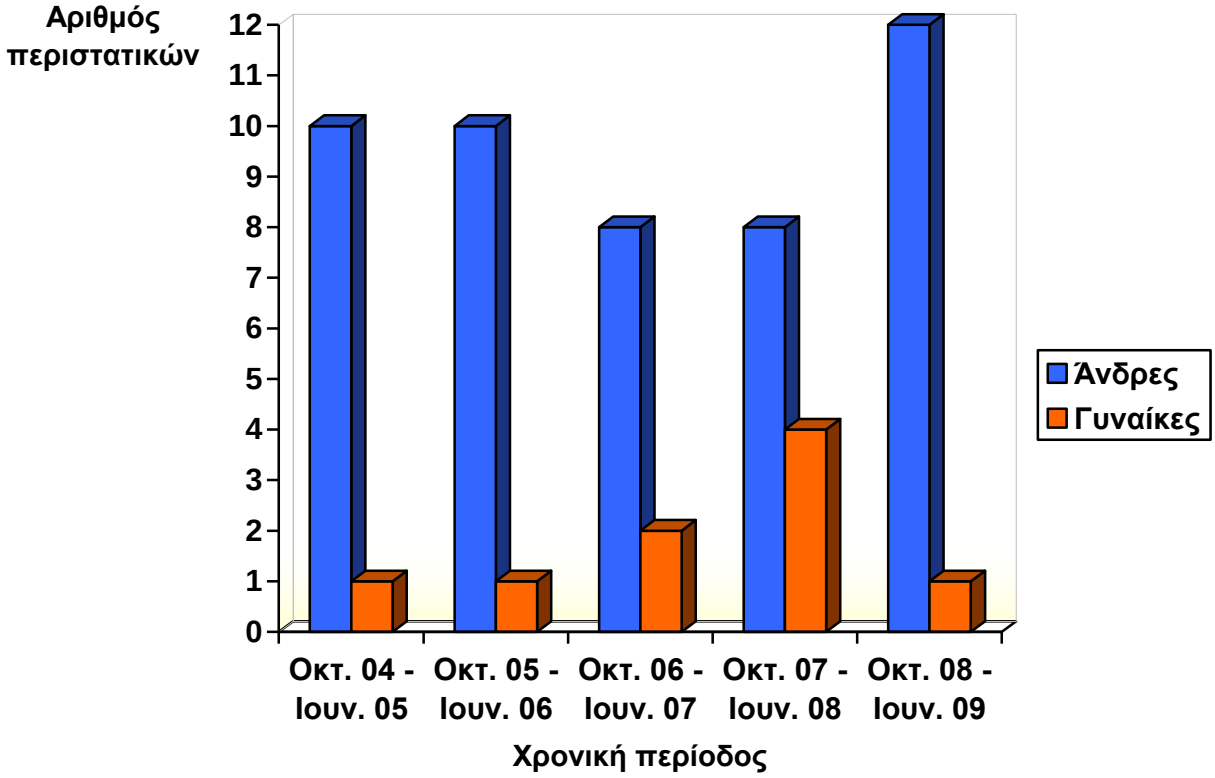
νεότερων πρωτοκόλλων στοματικής χειρουργικής, αποτελούν την εξασφάλιση άρτιας οδοντιατρικής περίθαλψης στους ασθενείς αυτούς και ταυτόχρονης προστασίας της ατομικής και δημόσιας υγείας.

Από τη μελέτη του ιστορικού των ασθενών με λοιμώδη νοσήματα δεν προέκυψαν ασφαλή συμπεράσματα σε ότι αφορά τον τρόπο μετάδοσης των νόσων. Εξαιτίας του μικρού σε αριθμό δείγματος, οποιαδήποτε πιθανή στατιστική συσχέτιση, αποδεικνύεται ασαφής και μη υπολογίσιμη. Το ίδιο ισχύει και για τη διερεύνηση πιθανής στατιστικής συσχέτισης της κάθε νόσου με το ηλικιακό κλάσμα

Η παροχή στοματικής χειρουργικής στους ανωτέρω ασθενείς στην Οδοντιατρική Σχολή, εξοικειώνει τους φοιτητές και τους νέους οδοντιάτρους με την τήρηση των απαραίτητων κανόνων προστασίας τους αλλά και των ασθενών τους από τη μετάδοση λοιμωδών νοσημάτων. Εξάλλου με την αντιμετώπιση των εν λόγω ασθενών στην Οδοντιατρική Σχολή, τους ενσωματώνει στο σύνολο και δεν τους περιθωριοποιεί.

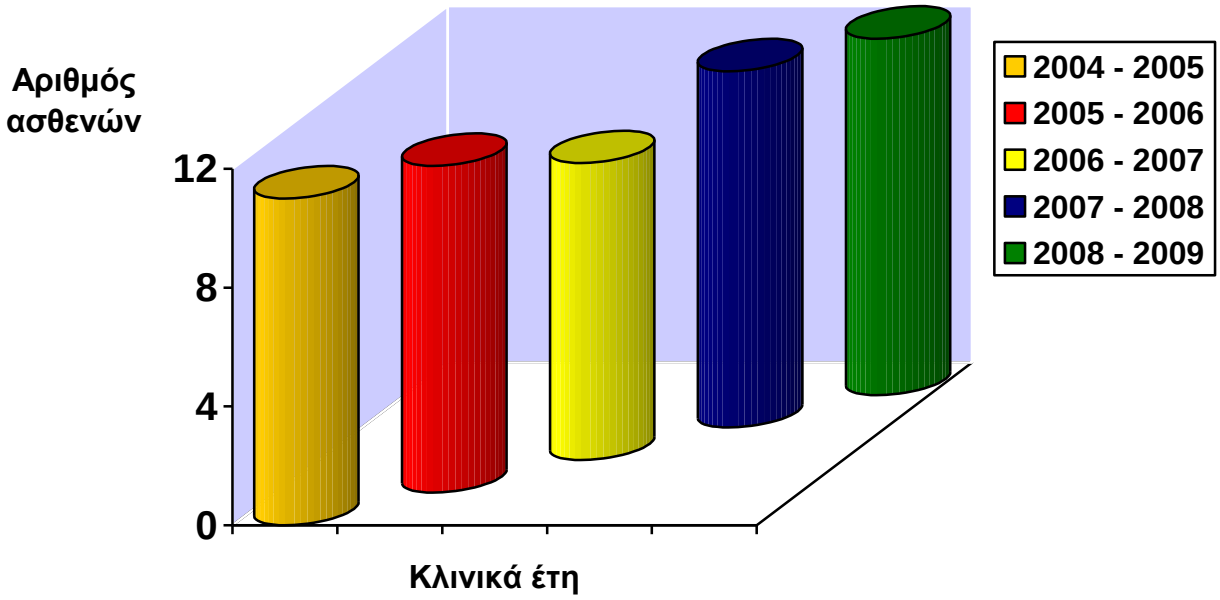
ΠΙΝΑΚΕΣ

Γράφημα 1: Περιστατικά Μονάδας Αντιμετώπισης Ασθενών με Λοιμώδη Νοσήματα ανά χρονική περίοδο και φύλο

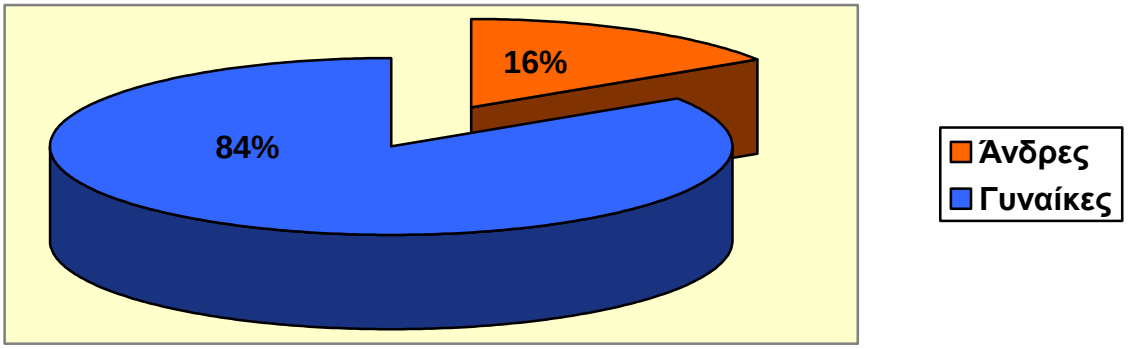


Το σύνολο των σθενών με λοιμώδη νοσήματα (57) που αντιμετωπίστηκε στην Κλινική της Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής, περιπτώσεις: 11 το 2004-5, 11 το 2005-6, 10 το 2006-7, 12 το 2007-8, 13 το 2008-9.

Γράφημα 2: Αριθμός ασθενών ανά κλινικά έτη

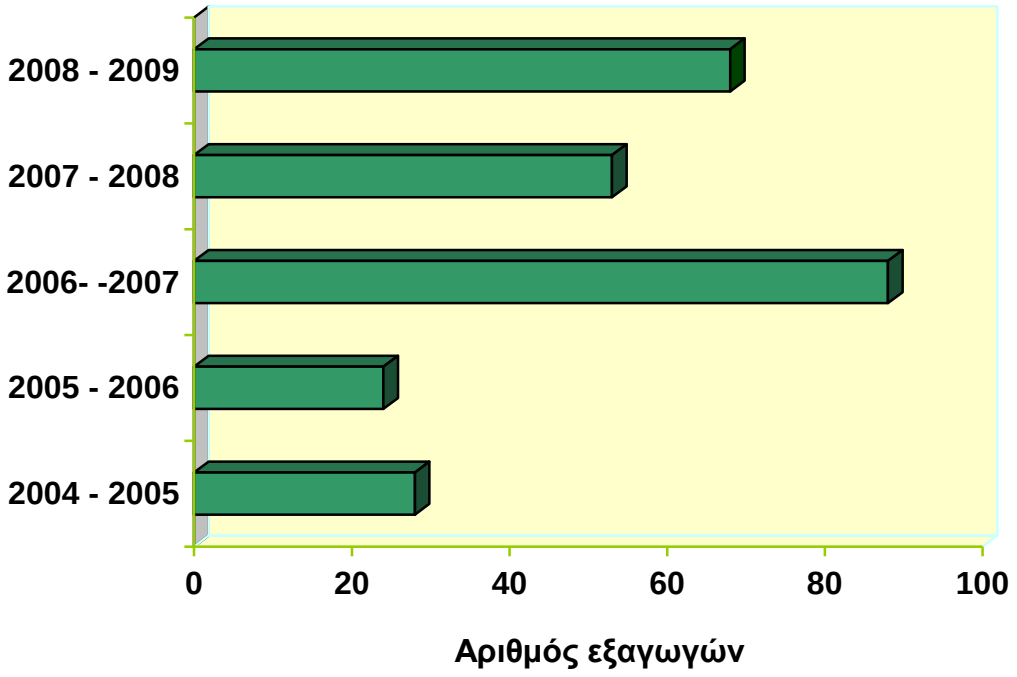


Γράφημα 3: Εκατοστιαία αναλογία φύλων στο συνολικό χρόνο λειτουργίας της Μονάδας Αντιμετώπισης Ασθενών με Λοιμώδη Νοσήματα (84% άνδρες- 16% γυναίκες).



Συνολικά πραγματοποιήθηκαν 261 χειρουργικές αφαιρέσεις δοντιών-ριζών, με ταυτόχρονη περιποίηση των οστικών κ μαλακών μορίων των περιοχών επέμβασης. Έγινε πλύση με φυσιολογικό ορό, ερμητική συρραφή, με μετάξι 3/0, των τραυμάτων με χρήση όπου θεωρήθηκε αναγκαίο παραγόντων αιμόστασης.

Γράφημα 4: Αριθμός εξαγωγών ανά κλινικό έτος.

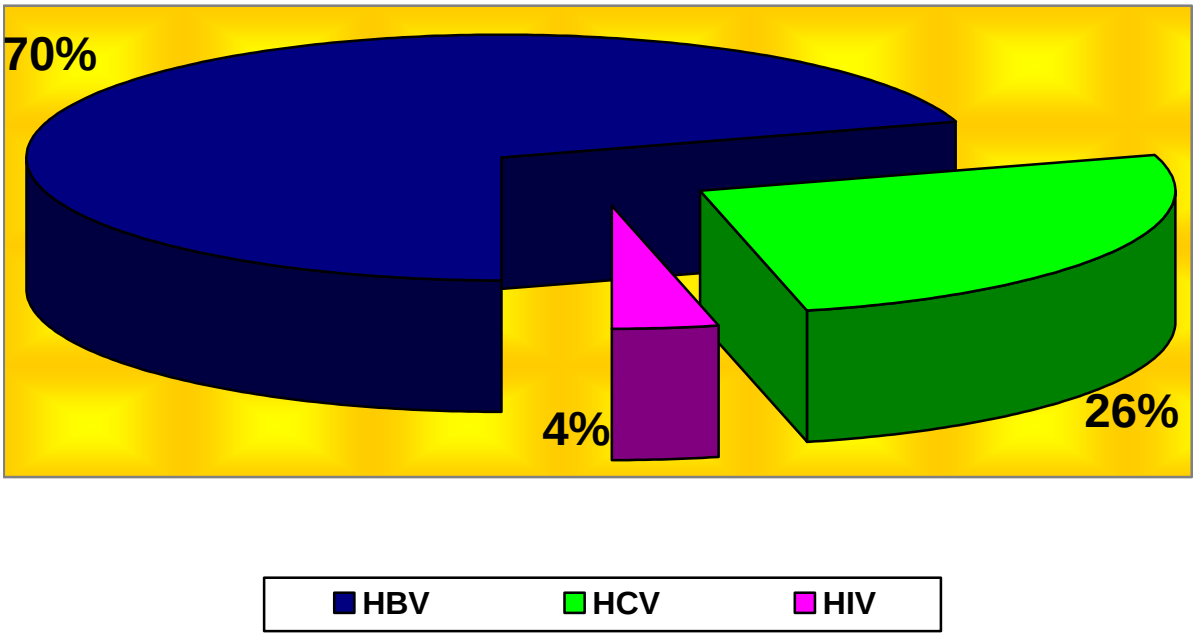


Πίνακας 9: Αριθμός περιπτώσεων HBV, HCV και HIV ανά έτος λειτουργίας της Μονάδας Αντιμετώπισης Ασθενών με Λοιμώδη Νοσήματα

		Περίοδος Λειτουργίας Μονάδας Αντιμετώπισης Ασθενών με Λ. Ν.				
		2004 - 2005	**2005 - 2006**	**2006 - 2007**	**2007 - 2008**	**2008 - 2009**
Λοιμώδη νοσήματα	**HBV**	10 (2♀-8♂)	8 (♂)	7(2♀-5♂)	7(1♀-6♂)	8(3♀-5♂)
	HCV	1(♂)	3(♂)	3(1♀-2♂)	4(♂)	4(♂)
	HIV	0	0	0	1(♂)	1(♂)
	Σύνολο:	11	11	10	12	13

Συνολικά καταγράφηκαν 40 άτομα με HBV, 15 άτομα με HCV και 2 περιπτώσεις με HIV.

Γράφημα 5: Εκατοστιαία αναλογία εμφάνισης λοιμωδών νοσημάτων από τον Οκτώβρη του 2004 έως τον Ιούνιο του 2009



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

[1] Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science (1983).220 (4599): 868–87.

[2] Centers for Disease Control (CDC). Persistent, generalized lymphadenopathy among homosexual males. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. (1982) 31 (19): 249–251.

[3] Centers for Disease Control (CDC). Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)—United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. (1982)31 (37): 507–508; 513–514.

[4] Gao F, Bailes E, Robertson DL et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan troglodytes troglodytes. Nature (February 1999). 397 (6718): 436–41.

[5] Keele, B. F., van Heuverswyn, F., Li, Y. Y., Bailes, E., Takehisa, J., Santiago, M. L., Bibollet-Ruche, F., Chen, Y., Wain, L. V., Liegois, F., Loul, S., Mpoudi Ngole, E., Bienvenue, Y., Delaporte, E., Brookfield, J. F. Y., Sharp, P. M., Shaw, G. M., Peeters, M., and Hahn, B. H. Chimpanzee Reservoirs of Pandemic and Nonpandemic HIV-1.Science (28 July 2006). 313 (5786): 523–6.

[6] Gilbert, PB et al. Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal. Statistics in Medicine(28 February 2003)22 (4): 573–593.

[7] International Committee on Taxonomy of Viruses (2002). 61. Retroviridae. National Institutes of Health.

[8] Lévy, J. A. HIV pathogenesis and long-term survival. AIDS(1993). 7 (11): 1401–10.

[9] Alimonti JB, Ball TB, Fowke KR. Mechanisms of CD4+ T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS. J. Gen. Virol. (2003). 84(7): 1649–1661.

[10] Smith, Johanna A.; Daniel, René (Division of Infectious Diseases, Center for Human Virology, Thomas Jefferson University, Philadelphia). Following the path of the virus: the exploitation of host DNA repair mechanisms by retroviruses. ACS Chem Biol(2006). 1 (4): 217–26.

[11] Martínez, edited by Miguel Angel. RNA interference and viruses : current innovations and future trends. Norfolk: Caister Academic Press. (2010). p. 73.

[12] Kallings LO. The first postmodern pandemic: 25 years of HIV/AIDS. J Intern Med. (2008) 263 (3): 218–43.

[13] Arie J. Zuckerman et al. Principles and practice of clinical virology (6th edition). Hoboken, N.J.: Wiley. (2007). p. 905.

[14] Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Horowitz A, Hurley A, Hogan C, Boden D, Racz P, Markowitz M. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of $CD4^+$ T cells from effector sites in the gastrointestinal tract. J. Exp. Med. (September 2004)200 (6): 761–70.

[15] Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, Nguyen PL, Khoruts A, Larson M, Haase AT, Douek DC.$CD4^+$ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. J. Exp. Med. (September 2004)200 (6): 749–59.

[16] Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. J. Pathol. (January 2008) 214 (2): 231–41.

[17] Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, Kazzaz Z, Bornstein E, Lambotte O, Altmann D, Blazar BR, Rodriguez B, Teixeira-Johnson L, Landay A, Martin JN, Hecht FM, Picker LJ, Lederman MM, Deeks SG, Douek DC. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. Nat. Med. (December 2006). 12 (12): 1365–71.

[18] WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva: World Health Organization. (2007). p. 6–16.

[19] Mandell, Bennett, and Dolan. Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Edition. (2010) Chapter 118.

[20] Blankson, JN. Control of HIV-1 replication in elite suppressors. Discovery medicine (2010 Mar) 9(46): 261–6.

[21] Holmes CB, Losina E, Walensky RP, Yazdanpanah Y, Freedberg KA. Review of human immunodeficiency virus type 1-related opportunistic infections in sub-Saharan Africa. Clin. Infect. Dis. (2003) 36 (5): 656–662.

[22] Vogel, M. The treatment of patients with HIV. Deutsches Ärzteblatt international (2010 Jul) 107 (28–29): 507–15; quiz 516.

[23] Mandell, Bennett, and Dolan. Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Edition (2010) Chapter 169.

[24] Schneider, E. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years--United States. MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control, (2008). 57 (RR–10): 1–12.

[25] Coutsoudis, A. Prevention of vertical transmission of HIV-1 in resource-limited settings. Expert review of anti-infective therapy (2010 Oct) 8 (10): 1163–75.

[26] Annual Edition Of The Hellenic Center for Disease Control & Prevention (H.C.D.C.P.), HIV/AIDS Surveillance Report in Greece. (October 2008) Data reported through 31.10.2008. no23.

[27] Masgala A, Tsantes A, Nikolopoulos G, Papadimopoulos D, Paraskeya D, Managment of exposure to HIV in the dental clinic. Survey in Greece (1996- 2003) Stomatologia, (2005) 62(1): 16-22.

[28] Strathdee SA, Galai N, Safaiean M, Celentano DD, Vlahov D, Johnson L, Nelson KE. Sex differences in risk factors for hiv seroconversion among injection drug users: a 10-year perspective. Arch Intern Med. (2001 May) 28;161(10):1281-8.

[29] Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J, Dodd RY, Raimondi VP, Janssen RS, Lewis WF, Notari EP 4th, Petersen LR. Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. N Engl J Med. (1995 Dec) 28;333(26):1721-5.

[30] Erice A, Rhame FS, Heussner RC, Dunn DL, Balfour HH Jr. Human Immunodeficiency virus infection in patients with solid-organ transplants: report of five cases and review. Rev Infect Dis. (1991 Jul-Aug) 13(4):537-47. Review.

[31] European Collaborative Study. Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. Lancet. (1992 Apr) 25;339(8800):1007-12.

[32] Branson BM. State of the art for diagnosis of HIV infection.

Clin Infect Dis.(2007 Dec) 15;45 Suppl 4:S221-5.

[33] Centers for Disease Control (CDC). Interpretation and use of the western blot assay for serodiagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. (1989 Jul) 21;38(Suppl 7):1-7.

[34] Berger A, Preiser W. Viral genome quantification as a tool for improving patient management: the example of HIV, HBV, HCV and CMV. J Antimicrob Chemother. (2002 May)49(5):713-21.

[35] Kellerman, S (2010 Jul 20). HIV testing for children in resource-limited settings: what are we waiting for? . PLoS medicine 7 (7):e1000285.

[36] Blankson, JN (2010 Mar). Control of HIV-1 replication in elite suppressors. Discovery medicine 9 (46): 261–6

[37] Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. World Health Organization. (2010). p. 19–20.

[38]Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf.

[39] Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis Morbidity and Mortality (2005)Weekly Report September 30.

[40] Sax, PE. When to start antiretroviral therapy—ready when you are?. The New England Journal of Medicine (2009)360 (18): 1897–9.

[41] Κ.Ε.Ε.Λ. Κατευθυντήριες οδηγίες αντιρετροϊκής αγωγής,Οκτώβριος 2004

[42] http://commons.wikimedia.org/wiki/File:HIV_Virion-el.svg

[43]http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Symptoms_of_acute_HIV_infection-el.svg

[44] http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Symptoms_of_AIDS-el.svg

[45] Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. Lancet (2003) 362:2089-2094.

[46] Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. Cancer (1988)61:1942-1956.

[47] Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med (1997)337:1733-1745.

[48] Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. N Engl J Med (1997) 336:1855-1859.

[49] Courouse-Pauty Am, Plancon A, Soulier JP. Distributionof HBsAg subtypes in the world. Vox Sang (1983) 44:197–211

[50] Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. Semin Liver Dis (1991) 11:84-92.

[51] Beasley.Alter Semin Liver Disease (2003). J Infect Dis 198-3.

[52] Xu DZ, Yan YP, Zou S, et al. Role of placental tissues in the intrauterine transmission of hepatitis B virus. Am J Obstet Gynecol (2001) 185:981-987.

[53] Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. Clin Infect Dis (1995) 20:992-1000.

[54] Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B immunopathogenesis. Annu Rev Immunol (1995)13:29-60.

[55] Lok ASF. Hepatitis B infection: pathogenesis and treatment. J Hepatol (2000)32(Suppl.1):89-97.

[56] Lau JYN, Wright TL. Molecular biology and pathogenesis of hepatitis B. Lancet (1993) 342:1335-1340.

[57] Tran TT, Martin P. Hepatitis B: epidemiology and natural history. Clin Liver Dis (2004) 8:255-266.

[58] Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. Semin Liver Dis (2003) 23:47-58.

[59] Sutnick AI, London WT, Gerstly BJ, et al. Anicteric hepatitis associated with Australia antigen. JAMA (1968)205:670-674.

[60] Shiels MT, Taswell HF, Czaja AJ, Nelson C, Swenke P. Frequency and significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody in acute and chronic hepatitis B. Gastroenterology (1993) 4:675-680.

[61] Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. Lancet (1989) ii:588-591.

[62] Main J, Thomas HC.Treatment of chronic hepatitis B. In Zuckerman AJ, Thomas HC eds. Viral Hepatitis, (1998) 227-236.

[63]Lok AS, Liang RHS, Chiu EKW, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactiv ation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therap y. Gastroenterology (1991) 100: 182-188.

[64] DeFranchis R, Meucci G, Vecchi M, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. Ann Intern Med (1993) 118:191-194

[65] Main J, Foster GR,Thomas HC. Diagnostic and MANAGEMENT algorithms for chronic hepatitis B and C. In Zuckerman AJ, Thomas HC eds. Viral Hepatitis, (1998) 621-625.

[66] Κατευθυντήριες οδηγίες θεραπευτικής παρέμβασης σε ασθενείς με λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β ή C. ΚΕΕΛ 2003

[67] Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. An Inter Med (1993)119:312–323.

[68] Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. Hepatology (2003)37:756-63.

[69] Lau GK, Piratvisuth T, Marcellin P, et al. Peginterferon Alfa-2a (40KD) (Pegasys) Monotherapy and in combination with lamivudine is more effective than lamivudine monotherapy in HbeAg-positive chronic hepatitis B. Hepatology (2004)40(4):20A.

[70] Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa 2b alone or in combination with lamivudine for HbeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial.Lancet (2005)365:123–129

[71] Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HbeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med (2004)351:1206–1217.

[72] Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. N Engl J Med (1998)339:61–68.

[73] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. N Engl J Med (2004)351:1521–31.

[74] Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok AS. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. J Viral Hepat. (2004)11:432-8.

[75] Lau DT, Khokhar MF, Doo E, et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. Hepatology (2000)32:828–834.

[76] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. for the Adefovir Dipivoxil 437 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med (2003)348:808–816.

[77] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen negative. N Engl J Med (2003)348:800–807.

[78] Peters MG, Hann H, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone and in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. Gastroenterology (2004) 126:91–101.

[79] Sung JY, Lai JY, Zeuzem S, et al. A randomised double-blind phase II study of lamivudine (LAM) compared to lamivudine plus adefovir dipivoxil (ADV) for treatment naïve patients with chronic hepatitis B (CHB): week 52 analysis. J Hepatol (2003)38(Suppl.2):25-26.

[80] Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. Five years of sequential LAM to LAM+ADV therapy suppresses HBV replication in most HBeAg-negative cirrhotics, preventing decompensation but not hepatocellular carcinoma. Hepatology (2005) 42 (Suppl 1): 582A.

[81] Chang TT, Gish R, De Man R, et al. Entecavir is superior to lamivudine for the treatment of HbeAg(+) chronic hepatitis B : Results of phase III study ETV-022 in nucleoside-naive patients. Hepatology (2004)40(4) :193A.

[82] Shouval D, Lai CL, Cheinquer H, et al. Entecavir demonstrates superior histologic and virologic efficacy over lamivudine in nucleoside-naive HbeAg(-) chronic hepatitis B : Results of a Phase III trial ETV-027 (abstract). Hepatology. (2004)40: 728A.

[83] Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, et al. A Dose-Ranging Study of the Efficacy and Tolerability of Entecavir in Lamivudine-Refractory Chronic Hepatitis B Patients.Gastroenterology (2005)129:1198-209.

[84] Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science (1989) 244: 359–362

[85] EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. Journal of Hepatology, (1999) 31:3-8.

[86] Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in Collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. Journal of Viral Hepatology,(1999) 6:35-47.

[87] Alter, MJ, Epidemiology of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol (2007) 13 : 2436-41.

[88] Mast EE, Alter MJ, Margolis HS. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective. Vaccine, (1999) 17:1730-1733.

[89] Kuiken C, Simmonds P, Nomenclature and numbering of the hepatitis C virus. Methods mol biol (Clifton) NJ (2009) 510 :33-53.

[90] von Hahn T, Yoon JC, Alter H, Rice CM, Rehermann B, Balfe P, et al. Hepatitis C virus continuously escapes from neutralizing antibody and t-cell responses during chronic infection in vivo. Gastroenterology (2007) 132 : 667-78.

[91] Hsu HH, Greenberg HB. Hepatitis C. In: Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR, eds. Infectious Diseases. A treatise of infectious processes., 5th ed. JB Lippincott Co, Philadelphia, (1994)820-825.

[92] Purcell RH. Hepatitis C virus. In: Webster RG, Granoff A, eds. Encyclopedia of Virology. London, Academic Press Ltd, (1994)569-574.

[93] MC Liberto, N Marascio, E Zicca, G Matera. Epidemiological features and specificities of HCV infection: a hospital-based cohort study in a university medical center of Calabria region. BMC Infect Dis (2012) 12 S4.

[94] Gottwein JM, Scheel TK, Jensen TB, Lademann JB, Prentoe JC, Knudsen ML, *et al*, Development and characterization of hepatitis C virus genotype 1-7 cell culture systems: Role of cd81 and scavenger receptor class b type i and effect of antiviral drugs. Hepatol (2009) 49 : 364-77.

[95] Briggs ME, Baker C, Hall R, Gaziano JM, Gagnon D, Bzowej N, et al. Prevalence and risk factors for hepatitis C virus infection at an urban Veterans Administration medical center. HEPATOLOGY (2001)34:1200-1205

[96] Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. HEPATOLOGY (2002)36(Suppl):S99-S105

[97] Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCVvertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women.HEPATOLOGY(2000)31:751-755

[98] Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. N Engl J Med (1996)334:1685-1690.

[99] Ράπτης Σ. Εσωτερική Παθολογία, 2ος Τόμος, Επιστ. Εκδ. Παρισιάνος, (2002) , σελ. 1136-59.

[100] National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C(2002), June 10–12. 2002.

[101] Pawlotsky J-M. Diagnostic tests for hepatitis C. Journal of Hepatology, (1999) 31:71-79.

[102] Viral Hepatitis Prevention Board. Hepatitis A, B & C: defining workers at risk. Viral Hepatitis,(1995) 3.

[103] Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. Int J Med Sci (2006)3(2):47–52.

[104] Cernescu Costin, Ruta Simona, Gheorghe Liana, Iacob Speranta, Popescu Irinel, Wanless Richard Sebastian. The flying publisher guide to hepatitis C treatment. (2011 edition). Number 4. Flying publisher.

[105] Lauer GM, Walker BC. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med (2001)345:41–52.

[106] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. Lancet (2001)358:958–65.

[107] McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. N Engl J Med (2009)361:580–93.

[108] Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. Gut (2006)55:1350–9.

[109] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol (2011)55:245–64.

[110] Hepatitis A , WHO/CDS/CSR/EDC/(2000).7

[111] Prevention of Hepatitis A Through Active or Passive Immunization:Recommentations of the Advisory Committee on Immunization Practises (ACIP), MMWR (1996)45:[No.RR-15]

[112] Μ.Ψυχογυιού και συν. Επιδημιολογική επιτήρηση της οξείας ηπατίτιδας Α στην Ελλάδα, (1998-2003), Κ.Ε.Ε.Λ

[113] Epidemiological patterns of Hepatitis A and B in Athens, Greece in 2001. 9th European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET)/ EPIET Alumni Network (EAN) Scientific Seminar, Minorca, Spain (2004) Oct 14-16, Abstract 5

[114] Guidelines for the control of Hepatitis A virus infection, PHLS Advisory Committee on Vaccination and Immunization, Commun. Dis. Public Health (2001) 4: 213-27

[115]Arguedas MR et al. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in Decompensated Cirrhotic patients. Hepatology (2001), 34(1): 28-31.

[116] Canadian Immunization Guide, Sixth Edition, (2002).

[117] Jacobs RJ et al. Vaccination of sexually active homosexual men against hepatitis A: Analysis of costs and benefits. J of Gay and Lesbian Medical Association (1999), 3(2): 51-58.

[118] Sagliocca L et al. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. Lancet (1999), 353:1136-39.

[119] Beutels P et al. Hepatitis A vaccine for secondary hepatitis A infection. Lancet (1999), 354: 340-41.

[120] McMahon BJ et al. A program to control an outbreak of hepatitis A in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine. Arch Pediatr Adolesc Med (1996), 150: 733-739.

[121] Prikazsky V et al. Interruption of an outbreak of hepatitis A in two villages by vaccination. J of Med Virol (1994), 44: 457-459.

[122] Zamir C et al. Control of a community-wide outbreak of hepatitis A by mass vaccination with inactivated hepatitis A vaccine. Eur J Clin Microbio Infect Dis (2001), 20(3): 185-187.

[123] Irwin DJ et al. Control of a community hepatitis A outbreak using hepatitis A vaccine. Commun Dis Public Health (1999), 2: 184-7

[124] Kampf G, Ostermeyer C. Efficacy of alcohol-based gels compared with simple hand wash and hygienic hand disinfection.J Hosp Infect. (2004 Apr);56 Suppl 2:S13-5.

[125] European standard EN 12791.Chemical disinfectans and antiseptic. Surgical hand disinfection.Test method and requirements. Brussels, European Committee for standarization,(2004).

[126] European standard EN1499.Chemical disinfectans and antiseptics. Hygienic hand wash. Test method and requirements. Brussels, European Committee for standarization,(1997).

[127] European standard EN 1500.Chemical disinfectans and antiseptics. Hygienic handrub.Test method and requirements. Brussels, European Committee for standarization,(1997).

[128] Wood Pr. Cross Infection Control in Dentistry. Apractical Illustrated Guide. Wolfe Publishing Ltd, (1992): 30-31, 127-128

[129] Centers For Disease Control And Prevention. Guidelines for Infection Controlin Dental Health-Care Settings 2003. MMWR(2003),52 (No RR-17): 22-27

[130] Norm. Regulating Small Steam Sterilizers, Does Everybody Know? Pablo Publishing pte ltd, Dental Asia Sep/Oct (2006).

[131] Association For The Advancement Of Medical Instrumentation, American National Standards Institute. Steam sterilization and sterility assurance in health care facilities. AAMI/ANSI ST46-(2002). Arlington, Va.: AAMI

[132] Parker Hh, Johnson Rb. Effectiveness of ethylene oxide for sterilization of dental handpieces. J Dent (1995),23: 113-115.

[133] Palenik CJ, Burke FJ, Coulter WA, Cheung SW. Improving and monitoring autoclave performance in dental practice. Br Dent J

(1999),187: 581-584

[134] Πανής Β. Πρόληψη Λοιμώξεων στην οδοντιατρική. Ιατρ.Εκδ.ΒΗΤΑ 1994 (2001).

[135] Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposuresto HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR MorbMortal Wkly Rep (2001),50: 1-52

[136] Louis M. Aledort, David Green, and Jerome M. Teitel Unexpected Bleeding Disorders Hematology Am Soc Hematol Educ Program. (2001)306-21.

[137] Birgit Kruse-Loesler, Matthias Kelker and Johannes Kleinheinz Comparison of laboratory and immediate diagnosis of coagulation

for patients under oral anticoagulation therapy before dental

surgery Head & Face Medicine (2005), 1:12.

[138] Charles R. Bloomer, DDS Excessive Hemorrhage After Dental

Extractions Using Low–Molecular-Weight Heparin (Lovenox) Anticoagulation Therapy J Oral Maxillofac Surg (2004)62:101-103.

[139] David W. Todd, DMD, MD Evidence to Support an Individualized Approach to Modification of Oral Anticoagulant Therapy for Ambulatory Oral Surgery Oral Maxillofac Surg (2005) 63:536-539.

[140] Mehra P, Cottrell DA, Bestgen SC, Booth DF. Management of heparin therapy in the high-risk, chronically anticoagulated, oral surgery patient: a review and a proposed nomogram. J Oral Maxillofac Surg. (2000) Feb;58(2):198-202.

[141] Wahl MJ. Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. J Am Dent Assoc (2000) 131:77-81.

[142] Bailey AM, Baker SN, Weant KA. Tranexamic acid for trauma-related hemorrhage. Adv Emerg Nurs J. (2014) 36(2):123-31; quiz 132-3.

[143]Fox KE. Management of heavy menstrual bleeding in general practice. Curr Med Res Opin. (2012) 28(9):1517-25.

[144] Bell DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. Am J Med (1997) 102(Suppl.5B):9-15

[145] Havens P.L. and the Committee on Pediatric AIDS Postexposure Prophylaxis in Children and Adolescents for Nonoccupational Exposure to Human Immunodeficiency Virus. Pediatrics (2003) 111(6): 1475-1489.

[146] Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposuresto HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR MorbMortal Wkly Rep (2001),50: 1-52.

[147] Fisher M. et al. UK Guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure. International Journal of STD & AIDS. (2006) 17:81-92.

[148] Γ. Γιαννικόπουλος, Μ. Ψυχογιού; προφύλαξη εναντίον των ιών ηπατίτιδας Β,C και HIV μετά από επαγγελματική έκθεση σε αίμα ή βιολογικά υγρά, Επιτηρώ, Ιούνιος (2004)Τεύχος 1.

[149] Geberding JL. Occupational exposure to HIV inhealth care settings. New Engl J Med (2003),348:826-833

[150] Updated US Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to Human Immunodeficiency Virus and Recommendations for Postexposure Prophylaxis Infection Control and Hospital Epidemiology, (September 2013) Vol. 34, No. 9.

[151] CDC Updated US Public Health Service Guidelines for the Management of exposure to HBV, HCV and HIV and Recommendations for post-exposure Prophylaxis. MMWR (2005)(RR-16): 1-31

[152] Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Infection Control in Dental Health-Care SeĴ ings – 2003. MMWR (2003) 52(No. RR-17).

[153] Kahn JO, Martin JN, Roland ME, et al. Feasibility of postexposure prophylaxis (PEP) against human immunodeficiency virus infection after sexual or injection drug use exposure: the San Francisco PEP Study. J Infect Dis (2001); 183:707–14.

[154] CDC. Guidelines for prevention of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers. MMWR (1989) 38(No.S-6).

[155] CDC. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR (1991) 40(No.RR-13)

[156] ΥΠΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΟΦΑΣΗ Γ.Υ. 39α/ΦΕΚ 1002/Β/2.4.2012. Ρυθμίσεις που αφορούν τον περιορισμό της διάδοσης λοιμωδών νοσημάτων. (2012)