

ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Σ. Π. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανασκόπηση αυτή στοχεύει σε σύντομη αναφορά στις ιογενείς λοιμώξεις που ενδιαφέρουν τους οδοντίατρους με κύρια έμφαση στις ιογενείς ηπατίτιδες. Οι ιοί είναι ενδοκυττάρια παράσιτα που χρησιμοποιούν το μεταβολισμό των κυττάρων του ξενιστή (βακτηρίδια, φυτά, ζώα, άνθρωπος) για τον πολλαπλασιασμό τους. Οι ιοί αποτελούνται από το ιικό γονιδίωμα με τα πυρηνικά οξέα και το πρωτεϊνικό περίβλημα (αποτελούν το πυρηνοκαψίδιο) που τα προφυλάσσει από την ενζυμική διάσπαση. Τον άνθρωπο προσβάλλουν περισσότεροι από 400 διαφορετικοί ιοί. Οι ιογενείς ηπατίτιδες αποτελούν τη συχνότερη μορφή ηπατοπάθειας στη χώρα μας. Η κλινική εικόνα της ιογενούς ηπατίτιδας ποικίλλει από την ασυμπτωματική νόσηση, που είναι πολύ συχνή, μέχρι τη σπανία κεραυνοβόλο μορφή. Ο ιός της ηπατίτιδας Α μεταδίδεται κοπροστοματικώς και προκαλεί μόνον οξεία νόσηση. Η διάγνωση βασίζεται στην παρουσία αντισωμάτων κλάσεως IgM. Ο ιός της ηπατίτιδας Β μεταδίδεται παρεντερικώς και σεξουαλικώς και μπορεί να προκαλέσει χρόνια ηπατίτιδα. Η διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας Β βασίζεται στην παρουσία υψηλού τίτλου αντι-HBc IgM. Ο τίτλος του αντι-HBc IgM είναι πολύ υψηλός στην οξεία ηπατίτιδα Β και μειώνεται προοδευτικά ανάλογα με το βαθμό περιορισμού του πολλαπλασιασμού του ιού, παρουσιάζοντας νέα αύξηση όταν ο ιός ενεργοποιείται. Ο ιός της ηπατίτιδας C μεταδίδεται παρεντερικώς και προκαλεί χρόνια ηπατίτιδα σε περισσότερους από το 80% των ασθενών. Η διάγνωση της HCV ηπατίτιδας (οξείας και χρόνιας) γίνεται ορολογικώς (προσδιορισμός αντισωμάτων έναντι πρωτεϊνών του ιού) και με προσδιορισμό των πυρηνικών οξέων του HCV στον ορό με αλυσωτή αντίδραση της πολυμεράσης μετά από ανάστροφη μεταγραφή (RT/PCR). Ο ιός της ηπατίτιδας Δ μεταδίδεται παρεντερικώς και προσβάλλει άτομα μόνο σε συνδυασμό με τον ιό της ηπατίτιδας Β, αφού χρησιμοποιεί το αντιγόνο επιφανείας του ιού αυτού ως περίβλημα. Ο ιός της ηπατίτιδας Ε, που δεν ενδημεί στην Ελλάδα, προκαλεί μόνο οξεία ηπατίτιδα, που μοιάζει κλινικά με την ηπατίτιδα Α. Δέκα έως 20% των περιπτώσεων ηπατίτιδας μη-Α, μη-Β μπορεί να οφείλονται σε άλλους άγνωστους ακόμη ιούς μη-Α, μη-Β, μη-С, μη-Д, μη-Е (Μη Α-Ε). Ο ιός G και ο ιός TT δεν προκαλούν οξεία ή χρόνια ηπατοπάθεια.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ιοί είναι ενδοκυττάρια παράσιτα που χρησιμοποιούν το μεταβολισμό των κυττάρων του ξενιστή (βακτηρίδια, φυτά, ζώα, άνθρωπος) για τον πολλαπλασιασμό τους. Οι ιοί απο-

τελούνται από το ιικό γονιδίωμα με τα πυρηνικά οξέα και το πρωτεϊνικό περίβλημα (αποτελούν το πυρηνοκαψίδιο) που τα προφυλάσσει από την ενζυμική διάσπαση¹. Μερικοί ιοί έχουν και εξωτερικό περίβλημα από λιπίδια. Στην επιφάνεια του ιού, με ή χωρίς περίβλημα, εκφράζονται γλυκοπρωτεΐνες, οι οποίες είναι σημαντικές για τον τροπισμό του ιού σε υποδοχείς οργάνων-στόχων και για την πρόκληση ανοσιακής απάντησης. Οι ιοί κατατάσσονται με βάση τα χαρακτηριστικά τους (τύπος των πυρηνικών οξέων: DNA ή RNA, ds: διπλής αλυσίδας ή ss: απλής αλυσίδας, περίβλημα από λιπίδια, στρατηγική πολλαπλασιασμού, σήμανση των νουκλεοσιδικών αλυσίδων) (Πίν. 1).

Τον άνθρωπο προσβάλλουν περισσότεροι από 400 διαφορετικοί ιοί²⁻⁴. Η κλινική έκφραση

Παρουσιάστηκε κατά τη διάρκεια των εργασιών της 35ης Ετήσιας Οδοντοστοματολογικής Συνόδου της Στοματολογικής Εταιρείας της Ελλάδος στα πλαίσια Στρογγυλής Τράπεζας με θέμα «Ιογενείς Λοιμώξεις στην Οδοντιατρική» - Μυτιλήνη, 7-10 Σεπτεμβρίου 2000.

* Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας.
Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,
Ιπποκράτειο ΠΓΝΑ

ΟΡΟΙ ΕΥΡΕΤΗΡΙΑΣΜΟΥ: Ιογενείς λοιμώξεις, Ηπατίτιδα, Ιογενής ηπατίτιδα, Ηπατίτιδα Α, Ηπατίτιδα Β, Ηπατίτιδα C.

της ιογενούς λοίμωξης παρουσιάζει ευρύ φάσμα, από την ασυμπτωματική (υποκλινική) και την ήπια εντοπισμένη λοίμωξη (π.χ. απλούς έρπη), μέχρι τη γενικευμένη με συστηματικές κλινικές εκδηλώσεις (π.χ. μηνιγγίτιδα, ανεμευλογιά), ή ακόμη με κεραυνοβόλο μορφή που απειλεί τη ζωή (αιμορραγικός πυρετός, πνευμονικό σύνδρομο).

Η καταστροφή των μολυσμένων από τον ιό κυττάρων του ξενιστή γίνεται με τη λύση τους λόγω του ιικού πολλαπλασιασμού (κυτταροτοξικότητα) ή με την πρόκληση χυμικής ή κυτταρικής ανοσιακής απάντησης του ξενιστή έναντι ιικών αντιγόνων που εκφράζονται στην πρωτοπλασματική μεμβράνη μαζί με αντιγόνα του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας τύπου I. Οι ιοί δεν εκκρίνουν τοξίνες, αλλά η φλεγμονώδης αντίδραση που δημιουργείται μπορεί να συνοδεύεται από έκκριση κυτοκινών (π.χ. ιντερφερόνες). Η κλινική εκδήλωση της ιογενούς λοίμωξης μπορεί να αφορά στη θέση εισόδου του ιού (π.χ. κοινό κρυολόγημα) ή να ακολουθεί μία αρχική φάση ιαιμίας και να αφορά σε ένα ή περισσότερα όργανα-στόχους (π.χ. μηνιγγίτιδα, ανεμευλογιά)⁵.

Από τα κλινικά σύνδρομα που προκαλούν οι ιοί θα αναφερθούν τα κυριότερα σημεία εκείνων που ενδιαφέρουν τον οδοντίατρο, με ιδιαίτερη έμφαση στις ιογενείς ηπατίτιδες.

ΣΤΟΜΑΤΙΤΙΔΑ ΑΠΟ ΙΟ ΑΠΛΟΥ ΕΡΠΗΤΑ

Στοματίτιδα μπορεί να προκληθεί από τον ιό απλού έρπητα τύπου I (HSV-1, herpesvirus-1). Το πρώτο επεισόδιο της λοίμωξης, σε μικρή

Πίνακας 1. Κατάταξη των ιών

- | | |
|---------------------------|---|
| I. Χωρίς περίβλημα | |
| 1. | dsDNA (irido-, adeno-, papova-, hepadna-ιοί) |
| 2. | dsRNA (reo-ιοί) |
| 3. | ssRNA (calici-, picorna-ιοί) |
| 4. | ssDNA (parvo-ιοί) |
| II. Με περίβλημα | |
| 1. | dsDNA (pox-, herpes-ιοί) |
| 2. | ssRNA (paramyxo-, orthomyxo-, rhabdo-, retro-, arena-, corona-, bunya-, toga-ιοί) |

ηλικία, εκφράζεται ως στοματίτιδα ή φαρυγγίτιδα που συνοδεύονται από πυρετό ή/και λεμφοαδενοπάθεια. Στις μεγαλύτερες ηλικίες συμβαίνει ενεργοποίηση του ιού (επιχειλίδιο έρπη) που ευρίσκεται σε λανθάνουσα κατάσταση στο γασσέριο γάγγλιο του τριδύμου. Μπορεί να συνυπάρχει πολύμορφο ερύθημα. Η διαφορική διάγνωση της ερπητικής στοματίτιδας περιλαμβάνει άλλες ιογενείς λοιμώξεις όπως την Herpangina από ερπητοϊούς (ιούς Coxsackie ή Echo), τις μικροβιακές λοιμώξεις (στρεπτόκοκκος, μυκόπλασμα, αναερόβια) και την αφθώδη στοματίτιδα (δεν συνοδεύεται από πυρετό).

ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ

Ηπατίτιδα ονομάζεται η διάχυτη νέκρωση και φλεγμονή του ηπατικού παρεγχύματος που οφείλεται σε ιούς, τοξίνες ή φάρμακα. Οι ιογενείς ηπατίτιδες αποτελούν τη συχνότερη μορφή οξείας και χρόνιας ηπατοπάθειας. Προκαλούνται από δύο ομάδες ιών: 1) τους ιούς ηπατίτιδας (A, B, C, D, E) και 2) τους ηπατιδομιμικούς ιούς [ιλαράς, κίτρινου πυρετού, ομάδας ερπητοϊών (ανεμευλογιάς, μεγαλοκυτταροϊού, Ebstein Barr⁶, απλού έρπητα, έρπητα ομάδας 6), κ.ά.]⁷⁻¹⁰.

1. Οξεία ιογενής ηπατίτιδα

Η οξεία ιογενής ηπατίτιδα χαρακτηρίζεται ιστολογικά από διόγκωση και νέκρωση των ηπατοκυττάρων με δημιουργία οξεόφιλων σωματίων, από διήθηση των ηπατικών λοβίων με λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα και από οίδημα και φλεγμονή των πυλαίων διαστημάτων. Ο σκελετός των ηπατικών λοβίων διατηρείται. Το ηπατικό λόβιο επανέρχεται στο φυσιολογικό μετά από 8 έως 12 εβδομάδες, εφ' όσον η οξεία ηπατίτιδα δεν μεταπέσει σε χρόνια.

Η κλινική εικόνα της οξείας ηπατίτιδας είναι παρόμοια σε όλες τις ιογενείς ηπατίτιδες και ποικίλλει σε σοβαρότητα [ασυμπτωματική, ανικτερική (διατρέχει ως ίωση χωρίς ίκτερο), ικτερική, κεραυνοβόλος]. Τα κλινικά στάδια της ικτερικής ηπατίτιδας είναι τέσσερα: της επώασης, το προϊκτερικό, το ικτερικό και της ανάρρωσης¹¹.

Τα κύρια συμπτώματα της οξείας ηπατίτιδας είναι: αδυναμία, καταβολή, ανορεξία, ναυτία, έμετοι, μυαλγίες, αίσθημα βάρους στο δεξιό υποχόνδριο, αρθραλγίες, πυρετός, αποστροφή στο κάπνισμα. Όταν εμφανιστεί ίκτερος, τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν.

Στην αντικειμενική εξέταση μπορεί να διαπιστωθούν ελαφρά ή μέτρια διόγκωση του ήπατος, που είναι ευαίσθητο στην ψηλάφηση και επίκρουση, σπληνομεγαλία (10-20%), ίκτερος και υπέρχρωση ούρων.

Εργαστηριακά διαπιστώνεται μεγάλη αύξηση των αμινοτρανσφερασών (τρανσαμινασών) [ασπαρτική (AST) ή οξαλοξική (SGOT) και αλανινική (ALT) ή πυροσταφυλική (SGPT) >500IU], που μπορεί να συνοδεύεται από αύξηση της χολερυθρίνης του ορού (μέχρι 15 έως 20mg% με υπεροχή της άμεσης-συνδεδεμένης χολερυθρίνης) και χολερυθρινουρία. Η αλκαλική φωσφατάση είναι φυσιολογική ή πολύ λίγο αυξημένη (λιγότερο από το διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής). Τα λευκά είναι φυσιολογικά ή λίγο ελαττωμένα με σχετική λεμφοκυττάρωση και πιθανόν παρουσία άτυπων (ενεργοποιημένων-ιοκύτταρα) λεμφοκυττάρων. Είναι δυνατόν να παρουσιαστούν απλαστική αναιμία ή αιμολυτική αναιμία από έλλειψη του ενζύμου G6PD. Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο έλεγχος της επάρκειας της συνθετικής ικανότητας του ήπατος, με τον προσδιορισμό του χρόνου προθρομβίνης. Παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης προσδιορίζει τη βαριά οξεία ηπατίτιδα, που μπορεί να μεταπέσει σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα.

Η κεραυνοβόλος ηπατίτιδα αποτελεί τη σοβαρότερη κλινική μορφή οξείας ηπατίτιδας. Οφείλεται σε μαζική ηπατοκυτταρική νέκρωση και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και διαταραχών της πήξεως στις οκτώ πρώτες εβδομάδες από την εμφάνιση του ικτέρου. Κλινικά διαπιστώνεται υψηλός πυρετός, κοιλιακό άλγος, έμετοι, ίκτερος, εγκεφαλοπάθεια (που οφείλεται σε ηπατική ανεπάρκεια και εγκεφαλικό οίδημα), σπασμοί, ασκίτης, αιμορραγική διάθεση και σημειολογία απεγκεφαλισμού. Η κεραυνοβόλος ηπατίτιδα παρουσιάζει υψηλή θνητότητα (70-90%), αλλά εάν ο ασθενής επιζήσει το ηπατικό παρέγχυμα αναγεννάται και επανέρχεται στη φυ-

σιολογική μορφή του. Τα τελευταία χρόνια, η μεταμόσχευση του ήπατος έχει βελτιώσει την πρόγνωση των ασθενών με κεραυνοβόλο ηπατίτιδα (70%).

Η διαφορική διάγνωση της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας περιλαμβάνει την οξεία χολαγγειίτιδα, τη φαρμακευτική ηπατίτιδα, την ηπατίτιδα από τοξικές ουσίες και οινόπνευμα, την ισχαιμική ηπατίτιδα και γενικά κάθε αίτιο οξείας ηπατοκυτταρικής βλάβης. Σημαντική επίσης είναι η διαφορική διάγνωση από τις παροξύνσεις χρόνιας ιογενούς ή αυτοάνοσης ηπατοπάθειας.

Η οξεία ιογενής ηπατίτιδα αυτοπεριορίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις. Συνιστώνται ανάπαυση όσο διαρκούν τα συμπτώματα, ελαφρά δίαιτα εάν παρουσιαστούν ανορεξία, ναυτία και έμετοι και αποφυγή των οινοπνευματωδών ποτών και των φαρμάκων. Αποφεύγεται η χρήση των κορτικοειδών. Ειδική αντιική αγωγή απαιτείται μόνο στην οξεία ηπατίτιδα C, για να μειωθεί ο κίνδυνος μετάπτωσης σε χρονιότητα. Εισαγωγή στο νοσοκομείο απαιτείται εάν υπάρχουν έμετοι, ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, ή σημαντική παράταση του χρόνου προθρομβίνης

2. Χρόνια ιογενής ηπατίτιδα

Η μετάπτωση της οξείας ηπατίτιδας σε χρόνια τοποθετείται στους έξι μήνες. Προκαλείται από τους ιούς της ηπατίτιδας B, C και D. Η οξεία ηπατίτιδα A και E δεν μεταπίπτει σε χρονιότητα. Η χρόνια ηπατίτιδα είναι δυνατόν να οδηγήσει, σε άλλοτε άλλο ποσοστό, που ποικίλλει ανάλογα με τον ιό, σε κίρρωση του ήπατος και ηπατοκυτταρικό καρκίνο σε 10-40 χρόνια. Τα συμπτώματα είναι συνήθως ήπια (κακουχία, ανορεξία) ή απουσιάζουν.

Εργαστηριακά, διαπιστώνεται μικρή ή μέτρια αύξηση των αμινοτρανσφερασών και αύξηση των γ-σφαιρινών. Σπάνια, παρατηρούνται εξάρσεις με μεγάλη αύξηση των τρανσαμινασών που πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από την οξεία ηπατίτιδα. Δεν υπάρχει συσχέτιση της ιστολογικής εικόνας με τα συμπτώματα του ασθενούς ή με τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου. Αυτό κάνει επιτακτική την ανάγκη της ιστολογικής εξέτασης μετά από διαβελόνης βιοψία του ήπατος.

Η διαφορική διάγνωση της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας γίνεται από άλλα αίτια χρόνιας ηπατίτιδας (αυτοάνοση ηπατίτιδα, φαρμακευτική ηπατίτιδα, νόσος του Wilson, έλλειψη α1-αντιθρυψίνης, αλκοολική και μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα κ.ά.)¹².

3 Ηπατίτιδα Α

Ο ιός της ηπατίτιδας Α (HAV) είναι RNA πικύρνα-ιός. Περιλαμβάνει 7 γονότυπους που ανήκουν στον ίδιο ορότυπο. Η λοίμωξη από ένα γονότυπο προκαλεί ισόβιο ανοσία σε όλους.

Ο ιός εισέρχεται από το στόμα, πολλαπλασιάζεται στο εντερικό τοίχωμα και μεταφέρεται με την πυλαία κυκλοφορία στο ήπαρ. Εκεί πολλαπλασιάζεται και απεκκρίνεται στο χοληφόρο σύστημα και το έντερο. Η ηπατοκυτταρική νέκρωση πιθανότατα προκαλείται από κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν ιικά αντιγόνα στην πρωτοπλασματική μεμβράνη των ηπατοκυττάρων.

Η μετάδοση του HAV γίνεται κοπροστοματικά (κόπρανα πασχόντων, μολυσμένο νερό, θαλασσινά). Παρεντερική μετάδοση είναι δυνατή αλλά σπάνια, γιατί η ιαιμία διαρκεί βραχύ χρονικό διάστημα. Επιδημιολογικά, ιδιαίτερη είναι η σημασία των ασθενών που εργάζονται στην κατασκευή και επεξεργασία των τροφίμων. Τα περισσότερα κρούσματα εμφανίζονται φθινόπωρο και χειμώνα. Η εξάπλωση του ιού ευνοείται από τις κακές υγειονομικές συνθήκες, ενώ η συχνότητα των κρουσμάτων μειώνεται με τη βελτίωση των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών. Στις αναπτυσσόμενες χώρες έχει υπερενδημικό χαρακτήρα και όλα τα παιδιά έχουν προσβληθεί μέχρι την ηλικία των 10 ετών. Στις αναπτυγμένες χώρες είναι εκτεθειμένες στον ιό οι μεγαλύτερες ηλικίες, κυρίως σε ταξίδια στις χώρες του τρίτου κόσμου. Μετά την εκδήλωση του ικτέρου, η μεταδοτικότητα υποχωρεί, αφού δεν αποβάλλεται πλέον ο ιός στα κόπρανα¹³.

Η ηπατίτιδα Α αποτελεί τη συχνότερη οξεία ιογενή ηπατίτιδα, είναι νόσος καλοήθης, με περίοδο επώασης 15-50 ημέρες, αυτοπεριορίζεται σε δύο η περισσότερες εβδομάδες, μπορεί να παρουσιάσει υποτροπή μετά τη φαινομενική κλινική ίαση, αλλά δεν οδηγεί ποτέ σε χρόνια ηπατοπάθεια. Σπάνια, μπορεί να λάβει χολοστατική

μορφή με βαθύ ίκτερο, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-γλουταμινικής τρανσφεράσης (γ-GT). Σπανίως, η νόσος είναι δυνατόν να οδηγήσει σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια (κεραυνοβόλος ηπατίτιδα, <1%). Η ολική θνητότητα υπολογίζεται στο 0,2%. Στα παιδιά διατρέχει συχνά υποκλινικά. Στους ενήλικες η κλινική εικόνα είναι πιο έκδηλη, συχνά εμφανίζεται ίκτερος και η αναλογία των υποκλινικών προς τις ικτερικές περιπτώσεις είναι περίπου 1:10.

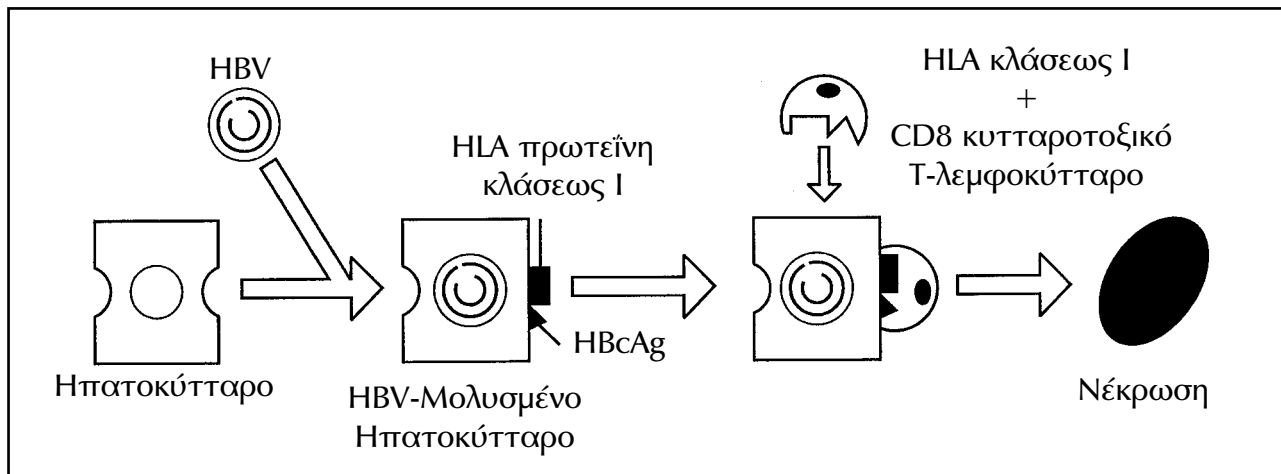
Η διάγνωση γίνεται με τη διαπίστωση θετικού αντι-HAV IgM. Το IgM αντίσωμα ανιχνεύεται μέχρι και 12 μήνες μετά την οξεία νόσηση. Η παρουσία αντι-HAV IgG σημαίνει παλαιά λοίμωξη που έχει ιαθεί.

4. Ηπατίτιδα Β

Ο HBV είναι DNA ιός που ανήκει στους Hepadna-ιούς (DNA ιοί που προσβάλλουν εκτός από τον άνθρωπο τα τρωκτικά woodchucks, σκίουρους και τα παπάκια του Πεκίνου). Είναι ιός που καλύπτεται από πρωτεϊνικό περίβλημα (αποτελείται από την πρωτεΐνη επιφανείας με τον αντιγονικό επίτοπο HBsAg και τις πρωτεΐνες προ-S1 και προ-S2) και πολλαπλασιάζεται με μηχανισμό παρεμφερή με εκείνον των ρετροϊών (η πολυμεράση του HBV έχει δράση και ανάστροφης μεταγραφάσης). Ο πυρηνοκαψιδικός πυρήνας αποτελείται από το DNA του ιού, την πολυμεράση και την πυρηνική πρωτεΐνη με τον αντιγονικό επίτοπο HBcAg. Κατά τον ιικό πολλαπλασιασμό παράγεται η πρωτεΐνη e με τον επίτοπο HbeAg, που εκκρίνεται στον ορό. Στο αίμα έχουν απομονωθεί σωματίδια του ιού (σωμάτια Dane), όπως και σωληνίσκοι και σφαίρες, που αποτελούνται από τις πρωτεΐνες του περιβλήματος. Περιλαμβάνει έξι γονότυπους που ανήκουν στον ίδιο ορότυπο.

Ο HBV δεν είναι κυτταροτοξικός. Η καταστροφή των ηπατοκυττάρων οφείλεται σε T λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν ιικά αντιγόνα που εκφράζονται στη πρωτοπλασματική μεμβράνη (Εικ. 1). Η ηπατοκυτταρική βλάβη ακολουθεί χρονολογικά μία αρχική φάση έντονου πολλαπλασιασμού του ιού και συμπίπτει με την ανοσιακή απάντηση του ξενιστού.

Η μετάδοση του ιού γίνεται παρεντερικά με την έκθεση σε βιολογικά υγρά [μεταγγίσεις αίμα-



Εικ. 1. Παθογένεια της HBV λοίμωξης.

τος, σεξουαλικά, περιγενετικά (ο κυριότερος τρόπος μεταδόσεως στην Άπω Ανατολή) ή ενδοοικογενειακά (ο σημαντικότερος τρόπος μεταδόσεως στη χώρα μας, που οφείλεται σε αφανή παρεντερική μετάδοση)]. Ομάδες μεγάλου κινδύνου αποτελούν οι πολυμεταγγιζόμενοι, οι αιμοκαθαιρόμενοι σε μονάδες τεχνητού νεφρού, οι μεταμοσχευμένοι, τα παιδιά μητέρων-φορέων, οι ομοφυλόφιλοι, οι ετεροφυλόφιλοι με πολλαπλές σχέσεις, οι χρήστες τοξικών ουσιών, οι αστυνομικοί και οι εργαζόμενοι στον Τομέα Υγείας (γιατροί, οδοντίατροι, νοσηλευτικό προσωπικό).

Ο χρόνος επώασης της οξείας ηπατίτιδας Β είναι 45-120 ημέρες. Στο 50% των ασθενών (και κυρίως στα παιδιά), η οξεία ηπατίτιδα Β διατρέχει υποκλινικά. Η μετάπτωση σε χρονιότη-

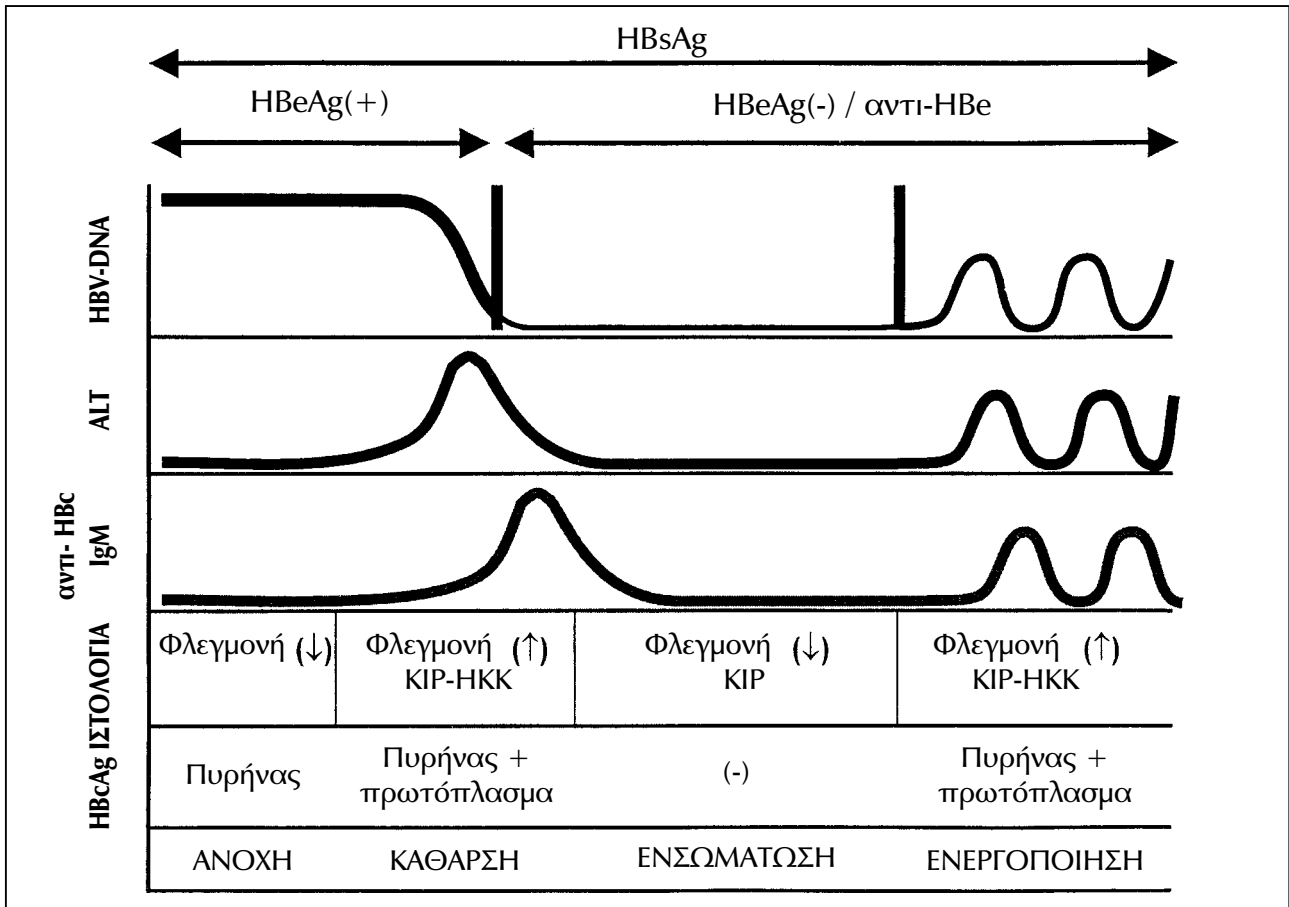
τα εξαρτάται από την ηλικία (νεογνά 95%, παιδιά 60% ενήλικες 3-5%) και την κλινική εικόνα (η οξεία ικτερική ηπατίτιδα Β σπάνια μεταπίπτει σε χρόνια). Οι περισσότεροι από τους χρόνιους "φορείς" του ιού δεν έχουν εμφανίσει ποτέ συμπτώματα οξείας ηπατίτιδας.

Η διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας Β γίνεται με τη διαπίστωση θετικού ποιοτικά (σε υψηλό τίτλο ποσοτικά) αντι-HBc IgM. Απαιτείται προσοχή για τη διαφοροδιάγνωση από τις παροξύνσεις της χρόνιας HBV λοίμωξης. Συχνά συνυπάρχουν HBeAg και HBsAg. Τα IgG αντισώματα που εμφανίζονται είναι κατά σειρά: αντι-HBc, αντι-HBe, αντι-HBs. Μόνο η παρουσία των αντι-HBs δηλώνει ίαση και προστασία από επαναμόλυνση (Πίν. 2).

Πίνακας 2. Η σημασία των ορολογικών δεικτών της ηπατίτιδας Β¹

HBsAg: αντιγόνο επιφάνειας	Οξεία ή χρόνια λοίμωξη.
HBeAg: αντιγόνο της πρωτεΐνης e	Πολλαπλασιασμός του ιού. Αυξημένη μεταδοτικότητα.
Αντι-HBs: αντίσωμα έναντι του αντιγόνου επιφάνειας	Εμφανίζεται κατά την ανάρρωση. Κλινική ίαση και ανοσία.
Αντι-HBc: αντίσωμα έναντι του αντιγόνου του πυρήνα	Έκθεση στον ιό. Παλαιά, οξεία ή χρόνια λοίμωξη.
Αντι-Hbe: αντίσωμα έναντι του HbeAg	Καλή πρόγνωση. Μειωμένη μεταδοτικότητα.

1. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ Σ. Κλινική σημασία του θετικού αντιγόνου επιφάνειας (HBsAg) σε ασυμπτωματικό άτομο. *Ελληνική Γαστρεντερολογία* 1993,6: 1-6



Εικ. 2. Φυσική ιστορία της χρόνιας HBV λοίμωξης.

Η χρόνια λοίμωξη από τον HBV είναι πολύ συχνή, αφού προσβάλλει το 5% του πληθυσμού της γης. Η συχνότητα των "φορέων" του ιού ποικίλλει από 0,5-1% στη Δυτική Ευρώπη και στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, μέχρι 10% στη Νοτιοανατολική Ασία. Στη χώρα μας, η συχνότητα των "φορέων" είναι περίπου 3%. Υπολογίζεται ότι 25-40% των χρονίως πασχόντων από HBV ηπατοπάθεια καταλήγουν από επιπλοκές της κίρρωσης του ήπατος ή από ηπατοκυτταρικό καρκίνο¹⁴.

Η φυσική ιστορία της χρόνιας HBV λοίμωξης εξαρτάται από παράγοντες του ξενιστού (ηλικία, φύλο, ανοσιακή κατάσταση) και του ιού (παρουσία ή όχι πολλαπλασιασμού του ιού) και χωρίζεται σε τέσσερις κύριες φάσεις (Εικ. 2).

Στη φάση της ανοχής, ο ιός διαφεύγει της προσοχής του ανοσιακού συστήματος και πολλαπλασιάζεται ανενόχλητα. Στη φάση αυτή, οι αμινοτρανσφεράσες είναι σχεδόν φυσιολογικές,

το HBV-DNA στον ορό σε υψηλά επίπεδα (με τη μέθοδο της κηλίδας ή με τον υβριδισμό υγρής φάσης, ή με τη μέθοδο του bDNA), το HBeAg είναι θετικό, το αντι-HBc IgM <0,200, το HBcAg εκφράζεται ανοσοϊστοχημικά στον πυρήνα των ηπατοκυττάρων και ιστολογικά διαπιστώνονται ελαφρές μη ειδικές αλλοιώσεις ή εικόνα ελαφράς φλεγμονής.

Στη φάση της κάθαρσης, ο ιός συνεχίζει να πολλαπλασιάζεται, αλλά αναγνωρίζεται από το ανοσιακό σύστημα που επιδιώκει πλέον την εκρίζωση του. Στη φάση αυτή, που χαρακτηρίζεται από την ορομετατροπή HBeAg σε αντι-HBe, οι αμινοτρανσφεράσες είναι υψηλές, το HBV-DNA στον ορό σχετικά χαμηλό, το αντι-HBc IgM >0,200, το HBcAg εκφράζεται στον πυρήνα και το πρωτόπλασμα των ηπατοκυττάρων και ιστολογικά παρουσιάζονται σημαντικές φλεγμονώδεις αλλοιώσεις. Στο στάδιο αυτό μπορεί να αναπτυχθεί κίρρωση του ήπατος.

Στη φάση της ενσωμάτωσης, ο ιός διεισδύει στο γενετικό υλικό των ηπατοκυττάρων του "φορέα". Στη φάση αυτή, οι αμινοτρανσφεράσες είναι φυσιολογικές, το HBV-DNA δεν ανιχνεύεται με τη μέθοδο της κηλίδας αλλά μόνο με την αλυσωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR), το HBeAg είναι αρνητικό, το αντι-HBe είναι συνήθως, αλλά όχι πάντοτε, θετικό, το αντι-HBc IgM <0,200, το HBcAg δεν εκφράζεται στα ηπατοκύτταρα και ιστολογικά διαπιστώνονται μη ειδικές αλλοιώσεις ή αλλοιώσεις ελαφράς φλεγμονής ή κίρρωσης που είχε ήδη δημιουργηθεί στο δεύτερο στάδιο. Στη φάση αυτή, της μακροχρόνιας λανθάνουσας HBV λοίμωξης, ο ιός πολλαπλασιάζεται ελάχιστα, διατηρώντας όμως τη δυνατότητα να επαναδραστηριοποιηθεί με ή χωρίς την παρουσία HBeAg (φάση της ενεργοποίησης).

Γενικά, η παρουσία του HBeAg χαρακτηρίζει την περίοδο της χρόνιας HBV λοίμωξης με έντονο πολλαπλασιασμό του ιού και υψηλή μολυσματικότητα, ενώ η ορομετατροπή από HBeAg σε αντι-HBe σηματοδοτεί τον περιορισμό του ιικού πολλαπλασιασμού και τη βελτίωση της ιστολογικής εικόνας του ήπατος. Στην Ελλάδα, το 80% των ασθενών με χρόνια ενεργό HBV λοίμωξη δεν παρουσιάζουν HBeAg και οι περισσότεροι έχουν αντι-HBe. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν αυξημένες αμινοτρανσφεράσες, ιαιμία (θετικό HBV-DNA στον ορό με τη μέθοδο της κηλίδας), σχετικά αυξημένα επίπεδα αντι-HBc IgM (>0,200), ανοσοϊστολογική έκφραση HBcAg στον πυρήνα και το πρωτόπλασμα των μολυσμένων ηπατοκυττάρων και ιστολογική εικόνα ενεργού φλεγμονής. Η ενεργός HBV λοίμωξη των HBeAg θετικών/αντι-HBe θετικών ασθενών αποδόθηκε σε μεταλλαγή του HBV. Ο νέος ιός, που εμφανίζεται κατά την ορομετατροπή HBeAg σε αντι-HBe, παρουσιάζει μία μεταλλαγή στη θέση του νουκλεοτιδίου 1896 του ιικού γονιδιώματος (mu-1896)^{15,16}.

Ο HBV πολλαπλασιάζεται και εκφράζεται και σε άλλα όργανα εκτός από το ήπαρ. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία για την υποτροπή της νόσου μετά από επιτυχή μεταμόσχευση ήπατος και σε καταστάσεις ανοσοκαταστολής.

Εξωηπατικές εκδηλώσεις της χρόνιας Β ηπατίτιδας είναι η ορονοσία, η μεμβρανώδης

σπειραματονεφρίτιδα, η οζώδης πολυαρτηρίτιδα και η μικτή κρουοσφαιριναιμία τύπου II και III.

Ο HBV ενέχεται στην ηπατοκαρκινογένεση, πιθανόν ως αποτέλεσμα της ενσωμάτωσής του στο DNA των ηπατοκυττάρων. Η ενσωμάτωση αυτή προκαλεί ανακατατάξεις στο γενετικό υλικό και πιθανόν ενεργοποίηση ογκογονιδίων ή εξουδετέρωση ανασταλτικών γονιδίων. Ο σχετικός κίνδυνος των ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη για ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος είναι 200 φορές μεγαλύτερος από τον υπόλοιπο πληθυσμό. Στη χώρα μας, τα 3/4 των ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα πάσχουν από χρόνια HBV λοίμωξη.

5. Ηπατίτιδα C

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) είναι ένας από τους κυριότερους παράγοντες χρόνιας ηπατοπάθειας σε όλη την υφήλιο. Ο επιπολασμός της στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι περίπου 1% και στις αναπτυσσόμενες περίπου 5%. Στη χώρα μας, υπολογίζεται ότι υπάρχουν περισσότερα 100.000 άτομα που πάσχουν από χρόνια HCV λοίμωξη¹⁷. Είναι πιθανόν να πρόκειται για τη συχνότερη χρόνια ιογενή ηπατοπάθεια, καθώς ο επιπολασμός της χρόνιας λοίμωξης από τον HBV μειώνεται διαρκώς.

Ο HCV είναι RNA-ιός, 9.401 βάσεων, διαμέτρου <60nm, με περίβλημα πλούσιο σε λιπίδια, μονής αλυσίδας, ευθύγραμμος, με θετική πολικότητα¹⁸. Ανήκει στους Τόγκα-ιούς (ιοί της ερυθράς, δάγκειου πυρετού, κίτρινου πυρετού), στην οικογένεια flaviviridae και είναι συγγενής με τους φλάβι- και πέστι-ιούς. Παρουσιάζει ένα πλαίσιο ανάγνωσης που κωδικογραφεί για μία πολυπρωτεΐνη 3.011 αμινοξέων. Το γονιδίωμα του ιού παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια (πολυμορφία). Αναγνωρίζονται έξι τουλάχιστον ομάδες στελεχών HCV. Ο ιός με τις φαινοτυπικές αλλαγές πιθανόν να διαφεύγει από το ανοσιακό σύστημα. Η λοίμωξη από τον HCV δεν αφήνει ανοσία προς το ίδιο ή άλλο στέλεχος του ιού. Η ετερογένεια αυτή καθιστά δυσχερή την παρασκευή εμβολίου.

Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι ο ιός δρα παθογενετικώς με τη διέγερση του ανοσιακού συστήματος, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις

(π.χ. σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή) μπορεί να δράσει και κυτταροτοξικώς.

Τα παραπάνω αντισώματα δεν είναι προστατευτικά, ενώ παρουσιάζουν ικανοποιητική συσχέτιση με την HCV ιαιμία. Εκφράζουν την έκθεση στον ιό, ανεξαρτήτως από την έκβασή της.

Η διάγνωση της HCV ηπατίτιδας (οξείας και χρόνιας) γίνεται ορολογικώς (προσδιορισμός αντισωμάτων έναντι πρωτεϊνών του ιού¹⁹) και με προσδιορισμό των πυρηνικών οξέων του HCV στον ορό με αλυσωτή αντίδραση της πολυμεράσης μετά από ανάστροφη μεταγραφή (RT/PCR)²⁰. Η ορολογική διάγνωση της ηπατίτιδας γίνεται με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA) και με ανοσοαποτύπωμα με ανασυνδυασμένα αντιγόνα (RIBA). Η RIBA ελέγχει την παρουσία αντισωμάτων έναντι τεσσάρων αντιγόνων από τη δομική και μη δομική περιοχή του ιικού γονιδιώματος και ενός ανθρώπινου αντιγόνου (υπεροξειδίου της δισμουτάσης), καθηλωμένων σε ταινίες. Σε άτομα που δεν ανήκουν σε ομάδες μεγάλου κινδύνου, συνιστάται η επιβεβαίωση ενός θετικού αποτελέσματος με ELISA με RIBA, για τον αποκλεισμό των ψευδοθετικών αποτελεσμάτων. Τα παραπάνω αντισώματα δεν είναι προστατευτικά, απλώς εκφράζουν την έκθεση στον ιό, και συχνά παρουσιάζουν ικανοποιητική συσχέτιση με την HCV ιαιμία. Τα αντισώματα δεν διαφοροποιούν την οξεία από τη χρόνια ή την παλαιά ιαθείσα λοίμωξη. Η διάγνωση των οροαρνητικών μορφών της HCV ηπατοπάθειας (π.χ. ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς) γίνεται με την RT/PCR. Η διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας C βασίζεται στη συνυπάρχουσα μεγάλη αύξηση των αμινοτρανσφερασών (μεγαλύτερη από το δεκαπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής)²¹.

Η νόσος μεταδίδεται με μετάγγιση αίματος και παραγώγων του και με την παρεντερική χρήση ναρκωτικών ουσιών. Η αιτιολογία της σποραδικής ηπατίτιδας C είναι λιγότερο σαφής. Φαίνεται ότι ο ιός μεταδίδεται περιγενετικά, ενδοοικογενειακώς και σεξουαλικώς, αλλά με πολύ χαμηλότερη μεταδοτικότητα από τους ιούς HBV και HIV^{22,23}. Γενικώς, για τη μετάδοση του HCV απαιτείται μεγάλη ποσότητα ιού και αυτό δεν είναι ευχερές, λόγω του πολύ χαμη-

λού βαθμού ιαιμίας που χαρακτηρίζει τη χρόνια λοίμωξη. Στο χαμηλό τίτλο της HCV ιαιμίας οφείλεται και η περιορισμένη μεταδοτικότητα του HCV σε εργαζόμενους στον Τομέα Υγείας μετά από τρύπημα με βελόνα (περίπου 4%)^{24,25}, ενώ μετά από μετάγγιση αίματος είναι >80%. Η παρουσία των αντι-HCV στο νεογνό συχνά είναι μητρικής προέλευσης και εξαφανίζονται μετά από μερικούς μήνες.

Ομάδες μεγάλου κινδύνου για λοίμωξη με τον HCV αποτελούν οι πολυμεταγγιζόμενοι, οι αιμορροφιλικοί, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση, οι μεταμοσχευμένοι, οι χρήστες ενδοφλεβίων τοξικών ουσιών. Ο κίνδυνος είναι μικρότερος στους σεξουαλικούς συντρόφους των πασχόντων από χρόνια HCV λοίμωξη και στους εργαζόμενους στον Τομέα Υγείας (γιατροί, οδοντίατροι και νοσηλευτικό προσωπικό). Ο επιπολασμός των αντι-HCV σε οδοντιάτρους στις ΗΠΑ βρέθηκε 1,75% (γναθοχειρουργοί: 9,3%, οδοντίατροι: 0,97%, μάρτυρες: 0,14%)²⁶, ενώ στην Ουαλία 0,3%²⁷.

Η οξεία HCV ηπατίτιδα αφορά σε ασθενείς και των δύο φύλων, κάθε ηλικίας. Επειδή όμως είναι συνδεδεμένη με μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων του, υπερτερούν κυρίως άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών. Είναι σπάνια στα παιδιά, αφού ευθύνεται μόνο για το 6% των περιπτώσεων οξείας ιογενούς ηπατίτιδας της παιδικής ηλικίας.

Ο μέσος χρόνος επώασης της οξείας HCV ηπατίτιδας μετά από μετάγγιση είναι 6-12 εβδομάδες. Το κλινικό της φάσμα είναι ευρύ και συχνά ακολουθεί υποκλινική πορεία. Η εξέλιξη της νόσου σε χρονιότητα είναι στις περισσότερες περιπτώσεις ασυμπτωματική και οι εκδηλώσεις πυλαίας υπερτάσεως και ηπατικής ανεπάρκειας καθυστερημένες²⁸. Οι περισσότεροι ασθενείς με χρόνια HCV ηπατοπάθεια είναι ασυμπτωματικοί ή με ελαφρά συμπτώματα (κόπωση) για πολλά χρόνια. Χαρακτηριστικό της χρόνιας HCV ηπατίτιδας είναι οι αυξομειώσεις των τρανσαμινασών (σαν γιο-γιο). Το 80-90% των ασθενών με οξεία HCV ηπατίτιδα μεταπίπτουν σε χρονιότητα και το 20% των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη αναπτύσσουν κίρρωση του ήπατος (μετά από 20-30 χρόνια)

Πίνακας 3. Εξωηπατικές εκδηλώσεις της HCV λοιμώξεως

1. Παραγωγή αυτοαντισωμάτων (αντι-GOR, αντι-LKM)
2. Μικτή κρουσφαιριναιμία τύπου II και III
3. Μεμβρανοϋπερπλαστική και μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα
4. Μη Hodgkin's λέμφωμα
5. Θρομβοπενική πορφύρα
6. Σποραδική όψιμη δερματική πορφυρία
7. Ομαλός λειχήνας
8. Εστιακή χρόνια λεμφοκυτταρική σιαλαδενίτιδα
9. Οζώδης πολυαρθρίτιδα
10. Ρευματοειδής αρθρίτιδα
11. Οζώδες ερύθημα, κνίδωση
12. Σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων
13. Σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behcet
14. Έλκος κερατοειδούς του Mooren
15. Θυρεοειδίτιδα Hashimoto
16. Σακχαρώδης διαβήτης
17. Πνευμονική ίνωση
18. Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια

ή/και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (μετά από 30-40 χρόνια).

Ο HCV αποτελεί ηπατοτρόπο και λεμφοτρόπο ιό που πολλαπλασιάζεται στα λεμφοκύτταρα και μεγάλα μονοπύρηνια και συσχετίζεται με την εμφάνιση νοσημάτων, που τα περισσότερα θεωρούνται ότι οφείλονται σε αυτοάνοσες αντιδράσεις. Με βάση επιδημιολογικές και κλινικές παρατηρήσεις, ο HCV έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση ποικίλων εξωηπατικών εκδηλώσεων και συνδρόμων, που τα περισσότερα συσχετίζονται αιτιοπαθογενετικώς με την εμφάνιση αυτοανοσίας²⁹⁻³¹ (Πίν. 3).

Ο ομαλός λειχήνας αποτελεί φλεγμονώδη πάθηση του δέρματος και των βλεννογόνων, που χαρακτηρίζεται από κνησμώδες, ερυθροϊώδες, βλατιδώδες εξάνθημα και ιστολογικώς από εκφύλιση των κερατινοκυττάρων και πυκνή γραμμική T-λεμφοκυτταρική διήθηση του χορίου. Αποδίδεται σε ανοσιακή (πιθανότατα αυτοάνοση) διαταραχή με συμμετοχή της T κυτταρικής ανοσίας. Από παλαιότερα ήταν γνωστό ότι ο ομαλός λειχήνας συσχετίζεται με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος (πρωτογενής χολική κίρρωση, αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου I)³² και με ιστολογικές βλάβες του ήπατος

κρυψιγενούς αιτιολογίας^{33,34}. Διαπιστώθηκε υψηλός επιπολασμός αντι-HCV (38%), και HCV RNA (30%) σε ασθενείς με ομαλό λειχήνα³⁵. Εκφράστηκε έτσι η άποψη ότι ο ιός μπορεί να αποτελεί παθογόνο αίτιο της ηπατοπάθειας του ομαλού λειχήνα. Η εκδήλωση ομαλού λειχήνα συσχετίζεται με μακρά διάρκεια της ηπατικής νόσου, συνήθως είναι γενικευμένος, ενώ συχνά συνυπάρχει προσβολή του στοματικού βλεννογόνου³⁶. Ο ιός πολλαπλασιάζεται στα επιθηλιακά κύτταρα της βλάβης³⁷.

Η θεραπεία με IFN-α μπορεί να βοηθήσει την ηπατική ή ακόμη και τη δερματική νόσο³⁸. Όμως, άλλη ομάδα ασθενών δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία, ή μπορεί να επιδεινωθεί³⁹⁻⁴¹. Εξάλλου, εκδήλωση ομαλού λειχήνα μπορεί να παρατηρηθεί με τη χορήγηση IFN-α σε ασθενείς με χρόνια HCV ηπατίτιδα, πιθανόν μέσω διέγερσης αυτοάνοσου μηχανισμού⁴².

Συνιστάται να ελέγχονται για την παρουσία χρόνιας HCV ηπατίτιδας όσοι ασθενείς με ομαλό λειχήνα παρουσιάζουν αύξηση των αμινοτρανσφερασών, ιδιαίτερος μάλιστα εάν παρουσιάζουν στοματική προσβολή ή γενικευμένη νόσο. Η χορήγηση IFN-α σε ασθενή με απλό λειχήνα πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή και υπό στενή παρακολούθηση. Εφ' όσον διαπιστωθεί έξαρση της δερματικής νόσου, η IFN-α πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Παλαιότερες κλινικές παρατηρήσεις και νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα συνηγορούν για αιτιολογική συσχέτιση του HCV στην παθογένεια του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Ο τρόπος που υπεισέρχεται ο HCV στην ηπατοκαρκινογένεση δεν είναι ακριβώς γνωστός. Ο HCV είναι RNA ιός και δεν μπορεί να ενσωματωθεί στο DNA των ηπατοκυττάρων. Είναι πιθανόν ότι η HCV κίρρωση, όπως και άλλες μορφές κίρρωσης του ήπατος, προδιαθέτει σε καρκινογένεση. Η ηπατική νέκρωση προκαλεί χρόνια φλεγμονή, ίνωση και διαρκή αναγέννηση των ηπατοκυττάρων. Η αναγεννητική αυτή δραστηριότητα μπορεί να συνοδεύεται από γονιδιακές μεταβολές (μεταλλάξεις και χρωμοσωμιακές ανακατατάξεις), που τροποποιούν το ρυθμό αναπτύξεως των ηπατοκυττάρων και τελικώς οδηγούν σε κακοήγη εκτροπή. Είναι πιθανόν να υπάρχει

Πίνακας 4. Η διάγνωση της οξείας και χρόνιας HDV λοίμωξης

Οξεία συλλοίμωξη HBV-HDV	Αντι-HBc IgM (+), αντι-HD IgM (+), HBsAg (+)
Οξεία HDV, επιλοίμωξη σε χρόνια HBV ηπατοπάθεια	Αντι-HBc IgM (-), αντι-HD IgM (+), HBsAg (+), αντι-HBc IgG (+)
Χρόνια HDV λοίμωξη	Αντι-HD (+), αντι-HD IgM (+), HBsAg (+), αντι-HBc IgG (+)

συνέργεια των ιών HBV και HCV στην ηπατοκαρκινογένεση.

6. Ηπατίτιδα Δ

Ο ιός της ηπατίτιδας Δ (HDV), είναι RNA ιός που χρειάζεται τη βοήθεια Ηepadna-ιού για τη μετάδοση και πιθανόν για τον πολλαπλασιασμό του. Είναι ο μικρότερος ιός που προσβάλλει τον άνθρωπο και είναι συγγενής με τα viroids (ιοί των φυτών). Ο πυρήνας αποτελείται από το RNA του ιού και μία πρωτεΐνη που φέρει τον αντιγονικό επίτοπο HDAg. Το περίβλημα αποτελείται από το HBsAg. Είναι πιθανόν ο HDV να έχει κυτταροπαθογόνο δράση στα ηπατοκύτταρα.

Η μετάδοση του HDV γίνεται παρεντερικά. Οι ομάδες μεγάλου κινδύνου είναι ίδιες με αυτές για μετάδοση του HBV. Ιδιαίτερα, οι χρήστες ναρκωτικών ουσιών είναι εκτεθειμένοι στον κίνδυνο μετάδοσης του HDV. Η κλινική εικόνα, η σοβαρότητα και η φυσική ιστορία της οξείας HDV ηπατίτιδας εξαρτάται από το εάν αφορά σε ταυτόχρονη λοίμωξη με τον HBV (συλλοίμωξη) ή επιλοίμωξη ασθενούς με χρόνια HBV ηπατίτιδα από τον HDV (Πίν. 4).

Στην περίπτωση της συλλοίμωξης, η οξεία HDV ηπατίτιδα συνήθως αυτοπεριορίζεται. Συχνά παρατηρείται διφασική αύξηση των τρανσαμινασών με την οφειλόμενη στον HDV να προηγείται ή να έπεται της οφειλόμενης στον HBV. Μεταπίπτει σε χρονιότητα σε ποσοστό <5%. Μπορεί όμως να εκδηλωθεί ως κεραυνοβόλος ηπατίτιδα.

Η HDV επιλοίμωξη σε έδαφος χρόνιας HBV λοίμωξης μεταπίπτει σε χρονιότητα σε υψηλό ποσοστό (90%) και μπορεί να εκδηλωθεί και ως κεραυνοβόλος.

Η χρόνια HDV ηπατίτιδα παρουσιάζει φυσική πορεία που γενικά θεωρείται βαρύτερη από τη χρόνια ηπατίτιδα Β και καταλήγει γρήγορα σε κίρρωση του ήπατος με ηπατική ανεπάρκεια. Μπορεί όμως να παρατηρηθεί και το αντίθετο, αφού διαπιστώνεται μεγάλη διακύμανση των συμπτωμάτων και της ιστολογικής εξέτασης του ηπατικού παρεγχύματος. Συχνά διαπιστώνεται σπληνομεγαλία και μεγάλη αύξηση των γ-σφαιρινών. Σε ασθενείς με μακροχρόνια HDV λοίμωξη και αμβλυχρή συμπτωματολογία, μπορεί να εκδηλωθεί ηπατοκυτταρικό νεόπλασμα.

7. Ηπατίτιδα Ε

Ο ιός της ηπατίτιδας Ε (HEV) είναι RNA ιός, που ανήκει στους calici-ιούς και είναι συγγενής με τον ιό Norwalk που προκαλεί διάρροιες στα παιδιά⁴³. Ο HEV προκαλεί το 50-100% των περιπτώσεων σποραδικής ή επιδημικής MAMB ηπατίτιδας κοπροστοματικής μεταδόσεως. Είναι RNA ιός, διαμέτρου 27-34nm, 7.500 βάσεων, μονής αλυσίδας, θετικής σημάσεως και ανήκει στους calici-ιούς. Προκαλεί μόνον οξεία ηπατίτιδα. Μεταδίδεται με την κοπροστοματική οδό από μολυσμένο νερό και λαμβάνει επιδημικό και ενδημικό χαρακτήρα⁴⁴. Η οξεία ηπατίτιδα Ε είναι πολύ συχνή στην Ινδική χερσόνησο, στην Αφρική και στο Μεξικό.

Έχει περίοδο επώασεως 6-8 εβδομάδες, παρουσιάζει κλινική ομοιότητα με την ηπατίτιδα Α και δεν οδηγεί σε χρονιότητα. Προσβάλλει κυρίως ενήλικες ηλικίας 20-40 ετών. Στα παιδιά διαδράμει συνήθως υποκλινικά. Προκαλεί συχνά χολοστατικό σύνδρομο (30-50%) και κεραυνοβόλο ηπατίτιδα με υψηλή θνησιμότητα σε εγκύους στο τρίτο τρίμηνο της κύσεως (10-20%). Η

διάγνωση γίνεται με τον προσδιορισμό IgM (οξεία ηπατίτιδα) και IgG (παλαιά λοίμωξη που ιάθηκε) αντισωμάτων με ορολογική μέθοδο ELISA.

8. Ηπατίτιδα μη A-E (MAMBMCMME)

Το 20% των περιπτώσεων σποραδικής ηπατίτιδας και το 5-10% ηπατίτιδας μετά από μετάγγιση δεν χαρακτηρίζονται αιτιολογικά. Μερικές από τις περιπτώσεις αυτές μπορεί να οφείλονται σε μεταλλαγμένα στελέχη του HBV και άλλων γνωστών ιών ηπατίτιδας που δεν εκφράζουν ανιχνεύσιμα αντιγόνα. Η μεγαλύτερη όμως αναλογία πιστεύεται ότι οφείλεται σε άλλους, νέους ιούς ηπατίτιδας, που δεν έχουν ακόμα χαρακτηριστεί και αναζητούνται είτε με ευαίσθητες τεχνικές μοριακής βιολογίας, είτε με ανοσοφθορισμό σε ζώα-μοντέλα. Ο όρος ηπατίτιδα μη A-E χρησιμοποιείται σήμερα, όπως ο αντίστοιχος MAMB στα τέλη της δεκαετίας του 1970^{45,46}.

Έχει ανακοινωθεί η απομόνωση του ιού της ηπατίτιδας G (HGV), RNA ιού, μονής αλυσίδας και θετικής σημάνσεως, που έχει κλωνοποιηθεί και αποτελείται από 9.400 νουκλεοτιδία και 2.900 αμινοξέα. Άλλες μελέτες, με εξαιρετικά ευαίσθητες τεχνικές μοριακής βιολογίας, αποκάλυψαν την ύπαρξη τριών ιών ηπατίτιδας GB: A, B και C (GBV-A, GBV-B, GBV-C). Οι HGV και GBV-C αποτελούν υποτύπους του ίδιου ιού (HGV/GBV-C) με μικρή μόνο διαφορά σε επίπεδο νουκλεοτιδικών και αμινοξικών αλληλουχιών, και ανήκουν, όπως και ο ιός της ηπατίτιδας C, στην οικογένεια των φλαβιϊών⁴⁷. Ο HGV/GBV-C μεταδίδεται παρεντερικώς με μετάγγιση αίματος, με την έκθεση σε βιολογικά υγρά ή με τη χρησιμοποίηση βελονών πολλαπλών χρήσεων και επιπολλάζει σε υψηλά ποσοστά μεταξύ ατόμων που ανήκουν σε ομάδες μεγάλου κινδύνου παρεντερικής μετάδοσης ιογενών λοιμώξεων. Ο HGV/GBV-C συχνά συνυπάρχει με τους ιούς ηπατίτιδας B και C, λόγω μετάδοσής με παρόμοιους παρεντερικούς μηχανισμούς. Η διάγνωση της λοίμωξης με τον HGV/GBV-C βασίζεται στην ανίχνευση HGV/GBV-C RNA ιαίμας με τη "διπλή" αλυσωτή αντίδραση της πολυμεράσης μετά από ανάστροφη μεταγραφική. Η ορολογική διάγνωση

της ίασης της λοίμωξης με τον HGV/GBV-C, γίνεται με τα αντι-E2 αντισώματα έναντι του ιού. Ο HGV/GBV-C δεν αποτελεί σημαντικό αίτιο οξείας ή χρόνιας ηπατίτιδας μη A-E.

Ο ιός TT (transfusion transmitted virus) ανακαλύφθηκε⁴⁸ το 1997 στην Ιαπωνία⁴⁹ και έκτοτε η ύπαρξή του επιβεβαιώθηκε και σε άλλες περιοχές του κόσμου (Σκωτία⁵⁰, ΗΠΑ⁵¹ και αλλού). Πρόκειται για γραμμικό DNA ιό, 3.739 βάσεων, μονής αλυσίδας, χωρίς φάκελο, που ίσως να ανήκει στην ομάδα των παρβο-ϊών, αν και είναι μεγαλύτερος και δεν παρουσιάζει ομολογία βάσεων με αυτούς⁵². Αναγνωρίζονται δύο γονότυποι, με διαφορά στη νουκλεοτιδική αλυσίδα κατά 30%, με δύο υποτύπους ο καθένας (α και β)⁵³.

Η διάγνωση της λοίμωξης με τον TTV γίνεται μόνο με τον προσδιορισμό των πυρηνικών οξέων του στον ορό με τη μέθοδο της "διπλής" ("δίκην φωλεάς") αλυσωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (nested-PCR), επειδή η ιαίμα παρουσιάζει πολύ χαμηλό τίτλο. Εκτελούνται δύο γύροι αντιδράσεων, 30 κύκλων περίπου ο καθένας, με τη χρησιμοποίηση θερμοάντοχης πολυμεράσης και τεσσάρων βραχείας αλυσίδας συνθετικών ολιγονουκλεοτιδίων ως εκκινητών (primers), ανά δύο ζεύγη, "εσωτερικών" και "εξωτερικών". Δεν είναι γνωστοί ακόμη οι ορολογικοί δείκτες (αντιγόνα ή αντισώματα) της TTV λοίμωξης (ενεργού ή παλαιάς ιαθείσας). Ο ιός μεταδίδεται παρεντερικώς και ίσως και κοπροστοματικώς, αφού ανευρέθη στη χολή και στα κόπρανα⁵⁴. Ο επιπολασμός της ιαίμας από τον TTV στους αιμοδοτές είναι περίπου 10%, συχνότερος στις μεγαλύτερες ηλικίες, ενώ στις διάφορες ομάδες χρόνιων ηπατοπαθειών 10-38%, χωρίς στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ τους⁵⁵. Ο TTV διαπιστώνεται συχνά σε άτομα που είναι εκτεθειμένα στις παρεντερικώς μεταδιδόμενες χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις (αιμορροφιλικοί 70%, αιμοκαθαριόμενοι 46%, χρήστες ενδοφλεβίων τοξικών ουσιών 40%)⁵⁶. Η κλινική σημασία του TTV και ιδιαιτέρως η προταθείσα ηπατοτοξική του δράση, δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί. Πολύ συχνά διαπιστώνεται μόνιμη TTV ιαίμα, όπως φαίνεται από τον υψηλό επιπολασμό της λοίμωξης στους αιμοδοτές και στους αιμορροφι-

λικούς, χωρίς να προκαλεί οξεία ή χρόνια ηπατοκυτταρική βλάβη διαπιστωμένη βιοχημικώς ή ιστολογικώς.

Ο ιός GV/GBV-C και ο ιός TT δεν μπορούν, προς το παρόν, να συμπεριληφθούν μεταξύ των ιών ηπατίτιδας^{57,58}. Η αναζήτηση νέων μη A-E ιών, είτε με ευαίσθητες τεχνικές μοριακής βιολογίας είτε με ενοφθαλμισμό σε ζώα-μοντέλα, συνεχίζεται και ελπίζεται ότι σύντομα μπορεί να υπάρξουν νεότερες πληροφορίες, που θα επεκτείνουν το αλφάβητο των ιών ηπατίτιδας.

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΙΟΓΕΝΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ ΣΕ HIV ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Σε ασθενείς νοσούντες λόγω λοιμώξεως από τον ιό της επίκτητης ανοσιακής ανεπάρκειας (HIV), οι εκδηλώσεις από τη στοματική κοιλότητα είναι συχνές και παριστούν σημαντικό παράγοντα καχεξίας και νοσηρότητας. Οι εκδηλώσεις αυτές οφείλονται σε κοινές ή ευκαιριακές λοιμώξεις και σε νεοπλάσματα. Είναι συχνότερες σε προχωρημένα στάδια ανοσοκαταστολής (όταν τα λεμφοκύτταρα CD4 είναι λιγότερα από 300/mm³), ενώ καθυστερούν την εμφάνισή τους με τη σύγχρονη αντιική θεραπεία⁵⁹.

Η *τριχωτή λευκοπλάκία* του στόματος αποδίδεται στον ιό Epstein Barr. Εκδηλώνεται με λευκές προσεκβολές στην πλάγια επιφάνεια της γλώσσας και συγχέεται με την καντιντίαση. Παραμένει συχνά ασυμπτωματική, ενώ μπορεί να προκαλέσει και πόνο. Ανταποκρίνεται σε θεραπευτική αγωγή με ακυκλοβίρη, που χορηγείται όμως μόνον όταν οι βλάβες είναι συμπτωματικές.

Ο *απλούς έρπης* προκαλεί επώδυνες βλάβες με χαρακτηριστικές φυσαλίδες σε ερυθρηματώδη βάση, που εξελίσσονται σε παρατεινόμενα έλκη. Θεραπευτικώς χορηγείται ακυκλοβίρη.

Τα *αφθώδη έλκη* του στόματος είναι αγνώστου αιτιολογίας και προκαλούν προβλήματα διαφορικής διαγνώσεως. Είναι συνήθως αβαθή, επώδυνα και μεγάλα. Ανταποκρίνονται θεραπευτικώς στη χορήγηση θαλιδομίδης και στην τοπική ή συστηματική αγωγή με στερινοειδή.

SUMMARY

DOURAKIS SP.

VIRAL INFECTIONS IN DENTAL MEDICINE

STOMATOLOGIA 2002,59(1): 10-24

The aim of this review is to discuss briefly the viral infections with special emphasis in viral hepatitis. Viruses are obligate intracellular parasites that require host cell structural and metabolic components for replication. More than 400 distinct viruses infect humans. Virus particles consist of nucleic acid enclosed in a protein coat. Viral hepatitis is the most prevalent liver disease in Greece. Depending on a host of poorly understood factors, viral hepatitis may be entirely asymptomatic or deteriorate rapidly in a fulminant manner to death. Hepatitis A is transmitted by fecal-oral means and does not cause chronic illness. It is diagnosed by the presence of IgM antibody. Hepatitis B is spread sexually and percutaneously and can lead to chronic hepatitis. It is diagnosed by the presence of hepatitis B surface antigen. Anti-core IgM is the superior test to diagnosis of acute hepatitis B. Hepatitis C is spread percutaneously. It is diagnosed by the presence of antibody to hepatitis C virus or/and by the detection of viral nucleic acids in the blood by the polymerase chain reaction after reverse transcription. More than 80% of patients with acute hepatitis C proceed to chronicity. Delta hepatitis requires the hepatitis B surface antigen as an integral part of its virion structure, and so spreads in an identical manner as hepatitis B. Delta infection can occur only if the patient has concurrent hepatitis B. Hepatitis E is spread fecal-orally and produces a clinical picture similar to hepatitis A. The infection is not endemic in Greece. Hepatitis viruses A, B, C, D and E have not accounted for all cases of hepatitis. Ten to twenty per cent of non A, non-B hepatitis cases are caused by non-C, non-E etiologic agents. Newly described viruses G and TT do not cause hepatic diseases.

KEY WORDS: Viral infections, Hepatitis, Viral Hepatitis, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WELLER P. Helminthic Infections. In: DALE D, FEDERMAN D (eds). Scientific American Medicine. New York, 1999, Infectious diseases XXXV
2. Viruses. In: WEATHERALL DJ, LEDINGHAM JGG, WARELL DA (eds). Oxford Textbook of Medicine. 3rd Ed. Oxford Medical Publications, Oxford, 1996: 333-491
3. WANG F, KIEFF E. Medical Virology. In: FAUCI AS, BRAUNWALD E, ISSELBACHER KJ, WILSON JD, MARTIN JB, KASPER DL, HAUSER SL, LONGO DL (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th Ed. McGraw-Hill, New York, 1998: 1065-1072
4. DOUGLAS RG. Introduction to viral diseases. In: GOLDMAN L, BENNET JC (eds). Cecil Textbook of Medicine. 21st Ed. WB Saunders Co, London, 2000: 1780-1784
5. Viruses. In: MANDELL GL, BENNETT JE, DOLIN R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th Ed. Churchill Livingstone, New York, 1995: 1661-1862
6. COHEN JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000,343: 481-492
7. PURCEL RH. Hepatitis viruses: changing patterns of human disease. *Proc Natl Aca Svc USA* 1994,91: 2401-2406
8. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Ιογενείς ηπατοπάθειες. Πρόοδοι στη διάγνωση και θεραπεία. *Νοσοκομειακά Χρονικά* 1999,61 (Συμπλήρωμα 1): 90-92
9. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Ιογενείς Ηπατίτιδες. Μέρος 1ο. *Αρχειαός* 1997,Α' (2): 33-41
10. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Ιογενείς Ηπατίτιδες. Μέρος 2ο. *Αρχειαός* 1997,Α' (3): 33-36
11. McINTYRE N. Clinical presentation of acute hepatitis. *Br Med Bull* 1990,40: 533-547
12. Viral infections of the liver. In: BIRTCHE J, BENHAMOU J-P, McINTYRE N, RIZZETTO M, RODES J (eds). Oxford Textbook of Clinical Hepatology. 2nd Ed. Oxford Medical Publications, Oxford University Press, 1999: 827-975
13. SHERLOCK S. Acute Hepatitis. Diseases of the Liver and Biliary System. 10th Ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1997: 497-529
14. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ Σ. Τι νεότερο στις ιογενείς ηπατοπάθειες. *Ιατρική* 1991,60: 546-551
15. CARMAN W, THOMAS H. Hepatitis viruses. *Clin Gastroenterol* 1990,4: 201-231
16. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ Σ. Κλινική σημασία των μεταλλάξεων του ιού της ηπατίτιδας Β. *Ελληνική Γαστρεντερολογία* 1992,5: 312-322
17. TASSOPOULOS NC, HATZAKIS A, DELLADETSIMA I, KOUTELOU M, TODOULOS A, MIRIAGOU V. Role of hepatitis C virus in acute non-A, non-B hepatitis in Greece. A 5-year prospective study. *Gastroenterology* 1992,102: 969-972
18. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ Σ. Ο ιός της ηπατίτιδας C. *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής* 1994,11 (Συμπληρωματικό τεύχος Α): A43-A84
19. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ Σ. Σημασία των θετικών αντισωμάτων έναντι του ιού της ηπατίτιδας C σε ασυμπτωματικό άτομο. *Ελληνική Γαστρεντερολογία* 1993,6: 6-10
20. DOURAKIS S, BROWN J, KARAYANNIS P, KUMAR U, SAITO I, CHIBA J et al. Serological response and detection of viraemia in acute hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1992,14: 370-376
21. GENESCA J, ESTEBAN JL, ALTER HJ. Blood-borne non-A, non-B hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1991,11: 147-164
22. ESTEBAN JI, ESTEBAN R, VILADOMIU L, LOPEZ-TALAVERA JC, GONZALEZ A, HERNANDEZ JM et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 1989,334: 294-296
23. ESTEBAN JI, GONZALES A, HERNANDEZ JM, VILADOMIU L, SANCHEZ C, MARTIN-VEGA C et al. Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion-associated hepatitis. *N Engl J Med* 1990,323: 1107-1112
24. KIYOSAWA K, SODEYAMA T, TANAKA E, NAKANO Y, FURUTA S, NISHIOKA K et al. Hepatitis C in hospital employees with needle stick injury. *Ann Intren Med* 1991,115: 367-369
25. MITSUI T, IWANO K, MASUKO K, YAMAZAKI C, OKAMOTO H, TSUDA F et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needle stick accident. *Hepatology* 1992,16: 1109-1114
26. KLEIN RS, FREEMAN K, TAYLOR PE, STEVENS CE. Occupational risk for hepatitis C virus infection among New York City dentists. *Lancet* 1991,338: 1539-1542
27. JOCHEN ABB. Occupationally acquired hepatitis C virus infection. *Lancet* 1992,339: 304-305

28. HADZIYANNIS SJ, GIANNOULIS G, HADZIYANNIS E, ALEXOPOULOU A, DOURAKIS S, TRICHOPOULOS D. Hepatitis C virus infection in Greece and its role in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1993,17 (Suppl 3): S72-S77
29. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ, ΜΠΟΚΗ Κ. Λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C και μικτή κρουσφαιριναιμία. *Ιατρική* 1997,71: 123-133
30. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C και αυτοάνοσες εκδηλώσεις. *Ιατρική* 1997,71: 334-345
31. GUMBER SC, CHOPRA S. Hepatitis C: a multifaceted disease. *Ann Intern Med* 1995,123: 615-620
32. REBORA A, RONGIOLETTI F. Lichen planus and chronic active hepatitis; a retrospective survey. *Acta Derm Venereol* 1984,64: 52-56
33. GRUPPO ITALIANO EPIDEMIOLOGICI IN DERMATOLOGIA. Lichen planus and liver diseases: a multicentre case-control study. *Br Med J* 1990,300: 227-230
34. REBORA A, ROBERT E, RONGIOLETTI F. Clinical and laboratory presentation of lichen planus patients with chronic liver disease. *J Dermatol Sci* 1992,4: 38-41
35. DIVANO MC, PARODI A, REBORA A. Lichen planus, liver kidney microsomal (LKM-1) antibodies and hepatitis C virus antibodies. *Dermatology* 1992,185: 132-133
36. JUBERT C, PAWLITSKY JM, POUGET F, ANDRE C, DEFORGES L, BRETAGNE S et al. Lichen planus and hepatitis C virus related chronic active hepatitis. *Arch Dermatol* 1994,130: 73-76
37. ARRIETA JJ, RODRIGUEZ-INIGO E, CASQUEIRO M et al. Detection of hepatitis C virus replication by in situ hybridization in epithelial cells of anti-hepatitis C virus-positive patients with and without oral lichen planus. *Hepatology* 2000,32: 97-103
38. DAOUD MS, GIBSON LE, DAOUD S, EL-AZHARY RA. Chronic hepatitis C and skin disease: a review. *Mayo Clin Proc* 1995,70: 559-564
39. STRUMIA R, VENTURINI D, BOCCIA S, GAMBERINI S, GULLINI S. UVA and interferon- α in a patient with lichen planus and chronic hepatitis C. *Int J Dermatol* 1993,32: 386
40. PROTZER U, OCHSENDORF FR, LEOPOLDER-OCHSENDORF A, HOLTERMÜLLER KH. Exacerbation of lichen planus during interferon- α 2a therapy for chronic active hepatitis C. *Gastroenterology* 1993,104: 903-905
41. GANDOLFO S, CARBONE M, CAROZZO M, GALLO V. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection: Is there a relationship? A report of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 1994,23: 119-122
42. BOCCIA S, GAMBERINI S, DALLA LIBERA M, STRUMIA R, VENTURINI D. Lichen planus and interferon therapy for hepatitis C. *Gastroenterology* 1993,105: 1921-1922
43. KRAWCZYNSKI K. Hepatitis E. *Hepatology* 1993,17: 932-941
44. TASSOPOULOS NC, KRAWCZYNSKI K, HADZAKIS A, KATSOULIDOU A, DELLADETSIMA I, KOUTELOU MG et al. Case Report: role of hepatitis E Virus in the etiology of community-acquired non-A, non-B hepatitis in Greece. *J Med Virol* 1994,42: 124-128
45. KODALI VP, GORDON SG, SILVERJMAN AL, McCRAY DG. Cryptogenic liver disease in the United States: further evidence for non-A, non-B and non-C hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1994,89: 1836-1839
46. EDITORIAL The A to F of viral hepatitis. *Lancet* 1990,336: 1158-1160
47. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ, ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ Σ. Νέοι ιοί ηπατίτιδας για να καλύψουν το κενό της μη Α-Ε ηπατίτιδας. *Ιατρική* 1997,71: 421-432
48. LISITSYN N, LISITSYN N, WIGLER M. Cloning the differences between two complex genomes. *Science* 1993,259: 946-951
49. NISHIZAWA T, OKAMOTO H, KONISHI K, YOSHIZAWA H, MIYAKAWA Y, MAYUMI M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown aetiology. *Biochem Biophys Res Comm* 1997,241: 92-97
50. SIMMONDS P, DAVIDSON F, LYCETT C, PRESCOTT LE, MacDONALD DM, ELLENDER J et al. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet* 1998,352: 191-195
51. CHARLTON M, ADJEL P, POTERUCHA J, ZEIN N, MOORE B, THERNEAU T. TT-virus infection in North American blood donors patients with fulminant hepatic failure and cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 1998,28: 839-842
52. OKAMOTO H, NISHIZAWA T, KATO N, UKITA M, IKEDA K, MIYAKAWA Y et al. Molecular cloning and characterisation of a novel DNA

- virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Hepatology Res* 1998,10: 1-16
53. TANAKA Y, MIZOKAMI M, ORITO E, OHNO T, NAKANO T, KATO T et al. New genotypes of TT virus (TTV) and a genotyping assay based on restriction fragment length polymorphism. *FEBS Lett* 1998,437: 201-206
54. OKAMOTO H, AKAHANE Y, UKITA M, FUKUDA M, TSUDA F, MIYAKAWA Y et al. Fecal excretion of a nonenveloped DNA virus (TTV) associated with posttransfusion non-A-G hepatitis. *J Med Virol* 1998, 56: 128-132
55. NAOUMOV NV, PETROVA E, THOMAS MG, WILLIAMS R. Presence of a newly described human DNA virus (TTV) in patients with liver disease. *Lancet* 1998,352: 195-197
56. ALTER HJ. Hepatitis G and beyond. Advances in therapeutic hepatology: a world view. *Syllabus of the Postgraduate course, Chicago, 1998: 37-38*
57. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Ο ιός ΤΤ. *Άρθρο Σύνταξης. Ιατρική* 1999,75: 19-20
58. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ, ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ ΣΙ. Κλινική σημασία των νέων ιών "ηπατίτιδας". *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 1998,15: 330-339
59. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Εκδηλώσεις της HIV Νόσου από το Πεπτικό Σύστημα. Στο: ΚΑΛΟΤΑΙΡΑΚΗΣ ΑΝ και συν. HIV λοίμωξη - AIDS. *Πασχαλίδης, Αθήνα, 1999: 93-100*

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

Σ. Π. Ντουράκης

Αχαΐας 28

115 23 ΑΘΗΝΑ

E-mail: spiros@ath.forthnet.gr

ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΙΟΓΕΝΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Σ. Π. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πρόληψη της ηπατίτιδας B γίνεται με εμβολιασμό. Το εμβόλιο είναι ασφαλές και αποτελεσματικό. Συνιστάται εμβολιασμός των νεογέννητων, των εφήβων και των ομάδων μεγάλου κινδύνου. Η ιντερφερόνη-α (IFN-α) αποτελεί το κλασικό και καθιερωμένο φάρμακο για τη χρόνια ηπατίτιδα B. Όμως, η IFN-α είναι ακριβή και παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία ή υποτροπιάζει μετά τη διακοπή της. Εξ άλλου, σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και σε ανοσοκατεσταλμένους δεν χορηγείται IFN-α. Κατά τον πολλαπλασιασμό του ιού της ηπατίτιδας B (HBV), κατ' αναλογία με τους ρετροϊούς, μεταγράφεται ένας RNA μεσολαβητής με τη βοήθεια της ανάστροφης μεταγραφάσης που είναι τμήμα της πολυμεράσης του ιού. Τα νουκλεοσιδικά αυτά ανάλογα ενσωματώνονται στο DNA του ιού κατά τον πολλαπλασιασμό του, αναστέλλοντας την ανάστροφη μεταγραφάση/πολυμεράση του HBV και διακόπτοντας την επιμήκυνση της ιικής αλυσίδας. Τα νουκλεοσιδικά αυτά ανάλογα χορηγούνται από το στόμα, δεν παρουσιάζουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή μυελοτοξικότητα, μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε τελικού σταδίου ηπατική νόσο, σε ανοσοκατεσταλμένους, σε μεταμοσχευμένους και είναι δραστικά έναντι και άλλων ιών. Η λαμβιβουντίνη παρουσιάζει έντονη αντιική δράση έναντι του HBV, προκαλώντας βιοχημική, ιολογική και ιστολογική ύφεση της νόσου. Δρα σε HBeAg θετικούς και αρνητικούς ασθενείς, ανεξάρτητα από την ανοσιακή τους επάρκεια, ή από τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών και της ιαιμίας, σε ημερήσια δόση 100mg. Σε ασθενείς τελικού σταδίου κίρρωσης χορηγούνται προ και μετά από τη μεταμόσχευση ήπατος, προφυλάσσοντας το μόσχευμα από την επαναμόλυνσή του. Δυστυχώς, οι περισσότεροι ασθενείς υποτροπιάζουν μετά τη διακοπή της θεραπείας, επιβάλλοντας έτσι τη μακροχρόνια χορήγηση του φαρμάκου, που όμως συνοδεύεται από την ανάπτυξη ανθεκτικών μεταλλαγμένων στελεχών (25% τον πρώτο χρόνο και μέχρι 70% τον τέταρτο). Συνδυασμοί νουκλεοσιδικών αναλόγων (λαμβιβουντίνη, φαρμικλοβίρη, γκανσικλοβίρη, αδεφοβίρη, εντεκαβίρη κλπ) σε μακροχρόνια χορήγηση, με ή χωρίς ανοσοτροποποιητικά φάρμακα (όπως IFN-α ή άλλες κυττοκίνες), αποτελούν το μέλλον της θεραπείας της χρόνιας HBV λοίμωξης. Στη χρόνια ηπατίτιδα C, δεν συνιστάται πλέον η χορήγηση μονοθεραπείας με IFN-α. Χρησιμοποιείται ο συνδυασμός με τη ριμπαβιρίνη, τόσο στους πρωτοθεραπευόμενους όσο και στους υποτροπιάσαντες ασθενείς (μετά από αρχική θεραπεία με IFN-α), αφού τα αποτελέσματα είναι πολύ καλύτερα (γενική μόνιμη ιολογική ανταπόκριση 40%). Στη χρόνια ηπατίτιδα D, η μακροχρόνια ανταπόκριση στην IFN-α είναι περιορισμένη.

Παρουσιάστηκε κατά τη διάρκεια των εργασιών της 35ης Ετήσιας Οδοντοστοματολογικής Συνόδου της Στοματολογικής Εταιρείας της Ελλάδος στα πλαίσια Στρογγυλής Τράπεζας με θέμα «Ιογενείς Λοιμώξεις στην Οδοντιατρική» - Μυτιλήνη, 7-10 Σεπτεμβρίου 2000.

* Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας.
Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική
Ιπποκράτειο ΠΓΝΑ

ΟΡΟΙ ΕΥΡΕΤΗΡΙΑΣΜΟΥ: Ιντερφερόνη-α, Χρόνια ηπατίτιδα B, Χρόνια ηπατίτιδα C, Χρόνια ηπατίτιδα D, Ριμπαβιρίνη, Λαμβιβουντίνη, Νουκλεοσιδικά ανάλογα.

ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Ο εμβολιασμός αποτελεί την καλύτερη μέθοδο πρόληψης των λοιμωδών νόσων¹. Τα εμβόλια που χορηγούνται συστηματικά στη βρεφική και παιδική ηλικία έχουν μειώσει δραματικά τα κρούσματα ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς, κοκκύτου και τετάνου και εξαφανίσει την πολυομυελίτιδα και τη διφθερίτιδα. Μερικά εμβό-

Πίνακας 1. Νοσήματα για τα οποία συνιστάται εμβολιασμός των ενηλίκων¹

<i>Μικροβιακά</i>	
1.	Πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις
2.	Τέτανος
3.	Διφθερίτιδα
4.	Μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη
5.	Φυματίωση
<i>Ιογενή</i>	
1.	Γρίπη
2.	Ηπατίτιδα Α
3.	Ηπατίτιδα Β
4.	Ανεμευλογιά
5.	Ιλαρά
6.	Ερυθρά
7.	Παρωτίτιδα

1. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Εμβολιασμοί των ενηλίκων. *Αρεταίος* 1999, Γ': 41-43

για χορηγούνται και σε ενήλικες (Πίν. 1). Ο εμβολιασμός των ενηλίκων είναι ακόμη περιορισμένος, παρά τις ενδείξεις του, ίσως λόγω της γενικής αντίληψης ότι αφορά κυρίως στα παιδιά.

Η χορήγηση των εμβολίων θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή τους, που ακολουθούν τα δεδομένα από μεγάλες κλινικές μελέτες. Μετά από τον εμβολιασμό, τα προφυλακτικά αντισώματα παράγονται σε 7-10 ημέρες και είναι αρχικώς κλάσεως IgM και αργότερα IgG. Ορισμένα άτομα δεν ανταποκρίνονται σε εμβολιασμό (πρωτοπαθής αστοχία), πιθανότατα λόγω τροποποιημένης έκφρασης των αντιγόνων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας. Εξ άλλου, η ανοσογονικότητα ενός εμβολίου μπορεί να είναι μειωμένη στους ενήλικες, γεγονός που μπορεί να υπερκερασθεί με τη χορήγηση αυξημένης δόσεως. Με την πάροδο του χρόνου, ο τίτλος των αντισωμάτων υποχωρεί (δευτερογενής αστοχία). Το γεγονός όμως αυτό είναι αναστρέψιμο με την επανέκθεση στο αντιγόνο του εμβολίου (αναμνηστική δόση) ή στο μικροβιακό παράγοντα (αναμνηστική αντίδραση λόγω ανοσιακής μνήμης)². Μπορεί να χορηγηθούν περισσότερα του ενός εμβόλια την ίδια χρονική στιγμή, συνήθως σε διαφορετικές θέσεις³. Η ενδομυϊκή ή

υποδόρια χορήγηση των εμβολίων καλύτερα να γίνεται στην περιοχή του δελτοειδή μυός. Οι εμβολιασμοί θα πρέπει να αποφεύγονται σε άτομα που έχουν παρουσιάσει αναφυλακτική αντίδραση στην πρώτη χορήγηση του ίδιου εμβολίου και σε άτομα που έχουν οξεία νόσηση μέσης ή μεγάλης βαρύτητας, με ή χωρίς πυρετό.

1. Γρίπη

Το εμβόλιο της γρίπης παρασκευάζεται από αδρανοποιημένο ιό και προκαλεί εξουδετερωτικά αντισώματα^{4,5}. Χορηγείται ενδομυϊκώς και προστατεύει το 60-80% των εμβολιασμένων από τις μείζονες επιπλοκές της νόσου (πνευμονία, θάνατος). Ο εμβολιασμός επαναλαμβάνεται κάθε χρόνο με νέο εμβόλιο, που περιλαμβάνει τους κυριότερους αντιγονικούς τύπους (Α και Β) του ιού. Μπορεί να παρατηρηθούν τοπικές αντιδράσεις (π.χ. ερύθημα) και σπανίως πυρετός μετά από 6-12 ώρες, που διαρκεί για 1-2 ημέρες. Χρειάζεται προσοχή στον εμβολιασμό ατόμων που έχουν παρουσιάσει κατά το παρελθόν αναφυλακτική αντίδραση στα αυγά. Χορηγείται στα άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών, αλλά και σε νεότερα που έχουν χρόνια προβλήματα υγείας (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, αναπνευστική ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, αιμοσφαιρινοπάθειες, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ανοσοκατεσταλμένοι κλπ) ή εργάζονται σε χώρο μεγάλου κινδύνου (π.χ. εργαζόμενοι στον Τομέα Υγείας, προσωπικό ιδρυμάτων για ηλικιωμένους). Το εμβόλιο καλύτερα να χορηγείται το φθινόπωρο (Οκτώβριος-Νοέμβριος). Γίνεται προσπάθεια χορήγησης του εμβολίου ενδορινικώς⁶.

2. Ηπατίτιδα Α

Για την προφύλαξη μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας Α, συνιστώνται σχολαστικό πλύσιμο των χεριών και βρασμός του νερού και των τροφίμων. Το 1995 κυκλοφόρησε το πρώτο εμβόλιο ηπατίτιδας Α από αδρανοποιημένο ιό. Παλαιότερα, η προφύλαξη πριν ή μετά από την έκθεση στον ιό γινόταν με την ενδομυϊκή χορήγηση γ-σφαιρίνης (0,01-0,02ml/kg). Η γ-σφαιρίνη αποτελεί βιολογικό προϊόν και προκαλεί βραχυχρόνια προφύλαξη με τη χορήγηση έτοιμων αντισωμάτων (παθητική ανοσοποίηση).

Με τον εμβολιασμό προκαλείται παραγωγή αντισωμάτων, αποφεύγεται η χρήση βιολογικών ουσιών και προσφέρεται μακροχρόνια προστασία (ενεργητική ανοσοποίηση). Το εμβόλιο είναι αποτελεσματικό (δραστικότητα 95%), ασφαλές και χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Απαιτούνται συνήθως δύο δόσεις (0 και 6-12 μήνες), ενδομυϊκά στο δελτοειδή μυ και ο τίτλος των αντισωμάτων είναι προστατευτικός για μεγάλο χρονικό διάστημα (>10 χρόνια). Ο εμβολιασμός ενδύκνεται προς το παρόν για την πρόληψη της ενδοοικογενειακής μετάδοσης, για τους επισκέπτες χώρας με ενδημικότητα της νόσου και για τους πάσχοντες από χρόνια ηπατοπάθεια. Αναμένεται όμως να χορηγηθεί ευρύτερα και σε άτομα μεγάλου κινδύνου (εργαζόμενοι στο Τομέα Υγείας, σε βρεφονηπιακούς σταθμούς, σε παρασκευή τροφίμων κλπ).

3. Ηπατίτιδα Β

Η πρόληψη της ηπατίτιδας Β επιτυγχάνεται με εμβολιασμό. Τα πρώτα εμβόλια κατασκευάζονταν από πλάσμα ασθενών με θετικό HBsAg μετά από κατάλληλη επεξεργασία. Τα εμβόλια αυτά έχουν αντικατασταθεί στις αναπτυγμένες χώρες από νεότερα που περιέχουν ανασυνδυασμένα αντιγόνα. Ωστόσο, εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται με μεγάλη επιτυχία και ασφάλεια στην Κίνα και την Κορέα, χώρες φτωχές με μεγάλο αριθμό φορέων, στις οποίες η παραγωγή του εμβολίου πρέπει να είναι φθηνή. Το ανασυνδυασμένο εμβόλιο παράγεται σε ζυμομύκητα και προέρχεται από το γονίδιο του HBsAg του ιού, υπότυπου adw. Ιικό DNA κλωνοποιημένο σε πλασμίδιο εισάγεται σε ζυμομύκητα και μετά από την καταστροφή του τοιχώματος ελευθερώνεται η πρωτεΐνη που υπερφυοκεντρείται, καθαρίζεται με χρωματογραφία και δημιουργείται διάλυμα που αποθηκεύεται σε θερμοκρασία 2-8°C. Το εμβόλιο περιέχει υδροξείδιο του αργιλίου και θειομεσάκη ως συντηρητικά. Το εμβόλιο είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε νεογνά, παιδιά, εφήβους και ενήλικες. Είναι λιγότερο αποτελεσματικό στα άτομα ηλικίας μεγαλύτερης από 60 έτη. Ο εμβολιασμός γίνεται καλά ανεκτός με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως τοπικές (ερύ-

θημα, κνησμός). Δεν μεταδίδει ποτέ τον ιό, αφού δεν τον περιέχει.

Ο εμβολιασμός των ομάδων μεγάλου κινδύνου (ομοφυλόφιλοι, ετεροφυλόφιλοι με πολλούς ερωτικούς συντρόφους, χρήστες ενδοφλεβίων τοξικών ουσιών, εργαζόμενοι στον Τομέα Υγείας, οικείοι ατόμων με χρόνια HBV λοίμωξη) είναι επιβεβλημένος, αλλά δεν έχει δώσει μέχρι τώρα τα αναμενόμενα αποτελέσματα, λόγω της αδυναμίας εφαρμογής του. Αιτίες του περιορισμένου εμβολιασμού των παραπάνω ομάδων αποτελούν οι πολλές ενέσεις, οι κακώς πληροφορημένοι ιατροί και ομάδες μεγάλου κινδύνου, οι άστοχοι φόβοι για πρόκληση επιπλοκών και η σχετικά υψηλή τιμή του εμβολίου. Σε χώρες όπως η Ελλάδα, με υψηλό επιπολασμό ατόμων με χρόνια HBV λοίμωξη, έχει εφαρμοσθεί ήδη εκτεταμένος εμβολιασμός των νεογέννητων, των παιδιών της προσχολικής ηλικίας και των εφήβων. Ο εμβολιασμός των ανοσοκατεσταλμένων (αιμοκαθαιρόμενοι, μεταμοσχευμένοι, ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV) συνιστάται να γίνεται με διπλάσια δόση εμβολίου, αλλά συχνά δεν είναι αποτελεσματικός. Το πρόγραμμα του εμβολιασμού περιλαμβάνει τρεις δόσεις ενδομυϊκά στο δελτοειδή μυ. Η δεύτερη και η τρίτη δόση γίνονται ένα και έξι μήνες μετά από την πρώτη. Μερικές φορές, όταν επιθυμούμε ταχύτερη παραγωγή αντισωμάτων, η δεύτερη και η τρίτη δόση γίνονται ανά μήνα και ακολουθεί και τετάρτη δόση μετά από ένα χρόνο από την πρώτη. Η παραγωγή αντισωμάτων μειονεκτεί όταν η χορήγηση του εμβολίου γίνεται στο γλουτό. Το εμβόλιο χορηγείται υποδόρια σε αιμορροφιλικούς και σε ασθενείς με αιμορραγική διάθεση. Δεν είναι γνωστό εάν προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε εγκύους. Το γεγονός είναι μάλλον απίθανο, αλλά προς το παρόν συνιστάται να αποφεύγεται, εκτός εάν είναι απαραίτητο. Σε άτομα που δεν ανήκουν σε ομάδα μεγάλου κινδύνου δεν απαιτείται έλεγχος των αντισωμάτων πριν από τον εμβολιασμό. Η ανάγκη να χορηγείται και αναμνηστική δόση δεν είναι καλά καθορισμένη, αφού υπάρχει η ανοσιακή μνήμη⁷⁻¹². Η αναμενόμενη ανοσιακή απάντηση με παραγωγή αντι-HBs μπορεί να ελεγχθεί ένα με τρεις μήνες μετά από την τελευταία δόση. Ο έλεγχος αυτός συνιστά-

ται μόνο στα άτομα μεγάλου κινδύνου (μη ανταπόκριση: <10IU αντι-HBs, χαμηλή ανταπόκριση: 10-100IU, υψηλή ανταπόκριση: >100IU). Στα άτομα αυτά χορηγείται και αναμνηστική δόση κάθε 5-7 χρόνια ή όταν ο τίτλος των αντι-HBs είναι μικρότερος από 10IU/ml. Αιτίες της αποτυχίας του εμβολιασμού αποτελούν η ηλικία (>50), η υποκείμενη χρόνια νόσος, η ανοσοκαταστολή, η γενετική προδιάθεση, η χορήγηση του εμβολίου στο γλουτό και η κατάψυξή του. Σε μη ανταποκριθέντες, συνιστάται επανάληψη του εμβολιασμού με διπλάσια δόση. Έχουν περιγραφεί μεταλλαγές στο πλαίσιο ανάγνωσης του αντιγόνου επιφανείας μετά από εκτεταμένους εμβολιασμούς, σε μία προσπάθεια του ιού να διαφύγει το ανοσιακό σύστημα (escape mutant). Ο εμβολιασμός έναντι του HBV προφυλάσσει και από τη λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Δ.

Περιορισμένη προστασία παρέχει η χορήγηση αντι-HBs σε υψηλό τίτλο με την υπεράνοσο γ-σφαιρίνη. Είναι αποτελεσματική για παθητική ανοσοποίηση όταν χορηγείται προφυλακτικά ή μέσα σε λίγες ώρες από την έκθεση στον ιό. Πρέπει να χορηγείται και εμβόλιο, ιδιαίτερα όταν θα υπάρξει και επανέκθεση στο άμεσο ή απώτερο μέλλον.

Ο κίνδυνος μετάδοσης μετά από τραυματισμό στο ιατρείο είναι για τον HIV 0,3%, για τον HCV 4-10% και για τον HBV όταν το HbeAg είναι αρνητικό 1-6%, ενώ όταν είναι θετικό 20-40%.

Μετά από τραυματισμό στο ιατρείο συνιστάται τοπικός καθαρισμός, ορολογικός έλεγχος γιατρού και ασθενούς (HbsAg, αντι-HBs, αντι-HBc, αντι-HCV, αντι-HIV). Μετά από την έκθεση στον HBV (π.χ. τρύπημα από βελόνα από πάσχοντα από χρόνια HBV λοίμωξη), συνιστάται συνδυασμένη χορήγηση αντι-HBs (υπεράνοσος γ-σφαιρίνη, 0,06ml/kg) και πρώτης δόσεως του εμβολίου ενδομυϊκώς, σε διαφορετική θέση, μέσα στις πρώτες 7 ημέρες. Ακολουθεί έλεγχος του ορού του ατόμου για HbsAg, αντι-HBs και αντι-HBc. Αναλόγως των αποτελεσμάτων, ο εμβολιασμός συνεχίζεται ή διακόπτεται.

Για την προφύλαξη των νεογνών μητέρων με θετικό HbsAg, χορηγείται στο νεογνό 0,5ml

(στην πρόσθια επιφάνεια του μηρού) και 0,5ml υπεράνοσος γ-σφαιρίνη (αντι-HBs) στην αντίστοιχη θέση του άλλου μηρού. Έτσι, προλαμβάνεται η μετάδοση κατά 95%, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις θεωρείται ότι έγινε διαπλακουντιακά. Σε μητέρες με χαμηλό τίτλο ιαμίας αρκεί η χορήγηση εμβολίου. Ακολουθεί ανά μήνα χορήγηση δυο ακόμη δόσεων εμβολίου.

4. Ηπατίτιδα C

Η πρόληψη της μετάδοσης του HCV με μετάγγιση αίματος και παραγώγων του γίνεται με το συστηματικό έλεγχο των αιμοδοτών για αντισώματα έναντι του ιού (αντι-HCV με ELISA). Ο έλεγχος αυτός προλαμβάνει περισσότερες από το 90% των περιπτώσεων. Η πρόληψη της νόσου μετά από την έκθεση στον ιό έχει επιχειρηθεί με τη χορήγηση γ-σφαιρίνης, αλλά η αποτελεσματικότητά της δεν έχει αποδειχθεί. Η παρασκευή εμβολίου θα καθυστερήσει, αφού ο ιός μεταλλάσσεται διαρκώς και δεν γνωρίζουμε εάν υπάρχουν προφυλακτικά αντισώματα. Μελλοντικά, η προφύλαξη από τον ιό θα επιτευχθεί με την παρασκευή εμβολίου που θα διεγείρει την κυτταρική ανοσία.

Η πρόληψη αφορά στην παρεντερική μετάδοση του ιού με μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του. Η προφύλαξη από τη σποραδική μετάδοση του ιού δεν είναι προς το παρόν εφικτή. Θα επιτευχθεί μόνο με την παρασκευή εμβολίου και το μαζικό εμβολιασμό του πληθυσμού. Η μετά από μετάγγιση HCV ηπατίτιδα έχει γίνει σπανιότατη με την εθελοντική αιμοδοσία, τον έλεγχο των εθελοντών αιμοδοτών για την παρουσία αντι-HIV και αντι-HCV και τον αποκλεισμό των ομάδων μεγάλου κινδύνου (ομοφυλόφιλοι, χρήστες ναρκωτικών κ.ά.) από την αιμοδοσία. Ο έλεγχος των εθελοντών αιμοδοτών για αντι-HCV αντισώματα είναι υποχρεωτικός στη Δυτική Ευρώπη (από το 1989) και στις ΗΠΑ (από το 1990) και μείωσε τον κίνδυνο ανά μονάδα μεταγγιζόμενου αίματος από 0,45% σε 0,03%¹³, προλαμβάνοντας περισσότερες από το 90% των περιπτώσεων ηπατίτιδας μετά από μετάγγιση. Παλαιότερα είχε προταθεί ο έλεγχος των τρυναμινασών και του αντι-HBc, αλλά το τελευταίο θα οδηγούσε σε αποκλεισμό από την αιμοδοσία μεγάλου αριθμού

αιμοδοτών (τον 1 στους 3), αφού το συχνότερο αίτιο αυξημένων τρανσαμινασών σε αιμοδότες είναι η μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα, ενώ η παρουσία θετικού αντι-HBc είναι συχνή (30-40%) σε χώρες με υψηλό επιπολασμό της χρόνιας HBV λοίμωξης¹⁴.

Η μείωση του αριθμού των μεταγίσεων έχει επιτευχθεί με τη χρησιμοποίηση αυτόλογων μεταγίσεων, τη συλλογή του αίματος στο χειρουργείο και επαναχορήγησή του στον ασθενή. Στο μέλλον ίσως η χορήγηση ερυθροποιητίνης και ανασυνδυασμένων παραγόντων πήξεως θα περιορίσει ακόμη πιο πολύ τη δυνατότητα μετάδοσης του HCV.

Η παλαιότερη τεχνολογία παρασκευής παραγώγων αίματος, όπως των παραγόντων πήξεως, δεν εξουδετέρωνε τον HCV¹⁵⁻¹⁷. Για την εξουδετέρωση του ιού χρησιμοποιούνται διάφορες νεότερες τεχνικές (ξηρή θερμότητα 800 για 72h, παστερίωση 600 για 10h, σουλφονίωση¹⁸, χρησιμοποίηση λιποδιαλυτών-χλωροφόρμιο και καταλυτών-χολικό νάτριο, φωτοχημική αδρανοποίηση των νουκλεϊνικών οξέων με ψωραλένη+UV ή β-προπιολακτόνη+UV, χρωματογραφία ανταλλαγής ανιόντων και χρωματογραφία με μονοκλωνικά αντισώματα).

Τα προστατευτικά γάντια είναι χρήσιμα, αλλά με αμφίβολα αποτελέσματα. Δεν υπάρχει προστατευτικό μέτρο για προφύλαξη μετά από τρύπημα των δακτύλων. Αποτελεσματική και ασφαλής κρίνεται η αποστείρωση των εργαλείων και η χημική απολύμανση των οδοντικών αποτυπωμάτων επί μία ώρα^{19,20}.

Όσον αφορά στη μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας C (HCV) μετά από τραυματισμό στο ιατρείο, συνιστάται η παρακολούθηση των αμινοτρανσφερασών (ALT) ανά 15ημερο και ορολογικός και ιολογικός επανέλεγχος σε 3 και 6 μήνες.

Όσον αφορά στην προφύλαξη από τον ιό της επίκτητης ανοσιακής ανεπάρκειας (HIV), συνιστάται αξιολόγηση του τύπου της έκθεσης, του ασθενούς, του εργαζόμενου στο χώρο της Υγείας, ενδεδειχθέν πλύσιμο με νερό και σαπούνι και εξέταση αίματος ασθενούς και εργαζόμενου για αντι-HIV. Η μετάδοση του HIV μετά από περνετερική έκθεση είναι 0,3%, ενώ εάν αφορά σε έκθεση μέσω βλεννογόνου ή του δέρματος

είναι χαμηλότερη. Θεραπεία προφύλαξης συνιστάται σε βέβαιη παρεντερική ή έκθεση μη υγιούς δέρματος ή βλεννογόνου. Η έναρξη της προφυλακτικής αγωγής συνιστάται να γίνεται σε 1-2 ώρες και περιλαμβάνει τριπλή αγωγή (Zidovudine-AZT 200mg x 3, Lamivudine-3TC-Epivir 150mg x 2, Indinavir-Crixivan 800mg x 3) για ένα μήνα (μείωση του κινδύνου μετάδοσης κατά 80%)²¹. Συνιστάται ορολογικός έλεγχος μετά από 6, 12, 24 και 52 εβδομάδες. Σπανίως είναι δυνατή η μετάδοση του HIV από τον οδοντίατρο ή το χειρουργό στον ασθενή τους.

5. Ηπατίτιδα E

Η πρόληψη της ηπατίτιδας E γίνεται με τη βελτίωση των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών, τη βελτίωση της υγιεινής και με την παροχή καθαρού νερού. Η γ-σφαιρίνη δεν βοηθά, παρά μόνο όταν προέρχεται από δότες από χώρες με υψηλό επιπολασμό της νόσου.

6. Άλλες ιογενείς λοιμώξεις

Εμβολιασμός έναντι του ιού της ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα απαιτείται σε άτομα που δεν έχουν ιστορικό νόσησης ή εμβολιασμού. Χορηγούνται δύο δόσεις ανά μήνα.

Το εμβόλιο έναντι του ιού της ερυθράς χορηγείται σε γυναίκες που ευρίσκονται στην αναπαραγωγική ηλικία και δεν αναφέρουν ιστορικό ερυθράς ή σχετικού εμβολιασμού. Επί αμφιβολίας, προηγείται έλεγχος αντισωμάτων. Η χορήγηση μιας δόσεως αρκεί στο 95% των εμβολιαζομένων. Μετά από μία έως 3 εβδομάδες, στο 40% των εμβολιασθέντων εκδηλώνονται αρθραλγίες και στο 20% αρθρίτιδα που υποχωρούν μετά από μία ημέρα έως 3 εβδομάδες.

Εμβόλιο έναντι του ιού της ιλαράς ή/και της παρωτίτιδας χορηγείται σε ενήλικες που δεν έχουν νοσήσει ή εμβολιασθεί κατά το παρελθόν και δεν έχουν προφυλακτικά αντισώματα. Για τον ταυτόχρονο εμβολιασμό, μπορεί να χορηγηθεί μία δόση τριπλού εμβολίου (ιλαράς - παρωτίτιδας - ερυθράς, MMR), που επαναλαμβάνεται σε ένα μήνα. Δεν γίνεται χορήγηση αυτού του εμβολίου σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, εκτός από τους πάσχοντες από HIV λοίμωξη.

Ο εμβολιασμός έναντι του κίτρινου πυρετού, της χολέρας, του άνθρακος, της πανώλης, της

Πίνακας 2. Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα

Ανάλογα πουρίνης
 Vidarabine
 Acyclovir
 Ganciclovir
 Famciclovir
 Ribavirin
 Zidovudine
 Zalcitabine
 Didanosine
 Ανάλογα πυριμιδίνης
 Lamivudine

Πίνακας 3. Οι δύο γενιές των νουκλεοσιδικών αναλόγων

Πρώτη γενιά
 Vidarabine
 Acyclovir
 Valaciclovir
 Famciclovir
 Ribavirin
 Zidovudine
 Didanosine
 Zalcitabine
 Δεύτερη γενιά
 Lamivudine
 Famciclovir

λύσσας, της ιαπωνικής εκγεφαλίτιδας, του τυφοειδούς πυρετού, της ευλογιάς και του αδενοϊού παρουσιάζει περιορισμένες ενδείξεις, κυρίως σε άτομα που επισκέπτονται ενδημικές περιοχές ή εργάζονται σε περιβάλλον που ευνοεί την έκθεση.

Για την παθητική ανοσοποίηση, υπάρχει δυνατότητα χορήγησης έτοιμων αντισωμάτων έναντι του ιού της λύσσας, του μεγαλοκυτταροϊού, της διφθερίτιδας, της ερυθράς, της ανεμοβλογιάς και της αλλαντίασης, που χορηγούνται με περιορισμένες και συγκεκριμένες ενδείξεις.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η χημειοθεραπεία των ιώσεων καθυστέρησε σημαντικά να αναπτυχθεί, γιατί πρόκειται για ενδοκυττάρια παράσιτα. Τα φάρμακα θα πρέπει να μην είναι δραστικά στα κύτταρα του ξενιστή. Εξ άλλου η διάγνωση των ιογενών λοιμώξεων (συχνά αυτοϊώμενες παθήσεις) δεν είναι συνήθως έγκαιρη. Η αντιική αγωγή είναι πολύ σημαντική για τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα^{22,23}.

Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται νουκλεοσιδικά ανάλογα για τη θεραπεία ορισμένων ιογενών λοιμώξεων. Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα ενσωματώνονται, κατά τον πολλαπλασιασμό ενός ιού, στο ιικό γονιδίωμα και διακόπτουν την επιμήκυνση της αλυσίδας των νουκλεοτιδίων. Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα διακρίνονται, ανάλογα με την προέλευσή τους, σε ανάλογα πουρί-

νης και ανάλογα πυριμιδίνης (Πίν. 2) και, ανάλογα με το χρόνο χρησιμοποίησής τους στη θεραπεία των ιογενών λοιμώξεων, σε πρώτης και δεύτερης γενιάς (Πίν. 3).

Η ακυκλοβίρη και η βαλασικλοβίρη χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ερπητο-ιώσεων (απλού και ζωστήρος-ανεμοβλογιάς) (Πίν. 4). Η θεραπεία της ανεμοβλογιάς στους ενήλικες με ακυκλοβίρη, βαλασικλοβίρη ή φαμισκλοβίρη είναι υποχρεωτική.

Η γρίπη οδηγεί συχνά σε αύξηση των ημεραργιών, σε νοσηλεία στο νοσοκομείο, αλλά ακόμη και σε θανατηφόρες επιπλοκές. Η αμανταδίνη, η ριμανταδίνη και οι αναστολείς της neuraminidase (zanamivir σε εισπνοές και oseltamivir από το στόμα²⁴⁻²⁷) χορηγούνται για τη θεραπεία και προφύλαξη από τη γρίπη.

Η φαμισκλοβίρη είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο δεύτερης γενιάς, ανάλογο της πουρίνης γου-

Πίνακας 4. Αντιϊικά φάρμακα σε ιογενείς λοιμώξεις

Γρίπη	Αμανταδίνη, Ριμανταδίνη, Zanamivir, αναστολείς της neuraminidase
RSV	Ριμπαβιρίνη
CMV	Ganciclovir, Foscarnet, Cidofovir
HIV	Zidovudine, Didanosine, Zalcitabine, Stavudine, Lamivudine
	Saquinavir, Indinavir, Ritonavir
HBV	IFN-α, Lamivudine
HCV	IFN-α + Ριμπαβιρίνη
Ερπητικές λοιμώξεις	Acyclovir, Valaciclovir, Famciclovir

ανίνης, που αναστέλλει την επιμήκυνση του ιικού DNA κατά τον πολλαπλασιασμό²⁸. Η φαμισκλοβίρη φωσφορυλιώνεται στο τοίχωμα του εντερικού σωλήνα και στο ήπαρ σε πενσικλοβίρη (penciclovir), που είναι ο δραστικός μεταβολίτης με βιοδιαθεσιμότητα 77% και χρόνο ημίσειας ζωής 18 ώρες^{29,30}. Η πενσικλοβίρη φωσφορυλιώνεται περαιτέρω στα μολυσμένα κύτταρα για να παρουσιάσει την αντιική δράση της. Παρουσιάζει δράση έναντι του ιού της ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα (VZV) και των ιών του απλού έρπητα I και II (HSV I και II) σε δόση 250-750mg, 3 φορές την ημέρα³¹. Η φαμισκλοβίρη δεν παρουσιάζει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως είναι γνωστό από μελέτες σε ασθενείς με VZV και HSV. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες (κεφαλαλγία, διάρροια, ναυτία) δεν διαφέρουν σε συχνότητα από την ομάδα μαρτύρων, ακόμη και σε συνεχή θεραπεία 30 μηνών. Έχει αναφερθεί μόνο μία περίπτωση οξείας παγκρεατίτιδας κατά τη διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου. Δεν φαίνεται να έχει δράση στην αναπαραγωγή, αφού σε μελέτη ασθενών υπό φαμισκλοβίρη δεν παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στην κινητικότητα, μορφολογία, συγκέντρωση και βιωσιμότητα του σπέρματος³².

Η γανσικλοβίρη (2'- deoxyguanosine, DHPG) είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο της πουρίνης γουανίνης. Είναι δραστική έναντι των HSV και του CMV. Χορηγείται κυρίως ενδοφλεβίως, ενώ στην από του στόματος χορήγηση η βιοδιαθεσιμότητά του είναι μόλις 6-9%³³. Μετατρέπεται ενδοκυττάρια σε τριφωσφορικό μεταβολίτη από την ενδοκυττάρια κινάση της θιμιδίνης, ο οποίος είναι και το δραστικό φάρμακο που δεν διακόπτει την αλυσίδα, αλλά μειώνει την ταχύτητα πολλαπλασιασμού³⁴. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 2,9 ώρες. Χορηγείται σε δόση 7,5-10mg/Kg/ημέρα ενδοφλεβίως, που είναι καλώς ανεκτή σε μακροχρόνια χορήγηση. Δυστυχώς, λόγω της μικρής βιοδιαθεσιμότητάς της, στη θεραπεία από του στόματος απαιτείται πολύ υψηλή δόση, δυσανάλογη της περιεκτικότητας του σκεύασματος (1 χάπι = 250mg). Επίσης, λόγω του βραχέως χρόνου ημίσειας ζωής είναι απαραίτητη η χορήγησή του τουλάχιστον 4 φορές την ημέρα, που καθιστά δύσκολη τη μα-

κροχρόνια θεραπεία. Η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί, είναι ήπια μυελοτοξικότητα, η οποία περιορίζεται όταν λαμβάνεται από το στόμα.

1. Ηπατίτιδα Β

Είκοσι έως 40% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β καταλήγουν σε κίρρωση ή/και ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Η ιντερφερόνη-α (IFN-α), που είναι πρωτεΐνη με αντιική και ανοσοτροποποιητική δράση, αποτελεί προς το παρόν το μόνο αναγνωρισμένο και καθιερωμένο φάρμακο για τη χρόνια ηπατίτιδα Β. Όμως, μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία ή υποτροπιάζει μετά τη διακοπή της. Θεραπεία της χρόνιας ηπατοπάθειας από τον HBV απαιτείται όταν υπάρχει σημαντικός πολλαπλασιασμός του ιού.

Σε HBeAg θετικούς ασθενείς, χορηγείται IFN-α 5MU καθημερινώς ή 9-10MU, 3 φορές την εβδομάδα, υποδορίως ή ενδομυϊκώς, για 4-6 μήνες³⁵. Μόνο το 30-50% των ασθενών παρουσιάζουν ορομετατροπή (HBeAg σε αντι-HBe), που συνοδεύεται από κλινική, βιοχημική και ιστολογική ύφεση της νόσου. Σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς με ιαιμία χορηγείται IFN-α 3-5MU, 3 φορές την εβδομάδα, για 6-12 μήνες. Ανταποκρίνονται σε ποσοστό 80% περίπου, αλλά το 50% από αυτούς υποτροπιάζει μετά τη διακοπή της θεραπείας, κυρίως κατά τον πρώτο χρόνο³⁶. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με IFN-α είναι δόσοεξαρτώμενες και μπορεί να είναι σοβαρές^{37,38}. Εξ άλλου, η IFN-α πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς που πάσχουν από καλά αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και σε ανοσοκατεσταλμένους, δεν χορηγείται IFN-α.

Ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) έχει χαρακτηριστικά ρετροϊού, αφού, κατά τον πολλαπλασιασμό του, μεταγράφεται ένας RNA μεσολαβητής με τη βοήθεια της ανάστροφης μεταγραφάσης που είναι τμήμα της πολυμεράσης του ιού. Το RNA αυτό χρησιμοποιείται ως υπόστρωμα για την παραγωγή της αρνητικής αλυσίδας του HBV DNA, με τη βοήθεια και πάλι της ανάστροφης μεταγραφάσης/πολυμεράσης του ιού, η οποία στη συνέχεια θα χρησιμοποιηθεί

για την παραγωγή της θετικής αλυσίδας³⁹⁻⁴³. Τα νουκλεοσιδικά αυτά ανάλογα, ως διδεοξυνουκλεοτίδια, ενσωματώνονται στο HBV DNA κατά τον πολλαπλασιασμό του, αναστέλλοντας την ανάστροφη μεταγραφάση/πολυμεράση του HBV και έτσι διακόπτουν την επιμήκυνση της νουκλεοτιδικής αλυσίδας.

Σε κλινικές μελέτες, η λαμβιβουντίνη (νουκλεοσιδικό ανάλογο δεύτερης γενιάς, ανάλογο πυριμιδίνης), παρουσιάζει έντονη αντιική δράση έναντι του HBV, προκαλώντας βιοχημική και ιολογική ύφεση της νόσου^{44,45}. Η ημερήσια δόση είναι τουλάχιστον 100mg. Οι περισσότεροι ασθενείς υποτροπιάζουν μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Τα αντιικά φάρμακα δεν εκκρίζουν τον ιό, λόγω παραμονής στον πυρήνα των ηπατοκυττάρων του υπερελικωμένου DNA (cccDNA)⁴⁶. Η εκκρίωση της HBV λοίμωξης μπορεί θεωρητικώς να συμβεί με τη μακροχρόνια (>1 χρόνο) χορήγηση του φαρμάκου. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, έχουν παρατηρηθεί ανάπτυξη αντίστασης στην 3TC με επανεμφάνιση της ιαιμίας (φαινόμενο διαφυγής) που μπορεί να συνοδεύεται και από εκδήλωση οξείας ηπατοκυτταρικής βλάβης. Το φαινόμενο της διαφυγής είχε παρατηρηθεί κατ' αρχήν σε ασθενείς με HIV λοίμωξη που ελάμβαναν θεραπεία με λαμβιβουντίνη. Το φαινόμενο αυτό έχει αποδοθεί στην ανάπτυξη μεταλλαγών στην περιοχή C της πολυμεράσης του HBV, στο μοτίβο YMDD (τυροσίνη-μεθειονίνη-ασπαρτικό-ασπαρτικό)⁴⁷. Πιο συγκεκριμένα, η μεθειονίνη αντικαθίσταται από βαλίνη ή ισολευκίνη. Οι περιπτώσεις αυτές αφορούν σε ανοσοκατεσταλμένους και ανοσοεπαρκείς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λαμβιβουντίνη για διάστημα άνω των 6 μηνών.

Το θέμα της θεραπευτικής αντιμετώπισης των μεταλλαγμένων στελεχών διαφυγής δεν είναι πλήρως ξεκαθαρισμένο, όσον αφορά στους ανοσοεπαρκείς ασθενείς. Για τους ανοσοκατεσταλμένους και κυρίως όσους έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος, υπάρχει ανάγκη να χορηγηθεί κάποιο άλλο αντιικό φάρμακο (γανσυκλοβίρη, αδεφοβίρη) για να προληφθεί η επαναμόλυνση του μοσχεύματος. Η IFN-α δεν είναι δραστική στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Τα μεταλλαγμένα στελέχη διαφυγής παρουσιάζουν μειονεκτικό μεταβολισμό⁴⁸ και

περιορίζονται από το φυσικό ιό μετά τη διακοπή της θεραπείας με λαμβιβουντίνη⁴⁹. Επαναχορήγηση της λαμβιβουντίνης μετά από υποχώρηση της μεταλλαγής είναι επιτυχής παροδικώς, και μόνο για βραχύ χρονικό διάστημα⁵⁰. Όταν εκδηλωθεί η διαφυγή, συνιστάται η συνέχιση της αγωγής με λαμβιβουντίνη και ενδεχομένως η προσθήκη άλλου αντιικού φαρμάκου (π.χ. αδεφοβίρη από το στόμα⁵¹⁻⁵³ ή γανσυκλοβίρη ενδοφλεβίως⁵⁴⁻⁵⁸). Άλλα νουκλεοσιδικά ανάλογα που μελετώνται στη θεραπεία της χρόνιας HBV λοίμωξης, σε κλινικές δοκιμές φάσεως II και III, είναι το entecavir και το tenofovir.

Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα παρουσιάζουν πολλά πλεονεκτήματα. Χορηγούνται από το στόμα, δεν παρουσιάζουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε τελικού σταδίου ηπατική νόσο αφού δεν εκδηλώνεται "θεραπευτική ηπατίτιδα", η μυελοτοξικότητά τους είναι περιορισμένη και μπορεί να χορηγηθούν σε άτομα με λευκοπενία και θρομβοπενία. Επίσης, μπορεί να χορηγηθούν πριν από τη μεταμόσχευση ήπατος σε ασθενή με HBV κίρρωση, για τον περιορισμό του ιικού πολλαπλασιασμού, αλλά και μετά τη μεταμόσχευση, ως προφυλακτική αγωγή για την αποφυγή της επαναμόλυνσης του μοσχεύματος, αφού δεν ενοχοποιούνται για απόρριψη του μοσχεύματος. Επί πλέον, είναι δραστικά έναντι και άλλων ιών από τους οποίους πάσχουν συχνά οι μεταμοσχευμένοι, όπως ο μεγαλοκυτταροϊός (CMV), ο VZV και οι HSV I και II.

Η τοξικότητα των νουκλεοσιδικών παραγώγων εξαρτάται από τη χημική συγγένειά τους με το ανθρώπινο πυρηνικό και μιτοχονδριακό DNA. Αν υπερισχύει η συγγένεια με το πυρηνικό DNA τότε έχουν περιορισμένη τοξικότητα, η οποία εμφανίζεται εντός εβδομάδων. Αντίθετα, εάν υπερισχύει η συγγένεια με το μιτοχονδριακό DNA, τότε η τοξικότητά τους εμφανίζεται μετά από μήνες και μπορεί να είναι σοβαρή (π.χ. μετά από χορήγηση FIAU)⁵⁹. Το φαινόμενο αυτό δεν παρατηρήθηκε με άλλα νουκλεοσιδικά ανάλογα που χρησιμοποιούνται σήμερα.

Συμπερασματικά, τα νουκλεοσιδικά φάρμακα αποτελούν σταθμό στη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας HBV λοίμωξης. Μόνα (σε μακροχρόνια χορήγηση) ή σε συνδυασμό μετα-

ξύ τους ή με IFN-α, αποτελούν το μέλλον της θεραπείας της νόσου.

2. Ηπατίτιδα C

Η φυσική πορεία της χρόνιας ηπατίτιδας C, που οδηγεί το 20% των ασθενών σε κίρρωση του ήπατος και ηπατοκυτταρικό καρκίνο, καθιστά αναγκαία τη θεραπευτική αντιμετώπισή της. Στόχους της θεραπείας αποτελούν η εξάλειψη του ιικού πολλαπλασιασμού και η βελτίωση της ιστολογικής εικόνας του ήπατος, τα οποία μειώνουν το κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης και αυξάνουν την επιβίωση. Εξ άλλου, με τη θεραπεία περιορίζεται η μολυσματικότητα του ατόμου, ενώ ασθενείς με ενεργό κίρρωση του ήπατος είναι πιθανόν να προφυλάσσονται από την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου, όταν αντιμετωπισθεί επιτυχώς η φλεγμονή και περιορισθεί η αναγέννηση του ηπατικού παρεγχύματος⁶⁰⁻⁶².

Θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C συνιστάται σε ασθενείς που παρουσιάζουν ιστολογικώς φλεγμονή με ή χωρίς ίνωση, μόνιμα αυξημένες αμινοτρανσφεράσες και ανιχνεύσιμα επίπεδα ιαιμίας (HCV RNA με αλυσωτή αντίδραση της πολυμεράσης μετά από ανάστροφη μεταγραφή-RT/PCR) στον ορό. Αντίθετα, δεν συνιστάται προς το παρόν θεραπεία σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα αμινοτρανσφερασών στον ορό επί μακρόν. Μόνο ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση (στάδιο κατά Child-Pugh I), μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία. Σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (στάδια κατά Child-Pugh II ή III), μόνο η μεταμόσχευση του ήπατος μπορεί να βοηθήσει. Επίσης, αποκλείονται από τη θεραπεία οι ασθενείς που κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης ή χρήση ενδοφλεβίων τοξικών ουσιών⁶³.

Μέχρι πρόσφατα, η μόνη εγκεκριμένη μορφή θεραπείας για την αντιμετώπιση της HCV λοίμωξης ήταν η ιντερφερόνη-α (IFN-α)⁶⁴, η οποία παρουσιάζει αντιική (ενίσχυση της αποδόμησης του ενδοκυττάρου HCV RNA και αναστολή της μετάφρασής του) και ανοσοτροποποιητική δράση (αύξηση της έκφρασης των αντιγόνων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας κλάσεως I στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων και ενίσχυση της δράσης της ιντερλευκί-

νης-2). Χορηγούνται 3ΜU IFN-α υποδόρια για 12 μήνες. Ατυχώς, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς υποτροπιάζουν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Έχουν χρησιμοποιηθεί τέσσερις τύποι IFN-α: η α2b (Intron-AR), η α2α (RoferonR), η η1 (φυσική ή λεμφοβλαστοειδής-WellferonR) και η con1 (συναινετική-consensus-InfergenR), χωρίς ουσιαστικές κλινικές διαφορές. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με IFN-α καθορίζεται με βάση την ανταπόκριση των αμινοτρανσφερασών (βιοχημική) και της ιαιμίας (ιολογική) και τη βελτίωση της ιστολογίας του ήπατος (ιστολογική). Η απουσία ιαιμίας κατά το τέλος της θεραπείας χαρακτηρίζεται ως πλήρης ανταπόκριση, ενώ εάν παραμείνει και μετά από 6 μήνες, ως μόνιμη (παρατεταμένη) ανταπόκριση. Η μόνιμη ανταπόκριση αποτελεί το στόχο της θεραπείας, αφού δεν ακολουθείται από υποτροπές και συνδέεται με μακροχρόνια απουσία ιαιμίας, σημαντική ιστολογική βελτίωση και εξοφάνιση των ενδοηπατικών μορφών του ιικού πολλαπλασιασμού⁶⁵. Πιθανόν να εκφράζει ίαση από τη χρόνια HCV λοίμωξη. Με τη χορήγηση IFN-α 3ΜU, υποδορίως, 3 φορές την εβδομάδα για 12 μήνες, το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης κυμαίνεται στο 40%-50%, ενώ της μόνιμης στο 15-20% των ασθενών.

Η ριμπαβιρίνη είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο της γουανίνης που παρουσιάζει δράση έναντι ποικίλων DNA και RNA ιών (αναπνευστικός συγκυτιακός ιός, ιός πυρετού Lassa, Hanta-ιοί κλπ) συμπεριλαμβανομένων και των ιών της οικογένειας των flavi-ιών. Η ριμπαβιρίνη παρουσιάζει ανοσοτροποποιητική δράση, αναστέλλοντας τις κυτοκίνες τύπου Th2 που παράγονται από τα μακροφάγα (παράγοντας νεκρώσεως του όγκου, ιντερλευκίνη-1 και -4, κλπ) και παράγοντας την τύπου Th1 ανοσιακή απάντηση. Η χορήγηση ριμπαβιρίνης στη χρόνια HCV λοίμωξη προκαλεί βιοχημική ανταπόκριση, αλλά όχι ιολογική ή ιστολογική.

Η ριμπαβιρίνη παρουσιάζει συνεργική δράση με την IFN-α αυξάνοντας το ποσοστό της μόνιμης ανταπόκρισης κατά 2-3 περίπου φορές. Σε πρωτοθεραπευόμενους, η χορήγηση του συνδυασμού IFN-α (3ΜU, 3 φορές την εβδομάδα, υποδορίως) και ριμπαβιρίνης

(1000mg σε ασθενείς με σωματικό βάρος ≤ 75 kg ή 1200mg σε ασθενείς με σωματικό βάρος > 75 kg, σε δύο δόσεις, κάψουλες Rebetol^R των 200mg σε κουτιά των 168 τεμαχίων), για διάστημα 24 και 48 εβδομάδων, είχε ως αποτέλεσμα μόνιμη ανταπόκριση σε ποσοστό 33% και 41% αντιστοίχως και ιστολογική στο 61% (έναντι 6%, 16% και 41% με μονοθεραπεία)^{66,67}. Ο γονότυπος I ανταποκρίνεται λιγότερο ικανοποιητικά και απαιτεί αγωγή 12 μηνών (μόνιμη ανταπόκριση 30%). Οι γονότυποι 2 και 3 ανταποκρίνονται στη θεραπεία καλύτερα, χωρίς να παρουσιάζεται διαφορά μεταξύ 6 και 12 μηνών θεραπείας (μόνιμη ανταπόκριση 65%).

Σε ασθενείς που υποτροπιάσαν μετά από θεραπεία με IFN- α , η χορήγηση συνδυασμού IFN- α και ριμπαβιρίνης για 6 μήνες, έδωσε μόνιμη ανταπόκριση στο 49%, έναντι 5% της επανάληψης της θεραπείας με IFN- α ⁶⁸. Επί αντένδειξης χορήγησης συνδυασμένης αγωγής, μπορεί να χορηγηθεί IFN- α σε δόση μεγαλύτερη των 3ΜU, 3 φορές την εβδομάδα, για 12 μήνες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της IFN- α διακρίνονται σε πρώιμες (πυρετός, κακουχία, μυαλγίες, κεφαλαλγία, ναυτία) και υποχωρούν με τη συνέχιση της αγωγής και τη χορήγηση ακεταμινοφαίνης ή/και ινδομεθακίνης) και καθυστερημένες (αλωπεκία, κατάθλιψη, δυσχέρεια συγκέντρωσης, ευερεθιστότητα). Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες της IFN- α , είναι οι λοιμώξεις και η ανάπτυξη αυτοάνοσων νόσων. Απόλυτες αντενδείξεις χορήγησης IFN- α αποτελούν οι σοβαρές ανεξέλεγκτες ψυχικές διαταραχές (ψυχωσική συνδρομή ή σοβαρή καταθλιπτική συνδρομή), η ουδετεροπενία και/ή θρομβοπενία, η μεταμόσχευση οργάνου (εκτός του ήπατος), η καρδιακή ανεπάρκεια και οι επιληπτικοί σπασμοί. Σχετικές αντενδείξεις αποτελούν ο αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης και οι αυτοάνοσες διαταραχές (π.χ. θυρεοειδίτιδα Hashimoto). Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της ριμπαβιρίνης είναι η αναστρέψιμη αιμόλυση και η τερατογόνος δράση, ενώ οι άλλες είναι ήπιες (εξάνθημα, κνησμός, βήχας, δύσπνοια, αϋπνία, ανορεξία). Απόλυτες αντενδείξεις χορήγησης ριμπαβιρίνης αποτελούν η νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min, λόγω του κινδύνου βαριάς αιμόλυσης από την ενδοερυθροκυ-

ταρική συσσώρευση του φαρμάκου), η αναιμία, η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια και η κύηση. Η αιμοσφαιρίνη μειώνεται κατά 2-3gr/dl στις πρώτες 4-8 εβδομάδες θεραπείας. Όταν μειωθεί σε επίπεδα < 10 gr/dl, χρειάζεται μείωση της δόσης της ριμπαβιρίνης.

Ο συνδυασμός IFN- α και ριμπαβιρίνης αποτελεί τη διεθνώς αποδεκτή οικονομικώς συμφέρουσα σύγχρονη θεραπεία της χρόνιας HCV λοίμωξης. Η παρακολούθηση της θεραπείας πρέπει να περιλαμβάνει τον αρχικό προσδιορισμό του γονότυπου για να καθορισθεί η διάρκεια της θεραπείας, την παρακολούθηση της αιμοσφαιρίνης και την επιβεβαίωση της αντισύλληψης. Για τους μη ανταποκριθέντες, τόσο στη θεραπεία με IFN- α , όσο και στο συνδυασμό IFN- α και ριμπαβιρίνη, δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα ωφέλιμου θεραπευτικού σχήματος. Οι ασθενείς θα πρέπει να εντάσσονται σε θεραπευτικά σχήματα, πάντοτε εντός ερευνητικού πρωτοκόλλου. Προσπάθειες βελτίωσης των αποτελεσμάτων (με βάση τις γνώσεις μας για την κινητική του ιού) γίνεται με την επαγωγή της ανταπόκρισης με καθημερινή χορήγηση IFN- α , ή με IFN- α συνδεδεμένη με πολυαιθυλενική γλυκόλη (pegylated), IFN- α που παρουσιάζει το φαρμακοκινητικό πλεονέκτημα της εφάπαξ χορήγησης εβδομαδιαίως.

3. Ηπατίτιδα Δ

Η χρόνια HDV ηπατίτιδα ανταποκρίνεται σχετικά ικανοποιητικά στη θεραπεία με ιντερφερόνη- α (9ΜU IFN- α τρεις φορές την εβδομάδα για ένα χρόνο). Ατυχώς οι περισσότεροι ασθενείς υποτροπιάζουν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

SUMMARY

S. P. DOURAKIS

VIRAL INFECTIONS PROPHYLAXIS AND THERAPY

STOMATOLOGIA 2002,59(1): 25-38

The most effective and most specific means of preventing hepatitis B is with HBV vaccine.

Generally speaking, HBV vaccination is currently recommended for all newborns and children and for adults belonging in high-risk groups. Side-effects of HBV vaccine are rare. Twenty to 40% of patients with chronic hepatitis B develop cirrhosis or hepatocellular carcinoma. Management of chronic hepatitis B depends on the level of virus replication. Interferon-alpha (IFN- α) is a widely applied therapy of chronic HBV infection. Nevertheless, IFN- α therapy is expensive, poorly tolerated, limited in effectiveness especially in immunosuppressed patients and contraindicated in decompensated cirrhosis. HBV, although a DNA virus, replicates via a pre-genomic RNA and by reverse transcription, mimicking the retroviruses. Several oral, second-generation, nucleoside analogues have been developed with potent activity against HBV, acting on the reverse transcriptase / polymerase gene as chain terminators. These analogues are given orally, without major side effects or myelosuppression, in patients of any immune status, with or without liver failure, acting the same time, if needed, against some other viruses. Lamivudine, in single oral daily doses of 100 mg results in inhibition of HBV DNA levels in more than 80% of HBeAg positive patients and improvement in serum aminotransferases and hepatic histology in the majority of patients. However, when stopped before seroconversion HBeAg to anti-HBe, most patients relapse. The shortcomings of long-term therapy have been the development of viral resistance in up to one-quarter of patients within the first year and up to 70% within 4 years due to the development of a point mutation within the YMDD motif of the HBV DNA-polymerase. Lamivudine is equally effective in HBeAg negative highly viraemic patients harboring the precore mutated HBV, in immunosuppressed patients and as a prophylaxis or treatment of HBV reinfection before and after liver transplantation. Future successful approaches of therapy of chronic hepatitis B may be of long term combination therapy of nucleoside analogues (lamivudine, famciclovir, ganciclovir, adefovir dipivoxil, entecavir etc) with or without several immunomodulating (like IFN- α or other cytokines) agents. IFN- α is no longer

administered as monotherapy in chronic hepatitis C. It is used in combination with ribavirin in naïve and relapsed patients after initial treatment with IFN- α , due to the significantly better results (general sustained viral response 40%). The efficacy of IFN- α for treating chronic hepatitis D is limited.

KEY WORDS: Interferon-alpha, Chronic hepatitis B, Chronic hepatitis C, Chronic hepatitis D, Ribavirin, Lamivudine, Nucleoside analogues.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ISAACS D, MOXON ER. Immunization. In: WEATHERALL DJ, LEDINGHAM JGG, WARELL DA (eds). *Oxford Textbook of Medicine*. 3rd ed. *Oxford Medical Publications, Oxford, 1996: 315-321*
2. KEUSCH GT, BART KJ. Immunization principles and vaccine use. In: FAUCI AS, BRAUNWALD E, ISSELBACHER KJ, WILSON JD, MARTIN JB, KASPER DL et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. *McGraw-Hill, New York, 1998: 758-771*
3. ORENSTEIN W. Immunization. In: GOLDMAN L, BENNET JC (eds). *Cecil Textbook of Medicine*. 21st ed. *WB Saunders Co, London, 2000: 40-49*
4. SIMON HB. Immunizations and chemotherapy for viral infections. In: DALE D, FEDERMAN D (eds). *Scientific American Medicine*. *New York, 1999, Infectious diseases XXXIV*
5. KLEIN JO. Immunization of children and adults. In: GORBACH S, BARLETT J, BLACKLOW N (eds). *Infectious Diseases*. *WB Saunders, Philadelphia, 1992: 371-377*
6. NICHOL KL, MENDELMAN PM, MALLON KP et al. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *JAMA 1999,282: 137-144*
7. YOSHIDA T, SAINO I. Hepatitis B booster vaccination for healthcare workers. *Lancet 2000,355: 1464-1466*
8. KANE M, BANATVALA J, Da VILL G et al. Lifelong hepatitis B immunity and the need for boosters. *Lancet 2000,355: 561-565*
9. JIG W, SCHMIDT M, DEINHARDT F. Immune response to hepatitis B revaccination. *J Med Virol 1988,24: 377-384*

10. HADLER SC, FRANCIS DP, MAYNARD JE et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual. *Men N Engl J Med* 1986,315: 209-214
11. WEST DJ, CALANDRA GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996,14: 1019-1027
12. BANATVALA J, Van DAMME P, Van HATTUM J et al. Boosters for hepatitis B. *Lancet* 2000,356: 337-338
13. DONAHUE JG, MUNOZ A, NESS PM, BROWN DE, YAWN DH, MCALLISTER HA et al. The declining risk of posttransfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992,327: 369-373
14. KOZIOL DE, HOLLAND PV, ALLING DW, MELPONDETR DW, SOLOMON RE, PURCELL RH et al. Antibody to hepatitis B core antigen as a paradoxical marker for non-A, non-B hepatitis agents in donated blood. *Ann Intern Med* 1986,104: 488-495
15. COLOMBO M, MANNUCCI PM, CARNELLI V et al. Transmission of NANB hepatitis by heat-treated factor VIII concentrates. *Lancet* 1985, ii: 1-6
16. SKIDMORE SJ, PASI KJ, MAWSON SJ, WILLIAMS MD, HILL FGH. Serological evidence that dry heating of clotting factor concentrates prevents transmission of NANB hepatitis. *J Med Virol* 1990,30: 50-52
17. MANNUCCI PM, SCHIMPH K, BRETTLER DB, CIAVARELLA N, COLOMBO M, HARSCHKE F et al. Low risk for hepatitis C in haemophiliacs given a high-purity, pasteurized factor VII concentrate. *Ann Intern Med* 1990,113: 27-32
18. NOWAK T, GREGERSEN JP, KLOCKMANN U, CUMMINS LB, HILFENHAUS J. Virus safety of human immunoglobulins: efficient inactivation of hepatitis C and other human pathogenic viruses by the manufacturing procedure. *J Med Virol* 1992,36: 209-216
19. PORTER SR. Infection control in dentistry. *Curr Opin Dent* 1991,1: 429-435
20. SCHIFF ER. Hepatitis C among health care providers: risk factors and possible prophylaxis. *Hepatology* 1992,16: 1300-1301
21. YARCHOAN R, BRODER S. Treatment of HIV infection and AIDS. In: GOLDMAN L, BENNET JC (eds). Cecil Textbook of Medicine. 21st ed. WB Saunders Co, London, 2000: 1933- 1945
22. DOLIN R. Antiviral chemotherapy. In: FAUCI AS, BRAUNWALD E, ISSELBACHER KJ, WILSON JD, MARTIN JB, KASPER DL et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. McGraw-Hill, New York, 1998: 1072-1080
23. WHITLEY R. Antiviral therapy. In: GOLDMAN L, BENNET JC (eds). Cecil Textbook of Medicine. 21st ed. WB Saunders Co, London, 2000: 1780-1784
24. MONTO AS, ROBINSON DP, HERLOCHER ML et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999,282: 31-35
25. HAYDEN FG, ATMAR RL, SCHILLING M et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999,341: 1336-1343
26. MONTO AS, FLEMING DM, HENRY D et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infection. *J Infect Dis* 1999,180: 254-261
27. TREANOR JJ, HAYDEN FG, VROOMAN PS et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor intreating acute influenza: a randomized controlled trial. *US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA* 2000,283: 1016-1024
28. VERE HODGE RA, CHENG YC. The mode of action of penciclovir. *Antiviral Chem Chemother* 1993,4 (Suppl 1): 13-24
29. CIRELLI R, HERNE K, McCRARY M, LEE P, TYRING SK. Famciclovir. Review of clinical efficacy and safety. *Antiviral Res* 1996;29: 141-151
30. SHAW T, MOK SS, LOCARNINI SA. Inhibition of hepatitis B virus DNA polymerase by enantiomers of penciclovir triphosphate and metabolic basis for selective inhibition of HBV replication by penciclovir. *Hepatology* 1996,24: 996-1002
31. SALTZMAN R, JUREWITZ R, BOON R. Safety of famciclovir in patients with herpes zoster and genital herpes. *Antimicrob Agents Chemother* 1994,38: 2454-2457
32. BOON RJ, SALTZMAN R, ATKINSON GF. The clinical safety experience with famciclovir. *Hepatology* 1996,24(Pt 2): 282A
33. WOOD AJJ. Ganciclovir. *N Engl J Med* 1996,335: 721-729
34. LUSCOMBE C, PEDERSEN J, BOWDEN S, LOCARNINI S. Alterations in intraheptic

- expression of duck hepatitis B viral markers with ganciclovir chemotherapy. *Liver* 1994,14: 182-192
35. WONG DKH, CHEUNG AM, O'ROURKE K, NAYLOR CD, DETSKY AS, HEATHCOTE J. Effect of interferon treatment in patients with hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1993,119: 312-323
 36. HADZIYANNIS SJ. Hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment. *Viral Hepatitis Reviews* 1995,1: 7-36
 37. DEUTSCH M, DOURAKIS SP, HESS G, HADZIYANNIS SJ. Thyroid disorders in patients with chronic viral hepatitis after a-interferon therapy. *Hepatology* 1997,26: 206-210
 38. DOURAKIS SP, DEUTSCH M, HADZIYANNIS SJ. Immune thrombocytopenia and a-interferon therapy. *J Hepatol* 1996,25: 972-975
 39. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Νεότερα φάρμακα στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β. *Ιατρική* 1999,76: 21-31
 40. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Νουκλεοσιδικά ανάλογα: Γενικά χαρακτηριστικά, μηχανισμός δράσεως, ενδείξεις. *1ο Ετήσιο Συμπόσιο Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος: παρόν και μέλλον της θεραπείας στις χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες. Αθήνα, 1997: 10-12*
 41. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Αντιική θεραπεία στις ιογενείς παθήσεις του ήπατος. Τα διαθέσιμα αντιικά φάρμακα και οι μηχανισμοί δράσεώς τους. *Τόμος Ομιλιών 18ου Πανελληνίου Συνεδρίου Γαστρεντερολογίας, 25-28 Νοεμβρίου 1998. Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία, Αθήνα 1998: 301-305*
 42. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β. *Τόμος Συμποσίου: Σύγχρονη διάσταση της ηπατίτιδας Β και C. Στα πλαίσια του 26ου Πανελληνίου Συνεδρίου. Αθήνα, Μάιος 2000: 13-34*
 43. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Αντιικά φάρμακα στα νοσήματα του ήπατος. *Τόμος Σεμιναρίου "Ημέρες Παθολογίας 2000", Έκδοση Γ' Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα, 2000: 56-70*
 44. LAI CL, CHING CK, TUNG AK, LI E, YOUNG J, HILL A et al. Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carriers: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1997,25: 241-244
 45. DIENSTAG JL, PERILLO RP, SCHIFF ER, BARTHOLOMEW M, VICARY C, RUBIN M. Preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1995,333: 1657-1661
 46. DANDRI M, BURDA MR, WILL H, PETERSEN J. Increased hepatocyte turnover and inhibition of woodchuck hepatitis B virus replication by adefovir in vitro do not lead to reduction of the closed circular DNA. *Hepatology* 2000,32: 139-146
 47. LING R, MUTIMER D, AHMED M, BOXALL EH, ELLIAS E, DUSHEIKO GM et al. Selection of mutations in the hepatitis B virus polymerase during therapy of transplant recipients with lamivudine. *Hepatology* 1996,24: 711-713
 48. MELEGARI M, SCAGLIONI P, WANDS JR. Hepatitis B virus mutants associated with 3TC and famciclovir administration are replication defective. *Hepatology* 1998,27: 628-633
 49. CHAYAMA K, SUZUKI Y, KOBAYASHI M, KOBAYASHI M, TSUBOTA A, HASHIMOTO M et al. Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy. *Hepatology* 1998,27: 1711-1716
 50. MARZANO A, DEBERNARDI-VENON W, CONDREAY L, RIZZETTO M. Efficacy of lamivudine re-treatment in a patient hepatitis B virus (HBV) recurrence after liver transplantation and HBV-DNA breakthrough during the first treatment. *Transplantation* 1998,65: 1615-1621
 51. XIONG X, YANG H, WESTLAND CE et al. Mutations in hepatitis B DNA polymerase associated with resistance to lamivudine do not confer resistance to adefovir in vitro. *Hepatology* 1998,28: 1669-1673
 52. ONO-NITA SK, KATO N, SHIRATORI Y et al. Susceptibility of lamivudine-resistant hepatitis B virus to other reverse transcriptase inhibitors. *J Clin Invest* 1999,03: 1635-1640
 53. TSIANG M. Biphasic clearance kinetics of hepatitis B virus from patients during adefovir dipivoxil therapy. *Hepatology* 1999,29: 1863-1869
 54. GISH RG, LAU JYN, BROOKS L et al. Ganciclovir treatment of hepatitis B virus infection in liver transplant recipients. *Hepatology* 1996,23: 1-7

55. JURIM O, MARTIN P, WINSTON DJ, SHACKLETON C, HOLT C, FELLER J et al. Failure of ganciclovir prophylaxis to prevent reinfection following ortotopic liver transplantation for chronic hepatitis B infection. *Liver Transpl Surgery* 1996,2: 370-374
56. JAMAL H, REGENSTEIN F, FARR G, PERILLO RP. Prolonged survival in fibrosing cholestatic hepatitis with long-term ganciclovir therapy. *Am J Gastroenterol* 1996,91: 1027-1030
57. LIAW Y-F, CHIEN R-N, YEH C-T et al. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999,30: 567-572
58. DAVENPORT MP. Antagonists or altruists: do viral mutants modulate T-cell responses? *Immunol Today* 1995,16: 432-436
59. Mc KENZIE R, FRIED M, SALLIE R, CONJEEVARAM H, Di BISCEGLIE AM, PARK Y et al. Hepatic failure and lactic acidosis due to Fialuridine (FIAU). An investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1995,333: 1099-1105
60. BAFFIS V, SHRIER I, SHERKER AH, SZILAGYI A. Use of interferon for prevention of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 1999,131: 696-701
61. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Ειδικές κατηγορίες αρρώστων. Παρόν και μέλλον της θεραπείας της HCV λοιμώξεως. Ηπατίτιδα C. ΣΙ Χατζηγιάννης, Αθήνα, 1999: 120-148
62. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Η σύγχρονη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C. Άρθρο Σύνταξης. *Ιατρική* 2000,77: 25-29
63. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-28 February 1999. *J Hepatol* 1999,30: 956-961
64. Lindsay KL. Therapy of hepatitis C: overview. *Hepatology* 1997,26 (Suppl 1): S71-S77
65. MARCELLIN P, BOYER N, GERVAIS A et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-a therapy. *Ann Intern Med* 1997,127: 875-881
66. Mc HUTCHISON JG, GORDON SC, SCHIFF ER et al. Interferon a-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998,339: 1485-1492
67. POYNARD T, MARCELLIN P, LEE SS et al. Randomized trial of interferon a-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon a-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998,352: 1426-1432
68. DAVIS GL, ESTEBAN MUR R, RUSTGI V et al. Interferon a-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998,339: 1493-1499

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

Σ. Π. Ντουράκης,

Αχαΐας 28

115 23 ΑΘΗΝΑ

E-mail: spiros@ath.forthnet.gr

ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΙΞΩΔΟΕΛΑΣΤΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΤΥΠΩΝ ΜΑΣΤΙΧΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΑΣΗΣΗ ΤΟΥΣ ΑΠΟ ΑΤΟΜΑ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΟΔΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Β. ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΔΟΥ*, Σ. ΣΙΟΒΑΣ**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ιξωδοελαστικότητα είναι μία χαρακτηριστική ιδιότητα που προσδιορίζει την υφή των τροφών. Η μέτρηση διαφορών της ιξωδοελαστικότητας κάτω από διαφορετικές συνθήκες δίνει πολύτιμες πληροφορίες για διάφορες παραμέτρους. Η μαστίχα θεωρείται αντιπροσωπευτικό παράδειγμα υλικών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να μελετηθούν διαφορές σε χαρακτηριστικές παραμέτρους του μασητικού κύκλου κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες μελέτης. Στην παρούσα ερευνητική εργασία χρησιμοποιήθηκαν έξι μαστίχες ευρείας κατανάλωσης με διαφορετική ιξωδοελαστικότητα. Δείγματα από όλες τις μαστίχες μασήθηκαν από ενήλικα άτομα που ανήκαν σε δύο ηλικιακές ομάδες. Η πρώτη ομάδα αποτελούνταν από νέους ενήλικες και η δεύτερη ομάδα από ενήλικες της τρίτης ηλικίας. Στην πρώτη ομάδα συμπεριελήφθησαν ενόδοντες με πλήρη φυσικό φραγμό, ενώ στην ομάδα των ατόμων της τρίτης ηλικίας συμπεριελήφθησαν άτομα με διάφορες οδοντικές καταστάσεις. Η ιξωδοελαστικότητα εκτιμήθηκε με τη μέτρηση της ρευστότητας και του ιξώδους ομογενοποιημένων δειγμάτων μαστίχας μετά από μάσηση συγκεκριμένων μασητικών κύκλων. Τα αποτελέσματα έδειξαν διαφορές στη ρευστότητα και στο ιξώδες μεταξύ των διάφορων εμπορικών σκευασμάτων της μαστίχας. Ενδιαφέρον προκάλεσε η διαφορά μεταξύ της φυσικής μαστίχας της Χίου και των εμπορικών σκευασμάτων που περιείχαν συνθετική βάση. Η διαφορά στη ρευστότητα που παρατηρήθηκε στα δείγματα μαστίχας που μασήθηκαν μεταξύ των ατόμων διαφορετικής ηλικίας και διαφορετικών οδοντικών καταστάσεων έδωσε πολύτιμες πληροφορίες για το πόσο η ηλικία και η οδοντική κατάσταση επηρεάζει τον τρόπο μάσησης.

* Επίκουρη Καθηγήτρια Εργαστηρίου Οδοντικής και Ανωτέρας Προσθετικής, Τμήμα Οδοντιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

** Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακός Φοιτητής Εργαστηρίου Οδοντικής και Ανωτέρας Προσθετικής, Τμήμα Οδοντιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

Από το Εργαστήριο Οδοντικής και Ανωτέρας Προσθετικής, Τμήμα Οδοντιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.
Διευθύντρια: Η Καθηγήτρια Δ. Κάπαρη.

Ανακοινώθηκε στη ΛΕ' Ετήσια Οδοντοστοματολογική Σύνοδο της Στοματολογικής Εταιρείας της Ελλάδος - Μυτιλήνη, 7-10 Σεπτεμβρίου 2000.

Η έρευνα χρηματοδοτήθηκε από το Υπουργείο Αιγαίου (ΑΠ:ΔΠΑ/Φ.229.4/11543/97).

ΟΡΟΙ ΕΥΡΕΤΗΡΙΑΣΜΟΥ: Ιξωδοελαστικότητα, Ρευστότητα, Ιξώδες, Μαστίχα, Μάσηση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μάσηση είναι μία διαδικασία η οποία ελέγχεται από το στέλεχος του εγκεφάλου¹⁻³. Οι άνθρωποι έχουν εκ φύσεως νευροφυσιολογική συμπεριφορά, η οποία ελέγχει τον τύπο μάσησης και δίνει στο μασητικό κύκλο ένα συνεχές και σταθερό σχήμα, ταχύτητα και δύναμη. Είναι μάλιστα χαρακτηριστική στον κάθε άνθρωπο, όπως το βάδισμα και η ομιλία. Ο τύπος των διαφόρων τροφών μεταβάλλει το μασητικό κύκλο μέσα στα όρια που έχουν τεθεί από το νευρομυϊκό μηχανισμό. Υπάρχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ των ατόμων που σχετίζονται με την ηλικία, το φύλο, με έξεις και τον τύπο της σύγκλεισης¹⁻³.

Τα αισθητήρια νεύρα είναι η βάση ελέγχου του αντανακλαστικού της μάσησης αλλά και της ενσυνείδητης αντίληψης της υψής της τροφής και της ευχαρίστησης που συνεπάγεται η μάσηση των φυσικών τροφών, τα οποία με τη σειρά τους μεταβάλλουν τον τύπο μάσησης. Οι μεταβολές που επέρχονται στη σύγκλειση με τις εξαγωγές δοντιών επηρεάζουν τις απολήξεις των αισθητήριων νεύρων τα οποία ανιχνεύουν την υφή της τροφής. Οι εξαγωγές όλων των δοντιών και η τοποθέτηση ολικών οδοντοστοιχιών επηρεάζουν δραματικά τον τύπο μάσησης. Ο βαθμός στον οποίο επηρεάζεται εξαρτάται από τη συγκράτηση της οδοντοστοιχίας αλλά και από τον έλεγχο της οδοντοστοιχίας από τον ασθενή. Υπάρχουν μεγάλες διαφορές στα αποτελέσματα ερευνητικών εργασιών με αντικείμενο τη μάσηση και τις ολικές οδοντοστοιχίες¹⁻³.

Κατά τη διαδικασία της μάσησης, από τις κινήσεις της γλώσσας, της κάτω γνάθου και των δυνάμεων που εφαρμόζονται από τα δόντια, παράγεται βλωμός με μαλακή σύσταση και χαμηλό ιξώδες. Ταυτόχρονα το μέγεθος και το είδος των σωματιδίων της τροφής αλλά και η τραχύτητά τους γίνονται αντιληπτά, συμβάλλοντας στην ενεργοποίηση των μηχανικών υποδοχέων και των τασεοϋποδοχέων στην περιοχή του στόματος. Η συνολική αυτή ενεργοποίηση διαφοροποιείται ανάλογα με την υφή της τροφής⁴⁻⁶. Οι ανατομικές διαφορές που υπάρχουν στους ανθρώπους, όπως για παράδειγμα η διαφορετική πυκνότητα των μυκητοειδών θηλών στη γλώσσα και η ποικιλομορφία στις απολήξεις του τριδύμου, συντελούν σε τελείως διαφορετική αντίληψη της ίδιας τροφής σε διαφορετικά άτομα και οδηγούν σε διαφορετικές επιλογές και προτιμήσεις τροφών⁷⁻⁹.

Η μαστίχα χρησιμοποιείται συνεχώς επί σειρά γενεών τόσο των ενηλίκων όσο και των παιδιών, γεγονός που αποδεικνύει την ευχαρίστηση που προκαλεί¹. Η μαστίχα αποτελεί ένα αξιόλογο υλικό για τη μελέτη της μάσησης και χρησιμοποιείται με επιτυχία τα τελευταία 20 χρόνια περίπου. Το σημαντικότερο πλεονέκτημά της έναντι των άλλων μέσων μελέτης (ξηροί καρποί, κρέας κ.ά.) είναι ότι η μαστίχα παραμένει ολόκληρο τεμάχιο κατά τη διάρκεια της

μάσησης, οπότε διευκολύνεται η εκτίμηση των διαφόρων παραμέτρων¹⁰⁻¹⁴.

Οι μαστίχες που κυκλοφορούν στο εμπόριο είναι συνήθως υλικά με σταθερή σύνθεση και σύσταση. Αποτελούν υλικό κατάλληλο για την έρευνα της φάσης της σύνθλιψης μεταξύ των δοντιών των τροφών με ιξωδοελαστική συμπεριφορά¹. Ενώ οι περισσότερες τροφές τεμαχίζονται πριν σχηματίσουν το βλωμό, η μαστίχα ρέει και σχηματίζει το βλωμό¹⁵. Κατά τη μάσηση παράγεται σάλιο διέγερσης τόσο από αυτή καθ' αυτή τη διαδικασία, όσο και από τη διάλυση της ζάχαρης και των γλυκαντικών που περιέχονται στη μαστίχα. Ένα μέρος του σάλιου εγκλωβίζεται μέσα στη μάζα του βλωμού^{16,17}.

Κατά τη διάρκεια της μάσησης της μαστίχας, που είναι ένα μη νευτώνειο πολυφασικό υλικό, συμβαίνουν αλλαγές στη μάζα της, οι οποίες οφείλονται στη ρεολογική της συμπεριφορά (ελαστικότητα, ιξώδες, πλαστικότητα). Η ρεολογική της συμπεριφορά εξαρτάται από το μοριακό βάρος, την πυκνότητα και τη θερμοκρασία. Ο βλωμός που σχηματίζει η μαστίχα εξαρτάται από το μέγεθος, το σχήμα, την υφή και τη σύσταση της μαστίχας. Ομογενοποιείται μετά από μάσηση περίπου 30 μασητικών κύκλων^{18,19}. Οι ιδιότητες και τα φυσικά χαρακτηριστικά της μαστίχας που έχει μασηθεί και η σχέση με την υφή και τις ιδιότητες, όπως αυτή κυκλοφορεί στο εμπόριο, είναι ένας τρόπος με τον οποίο μπορούν να μελετηθούν διαφορές στη μάσηση ανάμεσα σε διαφορετικές μαστίχες, αλλά και ανάμεσα στους ανθρώπους¹⁹⁻²⁶.

Τίθενται έτσι τα θεμέλια για την αξιοποίηση της μαστίχας σε κλινικές μελέτες με την καθιέρωση διεθνών κριτηρίων σχετικά με τα φυσικά χαρακτηριστικά των μαστιχών και τον τρόπο που αυτά επηρεάζουν τη φυσιολογία της μάσησης.

Ο σκοπός της ερευνητικής αυτής εργασίας ήταν: 1) Να προσδιοριστούν κατάλληλοι μέθοδοι, οι οποίες μπορούν να μετρήσουν τις μεταβολές της ρεολογικής συμπεριφοράς που συμβαίνουν κατά τη μάσηση διαφόρων τύπων μαστιχών που κυκλοφορούν στο εμπόριο. 2) Να ανιχνευτούν οι διαφορές στη ρευστότητα και το ιξώδες διαφόρων τύπων μαστιχών, σε άτομα με διαφορετική οδοντική κατάσταση. 3) Να ισχυ-

ροποιηθεί η χρήση των μεθόδων μετρήσεων με τον προσδιορισμό μαθηματικών σχέσεων παραμέτρων της ρεολογικής συμπεριφοράς.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν συνολικά επτά υλικά, πέντε εμπορικά σκευάσματα μαστίχας, η φυσική μαστίχα Χίου και κερι παραφίνης (Πίν. 1).

Η φυσική μαστίχα Χίου και η Elma με ζάχαρη είναι κατ' εξοχή σκληρές μαστίχες, οι οποίες δεν περιέχουν συνθετική βάση και είναι αποκλειστικά φυσικής προέλευσης. Η Elma χωρίς ζάχαρη περιέχει και συνθετική βάση.

Η φυσική μαστίχα Χίου είναι ένα μοναδικό προϊόν που προέρχεται από το μαστιχοφόρο σχίνο (*Pistachia Lentiscus*), με γνωστές φαρμακευτικές θεραπευτικές ιδιότητες. Έχει μονοπω-

λιακό σε παγκόσμιο επίπεδο χαρακτήρα. Ο βαθμός σκληρότητας εξαρτάται από τη θερμοκρασία της ατμόσφαιρας, το χρόνο έκθεσης και το μέγεθος που έχει το δάκρυ. Η σκληρότητα των τεμαχίων της φυσικής μαστίχας Χίου ποικίλλει. Στη μελέτη αυτή εξαιρέθηκαν όλα τα μαλακά κομμάτια.

Όλα τα υλικά φυλάσσονταν στο ψυγείο. Αφαιρούνταν από το ψυγείο, αφήνονταν να φτάσουν στη θερμοκρασία περιβάλλοντος και μετά χρησιμοποιούνταν στην πειραματική μελέτη.

Στη μελέτη συμμετείχαν δώδεκα άτομα ηλικίας 25 έως 67 ετών, επτά γυναίκες και πέντε άνδρες. Η κλινική αυτή έρευνα πραγματοποιήθηκε με βάση τη διακήρυξη του Ελσίνκι (1975)²⁷. Τα άτομα αυτά ανήκαν σε δύο ηλικιακές ομάδες. Τα έξι από αυτά, τέσσερις γυναίκες και δύο άνδρες, ήταν από 25 έως 48 ετών και

Πίνακας 1. Υλικά που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη

Εμπορικό Όνομα	Τύπος	Βάρος συσκευασίας	Κατασκευαστής Αναγραφόμενη σύνθεση
Elma-f (νέα τσίκλα) *	κουφέτο	1,48 gr	Ένωση Μαστιχοπαραγωγών, Χίος Φυσική μαστίχα, μαστιχέλαιο σορβιτόλη, ξυλιτόλη (37,5%), μανιτόλη, μενθόλη, κερι, γλυκερίνη, λεκιθίνη, συνθετική βάση, σταθεροποιητές
Elma-s (παραδοσιακή) **	κουφέτο	1,42 gr	Ένωση Μαστιχοπαραγωγών, Χίος Φυσική μαστίχα, ζάχαρη, μαλακτικές ουσίες.
Dentine-ice*	κουφέτο	17 gr /πακέτο	Warner Lambert, Belgium Σορβιτόλη, μανιτόλη, μαλτιτόλη, ακεσουλφάμη, ασπαρτάμη, συνθετική βάση, γλυκερίνη, λεκιθίνη, χρωστικές.
Freedent*	ραβδί	1,97 gr	The Wrigley Company LTD, Plymouth, Devon PL67PR, UK Σορβιτόλη, μανιτόλη, σιρόπι μανιτόλης, ασπαρτάμη, συνθετική βάση, γλυκερίνη (μη-ζωική), λεκιθίνη, αντιοξειδωτικά (E320)
Wrigleys Double Mint**	φύλλο	2,76 gr	The Wrigley Company LTD, Plymouth, Devon PL67PR, UK Ζάχαρη, βάση, δεξτρόζη, σιρόπι γλυκόζης, γλυκερίνη, ασπαρτάμη, ακεσουλφάμη K, αντιοξειδωτικά (E321)
Μαστίχα Χίου	δάκρυ	Διάφορα μεγέθη	Ένωση Μαστιχοπαραγωγών, Χίος Φυσική ρητίνη , περιέχει αιθέρια έλαια 1-3%
Κερι παραφίνης	τεμάχιο	Διάφορα μεγέθη	Merck KgaA 64271 Darmstaadt, Germany. Batch No K 2470051734. Τήξη: 46oC- 48° C

* χωρίς ζάχαρη ** με ζάχαρη

τα άλλα έξι, τρεις άνδρες και τρεις γυναίκες ανήκαν στην τρίτη ηλικία και ήταν από 65 έως 69 ετών.

Όλα τα άτομα που ανήκαν στην πρώτη ομάδα των νέων ενηλίκων ήταν ενόδοντες. Είχαν πλήρη φυσικό φραγμό χωρίς πρόωρες επαφές, με καλή σύγκλειση και χωρίς μυϊκό πόνο.

Τα άτομα που ανήκαν στη ομάδα της τρίτης ηλικίας παρουσίαζαν ένα αντιπροσωπευτικό ευρύ φάσμα οδοντικών καταστάσεων. Δύο από αυτούς ήταν ολικά νωδοί και έφεραν λειτουργικά αποδεκτές ολικές οδοντοστοιχίες ηλικίας δύο ετών. Δύο ήταν ενόδοντες με πλήρη φυσικό φραγμό και καλή σύγκλειση, ένα έφερε στην άνω γνάθο οπίσθια μερική οδοντοστοιχία με ελεύθερα άκρα και 5 πρόσθια φυσικά δόντια και πλήρη φυσικό φραγμό στην κάτω γνάθο, και ένα άτομο έφερε στην άνω γνάθο ολική οδοντοστοιχία πέντε ετών λειτουργικά αποδεκτή και ακίνητη κατασκευή στην κάτω γνάθο με βραχύ οδοντικό τόξο. Όλα τα άτομα της ομάδας αυτής είχαν κοινό χαρακτηριστικό την ηλικία τους, την πρώτη της τρίτη ηλικίας. Η ομάδα αυτή θεωρήθηκε ομοιογενής ως προς την ηλικία.

Από όλους τους συμμετέχοντες ζητήθηκε να υποδείξουν την πλευρά που προτιμούσαν για μάσηση και να χρησιμοποιήσουν αυτή την πλευρά σε όλη τη διάρκεια της πειραματικής διαδικασίας.

Από κάθε υλικό (μαστίχες) χρησιμοποιήθηκαν τρία δείγματα με τυχαία σειρά για κάθε άτομο. Κάθε δείγμα μασήθηκε για 30 μασητικούς κύκλους. Όλα τα δείγματα που χρησιμοποιήθηκαν είχαν βάρος περίπου 1,45gr. Ζυγίζονταν και φυλάσσονταν σε πλαστικές σακούλες που έκλειναν ερμητικά. Η θερμοκρασία περιβάλλοντος ήταν $22 \pm 2^\circ \text{C}$ και η υγρασία $50 \pm 10\%$ σε όλη τη διάρκεια της πειραματικής διαδικασίας.

Η ρευστότητα των διαφόρων τύπων μαστίχας μετρήθηκε σύμφωνα με τη μέθοδο που προτείνεται στην προδιαγραφή της ADA No 19 για τα ελαστομερή υλικά²⁸. Η ρευστότητα μετρήθηκε με τη συμπίεση των δειγμάτων μαστίχας ανάμεσα σε δύο πλάκες από ειδικό αντικολλητικό υλικό (PTFE, $d=30\text{cm}$) με βάρος 7,5Kgr για 1min (Εικ. 1). Έτσι για κάθε

δείγμα μασημένης μαστίχας προέκυψε ένας δίσκος. Από κάθε δίσκο λήφθηκε δυσδιάστατη εικόνα με ψηφιακή κάμερα (Connectix, Quick Cam) χρησιμοποιώντας ανάλυση 640x480 και βάθος χρώματος 16bit. Πριν την αποθήκευση των εικόνων ως bmp φακέλων στον ηλεκτρονικό υπολογιστή, έγινε μείωση του βάθους χρώματος στο 1bit (μαύρο - άσπρο), για να μειωθεί ο θόρυβος και να φαίνονται με ευκρίνεια τα όρια της μαστίχας. Όλες οι μετρήσεις έγιναν σε μία συνεδρία για να υπάρχει η ίδια μεταχείριση για όλα τα δείγματα. Οι αποθηκευμένες εικόνες έπειτα αναλύθηκαν με τη βοήθεια ειδικού προγράμματος στον ηλεκτρονικό υπολογιστή (G.U.M.S, Graphic Unbiased Measurement System © J.F. Prinz, 1997) και υπολογίστηκε το εμβαδόν των δίσκων σε pixels. Με τη βοήθεια αντικειμένου γνωστού εμβαδού υπολογίστηκε το εμβαδόν των δίσκων σε cm^2 . Το εμβαδόν των δίσκων σε cm^2 αποτελούσε τις ενδείξεις της ρευστότητας των δειγμάτων των διαφόρων τύπων μαστίχας μετά τη μάσηση.

Το ιξώδες υπολογίστηκε βάσει του μαθηματικού τύπου της υδροδυναμικής²⁹:

$$\eta = \frac{8FtV^2}{3\pi^3R^8}$$



Εικ. 1. Η ιδιοκατασκευή που χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της ρευστότητας.

Πίνακας 2. Πυκνότητες των υλικών που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη	
Μαστίχα	Πυκνότητα (d)
Elma-f *	1,28
Elma-s **	1,35
Dentine-ice	1,24
Freedent	1,17
Wrigleys Double Mint	1,26
Φυσική μαστίχα Χίου	1,06
Κερί παραφίνης	1,00

* χωρίς ζάχαρη ** με ζάχαρη

όπου: F = Βάρος σε N (Newton) (στην παρούσα μελέτη 7,5Kgr = 73,575N), t = χρόνος εφαρμογής βάρους 60sec, V = όγκος μαστίχας σε m³, R = ακτίνα δίσκου μαστίχας σε m.

Για να υπολογιστεί ο όγκος μαστίχας γνωστής μάζας είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε την πυκνότητα (d) της μαστίχας. Η πυκνότητα υπολογίστηκε βάσει της αρχής του Αρχιμήδη:

$$d = \frac{B_a}{B_a - B_v}$$

όπου: B_a = Βάρος μαστίχας (gr) στον αέρα, B_v = Βάρος μαστίχας (gr) στο νερό.

Στον πίνακα 2 φαίνονται οι πυκνότητες των μαστιχών που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη.

Βάσει λοιπόν του παραπάνω τύπου υπολογίστηκε το ιξώδες των δειγμάτων όλων των τύπων της μασημένης μαστίχας σε pa.sec.

ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Το εμβαδόν των δίσκων (cm²) όλων των δειγμάτων αποτέλεσε την εκτίμηση της ρευστότητας των διάφορων τύπων μασημένης μαστίχας και μαζί με την εκτίμηση του ιξώδους έδωσαν την συνολική εκτίμηση των μεταβολών που υφίσταται η ιξωδοελαστικότητα της μαστίχας με τη μάζηση.

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS (v. 8.0, SPSS Inc., 1989-1997).

Το πείραμα θεωρήθηκε ως παραγοντικό («μαστίχα» x «άτομο»), με πειραματική μονάδα το κάθε δείγμα μαστίχας. Τα επίπεδα του κάθε παράγοντα ήταν: «άτομο»=12 και «μαστίχες»=7. Για κάθε συνδυασμό των επιπέδων των παραγόντων έχουμε 3 επαναλήψεις. Σύνολο 252 παρατηρήσεις.

Εφαρμόστηκε η Ανάλυση Διακύμανσης Δύο Παραγόντων με όριο εμπιστοσύνης 5%.

Ελέγχθηκε κατ' αρχάς αν η μάζηση επηρεάστηκε από το μεγάλο αριθμό των επαναλήψεων. Αποδείχτηκε ότι με τον τρόπο που σχεδιάστηκε το πείραμα (πλήρως τυχαιοποιημένο παραγοντικό σχέδιο) δεν βρέθηκαν διαφορές από δείγμα σε δείγμα και ούτε αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ατόμων και των μαστιχών. Εξετάστηκε η κύρια επίδραση και η αλληλεπίδραση των σταθερών παραγόντων «μαστίχα (G)» «άτομο (S)» στις εξαρτημένες μεταβλητές «ρευστότητα - εμβαδόν δίσκων (A)» και «ιξώδες (η)».

Όσον αφορά στη μεταβλητή «ρευστότητα (A)» βρέθηκε ότι υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές από άτομο σε άτομο (p=0,00) και από μαστίχα σε μαστίχα (p=0,00).

Ανιχνεύτηκε όμως και αλληλεπίδραση δεύτερης τάξης «άτομο*μαστίχα (S*G)» (p=0,00). Οι κύριες αυτές επιδράσεις αλλά και η αλληλεπίδραση επηρέασαν το 86% των περιπτώσεων (R²=0,86).

Η αλληλεπίδραση δεύτερης τάξης «άτομο*μαστίχα (S*G)» ελέγχθηκε περαιτέρω ως προς δύο κατευθύνσεις: για κάθε άτομο ελέγχθηκαν όλοι οι συνδυασμοί των μαστιχών και για κάθε μαστίχα όλοι οι συνδυασμοί των ατόμων. Οι έλεγχοι αυτοί έγιναν με έλεγχο t κατανομής ανεξαρτήτων δειγμάτων σε όριο εμπιστοσύνης 0,05/αριθμός παρατηρήσεων κάθε φορά. Όλα τα άτομα βρέθηκαν να έχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους σε όλες τις μαστίχες. Οι μαστίχες Elma χωρίς ζάχαρη και φυσική μαστίχα της Χίου αποτέλεσαν μία ομάδα όπου δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους σε όλα τα άτομα, όπως επίσης και οι Dentine-ice με τη Freedent αποτέλεσαν μία δεύτερη ομάδα όπου δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Ανιχνεύτηκαν στατιστικά σημαντικές

διαφορές μεταξύ των δύο αυτών ομάδων. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ατόμων για την Elma με ζάχαρη και την Wrigleys Double Mint. Η παραφίνη παρουσίασε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ατόμων.

Όσον αφορά στη μεταβλητή «ιξώδες (η)» βρέθηκε ότι υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές από άτομο σε άτομο ($p=0,00$) και από μαστίχα σε μαστίχα ($p=0,00$). Ανιχνεύτηκε και αλληλεπίδραση δεύτερης τάξης «άτομο*μαστίχα (S*G)» ($p=0,00$). Οι κύριες αυτές επιδράσεις αλλά και η αλληλεπίδραση επηρέασαν το 86% των περιπτώσεων ($R^2=0,88$).

Η αλληλεπίδραση «άτομο*μαστίχα (S*G)» ελέγχθηκε ως προς δύο κατευθύνσεις: για κάθε άτομο ελέγχθηκαν όλοι οι συνδυασμοί των μαστιχών και για κάθε μαστίχα όλοι οι συνδυασμοί των ατόμων. Οι έλεγχοι αυτοί έγιναν με έλεγχο t κατανομής ανεξαρτήτων δειγμάτων με όριο εμπιστοσύνης 0,05/αριθμός παρατηρήσεων κατά περίπτωση. Όλα τα άτομα βρέθηκαν να έχουν διαφορές μεταξύ τους σε όλες τις μαστίχες. Οι μαστίχες Elma χωρίς ζάχαρη και φυσική μαστίχα της Χίου αποτέλεσαν μία ομάδα, όπου δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ατόμων. Το ίδιο παρατηρήθηκε και για τη Dentine-ice και τη Freedent. Ανιχνεύτηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων αυτών. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ατόμων για την Elma με ζάχαρη και την παραφίνη, αλλά όχι για τη Wrigleys Double Mint. Στον πίνακα 3 φαίνεται η σειρά κατάταξης της ρευστό-

τητας, του ιξώδους και της πυκνότητας από τη μεγαλύτερη προς τη μικρότερη των μέσων όρων των δειγμάτων του κάθε τύπου μασημένης μαστίχας. Από τον πίνακα αυτό φαίνεται η σχέση μεταξύ των δύο μεταβλητών, η φύση της οποίας προσδιορίστηκε με γραμμική παλινδρόμηση και συσχέτιση (όριο εμπιστοσύνης 5%).

Ο συντελεστής γραμμικής συσχέτισης βρέθηκε υψηλός και αρνητικός (βαθμός έντασης = -0,94). Δηλαδή, όσο μεγαλώνει η ρευστότητα, μειώνεται το ιξώδες.

Το γραμμικό μοντέλο που προσδιορίστηκε για όλες τις μαστίχες είναι:

$$\text{Log } \eta = 14,878 + (-0,94) * \text{ρευστότητα} \\ (\text{εμβαδόν σε cm}^2)$$

$$p=0,00 \quad R=0,94 \quad R^2=0,89$$

Για την ολοκλήρωση της ανάλυσης των αποτελεσμάτων, επειδή η ρευστότητα και το ιξώδες αποτελούν συνάρτηση του βάρους, ελέγχθηκε η διαφορά των αρχικών βαρών των δειγμάτων όλων των μαστιχών με τα βάρη που καταγράφηκαν μετά τη μάσηση. Στον πίνακα 4 φαίνονται οι διαφορές των μέσων όρων των αρχικών βαρών και των τελικών μετά τη μάσηση. Οι μέσοι όροι των μαστιχών μετά τη μάσηση έχουν στατιστικές σημαντικές διαφορές μεταξύ τους.

Τέλος εξετάστηκε εάν ο παράγοντας ηλικία επέδρασε στη ρευστότητα και στο ιξώδες.

Η Ανάλυση Διακύμανσης (όριο εμπιστοσύνης 5%) έδειξε ότι ο παράγοντας ηλικία επηρεάζει τη ρευστότητα και το ιξώδες ($p=0,00$), αλλά σε μικρό ποσοστό (0,09%). Δεν υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ ηλικίας και μαστιχών

Πίνακας 3. Σειρά κατάταξης των υλικών σε φυσικά χαρακτηριστικά

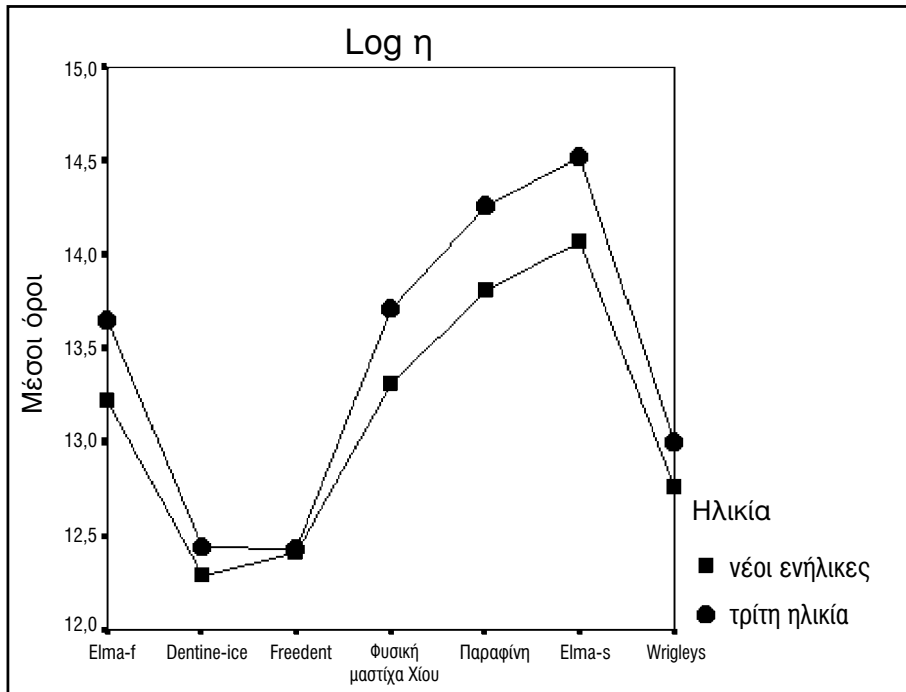
Μαστίχες	Ρευστότητα (cm ²)	Ιξώδες (Log η)	Πυκνότητα (d)
Elma-f *	6 (5,34)	4 (13,43)	2 (1,28)
Elma-s **	7 (3,30)	1 (14,25)	1 (1,35)
Dentine-ice	2 (10,93)	7 (12,36)	4 (1,24)
Freedent	1 (12,01)	6 (12,41)	5 (1,17)
Wrigleys Double Mint	3 (9,18)	5 (12,85)	3 (1,26)
Κερί παραφίνης	5 (5,62)	2 (14,03)	7 (1,00)
Φυσική μαστίχα Χίου	4 (7,49)	3 (13,50)	6 (1,06)

* χωρίς ζάχαρη ** με ζάχαρη

($p=0,47$). Αυτά ισχύουν στο 73% των περιπτώσεων ($R^2=0,731$). Στην εικόνα 2 φαίνεται το προφίλ του ιξώδους μεταξύ των δύο ηλικιακών ομάδων που συμμετείχαν στη μελέτη. Έγιναν επίσης διαγράμματα διασποράς της ρευστότητας και του ιξώδους κατά ηλικιακές ομάδες για να εντοπιστούν καλύτερα οι διαφορές μεταξύ των μαστιχών (Εικ. 3 και 4).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μαστίχα είναι ένα υλικό με ιξωδοελαστική υφή. Η ρευστότητα αποτελεί μία ιδιότητα που σχετίζεται με το ιξώδες κάθε ελαστικού υλικού. Η ρευστότητα έχει άμεση σχέση με το βάρος της μαστίχας μετά τη μάσηση. Το τελικό τους βάρος είναι συνάρτηση της ζάχαρης ή των γλυκαντικών που έχουν απομακρυνθεί με τη μάσηση, αλλά και της ποσότητας του σάλιου που εγκλωβίζεται σε αυτήν. Εξαρτάται επίσης από τον τύπο μάσησης του κάθε ατόμου και τα υπόλοιπα φυσικά χαρακτηριστικά, όπως γεύση και υφή. Οι μαστίχες που είναι σε μορφή κουφέτου, όπως οι δύο Elma και η Dentine-ice, χάνουν περισσότερο βάρος από εκείνες που είναι σε μορφή ράβδου ή φύλλου, και



Εικ. 2. Προφίλ ιξώδους των δύο ηλικιακών ομάδων.

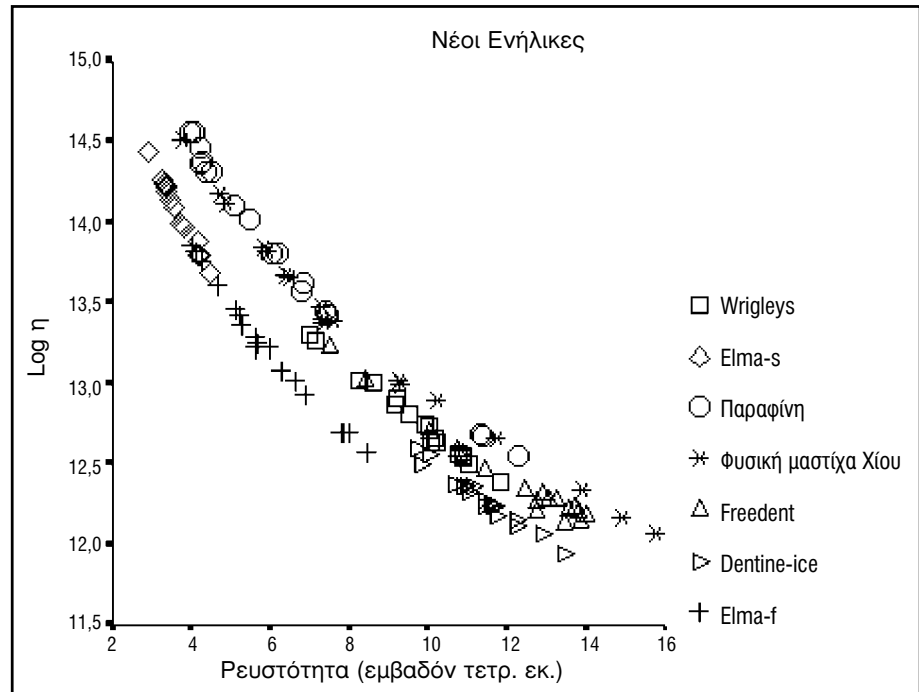
μάλιστα η Elma χωρίς ζάχαρη η οποία έχει και μεγάλη περιεκτικότητα σε ξυλιτόλη στο περίβλημά της. Η παραφίνη και η φυσική μαστίχα Χίου επειδή δεν έχουν ζάχαρη ή γλυκαντικό δεν χάνουν βάρος, αντίθετα εγκλωβίζουν σάλιο και το βάρος τους αυξάνεται. Παρατηρήθηκε ότι οι μαστίχες Elma χωρίς ζάχαρη και φυσική μαστίχα της Χίου, λόγω της φυσικής ρητίνης, ομαδοποιήθηκαν. Από τις συνθετικές τσίχλες η Dentine-ice και η Freedent ομαδοποιήθηκαν, όπως ήταν αναμενόμενο, μιας και οι δύο είναι συνθετικές μαστίχες χωρίς ζάχαρη. Είδαμε ότι η διαφορετική μορφή τους και το διαφορετικό περίβλη-

Πίνακας 4. Μέσοι όροι του βάρους (αρχικού, τελικού) των μαστιχών και η διαφορά βάρους μετά τη μάσηση			
Μαστίχες	Αρχικό βάρος	Τελικό βάρος	Διαφορά βάρους
Elma-f *	1,3305	0,9122	0,4183
Elma-s **	1,3456	0,9856	0,3600
Dentine-ice	1,4383	1,1560	0,2823
Freedent	1,4652	1,3872	0,0780
Wrigleys Double Mint	1,4829	1,4529	0,0300
Κερί παραφίνης	1,4949	1,5051	+0,0102
Φυσική μαστίχα Χίου	1,4965	1,5243	+0,0278

* χωρίς ζάχαρη ** με ζάχαρη

μα, η Dentine-ice με σκληρό περίβλημα από γλυκαντικά και η Freedent με περίβλημα σκόνης από γλυκαντικά δεν επηρέασαν τη ρευστότητα σε σημείο να ανιχνευτούν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους. Αντίθετα η Elma χωρίς ζάχαρη, αν και τσίχλα, διαφοροποιήθηκε από τις άλλες δύο χωρίς ζάχαρη τσίχλες επειδή περιέχει φυσική μαστίχα. Από τα διαγράμματα διασποράς, δηλαδή τις εικόνες 3 και 4, βλέπουμε ότι η Elma χωρίς ζάχαρη έχει υψηλότερο ιξώδες και μικρότερη ρευστότητα, η οποία δεν οφείλεται μόνο στη μικρό-

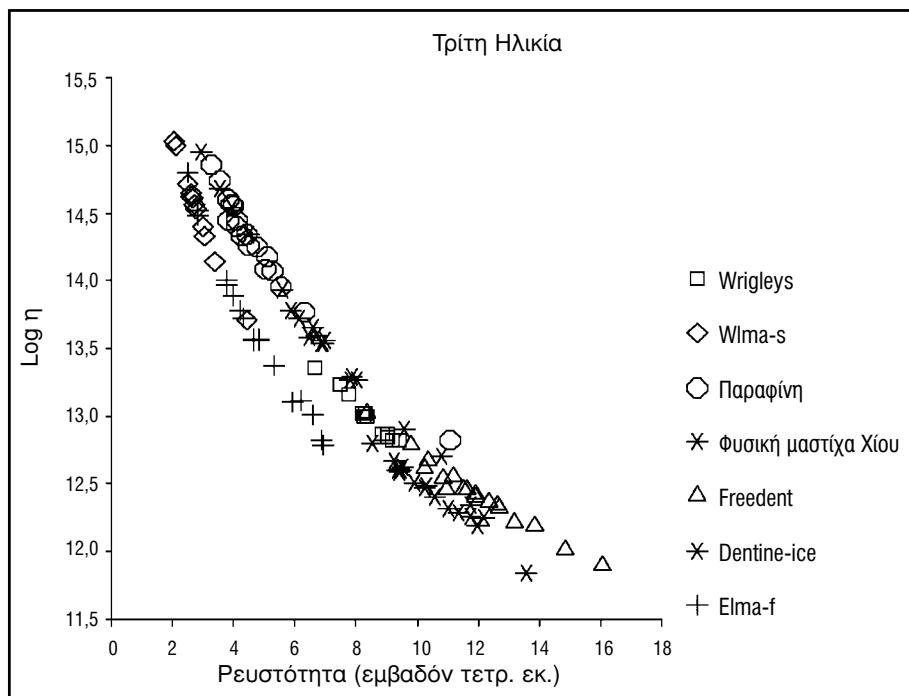
τερη μάζα αλλά στη μεγαλύτερη πυκνότητα που έχει σε σχέση με τις άλλες δύο μαστίχες χωρίς ζάχαρη. Η αίσθηση που έχουν τα άτομα που έχουν μασήσει και τις τρεις μαστίχες είναι ότι έχουν διαφορετική υφή κατά τη μάσηση, η Elma είναι σκληρότερη και δεν απλώνει εύκολα σε σχέση με τις άλλες δύο. Καμία από τις μαστίχες που χρησιμοποιήθηκαν δεν κολλούσε στα δόντια, είτε τεχνητά είτε φυσικά. Η Elma χωρίς ζάχαρη λοιπόν φαίνεται να υπερτερεί σε σχέση με τις άλλες δύο συνθετικές μαστίχες χωρίς ζάχαρη. Στατιστικά σημαντικές διαφορές έδωσε και η Elma με ζάχαρη σε όλα τα άτομα που πήραν μέρος στη μελέτη και φυσικά αυτό οφειλόταν στη φυσική μαστίχα Χίου που περιέχει. Δεν ομαδοποιήθηκε όμως με την Elma χωρίς ζάχαρη και τη φυσική μαστίχα Χίου. Αντίθετα, παρουσίασε στατιστικά σημαντικές διαφορές με αυτές, τόσο στη ρευστότητα όσο και στο ιξώδες. Τα άτομα που πήραν μέρος στη μελέτη ανέφεραν ότι ήταν η πιο σκληρή μαστίχα από όλες, δεν άπλωνε καθόλου στο στόμα όταν τα δόντια έρχονταν σε επαφή. Το μεγάλο μειονέκτημα όμως είναι ότι είναι ζαχαρούχα και δεν συνιστάται σε άτομα της τρίτης ηλικίας που έχουν συστηματικά προβλήματα υγείας.



Εικ. 3. Διάγραμμα διασποράς μεταξύ των μαστιχών που μασήθηκαν από νέους ενήλικες.

Η τσίχλα Wrigleys, που ήταν η άλλη ζαχαρούχα μαστίχα, δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ατόμων που μάσησαν τα δείγματα.

Η φυσική μαστίχα Χίου παρουσίασε στατιστικά σημαντικές διαφορές με τις διεθνείς συνθετικές τσίχλες χωρίς ζάχαρη, ομαδοποιήθηκε με την Elma χωρίς ζάχαρη, αλλά η διαφοροποίηση στη υφή που παρουσίασε μεταξύ των διαφόρων τεμαχίων λόγω της φυσικής προέλευσης την καθιστά μη αντιπροσωπευτική. Υπάρχει ανάγκη να σταθεροποιηθεί η υφή των εμπορικών σκευασμάτων της φυσικής μαστίχας Χίου, διότι προς το παρόν το κάθε κομμάτι έχει τις δικές του προδιαγραφές. Η φυσική ρητίνη όμως είναι ένα υλικό σκληρό που έχει μικρή ρευστότητα και δεν απλώνει στα δόντια, έχει υψηλό ιξώδες που δεν επιτρέπει την εύκολη αναδίπλωση μέσα στο στόμα μεταξύ των δοντιών. Αξιολογήθηκε διαμέσου της Elma με ζάχαρη, αφού στους 30 μασητικούς κύκλους όλο το ζαχαρούχο περίβλημα είχε λιώσει και είχε απομείνει μόνο η βάση της ρητίνης. Ήταν και η μόνη μαστίχα η οποία παρουσίασε συνοχή και μικρές αποκλίσεις στις τιμές της ρευστότητας και του ιξώδους. Το βάρος επίσης παρουσίασε



Εικ. 4. Διάγραμμα διασποράς μεταξύ των μαστιχών που μασήθηκαν από άτομα τρίτης ηλικίας.

μικρές μη σημαντικές αυξομειώσεις πράγμα το οποίο υπονοεί ότι λόγω του υψηλού ιξώδους, της υψηλής πυκνότητας και της μικρής ρευστότητας, δεν εγκλωβίζει μεγάλη ποσότητα σάλιου. Πιθανόν να είναι το σκληρό ζαχαρούχο περιβλήμα το οποίο προστατεύει τη φυσική μαστίχα της Χίου από τις περιβαλλοντικές συνθήκες. Δείχνει όμως ότι η βάση αυτή της ρητίνης είναι ένα σταθερό υλικό που μπορεί να ανιχνεύσει διαφορές ανάμεσα σε άτομα που ανήκουν σε διαφορετικές ομάδες οδοντικής κατάστασης και ηλικίας.

Στις εικόνες 3 και 4 φαίνεται πόσο μεγάλη συνοχή παρουσιάζουν οι τιμές της ρευστότητας και του ιξώδους και πόσο μικρή διαφοροποίηση υπάρχει μεταξύ των ατόμων και στις δύο ηλικιακές ομάδες.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η τρίτη ηλικία, που παρουσιάζει μεγάλη συνοχή παρόλο το ευρύ φάσμα οδοντικής κατάστασης. Παρατηρώντας την εικόνα 2, βλέπουμε ότι υπάρχει μία διαφοροποίηση στο ιξώδες των δειγμάτων της μαστίχας μετά τη μάσηση μεταξύ των ατόμων της τρίτης ηλικίας και των νέων ενοδόντων. Η μεγαλύτερη απόκλιση παρουσιάστηκε στην Elma με ζάχαρη, στην ουσία τη σταθερή βάση της φυσικής μαστί-

χας Χίου, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στο ότι εγκλωβίζεται λιγότερο σάλιο και πιθανώς και πιο αργό μάσημα. Η Freedent είναι η ευκολότερη από όλες, δεν παρουσιάζει διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων. Η απόκλιση είναι επίσης μεγαλύτερη στην Elma χωρίς ζάχαρη σε σχέση με τις υπόλοιπες διεθνείς συνθετικές μαστίχες. Στην εικόνα αυτή φαίνεται επίσης καθαρά ότι η βάση της φυσικής μαστίχας Χίου (Elma-s) έχει υψηλότερο ιξώδες από το κέρι της παραφίνης. Και τα δύο αυτά υλικά εμφανίζουν διακριτά τις διαφορές ανάμεσα στα άτομα

των δύο ομάδων, αλλά η βάση της φυσικής μαστίχας της Χίου υπερτερεί στο γεγονός ότι επειδή έχει μεγαλύτερη πυκνότητα χρειάζεται μικρότερος όγκος υλικού να μασηθεί και μπορεί πιο εύκολα να ελεγχθεί στο στόμα από άτομα που φέρουν κινητές προσθετικές συσκευές.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Οι μαστίχες που κυκλοφορούν στο εμπόριο παρουσιάζουν διαφορές στην ιξωδοελαστικότητά τους, οι οποίες οφείλονται στη διαφορετική πυκνότητά τους, στη διαφορετική ρευστότητα, αλλά και στο διαφορετικό ιξώδες.

2. Η ιξωδοελαστικότητα επηρεάζεται και από τη διαδικασία της μάσησης. Από το ποσό του σάλιου που εγκλωβίζεται στη μάζα κατά τη διάρκεια της μάσησης που είναι συνάρτηση της πυκνότητας του υλικού και της ρευστότητας, αλλά και το ποσοστό των γλυκαντικών και της ζάχαρης που διαλύονται κατά τη μάσηση.

3. Η ιξωδοελαστικότητα επηρεάζεται επίσης και από την ηλικία των ατόμων.

4. Η Elma χωρίς ζάχαρη διαφοροποιήθηκε σε σχέση με τις υπόλοιπες εμπορικές συνθετικές μαστίχες ως προς τη ρευστότητα και το

ιξώδες, δείχνοντας στατιστικές σημαντικές διαφορές μεταξύ των ηλικιακών ομάδων όσο και μεταξύ των ατόμων που ανήκαν στην ίδια ομάδα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι περιέχει φυσική μαστίχα.

5. Η βάση της φυσικής μαστίχας Χίου που απομένει μετά την απομάκρυνση του ζαχαρούχου περιβλήματος της παραδοσιακής Elma με ζάχαρη παρουσίασε τις μεγαλύτερες διαφορές μεταξύ των ατόμων, ενώ είχε και το πλεονέκτημα της μεγαλύτερης συνοχής και σταθερότητας.

6. Η φυσική μαστίχα Χίου, όπως σήμερα κυκλοφορεί ως εμπορικό σκεύασμα, εμφανίζει μεγάλη ποικιλομορφία στην πυκνότητα, στη ρευστότητα και στο ιξώδες.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Οι συγγραφείς εκφράζουν τις ευχαριστίες τους στο Υπουργείο Αιγαίου, το οποίο χρηματοδότησε την έρευνα αυτή (ΑΠ: ΔΠΑ/Φ.229.4/11543/97).

SUMMARY

ANASTASSIADOU V., SIOVAS S.

MODULATION OF CHEWING RHYTHMS TO CHANGES IN VISCOELASTICITY OF CHEWING GUMS IN PEOPLE WITH DIFFERENT AGE AND DENTAL STATUS

STOMATOLOGIA 2002,59(1): 39-49

Viscoelasticity is a fundamental physical characteristic of food texture. Rheological changes in terms of consistency and viscosity could be evaluated to provide useful information about the modulation of chewing. Chewing gums have a special place as test foods and have been used as such for years. Six commercially available chewing gums were used to assess human "subjects" response to gum of different rheological characteristics. Parafin wax was used as a control material. Six elderly subjects presenting a wide range of dental status and six dentate younger adults, all

living independently participated in the study. A simple bench test for measuring the consistency of chewed gum samples was used for the evaluation of viscoelastic changes during chewing. Data revealed patterns of relationships between the rheological characteristics of various gums and the modulation of chewing in people from different age groups. This study established a simple non-invasive test requiring no special equipment. It offers a valuable key for evaluating rheological changes in chewed pieces of gums from different sources. It was validated for describing main effects and interaction of different factors related to rheological changes and chewing behaviour in subjects with different age and dental status.

KEY WORDS: Viscoelasticity, Rheology, Chewing gums, Mastication.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. HEATH MR, ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΔΟΥ Β. Μάσηση, το θεμελιώδες αντανακλαστικό που προσφέρει ευχαρίστηση και η συμβολή της μαστίχας στη μελέτη της. Μαστίχα της Χίου. Παράδοση και Σύγχρονες Πρακτικές. Διεθνές Συμπόσιο, 3-5 Οκτωβρίου 1997, Υπουργείο Αιγαίου, 1997: 39-51
2. BATES JF, STAFFORD GD, HARRISON A. Masticatory function. A review of the literature II. Speed of movement, rate of chewing and forces developed in chewing. *J Oral Rehabil* 1975,2: 349-361
3. BATES JF, STAFFORD GD, HARRISON A. Masticatory function. A review of the Literature III. Masticatory Performance and Efficiency. *J Oral Rehabil* 1976,3: 57-67
4. AGRAWAL KR, LUCAS PW, PRINZ JF, BRUCE IC. Mechanical properties of foods responsible for resisting food breakdown in human mouth. *Arch Oral Biol* 1997,42: 1-9
5. HYDE RJ, WITHERLY SA. Dynamic contrast: a sensory contribution to palatability. *Appetite* 1993,21: 1-16
6. MIOCHE L, BOURDIOL P, MARTIN JF, NOEL Y. Variations in human masseter and temporalis muscle activity related to food texture during free and side-imposed mastication. *Arch Oral Biol* 1999,44: 1005-1012
7. DREWNOWSKI A. Taste preferences and food intake. *An Ren Nutr* 1997,17: 237-253

8. TEPPER BJ, NURSE RJ. Prop taster status is related to fat perception and preference. *Ann N Y Acad Sci* 1998,855: 802-804
9. ROLLS BJ, Mac DERMO HTM. Effects of age on sensory-specific satiety. *Am J Clin Nutr* 1991,54: 988-1006
10. BISHOP B, PLESH O, Mac CALL WD. Effects of chewing frequency and bolus hardness on Human Incisor Trajectory and Masseter Muscle Activity. *Arch Oral Biol* 1990,35: 311-318
11. KAZAZOGLU E, HEATH MR, MULLER F. A simple test for determination of the preferred chewing side. *J Oral Rehabil* 1994,21: 723-724
12. KLINEBERG I. Occlusion; Principles and Assessment. 2nd ed. *John Wright, Oxford*, 1993: 19-47
13. LUND JP, OLSSON KA. The importance of reflexes and their control during jaw movement. *J Trends in Neuroscience* 1983,6: 458-463
14. PROSCHEL P, HOFFMAN M. Frontal chewing patterns of the incisor point and their dependence on resistance of food and type of occlusion. *J Prosthet Dent* 1988,59: 617-624
15. LIEDBERG B, ÖWALL B. Oral bolus kneading and shaping measured with chewing Gum. *Dysphagia* 1995,10: 101-106
16. EDGAR WM, O'MULLANE DM (Ed). Saliva and Dental Health. 2nd ed. *British Dental Association, London*, 1996: 27-41
17. ROSENHEIK M, MACPHERSON LMD, DAWEST C. The effects of chewing-gum stick size and duration of chewing on salivary flow rate and sucrose. *Arch Oral Biol* 1993,38: 885-891
18. CHRISTENSEN LV, RADUE JT. Lateral preference in mastication. A feasibility study. *J Oral Rehabil* 1985,12:421-427
19. ANASTASSIADOU V. The evaluation of physical properties of chewing gums as test foods or the study of mastication. *MSc Thesis, University of London*, 1997
20. MATSUI Y, OHNO K, MICHII K, HATA H, YAMAGATA K, OHTSUKA S. The evaluation of masticatory function with low adhesive colour-developing chewing gums. *J Oral Rehabil* 1996,23: 251-256
21. PLESH O, BISHOP B, Mac CALL W. Effect of gum hardness on chewing pattern. *J Experimental Neurology* 1986,92: 502-512
22. PLESH O, BISHOP B, Mac CALL W. Mandibular movements and jaw muscles; activity while voluntarily chewing at different rates. *J Experimental Neurology* 1987,98: 285-300
23. PLESH O, BISHOP B, Mac CALL WD Jr. Comparison of automatic and voluntary chewing patterns and performance. *J Experimental Neurology* 1988,99: 326-341
24. PLESH O, BISHOP B, Mac CALL WD Jr. Effects of chewing frequency and bolus hardness on human incisor trajectory and masseter muscle activity. *Arch Oral Biol* 1990,35: 311-318
25. PLESH O, BISHOP B, Mac CALL WD Jr. Kinematics of jaw movements during chewing at different frequencies. *J Biomechanics* 1993,26: 243-250
26. PLESH O, BISHOP B, Mac CALL W. Patterns of jaw muscle activity during voluntary chewing. *J Oral Rehabil* 1996,23: 262-269
27. SHEPHARD DA. The 1975 Declaration of Helsinki and consent. *Can Med Assoc J* 1976,118: 1191-1192
28. ADA. Specification No 19 for elastomeric materials. Reports of Councils and Bureaus. *JADA* 1977,94: 733-741
29. BRADEN M. Viscosity and consistency of impression rubbers. *J Dent Res* 1967,46: 429-433

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

Βασιλική Αναστασιάδου

Επίκουρη Καθηγήτρια

Εργαστήριο Οδοντικής και Ανωτέρας Προσθητικής
Οδοντιατρικό Τμήμα

Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

540 06 ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ