

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών

20
19

ΤΟΜΟΣ 69,
ΤΕΥΧΟΣ 3,
ΙΟΥΛΙΟΣ,
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ,
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ

ISSN: 1792 - 0256



ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ	10
ΑΡΘΡΟ ΕΙΔΙΚΟΥ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ	19
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ	24
ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ	35

Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens

REVIEW ARTICLE	10
ARTICLE OF SPECIAL INTEREST	19
RESEARCH STUDY	24
CASE REPORT	35

20
19

ΤΟΜΟΣ 69,
ΤΕΥΧΟΣ 3,
ΙΟΥΛΙΟΣ,
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ,
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ

Δελτίο

Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΜΕ ΕΘΝΙΚΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ
ΦΕΚ 19/16-1-1985, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ

Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
ΑΘΗΝΩΝ - ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΠΑΙΔΩΝ
«Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

PUBLISHED BY:

ZITA
MEDICAL
MANAGEMENT

ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.

Ομήρου 29, Πέτα Σαρωνικού
+30 22994 40962,
E - mail: g.kouloumpis@
zitamanagement.com

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Χριστίνα Κανακά - Gantenbein

ΕΠΙΤΙΜΟΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Γεώργιος Π. Χρούσος

ΑΝ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Μαρία Θεοδωρίδου

ΕΠΙΤΙΜΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χρήστος Καττάμης
Ελευθερία Ρώμα

Βασιλική Συριοπούλου
Χρύσα Τζουμάκα-Μπακούλα

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Ευαγγελία Χαρμανδάρη
Αντώνης Καττάμης
Σουλτάνα Σιαχανίδου
Βασιλική Σπούλου
Αθανάσιος Μίχος
Αθανάσιος Καδίτης
Μαρία-Ροζέ Πονς Ροντριγκεθ
Δέσποινα Μπριάντα

Παναγιώτα Περβανίδου
Μαρία Μοσχόβη
Φλώρα Μπακοπούλου
Εμμανουήλ Ζουμάκης
Χρήστος Γιαπιτζάκης
Αδαμαντία Μαλλιαρού
Ειρήνη Ορφανού
Αθανασία Λουρίδα

Αλεξάνδρα Παπαδοπούλου
Ευαγγελία Λυκοπούλου
Θεώνη Πετροπούλου
Αικατερίνη Σαλαβούρα
Αντίνα Σάντου
Άννα Σκιαθίτου
Ευανθία Μπότσα
Ελισάβετ Γεωργιάδου

ΔΙΕΘΝΗΣ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΟΥ «ΔΕΛΤΙΟΥ Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝ. ΑΘΗΝΩΝ»

1. Stylianos Antonarakis (Γενεύη, Ελβετία)
2. Alexis Arzimanoglou (Λυόν, Γαλλία)
3. Peter Bader (Φρανκφούρτη, Μείν, Γερμανία)
4. Tadej Battelino (Λουμπλιάνα, Σλοβενία)
5. Margherita Bonamico (Ρώμη, Ιταλία)
6. Athos Busvaros (Βοστώνη, Μασαχουσέτη, ΗΠΑ)
7. Claudia Chiriboga (Νέα Υόρκη, ΗΠΑ)
8. George Coukos (Φιλαδέλφεια, ΗΠΑ)
9. Basil Daras (Βοστώνη, ΗΠΑ)
10. Raif Geha (Βοστώνη, ΗΠΑ)
11. Donald Greydanus (Μίτσιγκαν, ΗΠΑ)
12. Stella Kourembanas (Ανόβερο, Γερμανία)

13. Olga Kordonouri (Ανόβερο, Γερμανία)
14. Hugo Lagercrantz (Στοκχόλμη, Σουηδία)
15. Maria New (Νέα Υόρκη, ΗΠΑ)
16. Constantine Stratakis (Βηθεσδά, ΗΠΑ)
17. Charalambos Pothoulakis (Λος Άντζελες, ΗΠΑ)
18. Manuel Roig (Βαρκελώνη, Ισπανία)
19. Dimitrios Spentzos (Βοστώνη, ΗΠΑ)
20. Thomas Walsh (Βηθεσδά, ΗΠΑ)
21. Michael Wessels (Βοστώνη, ΗΠΑ)
22. Theoklis Zautis (Φιλαδέλφεια, ΗΠΑ)
23. Stergios Zacharoulis (Σάτον, Ηνωμένο Βασίλειο)
24. Mary Zupanc (Γουϊσκόνσιν, ΗΠΑ)

ΙΔΡΥΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΧΩΡΕΜΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Χωρέμης (1954 - 1965)
Ν. Ματσaniώτης (1966 - 1993)
Χ. Καττάμης (1994-1998)

Α. Μεταξωτού (1999 - 2000)
Γ. Χρούσος (2001-2018)
Χ. Κανακά - Gantenbein (2019-)

Εικόνα εξωφύλλου: Αρχαίο
ελληνικό άγαλμα με τίτλο «Statue
of a Child», 200 - 300 μ.Χ., ύψος
33,02 cm, έκθεμα στο μουσείο «Los
Angeles County Museum of Art»

Οι εργασίες που υποβάλλονται προς κρίση για δημοσίευση να αποστέλλονται
στην ηλεκτρονική διεύθυνση annalsofclinicalpediatrics@gmail.com

ΕΤΗΣΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΗ: ΓΙΑΤΡΟΙ 30€, ΦΟΙΤΗΤΕΣ 20€, ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΥΠΡΟ 30€

Παρακαλούνται οι κ.κ. συνδρομητές να στέλνουν τη συνδρομή τους στη Διευθύντρια-
Καθηγήτρια Χριστίνα Κανακά-Gantenbein - Α Π.Κ.Π.Α. - Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»,
Γουδή, 11527 Αθήνα, τηλ. 210-7473121

20
19

VOLUME 69,
ISSUE 3,
JULY,
AUGUST,
SEPTEMBER

Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens

THREEMONTHLY NATIONAL CERTIFIED SCIENTIFIC JOURNAL
GREEK OFFICIAL JOURNAL 19/16 - 1 - 1985, "AGHIA SOPHIA" CHILDREN'S HOSPITAL

OWNER

FIRST DEPARTMENT
OF PAEDIATRICS, ATHENS
UNIVERSITY - «AGHIA
SOPHIA» CHILDREN'S
HOSPITAL, ATHENS,
GREECE

PUBLISHED BY:

ZITA
MEDICAL
MANAGEMENT

ZITA MEDICAL

MANAGEMENT S.A.

Omirou 29, Peta Saronikou
+30 22994 40962,
E - mail: g.kouloumpis@
zitamanagement.com

EDITOR-IN-CHIEF

Christina Kanaka-Gantenbein

HONORARY EDITOR-IN-CHIEF

George P. Chrousos

ASSOCIATE CHIEF EDITOR

Maria Theodoridou

HONORARY EDITORS

Christos Kattamis
Eleftheria Roma
Vasiliki Syriopoulou
Chrysa Tzoumaka-Bakoula

EDITORIAL BOARD

Evagelia Charmandari	Panagiota Pervanidou	Alexandra Papadopoulou
Antonis Kattamis	Maria Moschovi	Evagelia Lykopoulou
Sultana Siahaniidou	Flora Bacopoulou	Theoni Petropoulou
Vasiliki Spoulou	Emmanouil Zoumakis	Catherine Salavoura
Athanasios Michos	Christos Yapijakis	Antina Sandou
Athanasios Kaditis	Adamandia Malliarou	Anna Skiathitou
Maria-Roze Pons Rodrigeth	Eirini Orfanou	Evanthia Botsa
Despina Briana	Athanasia Lourida	Elisavet Georgiadou

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD FOR "ANNALES OF CLINICAL PAEDIATRICS"

- | | |
|--|---|
| 1. Stylianos Antonarakis (Geneva, Switzerland) | 14. Hugo Lagercrantz (Stocholm, Sweden) |
| 2. Alexis Arzimanoglou (Lyon, France) | 15. Maria New (New York, USA) |
| 3. Peter Bader (Frankfurt, Main, Germany) | 16. Constantine Stratakis (Bethesda, USA) |
| 4. Tadej Battelino (Ljubljana, Slovenia) | 17. Charalambos Pothoulakis (Los Angeles, USA) |
| 5. Margherita Bonamico (Rome, Italy) | 18. Manuel Roig (Barcelona, Spain) |
| 6. Athos Busvaros (Boston, Massachusetts, USA) | 19. Dimitrios Spentzos (Boston, USA) |
| 7. Claudia Chiriboga (New York, USA) | 20. Thomas Walsh (Bethesda, USA) |
| 8. George Coukos (Philadelphia, USA) | 21. Michael Wessels (Boston, USA) |
| 9. Basil Daras (Boston, USA) | 22. Theoklis Zaoutis (Philadelphia, USA) |
| 10. Raif Geha (Boston, USA) | 23. Stergios Zacharoulis (Sutton, United Kingdom) |
| 11. Donald Greydanus (Michigan, USA) | 24. Mary Zupanc (Wisconsin, USA) |
| 12. Stella Kourembanas (Hannover, Germany) | |
| 13. Olga Kordonouri (Hannover, Germany) | |

FOUNDER KONSTANTINOS CHOREMIS

EDITORIAL DIRECTORS

K. Choremis (1954 – 1965)	A. Metaxotou (1999 – 2000)
N. Matsaniotis (1966 - 1993)	G. Chrousos (2001 – 2018)
Ch. Kattamis (1994 – 1998)	C. Kanaka – Gantenbein (2019 -)

Cover image: Greek ancient statue
with title «Statue of a Child», Eastern
Mediterranean, 200 - 300 A.D., Height
13 in. (33.02 cm), current location in the
Los Angeles County Museum of Art

Manuscripts for publication should be submitted to the e-mail address:
annalsofclinicalpediatrics@gmail.com

ANNUAL SUBSCRIPTION: DOCTORS 30€, STUDENTS 20€, FOR CYPRUS 30€

The subscribers are requested to send their subscription to Professor Christina Kanaka-Gantenbein, Chairwoman, First Department of Paediatrics, University of Athens - «Aghia Sophia» Children's Hospital, Goudi, 115 27 Athens, Greece, Tel. +30 210-7473121

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το ΔΕΛΤΙΟ Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ εκδίδεται από την ομώνυμη κλινική και έχει ως στόχο την ενημέρωση και επιμόρφωση των παιδιάτρων, καθώς και την αποτύπωση του κλινικού και ερευνητικού έργου που επιτελείται στην κλινική ή σε άλλα κέντρα που ασχολούνται με την υγεία του παιδιού.

Για τον σκοπό αυτό δημοσιεύει:

- 1) Άρθρα σύνταξης.** Σύντομα ανασκοπικά ή ενημερωτικά άρθρα σχετικά με επίκαιρα θέματα, νέες εξελίξεις και σχόλια για εργασίες δημοσιευμένες στον ελληνικό Τύπο.
- 2) Πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες ή κλινικοεργαστηριακές μελέτες.** Έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη και την απολύτως απαραίτητη βιβλιογραφία.
- 3) Ανασκοπήσεις.** Ολοκληρωμένες αναλύσεις παιδιατρικών θεμάτων. Γράφονται από το πολύ δύο συγγραφείς, δεν ξεπερνούν τις 15 - 25 δακτυλογραφημένες σελίδες, έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη και οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν ξεπερνούν τις 70.
- 4) Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις.** Αναφέρονται σε νέα ή σπάνια νοσήματα των οποίων η καταγραφή προσφέρει νέες πληροφορίες και γνώσεις. Έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη, την απολύτως απαραίτητη βιβλιογραφία και υπογράφονται από το πολύ πέντε συγγραφείς.
- 5) Γενικά θέματα** που έχουν σχέση με την υγεία του παιδιού και της οικογένειας, όπως και θέματα πρακτικής εκπαίδευσης και οργάνωσης υπηρεσιών.
- 6) Επίκαιρα θέματα.** Σύντομη περιγραφή, ενημέρωση νέων απόψεων και τάσεων σε συγκεκριμένα θέματα, με βιβλιογραφία.

Οι υποβαλλόμενες εργασίες πρέπει να συνοδεύονται από επιστολή στην οποία όλοι οι συγγραφείς δηλώνουν ότι: α) συμφωνούν με τις παρούσες «οδηγίες προς τους συγγραφείς», β) συμφωνούν να υποβάλλουν το άρθρο αυτό στο Δελτίο Παιδιατρικής, γ) όλοι οι συγγραφείς συμμετείχαν σε όλες τις φάσεις της εργασίας αυτής κατά τρόπο ουσιαστικό, δ) το άρθρο δεν δημοσιεύτηκε, ούτε θα δημοσιευτεί εν όλω ή εν μέρει σε άλλο έντυπο, μέχρι να ολοκληρωθεί η κρίση του στο Δελτίο Παιδιατρικής, ε) δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων μεταξύ των συγγραφέων ή μεταξύ αυτών και άλλων ιδρυμάτων ή ιδρυμάτων, στ) όλες οι κλινικές έρευνες θα πρέπει να συνοδεύονται από γραπτή δήλωση των συγγραφέων ότι δόθηκε πληροφόρηση με την συναίνεση των μετεχόντων, όπως επιβάλλεται από τη διακήρυξη του Ελσίνκι του 1975, με την αναθεώρηση του 2000, καθώς και ότι η επιτροπή αρμόδια για θέματα Ιατρικής Ηθικής του Ιδρύματος όπου τελέστηκε η εργασία έλεγε και ενέκρινε το σχετικό πρωτόκολλο εργασίας, ζ) για πειρά-

ματα σε ζώα πρέπει να αναφέρεται η λήψη σχετικής άδειας από τις αρμόδιες υπηρεσίες του νοσοκομείου, ιδρύματος ή άλλης αρμόδιας Αρχής και ότι τηρήθηκαν οι αρχές της φροντίδας των ζώων.

ΣΥΝΤΑΞΗ ΤΩΝ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

Το Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών δέχεται προς δημοσίευση κείμενα ή άρθρα τα οποία συμμορφώνονται προς τις απαιτήσεις της International Committee of Medical Editors (ICMJE) για τα κείμενα ή άρθρα που υποβάλλονται για δημοσίευση σε βιοϊατρικά περιοδικά (Uniform Requirements for Manuscripts - URM - Submitted to Biomedical Journals), με την αναθεώρηση του Νοεμβρίου του 2003 (www.icmje.org). Το κείμενο δακτυλογραφείται με διπλό διάστημα και περιθώριο 2,5 εκατ. στις δύο πλευρές. Περιλαμβάνει: Σελίδα τίτλου, περίληψη στα ελληνικά και αγγλικά, λέξεις ευρετηριασμού, κείμενο, ευχαριστίες/αναφορές σε επιδοτήσεις - χορηγίες, βιβλιογραφία, πίνακες και εικόνες με τους αντίστοιχους υπότιτλους. Καθένα από τα ανωτέρω αρχίζει σε χωριστή σελίδα και οι σελίδες αριθμούνται διαδοχικά αρχίζοντας από τη σελίδα του τίτλου.

α) Σελίδα τίτλου

Περιλαμβάνει: Τον τίτλο του άρθρου, μέχρι 14 λέξεις, όνομα και επώνυμο των συγγραφέων, το επιστημονικό κέντρο από όπου προέρχεται η εργασία ή, ελλείψει συνεργασίας με συγκεκριμένα κέντρα, την ιδιότητα των συγγραφέων και τον τόπο διαμονής τους, διεύθυνση και τηλέφωνο του συγγραφέα με τον οποίο γίνεται η αλληλογραφία.

β) Περίληψης

Όλες οι εργασίες πρέπει να έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη. Η περίληψη στα ελληνικά δεν πρέπει να ξεπερνά τις 250 λέξεις. Ανακεφαλαιώνει τους στόχους της εργασίας, τη μεθοδολογία, τα κυριότερα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της μελέτης. Στην περίληψη στα αγγλικά γράφονται ο τίτλος του κειμένου και τα ονόματα των συγγραφέων και αποδίδεται το περιεχόμενο της ελληνικής περίληψης. Η αγγλική περίληψη ακολουθεί το τέλος της ελληνικής περίληψης. Κάτω από την ελληνική και αγγλική περίληψη σημειώνονται τρεις έως πέντε λέξεις - κλειδιά (key words) που θα χρησιμοποιηθούν για το θεματικό ευρετήριο.

γ) Κείμενο

Οι πρωτότυπες εργασίες αποτελούνται από την εισαγωγή, το υλικό, η μεθοδολογία, τα αποτελέσματα και τη συζήτηση. Η εισαγωγή θα πρέπει να περιγράφει τον σκοπό της μελέτης και τη σχέση με προηγούμενα δημοσιευμένες μελέτες στον κλάδο. Το υλικό και η μεθοδολογία θα πρέπει να είναι

συνοπτικά αλλά αρκετά λεπτομερή ούτως ώστε να μπορούν να επαναληφθούν από άλλους ερευνητές. Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων θα πρέπει επίσης να περιγράφεται. Τα αποτελέσματα θα πρέπει να περιλαμβάνουν τόσο τα θετικά όσο και τα ενδεχομένως αρνητικά ευρήματα της μελέτης, υποστηριζόμενα, όποτε απαιτείται, από πίνακες ή διαγράμματα. Η συζήτηση θα πρέπει να μεταφράζει τα αποτελέσματα της μελέτης, με έμφαση στη σχέση τους με την αρχική υπόθεση και τις προηγούμενες αντίστοιχες μελέτες. Οι συντομογραφίες επιτρέπονται με την προϋπόθεση ότι επαναλαμβάνονται με συνέπεια μετά τον αρχικό ορισμό, τόσο στο κυρίως κείμενο όσο και στην περίληψη. Όπου γίνεται αναφορά σε τιμές εργαστηριακών εξετάσεων, αυτές θα πρέπει να εκφράζονται στο Διεθνές Σύστημα Μονάδων (SI Units) και στο μετρικό (Conventional - Συμβατικό) Σύστημα μέσα σε παρένθεση. Πίνακες μετατροπής περιλαμβάνονται στις διευθύνσεις: <http://www.icmje.org> και <http://www.icmje.org/icmje.pdf>.

δ) Ευχαριστίες

Απευθύνονται προς όσους έχουν ουσιαστικά συμβάλει στη διεξαγωγή της μελέτης.

ε) Βιβλιογραφικές παραπομπές

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές αναφέρονται στο κείμενο με αραβικούς αριθμούς, κατ' αύξοντα αριθμό με τη σειρά που εμφανίζονται. Στη βιβλιογραφία αναγράφονται οι παραπομπές με τη σειρά και αρίθμηση που εμφανίζονται στο κείμενο. Ακολουθούνται οι απαιτήσεις της International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) για τα χειρόγραφα που υποβάλλονται για δημοσίευση σε βιο-ιατρικά περιοδικά (Uniform Requirements for Manuscripts - URM - Submitted to Biomedical Journals) -πρώην σύστημα Vancouver.

Παραδείγματα βιβλιογραφικών παραπομπών:

Ι. Περιοδικά

Αν οι συγγραφείς είναι έως 6 αναγράφονται όλοι, αν είναι επτά ή περισσότεροι αναγράφονται οι πρώτοι έξι και προστίθεται et al. (ή και συν.). Το όνομα του περιοδικού αναγράφεται συντεταγμένο, χωρίς να βάλουμε σημεία στίξεως στο κάθε συνθετικό (π.χ. J Pediatr 2003 ή N Engl J Med 2005). Η σύντμηση των περιοδικών γίνεται με βάση το πώς είναι επίσημα καταχωρημένο το περιοδικό στο Pubmed και όχι αυθαίρετα.

• Τακτική έκδοση περιοδικού:

Kawabata T, Ogino T, Awai M. Protective effects of glutathione against lipid peroxidation in chronically iron loaded mice. Biochim Biophys Acta 1988;1004:89 - 94.

□ Συμπληρωματικό τεύχος περιοδικού:

Llach F. Para - thyroidectomy in chronic renal failure: Indications, surgical approach and the use of calcitriol. Kidney Int 1990;38(29 suppl):S62 - S68.

□ Χωρίς συγγραφέα:

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). BMJ 1981;283:628.

□ Προσδιορισμός τύπου άρθρου:

Schreiner GF, Lange L. Ethanol modulation of macrophage influx in glomerulonephritis (abstract). Am Soc Nephrol 1991;2:562. Spargo PM, Manners JM. DDAVP and open heart surgery (letter). Anaesthesia 1989;44:363 - 364.

II. Βιβλία

□ Κεφάλαιο σε βιβλίο:

Schuster V. Renal clearance. In: Seldin DW, Giebich G, editors. The kidney: physiology and pathophysiology. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992. p. 943 - 978.

□ Σύγγραμμα ή μονογραφία:

Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Syndromes of the head and neck. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1990.

□ Δημοσίευση σε τόμο πρακτικών:

Bauer AW. The two definitions of bacterial resistance. In: Smith AJ, Rogers CA, editors. Proceedings of the Third International Congress of Chemotherapy; 1962 May 29 - 31; New York: International Society of Chemotherapy; 1963. p. 484 - 500.

□ Διδακτορική διατριβή:

Vourssef NM. School adjustment of children with congenital heart disease (dissertation). Pittsburg (PA) Univ of Pittsburg, 1998.

III. Ηλεκτρονικές πηγές

□ Έγγραφο από ιστοσελίδα:

Royal College of General Practitioners. The primary health care team. RCGP website 2003 [cited 2004 Sep 22]; Available from: URL: http://www.rcgp.org.uk/information/publications/information/PDFInfo/21_OCT_03.pdf

□ Έγγραφο σε ηλεκτρονική μορφή:

Drasin, Todd, Dutson, Erik and Gracia, Carlos. Use of a robotic system as surgical first assistant in advanced laparoscopic surgery. Journal of the American College of Surgeons, 199(3) [online]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T91-4D4JGYH-3/2/325a8fdeacbe909ee940a8f4c429104b> [accessed 2004 Sep 22].

στ) Πίνακες και εικόνες

Οι πίνακες να έχουν διπλό διάστημα στοίχισης και να αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Περιλαμβάνουν βραχύ τίτλο, καθώς και επεξήγηση όλων των συντμήσεων στο κάτω μέρος (π.χ., αρτηριακή πίεση και όχι ΑΠ). Να αποφεύγονται οι κάθετες γραμμές. Τα σχήματα, τα διαγράμματα, οι φωτογραφίες, οι χάρτες κι οποιοδήποτε άλλο απεικονιστικό υλικό χαρακτηρίζονται ως εικόνες. Θα πρέπει να είναι αρίστης ποιότητας, με μορφή φωτογραφιών ή και πρωτοτύπων. Στο πίσω μέρος των εικόνων θα πρέπει να σημειώνεται με μολύβι ο αριθμός της εικόνας και το όνομα του πρώτου συγγραφέα, καθώς και ένα βέλος το οποίο να δείχνει το πάνω μέρος της εικόνας. Οι πίνακες και οι εικόνες θα πρέπει να είναι σε διαστάσεις ίσες με το πλάτος του μονόστλου (8,0 cm) ή με το πλάτος όλης της σελίδας (16,8 cm). Το μέγιστο μήκος τους μαζί με τις λεζάντες δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερο από 22 cm.

ΥΠΟΒΟΛΗ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

Το Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών θα σκεφτεί την πιθανότητα δημοσίευσης κάθε εργασίας, με την προϋπόθεση ότι το υποβαλλόμενο υλικό ανταποκρίνεται στις προαναφερθείσες απαιτήσεις διασφάλισης ποιότητας και οδηγίες προς συγγραφείς, αφού υποβληθεί προς κρίση σε δύο εξωτερικούς κριτές, οι οποίοι επιλέγονται από τη Συντακτική Επιτροπή. Η ομάδα Συνταξης διατηρεί το δικαίωμα παρέμβασης και βελτίωσης των εργασιών σε θέματα γραμματικής και μορφοποίησης.

Οι εργασίες που υποβάλλονται προς κρίση για δημοσίευση να αποστέλλονται στην ηλεκτρονική διεύθυνση annalsofclinicalpediatrics@gmail.com

Instructions to authors

The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens is the official journal of the First Pediatric Department of Medical School of Athens University. Its primary goal is to publish a number of original articles related to clinical and basic research being held by the First Pediatric Department of Medical School of Athens University or by other Pediatric Centers in order to provide constant information and training to pediatricians and to those interested in child's health. For this reason, the Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens will accept and publish articles related to:

1) Editorial Comments. Short review or informative articles concerning scientific progress, news or commentaries on already published articles.

2) Original Research Findings. These articles should always include a short summary both in English and Greek, as well as the appropriate references.

3) Review Articles. Review articles include complete comprehensive contemporary articles, updated information or articles devoted to innovative new areas of development. They should be written by no more than two authors, the number of pages shouldn't exceed 15 - 20 and a short summary in both Greek and English should be included. References should be limited to a maximum of 70.

4) Puzzling Cases. Rare or undiagnosed cases or cases in which the final diagnosis was unexpected. A short summary should be included in both Greek and English and the appropriate references and should be signed by no more than 5 authors.

5) General topics concerning child and family health. The Editorial Committee also attaches great importance to subjects relating to continuing medical education, the implementation of guidelines and cost effectiveness in pediatrics.

6) Up to date issues. Short descriptions on new techniques. References should be included.

All submitted articles should be accompanied by a letter stating that: a) All authors agree with the aforementioned "instructions to authors", b) All authors agree to submit the article to The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens, c) The contribution of each author to the submitted study was equally significant, d) Neither the article nor part of the article has been or will be published elsewhere until the completion of its evaluation for the The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens, e) The authors disclose at the time of submission any financial arrangement they may have with a company whose product figures prominently in the manuscript or with a company making a competing product. There should be no conflict of interest among the authors or between the authors and other institutions, f) Manuscripts describing

human research must clearly indicate the accordance of all experimental procedures with the ethical standards of the responsible institutional committee for human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000 and a written informed consent of the participants should be provided by the authors, g) When reporting on animal research, the authors should also indicate that procedures followed the institutional and national guides for the care and use of laboratory animals.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens accepts manuscripts prepared in accordance with the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors, as updated in November 2003 (<http://www.icmje.org>). The manuscript should be typed double - spaced throughout its entirety on single sided, 21x29 cm opaque white paper with 2,5 cm margins all around. Title page, abstract in both Greek and English, key words, text, references, tables and pictures, should each be included on a different page.

a) Title page

The title page should include the following information: the title of the manuscript (up to 14 words), the names of the authors (first name, middle initial and family name) with an indication of the author's hospital affiliations, the name and the address of the institution from which the work originated, the full postal address with post code, telephone, fax and e - mail address of the author responsible for editorial correspondence.

b) Abstracts

Each article should include an abstract of no more than 250 words, in both Greek and English. The abstract should consist of four paragraphs: Introduction, Methods, Results and Conclusions. The English abstract should include the article's title as well as the author's name in English and should be an exact translation of the Greek Abstract. Finally, a list of up to four key words or phrases, not appearing in the title, should be included to be used for indexing purposes.

c) The text

The text should be organized as follows: Introduction, Methods, Results and Discussion. The introduction should describe the purpose of the study and its relation to previous work in the field. Methods should be concise, but sufficiently detailed to permit repetitions by other researchers. Methods used for statistical analysis should be described.

Results should present positive and relevant negative findings of the study, supported when necessary by reference to tables and figures. The discussion should interpret the results of the study, with emphasis on their relation to the original hypothesis and to previous studies. Abbreviations are permitted but must be used consistently throughout the manuscript after they are initially defined, in both abstract and main text. References of laboratory analyses results should be expressed in the Systeme International (SI) units and in the metric (Conventional) system in parentheses. See conversion tables on the websites <http://www.icmje.org> and <http://www.icmje.org/icmje.pdf>.

d) Acknowledgements

Addressed to all having significantly contributed to the study.

e) References

Citations for the reference section of submitted works should be in numerical sequence according to the formats below. They should follow the standard form described in the Uniform Requirements for manuscripts -URM - Submitted to Biomedical Journals of the International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org).

Examples of reference citations:

I. Journals

If the number of authors exceeds 6, only the first 6 are listed and "et al" is added. Journals' abbreviations should go according to the journal's indexing in Pubmed.

Regular journal publication:

Kawabata T, Ogino T, Awai M. Protective effects of glutathione against lipid peroxidation in chronically iron loaded mice. *Biochim Biophys Acta* 1988; 1004:89 - 94.

Supplement:

Llach F. Para - thyroidectomy in chronic renal failure: Indications, surgical approach and the use of calcitriol. *Kidney Int* 1990; 38(29 suppl):S62 - S68.

No author's name available:

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). *BMJ* 1981; 283:628.

Definition of the type of the article:

Schreiner GF, Lange L. Ethanol modulation of macrophage influx in glomerulonephritis (abstract). *Am Soc Nephrol* 1991; 2:562. Spargo PM, Manners JM. DDAVP and open heart surgery (letter). *Anaesthesia* 1989; 44:363 - 364.

II. Books

Book chapter:

Schuster V. Renal clearance. In: Seldin DW, Giebich G, editors. *The kidney: physiology and pathophysiology*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992. p. 943 - 978.

Monograph:

Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. *Syndromes of the head and neck*. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1990.

Proceedings record:

Bauer AW. The two definitions of bacterial resistance. In: Smith AJ, Rogers CA, editors. *Proceedings of the Third International Congress of Chemotherapy*; 1962 May; New York: International Society of Chemotherapy; 1963. p. 484 - 500.

Dissertation:

Vourssef NM. School adjustment of children with congenital heart disease (dissertation). Pittsburg (PA) Univ of Pittsburg, 1998.

III. Digital or electronic sources

Internet obtained material:

Royal College of General Practitioners. The primary health care team. RCGP website 2003 [cited 2004 Sep 22]; Available from: URL: http://www.rcgp.org.uk/information/publications/information/PDFInfo/21_OCT_03.pdf

Article in digital form:

Drasin, Todd, Dutson, Erik and Garcia, Carlos. Use of a robotic system as a surgical first assistant in advanced laparoscopic surgery. *Journal of the American College of Surgeons*, 199(3) [online]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T91-4D4JGYH-3/2/325a8fdeacbe909ee940a8f4c429104b> [accessed 2004 Sep 22].

Tables and figures

Tables should be prepared in double spacing, numbered with Arabic numerals in the order appearing in the manuscript. They should include a short title as well as an explanation of the abbreviations used. The number and top side of each figure must be indicated on the reverse side. All figures (whether photographs or graphs) should be clear, high contrast, glossy prints of the size they are to appear in the journal: 8,0 cm for a single column or 16,8 cm for a double column. Maximum height, including the titles, shouldn't exceed 22 cm.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens will consider the publication of any manuscript provided that the material submitted fulfills the aforementioned quality requirements and instructions of the journal, following the regular review process by two suitable outside reviewers selected by the Editorial Board. The Editors reserve the right to improve the manuscripts on grammar and style.

Papers for publication should be submitted to the e-mail address: annalsofclinicalpediatrics@gmail.com



ZiTA CONGRESS ZiTA MEDICAL MANAGEMENT

ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ
ΩΥΘ
ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΥΓΕΙΑ ΟΜΟΡΦΙΑ

ΔΙΑΤΡΟΦΗ | ΥΓΕΙΑ | ΟΜΟΡΦΙΑ
ΩΥΘ FORUM

Στηρίζουμε κάθε σας δημιουργική σκέψη & προσπάθεια διάχυσης επιστημονικής γνώσης

- Διοργάνωση συνεδρίων, εκθέσεων, πολιτιστικών εκδηλώσεων και ταξιδίων κινήτρων
- Διαχείριση ιατρικών εταιρειών και οργανισμών
- Website και Ηλεκτρονικό Marketing
- Επιστημονικές Εκδόσεις Περιοδικών
- Χορηγίες
- Γραφιστικό - Δημιουργικό
- Γραμματειακή Υποστήριξη
- Τουρισμός Υγείας
- Νοσοκομειακό Marketing
- Γραφείο Τύπου



www.zita-group.com

Ομήρου 29, Πέτα Σαρωνικού, 190 01, Αττική, Ελλάδα

Τηλ: +30 22994 40962

k.ge@zita-congress.gr, info@zita-congress.gr, info@zita-management.com

Follow us



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Η αναγκαιότητα των προγραμμάτων ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών στο Νοσοκομείο

Ι. Τσολιάκος, Μ. Νόννη, Α. Μίχος

10

ΑΡΘΡΟ ΕΙΔΙΚΟΥ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ

Το νέο γνωστικό αντικείμενο της Παιδιατρικής Ιολογίας

Ι.Ν. Μαμμάς, Μ. Θεοδωρίδου, Δ.Α. Σπαντίδος

19

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Επίδραση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην υγεία των παιδιών-η περίπτωση δημοτικών σχολείων της Αττικής

Σ. Κωνσταντοπούλου, Α. Σολδάτου, Π. Νικολοπούλου-Σταμάτη, Χ. Τζουμάκα-Μπακούλα, Ν. Τσίλης, Μ. Πηγάκη

24

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

Αγόρι 7 ετών με τοξικό αδένωμα

Ι. Κωστέρια, Χ. Κανακα-Gantenbein

35

CONTENTS

REVIEW

Η αναγκαιότητα των προγραμμάτων ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών στο Νοσοκομείο

Ι. Τσολιάκος, Μ. Νόννη, Α. Μίχος

10

ARTICLE OF SPECIAL INTEREST

The new educational field of Paediatric Virology

Ι.Ν. Mammas, Μ. Theodoridou, Δ.Α. Spandidos

19

RESEARCH STUDY

Health impact of air pollution on children-case study of Attica elementary schools

S.S. Konstantopoulou, A. Soldatou, P. Nicolopoulou-Stamati, C. Tzoumaka-Bakoula, N. Tsilis, M. Pigaki

24

CASE REPORT

Toxic adenoma in a 7year-old boy

Ι. Kosteria and C. Kanaka-Gantenbein

35

Η αναγκαιότητα των προγραμμάτων ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών στο Νοσοκομείο

Ι. Τσολιάκος¹, Μ. Νόνη², Α. Μίχος²

¹ Β' Παιδιατρική Κλινική ΕΣΥ, Γ.Ν.Π.Α «Η Αγία Σοφία» ² Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδών 'Η Αγία Σοφία', Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά, ως αποτέλεσμα της υπερβολικής χρήσης τους, αποτελεί μια αυξανόμενη απειλή για την παγκόσμια υγεία που χρήζει στενής παρακολούθησης από την επιστημονική κοινότητα. Βασικός άξονας της επιτήρησης θεωρείται η καταγραφή της κατανάλωσης των αντιβιοτικών στην κοινότητα και τα νοσοκομεία. Στην παρούσα ανασκόπηση

επισημαίνεται η αναγκαιότητα της εφαρμογής προγραμμάτων ορθολογικής χρήσης των αντιβιοτικών (antibiotic stewardship programs). Επιπλέον, περιγράφονται διάφορες μονάδες μέτρησης της αντιμικροβιακής κατανάλωσης, με κυριότερη τον δείκτη ημερήσιας καθορισμένης δόσης (Daily Defined Dose, DDD) που χρησιμοποιείται ευρέως για τον παραπάνω σκοπό.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Αντιβιοτικό, μικροβιακή αντοχή, δείκτης DDD, πρόγραμμα ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών

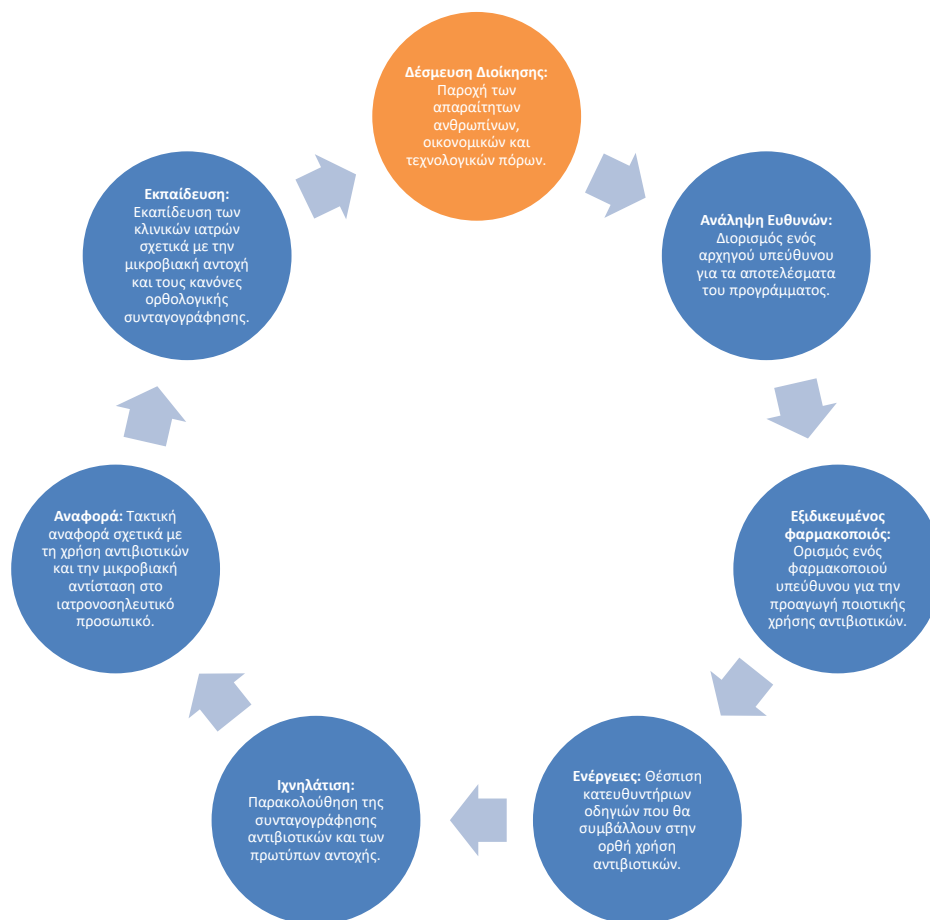
Εισαγωγή

Στις μέρες μας οι κλινικοί ιατροί έχουν στη διάθεσή τους ένα μεγάλο αριθμό ισχυρών αντιμικροβιακών σκευασμάτων. Η υπερκατανάλωσή τους, όμως, είχε ως συνέπεια την εμφάνιση ανθεκτικών βακτηρίων, περιορίζοντας σταδιακά το διαθέσιμο οπλοστάσιό τους. Αν και το μεγαλύτερο ποσοστό της χρήσης των αντιβιοτικών αφορά την κοινότητα, τα σημαντικότερα προβλήματα εξαιτίας της μικροβιακής αντοχής εμφανίζονται στα νοσοκομεία. Δεδομένου ότι η αυξημένη χρήση αντιβιοτικών σχετίζεται άμεσα με την αύξηση

της μικροβιακής αντοχής, η ποσοτικοποίηση της κατανάλωσης των φαρμάκων αυτών είναι πολύ σημαντικός παράγοντας για τη διερεύνηση της δυναμικής της αντοχής, καθώς και για την υποστήριξη των προγραμμάτων ορθολογικής χρήσης τους. Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες μονάδες μέτρησης της κατανάλωσης των αντιβιοτικών. Αναμφίβολα, όμως, στην προσπάθεια περιορισμού του φαινομένου της αντοχής περιλαμβάνεται επίσης, εκτός από τη μείωση της κατανάλωσης, η προαγωγή της ορθολογικής συνταγογράφησης^{1,2}.

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Ιωάννης Τσολιάκος, Ειδικευόμενος Παιδιατρικής, Β' Παιδιατρική Κλινική ΕΣΥ, Γ.Ν.Π.Α «Η Αγία Σοφία»
e-mail: john.tsoliakos@hotmail.com



Εικόνα 1. Τα βασικά στοιχεία ενός προγράμματος ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών (εικόνα προσαρμοσμένη από: CDC. Antibiotic prescribing and use in hospitals and long-term care. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs. February 23, 2017. www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/implementation/core-elements.html#_ENREF_57. Accessed January 21, 2018)

Η εφαρμογή προγραμμάτων ορθολογικής χρήσης των αντιμικροβιακών στο νοσοκομείο.

Τα προγράμματα ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών στα νοσοκομεία (Antibiotic Stewardship Programs, ASPs) επιδιώκουν να βελτιστοποιήσουν τη συνταγογράφηση αντιμικροβιακών φαρμάκων με απώτερο σκοπό την καλύτερη έκβαση της λοίμωξης και την ελαχιστοποίηση της τοξικότητας και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από *Clostridium difficile*³. Επιπλέον, στοχεύουν στη βελτίωση της ατομικής φροντίδας των ασθενών, στη μείωση του χρόνου νοσηλείας και κατά συνέπεια του οικονομικού κόστους που επιφέρει η εξάπλωση της μι-

κροβιακής αντοχής^{4,6}.

Με την αντιμικροβιακή αντίσταση να αυξάνεται παγκοσμίως, σε συνδυασμό με τη μειωμένη παραγωγή καινούργιων αντιβιοτικών, τα εν λόγω προγράμματα επιτήρησης είναι πιο σημαντικά από ποτέ για την εξασφάλιση της συνεχούς αποτελεσματικότητας των αντιμικροβιακών φαρμάκων. Ο σχεδιασμός των προγραμμάτων αυτών πρέπει να βασίζεται στην καλύτερη τρέχουσα κατανόηση της σχέσης μεταξύ της μικροβιακής χρήσης και της αντίστασης. Τα συγκεκριμένα προγράμματα είναι σωστό να τα διαχειρίζονται πολυεπιστημονικές ομάδες αποτελούμενες από παθολόγους, λοιμωξιολόγους, κλινικούς μικροβιολόγους, κλινικούς

φαρμακοποιούς και επαγγελματίες ελέγχου των λοιμώξεων και να υποστηρίζονται ενεργά από το διοικητικό προσωπικό του νοσοκομείου. Κατά τη θέσπιση ενός προγράμματος ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών, το εκάστοτε ίδρυμα είναι καλό να προσαρμόζει την επιλογή των στρατηγικών του στις ανάγκες και τους διαθέσιμους πόρους του.

Από το 2014 το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Λοιμώξεων (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) των Η.Π.Α συνιστά την εφαρμογή ASPs σε όλα τα δευτεροβάθμια νοσοκομεία. Στην Ελλάδα, βάσει του θεσμικού πλαισίου για τον έλεγχο των νοσοκομειακών λοιμώξεων και της μικροβιακής αντοχής σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας, το γραφείο νοσοκομειακών λοιμώξεων και μικροβιακής αντοχής του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ) συλλέγει και αξιολογεί τα δεδομένα κατανάλωσης των παρεντερικά χορηγούμενων αντιμικροβιακών παραγόντων στα ελληνικά νοσοκομεία από το 2015. Τα αποτελέσματα αυτά αποστέλλονται ηλεκτρονικά και εγγράφως προς τον Διοικητή του κάθε νοσοκομείου, προς τον Πρόεδρο της Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων και προς τον συντονιστή της ομάδας επιτήρησης της κατανάλωσης και της ορθής χρήσης αντιβιοτικών (ΟΕΚΟΧΑ).

Είναι γεγονός ότι οι ιατροί αρχικά ήταν δύσπιστοι σχετικά με τα προγράμματα διαχείρισης αντιβιοτικών, τα οποία επικεντρώνονταν κυρίως στο κόστος των φαρμάκων. Αναμφίβολα, όμως, η επιτυχής αντιμετώπιση της λοίμωξης και η μείωση της αντοχής θεωρούνται δυο από τα σημαντικότερα οφέλη της εφαρμογής των συγκεκριμένων προγραμμάτων. Σε κάθε περίπτωση, επί ισαξίων αντιμικροβιακών, το κόστος πρέπει να αποτελεί ένα σοβαρό κριτήριο επιλογής. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει διεθνώς κάποιο συγκεκριμένο αναγνωρισμένο ενιαίο πρόγραμμα. Η εφαρμογή του εκάστοτε προγράμματος απαιτεί ευελιξία, συνεργασία διοίκησης, μικροβιολόγων, φαρμακείου και ιατρονοσηλευτικού προσωπικού και προσαρμογή στις ιδιαιτερότητες του κάθε νοσοκομείου.

Πριν προβεί στη συνταγογράφηση ο κλινικός ιατρός είναι απαραίτητο να λάβει υπόψη του ορισμένες καταστάσεις που πιθανότατα θα επηρεάσουν τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα του αντιβιοτικού ή θα αυξήσουν την πιθανότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Συγκεκριμένα, θα αξιολογήσει την ηλικία, τη νεφρική

και ηπατική λειτουργία, τη θέση της λοίμωξης, την ύπαρξη εγκυμοσύνης, γενετικών ή μεταβολικών διαταραχών, τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και το ιστορικό ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από λήψη αντιμικροβιακών φαρμάκων στο παρελθόν. Αναφορικά με τη συνταγογράφηση σε νοσηλευόμενους ασθενείς, είναι επίσης σημαντικό να γνωρίζει την αντοχή των μικροβίων που επικρατούν στο νοσοκομείο που εργάζεται, καθώς και τα αντιμικροβιακά που έχει λάβει ο ασθενής κατά το προηγούμενο τρίμηνο.

Πηγές δεδομένων για τη χρήση των αντιμικροβιακών

Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες πηγές για τη συλλογή στοιχείων σχετικά με την κατανάλωση αντιβιοτικών είναι⁷:

a) Ανάλυση του οικονομικού κόστους από τις φαρμακευτικές εταιρείες. Ο τρόπος αυτός δεν είναι αξιόπιστος, αφού, ως γνωστόν, η κάθε φαρμακευτική εταιρεία προσφέρει διαφορετικές τιμές σε κάθε νοσοκομειακό ίδρυμα. Ως εκ τούτου, δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αξιόπιστη συγκριτική μεταβλητή ανάμεσα στα νοσοκομεία και τις χώρες μεταξύ τους. Ακόμη, οι τιμές μεταβάλλονται συνεχώς και δεν μπορούν να αποτελέσουν ένα σταθερό μέτρο καταμέτρησης.

b) Δεδομένα φαρμακευτικών εταιρειών. Είναι γνωστό ότι οι φαρμακευτικές εταιρείες μπορούν να παρέχουν στοιχεία σχετικά με τα αρχεία αγοράς για την εκτίμηση της χρήσης των αντιμικροβιακών⁸. Μέσω αυτών των αρχείων μπορεί να εκτιμηθεί η χρήση των αντιβιοτικών στην κοινότητα ή σε ένα νοσοκομείο. Τα δεδομένα αγοράς, εκφρασμένα σε γραμμάρια, επιτρέπουν τον καλύτερο υπολογισμό της συνολικής κατανάλωσης, ενώ τα στοιχεία που προκύπτουν μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε πληθώρα οικονομοτεχνικών αναλύσεων. Το σημαντικότερο μειονέκτημα που εμφανίζει αυτή η μέθοδος είναι ότι δεν μπορεί να προβλέψει αν ένα αγορασμένο φαρμακευτικό σκεύασμα χορηγήθηκε, τελικά, στον ασθενή. Αυτό μπορεί να συμβεί λόγω λαθών κατά την ανασύσταση του σκευάσματος, τροποποίησης της ιατρικής συνταγής, ακαταλληλότητας του φαρμάκου εξαιτίας κακής συντήρησης κ.ά.

c) Δεδομένα από το φαρμακείο του νοσοκομείου. Αποτελεί την πλέον χρησιμοποιούμενη και αξιόπι-

στη μέθοδο για τον υπολογισμό της κατανάλωσης των αντιβιοτικών στις μέρες μας⁸. Απαιτεί, όμως, το φαρμακευτικό τμήμα του εκάστοτε νοσοκομείου να διαθέτει πλήρως μηχανογραφημένο πληροφοριακό σύστημα από το οποίο θα αντλούνται τα κατάλληλα δεδομένα με σκοπό, όσο το δυνατόν, την αποφυγή σημαντικών αποκλίσεων από την πραγματικότητα.

d) Αρχεία χορήγησης αντιβιοτικών σε ασθενείς. Η συγκεκριμένη μέθοδος απαιτεί, ομοίως, την ύπαρξη μηχανογραφημένου συστήματος για την ανάκτηση των αρχείων σχετικά με την αντιμικροβιακή κατανάλωση⁸. Ουσιαστικά, τα αριθμητικά δεδομένα που προκύπτουν πρέπει να ταυτίζονται με αυτά της πραγματικής κατανάλωσης. Γίνεται κατανοητό, όμως, πως κάτι τέτοιο δεν είναι πάντα εφικτό, ιδίως σε διάφορες καταστάσεις (π.χ. διακοπή της θεραπείας εξαιτίας εμφάνισης αλλεργικής αντίδρασης ή τροποποίηση της δόσης σε περιπτώσεις νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας).

e) Ο αριθμός των πακέτων των αντιβιοτικών που πωλούνται αναφέρεται συχνά στη βιβλιογραφία ως ένας εναλλακτικός τρόπος⁸. Τα συγκεκριμένα στοιχεία μπορούν να συλλεχθούν εύκολα από οργανισμούς, όπως ο International Marketing Services (IMS).

f) Ο αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν αντιμικροβιακή αγωγή. Πρόκειται για έναν αξιόπιστο τρόπο με τον οποίο μπορούμε να εκτιμήσουμε την κατανάλωση αντιμικροβιακών, κυρίως όσον αφορά τους ασθενείς της κοινότητας. Υπολογίζοντας τον αριθμό των ιατρικών συνταγών που διανεμήθηκαν από τους επαγγελματίες υγείας, προκύπτει παράλληλα και ο αριθμός των ασθενών που εκτέθηκαν σε αντιβιοτικά. Παρ' όλα αυτά, τα δεδομένα αυτά είναι πραγματικά χρήσιμα και αξιολογούνται μόνο σε έρευνες που μελετούν τον επιπολασμό των λοιμώξεων⁸.

Δείκτης Ημερήσιας Καθορισμένης Δόσης (Daily Defined Dose, DDD)

Για τη μέτρηση της κατανάλωσης των φαρμάκων έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί πολλές και διαφορετικές μονάδες^{9,10}. Οι πιο σημαντικές αποτελούνται από ένα κλάσμα, με τον αριθμητή να αντιπροσωπεύει την ποσότητα των αντιβιοτικών που καταναλώνονται και τον παρονομαστή το μέγεθος του πληθυσμού που μελετάται. Η μεγαλύτερη βαρύτητα δίδεται στην ορθή επιλογή του αριθμητή, ώστε να επιτευχθεί η, όσο το

δυνατόν, ακριβέστερη έκφραση της κατανάλωσης. Η επικρατέστερη μονάδα μέτρησης της κατανάλωσης αντιβιοτικών που εφαρμόζεται στα νοσοκομεία είναι η Ημερήσια Καθορισμένη Δόση (Defined Daily Dose, DDD) ανά 100 ασθενείς-ημέρες¹¹. Η DDD για κάθε φάρμακο εκφράζει τη μέση ημερήσια δόση συντήρησης σε γραμμάρια που χορηγείται, βάσει επίσημων ενδείξεων του φαρμάκου, σε έναν ενήλικα ασθενή σωματικού βάρους 70 κιλών. Η DDD του φαρμάκου δεν εκφράζει πάντα την ενδεικνυόμενη δόση ή την ημερήσια δόση που συνταγογραφείται στην καθ' ημέρα κλινική πρακτική¹². Επιπλέον, η DDD είναι ανεξάρτητη από την προσαρμογή της δοσολογίας στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ασθενών, καθώς και σε άλλες φαρμακολογικές παραμέτρους^{1,10,13,14}.

Η DDD υπολογίζεται διαιρώντας τον συνολικό αριθμό γραμμαρίων του φαρμάκου που χορηγήθηκαν προς τον αριθμό των γραμμαρίων μίας μέσης δόσης φαρμάκου. Η μέση ημερήσια δόση του φαρμάκου καθορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO)¹⁵.

Αριθμητής: η DDD για κάθε αντιβιοτικό.

Παρονομαστής: Σύνολο ημερών νοσηλείας για το εξάμηνο που μελετάται.

$$DDD_s = \frac{DDD}{\text{Σύνολο ημερών νοσηλείας το εξάμηνο καταγραφής}} \times 100/\text{ανά εξάμηνο}$$

$$DDD = \frac{\text{Συνολική χορηγούμενη ποσότητα αντιβιοτικού (grams)}}{\text{Μέση ημερήσια δόση φαρμάκου (grams)}}$$

Ο συγκεκριμένος δείκτης αξιολογείται, όσον αφορά την πτωτική ή αυξητική του τάση μέσα στον χρόνο για κάθε αντιμικροβιακό παράγοντα, σε συνάρτηση με τον στόχο που έχει θέσει το κάθε νοσοκομείο, ο οποίος καθορίζεται από τους ακόλουθους παράγοντες:

- τα αρχικά επίπεδα κατανάλωσης των αντιβιοτικών
- την πορεία των υπόλοιπων δεικτών που σχετίζονται με τη χρήση των αντιβιοτικών, όπως της μικροβιακής αντοχής και των νοσοκομειακών λοιμώξεων από πολυανθεκτικά βακτήρια ή άλλων δεικτών που μπορεί να έχει θέσει το ίδιο το νοσοκομείο για την ποιοτική αξιολόγηση της συνταγογράφησης των αντιμικροβιακών παραγόντων.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η DDD αναφέρεται σε ενήλικα σωματικού βάρους 70 κιλών. Η κατανάλωση των σκευασμάτων που απευθύνονται κυρίως σε παιδιατρικούς ασθενείς μετρίεται με τη χρήση των DDD για τους ενήλικες. Εξαιρέση αποτελούν σκευάσματα με αποκλειστική χρήση στα παιδιά, στα οποία όμως δεν συγκαταλέγονται τα αντιβιοτικά.

Αναφορικά με τον παιδιατρικό πληθυσμό, υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί στην ποσοτικοποίηση της κατανάλωσης αντιβιοτικών^{16,17}. Το κύριο μειονέκτημα της χρήσης των DDDs για τη σύγκριση της συνταγογράφησης των αντιβιοτικών σε παιδιά είναι ότι δεν λαμβάνονται υπόψη τα ατομικά χαρακτηριστικά του παιδιατρικού ασθενή, όπως η ηλικία ή το σωματικό βάρος. Οι δόσεις των αντιβιοτικών που χορηγούνται στα παιδιά καθορίζονται με βάση τα mg/Kg, κάτι που δεν χρησιμοποιείται συχνά σε ενήλικες ασθενείς. Το άλλο μειονέκτημα είναι ότι η DDD αφορά μόνο τη μέση ημερήσια δόση ενός συγκεκριμένου φαρμάκου και, επομένως, όπως συμβαίνει και στους ενήλικες, οι δόσεις μπορεί να ποικίλλουν με βάση την ιατρική ένδειξη¹⁸. Πολλά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην παιδιατρική χορηγούνται εκτός ενδείξεων και οι πληροφορίες σχετικά με την ακριβή δοσολογία δεν είναι πάντα διαθέσιμες. Τέλος, ένα άλλο πρόβλημα που αφορά τη σύγκριση της κατανάλωσης των αντιβιοτικών στα παιδιά είναι η μεταβλητότητα του παιδιατρικού πληθυσμού μεταξύ των διαφόρων ιδρυμάτων.

Εναλλακτικοί τρόποι μέτρησης της κατανάλωσης αντιβιοτικών

Άλλες δημοσιευμένες μονάδες υπολογισμού της χρήσης των αντιβιοτικών αναφέρονται παρακάτω:

a) PDD (prescribed daily doses), δηλαδή «συνταγογραφούμενες ημερήσιες δόσεις». Προέρχεται από την πραγματικά συνταγογραφούμενη δόση σε έναν ασθενή. Είναι η μέση δόση που συνταγογραφείται, σύμφωνα με ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα συνταγών. Είναι γεγονός ότι οι DDDs δεν αντικατοπτρίζουν την PDD και επιπλέον δεν είναι δυνατόν να υπολογιστεί με ακρίβεια η κατανάλωση αντιβιοτικών σε ειδικές καταστάσεις, όπως σε ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, υποεκτιμώντας, έτσι, συχνά την πραγματική χρήση των συγκεκριμένων φαρμάκων. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παιδιατρικό πληθυσμό, βρέθηκε πως ο

δείκτης PDD ήταν γενικά υψηλότερος σε παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω, ενώ σε μικρότερες ηλικιακές ομάδες παρατηρούνταν αξιοσημείωτα χαμηλές τιμές. Σε μερικές περιπτώσεις οι DDDs ήταν 4 φορές υψηλότερη από την PDD στις ηλικίες 0 έως 11 ετών. Η έρευνα αυτή απέδειξε πως η χρήση των DDDs, ειδικά σε μικρά παιδιά και βρέφη, έχει ως αποτέλεσμα την υπερεκτίμηση της κατανάλωσης αντιβιοτικών. Η συγκεκριμένη έρευνα αποτελεί μια από τις πρώτες που πραγματοποίησε στρωματοποίηση των ασθενών ανάλογα με την ηλικία, προκειμένου να καταστεί πιο ακριβής η σύγκριση της κατανάλωσης των αντιβιοτικών¹⁹.

b) Μία προτεινόμενη μέθοδος για τη μέτρηση της χρήσης αντιβιοτικών σε παιδιά είναι η εκτίμηση της έκθεσης σε αντιβιοτικά ελέγχοντας το βάρος του ασθενούς και την ποσότητα του χαμένου φαρμάκου. Όσον αφορά το ζήτημα της διακύμανσης του σωματικού βάρους, συστήνεται να διακρίνουμε τα παιδιά (ηλικίας > 1 μηνός) από τα νεογνά (ηλικίας <1 μηνός), καθώς η διακύμανση του σωματικού βάρους στα παιδιά είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με το νεογνικό πληθυσμό (μέσο σωματικό βάρος σε ηλικία ενός μήνα = 4,2 kg, μέσο σωματικό βάρος σε ηλικία 17 ετών = 60 kg και μέσο σωματικό βάρος νεογνών = 2.1 kg ± 1.0). Κατά συνέπεια, τα μειονεκτήματα της μεθοδολογίας DDD είναι περισσότερα για τα παιδιά απ' ό,τι για τα νεογνά. Το 2010 ο Liem και οι συνεργάτες του προσπάθησαν να δημιουργήσουν ένα σύνολο από νεογνικά DDDs για τα δέκα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά στις μονάδες νεογνών. Συγκέντρωσαν δεδομένα από 8 διεθνείς πηγές για την παροχή συστάσεων σχετικά με την κατανάλωση αντιβιοτικών σε παιδιά και νεογνά για τις πιο κοινές ιατρικές ενδείξεις. Το νεογνικό **DDD** βασίστηκε σε ένα υποτιθέμενο σωματικό βάρος 2 kg και οι ημερήσιες δόσεις ορίστηκαν με τη βοήθεια ενός νοσοκομειακού φαρμακοποιού και ενός παιδολοιμωξιολόγου. Αξίζει να σημειωθεί πως το σύστημα των νεογνικών DDDs δεν έχει ακόμη επικυρωθεί, καθώς υπάρχουν περιορισμοί στη χρήση της μεθοδολογίας αυτής στον νεογνικό πληθυσμό. Αν και το μέτρο αυτό δεν λαμβάνει υπόψη τα νεογνά που δεν εμπίπτουν στο εύρος βάρους των 2 Kg, είναι το πρώτο που χρησιμοποιήθηκε για να μετρήσει την κατανάλωση των αντιβιοτικών σε αυτή την τόσο ευαίσθητη ηλικιακή ομάδα.

c) Ένας άλλος δείκτης μέτρησης κατανάλωσης

των αντιβιοτικών είναι οι ημέρες θεραπείας (**Days of therapy, DOT**). Συγκεκριμένα, αφορούν τη χορήγηση ενός συγκεκριμένου φαρμάκου μια συγκεκριμένη μέρα, ανεξάρτητα από τον αριθμό των χορηγούμενων δόσεων ή την ποσότητα. Λήψη δύο διαφορετικών φαρμάκων την ίδια ημέρα προσμετράται ως δύο DOTs. Οι DOT, όπως και οι DDDs, υπολογίζονται με βάση τις ασθενοημέρες. Παρ' όλο που οι DOT χρησιμοποιούνται ως δείκτης κατανάλωσης αντιβιοτικών στις Η.Π.Α., υπάρχουν ορισμένα μειονεκτήματα. Για παράδειγμα, για ένα φάρμακο που χορηγείται κάθε δεύτερη μέρα (π.χ. λόγω διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας), οι ημέρες θεραπείας δεν υπολογίζονται σύμφωνα με τις πραγματικές ημέρες χορήγησης φαρμάκων. Έτσι, οι DOT μπορεί να υποεκτιμούν την πραγματική έκθεση στο αντιβιοτικό. Παρ' όλα αυτά, ο δείκτης αυτός, ο οποίος είναι δοσοανεξάρτητος, έχει χρησιμοποιηθεί στη μέτρηση της κατανάλωσης αντιβιοτικών στα παιδιά²⁰.

d) Διάρκεια θεραπείας (**Length of therapy, LOT**): Ορίζεται ως ο αριθμός των ημερών που ένας ασθενής λαμβάνει συστηματικούς αντιμικροβιακούς παράγοντες, ανεξάρτητα από τον αριθμό των διαφορετικών αντιβιοτικών. Επομένως, η LOT θα είναι χαμηλότερη ή ίση με τον δείκτη DOT, επειδή οι DOT υπολογίζονται για κάθε αντιβιοτικό χωριστά²⁰.

e) Τέλος, ένας δείκτης που έχει μελετηθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό και έχει βρεθεί να είναι πιο περιγραφικός, όσον αφορά τον υπολογισμό της κατανάλωσης των αντιβιοτικών, είναι η λεγόμενη χρήση φαρμάκου (**drug utilization, DU**) 75% ή DU 90%. Ο δείκτης DU αξιολογεί τον αριθμό των φαρμάκων που έχουν χρησιμοποιηθεί σε ένα συγκεκριμένο ποσοστό, όπως κατά 75% ή 90%, και χρησιμοποιείται ως μια απλή μέθοδος εκτίμησης της ποιότητας των συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών σε ορισμένες μελέτες²¹.

Απ' όλα τα παραπάνω καθίσταται εμφανές πως δεν υπάρχει ιδανική μέθοδος ή δείκτης υπολογισμού της κατανάλωσης των αντιβιοτικών με ακρίβεια. Σε ό,τι αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό, είναι σημαντικό να συγκρίνονται παρόμοιοι πληθυσμοί ασθενών, ανά ηλικία ή/και σωματικό βάρος, προκειμένου να έχουμε ακριβείς και ουσιαστικές μετρήσεις.

Η επιλογή του καταλληλότερου αντιβιοτικού

Ο ρόλος του κλινικού ιατρού, και δη του λοιμωξιολό-

γου, είναι να προσπαθεί κάθε φορά να προβαίνει στη χορήγηση της κατάλληλης και στοχευμένης αντιμικροβιακής θεραπείας. Αυτό απαιτεί:

- Απομόνωση και ταυτοποίηση του παθογόνου αιτίου. Αυτό απαιτεί την ορθή λήψη καλλιιεργειών, τόσο από το αίμα όσο και από κάθε άλλη πιθανή εστία λοίμωξης. Μέχρι τη διεξαγωγή των αποτελεσμάτων απαραίτητη κρίνεται η διενέργεια Gram χρώσης του υλικού, που θα βοηθήσει στη λήψη αποφάσεων σχετικά με την επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού. Πολλές φορές η επιλογή ακατάλληλων αντιμικροβιακών συμβαίνει εξαιτίας λανθασμένης ερμηνείας των αποτελεσμάτων του μικροβιολογικού ελέγχου: έλλειψη μικροβιολογικά επιβεβαιωμένης διάγνωσης, σφάλματα στην επιλογή και ερμηνεία των εργαστηριακών εξετάσεων, απουσία κατάλληλου δείγματος και, μεταξύ άλλων, υπέρχρηση της εμπειρικής αγωγής με ταυτόχρονη αδιαφορία για τα αποτελέσματα του μικροβιολογικού ελέγχου. Η σωστή χρήση των μικροβιολογικών εξετάσεων έχει δυσμενείς συνέπειες και στη δημόσια υγεία, οδηγώντας σε καλύτερο έλεγχο της διασποράς και επιπλέον εξορθολογίζει το κόστος της υγειονομικής περιθαλψης²².

- Έλεγχος της ευαισθησίας του παθογόνου μικροοργανισμού *in vitro*. Ποικίλες μέθοδοι χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της ευαισθησίας των μικροβίων στα αντιβιοτικά, όπως το αντιβιογράμμα με την μέθοδο των δίσκων, ο προσδιορισμός των ελαχίστων ανασταλτικών πυκνοτήτων (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) και ελαχίστων μικροβιοκτόνων πυκνοτήτων (Minimum Bactericidal Concentration, MBC) των παθογόνων. Οι δύο τελευταίες μέθοδοι χρησιμοποιούνται κυρίως σε λοιμώξεις σοβαρές, όπως η μηνιγγίτιδα, η οστεομυελίτιδα και η ενδοκαρδίτιδα. Η σωστή συλλογή των υπό εξέταση δειγμάτων έχει ως επακόλουθο την επιλογή της ενδεδειγμένης αντιμικροβιακής θεραπείας, αυξάνοντας τη διαγνωστική ακρίβεια και προάγοντας ποιοτικότερη συνταγογράφηση²³.

- Γνώσεις φαρμακολογίας. Ο κλινικός ιατρός πρέπει να διαθέτει τις απαραίτητες γνώσεις σχετικά με την φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική του εκάστοτε αντιμικροβιακού. Αυτό θα προάγει τη συνταγογράφηση του καταλληλότερου κάθε φορά αντιβιοτικού που θα είναι ικανό να συγκεντρώνεται στην εστία της λοίμωξης (π.χ. οστά, προστάτη, ENY).

- Γνώση των ανεπιθύμητων ενεργειών του κάθε σκευάσματος. Με τον τρόπο αυτό επιλέγεται το λιγότερο τοξικό αντιβιοτικό για τον εκάστοτε ασθενή. Για παράδειγμα, είναι γνωστή η νεφροτοξικότητα και η ωτοτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών, η νεφροτοξικότητα της βανκομυκίνης και της αμφοτερικίνης Β κ.λπ.

- Επαναξιολόγηση του ασθενούς σε **48 ώρες** και τροποποίηση, αποκλιμάκωση ή ακόμα και διακοπή του αντιμικροβιακού, σύμφωνα με τα αποτελέσματα του μικροβιολογικού ελέγχου.

- Αλλαγή σε από του στόματος χορήγηση, όταν η κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει.

Είτε συνταγογραφείται κάποιο αντιμικροβιακό εμπειρικά είτε έπειτα από την αξιολόγηση των δεδομένων του αντιβιογράμματος, ο κλινικός ιατρός είναι καλό να έχει υπόψη του ορισμένα «αξιώματα»:

- Συνταγογράφηση αντιβιοτικών κατόπιν λήψης λεπτομερούς ατομικού ιστορικού.

- Ενδελεχής κλινική εξέταση με σκοπό την αύξηση της πιθανότητας αξιολόγησης παθολογικών σημείων που κατευθύνουν στον παθογόνο μικροοργανισμό.

- Ικανότητα διάκρισης της πηγής προέλευσης της λοίμωξης (από την κοινότητα ή από το νοσοκομείο). Ως «νοσοκομειακή» χαρακτηρίζεται η λοίμωξη που εκδηλώνεται μετά από τις πρώτες 48 ώρες νοσηλείας.

- Αποφυγή των νεότερων αντιβιοτικών για λοιμώξεις της κοινότητας και για ήπιες νοσοκομειακές λοιμώξεις, με στόχο τη διαφύλαξη της ανάπτυξης αντοχής στα προωθημένα αντιμικροβιακά.

- Έλεγχος διασταυρούμενης αντοχής μεταξύ διαφορετικών ομάδων αντιβιοτικών. Για παράδειγμα, η ανάπτυξη αντοχής σε κεφαλοσπορίνη γ' ή δ' γενεάς συνεπάγεται αντοχή και στην α' ή β' γενεά. Ανάπτυξη αντοχής στις καρβαπενέμες σημαίνει, συχνά, αντοχή και στα υπόλοιπα β-λακταμικά αντιμικροβιακά.

Τα προγράμματα ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών πρέπει να είναι εναρμονισμένα με τις ιδιαιτερότητες και τα ειδικά προβλήματα του εκάστοτε ιδρύματος παροχής υπηρεσιών υγείας. Αδιαμφισβήτητη την εποπτεία οφείλουν να την έχουν οι κλινικοί ιατροί και φαρμακοποιοί, με τη συμμετοχή λοιμωξιολόγων που έχουν την κατάλληλη εμπειρία και εκπαίδευση, ώστε να συνταγογραφείται το σωστό φάρμακο, την κατάλληλη

στιγμή, για τη σωστή διάγνωση. Η εκάστοτε παρέμβαση καλό είναι να εστιάζεται σε διαφορετική κατηγορία λοιμώξεων διαδοχικά και να αποφεύγονται πολλαπλές ταυτόχρονες παρεμβάσεις που μπορεί να προκαλέσουν αντιδράσεις και σύγχυση στο προσωπικό του νοσοκομείου²⁴.

Προτεινόμενες παρεμβάσεις στα πλαίσια των Προγραμμάτων Ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών.

Αρκετές παρεμβάσεις μπορούν να αξιοποιηθούν στα πλαίσια των προγραμμάτων ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών (ASP). Η εφαρμογή κατευθυντήριων οδηγιών, οι στρατηγικές για αναθεώρηση της αγωγής, η βελτιστοποίηση της μικροβιολογικής διάγνωσης και των δοσολογικών σχημάτων, καθώς και η ύπαρξη ηλεκτρονικών συστημάτων υποβοήθησης λήψης αποφάσεων αποτελούν χαρακτηριστικά παραδείγματα παρεμβάσεων. Δύο επιπλέον βασικές στρατηγικές που εφαρμόζονται συνδυαστικά ή μεμονομένα είναι η προέγκριση (preauthorization) και ο έλεγχος με διορθωτικές προτάσεις (prospective audit and feedback). Στην προέγκριση, ο κλινικός ιατρός επικοινωνεί με την ομάδα ASP για την έγκριση του χορηγούμενου υπό περιορισμού αντιβιοτικού, έπειτα από την εκτίμηση του ασθενούς. Συνήθως, η πρώτη δόση επιτρέπεται. Στη δεύτερη στρατηγική, διατηρείται η αυτονομία, καθώς ο ιατρός ξεκινά την αντιμικροβιακή αγωγή και η ομάδα ASP παρεμβαίνει σε επιλεγμένες περιπτώσεις για τη βελτιστοποίηση και αποκλιμάκωση της αγωγής²⁵.

Για την επιτυχημένη εφαρμογή των παραπάνω παρεμβάσεων είναι απαραίτητη και η αδιάλειπτη εκπαίδευση όλων των επαγγελματιών υγείας. Αυτή η διαδικασία ξεκινά αρκετά νωρίς και εντατικοποιείται στα χρόνια της προπτυχιακής εκπαίδευσης και της εξάσκησης της ιατρικής ειδικότητας. Κατά το τελευταίο χρονικό διάστημα πιστεύεται ότι διαμορφώνεται η συμπεριφορά, οι στάσεις και οι αντιλήψεις του ιατρού. Η διδασκαλία των κατάλληλων μαθημάτων είναι εκείνη που θα συμβάλει στην απόκτηση των απαραίτητων γνώσεων που αφορούν την ορθή συνταγογράφηση και χρήση των αντιμικροβιακών. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με διάφορα προγράμματα, είτε παραδοσιακά (με διαλέξεις και έντυπο υλικό) είτε μέσω διαδικτυακής εκπαίδευσης, που θα στοχεύει τόσο στην απόκτηση θεωρητικών γνώσεων όσο και στην εφαρμογή της

στην κλινική πρακτική. Η χρήση εργαλείων από τις κοινωνικές επιστήμες θα μπορούσε, επίσης, να συμβάλλει σημαντικά στον σκοπό αυτό²⁶.

Επίλογος

Είναι κατανοητό πως η επιτήρηση της μικροβιακής αντοχής είναι μια σύνθετη διαδικασία συνεχούς ελέγχου και απαιτεί τη συνεργασία πολλών και διαφορετικών τμημάτων μέσα στο ίδιο το νοσηλευτικό ίδρυμα, ώστε να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα. Τα

προγράμματα διαχείρισης των αντιβιοτικών πρέπει να προσαρμόζονται στις ιδιαιτερότητες του κάθε νοσοκομείου και να εποπτεύονται από ιατρούς και φαρμακοποιούς, με τη συμμετοχή λοιμωξιολόγων που έχουν την ανάλογη εμπειρία και εκπαίδευση. Η εκάστοτε παρέμβαση καλό είναι να επικεντρώνεται διαδοχικά σε συγκεκριμένη κατηγορία λοιμώξεων, ώστε να αποφεύγονται πολλαπλές ταυτόχρονες παρεμβάσεις που μπορεί να προκαλέσουν αντιδράσεις και σύγχυση στο προσωπικό του νοσοκομείου. ■

ABSTRACT

The necessity of antibiotic stewardship programs in the hospital

I. Tsoliakos¹, M. Noni², A. Micnos²

¹ Second Pediatric Clinic, "Aghia Sophia" Children's Hospital

² First Department of Pediatrics, University of Athens, "Aghia Sophia" Children's Hospital

The development of antibiotic resistance, as a result of their excessive use, is a growing threat to global health which requires close monitoring by the scientific community. Antibiotic stewardship includes the surveillance of antibiotic consumption both, in community

and in hospitals. The present review highlights the need for the implementation of antibiotic stewardship programs and describes the main ways of measurement of antimicrobial consumption that are accepted in the scientific community.

KEY WORDS: Antibiotic, antimicrobial resistance, DDD unit, antibiotic stewardship programs

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Mölsted S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerging infectious diseases*. 2002;8(3):278-82.
2. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96(3):1152-6.
3. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2017;23(11):793-8.
4. Schuts EC, Hulscher M, Mouton JW, Verduin CM, Stuart J, Overdiek H, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2016;16(7):847-56.
5. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(4):Cd003543.
6. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium dif-*

- ficile infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2017;17(9):990-1001.
7. WHO. Report on Surveillance of Antibiotic Consumption 2016 - 2018 Early implementation.
8. Gastmeier P, Sohr D, Forster D, Schulgen G, Schumacher M, Daschner F, et al. Identifying Outliers of Antibiotic Usage in Prevalence Studies on Nosocomial Infections. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2015;21(5):324-8.
9. Morris AM, Brenner S, Dresser L, Daneman N, Dellit TH, Avdic E, et al. Use of a structured panel process to define quality metrics for antimicrobial stewardship programs. *Infection control and hospital epidemiology*. 2012;33(5):500-6.
10. Berrington A. Antimicrobial prescribing in hospitals: be careful what you measure. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65(1):163-8.
11. <https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/about/collab-centres-norwegian/en/>.
12. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44(5):664-70.
13. de With K, Maier L, Steib-Bauert M, Kern P, Kern WV. Trends in antibiotic use at a university hospital: defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator? *Infection*. 2006;34(2):91-4.
14. Muller A, Monnet DL, Talon D, Hénon T, Bertrand X. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *British journal of clinical pharmacology*. 2006;61(5):585-91.
15. Natsch S, Hekster YA, de Jong R, Heerdink ER, Herings RMC, van der Meer JWM. Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1998;17(1):20-4.
16. Gravatt LA, Pakyz AL. Challenges in measuring antibiotic consumption. *Current infectious disease reports*. 2013;15(6):559-63.
17. Monnet DL. Measuring Antimicrobial Use: The Way Forward. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44(5):671-3.
18. Liem TB, Krediet TG, Fleer A, Egberts TC, Rademaker CM. Variation in antibiotic use in neonatal intensive care units in the Netherlands. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65(6):1270-5.
19. Crowcroft NS, Ronveaux O, Monnet DL, Mertens R. Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* and Antimicrobial Use in Belgian Hospitals. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2015;20(1):31-6.
20. Stanic Benic M, Milanic R, Monnier AA, Gyssens IC, Adriaenssens N, Versporten A, et al. Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: results from a systematic review and international multidisciplinary consensus procedure. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018;73(suppl_6):vi50-vi8.
21. Zhang W, Shen X, Bergman U, Wang Y, Chen Y, Huang M, et al. Drug utilisation 90% (DU90%) profiles of antibiotics in five Chinese children's hospitals (2002–2006). *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2008;32(3):250-5.
22. Morency-Potvin P, Schwartz DN, Weinstein RA. Antimicrobial Stewardship: How the Microbiology Laboratory Can Right the Ship. *Clinical microbiology reviews*. 2017;30(1):381-407.
23. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018;67(6):e1-e94.
24. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;62(10):e51-77.
25. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44(2):159-77.
26. Pulcini C, Gyssens IC. How to educate prescribers in antimicrobial stewardship practices. *Virulence*. 2013;4(2):192-202.

Το νέο γνωστικό αντικείμενο της Παιδιατρικής Ιολογίας

Ι.Ν. Μαρμάς^{1,2}, Μ. Θεοδωρίδου¹, Δ.Α. Σπαντίδης²

¹Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων 'Η Αγία Σοφία', Αθήνα

²Εργαστήριο Κλινικής Ιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο, Κρήτη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Παιδιατρική Ιολογία ασχολείται με τη μελέτη της παθοφυσιολογίας, της διάγνωσης, της πρόληψης και της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ιογενών λοιμώξεων στα νεογνά, τα παιδιά και τους εφήβους. Τα τελευταία χρόνια το γνωστικό αντικείμενο της Παιδιατρικής Ιολογίας έχει γνωρίσει ραγδαία ανάπτυξη εξαιτίας των νέων αντιιικών θεραπειών και εμβολίων που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη ή βρίσκονται στο στάδιο της βασικής έρευνας ή των κλινικών δοκιμών, της εμφάνισης νέων απειλητικών ιών στη νεογνική και την παιδική ηλικία και της επανεμφάνισης ιογενών λοιμώξεων, οι οποίες στο παρελθόν είχαν αποδεκατίσει τον

παιδικό πληθυσμό. Επιπλέον, η εφαρμογή στην κλινική πράξη νέων διαγνωστικών μοριακών μεθόδων, καθώς και οι αυξανόμενες ανάγκες σε ειδικές ομάδες ασθενών, όπως είναι τα πρόωρα νεογνά, τα νοσηλευόμενα παιδιά στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παίδων, τα μεταμοσχευμένα παιδιά και τα παιδιά με HIV λοίμωξη, έχουν δημιουργήσει νέες απαιτήσεις και προοπτικές στο χώρο της Παιδιατρικής Ιολογίας. Στο άμεσο μέλλον η συνεχιζόμενη έρευνα αναμένεται να επαναπροσδιορίσει τη θεραπευτική αντιμετώπιση και την προσέγγιση σε επίπεδο πρόληψης των ιογενών λοιμώξεων στα νεογνά, τα παιδιά και τους εφήβους.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Παιδιατρική Ιολογία, ιατρική εκπαίδευση, εξειδίκευση, ιογενείς λοιμώξεις

Εισαγωγή

Η ιστορία των παιδιατρικών λοιμώξεων συνδέεται στενά με την ιστορία της Παιδιατρικής, καθώς οι λοιμώξεις παραμένουν παγκόσμια οι κύριες αιτίες της παιδικής νοσηρότητας και θνησιμότητας¹. Οι παιδιατρικές λοιμώξεις χαρακτηρίζονται από μεγάλη ετερογένεια κλινικών εκδηλώσεων λόγω του μεγάλου αριθμού των

ιών που προσβάλλουν τα νεογνά και τα παιδιά και των μοναδικών χαρακτηριστικών της νεογνικής και της παιδικής ηλικίας. Για το λόγο αυτό η εξειδίκευση της Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας αποτέλεσε μια από τις πρώτες υποειδικότητες της Παιδιατρικής, η οποία συμπεριλήφθηκε στα προγράμματα παιδιατρικής εκπαίδευσης σε διάφορες χώρες, σε παγκόσμιο επίπεδο².

Υπεύθυνοι επικοινωνίας:

Ιωάννης Ν. Μαρμάς, Παιδίατρος, Διδάκτωρ Κλινικής Ιολογίας, mammasjo@googlemail.com

Μαρία Θεοδωρίδου, Ομότιμη Καθηγήτρια Παιδιατρικής, mpapagrig@med.uoa.gr



Εικόνα 1. Γνωστικά αντικείμενα που αλληλεπιδρούν με το γνωστικό αντικείμενο της Παιδιατρικής Ιολογίας (Τροποποιημένο σχήμα από το Mammats et al ⁷).

Μέχρι σήμερα οι παιδίατροι-λοιμωξιολόγοι έχουν κατακτήσει έναν ξεχωριστό ρόλο στο επιστημονικό πεδίο της Παιδιατρικής και η συμβολή τους στην τριτοβάθμια παιδιατρική φροντίδα και στη Δημόσια Υγεία θεωρείται ανεκτίμητη³.

Το γνωστικό αντικείμενο της Ιολογίας στην Παιδιατρική

Η Παιδιατρική Ιολογία ασχολείται με τη μελέτη της παθοφυσιολογίας, της διάγνωσης, της πρόληψης και της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ιογενών λοιμώξεων στα νεογνά, τα παιδιά και τους εφήβους. Η «Παιδιατρική», προέρχεται ετυμολογικά από τις αρχαίες ελληνικές λέξεις «παῖς», παιδί στη σύγχρονη ελληνική, και «ία-τρός» από το αρχαίο ελληνικό ρήμα «ιάομαι / ιώμαι» που σημαίνει «επουλώνω». Η «Ιολογία» προέρχεται από τις λέξεις «ιός» και «λόγος» από το αρχαίο ελληνικό ρήμα «λέγω», που σημαίνει «μιλάω για». Η αρχαία ελληνική λέξη «ιός» προέρχεται από το ρήμα «ἵημι» που σημαίνει «ενεργοποιώ, προκαλώ κίνηση». Η ονομασία των παιδιατρικών ιογενών λοιμώξεων, τα συμπτώματά

τους και η θεραπευτική τους αντιμετώπιση περιγράφονται με λεπτομέρειες ήδη από την αρχαιότητα⁴. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η αναφορά του Ιπποκράτη (Κως, 460 π.Χ. - Λάρισα, 370 π.Χ.) στην επιδημία της ιλαράς στο νησί της Θάσου, καθώς και στο «βήχα της Περίνθου», μιας γριπώδους συνδρομής, η οποία εκδηλώθηκε ως επιδημία τον 5^ο αιώνα π.Χ. στη θρακική πόλη Πέρινθο.

Τα χρόνια που ακολούθησαν οι ιογενείς λοιμώξεις στην παιδική ηλικία αποτέλεσαν σημαντικούς παράγοντες βρεφικής και παιδικής θνητότητας και νοσηρότητας, χωρίς ωστόσο να παρατηρηθούν σημαντικές αλλαγές στη θεραπευτική τους προσέγγιση και αντιμετώπιση. Η ανακάλυψη των εμβολίων αποτέλεσε αδιамφισβήτητο τον σημαντικότερο έως σήμερα σταθμό στην πρόληψη των ιογενών λοιμώξεων^{1,5}. Μέχρι σήμερα το γνωστικό αντικείμενο των παιδιατρικών ιογενών λοιμώξεων έχει ενταχθεί στον κλάδο της Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας⁶.

Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, το αντικείμενο των ιογενών παιδιατρικών λοιμώξεων έχει γνωρίσει ραγδαία

ανάπτυξη⁷⁻¹¹. Οι νέες εξελίξεις στον τομέα της Κλινικής Ιολογίας και της Μοριακής Ιατρικής έχουν επεκτείνει το επίπεδο γνώσεων σχετικά με την πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία των ιογενών λοιμώξεων στα νεογνά και τα παιδιά. Νέες ιογενείς λοιμώξεις, όπως το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS), οι λοιμώξεις του ιού του δυτικού Νείλου (WNV) και του ιού Ebola (EV), εμφανίζονται συνεχώς, απαιτώντας τον σχεδιασμό νέων στρατηγικών πρόληψης και θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Επιπλέον, οι παιδίατροι εμπλέκονται στην εξειδικευμένη παιδιατρική περίθαλψη και παρακολούθηση παιδιών με ιστορικό λοιμώξεων από ιούς, όπως η ιογενής μηνιγγίτιδα ή HIV λοίμωξη, που επιβιώνουν έως την εφηβεία και μετά, απαιτώντας προηγμένη ιατρική περίθαλψη και σύγχρονες υπηρεσίες υψηλής τεχνολογίας. Οι λοιμώξεις σε μεταμοσχευμένα παιδιά αποτελούν μια ακόμα πρόκληση εξαιτίας της πολυπλοκότητας και ιδιαιτερότητας των κλινικών αναγκών αυτής της ομάδας ασθενών¹².

Επιπλέον, πρόσφατα έχουν καθιερωθεί νέες κατευθυντήριες οδηγίες για τον εμβολιασμό ανοσοκατασταλμένων παιδιών¹³. Η συνεχώς αυξανόμενη αντιμικροβιακή αντοχή και η ανάπτυξη νέων διαγνωστικών εξετάσεων, εμβολίων και αντιικών παραγόντων εξασφαλίζουν νέες προοπτικές στον χώρο των παιδιατρικών ιογενών λοιμώξεων. Πρόσθετοι επιστημονικοί τομείς, όπως η Ιατρική με βάση τις Ενδείξεις (Evidence-based medicine), η Κλινική Διακυβέρνηση (Clinical governance) και η Φαρμακοκινητική/Φαρμακοδυναμική^{14,15}, έχουν επίσης σημαντική συμβολή ενσωματώνοντας στο γνωστικό πεδίο των παιδιατρικών ιογενών λοιμώξεων νέα γνώση (**Εικόνα 1**). Επιπλέον, έχουν προκύψει κοινωνικά θέματα, όπως η διαρκώς αυξανόμενη αμφισβήτηση (hesitancy) των εμβολιασμών, η οικονομική κρίση σε αρκετές χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, αλλά και οι αυξημένες μεταναστευτικές ροές σε παγκόσμια κλίμακα και ειδικότερα στις μεσογειακές χώρες.

Η πρόταση του 2015 για την Παιδιατρική Ιολογία

Το 2007 μια ομάδα νέων παιδίατρων και επιστημόνων στη Μεγάλη Βρετανία και την Ελλάδα έθεσε ως στόχο την ανάδειξη του νέου επιστημονικού κλάδου της Παιδιατρικής Ιολογίας¹⁶. Η ομάδα αυτή δημιουργήθηκε στο Λίβερπουλ της Μεγάλης Βρετανίας και ονομάστη-

κε Ομάδα Μελέτης Παιδιατρικής Ιολογίας (Paediatric Virology Study Group - PVSG). Η προσπάθεια αυτή αφιερώθηκε στη μνήμη δύο δίδυμων βρεφών με συγγενή λοίμωξη με κυτταρομεγαλοϊό (CMV), τα οποία νοσηλεύτηκαν στη Νεογνολογική Μονάδα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Wirral του Λίβερπουλ, όπου απαιτήθηκε η συνεργασία αρκετών ειδικών στη Νεογνολογία, την Παιδιατρική Λοιμωξιολογία και τη Μικροβιολογία.

Τον Οκτώβριο του 2015 διατυπώθηκε για πρώτη φορά, με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία, η πρόταση η Παιδιατρική Ιολογία να αποτελέσει ξεχωριστή εξειδίκευση της Παιδιατρικής¹⁷. Η πρόταση αυτή, η οποία δημοσιεύτηκε στο επιστημονικό ιατρικό περιοδικό *Experimental and Therapeutic Medicine*, περιέγραψε με λεπτομέρεια τα γνωστικά αντικείμενα της προτεινόμενης εξειδίκευσης και τα χρονικά τους χαρακτηριστικά, ενώ διευκρίνισε τον προτεινόμενο μικρό αριθμό των εξειδικευμένων ιατρών. Σύμφωνα με την πρόταση αυτή, μετά την εξειδίκευσή τους, οι ειδικοί στην Παιδιατρική Ιολογία θα έχουν πρωταγωνιστικό ρόλο στην κλινική φροντίδα νοσηλευόμενων παιδιών με ασυνήθιστες, επαναλαμβανόμενες, σοβαρές ή πολύπλοκες νεογνικές και παιδιατρικές ιογενείς λοιμώξεις. Επιπλέον, θα ενισχύσουν την εκπαίδευση των φοιτητών της Ιατρικής, των ειδικευόμενων στην Παιδιατρική και των παιδίατρων που στελεχώνουν την πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια παιδιατρική περίθαλψη και θα έχουν συμβουλευτικό ρόλο, τόσο σε ακαδημαϊκό όσο και σε κλινικό και ερευνητικό επίπεδο. Η ενσωμάτωση των ειδικών αυτών στην κλινική πράξη αναμένεται να οδηγήσει στην εξοικονόμηση πόρων, στην αναβάθμιση της ποιότητας φροντίδας των παιδιατρικών ασθενών, στη μείωση της αλόγιστης χρήσης των αντιβιοτικών που έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη αντιμικροβιακής αντοχής και την ενίσχυση της έρευνας στο χώρο¹⁷.

Η πρόταση αυτή έχει ήδη προσελκύσει το ενδιαφέρον πολλών ειδικών στη Νεογνολογία, την Παιδιατρική, την Παιδιατρική Λοιμωξιολογία και την Κλινική Ιολογία με παγκόσμιο κύρος και αναγνώριση¹⁸. Μέχρι σήμερα, αν και η αξιολόγηση αυτή έχει ήδη επισημάνει τις δυσκολίες, τις προκλήσεις και τους περιορισμούς αυτής της πρότασης, έχει αναγνωρίσει την αξία της Παιδιατρικής Ιολογίας στη σύγχρονη Ιατρική¹⁸.

Μελλοντικές προοπτικές

Οι προοπτικές της εξειδίκευσης της Παιδιατρικής Ιολογίας είναι ιδιαίτερα υποσχόμενες για το μέλλον. Οι στρατηγικές στη διαγνωστική προσέγγιση, την αντιμετώπιση, τη θεραπεία και την πρόληψη των ιογενών λοιμώξεων στα νεογνά, τα παιδιά και τους εφήβους αναμένεται να επαναπροσδιοριστούν στο άμεσο μέλλον. Η ερευνητική προσπάθεια οφείλει να ενταθεί και νέα ερευνητικά ερωτήματα είναι αναγκαίο να διερευνηθούν με στόχο την προαγωγή της υγείας του παιδικού πληθυσμού. Αναμφίβολα, οι επαγγελματίες υγείας στην Παιδιατρική οφείλουν να παρακολουθούν τις εξελίξεις αυτές, τόσο κατά τη διάρκεια της ειδίκευσής τους όσο και κατά τη διάρκεια της επιστημονικής τους σταδιοδρομίας.

Το εάν και κατά πόσο είναι εφικτό σήμερα ο κλάδος αυτός να καταφέρει άμεσα να αποτελέσει ξεχωριστή εξειδίκευση της Παιδιατρικής απαιτεί περαιτέρω επιστημονική και ακαδημαϊκή αξιολόγηση. Στην

παρούσα εποχή περιορισμού των θέσεων εργασίας λόγω της οικονομικής κρίσης είναι σημαντικό να καθοριστεί ο τρόπος με τον οποίο η Παιδιατρική Ιολογία θα μπορούσε να ενσωματωθεί στην ιατρική εκπαίδευση. Χωρίς αμφιβολία, η πρόταση αυτή απαιτεί περαιτέρω αξιολόγηση και συζήτηση. Η επίσημη αναγνώριση της Παιδιατρικής Ιολογίας σε παγκόσμιο επίπεδο θα επιτρέψει την ανάπτυξη αναγνωρισμένων προγραμμάτων κατάρτισης ικανών να προσελκύσουν υψηλής ποιότητας ειδικευόμενους και ειδικούς στην Παιδιατρική. Η προσπάθεια αυτή θα έχει ως στόχο την προσφορά μιας σύγχρονης, υψηλού επιπέδου, συνεχούς ιατρικής εκπαίδευσης που θα παρέχεται τόσο από κλινικούς ιατρούς όσο και από βασικούς επιστήμονες. Στο μέλλον οι ειδικοί στην Παιδιατρική Ιολογία αναμένεται να έχουν στρατηγικό ρόλο, τόσο κλινικό όσο και ακαδημαϊκό, στον αγώνα κατά των ιογενών λοιμώξεων στη νεογνική και την παιδική ηλικία. ■

ABSTRACT

The new educational field of Paediatric Virology

IN. Mammias^{1,2}, M. Theodoridou¹, D.A. Spandidos²

¹First Department of Paediatrics, of the National and Kapodistrian University of Athens, 'Aghia Sophia' Children's Hospital, Athens, Greece

²Laboratory of Clinical Virology, University of Crete School of Medicine, Heraklion, Crete, Greece

Paediatric virology deals with the study of the pathophysiology, diagnosis, prevention and treatment of viral infections in infants, children and adolescents. In recent years, the scientific branch of paediatric virology has been rapidly developed because of new antiviral therapies and vaccines that have been implemented into clinical practice and are currently under basic investigation or on clinical trials, the new threatening viruses that have been emerged in neonates and children as well as the re-emergence of viral infections, which in the past had decimated the

children's population. Moreover, the implementation of new diagnostic molecular methods into clinical practice and the increasing needs of specific patient groups, such as premature neonates, hospitalized children in the paediatric intensive care unit, transplanted children and children with HIV infection, have created new challenges and perspectives in the field of paediatric virology. In the near future, ongoing research is expected to change the therapeutic management and prevention approach of viral infections in neonates, children and adolescents.

KEY WORDS: Paediatric virology, medical education, subspecialty, viral infections

1. Shulman ST. The history of pediatric infectious diseases. *Pediatr Res* 2004;55:163-176.
2. Noel GJ, Stavola JJ, Schauf V. Paediatric infectious diseases: A comprehensive guide to the subspecialty. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1997.
3. Starr M. Paediatric infectious diseases: The last 50 years. *J Paediatr Child Health* 2015;51:12-15.
4. Mammas IN, Spandidos DA. Paediatric Virology in the Hippocratic Corpus. *Exp Ther Med* 2016;12:541-549.
5. Starr M. Paediatric infectious diseases: The last 50 years. *J Paediatr Child Health* 2015;51:12-15.
6. Portnoy B. Pediatric Virology. *Calif Med*. 1965;102:431-445.
7. Mammas IN, Greenough A, Theodoridou M, Kramvis A, Christaki I, Koutsaftiki C, Koutsaki M, Portaliou DM, Kostagianni G, Panagopoulou P, Sourvinos G, Spandidos DA. Current views and advances on Paediatric Virology: An update for paediatric trainees. *Exp Ther Med* 2016;11:6-14.
8. Mammas IN, Theodoridou M, Kramvis A, Thiagarajan P, Gardner S, Papaioannou G, Melidou A, Koutsaki M, Kostagianni G, Achtsidis V, Koutsaftiki C, Calachanis M, Zaravinos A, Greenough A, Spandidos DA. Paediatric Virology: A rapidly increasing educational challenge. *Exp Ther Med* 2017;13:364-377.
9. Mammas IN, Greenough A, Theodoridou M, Kramvis A, Rusan M, Melidou A, Korovessi P, Papaioannou G, Papatheodoropoulou A, Koutsaftiki C, Liston M, Sourvinos G, Spandidos DA. Paediatric Virology and its interaction between basic science and clinical practice. *Int J Mol Med* 2018;41:1165-1176.
10. Mammas IN, Theodoridou M, Thiagarajan P, Melidou A, Papaioannou G, Korovessi P, Koutsaftiki C, Papatheodoropoulou A, Calachanis M, Dalianis T, Spandidos DA. A paediatric influenza update 100 years after the Skyros island Spanish flu outbreak. *Exp Ther Med* 2019;17:4327-4336.
11. Mammas IN, Dalianis T, Doukas SG, Zaravinos A, Achtsidis V, Thiagarajan P, Theodoridou M, Spandidos DA. Paediatric Virology and human papillomaviruses: An update. *Exp Ther Med* 2019;4337-4343.
12. Danziger-Isakov L, Evans HM, Green M, McCulloch M, Michaels MG, Posfay-Barbe KM, Verma A, Allen U. ID CARE Committee from IPTA: Capacity building in pediatric transplant infectious diseases: an international perspective. *Pediatr Transplant* 2014;18:790-793.
13. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros A, Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H, et al. Infectious Diseases Society of America: 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:309-318.
14. Barker CI, Germovsek E, Hoare RL, Lestner JM, Lewis J, Standing JF. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling approaches in paediatric infectious diseases and immunology. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;73:127-139.
15. Lannon CM, Peterson LE. Pediatric collaborative networks for quality improvement and research. *Acad Pediatr* 2013;13:S69-S74.
16. Mammas IN, Theodoridou M, Spandidos DA. The development of the Paediatric Virology Study Group: Ten years in the making. *Exp Ther Med* 2017;13:363.
17. Mammas IN, Greenough A, Theodoridou M, Spandidos DA. Paediatric Virology: A new paediatric subspecialty? A proposal at the Workshop on Paediatric Virology, Athens, October 10, 2015. *Exp Ther Med* 2016;11:3-5.
18. Mammas IN, Spandidos DA. The subspecialty of Paediatric Virology: A 'mosaic tile' in future Paediatrics. *Exp Ther Med* 2016;12:539-540.

Επίδραση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην υγεία των παιδιών-η περίπτωση δημοτικών σχολείων της Αττικής

Σ. Κωνσταντοπούλου¹, Α. Σολδάτου², Π. Νικολοπούλου-Σταμάτη³, Χ. Τζουμάκα-Μπακούλα⁴, Ν. Τσίλης⁵, Μ. Πηγάκη⁶

¹Τομέας Αναλύσεων και Προσδιορισμών, Ελληνικό Ινστιτούτο Υγιεινής και Ασφάλειας της Εργασίας (ΕΛΙΝΥΑΕ),

²Β' Παιδιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), ³Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), ⁴Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), ⁵ΩΡΛ Κλινική, Νοσοκομείο Μητέρα, ⁶Σχολή Αγρονόμων και Τοπογράφων Μηχανικών, Τομέας Τοπογραφίας, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο (ΕΜΠ)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ατμοσφαιρική ρύπανση είναι σήμερα ένα από τα κρίσιμότερα θέματα της δημόσιας υγείας. Κάθε χρόνο στην ΕΕ η ατμοσφαιρική ρύπανση αποτελεί την αιτία περίπου 400.000 πρόωρων θανάτων, απειλώντας κυρίως τον ευπαθή πληθυσμό των παιδιών με πληθώρα προβλημάτων υγείας λόγω της έκθεσής τους (προγεννητικά και μεταγεννητικά) στον τοξικό αέρα των αστικών πόλεων.

Στην έρευνα πεδίου πραγματοποιήθηκαν δειγματοληψίες τριχών κεφαλής από 118 παιδιά ηλικίας από 6-12 ετών για τον προσδιορισμό βαρέων μετάλλων (αρσενικό, κάδμιο, υδράργυρος, μόλυβδος και νικέλιο). Επελέγησαν 11 σχολικά συγκροτήματα, βάσει μιας κατάταξης του Υπουργείου Περιβάλλοντος και Ενέργειας που χωρίζει τις περιοχές της Αττικής σε αστικές, ημιαστικές και περιαστικές περιοχές, αντιστοιχώντας στην επιβάρυνση της ατμόσφαιρας σε διάφορους ρύπους για την κα-

ταμέτρηση των οποίων το Υπουργείο έχει εγκαταστήσει σταθμούς ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Σε κάθε σχολική μονάδα πραγματοποιήθηκαν δειγματοληψίες αιωρούμενης σωματιδιακής ρύπανσης PM10 & PM2.5 και συγκεντρώθηκαν ερωτηματολόγια με τη συλλογή στοιχείων.

Στην παρούσα εργασία, που αποτελεί έρευνα διδακτορικής διατριβής στην Ιατρική Σχολή Αθηνών, στον Τομέα Υγείας Παιδιού, εξετάζεται η έκθεση των παιδιών δημοτικού κατά την περίοδο 2014-2017 στα βαρέα μέταλλα. Οι πιο επιβαρυνμένες ζώνες διαπιστώνεται ότι είναι οι ζώνες «Αστικός Υποβάθρου», «Αστικός Κυκλοφορίας» και «Περιαστικός». Σημειώνονται υψηλά ποσοστά υπέρβασης (34%-74,5%) των Οριακών Τιμών Έκθεσης στο νικέλιο (Ni), στο μόλυβδο (Pb) και στον υδράργυρο (Hg) και στα δύο φύλα των παιδιών με ειδική επίδραση στα παιδιά με ΔΕΠΥ.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΕΙΑΣ: έκθεση των παιδιών στην ατμοσφαιρική ρύπανση, αναπνευστικά προβλήματα και παιδιά, επιπτώσεις της ατμοσφαιρικής ρύπανσης

Υπεύθυνη επικοινωνίας:

Σοφία Κωνσταντοπούλου

Email: konsta@elinyae.gr, Τηλέφωνο: +30 210 82 00 192

Εισαγωγή

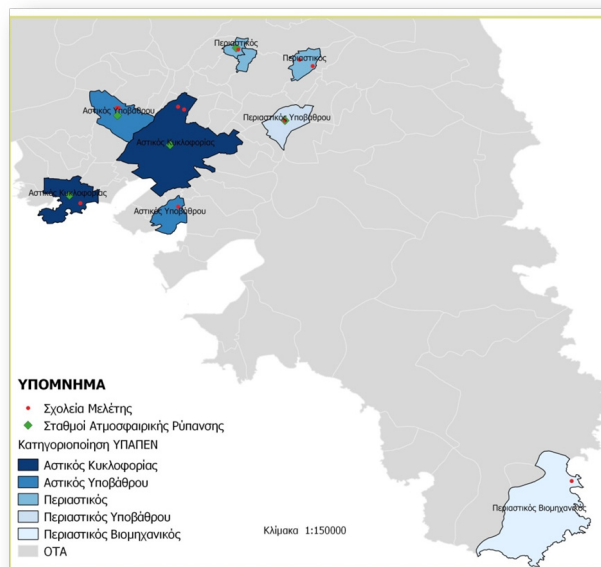
Πρόσφατη έρευνα που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Lancet αναφέρει ότι οι θάνατοι από τις επιπτώσεις της ρύπανσης στην υγεία ανέρχονται στα 9 εκατομμύρια θανάτους ετησίως, περίπου το 16% όλων των θανάτων παγκοσμίως¹. Η ατμοσφαιρική ρύπανση ανήλθε σε περίπου 6,5 εκατομμύρια από αυτούς τους θανάτους². Τα παιδιά αποτελούν το 26% του παγκόσμιου πληθυσμού και η ατμοσφαιρική ρύπανση προκαλεί περίπου 600.000 θανάτους ετησίως, αυξάνοντας τον κίνδυνο αναπνευστικών λοιμώξεων, άσθματος, δυσμενών νεογνών και συγγενών ανωμαλιών σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών^{3,4,5}.

Στην παρούσα εργασία μελετάται η επίδραση της ατμοσφαιρικής έκθεσης και ειδικότερα των βαρέων μετάλλων σε παιδιά δημοτικού από διαφορετικές περιοχές της Αττικής την περίοδο 2014-2017. Δείγμα από το σύνολο των παιδιών αφορά και σε παιδιά που έχουν διαγνωστεί με Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητα (ΔΕΠΥ) για να εκτιμήσουμε τη συσχέτιση της έκθεσής τους ή όχι με τα συμπτώματα της ΔΕΠΥ.

Υλικό και μεθοδολογία

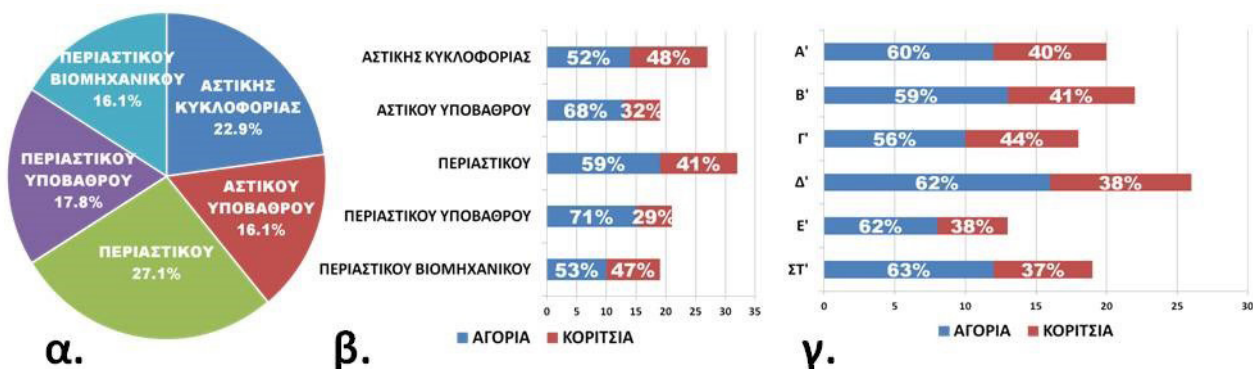
Συγκεντρώθηκαν δείγματα τριχών κεφαλής για τον προσδιορισμό 5 βαρέων μετάλλων [μόλυβδος (Pb), νικέλιο (Ni), υδράργυρος (Hg), αρσενικό (As) και κάδμιο (Cd)] σε 118 παιδιά ηλικίας από 6-12 ετών με μέση ηλικία τα $9 \pm 1,8$ έτη. Οι σχολικές μονάδες στις οποίες πήγαιναν τα παιδιά επελέγησαν λόγω της γειτνιάσής τους με σταθμούς ατμοσφαιρικής ρύπανσης του Υπουργείου Περιβάλλοντος και Ενέργειας που ήταν τοποθετημένοι σε αστικές, προαστιακές και ημιαστικές περιοχές, κατηγοριοποιημένες ανάλογα με την επιβάρυνση των περιοχών αυτών στην ατμοσφαιρική ρύπανση. Με τη γραπτή συγκατάθεση των γονέων, πέρα από το δείγμα τριχών, συγκεντρώθηκαν συμπληρωμένα ερωτηματολόγια σχετικά με την κοινωνικοοικονομική κατάσταση, τα αναπνευστικά συμπτώματα των παιδιών, τις ασθένειες, το βάρος γέννησης των παιδιών, το φύλο, τις συνήθειες καπνίσματος, τον χρόνο και τους χώρους που δαπανώνται σε εξωτερικούς χώρους για δραστηριότητες.

Στις σχολικές μονάδες πραγματοποιήθηκαν προσδιορισμοί αιωρούμενων σωματιδίων PM_{10} και $PM_{2.5}$, ενώ ταυτόχρονα, προκειμένου αντιπαραβολής των αποτε-

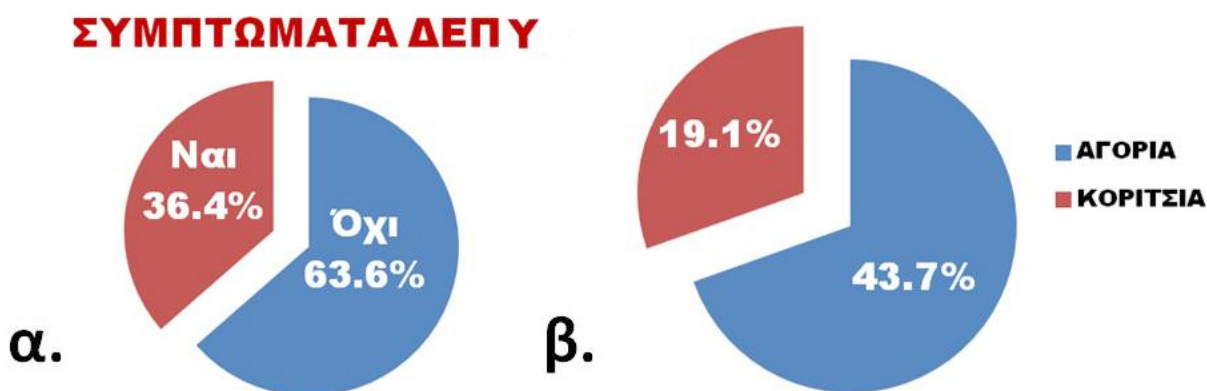


Εικόνα 1 απεικόνιση των υπό μελέτη δημοτικών σχολείων, των σταθμών ατμοσφαιρικής ρύπανσης και της κατηγοριοποίησης των περιοχών ανά ζώνη ατμοσφαιρικής ρύπανσης του Υπουργείου Περιβάλλοντος και Ενέργειας (ΥΠΕΝ) σε Γεωγραφικό Σύστημα Πληροφοριών (GIS).

λεσμάτων της έρευνας πεδίου, συγκεντρώθηκαν και τα αντίστοιχα δεδομένα καταγραφής των επιπέδων των ρύπων από τους πλησιέστερους σταθμούς ατμοσφαιρικής ρύπανσης που έχουν εγκατασταθεί από το ΥΠΕΝ. Τα δεδομένα αυτά (>270.000 καταγραφές) ελήφθησαν από 5 σταθμούς του δικτύου σταθμών ατμοσφαιρικής ρύπανσης και αφορούν τη διαχρονική διακύμανση των συγκεντρώσεων των ρύπων PM_{10} , $PM_{2.5}$, NO_2 , O_3 , SO_2 , C_6H_6 , Cd, Ni, As και Pb την περίοδο 2000-2018. Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιείται το στατιστικό πρόγραμμα IBM SPSS και EXCEL. Η κατηγοριοποίηση των περιοχών της Αττικής σε αστικές, ημιαστικές και περιαστικές περιοχές διακρίνει την κατάταξη των 5 παρακάτω περιοχών/ζωνών κατά αντιστοιχία με τα επίπεδα των συγκεντρώσεων των ρύπων έκαστης περιοχής/ζώνης. Πιο συγκεκριμένα, η κατηγοριοποίηση αυτή των περιοχών έχει ως εξής: α) «Αστικές Κυκλοφορίας», β) «Αστικές Υποβάθρου», γ) «Περιαστικές Βιομηχανικές», δ) «Περιαστικές» και ε) «Περιαστικές Υποβάθρου».



Σχήμα 1: ποσοστιαία κατανομή του δείγματος ανά ζώνη (α), ανά φύλο και ανά ζώνη (β) και ανά τάξη ανά φύλο (γ)



Σχήμα 2: ποσοστιαία κατανομή παιδιών με συμπτώματα ΔΕΠΥ (α) και ποσοστιαία κατανομή ανά φύλο στο δείγμα των παιδιών αυτών (β)

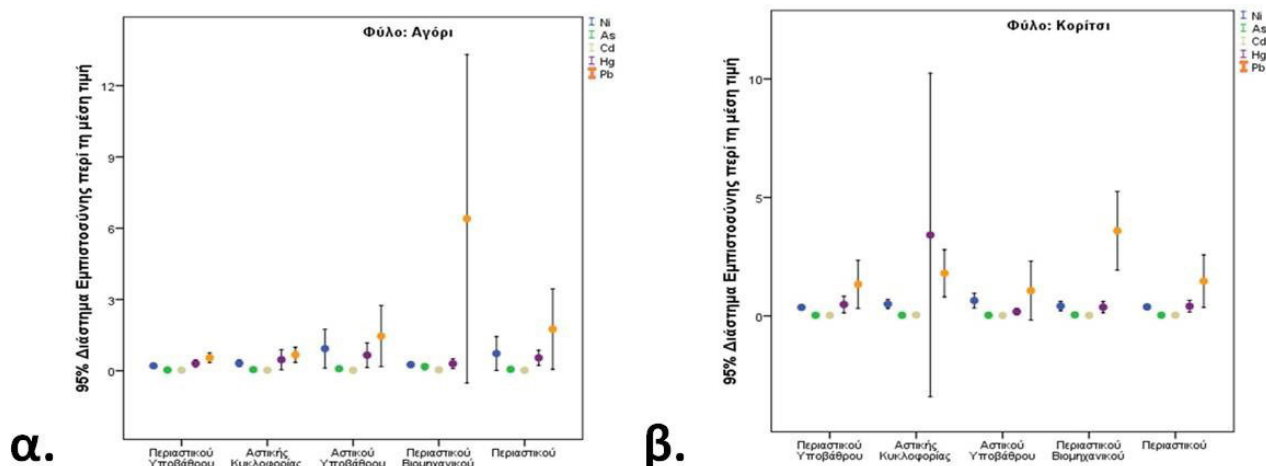
Αποτελέσματα

Στην **Εικόνα 1** απεικονίζονται (σε Γεωγραφικό Σύστημα Πληροφοριών-GIS) τα προς έρευνα δημοτικά σχολεία, οι σταθμοί ατμοσφαιρικής ρύπανσης και η κατηγοριοποίηση των περιοχών ανά ζώνη ατμοσφαιρικής ρύπανσης του Υπουργείου Περιβάλλοντος και Ενέργειας (ΥΠΕΝ).

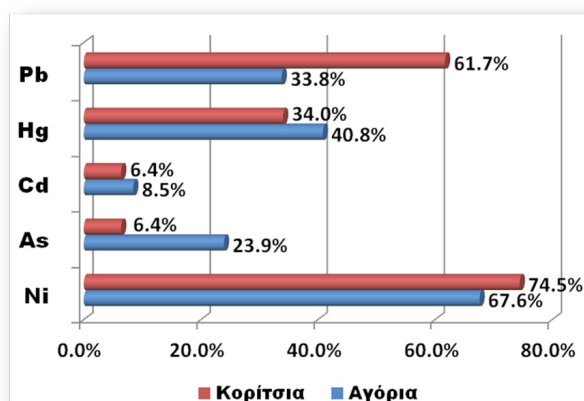
Η κατανομή του δείγματος (**σχήμα 1α.**), ανάλογα με τον δήμο που διαμένουν τα παιδιά, είναι: α) «Αστικός κυκλοφορίας» (22,9%) που περιλαμβάνει τους δήμους Αθηναίων και Πειραιά, β) «Αστικός υποβάθρου» (16,1%) που περιλαμβάνει τους δήμους Περιστερίου και Αγίου Δημητρίου, γ) «Περιαστικός βιομηχανικός» (16,1%) που περιλαμβάνει τον δήμο Λαυρεωτικής, δ) «Περιαστικός» (27,1%) που περιλαμβάνει τους δήμους

Λυκόβρυσης και Μελισσίων, ε) «Περιαστικός υποβάθρου» (17,8%) που είναι ο δήμος Αγίας Παρασκευής και για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης θα χρησιμοποιηθεί σαν ομάδα ελέγχου. Από το σύνολο του δείγματος σε όλες τις ζώνες, τα 71 ήταν αγόρια (60,2%) και τα 47 κορίτσια (39,8%). Η ποσοστιαία κατανομή του φύλου σε όλες τις ζώνες παρουσιάζεται στο **σχήμα 1β.**, ενώ η ποσοστιαία κατανομή του φύλου ανά τάξη στο **σχήμα 1γ.**

Η ερευνητική υπόθεση της μελέτης υποστηρίζει ότι η ζώνη «Περιαστικός Υποβάθρου» σημειώνει χαμηλότερα επίπεδα έκθεσης σε ρύπους και έχει χαμηλότερη επίδραση στην υγεία των παιδιών έναντι των άλλων ζωνών κατηγοριοποίησης του ΥΠΕΝ. Από το σύνολο των 118 παιδιών 36,4% (43,7% αγόρια και 19,1% κορί-



Σχήμα 3: Μέσες τιμές μετάλλων σε mg/kg στα αγόρια (α) και στα κορίτσια (β) ανά ζώνη



Σχήμα 4: Ποσοστό υπέρβασης Οριακών Τιμών Αναφοράς ανά φύλο

τσια) αναφέρουν συμπτώματα ή έχουν διαγνωστεί από το Κέντρο Πιστοποίησης Αναπηρίας (ΚΕ.Π.Α.) με τη Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) (σχήμα 2α.). Αναφορικά με την κατανομή του δείγματος, το 43,7% είναι αγόρια και το 19,1% είναι κορίτσια (σχήμα 2β.).

Η μεθοδολογία συλλογής των τριχών κεφαλής πραγματοποιήθηκε αποσπώντας τρίχες στα πρώτα 2-5 εκ. από το κρανίο, ενώ οι συγκεντρώσεις Νικελίου (Ni), Αρσενικού (As), Καδμίου (Cd), Υδραργύρου (Hg) και μολύβδου (Pb) προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο ανάλυσης Φασματομετρίας Μάζας σε Επαγωγικά Συζευγμένο Πλάσμα. Οι μέσες τιμές των συγκεντρώσεων των βαρέ-

ων μετάλλων παρουσιάζονται στον **πίνακα 1α** και στο **σχήμα 3** ανά φύλο, ενώ στον πίνακα 1β αναφέρονται οι Οριακές Τιμές Αναφοράς ανά φύλο και ανά μέταλλο.

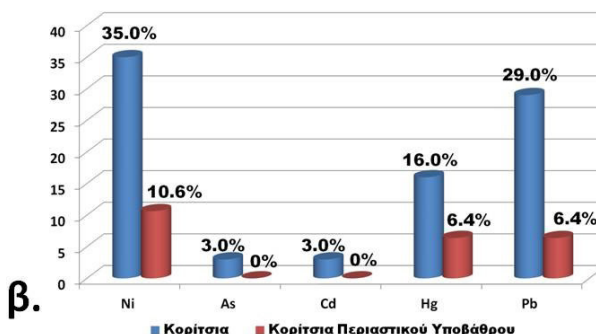
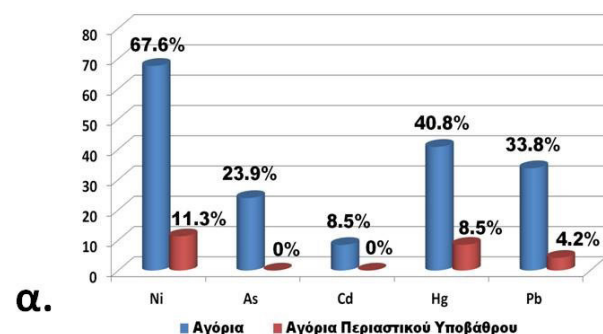
Στον έλεγχο των υπερβάσεων των Οριακών Τιμών Αναφοράς των βαρέων μετάλλων παρατηρήθηκαν υπερβάσεις σε όλα σχεδόν τα υπό εξέταση βαρέα μέταλλα (σχήμα 4), αλλά καταγράφηκε μικρότερη επίπτωση στην ομάδα ελέγχου των παιδιών, και στα δύο φύλα, στη ζώνη «Περιστατικός Υποβάθρου», επιβεβαιώνοντας την ερευνητική υπόθεση της μελέτης (σχήμα 5).

Αναφορικά με την κατάταξη των πιο επιβαρυνμένων περιοχών, όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα της έκθεσης, στα βαρέα μέταλλα διαπιστώνουμε ότι οι ζώνες «Αστικός Υποβάθρου», «Αστικός Κυκλοφορίας» και «Περιστατικός» είναι οι πιο επιβαρυνμένες. Ειδικότερα, οι ζώνες με τα υψηλότερα ποσοστά έκθεσης: α) στο **νικέλιο (Ni)** είναι «Αστικός Υποβάθρου» (84,2%), «Αστικός Κυκλοφορίας» (77,8%) και «Περιστατικός» (68,8%), β) στο **μόλυβδο (Pb)** είναι «Περιστατικός Βιομηχανικός» (84,2%) και με σημαντικά στατιστική σημαντικότητα τη ζώνη «Αστικής Κυκλοφορίας» (48,1%, p-value:0,03), γ) στον **υδράργυρο (Hg)** είναι «Περιστατικός» (46,9%) και «Περιστατικός Υποβάθρου» (42,9%) με σημαντικά στατιστική σημαντικότητα τη ζώνη «Αστικός Υποβάθρου» (31,6%, p-value:0,04), δ) στο **αρσενικό (As)** είναι «Περιστατικός Βιομηχανικός» με σημαντικά στατιστική σημαντικότητα (42,1%, p-value:0,020) και «Αστικός Υποβάθρου» (26,3%) και ε) στο **κάδμιο (Cd)** είναι «Αστι-

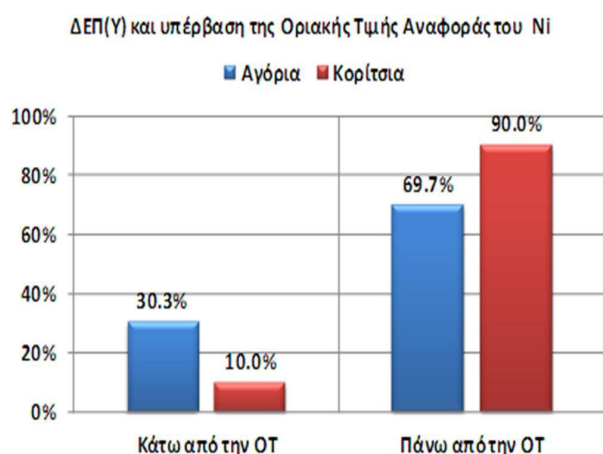
Πίνακας 1. ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΒΑΡΕΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ (MG/KGR), ΕΛΑΧΙΣΤΗ (MIN), ΜΕΓΙΣΤΗ ΤΙΜΗ (MAX), ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ (M), ΤΥΠ. ΑΠΟΚΛΙΣΗ (S)(1Α) ΚΑΙ ΟΡΙΑΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ (MG/KG) ΤΩΝ ΒΑΡΕΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ ΑΝΑ ΦΥΛΟ

Μέταλλο	min	max	m	S
Νικέλιο (Ni)	0,074	6,720	0,487	0,781
Αρσενικό (As)	0,000	0,581	0,059	0,084
Κάδμιο (Cd)	0,003	0,162	0,028	0,028
Υδράργυρος (Hg)	0,010	41,000	0,765	3,771
Μόλυβδος (Pb)	0,100	30,738	1,885	3,620

Μέταλλο	Αγόρια	Κορίτσια
Νικέλιο (Ni)	0,2	0,3
Αρσενικό (As)	0,08	0,06
Κάδμιο (Cd)	0,07	0,07
Υδράργυρος (Hg)	0,4	0,4
Μόλυβδος (Pb)	1,0	0,8



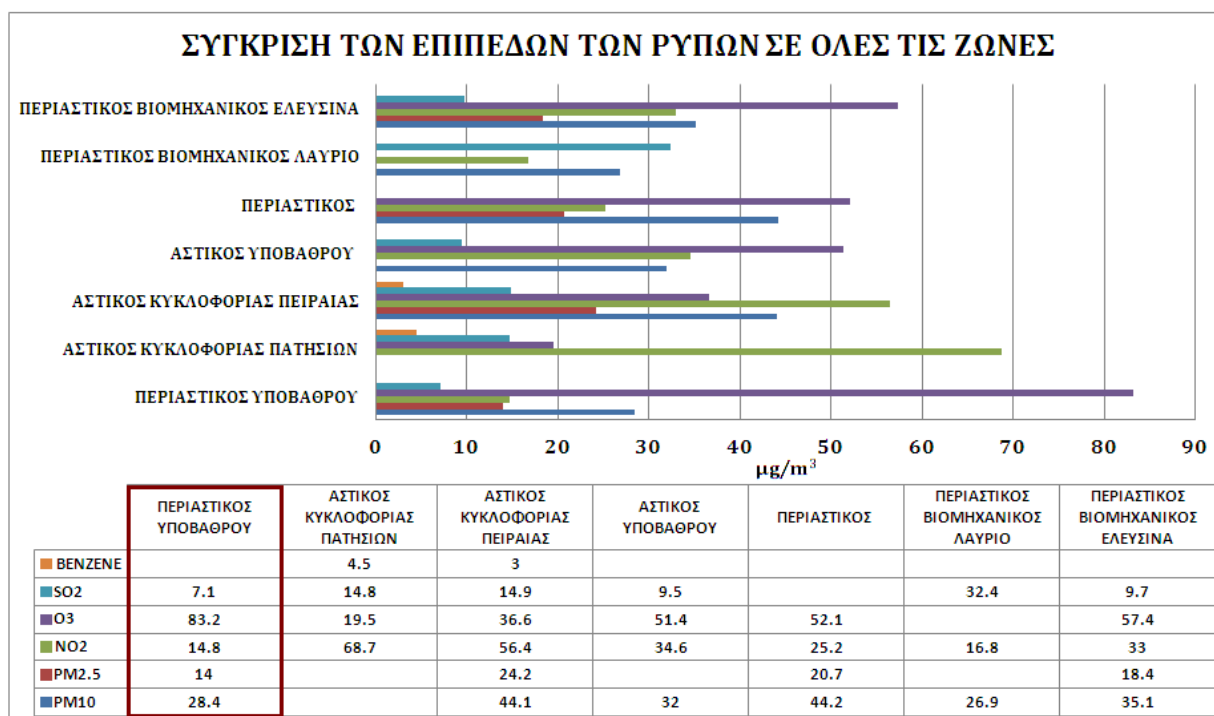
Σχήμα 5: Σύγκριση των αποτελεσμάτων στις μέσες τιμές των βαρέων μετάλλων όλων των ζωνών στα αγόρια (α) και στα κορίτσια (β) με τα αποτελέσματα στη ζώνη «Περιστατικός Υποβάθρου» που αποτελεί την ομάδα ελέγχου.



Σχήμα 6: ΔΕΠΥ και υπέρβαση της Οριακής Τιμής του νικελίου (Ni)

κός Κυκλοφορίας» (11,1%) και «Περιστατικός Βιομηχανικός» (10,5%).

Στατιστικές διαφορές παρατηρήθηκαν σε παιδιά με ΔΕΠΥ όσον αφορά τις συγκεντρώσεις νικελίου (Ni) στο τριχωτό της κεφαλής τους (**σχήμα 6**). Ειδικότερα, στην περίπτωση του νικελίου υπολογίστηκε ο λόγος της συμπληρωματικής πιθανότητας (odds ratio-OR-95%:1,196) και διαπιστώθηκε ότι στα αγόρια με ΔΕΠΥ υπάρχει 19,6% μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουμε και υπέρβαση της οριακής τιμής του νικελίου (Ni). Αντίστοιχα, τα κορίτσια με ΔΕΠΥ (odds ratio-OR-95%:3,808) διαπιστώθηκε ότι παρουσιάζουν 280% μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν και υπέρβαση της οριακής τιμής του νικελίου (Ni). Ομοίως, εξετάζοντας τις ζώνες διαμονής αυτών των παιδιών, ο λόγος συμπληρωματικής πιθανότητας (odds ratio-OR-95%:3,429) στα αγόρια με ΔΕΠΥ που διαμένουν σε «ρυπασμένες περιοχές» παρουσιάζει 243% μεγαλύτερη πιθανότητα να παρατηρηθούν με



Σχήμα 7: Σύγκριση των επιπέδων των ρύπων σε όλες τις υπό εξέταση ζώνες

υπέρβαση της οριακής τιμής του νικελίου, συγκριτικά με τα παιδιά που διαμένουν στη ζώνη «Περιαστικός Υποβάθρου» (περιοχή της Αγίας Παρασκευής-περιοχή ελέγχου). Ανάλογα είναι τα συμπεράσματα και για τα κορίτσια με ΔΕΠΥ, αφού ο λόγος συμπληρωματικής πιθανότητας (odds ratio-OR-95%:3) μας οδήγησε στο συμπέρασμα ότι τα κορίτσια με ΔΕΠΥ που διαμένουν σε «ρυπασμένες περιοχές» έχουν 200% μεγαλύτερη πιθανότητα να παρατηρηθούν με υπέρβαση της οριακής τιμής του νικελίου (Ni), συγκριτικά με αυτά που διαμένουν στη ζώνη «Περιαστικός Υποβάθρου» (περιοχή της Αγίας Παρασκευής) και αντιστοιχεί στη ζώνη ελέγχου.

Τα πορίσματά μας στην εκτίμηση των επιπέδων των συγκεντρώσεων των ρύπων σε όλες τις ζώνες επιβεβαιώνουν την ερευνητική υπόθεση της μελέτης, δεδομένου ότι υπήρχαν στατιστικές διαφορές μεταξύ της ζώνης «Περιαστικός Υποβάθρου» σε σύγκριση με τις άλλες ζώνες/περιοχές, είτε εξετάζοντας τις εποχιακές διακυμάνσεις κάθε ρύπου ξεχωριστά είτε εξετάζοντας τη συνολική ρύπανση της περιοχής (σχήμα 7). Για τον

προσδιορισμό των αιωρούμενων σωματιδίων χρησιμοποιήθηκε το όργανο TSI Sidepack AM510 με τους διαχωριστές κλασμάτων για τα PM₁₀ και PM_{2.5}. Παρατηρήθηκαν υπερβάσεις στους ετήσιους στόχους των 40 µg/m³ και 25 µg/m³ για τα αιωρούμενα σωματίδια PM₁₀ και PM_{2.5}, αντίστοιχα, στη ζώνη «Περιαστικός» για τα PM₁₀ και στη ζώνη «Αστικός Κυκλοφορίας» για τα PM₁₀ και PM_{2.5} (πίνακας 2).

Οι πιο επιβαρυνμένες περιοχές/ζώνες διαπιστώνεται ότι είναι οι ζώνες «Αστικός Υποβάθρου», «Αστικός Κυκλοφορίας» και «Περιαστικός». Σημειώνονται υψηλά ποσοστά υπέρβασης (34%-74,5%) των Οριακών Τιμών Έκθεσης ή Αναφοράς στο νικέλιο (Ni), στο μόλυβδο (Pb) και στον υδράργυρο (Hg) και στα δύο φύλα των παιδιών με ειδική επίδραση στα παιδιά με ΔΕΠΥ. Τα παιδιά αυτά εμφάνισαν μεγαλύτερη πιθανότητα (υπολογισμός του λόγου πιθανοτήτων-OR) να υπερβούν τις οριακές τιμές αναφοράς του νικελίου στο τρίχωμα της κεφαλής τους σε σχέση με τα παιδιά χωρίς συμπτώματα ΔΕΠΥ. Αντίστοιχα, τα παιδιά με ΔΕΠΥ που ζούσαν σε πιο «ρυπασμένες περιοχές», σε αντίθεση με τη

Πίνακας 2. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΣΩΝ ΕΠΟΧΙΑΚΩΝ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΕΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΜΕΣΩΝ ΕΤΗΣΙΩΝ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ ΠΕΔΙΟΥ ΚΑΙ ΤΙΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΣ ΤΩΝ ΑΙΩΡΟΥΜΕΝΩΝ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΤΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ 2000-2018 ΤΟΥ ΥΠΕΝ

	ΕΡΕΥΝΑ ΠΕΔΙΟΥ		ΥΠΕΝ 2000-2018	
ΠΕΡΙΑΣΤΙΚΟΣ ΥΠΟΒΑΘΡΟΥ	PM ₁₀	PM _{2.5}	PM ₁₀	PM _{2.5}
ΧΕΙΜΩΝΑΣ	21	14.8	22.9	12
ΑΝΟΙΞΗ	15.4	8.6	31.7	15.1
ΚΑΛΟΚΑΙΡΙ	17.3	10.2	31.5	15.5
ΦΘΙΝΟΠΩΡΟ	19.1	14.3	27.8	13.2
ΜΕΣΗ ΕΤΗΣΙΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ	18.2	12	28.5	14.0
ΠΕΡΙΑΣΤΙΚΟΣ	PM ₁₀	PM _{2.5}	PM ₁₀	PM _{2.5}
ΧΕΙΜΩΝΑΣ	40.9	24.7	49.0	23.4
ΑΝΟΙΞΗ	35.6	19.9	46.5	19.2
ΚΑΛΟΚΑΙΡΙ	27.1	18.5	40.5	20.3
ΦΘΙΝΟΠΩΡΟ	47.2	24.2	41.8	19.3
ΜΕΣΗ ΕΤΗΣΙΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ	37.7	21.8	44.5	20.6
ΠΕΡΙΑΣΤΙΚΟΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΟΣ	PM ₁₀	PM _{2.5}	PM ₁₀	PM _{2.5}
ΧΕΙΜΩΝΑΣ	28.2	10.2	33.7	22.0
ΑΝΟΙΞΗ	35.3	23.0	40.2	17.6
ΚΑΛΟΚΑΙΡΙ	35.5	20.5	35.7	17.2
ΦΘΙΝΟΠΩΡΟ	34.1	19.8	34.1	17.6
ΜΕΣΗ ΕΤΗΣΙΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ	33.3	18.4	35.9	18.6
ΑΣΤΙΚΟΣ ΥΠΟΒΑΘΡΟΥ	PM ₁₀	PM _{2.5}	PM ₁₀	PM _{2.5}
ΧΕΙΜΩΝΑΣ	44.2	30.0	43.9	18.2
ΑΝΟΙΞΗ	27.8	13.4	33.8	16.5
ΚΑΛΟΚΑΙΡΙ	14.4	10	27.4	12.6
ΦΘΙΝΟΠΩΡΟ	32.4	20.6	27.7	13.8
ΜΕΣΗ ΕΤΗΣΙΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ	29.7	18.5	33.2	15.3
ΑΣΤΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ	PM ₁₀	PM _{2.5}	PM ₁₀	PM _{2.5}
ΧΕΙΜΩΝΑΣ	20.1	17.4	47	27
ΑΝΟΙΞΗ	72.9	36.1	45	22.3
ΚΑΛΟΚΑΙΡΙ	111.0	47.6	42.3	26.2
ΦΘΙΝΟΠΩΡΟ	40.2	19.5	43.3	23.1
ΜΕΣΗ ΕΤΗΣΙΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ	61.1	30.2	44.4	24.7

ζώνη «Περιαστικός Υποβάθρου», έδειξαν μεγαλύτερη πιθανότητα (OR) να υπερβούν την οριακή τιμή του νικελίου (Ni). Τα ευρήματά μας για τη θετική συσχέτιση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης και των συμβάντων της ΔΕΠΥ συμφωνούν με άλλες μελέτες σχετικά με την τοξική επίδραση στο κεντρικό νευρικό σύστημα^{6,7,8,9}, ενώ

παράλληλα συνάδουν και με άλλες προηγούμενες μελέτες όπου υπολογίζονται οι λόγοι πιθανοτήτων (OR)^{10,11}.

Αναφορικά με την κατάταξη των πιο επιβαρυνμένων περιοχών, όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα των αιωρούμενων σωματιδίων, τεκμαίρεται ότι οι ζώνες

με τη μεγαλύτερη ρύπανση είναι οι: «Αστικός Κυκλοφορίας», «Περιαστικός», «Περιαστικός Βιομηχανικός», «Αστικός Υποβάθρου» και τελευταία στην κατάταξη η ζώνη ελέγχου «Περιαστικός Υποβάθρου». Καταλήγουμε, λοιπόν, στο συμπέρασμα, μέσω της μελέτης των χρονικών (εποχιακών) διακυμάνσεων των σωματιδίων σε όλες τις ζώνες που ελέγχθηκαν, ότι ισχύει η ερευνητική υπόθεση της παρούσας εργασίας, καθώς οι συγκεντρώσεις τους βρέθηκαν να είναι πολύ χαμηλότερες στη ζώνη «Περιαστικός Υποβάθρου» από ό,τι σε όλες τις υπόλοιπες ζώνες. Σε αντιπαράβολή των αποτελεσμάτων αυτών με τις καταγραφές των αιωρούμενων σωματιδίων που επεξεργαστήκαμε το διάστημα 2000-2018 του ΥΠΕΝ, διαπιστώνουμε ότι τα αποτελέσματα, τόσο των μέσων εποχιακών διακυμάνσεων όσο και των μέσων ετήσιων συγκεντρώσεων από την έρευνα πεδίου, συνηγορούν στις ίδιες διαπιστώσεις αναφορικά με την κατάταξη της ρύπανσης. Πιο ειδικά, στη στατιστική ανάλυση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης ανά ζώνη διαπιστώσαμε ότι οι πιο ρυπογόνες ζώνες, ως προς την έκθεση στους ρύπους PM_{10} , $PM_{2.5}$, NO_2 , O_3 και SO_2 , είναι οι ζώνες «Αστικός Κυκλοφορίας», «Περιαστικός» και «Αστικός Υποβάθρου».

Συζήτηση

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει αν και σε ποιο βαθμό συνδέεται η ατμοσφαιρική ρύπανση διαφορετικών περιοχών στην Αττική με τις συγκεντρώσεις βαρέων μετάλλων στα παιδιά και ποια η ειδική επίδρασή της στα παιδιά με ΔΕΠΥ. Όσον αφορά τον Ελλαδικό χώρο είναι η μοναδική μελέτη που τεκμηριώνει μια συσχέτιση μεταξύ ατμοσφαιρικής ρύπανσης και επιπέδων βιοδεικτών, με ειδική επίδραση σε παιδιά που εμφανίζουν συμπτώματα ΔΕΠΥ.

Διαπιστώσαμε από την έρευνα που πραγματοποιήθηκε ότι αρκετές περιοχές της Αττικής που κατηγοριοποιούνται στην παρούσα εργασία στις ζώνες του ΥΠΕΝ («Αστικός Κυκλοφορίας», «Αστικός Υποβάθρου», «Περιαστικός Βιομηχανικός», «Περιαστικός» και «Περιαστικός Υποβάθρου») δείχνουν να συσχετίζονται με τα επίπεδα των βαρέων μετάλλων στα παιδιά ηλικίας από 6-12 ετών, ως βιοδείκτες έκθεσης στην ατμοσφαιρική ρύπανση. Μελετώντας τόσο τις συγκεντρώσεις των ρύπων όσο και τα αποτελέσματα των βιοδεικτών στα 118 παιδιά στην έρευνα πεδίου, διαπιστώνουμε

ότι οι πιο επιβαρυνμένες περιοχές/ζώνες, και στις δύο περιπτώσεις εξέτασης, είναι οι ζώνες «Αστικός Υποβάθρου», «Αστικός Κυκλοφορίας» και «Περιαστικός». Εντοπίζεται, δηλαδή, μια ανομοιογένεια στην εκπομπή των ρύπων στον αστικό ιστό, οπότε η επαγόμενη ρυπογόνος έκθεση των παιδιών διαφοροποιείται αναλόγως της περιοχής διαμονής τους. Όσα, μάλιστα, παιδιά συμμετείχαν στη μελέτη ζούσαν τα τελευταία 5 χρόνια στην ίδια περιοχή (αποτελούσε ένα από τα κριτήρια συμμετοχής στην έρευνα πεδίου). Αυτό που είναι ακόμη πιο σημαντικό είναι ότι αυτές οι ρυπογόνες περιοχές ή/και ζώνες έχουν ειδική επίδραση στα παιδιά με ΔΕΠΥ. Με άλλα λόγια, από τον υπολογισμό του λόγου πιθανοτήτων, όπως είδαμε στο κυρίως κείμενο της εργασίας, προκύπτει ότι τα παιδιά με ΔΕΠΥ που διαμένουν σε ρυπογόνες περιοχές είναι πολύ πιο πιθανό να παρουσιάσουν και υπέρβαση της Οριακής Τιμής Αναφοράς στο Νικέλιο.

Η συσχέτιση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης με τα επίπεδα βιοδεικτών (είτε στο αίμα είτε στις τρίχες των μαλλιών) έχει διαπιστωθεί σε πλήθος μελετών και έχει πολυπαραγοντικό και πολυαιτιολογικό χαρακτήρα. Είναι αλήθεια ότι οι βιοδείκτες ρύπανσης των παιδιών προέρχονται τόσο από τη ρυπογόνο συμπεριφορά μιας ατμόσφαιρας πλούσιας σε τοξικούς χημικούς ρύπους όσο όμως και από άλλες πηγές (οδούς) έκθεσης, όπως η δερματική και η κατάποση (διατροφή εμπλουτισμένη με τοξικές χημικές ουσίες). Ειδικά στην περίπτωση των βαρέων μετάλλων αυτή η έκθεση λαμβάνει βιοσυσσωρευτικό χαρακτήρα στον οργανισμό και η αποβολή μέσω του ήπατος και των νεφρών είναι μια ιατρική διαδικασία αποτοξίκωσης με ειδικούς χηλικούς παράγοντες. Συνυπολογίζοντας, μάλιστα, ότι η βιοσυσσωρευτική επίδραση γίνεται στην ιδιαίτερα ευπαθή κατηγορία των παιδιών (προγεννητικά και μεταγεννητικά), αντιλαμβανόμαστε τη σοβαρότητα και την επικινδυνότητα της έκθεσης στην ατμοσφαιρική ρύπανση. Τα παιδιά είναι πράγματι πιο τρωτά στην έκθεσή τους στην περιβαλλοντική ρύπανση, λόγω των αναπτυξιακών διαδικασιών τους¹² και επειδή παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας και αριθμών εισπνοής ανά χιλιόγραμμο του βάρους τους σε σύγκριση με τους ενηλίκους¹³, καθώς συμμετέχουν σε πολλές υπαίθριες δραστηριότητες εκτός του σχολείου (όπως ο αθλητισμός και

το παιχνίδι). Δεδομένου ότι βρίσκονται σε ανάπτυξη, η μακροπρόθεσμη έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση μπορεί να οδηγήσει σε απόκλιση από τη φυσιολογική διαδικασία ανάπτυξης και ωρίμανσης του οργανισμού τους¹⁴, επιτείνοντας εξάρσεις αναπνευστικών ασθενειών (π.χ. άσθμα) αλλά και αλλεργικών συμπτωμάτων¹⁵⁻²⁰. Οι αυξανόμενες, μάλιστα, παρατηρήσεις δύσπνοιας, άσθματος, μολύνσεων σε αυτιά/μύτη/λαιμό και οι αυξανόμενες περιπτώσεις γρίπης έχουν αποδείξει τη θετική συσχέτιση αυτών με την έκθεση των παιδιών σε ατμοσφαιρικούς ρύπους²¹. Σε περιόδους, μάλιστα, αύξησης των επεισοδίων ατμοσφαιρικής ρύπανσης τα παιδιά, συχνά, αποτυγχάνουν να αντιληφθούν τον κίνδυνο που ελλοχεύει και δεν περιορίζονται στο εσωτερικό περιβάλλον του σπιτιού τους, με αποτέλεσμα την έναρξη αναπνευστικών συμπτωμάτων, όπως ο βήχας και η δύσπνοια.

Σε αυτές τις περιπτώσεις η προληπτική δράση πρέπει να πάρει κοινωνικό και πολιτικό χαρακτήρα. Οι παιδίατροι οφείλουν να ενημερώσουν, ακόμη και να εκπαιδεύσουν, τους γονείς στην προφύλαξη των παιδιών τους από την ατμοσφαιρική ρύπανση. Τις ημέρες εκείνες που οι συγκεντρώσεις των τοξικών ρύπων καταγράφονται υψηλές θα πρέπει τα παιδιά να περιορίζονται στο σπίτι, ακόμη και με κλειστά παράθυρα, απέχοντας από όλες τις δραστηριότητές τους. Η απουσία τότε από το σχολείο δεν θα αποτελεί παράβαση καθήκοντος από τα παιδιά αλλά πράξη προφύλαξης, και μάλιστα με την εμπλοκή και της διεύθυνσης του σχολείου που θα ανακοινώνει σε σχετικό δελτίο καιρού τα επίπεδα των ρύπων και τις περιοχές που αυτά παρατηρούνται υψηλότερα ή/και υπερβαίνουν τους ημερήσιους στόχους τιμών έκθεσης. Όλοι οι εμπλεκόμενοι στην εκπαιδευτική δράση θα ενημερώνουν τα παιδιά για τους κινδύνους που έπονται της έκθεσης στην ατμοσφαιρική ρύπανση, με ειδική επισήμανση σε παιδιά που παρουσιάζουν άσθμα ή αλλεργίες, που διαβιώνουν πλησίον βιομηχανιών ή πλησίον δρόμων πυκνής κυκλοφορίας, αλλά και όσων διαμένουν σε ιδιαίτερα ρυπογόνες περιοχές.

Αν και με την πάροδο των ετών παρατηρείται καθοδική τάση των ρύπων (συνέβαλλαν οι τεχνολογικές βελτιώσεις των κινητήρων), ωστόσο η έκθεση του πληθυσμού, ακόμα και σε χαμηλά επίπεδα ρύπανσης, συ-

σχετίζεται με σοβαρές επιβαρυντικές συνέπειες για την υγεία²² και ο προσδιορισμός παραγόντων κινδύνου, όπως η έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση, που μπορούν να προληφθούν, θα πρέπει να έχει υψηλή προτεραιότητα για την Ευρώπη συνολικά. Με στόχο την πρόληψη, αλλά και την αντιμετώπιση του φαινομένου, σκόπιμη είναι η μείωση τόσο των θεσμοθετημένων ορίων ατμοσφαιρικής ρύπανσης όσο και η αυστηρότερη επιτήρηση στην εφαρμογή των προτύπων αυτών για την προστασία του ευάλωτου πληθυσμού των παιδιών. Εργαλεία που μπορούν να συνεπικουρήσουν στον στόχο της πρόληψης είναι τα εδάφια της νομοθεσίας που διαφυλάττουν την υγεία των παιδιών. Ειδικότερα, το κράτος έχει υποχρέωση να παίρνει ιδιαίτερα προληπτικά ή κατασταλτικά μέτρα στο πλαίσιο της αρχής της Βιώσιμης Ανάπτυξης. Πρόκειται για εκείνη την ανάπτυξη που είναι συμβατή προς το περιβάλλον, δεν εξαντλεί τους φυσικούς πόρους του πλανήτη διαφυλάσσοντάς τους και στις μέλλουσες γενεές, θέτοντας σοβαρές αμφιβολίες και για τη δυνατότητα των οικονομιών να μεγεθύνονται απεριόριστα²³. Στο πλαίσιο εφαρμογής της Βιώσιμης Ανάπτυξης ενσωματώθηκαν και οι Ευρωπαϊκές κοινοτικές αρχές: α) της προφύλαξης β) της πρόληψης γ) της επικουρικότητας, δ) της ενσωμάτωσης, ε) της επανόρθωσης στην πηγή και στ) ο ρυπαίνων πληρώνει. Οι δύο βασικότερες αρχές για την πρόληψη της υγείας του πληθυσμού των παιδιών από την έκθεση σε τοξικές χημικές ουσίες είναι οι αρχές της πρόληψης και της προφύλαξης, οι οποίες πρέπει να γίνουν κατανοητές από τους παιδίατρους και κατά συνέπεια και από τους γονείς, προκειμένου να προάγουμε την υγεία των παιδιών που βρίσκονται, αλλά και έρχονται αύριο, σε αυτόν τον πλανήτη.

Ευχαριστίες

Πολλές ευχαριστίες θέλω να εκφράσω στον κο Αλέξανδρο Παπαγιάννη από το Ε.Μ.Π., κο Κωνσταντίνο Ελευθεριάδη, Διευθυντή Ερευνών από τον Δημόκριτο, κα Αναστασία Γαρούφη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Β' Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ και κα Σουλτάνα Σιαχανίδου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, που συνέβαλαν ουσιαστικά στην επιτυχή ολοκλήρωση της μελέτης αυτής που αποτέλεσε θέμα της διατριβής μου. ■

ABSTRACT

**Health impact of air pollution on children-
case study of Attica elementary schools****S.S. Konstantopoulou¹, A. Soldatou², P. Nicolopoulou-Stamati³, C. Tzoumaka-Bakoula⁴, N. Tsilis⁵, M. Pigaki⁶**

¹Sector for the Determination of Exposure to Hazardous Agents, Hellenic Institute for Occupational Health and Safety (ELINYAE), ²Second Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens, ³Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, ⁴Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, ⁵Ear, Nose and Throat (ENT) Clinic, Mitera Hospital, ⁶School of Rural and Surveying Engineering, National Technical University of Athens

Air pollution is a critical issue in public health. Each year, air pollution in the EU causes about 400000 early deaths, mainly threatening the vulnerable population of children with a variety of health problems due to their exposure (prenatal and postnatal) to toxic air in urban cities.

In the field research, we took samples of 118 children's scalp hair (age group 6-12) from 11 schools in Athens (a written informed consent was obtained from all parents), in order to investigate the concentrations of five toxic metals (arsenic, cadmium, mercury, lead and nickel). Also, completed questionnaires were collected on socioeconomic status, children's respiratory symptoms, diseases, children's birth weight, gender, sex,

smoking habits, time and areas spent outdoors for activities. At the school's premises measurements were taking place which include the quantification of both PM10 and PM2.5 particles. This work, which is a PhD study at the Athens Medical School in the Child Health Sector, examines the exposure of primary school children in the period 2014-2017 to heavy metals. The most affected areas/zones are the urban background, urban traffic, and peri-urban areas. There are high rates of exceedance (34%-74.5%) of the Nickel (Ni), lead (Pb) and mercury (Hg) Exposure Limit Values in both sexes of children with a specific effect on children with Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD).

KEY WORDS: health effects of air pollution; air pollution and children; children's exposure; risk exposure and air pollution.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN, et al. The Lancet commission on pollution and health. *Lancet* 2018; 391(10119):462-512.
2. Peden DB. The Unexpected Health Effects of Air Pollution. *N C Med J*. 2018; 79(5):309-311.
3. Perlroth NH and Castelo Branco CW. Current knowledge of environmental exposure in children during the sensitive developmental periods. *J. Pediatr*. 2017; 93(1):17-27.
4. Salavati N, Strak M, Burgerhof JGM, de Walle HEK, Erwich JJHM, Bakker MK. The association of air pollution with congenital anomalies: An exploratory study in the northern Netherlands. *Int J Hyg Environ Health* 2018; pii: S1438-4639(18)30011-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.07.008>.
5. Mazenq J, Dubus JC, Gaudart J, Charpin D, Nougarede A, Viudes G, et al. Air pollution and children's asthma-related emergency hospital visits in southeastern France. *Eur J Pediatr* 2017; 176:705-711.
6. Oudin A, Frondelius K, Haglund N, Källén K, Forsberg B, Gustafsson P, et al. Prenatal exposure to air pollution as a potential risk factor for autism and ADHD. *Environ Int*. 2019; 133(Pt A):105149.
7. Fluegge K and Fluegge K. Exposure to ambient

- PM10 and nitrogen dioxide and ADHD risk: A reply to Min & Min (2017). *Environ. Int.* 2017; 103:109-110.
8. Min JY and Min KB. Exposure to ambient PM10 and NO2 and the incidence of attention-deficit hyperactivity disorder in childhood. *Environ. Int.* 2017; 99:221-227.
9. Fuertes E, Standl M, Fornis J, Berdel D, Garcia-Aymerich J, Markevych I, et al Traffic-related air pollution and hyperactivity/inattention, dyslexia and dyscalculia in adolescents of the German GINIplus and LISAPlus birth cohorts. *Environ. Int.* 2016; 97:85-92.
10. Gong T, Almqvist C, Bölte S, Lichtenstein P, Anckarsäter H, Lind T, et al. Exposure to air pollution from traffic and neurodevelopmental disorders in Swedish twins. *Twin Res Hum Genet* 2014; 17(6):553-62.
11. Newman NC, Ryan P, Lemasters G, Levin L, Bernstein D, Hershey GKK, et al. Traffic-related air pollution exposure in the first year of life and behavioral scores at 7 years of age. *Environ. Health Perspect* 2013; 121(6):731-736.
12. Pujol J, Martínez-Vilavella G, Macià D, Fenoll R, Alvarez-Pedrerol M, Rivas I, et al. Traffic pollution exposure is associated with altered brain connectivity in school children. *NeuroImage* 2016; 129:175-184.
13. Abelsohn A, Stieb DM. Health effects of outdoor air pollution: approach to counseling patients using the Air Quality Health Index. *Can. Fam. Physician* 2011; 57(8):881-7.
14. Thurston GD, Kipen H, Annesi-Maesano I, Balmes J, Brook RD, Cromar K, et al. A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework. *Eur Respir J* 2017; 49 (1).
15. Ding L, Zhu D, Peng D, Zhao Y. Air pollution and asthma attacks in children: A case-crossover analysis in the city of Chongqing, China. *Environ. Pollut* 2017; 220: 348-353.
16. Guarneri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014; 383:1581-1592.
17. Wendt JK, Symanski E, Stock TH, Chan W, Du XL. Association of short-term increases in ambient air pollution and timing of initial asthma diagnosis among Medicaid enrolled children in a metropolitan area. *Environ. Res* 2014; 131, 50-58.
18. Bateson TF, Schwartz J. Children's response to air pollutants. *J. Toxicol. Environ. Health* 2008; 71 (3), 238-243.
19. Loyo-Berrios NI, Irizarry R, Hennessey JG, Tao XGG, Matanoski G. Air pollution sources and childhood asthma attacks in Catano, Puerto Rico. *Am J Epidemiol* 2007; 165(8):927-35.
20. Brauer M, Hoek G, Smit HA, de Jongste JC, Gerritsen J, Postma DS, et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J* 2007; 29(5):879-88.
21. Brauer M, Hoek G, Van Vliet P, Meliefste K, Fischer PH, Wijga A, et al. Air pollution from traffic and the development of respiratory infections and asthmatic and allergic symptoms in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166(8):1092-8.
22. Katsouyanni, K. Ambient air pollution and health. *Br. Med. Bull.* 2003; 68:143-56.
23. United Nations. Report of the World Commission on Environment and Development Our Common Future. Brundland Report. 1987 Available from https://www.are.admin.ch/are/en/home/sustainable-development/international-cooperation/2030agenda/un-_milestones-in-sustainable-development/1987-brundtland-report.html.

Αγόρι 7 ετών με τοξικό αδένωμα

I. Κωστέρια¹, X. Κανακα-Gantenbein¹

Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο υπερθυρεοειδισμός είναι σπάνια οντότητα στην παιδική ηλικία, με επίπτωση 1,58/100.000 παιδιά < 15 ετών, μέγιστη κατά την εφηβεία, ενώ πιο συχνά παρατηρείται στα κορίτσια. Η κύρια αιτία, που αντιπροσωπεύει σχεδόν το 84% των περιπτώσεων, είναι η αυτοάνοσης αιτιολογίας νόσος Grave's. Λιγότερο από το 3% των περιπτώσεων αποδίδονται σε αυτόνομους λειτουργικούς όζους θυρεοειδούς, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από εστιακή αύξηση της πρόσληψης ραδιοφάρμακων στη θέση του όζου και σίγαση του υπόλοιπου αδένος στη σπινθηρογράφημα. Αυτά τα αυτόνομα αδενώματα υποκρύπτουν συχνά στους ενήλικες σωματικές ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου του υποδοχέα της TSH, με σημαντική γεωγραφική διακύμανση που κυμαίνεται από 10-80%. Οι μεταλλάξεις αυτές αναγνωρίζονται όλο και συχνότερα και στα παιδιά. Ο κίνδυνος κακοήθειας, αν και μικρός, επιτάσσει τη χειρουργική αντιμετώπιση τέτοιων όζων στα παιδιά (συνήθως λοβεκτομή), ιδανικά από έμπειρους χειρουργούς,

μετά από απεικόνιση με σπινθηρογράφημα και χωρίς να προηγηθεί αναρρόφηση διά λεπτής βελόνης. Πολύ συχνά το χειρουργείο οδηγεί σε μόνιμο υποθυρεοειδισμό. Παραθέτουμε την περίπτωση ενός 7χρονου, προέφηβου αγοριού, στο οποίο διαπιστώθηκε ψηλαφητή μάζα θυρεοειδούς και υπερθυρεοειδισμός. Έγινε άμεση έναρξη θεραπείας με καρβιμαζόλη. Το σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό τεχνήτιο αποκάλυψε εικόνα τυπικού τοξικού αδενώματος στο δεξί λοβό του θυρεοειδούς και το παιδί υποβλήθηκε σε λοβεκτομή. Η παθολογοανατομική εξέταση δεν ανέδειξε κακοήθεια. Το παιδί παρουσίασε υποθυρεοειδισμό την 5η μετεγχειρητική ημέρα κι έλαβε θεραπεία υποκατάστασης. Λόγω της σπανιότητας της πάθησης, υπάρχουν λίγες δημοσιευμένες σειρές παιδιατρικών ασθενών που αποκαλύπτουν αποκλίσεις στην κλινική πράξη, παρά τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, υπογραμμίζοντας τη σημασία της ανταλλαγής εμπειριών μεταξύ των κέντρων.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: τοξικό αδένωμα, υπερθυρεοειδισμός, παιδιά

Υπεύθυνη επικοινωνίας:

Ιωάννα Κωστέρια

Παιδίατρος, Συνεργάτης Μονάδας Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού, Α' Παιδιατρική Κλινική, ΕΚΠΑ

Τηλ. +306945870357, e-mail: ikosteria@med.uoa.gr

Παρουσίαση περιστατικού: Αγόρι 7 ετών παραπέμπεται από Περιφερικό Νοσοκομείο λόγω υπερθυρεοειδισμού, ο οποίος διαπιστώθηκε στα πλαίσια εργαστηριακής διερεύνησης ψηλαφητού μορφώματος στην περιοχή του θυρεοειδούς αδένος. Το μόρφωμα εντοπίστηκε κατά την εξέταση του παιδιού λόγω οξείας εμπύρετης λαρυγγίτιδας 15 ημέρες προ της παραπομπής. Δεν αναφέρθηκαν εφιδρώσεις, τρόμος, απώλεια βάρους, νευρική κατάσταση, αίσθημα παλμών, ξηροδερμία, δυσανεξία στη ζέστη ή διαρροϊκές κενώσεις. Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος του παιδιού στον τόπο διαμονής του είχε ως εξής: TSH < 0.005 μU/ml (0.4-4.14), fT4: 36.69 pmol/l (10.30- 23.17) [2.85 ng/dl (0.8-1.8)], Tg: 399.8 ng/ml (3.5-77), Anti-TG (-), Anti-TPO (-), TRAbs (-), καλσιτονίνη: 2.17 pmol/l (<5.85) [7.4 pg/ml (<20)]. Τοποθετήθηκε Holter ρυθμού, το οποίο ανέδειξε 56-167 σφύξεις/min, χωρίς παθολογικά ευρήματα. Το ατομικό ιστορικό του παιδιού περιλάμβανε χειρουργηθείσα υδροκήλη άμφω σε ηλικία 18 και 22 μηνών, ενώ δεν υπήρχε κάτι αξιοσημείωτο από το αναφερόμενο οικογενειακό ιστορικό του παιδιού. Ήδη με τα πρώτα εργαστηριακά αποτελέσματα έγινε τηλεφωνική επικοινωνία με τη Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού & Διαβήτη της Α' Παιδιατρικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ στο Π.Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία» και δόθηκαν οδηγίες για έναρξη αγωγής καρβιμαζόλης σε δόση 5 mg * 3/ημέρα.

Κατά την προσέλευση του παιδιού στο νοσοκομείο μας διενεργήθηκε αντικειμενική εξέταση, εργαστηριακός κι απεικονιστικός έλεγχος. Το ύψος του παιδιού ήταν στην 75η Εκατοστιαία θέση (ΕΘ) και το βάρος του μεταξύ 75ης και 90ης ΕΘ. Παρουσίαζε 120 σφύξεις/min. Κατά την ψηλάφηση επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη ψηλαφητού, ευκίνητου, ανώδυνου μορφώματος δεξιού λοβού θυρεοειδούς, ενώ δε διαπιστώθηκαν εφιδρώση, τρόμος, ξηροδερμία ή εξόφθαλμος. Ο εργαστηριακός έλεγχος που πραγματοποιήθηκε κατά την εισαγωγή του, δηλαδή λίγες μέρες μετά την έναρξη της αγωγής στον τόπο διαμονής του, έδειξε βελτίωση των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών κι ειδικότερα: TSH < 0.004 μU/ml (0.5-5), fT4: 22.53 pmol/l (10.30- 23.17) [(1,75 ng/dl (0.8-1.8)], T3: 172 nmol/l (123-277) [112 ng/dl (80-180)]. Το υπερηχογράφημα θυρεοειδούς ανέδειξε «παρουσία ευμεγέθους αλλοίωσης διαστάσεων 3.26*2.5*1.8 cm ΔΕ λοβού, με ετερογενή υφή και στοι-

χεία εσωτερικών τήξεων κυρίως κεντρικά, ομαλά όρια και σημαντικά αυξημένη αιμάτωση. ΑΡ λοβός 0.8*0.7*3 cm με φυσιολογική αιμάτωση. Οι επιχώριοι λεμφαδένες ήταν ομαλοί, ωοειδείς». Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, προχωρήσαμε σε σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς με 99mTc-pertechnetate, όπου διαπιστώθηκε έντονη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου στο ΔΕ λοβό, όπου και το ψηλαφητό μόρφωμα, ενώ ο υπόλοιπος αδένος δεν απεικονιζόταν λόγω καταστολής του. Ο συνδυασμός υπερθυρεοειδισμού και μονήρους όζου θυρεοειδούς με τοπικά αυξημένη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου και περιφερική καταστολή επιβεβαίωσε τη διάγνωση του τοξικού αδενώματος.

Με την επιβεβαίωση της διάγνωσης, προγραμματίστηκε χειρουργική αφαίρεση από τους παιδοχειρουργούς του νοσοκομείου μας κι εν τω μεταξύ το παιδί επέστρεψε στον τόπο διαμονής του, συνεχίζοντας τη φαρμακευτική αγωγή με καρβιμαζόλη σε τροποποιούμενες δόσεις για την επίτευξη ευθυρεοειδισμού. Στην αγωγή του προστέθηκε αργότερα και β-αναστολέας (προπρανόλη) για τον έλεγχο της ταχυαρρυθμίας. Προεγχειρητικά το παιδί εισήχθη εκ νέου στο νοσοκομείο μας υπό αγωγή με καρβιμαζόλη και προπρανόλη. Κατόπιν απαίτησης των χειρουργών, και παρά τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες, το παιδί έλαβε επίσης ιωδιούχο κάλιο για 4 μέρες μέχρι και την ημερομηνία του χειρουργείου. Κατά τη (ΔΕ) λοβεκτομή, αφαιρέθηκε όζος 3.5 cm. Η ιστολογική εξέταση επιβεβαίωσε την παρουσία αδενωματώδους όζου 3.5 cm με ινώδη ψευδοκάψα, μορφολογικά στοιχεία υπερλειτουργίας, οξύφιλη και διαυγοκυτταρική μορφολογία θυλακίων, εστιακή διαυγοπυρηνική ατυπία χωρίς κυτταρολογικά χαρακτηριστικά θηλώδους Ca, επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση και αποκλείοντας την κακοήγη εξαλλαγή.

Η καρβιμαζόλη και η προπρανόλη διακόπηκαν τη 2η και 5η μετεγχειρητική ημέρα, αντίστοιχα. Υποθυρεοειδισμός, απότοκος της χειρουργικής επέμβασης, εμφανίστηκε την 6η μετεγχειρητική ημέρα με τιμές TSH: 12.2 μU/ml (0.5-5), fT4: 9.64 pmol/l (10.30- 23.17) [0.749 ng/dl (0.8-1.8)], οπότε κι έγινε έναρξη αγωγής με θυροξίνη. Το ασβέστιο, το οποίο είχε χορηγηθεί περιεγχειρητικά, ως προφύλαξη επί πιθανού τραυματισμού των παραθυρεοειδών αδένων, διακόπηκε την 10η μετεγχειρητική μέρα, καθώς οι τιμές Ca, P, ALP και PTH παρέμειναν φυσιολογικές. Έκτοτε, 12 μήνες μετά, ο ασθενής

μας βρίσκεται σε αγωγή με θυροξίνη σε δόση 0.96 μg/kg/ημέρα και τα πιο πρόσφατα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών είναι TSH: 2.01 μU/ml, fT4: 17.89 pmol/l (1.39 ng/dl). Συνεχίζει να αναπτύσσεται φυσιολογικά στην 75η ΕΘ ύψους και 75-90η ΕΘ βάρους.

Συζήτηση περιστατικού: Ο υπερθυρεοειδισμός είναι μια σπάνια πάθηση της παιδικής ηλικίας με επίπτωση 1.58/100.000 σε παιδιά <15 ετών.¹ Ο επιπολασμός της πάθησης είναι 1:10.000 παιδιά, ενώ στην εφηβική ηλικία είναι συχνότερος στα κορίτσια. Εκτός από τα γνωστά συμπτώματα του υπερθυρεοειδισμού, όπως ταχυκαρδία, νευρική υπερεξία, απώλεια βάρους, δυσανεξία στη ζέση κ.ά., στα παιδιά και τους εφήβους σχετίζεται με ψηλό ανάστημα με προώθηση της οστικής ηλικίας και πρόωγη οστική ωρίμανση, καθυστέρηση της έναρξης κι εξέλιξης της εφηβείας, ενώ στα κορίτσια μπορεί επίσης να προκαλέσει δευτεροπαθή αμηνόρροια κι αραιομηνόρροια με συχνούς ανωορρηκτικούς κύκλους. Τα αυξημένα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών διεγείρουν την ηπατική παραγωγή SHBG κι έτσι τα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης και οιστραδιόλης βρίσκονται μειωμένα.²

Η ευρεία πλειοψηφία των περιστατικών υπερθυρεοειδισμού στην παιδική ηλικία (96%) οφείλεται σε νόσο Grave's, δηλαδή στην παρουσία αυτοαντισωμάτων που ενεργοποιούν τους υποδοχείς της θυρεοτροπίνης (TSH), οδηγώντας στην υπερπαραγωγή θυρεοειδικών ορμονών και στη διάχυτη αύξηση του μεγέθους του θυρεοειδούς αδένος. Πρόκειται δηλαδή για πάθηση αυτοάνοσης αιτιολογίας.³ Σε ποσοστό χαμηλότερο του 3% ο υπερθυρεοειδισμός στα παιδιά οφείλεται σε αυτόνομους λειτουργικούς όζους, όπως είναι το τοξικό αδένωμα.⁴ Σε πολλούς από τους λειτουργικούς αυτούς όζους έχουν ανευρεθεί σωματικές ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του υποδοχέα της TSH.⁵ Οι μεταλλάξεις αυτές φαίνεται να ενοχοποιούνται για το 10-80% των όζων με σημαντικές γεωγραφικές διαφορές που πιθανώς αντανακλούν διαφορές στην επάρκεια ιωδίου.^{6,7} Σε άλλες περιπτώσεις σωματικές ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου GNAS οδηγούν σε υπερλειτουργία των σηματοδοτικών μονοπατιών των Gs πρωτεϊνών που βρίσκονται συνδεδεμένες με τους υποδοχείς των γλυκοπρωτεϊνικών ορμονών, με τελικό αποτέλεσμα τον αυτόνομο πολλαπλασιασμό θυρεοειδικών κυττάρων και την υπερέκκριση θυρεοειδικών ορμονών. Ένα τέ-

τοιο παράδειγμα είναι το σύνδρομο McCune-Albright. Τέλος, πολύ σπανιότερα, θηλώδη ή θυλακώδη καρκινώματα του θυρεοειδούς μπορούν να έχουν υπερλειτουργικό χαρακτήρα. Άλλα σπανιότερα αίτια υπερθυρεοειδισμού στα παιδιά είναι η υποξεία θυρεοειδίτιδα, η χρόνια αυτοάνοση λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα (θυρεοειδίτιδα Hashimoto), η εξωγενής χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών, ιωδιούχων σκευασμάτων ή αμιωδαρόνης, η εκλεκτική αντίσταση της υπόφυσης στις θυρεοειδικές ορμόνες, καθώς και αδενώματα της υπόφυσης που εκκρίνουν TSH.⁸ Η συχνότητα των ανωτέρω παθήσεων στα παιδιά δεν είναι σαφώς καθορισμένη. Η συχνότητα της θυρεοειδίτιδας Hashimoto στα παιδιά είναι περίπου 3%, αλλά εκδηλώνεται ως κλινικός ή υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός σε ποσοστό από 1.8% έως 13.8% αυτών.⁹ Σε μία μελέτη με 36 παιδιατρικούς ασθενείς με σύνδρομο McCune-Albright, μια σπάνια πάθηση με επίπτωση 1:100.000-1:1.000.000, αναφέρεται υπερθυρεοειδισμός σε 4 από αυτούς.¹⁰ Σε μια πληθυσμιακή μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο και την Ιρλανδία σχετικά με τη συχνότητα και τα αίτια της θυρεοτοξίκωσης σε παιδιατρικούς ασθενείς <15 ετών, σε 110 περιστατικά επίκτητης θυρεοτοξίκωσης, το 84% (92 περιστατικά) οφειλόταν σε νόσο του Grave's, 12% (13 περιστατικά) σε θυρεοειδίτιδα Hashimoto, ενώ αναφέρθηκε από ένα περιστατικό εκάστοτε λόγω πολυοζώδους βρογχοκήλης, τοξικού αδενώματος, υποξείας θυρεοειδίτιδας και χρήσης αμιωδαρόνης.¹¹ Για τις υπόλοιπες αιτίες υπάρχουν μόνο λίγες δημοσιευμένες αναφορές περιστατικών στη βιβλιογραφία. Η διαφοροδιάγνωση των ανωτέρω παθήσεων με βάση κλινικά, εργαστηριακά κι απεικονιστικά κριτήρια φαίνεται στον **πίνακα 1**.

Λόγω της σπανιότητας του τοξικού αδενώματος, υπάρχουν λίγες και μικρές μόνο σειρές ασθενών δημοσιευμένες στη διεθνή βιβλιογραφία. Σύμφωνα με αυτές, το τοξικό αδένωμα εμφανίζεται κυρίως στην εφηβεία και είναι συχνότερο στα κορίτσια. Συνήθως προβάλλει ως ψηλαφητή τραχηλική μάζα και συνοδεύεται από χαμηλές τιμές TSH, χωρίς πάντα αυξημένες τιμές θυροξίνης (υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός). Οι όζοι είναι συχνότερα, όχι όμως πάντα, μονήρεις και χαρακτηρίζονται από αυξημένη πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου, με καταστολή του υπόλοιπου παρεγχύματος.^{12,13}

Πίνακας 1. ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΥ

ΠΑΘΗΣΗ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ	ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ	ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΡΑΔΙΕΝΕΡΓΟΥ ΙΩΔΙΟΥ Η' ΤΕΧΝΗΤΙΟΥ
Αυξημένη ενεργοποίηση του υποδοχέα της TSH ή των σηματοδοτικών μονοπατιών που ακολουθούν					
Νόσος Grave's (ενεργοποιητικά αυτοαντισώματα έναντι του υποδοχέα της TSH)	Συχνό	Διάχυτη βρογχοκήλη	TSH↓	+ TSI ± anti-TPO	Διάχυτη ↑
Ενεργοποιητικές μεταλλάξεις υποδοχέα της TSH	Πολύ σπάνιο	κφ ή διάχυτη βρογχοκήλη	TSH↓	Αρνητικά	↑
Σύνδρομο McCune- Albright	Πολύ σπάνιο	κφ ή διάχυτη βρογχοκήλη ή όζοι	TSH↓	Αρνητικά	↑
Αυτόνομη έκκριση θυρεοειδικών ορμονών					
Τοξικό αδένωμα	Σπανιότερο στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες	Μονήρης όζος	TSH↓	Αρνητικά	Εντοπισμένη ↑, καταστολή πρόσληψης στο υπόλοιπο παρέγχυμα
Τοξική πολυοζώδης βρογχοκήλη	Σπάνια στα παιδιά	Πολυοζώδης βρογχοκήλη	TSH↓	Αρνητικά	↑ πολυεστιακή πρόσληψη
Παροδικός υπερθυρεοειδισμός					
Θυρεοτοξική φάση χρόνιας λεμφοκυτταρικής θυρεοειδίτιδας (Hashitoxicosis)	Σπάνια	Συμπαγής, σκληρή βρογχοκήλη	TSH↓	Anti-TPO και/ή anti-TG	↓
Λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα (ανώδυνη, silent, postpartum θυρεοειδίτιδα)	Σπάνια	Σκληρός, ανώδυνος	TSH↓	Anti-TPO	↓
Υποξεία θυρεοειδίτιδα (ανώδυνη, μετα-ιογενής, κοκκιωματώδης, de Quervain)	Σπάνια	Επώδυνος	TSH↓, ↑ TKE	Αρνητικά	↓

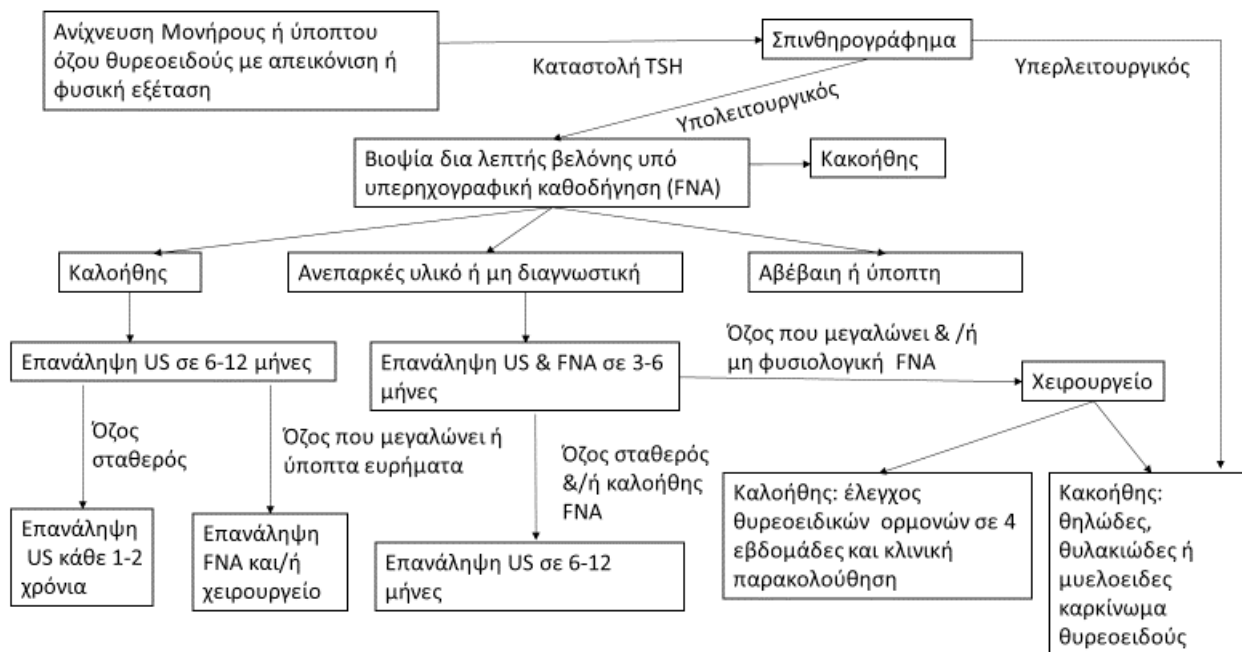
Αυξημένη έκκριση TSH ή TSH-like δράση					
Αδένωμα υπόφυσης που εκκρίνει TSH	Πολύ σπάνιο	κφ	TSH↑ ή κφ	Αρνητικά	Διάχυτα ↑
Αντίσταση υπόφυσης στις θυρεοειδικές ορμόνες	Πολύ σπάνιο	κφ ή συμμετρική βρογχοκήλη	TSH↑ ή κφ	Αρνητικά	Διάχυτα ↑
TSH-like δράση της hCG (φυσιολογικός υπερθυρεοειδισμός της κύησης-δίδυμες κυήσεις/ οικογενής υπερθυρεοειδισμός κύησης λόγω μεταλλάξεων υποδοχέα TSH/ τροφοβλαστικοί όγκοι κύησης)	Πολύ σπάνιο σε παιδιά	κφ	TSH↓, ↑ β-hCG	Αρνητικά	Διάχυτα ↑
Φαρμακευτικά αίτια και άλλα					
Αμιωδαρόνη	Πολύ σπάνιο σε παιδιά	κφ	TSH ↓	Αρνητικά	↓
Σκιαγραφικά μέσα	Πολύ σπάνιο σε παιδιά	κφ	TSH ↓	Αρνητικά	↑
Πρόσληψη θυρεοειδικών ορμονών	Σπάνιο	κφ	TSH ↓ και ↓ θυρεοσφαιρίνη	Αρνητικά	↓
Δερμοειδείς κύστες με θυρεοειδικό ιστό	Πολύ σπάνιο σε παιδιά	κφ	TSH ↓	Αρνητικά	↓

Τροποποίηση από Srinivasan et al. Pediatrics in Review 2015 ¹⁸

Παρότι οι πρόσφατα δημοσιευμένες σειρές ασθενών είναι καθησυχαστικές ως προς την πιθανότητα υποκείμενης κακοήθειας σε έναν υπερλειτουργικό όζο, παλαιότερη μελέτη είχε εγείρει σοβαρές ανησυχίες, καθώς σε 9/31 «θερμούς όζους» σε παιδιά που παρακεντήθηκαν ανέδειξαν καρκίνωμα. Αξίζει να αναφερθεί, ωστόσο, ότι οι περισσότεροι από τους όζους αυτών δεν είχαν τα κλασικά χαρακτηριστικά του τοξικού αδενώματος, καθώς 45% αυτών δεν χαρακτηρίζονταν από μείωση της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου στο υπόλοιπο παρέγχυμα και σε 25% αυτών οι τιμές της TSH ήταν φυσιολογικές. Έτσι, τελικά, 1/17 «κλασικούς»

θερμούς όζους παρουσίαζε κακοήθεια.¹⁴ Σε μία ακόμη παλαιότερη μελέτη, σε 6/53 παιδιά που είχαν υποβληθεί σε επέμβαση λόγω αυτόνομου λειτουργικού όζου διαπιστώθηκε καλώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα θυρεοειδούς. Ωστόσο, και σε αυτή τη μελέτη, μόνο 15 ασθενείς παρουσίαζαν υπερθυρεοειδισμό.¹⁵ Παρ' όλα αυτά, οι αναφορές αυτές είχαν βαρύνουσα σημασία στη σύνταξη των πρόσφατων κατευθυντήριων οδηγιών.

Σύμφωνα με τις παιδιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύτηκαν το 2015,¹⁶ κατά την ανεύρεση μονήρους όζου σε κλινική ή/και υπερηχογραφική με-



Εικόνα 1. Αρχική εκτίμηση, θεραπεία και αντιμετώπιση όζου θυρεοειδούς σε παιδιά. (Αντιγραφή, μετάφραση από Francis et al., Thyroid 2015 ¹⁶)

λήτη σε συνδυασμό με κατεσταλμένη TSH, συστήνεται η διενέργεια σπινθηρογράφηματος. Επί ανάδειξης κλασικού υπερλειτουργικού όζου, συστήνεται χειρουργική αφαίρεση. Η συχνότερα πραγματοποιούμενη χειρουργική επέμβαση είναι η λοβεκτομή ή η υφολική θυρεοειδεκτομή. Σε αντίθεση με τις κατευθυντήριες οδηγίες των ενηλίκων,¹⁷ τόσο οι αναφορές για τα περιστατικά ανεύρεσης καρκινώματος όσο και η πιθανή μεταλλαξιογόνος δράση του ραδιενεργού ιωδίου επί του υγιούς θυρεοειδικού ιστού, δεν προκρίνουν τη χρήση της θεραπείας με ραδιενεργό ιώδιο ή την απλή παρακολούθηση σε παιδιά με «θερμούς όζους». Αναφέρεται, ωστόσο, η πιθανότητα αναβολής του χειρουργείου σε ασυμπτωματικά παιδιά με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, καθώς και η διενέργεια βιοψίας δια λεπτής βελόνης (FNA: Fine Needle Aspiration) επί ενδείξεων κακοήθειας στο υπερηχογράφημα (Εικόνα 1).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες υπογραμμίζουν τη σημασία της διενέργειας της χειρουργικής εκτομής από έμπειρη χειρουργική ομάδα. Ο ασθενής πρέπει να είναι

ευθυρεοειδικός και ασυμπτωματικός προ του χειρουργείου με τη χρήση μεθιμαζόλης και β-αδρενεργικών αποκλειστών, αν απαιτείται. Η μεθιμαζόλη διακόπτεται τη μέρα του χειρουργείου, ενώ οι β-αποκλειστές διακόπτονται σταδιακά μετά την επέμβαση. Η προεγχειρητική χορήγηση ιωδίου δε συστήνεται στην περίπτωση του τοξικού αδενώματος, σε αντίθεση με τη νόσο του Grave's, καθώς η αυτονομία του όζου μπορεί να οδηγήσει σε πρόκληση/επιδείνωση κλινικού υπερθυρεοειδισμού. Τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών συστήνεται να μετρηθούν 4-6 εβδομάδες μετεγχειρητικά για την έγκαιρη διάγνωση και φαρμακευτική αντιμετώπιση μετεγχειρητικού υποθυρεοειδισμού, που εμφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό ασθενών. Σημειώνεται ότι δεν είναι απαραίτητη η μέτρηση των επιπέδων ασβεστίου, καθώς και η χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου ή βιταμίνης D, λόγω της σχεδόν ανύπαρκτης πιθανότητας μετεγχειρητικού υποπαραθυρεοειδισμού από τραυματισμό των παραθυρεοειδών στα πλαίσια της λοβεκτομής.

Παρά την ύπαρξη των κατευθυντηρίων οδηγιών, τόσο στην περίπτωση μας όσο και στις δημοσιευμένες σειρές ασθενών, αλλά και τις μεμονωμένες αναφορές περιστατικών, σημειώνονται σημαντικές αποκλίσεις στην κλινική πράξη. Έτσι, σε μια σειρά 31 παιδιατρικών ασθενών με τοξικό αδένωμα, 14 (45.1%) αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά, 5 (16%) αντιμετωπίστηκαν με ραδιενεργό ιώδιο μετά την ενηλικίωση, ενώ 39% δεν έλαβαν οριστική θεραπεία και τέθηκαν σε απλή παρακολούθηση, με ή χωρίς φαρμακευτική αγωγή.¹² Το ίδιο και σε σειρά 17 ασθενών με αυτόνομους θυρεοειδικούς όζους, εκ των οποίων 6 αντιμετωπίστηκαν με χειρουργείο, 5 με ραδιενεργό ιώδιο και 2 με φαρμακευτική αγωγή (για τους υπόλοιπους ασθενείς δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα).¹³ Στα περισσότερα από

αυτά τα παιδιά διενεργήθηκε FNA. Είναι, επίσης, σαφές ότι -λόγω της σπανιότητας του τοξικού αδενώματος σε παιδιά- δεν είναι πάντα διαθέσιμες χειρουργικές ομάδες με μεγάλη σχετική εμπειρία.

Συνοψίζοντας, το τοξικό αδένωμα είναι μια σπάνια αιτία υπερθυρεοειδισμού που εμφανίζεται στην εφηβεία και συχνότερα στα κορίτσια. Παρά την ύπαρξη κατευθυντήριων οδηγιών σημειώνονται διαφορές ανάλογα με την εμπειρία του κάθε κέντρου. Τέλος, παρά το ότι οι περισσότερες μελέτες είναι καθυστερημένες, υπάρχει ένας επαρκής -αν και μικρός- κίνδυνος κακοήθειας, που είναι σημαντικό να μην παραμείνει αδιάγνωστη. Η δημοσίευση της εμπειρίας στην αντιμετώπιση αυτών των σπάνιων περιστατικών είναι καθοριστική για τη βελτιστοποίηση της παρεχόμενης φροντίδας ■

ABSTRACT

Toxic adenoma in a 7year-old boy**I. Kosteria and C. Kanaka-Gantenbein**

Hyperthyroidism is a rare entity in childhood, with an incidence of 1.58/100.000 children <15 years, peaking in adolescence, and more commonly seen in girls. Its main cause, accounting for nearly 84% of all cases, is autoimmune Grave's disease. Less than 3% of the cases are attributed to autonomous functioning thyroid nodules, characterized by focal increase of the radioactive uptake and silencing of the rest of the gland on scintigraphy. These autonomous adenomas are often caused by somatic activating mutations of the TSH-receptor gene mainly in adults, and- more recently even in children, with important geographical variation, ranging from 10-80%. The risk of malignancy, albeit small, entails surgical management of such nodules in children (usually lobectomy), ideally by high-volume surgeons, following imaging with

scintigraphy and without preceding Fine Needle Aspiration. Hypothyroidism is a frequent outcome. We report the case of a 7-year old prepubertal boy, presenting with a palpable thyroid mass and hyperthyroidism. Treatment with carbimazole was initiated promptly. ^{99m}Tc scintigraphy revealed a typical toxic adenoma in the right lobe and the child was subsequently submitted to lobectomy. The excised nodule was not malignant. As expected, the child developed hypothyroidism on the 5th post-operative day and received L-thyroxin substitutive treatment. Due to the rarity of the condition, there are only few published pediatric case-series that reveal discrepancies in clinical practice, despite recent guidelines, highlighting the importance of sharing experience among centers.

KEY WORDS: toxic adenoma, hyperthyroidism, children

1. Havgaard Kjær R, Smedegård Andersen M, Hansen D. Increasing Incidence of Juvenile Thyrotoxicosis in Denmark: A Nationwide Study, 1998-2012. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(2):102-7.
2. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid Disorders in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 2016;170(10):1008.
3. Simon M, Rigou A, Le Moal J, Zeghnoun A, Le Tertre A, De Crouy-Chanel P, et al. Epidemiology of childhood hyperthyroidism in France: A nationwide population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):2980-7.
4. Bondy CA. Heart disease in Turner syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2007 Dec;32(4):245-61.
5. Grob F, Deladoëy J, Legault L, Spiegelblatt L, Fournier A, Vassart G, et al. Autonomous adenomas caused by somatic mutations of the thyroid-stimulating hormone receptor in children. *Horm Res Paediatr.* 2014;81(2):73-9.
6. Parma J, Van Sande J, Swillens S, Tonacchera M, Dumont J, Vassart G. Somatic mutations causing constitutive activity of the thyrotropin receptor are the major cause of hyperfunctioning thyroid adenomas: Identification of additional mutations activating both the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and inositol phosphate-Ca. *Mol Endocrinol.* 1995;9(6):725-33.
7. Agretti P, Segni M, De Marco G, Ferrarini E, Di Cosmo C, Corrias A, et al. Prevalence of activating thyrotropin receptor and Gsa gene mutations in paediatric thyroid toxic adenomas: A multicentric Italian study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(5):747-9.
8. Léger J, Carel JC. Diagnosis and management of hyperthyroidism from prenatal life to adolescence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(4):373-86.
9. Crisafulli G, Gallizzi R, Aversa T, Salzano G, Valenzise M, Wasniewska M, et al. Thyroid function test evolution in children with Hashimoto's thyroiditis is closely conditioned by the biochemical picture at diagnosis. *Ital J Pediatr.* 2018;44(22).
10. Tessaris D, Corrias A, Matarazzo P, De Sanctis L, Wasniewska M, Messina MF, et al. Thyroid Abnormalities in Children and Adolescents with McCune-Albright Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(3):151-7.
11. Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: A national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(3):358-63.
12. Ly S, Frates MC, Benson CB, Peters HE, Grant FD, Drubach LA, et al. Features and Outcome of Autonomous Thyroid Nodules in Children: 31 Consecutive Patients Seen at a Single Center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(10):3856-62.
13. Hodax JK, Reinert SE, Quintos JB. Autonomously Functioning Thyroid Nodules in Patients <21 Years of Age: the Rhode Island Hospital Experience From 2003-2013. *Endocr Pract.* 2015;22(3):328-37.
14. Niedziela M, Breborowicz D, Trejster E, Korman E. Hot nodules in children and adolescents in Western Poland from 1996 to 2000: Clinical analysis of 31 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(6):823-30.
15. Croom RD, Thomas CG, Reddick RL, Tawil MT. Autonomously functioning thyroid nodules in childhood and adolescence. *Surgery.* 1987 Dec;102(6):1101-8.
16. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. 1 Fr GL, Waguespack SG, Bauer AJ, al Manag Guidel Child with Thyroid Nodules Differ Thyroid Cancer Thyroid 25716-759 doi 101089/thy1 Fr GL, Waguespack SG, Bauer AJ, al Manag Guidel. 2015;25(7):716-59.
17. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26(10):1343-421.
18. Srinivasan S, Misra M. Hyperthyroidism in Children. *Pediatr Rev.* 2015 Jun 1;36(6):239-48.