

*Επιθεώρηση
Κλινικής Φαρμακολογίας
και Φαρμακοκινητικής*

ΕΠΙΘΕΟΡΕΣΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΤΟΜΟΣ 41, 2023 ☼ No 2

Χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στην περιοχή της Θεσσαλονίκης
Η Χρήση των Πρωτεολυτικών Ενζύμων Βρωμελαΐνη και Κολλαγενάση στην
Αισθητική και Κοσμητολογία

Περιπροθετικές λοιμώξεις στην Ορθοπαιδική

Προδιάθεση τοκοφοβίας στους φοιτητές. Συστηματική ανασκόπηση

ISSN 1011-6575

Επιθεώρηση Κλινικής Φαρμακολογίας και Φαρμακοκινητικής

ΕΠΙΘΕΟΡΕΣΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΤΟΜΟΣ 41, 2023 ❁ No 2

ΙΔΡΥΤΕΣ: Καθ. Ιατρός ΣΤΑΥΡΟΣ Τ. ΠΛΕΣΣΑΣ και Δρ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ Τ. ΠΛΕΣΣΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ: Δρ ΕΛΕΝΗ Σ. ΠΛΕΣΣΑ

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καθ. ΦΡΑΓΚΙΣΚΗ ΑΝΘΟΥΛΗ-ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΥ (Αθήνα)	Επ. Καθ. ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΜΑΡΚΑΚΗ (Κρήτη)
Αν. Καθ. ΕΥΤΥΧΙΑ ΑΣΠΡΟΔΙΝΗ (Λάρισα)	Καθ. ΧΡΗΣΤΟΣ ΜΑΣΟΥΡΟΣ (Χαλκίδα)
Καθ. ΑΘΑΝΑΣΙΑ ΒΑΡΒΑΡΕΣΟΥ (Αθήνα)	Δρ ΕΛΙΣΣΑΒΕΤ-ΑΔΑΜΑΝΤΙΑ ΜΑΣΟΥΡΟΥ (Αθήνα)
Καθ. ΜΑΡΙΑ ΒΕΝΕΤΙΚΟΥ (Αθήνα)	Επικ. Καθ. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΜΑΤΖΑΡΟΓΛΟΥ (Πάτρα)
Δρ ΡΕΓΓΙΝΑ ΒΩΡΟΥ (Αθήνα)	Καθ. ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΑΤΣΟΥΚΑΣ (Πάτρα)
Υπ. Δρ ΗΛΙΑΣ ΒΩΣΣΟΣ (Αθήνα)	Καθ. ΘΩΜΑΣ ΜΑΥΡΟΜΟΥΣΤΑΚΟΣ (Αθήνα)
Υπ. Δρ ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΒΩΣΣΟΣ (Αθήνα)	Αν. Καθ. ΦΩΤΟΥΛΑ ΜΠΑΜΠΙΑΣΙΚΟΥ-ΚΟΥΤΗ (Αθήνα)
Επ. Καθ. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΓΙΑΓΚΙΝΗΣ (Λήμνος)	Δρ ΔΙΟΝΥΣΗΣ ΜΠΑΡΜΠΑΚΑΣ (Θεσσαλία)
Καθ. ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΓΙΟΦΤΣΟΣ (Λαμία)	Επ. Καθ. ΕΥΔΟΚΙΑ ΜΠΙΛΛΗ (Πάτρα)
Επ. Καθ. ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΓΚΙΑΟΥΡΗΣ (Λήμνος)	Καθ. ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΗΣ (Πάτρα)
Αν. Καθ. ΑΝΝΑ ΔΕΛΤΣΙΔΟΥ (Αθήνα)	Δρ ΝΙΚΗ ΓΕΩΡΓΑΤΟΥ-ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ (Αθήνα)
Καθ. ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ (Καβάλα)	Επ. Καθ. ΣΠΥΡΟΣ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ (Αθήνα)
Αν. Καθ. ΜΑΡΙΑΝΝΑ ΔΙΟΜΗΔΟΥΣ (Αθήνα)	Δρ ΠΑΥΛΟΣ Κ. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ (Θεσσαλονίκη)
Αν. Καθ. ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΔΡΑΚΟΥΛΗΣ (Αθήνα)	Καθ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΠΑΠΑΙΩΑΝΝΙΔΟΥ (Θεσσαλονίκη)
Αν. Καθ. ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΖΕΡΒΟΥΔΗΣ (Αθήνα) (Μονπελιέ)	Καθ. ΑΝΔΡΕΑΣ ΠΑΠΑΠΕΤΡΟΠΟΥΛΟΣ (Αθήνα)
Αν. Καθ. ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΖΗΣΙΜΟΠΟΥΛΟΣ (Αλεξανδρούπολις)	Δρ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ (Αθήνα)
Επ. Καθ. ΝΙΚΟΛΑΟΣ Δ. ΘΑΛΑΣΣΙΝΟΣ (Αθήνα)	Αν. Καθ. ΦΑΝΗ ΠΕΧΛΙΒΑΝΗ (Αθήνα)
Καθ. ΕΛΕΝΗ ΘΕΟΔΟΣΟΠΟΥΛΟΥ (Αθήνα)	Επ. Καθ. ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΠΛΕΣΣΑΣ (ΗΠΑ)
Καθ. ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΙΑΤΡΑΚΗΣ (Αθήνα)	Καθ. ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ (Αθήνα)
Αν. Καθ. ΔΑΦΝΗ ΚΑΙΤΕΛΙΔΟΥ (Αθήνα)	Καθ. ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΠΑ (Αθήνα)
Καθ. ΑΘΗΝΑ ΚΑΛΟΚΑΙΡΙΝΟΥ (Αθήνα)	Καθ. ΜΑΡΙΑ ΡΟΥΜΠΕΛΑΚΗ (Κρήτη)
Καθ. ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΚΑΝΝΕΛΟΥ (Αθήνα)	Καθ. ΖΩΗ ΡΟΥΠΑ (Λευκωσία)
Καθ. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΚΑΛΛΑΡΑΣ (Θεσσαλονίκη)	Καθ. ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΣΑΚΕΛΛΑΡΗ (Λαμία)
Καθ. ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΑΡΑΚΙΟΥΛΑΚΗΣ (Θεσσαλονίκη)	Καθ. ΝΙΚΟΣ ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΔΗΣ (Λάρισα)
Καθ. ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΚΕΦΑΛΑ (Αθήνα)	Επ. Καθ. ΠΑΥΛΟΣ ΣΑΡΑΦΗΣ (Λαμία)
Καθ. ΕΛΕΝΗ ΚΙΝΤΖΙΟΥ (Αθήνα)	Επ. Καθ. ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΤΕΦΑΝΟΠΟΥΛΟΣ (Πάτρα)
Καθ. ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΟΥΒΕΛΑΣ (Θεσσαλονίκη)	ΕΤΕΠ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΟΥΡΛΗΣ (Λαμία)
Δρ ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΚΟΥΤΕΛΙΔΑΚΗΣ (Λήμνος)	Δρ ΝΙΚΟΛΑΟΣ Χ. ΣΥΡΜΟΣ (Θεσσαλονίκη)
Καθ. ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ (Αλεξανδρούπολις)	Καθ. ΜΑΡΙΑ ΜΥΡΩΝΙΔΟΥ-ΤΖΟΥΒΕΛΕΚΗ (Θεσσαλονίκη)
Αν. Καθ. ΧΑΡΙΣ ΛΙΑΠΗ (Αθήνα)	Δρ ΘΑΛΕΙΑ ΤΣΙΒΙΤΑΝΙΔΟΥ-ΚΑΚΟΥΡΟΥ (Αθήνα)
Καθ. ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΛΥΚΕΡΙΔΟΥ (Αθήνα)	Καθ. ΑΣΤΕΡΙΟΣ ΤΣΙΦΤΣΟΓΛΟΥ (Θεσσαλονίκη)
Καθ. ΣΙΜΩΝ ΜΑΛΑΣ (Λονδίνο)	Καθ. ΓΕΩΡΓΙΟΣ Α. ΦΙΛΑΝΤΙΣΗΣ (Αθήνα)
Καθ. ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΑΝΤΑΣ (Αθήνα)	Καθ. ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΦΛΩΡΔΕΛΛΗΣ (Πάτρα)

Άρθρα ανοικτής πρόσβασης δημοσιευμένα στο περιοδικό αυτό **Ταξινομούνται** στα:

- Elsevier' Bibliographic Databases: Scopus, EMBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE • Chemical Abstracts
- OpenAIRE • SCImago Journal and Country Rank Factor

Επιπλέον πληροφορίες σχετικά με το Περιοδικό αναφέρονται στην ιστοσελίδα: <https://pharmakonpress.gr>

**Επιθεώρηση Κλινικής Φαρμακολογίας και Φαρμακοκινητικής
ΕΡΙΤΗΘΕΡΕΣΗ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ**



Τετραμηνιαία Έκδοση από την ΦΑΡΜΑΚΟΝ-Τύπος
Εκδότης-Ιδιοκτήτης: Δρ Ελένη Πλέσσα του Σταύρου
Κανάρη 9Α, GR-15239, Νέα Πεντέλη, Αθήνα, Ελλάς
Τηλ. 0030 2107700663 & 0030 6973214630 & 0030 6944524633 & 00302109756332
Email: mplessa10@gmail.com & eplessa74@gmail.com

Published three times a year by PHARMAKON-Press
Publisher Responsible According to the Law
Dr Helen S. Plessa
9A Kanari str., GR-15239, Nea Penteli, Athens, Hellas
Tel. 0030 2107700663 & 0030 6973214630 & 0030 6944524633 & 00302109756332
Email: mplessa10@gmail.com & eplessa74@gmail.com



ΙΔΡΥΤΕΣ

Καθηγητής Ιατρός Σταύρος Πλέσσας Δρ Χαράλαμπος Πλέσσας

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Δρ Ελένη Σ. Πλέσσα
Τηλ. 0030 2107700663
Email: eplessa74@gmail.com

FOUNDERS

Professor Stavros T. Plessas MD Dr Charalampos T. Plessas

EDITOR-IN-CHIEF

Dr Helen S. Plessa
Tel. 0030 2107700663
Email: eplessa74@gmail.com & mplessa10@gmail.com



Πρωτότυπες Ερευνητικές Εργασίες, Άρθρα Επισκόπησης και Ενημέρωσης, καθώς και Κλινικές Μελέτες με άμεση σχέση το Φάρμακο και τη Θεραπευτική πρέπει να αποστέλλονται στους Διευθυντές Σύνταξης

Original Papers, Review Articles, as well as short preliminary communications will be considered for publication and should be sent to the Editors-in-Chief



Online ISSN 1011-6575

Open access articles published in this Journal are *Indexed*:

- Elsevier' Bibliographic Databases: Scopus, EMBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE • Chemical Abstracts
- OpenAIRE • SCImago Journal and Country Rank Factor

Further information regarding the Journal can be seen in the web address: <https://pharmakonpress.gr>

FOUNDERS: Professor STAVROS T. PLESSAS MD and Dr CHARALAMPOS T. PLESSAS

EDITOR-IN-CHIEF: Dr HELEN S. PLESSA

EDITORIAL BOARD

Prof. FRAGISKI ANTHOULI-ANAGNOSTOPOULOU (Athens)	Prof. JOHN MATSOUKAS (Patras)
Assoc. Prof. EUTYCHIA ASPRODINI (Larissa)	Prof. THOMAS MAVROMOUSTAKOS (Athens)
Assoc. Prof. FOTOULA BABATSIKOU-KOUTI (Athens)	Dr DIONISIS MPARMPAKAS (Thessaly)
Assist. Prof. NICK A. BAKALIS (Patras)	Prof. GEORGE PANAYIOTAKIS (Patras)
Assist. Prof. EVDOKIA BILLIS (Patras)	Dr PAUL C. PAPADOPOULOS (Thessaloniki)
Assoc. Prof. ANNA DELTSIDOU (Athens)	Prof. PARASKEVI PAPAIOANNIDOU (Thessaloniki)
Prof. EFSTATHIOS DIMITRIADIS (Kavala)	Dr NIKI GEORGATOU-PAPAGEORGIU (Athens)
Assoc. Prof. MARIANNA DIOMIDOU (Athens)	Assist. Prof. SPYROS PAPAGEORGIU (Athens)
Assoc. Prof. NIKOLAOS DRAKOULIS (Athens)	Prof. ANDREAS PAPAPETROPOULOS (Athens)
Prof. GEORGE A. FILDISSIS (Athens)	Dr VASILEIOS PAPAVALASILEIOU (Athens)
Prof. CHRISTODOULOS FLORELLIS (Patras)	Assoc. Prof. FANI PECHLIVANI (Athens)
Assist. Prof. CONSTANTINOS GIAGINIS (Limnos)	Assist. Prof. PANAYOTIS PLESSAS (USA)
Assist. Prof. EFSTATHIOS GIAOURIS (Limnos)	Prof. GEORGE POLICHRONOPOULOS (Athens)
Prof. GEORGE GIOFTSOS (Lamia)	Prof. EVANGELIA PROTOPAPA (Athens)
Prof. GEORGE IATRAKIS (Athens)	Prof. MARIA ROUMBELAKI (Crete)
Assoc. Prof. DAFNE KAITELIDOU (Athens)	Prof. ZOE ROUPA (Nicosia)
Prof. ATHENA KALOKERINOY (Athens)	Prof. VASILIKI SAKELLARI (Lamia)
Prof. ANASTASIA KANELLOU (Athens)	Assist. Prof. PAVLOS SARAFIS (Lamia)
Prof. GEORGE KARAKIULAKIS (Thessaloniki)	Assist. Prof. NIKOLAOS STEFANOPOULOS (Patras)
Prof. KONSTANTINOS KALLARAS (Thessaloniki)	E.TEP. KONSTANTINOS SOURLIS (Lamia)
Prof. VASSILIKI KEFALA (Athens)	Dr NIKOLAOS CH. SYRMOS (Lamia)
Prof. HELEN KINTZIOU (Athens)	Assist. Prof. NIKOLAOS D. THALASSINOS (Athens)
Prof. THEODOROS KONSTANTINIDIS (Alexandroupolis)	Prof. HELEN THEODOSOPOULOU (Athens)
Dr ANTONIOS KOUTELIDAKIS (Limnos)	Dr TALIA TSIVITANIDOU-KAKOUROU (Athens)
Prof. DIMITRIOS KOUVELAS (Thessaloniki)	Prof. ASTERIOS TSIFTSOGLU (Thessaloniki)
Assoc. Prof. CHARIS LIAPI (Athens)	Prof. MARIA MIRONIDOU-TZOUVELEKI (Thessaloniki)
Prof. KATERINA LYKERIDOU (Athens)	Prof. ATHANASIA VARVARESOY (Athens)
Prof. SIMON MALAS (London)	Prof. MARIA VENETIKOU (Athens)
Prof. JOHN MANTAS (Athens)	Dr RENGINA VOROU (Athens)
Assist. Prof. ANASTASIA MARKAKI (Crete)	PhDc ELIAS VOSSOS (Athens)
Prof. CHRISTOS MASOUIROS (Chalkis)	PhDc SPYRIDON VOSSOS (Athens)
Dr ELISABETH-ADAMANTIA MASOUIROU (Athens)	Assoc. Prof. STEPHANE ZERVOUDIS (Athens) (Montpellier)
Assist. Prof. CHARALAMPOS MATZAROGLU (Patras)	Assoc. Prof. ATHANASIOS ZISIMOPOULOS (Alexandroupolis)



ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Η Επιθεώρηση Κλινικής Φαρμακολογίας και Φαρμακοκινητικής δημοσιεύει άρθρα ανοικτής πρόσβασης και συγκεκριμένα άρθρα επισκόπησης και ενημέρωσης, πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες και κλινικές μελέτες που έχουν άμεση σχέση με το φάρμακο και τη Θεραπευτική. Ειδικότερα, το Περιοδικό εστιάζεται στη δημοσίευση *Άρθρων Επισκόπησης* που παρέχουν έγκυρες, χρηστικές και λεπτομερείς πληροφορίες και αναφορές σε διάφορα θέματα, όπως δοσολογία, τοξικολογία, αλληλεπιδράσεις φαρμάκων νεώτερων και καταξιωμένων φαρμάκων, *συναφών επιστημονικών κλάδων* άρρηκτα συνδεδεμένων και γενικότερης *θεραπευτικής σπουδαιότητας*.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Γλώσσα του περιοδικού είναι η δημοτική, χωρίς λεκτικές ακρότητες. Τα κείμενα, γραμμένα κατά το

μονοτονικό σύστημα, πρέπει να αποστέλλονται με e-mail.

Στην πρώτη σελίδα σημειώνονται στα ελληνικά, ο τίτλος της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων στην ονομαστική, το κέντρο προέλευσης, λέξεις κλειδιά και ευρεία περίληψη. Κάθε εργασία συνοδεύεται με ευρεία περίληψη στα αγγλικά, μαζί με τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων, το κέντρο προέλευσης και λέξεις κλειδιά στη γλώσσα αυτή.

Τα φάρμακα πρέπει να αναφέρονται με την κοινόχρηστη ονομασία τους και οι χημικές ουσίες και οι αναλυτικές τεχνικές ολογράφως.

Further Information regarding the Journal can be seen in the web address:

<https://pharmakonpress.gr>

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Π. ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΙΔΟΥ, Μ. ΜΙΧΑΗΛΙΔΟΥ	99
<i>Χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στην περιοχή της Θεσσαλονίκης</i>	
Α. ΣΤΑΜΟΥΛΗ, Ε. ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ	107
<i>Η Χρήση των Πρωτεολυτικών Ενζύμων Βρωμελαΐνη και Κολλαγενάση στην Αισθητική και Κοσμητολογία</i>	
Κ. ΤΣΙΚΟΠΟΥΛΟΣ, Π. ΚΑΛΟΥΔΗΣ, Α. ΤΣΙΚΟΠΟΥΛΟΣ, Π. ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΙΔΟΥ.....	115
<i>Περιπροθετικές λοιμώξεις στην Ορθοπαιδική</i>	
Ε. ΤΖΙΑΝΟΥΔΑΚΗ, Α. ΓΚΑΓΚΑΛΙΔΟΥ, Κ. ΓΟΥΡΟΥΝΤΗ.....	121
<i>Προδιάθεση τοκοφοβίας στους φοιτητές. Συστηματική ανασκόπηση</i>	

VOLUME 41, 2023 ☼ No 2

CONTENTS

P. PAPAIOANNIDOU, M. MICHAILIDOU	99
<i>Use of antidepressants in the area of Thessaloniki</i>	
A. STAMOULI, E. ANASTASIOU	107
<i>The Use of Proteolytic Enzymes Bromelain and Collagenase in Aesthetics and Cosmetology</i>	
K. TSIKOPOULOS, P. KALOUDIS, A. TSIKOPOULOS, P. PAPAIOANNIDOU	115
<i>Periprosthetic joint infections in Orthopaedics</i>	
E. TZIANOUDAKI, A. GAGALIDOU, CL. GOUROUNTI.....	121
<i>Predisposition to tokophobia in students. A systematic review</i>	

Χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στην περιοχή της Θεσσαλονίκης

Παρασκευή Παπαϊωαννίδου, Μαρία Μιχαηλίδου

Α΄ Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Λέξεις κλειδιά: χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, SSRIs, αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης, SNRIs, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, TCAs, άτυπα αντικαταθλιπτικά, αναστολείς MAO, MAOIs, νέα αντικαταθλιπτικά, γενόσημα

Citation: P. Papaioannidou, M. Michailidou. Use of antidepressants in the area of Thessaloniki. *Epitheseose Klin. Farmakol. Farmakokinet.* 2023, 41, 2, 99-105.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.8379287>

Received: 18 June 2023

Accepted: 19 June 2023

Published: 26 September 2023

Publisher's Note: PHARMAKON-Press stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2023 by the authors.
Licensee PHARMAKON- Press, Athens, Greece.
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Corresponding author: Dr P. Papaioannidou, 1st Department of Pharmacology, School of Medicine, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Greece. E-mail: ppap@auth.gr

Περίληψη. Σκοπός αυτής της εργασίας ήταν η μελέτη της χρήσης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, με έμφαση στη χρήση γενόσημων, στην ευρύτερη περιοχή της Θεσσαλονίκης. Ελήφθησαν στοιχεία από 14 φαρμακεία (9 φαρμακεία της ανατολικής Θεσσαλονίκης και 5 φαρμακεία της δυτικής Θεσσαλονίκης). Τα στοιχεία της μελέτης συλλέχθηκαν χρησιμοποιώντας τα δεδομένα των ηλεκτρονικών καταγραφών εκτελεσμένων συνταγών των φαρμακείων. Η ποσότητα των φαρμάκων υπολογίστηκε σε καθορισμένες ημερήσιες δόσεις (DDDs). Υπολογίστηκε επίσης το ποσοστό των γενόσημων και των πρωτότυπων σκευασμάτων για κάθε φάρμακο. Συνολικά καταναλώθηκαν 306.148 DDDs αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, εκ των οποίων η συντριπτική πλειοψηφία (74%) ήταν εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs). Το ποσοστό των γενόσημων φαρμάκων ήταν 32%. Τα υψηλότερα ποσοστά κατανάλωσης γενόσημων σκευασμάτων παρουσίασαν η σιταλοπράμη (65%), η βενλαφαξίνη (56%) και η σετραλίνη (52%). Τα ποσοστά της χρήσης SSRIs και γενόσημων σκευασμάτων ήταν παρόμοια τόσο στην ανατολική όσο και στη δυτική Θεσσαλονίκη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες που σχετίζονται με τη χρήση των φαρμάκων στον ελληνικό χώρο είναι πολύ λίγες (1-4), πιθανότατα λόγω της έλλειψης λεπτομερών ηλεκτρονικών μητρώων υγείας στη χώρα μας. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες αναφέρονται σε φαρμακευτικές δαπάνες και όχι σε καθορισμένες ημερήσιες δόσεις (Defined Daily Doses, DDDs)

(5), γεγονός που καθιστά δύσκολη τη σύγκριση των ελληνικών στοιχείων με τα αντίστοιχα άλλων χωρών.

Επίσης, η χρήση των γενόσημων σκευασμάτων στην Ελλάδα ήταν – και εξακολουθεί να είναι – χαμηλότερη από ότι σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχε μια εθνική πολιτική για μείωση των φαρμακευτικών δαπανών με την υποστήριξη της χρήσης των γενόσημων φαρμάκων σε σημαντικό ποσοστό (6,7). Το ελληνικό ρυθμιστικό πλαίσιο δεν υποστήριζε συστηματικά την ανάπτυξη αυτού του τομέα και δεν παρέχονταν κίνητρα στους γιατρούς για τη συνταγογράφηση γενόσημων σκευασμάτων.

Τα πράγματα άλλαξαν κατά τη διάρκεια της παγκόσμιας οικονομικής κρίσης, κατά την οποία εφαρμόστηκε στην Ελλάδα ένας πολύ μεγάλος αριθμός μέτρων για τον περιορισμό των φαρμακευτικών δαπανών, σε σχέση με τις άλλες ευρωπαϊκές χώρες. Ήδη από τους πρώτους μήνες του 2010 εφαρμόστηκαν από τις ελληνικές δημόσιες αρχές τριμηνιαίες αναθεωρήσεις τιμών των φαρμάκων, ακολουθούμενες από μειώσεις τιμών και επαναεισαγωγή της θετικής και αρνητικής λίστας των φαρμάκων. (8, 9)

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η αναδρομική φαρμακοεπιδημιολογική μελέτη της χρήσης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στην κοινότητα στην ευρύτερη περιοχή της Θεσσαλονίκης, και ιδιαίτερα η διερεύνηση της χρήσης γενόσημων, μετά από τα μέτρα που εφαρμόστηκαν κατά τα πρώτα χρόνια της οικονομικής κρίσης για τον περιορισμό των φαρμακευτικών δαπανών στην Ελλάδα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Τα δεδομένα της χρήσης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων συλλέχθηκαν από 14 φαρμακεία της ευρύτερης περιοχής της Θεσσαλονίκης. Ελήφθησαν στοιχεία από 9 φαρμακεία της ανατολικής Θεσσαλονίκης (συμπεριλαμβανομένου και ενός φαρμακείου της Θέρμης) και 5 φαρμακεία του Ωραιοκάστρου, στη δυτική Θεσσαλονίκη. Τα στοιχεία της μελέτης συλλέχθηκαν χρησιμοποιώντας τα δεδομένα των νέων Ηλεκτρονικών Μητρώων Υγείας που άρχισαν να εφαρμόζονται τα τελευταία χρόνια στην Ελλάδα. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα των ηλεκτρονικών καταγραφών εκτελεσμένων συνταγών των 14 φαρμακείων που συμμετείχαν στη μελέτη. Επιλέχτηκε να ληφθούν στοιχεία για τη διετία 2014-2015. Η ποσότητα των

αντικαταθλιπτικών φαρμάκων που καταγράφηκε ότι πωλήθηκαν μέσω συνταγογράφησης υπολογίστηκε σε Καθορισμένες Ημερήσιες Δόσεις (Defined Daily Doses, DDDs), σύμφωνα με τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και με τη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε σε προηγούμενες εργασίες μας (5,10,11). Υπολογίστηκαν οι DDDs όλων των πρωτότυπων και των γενόσημων αντικαταθλιπτικών σκευασμάτων, τα ποσοστά κάθε κατηγορίας αλλά και ενός εκάστου των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων που πωλήθηκαν, και τα σχετικά ποσοστά πρωτότυπων και γενόσημων σκευασμάτων για κάθε φάρμακο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο δείγμα της μελέτης μας, όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα περιείχαν μία δραστική ουσία, εκτός από 4 σκευάσματα που περιείχαν συνδυασμό τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού (αμιτριπτιλίνης) και αντιψυχωτικού (περφαιναζίνης), τα οποία κατατάχθηκαν στην κατηγορία των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών.

Συνολικά πωλήθηκαν 306.148 DDDs αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Οι 195.102 DDDs πωλήθηκαν στην ανατολική Θεσσαλονίκη και οι 111.046 DDDs πωλήθηκαν στη δυτική Θεσσαλονίκη (Ωραιόκαστρο).

Στο σύνολο των 306.148 DDDs διαπιστώθηκε ότι το 74% ήταν εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs: φλουξετίνη, σερτραλίνη, σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη, παροξετίνη και φλουβοξαμίνη) και το 14% ήταν αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (SNRIs: βενλαφαξίνη και ντουλοξετίνη) (βλ. Πίνακα 1). Τα ίδια ποσοστά κατανάλωσης SSRIs και SNRIs διαπιστώθηκαν και όταν εξετάστηκαν ξεχωριστά τα δεδομένα της χρήσης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στο δείγμα της ανατολικής και της δυτικής Θεσσαλονίκης.

Μεταξύ των SSRIs πρώτη σε κατανάλωση ήταν η εσιταλοπράμη (ποσοστό 31%), μεταξύ των SNRIs πρώτη σε κατανάλωση ήταν η βενλαφαξίνη (ποσοστό 70%), μεταξύ των άτυπων αντικαταθλιπτικών πρώτη σε κατανάλωση ήταν η μιρταζαπίνη (ποσοστό 83%), μεταξύ των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, πρώτος σε κατανάλωση ήταν ο συνδυασμός αμιτριπτιλίνης-περφαιναζίνης (ποσοστό 59%).

Αναφορικά με την κατανάλωση γενόσημων στο σύνολο του δείγματος, 32% των σκευασμάτων

ήταν γενόσημα και 68% ήταν πρωτότυπα φάρμακα. Παρόμοια ήταν τα ποσοστά αυτά όταν εξετάστηκαν μόνο τα δείγματα της ανατολικής ή της δυτικής Θεσσαλονίκης: 34% και 66% αντιστοίχως για την ανατολική Θεσσαλονίκη και 30% και 70% για τη δυτική Θεσσαλονίκη. Τα υψηλότερα ποσοστά γενόσημων σκευασμάτων στο συνολικό δείγμα παρατηρήθηκαν στα εξής φάρμακα: σιταλοπράμη 61%, σεφτραλίνη 47%, βενλαφαξίνη 42%. Τα υψηλότερα ποσοστά γενόσημων σκευασμάτων στην ανατολική Θεσσαλονίκη παρατηρήθηκαν στα εξής φάρμακα: σιταλοπράμη 61% σεφτραλίνη 50%, βενλαφαξίνη 45%, εσιταλοπράμη 41%. Τα υψηλότερα ποσοστά γενόσημων σκευασμάτων στη δυτική Θεσσαλονίκη παρατηρήθηκαν στα εξής φάρμακα: σιταλοπράμη 61%, σεφτραλίνη 41%, βενλαφαξίνη 39%. Περισσότερα στοιχεία εμφανίζονται στον Πίνακα 1 και στο Σχήμα 1.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη μας διαπιστώσαμε ότι οι SSRIs και SNRIs αποτελούν τη συντριπτική πλειοψηφία των χρησιμοποιούμενων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων (88%), και έχουν εκτοπίσει τα παλαιότερα φάρμακα, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, τα οποία παρουσιάζουν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συγκεκριμένα, στους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης παρατηρήθηκε μηδενική κατανάλωση, ενώ για τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τα οποία είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά φάρμακα, η κατανάλωση περιορίστηκε σε μόλις 5% της συνολικής κατανάλωσης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Αυτά τα αποτελέσματα είναι αναμενόμενα, αφού οι SSRIs είναι καλύτερα ανεκτοί από τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας (12).

Τόσο στην ανατολική όσο και στη δυτική Θεσσαλονίκη κυριαρχούσε η κατανάλωση πρωτότυπων φαρμάκων, με ελαφρώς υψηλότερα ποσοστά χρήσης γενόσημων φαρμάκων στην ανατολική έναντι της δυτικής Θεσσαλονίκης.

Παρά την εφαρμογή μέτρων για τον περιορισμό των φαρμακευτικών δαπανών στον ελληνικό χώρο κατά τα χρόνια της κρίσης, το ποσοστό της χρήσης γενόσημων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στο δείγμα που μελετήσαμε ανερχόταν σε 32%. Το ποσοστό αυτό, που αντιστοιχεί στη διαίτη 2014-15, ήταν υψηλότερο από αυτό που διαπιστώσαμε σε προηγούμενη μελέτη μας (10), στην οποία το ποσοστό της χρήσης γενόσημων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων κατά τη διαίτη

2012-13 ανερχόταν σε 26%. Ωστόσο, αυτή η αύξηση στη χρήση γενόσημων φαρμάκων είναι χαμηλότερη από την αναμενόμενη, και συμφωνεί με τον χαμηλό ρυθμό διείσδυσης των γενόσημων φαρμάκων στην ελληνική αγορά σε σχέση με άλλες χώρες και κατά το παρελθόν, πριν από την οικονομική κρίση στην Ελλάδα (13). Παρ' όλα αυτά, για ορισμένα φάρμακα, η αύξηση των γενόσημων σκευασμάτων κατά την προαναφερόμενη διαίτη ήταν σημαντική: έτσι, το ποσοστό χρήσης γενόσημων σκευασμάτων της σιταλοπράμης παρουσίασε αύξηση από 53% σε 65%, της βενλαφαξίνης από 44% σε 56% και της σεφτραλίνης από 36% σε 52% (10, 14). Τα στοιχεία αυτά ανατακλούν την προσπάθεια των Ελλήνων γιατρών να μειώσουν το κόστος της φαρμακευτικής δαπάνης, και δείχνουν ότι τα ληφθέντα μέτρα είχαν κάποια αποτελέσματα ήδη από τα πρώτα χρόνια της κρίσης.

Στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες τα γενόσημα φάρμακα συνεισφέρουν αξιοσημείωτα στην ευρωπαϊκή παροχή φαρμάκων και ποσοτικά το μερίδιό τους στην αγορά υπερβαίνει το 40% (7), ενώ σε αρκετές χώρες είναι πολύ υψηλό. Το 2010 στη Γερμανία τα γενόσημα καταλάμβαναν σε ποσοτήτα το 65% της αγοράς φαρμάκων, στο Ηνωμένο Βασίλειο το 60%, στην Ολλανδία το 56% ενώ στην Ελλάδα μόνο το 26%, ποσοστό που αυξήθηκε σε 32% το 2012 (15). Η αύξηση αυτή είναι παρόμοια με αυτήν που παρατηρήσαμε και εμείς στην παρούσα εργασία, για την χρήση γενόσημων αντικαταθλιπτικών κατά τη διαίτη 2014-15, σε σχέση με τη διαίτη 2012-13 (10,14).

Ο ανταγωνισμός που παρέχεται από τα γενόσημα είναι απαραίτητος για τη διατήρηση υπό έλεγχο των δημοσίων προϋπολογισμών και για την ευρεία πρόσβαση στα φάρμακα προς όφελος των καταναλωτών / ασθενών. Τα γενόσημα φάρμακα παρέχουν την ευκαιρία να υπάρξει όμοια θεραπεία σε χαμηλότερο κόστος για τους ασθενείς και τους ασφαλιστικούς φορείς, ενώ παράλληλα απελευθερώνονται κονδύλια για χρηματοδότηση νέων καινοτόμων φαρμάκων (7). Επομένως, τα τελευταία χρόνια καταβάλλεται μια διεθνής προσπάθεια ώστε τα γενόσημα φάρμακα να καταλαμβάνουν μεγαλύτερο μερίδιο της αγοράς.

Παράγοντες που επηρεάζουν την απόφαση συνταγογράφησης γενόσημων είναι η ασφαλιστική κάλυψη, το εισόδημα του ασθενούς και το κόστος του φαρμάκου. Σημαντικό ρόλο παίζουν επίσης οι στάσεις και οι απόψεις των γιατρών σχετικά με την ασφάλεια και την

αποτελεσματικότητα των γενόσημων φαρμάκων (16).

Επίσης η ενημέρωση των ασθενών από τους γιατρούς και τους φαρμακοποιούς ότι υπάρχουν ασφαλή, ποιοτικά, αποτελεσματικά και σαφώς οικονομικά γενόσημα φάρμακα, κρίνεται

απαραίτητη ώστε να αυξηθεί το ποσοστό και των Ελλήνων ασθενών που εμπιστεύονται τα γενόσημα. Η συνταγογράφηση με χρήση της δραστικής ουσίας είναι ένα μέτρο προς την κατεύθυνση αύξησης της χρήσης γενοσήμων από τους ασθενείς.

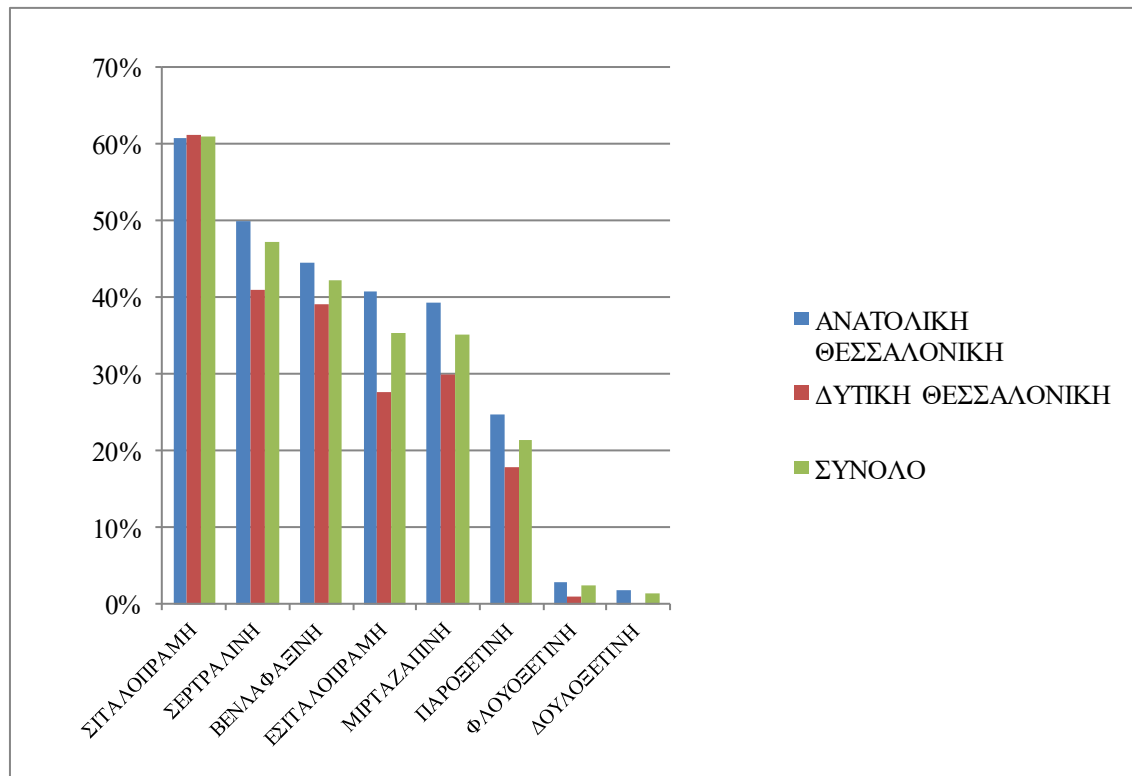
Πίνακας 1

Χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στην ευρύτερη περιοχή της Θεσσαλονίκης

Δραστικό συστατικό	Είδος σκευάσματος	Ποσότητα φαρμάκου		
		Εμβαλλάγια	DDDs	Ποσοστό DDDs
SSRIs		8.384	226.572	74 %
Φλουοξετίνη	πρωτότυπο	1.117	27.652	98 %
	γενόσημο	23	644	2 %
	σύνολο	1.140	28.296	12 %
Σερτραλίνη	πρωτότυπο	1.387	31.654	53 %
	γενόσημο	883	28.366	47 %
	σύνολο	2.270	60.020	26 %
Σιταλοπράμη	πρωτότυπο	478	13.392	39 %
	γενόσημο	502	20.872	61 %
	σύνολο	980	34.264	15 %
Παροξετίνη	πρωτότυπο	687	22.935	79 %
	γενόσημο	168	6.255	21 %
	σύνολο	855	29.190	13 %
Φλουβοξαμίνη	πρωτότυπο	186	5.130	100 %
	γενόσημο			
	σύνολο	186	5.130	2 %
Εσιταλοπράμη	πρωτότυπο	2.298	44.982	65 %
	γενόσημο	655	24.690	35 %
	σύνολο	2.953	69.672	31 %
SNRIs		1.744	42.541	14 %
Βενλαφαξίνη	πρωτότυπο	719	17.234	58 %
	γενόσημο	495	12.651	42 %
	σύνολο	1.214	29.885	70 %
Ντουλοξετίνη	πρωτότυπο	524	12.488	99 %
	γενόσημο	6	168	1 %
	σύνολο	530	12.656	30 %
TCA s		1.372	14.076	5 %
Κλομιπραμίνη	πρωτότυπο	474	5.157	100 %
	γενόσημο			
	σύνολο	474	5.157	37 %
Δοξεπίνη	πρωτότυπο	69	518	100 %

	γενόσημο			
	σύνολο	69	518	3 %
Μαπροτυλίνη	πρωτότυπο	9	128	100 %
	γενόσημο			
	σύνολο	9	128	1 %
Αμιτρυπτιλίνη	πρωτότυπο	0	0	0 %
	γενόσημο	0	0	0 %
	σύνολο	0	0	0 %
Αμιτριπυλίνη-Περφαιναζίνη	πρωτότυπο	820	8.274	100 %
	γενόσημο			
	σύνολο	820	8.274	59 %
Άτυπα		835	19.795	6 %
Βουπροπρόνη	πρωτότυπο	128	2.520	100 %
	γενόσημο			
	σύνολο	128	2.520	13 %
Μιρταζαπίνη	πρωτότυπο	415	10.710	65 %
	γενόσημο	186	5.805	35 %
	σύνολο	601	16.515	83 %
Τραζοδόνη	πρωτότυπο	106	760	100 %
	γενόσημο			
	σύνολο	106	760	4 %
ΜΑΟΙs		0	0	0 %
Μοκλοβεμίδη	πρωτότυπο	0	0	0 %
	γενόσημο	0	0	0 %
	σύνολο	0	0	0 %
Νέα αντι-καταθλιπτικά		113	3.164	1 %
Αγομελατίνη	πρωτότυπο	113	3.164	100 %
	γενόσημο			
	σύνολο	113	3.164	100 %
Total	πρωτότυπο	9.530	206.697	68 %
	γενόσημο	2.918	99.451	32 %
	σύνολο	12.448	306.148	100 %

DDDs: Defined Daily Doses. SSRIs: Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, SNRIs: Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης, TCAs: Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, MAOIs: Αναστολείς της MAO.



Σχήμα 1. Χρήση γενόσημων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στην ανατολική και δυτική Θεσσαλονίκη (σε ποσοστά DDDs)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι SSRIs και SNRIs αποτελούν τη συντριπτική πλειοψηφία των χρησιμοποιούμενων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων (88%), και έχουν εκτοπίσει τα παλαιότερα φάρμακα, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης.

Τα υψηλότερα ποσοστά κατανάλωσης γενόσημων σκευασμάτων παρουσίασαν η σιταλοπράμη (65%), η βενλαφαξίνη (56%) και η σερτραλίνη (52%).

Τα ποσοστά της χρήσης SSRIs και SNRIs, καθώς και γενόσημων σκευασμάτων, ήταν παρόμοια τόσο στην ανατολική όσο και στη δυτική Θεσσαλονίκη.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τους παρακάτω φαρμακοποιούς για την πολύτιμη βοήθειά τους στη συλλογή των στοιχείων της μελέτης: Ιωάννα

Βασδέκη, Ιωάννα Βασιλειάδου, Συμεώνα Δρίγκα, Ευγενία Καλαντζή, Ναταλία Καράτζελη, Κωνσταντίνο Καρατζικάκη, Σουζάνα Καρολίδου - Μπελλέλλι, Μαρία Κουτσουρά, Ζωή Μπάτου - Πετρίδου, Ελισάβετ Μπουρλή, Ευαγγελία Νιφοράτου - Γράντα, Στεφανία Παταβάλη, Ιουλία Πενλίδου, Γιάννη Τσοματίδη, Αγγελική Ράππη - Κουλουμπρίδη.

Use of antidepressants in the area of Thessaloniki

P. Papaioannidou, M. Michailidou

1st Department of Pharmacology, School of Medicine, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Key words: use of antidepressants, selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRIs, serotonin and noradrenaline re-uptake inhibitors, SNRIs,

tricyclic antidepressants, TCAs, atypical antidepressants, monoaminoxidase inhibitors, MAOIs, new antidepressants, generics

SUMMARY: *The purpose of this work was to study the use of antidepressants, with an emphasis on the use of generics, in the greater area of Thessaloniki. Data were obtained from 14 pharmacies (9 pharmacies in eastern Thessaloniki and 5 pharmacies in western Thessaloniki). The data for the study were collected using the electronic records of executed prescriptions of the pharmacies. The amount of drugs was calculated in Defined Daily Doses (DDDs). The percentage of generics and brand-name medicines for each drug was also calculated. A total of 306,148 DDDs of antidepressants were consumed, of which the vast majority (74%) were selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). The percentage of generic drugs was 32%. Citalopram (65%), venlafaxine (56%) and sertraline (52%) showed the highest rates of consumption of generics. The rates of use of SSRIs and generics were similar in both eastern and western Thessaloniki.*

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

- Papaioannidou P., Kasviki P. Utilization of Antipsychotics in Eastern Thessaloniki and Kalamaria. *Rev Clin Pharmacol Pharmacokinetics* 29: 119-123 (2015)
- Ntaralas, A., Michailidou, M., Papaioannidou, P. Attitudes in Hormonal Contraception in Thessaloniki. *Hippokratia* 20(suppl 1): 11 (2016)
- Michailidou, M., Papaioannidou P. The role of DOACs in anticoagulant treatment in a tertiary Hospital of Thessaloniki, Greece. *Eur J Clin Pharmacol* 78(S1): 74-75 (2022).
- Papaioannidou, P., & Michailidou M. Utilization of injectable anticoagulants in a tertiary Hospital of Thessaloniki during the second wave of COVID 19 pandemic in Greece. *Eur J Clin Pharmacol* 78(S1): 60-61 (2022)
- World Health Organization. Guidelines for ATC classification and DDD assignment https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/ (accessed on June 11th, 2023)
- Vogler S., Habimana K. Pharmaceutical pricing policies in European countries. WHO Collaborating Centre for Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies. <https://jasmin.goeg.at/224/1/PharmaceuticalpricingpoliciesinEuropeancountries.pdf> (2014) (accessed on June 11th, 2023)
- Albrecht M., Chen X., Höer A., de Millas C., Ochmann R., Seidlitz C., Zimmermann A., Value of Generic Medicines. *Health Economics Study, IGES Institut* 1-48 (2015)
- Vogler S., Zimmermann N., Leopold C., de Joncheere K. Pharmaceutical policies in European countries in response to the global financial crisis. In: *Southern Med Review* 4/2: 22-32, (2011).
- Vandoros S., Stargardt T. Reforms in the Greek pharmaceutical market during the financial crisis. *Health Policy* 109: 1-6 (2013)
- Papaioannidou P., Ntaralas A., Generic use in antidepressant sales in Greece. *Bas Clin Pharmacol Toxicol* 115(s1): 70 (2014)
- Kasviki P., Moschopoulos N.P., Nimatoudis I., Papaioannidou P. Antipsychotic prescribing for inpatients of AHEPA Hospital. *Hippokratia* 20(suppl 1): 10 (2016)
- MacGillivray S., Arroll B., Hatcher S., Ogston S., Reid I., Sullivan F., Williams B., Crombie I. Primary care. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326: 1-6 (2003)
- Kanavos, P. Measuring performance in off-patent drug markets: A methodological framework and empirical evidence from twelve EU Member States. *Health Policy* 118: 229–241 (2014) https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IGES_Study_Report_final_05-10-2015.pdf (accessed on June 11th, 2023)
- Michailidou M., Ntaralas A., Michailidou S., Papaioannidou P. Changes in Generic Prescribing of Antidepressants during the years of financial crisis in Greece. *Hippokratia* 20(suppl 1): 10 (2016)
- Ξανθοπούλου Σ., Κατσιαλάκη Κ. Αξιολόγηση της χρήσης των γενοσήμων φαρμάκων στην ελληνική αγορά κατά την περίοδο της οικονομικής κρίσης. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 33: 583-595 (2016)
- Tsiantou V., Zavras D., Kousoulakou H., Geitona M., Kyriopoulos J. Generic medicines: Greek physicians' perceptions and prescribing practices. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 34: 547–554 (2009)

Η Χρήση των Πρωτεολυτικών Ενζύμων Βρωμελαΐνη και Κολλαγενάση στην Αισθητική και Κοσμητολογία

Ανδρονίκη Σταμούλη¹ και Ελευθερία Αναστασίου¹

¹Αισθητικός-Κοσμητολόγος, Αθήνα, Ελλάδα

Λέξεις κλειδιά: Αισθητική, βρωμελαΐνη, κολλαγενάση, κοσμητολογία, πρωτεολυτικό ένζυμο.

Citation: A. Stamouli, E. Anastasiou. The Use of Proteolytic Enzymes Bromelain and Collagenase in Aesthetics and Cosmetology. *Epitheorese Klin. Farmakol. Farmakokinet.* 2023, 41, 2, 107-113.
<https://doi.org/10.5281/zenodo.8341560>

Received: 3 November 2022

Accepted: 10 February 2023

Published: 13 September 2023

Publisher's Note: PHARMAKON-Press stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2023 by the authors.
Licensee PHARMAKON- Press, Athens, Greece.
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Corresponding author: Androniki Stamouli, 13 Thrakis Str., Chalandri, GR-15233, Athens, Greece, E-mail: andronikistamoulimakeup@yahoo.gr

Π ε ρ ί λ η ψ η. Η ιατρική κοινότητα έχει στραφεί προς θεραπευτικές μεθόδους που βασίζονται σε μη επεμβατικές προσεγγίσεις, όπως η χρήση ενζύμων. Σε αυτό το άρθρο επισκόπησης παρουσιάζονται δύο σημαντικά πρωτεολυτικά ένζυμα: η βρωμελαΐνη και η κολλαγενάση. Παρουσιάζονται οι ιδιότητες, τα θεραπευτικά οφέλη και οι εφαρμογές τους στην Αισθητική και Κοσμητολογία.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι θεραπευτικές μέθοδοι που βασίζονται σε μη επεμβατικές προσεγγίσεις τόνιστηκαν πρόσφατα στην ιατρική κοινότητα. Οι ερευνητές έχουν επικεντρωθεί στην παραγωγή φαρμάκων και εργαλείων που μειώνουν τις επεμβατικές διαδικασίες στην ιατρική πρακτική. Τα ένζυμα έχουν σημαντική ικανότητα στις φαρμακευτικές δραστηριότητες λόγω του εξαιρετικά επιλεκτικού χαρακτήρα τους και της υψηλής ειδικεύσεως σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις. [1]

Η βρωμελαΐνη και η κολλαγενάση είναι δύο σημαντικά πρωτεολυτικά ένζυμα. Σε αυτό το άρθρο επισκόπησης παρουσιάζονται οι ιδιότητες και οι εφαρμογές τους στην αισθητική και την κοσμητολογία.

2. ENZYMA

2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ: Τα ένζυμα είναι κυρίως πρωτεϊνικής σύνθεσης καταλύτες των βιολογικών συστημάτων. Είναι δηλαδή χημικοί παράγοντες που ενισχύουν την ταχύτητα των αντιδράσεων (κατά ένα εκατομμύριο φορές ή περισσότερο) χωρίς οι ίδιοι να αλλοιώνονται μόνιμα. Έτσι ο ρόλος των ενζύμων είναι να κάνει τις βιοχημικά απαιτούμενες αντιδράσεις να πραγματοποιούνται με ταχύτητα που είναι συμβατή με τη ζωή.

2.2 ΣΥΣΤΑΣΗ: Λόγω της εξειδίκευσής τους τα

ένζυμα φέρνουν κοντά τα *υποστρώματα* (αντιδρώντα) σε μια συγκεκριμένη θέση στο ένζυμο, η οποία ονομάζεται *ενεργό κέντρο* ή γενικότερα *ενεργές περιοχές*, όπου προσανατολίζονται με σκοπό να διευκολυνθεί ο σχηματισμός και η διάσπαση χημικών δεσμών. Πολλά ένζυμα χρειάζονται συμπαραγόντες για να δράσουν που είναι είτε μικρά οργανικά μόρια είτε μέταλλα και ονομάζονται *συνένζυμα*.

2.3 ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ: Τα ένζυμα βρίσκονται υπό μορφή διαλύματος μέσα ή έξω από τα κύτταρα ή προσηλωμένα σε κάποιες μεμβράνες του κυττάρου. Τα ίδια ένζυμα δεν χρησιμοποιούνται σε όλη τη διάρκεια της ζωής ενός κυττάρου, αλλά ανανεώνονται. Παράγονται και καταστρέφονται από το κύτταρο ανάλογα με τις ανάγκες του. Κάθε ένζυμο καταλύει μόνο μια αντίδραση ή μόνο μια κατηγορία αντιδράσεων και από τις δυο κατευθύνσεις.

2.4 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΕΝΖΥΜΩΝ:

1. οξειδοαναγωγάσες (καταλύουν αντιδράσεις οξειδωσης και αναγωγής),
2. τρανσφεράσες (κυρίαρχες στη σύνθεση και αποδόμηση αμινοξέων),
3. υδρολάσες (διασπούν μόρια με την προσθήκη μορίων νερού),
4. λυάσες (προσθέτουν άτομα ή λειτουργικές ομάδες σε έναν διπλό δεσμό ή τις αφαιρούν για να σχηματιστεί ένας διπλός δεσμός),
5. ισομεράσες (ενδομοριακή μεταφορά λειτουργικών ομάδων σε ένα μόριο),
6. λιγάσες (συνδέουν δύο μόρια σε μια αντίδραση που υποκινείται από την υδρόλυση της ATP).

Τα *πρωτεολυτικά ένζυμα* εμπλέκονται στην πέψη των πρωτεϊνών. Η *πρωτεάση* εντοπίζεται στο στομάχι, τα παγκρεατικά και τα εντερικά υγρά. Άλλα πρωτεολυτικά ένζυμα είναι οι *πεψίνη*, *θρυψίνη*, *παγκρεατίνη* και *χυμοθρυψίνη*.

2.5 Ο ΣΥΜΒΟΛΙΣΜΟΣ ΜΙΑΣ ΕΝΖΥΜΙΚΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ:



όπου: **E** = ένζυμο, **S** = υπόστρωμα,
ES = σύμπλοκο ενζύμου-υποστρώματος,
P = προϊόν.

2.6 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΔΡΑΣΗ ΚΑΙ ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΤΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ:

- α) η συγκέντρωση του υποστρώματος,
- β) η συγκέντρωση του ενζύμου,
- γ) η θερμοκρασία,
- δ) το pH
- ε) η ιοντική ισχύς.

Τα ένζυμα δεν μεταβάλλουν την ισορροπία των αντιδράσεων αλλά την ταχύτητα με την οποία γίνονται. [2]

3. ΒΡΩΜΕΛΑΪΝΗ

3.1 Η ΒΡΩΜΕΛΑΪΝΗ ΩΣ ΕΝΖΥΜΟ

Η *βρωμελαΐνη* ή *βρομελίνη* (*bromelain*) είναι ένα πρωτεολυτικό ένζυμο που λαμβάνεται από τον καρπό ή από τα απόβλητα του ανανά (φύλλα, στέλεχος, πυρήνα, φλούδα) (*ananas comosus*) και έχει καθιερωθεί από το 1876. Ο ανανάς είναι το κορυφαίο βρώσιμο μέλος της οικογένειας *bromeliaceae*, που καλλιεργείται σε πολλές τροπικές και υποτροπικές χώρες. Λαμβάνεται ένα ακατέργαστο, υδατικό εκχύλισμα που οι ιδιότητές του οφείλονται κυρίως στην παρουσία των πρωτεολυτικών ενζύμων του σουλφουδρυλίου. Βρωμελαΐνη υπάρχει σε ολόκληρο το φυτό του ανανά, ωστόσο η συγκέντρωση και η σύνθεση μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το μέρος του φυτού και την ποικιλία του. Επίσης, περιέχει διαφορετικές ενδοπεπτιδάσες, θειόλες και άλλα συστατικά συμπεριλαμβανομένων της υπεροξειδάσης, της όξινης φωσφατάσης, αρκετών αναστολέων πρωτεάσης και του οργανικά δεσμευμένου ασβεστίου. [3] Επιπρόσθετα, χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο κατά της ανεπάρκειας πεψίνης και θρυψίνης λόγω της δραστηριότητας και της σταθερότητας του σε ένα ευρύ φάσμα pH 4,5-9,5.

3.2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΟΦΕΛΗ

Στην υγειονομική περίθαλψη, η βρωμελαΐνη έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της στηθάγχης, της βρογχίτιδας, της ιγμορίτιδας, του διαβήτη. Για την αντιμετώπιση της θρομβοφλεβίτιδας, την επούλωση πληγών, της μείωσης του οιδήματος και της φλεγμονής, καθώς και της αυξημένης απορρόφησης φαρμάκων, ιδιαίτερα των αντιβιοτικών. Ρυθμίζει τη συναισθηματική ισορροπία, τη νευρική και γαστρεντερική λειτουργία και επίσης ανακουφίζει την οστεοαρθρίτιδα, τη διάρροια και τις διάφορες καρδιαγγειακές διαταραχές. Διαθέτει ορισμένες

αντικαρκινικές δραστηριότητες και προάγει τον αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο. Μελέτες έχουν δείξει για την ανάπτυξη μελλοντικών στοματικών ενζυμικών θεραπειών για ογκολογικούς ασθενείς. [4]

3.3 ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΒΡΩΜΕΛΑΪΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗ

Ο ανανάς περιέχει σημαντικές ποσότητες βιοδραστικών ενώσεων, διαιτητικών ινών, μετάλλων και θρεπτικών συστατικών (βιταμίνες B1, B2, B3, B5, B6 και C, μαγγάνιο, χαλκό, κάλιο, β-καροτένιο, φολικό οξύ). Η βρωμελαΐνη προσφέρει καταπραυντική επίδραση και βελτίωση της υφής του δέρματος, έχει αντιοξειδωτική - απολεπιστική- αντιμικροβιακή δράση. Τα δερματικά προβλήματα όπως οι ρυτίδες, η ακμή και το ξηρό δέρμα επιλύονται χρησιμοποιώντας πρωτεάσες όπως είναι η βρωμελαΐνη και η παπαΐνη. Η τοπική εφαρμογή της βρωμελαΐνης αφομοιώνει τις νεκρές πρωτεΐνες του δέρματος (π.χ αποδόμηση κολλαγόνου), την απολέπιση, την ανοικοδόμηση του κολλαγόνου και εμφανίζει ένα νεότερο και πιο ομοιόμορφο στρώμα του δέρματος. [5]

3.4 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΒΡΩΜΕΛΑΪΝΗΣ

➤ Παρασκευή ακατέργαστου εκχυλίσματος: Ο φρέσκος ανανάς καθαρίζεται και πλένεται με απιονισμένο νερό για την απομάκρυνση των σωματιδίων σκόνης, της άμμου και άλλων ξένων υλικών. Τα απόβλητα του ανανά διαχωρίζονται (φύλλα, στέλεχος, φλούδα κι ο πυρήνας), λαμβάνονται χωριστά, ζυγίζονται και συνθλίβονται, χρησιμοποιώντας 0,1 M ρυθμιστικό διάλυμα οξικού νατρίου (pH=7,0). Το εκχύλισμα διηθείται και φυγοκεντρείται στις 6000 rpm για 20 λεπτά. Στη συνέχεια το ίζημα απορρίπτεται και το τελικό εκχύλισμα που ονομάζεται *ακατέργαστο εκχύλισμα* καταψύχεται στον καταψύκτη στους 4 °C.

➤ Καταβύθιση θειϊκού αμμωνίου: Ακολουθεί η καταβύθιση θειϊκού αμμωνίου σε κορεσμό 40% έως 60% στο ακατέργαστο εκχύλισμα. Πραγματοποιείται ανάδευση πάνω σε μαγνητικό αναδευτήρα, διηθείται και φυγοκεντρείται στις 6000 rpm για 10 λεπτά. Το ίζημα απορρίπτεται και το υπερκείμενο διάλυμα καταψύχεται και αποθηκεύεται στους 4 °C (pH=7,0).

➤ Διαπίδυση ή διάλυση: Η διάλυση ή διαπίδυση (dialysis) αποτελεί μία από τις

διεργασίες διαχωρισμού με 7cm πορώδεις μεμβράνες που προστίθενται σε ποτήρι ζέσεως με βραστό απεσταγμένο νερό με 2% ανθρακικό νάτριο για 45 λεπτά. Οι μεμβράνες βράζονται πάλι για 45 λεπτά σε απεσταγμένο νερό και παραμένουν όλη τη νύχτα με ρυθμιστικό διάλυμα οξικού νατρίου (pH=7,0). Ακολουθεί μια διαδικασία 24 ωρών με την αντικατάσταση του ρυθμιστικού διαλύματος κάθε 6 ώρες από το ακατέργαστο εκχύλισμα το οποίο είχε υποβληθεί σε καταβύθιση θειϊκού αμμωνίου. Η ενζυματική δραστηριότητα της βρωμελαΐνης μεταναστεύει εσωτερικά στις μεμβράνες (παραλαβή καθαρού ενζύμου βρωμελαΐνης).

➤ Παρασκευή και προσδιορισμός της περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη: Παρασκευάζονται τρία καθαριστικά σαπουνία από καθαρό ένζυμο βρωμελαΐνης (φλούδα, στέλεχος, φύλλα) και μελετώνται τα **χαρακτηριστικά** τους: χρώμα, pH, καθαριστικότητα, αφρότητα και πυκνότητα. Η ολική περιεκτικότητα σε βρωμελαΐνη προσδιορίζεται με την τεχνική *Folin Lowry* (ένταση του χρώματος λm=660nm), χρησιμοποιώντας αλβουμίνη βόειου ορού (BSA) ως πρωτεΐνη αναφοράς. Η υψηλότερη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη μετά την καθίζηση και διάλυση με θειϊκό αμμώνιο παρατηρείται πρώτα στην φλούδα, έπειτα στο στέλεχος, στα φύλλα και τέλος στον πυρήνα.

➤ Προσδιορισμός και εκτίμηση αντιμικροβιακής δραστηριότητας:

Προσδιορίζεται η αντιμικροβιακή δραστηριότητα του καθαρού ενζύμου βρωμελαΐνης (τριών παρασκευασμάτων) και του ακατέργαστου εκχυλίσματος, τα οποία αναμίχθηκαν το καθένα ξεχωριστά με άγαρ (μη θρεπτικό συστατικό από φύκη της θάλασσας, ιδιότητα να τήκεται στους 100°C, στερεοποιητικό), σε τρυβλία *Petri*. [3,6] Τα δείγματα ελέγχονται σε συγκεντρώσεις 25%, 50%, 75%, και 100% v/v τα οποία τοποθετούνται μέσα σε επωαστικό κλίβανο 37°C για 24 ώρες, προκειμένου να γίνει ο έλεγχος της στεριότητας. Ακολουθεί η ανάπτυξη των μικροοργανισμών στις καλλιέργειες: *Staphylococcus aureus* (+gram), *Corynebacterium diphtheriae* (+gram), *Propionibacterium acnes* (+gram), *Escherichia coli* (-gram), *Pseudomonas aeruginosa* (-gram). Παρατηρείται η μικροβιακή ευαισθησία των οργανισμών και μετρείται η ζώνη αναστολής τους. Η ακατέργαστη φλούδα και το καθαρό εκχύλισμα φλούδας εμφανίζει το υψηλότερο ανασταλτικό αποτέλεσμα έναντι του *S. aureus*. Επίσης, η *P. aeruginosa* είναι πιο ευαίσθητη στη δράση της βρωμελαΐνης.

➤ Ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC Minimum Inhibitory Concentration: που χαρακτηρίζει το βαθμό ευαισθησίας του μικροοργανισμού) μέσω διάχυσης με την κλασική μέθοδο διαδοχικής αραιώσης 1-100% v/v με δοκιμή θολερότητας (ανάπτυξη βακτηρίων) μέσω φασματοφωτόμετρου. Το *P. acnes* είναι ευαίσθητο σε χαμηλές συγκεντρώσεις, ενώ η *P. aeruginosa* και η *C. diphtheriae* απαιτούν υψηλότερη συγκέντρωση του ενζύμου για την αναστολή της ανάπτυξης τους. Επομένως, για να επαληθευτεί ποιοτικά η αντιμικροβιακή δραστηριότητα του καθαρού ενζύμου βρωμελαΐνης από τα τρία σκευάσματα εφαρμόζεται ανακαλλιέργεια με τη μέθοδο της επίστρωσης. Από τη ζώνη αναστολής αποδεικνύεται πως ο *S. aureus* ήταν το πιο ευαίσθητο βακτήριο στη δράση του καθαρού εκχυλίσματος βρωμελαΐνης.

➤ Αντιοξειδωτική δραστηριότητα:

Η αντιοξειδωτική δράση των εκχυλισμάτων της βρωμελαΐνης συγκρίνεται με το ασκορβικό οξύ ως πρότυπο και βασίζεται στη μέθοδο DPPH (σάρωσης ελεύθερων ριζών) και με οπτική απορρόφηση στα 517nm. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η αντιοξειδωτική ικανότητα της βρωμελαΐνης αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου, ακόμα και στις χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Αυτό είναι ένα χαρακτηριστικό που σχετίζεται κυρίως όταν εξετάζεται μια σύνθεση για τοπική εφαρμογή, για παράδειγμα, στην οποία η αντιοξειδωτική δράση παραμένει και αυξάνεται ακόμη και μετά την εφαρμογή. [3]

3.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ενεργή βρωμελαΐνη περιέχεται κυρίως στα απόβλητα του ανανά που συνήθως απορρίπτονται και στη συνέχεια βιοαποικοδομούνται, γεγονός που οδηγεί σε περιβαλλοντική υποβάθμιση (κυρίως λόγω περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες). Πιο συγκεκριμένα, η βρωμελαΐνη βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στη φλούδα του ανανά και παρουσιάζει: (α) υψηλή πρωτεολυτική δραστηριότητα, (β) αντιοξειδωτική δράση συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην απομάκρυνση των ελευθέρων ριζών (θεραπεία κατά του οξειδωτικού στρες), και (γ) αντιμικροβιακή δράση για την αντιμετώπιση της ακμής. [3]

4. ΚΟΛΛΑΓΕΝΑΣΗ

4.1 Η ΚΟΛΛΑΓΕΝΑΣΗ ΩΣ ΕΝΖΥΜΟ

Από την αρχική ανακάλυψή τους στη δεκαετία του 1950, τα ένζυμα κολλαγενάσης παίζουν πλέον βασικό ρόλο στη σύγχρονη επιστημονική έρευνα. Υπάρχουν διάφορες κολλαγενάσες διαθέσιμες, καθεμία από τις οποίες συνιστάται για συγκεκριμένα κύτταρα (δηλ. κύτταρα ήπατος, οστών, καρδιάς ή θυρεοειδούς). Αυτό επιτρέπει στους ερευνητές να ερευνούν ενεργά ένα ευρύ φάσμα καταστάσεων και ασθενειών, ιδιαίτερα όταν απαιτείται απομόνωση κυττάρων. [7]

4.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η μελέτη των κολλαγενασών ξεκίνησε στα τέλη του περασμένου αιώνα, ακολουθούμενη από την απομόνωση ενός εξωκυτταρικού ενζύμου, το *Clostridium* και στη συνέχεια με την ταυτοποίηση και τον χαρακτηρισμό ορισμένων άλλων κολλαγενασών τόσο βακτηριακής όσο και θηλαστικής προέλευσης. Μέχρι πρόσφατα, η παραγωγή αληθινών κολλαγενασών από βακτήρια θεωρείται ότι περιορίζεται σε λίγα μόνο είδη όπως το κλωστηρίδιο και ενός μικρού αριθμού άλλων οργανισμών, ιδίως σε ένα στέλεχος του *Vibrio alginolyticus* (πρώην *Achromobacter iophagus*). Σε αντίθεση με το ένζυμο των κολλαγενασών των ζώων που χωρίζει το κολλαγόνο στη φυσική του τριπλή ελικοειδή δομή, οι κολλαγενάσες από τα βακτήρια διαφέρουν από εκείνα των σπονδυλωτών, τα οποία καταδεικνύουν ευρύτερη ειδικότητα υποστρώματος. [8]

4.3 ΠΩΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΕΙ ΤΟ ΕΝΖΥΜΟ

Τα ένζυμα κολλαγενάσης είναι ικανά να διασπούν αποτελεσματικά τους πεπτιδικούς δεσμούς που βρίσκονται στο κολλαγόνο. Οι κολλαγενάσες διασπούν ελικοειδείς περιοχές μορίων κολλαγόνου με ινώδη μορφή υπό διάφορες φυσιολογικές συνθήκες pH και θερμοκρασίας. Πιο συγκεκριμένα, τα ένζυμα κολλαγενάσης λειτουργούν αποικοδομώντας το κολλαγόνο που βρίσκεται στην εξωκυττάρια μήτρα. Αυτή η συλλογή μορίων είναι που ουσιαστικά αγκιστρώνει τα κύτταρα στον ιστό, παρέχοντας τόσο βιοχημική όσο και δομική υποστήριξη. Ανάλογα με την κατηγορία της κολλαγενάσης, όταν ο ιστός εκτίθεται σε ένζυμα κολλαγενάσης, θα συνδέεται και θα κόβει είτε τα άκρα ενός ινιδίου κολλαγόνου, είτε τη μέση ενός μονομερούς κολλαγόνου. Μόλις κοπεί η δομή του τριπλού ελικοειδούς, οι έλικες αρχίζουν να

ξετυλίγονται και λαμβάνει χώρα μετουσίωση. [8]

4.4 ΚΟΙΝΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ ΤΗΣ ΚΟΛΛΑΓΕΝΑΣΗΣ

Όσον αφορά την πρόσφατα προτεινόμενη εφαρμογή του, το ένζυμο κολλαγενάσης φαίνεται να είναι ένα βολικό και φθινό φάρμακο για τη θεραπεία εγκαυμάτων, επούλωσης πληγών και ορισμένων άλλων ασθενειών. Τα ένζυμα κολλαγενάσης μελετώνται για την ικανότητά τους να καταλύουν βασικές χημικές διεργασίες - πιο συγκεκριμένα, αποικοδόμηση κολλαγόνου. Όπως φαίνεται σε διάφορες δοκιμές *in vivo* και *in vitro*, οι ενέσιμες μορφές κολλαγενάσης έχουν αποδειχθεί ότι προάγουν την επούλωση των πληγών. Με τη μοναδική ικανότητά τους να αποικοδομούν το κολλαγόνο που είναι ανθεκτικό στη διάσπαση, οι κολλαγενάσες μπορούν να θεραπεύσουν αποτελεσματικότερα πληγές, ακόμη και εκείνες που σχετίζονται με εγκαύματα τρίτου βαθμού. Αυτό πιστεύεται ότι βασίζεται στο γεγονός ότι μόλις το κολλαγόνο αποικοδομηθεί από την κολλαγενάση, επιλεγμένα φλεγμονώδη κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων, είναι ικανά να ενισχύσουν τη μετανάστευση και με τη σειρά τους, την αποτελεσματικότητά τους. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο αλοιφές που περιέχουν C κολλαγενάση εφαρμόζονται συχνά σε πληγές, βοηθώντας στην απομάκρυνση του νεκρωτικού ιστού. Δεδομένου ότι αυτός ο τύπος νεκρού ιστού παρατείνει το φλεγμονώδες στάδιο και ενισχύει την ανάπτυξη των βακτηρίων, η κολλαγενάση υποστηρίζει την προληπτική επούλωση. Ενώ η επούλωση πληγών είναι επιτακτική όταν στοχεύει στη μείωση του κινδύνου μόλυνσης, οι εφαρμογές ενζύμων κολλαγενάσης είναι εκτεταμένες όσον αφορά την επιστημονική έρευνα και την ανακάλυψη.

Όσον αφορά τον χόνδρο, οι κολλαγενάσες ήταν τα πρώτα από τα ένζυμα μεταλλοπρωτεϊνάσης της μήτρας (MMP) που χρησιμοποιήθηκαν για την καλύτερη κατανόηση της διαδικασίας καταστροφής του χόνδρου μεταξύ ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Το ίδιο ισχύει και για την οστεοαρθρίτιδα, καθώς η αποικοδόμηση του κολλαγόνου πιστεύεται ότι είναι το πρώτο μη αναστρέψιμο βήμα στην παθολογία αυτής της εκφυλιστικής κατάστασης. Η χρήση των κολλαγενασών έχουν επίσης εγκριθεί για τη θεραπεία της νόσου του Peyronie και του Dupuytren. Τέλος, χρησιμοποιείται συχνά για την απομόνωση κυττάρων. Σε αυτήν την

περίπτωση, ο στόχος είναι η μεγιστοποίηση του αριθμού των βιώσιμων, διαχωρισμένων κυττάρων. Με την αποικοδόμηση του κολλαγόνου, καθώς και άλλων βασικών πρωτεϊνών, τα ένζυμα κολλαγενάσης απελευθερώνουν κύτταρα, υποστηρίζοντας ένα ευρύ φάσμα ερευνητικών προσπαθειών.

Η βακτηριακή κολλαγενάση είναι ένα αποτελεσματικό ένζυμο για τη θεραπεία της κυτταρίτιδας. Η οιδηματοώδης κυτταρίτιδα είναι η εμφάνιση κήλης του υποδόριου λίπους εντός του ινώδους συνδετικού ιστού που υποδηλώνει τη μείωση της επιδερμίδας και τα συμπτώματα συχνά βρίσκονται στην πνευλική περιοχή, στα κάτω άκρα και στην κοιλιακή χώρα. Τα οιστρογόνα, το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή προάγουν τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και την παραγωγή κολλαγόνου. Επομένως, επηρεάζουν την κατακράτηση υγρών μεταβάλλοντας την τοπική αγγείωση και τη λεμφική παροχέτευση. Αυτά, με τη σειρά τους, αυξάνουν το πάχος και το οίδημα της λιπώδους στιβάδας, με αποτέλεσμα αυξημένο φορτίο μηχανικής μεταγωγής σε υποδερμικούς ινοβλάστες / μυοϊνοβλάστες. Έτσι, διεγείρεται η αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου και προάγεται η πάχυνση των υποδόριων πλούσιων σε κολλαγόνο διαφραγμάτων που συνδέουν το δέρμα με την υποκείμενη περιτονία.

Η κολλαγενάση *clostridium histolyticum* (CCH) αποτελείται από δυο κολλαγενάσες (AUX-I και AUX-II) που υδρολύουν το κολλαγόνο υπό φυσιολογικές συνθήκες, με αποτέλεσμα τη διάσπαση των δομών του κολλαγόνου (π.χ. ινώδη διαφράγματα). Σε μια διπλή τυχαίοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, συμμετείχαν 375 γυναίκες με μέση ηλικία 46,5 ετών, εκ των οποίων το 86,4% ήταν λευκές και παρουσίαζαν μέτρια ή σοβαρή μορφή κυτταρίτιδας στους γλουτούς ή στο οπίσθιο μέρος των μηρών. Οι γυναίκες πραγματοποίησαν έως και 3 συνεδρίες θεραπείας (ημέρες 1, 22 και 43) με υποδόριες ενέσεις CCH 0,84 mg. Την 71η ημέρα, τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν βελτίωση στην εμφάνιση κυτταρίτιδας των γυναικών που έλαβαν CCH έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικού φαρμάκου. [8]

Η υπεριώδης ακτινοβολία ρυθμίζει την έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών της μήτρας (MMPs) στο δέρμα. Τα MMPs, είναι υπεύθυνα για

την καταστροφή των πρωτεϊνών εξωκυττάριας μήτρας (ECM), όπως το κολλαγόνο, παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της **ομοιόστασης** και της **γήρανσης του δέρματος**. Τα MMPs εκκρίνονται από κερατινοκύτταρα και δερματικούς ινοβλάστες ως απόκριση σε πολλαπλά ερεθίσματα, συμπεριλαμβανομένου του οξειδωτικού στρες και των κυτοκινών. Η επανειλημμένη ενεργοποίηση αυτών των ενζύμων που αποικοδομούν το κολλαγόνο, θεωρείται ότι μακροπρόθεσμα προκαλεί βλάβη στο κολλαγόνο (φωτογήρανση). Αν και πολλές MMPs υπάρχουν στο δέρμα των θηλαστικών, υποστηρίζεται ότι το MMP-1(ένζυμο κολλαγενάσης) είναι το *κύριο ένζυμο αποικοδόμησης κολλαγόνου το οποίο είναι υπεύθυνο για την καταστροφή του κολλαγόνου σε δέρμα που έχει υποστεί σοβαρή φθορά*. [8]

4.5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Με εφαρμογές στη βιολογία των βλαστικών κυττάρων, την ανοσολογία και την έρευνα για τον καρκίνο, η κολλαγενάση είναι ένας πολύ σημαντικός καταλύτης. Από την επούλωση πληγών και τις συσπάσεις ουλών έως την έρευνα και την πρόληψη ασθενειών, τα ένζυμα κολλαγενάσης θα συνεχίσουν να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επιστημονική κοινότητα, βοηθώντας και επιταχύνοντας τις βασικές ανακαλύψεις. Υπάρχουν κάποιες ελπίδες ότι οι μελλοντικές έρευνες μπορούν να αναπτύξουν μεθόδους και διαδικασίες για την παραγωγή κολλαγενάσης με νέες ρίζες όπως η *Lucilia sericata*, η οποία είναι μη παθογόνος και πολύ σημαντική για την επούλωση. [7]

5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ενεργή βρωμελαΐνη περιέχεται κυρίως στα απόβλητα του ανανά που συνήθως απορρίπτονται και στη συνέχεια βιοαποικοδομούνται, γεγονός που οδηγεί σε περιβαλλοντική υποβάθμιση (κυρίως λόγω περιεκτικότητας σε υδαάνθρακες). Πιο συγκεκριμένα, η βρωμελαΐνη βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στη φλούδα του ανανά και παρουσιάζει: (α) υψηλή πρωτεολυτική δραστηριότητα, (β) αντιοξειδωτική δράση συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην απομάκρυνση των ελευθέρων ριζών (θεραπεία κατά του οξειδωτικού στρες), και (γ) αντιμικροβιακή δράση για την αντιμετώπιση

της ακμής. [3]

Με εφαρμογές στη βιολογία των βλαστικών κυττάρων, την ανοσολογία και την έρευνα για τον καρκίνο, η κολλαγενάση είναι ένας πολύ σημαντικός καταλύτης. Από την επούλωση πληγών και τις συσπάσεις ουλών έως την έρευνα και την πρόληψη ασθενειών, τα ένζυμα κολλαγενάσης θα συνεχίσουν να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επιστημονική κοινότητα, βοηθώντας και επιταχύνοντας τις βασικές ανακαλύψεις. Υπάρχουν κάποιες ελπίδες ότι οι μελλοντικές έρευνες μπορούν να αναπτύξουν μεθόδους και διαδικασίες για την παραγωγή κολλαγενάσης με νέες ρίζες όπως η *Lucilia sericata*, η οποία είναι μη παθογόνος και πολύ σημαντική για την επούλωση. [8]

The Use of Proteolytic Enzymes Bromelain and Collagenase in Aesthetics and Cosmetology

Androniki Stamouli¹ and Eleftheria Anastasiou¹

¹Aesthetic-Cosmetologist, Athens, Greece

Key Words: Aesthetics, bromelain, collagenase, cosmetology, proteolytic enzyme

SUMMARY: The medical community has turned to treatment methods based on non-invasive procedures, such as the usage of enzymes. This short review article, we present two significant proteolytic enzymes (proteases): bromelain and collagenase. Their chemical and therapeutic properties and their application on aesthetics and cosmetology are presented as well.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Hamzeh Alipour, Abbasali Raz, Sedigheh Zakeri. Therapeutic applications of collagenase (metalloproteases): A review. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine 6 (11),975-981 (2016)
DOI: 10.1016/j.apjtb.2016.07.017
2. John L. Tymoczko, Jeremy M. Berg, Lubert

- Stryer, "Biochemistry: A Short Course", 3rd Edition, Macmillan Learning, 2015. ISBN 1464126135, 9781464126130. pp. 143-146, 150, 159, 180.
3. Sukaina Abbas, Tejashree Shanbhag, Amruta Kothare. Applications of bromelain from pineapple waste towards acne. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28, 1001-1009 (2020). doi: 10.1016/j.sjbs.2020.11.032
4. Vidhya Rathnavelu, Noorjahan Banu Alitheen, Subramaniam Sohila, Samikannu, Kanagesan, Rajendran Ramesh. Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications *Biomed Rep.* 5(3): 283–288. (2016) doi:10.3892/br.2016.720
5. R. Pavan, S. Jain, Shraddha, A. Kumar. Properties and therapeutic application of bromelain: a review. *Biotechnol Res Int.* 2012, 976203 (2012). doi: 10.1155/2012/976203.
6. Gerard J. Tortora, Berdell R. Funke, Christine L. Case, "Microbiology: An introduction" 12th Ed., Broken Hill Publishers Ltd. (2016) p. 197.
7. Neil S. Sadick, Mitchel P. Goldman, Genzhou Liu, Neil H. Shusterman, Michael P. McLane, David Hurley, V. Leroy Young. Collagenase *Clostridium Histolyticum* for the Treatment of Edematous Fibrosclerotic Panniculopathy (Cellulite): A Randomized Trial, *Dermatol Surg.* 45(8): 1047–1056 (2019) doi: 10.1097/DSS.0000000000001803
8. Hakuto Kageyama, Runaroon Waditee-Sirisattha. Antioxidative, Anti-Inflammatory, and Anti-Aging Properties of Mycosporine-Like Amino Acids: Molecular and Cellular Mechanisms in the Protection of Skin-Aging. *Mar. Drugs* 17(4): 222 (2019) doi: 10.3390/md17040222

Περιπροθετικές λοιμώξεις στην Ορθοπαιδική

Κωνσταντίνος Τσικόπουλος, Παναγιώτης Καλούδης, Αλέξιος Τσικόπουλος, Παρασκευή Παπαϊωαννίδου

Α΄ Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Λέξεις κλειδιά: περιπροθετική λοίμωξη, χειρουργικά εμφυτεύματα, βιομεμβράνες

Citation: K. Tsikopoulos, P. Kaloudis, A. Tsikopoulos, P. Papaioannidou. Periprosthetic joint infections in Orthopaedics. Epitheorese Klin. Farmakol. Farmakokinet. 2023, 41, 2, 115-119.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.8421186>

Received: 11 June 2023

Accepted: 12 June 2023

Published: 09 October 2023

Publisher's Note: PHARMAKON-Press stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2023 by the authors.
Licensee PHARMAKON- Press, Athens, Greece.
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Corresponding author: Dr K. Tsikopoulos, 1st Department of Pharmacology, School of Medicine, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Greece. E-mail: kostastsikop@gmail.com

Π ε ρ ί λ η ψ η. Οι περιπροθετικές λοιμώξεις στην ορθοπαιδική αποτελούν μία σημαντική χειρουργική επιπλοκή μετά από ολική αρθροπλαστική, με συχνότητα εμφάνισης που κυμαίνεται μεταξύ 1 και 2%. Εξαιτίας της δημιουργίας βιοϋμενίων στην επιφάνεια των χειρουργικών εμφυτευμάτων, η εκρίζωση των παθογόνων μικροοργανισμών με την χρήση αντιβιοτικών είναι συνήθως ανεπιτυχής. Η χρήση νέων διαγνωστικών μεθόδων, όπως το υπερηχητικό λουτρό, και η θέσπιση νέων διαγνωστικών κριτηρίων για περιπροθετικές λοιμώξεις, έχει οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της ευαισθησίας και της ειδικότητας για την διάγνωση αυτής της επιπλοκής. Η θεραπεία εξαρτάται από την χρονιότητα της πάθησης και περιλαμβάνει την έκπλυση της άρθρωσης με διατήρηση των εμφυτευμάτων, καθώς και την αναθεώρηση σε ένα ή δύο στάδια. Η επιτυχία της αναθεώρησης σε δύο στάδια κυμαίνεται μεταξύ 80 και 100% εφόσον τηρούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες. Ο μέγιστος χρόνος θεραπείας με αντιβιοτικά στις αρθροπλαστικές επεμβάσεις αναθεώρησης δεν πρέπει να ξεπερνά τις 12 εβδομάδες.

ΠΕΡΙΠΡΟΘΕΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ως περιπροθετική λοίμωξη (Periprosthetic Joint Infection, PJI) ορίζεται η λοίμωξης εξεργασία που συμβαίνει μετά από χειρουργική επέμβαση με χρήση ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων και αφορά τόσο το εμφύτευμα όσο και τους πέριξ ιστούς της άρθρωσης. Αποτελεί μια καταστροφική επιπλοκή που αυξάνει τη νοσηρότητα και θνητότητα, και συμβαίνει σε ποσοστό 1%-2% σε πρωτογενείς (primary) αρθροπλαστικές και σε ποσοστό 4% σε αναθεωρήσεις (revisions) [1,2]. Οι περιπροθετικές λοιμώξεις εντοπίζονται πιο συχνά στον αγκώνα, σε ποσοστό 2%-4% των αρθροπλαστικών [3], και ακολουθεί η περιοχή του γόνατος σε ποσοστό 0,5%-2%, του ώμου σε ποσοστό 0,5%-1% και του ισχίου σε ποσοστό κάτω από 1% [4].

Η επιπλοκή αυτή προσθέτει ένα σημαντικό οικονομικό βάρος τόσο στο επίπεδο των ασθενών όσο και στο επίπεδο των συστημάτων υγείας σε παγκόσμια κλίμακα. Υπολογίζεται ότι στην Αμερική η αντιμετώπιση κοστίζει περίπου 36.500 δολάρια ανά περίπτωση [5].

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Οι περιπρωθετικές λοιμώξεις ταξινομούνται στις πρώιμες (acute) και στις όψιμες (chronic). Οι πρώιμες εκδηλώνονται σε ένα διάστημα μέχρι 4 εβδομάδων μετά την επέμβαση και οι όψιμες εκδηλώνονται συνήθως 3-12 μήνες μετά την επέμβαση [6].

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Οι πρώιμες λοιμώξεις οφείλονται σε μικροοργανισμούς υψηλής λοιμογόνου δράσης όπως *Staphylococcus aureus* και Gram αρνητικά βακτήρια (*E.coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*) και εκδηλώνονται με πιο θορυβώδη κλινική συμπτωματολογία [7,8].

Οι όψιμες λοιμώξεις οφείλονται σε μικροοργανισμούς χαμηλής λοιμογόνου ισχύος όπως οι εξής: *coagulase negative Staphylococcus*, *Cutibacterium species*, *Propionibacterium anches*, *Actinomyces* και *Enterococcus*. Οι όψιμες λοιμώξεις εκδηλώνονται με πιο ήπια συμπτώματα, αλλά η εκρίζωσή τους καθίσταται πολύ πιο δύσκολη λόγω της ανάπτυξης βιομεμβρανών [9].

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Κλινική διάγνωση

Η πρώιμη λοίμωξη εκδηλώνεται τόσο με συστηματικά συμπτώματα, όπως πυρετό και κακουχία, όσο και με τοπικά σημεία φλεγμονής, όπως τοπικό πόνο, ερυθρότητα, οίδημα, καθώς και με προβλήματα στην επούλωση του τραύματος [10]. Επίσης, η φυσική ιστορία της εξεργασίας αυτής μπορεί να οδηγήσει και στη δημιουργία συριγγίου (sinus tract) το οποίο αποτελεί και το πλέον παθολογικό σημείο στη διάγνωση της λοίμωξης.

Αντίθετα, οι χρόνιες λοιμώξεις είναι πιο δύσκολο να εντοπιστούν κλινικά και εκδηλώνονται με υποξεία συμπτώματα, όπως ήπιο χρόνιο πόνο και μειωμένη λειτουργικότητα και κίνηση στην άρθρωση [11, 12]. Επομένως, είναι σημαντικό να βρεθούν κατάλληλοι δείκτες οι οποίοι θα γίνονται αποδεκτοί επί υψηλής κλινικής υποψίας.

Εργαστηριακή διάγνωση

Έχουν γίνει πολλές προσπάθειες να βρεθεί ο κατάλληλος αλγόριθμος διάγνωσης των περιπρωθετικών λοιμώξεων. Το 2018 ορίστηκε από την Εταιρεία Μυοσκελετικών Λοιμώξεων (Musculoskeletal Infection Society, MSIS) ένα σύστημα με μείζονα και ελάσσονα κριτήρια. Το σύστημα αυτό έχει ευαισθησία 97,7% και ειδικότητα 99,5% στο να ανιχνεύει και να διαγιγνώσκει τις περιπρωθετικές λοιμώξεις.

Μείζονα κριτήρια, από τα οποία αρκεί η ύπαρξη τουλάχιστον ενός για την διάγνωση της λοίμωξης, είναι α) η ύπαρξη συριγγίου (draining sinus) που επικοινωνεί με την πρόθεση και β) η απομόνωση του ίδιου μικροοργανισμού από δυο διεγχειρητικές καλλιέργειες.

Ως ελάσσονα ορολογικά κριτήρια έχουν προταθεί η αυξημένη CRP (C-reactive protein) ορού (2 πόντοι), τα αυξημένα D-dimers (>860 ng/mg) και η αυξημένη ΤΚΕ (Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών) >30 mm/h (1 πόντος).

Όσον αφορά την ανάλυση του αρθρικού υγρού, οι ορολογικοί και μικροβιολογικοί δείκτες είναι οι εξής: αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων > 3000, θετική εξέταση λευκοκυτταρικής εστεράσης στο αρθρικό υγρό (1 πόντος), θετικό test alpha defensin (3 πόντοι), ουδετερόφιλα πάνω από 80% (2 πόντοι) και αυξημένη CRP αρθρικού υγρού (1 πόντος). Σκορ μεγαλύτερο ή ίσο του 6 επιβεβαιώνει τη διάγνωση, σκορ κειμενόμενο στο 2-5 θέτει πιθανή τη διάγνωση της λοίμωξης, ενώ σκορ μικρότερο ή ίσο του 1 αποκλείει τη διάγνωση.

Ελάσσονα διεγχειρητικά κριτήρια αποτελούν α) η θετική ιστολογική εξέταση (3 πόντοι), η ύπαρξη διαπύσης (3 πόντοι) β) μια θετική καλλιέργεια (2 πόντοι). Σκορ μεγαλύτερο ή ίσο με 6 θέτει την διάγνωση, σκορ 4-5 θέτει υποψία για την ύπαρξη λοίμωξης, ενώ σκορ ίσο ή μικρότερο από 3 αποκλείει την λοίμωξη [13].

Στη διάγνωση, η μοριακή τεχνική PCR του αρθρικού υγρού για την εύρεση του παθογόνου μικροοργανισμού έχει ευαισθησία 86% και ειδικότητα 91% [14, 15].

Η τεχνική του υπερηχητικού λουτρού (sonicator) χρησιμοποιείται επίσης για την διάγνωση. Με τη χρήση υπερήχων χαμηλής συχνότητας προκαλείται αποκόλληση των βιοϋμενίων (biofilms) από την πρόθεση, και κατόπιν το εναιώρημα που προκύπτει καλλιεργείται για τη διαπίστωση, την απομόνωση και τον προσδιορισμό μικροοργανισμών. Η

ευαισθησία της τεχνικής αυτής είναι περίπου 79% και η ειδικότητα αγγίζει το 99% [2, 16].

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Ακτινογραφίες υψηλής ευκρίνειας

Απεικονιστικά σημεία που θέτουν υποψία λοίμωξης είναι η οστεόλυση, η περιοστεϊκή αντίδραση, οι διαυγαστικές περιπροθετικές γραμμές, η τοπική οστεοπόρωση περιπροθετικά. Είναι χαρακτηριστικό ότι τα παραπάνω σημεία εμφανίζονται όψιμα και οι ακτινογραφίες έχουν χαμηλή ευαισθησία (< 50%) [11].

Υπερηχογράφημα

Το υπερηχογράφημα έχει εφαρμογή στην ανάδειξη περιπροθετικών συλλογών και στην υποβοήθηση της παρακέντησης ή / και της αρθροκέντησης.

Αξονική τομογραφία (CT)

Με την αξονική τομογραφία μπορεί να αναδειχθεί με αξιοπιστία η έκταση της φλεγμονώδους εξεργασίας, ενώ παράλληλα λαμβάνονται χρήσιμες πληροφορίες για τον προεγχειρητικό σχεδιασμό.

Μαγνητική τομογραφία (MRI)

Η μαγνητική τομογραφία παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία στην ανάδειξη παθολογικών αλλοιώσεων στους πέριξ ιστούς αλλά χαμηλή ειδικότητα των ευρημάτων για λοίμωξη.

Ραδιοϊσοτοπικές μελέτες (σπινθηρογράφημα)

Οι ραδιοϊσοτοπικές μελέτες παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία και σχετικά χαμηλή ειδικότητα καθώς δεν διαχωρίζουν τη σηπτική χαλάρωση ή τη λοίμωξη από την άσηπτη χαλάρωση των εμφυτευμάτων.

Το σπινθηρογράφημα με σεσημασμένα αντιλευκοκυτταρικά αντισώματα (99mTc-anti-NCA 90, 99mTc Sulesomab, Leukoscan) είναι χρήσιμο, κυρίως για τον αποκλεισμό της λοίμωξης, με ευαισθησία 67-91% και ειδικότητα 81-99%.

Σε εξειδικευμένα κέντρα, η χρήση τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων με 18-φθορο-δεοξυγλυκόζη (FDG-PET Scan) παρέχει υψηλή διαγνωστική ακρίβεια (ευαισθησία 82-95%,

ειδικότητα 50-97%), ωστόσο δεν υπάρχουν ακόμη σαφή κριτήρια για την χρησιμοποίησή της.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία των λοιμώξεων περιλαμβάνει ένα συνδυασμό θεραπείας με αντιβιοτικά, χειρουργικό καθαρισμό, και αναθεώρηση της αρθροπλαστικής, σε ένα ή δυο στάδια.

Βασικές αρχές αντιμετώπισης

1. Εκρίζωση της λοίμωξης με ευρύ, εκτενή χειρουργικό καθαρισμό με ή χωρίς αφαίρεση του εμφυτεύματος.

2. Λήψη επαρκών διεγχειρητικών ιστικών δειγμάτων (συνιστάται να λαμβάνονται τουλάχιστον έξι δείγματα) για ιστολογική και μικροβιολογική ανάλυση.

3. Χορήγηση αρχικά εμπειρικής αγωγής με αντιβιοτικά και κατόπιν στοχευμένης θεραπείας, πάντα κατόπιν συνεννόησης και κοινού σχεδιασμού με μικροβιολόγους και λοιμωξιολόγους.

4. Επαρκής διαχείριση των μαλακών μορίων με ικανοποιητική κάλυψη του τραύματος σε συνεργασία με πλαστικούς χειρουργούς.

Σε πρώιμες λοιμώξεις, η αντιμετώπιση περιλαμβάνει μηχανική έκπλυση της άρθρωσης και αντικατάσταση των στοιχείων της άρθρωσης (modular components), καθώς και χορήγηση ενδοφλέβιας αντιβίωσης.

Αν παρόλα αυτά η σταθερότητα της άρθρωσης δεν είναι επαρκής και αν οι μαλακοί ιστοί δεν είναι σε καλή κατάσταση, τότε συστήνεται ριζικός καθαρισμός και αφαίρεση της πρόθεσης με αναθεώρηση σε δύο στάδια [17]. Συγκεκριμένα, η πρώτη φάση περιλαμβάνει εκτεταμένο χειρουργικό καθαρισμό με αφαίρεση της πρόθεσης και εφαρμογή spacer για τοπική χορήγηση αντιβιοτικών. Το δεύτερο στάδιο περιλαμβάνει την τοποθέτηση της μόνιμης πρόθεσης, με την προϋπόθεση ότι οι δείκτες φλεγμονής βρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα. Η έγκαιρη έναρξη εμπειρικής αντιβίωσης και η μετέπειτα προσαρμογή της ανάλογα με τον παθογόνο μικροοργανισμό διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην εκρίζωση της λοίμωξης. Η θεραπεία με αντιβιοτικά συνεχίζεται για τουλάχιστον 6 εβδομάδες με παρακολούθηση της διακύμανσης της πορείας των ορολογικών δεικτών [2].

Η πρακτική της αναθεώρησης σε ένα στάδιο, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες (μικροοργανισμός χαμηλής λοιμογόνου ισχύος, εμπειρία χειρουργού και χειρουργικό κέντρο με εξειδίκευση) και σε επιλεγμένους ασθενείς (καλή κατάσταση μαλακών ιστών και καλή γενική κατάσταση του ασθενούς) μπορεί να αποτελεί μια βιώσιμη και ασφαλή εναλλακτική επιλογή [17].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η περιπροθετική λοίμωξη είναι μια από τις πιο δύσκολες επιπλοκές στην ορθοπαιδική πρακτική, επιφέροντας σοβαρές συνέπειες όχι μόνο για τους ασθενείς αλλά και για το σύστημα υγείας. Τα τελευταία χρόνια έχει πραγματοποιηθεί σημαντική πρόοδος σε ότι αφορά την κατανόηση της παθοφυσιολογίας και της φυσικής πορείας της πάθησης. Παρόλα αυτά, πολλές πτυχές του εν λόγω θέματος παραμένουν αδιευκρίνιστες και απαιτούν περαιτέρω έρευνα. Με την επιστημονική πρόοδο στην έγκαιρη διάγνωση και την κατάλληλη θεραπεία της περιπροθετικής λοίμωξης, οι ασθενείς θα μπορέσουν να ωφεληθούν περισσότερο, και βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα.

Periprosthetic joint infections in Orthopaedics

Konstantinos Tsikopoulos, Panagiotis Kaloudis, Alexios Tsikopoulos, Paraskevi Papaioannidou

1st Department of Pharmacology, Medical School, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Keywords: Periprosthetic joint infections, surgical implants, biofilms

Summary. *Periprosthetic joint infections (PJIs) represent a serious complication following primary arthroplasty, with an incidence varying between 1% and 2%. The reason behind the high morbidity rates is the formation of biofilms on arthroplasty implants that renders antibiotic treatment less effective. With the advent of new diagnostic modalities, such as sonication, and sophisticated diagnostic criteria, sensitivity and specificity for diagnosing this post-operative complication has increased immensely. Treatment of PJIs involves a multi-disciplinary approach, including but not limited to orthopaedic surgeons, plastic surgeons, microbiologists, and*

physiotherapists. Depending on the chronicity of this problem, options could vary from debridement and implant retention to single or two stage revision, with the latter being the gold standard of treatment. Success rates following two stage revision could be as high as 80-100%, as long as all treatment principles are respected. The maximum recommended antibiotic treatment should not exceed 12 weeks, when it comes to revision arthroplasty surgery.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

- Osmon D.R., Berbari E.F., Berendt A.R., Lew D., Zimmerli W., Steckelberg J.M., Rao N., Hanssen A., Wilson W.R.: Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 56: e1-e25 (2013).
- Izakovicova P., Borens O., Trampuz A.: Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. *EFORT Open Reviews*, 4: 482–494 (2019).
- Ewald F.C., Jacobs M.A.: Total elbow arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 182:137-142 (1984).
- Owens B.D., Williams A.E., Wolf J.M.: Risk factors for surgical complications in rotator cuff repair in a veteran population. *J Shoulder Elbow Surg.* 24:1707-1712 (2015).
- Kurtz S., Ong K., Lau E., Mowat F., Halpern M.: Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030 *J.B.J.S.*, 89 pp. 780-785 (2007).
- Beam E., Osmon D.: Prosthetic Joint Infection Update. *Infectious Disease Clinics of North America.* 32:843-859 (2018).
- Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner P.E.: Prosthetic-Joint Infections. *New England Journal of Medicine*, 351: 1645–1654 (2004).
- Del Pozo J.L., Patel R.: Infection Associated with Prosthetic Joints. *New England Journal of Medicine*, 361: 787–794 (2009).
- Boyle K.K., Wood S., Tarity T.D.: Low-Virulence Organisms and Periprosthetic Joint Infection—Biofilm Considerations of These Organisms. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 11: 409–419 (2018).
- Shohat N., Goswami K., Tan T.L., et al.: Fever and erythema are specific findings in detecting infection following total knee arthroplasty. *J. Bone Jt Infect.* 4:92–98 (2019).
- Kapadia B.H., Berg R.A., Daley J.A., Fritz J., Bhave A., Mont M.A.: Periprosthetic joint infection. *The Lancet*, 387(10016), 386–394 (2016).
- Berns E., Barrett C., Gardezi M., Spake C., Glasser J., Antoci V., Born C.T., Garcia D.R.: Current Clinical Methods for Detection of Peri-Prosthetic Joint Infection. *Surg. Infect. (Larchmt)*, 21:645-653. (2020).
- Ting N.T., Della Valle C.J. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection—An Algorithm-Based Approach. *The Journal of Arthroplasty*, 32: 2047–2050 (2017).

14. Qu X., Zhai Z., Li H., Li H., Liu X., Zhu Z., Wang Y., Liu G., Dai K.: PCR-based diagnosis of prosthetic joint infection. *J. Clin. Microbiol.* 51(8):2742-2746. (2013).
15. Achermann Y., Vogt M., Leunig M., Wüst J., Trampuz A.: Improved diagnosis of periprosthetic joint infection by multiplex PCR of sonication fluid from removed implants. *J. Clin. Microbiol.* 48:1208-1214 (2010).
16. Tsikopoulos K., Christofilos S.I., Kitridis D., Sidiropoulos K., Stoikos P.N., Gravalidis C., Givissis P., Papaioannidou P. Is sonication superior to dithiothreitol in diagnosis of periprosthetic joint infections? A meta-analysis. *Int Orthop.* 46:1215-1224 (2022).
17. Nagra N.S., Hamilton T.W., Ganatra S., Murray D.W., Pandit H. One-Stage versus two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: a systematic review. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 24:3106–3114 (2016).

Προδιάθεση τοκοφοβίας στους φοιτητές. Συστηματική ανασκόπηση.

Ελισάβετ Τζιανουδάκη¹, Ανδριανή Γκαγκαλίδου¹, Κλαίρη Γουρουντή²

¹Τμήμα Μαιευτικής, Κλάδος Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής (ΠΑΔΑ), Αθήνα, Ελλάδα

²Καθηγήτρια, Πρόεδρος Τμήματος Μαιευτικής, Κλάδος Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής (ΠΑΔΑ), Αθήνα, Ελλάδα

Λέξεις κλειδιά: tokophobia, fear of childbirth, fear of birth, dread of childbirth, pathogenesis of phobias, creation of phobias, students, university students, college students, τοκοφοβία, φόβος τοκετού, φόβος για τη γέννα, δημιουργία φοβιών, παθογένεση φοβιών, φοιτητές, πανεπιστημιακοί φοιτητές, φοιτητές κολεγίων

Citation: E.Tzianoudaki, A. Gagaidou, Cl. Gourounti. Predisposition to tokophobia in students. A systematic review. *Epiθεορησ Klin. Farmakol. Farmakokinet.* 2023, 41, 2, 121-128.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.8420842>

Received: 17 September 2023

Accepted: 20 September 2023

Published: 09 October 2023

Publisher's Note: PHARMAKON-Press stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2023 by the authors.
Licensee PHARMAKON- Press, Athens, Greece.
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Corresponding author: E.Tzianoudaki, Department of Midwifery, Faculty of Health and Caring Professions, University of West Attica, Athens, Hellas Greece.
E-mail: bettytzianoudaki@yahoo.gr

Π ε ρ ί λ η ψ η. Η τοκοφοβία είναι μια διαταραχή έντονου φοβικού άγχους ως προς τον τοκετό, η οποία προκαλεί προβλήματα τόσο στις γυναίκες όσο και στα έμβρυα που εκείνες κυοφορούν, επηρεάζοντας και τον τρόπο τοκετού. Η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική και σε μικρότερο ποσοστό μπορεί να εμφανισθεί και στους άντρες. Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να αναζητηθούν και να παρουσιαστούν όλες οι μελέτες που διερευνούν την προδιάθεση τοκοφοβίας σε πληθυσμούς φοιτητών και έχουν δημοσιευτεί τα τελευταία 20 χρόνια. Μέθοδος: Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της συστηματικής ανασκόπησης. Έγινε αξιολόγηση του πλήρους κειμένου σε 21 τελικά άρθρα και μόνο 10 πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση όπως είχαν καθοριστεί.

Αποτελέσματα: Ο επιπολασμός της τοκοφοβίας στους φοιτητές κυμαίνεται από 17,4% στις ΗΠΑ έως 39,4% στην Αγγλία και παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις ανάλογα με τη χώρα προέλευσης.

Συμπεράσματα: Οι πηγές πληροφόρησης για την εγκυμοσύνη και τον τοκετό φάνηκε να επιδρούν στην εμφάνιση τοκοφοβίας, με τα μέσα μαζικής ενημέρωσης και τις αρνητικές ιστορίες τοκετού από συγγενείς και φίλους να επηρεάζουν αρνητικά τους φοιτητές. Τέλος, σημαντική ήταν η συσχέτιση της τοκοφοβίας με την επιθυμία για επισκληρίδιο αναισθησία και καισαρική τομή (Κ.Τ) καθώς και με την γενικότερη χρήση μαιευτικής τεχνολογίας και παρεμβάσεων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λέξη τοκοφοβία, στα αγγλικά «Tokophobia», αποτελείται από τις λέξεις «Τόκος» (αρχαία ελληνική λέξη που σημαίνει τοκετός) και «Φοβία» και θεωρείται ως «ο παράλογος φόβος για τον τοκετό». Ως ιατρικός όρος χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 2000 από τους Hofberg και Brockington. Η τοκοφοβία χωρίζεται σε τρεις τύπους: Την πρωτογενή τοκοφοβία που αφορά τις άτοκες και πρωτοτόκες και η οποία είναι ο υπερβολικός και παράλογος φόβος του τοκετού κατά την πρώτη εγκυμοσύνη, την δευτερογενή τοκοφοβία που σχετίζεται με την εμπειρία τραυματικού τοκετού στο παρελθόν και την τοκοφοβία ως αποτέλεσμα περιγεννητικής κατάθλιψης, που είναι και η λιγότερο συνηθισμένη [1].

Οι φοβίες γενικά αποκτώνται μέσω 3 κυρίως οδών:

-Της «εκμάθησης»(conditioning)

-Της παρατήρησης (vicarious exposure ή observational learning), (π.χ βλέποντας βίντεο τοκετού)

-Της έμμεσης μετάδοσης του φόβου μέσω αυτών που λέγονται από άλλους (π.χ τρομακτικές ιστορίες σχετικά με έναν τραυματικό τοκετό) [2]. Κάποιες φοβίες, όπως η τοκοφοβία, έχουν έναρξη συχνά πριν από την εφηβεία [3]. Η προδιάθεση σε φοβίες μπορεί να έχει καταβολές ήδη και από την εμβρυϊκή ηλικία, καθώς το περιγεννητικό στρες μπορεί να επηρεάσει αρνητικά το έμβρυο [4], ενώ αποκαλύπτονται ήπιες έως μέτριες γενετικές επιρροές σε ένα ευρύ φάσμα διαταραχών άγχους σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες [5]. Η βάση πολλών αγχωδών διαταραχών μπορεί να είναι βιοψυχοκοινωνική και επηρεάζεται από τις ορμονικές διακυμάνσεις [3].

Η τοκοφοβία σε γυναίκες που έχουν γεννήσει θα μπορούσε να είναι το αποτέλεσμα μιας σύνθετης διαδικασίας με την αλληλεπίδραση αρκετών παραγόντων στην πάροδο του χρόνου [6], ενώ στις άτοκες γυναίκες μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της έμμεσης μετάδοσης του φόβου (πχ από τις μητέρες τους ή άλλους), αλλά και το αποτέλεσμα μιας γενίκευσης του άγχους [2].

Η αιτιολογία της τοκοφοβίας είναι πολυπαραγοντική. Εμπλέκονται ψυχολογικοί

παράγοντες, όπως η ύπαρξη προηγούμενου ιστορικού ψυχολογικών διαταραχών [7], προηγούμενη αρνητική εμπειρία τοκετού [8] και δυσκολία στην επικοινωνία και εξωτερίκευση της τοκοφοβίας[9], καθώς και κοινωνικοπολιτισμικοί παράγοντες[10]. Συγκεκριμένα, το άμεσο κοινωνικό περιβάλλον και ιδιαίτερα η οικογένεια παίζει κυρίαρχο ρόλο στην μετάδοση της τοκοφοβίας [5]. Η τοκοφοβία μπορεί να μεταδοθεί από γενιά σε γενιά, ιδιαίτερα από τις μητέρες στις κόρες, λόγω τραυματικών εμπειριών που οι ίδιες δεν έχουν επεξεργασθεί και θεραπεύσει [11]. Επίσης, τρομακτικές ιστορίες (horror stories) από συγγενείς, φίλους και γνωστούς σχετικά με τραυματικούς τοκετούς, επηρεάζουν αρνητικά ιδιαίτερα τις πρωτοτόκες [12].

Ακόμα, η πρωτοτοκία [13], η πολύ νεαρή ηλικία [14], η ενημέρωση μέσω των μέσων μαζικής ενημέρωσης και του διαδικτύου, ιστορικό σεξουαλικής κακοποίησης, βιασμού ή κακοποίησης στην παιδική ηλικία [15], η ιατροποίηση σχεδόν όλων των τοκετών [9], η κακή οικονομική κατάσταση [16], το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο [17], οι ανεπαρκείς υπηρεσίες οικογενειακού προγραμματισμού και προγεννητικής ενημέρωσης και υποστήριξης [14], μειονότητες και μετανάστες [18], η κακή σχέση των συντρόφων και η ενδοοικογενειακή βία [19], τα πρότυπα εξωτερικής εμφάνισης [20], η εργασιακή απασχόληση, η χειραφέτηση και ύπαρξη καριέρας στις γυναίκες [21], συνεισφέρουν στην εμφάνιση τοκοφοβίας.

Ο επιπολασμός της τοκοφοβίας διαφέρει από χώρα σε χώρα. Στην μετα-ανάλυση των O'Connell et al. το 2017, ο συγκεντρωτικός επιπολασμός της τοκοφοβίας ήταν στο 14%.

Η τοκοφοβία σε έγκυες γυναίκες στη Σκανδιναβία αναφέρεται στο 20%. Ο επιπολασμός στην Ευρώπη φαίνεται να ποικίλλει μεταξύ των χωρών, από 6,3% στο Βέλγιο έως 14,8% στην Εσθονία, ενώ η Αυστραλία δείχνει υψηλότερα ποσοστά, περίπου 30%.[22]. Οι λόγοι για τις διαφορές στον επιπολασμό είναι άγνωστοι. Ωστόσο, οι πολιτισμικές διαφορές καθώς και η χρήση ποικίλων εργαλείων μέτρησης, η στάθμισή τους και η διαφορά στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων, είναι πιθανές εξηγήσεις για τα διαφορετικά ποσοστά [22]. Η τοκοφοβία δεν αφορά όμως μόνο γυναίκες. Το φαινόμενο αυτό

μπορεί να παρατηρηθεί και σε άντρες [23]. Σε μια μελέτη με 1.047 πατέρες, οι Hildingsson et al. (2014) ανέφεραν επιπολασμό φόβου για τον τοκετό 13,6%, ενώ στην Ινδία ένα μεγαλύτερο ποσοστό (78,4%) των για πρώτη φορά μελλοντικών πατέρων έπασχαν από φόβο τοκετού [24].

Η τοκοφοβία στις γυναίκες μπορεί να προκαλέσει μια σειρά πολύ σημαντικών επιπτώσεων. Στις πιο ακραίες περιπτώσεις, μπορεί να οδηγήσει τη γυναίκα από το να τεματίσει την εγκυμοσύνη της, ενώ επιθυμεί απεγνωσμένα ένα μωρό [15], μέχρι να μην τεκνοποιήσει ποτέ, να υιοθετήσει ή να οδηγηθεί στην στέρωση [25]. Μπορεί να βιώσει αφόρητο πόνο και φόβο κατά τη διάρκεια του τοκετού, ακόμη και αν έχει λάβει επισκληρίδιο αναισθησία, να έχει έναν παρατεταμένο τοκετό ή να παρουσιάσει μαιευτικές επιπλοκές. Μπορεί ακόμη να εμφανίσει συμπτώματα μετατραυματικού στρες και συναισθηματικές διαταραχές, με δυσκολία προσκόλλησης στο νεογέννητο [26]. Τέλος, η τοκοφοβία αναφέρεται ως ένας από τους κύριους λόγους για επιλεκτική καισαρική τομή [27].

Η τοκοφοβία σε ό,τι αφορά το έμβρυο σχετίζεται με πλήθος σοβαρών επιπλοκών, όπως υψηλή αρτηριακή πίεση μητέρας που επηρεάζει αρνητικά την αναπτυξιακή πορεία του εμβρύου, πρόωρο τοκετό, παλίνδρομο κύηση και λιποβαρή βρέφη με προβλήματα νευρολογικής φύσης [28]. Επίσης, τα υψηλά, λόγω τοκοφοβίας, επίπεδα κορτιζόλης στην μητέρα, μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την ανάπτυξη του εγκεφάλου του εμβρύου [29], την ψυχοκινητική του εξέλιξη [30] και την μετέπειτα ευαισθησία του στο άγχος και στις καταθλιπτικές διαταραχές [4]. Επιπλέον, το νεογέννητο θα επηρεαστεί από οποιοδήποτε φάρμακο χορηγηθεί στη μητέρα για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων άγχους και φόβου [30].

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις αφορούν κυρίως: α) τηλεφωνική ή διαδικτυακή συμβουλευτική ψυχο-εκπαίδευση από μαία [13][31], β) εφαρμογή γνωσιακής συμπεριφορικής θεραπείας [32], γ) απποθεραπεία [33], δ) ύπνωση. Στη μετα-ανάλυση των Hosseini et al. (2018) βρέθηκε σημαντική

επίδραση των προγεννητικών εκπαιδευτικών παρεμβάσεων και της ύπνωσης στη μείωση της τοκοφοβίας. Ερευνάται επίσης η θεραπεία Απευαισθητοποίησης και Επανεπεξεργασίας μέσω Οφθαλμικών Κινήσεων (EMDR) [34]. Σε ό,τι αφορά την φαρμακευτική αγωγή, θα πρέπει να ζυγισθούν οι πιθανοί κίνδυνοι, με τον πιθανό αντίκτυπο του άγχους χωρίς θεραπεία στην εγκυμοσύνη [3].

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν να αναζητηθούν και να παρουσιασθούν οι μελέτες που ερευνούν την ύπαρξη προδιάθεσης τοκοφοβίας σε πληθυσμούς φοιτητών.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Για την επίτευξη του σκοπού ακολουθήθηκε η μεθοδολογία της συστηματικής ανασκόπησης. Έγινε αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων όπως οι PubMed, GoogleScholar, Cochrane, καθώς και σε έγκριτα ελληνικά επιστημονικά περιοδικά. Αναζητήθηκαν άρθρα στην ελληνική ή αγγλική γλώσσα που μελετούσαν την προδιάθεση/ύπαρξη τοκοφοβίας σε φοιτητές και είχαν δημοσιευτεί από το 2001 έως το 2021. Ως επιπλέον κριτήρια εισόδου στη μελέτη, ορίστηκαν η ηλικία των φοιτητών να μην ξεπερνά τα 40 έτη, να μην έχουν παιδιά, ούτε να βρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης οι ίδιοι ή οι σύντροφοί τους κατά τη διάρκεια συλλογής των δεδομένων της έρευνας, ωστόσο να έχουν την επιθυμία να αποκτήσουν ένα ή περισσότερα παιδιά στο μέλλον. Από τις 21 μελέτες που έμειναν για αξιολόγηση του πλήρους κειμένου, 10 ήταν αυτές που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Από την ανάλυση των μελετών προσδιορίζεται ο επιπολασμός της τοκοφοβίας στους φοιτητές, οι παράγοντες που συντελούν στην δημιουργία αυτής της προδιάθεσης και πώς αυτή μπορεί να επηρεάσει τις προτιμήσεις των φοιτητών σε ό,τι αφορά τις μαιευτικές παρεμβάσεις και την καισαρική τομή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

(Table 1): Πίνακας των μελετών που συμπεριλαμβάνονται στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση.

Βιβλιογραφική αναφορά, έτος, χώρα	Είδος και σκοπός της έρευνας	Δείγμα και εργαλεία μέτρησης	Αποτελέσματα
Stoll et al., 2014 Καναδάς	Συγχρονική μελέτη με σκοπό να καθοριστούν οι απόψεις των φοιτητών αναφορικά με την εγκυμοσύνη και τον τοκετό, οι οποίες μπορεί να σχετίζονται με το επίπεδο τοκοφοβίας και την προτίμηση για Κ.Τ.	Δείγμα: 3680 φοιτητές του Πανεπιστημίου British Columbia στον Καναδά. Εργαλείο: Ερωτηματολόγιο 70 ερωτήσεων.	Μέση τιμή τοκοφοβίας 18,37%. Παράγοντες κινδύνου: πληροφόρηση για εγκυμοσύνη και τοκετό από ΜΜΕ. Αποτέλεσμα: προτίμηση για επισκληρίδιο αναισθησία και Κ.Τ.
Hauck et al., 2016 Αυστραλία	Συγχρονική μελέτη με σκοπό την διερεύνηση της τοκοφοβίας, των απόψεων και προτιμήσεων των φοιτητών για τον τοκετό καθώς και των λόγων που έχουν διαμορφώσει αυτές τις απόψεις και προτιμήσεις.	Δείγμα: 654 φοιτητές ενός πανεπιστημίου στη Δυτική Αυστραλία Εργαλεία: Προσαρμοσμένο ερωτηματολόγιο των Stoll et al. (2014) και σύμπτυξη της κλίμακας κατάθλιψης, άγχους και στρες (DASS).	Ποσοστό τοκοφοβίας 26,1%. Παράγοντες κινδύνου: αρνητικές εντυπώσεις για τον τοκετό μέσα από ιστορίες και εμπειρίες συγγενών. Αποτέλεσμα: προτίμηση για επισκληρίδιο αναισθησία και Κ.Τ.
Thomson et al., 2017 Αγγλία	Μελέτη με σκοπό να διερευνηθούν οι παράγοντες που σχετίζονται με τις αρνητικές αντιλήψεις για τη γέννα και κυρίως κατά πόσο η πληροφόρηση για τον τοκετό μέσω διάφορων πηγών σχετίζεται με την τοκοφοβία	Δείγμα: 276 φοιτήτριες ενός πανεπιστημίου της Βορειοδυτικής Αγγλίας Εργαλεία: Κλίμακα φόβου τοκετού πριν την εγκυμοσύνη (CFPP) και υποκλίμακα DASS.	Παράγοντες κινδύνου: αρνητικές εντυπώσεις για τον τοκετό μέσω αρνητικών εμπειριών φίλων και συγγενών και συγκεκριμένες απόψεις για τον τοκετό που παρουσιάζονται από τα οπτικά μέσα.
Stoll et al., 2015 ΗΠΑ	Συγχρονική διαδικτυακή μελέτη με σκοπό τον προσδιορισμό των προτιμήσεων και των απόψεων των φοιτητριών για τον τοκετό και κυρίως τη συσχέτιση μεταξύ της αναφερόμενης τοκοφοβίας και της προτίμησης για Κ.Τ.	Δείγμα: 752 φοιτήτριες ενός ιδιωτικού κολλεγίου στις Βορειοανατολικές ΗΠΑ Εργαλείο: Ερωτηματολόγιο των Stoll et al. (2014)	Μέση τιμή τοκοφοβίας: 17,4%. Παράγοντες κινδύνου: η θετική άποψη για χρησιμοποίηση μαιευτικής τεχνολογίας, η άποψη ότι ο τοκετός είναι επικίνδυνος, η ανησυχία για τις φυσικές αλλαγές στο σώμα μετά την εγκυμοσύνη και τον τοκετό και ορισμένες πηγές πληροφόρησης για τον τοκετό.
Swift et al., 2017 Ισλανδία	Συγχρονική διαδικτυακή μελέτη με σκοπό να διερευνηθεί η πρόθεση των	Δείγμα: 410 φοιτήτριες του Πανεπιστημίου της Ισλανδίας.	Το 25,6% του δείγματος ανέφερε υψηλό επίπεδο φόβου τοκετού (τοκοφοβία). Αποτέλεσμα: αποφυγή φυσικού τοκετού,

	φοιτητριών για φυσιολογικό τοκετό σε σχέση με την τοκοφοβία και την εμπιστοσύνη στις γνώσεις για τον τοκετό.	Εργαλεία: CFPP και DASS-21.	προτίμηση για επισκληρίδιο αναλγησία.
Žigić Antić et al., 2018 Κροατία	Μελέτη με σκοπό να καθοριστεί ο επιπολασμός της τοκοφοβίας σε μη έγκυες φοιτήτριες και να διερευνηθούν διάφοροι παράγοντες που σχετίζονται με την τοκοφοβία.	Δείγμα: 374 φοιτήτριες του Πανεπιστημίου του Ζάγκρεμπ. Εργαλεία: W-DEQ, version A, STAI-T, ASI	Το 25,9% του δείγματος ανέφερε τοκοφοβία. Παράγοντες κινδύνου: ο προγραμματισμός εγκυμοσύνης, οι ανησυχίες για το σώμα, η κατάσταση άγχους, ο εκτιμώμενος πόνος τοκετού, το αντικείμενο σπουδών και οι προσωπικές και επαγγελματικές πηγές πληροφόρησης.
Weeks et al., 2020 Χιλή	Συγχρονική διαδικτυακή μελέτη με σκοπό να διερευνηθούν οι παράγοντες που σχετίζονται με την προτίμηση Κ.Τ. ως τρόπος τοκετού.	Δείγμα: 664 φοιτητές ενός δημοσίου Πανεπιστημίου της Χιλής. Εργαλεία: κλίμακα 10 ερωτήσεων CFPP	Η τοκοφοβία συσχετίστηκε με την επιλογή της Κ.Τ. ως τρόπος τοκετού. Ο συχνότερα αναφερόμενος λόγος προτίμησης Κ.Τ. ήταν ο φόβος του πόνου του τοκετού με ποσοστό 70,1%,
Stoll and Hall, 2013 Καναδάς	Διαδικτυακή έρευνα με σκοπό να καθοριστεί πώς ο χαμηλός και ο υψηλός φόβος του τοκετού (τοκοφοβία) επηρεάζει την προτίμηση τοκετού	Δείγμα: 461 φοιτήτριες του Πανεπιστημίου British Columbia στον Καναδά. Εργαλεία: Ανοικτός σχολιασμός των συναισθημάτων σχετικά με τον τοκετό.	Οι γυναίκες με τοκοφοβία ήταν νεότερες και χωρίς μόνιμη σχέση. Μόνο το 1,7% των γυναικών με χαμηλό φόβο τοκετού έδειξαν προτίμηση για Κ.Τ. σε αντίθεση με το 23,3% των γυναικών με τοκοφοβία.
Stoll et al., 2019 Καναδάς, Γερμανία, Αυστραλία, Χιλή, Αγγλία, Ισλανδία, Νέα Ζηλανδία και ΗΠΑ	Διαδικτυακή έρευνα με σκοπό να διερευνηθεί η στάση των φοιτητών απέναντι στην μαιευτική τεχνολογία και τις μαιευτικές παρεμβάσεις και πώς αυτή διαμορφώνεται ανάλογα με τη χώρα, την ηλικία, το φύλο, τον φόβο του τοκετού και άλλους παράγοντες	Δείγμα: 4569 φοιτητές από 10 πανεπιστήμια. Εργαλεία: Ερωτηματολόγιο για την αποδοχή/ υποστήριξη της μαιευτικής τεχνολογίας και των μαιευτικών παρεμβάσεων, CFPP για την τοκοφοβία, ερωτηματολόγιο για τις πηγές πληροφόρησης και για το επίπεδο εμπιστοσύνης στις γνώσεις για την εγκυμοσύνη και τον τοκετό.	Ποσοστό τοκοφοβίας 18,5% στη Γερμανία, 19,7% στον Καναδά, 22% στη Χιλή, 21,6% στην Ισλανδία, 31,6% στην Αυστραλία, 31,6% στη Νέα Ζηλανδία, 30,3% στις ΗΠΑ και 39,4% στην Αγγλία. Η τοκοφοβία συσχετίστηκε με την αποδοχή/υποστήριξη της χρήσης μαιευτικής τεχνολογίας και παρεμβάσεων.

Stoll et al., 2017 Καναδάς, Γερμανία, Αυστραλία, Χιλή, Αγγλία, Ισλανδία, Νέα Ζηλανδία και ΗΠΑ	Διαδικτυακή έρευνα με σκοπό την καταγραφή της προτίμησης των φοιτητριών για Κ.Τ., τους λόγους που καθορίζουν την προτίμηση αυτή και τα κενά γνώσης σχετικά με την εγκυμοσύνη και τον τοκετό.	Δείγμα: 3616 φοιτήτριες από 10 πανεπιστήμια. Εργαλεία: DASS-21, CFPP.	Οι φοιτήτριες με υψηλό σκορ στην κλίμακα φόβου τοκετού (τοκοφοβία) είχαν σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά προτίμησης Κ.Τ. Όσο αυξανόταν η εμπιστοσύνη στις γνώσεις των φοιτητριών, η προτίμηση για Κ.Τ. και ο φόβος του τοκετού μειωνόταν.
---	--	--	--

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης, φάνηκε ότι οι φοιτητές με αυξημένα επίπεδα φόβου του τοκετού (τοκοφοβία) έδειξαν μεγαλύτερη προτίμηση για χρήση μαιευτικής τεχνολογίας, μαιευτικές παρεμβάσεις και Κ.Τ.

Οι περισσότεροι από τους φοιτητές θεώρησαν ότι η επιλογή Κ.Τ. χωρίς ιατρική ένδειξη είναι δικαίωμα της κάθε γυναίκας. Αυτά τα ευρήματα υπονοούν ότι η επόμενη γενιά επιτόκων αντιμετωπίζει τον τοκετό από την πλευρά των δικαιωμάτων και της αυτονομίας των γυναικών. Οι ομοιότητες που παρουσιάζονται στις απόψεις των φοιτητών και των εγκύων γυναικών υποδηλώνουν ότι ίσως η τοκοφοβία αναπτύσσεται πριν από την εγκυμοσύνη.

Οι πηγές πληροφόρησης, οι οποίες διαμόρφωσαν τις απόψεις των φοιτητών σχετικά με την εγκυμοσύνη και τον τοκετό, φάνηκαν να σχετίζονται με τα επίπεδα τοκοφοβίας. Η διαμόρφωση απόψεων από τα οπτικά μέσα (τηλεόραση, YouTube κ.ά.) και τις αρνητικές ιστορίες τοκετού συγγενών και φίλων, φάνηκε να οδηγεί σε υψηλότερα επίπεδα τοκοφοβίας. Τέλος, σημαντική ήταν η συσχέτιση της τοκοφοβίας με την επιθυμία για επισκληρίδιο αναισθησία και Κ.Τ. καθώς και γενικότερη χρήση μαιευτικής τεχνολογίας και παρεμβάσεων

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ως μέρος της παγκόσμιας προσπάθειας μείωσης των περιπτώσεων μαιευτικών παρεμβάσεων, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί η αρνητική οπτική του τοκετού που προβάλλεται από τα οπτικά και έντυπα μέσα, να μειωθεί ο φόβος για αυτόν και

να αυξηθεί η εμπιστοσύνη των γυναικών στο σώμα τους και στις γνώσεις τους για τον τοκετό μέσω της σωστής ενημέρωσης από επαγγελματίες υγείας. Οι περισσότεροι φοιτητές αναγνώριζαν ελλείψεις στις γνώσεις τους αναφορικά με την εγκυμοσύνη και τον τοκετό και ήταν πρόθυμοι να μάθουν περισσότερα. Έτσι, συστήνεται η εκπαίδευση για τον τοκετό να παρέχεται πολύ πριν την πρώτη εγκυμοσύνη μιας γυναίκας. Το περιεχόμενο των μαθημάτων που θα παρακολουθήσουν, θα πρέπει να εστιάζει στη φυσικότητα του κοιλιακού τοκετού και στις ιατρικές ενδείξεις, κινδύνους και οφέλη που σχετίζονται με τις μαιευτικές παρεμβάσεις. Έτσι, θα βοηθηθούν οι γυναίκες να αξιολογήσουν κριτικά την προτίμησή τους για τον τρόπο τοκετού αλλά και τους κινδύνους και τα οφέλη των επιλογών τους.

Η τοκοφοβία δεν αφορά μόνο τις μαιέες και τους γιατρούς, αλλά και όσους σχεδιάζουν πολιτικές υγείας και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με προγράμματα πρόληψης. Η φροντίδα για την υποστήριξη των γυναικών με τοκοφοβία κατά την εγκυμοσύνη και τον τοκετό, θα πρέπει να αναπτυχθεί, να δοκιμαστεί, να αξιολογηθεί και τελικά να ενταχθεί στο δεδομένο σύστημα υγείας. Η αναγνώριση των περιστατικών τοκοφοβίας, οι παρεμβάσεις και τα μοντέλα φροντίδας που αφορούν αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να αξιολογούνται σαν μέρος ενός ολοκληρωμένου προγράμματος διαχείρισης ποιότητας στην Μαιευτική.

Predisposition to tokophobia in students. A systematic review.

Elisavet Tzianoudaki¹, Andriani
Gagalidou¹, Claire Gourounti²

¹Department of Midwifery, Faculty of Health and
Caring Professions, University of West Attica,
Athens, Hellas

²Professor, Chair of the Midwifery Department,
Faculty of Health and Caring Professions, Uni-
versity of West Attica, Athens, Hellas

Key words: tokophobia, fear of childbirth, fear of
birth, dread of childbirth, pathogenesis of phobi-
as, creation of phobias, students, university stu-
dents, college students

SUMMARY: *Tokophobia is a multifactorial, intense
phobic anxiety disorder related to childbirth, that causes
problems for both women and fetuses and affects the
delivery. To a lesser extent, it can also appear in men.
The purpose of this study is to seek and present all the
studies that investigate tokophobia in student popula-
tions and have been published in the last 20 years.*

*Methods: The research method used, is the systematic
review. Of the total number of 21 articles retrieved, 10
of them were suitable for this review.*

*Results: The prevalence of tokophobia in students
ranges from 17.4% in the US to 39.4% in the UK. Ac-
cording to the research, it seems that tokophobia in
students varies significantly depending on the country
of origin.*

*Conclusion: Sources of information about pregnancy
and childbirth seemed to influence the emergence of
tokophobia, with the media and negative birth stories
from relatives and friends negatively affecting students.
The correlation of tokophobia with the desire for epidu-
ral anesthesia and caesarean section was important as
well as with general use of obstetric technology and
interventions.*

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts
of interest.

REFERENCES

- Hofberg, K. & Brockington, I. :Tokophobia: an unrea-
soning dread of childbirth. A series of 26 cases. British
Journal of Psychiatry, 176, 83-85. (2000)
- Rondung E,Thomten J,Sundin O: Psychological per-
spectives on fear of childbirth.Journal of Anxiety Disor-
ders Volume 44, December 2016, Pages 80-91 (2016)
- Hantsoo,L,,EppersonC.Neill: Anxiety Disorders
Among
Woen:AFemaleLifespanApproach.PublishedOnline:10A
pr2017https://doi.org/10.1176/appi.focus.2016. ,(2017)
- O'Connor, T.G., Ben-Shlomo, Y., Heron, J., Golding,
J., Adams, D., Glover, V. :Prenatal Anxiety Predicts
Individual Differences in Cortisol in Pre-Adolescent
Children. Biological Psychiatry58: 211-217. (2005)
- Thalia C Eley ,Tom A McAdams ,Fruhling V
Rijsdijk , Paul Lichtenstein , Jurgita Narusyte , David
Reiss ,, Erica L Spotts ,Jody M Ganiban ,Jenae M
Neiderhiser : The Intergenerational Transmission of
Anxiety: A Children-of-
TwinsStudy.AmJPsychiatry2015Jul;172(7):630-7.
(2015)
- Zar,M:Diagnostic aspects of fear of childbirth.
Linkoping Studies in Education and Psychology Disserta-
tion No 78. .(2001)
- Byrnes, L.: Perinatal Mood and Anxiety Disorders.
Journal for Nurse Practitioners, 14 (7), 507-513.(2018)
- Nilsson, C., Lundgren, I., Karlström, A., Hildingsson,
I. :Self reported fear of childbirth and its association with
women's birth experience and mode of delivery: a longi-
tudinal population-based study. Women and Birth
25(3): 114-121. (2012)
- Eriksson, C., Westman, G., Hamberg, K.:Experiential
factors associated with childbirth-related fear in Swe-
dish women and men: a population based study. Jour-
nal of Psychosomatic Obstetrics&Gynecology26(1):63-
72. (2005)
- Benoit D.,Parker K.C.H: Stability and transmission
across three generations. Child developments,65,1444-
1457. (1994)
- Scollato, A.and Lampasona, R. :Tokophobia: when
fear of childbirth prevails. Mediterranean Journal of
Clinical Psychology1: 1-18. (2013)
- Fisher, C., Hauck, Y., Fenwick J. :How social con-
text impacts on women's fears of childbirth: a Western
Australian example. Social Science & Medicine 63: 64-
75. (2006)
- Toohill, J., Fenwick, J., Gamble, J., Creedy, D. K.,
Buist, A., Turkstra, E., & Ryding, E.L:A randomized
controlled trial of a psycho-education intervention by
midwives in reducing childbirth fear in pregnant women.
Birth, 41(4), 384–394.(2014)
- Meltzer-Brody, S., Bledsoe-Mansori, S. E., Johnson,
N., Killian, C., Hamer, R. M., Jackson, C., Wessel, J., &
Thorp, J. :A prospective study of perinatal depression

- and trauma history in pregnant minority adolescents, *American journal of obstetrics and gynecology*, 208(3), 211.e1–211.e2117. . (2013)
15. Hofberg, K. & Ward, M. R.: Fear of pregnancy and childbirth. *Postgraduate Medical Journal*, 79(935), 505–510. (2003)
16. Silva-Perez L J, Gonzalez-Cardenas N, Surani S, et al. :Socioeconomic Status in Pregnant Women and Sleep Quality During Pregnancy. *Cureus*, 11(11), e 6183.dinavica 76: 948–952. (2019)
17. Cantarutti, A., Franchi, M., Monzio Compagnoni, M. et al. :Mother's education and the risk of several neonatal outcomes: an evidence from an Italian population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 17, 221. (2017)
18. Fair F, Raben L, Watson H, Vivilaki V, van den Muijsenbergh M, Soltani H, et al.: Migrant women's experiences of pregnancy, childbirth and maternity care in European countries: A systematic review. *PLoS ONE*, 15(2), e0228378. (2020)
19. Sigalla, G. N., Rasch, V., Gammeltoft Meyrowitsch, D. W., Rogathi, J., Manongi, R., & Mushi, D.: Social support and intimate partner violence during pregnancy among women attending antenatal care in Moshi Municipality, Northern Tanzania. *BMC public health*, 17(1), 240. (2017)
20. Clark A, Skouteris H, Wertheim EH, Paxton SJ, Milgrom J. :The relationship between depression and body dissatisfaction across pregnancy and the postpartum: a prospective study. *J Health Psychol.*, 14, 27–35. (2009)
21. Saisto, T., Halmesmäki, E. :Fear of childbirth: a neglected dilemma. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica* 82: 201–208. (2003)
22. Nilsson, C., Hessman, E., Sjöblom, H., Dencker, A., Jangsten, E., Mollberg, M., Patel, H., Sparud-Lundin, C., Wigert, H., & Begley, C. :Definitions, measurements and prevalence of fear of childbirth: a systematic review. *BMC pregnancy and childbirth*, 18(1), 28. (2018)
23. Masoumi, M., & Elyasi, F.: Tokophobia in Fathers: A Narrative Review. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*, 15(1), e104511. (2021)
24. Ganapathy, T. :Tokophobia among First Time Expectant Fathers. *International Journal of Psychiatric Nursing* 1(1):99. (2015)
25. Hofberg, K., Ward, M.R. :Fear of childbirth, tophobia, and mental health in mothers: the obstetric-psychiatric interface. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 47(3):527-534. (2004)
26. Ayers, S., Bond, R., Bertullies, S. & Wijma, K. :The aetiology of post-traumatic stress following childbirth: a meta-analysis and theoretical framework. *Psychological Medicine*, 46(6), 112134. (2016).
27. Demsar, K., Svetina, M., Verdenik, I., Tul, N., Blickstein, I., & Globevnik Velikonja, V.: Tokophobia (fear of childbirth): prevalence and risk factors. *Journal of Perinatal Medicine*, 46(2), 151-154. (2018)
28. Misri, S., Abizadeh, J., Sanders, S., Swift, E.: Perinatal Generalized Anxiety Disorder: Assessment and Treatment. *Journal Womens Health(Larchmt)Sep 1;24(9): 762–770.*(2015)
29. Talge, N. M., Neal, C., Glover, V., & Stress E.: Translational Research and Prevention Science Network: Fetal and Neonatal Experience on Child and Adolescent Mental Health, Antenatal maternal stress and long term effects on child neurodevelopment: how and why?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48, 245-261. (2007)
30. Huizink, A.C., Robles de Medina, P.G., Mulder, E.J., Visser, G.H., & Buitelaar, J.K.: Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 44(6):810-818. (2003)
31. Firouzan, L., Kharaghani, R., Zenoozian, S., Moloodi, R., & Jafari, E.: The effect of midwifery led counseling based on Gamble's approach on childbirth fear and self-efficacy in nulligravida women. *BMC pregnancy and childbirth*, 20(1), 522. (2020)
32. Uçar, T., & Golbasi, Z. :Effect of an educational program based on cognitive behavioral techniques on fear of childbirth and the birth process. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 1–10. (2018)
33. Klabbers, G. A., Wijma, K., Paarlberg, K. M., Emons, W. H., & Vingerhoets, A. J. Treatment of severe fear of childbirth with haptotherapy: design of a multicenter randomized controlled trial. *BMC complementary and alternative medicine*, 14, 385. (2014)
34. Baas, M. A., Stramrood, C. A., Dijkman, L. M., de Jongh, A., van Pampus, M. G. :The OptiMUM-study: EMDR therapy in pregnant women with posttraumatic stress disorder after previous childbirth and pregnant women with fear of childbirth: design of a multicentre randomized controlled trial. *European journal of psychotraumatology* 8(1): 1293315. (2017)