



# ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ & ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

## ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Ο ιός της γρίπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης»  
Μέρος της προοπτικής μελέτης Μητέρας-Παιδιού στην  
Κρήτη, ΡΕΑ.**

**Κεραμάρου Μαρία**  
Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων

- Επιβλέποντες:
1. **Μ. Κογεβίνας**, Καθηγητής  
Επιδημιολογίας, Τομέα Κοινωνικής  
Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Παν. Κρήτης
  2. **Κ. Ντάνης**, Γιατρός, MSc, EPIET  
alumni, Συνεργάτης Εθν. Σχ. Δημόσιας  
Υγείας
  3. **Λ. Χατζή**, Γιατρός, Διδάκτορας  
Τμήματος Ιατρικής, Παν. Κρήτης

*Ηράκλειο, Ιούνιος 2008*



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΕΘΝΙΚΗΣ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ  
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΕΠΕΑΕΚ  
ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΝΩΣΗ  
ΣΥΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ  
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ  
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΤΑΜΕΙΟ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ



**Η ΠΑΙΔΕΙΑ ΣΤΗΝ ΚΟΡΥΦΗ**  
Επιχειρησιακό Πρόγραμμα  
Εκπαίδευσης και Αρχικής  
Επαγγελματικής Κατάρτισης



## *Ευχαριστίες*

*Θα ήθελα να ευχαριστήσω την συντονιστική επιτροπή και ιδιαίτερα τον συντονιστή του Μεταπτυχιακού προγράμματος, κ. Αναστάσιο Φιλαλήθη, που μου έδωσαν την ευκαιρία να παρακολουθήσω το πρόγραμμα αυτό. Καθώς επίσης και όλους του διδάσκοντες για τις πολύτιμες γνώσεις και εφόδια που μου χάρισαν, κατά τη διάρκεια της φοίτησης μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα.*

*Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον επιβλέποντα μου, κ. Μανώλη Κογεβίνα, για την επιστημονική του καθοδήγηση και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθ'όλη τη διάρκεια της εργασίας μου.*

*Ιδιαίτερες ευχαριστίες ανήκουν στον συνεπιβλέποντα κ. Κωνσταντίνο Ντάνη, για την πολύτιμη βοήθεια και υποστήριξη που μου πρόσφερε και την κ. Λύδα Χατζή.*

*Ευχαριστώ τον κ. Αθανάσιο Αλεγκάκη για τις επισημάνσεις στο στατιστικό μέρος τις εργασίας και την κ. Κική Τασσέλη για την άψογη συνεργασία που έδειξε.*

*Ένα θερμότατο ευχαριστώ, στις συναδέλφους μου στο εργαστήριο της Ιστολογίας του πανεπιστημίου Κρήτης για την αληθινή υποστήριξη τους, καθώς και όλα τα μέλη της μελέτης Ρέα για την άψογη συνεργασία τους, όλο αυτόν τον καιρό.*

*Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς μου και τον αδελφό μου, που με στηρίζουν καθημερινά σε όλες μου τις επιλογές και αποφάσεις, με κάθε δυνατό τρόπο.*

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη Μεταπτυχιακής Εργασίας .....	1
Abstract .....	3
1. Εισαγωγή .....	5
1.1 Γενικό μέρος .....	5
1.1.1 Ο ιός της γρίπης .....	6
1.1.2 Αντιγονική δομή .....	6
1.1.3 Αιμοσυγκόλληση με ιούς της γρίπης .....	7
1.1.4 Τύποι του ιού .....	7
1.1.5 Μετάδοση του ιού .....	8
1.1.6 Συμπτώματα .....	8
1.1.7 ΓΡΙΠΗ Α .....	8
1.1.8 ΓΡΙΠΗ Β .....	10
1.1.9 Εργαστηριακή διάγνωση .....	10
1.1.10 Εμβολιασμός .....	11
1.2 Ειδικό μέρος .....	13
1.2.1 Επίδραση του ιού της γρίπης στις έγκυες γυναίκες .....	13
1.2.2 Επίδραση του ιού της γρίπης στο έμβρυο .....	14
1.2.3 Εμβολιασμός της γρίπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης .....	16
2. Μεθοδολογία .....	17
2.1 Σχεδιασμός μελέτης Ρέα .....	17
2.1.1 Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη .....	17
2.1.2 Συλλογή στοιχείων Μελέτης Ρέα .....	18
2.2 Στόχοι της παρούσας μελέτης .....	19
2.2.1 Ορισμοί κρούσματος γρίπης .....	19
2.2.2 Συλλογή δεδομένων για τη γρίπη .....	19
2.2.3 Στατιστική ανάλυση .....	21
2.2.4 Ηθικά ζητήματα .....	22
3. Αποτελέσματα .....	23
3.1 Γενικές πληροφορίες .....	23
3.2 Βασικά χαρακτηριστικά δείγματος .....	23
3.3 Καπνιστικές συνήθειες .....	24
3.4 Χαρακτηριστικά γρίπης .....	26
3.5 Εμβολιαστική κάλυψη .....	27
3.6 Παθήσεις υψηλού κινδύνου .....	28
3.7 Κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες .....	29
3.8 Αριθμός ατόμων που κατοικούν στο σπίτι .....	32
3.9 Εμφάνιση γρίπης στην οικογένεια .....	33
3.10 Παθήσεις υψηλού κινδύνου .....	34
3.11 Ενεργητικό Κάπνισμα .....	36
3.12 Παθητικό κάπνισμα .....	37
3.13 Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης και ελέγχου για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες .....	38
3.14 Πιλοτική μελέτη ταυτοποίησης του ιού της γρίπης με τη λήψη στοματοφαρρυγγικών επιχρισμάτων .....	42
4. Συζήτηση .....	43
5. Συμπεράσματα .....	48
Βιβλιογραφία .....	49
Παράρτημα .....	54

## Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 1. Συγκεντρωτικός πίνακας βασικών χαρακτηριστικών δείγματος .....	24
Πίνακας 2. Καπνιστικές συνήθειες στο 1ο τρίμηνο εγκυμοσύνης.....	25
Πίνακας 3. Καπνιστικές συνήθειες στο 2ο τρίμηνο εγκυμοσύνης.....	25
Πίνακας 4. Επιπολασμός της γρίπης κατά τη διάρκεια των τριών τριμήνων εγκυμοσύνης.....	26
Πίνακας 5. Συγκεντρωτικός πίνακας χαρακτηριστικών γρίπης .....	27
Πίνακας 6. Εμβολιαστική κάλυψη γυναικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους. .....	27
Πίνακας 7. Επιπολασμός παθήσεων υψηλού κινδύνου των γυναικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους.....	28
Πίνακας 8. Κίνδυνος αυτοαναφερόμενης γρίπης σε εγκύους, σε σχέση με τα βασικά κοινωνικο-οικονομικά χαρακτηριστικά.....	29
Πίνακας 9. Κίνδυνος πιθανής γρίπης σε εγκύους σε σχέση με τα βασικά κοινωνικο- οικονομικά χαρακτηριστικά.....	30
Πίνακας 10. Κίνδυνος αυτοαναφερόμενης γρίπης σε εγκύους, σε σχέση με τα βασικά κοινωνικό-οικονομικά χαρακτηριστικά.....	31
Πίνακας 11. Κίνδυνος πιθανής γρίπης σε εγκύους, σε σχέση με τα βασικά κοινωνικο- οικονομικά χαρακτηριστικά.....	31
Πίνακας 12. Κίνδυνος αυτοαναφερόμενης γρίπης σε εγκύους, σε σχέση με τον αριθμό ατόμων που κατοικούν στο ίδιο σπίτι/διαμέρισμα. ....	32
Πίνακας 13. Κίνδυνος πιθανής γρίπης σε εγκύους, σε σχέση με τον αριθμό ατόμων που κατοικούν στο ίδιο σπίτι/διαμέρισμα. ....	32
Πίνακας 14. Κίνδυνος αυτοαναφερόμενης γρίπης σε εγκύους, σε σχέση με την εμφάνιση γρίπης σε άλλο μέλος της οικογένειας.....	33
Πίνακας 15. Κίνδυνος πιθανής γρίπης σε εγκύους, σε σχέση με την εμφάνιση γρίπης σε άλλο μέλος της οικογένειας. ....	33
Πίνακας 16. Κίνδυνος αυτοαναφερόμενης γρίπης σε εγκύους με χρόνια διαβήτη ή διαβήτη εγκυμοσύνης.....	34
Πίνακας 17. Κίνδυνος πιθανής γρίπης σε εγκύους με χρόνια διαβήτη ή διαβήτη εγκυμοσύνης.....	34
Πίνακας 18. Κίνδυνος αυτοαναφερόμενης γρίπης σε εγκύους με διαγνωσμένο άσθμα ή με παρουσία κρίσης άσθματος κατά τους τελευταίους 3 μήνες.....	35
Πίνακας 19. Κίνδυνος πιθανής γρίπης σε εγκύους με διαγνωσμένο άσθμα ή με παρουσία κρίσης άσθματος κατά τους τελευταίους 3 μήνες. ....	35
Πίνακας 20. Κίνδυνος εμφάνισης αυτοαναφερόμενης γρίπης σε εγκύους, σε σύγκριση με τις καπνιστικές τους συνήθειες. ....	36
Πίνακας 21. Κίνδυνος εμφάνισης πιθανής γρίπης σε εγκύους, σε σύγκριση με τις καπνιστικές τους συνήθειες.....	36
Πίνακας 22. Κίνδυνος αυτοαναφερόμενη γρίπης σε εγκύους, σε σύγκριση με την έκθεση τους στο παθητικό κάπνισμα .....	37
Πίνακας 23. Κίνδυνος πιθανής γρίπης σε εγκύους, σε σύγκριση με την έκθεση τους στο παθητικό κάπνισμα.....	38
Πίνακας 24. Σταθμισμένο RR και 95%CI για την αυτοαναφερόμενη γρίπη κατά το 1 <sup>ο</sup> τρίμηνο. ( τελικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης) .....	39
Πίνακας 25. Σταθμισμένο RR και 95%CI για την πιθανή γρίπη κατά το 1 <sup>ο</sup> τρίμηνο. ( τελικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης) .....	39
Πίνακας 26. Σταθμισμένο RR και 95%CI για την αυτοαναφερόμενη γρίπη κατά το 2 <sup>ο</sup> τρίμηνο. ( τελικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης) .....	40
Πίνακας 27. Σταθμισμένο RR και 95%CI για την πιθανή γρίπη κατά το 2 <sup>ο</sup> τρίμηνο. ( τελικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης) .....	41

## Περίληψη Μεταπτυχιακής Εργασίας

Τίτλος εργασίας:	«Ο ιός της γρίπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης». Μέρος της προοπτικής μελέτης Μητέρας-Παιδιού στην Κρήτη, ΡΕΑ
Της:	Κεραμάρου Μαρία, Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων
Υπό τη επίβλεψη των:	Μ. Κογεβίνας, Καθηγητής Επιδημιολογίας, Τομέα Κοινωνικής Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Παν. Κρήτης Κ. Ντάνης, MD, Msc, EPIET alumni Λ. Χατζή, Γιατρός, Διδάκτορας Τμήματος Ιατρικής, Παν. Κρήτης
Ημερομηνία:	Ιούνιος 2008
Λέξεις κλειδιά:	γρίπη, εγκυμοσύνη, προοπτική μελέτη Μητέρας-Παιδιού, Κρήτη,

**Εισαγωγή:** Η εγκυμοσύνη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, ειδικά κατά τη διάρκεια των εποχιακών εξάρσεων γρίπης. Λοίμωξη από τον ιό της γρίπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αναπτυξιακών και νευρολογικών διαταραχών στο έμβρυο και στο βρέφος.

**Στόχοι:** Κύριος στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της επίπτωσης της προσβολής από τον ιό της γρίπης στις γυναίκες του νομού Ηρακλείου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η ανεύρεση πιθανών παραγόντων κινδύνου (κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες και ύπαρξη χρόνιων παθήσεων) που συσχετίζονται με την εμφάνιση γρίπης. Επιπλέον στόχοι ήταν (1) η εκτίμηση του ποσοστού της εμβολιαστικής κάλυψης κατά του ιού της γρίπης στις εγκύους και (2) η διερεύνηση της δυνατότητας λήψης στοματοφαρυγγικών επιχρισμάτων για ταυτοποίηση του ιού κατά τη διεξαγωγή πληθυσμιακών μελετών (πιλοτική μελέτη).

**Μέθοδος:** Στη μελέτη συμμετείχαν οι έγκυες γυναίκες κάτοικοι του νομού Ηρακλείου κατά το χρονικό διάστημα 21/02/2007 έως 20/02/2008 στα πλαίσια της προοπτικής μελέτης Μητέρας-Παιδιού «Ρέα». Η συλλογή των δεδομένων έγινε με 3 δομημένα ερωτηματολόγια, (ένα για κάθε τρίμηνο κύησης) που συμπληρώθηκαν με τη βοήθεια ειδικά εκπαιδευμένων συνεντευκτριών/μαιών. Ως πιθανή γρίπη, ορίστηκε η εμφάνιση πυρετού ( $\theta > 37,5^{\circ}\text{C}$ ) συνοδευόμενου από δυο τουλάχιστον από τα παρακάτω συμπτώματα: βήχα, πονόλαιμο, συνάχι, μυαλγίες/αρθραλγίες, κεφαλαλγία, αδυναμία και ρίγος. Επιπλέον έγινε λήψη στοματοφαρυγγικών επιχρισμάτων και ανάλυση για ανίχνευση και ταυτοποίηση του ιού με Real Time PCR, στο Ινστιτούτο Παστέρ (πιλοτική μελέτη).

**Αποτελέσματα:** Από το σύνολο των 1416 γυναικών που συμμετείχαν στη παρούσα μελέτη, 1359 (96%) συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο του 1ου τριμήνου, 739 (52%) του 2ου και 635 (26%) του 3ου. Τα ποσοστά εμφάνισης αυτοαναφερόμενης γρίπης ήταν 23% για το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο και 22% για το 2<sup>ο</sup>, ενώ χρησιμοποιώντας τον πιο ειδικό ορισμό πιθανής γρίπης, η επίπτωση βρέθηκε 5%, 2,3% και 1,3% στο κάθε τρίμηνο εγκυμοσύνης αντίστοιχα. Μόνο το 1% των γυναικών είχαν εμβολιαστεί κατά του ιού της γρίπης στο 1ο τρίμηνο και μόλις 2% στο 2<sup>ο</sup>. Ο κίνδυνος εμφάνισης πιθανής γρίπης στις γυναίκες με πολυμελείς οικογένειες (>5μέλη), ήταν σχεδόν τριπλάσιος

(σταθμισμένο  $RR=2,8$   $95\%CI$  0,64-12,3). Ο κίνδυνος πιθανής γρίπης ήταν 9 φορές μεγαλύτερος (σταθμισμένο  $RR=8,9$   $95\%CI$  2,16-36,2) όταν προϋπήρχε στην οικογένεια άλλο κρούσμα γρίπης. Οι γυναίκες που συνέχιζαν να εργάζονται κατά το 2ο τρίμηνο εγκυμοσύνης κινδύνευαν 2 φορές περισσότερο (σταθμισμένο  $RR=2,4$   $95\%CI$  1,09-5,12) να εμφανίσουν γρίπη σε σχέση με αυτές που είχαν διακόψει την εργασία τους. Ο κίνδυνος πιθανής γρίπης ήταν 5 φορές μεγαλύτερος στις γυναίκες που είχαν εμφανίσει κρίση άσθματος κατά τη διάρκεια του 2ου τριμήνου (σταθμισμένο  $RR=5$   $95\%CI$  1,53-16,5). Η λήψη των στοματοφαρυγγικών επιχρισμάτων πραγματοποιήθηκε στο 1/3 των γυναικών με πιθανή γρίπη, και βρέθηκε θετική στο 50% αυτών.

**Συμπεράσματα:** Η εμφάνιση γρίπης στην οικογένεια, ο συγχρωτισμός, η παραμονή στην εργασία κατά το 2ο τρίμηνο κύησης και η κρίση άσθματος, αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση γρίπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η λήψη στοματοφαρυγγικών επιχρισμάτων για εργαστηριακή ταυτοποίηση του ιού της γρίπης, φαίνεται να εμφανίζει πρακτικές δυσκολίες στην εφαρμογή του σε επίπεδο πληθυσμιακής μελέτης.

## Abstract

Title: “Influenza virus during pregnancy, Part of the prospective cohort study Mother-Child in Crete, “Rhea”  
By: Keramarou Maria, Medical Laboratory Technologist  
Supervisors: M. Kogevinas, professor of Epidemiology, Social Medicine depart, Medical School, University of Crete  
K. Danis, MD, MSc, EPIET alumni  
L.Chatzi, MD, PhD  
Date: June 2008

Key words: influenza, pregnancy, mother-child cohort study, Crete

**Introduction:** Pregnancy is a period of increased morbidity and mortality, especially during seasonal influenza. Studies suggest that influenza infections during pregnancy may increase the risk of developmental and neurological disorders in the foetus and the infant.

**Objectives:** The main objective of the study was to measure the incidence of influenza infection among pregnant women in Heraklion prefecture, and to identify possible risk factors (socio-economic and co-morbidities) associated with the disease. Secondary objectives included (1) the estimation of influenza vaccination coverage among pregnant women and (2) assessing the feasibility of sampling (using throat swabs) for the identification of the influenza virus during population-based studies (pilot study).

**Methods:** The study was conducted from 21/02/2007 to 20/02/2008 as part of a large prospective mother-child cohort study (“Rhea”). The study population included all pregnant women who lived in Heraklion prefecture. To collect data, face to face interviews were conducted using three standardized questionnaires, one for each trimester of pregnancy. Probable case was defined as a pregnant woman living in the study area, who reported fever (temperature>37.5°C) and at least two of the following clinical symptoms: cough, sore throat, sneeze, myalgia/arthritis, headache, weakness, shiver. Additionally, throat swabs were collected from the 1/3 of the probable cases and were analyzed using Real Time PCR in Pasteur Institute, in order to detect and identify the virus (pilot study).

**Results:** Among the 1416 participants, 1359 (96%) completed the 1<sup>st</sup> trimester questionnaire, 739 (52%) the 2<sup>nd</sup> trimester and 635 (26%) the 3<sup>rd</sup>. The risk of self-reported influenza was 23% during the 1<sup>st</sup> trimester and 22% during the second one, whereas using the more specific case-definition, the risk was found 5%, 2,3% and 1,3% for each trimester of pregnancy, respectively. Just 1% of the subjects had been vaccinated against influenza virus during the 1<sup>st</sup> trimester of pregnancy and 2% during the second. The risk of probable influenza was 3 times higher (adjusted RR=2,8 95%CI 0,64-12,3) in those living in overcrowded households (>5 household members) and 9 times higher (adjusted RR=8,9 95%CI 2,16-36,2) in subjects that reported contact with another influenza case in the household. Women who continued working during the 2<sup>nd</sup> trimester of pregnancy were twice more likely (adjusted RR=2,4 95%CI 1,09-5,12) to become ill with influenza, compared with those who were on pregnancy leave. The risk of influenza was 5 times higher (adjusted RR=5 95%CI 1,53-16,5) in women with asthma attacks during the 2<sup>nd</sup> trimester of pregnancy. Fifty percent of the throat swabs tested were found positive for influenza virus.



**Conclusion:** Contact with a case in the household, overcrowding, working during the 2<sup>nd</sup> trimester of pregnancy and previous asthma attacks were found to be strongly associated with the risk of influenza infection during pregnancy. The pilot study suggests that despite being very useful, the use of throat swabs for the identification of the influenza virus appears to be a logistically complicated procedure during large scale population-based studies.

# 1. Εισαγωγή

## 1.1 Γενικό μέρος

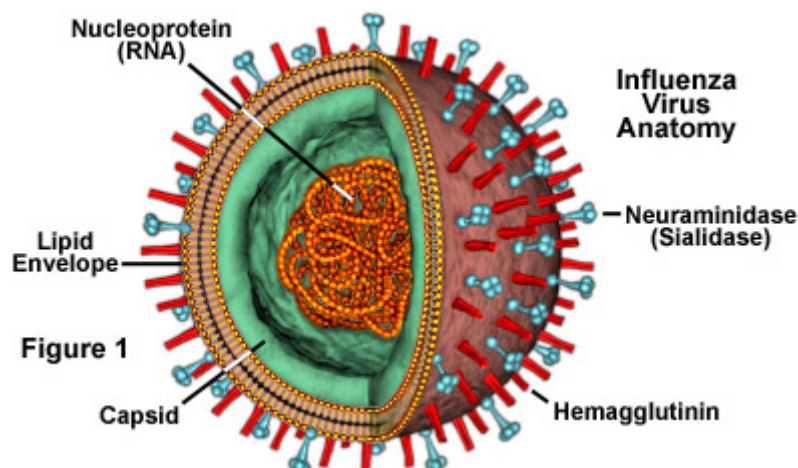
Η γρίπη προκαλείται από έναν ιό που προσβάλλει κυρίως την ανώτερη αναπνευστική οδό (μύτη, λαιμός, βρόγχοι και σπάνια επίσης πνεύμονες). Η λοίμωξη διαρκεί συνήθως για μια εβδομάδα. Χαρακτηρίζεται από την ξαφνική έναρξη υψηλού πυρετού, μυαλγίας, πονοκέφαλου και δυσφορίας, μη παραγωγικού βήχα, επώδυνου λαιμού, και ρινίτιδας. Οι περισσότεροι άνθρωποι αναρρώνουν μέσα σε μια έως δύο εβδομάδες χωρίς απαίτηση οποιουδήποτε είδους ιατρικής περίθαλψης. Η γρίπη αποτελεί πολύ σοβαρό κίνδυνο για τους νέους, τους ηλικιωμένους, τις γυναίκες κατά τη περίοδο της εγκυμοσύνης τους και τους ανθρώπους που πάσχουν από ασθένειες των πνευμόνων, των νεφρών ή της καρδιάς, διαβήτη, ή καρκίνο. Σε αυτούς τους ανθρώπους, η λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές, ακόμα και το θάνατο.

Η γρίπη μεταδίδεται γρήγορα σε όλο τον κόσμο στις εποχιακές επιδημίες και επιβάλλει ένα ιδιαίτερο οικονομικό φορτίο υπό μορφή δαπανών νοσοκομειακής και άλλων ειδών υγειονομικής περίθαλψης και χαμένης παραγωγικότητας.

Στις ετήσιες επιδημίες γρίπης, το 5-15% του πληθυσμού προσβάλλεται από λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού. Η εισαγωγή σε νοσοκομείο και οι θάνατοι εμφανίζονται κυρίως στις ομάδες υψηλού κινδύνου (ηλικιωμένες, χρόνια ασθενείς). Αν και δύσκολες να αξιολογηθούν, αυτές οι ετήσιες επιδημίες πιστεύεται πως είναι υπεύθυνες για τρία με πέντε εκατομμύρια κρουσμάτων σοβαρής ασθένειας και μεταξύ 250 000 και 500 000 θανάτων κάθε χρόνο παγκοσμίως. Οι περισσότεροι θάνατοι που αποδίδονται στη γρίπη στις βιομηχανικές χώρες, εμφανίζονται μεταξύ των ηλικιωμένων άνω των 65 ετών.

### 1.1.1 Ο ιός της γρίπης

Οι ιοί της γρίπης ανήκουν στην οικογένεια των Ορθομυξοϊών (Orthomyxoviridae). Τα μόρια του ιού είναι περίπου σφαιρικά σωματίδια μετρίου μεγέθους (διάμετρο 80-100 nm), με ένα εξωτερικό περίβλημα που περιέχει δύο γλυκοπρωτεΐνες, την αιμοσυγκολλητίνη (HA) και την νευραμινιδάση (NA). Αυτές οι δύο πρωτεΐνες καθορίζουν τις υποκατηγορίες του ιού της γρίπης A. Υπάρχουν 16 υποκατηγορίες H και 9 υποκατηγορίες N. Μέσα στο εσωτερικό περίβλημα είναι ελικοειδώς συσπειρωμένο το νουκλεοκαψίδιο αποτελούμενο από νουκλεοπρωτεΐνη δηλαδή RNA περιβαλλόμενο από καψομερή πρωτεϊνών.



Εικόνα 1. Ο ιός της γρίπης

### 1.1.2 Αντιγονική δομή

Οι ιοί της γρίπης έχουν τρία κύρια αντιγόνα:

1. “S” ή διαλυτό αντιγόνο : η πρωτεΐνη στο ριβονουκλεϊνικό πρωτεϊνικό εσωτερικό περίβλημα του ιού. Όλοι οι ιοί της γρίπης A έχουν ένα κοινό αντιγόνο “S” που είναι διαφορετικό από αυτό που υπάρχει στους ιούς της γρίπης B. Η παρουσία του δείχνεται με δοκιμή σύνδεσης του συμπληρώματος.
2. αιμοσυγκολλητίνη : περιέχεται στα ακτινωτά προεξέχοντα καρφιά στο έλυτρο του ιού. Ειδική για το στέλεχος. Το κύριο αντιγόνο εξουδετέρωσης υπεύθυνο για την ανοσία έναντι του ιού.
3. νευραμινιδάση : επίσης αντιγονική και περιέχεται στο έλυτρο του ιού. Παίζει ένα μικρότερο ρόλο στην ανοσία της επιμόλυνσης.

### 1.1.3 Αιμοσυγκόλληση με ιούς της γρίπης

Οι ιοί της γρίπης έχουν δυο πρωτεΐνες ενσωματωμένες στην επιφάνεια του ελύτρου τους.

1. αιμοσυγκολλητίνη : τα καρφιά στην επιφάνεια του ιού που συνδυάζονται με ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια από σιαλικό οξύ, έναν βλεννοπολυσακχαρίτη – νευραμινικό οξύ.
2. νευραμινιδάση : μια σιαλιδάση : ένα ένζυμο που καταστρέφει τους υποδοχείς του νευραμινικού οξέος στα ερυθροκύτταρα. Στους 37 °C, η νευραμινιδάση ενεργοποιείται και προκαλεί έκλυση του ιού από τα ερυθροκύτταρα. Σαν αποτέλεσμα η αιμοσυγκόλληση αντιστρέφεται και τα ερυθροκύτταρα διασκορπίζονται και πάλι.

Αναστολή της αιμοσυγκόλλησης : κατεργασία του ιού με ειδικά αντισώματα αναστέλλει στην αιμοσυγκόλληση. Η αναστολή της αιμοσυγκόλλησης είναι ειδική για το στέλεχος π.χ. αιμοσυγκόλληση με ένα νέο στέλεχος του ιού δεν επηρεάζεται από το αντίσωμα σε ένα στέλεχος του ιού της γρίπης με διαφορετική αιμοσυγκόλληση.

### 1.1.4 Τύποι του ιού

Υπάρχουν τρεις τύποι ιών της γρίπης που προσβάλλουν τον άνθρωπο: ο τύπος A, ο τύπος B και ο τύπος C. Οι τρεις αυτοί τύποι διαφοροποιούνται ως προς τη μεταδοτικότητα τους καθώς και ως προς τη σοβαρότητα της νόσου που προκαλούν. Η γρίπη τύπου A και τύπου B είναι η πλέον σημαντική από την άποψη της δημόσιας υγείας

- Ο ιός της γρίπης τύπου A : είναι ο πιο συνηθισμένος τύπος του ιού της γρίπης – είναι επίσης ο τύπος με τις μεγαλύτερες πιθανότητες να προκαλέσει κάποτε μια σοβαρή επιδημία ή πανδημία .
- Ο ιός της γρίπης τύπου B : συνήθως σχετίζεται με ηπιότερη ασθένεια, αλλά μπορεί να προκαλέσει επιδημίες το χειμώνα (ιδίως σε παιδιά)
- Η γρίπη τύπου C : αμφιβόλου παθογεννητικότητας για τον άνθρωπο

Οι ιοί της γρίπης A βρίσκονται επίσης στα ζώα π.χ. χοίρους, άλογα και πτηνά.

διάδοση : σχετίζεται με την αντιγονική αλλαγή στην αιμαγλουτινίνη της επιφάνειας του ιού – το κύριο αντιγόνο που συμμετέχει στην εξουδετέρωση του ιού. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην ριζική αλλαγή της αιμαγλουτινίνης – αντιγονική μετατόπιση (antigenic shift) - ή περισσότερο κοινά, προοδευτική μετάπτωση (antigenic drift). Οι αλλαγές απαιτούν την ετήσια αναδιατύπωση των εμβολίων γρίπης.

### 1.1.5 Μετάδοση του ιού

Ο ιός της γρίπης μεταδίδεται εύκολα από άτομο σε άτομο μέσω του αέρα, όταν κάποιος εισπνεύσει τα σταγονίδια που εκτοξεύονται κατά τον βήχα ή το φτάρνισμα. Ο ιός της γρίπης εισέρχεται στο σώμα μέσω της μύτης ή του λαιμού και προσβάλλει το αναπνευστικό σύστημα. Οι περισσότεροι ενήλικες που πάσχουν από γρίπη είναι μολυσματικοί 1 ημέρα πριν από την εμφάνιση των συμπτωμάτων και για 6 ημέρες μετά. Ο κίνδυνος προσβολής από τον ιό της γρίπης είναι μεγαλύτερος σε χώρους με συνωστισμό. Ο κρύος και ξηρός καιρός επιτρέπει στον ιό να επιζήσει έξω από το σώμα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα απ' ό,τι σε άλλες συνθήκες, γι αυτό και εποχιακές επιδημίες εμφανίζονται κυρίως κατά τη διάρκεια του χειμώνα.

### 1.1.6 Συμπτώματα

Τα συμπτώματα της γρίπης μπορεί να αρχίσουν ξαφνικά, μια ή δύο ημέρες μετά την μόλυνση με τον ιό. Τα αρχικά συμπτώματα είναι ρίγη ή/και αίσθημα ψύχους. Ο πυρετός είναι επίσης συνηθισμένος στην αρχική μόλυνση, με την θερμοκρασία του σώματος να φτάνει ως και 39 °C. Τα συμπτώματα της γρίπης περιλαμβάνουν: Πόνους στο σώμα, ειδικά στις αρθρώσεις και τους μυς, βήχα και φτέρνισμα, έντονο αίσθημα ψύχους και πυρετό, εξάντληση, πονοκέφαλο, καταρροή στα μάτια, βουλωμένη μύτη, ναυτία και εμετό, κόκκινα μάτια, δέρμα, στόμα, λαιμός και μύτη.

Μπορεί να είναι δύσκολο να ξεχωρίσει κάποιος την γρίπη από το κοινό κρυολόγημα στα αρχικά στάδια, αλλά τα συμπτώματα της γρίπης είναι ποιο σοβαρά από αυτά του κρυολογήματος.

### 1.1.7 ΓΡΙΠΗ Α

Οι ιοί της γρίπης Α είναι μοναδικά ικανοί να υφίστανται συχνή αλλαγή. Οι επιδημίες οφείλονται στην εμφάνιση ενός νέου στελέχους του ιού που περιέχει μια αιμοσυγκολλητίνη ( και μερικές φορές επίσης μια νευραμινιδάση) διαφορετική από εκείνες των προηγούμενων κυκλοφορούντων ιών, έτσι που ο πληθυσμός έχει ελαττωμένη ανοσία (δηλαδή δεν έχει αντίσωμα) στη νέα αιμοσυγκολλητίνη. Η αντιγονική ποικιλία δύναται να είναι :

- πλήρης : αντιγονική μετατόπιση (shift)
- μερική : αντιγονική μετάθεση (drift)

### 1.1.7.α Αντιγονική Μετατόπιση

Περιλαμβάνει την αντικατάσταση (σαν αποτέλεσμα της γενετικής επαναδιάταξης) του τμήματος RNA που κωδικοποιεί για την αιμοσυγκολλητίνη με ένα άλλο διαφορετικό, πιθανώς προερχόμενο από ζώα, στέλεχος του ιού. Αυτό δύναται να λάβει χώρα όταν δύο διαφορετικοί ιοί της γρίπης μολύνουν και αντιγράφονται στο ίδιο κύτταρο. Σαν αποτέλεσμα προκύπτει ένας νέος ιός που έχει μια νέα αιμοσυγκολλητίνη (έναντι της οποίας οι άνθρωποι δεν έχουν προϋπάρχουν αντίσωμα) και ο οποίος μπορεί να μεταδίδεται πανδημικά. Ο ίδιος μηχανισμός της γενετικής επαναδιάταξης μπορεί επίσης να προκύψει κατά την απόκτηση μιας νέας νευραμινιδάσης.

Οι κύριοι τύποι της γρίπης Α που προήλθαν από αντιγονική μετατόπιση κατά το διάστημα των τελευταίων 80 ετών.

Έτος εμφάνισης	Αιμοσυγκολλητίνη	Νευραμινιδάση
1918	H1	N1
1957	H2	N2
1968	H3	N2
1977	H1	N1

### 1.1.7.β Επιδημίες

Πολλές πανδημίες της γρίπης έχουν καταγραφεί τον 20<sup>ο</sup> αιώνα :

**1918-1919** : οφειλόταν σε ένα H1N1 στέλεχος της γρίπης του χοίρου. Ο ιός δεν απομονώθηκε ποτέ αλλά η αντιγονική του δομή προέκυψε από την ανάλυση των αποθηκευμένων ορών που συλλέχθηκαν από ασθενείς και από την γενετική ανάλυση του RNA που ανακτήθηκε με PCR από αποθηκευμένο πνευμονικό ιστό των θανατηφόρων κρουσμάτων κατά την πανδημία.

**1933** : απομονώθηκε ο πρώτος ιός της γρίπης (ένα H1N1 στέλεχος από μια αντιγονική μετατόπιση)

**1957** : H2N2 η επιδημία της Ασιατικής γρίπης.

**1968** : H3N3 η επιδημία της γρίπης του Χονγκ Κονγκ.

**1977** : H1N1 επανεμφανίστηκε –κόκκινη γρίπη (Red flu)- ένας ήπιος τύπος γρίπης που προκάλεσε μόλυνση μόνον σε νέους ανθρώπους κάτω των 20 ετών, επειδή οι μεγαλύτεροι σε ηλικία άνθρωποι είχαν αντισώματα από την έκθεση τους στον ιό πριν από το 1957.

**1989** : H3N2 προκάλεσε μια ευρέως διαδεδομένη επιδημία με πολλούς θανάτους στη Μεγ. Βρετανία μετά από πολλά έτη χαμηλής γρίπης.

Από το 1977 αμφότερα τα στελέχη H3N2 και H1N1 (αναμεμιγμένα με στελέχη της γρίπης Β) κυκλοφορούν μαζί σε χώρες σε όλο τον κόσμο (αλλά υπάρχει σημαντική αντιγονική μετάπτωση ιδιαίτερα στην περίπτωση του H3N2)

### 1.1.8 ΓΡΙΠΗ Β

Η γρίπη Β δείχνει επίσης αντιγονική ποικιλία αλλά οι αλλαγές είναι λιγότερο δραματικές από αυτές της περίπτωσης της γρίπης Α. Τα ακόλουθα στελέχη έχουν ταυτοποιηθεί :

**1973** : εμφανίστηκε ένα νέο στέλεχος το Β/Χονγκ Κονγκ

**1979** : εμφανίστηκε το στέλεχος Β/Σιγκαπούρη

**1988** : εμφανίστηκε στο στέλεχος Β/Γιαμαγκάτα

**1977** : το στέλεχος της γρίπης Β που υπάρχει προέρχεται από μετάπτωση του Β/Γιαμαγκάτα

### 1.1.9 Εργαστηριακή διάγνωση

Η αναπνευστική ασθένεια που προκαλείται από τη γρίπη είναι δύσκολο να διακριθεί από αυτή που προκαλείται από άλλα αναπνευστικά παθογόνα βάσει των συμπτωμάτων μόνο.

Η Ευρωπαϊκή Ένωση υπογράμμισε το ρόλο των εργαστηριακών διαγνωστικών δοκιμασιών για τη γρίπη, στην απόφαση της Επιτροπής της 19ης Μαρτίου 2002, όπου οι ορισμοί των κρουσμάτων πρέπει να δηλώνονται (η απόφαση αριθ. 2119/98/EC του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου με αριθμό εγγράφου C [2002] 1043 [2002/253/EC]).

Μια εργαστηριακή διάγνωση της γρίπης στοιχειοθετείτε παρουσία των ακόλουθων καταστάσεων:

- ανίχνευση ιικού RNA (RT-PCR) ή αντιγόνων αιμοσυγκολλητίνης με τη μέθοδο της αιμοσυγκόλλησης (HA)

- απομόνωση ιού της γρίπης (καλλιέργεια και απομόνωση ιών γρίπης σε συνεχείς κυτταρικές σειρές νεφρών σκύλου (κύτταρα MDCK) ή εμβρυοφόρα αβγά όρνιθας 8-10 ημερών)

-προσδιορισμός ανοσιακής απάντησης μέσω ανίχνευσης ειδικών αντι-τύπου Α ή Β γρίπης αντισωμάτων (ανοσοφθορισμός).

Τα βιολογικά υλικά συλλογής μπορεί να είναι ρινικό ή στοματοφαρυγγικό επίχρισμα, βρογχικό ή ρινικό έκπλυμα, ή υλικό βιοψίας.

Εκτός από τις διαγνωστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται μέσα στο εργαστήριο, υπάρχουν και άλλες δοκιμασίες, οι οποίες εξασφαλίζουν γρήγορα αποτελέσματα μέσα σε 10-15 λεπτά και επομένως μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τους γενικούς γιατρούς κατά τη διάρκεια της κλινικής εξέτασης. Εντούτοις, η ευαισθησία και η ειδικότητα αυτών των μεθόδων είναι χαμηλότερες από τα τεστ που γίνονται μέσα στο εργαστήριο. Ένα θετικό αποτέλεσμα μιας γρήγορης διαγνωστικής δοκιμής πρέπει να ελεγχθεί και να επιβεβαιωθεί με μια από τις εργαστηριακές διαγνωστικές μεθόδους (Taubenberger et al,2001)

Παρά τη διαθεσιμότητα των γρήγορων διαγνωστικών δοκιμών, η συλλογή των κλινικών δειγμάτων για καλλιέργεια παραμένει κρίσιμη, γιατί παρέχει τις πληροφορίες σχετικά με την κυκλοφορία των ετήσιων στελεχών της γρίπης. Αυτό είναι απαραίτητο για να καθοδηγήσει τις αποφάσεις που θα ληφθούν σχετικά με την θεραπεία και την χημειοπροφύλαξη κατά της γρίπης, καθώς θα αποτελέσει και τη βάση για την παραγωγή εμβολίου κατά της γρίπης για το ερχόμενο έτος.

### 1.1.10 Εμβολιασμός

Προς το παρόν εμβολιασμός συνίσταται για εκείνους που υποφέρουν από καρδιακά ή αναπνευστικά προβλήματα ειδικά εάν είναι ηλικιωμένοι. Αυτό γίνεται για να προστατεύσει εκείνους που έχουν υψηλό δείκτη κινδύνου για θάνατο ή σοβαρές επιπλοκές. Μεταξύ των ηλικιωμένων, ο εμβολιασμός θεωρείται ότι μπορεί να μειώσει κατά 60% τη νοσηρότητα γρίπης και κατά 70-80% τη θνησιμότητα (οφειλόμενη στη γρίπη). Μεταξύ των υγιών ενηλίκων το εμβόλιο είναι πολύ αποτελεσματικό (70-90%) από την άποψη της μείωσης της νοσηρότητας γρίπης, και ο εμβολιασμός έχει αποδειχθεί ότι έχει και οικονομικά οφέλη σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. (WHO) (Couch et al, 2000)

Το Παγκόσμιο Δίκτυο Επιτήρησης Γρίπης του Π.Ο.Υ. καθορίζει ετησίως τη σύσταση εμβολίων. Το δίκτυο, μια συνεργασία 112 εθνικών κέντρων γρίπης σε 83 χώρες, είναι αρμόδιο για τον έλεγχο των ιών της γρίπης που κυκλοφορούν στους ανθρώπους και τον γρήγορο προσδιορισμό νέων υπότυπων. Με βάση τις πληροφορίες



που συλλέγονται από αυτό το δίκτυο, ο Π.Ο.Υ. συστήνει ετησίως ένα εμβόλιο που στοχεύει στους 3 πιο μολυσματικούς τύπους γρίπης σε κυκλοφορία. (WHO) (Taubenberger 2001).

#### **1.1.10.α Εμβόλιο με απενεργοποιημένο ιό**

Περιέχει : απενεργοποιημένο ιό που αναπτύσσεται στην αλλαντοϊκή κοιλότητα του εμβρύου της όρνιθας. Αποτελείται από καθορισμένες υποομάδες (δηλαδή αντιγόνο επιφανείας ) ή διασπασμένα σωματίδια του ιού που καθαρίζονται και επεξεργάζονται με αιθέρα για να διαλυτοποιηθούν οι πρωτεΐνες του ελύτρου. Το εμβόλιο που χρησιμοποιείται σήμερα περιέχει τρία στελέχη.

- Γρίπη Α στελέχη H1N1 και H3N2 και
- Γρίπη Β

#### **1.1.10.β Εμβόλιο με ζωντανό εξασθενημένο ιό**

Προφύλαξη και θεραπεία : η αμανταδίνη δύναται να προφυλάξει από τη γρίπη Α (όχι όμως από την γρίπη Β) και είναι αποτελεσματική στη θεραπεία εάν δοθεί νωρίς κατά την μόλυνση.

## 1.2 Ειδικό μέρος

### 1.2.1 Επίδραση του ιού της γρίπης στις έγκυες γυναίκες.

Η εγκυμοσύνη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα κατά τη διάρκεια μιας πανδημίας ή εποχικής επιδημίας γρίπης. Ο αυξημένος κίνδυνος οφείλεται στις διάφορες αλλαγές στη φυσιολογία της γυναίκας που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Λόγω των μηχανικών και ορμονικών αλλαγών που λαμβάνουν χώρα, εμφανίζονται και διάφορες αλλαγές στον καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένου της αύξησης του καρδιακού ρυθμού, της κατανάλωσης οξυγόνου, και της μειωμένης ικανότητας πνευμόνων (Goodnight WH et al, 2005). Παρόμοιες ανοσοποιητικές αλλαγές εμφανίζονται επίσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με μια μετατόπιση από την κυτταρική στη χυμική ανοσία. Αυτή η μετατόπιση μπορεί να καταστήσει τις εγκύους γυναίκες πιο ευαίσθητες, ή πιο επιρρεπείς σε ορισμένα παθογόνα, συμπεριλαμβανομένου και του ιού της γρίπης. (Jamieson DJ et al, 2006)

Οι δείκτες θνησιμότητας μεταξύ των εγκύων γυναικών στις πανδημίες του 1918 και του 1957 εμφανίστηκαν πολύ υψηλοί. (Harris et al, 1919) (Freeman et al, 1959). Περίπου 1350 κρούσματα γρίπης σε έγκυες γυναίκες αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της πανδημίας του 1918, ενώ η αντίστοιχη θνησιμότητα ανήλθε στο 27% (Harris et al, 1919). Ομοίως, σε 86 κρούσματα γρίπης σε εγκύους που νοσηλεύτηκαν στο Σικάγο το 1918, η θνησιμότητα ανήλθε στο 45% (Nuzum et al, 2005). Μεταξύ των θανάτων εγκύων γυναικών που προκλήθηκαν στην πανδημία του 1957 στη Μινεσότα, η γρίπη αποτελούσε το αίτιο σχεδόν στο 20% αυτών. Οι μισές από τις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας που πέθαναν ήταν έγκυες (Freeman et al, 1959). Οι έγκυοι γυναίκες έχουν αποδειχθεί επίσης πως διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών σε ενδημικές περιόδους γρίπης. (Fiore et al, 2007).

Σε μια μεγάλη μελέτη που έγινε κατά τη διάρκεια 19 ενδημικών περιόδων γρίπης σε περισσότερες από 4.300 γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, οι έγκυες γυναίκες συγκρίθηκαν με τις μετά τον τοκετό γυναίκες. Οι δύο ομάδες θεωρούνται παρόμοιες τόσο δημογραφικά καθώς και όσον αφορά την κατάσταση της υγείας τους. Η μελέτη έδειξε πως είναι σημαντικά πιθανότερο να νοσηλευθεί μια έγκυος για ένα καρδιοπνευμονικό γεγονός κατά τη διάρκεια μιας περιόδου γρίπης (Neuzil et al, 1998). Βρέθηκε πως ο κίνδυνος για την εισαγωγή σε νοσοκομείο αυξάνεται καθώς η εγκυμοσύνη προχωρά.

Συγκεκριμένα μια έγκυος ήταν σχεδόν 5 φορές πιθανότερο να νοσηλευθεί από μια γυναίκα μετά τον τοκετό (Neuzil et al, 1998). Ομοίως, κατά τη διάρκεια 3 περιόδων γρίπης προς το τέλος της δεκαετίας του '70, τα ποσοστά ιατρικών επισκέψεων για οξεία αναπνευστική ασθένεια ήταν δύο φορές υψηλότερα μεταξύ των εγκύων γυναικών από τις μη εγκυμονούσες.

Κατά τη διάρκεια 3 εποχών γρίπης, στα τέλη της δεκαετίας του '70, τα ποσοστά ιατρικών επισκέψεων για την οξεία αναπνευστική νόσο ήταν διπλάσια μεταξύ των εγκύων γυναικών σε σύγκριση με αυτά των μη-εγκύων γυναικών (Mullooly et al, 1986). Κατά τη διάρκεια περιόδου έξαρσης της γρίπης σε ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο βρίσκονται οι εγκυμονούσες γυναίκες που πάσχουν από άλλες χρόνιες παθήσεις, όπως άσθμα. Για τις γυναίκες αυτές, ο εμβολιασμός κατά του ιού της γρίπης συστήνεται ως απαραίτητος (Cox et al, 2006). Βάσει όλων αυτών των στοιχείων, έγκυες γυναίκες πρέπει να θεωρούνται ως ειδικός πληθυσμός για τον οποίο απαιτούνται ειδικές συστάσεις για την πρόληψη και θεραπεία της γρίπης.

### 1.2.2 Επίδραση του ιού της γρίπης στο έμβρυο.

Αν και ορισμένες λοιμώξεις είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για δυσμενείς εκβάσεις της εγκυμοσύνης, οι επιπτώσεις της μητρικής λοίμωξης από τον ιό της γρίπης στο έμβρυο δεν είναι ακόμα καλά κατανοητές. Η ιαμία θεωρείται ότι εμφανίζεται σπάνια στην γρίπη (Zou et al, 2006) και μετάδοση του ιού μέσω του πλακούντα εμφανίζεται επίσης σπάνια (Irving et al, 2000), παρόλα αυτά οι μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι μπορεί ακόμα να εμφανιστούν δυσμενή αποτελέσματα. Η προγεννητική λοίμωξη ποντικίου με τον ιό της γρίπης, πριν την εγκυμοσύνη, έχει συσχετιστεί με ιστοπαθολογικές αλλαγές στον εγκέφαλο (Fatemi et al, 2002) και συμπεριφοριστικές αλλαγές (Shi et al, 2003) στον απόγονο. Αν και το RNA του ιού της γρίπης, δεν έχει ανιχνευθεί στον εμβρυϊκό εγκέφαλο, αυτές οι αλλαγές προτείνουν ότι τα αποτελέσματα στο έμβρυο είναι πιο πιθανό να εμφανιστούν σε δεύτερο χρόνο, παρά ως αποτέλεσμα μιας άμεσης επίδρασης από τον ιό (Shi et al, 2005). Δυσμενείς εκβάσεις εγκυμοσύνης έχουν αναφερθεί σε πολλές προηγούμενες πανδημίες γρίπης. Κατά τη διάρκεια της πανδημίας του 1918, αναφέρθηκαν εντυπωσιακά υψηλά ποσοστά αυτόματης αποβολής και πρόωρων γεννήσεων (Haris et al, 1919) (Nuzum et al, 2005), ειδικά σε γυναίκες με πνευμονία (π.χ., σε 1 μελέτη, > 50% των κυήσεων στις οποίες η έγκυος γυναίκα παρουσίασε γρίπη και συνοδευόμενη πνευμονία, δεν ολοκληρώθηκαν επιτυχώς ως το τέλος) (Haris et al, 1919) Κατά τη διάρκεια της ασιατικής πανδημίας γρίπης του 1957, οι μελέτες έδειξαν μια πιθανή αύξηση ατελειών του κεντρικού νευρικού συστήματος (Coffey et al, 1963), (Saxen

et al, 1960) (Wilson et al, 1969) και αρκετών άλλων δυσμενών εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένων των γεννητικών προβλημάτων, αυτόματων αποβολών, εμβρυϊκών θανάτων, και πρόωρων τοκετών (Hardy et al, 1961). Μελέτες για τη επίδραση της εποχιακής γρίπης στο έμβρυο είναι αντιφατικές. Μια μικρή αύξηση του κινδύνου για γενετικά προβλήματα, γενικά και για ειδικά, έχει παρατηρηθεί σε ορισμένες μελέτες (Acs et al, 2005). Μια πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων, έδειξε ότι οι μητέρες των νηπίων με οποιοδήποτε τύπο γεννητικού προβλήματος, ήταν ελαφρώς πιθανότερο να είχαν εκτεθεί στον ιό της γρίπης κατά τη διάρκεια των αρχικών σταδίων της εγκυμοσύνης τους, από τις μητέρες των παιδιών μαρτύρων (adjusted odds ratio 1.4, 95% CI 1.3–1.6) Ο κίνδυνος που συνδέεται με τη γρίπη, ήταν μειωμένος για τις γυναίκες που είχαν λάβει αντιπυρετικά φάρμακα και για εκείνες που είχαν λάβει φολικό οξύ πριν και κατά τη διάρκεια των αρχικών σταδίων της εγκυμοσύνης (Acs et al, 2005). Συσχετίσεις μεταξύ της λοίμωξης της μητέρας από τον ιό της γρίπης κατά τη διάρκεια μιας πανδημίας ή και εποχικής γρίπης, και της εμφάνισης λευχαιμίας (Kwan et al, 2007), σχιζοφρένειας (Ebert et al, 2005), και Parkinson (Takahasi et al, 2001) στο παιδί έχουν προταθεί από διάφορες μελέτες. Ακόμα κι αν ο ιός της γρίπης δεν έχει μια άμεση επίδραση στο έμβρυο, ο πυρετός που συνοδεύει συχνά τη λοίμωξη από τον ιό της γρίπης μπορεί να επιφέρει δυσμενή αποτελέσματα. Επιδημιολογικές μελέτες που έχουν γίνει στα ζώα και στον άνθρωπο, δείχνουν ότι η υπερθερμία συνδέεται με έναν αυξανόμενο κίνδυνο για τις δυσμενείς εκβάσεις (Edwards et al, 2006), ειδικά στην ανάπτυξη του νευρικού σωλήνα (Morretti et al, 2006). Οι παράγοντες που πιθανώς να μειώνουν αυτόν τον κίνδυνο περιλαμβάνουν την μικρή διάρκεια πυρετού (Suarez et al, 2004), τη χρήση αντιπυρετικών φαρμάκων (Shaw et al, 1998), και τη χρήση συμπληρωμάτων που περιέχουν φολικό οξύ (Botto et al, 2002)

Περισσότερη μελέτη απαιτείται για γίνουν κατανοητοί οι κίνδυνοι που διατρέχει το έμβρυο από μια επικείμενη λοίμωξη της μητέρας από τον ιό της γρίπης. Εντούτοις, τα στοιχεία από τις προηγούμενες πανδημίες, αν και είναι περιορισμένα, προτείνουν ότι η αποβολή και ο πρόωρος τοκετός θα μπορούσαν να είναι σημαντικά ζητήματα κατά τη διάρκεια μιας μελλοντικής πανδημίας γρίπης. Οι πληροφορίες για την εποχιακή γρίπη δείχνουν ότι λοίμωξη από τον ιό ή η υπερθερμία που συχνά συνοδεύει τη λοίμωξη μπορούν επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο για ορισμένα γεννητικά προβλήματα (Sonja et al, 2008)

Όλοι οι παραπάνω λόγοι, συνιστούν στο γιατί οι εγκυμονούσες γυναίκες θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και να αντιμετωπίζονται σαν ομάδα υψηλού κινδύνου σε ένα ξέσπασμα πανδημίας γρίπης ή ακόμα και κατά την εποχιακή γρίπη. (Sonja et al, 2008)

### 1.2.3 Εμβολιασμός της γρίπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Η ανάγκη για προστασία από τον ιό της γρίπης, των γυναικών που βρίσκονται στο 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους, είναι επιτακτική. Στις ΗΠΑ, η Συμβουλευτική Επιτροπή για Πρακτικές Ανοσοποίησης του CDC, (Advisory Committee of immunization Practices of the Centers for Disease Control and Prevention), συστήνει να εμβολιάζονται όλες οι γυναίκες που εγκυμονούν κατά της διάρκεια εποχής έξαρσης της γρίπης με εμβόλιο κατά του ιού , που περιέχει αδρανοποιημένα στελέχη. Το 2004 η αρχική διατύπωση του CDC για εμβολιασμό κατά το 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης ενισχύεται και προτείνεται εμβολιασμός της εγκύου σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή της κυοφορίας. (Harper CA, 2004) (ACOG, 2004)

Ανησυχητικό είναι το φαινόμενο ότι σε ορισμένα μέρη, (και ανάμεσα σε αυτά είναι και η Ελλάδα) μεγάλο ποσοστό μαιευτήρων- γυναικολόγων δε συστήνουν εμβόλια ή δεν κάνουν συστηματική καταγραφή του ιστορικού εμβολιασμών και λοιμώξεων. Με τον τρόπο αυτό χάνονται σημαντικές ευκαιρίες πρόληψης της λοίμωξης για τη μητέρα και το νεογνό. (Schrag et al, 2003)

## 2. Μεθοδολογία

### 2.1 Σχεδιασμός μελέτης Ρέα

Η μελέτη μητέρας-παιδιού στην Κρήτη είναι μία προοπτική μελέτη με σκοπό να μελετήσει τις επιδράσεις περιβαντολογικών διατροφικών, βιολογικών και ψυχοκοινωνικών εκθέσεων κατά την προγεννητική και μεταγεννητική περίοδο στην επίπτωση χρόνιων νοσημάτων και στην ανάπτυξη του βεφους και του παιδιού. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, προσεγγίστηκαν όλες οι έγκυες γυναίκες (Ελληνίδες και αλλοδαπές) κάτοικοι του νομού Ηρακλείου, καθώς και τα παιδιά τους, κατά τη διάρκεια ενός έτους (περίπου 3500, αναμενόμενο ποσοστό συμμετοχής 70%) ξεκινώντας τον Φεβρουάριο του 2007. Η μελέτη συμπεριλαμβάνει ζεύγη μητέρας-παιδιού για τα οποία ο τοκετός πραγματοποιήθηκε στο νομό Ηρακλείου, σε ένα από τα δημόσια νοσοκομεία (ΠΑΓΝΗ-ΒΓΝΗ) ή σε μία από τις 2 μεγαλύτερες ιδιωτικές μαιευτικές κλινικές (Μητέρα-Ασκληπιείο). Το πλάνο συνάντησης με τις εγκυμονούσες περιλάμβανε την δωδέκατη εβδομάδα κύησης, την τριακοστή εβδομάδα κύησης και τον τοκετό. Για την παρακολούθηση των παιδιών θα ακολουθήσει μια επαφή με αυτά στους δώδεκα μήνες ζωής τους και τηλεφωνική συνέντευξη στους 6 μήνες. Η συλλογή στοιχείων θα διήρκησε από τον Ιανουάριο/Φεβρουάριο του 2007 έως και τον Ιούνιο του 2008.

#### 2.1.1 Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη

Τα κριτήρια εισαγωγής για τις εγκυμονούσες μητέρες στη μελέτη ήταν:

- 1) Τόπος διαμονής τους να είναι ο νομός Ηρακλείου,
- 2) Ηλικία τους να είναι μεγαλύτερη από 16 έτη,
- 3) Να πραγματοποιούν την πρώτη επίσκεψή τους στο γυναικολόγο μετά τη διαπίστωση της εγκυμοσύνης (κύηση 9-13 εβδομάδων) σε ένα από τα 4 νοσοκομεία της πόλης του Ηρακλείου (μη απόλυτο κριτήριο καθώς θα συλλεχθούν στοιχεία -αν και όχι πλήρη- και για γυναίκες που θα έρθουν σε επαφή με τις υπηρεσίες υγείας σε πιο προχωρημένη φάση της εγκυμοσύνης).
- 4) Να γνωρίζουν την ελληνική γλώσσα και να μπορούν να επικοινωνήσουν σε αυτή.

Τέσσερις καταστάσεις είναι πιθανό να συμβάλουν σε ένα δυνητικό σφάλμα επιλογής.

Πρώτον, οι γυναίκες οι οποίες θα συμπεριληφθούν στην μελέτη, αρχικά, και μετά θα επιλέξουν να τερματίσουν την κύηση τους ή θα έχουν αυτόματη αποβολή. Οι γυναίκες αυτές θα συμπεριληφθούν στη μελέτη, αλλά αναγκαστικά θα συμπεριληφθούν μόνο σε αναλύσεις που αναφέρονται σε παράγοντες σχετιζόμενους με αποβολή ή με πρώιμους τοκετούς.

Δεύτερον, ορισμένες γυναίκες μπορεί να μην επιθυμούν να συμμετάσχουν στην μελέτη. Βασικά κοινωνικό-δημογραφικά στοιχεία θα συλλεχθούν και για αυτές τις γυναίκες για να εκτιμηθεί εάν η μη συμμετοχή είναι τυχαία ή εάν σχετίζεται με συγκεκριμένους παράγοντες.

Τρίτον, ορισμένες γυναίκες μπορεί να μην επιθυμούν παρακολούθηση και συμμετοχή στην μελέτη μετά τον τοκετό. Αυτές οι γυναίκες θα συμπεριληφθούν μόνο σε αναλύσεις που περιορίζονται στην εμβρυϊκή ζωή και την περιγεννητική περίοδο, και τέταρτον, ορισμένες γυναίκες μπορεί να μη δύνανται να παρακολουθηθούν μετά την είσοδο τους στην μελέτη, από φυσικά αίτια, όπως για παράδειγμα θάνατος ή μετανάστευση

### 2.1.2 Συλλογή στοιχείων Μελέτης Ρέα

Η πρώτη επαφή έγινε στον 3ο μήνα εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια του πρώτου μεγάλου υπέρηχου και στη συνέχεια ακολούθησαν επαφές στον 6ο μήνα και στον τοκετό. Θα πραγματοποιηθούν επαφές στο 1ο μήνα (μητέρα), 6ο μήνα (μητέρα), 1ος χρόνος (μητέρα και παιδί). Εάν υπάρξει χρηματοδότηση τα παιδιά θα παρακολουθηθούν τουλάχιστον μέχρι την εφηβεία. Τα κύρια προβλήματα υγείας που εξετάζονται στη μελέτη είναι τα αναπαραγωγικά προβλήματα (ενδομήτριος ανάπτυξη και προωρότητα), αλλεργίες και άσθμα, βρεφική και παιδική νευροανάπτυξη και συμπεριφορά, παιδική ανάπτυξη (ξεκινώντας από την ενδομήτρια ανάπτυξη) και παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, λοιμώξεις, λειτουργία του θυρεοειδούς και θυρεοειδικές παθήσεις, και η κατάθλιψη λεχώνων. Συμπληρώνονται εκτεταμένα ερωτηματολόγια που καλύπτουν διατροφή, επαγγελματικές και περιβαλλοντικές εκθέσεις (φυτοφάρμακα, εσωτερικό περιβάλλον, ατμοσφαιρική ρύπανση, ρύπους στο νερό, νέους χημικούς ρύπους κλπ), τρόπο ζωής (κάπνισμα, παθητικό κάπνισμα, φάρμακα κλπ), κοινωνικό-οικονομικούς παράγοντες, ψυχολογικούς παράγοντες. Συλλέχθηκαν δείγματα αίματος και ούρων από την μητέρα και από τον ομφάλιο λώρο. Συλλέγονται στοιχεία από τα υπερηχογραφήματα (12η και 30η βδομάδα) και κλινικά στοιχεία από την εγκυμοσύνη και τοκετό. Έγινε κλινική

εξέταση του παιδιού στο 1ο έτος. Αναλύθηκαν διάφοροι βιοχημικοί παράμετροι (πχ τριγλυκερίδια), εξωγενείς ουσίες ή οι μεταβολίτες τους, βιολογικοί δείκτες γενετοξικότητας (πχ. Μικροπυρεπείς, Κόμετ τεστ), και γενετικοί πολυμορφισμοί.

## 2.2 Στόχοι της παρούσας μελέτης

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να γίνει εκτίμηση της επίπτωσης της γρίπης, στις γυναίκες του νομού Ηρακλείου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους.

Επιμέρους στόχοι ήταν :

- Να εκτιμηθεί η πιθανή συσχέτιση εμφάνισης της γρίπης, με διάφορους κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες
- Να εκτιμηθεί η εμβολιαστική κάλυψη (ποσοστό) των εγκύων του νομού Ηρακλείου για την γρίπη.
- Να εξετασθεί η δυνατότητα λήψης και ταυτοποίησης του ιού της γρίπης με στοματοφαρυγγικά επιχρίσματα. (πιλοτική μελέτη)

### 2.2.1 Ορισμοί κρούσματος γρίπης

Χρησιμοποιήθηκαν δυο ορισμοί κρούσματος για τη γρίπη.

1. Κρούσμα αυτοαναφερόμενης γρίπης : Η έγκυος συμμετέχουσα στη μελέτη που ανέφερε εμφάνιση “γρίπης, κρυώματος ή ίωσης” κατά τη διάρκεια 1<sup>ου</sup> ή 2ου τριμήνου. (Η σχετική πληροφορία δε συλλέχθηκε για το 3<sup>ο</sup> τρίμηνο).
2. Κρούσμα πιθανής γρίπης: Η έγκυος συμμετέχουσα στη μελέτη που ανέφερε εμφάνιση πυρετού (θερμοκρασία>37.5) και 2 από τα παρακάτω συμπτώματα : βήχα, πονόλαιμο, συνάχι, πόνους στους μυς ή στα κόκαλα (μυαλγίες, αρθραλγίες), έντονο πονοκέφαλο, αίσθημα έντονης κούρασης ή ρίγος κατά τη διάρκεια του 1ου,2<sup>ου</sup> ή 3ου τριμήνου κύησης.

### 2.2.2 Συλλογή δεδομένων για τη γρίπη

Η συλλογή δεδομένων για την γρίπη χωρίστηκε σε δύο στάδια.

#### 2.2.2.α Ερωτηματολόγια

Αποτελεί μέρος των ερωτηματολογίων που χρησιμοποιήθηκαν για τους γενικούς και ειδικούς σκοπούς της μελέτης Ρέα. Οι γυναίκες που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου, απαντούσαν σε δομημένο ερωτηματολόγιο με τη βοήθεια εκπαιδευμένων μαιών-



συνεντευκτριών κατά την 12η βδομάδα της εγκυμοσύνης τους, (κατά τη διάρκεια του πρώτου μεγάλου υπερηχογραφήματος-1ο τρίμηνο εγκυμοσύνης), την 30η εβδομάδα (2ο τρίμηνο εγκυμοσύνης) και κατά τον τοκετό (3ο τρίμηνο εγκυμοσύνης) Τα ερωτηματολόγια αποτελούνταν από 7 ενότητες : 1. βασικά δημογραφικά και κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά του δείγματος, 2. ιστορικό παρούσας εγκυμοσύνης, 3. ιστορικό προηγούμενων εγκυμοσυνών, 4. ιατρικό ιστορικό, 5. περιβαλλοντολογικά, 6. συνήθειες/τρόπος ζωής, 7. διατροφή.

Η συλλογή των δεδομένων για την παρούσα μελέτη έδωσε έμφαση σε ερωτήσεις που αφορούν βασικά δημογραφικά και κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά του δείγματος όπως : ηλικία, καταγωγή, τόπος διαμονής, οικογενειακή κατάσταση, εκπαίδευση, εργασιακή κατάσταση, αριθμό ατόμων που κατοικούν στο σπίτι με τη γυναίκα, ερωτήσεις για εμφάνιση πυρετού και γρίπης κατά τη διάρκεια του κάθε τριμήνου εγκυμοσύνης της και παράλληλης εμφάνισης συνοδών συμπτωμάτων, ύπαρξη γρίπης στην οικογένεια, ύπαρξη παθήσεων υψηλού κινδύνου (άσθμα, σακχαρώδης διαβήτης), εμβολιασμούς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και τέλος καπνιστικές συνήθειες της εγκύου και του περιβάλλον χώρου της (παθητική έκθεση στο κάπνισμα).

#### **2.2.2.β Συλλογή φαρυγγικών επιχρισμάτων (πιλοτική μελέτη)**

Κατά τη διάρκεια εισόδου των γυναικών στη μελέτη, οι έγκυες ενημερώνονταν για τη λήψη φαρυγγικού επιχρίσματος (σε περίπτωση πυρετού) και χορηγήθηκε μαζί με το γενικό έντυπο της μελέτης και ένα δίπτυχο που εξηγούσε τη διαδικασία λήψης δειγμάτων. Παράλληλα ενημερώθηκε και ο μαιευτήρας. Η συμμετέχουσα στη μελέτη έγκυος που θα εμφάνιζε πυρετό (πάνω από 37,5 °C) θα ενημέρωνε, μέσω μηνύματος (SMS) ή του τηλεφώνου, το κέντρο της μελέτης το ταχύτερο δυνατό. Ο υπεύθυνος για τη συλλογή των δειγμάτων επικοινωνούσε με την ασθενή εντός της ίδιας ημέρας, ενώ παράλληλα συμπληρωνόντων και το ΜΕΡΟΣ Α του ειδικού ερωτηματολογίου που αφορά στα μόνο αν τηρούνταν τα ακόλουθα δύο κριτήρια: Η ασθενής παρουσίαζε: 1. πυρετό (πάνω από 37,5 °C) και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα : μυαλγίες-αρθραλγίες (πόνους στους μυς ή στα κόκαλα), βήχα, πονόλαιμο, συνάχι, έντονο πονοκέφαλο, ρίγος, αδυναμία-καταβολή (έντονο αίσθημα κούρασης). 2. Ο πυρετός άρχισε εντός των προηγούμενων 7 ημερών. (Ο ιός απεκκρίνεται από το ανώτερο αναπνευστικό και μπορεί να απομονωθεί λίγες ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, για αυτό είναι καλύτερα το δείγμα να ληφθεί μέσα στις πρώτες 48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων). Στη περίπτωση που η γυναίκα πληρούσε τα κριτήρια, πραγματοποιούνταν η επίσκεψη στο σπίτι για τη λήψη δείγματος. Κατά τη επίσκεψη στο σπίτι, ο υπεύθυνος συμπλήρωνε ένα σύντομο ερωτηματολόγιο (ΜΕΡΟΣ

Β) σχετικό με την ύπαρξη ή όχι γρίπης σε άλλο μέλος της οικογένειας και εμβολιαστικής κάλυψης της γυναίκας κατά της γρίπης. Η λήψη του φαρυγγικού επιχρίσματος γινόταν με πλαστικό βαμβακοφόρο σπειρό από την οπισθοφαρυγγική κοιλότητα, με τη βοήθεια γλωσσοπίεστρου. Στη συνέχεια, ο βαμβακοφόρος σπειρός βυθίζονταν στο σωληνάριο που περιέχει το υλικό μεταφοράς ιών (GLY-medium), και τοποθετούνταν σε ειδικό ψυγείακι μεταφοράς βιολογικών δειγμάτων. Η αποστολή γίνονταν εντός της ίδιας ημέρας με εταιρία κουριερ, στο Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, Τομέας Δημόσιας Υγείας, Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Γρίπης Ν. Ελλάδος, όπου εξετάζονταν τα δείγματα με Real Time PCR για τον ιό της γρίπης. Τα αποτελέσματα αποστέλλονταν ηλεκτρονικά στο κέντρο της μελέτης.

### 2.2.3 Στατιστική ανάλυση

Έγινε επιλογή μεταβλητών και συγκέντρωση δεδομένων από την κεντρική βάση δεδομένων της μελέτης Ρέα. Η επεξεργασία των δεδομένων έγινε στο στατιστικό πακέτο STATA ((Stata Corporation, Texas, USA, version 10.0). Για την επιβεβαίωση της εγκυρότητας των δεδομένων πριν από την ανάλυση, πραγματοποιήθηκαν πολλαπλοί έλεγχοι με σκοπό την ανεύρεση και διόρθωση τυχών λογικών ανακολουθιών (consistency and range checks). Υπολογίστηκαν επίσης τα αντίστοιχα διαστήματα αξιοπιστίας κατά 95% (95% confidence intervals).

Ο μεταβλητές οργανώθηκαν σε ποσοτικές και ποιοτικές. Ακολούθησε περιγραφική ανάλυση και τα αποτελέσματα οργανώθηκαν σε μορφή πινάκων. Για τα ποσοτικά δεδομένα, υπολογίστηκαν στατιστικά μέτρα, όπως συχνότητα, ποσοστά, αριθμητικός μέσος (mean), τυπική απόκλιση (SD) ή διάμεσος και εύρος τιμών (range). Για τις ποιοτικές μεταβλητές, εφαρμόστηκε ο έλεγχος  $\chi^2$  (Pearson's  $\chi^2$ ), και υπολογίστηκαν οι σχετικοί κίνδυνοι RR (risk ratio) και τα αντίστοιχα διαστήματα αξιοπιστίας τους για την ανίχνευση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των εκθέσεων και του αποτελέσματος.

Για την ανέβρεση ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου για την γρίπη, αναπτύχθηκαν μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης με το λογισμικό πακέτο STATA (version 10, STATA Corporation, Texas). Στα αρχικά μοντέλα συμπεριλήφθηκαν οι μεταβλητές ηλικία, καταγωγή, τόπος διαμονής και οι μεταβλητές που είχαν βρεθεί στατιστικά σημαντικές ( $p < 0,05$ ) ή αυτές με  $RR > 1,5$  στην μονοπαραγοντική ανάλυση. Για

την απλοποίηση των μοντέλων (αφαίρεση μεταβλητών) χρησιμοποιήθηκε το likelihood ratio test (LR) με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας το 0,05 ( $p < 0,05$ ).

#### 2.2.4 Ηθικά ζητήματα

Η συμμετοχή των μητέρων έγινε ακολουθώντας όλα τα εχέγγυα προστασίας των ατομικών πληροφοριών κάθε ατόμου και μόνο μετά την υπογραφή έντυπου συγκατάθεσης. Η μελέτη έλαβε έγκριση από την επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου και των συνεργαζόμενων νοσοκομείων.

### 3. Αποτελέσματα

#### 3.1 Γενικές πληροφορίες

Το δείγμα της παρούσας μελέτης, αποτελούν 1416 γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη Μητέρας-Παιδιού στην Κρήτη, κατά το χρονικό διάστημα 21/02/2007 έως 20/02/2008. 1359 γυναίκες έχουν συμπληρώσει το ερωτηματολόγιο του 1ου τριμήνου, 739 γυναίκες έχουν συμπληρώσει το ερωτηματολόγιο του 2ου τριμήνου και 635 γυναίκες, το ερωτηματολόγιο του 3ου τριμήνου (τοκετού).

#### 3.2 Βασικά χαρακτηριστικά δείγματος

Το ερωτηματολόγιο του 1ου τριμήνου έχουν συμπληρώσει 1359 γυναίκες. Η μέση ηλικία αυτών είναι 29,3 ( $\pm 5,1$ ) έτη, με εύρος από 16 έως 46 έτη και με την πλειοψηφία (65,4 %) να κυμαίνεται από 26 έως 35 ετών.

Σχεδόν το 90% του δείγματος (N=1173) αποτελείται από Ελληνίδες, ενώ το οι Αλβανίδες αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό από τις αλλοδαπές (50,7%). Το 77% του δείγματος είναι αστικός πληθυσμός (κάτοικοι της πόλης του Ηρακλείου) ενώ το υπόλοιπο ποσοστό κατοικούν στην ευρύτερη περιοχή του νομού. Η πλειοψηφία των γυναικών (N=1087, 84%) δηλώνουν παντρεμένες ή αρραβωνιασμένες, ενώ ένα 13,5% (N=183) είναι ανύπαντρες. Ως προς την εκπαίδευση, το 34% των γυναικών έχουν λάβει ανώτατη εκπαίδευση (ΑΕΙ-ΤΕΙ), το 60% του έχουν συμπληρώσει την υποχρεωτική εκπαίδευση και μόλις ένα 9% (N=118) δεν έχουν τελειώσει το δημοτικό. Οι εργαζόμενες γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους κυμαίνονται στα ίδια ποσοστά (48,2%) με αυτές που είτε έχουν διακόψει την εργασία τους αυτή τη χρονική περίοδο είτε απλά δεν δουλεύουν καθόλου από πριν. Από τις γυναίκες του δείγματος, το 60,4% αναφέρει ότι μένει σε σπίτι με τουλάχιστον άλλα 2 άτομα.

Τα βασικά χαρακτηριστικά του δείγματος στο 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> τρίμηνο δεν διέφεραν σημαντικά από αυτά που παρουσιάστηκαν πιο πάνω. (πίνακας 1)

Πίνακας 1. Συγκεντρωτικός πίνακας βασικών χαρακτηριστικών δείγματος

Βασικά χαρακτηριστικά δείγματος	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο		2 <sup>ο</sup> τρίμηνο		3 <sup>ο</sup> τρίμηνο	
	N (%)	Μέση τιμή (±ΣΑ)*	N (%)	Μέση τιμή (±ΣΑ)	N (%)	Μέση τιμή (±ΣΑ)
Ηλικία μητέρας(έτη)		29,27(±5,1)		29,7 (±5,0)		29,5 (±5,14)
<26 ετών	296 (23,4)		141 (20,7)		129 (22,0)	
26-35 ετών	828 (65,4)		455 (66,9)		385 (65,6)	
36-46 ετών	143 (11,3)		84 (12,4)		73 (12,4)	
Χώρα καταγωγής						
Ελλάδα	1173 (89,6)		642 (90,2)		555 (89,8)	
Αλβανία	69 (5,3)		36 (5,1)		33 (5,3)	
Βουλγαρία	17 (1,3)		9 (1,2)		9 (1,5)	
Ρουμανία	18 (1,4)		9 (1,2)		5 (0,9)	
Άλλες	32 (3,0)		13 (1,8)		16 (2,6)	
Τόπος διαμονής						
Ηράκλειο	959 (76,84)		516 (78,1)		414 (75,7)	
Περίχωρα νομού	289 (23,16)		145 (21,9)		133 (24,3)	
Οικογενειακή κατάσταση						
Παντρεμένες/ αρραβωνιασμένες	1087 (83,9)		585 (83,0)		515 (84,0)	
Ανύπαντρες	183 (13,5)		106 (15,0)		91 (14,9)	
Διαζευγμένες/ χήρες	21 (1,6)		14 (2,0)		7 (1,1)	
Εκπαίδευση						
Λιγότερο από δημοτικό	118 (9,0)		61 (8,7)		57 (9,3)	
Γυμνάσιο – Λύκειο	739 (56,9)		394 (56,1)		350 (57,2)	
Πανεπιστήμιο - ΤΕΙ	442 (34,0)		248 (35,5)		205 (33,5)	
Βασική εκπαίδευση	857 (66,0)		455 (64,7)		407 (66,5)	
Ανώτατη εκπαίδευση	442 (34,0)		248 (35,3)		205(33,5)	
Αριθμός ατόμων που κατοικούν στο σπίτι						
1-2 άτομα	503 (39,8)		270 (39,4)		223 (38,3)	
3-4 άτομα	663 (52,4)		368 (53,7)		316 (54,2)	
>5 άτομα	98 (7,7)		47 (6,9)		44 (7,55)	

### 3.3 Καπνιστικές συνήθειες

Όσον αφορά το κάπνισμα, 245 γυναίκες (25,6%) δήλωσαν ότι κάπνιζαν κατά τη διάρκεια του 1<sup>ου</sup> τριμήνου της εγκυμοσύνης τους με μέσο αριθμό τσιγάρων/ημέρα 12 (±9,4 τσιγάρα). Ένα σημαντικό όμως ποσοστό (92,7 %) δήλωσε ότι μείωσε ή προσπάθησε να κόψει το κάπνισμα μόλις έμαθε για την εγκυμοσύνη. Το υπόλοιπο 7,3 % δεν έχει αλλάξει καθόλου τις καπνιστικές του συνήθειες σε σχέση με αυτές πριν την εγκυμοσύνη. Όσον αφορά την παθητική έκθεση των εγκύων στο κάπνισμα, 57% (N=732) δηλώνει πως κάποιος άλλος καπνίζει μέσα στο σπίτι, ενώ ένα 25,7% εκτίθεται στον καπνό του τσιγάρου κατά τη διάρκεια της δουλειάς της.

**Πίνακας 2. Καπνιστικές συνήθειες στο 1ο τρίμηνο εγκυμοσύνης.**

Κάπνισμα στο 1 <sup>ο</sup> τρίμηνο	N(%)	Μέση τιμή (±ΣΑ)
Κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	245 (25,6)	
Καπνιστικές συνήθειες		
Κάπνισμα όπως πριν την εγκυμοσύνη	23 (7,3)	
Μείωση / προσπάθεια να το κόψουν	294 (92,7)	
Αριθμός τσιγάρων / ημέρα		12,06 (±9,4)
1-5 τσιγάρα	91 (33,3)	
6-12 τσιγάρα	82 (30,0)	
13-40 τσιγάρα	100 (36,6)	
Παθητική έκθεση στο κάπνισμα (σπίτι)	732 (57,0)	
Παθητική έκθεση στο κάπνισμα (δουλειά)	328 (25,7)	

Όσον αφορά τις καπνιστικές συνήθειες, 115 γυναίκες (15%) συνεχίζουν να καπνίζουν και στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους, με μέσο αριθμό τσιγάρων 7,7 (±5,7). Όσον αφορά την παθητική έκθεση των εγκύων στο κάπνισμα, το 50% (N=374) έρχονται σε επαφή με το καπνό τσιγάρου μέσα στο σπίτι τους, ενώ ένα 18,3% εκτίθεται στον καπνό του τσιγάρου κατά τη διάρκεια της δουλειάς.

**Πίνακας 3. Καπνιστικές συνήθειες στο 2ο τρίμηνο εγκυμοσύνης**

Κάπνισμα στο 2 <sup>ο</sup> τρίμηνο	N(%)	Μέση τιμή (±ΣΑ)
Κάπνισμα κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριών μηνών	112 (15,2)	
Αριθμός τσιγάρων / ημέρα		7,7 (±5,7)
1-6 τσιγάρα	63 (58,3)	
7-25 τσιγάρα	45 (41,7)	
Παθητική έκθεση στο κάπνισμα (σπίτι)	374 (50,6)	
Παθητική έκθεση στο κάπνισμα (δουλειά)	134 (18,3)	

### 3.4 Χαρακτηριστικά γρίπης

Στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο το 6,4% (N=82) των γυναικών παρουσίασε έστω και μια φορά πυρετό με μέση θερμοκρασία 38,3 ( $\pm 0,5$ ) °C και μέση χρονική διάρκεια 2,3 ( $\pm 1,8$  εύρος 1-10) μέρες. Στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο η συχνότητα εμφάνισης πυρετού ήταν στο 5% των γυναικών με μέση θερμοκρασία 38,3 ( $\pm 0,6$ ) °C και διάρκεια 1,6 ( $\pm 0,8$ ) μέρες, ενώ στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο μόλις 3% των γυναικών ανέφερε πυρετό. (μέση θερμοκρασία 38,2 ( $\pm 0,5$ ) °C και μέση διάρκεια 2 ( $\pm 1,2$ ) μέρες).

Στην ερώτηση «Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών εμφανίσατε γρίπη, κρύωμα ή ίωση;» για το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο θετικά απάντησαν 296 γυναίκες (23,4%), ενώ για το 2<sup>ο</sup> τρίμηνο απάντησαν ναι 124 γυναίκες (22%). Μέση εβδομάδα εμφάνισης της γρίπης στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο είναι η 9<sup>η</sup> ( $\pm 5$  εβδ.) με μέση διάρκεια 5,4 ( $\pm 3,5$ ) μέρες, ενώ στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο η 26<sup>η</sup> εβδομάδα ( $\pm 7$  εβδ.).

Λαμβάνοντας υπόψη το δεύτερο ορισμό έκθεσης, (που ορίσαμε ως την εμφάνιση πυρετού (θερμοκρασία >37,5 °C) και την παρουσία τουλάχιστον δύο από τα συνωδά συμπτώματα) τα ποσοστά εμφάνισης γρίπης μειώνονται σε 4,8% (N=61) και 2,3% (N=17) για το 1<sup>ο</sup> και 2<sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης αντίστοιχα, ενώ για το τρίτο διαμορφώνονται στο 1,3% (N=8).

**Πίνακας 4. Επίπτωση της γρίπης κατά τη διάρκεια των τριών τριμήνων εγκυμοσύνης.**

Επίπτωση			
Εμφάνιση γρίπης	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο	2 <sup>ο</sup> τρίμηνο	3 <sup>ο</sup> τρίμηνο
(αυτοαναφορά)	23,4% (296/1359 )	21,95% (124/739 )	-
(ορισμός κρούσματος)	4,8% (61/ 1359)	2,3% (17/ 739)	1,3% (8/635 )

Η συχνότητα εμφάνισης των συνοδών συμπτωμάτων ποικίλει σε κάθε τρίμηνο εγκυμοσύνης. (βλ. συγκεντρωτικό πίνακα γρίπης)

Ένα σημαντικό ποσοστό γυναικών 33,5% (N=415) δήλωσε πως από την αρχή της εγκυμοσύνης τους έως την ημέρα της συνέντευξης, κάποιο μέλος της οικογένειάς τους (όπως ο σύζυγος ή τα παιδιά) εμφάνισαν γρίπη, κρύωμα ή ίωση. Το ποσοστό εμφάνισης γρίπης στην οικογένεια των γυναικών γίνεται 34,5% στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης και 16% στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο.

Πίνακας 5. Συγκεντρωτικός πίνακας χαρακτηριστικών γρίπης

Χαρακτηριστικά γρίπης	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο		2 <sup>ο</sup> τρίμηνο		3 <sup>ο</sup> τρίμηνο	
	N (%)	Mean (±SD)	N (%)	Mean (±SD)	N (%)	Mean (±SD)
Εμφάνιση πυρετού	82 (6,4)		28 (4,96)		13 (2,9)	
Θερμοκρασία (°C)		38,3 (±0,5)		38,3 (±0,6)		38,2 (±0,5)
Διάρκεια πυρετού (μέρες)		2,32 (±1,8)		1,57 (±0,8)		2,08 (±1,2)
Εμφάνιση γρίπης (αυτοαναφορά)	296 (23,4)		124(21,95)		-	
Εμφάνιση γρίπης (ορισμός κρούσματος)	61 (4,8)		17 (2,3)		8 (1,3)	
Εβδομάδα εμφάνισης γρίπης		9,38 (±5,1)		26,6 (±7,2)		26,6 (±7,2)
Διάρκεια γρίπης (μέρες)		5,4 (±3,5)		6,18 (±5,1)		6,18 (±5,1)
Συμπτώματα						
Βήχας	36 (44,5)		20 (58,8)		5 (38,5)	
Πονόλαιμος	32 (40,0)		15 (45,5)		2 (15,4)	
Συνάχι	30 (37,0)		17 (51,5)		2 (16,7)	
Μυαλγίες, αρθραλγίες	33 (40,7)		20 (62,5)		7 (53,7)	
Έντονος πονοκέφαλος	46 (56,8)		11 (34,4)		4 (30,8)	
Αίσθημα έντονης κούρασης	35 (56,3)		13 (40,6)		6 (46,2)	
Ρίγος	43 (53,1)		15 (48,5)		5 (38,5)	
Εμφάνιση γρίπης στην οικογένεια	415(33,5)		194 (34,5)		69 (15,8)	

### 3.5 Εμβολιαστική κάλυψη

Μόλις 16 γυναίκες (1,2%) κατά το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο κύησης και 11 (2%) κατά το 2<sup>ο</sup> τρίμηνο έλαβαν το εμβόλιο κατά του ιού της γρίπης. Ενώ 22 γυναίκες και 3 αντίστοιχα έλαβαν άλλου είδους εμβολιασμό το ίδιο χρονικό διάστημα (ηπατίτιδας, αντιτετανικό, MMR, ερυθράς). Δεν συλλέχθηκαν αντίστοιχα δεδομένα για το 3<sup>ο</sup> τρίμηνο.

Πίνακας 6. Εμβολιαστική κάλυψη γυναικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους.

Εμβολιαστική κάλυψη			
	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο	2 <sup>ο</sup> τρίμηνο	3 <sup>ο</sup> τρίμηνο
<b>Εμβόλιο γρίπης</b>	16 (1,2 %)	11 (1,9 %)	-
<b>Άλλο εμβόλιο</b>	22 (1,8 %)	3 (0,5 %)	-



### 3.6 Παθήσεις υψηλού κινδύνου

Στο 1ο τρίμηνο 40 γυναίκες (3,2%) είχαν διαγνωσμένο άσθμα, ενώ 47 (3,6%) είχαν παρουσιάσει κρίση άσθματος τους τελευταίους 12 μήνες. Στο 2ο τρίμηνο τα αντίστοιχα ποσοστά γυναικών ήταν : 24 γυναίκες (3,6%) με διαγνωσμένο άσθμα και 6 γυναίκες παρουσίασαν κρίση άσθματος. Στις καταστάσεις υψηλού κινδύνου συμπεριλαμβάνονται και οι γυναίκες με χρόνια διαβήτη και αποτελούσαν το 2% του δείγματος και γυναίκες που παρουσίασαν υψηλές τιμές γλυκόζης σχετιζόμενες με την εγκυμοσύνη (διαβήτης εγκυμοσύνης), το 4% του δείγματος μας.

Πίνακας 7. Επιπολασμός παθήσεων υψηλού κινδύνου των γυναικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους.

Παθήσεις υψηλού κινδύνου			
	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο	2 <sup>ο</sup> τρίμηνο	3 <sup>ο</sup> τρίμηνο
<b>Άσθμα (διάγνωση γιατρού)</b>	40 (3,2 %)	24 (3,6 %)	-
<b>Άσθμα (κρίση άσθματος)</b>	47 (3,6 %)	6 (0,8 %)	-
<b>Διαβήτης</b>	25 (1,9 %)	15 (2,1 %)	
<b>Διαβήτης σχετιζόμενος με την εγκυμοσύνη</b>	53 (4,1%)	28 (3,9 %)	

### 3.7 Κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες

Οι μητέρες μεγαλύτερης ηλικίας (>30 ετών) δεν εμφάνισαν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοαναφερόμενης γρίπης κατά τη διάρκεια του 1<sup>ου</sup> ή 2<sup>ου</sup> τριμήνου σε σχέση με τις νεότερες (<=30 ετών) (Πίνακας 8). Παρόμοια, ο κίνδυνος εμφάνισης αυτοαναφερόμενης γρίπης δε διέφερε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ανάλογα με τη χώρα καταγωγής ή τον τόπο διαμονής της συμμετέχουσας στη μελέτη. Όσον αφορά στα κρούσματα πιθανής γρίπης, ο κίνδυνος εμφάνισης πυρετού (συνοδευμένου από άλλα συμπτώματα, βλ. ορισμό κρούσματος πιθανής γρίπης) κατά τη διάρκεια του 1<sup>ου</sup> τριμήνου ήταν 60% μεγαλύτερος στις γυναίκες που κατοικούν στο Ηράκλειο σε σχέση με αυτές που κατοικούν στα περίχωρα του νομού. Αντίθετα, δε διαπιστώθηκε αύξηση του κινδύνου πιθανής γρίπης σε εγκύους μεγαλύτερης ηλικίας ή αλλοδαπές.

**Πίνακας 8. Κίνδυνος αυτοαναφερόμενης γρίπης σε εγκύους, σε σχέση με τα βασικά κοινωνικο-οικονομικά χαρακτηριστικά.**

	Χαρακτηριστικά	N (%)	RR	(95%CI)	P value
1 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Ηλικία μητέρας				
	>30 ετών	129 (22,0)	0,89	0,72-1,10	0,302
	<30 ετών	148 (24,5)	1		
	Χώρα καταγωγής				
	Ελληνίδες	262 (23,4)	1,00	0,72-1,40	0,990
	Αλλοδαπές	29 (23,3)	1		
2 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Τόπος διαμονής				
	Ηράκλειο	210 (23,2)	0,97	0,76-1,23	0,812
	Περίχωρα νομού	65 (23,8)	1		
	Ηλικία μητέρας				
	>30 ετών	65 (23,0)	1,18	0,84-1,65	0,325
	<30 ετών	46 (19,4)	1		
3 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Χώρα καταγωγής				
	Ελληνίδες	109 (22,1)	0,94	0,55-1,58	0,82
	Αλλοδαπές	12 (23,5)			
	Τόπος διαμονής				
	Ηράκλειο	85 (21,6)	1,08	0,71-1,64	0,712
	Περίχωρα νομού	22 (20,0)	1		
3 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	-	-	-	-	-

**Πίνακας 9. Κίνδυνος πιθανής γρίπης σε εγκύους σε σχέση με τα βασικά κοινωνικο-οικονομικά χαρακτηριστικά.**

	Χαρακτηριστικά	N (%)	RR	(95%CI)	P value
1 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Ηλικία μητέρας				
	>30 ετών	28 (4,4)	0,93	0,56-1,53	0,787
	<30 ετών	31 (4,8)	1		
	Χώρα καταγωγής				
	Ελληνίδες	52 (4,4)	0,86	0,39-1,85	0,704
	Αλλοδαπές	7 (5,1)	1		
1 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Τόπος διαμονής				
	Ηράκλειο	48 (5,0)	1,60	0,79-3,23	0,177
	Περίχωρα νομού	9 (3,1)	1		
2 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Ηλικία μητέρας				
	>30 ετών	6 (1,6)	0,58	0,21-1,62	0,298
	<30 ετών	9 (2,8)			
	Χώρα καταγωγής				
	Ελληνίδες	15 (2,3)	0,81	0,19-3,5	0,786
	Αλλοδαπές	2 (2,8)			
2 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Τόπος διαμονής				
	Ηράκλειο	12 (2,3)	1,12	0,32-3,92	0,85
2 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Περίχωρα νομού	3 (2,0)			
3 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	-	-	-	-	-

Η δουλειά κατά τη διάρκεια του 1<sup>ου</sup> τριμήνου εγκυμοσύνης και το υψηλό μορφωτικό επίπεδο, δεν φαίνεται να συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νόσησης των γυναικών από τον ιό της γρίπης. Σε αντίθεση με το 2<sup>ο</sup> τρίμηνο, όπου ο κίνδυνος εμφάνισης γρίπης αυξάνει όσο αυξάνει το μορφωτικό επίπεδο της γυναίκας (RR=1,48 95%CI 1,07-2,04, p=0,016) και όταν εξακολουθεί να εργάζεται στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο της εγκυμοσύνης της (RR=2,36 95%CI 1,09-5,12, p=0,059). Σημαντική συσχέτιση υπάρχει μεταξύ δουλειάς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και επιπέδου μόρφωσης ( $\chi^2=1,7$  95%CI 1,53-1,90 p<0,000). Ως βασική εκπαίδευση ορίστηκε η συμπλήρωση οποιαδήποτε βαθμίδας εκπαίδευσης έως και το λύκειο. Ως ανώτατη εκπαίδευση ορίστηκε η φοίτηση σε ανώτερη σχολή (ΚΑΤΕΕ/ΣΕΛΕΤΕ) ή πανεπιστημιακή (ΑΕΙ-ΤΕΙ)

**Πίνακας 10. Κίνδυνος αυτοαναφερόμενης γρίπης σε εγκύους, σε σχέση με τα βασικά κοινωνικό-οικονομικά χαρακτηριστικά.**

	Χαρακτηριστικά	N (%)	RR	(95%CI)	P value
1 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Ανώτατη εκπαίδευση	89 (21,4)	0,88	0,71-1,10	0,277
	Βασική εκπαίδευση	199 (24,6)	1		
2 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Δουλεύουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	140 (47,9)	1,00	0,82-1,23	0,941
	Δεν δουλεύουν	152 (52,1)	1		
3 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Ανώτατη εκπαίδευση	52 (27,5)	1,48	1,07-2,04	0,016
	Βασική εκπαίδευση	64 (18,5)	1		
3 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Συνεχίζουν να δουλεύουν	4 (50,0 )	2,36	1,09-5,12	0,059
	δεν δουλεύουν/ άδεια	26 (21,1)	1		
3 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	-	-	-	-	-

**Πίνακας 11. Κίνδυνος πιθανής γρίπης σε εγκύους, σε σχέση με τα βασικά κοινωνικό-οικονομικά χαρακτηριστικά.**

	Χαρακτηριστικά	N (%)	RR	(95%CI)	P value
1 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Ανώτατη εκπαίδευση	15 (33,9)	0,64	0,36-1,14	0,130
	Βασική εκπαίδευση	45 (52,5)	1		
2 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Δουλεύουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	28 (4,4)	0,93	0,57-1,54	0,806
	Δεν δουλεύουν	32 (4,7)	1		
2 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Ανώτατη εκπαίδευση	8 (3,2)	1,63	0,63-4,17	0,304
	Βασική εκπαίδευση	9 (1,9)			
3 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Συνεχίζουν να δουλεύουν	0	-	-	-
	δεν δουλεύουν/ άδεια	2			
3 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Ανώτατη εκπαίδευση	3 (1,5)	1,19	0,28-4,93	0,809
3 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Βασική εκπαίδευση	5 (1,2)	1		

### 3.8 Αριθμός ατόμων που κατοικούν στο σπίτι

Ο αριθμός ατόμων που κατοικούν σε ένα σπίτι/διαμέρισμα φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης πιθανής γρίπης κατά τη διάρκεια του 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> τριμήνου της εγκυμοσύνης. Ειδικότερα όταν στο ίδιο σπίτι κατοικούν περισσότερα από 5 άτομα, ο κίνδυνος είναι κατά 64% και 39% μεγαλύτερος (για το 1<sup>ο</sup> και 2<sup>ο</sup> τρίμηνο, αντίστοιχα) σε σχέση με αυτόν σε σπίτι 1-2 ατόμων. (Πίνακας ΧΧ). Παρόμοια, ο κίνδυνος αυτοαναφερόμενης γρίπης σε σπίτι >5 ατόμων βρέθηκε διπλάσιος και τετραπλάσιος για το 1<sup>ο</sup> και 2<sup>ο</sup> τρίμηνο, αντίστοιχα.

**Πίνακας 12. Κίνδυνος αυτοαναφερόμενης γρίπης σε εγκύους, σε σχέση με τον αριθμό ατόμων που κατοικούν στο ίδιο σπίτι/διαμέρισμα.**

	Αριθμός ατόμων που κατοικούν στο σπίτι	RR	(95%CI)	P value
1ο τρίμηνο εγκυμοσύνης	>5	1,64	1,19-2,27	0,003
	3-4 άτομα	1,06	0,84-1,32	0,594
	1-2 άτομα	1		
2 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	>5	1,39	0,77-2,50	0,599
	3-4 άτομα	1,09	0,78-1,53	0,261
	1-2 άτομα	1		
3 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	-	-	-	-

**Πίνακας 13. Κίνδυνος πιθανής γρίπης σε εγκύους, σε σχέση με τον αριθμό ατόμων που κατοικούν στο ίδιο σπίτι/διαμέρισμα.**

	Αριθμός ατόμων που κατοικούν στο σπίτι	RR	(95%CI)	P value
1ο τρίμηνο εγκυμοσύνης	>5 άτομα	0,91	0,27-3,03	0,065
	3-4 άτομα	1,69	0,96-2,96	0,872
	1-2 άτομα	1		
2 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	>5 άτομα	2,15	0,59-7,82	0,244
	3-4 άτομα	0,45	0,15-1,38	0,167
	1-2 άτομα	1		
3 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	>3 άτομα	4,29	0,53-34,6	0,134
	1-2 άτομα	1		

### 3.9 Εμφάνιση γρίπης στην οικογένεια

Ο έλεγχος έδειξε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης γρίπης στην έγκυο γυναίκα κατά των τριών τριμήνων εγκυμοσύνης και της ύπαρξης γρίπης σε μέλος της οικογένειας της.

**Πίνακας 14. Κίνδυνος αυτοαναφερόμενης γρίπης σε εγκύους, σε σχέση με την εμφάνιση γρίπης σε άλλο μέλος της οικογένειας.**

	Εμφάνιση γρίπης στην οικογένεια	N (%)	RR	(95%CI)	P value
1ο τρίμηνο εγκυμοσύνης	Ναι	154 (37,7)	2,43	1,99-2,99	<0,001
	Όχι	125 (15,4)	1		
2 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Ναι	80 (41,4)	3,52	2,54-4,89	<0,001
	Όχι	43 (11,7)	1		
3 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	-	-	-	-	-

**Πίνακας 15. Κίνδυνος πιθανής γρίπης σε εγκύους, σε σχέση με την εμφάνιση γρίπης σε άλλο μέλος της οικογένειας.**

	Εμφάνιση γρίπης στην οικογένεια	N (%)	RR	(95%CI)	P value
1ο τρίμηνο εγκυμοσύνης	Ναι	35 (8,4)	2,77	1,68-4,57	<0,001
	Όχι	25 (3,0)	1		
2 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Ναι	10 (5,1)	2,71	1,05-7,02	0,031
	Όχι	7 (1,8)	1		
3 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Ναι	5 (7,3)	8,86	2,16-36,23	<0,001
	Όχι	3 (0,8)	1		

### 3.10 Παθήσεις υψηλού κινδύνου

Ο κίνδυνος γρίπης (τόσο αυτοαναφερόμενης όσο και πιθανής) στις γυναίκες που πάσχουν από χρόνια διαβήτη ή διαβήτη εγκυμοσύνης, φαίνεται να μην διαφέρει από τον κίνδυνο γρίπης στις υπόλοιπες «υγιείς» γυναίκες.

**Πίνακας 16. Κίνδυνος αυτοαναφερόμενης γρίπης σε εγκύους με χρόνια διαβήτη ή διαβήτη εγκυμοσύνης.**

	Διαβήτης	N (%)	RR	(95%CI)	P value
1ο τρίμηνο εγκυμοσύνης	Ναι		0,89	0,41-1,96	0,783
	Ναι, σχετιζόμενος με την εγκυμοσύνη		0,92	0,54-1,58	0,780
	Όχι		1		
2 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Ναι		1,06	0,38-2,90	0,908
	Ναι, σχετιζόμενος με την εγκυμοσύνη		1,09	0,50-2,39	0,820
	Όχι		1		
3 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	-	-	-	-	-

**Πίνακας 17. Κίνδυνος πιθανής γρίπης σε εγκύους με χρόνια διαβήτη ή διαβήτη εγκυμοσύνης.**

	Διαβήτης	N (%)	RR	(95%CI)	P value
1ο τρίμηνο εγκυμοσύνης	Ναι		0,86	0,12-5,98	0,881
	Ναι, σχετιζόμενος με την εγκυμοσύνη		0,41	0,57-2,88	0,368
	Όχι		1		
2 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Ναι		2,8	0,39-19,7	0,302
	Ναι, σχετιζόμενος με την εγκυμοσύνη		0	-	-
	Όχι		1	1	1
3 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	-	-	-	-	-

Κατά το 2<sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης ο κίνδυνος πιθανής γρίπης σε γυναίκες που παρουσίασαν κρίση άσθματος τους τελευταίους 12 μήνες, παρουσιάστηκε πέντε φορές υψηλότερος σε σχέση με τις γυναίκες που δεν παρουσίασαν καμία ασηματική κρίση (RR=5 95%CI 1,53-16,5 p<0,005) κατά το ίδιο χρονικό διάστημα. (Πίνακας 19). Οι αντίστοιχοι αριθμοί, όμως είναι πολύ μικροί και τα ίδια ευρήματα δεν επαναλαμβάνονται για την αυτοαναφερόμενη γρίπη.

**Πίνακας 18. Κίνδυνος αυτοαναφερόμενης γρίπης σε εγκύους με διαγνωσμένο άσθμα ή με παρουσία κρίσης άσθματος κατά τους τελευταίους 3 μήνες.**

	Άσθμα		N (%)	RR	(95%CI)	P value
1ο τρίμηνο εγκυμοσύνης	διάγνωση γιατρού	Ναι Όχι	5 (5,0) 1	0,57	0,25-1,3	0,159
	κρίση άσθματος	Ναι Όχι	9 (4,2) 1	0,84	0,46-1,52	0,561
2 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	διάγνωση γιατρού	Ναι Όχι	2 (1,0) 1	0,42	0,11-1,60	0,159
	κρίση άσθματος	Ναι Όχι	4 (1,6) 1	0,76	0,30-1,89	0,544
3 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	-		-	-	-	-

**Πίνακας 19. Κίνδυνος πιθανής γρίπης σε εγκύους με διαγνωσμένο άσθμα ή με παρουσία κρίσης άσθματος κατά τους τελευταίους 3 μήνες.**

	Άσθμα		N (%)	RR	(95%CI)	P value
1ο τρίμηνο εγκυμοσύνης	διάγνωση γιατρού	Ναι Όχι	2 (5,0) 1	1,1	0,27-4,38	0,884
	κρίση άσθματος	Ναι Όχι	2 (4,2) 1	0,91	0,23-3,65	0,904
2 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	διάγνωση γιατρού	Ναι Όχι	2 (8,3) 1	3,80	0,91-15,8	0,052
	κρίση άσθματος	Ναι Όχι	3 (1,0) 1	5,03	1,53-16,5	<0,005
3 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	-		-	-	-	-



### 3.11 Ενεργητικό Κάπνισμα

Ο κίνδυνος εμφάνισης της γρίπης (αυτοαναφερόμενης) φάνηκε να είναι 1,2 φορές αυξημένος στις γυναίκες που κάπνιζαν κατά τη διάρκεια που πρώτου τριμήνου εγκυμοσύνης τους σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν κάπνιζαν καθόλου.

**Πίνακας 20. Κίνδυνος εμφάνισης αυτοαναφερόμενης γρίπης σε εγκύους, σε σύγκριση με τις καπνιστικές τους συνήθειες.**

	Καπνιστικές συνήθειες	N (%)	RR	(95%CI)	P value
1 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης				
	Ναι	114 (26,3)	1,22	0,99-1,50	0,05
	Όχι	173 (21,6)	1		
	Κάπνισμα όπως πριν την εγκυμοσύνη	71 (24,8)	1,09	0,49-2,42	0,825
	Μείωση / προσπάθεια να το κόψουν	5 (22,7)	1		
1 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Αριθμός τσιγάρων / ημέρα				
	13-40 τσιγάρα		1,15	0,67-1,99	0,153
	6-12 τσιγάρα		1,47	0,87-2,49	0,600
	1-5 τσιγάρα		1		
2 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης				
	Ναι	21	1,04	0,68-1,57	0,843
	Όχι	102	1		

**Πίνακας 21. Κίνδυνος εμφάνισης πιθανής γρίπης σε εγκύους, σε σύγκριση με τις καπνιστικές τους συνήθειες.**

	Καπνιστικές συνήθειες	N (%)	RR	(95%CI)	P value
1 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης				
	Ναι	15 (3,2)	0,62	0,35-1,10	0,101
	Όχι	44 (5,2)	1		
	Κάπνισμα όπως πριν την εγκυμοσύνη	11 (3,6)	0,83	0,11-6,2	0,862
	Μείωση / προσπάθεια να το κόψουν	1 (4,3)	1		
1 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Αριθμός τσιγάρων / ημέρα				
	13-40 τσιγάρα		0,69	0,75-6,39	0,750
	6-12 τσιγάρα		0,82	0,11-6,41	0,855
	1-5 τσιγάρα		1		
2 <sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης	Κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης				
	Ναι	2	0,74	0,17-3,2	0,690
	Όχι	15	1		

### 3.12 Παθητικό κάπνισμα

Όσον αφορά στο παθητικό κάπνισμα, ο κίνδυνος εμφάνισης γρίπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, στις γυναίκες που εκτίθονταν παθητικά σε καπνό (είτε στο μέσα στο σπίτι τους, είτε στο χώρο εργασίας τους) δεν φάνηκε να διαφέρει από τον κίνδυνο εμφάνισης γρίπης στις γυναίκες που δεν εκτίθονταν.

**Πίνακας 22. Κίνδυνος αυτοαναφερόμενη γρίπης σε εγκύους, σε σύγκριση με την έκθεση τους στο παθητικό κάπνισμα**

	Έκθεση	N (%)	RR	(95%CI)	P value
1 <sup>ο</sup> τρίμηνο	Παθητική έκθεση στο κάπνισμα (σπίτι)				
	Ναι	159 (22,7)	0,92	0,75-1,13	0,476
	Όχι	129 (24,5)	1		
	Παθητική έκθεση στο κάπνισμα (δουλειά)				
	Ναι	67(21,9)	0,9	0,71-1,15	0,411
	Όχι	217 (24,3)	1		
2 <sup>ο</sup> τρίμηνο	Παθητική έκθεση στο κάπνισμα (σπίτι)				
	Ναι	68 (22,3)	0,87	0,64-1,19	0,344
	Όχι	71 (25,7)	1		
	Παθητική έκθεση στο κάπνισμα (δουλειά)				
	Ναι	18	0,68	0,43-1,07	0,085
	Όχι	106	1		

**Πίνακας 23. Κίνδυνος πιθανής γρίπης σε εγκύους, σε σύγκριση με την έκθεση τους στο παθητικό κάπνισμα.**

	Έκθεση	N (%)	RR	(95%CI)	P value
1 <sup>ο</sup> τρίμηνο	Παθητική έκθεση στο κάπνισμα (σπίτι)				
	Ναι	37 (5,0)	1,21	0,72-2,01	0,455
	Όχι	23 (4,2)	1		
	Παθητική έκθεση στο κάπνισμα (δουλειά)				
2 <sup>ο</sup> τρίμηνο	Ναι	11 (3,3)	0,67	0,35-1,2	0,233
	Όχι	47 (4,9)	1		
	Παθητική έκθεση στο κάπνισμα (σπίτι)				
	Ναι	7	0,68	0,26-1,77	0,427
2 <sup>ο</sup> τρίμηνο	Όχι	10	1		
	Παθητική έκθεση στο κάπνισμα (δουλειά)				
	Ναι	4	1,37	0,45-4,14	0,573
	Όχι	13	1		

### **3.13 Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης και ελέγχου για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες**

Τα αποτελέσματα τις λογιστικής παλλινδρόμησης (logistic regression) παρουσιάζονται στους πίνακες 24 έως 27.

Ο κίνδυνος αυτοαναφερόμενης γρίπης κατά το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο κύησης δεν διέφερε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό μεταξύ των καπνιστριών και των μη καπνιστριών μετά απο στάθμιση για τις μεταβλητές που παρέμειναν στο τελικό μοντέλο (πίνακας 24). Τα σταθμισμένα RR για την εμφάνιση γρίπης στην οικογένεια, και αριθμό ατόμων στο σπίτι, δεν παρουσίασαν σημαντική μεταβολή σε σχέση με τα αντίστοιχα αδρά RR.

**Πίνακας 24. Σταθμισμένο RR και 95%CI για την αυτοαναφερόμενη γρίπη κατά το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο. ( τελικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης)**

Μεταβλητή	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο		
	Αδρό RR (95%CI)	Σταθμισμένο RR (95%CI) *	Σταθμισμένο RR (95%CI) **
Κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	1,22 (0,99-1,5)	1,2 (0,95-1,47)	1,09 (0,87-1,36)
Εμφάνιση γρίπης στην οικογένεια	2,43 (1,99-2,99)	2,43 (1,96-3,01)	2,45 (1,96-3,07)
Αριθμός ατόμων που κατοικούν στο σπίτι (>=5)	1,64 (1,19-2,27)	1,62 (1,19-2,21)	1,40 (1,02-1,91)

\*σταθμισμένο ως προς ηλικία, καταγωγή, τόπος κατοικίας της γυναίκας

\*\* σταθμισμένο ως προς το κάπνισμα, γρίπης στην οικογένεια, αριθμό ατόμων στην οικογένεια, προς ηλικία, καταγωγή, και τόπος κατοικίας της γυναίκας

Μετά από στάθμιση η εμφάνιση γρίπης στην οικογένεια παρέμεινε ισχυρός παράγοντας κινδύνου για πιθανή γρίπη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Ο κίνδυνος πιθανής γρίπης στις οικογένειες με πάνω από πέντε άτομα, παρέμεινε χαμηλός ακόμη και μετά τη στάθμιση, αν και δεν ήταν στατιστικά σημαντικός, πιθανώς λόγω του μικρού αριθμού κρουσμάτων.

**Πίνακας 25. Σταθμισμένο RR και 95%CI για την πιθανή γρίπη κατά το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο. ( τελικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης)**

Μεταβλητή	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο		
	Αδρό RR (95%CI)	Σταθμισμένο RR (95%CI) *	Σταθμισμένο RR (95%CI)**
Κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	0,62 (0,35-1,1)	0,63 (0,35-1,16)	0,62 (0,33-1,17)
Εμφάνιση γρίπης στην οικογένεια	2,77 (1,68-4,57)	2,84 (1,67-4,85)	3,06 (1,75-5,33)
Αριθμός ατόμων που κατοικούν στο σπίτι (>=5)	0,91 (0,27-3,03)	0,75 (0,23-2,4)	0,48 (0,11-1,99)

\*σταθμισμένο ως προς ηλικία, καταγωγή, τόπος κατοικίας της γυναίκας

\*\* σταθμισμένο ως προς το κάπνισμα, γρίπης στην οικογένεια, αριθμό ατόμων στην οικογένεια, προς ηλικία, καταγωγή, και τόπος κατοικίας της γυναίκας

Ο κίνδυνος αυτοαναφερόμενης γρίπης κατά το 2<sup>ο</sup> τρίμηνο κύησης δεν διέφερε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό μεταξύ των καπνιστριών και των μη καπνιστριών μετά από στάθμιση για τις μεταβλητές που παρέμειναν στο τελικό μοντέλο (πίνακας 26). Τα σταθμισμένα RR για την εμφάνιση γρίπης στην οικογένεια, και αριθμό ατόμων στο σπίτι, δεν παρουσίασαν σημαντική μεταβολή σε σχέση με τα αντίστοιχα αδρά RR.

**Πίνακας 26. Σταθμισμένο RR και 95%CI για την αυτοαναφερόμενη γρίπη κατά το 2<sup>ο</sup> τρίμηνο. ( τελικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης)**

Μεταβλητή	2 <sup>ο</sup> τρίμηνο		
	Αδρό RR (95%CI)	Σταθμισμένο RR (95%CI) *	Σταθμισμένο RR (95%CI)**
Κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	1,04 (0,68-1,57)	1,09 (0,65-1,73)	0,91 (0,61-1,35)
Εμφάνιση γρίπης στην οικογένεια	3,52 (2,54-4,89)	3,32 (2,32-4,74)	3,6 (2,57-5,06)
Αριθμός ατόμων που κατοικούν στο σπίτι (>=5)	2,15 (0,59-7,82)	1,59 (0,92-2,75)	1,04 (0,61-1,79)

\*σταθμισμένο ως προς ηλικία, καταγωγή, τόπος κατοικίας της γυναίκας

\*\* σταθμισμένο ως προς το κάπνισμα, γρίπης στην οικογένεια, αριθμό ατόμων στην οικογένεια, προς ηλικία, καταγωγή, και τόπος κατοικίας της γυναίκας

Μετά από στάθμιση η εμφάνιση γρίπης στην οικογένεια παρέμεινε ισχυρός παράγοντας κινδύνου για πιθανή γρίπη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Ο κίνδυνος πιθανής γρίπης στις οικογένειες με πάνω από πέντε άτομα, αυξήθηκε ακόμη περισσότερο μετά τη στάθμιση, αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντικός, πιθανώς λόγω του μικρού αριθμού κρουσμάτων.

**Πίνακας 27. Σταθμισμένο RR και 95%CI για την πιθανή γρίπη κατά το 2<sup>ο</sup> τρίμηνο. ( τελικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης)**

Μεταβλητή	2 <sup>ο</sup> τρίμηνο		
	Αδρό RR (95%CI)	Σταθμισμένο RR (95%CI) *	Σταθμισμένο RR (95%CI)**
Κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	0,74 (0,17-3,2)	0,93 (0,21-4,10)	0,87 (0,20-3,80)
Εμφάνιση γρίπης στην οικογένεια	2,71 (1,05-7,02)	1,95 (0,20-1,64)	2,14 (0,72-6,31)
Αριθμός ατόμων που κατοικούν στο σπίτι (>=5)	2,15 (0,59-7,82)	2,82 (0,63-12,47)	2,8 (0,64 -12,3)

\*σταθμισμένο ως προς ηλικία, καταγωγή, τόπος κατοικίας της γυναίκας

\*\* σταθμισμένο ως προς το κάπνισμα, γρίπης στην οικογένεια, αριθμό ατόμων στην οικογένεια, προς ηλικία, καταγωγή, και τόπος κατοικίας της γυναίκας

### **3.14 Πιλοτική μελέτη ταυτοποίησης του ιού της γρίπης με τη λήψη στοματοφαρυγγικών επιχρισμάτων.**

Κατά χρονικό διάστημα 21/02/2007 έως 20/02/2008, που πραγματοποιήθηκε η παρούσα μελέτη, μόλις 11 τηλέφωνα πραγματοποιήθηκαν από γυναίκες της μελέτης στο κέντρο. 9 από αυτές πληρούσαν τα κριτήρια που είχαν οριστεί για τον εντοπισμό κρούσματος γρίπης και προχώρησαν σε λήψη στοματοφαρυγγικού επιχρίσματος για απομόνωση και ταυτοποίηση του ιού της γρίπης με τη μέθοδο real time PCR. 1 γυναίκα από τις τελευταίες δεν εμφανίστηκε σε κανένα από τα προγραμματισμένα ραντεβού για τη λήψη του δείγματος. Συνολικά από τα 8 στοματοφαρυγγικά επιχρίσματα που τελικά συλλέχθηκαν, έγινε απομόνωση του ιού της γρίπης στο 50% αυτών. Στα 4 από τα 5 έγινε ταυτοποίηση του ιού της γρίπης Β, ενώ στο ένα βρέθηκε το στέλεχος H1N1 του ιού γρίπης Α. Στο σύνολο των γυναικών που επικοινωνήσαν με το κέντρο της μελέτης για τη γρίπη, ήταν όλες ελληνίδες, εκτός από το περιστατικό το οποίο δεν παρουσιάστηκε για τη λήψη του δείγματος, μετά από δύο ραντεβού που ορίστηκαν.

Μέση θερμοκρασία των γυναικών με θετικό επίχρισμα ήταν 38,7 °C. Βήχα και συνάχι ανέφεραν και οι τέσσερις σαν σύμπτωμα, ενώ μυαλγίες/αρθραλγίες και αίσθημα έντονης κούρασης ανέφεραν οι 3 στις 4 γυναίκες. Όλες ανέφεραν την ταυτόχρονη παρουσία γρίπης/κρυώματος και σε τουλάχιστον ένα άλλο μέλος στην οικογένειά τους. Καμία δεν είχε λάβει εμβόλιο κατά του ιού της γρίπης κατά την παρούσα περίοδο (από το Σεπτέμβριο και μετά). Ενώ και οι τέσσερις κατοικούσαν σε διαμέρισμα/σπίτι με τουλάχιστον ένα ακόμα παιδί.

## 4. Συζήτηση

Πολλοί παράγοντες σχετίζονται με την εμφάνιση λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πρώτον, αλλαγές στο ανοσοποιητικό σύστημα της γυναίκας, την καθιστούν πιο ευάλωτη και πιο ευαίσθητη απέναντι στους παθογόνους μικροοργανισμούς, με αποτέλεσμα να είναι και ευπαθείς στις λοιμώξεις. Δεύτερον, η επίδραση μιας λοίμωξης πάνω στο έμβρυο, μπορεί να είναι άγνωστη ή δύσκολο να προβλεφθεί. Τρίτον, οι μέθοδοι προφύλαξης και θεραπείας που είναι κατάλληλες για το γενικό πληθυσμό, μπορεί να μην είναι κατάλληλες για την έγκυο γυναίκα. (Szekeres-Bartho et al, 2002)

Το κοινό χαρακτηριστικό των ιογενών και μη, περιγεννητικών λοιμώξεων είναι ότι συνήθως εμφανίζονται χωρίς συμπτώματα ή με ήπια συμπτωματολογία και επομένως η διάγνωση τους από την κλινική εικόνα είναι πολύ δύσκολη.

Γενικά το ακριβές ποσοστό της εμβρυϊκής προσβολής από περιγεννητικές λοιμώξεις είναι δύσκολο να καθοριστεί γιατί λίγες είναι εκείνες που θα εκδηλωθούν ως οξεία προσβολή στην εμβρυϊκή ή στην αρχή της νεογνικής ηλικίας. Πολλές περιγεννητικές λοιμώξεις θα παρουσιαστούν αρκετά αργότερα (Acs et al, 2005).

Σε πολλές λοιμώξεις, η εγκυμοσύνη αποτελεί παράγοντα κινδύνου (risk factor) για μια επικείμενη λοίμωξη. Όπως για παράδειγμα στη λοίμωξη από τον ιό της γρίπης, οι εγκυμονούσες γυναίκες είναι πιθανό να εμφανίσουν πιο βαριά κλινικά συμπτώματα, αυξημένο ρυθμό επιπλοκών και αυξημένη θνησιμότητα. (Jamieson et al, 2006) Η επίδραση του ιού της γρίπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει καταγραφεί από το πρώτο μισό του 20ου αιώνα, όπου υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας έχουν παρατηρηθεί στη συγκεκριμένη ομάδα. Στις επιδημίες γρίπης του 1918 και 1957 το ποσοστό θνησιμότητας των εγκύων γυναικών άγγιζε το 45%. (Harris et al, 1919) Οι γυναίκες που εγκυμονούν κατά της περίοδο έξαρσης της γρίπης, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να νοσηλευτούν στα νοσοκομεία για σοβαρή ίωση με επικείμενες επιπλοκές από τον ιό της γρίπης. Υγιείς γυναίκες κατά τη διάρκεια του 3ου τριμήνου της εγκυμοσύνης τους, νοσηλεύονται σε ρυθμό παρόμοιο με αυτό που νοσηλεύονται και τα άτομα υψηλού κινδύνου. (250/100.000 cases) (Neuzil et al, 1998)

Κύριος στόχος της μελέτης, ήταν να γίνει μια εκτίμηση της επίπτωσης της γρίπης των τριών τριμήνων κύησης, στις εγκυμονούσες γυναίκες του νομού Ηρακλείου, κατά το χρονικό διάστημα 21/02/2007 έως 20/02/2008. Η ύπαρξη γρίπης



στις εγκυμονούσες γυναίκες της μελέτης, βασίστηκε στην αυτοαναφορά γρίπης και παρουσιάστηκε στο 32,4% των γυναικών του δείγματος μας που διάνυαν το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης τους και στο 22% των γυναικών που βρίσκονταν στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο κύησης. Ενώ χρησιμοποιώντας ένα πιο ειδικό ορισμό κρούσματος για τη γρίπη, τα ποσοστά εμφάνισης γρίπης μεταβάλλονται σε 4,8%, 2,3% και 1,3% αντίστοιχα για τα τρία τρίμηνα εγκυμοσύνης. Σε μια μελέτη ασθενών – μαρτύρων των Nandot et al, 2005 για τη διερεύνηση πιθανής συσχέτισης μεταξύ εμφάνισης γρίπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ύπαρξη γεννητικών ανωμαλιών στο παιδί, αναφέρει πως τα ποσοστά γρίπης των εγκύων γυναικών καθ'όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους, κατά τους μήνες Δεκέμβριο έως Απρίλιο στην Ουγγαρία, κυμαίνοντας από 4,8% έως 5,8%. Από αυτές 34,8% και 29% αντίστοιχα εμφάνισαν την γρίπη κατά το 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης τους. (Nandor et al, 2005). Στη στην Αγγλία, οι Irving et al, αναφέρουν ποσοστό ταυτοποιημένης γρίπης σε εγκύους, με ορολογικές μεθόδους, 11%. (Irving et al, 2000). Μια παλαιότερη μελέτη των Griffiths et al, που έλαβε χώρα στο Λονδίνο, αναφέρει 22% εμφάνιση γρίπης σε εγκυμονούσες για τη χρονιά 1976 και ποσοστά που κυμαίνονται από 1,3% έως 5% κατά τη διάρκεια των τριών επόμενων χρόνων (Griffiths et al, 1980). Η γρίπη εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια και των τριών τριμήνων εγκυμοσύνης σε όλες τις μελέτες, όμως τα ποσοστά μειώνονται καθώς αυξάνονται οι μήνες κύησης και ειδικά στη διάρκεια του τελευταίου μήνα. (Acs et al, 2005)

Ο ορισμός κρούσματος που χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση γρίπης (εμφάνιση πυρετού (θερμοκρασία >37,5 °C) και την παρουσία τουλάχιστον δύο από τα συνωδά συμπτώματα) φαίνεται να είναι και από άλλες μελέτες, αρκετά ειδικός για τη γρίπη. (Zhiwen et al, 2006) Στη μελέτη του Boivin et al, αναφέρεται ποσοστό ακρίβειας του παρόντος ορισμού σε 72% και 79% μετά από εργαστηριακή επιβεβαίωση των θετικών κρουσμάτων καλλιέργεια και PCR αντίστοιχα. (Boivin et al, 2000)

Ένα από τα δυνατά σημεία της παρούσας μελέτης αποτελεί το μέγεθος, η ομοιογένεια και η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος, για τον ελληνικό πληθυσμό. Οι γυναίκες που συμμετείχαν, αποτελούν μέρος ενός μεγαλύτερου δείγματος γυναικών που έλαβαν μέρος στη μελέτη Μητέρας – Παιδιού στην Κρήτη, όπου κύριος στόχος της ήταν να συμπεριλάβει όλες τις έγκυες γυναίκες και τους τοκετούς που έλαβαν χώρα στο νομό του Ηρακλείου κατά το χρονικό διάστημα ισχύς της μελέτης. Όλα τα δεδομένα προέρχονται από μια μεγάλη βάση δεδομένων της μελέτης Ρέα. Αυτό έδωσε την ικανότητα να χρησιμοποιηθεί ένα μεγάλο εύρος διαφορετικών πληροφοριών και εκθέσεων, και την τελική οδήγηση σε πιο ασφαλή συμπεράσματα.

Ένα άλλο πλεονέκτημα της μελέτης αποτελεί η προοπτική συλλογή των δεδομένων και η εκτίμηση της έκθεσης στους διάφορους παράγοντες με σχετική ακρίβεια.

Παρ' όλα αυτά θα πρέπει να σημειώσουμε και τις αδυναμίες της παρούσας μελέτης. Η διάγνωση της γρίπης στις εγκυμονούσες μητέρες, βασίστηκε σε προσωπική εκτίμηση και αναφορά της μητέρας, χωρίς να υπάρχει ορολογική ή αλλού είδους ταυτοποίηση του ιού την στιγμή της μόλυνσης. Γι' αυτό το λόγο θεωρήθηκε σκόπιμο και η χρήση ενός πιο ειδικού ορισμού κρούσματος γρίπης, βασισμένο σε ειδική για τον ιό συμπτωματολογία.

Κατά τη διάρκεια ελέγχου της πιθανής αδρής συσχέτισης, της εμφάνισης γρίπης με διάφορους κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες, όπως η ηλικία μητέρας, εθνικότητα, και τόπος διαμονής φάνηκε να μην υπάρχει καμία ουσιώδη συσχέτιση. Οι συμμετέχουσες που συνέχισαν να δουλεύουν κατά τη διάρκεια του 2ου τριμήνου εμφάνισαν διπλάσιο κίνδυνο αυτοαναφερόμενης γρίπης σε σχέση με αυτές που βρισκόταν σε άδεια. Παρόμοια, ο κίνδυνος αυτοαναφερόμενης γρίπης κατά το 2ο τρίμηνο βρέθηκε 48% μεγαλύτερος στις γυναίκες με ανώτατη εκπαίδευση.

Τα ποσοστά της αυτοαναφερόμενη γρίπης κατά το 1ο και 2ο τρίμηνο εμφανίστηκαν κατά 2,4 και 3,5 φορές μεγαλύτερα (αντίστοιχα) όταν εκδηλωνόταν γρίπη στην οικογένεια. Ο κίνδυνος πιθανής γρίπης ήταν επίσης πολλαπλάσιος σε αυτές τις οικογένειες, με το αντίστοιχο ποσοστό κατά τη διάρκεια του 3ου τριμήνου να είναι σχεδόν 9 φορές μεγαλύτερο (αν και οι αντίστοιχοι αριθμοί κρουσμάτων σε αυτό το τρίμηνο ήταν μικροί).

Ο αριθμός των ατόμων που κατοικούν σε ένα σπίτι, φάνηκε να παίζει σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο εμφάνισης της αυτόαναφερόμενης γρίπης στις εγκύους. Αυξημένο κίνδυνο κατά 1,6 στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο εγκυμοσύνης και 1,4 στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο παρουσίασαν οι εγκυμονούσες γυναίκες που ζούσαν σε σπίτι με άλλα 4 άτομα και πάνω.

Ορισμένες παθήσεις, όπως το άσθμα και ο διαβήτης, όταν συνυπάρχουν με την εγκυμοσύνη, αποτελούν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση της γρίπης και νοσηλεία των εγκύων για αναπνευστικά προβλήματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους (OR 10,63% , 95%CI, 8,18-13,83, σε σχέση με της υγιείς εγκύους) (Hartert et al, 2003). Στην παρούσα μελέτη, μόνο κατά τη διάρκεια του 2<sup>ου</sup> τριμήνου κύησης, βρέθηκε πως ο κίνδυνος πιθανής γρίπης ήταν 5 φορές μεγαλύτερος στις γυναίκες που παρουσίασαν κρίση άσθματος κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριών μηνών και 3,8 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος στις γυναίκες με διαγνωσμένο από γιατρό άσθμα.

Το ενεργητικό κάπνισμα κατά τη διάρκεια του 1<sup>ου</sup> τριμήνου εγκυμοσύνης αυξάνει κατά 1,2 φορές τον κίνδυνο να νοσήσει μια έγκυος γυναίκα από γρίπη. Οι

Nienk Van Putte-Katier et al, στη μελέτη τους αναφέρουν πως το ενεργητικό και το παθητικό κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρουσιάστηκε λιγότερο συχνά στις μητέρες που είχαν παρουσιάσει κάποια αναπνευστική λοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους. Και αυτό γιατί το κάπνισμα σχετίζεται περισσότερο με την εμφάνιση χρόνιων αναπνευστικών παθήσεων στις μητέρες και άρα η εμφάνιση συμπτωμάτων που συνδέονται με κάποια αναπνευστική λοίμωξη να μείνουν απαρατήρητα (Nienk Van Putte-Katier et al, 2007).

Το αντιγριπικό εμβόλιο παρέχεται στις έγκυες γυναίκες από το 1950. Στις Η.Π.Α, το CDC προτείνει να εμβολιάζονται όλες οι γυναίκες που είναι έγκυες κατά τη διάρκεια εποχικής γρίπης, με στελέχη απενεργοποιημένου ιού. Εξαιτίας του μεγάλου κινδύνου που διατρέχουν για εμφάνιση επιπλοκών, το εμβόλιο με απενεργοποιημένα στελέχη ιού, μπορεί να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε τριμήνου εγκυμοσύνης, σε αντίθεση με το εμβόλιο που περιλαμβάνει εξασθετισμένα στελέχη του ιού, το οποίο δεν συνιστάτε να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. (MMRW-CDC).

Παρά το γεγονός ότι το εμβόλιο κατά του ιού της γρίπης που περιέχει με απενεργοποιημένα στελέχη, θεωρείται ασφαλές για την έγκυο γυναίκα και το έμβρυο της, τα ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης στις ΗΠΑ παραμένουν πολύ χαμηλά, με ποσοστό γύρω στο 12%. (National Health Interview Survey, CDC). Αυτό οφείλεται στις ανησυχίες που υπάρχουν για την ασφάλεια για τη του συγκεκριμένου εμβολίου κατά τη διάρκεια της κύησης.

Τα ποσοστά της εμβολιαστικής κάλυψης κατά του ιού της γρίπης στις εγκυμονούσες γυναίκες του νομού Ηρακλείου ήταν πολύ χαμηλά, καθώς δεν ξεπερνούσαν το 2% του συνολικού δείγματος. Σε μια αναδρομική μελέτη του Munoz et al, σχετικά με την εμβολιαστική κάλυψη κατά του ιού της γρίπης στις έγκυες γυναίκες, κατά τη διάρκεια πέντε περιόδων εποχικής γρίπης στο Τέξας (1998-2003), αναφέρει το ποσοστό εμβολιασμού στο 3,5% σε σύνολο 7183 εγκύους. (Munoz et al, 2004). Σε μια άλλη μεγάλη έρευνα στη Γαλλία το ποσοστό εμβολιαστικής κάλυψης αναφέρεται στο 7,5% (Black et al, 2004)..

Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που μπορεί να δυσκολέψουν και να επηρεάσουν την ακρίβεια τη κλινικής διάγνωσης της γρίπης. Τέτοιοι παράγοντες είναι η πρόσφατη χρήση αντιπυρετικών φαρμάκων, ( ο υψηλός πυρετός αποτελεί κύριο σημείο και την εντόπιση ενός κρούσματος γρίπης), η εμβολιαστική κάλυψη του παρόντος πληθυσμού, το επικρατές στέλεχος του ιού που κυκλοφορεί τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο, η ηλικία του ασθενή, η ύπαρξη υποκείμενης

ασθένειας, η διάρκεια των συμπτωμάτων τη στιγμή της κλινικής εξέτασης. (Boivin et al, 2000).

Ένα γριπώδης σύνδρομο (flu like illness) μπορεί να οφείλεται σε μια πλειάδα διαφορετικών παθογόνων, όπως ιοί της γρίπης, ιοί της παραγρίπης (parainfluenza), αδενοιοί, ρινοιοί, χλαμύδια και μυκόπλασμα της πνευμονίας. Η διαφοροποίηση του ιού της γρίπης από άλλους ιούς που προκαλούν λοίμωξη στο αναπνευστικό, είναι ζωτικής σημασίας, αφού η λοίμωξη από τον συγκεκριμένο ιό σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα, υψηλά ποσοστά θνησιμότητας, μπορεί να προληφθεί με εμβολιασμό, και μπορεί να αντιμετωπιστεί με έγκαιρη χορήγηση κατάλληλων αντιικών φαρμάκων. (Boivin et al, 2000) (Smith et al, 2002)

Στη παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Real Time PCR (Polymerase Chain Reaction) για την ταυτοποίηση του ιού της γρίπης σε στοματοφαρυγγικά επιχρίσματα εγκύων που συλλέχθηκαν μέσα σε 48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η συγκεκριμένη μέθοδος εκλογής παρουσιάζει τα παρακάτω πλεονεκτήματα έναντι της gold standard μεθόδου για ανίχνευση του ιού της γρίπης, τις κυτταροκαλλιέργειες : ο χρόνος εξαγωγής του αποτελέσματος με την μέθοδο της Real Time PCR, ανέρχεται στις 3-4 ώρες, ενώ ένα θετικό αποτέλεσμα καλλιέργειας χρειάζεται τουλάχιστον 3 μέρες. Η Real Time PCR είναι δύο φορές πιο ευαίσθητη μέθοδος στο να ανιχνεύει τον ιό της γρίπης σε σύγκριση με την κυτταροκαλλιέργεια. Ένας από τους παράγοντες που φαίνεται να παίζει πολύ σημαντικό ρόλο σε αυτό, είναι η απενεργοποίηση του ιού κατά της διάρκεια της μεταφοράς του στο εργαστήριο, όπου η βιωσιμότητα του ιού παίζει σπουδαίο ρόλο για τον πολλαπλασιασμό του και την ανίχνευση του με την μέθοδο της κυτταροκαλλιέργειας (Templeton et al, 2004). Ο χρόνος συλλογής δειγμάτων στο εργαστήριο, για ανάλυση με την μέθοδο της καλλιέργειας, θα πρέπει να είναι συγκεκριμένος και να περιορίζεται στην έναρξη των συμπτωμάτων, στις τρεις πρώτες μέρες εμφάνισης της ασθένειας. Επιπλέον, η Real Time PCR, αποτελεί ένα γρήγορο μέσω ταυτοποίησης, αλλά και διαφοροποίησης του ιού της γρίπης (τύπος A και B) χωρίς να χρειάζονται επιπρόσθετες αναλύσεις όπως το τζελ ηλεκτροφόρησης (Koenig et al, 2003)(Templeton et al, 2004).

Τα τελικά αποτελέσματα της παρούσας πιλοτικής μελέτης δεν ήταν ικανοποιητικά. Συλλέχθηκε πολύ μικρός αριθμός δειγμάτων με αποτέλεσμα να καθιστά αδύνατη την επεξεργασία τους για άντληση πληροφοριών που αφορούν τον πραγματικό επιπολασμό του ιού της γρίπης στο δείγμα μας και την καταγραφή των κυκλοφορούντων στελεχών του ιού. Η κύρια αδυναμία εντοπίζεται στη δυσκολία ενημέρωσης του κέντρου μελέτης, την στιγμή που η εγκυμονούσα παρουσίασε πυρετό. Η εμπειρία από την μελέτη Ρέα και από άλλες μελέτες (J Sunyer, υπεύθυνος

της ισπανικής μελέτης μητέρας παιδιού, προσωπική επικοινωνία) υποδεικνύει ότι είναι αδύνατον να γίνει τέτοιου είδους προσδιορισμοί σε ένα γενικό δείγμα πληθυσμού εγκύων γυναικών.

## 5. Συμπεράσματα

Η εμφάνιση γρίπης στην οικογένεια, ο συγχρωτισμός, η παραμονή στην εργασία κατά το 2ο τρίμηνο κύησης και η κρίση άσθματος, αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση γρίπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η λήψη στοματοφαρυγγικών επιχρισμάτων για εργαστηριακή ταυτοποίηση του ιού της γρίπης, φαίνεται να εμφανίζει πρακτικές δυσκολίες στην εφαρμογή του σε επίπεδο πληθυσμιακής μελέτης.

## Βιβλιογραφία

- ACOG Committee on Obstetric practice. ACOG Committee opinion. Influenza vaccination and treatment during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004. 104:1125-1126
- Acs N, Banhidy F, Puho E, Andrew E. Czeizel. Pregnancy complications and delivery outcomes of pregnant women with influenza. *Journal of maternal-fetal and neonatal medicine*, 2006; 19 (3) : 135-140
- Acs N, Banhidy F, Puho E, Czeizel AE. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73:989–96
- Acs N, Banhidy F, Puho E, Czeizel E. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. *Birth Defects research (part A)* 2005. 73:989-996
- Acs N, Banhidy F, Puho E, Czeizel E. Population based case control study of the common cold during pregnancy and congenital abnormalities. *European J Epidemiology.* 2006. 21: 65-74
- Black SB, Shinefield HR, France EK, et al. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. *AMJ Perinatol.* 2004. 21:333-339
- Boivin G, Hardy I, Tellier G, Jean Maziade. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clinical infectious diseases.* 2000; 31: 1166-9
- Botto LD, Erickson JD, Mulinare J, Lynberg MC, Liu Y. Maternal fever, multivitamin use, and selected birth defects: evidence of interaction? *Epidemiology.* 2002;13:485–8.
- Brydak LB, Machała M. Humoral immune response to influenza vaccination in patients from high-risk groups. *Drugs.* 2000; 60: 35-53.
- Coffey VP, Jessop WJ. Maternal influenza and congenital deformities. A follow-up study. *Lancet.* 1963. 1:748–51.
- Couch RB. Prevention and treatment of influenza. *N engl J Med.* 2000. 343:1778-1787

- Cox S, Posner SF, McPheeters M, Jamieson DJ, Kourtis AP, Meikle S. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynecol.* 2006. 107:1315–22.
- Ellis JS, Zambon MC, Molecular diagnosis of influenza. *Medical Virology.* 2002. 12: 375-389.
- Ebert T, Kotler M. Prenatal exposure to influenza and the risk of subsequent development of schizophrenia. *Isr Med Assoc J.* 2005;7: 35–8..
- Edwards MJ. Review: hyperthermia and fever during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006;76:507–16.
- Fatemi SH, Earle J, Kanodia R, Kist D, Emamian ES, Patterson PH, et al. Prenatal viral infection leads to pyramidal cell atrophy and macrocephaly in adulthood: implications for genesis of autism and schizophrenia. *Cell Mol Neurobiol.* 2002;22:25–33
- Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007.
- Freeman DW, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1959;78:1172–5.
- Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med.* 2005;33:S390–7.
- Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med.* 2005;33:S390–7.
- Griffiths P.D, Ronalds C.J, Heath R.B. A prospective study of influenza infections during pregnancy. *Journal of epidemiology and community health.* 1980, 34, 124-128
- Hardy JM, Azarowicz EN, Mannini A, Medearis DN Jr, Cooke RE. The effect of Asian influenza on the outcome of pregnancy, Baltimore, 1957–1958. *Am J Public Health.* 1961. 51:1182–8.
- Harper SA, et al, “Prevention and control of influenza : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep.* 2004, 53, 1-40
- Harris JW. Influenza occurring in pregnant women. *JAMA.* 1919;72. 978–80.
- Hartert T.V, Neuzil K, Shintani A, et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol.* 2003. pp. 1705-1712

- Irving W.L, James D.K, Stephenson T, Laing P, Jameson C et al. Influenza virus infection in the second and third trimester of pregnancy : a clinical and seroepidemiological study. *British Journal of Obst and Gynaecology*. 2000, vol 107, pp 1282-1289
- Irving WL, James DK, Stephenson T, Laing P, Jameson C, Oxford JS, et al. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *BJOG*. 2000;107:1282–9.
- Jamieson DJ, et al, “Emerging Infections and Pregnancy”, *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(11), 1638-1643
- Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1638–43.
- Kwan ML, Metayer C, Crouse V, Buffler PA. Maternal illness and drug/medication use during the period surrounding pregnancy and risk of childhood leukemia among offspring. *Am J Epidemiol*. 2007;165:27–35.
- Koenig M, Kosha S, Hickman M, et al. Detection of influenza virus from throat and pharyngeal swabs with a nested duplex light cycler RT-PCR. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2003. 46,35-37.
- Laver WG, Bischofberger N, Webster RG. Disarming flu viruses. *Sci Am* 1999. 280: 78–87.
- Matsuzaki Y, Katsushima N, Nagai Y, et al. Clinical features of influenza C virus infection in children. *J Infect Dis* 2006. 193: 1229–35
- *MMWR Recomm Rep*. 2007. 56:1–54.
- Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, Koren G. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*. 2005. 16:216–9.
- Mullooly JP, Barker WH, Nolan TF Jr. Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics. *Public Health Rep*. 1986;101:205–11.
- Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. 2005. *Am J Obstet Gynecol*. 2005. 192, 1098-106
- Naleway AL, Smith WJ, Mullooly JP. Delivering influenza vaccine to pregnant women. *Epidemiologic Reviews*. 2006, vol 28
- Neuzil KM, et al, “Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women”, *Am J Epidemiol*, 1998, 148, 1094-1102



- Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffi n MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol.* 1998;148:1094–102.
- Nicholson K. Human influenza. In: Nicholson K, Webster RG, Hay A, eds. *Textbook of influenza.* Oxford, UK:BlackwellScience,1998. 219–64
- Nienk Van Putte-Katier, Cuno SPM, Brita De Jong, Kimpen, Verheij T et al. The influence of maternal respiratory infections during pregnancy on infant lung function. *Pediatric Pulmonology.* 2007. 42:945-951
- Nuzum JW, Pilot I, Stangl FH, Bonar BE. Pandemic influenza and pneumonia in a large civilian hospital. *JAMA.* 1918;71:1562–5.
- Ryan E, Johnson L&T. Viral respiratory disease in pregnancy. *Current opinion in Obstet Gynecol.* 2007. 18:120-125
- Saxen L, Hjelt L, Sjostedt JE, Hakosalo J, Hakosalo H. Asian influenza during pregnancy and congenital malformations. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1960;49:114–26.
- Schrag S.J., et al, “Vaccination and Perinatal Infection Prevention Practises Among Obstetrician – Gynecologists”, *Obstet Gynecol* ,2003, 101(4), 704-710
- Shaw GM, Todoroff K, Velie EM, Lammer EJ. Maternal illness, including fever and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratology.* 1998. 57:1–7.
- Shi L, Fatemi SH, Sidwell RW, Patterson PH. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *J Neurosci.* 2003;23:297–302
- Shi L, Tu N, Patterson PH. Maternal infl uenza infection is likely to alter fetal brain development indirectly: the virus is not detected in the fetus. *Int J Dev Neurosci.* 2005;23:299–305
- Smith AB, Valerie M, Melear, Colarusso P et al. 2002. Rapid detection of influenza A ans B viruses in clinical specimens by Light Cyclcr real time RT-PCR. *J Clinical Virology.* 2003. 28: 51-58
- Sonja A. et al, *Pandemic Influenza and Pregnant Women, Emerging Infectious Diseases* , Vol. 14, No. 1, January 2008
- Suarez L, Felkner M, Hendricks K. The effect of fever, febrile illnesses, and heat exposures on the risk of neural tube defects in a Texas-Mexico border population. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004;70:815–9
- Szekeres-Bartho J. “Immunological relationship between the mother and the fetus”, *Int Rev Immunol*, 2002, 21, 471-495

- Takahashi M, Yamada T. A possible role of influenza A virus infection for Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 2001;86:91–104.
- Taubenberger JK, Layne SP. Diagnosis of influenza virus: coming to grips with the molecular era. *Molecular Diagnosis.* 2001. Vol 6, No 4, pp291-305
- Wilson MG, Stein AM. Teratogenic effects of Asian influenza. An extended study. *JAMA.* 1969;210:336–7.
- Zhiwen Li, Ren A, Liu J, Pei L, et al. Maternal flu or fever, medication use and neural tube defects: a population based case control study in northern china. *Birth Defects Research (Part A)* 2007. 79:295-300
- Zou S. Potential impact of pandemic influenza on blood safety and availability. *Transfus Med Rev.* 2006;20:181–9.
- Zycińska K, Brydak LB. Influenza and flu prophylaxis--a current medical issue, *Pol Arch Med Wewn.* 2007 Oct;117(10):464-9
- Σπαντίδος Δ.Α. «Κλινική Ιολογία. Αρχές και Μοριακά στοιχεία». Εκδόσεις Λυχνία. 2<sup>η</sup> έκδοση. 2006.
  
- Διαδικτυακές διευθύνσεις :
- World Health Organization : [www.who.org](http://www.who.org)
- Centers for Disease Control and Prevention : [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
- Ελληνικό Ινστιτούτο Pasteur : [www.pasteur.gr](http://www.pasteur.gr)

# Παράρτημα

## ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΛΗΨΗΣ ΦΑΡΥΓΓΙΚΟΥ ΕΠΙΧΡΙΣΜΑΤΟΣ

### ΜΕΛΕΤΗ ΜΗΤΕΡΑ – ΠΑΙΔΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗ «ΡΕΑ»

## 1. ΜΕΡΟΣ Α

(Συμπληρώνεται πριν και κατά τη διάρκεια της τηλεφωνικής συνομιλίας με την ασθενή)

Κωδικός μητέρας

--	--	--	--	--	--

(Στοιχεία από βάση δεδομένων ΡΕΑ)

Ημερομηνία Τηλεφώνου \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

1.1 Επώνυμο \_\_\_\_\_

1.2 Όνομα \_\_\_\_\_

1.3 Πατρώνυμο \_\_\_\_\_

1.4 Ημερομηνία Γέννησης \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

1.5 Σε ποιο νοσοκομείο παρακολουθείστε; \_\_\_\_\_

1.6 Σε ποιο μήνα της εγκυμοσύνης σας βρίσκεστε; \_\_\_\_\_

1.7 Θα θέλατε να μου πείτε πότε ξεκίνησε ο πυρετός σας;

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

μήνας

έτος

**1.8 Εκτός από τον πυρετό, είχατε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα ;**

	<b>ΝΑΙ</b>	<b>ΟΧΙ</b>	<b>Δεν Ξέρω</b>
1. βήχα	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. πονόλαιμο	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. συνάχι	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. πόνους στους μυς ή στα κόκαλα (μυαλγίες, αρθραλγίες)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. έντονο πονοκέφαλο	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. αίσθημα έντονης κούρασης	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ρίγος	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. εμετοί	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. διάρροιες	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. άλλο σύμπτωμα	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(περιγράψτε) \_\_\_\_\_

—

**(Εάν απαντήσει ΝΑΙ από το 1-7, θεωρείται πιθανή γρίπη και πρέπει να ληφθεί δείγμα)**

**PANTEBOY** ΝΑΙ  ΟΧΙ

**Ημερομηνία ραντεβού** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ **Ωρα** \_\_\_\_\_

**Τόπος ραντεβού** \_\_\_\_\_

**Διεύθυνση ραντεβού** \_\_\_\_\_

**Τηλέφωνο επικοινωνίας** \_\_\_\_\_

## 2. ΜΕΡΟΣ Β

(Συμπληρώνεται κατά τη διάρκεια της επίσκεψης για λήψη δείγματος)

2.1 Ποια ήταν η πιο ψηλή θερμοκρασία που ανεβάσατε ; \_\_\_\_\_

2.2 Είχε κάποιο μέλος της οικογένειάς σας (όπως ο σύζυγος σας ή τα παιδιά σας) γρίπη, κρύωμα ή ίωση;

0. όχι

1. ναι

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.3 Εάν ΝΑΙ, ποιο μέλος της οικογένειάς σας;

1. παιδί

2. σύζυγος

3. άλλος

2.4 Πόσα άτομα κατοικούν στο σπίτι σας ;

\_\_\_\_\_

2.5 Έχετε εμβολιασθεί για γρίπη κατά τη φετινή περίοδο (δηλ. από τον τελευταίο Σεπτέμβριο);

ΝΑΙ

ΟΧΙ

Ελήφθη δείγμα ;

ΝΑΙ

ΟΧΙ

Εάν ΟΧΙ, περιγράψτε γιατί \_\_\_\_\_

Εάν ΝΑΙ, Ημερομηνία Λήψης φαρυγγικού επιχρίσματος

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Ώρα \_\_\_\_\_

μήνας

έτος

Αρ. Δείγματος/ Ερωτηματολογίου

	8								
--	---	--	--	--	--	--	--	--	--

(Περιγραφή κωδικού δείγματος:

1<sup>ο</sup> Ψηφίο: αριθμός νοσοκομείου(1-Βενιζέλιο, 2- ΠαΓΝΗ, 3-Μητέρα)

2<sup>ο</sup> Ψηφίο: 8 (Λοιμώξεις)

3<sup>ο</sup> Ψηφίο: 1-Μητέρα, 2-Παιδί

4<sup>ο</sup>-5<sup>ο</sup>-6<sup>ο</sup> - 7<sup>ο</sup> Ψηφίο: Αύξων αριθμός δείγματος

8<sup>ο</sup> Ψηφίο: 0-ΟΧΙ δείγμα, 1-ΝΑΙ δείγμα)