



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ
ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ:
ΒΕΝΙΖΕΛΕΙΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ
2018**

Στεφανάκη Ευαγγελία

Παιδίατρος

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2019

Επιβλέποντες:
1.Δημητρίου Ελένη
2.Γαλανάκης Εμμανουήλ
3.Βρεκούσης Θωμάς

Πρόλογος - Ευχαριστίες

Ευχαριστώ οικογένεια και φίλους για την αμέριστη υποστήριξη και όλους τους διδάσκοντες για το ταξίδι της γνώσης

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
Περίληψη	1
Abstract	3
Συνοτομογραφίες	5
1. Εισαγωγή / Γενικό μέρος	
1.1. Οι συγγενείς λοιμώξεις και η σημασία τους	6
1.2. Επιδημιολογικά στοιχεία συγγενών λοιμώξεων	11
1.3. Σκοπός παρούσας μελέτης	13
2. Μεθοδολογία / πληθυσμός και μέθοδοι	
2.1. Πληθυσμός	15
2.2. Συλλογή δεδομένων	15
2.3. Εργαστηριακές μέθοδοι μέτρησης	16
2.4. Στατιστική ανάλυση	16
3. Αποτελέσματα	
3.1. Γενικά αποτελέσματα	16
3.2. Ηπατίτιδα Β	17
3.3. Ηπατίτιδα C	18
3.4. HIV	18
3.5. Σύφιλη	18
3.6. CMV	18
3.7. <i>Toxoplasma gondii</i>	19
3.8. Ερυθρά	20
4 Συζήτηση	
4.1. Σημασία ευρημάτων	21
4.2. Περιορισμοί μελέτης	26
4.x. Προοπτικές στο ερευνητικό αυτό πεδίο	27
4.x. Σημαντικότερα ευρήματα - Συμπεράσματα	28
5. Έγκριση μελέτης	30
6. Βιβλιογραφία	31

Περίληψη

Τίτλος εργασίας: Ορολογικός έλεγχος συγγενών λοιμώξεων στην κύηση:
Βενιζέλειο Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου , 2018

Της: Στεφανάκη Ευαγγελίας

Επιβλέποντες: Δημητρίου Ελένη, Γαλανάκης Εμμανουήλ, Βρεκούσης Θωμάς

Ημερομηνία: 5 Φεβρουαρίου 2019

Εισαγωγή-Σκοπός: Συγγενείς είναι οι λοιμώξεις που μεταδίδονται από τη μητέρα στο έμβρυο ή στο νεογνό ενδομήτρια, κατά τον τοκετό ή μετά τον τοκετό. Αποτελούν σοβαρή αιτία προγεννητικής και βρεφικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Οι πιο σημαντικές συγγενείς λοιμώξεις περιλαμβάνονται στο ακρωνύμιο TORCH που κλασσικά περιλαμβάνει τις λοιμώξεις από τοξόπλασμα, κυτταρομεγαλιό (CMV), ερυθρά, σύφιλη, ηπατίτιδες (HBV, HCV), τον ιό του απλού έρπητα (HSV), τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και άλλα όπως η ανεμευλογιά και ο ιός ParvoB19. Ο προληπτικός ορολογικός έλεγχος στην κύηση και η υψηλή κλινική υποψία μπορούν να συμβάλλουν στην ελάττωση των επιπλοκών στο έμβρυο και στο βρέφος.

Η σχετική ανεπάρκεια ικανού αριθμού πρόσφατων μελετών για τον επιπολασμό των συγγενών λοιμώξεων στην Ελλάδα αποτελεί κίνητρο για την αναζήτηση επιπλέον δεδομένων .

Μέθοδος: Μελετήθηκαν αναδρομικά τα στοιχεία των εγκύων που γέννησαν στη Μαιευτική Κλινική , στο Βενιζέλειο Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου από την 1η Ιανουαρίου 2018 μέχρι και την 31η Δεκεμβρίου 2018. Αναζητήθηκαν τα αποτελέσματα του ορολογικού ελέγχου για συγγενείς λοιμώξεις στη διάρκεια της εγκυμοσύνης στους φάκελους παρακολούθησης. Συγκεκριμένα αναζητήθηκε ο έλεγχος για CMV , *Toxoplasma gondii* και *Rubella* με IgG και IgM αντισώματα, για HBsAg για antiHCV, για ειδικά αντιρεπνημικά αντισώματα για σύφιλη(antiTP) και ο έλεγχος για HIV.

Αποτελέσματα: Η μελέτη συμπεριέλαβε συνολικά 1020 εγκύους με μέση ηλικία τα 29 έτη. Ελληνικής καταγωγής ήταν 83% των εγκύων. Πρόσφυγες από τη Συρία ήταν

το 10% των αλλοδαπών εγκύων. Ο επιπολασμός για θετικό HBsAg ήταν 6/677 (0.89% 95% CI 0.41-1.93) με 0.53% για τις Ελληνίδες. Ο επιπολασμός για HCV ήταν 2/678 (0.29% 95% CI 0.08-1.06). Θετική για HIV βρέθηκε 1 Ελληνίδα (0.15% 95% CI 0.03-0.84). Καμία γυναίκα δε βρέθηκε θετική για σύφιλη. Ο επιπολασμός για CMV ήταν 66% (95% CI 62.35-69.5). Η στατιστικά σημαντικότερη διαφορά στον επιπολασμό καταγράφηκε ανάμεσα στις Ελληνίδες και στις Αλβανίδες ($p < 0.005$). Ορομετατροπή κατά την εγκυμοσύνη εμφάνισε ποσοστό 0.84% (95% CI 0.34-1.92). Ο επιπολασμός για *T.gondii* ήταν 18.73 % (95% CI 15.97-21.84). Ο επιπολασμός στις Ελληνίδες ήταν 15.18% , (95% CI 12.47-18.35). Η διαφορά στον επιπολασμό ήταν στατιστικά σημαντική ανάμεσα στις Ελληνίδες και τις γυναίκες από Αλβανία, Συρία, Ρουμανία και τις γυναίκες από χώρες της Ανατολικής Ευρώπης ($p < 0.005$). Ορομετατροπή κατά την εγκυμοσύνη εμφάνισε ποσοστό 0.42%. Ο επιπολασμός για θετικά IgG αντισώματα στην ερυθρά ήταν 83.73%, (95% CI 80.65-86.4). Αντίστοιχα 16.27%, (95% CI 13.6-19.35) βρέθηκαν επίνοσες στην ερυθρά. Στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό επιπολασμού (62.5%) σημειώθηκε στην ηλικιακή ομάδα < 20 ετών ($p < 0.005$).

Συμπεράσματα: Τα ποσοστά επιπολασμού για ηπατίτιδα Β και C συμβαδίζουν με τα αναμενόμενα για τη χώρα επίπεδα. Κανένα κρούσμα σύφιλης δεν καταγράφηκε στον πληθυσμό μελέτης ενώ σημειώθηκε ένα μοναδικό περιστατικό λοίμωξης από HIV. Ο επιπολασμός για τον CMV ήταν σε υψηλά επίπεδα , με αναμενόμενες διαφορές ανά εθνικότητα και σταθερός σε σχέση με προηγούμενες μελέτες. Ο επιπολασμός για το *T.gondii* καταγράφηκε μειωμένος σε σχέση με παλαιότερα και σημαντικά μικρότερος στις Ελληνίδες σε σχέση με τις γυναίκες άλλης εθνικότητας. Το ποσοστό των επίνοσων εγκύων για ερυθρά σημειώθηκε υψηλότερο από τα επίσημα αποδεκτά επίπεδα κυρίως στην ηλικιακή ομάδα <20 ετών , χωρίς όμως ανάλογη αύξηση των κρουσμάτων ερυθράς. Οι ελλείψεις στην καταγραφή περιόρισαν το μέγεθος ενός σημαντικού θεωρητικά πληθυσμού εγκύων. Πολυκεντρικές μελέτες θα βελτιώσουν την ποιότητα των επιδημιολογικών δεδομένων για τις συγγενείς λοιμώξεις στις εγκύους και μπορούν να υποστηρίξουν τη διαμόρφωση πολιτικών δημόσιας υγείας στον τομέα της πρόληψης.

Λέξεις κλειδιά: επιπολασμός, κύηση , κυτταρομεγαλοιός, *Toxoplasma gondii*, ερυθρά, ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C, σύφιλη.

Abstract

Title: Seroprevalence of perinatal infections in pregnancy: Venizeleion General Hospital, Heraklion

By: Stefanaki Evangelia

Supervisors: Dimitriou Helen, Galanakis Emmanouil, Vrekoussis Thomas

Date: 5 February 2019

Introduction-Object: Congenital infections are those transmitted from mother to child intrapartum, during or after labour. They are major cause of prenatal and infantile morbidity and mortality. The most important congenital infections comprise in TORCH acronym and are toxoplasmosis, infection by cytomegalovirus (CMV), rubella, hepatitis B and C viruses (HBV,HCV), herpes simple virus(HSV), human immunodeficiency virus(HIV) and others like varicella and Parvo B19 virus. Prenatal seroprevalence testing and high index of clinical suspicion could help reduce complications on embryos and infants.

The relative small number of recent studies on seroprevalence of congenital infections in Greece is the cause of our study.

Methods: Data of pregnant women who gave birth in Venizeleion General Hospital of Heraklion between 1st January of 2018 and 31st December of 2018 were studied retrospectively. Results on seroprevalence testing during pregnancy were searched in medical records. Specifically were searched IgG and IgM for *Toxoplasma gondii*, CMV, rubella, HBsAg, antiHCV, specific antibodies for syphilis(antiTP) and HIV testing.

Results: The study included 1020 pregnant women and with median age 29 years. Most of the women (83%) were of Greek origin. A percentage of 10% of the foreign pregnant women were refugees from Syria. The prevalence of positive HBsAg was 6/677 (0.89% 95% CI 0.41-1.93) with 0.53% in Greek women. The prevalence of HCV was 2/678 (0.29% 95% CI 0.08-1.06). One Greek woman was found positive for HIV (0.15% 95% CI 0.03-0.84). Noone was found positive for syphilis. The prevalence of CMV was 66% (95% CI 62.35-69.5). Statistically the most significant difference was recorded between women from Greece and Albania ($p < 0.005$). Seroconversion during pregnancy was recorded in 0.84% (95% CI 0.34-1.92). The prevalence of *T.gondii* was 18.73% (95% CI 15.97-21.84). The prevalence in Greek

women was 15.18% (95% CI 12.47-18.35). The difference in prevalence was statistically significant between Greek women and those from Albania, Syria, Romania and women from countries of Eastern Europe. ($p < 0.005$). Seroconversion during pregnancy was recorded in 0.42%. The prevalence for positive IgG rubella antibodies was 83.73% (95% CI 80.65-86.4). On the other hand 16.27% (95% CI 13.6-19.35) of pregnant women were found to be in danger of getting ill from rubella. The lower statistically significant percentage of prevalence was recorded in the age group < 20 years ($p < 0.005$).

Conclusions: The seroprevalence percentages for hepatitis B and C are in agreement with the ones already recorded for Greece. No case of syphilis and only a single case of HIV infection were recorded. Seroprevalence for CMV was in high levels and stable comparing with previous studies. Expected statistical differences were recorded between nationalities. The prevalence for *T.gondii* was recorded lower comparing with previous studies and also statistically significantly lower in Greek women comparing with other nationalities. The percentage of women negative for IgG antibodies to rubella was higher than the accepted lower limit, especially in the age group < 20 years but without recorded increase in rubella cases in the country. Missing data lowered the size of a relatively large population of pregnant women. Multicenter studies could improve the quality of epidemiological data on in Greece and support changing public policies on prevention of congenital infections.

Key words: seroprevalence, pregnancy, cytomegalovirus, *Toxoplasma gondii*, Rubella, Hepatitis B, Hepatitis C, HIV, Syphilis

Συνομογραφίες

CMV cytomegalovirus- κυτταρομεγαλιός
HBV Hepatitis B- ηπατίτιδα Β
HCV Hepatitis C- ηπατίτιδα C
HSV Herpes virus ιός απλού έρπητα
HIV Human Immunodeficiency Virus ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας
IgM Immunoglobulin M Ανοσοσφαιρίνη Μ
IgG Immunoglobulin G, Ανοσοσφαιρίνη G
HBsAg επιφανειακό αντιγόνο ηπατίτιδας Β
antiHBsAg αντισώματα έναντι επιφανειακού αντιγόνου ηπατίτιδας Β
HBeAg αντιγόνο e ηπατίτιδας Β
HBV DNA- DNA ιού ηπατίτιδας Β
HCV RNA- RNA ιού ηπατίτιδας C
MMR εμβόλιο ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας
VZV ανεμευλογιά
VZIG varicella zoster immunoglobulin G- ειδική ανοσοσφαιρίνη ανεμευλογιάς
ELISA Enzyme-linked Immunoasorbent Assay Ανοσοενζυμική μέθοδος
PCR Polymerase chain reaction Αντίδραση αλυσιδωτής πολυμεράσης
AntiTP ειδικό αντιτρεπονημικό αντίσωμα

Εισαγωγή-Γενικό μέρος

1.1 Οι συγγενείς λοιμώξεις και η σημασία τους

Συγγενείς είναι οι λοιμώξεις που μεταδίδονται από τη μητέρα στο έμβρυο ή στο νεογνό ενδομήτρια, κατά τον τοκετό ή μετά τον τοκετό. Αποτελούν αιτία ενδομήτριου θανάτου, συγγενών ανωμαλιών και μακροχρόνιων επιπλοκών. Η έγκαιρη διάγνωση τους είναι απαραίτητη σε κάθε κύηση καθώς σε ένα σημαντικό ποσοστό οι έγκυες που νοσούν δεν εμφανίζουν συμπτώματα. Ο προληπτικός ορολογικός έλεγχος στην κύηση και η υψηλή κλινική υποψία μπορούν να συμβάλλουν στην ελάττωση της περιγεννητικής αλλά και της μελλοντικής νοσηρότητας.

Οι πιο σημαντικές συγγενείς λοιμώξεις περιλαμβάνονται στο ακρωνύμιο TORCH που κλασικά περιλαμβάνει τις λοιμώξεις από τοξόπλασμα, κυτταρομεγαλοϊό (CMV), ερυθρά, σύφιλη, ηπατίτιδες (HBV, HCV), τον ιό του απλού έρπητα (HSV), τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και άλλα όπως η ανεμευλογιά και ο ιός Parvo B19.¹

Ο **κυτταρομεγαλοϊός** είναι ένας DNA ιός που ενδημεί σε όλο τον κόσμο. Δεν καταλείπει χρόνια ανοσία και μπορεί να συμβεί επαναλοίμωξη από διαφορετικό στέλεχος ή επανενεργοποίηση. Στη διάρκεια της εγκυμοσύνης η μετάδοση γίνεται κυρίως μέσω σεξουαλικής επαφής και με επαφή με μικρά παιδιά. Πρωτοπαθής λοίμωξη (ορομετατροπή) στην εγκυμοσύνη συμβαίνει σε ένα ποσοστό περίπου 1-4% και είναι συνήθως (75-90%) ασυμπτωματική σε ανοσοικανά άτομα. Σε γυναίκες με πρωτοπαθή λοίμωξη η συχνότητα ενδομήτριας μετάδοσης φθάνει ως 50% ενώ είναι λιγότερο από 2% σε μη πρωτοπαθή λοίμωξη. Ωστόσο τα 2/3 του συνόλου των περιστατικών συγγενούς λοίμωξης οφείλονται σε επαναλοίμωξη ή επανενεργοποίηση του ιού. Ο κίνδυνος μετάδοσης είναι 40% στα πρώτα δύο τρίμηνα και 60% στο τρίτο τρίμηνο της κύησης αλλά με μικρότερη βαρύτητα επιπλοκών. Κατά τη γέννηση 10% των νεογνών με συγγενή λοίμωξη είναι συμπτωματικά και εμφανίζουν σε ποσοστό 45-58% μόνιμα προβλήματα όπως απώλεια ακοής, κινησιακές και μαθησιακές δυσκολίες και απώλεια όρασης. Στην πορεία 10-15% των ασυμπτωματικών νεογνών επίσης θα εμφανίσουν συμπτώματα, κυρίως βαρηκοΐα.²

Η διάγνωση γίνεται με μέτρηση IgM και IgG αντισωμάτων αλλά η μέτρηση των IgM δεν είναι πλήρως αξιόπιστη γιατί αφ'ενός έχει <30% ευαισθησία και αφετέρου τα IgM αντισώματα ανιχνεύονται στον ορό για ως και 2 χρόνια μετά

την λοίμωξη. Τη λύση δίνει η μέτρηση της συνάφειας (avidity) των IgG αντισωμάτων που αυξάνεται σταδιακά παράλληλα με τις εβδομάδες από την έναρξη της λοίμωξης. Θετικά IgM και IgG αντισώματα με χαμηλή IgG avidity επιβεβαιώνουν λοίμωξη τουλάχιστον 2-4 μήνες πριν τη μέτρηση.

Σε επιβεβαιωμένη λοίμωξη δε συστήνεται θεραπεία στην έγκυο γιατί δεν έχει τεκμηριωθεί ότι προλαμβάνει τη συγγενή λοίμωξη στο νεογνό. Για το λόγο αυτό αλλά και λόγω της αναγκαιότητας για ειδικές μετρήσεις αντισωμάτων δε συστήνεται διεθνώς γενικευμένος προγεννητικός έλεγχος για CMV στην κύηση.³

Το *Toxoplasma gondii* είναι ίσως το πιο επιτυχημένο παράσιτο με ευρεία παγκόσμια κατανομή. Η γάτα είναι ο κύριος τελικός ξενιστής του παρασίτου. Ο άνθρωπος μολύνεται από την κατανάλωση κύστεων ή ώριμων μορφών από μολυσμένο νερό ή χώμα, τροφή (λαχανικά, γάλα), από μη καλά ψημένο κρέας και σπανιότερα από μετάγγιση ή μεταμόσχευση οργάνου.^{4,5} Υπάρχουν 3 γονότυποι με τον τύπο II να ευθύνεται για το 80% των περιπτώσεων. Η λοίμωξη συνήθως είναι ασυμπτωματική και καταλείπει μακροχρόνια ανοσία αλλά μπορεί να γίνει επαναλοίμωξη από διαφορετικό ορότυπο. Ο κίνδυνος μετάδοσης στην εγκυμοσύνη αυξάνει με την πρόοδο στην ηλικία κύησης από λιγότερο από 15% την 13^η εβδομάδα ως περισσότερο από 70% στις 36 εβδομάδες κύησης. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος για σοβαρή νόσο είναι στην αρχή της κύησης. Η πλειοψηφία (70-90%) των νεογνών είναι ασυμπτωματικά στην γέννηση αλλά έχουν υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν στην πορεία εκδηλώσεις όπως χοριοαμφιβληστροειδίτιδα (90%), κινητικές και παρεγκεφαλιδικές δυσλειτουργίες. Η κλασική τριάδα (χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, υδροκέφαλος και ενδοκράνιες επασβεστώσεις) είναι σπάνια αλλά όταν ανευρίσκεται θέτει υψηλή υποψία για τη διάγνωση.¹

Για την προγεννητική διάγνωση δεν υπάρχει ένα παγκόσμια αποδεκτό πρωτόκολλο. Συνήθως έλεγχος γίνεται όταν υπάρχουν ύποπτα ευρήματα από τον υπερηχογραφικό έλεγχο. Ο έλεγχος περιλαμβάνει IgM και IgG αντισώματα για *T.gondii* καθώς και PCR στο αμνιακό υγρό την 18^η εβδομάδα κύησης. Λόγω χαμηλής ευαισθησίας των IgM, ο έλεγχος με IgG avidity αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια. Σε επιβεβαιωμένη μητρική λοίμωξη πριν τις 18 εβδομάδες κύησης χορηγείται θεραπεία με σπιραμυκίνη μέχρι να έχουμε PCR και υπερηχογραφικά αποτελέσματα και στη συνέχεια προστίθενται στη σπιραμυκίνη, πυραμεθαμίνη, σουλφαδιαζίνη και φυλλικό οξύ.¹

Η **ερυθρά** χαρακτηρίζεται από υψηλή μεταδοτικότητα και δεν έχει θεραπεία. Συγγενής ερυθρά συμβαίνει κατά κύριο λόγο μετά από πρωτοπαθή λοίμωξη και νόσηση της μητέρας στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (80-90%). Η περίοδος αυτή συνδέεται και με σοβαρότερες επιπλοκές. Ο κίνδυνος μετάδοσης ελαττώνεται στο δεύτερο τρίμηνο (10-20%) και αυξάνει και πάλι στο τέλος της κύησης (ως 60%). Σε επαναλοίμωξη υπάρχει ελάχιστος κίνδυνος (1-8%) και μόνο αν είναι συμπτωματική.

Η κλασική εικόνα της συγγενούς ερυθράς είναι ένα νεογνό μικρό για την ηλικία κύησης με ένα σύμπλεγμα ανωμαλιών κυρίως νευροαισθητήριο βαρηκοΐα, καταρράκτη και καρδιακές ανωμαλίες όπως ανοικτός βοτάλειος πόρος, στένωση πνευμονικής, στένωση αορτής. Απώτερες επιπλοκές αποτελούν ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η πανεγκεφαλίτιδα και συμπεριφορικές διαταραχές.

Σε επίνουσες γυναίκες που επιθυμούν να συλλάβουν, πρόληψη γίνεται με τον εμβολιασμό με 1 δόση MMR τουλάχιστον 1 μήνα πριν τη σύλληψη. Στην εγκυμοσύνη οφείλει να γίνεται έλεγχος με αντισώματα IgG για ερυθρά σε γυναίκες που δεν έχουν αποδεδειγμένη ανοσία. Αν δεν έχουν ανοσία συστήνεται εμβολιασμός μετά το τέλος της εγκυμοσύνης.¹

Παγκοσμίως περίπου 350 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν χρόνια λοίμωξη από τον ιό της **ηπατίτιδας Β** (HBV). Η κάθετη μετάδοση - από μητέρα σε παιδί - προγεννητικά εξηγεί σημαντικά την αυξημένη νοσηρότητα στις ενδημικές περιοχές. Η μετάδοση γίνεται κυρίως αιματογενώς κατά τον τοκετό. Ο κίνδυνος μετάδοσης είναι 10-40% και χρόνια φορεία θα αποκτήσουν 40-70% των παιδιών αυτών. Ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης ανέρχεται πάνω από 90% αν η μητέρα είναι θετική για αντιγόνο e ηπατίτιδας Β (HBeAg) και έχει ιικό φορτίο ιού ηπατίτιδας Β (HBV DNA) πάνω από 200.000 IU/ml ενώ σχεδόν όλα τα παιδιά θα αποκτήσουν χρόνια νόσο.⁶ Σε περίπτωση μόλυνσης σπάνια υπάρχουν συμπτώματα στη γέννηση ή στη νεογνική περίοδο. Διάγνωση μπορεί να γίνει με ανίχνευση του επιφανειακού αντιγόνου ηπατίτιδας Β (HBsAg) σε ηλικία 1-2 μηνών. Σε ηλικία περίπου 2-6 μηνών τα βρέφη συνήθως εμφανίζουν τρανσαμινασαιμία, υψηλό φορτίο HBV DNA (20.000 IU/ml) και θετικό HbeAg. Μικρός αριθμός παιδιών θα εμφανίσει μέσα σε λίγους μήνες κλινική ηπατίτιδα με ίκτερο, ελαττωμένη σίτιση και εμέτους.¹

Σε κάθε εγκυμοσύνη συστήνεται έλεγχος με HBsAg. Αν είναι θετικό συστήνεται αμέσως μετά τη γέννηση χορήγηση στο νεογνό συνδυασμού HBV

ανοσοσφαιρίνης και εμβολίου για την ηπατίτιδα Β εντός 12ώρου. Με το συνδυασμό αυτό ο κίνδυνος χρόνιας φορείας στο παιδί ελαττώνεται στο 5-10%. Αν μετά από περαιτέρω έλεγχο η μητέρα διαγνωστεί με ενεργό λοίμωξη συστήνεται έλεγχος στο τρίτο τρίμηνο με προσδιορισμό επιπέδων HBV DNA και HbeAg. Αν τα επίπεδα HBV DNA είναι >200.00 IU/ml (με ή χωρίς HbeAg θετικό) υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αποτυχίας της προφύλαξης με χορήγηση σφαιρίνης και εμβολίου (8-30%) οπότε συστήνεται χορήγηση αντικής θεραπείας στη έγκυο.⁶ Αν το HBsAg είναι αρνητικό και τα αντισώματα έναντι του επιφανειακού αντιγόνου ηπατίτιδας Β (anti HBsAg) είναι αρνητικά συστήνεται εμβολιασμός της εγκύου.

Ο ιός της **ηπατίτιδας C** (HCV) αποτελεί από τα πιο συχνά αίτια χρόνιας ηπατίτιδας. Κάθετη μετάδοση στη διάρκεια της κύησης συμβαίνει μόνο σε γυναίκες με ιαμία και ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο ιού ηπατίτιδας C (HCV RNA). Ο κίνδυνος μετάδοσης κυμαίνεται από 3 ως 10% και μπορεί να συμβεί τόσο στη διάρκεια της κύησης όσο και στον τοκετό. Είναι μεγαλύτερος σε γυναίκες που είναι και HIV θετικές (τετραπλάσιος), καθώς και για επίπεδα HCV RNA >600.00 IU/ml, σε παρατεταμένη ρήξη μεμβρανών (>6h) και σε επεμβατική εμβρυική παρακολούθηση. Η χρόνια ηπατίτιδα C στην κύηση συσχετίζεται με διαβήτη και χολόσταση κύησης, σύνδρομο στέρησης, πρόωρη ρήξη μεμβρανών, προωρότητα, χαμηλό βάρος γέννησης, συγγενείς ανωμαλίες. Τα νεογνά που έχουν μολυνθεί είναι συνήθως ασυμπτωματικά. Έλεγχος αντισωμάτων για HCV στην κύηση επίσημα συστήνεται μόνο σε ειδικές ομάδες (αυξημένες τρανσαμινάσες, χρήση ναρκωτικών ουσιών, αιμοκάθαρση, φυλακισμένες, εφαρμογή τατουάζ κ.α.). Αν είναι θετικός ζητείται επιπλέον και HCV RNA. Στην εγκυμοσύνη δεν υπάρχει ασφαλής αντική θεραπεία για την ηπατίτιδα C.⁷

Η λοίμωξη από **HIV** στην κύηση αν και σπάνια, συνδέεται με κίνδυνο κάθετης μετάδοσης που αθροιστικά (ενδομήτρια, κατά τον τοκετό και το θηλασμό) υπολογίζεται σε 35-40%. Μεγαλύτερος κίνδυνος μετάδοσης υπάρχει στη διάρκεια του τοκετού. Στη διάρκεια της κύησης ο κίνδυνος είναι 25%. Ο κίνδυνος μετάδοσης αυξάνεται επίσης όσο αυξάνεται το ιικό φορτίο της εγκύου.⁸ Τα νεογνά είναι ασυμπτωματικά στη γέννηση. Για την πρόληψη της κάθετης μετάδοσης συστήνεται προγεννητικός έλεγχος, θεραπεία εγκύου και νεογνού, διενέργεια καισαρικής τομής και αποφυγή θηλασμού στις αναπτυγμένες χώρες. Έλεγχος αντισωμάτων για HIV γίνεται στην αρχή της κύησης αλλά και οποτεδήποτε πριν ή μετά τον τοκετό αν δεν έχει γίνει έλεγχος ενώ

επαναλαμβάνεται στο 3^ο τρίμηνο σε γυναίκες υψηλού κινδύνου. Εφόσον διαπιστωθεί λοίμωξη γίνεται άμεσα έναρξη αντιετροϊκής αγωγής για όλη την κύηση. Σε γυναίκες με καλή συμμόρφωση στη θεραπεία ο κίνδυνος μετάδοσης μπορεί να ελαττωθεί <1%.

Η **σύφιλη** είναι ένα σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα που προκαλείται από τη σπειροχάιτη *Treponema pallidum*. Αν και μεταδίδεται ενδομήτρια είναι θεραπεύσιμη οπότε μπορεί να προληφθεί. Αν η μητέρα δε λάβει θεραπεία ο κίνδυνος επιπλοκών είναι 53-82%.¹ Ο κίνδυνος για συγγενή σύφιλη εξαρτάται από το στάδιο της λοίμωξης στη μητέρα αλλά και από την συχνότητα προγεννητικής παρακολούθησης. Ο κίνδυνος είναι αυξημένος σε αρχικό στάδιο της λοίμωξης ενώ επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου αποτελούν οι υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων, η καθυστέρηση έναρξης αγωγής και η μη ολοκλήρωση της θεραπείας. Λοίμωξη στη μητέρα χωρίς θεραπεία σχετίζεται με αποβολές και ενδομήτριο θάνατο. Η συγγενής σύφιλη χαρακτηρίζεται από πρώιμες (ηπατοσπληνομεγαλία, ρινίτιδα, πνευμονία, οστεοχονδρίτιδα, αιμολυτική αναιμία κ.α.) και όψιμες εκδηλώσεις (μηνιγγίτιδα, υδρόκεφαλος, κώφωση, χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, γλαύκωμα).⁹ Όλες οι γυναίκες πρέπει να ελέγχονται από την έναρξη της κύησης. Ο έλεγχος γίνεται με μη – τρεπονημικές (VDRL, RPR) ή καλύτερα με τρεπονημικές μεθόδους (FTA-Abs) που έχουν αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα.¹⁰ Σε διαγνωσμένη λοίμωξη χορηγείται στη μητέρα ενδομυϊκά βενζαθινική πενικιλίνη.

Ο ιός **Parvo B19** όταν προσβάλλει την έγκυο μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές στο έμβρυο όπως αναιμία, ύδρωπα, θρομβοπενία, μητρικό σύνδρομο καθρέφτη, και σπάνια μηνιγγοεγκεφαλίτιδα. Επίσης μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυικό θάνατο. Έλεγχος στην έγκυο γίνεται μόνο αν τεθεί κλινική υποψία, σε επαφή με ασθενή ή αν υπάρχουν ευρήματα υπερηχογραφικά (ύδρωπας).¹¹

Η συχνότητα νεογνικής λοίμωξης από τον ιό του **απλού έρπητα** (HSV1, HSV2) κυμαίνεται από 1:3000 ως 1:20.000 ζώντα νεογνά. Η μετάδοση συνήθως γίνεται κατά τον τοκετό από βλάβες στα γεννητικά όργανα, μετά από ρήξη μεμβρανών και πολύ σπάνια ενδομήτρια. Ο κίνδυνος μετάδοσης από μητέρα με πρωτοπαθή λοίμωξη κοντά στον τοκετό κυμαίνεται από 25-60%. Αντίθετα σε επανενεργοποίηση του ιού στο πρώτο μισό της κύησης ο κίνδυνος είναι λιγότερο από 2%. Η διάκριση πρωτοπαθούς από δευτεροπαθή λοίμωξη συνήθως δεν είναι δυνατή γιατί και οι δύο μπορεί να είναι ασυμπτωματικές. Το κλινικό ιστορικό δε βοηθάει καθώς στα 3/4 των νεογνών με HSV λοίμωξη δεν αναφέρονται στη

μητέρα ευρήματα συμβατά με HSV λοίμωξη.¹² Οι εκδηλώσεις της λοίμωξης στο νεογνό μπορεί να είναι βλάβες σε δέρμα , μάτια , χείλη, εγκεφαλίτιδα ή διάσπαρτη νόσος. Χορήγηση ακυκλοβίρης ή βαλασικλοβίρης μετά την 36^η εβδομάδα κύησης γίνεται σε ιστορικό με υποτροπιάζοντα επεισόδια καθώς και σε βλάβες γεννητικών οργάνων κοντά στον τοκετό οπότε και προγραμματίζεται επιπλέον καισαρική τομή. Δεν συστήνεται καθολικός έλεγχος αντισωμάτων στην κύηση.¹³

Η **ανεμευλογία** (VZV) είναι σπάνια στην εγκυμοσύνη (0.4-0.7/1000 , πριν την εφαρμογή εμβολιασμού) αλλά με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών (πνευμονία 10-20% με 40% θνητότητα). Λοίμωξη μεταξύ 13ης και 20ης εβδομάδα έχει πιθανότητα μετάδοσης 2% ενώ <13η και >20η εβδομάδα ο κίνδυνος για σύνδρομο συγγενούς ανεμευλογιάς (ατροφία άκρων, δερματικές ουλές, μικροκεφαλία, οφθαλμικές βλάβες) είναι 0,04% . Πέντε ημέρες πριν ως δύο μέρες μετά τον τοκετό ο κίνδυνος για νεογνική ανεμευλογία φτάνει ως 30%. VZV ανοσοσφαιρίνη (VZIG) μπορεί να χορηγηθεί ως 96 h μετά από έκθεση σε επίνοση μητέρα αλλά και σε νεογνό από μητέρα που νόσησε κοντά στον τοκετό.¹¹

1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία συγγενών λοιμώξεων

Παρατίθενται αναλυτικά τα επιδημιολογικά στοιχεία για τις κυριότερες συγγενείς λοιμώξεις στον κόσμο και στη χώρα μας.

Ο επιπολασμός του CMV ποικίλλει παγκοσμίως με τα ποσοστά σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας ή εγκύους να κυμαίνονται από >40% ως >90%.¹⁴ Τα ποσοστά διαφέρουν ανά τον κόσμο (Η.Π.Α. 58% , Ιαπωνία 69.1%, Κίνα 94.7% , Τουρκία 99.5% , Αιθιοπία 88.5%)¹⁵⁻¹⁹ αλλά και εντός Ευρωπαϊκών χωρών (Ιταλία 71.8%, Πορτογαλία 80.2%, Γαλλία 46.5%, Νορβηγία 54%, Πολωνία 81.9%).²⁰⁻²⁴ Τα ποσοστά ορομετατροπής που καταγράφονται σε εγκυμοσύνη είναι 0.76% στην Κίνα , 0.37% στην Ιαπωνία.^{16,17} Στις Η.Π.Α. σε πληθυσμό γυναικών καταγράφηκαν 3% θετικά IgM αλλά μόνο 14-18% αυτών συνοδεύονταν και με χαμηλή IgG avidity.¹⁵ Στη Νορβηγία το ποσοστό ορομετατροπής σε εγκύους ήταν 3.7%.²³ Τα ποσοστά τείνουν αυξανόμενα με την ηλικία της εγκύου αλλά και με τον αριθμό των τόκων και όσο χαμηλότερο είναι το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο.

Από την Ελλάδα τα δεδομένα μεταξύ 2002-2018 αν και περιορισμένα είναι αντιπροσωπευτικά μεγάλων περιοχών (Αθήνα , Βόρεια Ελλάδα, Κρήτη) και αφορούν τόσο εγκύους όσο και γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας . Τα ποσοστά

επιπολασμού κυμαίνονται από 66% ως 74% και τα ποσοστά ορομετατροπής από 2.1% ως 4.7%.²⁵⁻²⁸

Για το *T.gondii* τα ποσοστά επιπολασμού σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας ή εγκύους ποικίλλουν ανά τον κόσμο από <10% (Ισλανδία) ως >60% (Ν. Αμερική). Στην Ευρώπη έχουν καταγραφεί επίσης διακυμάνσεις (Νότια Ευρώπη 20-40%, Κεντρική Ευρώπη 40-60%).²⁹ Από τον Ελλαδικό χώρο υπάρχει επαρκής αριθμός μελετών με ποσοστά 18-36.4%^{25-27,30-34} με τις μεγαλύτερες τιμές να καταγράφονται στην Κρήτη σε μελέτες της προηγούμενης δεκαετίας.³¹⁻³⁴ Πρόσφατες μελέτες σε εγκύους καταγράφουν τα πιο χαμηλά ποσοστά στην Κρήτη και την Κύπρο.^{29,35} Η συχνότητα της συγγενούς τοξοπλάσμωσης κατά τη γέννηση στην Ελλάδα υπολογίστηκε για την περίοδο από 2007-2009 σε 0.10 ανά 10.000 γεννήσεις ανά έτος.³⁶

Για την ερυθρά πρόσφατη μετα-ανάλυση με στοιχεία από πολλές χώρες μεταξύ των οποίων και η Ελλάδα, καταγράφει για την ερυθρά μέσο ποσοστό οροαρνητικών και άρα επίνοσων εγκύων γυναικών 9.4%, ποσοστό υψηλότερο από το όριο του 5% που έχει θεσπίσει ο ΠΟΥ.³⁷ Από την Ευρώπη, Ρουμανία και Πολωνία έχουν >10% οροαρνητικές γυναίκες ενώ Γαλλία, Ιταλία, Νορβηγία >5% και Ηνωμένο Βασίλειο και Σουηδία <5%. Σύμφωνα με άλλη μελέτη τα ποσοστά οροθετικότητας ανά τον κόσμο κυμαίνονται από 53% (Νιγηρία) ως 99.3% (Σλοβενία, Ιράν).³⁸

Οι μελέτες από την Ελλάδα δίνουν για την ερυθρά σε εγκύους και γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας ποσοστά οροαρνητικότητας από 12.1 % ως 21%, με τα πιο χαμηλά ποσοστά να προέρχονται από την πιο πρόσφατη μελέτη από την Κρήτη.^{25,27,28,39}

Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι μετά από την τελευταία επιδημία ερυθράς το 1993 και μια μικρότερη το 1999 η επίπτωση της νόσου στην Ελλάδα έχει μειωθεί σημαντικά και δηλώνονται πλέον μόνο σποραδικά κρούσματα.^{40,41}

Ο επιπολασμός της ηπατίτιδας Β ανά τον κόσμο κυμαίνεται από 2-20% με μέσο όρο 3.6% και υψηλότερα ποσοστά στην Αφρική, στην Ασία και στην περιοχή του Δυτικού Ειρηνικού Ωκεανού.⁴² Με βάση καταγραφή του ECDC του 2010 τα ποσοστά στην Ευρώπη σε γενικό πληθυσμό κυμαίνονται από 0.01-3.8% και στις εγκύους από 0.1 ως 1.15%.⁴³ Ο επιπολασμός της ηπατίτιδας Β στην Ελλάδα με βάση τη φορεία HBsAg παρουσίασε σταδιακή πτώση από 3.9% το 1973 σε 0.9% το 1986.⁴⁴ Μελέτη από Δυτική Ελλάδα (2003) καταγράφει επιπολασμό χρόνιας ηπατίτιδας Β 2.1%.⁴⁵ Από την Κρήτη υπάρχουν δυο μελέτες σε γενικό πληθυσμό

με βάση τη φορεία HBsAg, μια από τη Δυτική Κρήτη το 1997⁴⁶ με ποσοστό 1.2 % και μια από την Ανατολική Κρήτη με επιπολασμό 3.3%.⁴⁷ Από τις μελέτες που έχουν γίνει σε εγκύους στην Ελλάδα καταγράφονται ποσοστά από 1.15% ως 5.3%.⁴⁸⁻⁵¹

Για την ηπατίτιδα C ο μεγαλύτερος επιπολασμός της λοίμωξης παρατηρείται στην Ανατολική Μεσόγειο (2.3%).⁵² Με βάση την καταγραφή του ECDC του 2010 τα ποσοστά στην Ευρώπη σε γενικό πληθυσμό κυμαίνονται από 0.12 ως 2.6%.⁴³ Παγκοσμίως σε εγκύους τα ποσοστά κυμαίνονται από 1-8%.⁷ Στην Ευρώπη, σε εγκύους αν και οι πρόσφατες μελέτες είναι λίγες, καταγράφονται ποσοστά < 1%.⁵³⁻⁵⁵ Στην Ελλάδα καταγράφονται σε γενικό πληθυσμό ποσοστά 0.5-2%.⁵⁶ Από την Κρήτη έχουμε δύο μελέτες με ποσοστά 10.9% (1997, Δυτική Κρήτη)⁴⁶ και 2.2%, (2013, Ανατ. Κρήτη).⁴⁷ Στην Ελλάδα, σε εγκύους υπάρχουν 3 μελέτες με ποσοστά από 0.45-1.95%.^{28,48,57}

Το ποσοστό των οροθετικών HIV εγκύων ποικίλλει από 0.1% στη Β. Αμερική και τη Δ. Ευρώπη ως 12% στη Ν. Αφρική.¹ Παγκοσμίως το 2016 αναφέρεται 76% των εγκύων με HIV έλαβαν αγωγή που πρόλαβε τη μετάδοση του ιού στο νεογνό.⁵⁸ Στην Ελλάδα για το 2017 καταγράφηκαν 628 νέα περιστατικά οροθετικών (5.8 ανά 100.000 πληθυσμού) εκ των οποίων 106 ήταν οροθετικές γυναίκες. Διάγνωση AIDS έγινε σε 27 γυναίκες. Επίσης το 2017 διαγνώστηκε και δηλώθηκε 1 περιστατικό κάθετης μετάδοσης του HIV αλλά δεν έγινε καμία διάγνωση AIDS σε παιδί. Δεν υπάρχουν εντούτοις επαρκή δεδομένα για τις οροθετικές εγκύους.⁵⁹

Παγκοσμίως το 2016 καταγράφηκαν 1.000.000 έγκυες με σύφιλη με μεγαλύτερο επιπολασμό στην Κεντρική Αφρική (10%) και μικρότερο στη Β. Αμερική (0.67%).⁶⁰ Από τον ελληνικό χώρο δεν έχουμε επαρκή δεδομένα. Το 2013 καταγράφηκαν τελευταία φορά από το ΚΕΕΛΠΝΟ 38 περιστατικά σε γυναίκες σε σύνολο 300 κρούσμάτων.⁶¹ Τελευταία ενημέρωση από ECDC για την Ελλάδα είναι το 2015 με σύνολο 320 κρούσματα.⁶²

1.3 Σκοπός παρούσας μελέτης

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να γίνει καταγραφή του ορολογικού ελέγχου που πραγματοποιείται προγεννητικά για συγγενείς λοιμώξεις σε ένα σημαντικό αριθμό εγκύων στην Κρήτη και να αποτυπωθούν τα αποτελέσματα.

Ο πληθυσμός της μελέτης παρουσιάζει ενδιαφέρον πρώτα από όλα λόγω του μεγέθους του. Το 2016 στην Κρήτη έγιναν 6619 γεννήσεις από τις οποίες οι 3795

πραγματοποιήθηκαν στα δημόσια νοσοκομεία. Στο Βενιζέλειο Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου έγιναν 1017 τοκετοί.⁶³ Οι ίδιες αναλογίες αναμένεται να ισχύουν και για τα έτη 2017, 2018 οπότε το μέγεθος του πληθυσμού της μελέτης είναι αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού των εγκύων στην Κρήτη.

Η σχετική ανεπάρκεια ικανού αριθμού πρόσφατων μελετών για τον επιπολασμό των συγγενών λοιμώξεων στην Ελλάδα αποτελεί κίνητρο για την αναζήτηση επιπλέον δεδομένων. Με βάση αυτά τα δεδομένα θα υπολογιστούν τα αντίστοιχα ποσοστά επιπολασμού για την Κρήτη. Θα διερευνηθεί τυχόν διαφοροποίηση των ποσοστών ανάλογα με την καταγωγή και την ηλικία των γυναικών. Ιδιαίτερα για το *T.gondii* θα μπορούν να συγκριθούν τα αποτελέσματα που υπάρχουν ήδη για το νησί μας από το 2004 και το 2002 και να σημειωθεί τυχόν μεταβολή του επιπολασμού. Γενικότερα βασισμένοι στις μελέτες της προηγούμενης δεκαετίας που υπάρχουν για την Ελλάδα θα καταγραφούν διακυμάνσεις στην πορεία των ετών για όσες συγγενείς λοιμώξεις υπάρχει πληροφορία και θα συγκριθούν με αντίστοιχα ποσοστά από τη βιβλιογραφία για την υπόλοιπη Ευρώπη και τον κόσμο.

Τα δεδομένα θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για εκτίμηση της ανάγκης λήψης μέτρων για βελτίωση της πρόληψης των συγγενών λοιμώξεων που αντίστοιχα θα συνοδευτεί από ελάττωση της περιγεννητικής θνησιμότητας και των συγγενών ανωμαλιών. Με βάση τα επίπεδα επιπολασμού για όλες τις λοιμώξεις θα μπορεί να εκτιμηθεί το ποσοστό επίνουσων εγκύων και αντίστοιχα εμβρύων και η ανάγκη έγκαιρης αντιμετώπισης αλλά και παρακολούθησης των νεογνών ώστε να αντιμετωπιστούν στοχευμένα τυχόν επιπλοκές και να μειωθεί η νοσηρότητα τόσο άμεσα όσο και μακροπρόθεσμα. Με βάση τον επιπολασμό για *T.gondii* θα μπορεί να εκτιμηθεί η ανάγκη για στοχευμένη παρέμβαση με μέτρα δημόσιας υγείας στη διαχείριση και στην κατανάλωση τροφίμων. Τα επίπεδα επιπολασμού για ηπατίτιδα Β και ερυθρά αντανakλούν το επίπεδο προγεννητικής παρακολούθησης και την εμβολιαστική κάλυψη του πληθυσμού και την τυχόν ανάγκη επαναπροσδιορισμού πολιτικής εμβολιασμών. Για όλες τις περιπτώσεις θα μπορεί να γίνει εντοπισμός ομάδων υψηλού κινδύνου(εθνικές μειονότητες, μετανάστες) ώστε να οργανωθεί ειδική αποτελεσματική παρέμβαση ανάλογα με τις ανάγκες αυτών των πληθυσμών. Η σύγκριση με δεδομένα άλλων χωρών μπορεί να οδηγήσει σε διαπίστωση κοινών αιτιών και στην αναζήτηση κοινών λύσεων αλλά και να αναδείξει διαφορές που οφείλονται σε διαφορετικές

πολιτικές υγείας , σε διαφορετικούς πληθυσμούς και διαφορετικές συνθήκες λαών.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης το γεγονός ότι καθώς στην Ελλάδα δεν εφαρμόζονται σαφείς οδηγίες για προγεννητικό έλεγχο των συγγενών λοιμώξεων, η μελέτη αυτή θα καταγράψει τη συνήθη πρακτική των μαιευτήρων στα δημόσια νοσοκομεία του νησιού . Η καταγραφή αυτή θα αναδείξει τυχόν παραλείψεις και την ανάγκη καθολικής εφαρμογής κατευθυντήριων οδηγιών που θα συμβάλλουν στη βελτίωση του προγεννητικού ελέγχου και στην έγκαιρη κάλυψη της πλειοψηφίας των εγκύων.

2.Πληθυσμός-Μέθοδοι

2.1 Πληθυσμός

Μελετήθηκαν αναδρομικά τα στοιχεία 1020 εγκύων που γέννησαν στη Μαιευτική Κλινική , στο Βενιζέλειο Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου από την 1η Ιανουαρίου του 2018 μέχρι και την 31η Δεκεμβρίου του 2018. Το νοσοκομείο αυτό αποτελεί το δεύτερο μεγαλύτερο νοσοκομείο της Κρήτης, εφημερεύει κάθε δεύτερη μέρα και δέχεται περιστατικά κυρίως από το νομό Ηρακλείου (πληθυσμός περίπου 300.000) αλλά και από το υπόλοιπο νησί , τις Κυκλάδες και τα Δωδεκάνησα.

2.2 Συλλογή δεδομένων

Αναζητήθηκαν τα αποτελέσματα του ορολογικού ελέγχου που έγινε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και αφορά τις συγγενείς λοιμώξεις στους φακέλους εισαγωγής κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, στις κάρτες παρακολούθησης στο αρχείο της κλινικής και στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων των εργαστηριακών εξετάσεων στα δημόσια νοσοκομεία (aMed). Τα αποτελέσματα για HBV, HCV, HIV και σύφιλη αναζητήθηκαν στη ξεχωριστή βάση δεδομένων του εργαστηρίου της Αιμοδοσίας.

Συγκεκριμένα αναζητήθηκε ο έλεγχος για CMV , *Toxoplasma gondii* και *Rubella* με IgG και IgM αντισώματα , για HBsAg για antiHCV, για ειδικά αντιτρεπονημικά αντισώματα για σύφιλη(antiTP) και ο έλεγχος για HIV. Στις γυναίκες με θετικό HBsAg αναζητήθηκε αν έγινε κατά περίπτωση επιπλέον έλεγχος με HBeAg , anti HBeAg , anti HBcore και HBV DNA.

2.3 Εργαστηριακές μέθοδοι μέτρησης

Η μέτρηση των αντισωμάτων για CMV , *Toxoplasma gondii* και *Rubella* έγινε στο νοσοκομείο μας με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA (Delta Diagnostics, Chicago, Illinois, USA). Ο έλεγχος για HBsAg, antiHCV, antiTP και για αντίσωμα και αντιγόνο για HIV έγινε με μικροσωματιδιακή εξέταση χημειοφωταύγειας (CMIA, Architect I 2000, Abbot Laboratories, Abbot Park, IL, USA). Ένα μικρότερο τμήμα των αποτελεσμάτων προήλθε από ιδιωτικά εργαστήρια με πιθανόν διαφορετικές μεθόδους μέτρησης. Το ιικό φορτίο HBV DNA όπου ζητήθηκε, δεν μετρήθηκε σε εργαστήριο του νοσοκομείου μας. Δεν καταγράφηκαν οι συγκεντρώσεις των αντισωμάτων και των αντιγόνων αλλά αν το αποτέλεσμα ήταν αρνητικό, θετικό, οριακό ή αμφίβολο. Τα αμφίβολα αποτελέσματα θεωρήθηκαν ως αρνητικά.

Επιπλέον για κάθε έγκυο έγινε καταγραφή γενικών επιδημιολογικών στοιχείων όπως η ηλικία, η εθνικότητα και ο αριθμός τόκων.

2.4 Στατιστική ανάλυση

Όλα τα στοιχεία καταχωρήθηκαν σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων (Microsoft Office Excel, Windows 7). Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό VassarStats (vassarstats.net) και οι μέθοδοι χ^2 και Fisher exact probability. Πιθανότητα κάτω από 0.05 ($p < 0.05$) θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

3. Αποτελέσματα

3.1 Γενικά αποτελέσματα

Η μελέτη συμπεριέλαβε συνολικά 1020 εγκύους που γέννησαν από 1 Ιανουαρίου 2018 ως και 31 Δεκεμβρίου 2018 στο Βενιζέλειο Γενικό Νοσοκομείο. Αποτελέσματα για τουλάχιστον μια τιμή ορολογικού ελέγχου βρέθηκαν για 722 από το σύνολο 1020 εγκύων (70.7%).

Για τις υπόλοιπες γυναίκες δεν έγινε εφικτό να βρεθεί η κάρτα παρακολούθησης ή ο φάκελος ή αποτελέσματα εξετάσεων ή στην κάρτα ή στο φάκελο δεν βρέθηκαν καταγεγραμμένα αποτελέσματα ορολογικού ελέγχου. Ανάλογα δεν βρέθηκαν

αποτελέσματα και κατά την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων των εργαστηριακών εξετάσεων του νοσοκομείου .

Ο μέσος όρος ηλικίας των εγκύων ήταν τα 29 ± 5.88 έτη (752/1020). 39 γυναίκες ήταν <20 ετών, 363 ήταν 20-29 ετών, 320 γυναίκες ήταν 30-39 ετών και 30 γυναίκες ήταν >40 ετών.

Ελληνικής καταγωγής ήταν 849/1020, 83% ενώ 172/1020, 17% είχαν άλλη καταγωγή και ειδικότερα από Αλβανία (46.5%), Συρία (10.46%), χώρες Ανατολικής Ευρώπης (Ρωσία, Ουκρανία, Μολδαβία, Πολωνία) (7.5%), Βουλγαρία (6.4%), Ρουμανία (6.4%), Ανατολική Ασία (Κίνα, Μαλαισία, Φιλιππίνες) (2.9%), Γερμανία (0.5%) και Ελ Σαλβαδόρ (0.5%). Δεν καταγράφηκε η εθνικότητα σε 31 αλλοδαπές γυναίκες (18%). (Γραφήματα 1 ,2).

Υπολογίστηκε ο επιπολασμός σε όλο τον πληθυσμό για κάθε δοκιμασία αλλά και για κάθε εθνικότητα. (Πίνακες 1, 2, Γράφημα 3).

Ο επιπολασμός για θετικό HBsAg ήταν 0.89% (95% CI 0.41-1.93) , για HCV 0.29% (95% CI 0.08-1.06), για HIV 0.15% (95% CI 0.03-0.84) και για σύφιλη 0%, (95% CI 0-0.74). Τα IgG (+) αντισώματα για CMV ήταν 66% (95% CI 62.35-69.5), για *Toxoplasma gondii* 18.73 % (95% CI 15.97-21.84) και για ερυθρά 83.73%, (95% CI 80.65-86.4).

Παρατηρήθηκε ότι όσα αποτελέσματα ήταν αρνητικά για HBV, HCV , HIV και σύφιλη δεν επαναλήφθηκαν. Επίσης δεν επαναλήφθηκε ο έλεγχος για CMV, *T.gondii* και ερυθρά αν στην πρώτη εκτίμηση ήταν θετικά τα IgG αντισώματα. Αν ήταν αρνητικά, συνήθως γινόταν επανάληψη του ελέγχου ανά μήνα..

3.2 Ηπατίτιδα Β

Έλεγχος για ηπατίτιδα Β με μέτρηση του αντιγόνου επιφανείας HBsAg έγινε σε 677 εγκύους. Στους υπόλοιπους φακέλους δε βρέθηκαν στοιχεία. Υπάρχει πιθανότητα η εξέταση να έγινε σε ιδιωτικό εργαστήριο ή να έγινε κατά τον τοκετό σε εγκύους που δεν είχαν τακτική παρακολούθηση και να μην καταγράφηκε.

Ο επιπολασμός για θετικό HBsAg στον πληθυσμό που μελετήθηκε ήταν 6/677 ,0.89% (95% CI 0.41-1.93) και αφορούσε μια έγκυο με καταγωγή από την Αλβανία, μια από τη Βουλγαρία, μια άγνωστης εθνικότητας και τρεις από την Ελλάδα. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τις συγκεκριμένες εθνικότητες είναι: Ελλάδα 3/567, 0.53% (95% CI 0.18-1.55) , Αλβανία 1/52, 1.92 % (95% CI 0.34-10.12)

και Βουλγαρία 1/6, 16.67%, (95% CI 3-56.35) . Το ποσοστό για τις γυναίκες άγνωστης εθνικότητας είναι 1/31, 3.23% (95% CI 0.57-16.2).

Δεν βρέθηκε πρόσφατος έλεγχος με HbeAg στις εγκύους με θετικό HBsAg αν και μια γυναίκα (με άγνωστη εθνικότητα) καταγράφεται να έχει ενεργό ηπατίτιδα Β. Έλεγχος για ιικό φορτίο HBV DNA έγινε μόνο σε μια Ελληνίδα έγκυο και βρέθηκε χαμηλό. Και στα 6 νεογνά χορηγήθηκε εμβόλιο και ειδική ανοσοσφαιρίνη για την ηπατίτιδα Β.

Καμία από τις γυναίκες με θετικό HBsAg δε βρέθηκε θετική για HIV ή HCV.

3.3 Ηπατίτιδα C

Έλεγχος για ηπατίτιδα C έγινε σε 678 εγκύους. Στους υπόλοιπους φακέλους δε βρέθηκαν στοιχεία. Υπάρχει πιθανότητα η εξέταση να έγινε σε ιδιωτικό εργαστήριο ή να έγινε κατά τον τοκετό σε εγκύους που δεν είχαν τακτική παρακολούθηση και να μην καταγράφηκε.

Ο επιπολασμός για HCV στον πληθυσμό που μελετήθηκε ήταν 2/678 , 0.29% (95% CI 0.08-1.06).

Και οι 2 ήταν Ελληνίδες και αρνητικές για HBV και HCV ενώ σε καμία δεν έγινε έλεγχος για ιικό φορτίο. Τουλάχιστον η μια έγκυος ήταν από ομάδα υψηλού κινδύνου καθώς έκανε χρήση ναρκωτικών ουσιών. Ο επιπολασμός στις Ελληνίδες διαμορφώνεται σε 2/572, 0.35% (95% CI 0.1-1.27).

3.4 HIV

Έλεγχος για HIV έγινε σε 671 εγκύους. Θετική βρέθηκε μια κοπέλα Ελληνίδα Ρομά οπότε ο επιπολασμός διαμορφώνεται σε 1/671 , 0.15% (95% CI 0.03-0.84).

3.5 Σύφιλη

Έλεγχος για σύφιλη έγινε σε 513 εγκύους. Ο έλεγχος έγινε με ειδική αντιτρεπονημική μέθοδο (antiTP). Καμία γυναίκα δε βρέθηκε θετική για σύφιλη οπότε ο επιπολασμός καταγράφεται 0/513, 0% (95% CI 0-0.74).

3.6 CMV

Ορολογικός έλεγχος με IgG αντισώματα για CMV έγινε σε 671 εγκύους και 443 βρέθηκαν άνοσες οπότε ο επιπολασμός ήταν 66% (95% CI 62.35-69.5).

Ο επιπολασμός στις Ελληνίδες ήταν 355/568, 62.5% (95% CI 58.45-66.38), στις έγκυες από Αλβανία 42/50, 84% (95% CI 71.49-91.66), Βουλγαρία 5/6, 83.3%

(95% CI 43.65-96.99), Συρία 10/10 , 100% (95% CI 72.25-100), Ρουμανία 7/7 , 100% (95% CI 64.57-100), χώρες της Ανατολικής Ευρώπης 6/7, 85.7% (95% CI 48.68-97.43) και Ανατολική Ασία (Κίνα , Μαλαισία, Φιλιππίνες) 4/4, 100% (95% CI 51-100). Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική στις Ελληνίδες σε σύγκριση με τις Αλβανίδες ($p < 0.005$, χ^2) και τις έγκυες με καταγωγή από Συρία και Ρουμανία ($p < 0.05$, Fisher exact probability).

Ο επιπολασμός ανάλογα την ηλικιακή ομάδα καταγράφεται ως εξής : 58% (95% CI 40-73) < 20 ετών (18/31) , 61.4% (95% CI 56-66) 20-29 ετών (193/314) , 69.5% (95% CI 63.7-74.8) 30-39 ετών (183/263) και 76.1% (95% CI 54.9-89.3) > 40 ετών (16/21). Στατιστικά σημαντική διαφορά διαπιστώθηκε ανάμεσα στις ηλικιακές ομάδες < 20 ετών και 30-39 ετών ($p < 0.05$, χ^2).

Ορομετατροπή κατά την εγκυμοσύνη εμφάνισαν 6/712 έγκυοι, ποσοστό 0.84% (95% CI 0.34-1.92). Οι 5/6 έγκυες ήταν Ελληνίδες αλλά η διαφορά στο ποσοστό ορομετατροπής δεν ήταν στατιστικά σημαντική στη σύγκριση της ορομετατροπής στο συνολικό πληθυσμό ανάμεσα στις Ελληνίδες (5/603, 0.82%) και στις έγκυες άλλης εθνικότητας (1/91, 1.09%) ($p = 0.54$, Fisher exact probability).

Αποτελέσματα για IgG avidity υπήρχαν σε 3/6 γυναίκες. Σε καμία δε βρέθηκε θετικό αποτέλεσμα. Με αυτό το δεδομένο δεν έγινε άλλη εξέταση για το έμβρυο εκτός από υπερηχογράφημα. Μετά τη γέννηση όλα τα νεογνά ελέγχθηκαν με PCR στα ούρα και ήταν αρνητικά.

3.7 *Toxoplasma gondii*

Ορολογικός έλεγχος για *T.gondii* έγινε σε 678 εγκύους και 127 βρέθηκαν άνοσες οπότε ο επιπολασμός ήταν 18.73 % (95% CI 15.97-21.84).

Ειδικότερα στις Ελληνίδες ήταν 87/573, 15.18% (95% CI 12.47-18.35), στις έγκυες από Αλβανία 22/51, 43.14% (95% CI 30.5-56.74), Συρία 6/10, 60% (95% CI 31.27-83.18), Ρουμανία 4/7, 57.14%(95% CI 25.04-84.18), Βουλγαρία 1/7 ,14.29% (95% CI 2.57-51.32), χώρες της Ανατολικής Ευρώπης 4/7 (3 από Ρωσία), 57.14% (95% CI 25.04-84.18) και Ανατολική Ασία 1/3 , 33.33% (95% CI 6.15-79.23). Σύγκριση του επιπολασμού στις Ελληνίδες με κάθε μια από τις λοιπές εθνικότητες έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά με έχουσες καταγωγή από Αλβανία, Συρία, Ρουμανία και από χώρες της Ανατολικής Ευρώπης (για όλες $p < 0.005$, χ^2).

Τα ποσοστά θετικού ορολογικού ελέγχου ανά ηλικιακή ομάδα ήταν: <20 ετών 10%(95% CI 3.46-25.62) (3/30), 20-29 ετών 16.88% (95% CI 13.14-21.42)

(53/314), 30-39 ετών 20% (95% CI 15.72-25.26) (54/269) , >40 ετών 23.81% (95% CI 10.63-45.09) (5/21). Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ηλικιακές ομάδες.

Ορομετατροπή κατά την εγκυμοσύνη εμφάνισαν 3/721 έγκυοι, 0.42% (95% CI 0.14-1.22). Και οι τρεις ήταν Ελληνίδες άρα το ποσοστό ορομετατροπής συνολικά για τις Ελληνίδες (3/615) διαμορφώνεται σε 0.49% (0.17-1.43).

Αποτελέσμα για IgG avidity βρέθηκε σε μία έγκυο, η IgG avidity ήταν χαμηλή και συστήθηκε αμνιοπαρακέντηση.

3.8 Ερυθρά

Δεδομένα για την ανοσία στην ερυθρά υπήρχαν σε 633 έγκυες. Η μη εύρεση στοιχείων πιθανόν οφείλεται σε διενέργεια του ελέγχου σε εξωτερικό εργαστήριο ή σε έλεγχο της ανοσίας σε προηγούμενη κύηση.

Ο επιπολασμός για θετικά IgG αντισώματα στην ερυθρά ήταν 530/633, 83.73% (95% CI 80.65-86.4). Ωστόσο βρέθηκαν 103/633 επίνουσες στην ερυθρά , 16.27% (95% CI 13.6-19.35).

Σε μια δε έγκυο καταγράφηκαν θετικά IgM αντισώματα .

Ανάλογα με την εθνικότητα τα ποσοστά του επιπολασμού για IgG ήταν στις Ελληνίδες 442/534, 82.77% (95% CI 79.34-85.74), στις έγκυες από Αλβανία 42/49, 85.71% (95% CI 73.33-92.9), Συρία 8/10, 80% (95% CI 49-94.3), Ρουμανία 7/7, 100% (95% CI 64.5-100), Βουλγαρία 5/6, 83.33 % (95% CI 43.65-96.9), χώρες της Ανατολικής Ευρώπης 5/5 ,100% (95% CI 56.55-100) και Ανατολική Ασία 3/3,100% (95% CI 43.85-100). Δεν ήταν στατιστικά σημαντικές οι διαφορές των ποσοστών ανάμεσα στις εθνικότητες.

Ο επιπολασμός ανάλογα με την ηλικία τα ποσοστά κυμάνθηκε ως εξής : < 20 ετών 62.5% (95% CI 45.25-77.07) (20/32) , 20-29 ετών 83.1% (95% CI 78.36-86.97) (241/290), 30-39 ετών 86.56% (95% CI 81.81-90.22) (219/253) και > 40 ετών 95% (95% CI 76.36 -99.11) (19/20). Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε στα ποσοστά επιπολασμού ανάμεσα στις ηλικιακές ομάδες <20 ετών και >20 ετών , συνολικά αλλά και για κάθε ηλικιακή ομάδα ξεχωριστά (για όλα $p < 0.005$, Fisher exact probability) με χαμηλότερο ποσοστό επιπολασμού στις ηλικίες < 20 ετών.

4. Συζήτηση

4.1 Αξιολόγηση ευρημάτων

Κατά κύριο λόγο, οι γυναίκες της μελέτης ήταν Ελληνίδες. Στο υποσύνολο των γυναικών άλλης εθνικότητας σημαντικό είναι το ποσοστό των γυναικών από τη Συρία, αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού των οικογενειών προσφύγων από τον πόλεμο της Συρίας που υποδέχτηκε η Κρήτη τον τελευταίο χρόνο αλλά χωρίς σημαντικές διαφοροποιήσεις στον επιπολασμό των συγγενών λοιμώξεων σε σχέση με τις άλλες μειονότητες.

Για την **ηπατίτιδα Β** το ποσοστό για τις Ελληνίδες αλλά και το συνολικό ποσοστό δε διαφέρει από αυτό που αναφέρεται σε πρόσφατη μελέτη στην Κρήτη (0.5%, σύνολο 1.5%, 1846 έγκυες)²⁸ αλλά και στη μεγαλύτερη μελέτη που έχει γίνει για τα ελληνικά δεδομένα (0.57%, σύνολο 1.53%, 26.746 γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας).⁵⁰

Σε σχέση με μελέτες σε έγκυες γυναίκες στα μέσα της προηγούμενης δεκαετίας από την Ελλάδα παρατηρείται πτώση του επιπολασμού (3.87%, 5497 έγκυοι⁴⁸ και 2.89%, 3760 έγκυοι⁴⁹) που μπορεί να αποδοθεί στην καλύτερη συνολική παρακολούθηση των ομάδων υψηλού κινδύνου και στην αύξηση της εμβολιαστικής κάλυψης. Το χαμηλότερο ποσοστό (1.15%) των Γώγου και συν.⁴⁵ που προηγήθηκε χρονολογικά υπάρχει πιθανότητα να οφείλεται σε επιλεγμένο γεωγραφικά δείγμα. Διαφοροποιείται επίσης το υψηλότερο ποσοστό (5.3%, 9546 έγκυοι) των Καραταπάνη και συν.⁵¹ που οι συγγραφείς το απέδωσαν σε πλημμελή παρακολούθηση των εγκύων.

Όσον αφορά το γενικό πληθυσμό στην Κρήτη το συνολικό ποσοστό ατόμων θετικών για ηπατίτιδα Β είναι μικρότερο από αυτό (3.3%) που έχει καταγραφεί το 2013 σε 876 άτομα, ηλικίας >15 ετών, άνδρες και γυναίκες, στην ενδοχώρα του Ηρακλείου.⁴⁷ Το συνολικό ποσοστό συμβαδίζει ωστόσο με το 1.2% που καταγράφηκε στη Δυτική Κρήτη το 1997 και πάλι σε άτομα ηλικίας > 15 ετών (n=421).⁴⁶ Οι διαφορές μπορεί να οφείλονται στη ετερογένεια των πληθυσμού όσον αφορά το φύλο, την ηλικία αλλά και την αναλογία γηγενών και μεταναστών.

Ο υψηλότερος επιπολασμός στον πληθυσμό της μελέτης καταγράφηκε στις γυναίκες από τη Βουλγαρία μολονότι το ποσοστό δε συμβαδίζει με τα επίσημα ποσοστά της χώρας που κυμαίνονται από 4-6%.⁴³ Πιθανόν η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση των Βούλγαρων οικονομικών μεταναστών στη χώρα μας και η μη ενσωμάτωσή τους στην ελληνική κοινωνία να εξηγεί εν μέρει

το υψηλό ποσοστό της μελέτης. Αντίθετα το ποσοστό θετικού HBsAg για τις γυναίκες από την Αλβανία υπολογίστηκε σημαντικά χαμηλότερο από αυτό που αναφέρεται (9.5%) σε πρόσφατη μελέτη από την Αλβανία⁶⁴ και υποδηλώνει για τις Αλβανίδες που διαμένουν στην Ελλάδα την ικανοποιητική αν και όχι πλήρη προσαρμογή τους στα ελληνικά δεδομένα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι συγκρίνοντας το συνολικό ποσοστό επιπολασμού των εγκύων ανεξαρτήτως εθνικότητας φαίνεται να είναι σε συμφωνία με τα επίπεδα που έχουν καταγραφεί στην Ευρώπη σε έγκυες γυναίκες τόσο από το ECDC (0.15% Φινλανδία - 1.15% Ελλάδα)⁴³ όσο και σε μελέτες από την Ιταλία (0.94%)⁵⁴ και την Ισπανία (0.4%)⁵⁵. Τα δεδομένα αντανακλούν την ικανοποιητική προγεννητική παρακολούθηση για την ηπατίτιδα Β στο σύνολο της Ευρώπης.

Ο επιπολασμός για την **ηπατίτιδα C** στον πληθυσμό των εγκύων της μελέτης καταγράφεται να είναι σε πτώση σε σχέση με μελέτες σε εγκύους στην Ελλάδα (0.8%⁴⁸ και 1.95%⁵⁷).

Όσον αφορά την Κρήτη, το ποσοστό είναι σε συμφωνία με στοιχεία του 2018 (0.45%)²⁸ αλλά είναι μικρότερο από αυτό που έχει καταγραφεί σε γενικό πληθυσμό στην ενδοχώρα του Ηρακλείου (2.2%) το 2013.⁴⁷ Μπορεί αυτό να οφείλεται στη ετερογένεια του πληθυσμού όσον αφορά το φύλο, την ηλικία και την αναλογία γηγενών και μεταναστών.

Τα παρόντα αποτελέσματα συγκρινόμενα με δεδομένα από άλλες Ευρωπαϊκές χώρες είναι παρόμοια με αντίστοιχα σε εγκύους στο Ηνωμένο Βασίλειο (0.16%)⁵³, στην Ισπανία (0.4%)⁵⁴ και στην Ιταλία (0.53%).⁵⁵ Η συμφωνία αυτή υποδηλώνει πολύ καλό επίπεδο ελέγχου των ομάδων υψηλού κινδύνου για ηπατίτιδα C πανευρωπαϊκά.

Όσον αφορά τον **HIV** στην παρούσα μελέτη καταγράφηκε 1 οροθετική έγκυος. Δεν υπάρχουν επίσημα καταγεγραμμένα δεδομένα στην Ελλάδα, ειδικά για τις εγκύους ενώ σε προηγούμενη μελέτη σε εγκύους από την Κρήτη δεν καταγράφηκε κανένα περιστατικό HIV²⁸. Σε συνάρτηση με την καταγραφή μόλις 27 γυναικών με HIV στην Ελλάδα το 2017 γίνεται αντιληπτή η σπανιότητα της νόσου στις εγκύους.⁵⁹ Σε Ευρωπαϊκό επίπεδο η καταγραφή του ECDC από 2000 ως 2004 αναφέρει ποσοστά εγκύων γυναικών με HIV κάτω από 0.1% σε 16 Ευρωπαϊκές χώρες ποσοστό παρόμοιο με αυτό που βρέθηκε στην παρούσα μελέτη.⁶⁵ Από τα στοιχεία του ECDC προέκυψε επίσης ότι υψηλότερα ποσοστά (0.3%) προέρχονται από την Εσθονία και την Ιρλανδία.

Δεν καταγράφηκε κανένα περιστατικό **σύφιλης** αν και έγινε ο έλεγχος στο 50% του πληθυσμού μελέτης. Σε δεδομένα του 2018 είχαν καταγραφεί 2 περιστατικά από έλεγχο σε 895 εγκύους (0.22%).²⁸ Στην τελευταία καταγραφή του ΚΕΕΛΠΝΟ το 2013 καταγράφηκαν μόνο 38 κρούσματα σε γυναίκες.⁶¹ Ο αριθμός αυτός είναι αρκετά μικρός αριθμός οπότε μπορεί να εξηγηθεί η απουσία καταγραφής κρουσμάτων σύφιλης λόγω του μικρότερου μεγέθους του πληθυσμού της παρούσας μελέτης. Πανευρωπαϊκά το 2016 η συχνότητα στις γυναίκες ήταν 1.3 /100.000 (>3/100.000 σε Βουλγαρία, Λετονία, Λιθουανία, Ρουμανία, Σλοβακία).⁶² Ο μικρός αριθμός περιστατικών σύφιλης σε γυναίκες στην Ελλάδα δεν οφείλεται μόνο στην απουσία σύφιλης αλλά μπορεί να οφείλεται σε ελλιπή καταγραφή σχετιζόμενη με ανεπαρκή έλεγχο στις εγκύους.

Ο συνολικός επιπολασμός που καταγράφηκε για τον **CMV** είναι παρόμοιος με αυτόν που περιγράφεται και σε άλλες μελέτες στη Ελλάδα από το 2002 ως και πρόσφατα (66% σε Ελληνίδες με 74% σε γυναίκες από Ανατολική Ευρώπη, 71% , 69.2% , 69%) .²⁵⁻²⁸

Τα σταθερά επίπεδα επιπολασμού τα τελευταία τουλάχιστον 15 χρόνια πιθανόν να ανατανακλούν το σταθερό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο της χώρας . Δεξαμενή του ιού παραμένουν οι παιδικοί σταθμοί .

Ο επιπολασμός διαφέρει σημαντικά ανάμεσα σε Ελληνίδες και τις έγκυες από την Αλβανία και ανάμεσα σε Ελληνίδες και τις έγκυες από Συρία και Ρουμανία. Από τη Συρία υπάρχει μελέτη σε φοιτήτριες που καταγράφει επιπολασμό (74.5%)⁶⁶ ποσοστό χαμηλότερο από της παρούσας μελέτης διαφορά που μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικό μέγεθος και δείγμα πληθυσμού. Δεν βρέθηκαν αντίστοιχες πληροφορίες από Ρουμανία και Αλβανία. Μεγαλύτερο ποσοστό επιπολασμού σημειώθηκε και στην ηλικιακή ομάδα 30-39 ετών αποτελέσματα συμβατά με τη βιβλιογραφία όπου αναφέρεται ότι υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού **CMV** καταγράφονται σε εθνικές μειονότητες, σε χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο καθώς και σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας.²

Σε σχέση με την Ευρώπη, το ποσοστό της μελέτης συμβαδίζει με ποσοστό σε εγκύους στην Ιταλία (64.2%)⁵⁴ , είναι μικρότερο από ποσοστά σε Αυστρία (73.2%)⁶⁷ , Πορτογαλία (80.1%)²¹ και Πολωνία (81.9%)²⁴ και μεγαλύτερο από αντίστοιχες μελέτες σε εγκύους στη Γαλλία (46.5%)²² , στη Νορβηγία (54%)²³ και στο Ηνωμένο Βασίλειο (47% σε λευκές Βρετανίδες).⁶⁸ Στο Ηνωμένο Βασίλειο καταγράφονται μεγαλύτερα ποσοστά (>80%) σε γυναίκες διαφορετικής καταγωγής (Ασία) όπως συμβαίνει και στην παρούσα μελέτη. Τα χαμηλότερα

ποσοστά παρατηρούνται στις χώρες με κοινωνικοοικονομικό επίπεδο υψηλότερο από αυτό της Ελλάδας.

Το συνολικό ποσοστό ορομετατροπής στον πληθυσμό μελέτης ήταν μικρότερο από το αντίστοιχο του 2018 (4.7%, Ελληνίδες 3.2%)²⁸. Σε αντίθεση με τα δεδομένα του 2018, το ποσοστό για τις Ελληνίδες δεν διέφερε σε σχέση με γυναίκες άλλης εθνικότητας. Το συνολικό ποσοστό είναι χαμηλότερο και από προηγούμενες ελληνικές μελέτες (σύνολο 2.2%, Ελληνίδες μουσουλμάνες 4.6%, 318 γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και 2.1%, 1466 έγκυοι).^{26,27} Το χαμηλότερο ποσοστό μπορεί να οφείλεται στο μικρότερο και διαφορετικό δείγμα πληθυσμού μελέτης και να μην είναι αντιπροσωπευτικό του ευρύτερου συνόλου των εγκύων.

Εξετάζοντας το ποσοστό ορομετατροπής φαίνεται μικρότερο από αυτό της Νορβηγίας (3.7%)²³ ενώ είναι ανάλογο με τα ποσοστά από Ιαπωνία(0.37%)¹⁶ και Κίνα (0.76%).¹⁷ Η σύγκριση αυτή δεν είναι απολύτως ασφαλής λόγω του μικρού δείγματος.

Για το *T.gondii* το ποσοστό της μελέτης συμβαδίζει με τα δεδομένα του 2018 (21.2%)²⁸. Συγκρίνοντας με τα αποτελέσματα από προηγούμενες μελέτες από την Κρήτη (36%, 29%)^{31,34} επιβεβαιώνεται η πτωτική πορεία του επιπολασμού. Η σταδιακή πτώση του επιπολασμού πιθανότατα οφείλεται στην βελτίωση των μέτρων προσωπικής υγιεινής και στη σωστότερη διαχείριση των τροφίμων και της παρασκευής φαγητού.

Ωστόσο το ποσοστό του επιπολασμού για *T.gondii* στις Ελληνίδες είναι μικρότερο από το ποσοστό (22.7%) που προκύπτει τα στοιχεία του 2018.²⁸ Το μικρότερο μέγεθος πληθυσμού της παρούσας μελέτης υπάρχει πιθανότητα να δικαιολογεί το διαφορετικό αποτέλεσμα. Το ποσοστό για τις γυναίκες από την Αλβανία συμβαδίζει με το ποσοστό (48.6%) σε εγκύους από την Αλβανία.⁶⁹ Το ποσοστό στις γυναίκες πρόσφυγες από τη Συρία είναι παρόμοιο με αυτό που σημειώθηκε το 2013 (62.6%) σε Σύριες πρόσφυγες στην Τουρκία.⁷⁰ Για τη Ρωσία δεν εντοπίστηκε βιβλιογραφία με επιπολασμό τοξοπλάσμωσης σε εγκύους.

Το ποσοστό συνολικά κυμαίνεται σε παρόμοια επίπεδα με αυτό δεδομένων από την Ιταλία (24%)⁵⁴, το Ηνωμένο Βασίλειο (17.32%)⁷¹ και την Ελβετία (20%)⁷² ενώ στην Αυστρία είναι μεγαλύτερο (31.5%).⁷³ Οι διαφορές Νότιας και Κεντρικής Ευρώπης τείνουν να μειωθούν πιθανόν λόγω αλλαγής στις συνήθειες διατροφής. Παρεμφερές ποσοστό με αυτό των Ελληνίδων της μελέτης καταγράφεται σε Ισπανία (12%)⁷⁴ και Ιταλία (19.1%)⁷⁵ σε γηγενή πληθυσμό

εγκύων αλλά και σε αυτές μεγαλύτερα ποσοστά σημειώνονται για τις γυναίκες μετανάστες. (41.4% Ισπανία και 33% Ιταλία).^{74,75} Με βάση αυτά τα δεδομένα, τα διαφορετικά ποσοστά για τις εγκύους άλλης καταγωγής της παρούσας μελέτης υπάρχει πιθανότητα να οφείλονται στις διαφορετικές χώρες προέλευσης. Οι διαφορές μπορεί να είναι μικρότερες για πρόσφυγες ή μετανάστες που ζουν περισσότερο χρόνια στη χώρα υποδοχής.

Το ποσοστό ορομετατροπής της μελέτης είναι παρόμοιο με τα στοιχεία από το 2018 που σημειώθηκαν 5 περιστατικά ορομετατροπής σε 1808 εγκύους²⁸. Εντούτοις είναι αρκετά μικρότερο από αυτό (3.2%) που καταγράφηκε στην Κρήτη το 2004.³⁴ Το χαμηλότερο αυτό ποσοστό ορομετατροπής της μελέτης είναι σε συμφωνία με το χαμηλότερα συνολικά επίπεδα επιπολασμού και την πτώση που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια. Στην Ευρώπη τα δεδομένα ποικίλλουν. Στην Ιταλία καταγράφονται διαφορετικά ποσοστά από περιοχές με παρόμοιο πληθυσμό (0.24% και 0.77%)^{54,75} που είναι πιθανόν να εξηγούνται από διαφορετικές διατροφικές συνήθειες. Στην Αυστρία το ποσοστό ορομετατροπής σε εγκύους (0.52%)⁷³ φαίνεται να είναι στα ίδια επίπεδα με την παρούσα μελέτη ωστόσο πρόκειται για μέσο όρο 12 ετών (1995-2012).

Για την **ερυθρά** το ποσοστό των επίνοσων εγκύων της μελέτης είναι παρόμοιο με στοιχεία από την Ελλάδα (13.9% και 12.1%).^{28,39} Τα ποσοστά είναι μικρότερα από μελέτες προηγούμενων ετών (21% και 18.8%).^{25,27} Αυτό είναι πιθανόν αποτέλεσμα βελτίωσης της εμβολιαστικής κάλυψης των συγκεκριμένων πληθυσμών. Το ποσοστό της μελέτης φαίνεται επίσης να συμβαδίζει με το ποσοστό κάλυψης (83%) για 2 δόσεις MMR όπως αυτό καταγράφεται στην εθνική μελέτη του 2012 της Σχολής Δημόσιας Υγείας.⁷⁶ Ενδιαφέρον είναι ωστόσο το ότι με δεδομένο το σχετικά αυτό υψηλό ποσοστό επίνοσων ατόμων πλέον στη χώρα μας καταγράφονται μόνο σποραδικά κρούσματα ερυθράς ενώ δεν σημειώθηκε κανένα κρούσμα το τελευταίο έτος.^{40,41}

Το ποσοστό επίνοσων εγκύων είναι ωστόσο πάνω από το μέσο ποσοστό σε εγκύους ανά τον κόσμο (9.4%)³⁷ και αρκετά πάνω από το όριο του 5% με το οποίο επιτυγχάνεται ανοσία αγέλης. Στην Ευρώπη σε χώρες όπως η Γαλλία, η Ιταλία και η Νορβηγία οι επίνοσες έγκυες είναι >5% και στο Ηνωμένο Βασίλειο και στη η Σουηδία <5%.³⁸ Παρόμοιο με της μελέτης υψηλό ποσοστό σε εγκύους έχει καταγραφεί στην Ιταλία το 2012 (14.2%) το οποίο είναι πολύ υψηλότερο από ότι σε εγκύους στην Ισπανία (2.1-5.9%) ακόμα και σε εγκύους στην Τουρκία (0-9.4%).³⁸ Υπερβαίνει ακόμα και αυτό σε αρκετές Αφρικανικές και Ασιατικές

χώρες τόσο σε εγκύους όσο και σε γενικό πληθυσμό.^{37,38} Το παράδοξο είναι ότι υπερβαίνει και αυτό χωρών όπως η Πολωνία (10.5%) και η Ρουμανία (10.6%) που κατέγραψαν μεγάλες επιδημικές εξάρσεις την τελευταία δεκαετία³⁸ σε αντίθεση με την Ελλάδα που μετά το 1999 καταγράφονται μόνο σποραδικά κρούσματα.⁴⁰ Η παρατήρηση αυτή μπορεί να οφείλεται σε ελλιπή καταγραφή του επιπολασμού σε Ρουμανία και Πολωνία ή ανεπαρκή καταγραφή από την Ελλάδα και πιο συχνή υποκλινική νόσηση.

Το ποσοστό κάλυψης διαφέρει επίσης ανάλογα με την ηλικία, όπου χαμηλότερο παρατηρήθηκε στην ηλικιακή ομάδα <20 ετών με κατά συνέπεια μεγαλύτερη πιθανότητα νόσησης σε τυχόν έκθεση. Η ηλικιακή ομάδα αυτή συμπεριλαμβάνεται στην ομάδα 15-30 ετών που περιγράφεται ως υψηλού κινδύνου σε πρόσφατες δημοσιεύσεις.^{38,77} Πιθανόν να σχετίζεται με ελλιπή εμβολιαστική κάλυψη (αντιεμβολιαστική επιχειρηματολογία, χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, ελλιπής παρακολούθηση) αλλά και με χαμηλά επίπεδα αντισωμάτων. Σε ανασκόπηση αναφέρεται ότι έχουν καταγραφεί σε διάφορες μελέτες χαμηλότερα επίπεδα στις ηλικίες 15-30 ετών σε σχέση με τις άλλες ηλικιακές ομάδες.³⁸ Με βάση αυτό το δεδομένο, έφηβες και νεαρές γυναίκες μπορεί να χρειαστεί στο μέλλον να εμβολιαστούν με επιπλέον δόση.

4.2 Περιορισμοί μελέτης

Η μελέτη παρουσιάζει το μειονέκτημα ελαττωμένης ανάκτησης στοιχείων σε σχέση με το συνολικό αριθμό των εγκύων που γέννησαν στο Βενιζέλειο Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Αυτό οφείλεται στη μη καταγραφή εξετάσεων που έγιναν σε εξωτερικά εργαστήρια αλλά πιθανόν και σε απαρακολούθητες γυναίκες. Εμφανίζεται ωστόσο ένα ποσοστό στο οποίο δεν ζητήθηκε από το μαιευτήρα να γίνει πλήρης έλεγχος. Αυτό διαπιστώθηκε πιο συχνά για την ερυθρά και σε εγκύους πολύτοκους που είχαν ήδη ελεγχθεί σε προηγούμενη εγκυμοσύνη. Για τους παραπάνω λόγους το αποτέλεσμα είναι ενώ στο νοσοκομείο από το οποίο προέρχεται ο πληθυσμός της μελέτης πραγματοποιείται ο μεγαλύτερος αριθμός τοκετών σε όλη την Κρήτη, το τελικό μέγεθος του πληθυσμού μελέτης είναι αναλογικά μικρότερο. Ως εκ τούτου, τα ποσοστά επιπολασμού μπορεί να μην αντανακλούν ακριβώς την πραγματικότητα.

Ένα άλλο μειονέκτημα μπορεί θεωρηθεί ότι δεν μετρήθηκαν επίπεδα αντισωμάτων για την ερυθρά και δεν καταγράφηκε η σχέση με τις δόσεις εμβολιασμού. Αυτό θα έδινε πιο σαφή πληροφορία για το επίπεδο ανοσίας των

εγκύων και την ανάγκη επανεμβολιασμού ανάλογα με την ηλικία. Επίσης δεν έγινε σε όλες τις γυναίκες που παρουσίασαν ορομετατροπή στην εγκυμοσύνη για CMV και *T.gondii*, έλεγχος συνάφειας των IgG αντισωμάτων για καθορισμό οξείας ή πρόσφατης λοίμωξης, Παρομοίως δεν είναι καταγεγραμμένο αν έγινε HBV DNA ή HCV RNA σε όλες τις εγκύους με ηπατίτιδα ώστε να καθοριστεί η ανάγκη θεραπείας στην εγκυμοσύνη.

4.3 Προοπτικές στο ερευνητικό αυτό πεδίο

Η καταγραφή στοιχείων για τον επιπολασμό των συγγενών λοιμώξεων στις εγκύους στο Βενιζέλειο Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου αποτυπώνει μια εικόνα της επιδημιολογίας για την Κρήτη. Ωστόσο χρειάζεται να συγκεραστούν μελέτες και από τα άλλα νοσοκομεία του νησιού -και προηγούμενων ετών- ώστε να διαμορφωθεί ένα μεγαλύτερο και ακόμα πιο αντιπροσωπευτικό δείγμα που θα προσφέρει πιο αξιόπιστη πληροφορία για την Κρήτη αλλά και για την Ελλάδα.

Σε επόμενο στάδιο μπορεί να συνεχιστεί η μελέτη με καταγραφή και των επιπέδων των αντισωμάτων κυρίως για την ερυθρά ώστε να εκτιμηθεί εκτός από το ποσοστό και το επίπεδο ανοσίας των εγκύων και τυχόν ανάγκη επανάληψης εμβολιασμού ανάλογα με την ηλικία. Ενδιαφέρον θα ήταν να καταγράφονται επίσης οι δόσεις εμβολιασμού για MMR και ηπατίτιδα B .

Χρήσιμο θα ήταν η καταγραφή να επαναλαμβάνεται ανά τακτά διαστήματα (ανά 5ετία ή 10ετία) ώστε να ανανεώνονται τα δεδομένα και να υπάρχει μια εκτίμηση της διακύμανσης του επιπολασμού.

Η παρούσα και κάθε άλλη παρόμοια συγκεντρωτική μελέτη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πιλοτική για την διεξαγωγή παρόμοιων μελετών και σε άλλες περιφέρειες της Ελλάδας ώστε να ενισχυθεί η ποιότητα των επιδημιολογικών δεδομένων για τις συγγενείς λοιμώξεις στις εγκύους συνολικά στη χώρα μας.

Αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για το σχεδιασμό προγραμμάτων με τελικό σκοπό την πανελλήνια εφαρμογή κατευθυντήριων οδηγιών προγεννητικού ελέγχου. Κατ' αυτόν τον τρόπο θα μπορούν να ελέγχονται οι απαραίτητες συγγενείς λοιμώξεις σε όλες τις εγκύους από το 1^ο τρίμηνο κύησης με τακτική επανάληψη αν τα αποτελέσματα είναι αρνητικά. Εάν διασφαλίζεται η καταγραφή του ελέγχου στα ιατρικά αρχεία, θα μπορεί να ανακτηθεί εύκολα και αποτελεσματικά σε κάθε μελλοντική ανάγκη ή όταν διαφανεί ότι απαιτείται επανασχεδιασμός οδηγιών. Πρόβλεψη θα χρειαστεί να ληφθεί για τις ομάδες υψηλού κινδύνου στον πληθυσμό .

Ειδικότερα, οι έγκυες που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου (εθνικές μειονότητες, πρόσφυγες, άτομα με συμπεριφορές υψηλού κινδύνου, άτομα που αρνούνται να εμβολιαστούν, έφηβες) είναι απαραίτητο να μελετηθούν συστηματικά ώστε να καταγραφούν οι ανάγκες και να οργανωθεί ειδική προσέγγιση ώστε να εξασφαλιστεί ο προγεννητικός έλεγχος και η εμβολιαστική κάλυψη.

4.4 Σημαντικά ευρήματα-συμπεράσματα

Το ποσοστό καταγραφής για τουλάχιστον μια τιμή ορολογικού ελέγχου ήταν μη ικανοποιητικό (70.7%). Οι γυναίκες πρόσφυγες από τη Σύρια ήταν η πιο σημαντική μειονότητα μετά από τις γυναίκες από την Αλβανία χωρίς όμως σημαντικές διαφοροποιήσεις στα αποτελέσματα σε σχέση με τις άλλες εθνικές μειονότητες. Τα ποσοστά επιπολασμού για τις ηπατίτιδες B (0.89%) και C (0.29%) συμβαδίζουν με τα ήδη καταγεγραμμένα χαμηλά επίπεδα σε εγκύους τα τελευταία χρόνια τόσο στην Κρήτη όσο και στην Ελλάδα. Επίσης είναι σε συμφωνία και με τα Ευρωπαϊκά ποσοστά. Κανένα κρούσμα σύφιλης δεν καταγράφηκε στον πληθυσμό μελέτης ενώ σημειώθηκε ένα μοναδικό περιστατικό λοίμωξης από HIV (0.15%). Η σπανιότητα των νοσημάτων αυτών στις γυναίκες στην Ελλάδα ερμηνεύει τα παραπάνω δεδομένα.

Ο επιπολασμός για τον CMV είναι σε υψηλά επίπεδα (66%) , σταθερός σε σχέση με παλαιότερες μελέτες, με μεγαλύτερα ποσοστά σε εθνικές μειονότητες (Αλβανία, Συρία, Ρουμανία) και σε μεγαλύτερες ηλικίες. Οι διαφορές στα ποσοστά από άλλες Ευρωπαϊκές χώρες είναι ανάλογες με τις διαφορές στο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Το ποσοστό ορομετατροπής (0.84%) ήταν μικρότερο από προηγούμενες μελέτες αλλά υπάρχει πιθανότητα να οφείλεται στο μικρό δείγμα πληθυσμού.

Ο επιπολασμός για το *T.gondii* (18.73%) καταγράφεται μειωμένος σε σχέση με προηγούμενες μελέτες και σημαντικά μικρότερος στις Ελληνίδες σε σχέση με τις γυναίκες από Αλβανία , Συρία και χώρες της Ανατολικής Ευρώπης, γεγονός που συσχετίζεται με διαφορές στην υγιεινή και στις συνήθειες διατροφής. Ανάλογα ποσοστά συναντώνται και σε άλλες Ευρωπαϊκές χώρες κυρίως στη Νότια Ευρώπη . Το ποσοστό ορομετατροπής (0.42%) είναι σε πτώση και συμβαδίζει με την πτώση του συνολικού ποσοστού.

Το ποσοστό των επίνοσων εγκύων για ερυθρά σημειώθηκε υψηλό (16.27%) πάνω από το όριο του 5% για την ανοσία αγέλης αλλά και τον παγκόσμιο μέσο

όρο χωρίς ωστόσο να έχει καταγραφεί ως σήμερα παράλληλη αύξηση των κρουσμάτων στη χώρα. Το χαμηλότερο ποσοστό κάλυψης για την ερυθρά (62.5%) καταγράφηκε στην ηλικιακή ομάδα <20 ετών που σύμφωνα και σύμφωνα με τα διεθνή δεδομένα την κατατάσσει στις ομάδες υψηλού κινδύνου με πιθανή ανάγκη επανεμβολιασμού.

Η δημιουργία συστήματος σταθερής και ελεγχόμενης συλλογής των αποτελεσμάτων του προγεννητικού ελέγχου σε τακτά χρονικά διαστήματα μπορεί να βελτιώσει την καταγραφή. Πολυκεντρικές μελέτες θα βελτιώσουν επιπλέον την ποιότητα και την εγκυρότητα των επιδημιολογικών δεδομένων για τις συγγενείς λοιμώξεις στις εγκύους. Η παράλληλη καταγραφή τίτλων αντισωμάτων και εμβολιαστικής κάλυψης θα βελτιώσει την εκτίμηση του επιπέδου ανοσίας. Τα δεδομένα που προκύπτουν μπορούν να υποστηρίξουν την εφαρμογή πανελλήνιων κατευθυντήριων οδηγιών με ειδική μνεία για τις ομάδες υψηλού κινδύνου στον πληθυσμό καθώς και τη διαμόρφωση πολιτικών δημόσιας υγείας στον τομέα της πρόληψης των συγγενών λοιμώξεων.

6. Έγκριση μελέτης

Η 7η ΥΠΕ Κρήτης, Διεύθυνση Προγραμματισμού και Ανάπτυξης Πολιτικών Παροχής Υπηρεσιών Υγείας, Τμήμα Έρευνας και Ανάπτυξης έδωσε άδεια διεξαγωγής της έρευνας (Αριθμός πρωτοκόλλου 12031, 19-06-2018) αφού προηγήθηκε έγκριση από την αρμόδια Επιτροπή Βιοηθικής του Επιστημονικού Συμβουλίου του Βενιζέλειου Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου.

7.Βιβλιογραφία

1. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. *Clin Perinatol*. 2015; 42: 77-103.
2. Davis NL, King CC, Kourtis AP. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res*. 2017; 109: 336-346.
3. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 ; 214: B5-B11.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015; 125: 1510-25.
5. Torgerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2013; 91: 501-8.
6. Dunkelberg JC, Berkley EM, Thiel KW, Leslie KK. Hepatitis B and C in pregnancy: a review and recommendations for care. *J Perinatol*. 2014; 34: 882-91.
7. Page CM, Hughes BL, Rhee EHJ, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: review of current knowledge and updated recommendations for management. *Obstet Gynecol Surv*. 2017; 72: 347-355.
8. Rimawi BH, Haddad L, Badell ML, Chakraborty R. Management of HIV infection during pregnancy in the United States: updated evidence-based recommendations and future potential *Practic Infect Dis Obstet Gynecol*. 2016; 2016: 7594306.
9. Gomez G, Kamb M, Newman L, et al. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2013; 91: 217–26.
10. Lago EG. Current Perspectives on prevention of mother-to-child transmission of syphilis. *Cureus*. 2016; 8: e525.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015 ; 125: 1510-25.

12. Committee on Infectious Diseases , American Academy of Pediatrics. Herpes Simplex Red book : 2015 report of the Committee on Infectious Diseases, 30th edition. Elk Grove Village,IL: Kimberlin DW , Brady MT, Jackson MA, Long SS , 2015. p.432.
13. Money DM, Steben M No. 208-Guidelines for the management of Herpes Simplex virus in pregnancy.*J Obstet Gynaecol Can.* 2017 ; 39: e199-e205.
14. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* 2010 ; 20: 202-13.
15. Dollard SC, Staras SA, Amin MM, Schmid DS, Cannon MJ. National prevalence estimates for cytomegalovirus IgM and IgG avidity and association between high IgM antibody titer and low IgG avidity. *Clin Vaccine Immunol.* 2011; 18: 1895-9.
16. Jin Q, Su J, Wu S. Cytomegalovirus infection among pregnant women in Beijing: Seroepidemiological survey and intrauterine transmissions. *J Microbiol Biotechnol.* 2017; 27:1005-1009.
17. Shigemi D, Yamaguchi S, Otsuka T, Kamoi S, Takeshita T. Seroprevalence of cytomegalovirus IgG antibodies among pregnant women in Japan from 2009-2014. *Am J Infect Control.* 2015; 43: 1218-21.
18. Numan O, Vural F, Aka N, Alpay M, Coskun AD. TORCH seroprevalence among patients attending Obstetric Care Clinic of Haydarpasa Training and Research Hospital affiliated to Association of Istanbul Northern Anatolia Public Hospitals. *North Clin Istanbul.* 2015; 2: 203-209.
19. Yeshwondm M, Balkachew N, Delayehu B, Mekonen G. Seroepidemiology study of cytomegalovirus and rubella among pregnant women at St. Paul's Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop J Health Sci.* 2016 ; 26: 427-438.
20. Natali A, Valcavi P, Medici MC, Dieci E, Montali S, Chezzi C. Cytomegalovirus infection in an Italian population: antibody prevalence, virus excretion and maternal transmission. *New Microbiol.* 1997; 20: 123-33.
21. Lopo S, Vinagre E, Palminha P, Paixao MT, Nogueira P, Freitas MG. Seroprevalence to cytomegalovirus in the Portuguese population, 2002-2003 *Euro Surveill.* 2011;16.

22. Antona D, Lepoutre A, Fonteneau L, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in France in 2010. *Epidemiol Infect.* 2017; 45:1471-1478.
23. Barlinn R, Dudman SG, Trogstad L, et al. Maternal and congenital cytomegalovirus infections in a population-based pregnancy cohort study. *APMIS.* 2018 ;126:899-906.
24. Siennicka J, Dunal-Szcepaniak M, Trzcińska A, Godzik P, Rosińska M. High seroprevalence of CMV among women of childbearing age implicates high burden of congenital cytomegalovirus infection in Poland. *Pol J Microbiol.* 2017; 65: 425-432.
25. Alexandrou ME, Zagotzidou E, Voyatzi A, et al. A 4-year seroepidemiological screening for CMV, rubella, and toxoplasma infections among women of child-bearing age. *Clin. Microbiol. Infect.* 2002.; 8 : 282.
26. Mela S, Tsigalou C, Gkioka T, Chrysafidou E, Kampouromiti G. Seroprevalence of rubella, cytomegalovirus and *Toxoplasma gondii* among women of reproductive age in the region of Thrace, Greece. *Clin. Microbiol. Infect.* 2004; 10 : 396.
27. Baka S, Makrakis E, Hassiakos D, Logginidis I, Meretaki S, Kouskouni E. Screening for *Toxoplasma gondii*, rubella virus and cytomegalovirus in pregnant women. *Clin. Microbiol. Infect.* 2006; 12 :873.
28. Αναγνωστάτου ΝΧ (2018) Ορολογικός έλεγχος για συγγενείς λοιμώξεις σε εγκύους στην Κρήτη (αδημοσίευτη μεταπτυχιακή εργασία), Πανεπιστήμιο Κρήτης , Ηράκλειο, Ελλάδα, 2018.
29. Pappas G, Roussos N, Falagas ME. Toxoplasmosis snapshots: global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol.* 2009; 39: 1385-94.
30. Glynou I, Simou M, Avdeliodi K, Tzortzatos S, Kada H. Seroepidemiology of toxoplasmosis in female population in Greece. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11: 164.
31. Farsaraki E, Spyridaki E, Anthousaki F, et al. Serum profile of IgG and IgM antibodies towards *Toxoplasma gondii* in reproductive-age women: a laboratory view, 1995–99. *Clin Microbiol Infect.* 2002; 8: 287.

32. Kansouzidou A, Kaftantzi A, Vamvaka E, Koltsida M, Karambaxoglou D. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in population in Northern Greece. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14 : 720.
33. Diza E, Frantzidou F, Souliou E, Arvanitidou M, Gioula G, Antoniadis A. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in northern Greece during the last 20 years. *Clin Microbiol Infect.* 2005 ; 11: 719-23.
34. Antoniou M, Tzouvali H, Sifakis S, et al. Incidence of toxoplasmosis in 5532 pregnant women in Crete, Greece: management of 185 cases at risk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 117: 138-43.
35. Liassides M, Christodoulou V, Moschandreas J, et al. Toxoplasmosis in female high school students, pregnant women and ruminants in Cyprus. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2016; 110: 359-66.
36. Aptouramani M, Theodoridou M, Syrogiannopoulos G, et al. Toxoplasmosis Study Group of the Greece-Cyprus Pediatric Surveillance Unit. A dedicated surveillance network for congenital toxoplasmosis in Greece, 2006-2009: assessment of the results. *BMC Public Health.* 2012 ; 12: 1019.
37. Pandolfi E, Gesualdo F, Rizzo C, et al. Global seroprevalence of rubella among pregnant and childbearing age women: a meta-analysis. *Eur J Public Health.* 2017 ; 27: 530-537.
38. Dimech W, Mulders MN. A 16-year review of seroprevalence studies on measles and rubella. *Vaccine.* 2016; 34: 4110-4118.
39. Gioula G, Fylaktou A, Exindari M, et al. Rubella immunity and vaccination coverage of the population of northern Greece in 2006. *Euro Surveill.* 2007; 12: E9-10.
40. Λοιμώδη νοσήματα που προλαμβάνονται με εμβολιασμό. Ερυθρά. ΚΕΕΛΠΙΝΟ. www.keelpno.gr (τελευταία πρόσβαση 22 Δεκ. 2018).
41. Number of rubella cases by month and notification rate per million population by country, EU/EEA, 1 August 2017–31 July 2018. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/number-rubella-cases-month-and-notification-rate-million-population-country-2> (τελευταία πρόσβαση 22 Δεκ. 2018).
42. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic

- review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015; 386: 1546-55.
43. European Center of Disease Prevention and Control (ECDC). Hepatitis B and C in the EU neighbourhood. Prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC, 2010.
https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/TER_100914_Hep_B_C%20_EU_neighbourhood.pdf (τελευταία πρόσβαση 22 Δεκ. 2018).
44. Stamouli M, Gizaris V, Totos G, Papaevangelou G. Decline of hepatitis B infection in Greece. *Eur J Epidemiol*. 1999; 15: 447-9.
45. Gogos CA, Fouka KP, Nikiforidis G, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in the general population and selected groups in South-Western Greece. *Eur J Epidemiol*. 2003; 18:551-7.
46. Lionis C, Koulentaki M, Biziagos E, Kouroumalis E. Current prevalence of hepatitis A, B and C in a well-defined area in rural Crete, Greece. *J Viral Hepat*. 1997 ; 4: 55-61.
47. Drositis I, Bertsiyas A, Lionis C, Kouroumalis E. Epidemiology and molecular analysis of hepatitis A, B and C in a semi-urban and rural area of Crete. *Eur J Intern Med*. 2013; 24: 839-45.
48. Panagopoulos P, Economou A, Kasimi A, et al. Prevalence of hepatitis B and C in the maternity department of a Greek district hospital. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004; 16: 106-10.
49. Papaevangelou V, Hadjichristodoulou C, Cassimos D, Theodoridou M. Adherence to the screening program for HBV infection in pregnant women delivering in Greece *BMC Infect Dis*. 2006; 6: 84.
50. Elefsiniotis IS, Glynou I, Brokalaki H, et al. Serological and virological profile of chronic HBV infected women at reproductive age in Greece. A two-year single center study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007; 132: 200-3.
51. Karatapanis S, Skorda L, Marinopoulos S. et al. Higher rates of chronic hepatitis B infection and low vaccination-induced protection rates among parturients escaping HBsAg prenatal testing in Greece: a 2-year prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 24: 878-83.
52. World Health Organization Hepatitis C 2017 October 2.
<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (τελευταία πρόσβαση 22 Δεκ. 2018).

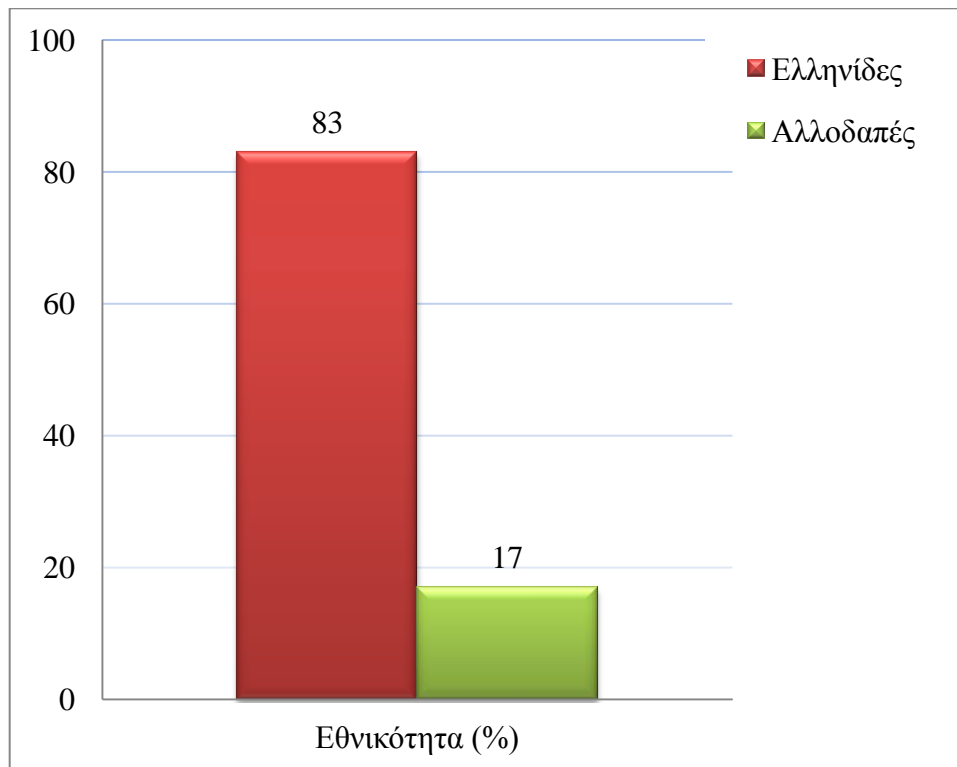
53. Ades AE, Parker S, Walker J, Cubitt WD, Jones R. HCV prevalence in pregnant women in the UK. *Epidemiol Infect.* 2000 ; 125:399-405.
54. Dalmartello M, Parazzini F, Pedron M et al Coverage and outcomes of antenatal tests for infections: a population based survey in the Province of Trento, Italy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 17:1-7.
55. Gutiérrez-Zufiaurre N, Sánchez-Hernández J, Muñoz S et al Seroprevalence of antibodies against *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, rubella virus, hepatitis B and C virus, and HIV in pregnant women. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004 ; 22:512-6.
56. Triantos C, Konstantakis C, Tselekouni P. Epidemiology of hepatitis C in Greece. *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 8094-102.
57. Raptopoulou-Gigi M, Orphanou E, Lalla TH, Lita A, Garifallos A. Prevalence of hepatitis C virus infection in a cohort of pregnant women in northern Greece and transmission of HCV from mother to child *Eur J Epidemiol.* 2001;17 :263-6.
58. World Health Organization , HIV. <https://www.who.int/hiv/data/en/> (τελευταία πρόσβαση 22 Δεκ. 2018).
59. Επιδημιολογικά δεδομένα ΚΕΕΛΠΝΟ για HIV , 2017. www.keelpno.gr/portals/0/Αρχεία/HIV/2018/ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΟ_ΔΕΛΤΙΟ_HIV_2017.pdf (τελευταία πρόσβαση 22 Δεκ. 2018).
60. Global Health Observatory Data, Sexually Transmitted Diseases. <https://www.who.int/gho/sti/en/> (τελευταία πρόσβαση 22 Δεκ 2018).
61. Επιδημιολογικά δεδομένα ΚΕΕΛΠΝΟ για σύφιλη , 2013. www.keelpno.gr/portals/0/Αρχεία/Σύφιλη-Γονόρροια-Χλαμύδια_Επιδημιολογικά%20δεδομένα%202013.pdf (τελευταία πρόσβαση 22 Δεκ. 2018).
62. ECDC Annual Epidemiological Report for syphilis, 2016. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-syphilis.pdf (τελευταία πρόσβαση 22 Δεκ. 2018).
63. Δημογραφικά στοιχεία για τις γεννήσεις στην Κρήτη διαθέσιμα από: <http://www.haniotika-nea.gr/thetika-dimografika-stichia-gia-to-2016-stin-kriti/> και <http://www.kathimerini.gr/906348/article/epikairothta/ellada/rekor-kaisarikwn-tomwn-sta-dhmosia-nosokomeia> (τελευταία πρόσβαση 22 Δεκ 2018).

64. Resuli B, Prifti S, Kraja B, Nurka T, Basho M, Sadiku E. Epidemiology of hepatitis B virus infection in Albania. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 849-52.
65. European Centre for Disease Prevention and Control. Antenatal screening for HIV, hepatitis B, syphilis and rubella susceptibility in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2016.
66. Barah F. Prevalence of herpes simplex types 1 and 2, varicella zoster virus, cytomegalovirus, immunoglobulin G antibodies among female university students in Syria. *Saudi Med J.* 2012 ;33: 990-4.
67. Kuessel L, Husslein H, Marschalek J, et al. Prediction of maternal cytomegalovirus serostatus in early pregnancy: A retrospective analysis in Western Europe. *PLoS One.* 2015;10: e0145470.
68. Pembrey L, Raynor P, Griffiths P, Chaytor S, Wright J, Hall AJ. Seroprevalence of cytomegalovirus, Epstein Barr virus and varicella zoster virus among pregnant women in Bradford: a cohort study. *PLoS One.* 2013 ;8:e81881.
69. Maggi P, Volpe A, Carito V et al. Surveillance of toxoplasmosis in pregnant women in Albania. *New Microbiol.* 2009 ;32:89-92.
70. Bakacak M, Serin S, Aral M et al. Seroprevalance differences of Toxoplasma between Syrian refugees pregnant and indigenous Turkish pregnant in Kahramanmaraş. *Turkiye Parazitol Derg.* 2015 ; 39: 94-7.
71. Seroprevalence and risk factors for toxoplasmosis among antenatal women in London: a re-examination of risk in an ethnically diverse population. Flatt A, Shetty N. *Eur J Public Health.* 2013 ;23:648-52.
72. Rudin C, Hirsch HH, Spaelti R, Schaedelin S, Klimkait T. Decline of seroprevalence and incidence of congenital toxoplasmosis despite changing prevention policy-three decades of cord-blood screening in north-western Switzerland. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37: 1087-1092.
73. Berghold C, Herzog SA, Jakse H, Berghold A. Prevalence and incidence of toxoplasmosis: a retrospective analysis of mother-child examinations, Styria, Austria, 1995 to 2012. *Euro Surveill.* 2016 Aug 18; 21(33).
74. Ramos JM, Milla A, Rodríguez JC, Padilla S, Masiá M, Gutiérrez F. Seroprevalence of Toxoplasma gondii infection among immigrant and native pregnant women in Eastern Spain. *Parasitol Res.* 2011 ; 109:1447-52.

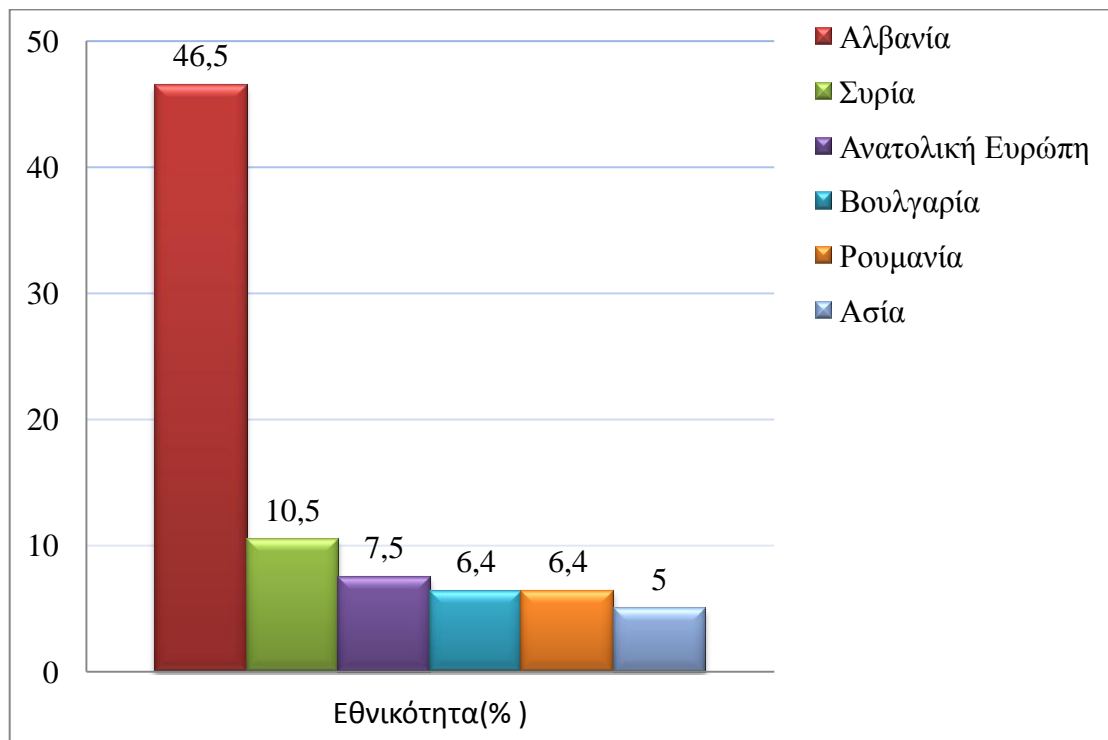
75. Capretti MG, De Angelis M, Tridapalli et al. Toxoplasmosis in pregnancy in an area with low seroprevalence: is prenatal screening still worthwhile? *Pediatr Infect Dis J.* 2014 ; 33: 5-10.
76. Τ. Παναγιωτόπουλος , Δ. Παπαμιχαήλ, Δ. Σταύρου και συν .Εθνική μελέτη κατάστασης εμβολιασμού των παιδιών στην Ελλάδα, 2012. Έκθεση Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας.
http://www.nsph.gr/files/011_Ygeias_Paidiou/Ereunes/ekthesi_emvolia_2012.pdf (τελευταία πρόσβαση 22 Δεκ 18).
77. Hernández Díaz R, Rodrigo Val MP, Misiego Peral A, Roc Alfaro ML, Adiego Sancho MB . Seroepidemiologic study of rubella in childbearing women in Aragon, Spain (2003-2007) *Gac Sanit.* 2011 ; 25:20-2.

7. Πίνακες και γραφήματα

Γράφημα 1. Εθνικότητα συνόλου εγκύων



Γράφημα 2. Εθνικότητα αλλοδαπών εγκύων .



Πίνακας 1. Συνολικός επιπολασμός HBsAg, HCV και HIV ανά εθνικότητα.

	HBsAg			HCV			HIV		
	Σύνολο	(+)	Ποσοστό % (95% CI)	Σύνολο	(+)	Ποσοστό % (95% CI)	Σύνολο	(+)	Ποσοστό % (95% CI)
Σύνολο	677	6	0.89 (0.41-1.93)	678	2	0.29 (0.08-1.06)	671	1	0.15 (0.13-0.84)
Ελλάδα	567	3	0.53 (0.18-1.55)	572	2	0.35 (0.1-1.27)			
Αλβανία	52	1	1.92 (0.34-10.12)						
Βουλγαρία	6	1	16.67 (3-56.35)						
Αγνωστη εθνικότητα	31	1	3.23 (0.57-16.2)						

Πίνακας 2. Συνολικός επιπολασμός CMV, T.gondii και ερυθράς ανά εθνικότητα.

	CMV			%	T.gondii			%	Ερυθρά		
	Σύνολο	(+)	Ποσοστό % (95% CI)	Όροι	Σύνολο	(+)	Ποσοστό % (95% CI)	Όροι	Σύνολο	(+)	Ποσοστό % (95% CI)
Σύνολο	671	443	66 (62.35-69.5)	0.84	678	127	18.73 (15.97-21.84)	0.42	633	530	83.73 (80.65-86.4)
Ελλάδα	568	355	62.5 (58.45-66.38)		573	87	15.18 (12.47-18.35)		534	442	82.77 (79.34-85.74)
Αλβανία	50	42	84 (71.49-91.66)		51	22	43.14 (30.5-56.74)		49	42	85.71 (73.33-92.9)
Βουλγαρία	6	5	83.3 (43.65-96.99)		7	1	14.29 (2.57-51.32)		6	5	83.33 (43.65-96.9)
Ρουμανία	7	7	100 (64.57-100)		7	4	57.14 (25.04-84.18)		7	7	100 (64.5-100)
Συρία	10	10	100 (72.25-100)		10	6	60 (31.27-83.18)		10	8	80 (49-94.3)
Ανατολική Ευρώπη	7	6	85.7 (48.68-97.43)		7	4	57.14 (25.04-84.18)		5	5	100 (56.55-100)
Ασία	4	4	100 (51-100)		3	1	33.33 (6.15-79.23)		3	3	100 (43.85-100)

Γράφημα 3. Ποσοστά επιπολασμού για CMV, *T.gondii*, ερυθρά ανά εθνικότητα.

