



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

UNIVERSITY OF CRETE

SCHOOL OF MEDICINE



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ορολογικός έλεγχος συγγενών λοιμώξεων στην
κύηση : Γ.Ν Αγίου Νικολάου 2017-2018**

Μαρία Κατσουράκη

Παιδιάτρος

Ηράκλειο, Ιούνιος 2019

Επιβλέποντες καθηγητές

1. Εμμανουήλ Γαλανάκης, Καθηγητής Παιδιατρικής
Πανεπιστημίου Κρήτης

2. Ελένη Δημητρίου
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εργαστηριακής Παιδιατρικής
Πανεπιστημίου Κρήτης

3. Βάνα Παπαευαγγέλου
Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας ΕΚΠΑ

Πρόλογος- ευχαριστίες

Πλήθος παραγόντων μπορούν να μολύνουν το νεογνό ενδομήτρια, κατά τον τοκετό ή μετά από αυτόν και να οδηγήσουν σε επιπτώσεις στο έμβρυο, το νεογνό ή το βρέφος.

Ο έλεγχος των εγκύων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για συγγενείς λοιμώξεις μπορεί να αποτελέσει ικανό και αποτελεσματικό μέσο ανίχνευσης και θεραπείας των νεογνών αυτών έτσι ώστε να αποφευχθούν παροδικές ή μόνιμες βλάβες.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά στην επίπτωση των συγγενών λοιμώξεων στην Ελλάδα είναι αρκετά περιορισμένα. Η μελέτη αυτή σκοπό έχει να καλύψει αυτό το κενό, τουλάχιστον σε ότι αφορά στην Κρήτη, αποτυπώνοντας την επίπτωση των συγγενών λοιμώξεων στις εγκύους της Κρήτης στη διάρκεια 2 ετών.

Αρχικά θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Καθηγητή Παιδιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης, κ.Εμμανουήλ Γαλανάκη που με επέλεξε, με δίδαξε, και για την αμέριστη εμπιστοσύνη που μου έδειξε σε όλα τα στάδια και καθ' όλη τη διάρκεια του προγράμματος. Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω τα ειλικρινή μου αισθήματα εκτίμησης και συμπάθειας στην Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης, Χρυσούλα Περδικογιάννη για την καλοσύνη και την επιστημονική της κατάρτιση, πολύτιμη προσφορά και συμπαράσταση της.

Ομοίως, θα ήθελα να ευχαριστήσω για τη συμβολή τους και τις χρήσιμες υποδείξεις τους στην εκπόνηση της παρούσας εργασίας, τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής μου , την Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Λοιμωξιολογίας ΕΚΠΑ, κα Βάνα Παπαευαγγέλου όπως και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εργαστηριακής Παιδιατρικής Παν/μίου Κρήτης, κα Ε. Δημητρίου για την πολύτιμη συνδρομή τους.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον σύζυγο και την κόρη μου που με στήριξαν σε αυτή μου την προσπάθεια, στους γονείς μου που με ώθησαν να ξεκινήσω το δρόμο της γνώσης , στους θείους μου τους παιδίατρος που με ενέπνευσαν να γίνω παιδίατρος, στην βιολόγο ξαδέρφη μου, Σοφία Δημάκου, που συνέβαλε στην επεξεργασία των δεδομένων της εργασίας όπως και

στην ειδικευόμενη Γενικής Ιατρικής, Χάρις Ποδαρά, για την πολύτιμη συνεργασία στη συλλογή των δεδομένων και την Εμμανουέλα Μαλτεζάκη για την πολύτιμη αρωγή της. Δεν θα ήθελα να εξαιρέσω την φίλη και συνάδελφο Νικόλ Αναγνωστάτου και Ιωάννη Γωνιωτάκη για την συνδρομή τους σε όλη την πορεία του μεταπτυχιακού μου.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη διευθύντρια μου, Αργυρή Μανιουδάκη-Νικολαράκη, τον διευθυντή και τους επιμελητές της Μ/Γ ΓΝΑΝ, όπως τα μικροβιολογικά εργαστήρια του Αγίου Νικολάου για τη διευκόλυνση που μου παρείχαν στη συλλογή των δεδομένων της εργασίας αυτής.

Περιεχόμενα

	Σελίδα
Πρόλογος –ευχαριστίες	3
Περίληψη	7
Λέξεις κλειδιά	11
Συντομογραφίες	13
1.Εισαγωγή	14
1.1 Συγγενείς λοιμώξεις	14
1.2 Ηπατίτιδα Β (HBV)	16
1.3 Ηπατίτιδα C (HCV)	18
1.4 Ιός επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV)	20
1.5 Τοξοπλάσμωση(<i>Toxoplasma gondii</i>)	21
1.6 Κυτταρομεγαλοϊός (CMV)	24
1.7 Ερυθρά (Rubella)	26
1.8 Σκοπός της μελέτης	29
2 Ασθενείς και μέθοδοι	31
2.1 Πληθυσμός μελέτης	31
2.2 Στατιστική ανάλυση	32
3.Αποτελέσματα	33
4.Συζήτηση	37

4.1 HBV	38
4.2 HCV	40
4.3 HIV	41
4.4 Τοξοπλάσμωση	42
4.5 CMV	44
4.6 Ερυθρά	46
5. Περιορισμοί – μειονεκτήματα μελέτης	48
6. Μέλλον –ορίζοντες προοπτικές	49
7. Συμπέρασμα: κύρια ευρήματα, μηνύματα, προσωπική θέση	52
8. Χρηματοδότηση	54
9. Εγκρίσεις	55
10. Βιβλιογραφία	56
11. Παράρτημα	63

Summary

Background: Congenital infections can cause mortality and morbidity in all over the world, since there are numerous pathogens that can affect severely the fetus and impact the public health. Among them the most distinctive are hepatitis B, C, HIV, CMV, *Toxoplasma gondii* and rubella. The severity and the longterm of these diseases vary and can affect permanently the children and even cause death. In these cases the prevention through vaccination, health control of the pregnant and mostly through information about the ways of transmission of the diseases can occur to the reduction and hopefully to the extinction of the problem.

Methods: Demographic and serological data of all the pregnant women who delivered from January 2017 to December 2018 in the public hospital of Agios Nikolaos were collected. Seroprevalence was estimated for HBV, HCV, HIV, *Toxoplasma gondii*, CMV and Rubella. Results were compared among ethnic groups and according to age.

Results: A total of 1128 medical records of routine prenatal screening were studied. The most prevalent age group of the participants was 30-39 years. Their origin was Greek 74,6% for 2017 and 77,3% for 2018 and second more frequent "Balkania" 22,5% for 2017 18,7% for 2018. The mean seroprevalence was 0,3% for HBV, 22,4% and 21,7 for *Toxoplasma gondii* for 2017 and 2018 respectively, 67,4% and 66,5% for CMV for 2017 and 2018 respectively and 87,4% and 87,5% for Rubella for 2017 and 2018 respectively while neither HCV or HIV were detected. The seroprevalence of Greek women for HBV was 0,1% while from "Balkania" had a higher seroprevalence of 1,5%. Rubella immunity was documented in 87,4% of pregnant women.

Discussion: The present study concerns the effects of the congenital diseases (HBV, HCV, HIV, *Toxoplasma gondii*, CMV, Rubella) at Agios Nikolaos Public hospital. Important elements and facts raised which concern the inhabitants of the region of Lassithi. More specifically, the results indicate that the local population and the population of the island of Crete as a whole presents a low effectiveness in diseases such as HBV, HCV and HIV. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in Agios Nikolaos is

low, putting women in high risk of getting affected during pregnancy. On the opposite side, seroprevalence of CMV is high giving protection to women during pregnancy. The prevention through control policies, vaccination, and routine health policies can reduce them. Concerning Rubella, the immunity is around 87,5% which can be improved in the future to the optimal target of >95%. Vaccination programs, and education of the obstetric staff may help recognizing vulnerable women even at the discharge of the hospital.

Περίληψη

Τίτλοςεργασίας:

Ορολογικός έλεγχος συγγενών λοιμώξεων στην κύηση : Γ.Ν Αγίου Νικολάου 2017-2018.

Της: Μαρίας Κατσουράκη

Επιβλέποντες καθηγητές: Ε.Δημητρίου, Ε.Γαλανάκης, Β. Παπαευαγγέλου

Εισαγωγή: Οι συγγενείς λοιμώξεις είναι αιτίες θνησιμότητας και θνητότητας σε όλο τον κόσμο. Επειδή υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός παθογόνων που μπορούν να δράσουν βλαπτικά στο έμβρυο, κάποια από αυτά μπορούν να έχουν υπολογίσιμη επίδραση στην δημόσια υγεία όπως η ηπατίτιδα Β, η ηπατίτιδα C, ο HIV, το *Toxoplasma gondii*, ο CMV, η ερυθρά. Η βαρύτητα και η χρονιότητα των επιπλοκών έχει σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία του παιδιού που ενδέχεται να επιφέρουν μόνιμες αναπηρίες ή ακόμα και το θάνατο.

Μέθοδοι: Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν όλες οι γυναίκες που γέννησαν στη Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Αγίου Νικολάου (Μ/Γ ΓΝΑΝ) από 1/1/2017 έως 31/12/2018. Καταγράφηκαν οι ορολογικοί δείκτες όσον αφορά την HBV, HCV, HIV, *Toxoplasma gondii*, CMV, και Rubella ανά καταγωγή και ηλικία των εγκύων και υπολογίστηκε η οροεπίπτωση σε κάθε κατηγορία νοσήματος, καταγωγής και ηλικιακής ομάδας. Στις περιπτώσεις μη ανοσίας έναντι στο *Toxoplasma gondii* και CMV καταγράφηκαν οι επαναληπτικοί έλεγχοι καθόλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Αποτελέσματα: Το σύνολο των γυναικών που μελετήθηκαν στην παρούσα μελέτη οροεπίπτωσης εγκύων γυναικών ήταν 1128 (586 για το 2017 και 534 για το 2018). Με βάση την καταγεγραμμένη ιθαγένεια από τα στοιχεία που διατηρήθηκαν στην μαιευτική κλινική οι γυναίκες διαχωρίστηκαν με κριτήρια συχνότητας και εγγύτητας

σε 4 μεγάλες κατηγορίες (Ελλάδα, Βαλκάνια, Υπόλοιπη Ευρώπη, Υπόλοιπος Κόσμος).

Η οροεπίπτωση του HBsAg ήταν 0,3% (0,1%-1,1%) για το 2017 και 0,6% (0,2%-1,5%) για το 2018 ($p=0,580$). Οι δύο θετικές περιπτώσεις του HBsAg το 2017 ανήκουν στην περιοχή «Βαλκάνια» (95% ΔΕ: 0,0%-3,6%) ενώ από τις 3 θετικές του 2018, η μία ανήκει στην Ελλάδα 0,16% (95%ΔΕ: 0,0%-0,7%) και οι άλλες δύο στην περιοχή «Υπόλοιπος κόσμος»- από τις 10- με ποσοστό 20% (95%ΔΕ: 0,0%-44,8%). Δεν υπήρξαν νέες περιπτώσεις ασθενειών HBV, HCV, HIV, CMV, *Toxoplasma gondii*, Rubella. Η οροεπίπτωση των IgGαντισωμάτων των ασθενειών CMV, *Toxoplasma gondii*, Rubella μελετήθηκε ως προς το σύνολο των γυναικών αλλά και ως προς τη τοποθεσία και ηλικιακή κατανομή. Η οροεπίπτωση των IgG του CMV ήταν 67,4% (95% ΔΕ: 63,5%-71,1%) για το 2017 και 66,3% (95%ΔΕ: 62,2%-70,2%) για το 2018. Οι αντίστοιχες τιμές για το *Toxoplasma gondii* ήταν 22,4% (95%ΔΕ:19,1%-25,9%) για το 2017 και 21,7% (95%ΔΕ: 18,4%-25,4%) για το 2018. Παρόμοια για τη Rubella ήταν 87,4% (95%ΔΕ: 84,5%-89,9%) για το 2017 και 87,5% (95%ΔΕ: 84,4%-90,1%).

Συζήτηση: Η παρούσα μελέτη αφορά στην οροεπίπτωση των συγγενών λοιμώξεων (HBV, HCV, HIV, *Toxoplasma gondii*, CMV, Rubella) στο μαιευτήριο του ΓΝΑΝ. Από τη μελέτη αυτή προέκυψαν σημαντικά στοιχεία και δεδομένα για τον πληθυσμό που κατοικεί στον νομό Λασιθίου. Πιο συγκεκριμένα τα αποτελέσματα αναδεικνύουν ότι ο πληθυσμός του νομού και κατ' αναλογία της Κρήτης ως σύνολο εμφανίζει χαμηλή επίπτωση για τις νόσους HBV, HCV, HIV. Η οροεπίπτωση αυτή είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ομάδες πληθυσμού της Ευρώπης, της Αφρικής, της Ασίας και των Η.Π.Α.. Η πρόληψη μέσω εμβολιασμού, ελέγχου των επίνουσων εγκύων, αλλά και ενημέρωσης του γενικού πληθυσμού για τον τρόπο μετάδοσης και διασποράς των νόσων αυτών μπορεί να οδηγήσει σε μείωση ή και σε εξάλειψή τους. Με τον τρόπο αυτόν είναι δυνατό να βελτιωθεί η δημόσια υγεία και να αυξηθεί το προσδόκιμο ζωής, όπως και το αντίστοιχο των πολιτών. Όσον αφορά το *Toxoplasma gondii*, η οροθετικότητα κυμαίνεται σε χαμηλά επίπεδα ανάμεσα στις εγκύους γεγονός που τις καθιστά επιρρεπείς στη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους

ενώ όσον αφορά τον CMV τα στοιχεία οροθετικότητας είναι μάλλον ενθαρρυντικά για προφύλαξη από νόσηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τέλος, όσον αφορά τη Rubella φαίνεται να υπάρχει ικανοποιητικό επίπεδο εμβολιαστικής κάλυψης και νόσησης σε παιδική ηλικία που διασφαλίζει την προφύλαξη των επίνουσων εγκύων σε ικανοποιητικό βαθμό.

Λέξεις κλειδιά:

Συγγενής λοίμωξη, κάθετη μετάδοση, οροεπίπτωση, έγκυες, Κρήτη, HBV, HCV, HIV, CMV, Rubella, *toxoplasma gondii*, μετάδοση από μητέρα σε παιδί, Ελλάδα,

Συντομογραφίες

HBV: Ηπατίτιδα Β

HBeAg: το αντιγόνο της HBV

HBIG: υπεράνοση ειδική γ-σφαιρίνη (Human Hepatitis B Immynoglobulin)

HCV: Ηπατίτιδα C

HIV: Ιός επίκτητης ανοσοανεπάρκειας

Toxoplasma gondii: Τοξοπλάσμωση

CMV: Κυτταρομεγαλοϊός

Rubella: Ερυθρά

ΣΣΕ: Σύνδρομο συγγενούς ερυθράς

Π.Ο.Υ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΓΝΑΝ: Γενικό Νοσοκομείο Αγίου Νικολάου

ΗΚ: Ηλικία κύησης

ΒΓ: Βάρος γέννησης

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

1.Εισαγωγή

1.1 Συγγενείς λοιμώξεις

Οι λοιμώξεις είναι ένα από τα συχνά και σημαντικά αίτια της νεογνικής και της βρεφικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ποσοστό έως και 2% των εμβρύων έχουν ενδομήτρια λοίμωξη και ποσοστό έως 10% των νεογνών εμφανίζουν λοιμώξεις κατά τον 1^ο μήνα ζωής¹.

Πλήθος παραγόντων μπορούν να μολύνουν το νεογνό και να οδηγήσουν σε συγγενείς λοιμώξεις τόσο ενδομήτρια όσο και κατά τον τοκετό ή μετά από αυτό με επιπτώσεις στο έμβρυο, το νεογνό ή το βρέφος.

Η ενδομήτρια λοίμωξη είναι αποτέλεσμα κλινικής ή υποκλινικής λοίμωξης της μητέρας από ποικίλους παράγοντες (Κυτταρομεγαλοϊός, ωχρό τρεπόννημα (σύφιλη), τοξόπλασμα, ιός ερυθράς, ιός ανεμευλογιάς, παρβοϊός B19) που μεταδίδονται στο έμβρυο αιματογενώς μέσω του πλακούντα. Διαπλακουντιακή λοίμωξη μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε στιγμή στη διάρκεια της κύησης και τα κλινικά συμπτώματα και ευρήματα μπορεί να υπάρχουν στη γέννηση ή να καθυστερήσουν να εμφανιστούν για μήνες ή χρόνια. Η λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε πρόωμη αυτόματη αποβολή, συγγενείς ανωμαλίες, καθυστέρηση ανάπτυξης, πρόωρο τοκετό, θνησιγενές νεογνό, οξεία ή όψιμη νόσο ενώ σε άλλες περιπτώσεις, η ενδομήτρια λοίμωξη δεν έχει εμφανείς επιδράσεις στο νεογνό. Ο χρόνος που συμβαίνει η λοίμωξη κατά τη διάρκεια της κύησης έχει σημασία για την έκβαση. Συγκεκριμένα στο πρώτο τρίμηνο επηρεάζει την εμβρυογένεση (συγγενής ερυθρά) ενώ στο τρίτο τρίμηνο συχνά οδηγεί σε ενεργό λοίμωξη κατά τη γέννηση (τοξοπλάσμωση, σύφιλη).

Οι ιοί του απλού έρπητα (HSV), HIV, ηπατίτιδας Β (HBV), ηπατίτιδας C (HCV) και το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης (TB) είναι δυνατόν να προκαλέσουν λοίμωξη του εμβρύου/νεογνού διαμέσου του πλακούντα αλλά συνήθως μεταδίδονται στη διάρκεια του τοκετού κατά τη δίοδο από τον μολυσμένο γεννητικό σωλήνα της μητέρας (HSV,HIV,HBV) ή μετά τη γέννηση μέσω επαφής με την πάσχουσα μητέρα ή

νοσηλευτικό προσωπικό (TB). Για τους λόγους αυτούς έχει παγκοσμίως επιβληθεί βάσει οδηγιών ο προγεννητικός έλεγχος των εγκύων, όπου είναι εφικτό, προκειμένου να αναγνωριστούν οι έγκυες και τα νεογέννητα που χρειάζονται άμεση θεραπεία και προφύλαξη από την έκθεση όπως και περιοδική μακροχρόνια παρακολούθηση αντιμετώπιση.

1.2 Ηπατίτιδα Β (HBV)

Ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) είναι ένας DNA ιός που προσβάλλει το ήπαρ και μπορεί να οδηγήσει σε οξείες ή χρόνιες παθήσεις.

Η λοίμωξη από Ηπατίτιδα Β παραμένει μία υψηλή προτεραιότητα υγείας παγκοσμίως και αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας μετρώντας πάνω από 350.000.000 χρονίως πάσχοντες και πάνω από 600.000 θανάτους το 2013 με επίπτωση που κυμαίνεται από <0,5% στις περιοχές χαμηλής ενδημικότητας έως 8% στις χώρες υψηλής ενδημικότητας όπως η Νοτιοανατολική Ασία, Αφρική (75.000.000) και ο Δυτικός Ειρηνικός ωκεανός(95.000.000).

Η μετάδοση της HBV στις υψηλής ενδημικότητας περιοχές γίνεται κάθετα από τη μολυσμένη μητέρα στο νεογνό ενδομήτρια, κατά τον τοκετό ή μέχρι τους 6 μήνες ζωής. Ο κίνδυνος ανέρχεται σε 90% σε αυτή την περίπτωση ενώ από 6 μηνών έως 5 ετών σε 20-60%. Στις χαμηλής ενδημικότητας περιοχές είναι κυρίως επίκτητη (οριζόντια) στην εφηβεία και στην αρχή της ενήλικης ζωής μέσω επαφής με χρόνιους φορείς και υψηλού κινδύνου συμπεριφορές. Η κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο νεογνό οδηγεί στη μεγαλύτερη χρόνια φορεία (>85%) και στη μεγαλύτερη συχνότητα χρόνιας ηπατικής νόσου και ηπατοκυτταρικού καρκίνου και είναι σημαντική για να ορισθεί η δεξαμενή των χρόνιων φορέων(1-6). Από μητέρες με HBeAg (+) , το 70-90% των νεογνών θα μολυνθεί εφόσον δεν εφαρμοστεί κανένα μέτρο πρόληψης ενώ το ποσοστό αυτό είναι πολύ μικρότερο στις HBeAg (-) μητέρες (<10%)(5,6).

Έχουν αναγνωρισθεί παράγοντες που επηρεάζουν τη μετάδοση της λοίμωξης μέσω της μητέρας στο νεογνό. Τέτοιοι είναι το μητρικό υϊκό φορτίο, το θετικό HBeAg αντιγόνο, το είδος τοκετού, οι επεμβατικοί γυναικολογικοί χειρισμοί, ο θηλασμός και η μετάλλαξη του γονιδίου επιφανείας του (6). Στόχος παγκοσμίως είναι η μείωση της κάθετης μετάδοσης της νόσου από τη μητέρα στο παιδί γι'αυτό και εφαρμόζονται στρατηγικές πρόληψης σε όλες τις χώρες ανάλογα με την ενδημικότητα της νόσου. Ο εμβολιασμός στη γέννηση με τη σύγχρονη χορήγηση (HBVig) στις θετικές μητέρες, ο εμβολιασμός των βρεφών με 3 δόσεις εμβολίου καθώς και τελευταία η χρήση μετά τον τοκετό αντιϊκών φαρμάκων στις μητέρες με

υψηλό ιϊκό φορτίο χρησιμοποιούνται για τη μείωση της κάθετης μετάδοσης της νόσου από τη μητέρα στο παιδί. Η ευρεία χρήση του εμβολίου έναντι του ιού HBV έχει οδηγήσει σε μείωση της μετάδοσης του ιού παγκοσμίως. Το 2015 η παγκόσμια κάλυψη με 3 δόσεις εμβολίου στη βρεφική ηλικία έφτασε το 84% σύμφωνα με τον ΠΟΥ (7-9).

Η εκλεκτική καισαρική τομή δεν φαίνεται να είναι η απόλυτη λύση σε περιοχές με αυξημένη ενδημικότητα, όπως η Κίνα, αν και κάποια πρώτα αποτελέσματα μεταanalύσεων είναι αμφιλεγόμενα (10). Η χορήγηση εμβολίου και HBIG μετά τη γέννηση στο νεογνό δίνει τη δυνατότητα θηλασμού στις μητέρες φορείς. Η εγκυμοσύνη δεν αποτελεί αντένδειξη εμβολιασμού αντιθέτως φαίνεται να προστατεύει τη μητέρα και το έμβρυο από την κάθετη μετάδοση της νόσου. Επίσης, αντιϊκοί παράγοντες που μπορούν να λάβουν οι μητέρες, όπως η λαμβουδίνη και η τελμπουδίνη, παρά τις πιθανότητες ανάπτυξης ανθεκτικών μεταλλάξεων και πιο τελευταία το πολλά υποσχόμενο τενοφοβίρ, μπορούν σε συνδυασμό με την ανοσοπροφύλαξη να αποτελέσουν μέσα μείωσης και εξάλειψης της HBV λοίμωξης (13-15).

Η επίπτωση της νόσου παγκοσμίως ανήλθε το 2015 σε 3.5% στον γενικό πληθυσμό με βάση στοιχεία από τον ΠΟΥ. Πιο συγκεκριμένα, ο επιπολασμός στην Αφρική και στον Δυτικό Ειρηνικό ήταν ο υψηλότερος με ποσοστά 6.1% και 6.2% αντίστοιχα. Στην Ευρώπη, ο επιπολασμός κυμαίνεται από 0.2 έως 0.8% και στην Ανατολική Μεσόγειο από 1.2 έως 2.1% (7). Όσον αφορά τη χώρα μας, η επίπτωση για HBV λοίμωξη είναι χαμηλή <1% (51).

Στην Κρήτη, ο επιπολασμός της HBV καταγράφηκε σε μελέτη το 2013, 3.3% στον γενικό πληθυσμό, 3,4% στις ημιαστικές και 3.2% στις αγροτικές περιοχές (57).

1.3 Ηπατίτιδα C(HCV)

Ο ιός της Ηπατίτιδας C είναι RNA ιός της οικογένειας *Flaviviridae*. Η HCV αφορά περισσότερους από 3.5 εκατομμύρια ανθρώπους στις ΗΠΑ, στους οποίους το 2% είναι έγκυες γυναίκες. Σε μεγάλες μελέτες η επίπτωση της ανέρχεται σε 3.6%, η δε κάθετη μετάδοση της σε ΗΠΑ και Ευρώπη κυμαίνεται από 0.2% έως 0.4%. Σε κάποιες αναπτυσσόμενες χώρες η επίπτωση κυμαίνεται από 1.8%-5.8% με την μεγαλύτερη να υπάρχει σε Αίγυπτο, υποσαχάρια Αφρική, Αμαζόνιο και Μογγολία. Η παγκόσμια εκτίμηση ανθρώπων που ζουν με HCV είναι 130-150 εκατομμύρια με τους περισσότερους να πρόκειται να αναπτύξουν κίρρωση ή καρκίνο ήπατος εξαιτίας της (16,19).

Οι κύριοι οδοί μετάδοσης περιλαμβάνουν μη ασφαλείς πρακτικές ενέσεων, μη καλή αποστείρωση εργαλείων όπως και μεταγγίσεις με μη ελεγμένο αίμα ή παράγωγα του. Λιγότερο συχνή είναι η μετάδοση μέσω της σεξουαλικής επαφής ή από τη μητέρα στο παιδί. Το CDC και το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (13) δε συνιστούν παγκοσμίως τον έλεγχο των εγκύων για HCV καθώς δεν εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για τη νόσο. Οι τρέχουσες οδηγίες συνιστούν έλεγχο σε γυναίκες με προδιαθεσικούς παράγοντες. Αυτοί όμως δεν αναφέρονται από τις ίδιες σε ποσοστό 70% με αποτέλεσμα να διαλάθουν (16, 17). Η συχνότητα της περιγεννητικής μεταφοράς κυμαίνεται από 4-8% για τα νεογνά που γεννιούνται από μητέρες που έχουν προσβληθεί από HCV. Ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης αυξάνει όταν οι μητέρες είναι ταυτόχρονα μολυσμένες με τον ιό HIV, υπάρχει υψηλό ιικό φορτίο και πρόωρη ρήξη υμένων. Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι κάποιο είδος τοκετού αυξάνει ή μειώνει τον κίνδυνο (18-20). Η έκβαση της εγκυμοσύνης είναι φτωχότερη για τις γυναίκες και τα νεογνά με HCV λοίμωξη καθώς χρειάζονται σε μεγαλύτερο ποσοστό εξειδικευμένη φροντίδα λόγω επιπλοκών κύησης. Παρόλα αυτά ο θηλασμός δεν συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο νόσησης από HCV (18).

Με παρεμβάσεις όπως μέτρα υγιεινής, έλεγχος του αίματος και των παραγώγων του, συνεχής επαγρύπνηση, δεύτερης γενιάς αντιϊκή θεραπεία έχει μειωθεί η συνολική επίπτωση της ηπατίτιδας C τα τελευταία 20 χρόνια αλλά υπάρχει φόβος αύξησης της λόγω της αύξησης των χρηστών ενδοφλέβιων ουσιών. Το 2010-2014

στις ΗΠΑ υπήρξε διπλασιασμός της επίπτωσης της νόσου λόγω της αύξησης των χρηστών ενδοφλέβιων ουσιών (16,20). Εμβόλιο για τη νόσο δεν υπάρχει και η θεραπεία στα παιδιά περιλαμβάνει τη χρήση των αντιϊκών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στους ενήλικες (ιντερφερόνη ή και ριμπαβιρίνη) με στόχο την ελαχιστοποίηση του ιού, την πρόληψη της κίρρωσης λόγω HCV, όπως και τον περιορισμό της επιδημίας HCV παγκοσμίως (19).

Παρά την έκθεση του εμβρύου στον ιό, η κάθετη μετάδοση είναι λιγότερο συχνή από την αντίστοιχη του HBV και HIV. Μόλις το 5% των μολυσμένων μητέρων μεταδίδουν την HCV γεγονός που χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση για την εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων καθώς ο μηχανισμός μετάδοσης είναι μάλλον άγνωστος (20-22).

1.4 Ιός επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV)

Ο Ιός της Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus –HIV) είναι ρετροϊός που με τη δράση της αντίστροφής μεταγραφάσης μετατρέπεται σε DNA για να ενσωματωθεί στο γονιδίωμα του ανθρώπου. Μπορεί να προκαλέσει το Σύνδρομο της Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας κι έχει προσβάλλει πάνω από 17εκατομμύρια γυναίκες παγκοσμίως, οι περισσότερες σε αναπαραγωγική ηλικία. Από αυτές 1.4 εκατομμύρια θα κυοφορήσουν και θα μεταδώσουν κάθετα τον ιό σε ποσοστό 15-45% εφόσον δεν υπάρξει καμία παρέμβαση. Η μετάδοση του ιού γενικά γίνεται είτε μέσω σεξουαλικής επαφής χωρίς προφύλαξη είτε μέσω αίματος και παραγώγων του είτε κάθετα από τη μητέρα στο παιδί (>90% της λοίμωξης στα παιδιά). Η Νότια Αφρική φαίνεται να είναι η πιο επηρεασμένη περιοχή του κόσμου με επίπτωση που αγγίζει και ξεπερνά το 12% ενώ οι ΗΠΑ και η Δυτική Ευρώπη έχουν επίπτωση 0.1% (23-24). Στις ΗΠΑ επίσης καταγράφεται αύξηση του ποσοστού των διαγνωσμένων παιδιών με HIV που δεν έχουν γεννηθεί εντός επικράτειας (29). Η λοίμωξη από HIV φαίνεται να έχει μικρή επίδραση στην έκβαση της εγκυμοσύνης στον ανεπτυγμένο κόσμο αλλά όχι και στις χώρες τη Αφρικής όπου συνδέεται με αυξημένα ποσοστά αυτόματων αποβολών, έκτοπων κυήσεων, συνοσηρότητας με σύφιλη, βακτηριακή πνευμονία, πρόωρο τοκετό και αυξημένα ποσοστά θνησιγενών εμβρύων (24). Η χρήση σε ποσοστό 80% ειδικής συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (cART) και η εκλεκτική καισαρική τομή οδηγούν σε μείωση της κάθετης μετάδοσης κάτω από 2% σε υψηλού κινδύνου χώρες και σε μερικές χαμηλού-μέτρου κινδύνου κάτω από 5% εφόσον υπάρχει πρόσβαση στη θεραπεία και γίνεται έλεγχος στις έγκυες γυναίκες (24).

1.5 Τοξοπλάσμωση

Η τοξοπλάσμωση είναι μία νόσος που προκαλείται από το παράσιτο *Toxoplasma gondii*. Τελικός ξενιστής του παρασίτου είναι η γάτα, η οποία αποβάλλει κύστες μέσω των κοπράνων. Η πρόσληψη κύστεων από άλλους ξενιστές (μολυσμένη τροφή ή νερό, επαφή με περιττώματα) οδηγεί στην εξάπλωση και διατήρηση του παρασίτου. Τα περισσότερα ανοσοικανά άτομα που έρχονται σε επαφή με το πρωτόζωο δεν εμφανίζουν συμπτώματα ή μπορεί να εμφανίσουν μη ειδική συμπτωματολογία. Η λοίμωξη από *Toxoplasma gondii* κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει από μικρό έως καθόλου κίνδυνο για το έμβρυο εκτός και αν συμβεί 3 μήνες πριν τη σύλληψη. Ενώ ο κίνδυνος στην αρχή της εγκυμοσύνης για μετάδοση στο έμβρυο είναι μικρός (<6%), η συχνότητα μετάδοσης στο 3^ο τρίμηνο κυμαίνεται από 60 έως 81% (28). Η συγγενής λοίμωξη συμβαίνει με τη διαπλακουντιακή μεταφορά του πρωτόζωου στην πρωτολοίμωξη της μητέρας στην εγκυμοσύνη. Όμως και οι γυναίκες που νόσησαν μόλις 3 μήνες πριν τη σύλληψη μεταφέρουν τη νόσο ως αποτέλεσμα εμμένουσας παρασιταϊμίας. Γενικά ο κίνδυνος μεταφοράς της νόσου αυξάνει με την ημερομηνία της μητρικής λοίμωξης, από το λιγότερο 15% την 13^η εβδομάδα κύησης στο μέγιστο 70% στις 36 εβδομάδες (23, 30,32).

Η πρωτοπαθής λοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να οδηγήσει σε αυτόματη αποβολή ή θνησιγενές έμβρυο. Ένα νεογέννητο που ενδομήτρια εκτέθηκε στο *Toxoplasma gondii* μπορεί να παρουσιάσει μείζονες οφθαλμολογικές και νευρολογικές διαταραχές (29,32).

Η επιδημιολογία της νόσου ποικίλει πολύ παγκοσμίως με υψηλή επίπτωση (> 50%) στις χώρες όπου καταναλώνεται ωμό κρέας (Γαλλία, 54%) και στις τροπικές περιοχές της Λατινικής Αμερικής ή της υποσαχάριας Αφρικής όπου οι γάτες και το κλίμα ευνοούν την ανάπτυξη των ωκύστεων. Στις ΗΠΑ, 15% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας έχουν μολυνθεί από το *Toxoplasma gondii* και η επίπτωση της συγγενούς τοξοπλάσμωσης ανέρχεται σε 400-4000 περιπτώσεις το έτος. Στον Καναδά, έχουν μολυνθεί 20-40% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας (30). Στην

Ευρώπη , η επίπτωση κυμαίνεται από 15-85% ανάλογα με την περιοχή. Πολύ λίγα είναι γνωστά για την τοξοπλάσμωση στην Ελλάδα. Επιδημιολογικές μελέτες το 1995 έδειξαν επίπτωση της νόσου 32.2 % στο Κεντρική Ελλάδα χώρας , 33%-45% στην Κρήτη και 51% σε εγκύους με πρόσφατη αποβολή στην Πάτρα. Ο Αντσακλής και συν.αναγνώρισαν σημεία κάθετης μετάδοσης της νόσου σε ποσοστό 19.4% στην Ελλάδα ενώ στη Βόρεια Ελλάδα 11.1% των παιδιών που νοσηλεύονταν , ηλικίας 6μηνών -15 χρονών ήταν θετικά για *Toxoplasma gondii*. Σε μελέτη επίπτωσης τοξοπλάσμωσης στην Κρήτη το 2004, οι Αντωνίου και συν , αναλύοντας 5532 εγκύους, αναγνώρισαν σε 29,4% πρωτοπαθή λοίμωξη και από αυτές 3,34% πληρούσαν τα κριτήρια πρωτολοίμωξης στην εγκυμοσύνη (32).

Προκειμένου να προληφθεί η συγγενής τοξοπλάσμωση θα πρέπει να θεσπιστεί κοινή γραμμή ελέγχου των εγκύων γυναικών. Επειδή η νόσος έχει πολύ μεγάλη διαφορά στην επίπτωση παγκοσμίως είναι δύσκολο να οριστεί κοινή γραμμή πλεύσης. Έλεγχος διενεργείται όταν υπάρχουν παθολογικά στοιχεία στο υπερηχογράφημα (υδροκεφαλία, αποτιτανώσεις) ή σε ανοσοκατεσταλμένες εγκύους (HIV +)ή με συνοσηρότητα. Ο έλεγχος περιλαμβάνει ορολογικό έλεγχο προκειμένου να ταυτοποιηθεί η πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής λοίμωξη με PCR σε σωματικά υγρά, ιδιαίτερα στο αμνιακό υγρό. Επί ενδείξεων τοξοπλάσμωσης, η διενεργεία avidity test δίνει τη δυνατότητα να διευκρινιστεί αν πρόκειται για παλαιά ή νέα λοίμωξη(30-31).Η συγγενής λοίμωξη επιβεβαιώνεται είτε με PCR στο αμνιακό υγρό είτε με εμμένοντες τίτλους IgG στους 12 μήνες ζωής. Θεραπεία απαιτείται μόνο στην πρωτοπαπαθή λοίμωξη και περιλαμβάνει σπυραμικίνη πριν την 18^η εβδομάδα κύησης προκειμένου να αποφευχθεί η κάθετη μετάδοση της νόσου. Εφόσον η νόσος διαπιστωθεί μετά το μισό της εγκυμοσύνης , συνιστάται θεραπεία με πυριμεθαμίνη και σουλφαδιαζίνη.

Στις περισσότερες χώρες, συμπεριλαμβανομένου του Ηνωμένου Βασιλείου και των ΗΠΑ, δεν συνιστάται έλεγχος μαζικός (30,32). Παρόλη τη γνωστή υψηλή επίπτωση της νόσου στην Κρήτη δεν υπάρχει υποχρεωτικός ορολογικός έλεγχος σε όλη τη χώρα (34). Η πρόληψη στις οροαρνητικές γυναίκες συνιστάται στην αποφυγή πηγών μετάδοσης της νόσου πριν και στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το 2006, οι Απτουραμάνη και συν δημιούργησαν δίκτυο επαγρύπνησης για την τοξοπλάσμωση

στην Ελλάδα, προκειμένου να υπάρχει πρόσβαση στη συγγενή τοξοπλάσμωση πανελληνίως με εργαλεία εύκολα στη χρήση (33).

1.6 Κυτταρομεγαλοϊός (CMV)

Η συγγενής λοίμωξη από CMV προκαλείται από τον ιό CMV και είναι η πιο συχνή συγγενής λοίμωξη παγκοσμίως. Μολονότι δεν αποτελεί θέμα πρώτης ιατρικής φροντίδας, συνιστά τη συχνότερη αιτία λοιμογόνου νευρολογικής αναπηρίας μετά την εισαγωγή του εμβολίου της ερυθράς (34,36). Η επίπτωση της στις συγγενείς νόσους στις ΗΠΑ είναι 800/1.000.000 ζώντα νεογνά, ενώ η οροθετικότητα στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας είναι 30-50% στις ΗΠΑ και >90% στη Νότια Αμερική το 2015 (23). Τα προσβεβλημένα παιδιά που είναι συμπτωματικά στη γέννηση εμφανίζουν θνησιμότητα 5-10%, καθώς και σοβαρές επιπλοκές καθ'όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Η επίπτωση της συγγενούς CMV λοίμωξης του νεογνού υπολογίζεται σε 0,15-2% ενώ μεταφορά του ιού στο έμβρυο στο 40% των πρωτοπαθών λοιμώξεων. Περίπου 10% των νεογνών έχουν συμπτώματα στη γέννηση και από τα υπόλοιπα ασυμπτωματικά ένα ποσοστό 10-15% εμφανίζουν νευρολογικές ή ακουστικές αναπηρίες κατά τη διάρκεια της ζωής τους (34). Η πρωτοπαθής λοίμωξη τεκμηριώνεται με την παρουσία IgM αντισωμάτων και IgG avidity test (38). Η λοίμωξη του εμβρύου αποδεικνύεται με θετική PCR για CMV στο αμνιακό υγρό, εξέταση που πρέπει να πραγματοποιηθεί τουλάχιστον 7 εβδομάδες μετά την ορομετατροπή της μητέρας ή μετά τη 20^η εβδομάδα. Η παραπάνω μέθοδος έχει μεγάλη ευαισθησία αλλά δεν αντικαθιστά τον έλεγχο με PCR στα ούρα τις πρώτες εβδομάδες ζωής, των νεογνών που οι μητέρες τους νόσησαν στην κύηση (35-37).

Προκειμένου να μειωθεί ο αριθμός των συγγενών λοιμώξεων από CMV κάποιες ιατρικοί οργανισμοί και επιστημονικές εταιρείες προτείνουν τρεις τρόπους αναγνώρισης κι αντιμετώπισης του προβλήματος. Η πρώτη παρέμβαση αφορά στην ενημέρωση των εγκύων όσον αφορά τον ιό, τόσο γενικά όσο και ειδικά προκειμένου να κατανοήσουν τον τρόπο μετάδοσης, τις πιθανές επιπλοκές και τον τρόπο αντιμετώπισης τους.

Η δεύτερη αφορά τον έλεγχο γυναικών με αυξημένο κίνδυνο νόσησης και η τρίτη παρέμβαση είναι πιο ευθυγραμμισμένη με την κλινική πρακτική και αφορά τον συνδυασμό κλικών και απεικονιστικών ευρημάτων από τον υπέρηχο όπου επί ενδείξεων θα γίνεται έλεγχος ορολογικός των εγκύων. Και οι τρεις προτάσεις έχουν

πλεονεκτήματα και περιορισμούς (36). Στην Ευρώπη ένα πρόγραμμα ελέγχου και αναγνώρισης πρωτοπαθούς CMV λοίμωξης διενεργήθηκε για μακρό χρονικό διάστημα στην Ιταλία, αλλά τελικώς εγκαταλείφθηκε λόγω υψηλού κόστους και αντίληψης μη ανταποδοτικότητας και αναγκαιότητας του(38).

Προς το παρόν δεν υπάρχει εγκεκριμένη θεραπεία που να χρησιμοποιείται για την πρόληψη της μετάδοσης του CMV από τη μητέρα στο έμβρυο. Η θεραπεία των παιδιών με συγγενή CMV λοίμωξη, με το αντιικό φάρμακο γανσικλοβίρη φάνηκε να μειώνει μετρίως της επίπτωση απώλειας ακοής των προσβεβλημένων παιδιών. Επίσης, δεν υπάρχει εγκεκριμένο εμβόλιο που να προλαμβάνει τη λοίμωξη στην έγκυο αλλά ούτε τη μετάδοση στο έμβρυο ή τον περιορισμό της νόσου ενδομητρίως (37).

Φαίνεται, λοιπόν, ότι ο καλλίτερος τρόπος αποφυγής περιπτώσεων συγγενούς CMV λοίμωξης εκτός από τη θεραπεία (valaciclovir) της μητέρας με πρωτοπαθή λοίμωξη είναι η πρόληψη (34). Αυτό ενισχύεται κι από το γεγονός ότι τα περισσότερα παιδιά με συγγενή CMV λοίμωξη προέρχονται από μητέρες με μη πρωτοπαθή λοίμωξη. Αυτό οδηγεί στη σκέψη ότι είτε η φυσική μητρική ανοσία έναντι του CMV είτε ο εμβολιασμός μπορεί να μειώσει τις περιπτώσεις των συγγενών λοιμώξεων (37).

1.7 Ερυθρά

Η ερυθρά είναι συνήθως μία ήπια νόσος αλλά η λοίμωξη κατά τη διάρκεια των πρώτων 3-4 εβδομάδων κύησης μπορεί να οδηγήσει σε αυτόματη αποβολή, θνησιγενές έμβρυο και σύνδρομο συγγενούς ερυθράς (39,40). Η συγγενής ερυθρά συμβαίνει αρχικά μετά από την πρωτολοίμωξη της μητέρας στο πρώτο τρίμηνο (80-100%) με μειούμενο κίνδυνο συγγενούς λοίμωξης για το έμβρυο το δεύτερο τρίμηνο (10-20%) αλλά υψηλότερο ξανά στο τέλος της κύησης (>60%). Ο ιός της ερυθράς προκαλεί τόσο κυτταρική βλάβη όσο και επίδραση στον διαχωρισμό των κυττάρων με αποτέλεσμα νεκρωτική αγγειίτιδα και εστιακή φλεγμονώδη απάντηση(23). Ο ιός της ερυθράς περνάει τον πλακούντα, διασπείρεται στο έμβρυο αναστέλλοντας τη λειτουργία πολλών εμβρυικών συστημάτων προκαλώντας το σύνδρομο συγγενούς ερυθράς με συγγενείς ανωμαλίες στους οφθαλμούς, στα αυτιά, στην καρδιά και στον εγκέφαλο (41,42).

Με βάση τα στοιχεία του Π.Ο.Υ το 2008, υπάρχουν το λιγότερο 100.000 περιπτώσεις συνδρόμου συγγενούς ερυθράς (ΣΣΕ) ετησίως σε παγκόσμια κλίμακα. Το μεγαλύτερο φορτίο ΣΣΕ είναι στη Νοτιανατολική Ασία(48%) και στις περιοχές της Αφρικής (38%) (43,45). Δεν υπάρχουν πλήρη και αξιόπιστα δεδομένα για τη λοίμωξη από ερυθρά στην εγκυμοσύνη και του ΣΣΕ καθώς δεν αναφέρονται όλες οι περιπτώσεις λοίμωξης είτε γιατί η κλινική εικόνα στους ενήλικες δεν είναι τυπική είτε γιατί τεκμηρίωση στην εγκυμοσύνη θέλει εκτεταμένο εργαστηριακό έλεγχο. Λαμβάνοντας υπόψη λοιπόν την υποεκτίμηση της αναφοράς των κρουσμάτων και ΣΣΕ, τα πραγματικά νούμερα και οι θάνατοι μπορεί να είναι 10-50 φορές πιο υψηλά (45). Χώρες με υψηλά ποσοστά πιθανότητας νόσησης από ερυθρά στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας έχουν και υψηλά ποσοστά εκδήλωσης ΣΣΕ. Ο κίνδυνος ποικίλλει ανάμεσα στις χώρες. Πριν την εισαγωγή του εμβολίου, η επίπτωση του ΣΣΕ κυμαίνονταν από 0.1- 0.2 / 1000 ζώντες γεννήσεις στις ενδημικές περιόδους και σε 0.8-4/1000 ζώντες γεννήσεις στις περιόδους επιδημίας. Μεγάλες επιδημίες στις ΗΠΑ το 1964-1965 οδήγησαν σε μεγάλη θνησιμότητα. (42).

Είναι εμφανές ότι η συγγενής λοίμωξη από ερυθρά πρέπει να εξαλειφθεί από τον πλανήτη. Από το 1969, ασφαλή και αποτελεσματικά εμβόλια κυκλοφορούν. Παρόλα αυτά μέχρι τη δεκαετία του 1990, οι αναπτυσσόμενες χώρες χρησιμοποιούν το μονό

εμβόλιο της ερυθράς και όχι το συνδυασμένο με ιλαρά και παρωτίτιδα (MMR) είτε λόγω κόστους είτε γιατί το ποσοστό ΣΣΕ θα μπορούσε να αυξηθεί αν δεν μπορούσε να επιτευχθεί μεγάλη εμβολιαστική κάλυψη. Η χαμηλή κάλυψη με το εμβόλιο θα μπορούσε να αυξήσει την κυκλοφορία του εμβολίου και επομένως τις λοιμώξεις από ερυθρά στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (43). Έτσι, η πρόληψη του ΣΣΕ γίνεται ο κύριος αντικειμενικό στόχος του εμβολιαστικού προγράμματος της ερυθράς (40). Στη προ εμβολιασμού για ερυθρά περίοδο επιδημίες της νόσου αναφέρονταν σε πολλές χώρες παγκοσμίως ανά έτη και εποχές. Στην Ελλάδα, η τελευταία μεγάλη επιδημία ερυθράς έλαβε χώρα το 1993 επηρεάζοντας τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας περισσότερο από προηγούμενες φορές. Ακολούθησε ο μεγαλύτερος αριθμός γεννήσεων νεογνών με ΣΣΕ που έχει ποτέ καταγραφεί στην Ελλάδα (39).

Τα νεογνά και οι επίνουσες έγκυες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ερυθράς, ιλαράς, παρωτίτιδας συμπεριλαμβανομένου του ΣΣΕ (46). Την είσοδο του εμβολίου ακολούθησε η θεαματική μείωση της ευπάθειας στην ερυθρά σε όλες τις χώρες έως και <5% όπως στη Φιλανδία, η Αυστραλία και η Ταϊβάν (46). Στη Σουηδία ο έλεγχος των επιπέδων ειδικών για την ερυθρά αντισωμάτων μετά από 30 χρόνια εμβολιαστικού προγράμματος ανέδειξε σε 95.8% των γυναικών προστατευτικό τίτλο IgG αντισωμάτων ενώ μη προστατευτικά ήταν σε υποομάδες όπως γυναικών γεννημένες μετά από την είσοδο του εμβολίου στην παιδική ηλικία, γεννημένες εκτός πόλης, μετανάστες ή πρόσφυγες (47).

Από την άλλη, το ποσοστό επίνουσων παρέμεινε υψηλό σε αρκετές χώρες όπως για παράδειγμα στην Τουρκία 10.3%, στην Αργεντινή 8.8%, στην Ιταλία 10%. Στις ΗΠΑ ποικίλλει από 9.4% έως 15.1% όταν η συνολική με βάση την ηλικία οροθετικότητα αυξήθηκε από 88.1% το 1988-1994 σε 91.3% το 1999-2004 (46). Σε μεγάλη μελέτη στην Ιταλία παρατηρήθηκε αύξηση της οροθετικότητας στην ερυθρά το 2004 σε σχέση με το 1996 (84.6% vs 77.4%) μόνο όμως στην ηλικία 1-19 έτη. Έτσι η αύξηση της εμβολιαστικής κάλυψης με το MMR δεν είχε επίδραση στην οροθετικότητα των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας καθώς ένα 5% παρέμενε ευάλωτο στη νόσο. Ίσως ο έλεγχος πριν τη σύλληψη και ο εμβολιασμός των επίνουσων γυναικών μετά τον τοκετό ίσως βοηθήσουν προκειμένου να επιτευχθεί ο στόχος του ΠΟΥ για <1 ΣΣΕ/100.000 γεννήσεις (48). Στην Αίγυπτο η οροθετικότητα όσον αφορά τα

αντισώματα της ερυθράς σε μεγάλη μελέτη ήταν 88.2% στην ομάδα των υπό εξέταση γυναικών που σημαίνει ότι 12% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας είναι επίνοσες , ποσοστό πολύ μεγαλύτερο από άλλες χώρες όπως η Γαλλία, η Αργεντινή και η Τουρκία (43).

Από μεταανάλυση επιδημιολογικών δεδομένων προκύπτει μία δεξαμενή επίπτωσης της ερυθράς της τάξης 9.3-9.5% στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς αναφορά εγκυμοσύνης και 9.4% στις έγκυες γυναίκες. Αυτά τα νούμερα γίνονται χειρότερα αν προστεθεί και ο στόχος τους ΠΟΥ για 5% επίνοσων γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Η επιτροπή του ΠΟΥ στην Ευρώπη έθεσε σαν στόχο το 2010 η εμβολιαστική κάλυψη να ανέρχεται $\geq 95\%$ (45).

1.8 Σκοπός της μελέτης

Οι συγγενείς λοιμώξεις έχουν πληθώρα επιπτώσεων τόσο βραχυπρόθεσμων όσο και μακροπρόθεσμων σε επίπεδο ατόμου αλλά και κοινωνίας γι' αυτό καθίσταται αναγκαία η έγκαιρη αναγνώριση, αλλά πάνω από όλα η πρόληψη τέτοιων περιστατικών στις σύγχρονες κοινωνίες τόσο των ανεπτυγμένων όσο και αναπτυσσόμενων κρατών σε όποιο βαθμό είναι αυτό εφικτό. Η χάραξη κοινής στρατηγικής από την κεντρική εξουσία κάθε κράτους αλλά και πανευρωπαϊκά ή παγκόσμια μπορεί να οδηγήσει σε μεθόδευση του ελέγχου των συγγενών λοιμώξεων όπως και σε παρέμβαση και αντιμετώπιση, όπου είναι εφικτό, σε πολύ μεγάλο ποσοστό.

Η παρούσα μελέτη συμβάλλει στη συστηματική καταγραφή δεδομένων σχετικών με το ζήτημα των συγγενών λοιμώξεων σε τοπικό επίπεδο και δη στο νομό Λασιθίου. Η εκπόνηση ανάλογων επιδημιολογικών μελετών θα δώσει την ευκαιρία για τη σύνθεση μιας πιο ολοκληρωμένης εικόνας πάνω στο θέμα. Παράλληλα, θα επιτρέψει τη θέσπιση κοινών κατευθυντήριων οδηγιών τόσο για το προς εξέταση ζήτημα των συγγενών λοιμώξεων όσο και γενικά για τα θέματα που αναφέρονται στο χώρο της περιγεννητικής ιατρικής.

Στο πλαίσιο αυτό μπορεί να ενταχθούν και με αφορμή τέτοιου είδους επιδημιολογικές έρευνες τόσο ο εστιασμένος ορολογικός έλεγχος εγκύων γυναικών κατά τα πρώτα στάδια της κύησης όσο και η συστηματική διενέργεια εμβολιασμών σε επίνουσες για ερυθρά γυναίκες. Με λίγα λόγια η επιτυχής αντιμετώπιση των συγγενών λοιμώξεων οφείλει να στηρίζεται σε εκτεταμένη και συστηματική καταγραφή δεδομένων και στην ενδελεχή ανάλυσή τους. Η εκκρίζωση, λοιπόν, του βλαβερού «ζιζανίου» έγκειται στον, κατά την Ευαγγελική ρήση, «καλό σπορέα» της καταγραφής και ανάλυσης.

Υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά στην επίπτωση των συγγενών λοιμώξεων στη χώρα μας αλλά είναι αρκετά περιορισμένα.

Η μη ύπαρξη δεδομένων για την Ελλάδα δεν βοηθά στο σχεδιασμό από τους υπεύθυνους φορείς στρατηγικών και μεθόδων που θα οδηγήσουν σε μείωση των συγγενών λοιμώξεων και των απώτερων επιπλοκών τους στα έμβρυα και νεογνά

που γεννιούνται. Επιπλέον, η απουσία κοινής στρατηγικής παρακολούθησης του ιολογικού προφίλ των εγκύων σε συνδυασμό με την αύξηση των πλημμελώς παρακολουθημένων εγκύων λόγω οικονομικών δυσχερειών ή δυσκολίας πρόσβασης σε οργανωμένες δομές υγείας κάνει ακόμα πιο μακρινό το όραμα για μείωση των εμβρύων και νεογνών με συγγενείς λοιμώξεις.

Είναι, λοιπόν, επιβεβλημένο όχι μόνο στα πλαίσια της Κρήτης αλλά ίσως και πανελλαδικά να γίνει συγκροτημένη καταγραφή της επίπτωσης των συγγενών λοιμώξεων, μέσω κοινού πρωτοκόλλου, να αξιολογηθεί η εμβολιαστική κάλυψη όπου υπάρχει εμβόλιο και να χαραχθεί κοινή στρατηγική αντιμετώπισης παρακολούθησης και επέμβασης στις εγκύους προκειμένου να αποφεύγεται η κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο νεογνό συγγενών λοιμώξεων.

Σκοπός, λοιπόν, της μελέτης είναι η συλλογή στοιχείων που αφορούν τον ορολογικό έλεγχο για συγγενείς λοιμώξεις στον πληθυσμό των εγκύων που παρακολουθούνται και γεννούν στο Γενικό Νοσοκομείο Αγίου Νικολάου (ΓΝΑΝ), όπως και η καταγραφή και ανάδειξη της οροεπίπτωσης σε κάθε νόσο δεδομένα που θα συγκριθούν με αντίστοιχες μελέτες στον ελλαδικό χώρο και τη διεθνή βιβλιογραφία σε κάθε νόσημα. Θα δοθεί έμφαση σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες (μετανάστες, πρόσφυγες). Όλα τα παραπάνω ίσως να συμβάλλουν ελάχιστα στο γιγάντιο οικοδόμημα που λέγεται εμβολιαστικός προγραμματισμός και πρόληψη νοσημάτων με κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί.

2 Ασθενείς και μέθοδοι

2.1 Πληθυσμός μελέτης

Οι γυναίκες που γέννησαν στη Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Αγίου Νικολάου (Μ/Γ ΓΝΑΝ) από 1/1/2017 έως 31/12/2018 συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, ενώ δεν συμπεριελήφθησαν όσες απέβαλαν ή γέννησαν θνησιγενή νεογνά .

Πάρθηκε έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου και τον διευθυντή της Μ/Γ και την 7^η ΥΠΕ όπου ανήκει το Νοσοκομείο. Η συλλογή των δεδομένων αφορούσε τόσο τον προγεννητικό έλεγχο όσο και τον ορολογικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης όπως αυτός διενεργείται από τους μαιευτήρες-γυναικολόγους της Μ/Γ κλινικής του ΓΝΑΝ.

Συγκεκριμένα καταγράφηκαν οι ορολογικοί δείκτες όσον αφορά την HBV, HCV, HIV, *Toxoplasma gondii*, CMV, και Rubella. Στις περιπτώσεις μη ανοσίας έναντι *Toxoplasma gondii* και CMV καταγράφηκαν οι επαναληπτικοί έλεγχοι καθόλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα περισσότερα δεδομένα του ορολογικού ελέγχου ελήφθησαν από την βάση δεδομένων του νοσοκομείου και των εξωτερικών μικροβιολογικών εργαστηρίων. Όπου δεν ήταν δυνατή η λήψη των αποτελεσμάτων τα στοιχεία συνελέγησαν από τους ιατρικούς φάκελους των επιτόκων που τηρούνται από τον θεράποντα ιατρό. Για κάθε έγκυο γυναίκα συνελέγησαν εκτός από τον ορολογικό έλεγχο και δημογραφικά στοιχεία όπως η ηλικία, η εθνικότητα, η ΗΚ, το ΒΓ, ο αριθμός τόκου.

Στις γυναίκες που βρέθηκαν με HBsAg (+) ελέγχθηκε εκ νέου ο φάκελος τους για το αν είχαν λάβει την κατάλληλη ενεργητική και παθητική ανοσοποίηση τα νεογνά τους.

Όπου δεν υπήρξε ένδειξη οξείας λοίμωξης από CMV, Rubella, *Toxoplasma gondii* αναζητήθηκαν οι επανέλεγχοι που επιβεβαίωναν τα αρνητικά IgG και IgM σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Οι μετρήσεις του ορολογικού ελέγχου έγιναν με τη μέθοδο CMIA / ELISA και χημειοφωταύγειας .

2.2 Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα καταχωρήθηκαν σε βάση δεδομένων excel ξεχωριστά για κάθε έτος. Μετρήθηκε και εκφράστηκε η οροεπίπτωση (seroprevalence) στο σύνολο του μελετώμενου δείγματος καθώς και ανά περιοχή (Ελλάδα, Βαλκάνια, Ευρώπη, Κόσμος) και ανά ηλικιακή ομάδα. Τα αποτελέσματα παρατίθενται με την μορφή συχνότητας (n), %συχνότητας (n%) και διαστήματος εμπιστοσύνης 95%ΔΕ. Η εκτίμηση των διαστημάτων εμπιστοσύνης προσεγγίστηκε με την κανονική κατανομή (Waldapproximation). Για τον έλεγχο διαφορών μεταξύ δύο οροεπιπτώσεων χρησιμοποιήθηκε ο Pearson's χ^2 . Η καταχώριση των δεδομένων έγινε σε υπολογιστικό φύλο EXCEL 365, και η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα IBMSPSS Statistics 24.0. Οι γραφικές παραστάσεις που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ραβδογράμματα (barcharts), διαγράμματα γραμμής (linecharts) και κυκλικά διαγράμματα (piecharts), διαγράμματα πυραμίδας.

3.Αποτελέσματα

Το σύνολο των γυναικών που μελετήθηκαν στην παρούσα μελέτη οροεπίπτωσης εγκύων γυναικών ήταν 1128. Η κατανομή των γυναικών ανά έτος παρουσιάζεται στο **Διάγραμμα 1**. Οι καταγραφόμενες γυναίκες το 2017 ήταν 586 (52,3%) του συνολικού δείγματος. Για τις γεννήσεις του 2017, η ηλικία των επιτόκων κυμαινόταν από 16 έως 46 έτη με μέση ηλικία 30,16 +/- 5,6 έτη ενώ για εκείνες του 2018 κυμαινόταν από 16 έως 50 ετών με μέση ηλικία τα 31,04 έτη. Οσον αφορά το είδος του τοκετού, το 68,3% των επιτόκων προέβησαν σε ΚΤ ενώ το 44,5% ήταν πρωτότοκες, το 40,1% δευτερότοκες και το 12,3% τριτοτόκες. Το μέσο βάρος γέννησης των νεογνών και στα δύο έτη της μελέτης ήταν 3210 +/- 436,8 gr. Επίσης, η ηλικία κύησης των γυναικών παρουσίασε διακύμανση από 27 έως 41 εβδομάδες με μέση ηλικία τις 38 εβδομάδες.

Η 10-ετής ηλικιακή κατανομή ανά έτος μελέτης και συνολικά παρουσιάζεται στον Πίνακα 1. Ανεξάρτητα από το έτος μελέτης η κατανομή ανά ηλικιακή ομάδα δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,099$). Η ηλικιακή ομάδα γυναικών 30-39 είχε την μεγαλύτερη συχνότητα από όλες τις άλλες (2017: $n=282$, 50,0%, 2018, $n=268$, 52.2%). Επίσης υψηλό ήταν το ποσοστό των γυναικών ηλικίας 20-29 με 42,0% για το 2017 ($n=237$) και 40,2% για το 2018 ($n=2018$).

Με βάση την καταγεγραμμένη ιθαγένεια από τα στοιχεία που διατηρήθηκαν στην μαιευτική κλινική οι γυναίκες διαχωρίστηκαν με κριτήρια συχνότητας και εγγύτητας σε 4 μεγάλες κατηγορίες (Ελλάδα, Βαλκάνια, Υπόλοιπη Ευρώπη, Υπόλοιπος Κόσμος) Στον Πίνακα 2 και στα Διάγραμμα 2 παρουσιάζονται οι κατανομές ανά περιοχή για τα έτη 2017, 2018 και στο σύνολο τους. Δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των κατανομών ανά περιοχή και έτος ($p=0,298$). Οι γυναίκες με Ελληνική ιθαγένεια ήταν το 74,6% ($n=437$) για το 2017 και 77,3% ($n=413$) για το 2018, ενώ παρόμοια ανάμεσα στα έτη ήταν τα ποσοστά για τις γυναίκες από την περιοχή «Βαλκάνια» (22,5% για το 2017 και 18,7% για το 2018). Γυναίκες από την υπόλοιπη Ευρώπη αποτελούσαν το 2,0% του συνολικού δείγματος ($n=22$), ενώ γυναίκες από τον υπόλοιπο κόσμο ήταν το 1,4% ($n=15$) του συνολικού δείγματος.

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζεται η κατανομή των εθνικοτήτων ανά περιοχή κατάταξης - πλην της ελληνικής-. Στο σύνολο των 270 γυναικών, η πιο συχνή εθνικότητα ήταν γυναίκες Αλβανικής καταγωγής (n=165, 14.7% του δείγματος αλλοδαπών, 71,1% της περιοχής). Σημαντικό επίσης ποσοστό ανήκει σε γυναίκες βουλγαρικής καταγωγής ή ιθαγένειας (n=50, 4,5% του δείγματος, 21,6% της περιοχής).

Αποτελέσματα υπήρχαν για όλα τα υπό μελέτη νοσήματα και για όλες τις έγκυες που γέννησαν στο Μαιευτήριο του Νοσοκομείου Αγίου Νικολάου.

Πιο ειδικά, η οροεπίπτωση του Αυστριαλιανού αντιγόνου HBsAg παρουσιάζεται στον Πίνακα 4. Τα υπολογιζόμενα ποσοστά ήταν 0,3% (0,1%-1,1%) για το 2017 και 0,6% (0,2%-1,5%) για το 2018. Τα υπολογιζόμενα ποσοστά δεν διαφοροποιούνται σημαντικά ανά έτος $p=0,580$.

Το 2017 καταγράφηκαν 2 θετικές περιπτώσεις HBsAg και το 2018 3 θετικές περιπτώσεις. Από τις 2 μετρούμενες θετικές περιπτώσεις HBsAg το 2017 και οι 2 ανήκουν στην περιοχή «Βαλκάνια» (1,5% της περιοχής, 95%ΔΕ: 0,0%-3,6%). Όσον αφορά στις 3 θετικές περιπτώσεις του 2018, αυτές ανήκουν η μία στην Ελλάδα (0,1%, 95%ΔΕ: 0,0%-0,7%) και οι άλλες δύο στην περιοχή «υπόλοιπος κόσμος» (20,0%, 95%ΔΕ: 0,0-44,8%).

Από μία περίπτωση παρουσιάστηκε στις ηλικιακές ομάδες 20-29, 30-39 και >40 για το 2018, ενώ δεν παρουσιάστηκαν περιπτώσεις στις γυναίκες <20 και >40 για το 2017.

Από την καταγραφή των δεδομένων δεν παρουσιάστηκε οροεπίπτωση για κανένα από τα αντισώματα IgM των ασθενειών HBV, HIV, HCV και Rubella.

Η οροεπίπτωση των IgG του μεγαλοκυτταροϊού -CMV-, του τοξοπλάσματος -Toxoplasma- και της ερυθράς -Rubella- μελετήθηκε ως προς το σύνολο των γυναικών, αλλά και ως προς τον τόπο καταγωγής και την ηλικιακή κατανομή. Όλα τα αποτελέσματα αναλύθηκαν ως προς το έτος μελέτης 2017 και 2018. Δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ποσοστών των θετικών IgG μεταξύ των μελετώμενων ετών (CMV, $p=0,692$, Toxoplasma, $p=0,799$, Rubella, $p=0,967$). Η οροεπίπτωση του CMV ήταν 67,4%, 95%ΔΕ: 63,5%-71,1% για το 2017

και 66,3%, 95%ΔΕ: 62,2%-70,2% για το 2018. Οι αντίστοιχες τιμές για το Toxoplasma ήταν 22,4% με 95%ΔΕ: 19,1%-25,9% για το 2017, και 21,7% με 95%ΔΕ: 18,4%-25,4% για το 2018. Παρόμοια για την Rubella το 87,4%, 95%ΔΕ: 84,5-89,9% (2017) και 87,5%, 95%ΔΕ: 84,4-90,1% (2018) (Πίνακας 5, Διάγραμμα 3).

Η κατανομή των αντισωμάτων IgG ανά ηλικιακή ομάδα στα μελετώμενα έτη παρουσιάζεται στον Πίνακα 6 και στο Διάγραμμα 4. Εξετάζοντας τυχόν διαφοροποιήσεις ανάμεσα στις ηλικιακές ομάδες προέκυψε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο έτος 2018 ($p < 0,001$) για την Rubella. Επίσης οι συγκρίσεις ανάμεσα στις οροεπιπτώσεις των αντισωμάτων IgG για κάθε ηλικιακή ομάδα και ανάμεσα στα έτη μελέτης έδειξαν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά για το CMV και το Toxoplasma. Διαφορές υπήρξαν στις οροεπίπτωση της Rubella ανάμεσα στα έτη για την ηλικιακή ομάδα < 20 ($p = 0,004$), $30-40$ ($p = 0,001$) και > 40 ($p < 0,001$).

Η υψηλότερη τιμή οροεπίπτωσης για τα IgG αντισώματα του CMV παρουσιάστηκε στην ηλικιακή ομάδα κάτω των 20 και για τα δύο έτη (2017: 81,3%, 95%ΔΕ: 57,9%-94,4%, 2018: 80,0%, 95%ΔΕ: 37,1%-97,7%). Η αντίστοιχη υψηλότερη οροεπίπτωση για τα IgG του Toxoplasma ήταν στην ηλικιακή ομάδα 30-39 με 23,4%, 95%ΔΕ: 18,8%-28,6% για το 2017 και 26,2%, 95%ΔΕ: 21,2%-31,7% για το 2018).

Τα αντισώματα IgG της Rubella κυμάνθηκαν στην ηλικία των 30-39 από 84,0% για το 2017 ετών έως 92,6% για το 2018. Εξαιρετικά μικρές παρουσιάζονται οι οροεπιπτώσεις σε γυναίκες < 20 ετών και > 40 ετών για το 2018 με 20,0% και 29,4% αντίστοιχα.

Η καταγραφή της οροεπίπτωσης ανά περιοχή παρουσιάζεται στον Πίνακα 7 και στο Διάγραμμα 5. Με εξαίρεση τα αντισώματα IgG της Rubella όπου δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις μελετώμενες περιοχές ($p = 0,172$) στις άλλες περιπτώσεις -αντισώματα Toxoplasma και CMV υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των περιοχών ($p < 0,05$). Αντίθετα η χρονική εξέλιξη της οροεπίπτωσης των μελετώμενων αντισωμάτων ανά περιοχή δεν έδειξε κάποια στατιστική διαφορά ($p > 0,05$) με εξαίρεση την περιοχή «Υπόλοιπη Ευρώπη»

όπου η οροεπίπτωση από 45,5%, 95%ΔΕ: 20,0%-73,0% το 2017 μετρήθηκε σε 90,9%, 95%ΔΕ: 64,7%-99,0% το 2018.

Υψηλές οροεπιπτώσεις για τον CMV παρουσιάζονται στα «Βαλκάνια» και για το 2017, 92,4% (95%ΔΕ: 87,0%-96,0%), για το 2018: 88,0% (95%ΔΕ: 80,6%-93,3%), ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για τις ελληνικής ιθαγένειας γυναίκες ήταν 60,6% (95%ΔΕ: 56,0%-65,1%) για το 2017 και 60,8% (95%ΔΕ: 56,0%-65,4%) για το 2018.

Το toxoplasmaIgG είχε τα υψηλότερα ποσοστά στην περιοχή «Βαλκάνια» με 34,1% (95%ΔΕ: 26,4%-42,5%) για το 2017 και 31,0% (95%ΔΕ: 22,6%-40,5%) για το 2018. Το ίδιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε για τα IgG της Rubella με οροεπίπτωση για το 2017: 92,4% (95%ΔΕ: 87,0-96,0%) και για το 2018 92,0% (95%ΔΕ: 85,5%-96,1%).

Συγκριτικά με τις τιμές της οροεπίπτωσης που παρουσιάζονται σε μια άλλη μελέτη σε παρόμοια περιοχή της Κρήτης το 2017 τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Από τη σύγκριση των αποτελεσμάτων της προηγούμενης μελέτης (σημειώνεται με *) με την υπολογιζόμενη οροεπίπτωση της παρούσας μελέτης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για το IgG του CMV ($p=0,106$ και $p=0,278$) για το toxoplasma ($p=0,738$ και $p=0,990$) και για το IgG της Rubella ($p=0,740$ και $p=0,787$).

Συγκριτικά με τις τιμές της οροεπίπτωσης που παρουσιάζονται σε μια άλλη μελέτη σε παρόμοια περιοχή της Κρήτης το 2017 τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

4.Συζήτηση

Οι συγγενείς λοιμώξεις είναι ένα μείζον πρόβλημα υγείας παγκοσμίως για το οποίο γίνονται προσπάθειες τόσο σε εθνικό όσο και σε διεθνές επίπεδο, αλλά και στο πλαίσιο παγκόσμιων οργανισμών, ιατρικών ακαδημιών και εταιρειών προκειμένου να οριστούν κοινές οδηγίες αναγνώρισης κι αντιμετώπισης του προβλήματος. Καθώς η νόσηση από συγγενή λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε αποβολή, γέννηση θνησιγενών εμβρύων όπως και σε πλήθος αναπηριών με αντίκτυπο τόσο στο παιδί όσο και στην οικογένεια και την κοινωνία, θα πρέπει να καθοριστούν εκείνες οι ορολογικές εξετάσεις που θα αναγνωρίζουν το πρόβλημα και θα δίνουν τη δυνατότητα παρέμβασης όπου είναι εφικτό. Επίσης, στόχος των μελετών, όπως η παρούσα, είναι να γίνει καταγραφή της καθεμίας από τις συγγενείς λοιμώξεις προκειμένου να αναγνωριστούν οι ομάδες υψηλού κινδύνου όπως και οι επίνοσες ομάδες γυναικών στις οποίες θα πρέπει να εστιαστούν τα προγράμματα πρόληψης προκειμένου να επιτευχθούν οι στόχοι του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ) για μείωση των ποσοστών των παιδιών που γεννιούνται με συγγενείς λοιμώξεις.

Λόγω της κάθετης μετάδοσης των συγγενών λοιμώξεων μπορεί να υπάρξει μείωση αν όχι εξάλειψη τους εφόσον είναι γνωστό το ορολογικό προφίλ των εγκύων γυναικών.

4.1 HBV

Η χώρα μας θεωρείται χαμηλού κινδύνου για HBV λοίμωξη καθώς η επίπτωση της προσδιορίζεται σε επίπεδα 1% . Δεν εφαρμόζεται εμβολιασμός στη γέννηση παρά μόνο στα νεογνά μητέρων θετικών για HBsAg, αλλά έλεγχος όλων των εγκύων γυναικών για τη νόσο .

Η μετάδοση της HBV από τη μητέρα στο παιδί λαμβάνει χώρα κατά την περιγεννητική περίοδο κυρίως και εξαρτάται από το HBeAg κατάσταση της μητέρας. Η μη εφαρμογή ανοσοπροφύλαξης προκαλεί μόλυνση στο 70-90% των παιδιών που γεννιούνται από HBeAg(+) μητέρες. Αντίστροφα, μόνο ένα ποσοστό <10% των νεογνών που θα γεννηθούν από HBeAg (-) μητέρες θα προκύψει να είναι φορείς της νόσου. Σε μελέτη το 2010, στην περιοχή της Αττικής, διαπιστώθηκε ότι παρά τα χαμηλά επίπεδα ιαμίας στη γέννηση , σε νεογνό ανιχνεύθηκαν anti-HBc αντισώματα που καταδεικνύουν παλαιά λοίμωξη, στο οποίο είχε χορηγηθεί τόσο εμβόλιο HBV στη γέννηση όσο και HBIG. Αυτή η διαπίστωση ίσως βοηθήσει να κατανοηθεί ο τρόπος μετάδοσης της νόσου από τη μητέρα στο παιδί καθώς έχει ήδη φανεί ότι η μετάδοση ενδομήτρια είναι σπάνια (5).

Η επίπτωση έχει μειωθεί με την πάροδο των ετών, όπως φαίνεται από μελέτη της ίδιας ομάδας το 1998 που αφορούσε στη Νότια Ευρώπη και η επίπτωση της HBV ήταν 2,8-3% και ο έλεγχος για τη νόσο ανερχόταν μόνο στο 63,1% προ τοκετού ενώ το 2003 η συμμόρφωση των Ελληνίδων άγγιζε το 80%, των Αλβανίδων το 10,88%, των μεταναστών το 6,86% και των Roma το 2,28% και η επίπτωση ήταν 1,7%, 9,8%, 5,7%, 3,6% αντίστοιχα ανά εθνικότητα (51). Ο εμβολιασμός για την HBV έχει εισαχθεί στο Εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών από τον Ιανουάριο του 1998 με 3 δόσεις για όλα τα παιδιά που γεννιούνται στην Ελλάδα ενώ ήδη από το 1982 διενεργούνταν εμβολιασμοί σε υψηλού κινδύνου άτομα (51,55).

Από μεγάλη μετανάλυση όσον αφορά στην HBV θεραπεία φάνηκε ότι η θεραπεία με λαμβουδίνη και tenofovir είναι πολύ αποδοτική και αποτελεσματική και βελτίωσε τις προοπτικές αντιμετώπισης της νόσου. Ο βασικός κίνδυνος μετάδοσης χωρίς αντιική θεραπεία είναι 1 στις 100 γεννήσεις στις χώρες υψηλού εισοδήματος και 380 στις 1000 στις χαμηλού εισοδήματος χωρίς πρόσβαση σε έγκαιρο εμβολιασμό

και HBIG (24). Επίσης με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες για την HBV όλα τα παιδιά με θετικές μητέρες για HBsAg πρέπει να λαμβάνουν HBIG και να εμβολιάζονται με το εμβόλιο για την HBV εντός 12ώρου από τη γέννηση τους προκειμένου να μην νοσήσουν (17). Παρά την ανοσοπροφύλαξη 5-10% των νεογνών θα μολυνθούν από τον ιό. Γίνεται, λοιπόν, σαφές, ότι προληπτικές στρατηγικές στις μητέρες με υψηλό ιικό φορτίο πρέπει να εφαρμοστούν προκειμένου να μειωθεί η μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί της HBV στην εποχή μας όπου ασφαλές και αποδεδειγμένα αποτελεσματικό εμβόλιο υπάρχει. Έτσι, θα μπορέσουν να επιτευχθούν οι στόχοι του Π.Ο.Υ που είναι η μείωση κατά 90% της επίπτωσης μέχρι το 2030 όπως και των θανάτων από ηπατοκυτταρικό καρκίνο, κίρρωση και χρόνια ηπατική νόσο.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που γίνεται στο ΓΝΑΝ και το νομό Λασιθίου και η δεύτερη αντίστοιχη στην Κρήτη, μετά από εκείνη που διενεργήθηκε σε 2 μεγάλα νοσοκομεία του Ηρακλείου και των Χανίων το 2017. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμβαδίζουν με τη χαμηλή επίπτωση της νόσου στις ήδη υπάρχουσες μελέτες για την Ελλάδα (32,52) , όπως και με τα διεθνή δεδομένα (8) που ταξινομούν την Ελλάδα ως χώρα χαμηλής ενδημικότητας για τη νόσο. Δεν υπάρχει, λοιπόν, απόκλιση από την γενική εικόνα της νόσου τόσο στο ελληνικό όσο και στο παγκόσμιο επίπεδο. Αντιθέτως, η μελέτη επιβεβαιώνει αφενός τη χαμηλή επίπτωση της νόσου η οποία κυρίως «απευθύνεται» σε γυναίκες που προέρχονται από χώρες που παρουσιάζουν αυξημένη ενδημικότητα της ασθένειας, αλλά και από χαμηλά κοινωνικά στρώματα και είναι κυρίως το αποτέλεσμα των δεδομένων αδυναμιών αντιμετώπισης και πρόληψης της ασθένειας αυτής στις χώρες καταγωγής τους.

Παράλληλα, ο συνδυασμός παραγόντων, όπως το χαμηλό κοινωνικό υπόβαθρο, το αντίστοιχο χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, και οι αντικειμενικές δυσκολίες που προκύπτουν για τις γυναίκες αυτές από τη διαβίωση τους σε μία διαφορετική κοινωνία της οποίας, εν πολλοίς, αγνοούν ακόμα και το βασικό λεξιλόγιο, δυσχεραίνει περαιτέρω την κατάσταση και επιτρέπει την ανάγλυφη εκδήλωση του φαινομένου σε αυτές.

4.2HCV

Η HCV αφορά περισσότερους από 3.5 εκατομμύρια ανθρώπους στις ΗΠΑ, στους οποίους το 2% είναι έγκυες γυναίκες. Η μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί είναι λιγότερο συχνή αλλά υφίσταται. Σε μελέτη στην Ελλάδα η συνολική επίπτωση ανέρχεται σε 0,5-2% ενώ η ετήσια σε 0,62/100000. Η επίπτωση διαφέρει στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές με την Κρήτη να έχει μεγαλύτερη επίπτωση σε σχέση με την Κεντρική Ελλάδα. Πιο συγκεκριμένα στο Ρέθυμνο βρέθηκε να είναι 0,52%, στα Χανιά 0,23% όταν στη Θεσσαλία ήταν 0,34%. Η συνύπαρξη HIV/ HCV λοίμωξης είναι 8,2-13,8%. Οι μετανάστες που ζουν στην Ελλάδα βρέθηκε να έχουν οροθετικότητα 2,3% για την HCV. Σε άλλη μελέτη επίπτωσης της νόσου στην Ελλάδα βρέθηκε να είναι 2,2% με διαφορά στον ημιαστικό, αγροτικό και δυσπρόσιτο πληθυσμό (56-57). Όσον αφορά τις έγκυες Αλβανίδες γυναίκες στην Ελλάδα, μελέτη του 1996 βρέθηκε η επίπτωση να είναι 0,6% το 1996 (59). Όσον αφορά την επίπτωση στη Βουλγαρία όπως αναφέρεται στα δεδομένα του ECDC κυμαίνεται από 3,9-13,7% ανάλογα με το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και τις υψηλού κινδύνου συνήθειες των ανθρώπων (58).

Η ανυπαρξία εμβολίου αλλά και ειδικής προφύλαξης και θεραπείας κάνει επιτακτική την πρόληψη καθώς αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα με αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής και την επιβίωση των ασθενών.

Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε κανένα νέο κρούσμα της νόσου τόσο κατά τη διάρκεια καταγραφής των εγκύων στη Μ/Γ κλινική ΓΝΑΝ για το έτος 2017 όσο και για το έτος 2018 ανεξαρτήτως εθνικότητας, ηλικιακής ομάδας, ηλικίας κύησης, τρόπου τοκετού και βάρους γέννησης νεογνού.

Ίσως αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι έγκυες δεν συγκαταλέγονται στις υψηλού κινδύνου οι οποίες κατευθύνονται ως επί τω πλείστον προς τριτοβάθμια κέντρα προκειμένου να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται τυχόν επιπλοκές σε εκείνες και τα νεογνά τους.

4.3 HIV

Ο HIV μπορεί να μεταδοθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, του τοκετού ή μέσω του θηλασμού. Είναι γνωστό ότι δεν υπάρχει εμβόλιο για τη νόσο αλλά η εφαρμογή προγραμμάτων ενημέρωσης, η ευρεία χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας στις έγκυες γυναίκες, ο ορολογικός τους έλεγχος και η αποφυγή θηλασμού έχει μειώσει κατά πολύ την επίπτωση της στις ΗΠΑ.

Συγκεκριμένα η περιγεννητική μετάδοση του HIV έχει μειωθεί από 18%-32% σε 1%-2% στις ΗΠΑ μέσω αυτών των προληπτικών μέτρων ενώ το 2011 μόλις 192 παιδιά μικρότερα των 13ετών διαγνώστηκαν με HIV. Παγκοσμίως, 3.2 εκατομμύρια παιδιά νοσούν και το 90% αυτών βρίσκεται στην υποσαχάρια Αφρική (23).

Ο έλεγχος όλων των εγκύων γυναικών είναι προτεραιότητα σε όλες τις ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες όπως και η χορήγηση της ενδεδειγμένης θεραπείας καθώς αποτελεί το έναν και μοναδικό τρόπο πρόληψης της νόσου.

Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε κανένα νέο κρούσμα της νόσου τόσο κατά τη διάρκεια καταγραφής των εγκύων Στη Μ/Γ κλινική ΓΝΑΝ για το έτος 2017 όσο και για το έτος 2018. Ενδεχομένως αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το Μαιευτήριο του ΓΝΑΝ ανήκει σε δευτεροβάθμιο νοσοκομείο περιορισμένων αρμοδιοτήτων και παροχών και επομένως δε δίνει τη δυνατότητα παρακολούθησης ολοκληρωμένα και από εξειδικευμένους ιατρούς άλλων ειδικοτήτων στην κύηση, όπως λοιμωξιολόγους και γαστρεντερολόγους, τέτοιων περιστατικών. Έτσι, ακόμα και να υπάρχουν τέτοια περιστατικά σίγουρα παραπέμπονται σε εξειδικευμένα τριτοβάθμια κέντρα. Ακόμα και στην περίπτωση απαρακολούθητων κυήσεων, ο ορολογικός έλεγχος δεν ήταν θετικός σε καμία επίτοκο.

4.4 Τοξοπλάσμωση

Η συγγενής λοίμωξη από *Toxoplasma gondii* συμβαίνει μέσω του πλακούντα μετά από πρωτολοίμωξη της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή ακόμα και σε διάστημα μικρότερο των 3 μηνών πριν από τη σύλληψη λόγω της εμμένουσας παρασιταϊμίας με επίπτωση που κυμαίνεται από 0,1 έως 0,01 ανά 1000 ζωντανές γεννήσεις. Η οροεπίπτωση διαφέρει αρκετά ανάμεσα στις διάφορες χώρες λόγω των ιδιαίτερων διαιτητικών συνηθειών με αποτέλεσμα εντελώς διαφορετικά ποσοστά παγκοσμίως. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι στην Βραζιλία είναι 77%, στη Γαλλία ανέρχεται σε 44% ενώ στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας των ΗΠΑ σε 11%.

Μια μελέτη με αποτύπωση της παγκόσμιας επίπτωσης της τοξοπλάσμωσης στις εγκύους και γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας μέσα από την αναζήτηση της διαθέσιμης εκείνη την εποχή βιβλιογραφίας ανέδειξε στην Ελλάδα επίπτωση που κυμαίνονταν από 20 έως 36,4% με την υψηλότερη να καταγράφεται στην Κρήτη και να ακολουθούν η Αθήνα, η Θράκη και η Βόρεια Ελλάδα (29). Η μεγαλύτερη επίπτωση στην Κρήτη προσπάθησε να εξηγηθεί και σε άλλη μελέτη όπου αποδόθηκε στον μεγάλο αριθμό αδέσποτων γατών, στη δίαιτα την πλούσια σε ωμό κρέας, άγρια χόρτα και λαχανικά, καπνιστό χοιρινό και λουκάνικα που είναι γνωστό ότι αποτελούν πηγές του παρασίτου. Από τους συγγραφείς δημιουργήθηκε πρωτόκολλο παρακολούθησης των εγκύων γυναικών προκειμένου να διαφοροδιαγνωσθεί η οξεία από την παλαιά λοίμωξη (61).

Σε μεγάλη μελέτη που έλαβε χώρα επίσης στην Κρήτη και αφορούσε 5532 έγκυες γυναίκες, οροαρνητικές ήταν το 70,57%, οροθετικές στην πρώτη εξέταση το 29,45%, ενώ το 3,34% πληρούσε τα κριτήρια για συγγενή λοίμωξη από τοξοπλάσμωση. Παρακολούθηθηκαν μητέρες και νεογέννητα, εξετάστηκαν ενδελεχώς οροί και πλακούντες και δεν προέκυψαν από κανένα εργαστηριακό εύρημα κλινικά σημεία συγγενούς λοίμωξης (32).

Στην παρούσα μελέτη από την ανάλυση των ιατρικών αρχείων των 586 γυναικών για το 2017 και των ιατρικών αρχείων των 534 γυναικών για το 2018 βρέθηκε η

συνολική οροεπίπτωση για το *toxoplasma gondii* συμφωνούν με την προηγούμενη μελέτη στην Κρήτη όπως και με τις υπόλοιπες μελέτες στην Ελλάδα.

4.5 CMV

Η CMV λοίμωξη είναι η πιο κοινή συγγενής λοίμωξη που προσβάλλει το 0,2% έως 2.5% των νεογνών των ζώντων γεννήσεων και η πιο κοινή αίτια νευροαισθητήριας κώφωσης και νοητικής καθυστέρησης. Σε μεγάλη μεταανάλυση το 2007 βρέθηκε η επίπτωση στη γέννηση στα συμπτωματικά νεογνά να κυμαίνεται από 0-75% κυρίως λόγω διαφορών ορισμού της συμπτωματικής λοίμωξης ανάμεσα στις διαφορετικές ομάδες εργασίας. Περαιτέρω επεξεργασία των δεδομένων οδήγησε σε μία συνολική επίπτωση της τάξης του 0,07%. Ως παράγοντες κινδύνου των νεογνών διαπιστώθηκε να είναι η συνυπάρχουσα HIV λοίμωξη, η ορομετατροπή της μητέρας στην εγκυμοσύνη, η προωρότητα καθώς και η νοσηλεία σε Μονάδα Νεογνών. Η συνολική επίπτωση της νόσου στη γέννηση προέκυψε ότι εξαρτάται από πολλούς και ποικίλους παράγοντες, κάποιοι από τους οποίους μπόρεσαν να ομαδοποιηθούν, όπως το κοινωνικό επίπεδο και η φυλή, ενώ η γεωγραφική κατανομή δε φαίνεται να έχει ξεκάθαρη συμμετοχή (62).

Σε άλλη μελέτη με συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναδείχθηκε ποσοστό επίπτωσης συγγενούς τοξοπλάσμωσης της τάξης 0,65%-0,7% (66).

Η πρόληψη είναι εμφανώς προτεραιότητα της ιατρικής κοινότητας. Εμβόλιο αποτελεσματικό δεν υπάρχει και πληθαίνουν οι διαφωνούντες που υποστηρίζουν ότι όχι μόνο η πρωτολοίμωξη αλλά και η μη πρωτολοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε συγγενή λοίμωξη από CMV οπότε ίσως αργήσει να βρεθεί. Ο ανιχνευτικός έλεγχος ακοής όλων των νεογνών ή μοριακό τεστ από κηλίδες αίματος τους μπορεί ίσως να προλάβει από την κώφωση το 25% των προγλωσσικών ακουστικών ελλειμμάτων που έχει επίπτωση 65/100000 παιδιά. Ο έλεγχος στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης συστήνεται από τη στιγμή που η ειδική HIg σφαιρίνη μπορεί να δοθεί και να αλλάξει την πορεία της συγγενούς λοίμωξης που είναι πιο επικίνδυνη στην αρχή της εγκυμοσύνης. Παράλληλα υπάρχουν και εκείνοι που δεν προτείνουν τον έλεγχο πολύ νωρίς στην κύηση καθώς μπορεί να δημιουργήσει αίσθημα ανασφάλειας και άγχους και η αύξηση των αμνιοπαρακεντήσεων να αυξήσει το ποσοστό αυτόματων αποβολών (63).

Ένα από τα πλεονεκτήματα του παγκόσμιου ελέγχου των οροαρνητικών γυναικών για CMV είναι ότι μπορούν να αναγνωριστούν και να δεχθούν συμβουλές προκειμένου να μειώσουν τον κίνδυνο ορομετατροπής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς η λοίμωξη είναι πολύ κοινή ανάμεσα στα παιδιά χωρίς ιδιαίτερη κλινική εικόνα. Έτσι το CDC προτείνει απλά μέτρα υγιεινής χεριών, αποφυγή χρήσης ξένων σκευών και ποτηριών, στενών επαφών με παιδιά , καθαρισμό επιφανειών και παιχνιδιών προκειμένου να μη νοσήσει μία έγκυος στη διάρκεια της εγκυμοσύνης (36).

Παρόλα αυτά εννέα και πλέον χώρες έχουν συμπεριλάβει στις καθιερωμένες εξετάσεις τους τον έλεγχο για ορομετατροπή CMV λοίμωξης στις εγκύους μάλλον οδηγεί τη ζυγαριά προς την πλευρά του ελέγχου. Το κόστος- όφελος της παθητικής και ενεργητικής ανοσοποίησης έναντι στον CMV έχει διερευνηθεί σε 4 μελέτες και σε όλες ήταν ωφέλιμες. Άλλη μελέτη ανέδειξε ότι η παρακολούθηση με υπέρηχο είναι ωφέλιμη όσον αφορά το κόστος (64).

Μελέτη το 2011 σε ένα από τα μεγαλύτερα μαιευτήρια των Αθηνών ανέδειξε ότι η επιρρέπεια των Ελληνίδων για πρωτοπαθή λοίμωξη από CMV μεταξύ των μη εγκύων και εγκύων ήταν αντίστοιχα 33,5% και 28,8% ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για τις μετανάστριες ήταν 6,74% και 3,19%. Διαπιστώθηκε σε αυτή ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιρρέπεια πρωτοπαθούς λοίμωξης στις Ελληνίδες αναπαραγωγικής ηλικίας σε σχέση με τις αντίστοιχες μετανάστριες (64).

Στην παρούσα μελέτη από την ανάλυση των ιατρικών αρχείων των 595 γυναικών για το 2017 και των 544 γυναικών για το 2018, δεν υπήρξαν περιπτώσεις πρωτολοίμωξης από CMV ενώ η συνολική οροεπίπτωση για τον CMV ήταν ανάλογη με αυτή που έχει καταγραφεί στην υπόλοιπη Ελλάδα τόσο όσον αφορά της Ελληνίδες όσο και τις μετανάστριες. Τα ποσοστά αυτά καταδεικνύουν για άλλη μια φορά την επιρρέπεια των Ελληνίδων για πρωτοπαθή λοίμωξη στη διάρκεια της κύησης γεγονός που θα πρέπει να εγείρει θέμα και να κινητοποιήσει τους ειδικούς κι αυτούς που ασχολούνται με το θέμα προκειμένου με εκστρατείες ενημέρωσης να προληφθεί στο μέγιστο η νόσος.

4.6 Ερυθρά

Η ερυθρά είναι συνήθως ήπια νόσος αλλά η λοίμωξη κατά τη διάρκεια των πρώτων 3-4 εβδομάδων κύησης μπορεί να οδηγήσει σε αυτόματη αποβολή, θνησιγενές έμβρυο και σύνδρομο συγγενούς ερυθράς (39,40). Η επίπτωση του συνδρόμου της συγγενούς ερυθράς πριν από την εισαγωγή του εμβολιασμού ήταν 0,1-0,2/1000 ζώντα νεογνά στις ενδημικές περιόδους και 0,8-4/1000 ζώντα νεογνά στις επιδημίες. Η ύπαρξη ασφαλούς και αποτελεσματικού εμβολίου ($\geq 95\%$ αποτελεσματικότητα μετά από την 1η δόση) έχει οδηγήσει σε ραγδαία μείωση των κρουσμάτων και είναι μία νόσος που μπορεί να εξαλειφθεί καθώς ο μόνος ξενιστής είναι ο άνθρωπος (67).

Στην Ελλάδα ο εμβολιασμός ξεκίνησε από το 1977 αλλά μη όντας στα υποχρεωτικά εμβόλια δεν υπήρξε εξαρχής μαζικός εμβολιασμός του πληθυσμού. Η είσοδος του εμβολίου δεν ακολουθήθηκε από ενιαία πολιτική και άργησε να ενταχθεί στον υποχρεωτικό εμβολιασμό. Ο εμβολιασμός στο πρώτο έτος ζωής διακόπτει τη μετάδοση του ιού αλλά αυξάνει την ηλικία λοίμωξης στον μη άνοσο πληθυσμό. Το 1993 στην Ελλάδα έλαβε χώρα μία μεγάλη επιδημία ερυθράς που επηρέασε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας σε μεγαλύτερο ποσοστό από προηγούμενες επιδημίες. Ακολούθησε η γέννηση των περισσότερων νεογνών με συγγενή ερυθρά που είχε καταγραφεί ποτέ στη χώρα(69).

Και στην Ιαπωνία υπήρξε επιδημία ερυθράς το 2012-2013 με εμβολιαστική κάλυψη της τάξης του 18%. Οι οροαρνητικές γυναίκες κυμαίνονταν από 3,5% έως 19,8% με τα ποσοστά να φθίνουν με την αύξηση της ηλικίας μητρότητας (70).

Όσον αφορά την παρούσα μελέτη, από την ανάλυση των ιατρικών αρχείων των 586 γυναικών για το 2017 και 534 γυναικών για το 2018 η οροεπίπτωση ήταν υψηλή αλλά παραμένει ένα μικρό αλλά ικανό να ανησυχήσει την ιατρική κοινότητα ποσοστό μη άνοσων γυναικών που θα πρέπει να μπει στο στόχαστρο των προληπτικών μέτρων και να μειωθεί στον μέγιστο δυνατό βαθμό έως να εξαλειφθεί.

Με αυτόν τον τρόπο δεν θα μπορεί η χώρα να ξαναζήσει το δράμα του 1993 και η συγγενής ερυθρά θα είναι παρελθόν για τα νεογνά.

5.Περιορισμοί – μειονεκτήματα μελέτης

Η παρούσα μελέτη κινήθηκε στην κατεύθυνση καταγραφής, ελέγχου και συστηματοποίησης στοιχείων που αφορούν στις συγγενείς λοιμώξεις. Οι προγενέστερες επιδημιολογικές μελέτες σε τοπικό επίπεδο καλύπτουν πολύ μικρό και περιορισμένο εύρος στοιχείων. Δεν υπήρχε, λοιπόν, προηγούμενη ευρεία συστηματική καταγραφή δεδομένων που αφορούσαν στο ζήτημα στο συγκεκριμένο γεωγραφικό διαμέρισμα της Κρήτης και άρα δυνατότητες σύγκρισης και αναφοράς σε συναφές ιατρικό υλικό.

Παράλληλα, παρά το πλήθος των πληροφοριών - στα στοιχεία που συλλέχθηκαν - λείπουν δεδομένα όπως η φύση του καταγεγραμμένου στην έρευνα πληθυσμού (αστικός, ημιαστικός, αγροτικός), το μορφωτικό επίπεδο των γυναικών, το επάγγελμα τους, η νομική σχέση και κατάσταση των εγκύων προς τον πατέρα (μορφή έγγαμης συμβίωσης, ελεύθερη σχέση, ανύπαντρη μητέρα) δυσχεραίνουν το σχηματισμό καθολικής και πλήρους εικόνας για τις συμμετέχουσες στην έρευνα έγκυες γυναίκες και αποστερούν από τη μελέτη μεγάλο μέρος της κοινωνικής της διάστασης.

6. Μέλλον –ορίζοντες προοπτικές

Με βάση όλα τα παραπάνω το πρόβλημα των συγγενών λοιμώξεων αποτελεί μία πραγματικότητα τόσο σε παγκόσμιο όσο και στο πανελλήνιο επίπεδο. Η ανάγκη αντιμετώπισης του φαινομένου κρίνεται επιτακτική και αναγκαία. Στο πλαίσιο αυτό λοιπόν κρίνεται σκόπιμο να ληφθούν μια σειρά από μέτρα με σκοπό αρχικά τον περιορισμό του φαινομένου και τελικώς την εξάλειψη του

Η μη ύπαρξη δεδομένων για την Ελλάδα δεν βοηθά στο σχεδιασμό από τους υπεύθυνους φορείς στρατηγικών και μεθόδων που θα οδηγήσουν σε μείωση των συγγενών λοιμώξεων και των απώτερων επιπλοκών τους στα έμβρυα και νεογνά που γεννιούνται. Επιπλέον, η απουσία κοινής στρατηγικής παρακολούθησης του ιολογικού προφίλ των εγκύων σε συνδυασμό με την αύξηση των πλημμελώς παρακολουθημένων εγκύων λόγω οικονομικών δυσχερειών ή δυσκολίας πρόσβασης σε οργανωμένες δομές υγείας κάνει ακόμα πιο μακρινό το όραμα για μείωση των εμβρύων και νεογνών με συγγενείς λοιμώξεις. Ανάμεσα σε αυτά πρωταρχικός τρόπος αντιμετώπισης αποτελεί ο νομικά κατοχυρωμένος και υποχρεωτικός προγεννητικός έλεγχος. Προϋπόθεση για την σύσταση οποιασδήποτε μορφής έγγαμης σχέσης πρέπει να αποτελέσει η επιβολή καθολικού προγεννητικού ελέγχου για την πρόληψη και διάγνωση όλων των νοσημάτων και στην περίπτωση που μας ενδιαφέρει των συγγενών λοιμώξεων.

Παράλληλα, η συλλογική εξάλειψη του φαινομένου περνάει αναγκαστικά από τη θεσμοθέτηση εμβολιαστικών πρακτικών οι οποίες οφείλουν να εφαρμόζονται και από άλλες ειδικότητες πέραν των παιδιάτρων, όπως οι παθολόγοι, γενικοί ιατροί και οι μαιευτήρες γυναικολόγοι. Η πρακτική αυτή θα αποτελέσει το όχημα αφενός για την εξάλειψη παθογενειών όπως οι συγγενείς λοιμώξεις αλλά και για την εμπέδωση θετικού κλίματος υπέρ της πρακτικής των εμβολιασμών που θα διευκολύνει απεριόριστα το έργο και τη δραστηριότητα και της ειδικότητας της Παιδιατρικής. Η διαμόρφωση, επίσης, ειδικών κέντρων καταγραφής και αντιμετώπισης συγγενών λοιμώξεων που θα ασχολούνται αποκλειστικά με το θέμα αναλαμβάνοντας όλες τις επιμέρους δράσεις (καμπάνιες πρόληψης, άσκηση προγεννητικού ελέγχου, καταγραφή και συστηματοποίηση των δεδομένων,

αντιμετώπιση των αναφερόμενων και προκυπτουσών παθογενειών), θα δώσει την οριστική λύση στο ζήτημα και θα οδηγήσει στην απάλειψη του. Είναι, λοιπόν, επιβεβλημένο όχι μόνο στα πλαίσια της Κρήτης αλλά ίσως και πανελλαδικά να γίνει συγκροτημένη καταγραφή της επίπτωσης των συγγενών λοιμώξεων , μέσω κοινού πρωτοκόλλου, να αξιολογηθεί η εμβολιαστική κάλυψη όπου υπάρχει εμβόλιο και να χαραχθεί κοινή στρατηγική αντιμετώπισης παρακολούθησης και επέμβασης στις εγκύους προκειμένου να αποφεύγεται η κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο νεογνό συγγενών λοιμώξεων.

Διαμόρφωση ειδικών δομών υγείας με αποκλειστικό έργο και καθήκον, αρχικά την αντιμετώπιση και ακολούθως την εξάλειψη της παθογένειας των συγγενών λοιμώξεων τόσο σε κρατικό όσο και σε διεθνές επίπεδο. Στον τομέα διερεύνησης των εμβρυϊκών λοιμώξεων έχουν γίνει τεράστιες εξελίξεις τα τελευταία χρόνια. Παρά, όμως, τις δεδομένες εξελίξεις και τις υπάρχουσες τεχνικές, το πρόβλημα εξακολουθεί να παραμένει, γεγονός που αποδεικνύει τον περιορισμένο βαθμό διαπερατότητας των εφαρμοσμένων αυτών τεχνικών και την έλλειψη πλήρους και αντικειμενικής ενημέρωσης τμημάτων του πληθυσμού στο δεδομένο πρόβλημα που διαπραγματεύεται η παρούσα μελέτη. Η αδυναμία, επίσης, μέρους των ιατρικών ειδικοτήτων να κατανοήσουν και να αξιοποιήσουν τις προπεριγραφείσες τεχνικές επιτείνει το πρόβλημα, δημιουργεί συνθήκες σύγχυσης, αναστέλλει την επιτυχή αντιμετώπιση των συγγενών λοιμώξεων, μεγεθύνει την κατάσταση και συντηρεί την παθογένεια του ζητήματος, σε εποχές που κανονικά αυτό θα έπρεπε να αποτελεί προϊστορία.

Επιπρόσθετα, η συστηματική καταγραφή δεδομένων που αφορούν καταρχάς την ποσόστωση, το πλήθος και τις επιπτώσεις από τις συγγενείς λοιμώξεις σε ετήσια βάση κι από όλα τα δημόσια και ιδιωτικά μαιευτήρια-νοσοκομεία θα επιτρέψει τη διαμόρφωση μιας συνολικής εικόνας για το πρόβλημα, θα δηλώσει τη διακύμανση του στο βραχύ και μακρό χρόνο, θα επιτρέψει την αξιολόγηση της κατάστασης και θα οδηγήσει σε αναθεωρήσεις, αναπροσαρμογές και βελτιώσεις από ειδικά εξουσιοδοτημένα κέντρα. Η έλλειψη αντίθετα συστηματικής καταγραφής συσκοτίζει την πραγματικότητα του προβλήματος των συγγενών λοιμώξεων και δεν επιτρέπει την αντιμετώπιση του.

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να σημειωθεί ότι λόγω της διαφορετικής επίπτωσης των συγγενών λοιμώξεων στις διαφορετικές χώρες, όπως και των ιδιαιτεροτήτων της κάθε περιοχής, τόσο γεωγραφικών όσο και κοινωνικοπολιτικών, καθώς και των διαφορετικών ηθών και εθίμων, δεν υπάρχουν, αλλά και δεν μπορούν να δημιουργηθούν κοινές κατευθυντήριες οδηγίες. Μπορεί, ωστόσο, να δημιουργηθεί μια κοινή πλατφόρμα καταγραφής και αξιολόγησης των περιπτώσεων που θα δίνει τη δυνατότητα ανάλογων συμβουλών και δράσεων.

Η λήψη τέτοιων μέτρων είναι απολύτως αναγκαία τόσο γιατί πρέπει να διαφυλαχθεί το πολύτιμο αγαθό της δημόσιας υγείας όσο και γιατί το κόστος από την εκδήλωση των συγγενών λοιμώξεων είναι μεγάλο και αφορά σε μία πολυσχιδία παραγόντων (οικονομικός, κοινωνικός, ψυχολογικός, συναισθηματικός). Η ανταποδοτικότητα της πρόληψης και της διαμόρφωσης ειδικών δομών που θα αντιμετωπίσουν επιτυχώς το πρόβλημα είναι σαφώς μεγαλύτερη σε σχέση με την προοπτική να αφεθούν τα πράγματα στη μοίρα τους.

Καταληκτικά, λοιπόν τα ενδεικνυόμενα και προτεινόμενα μέτρα είναι:

1. Προληπτικός και συστηματικός προγεννητικός έλεγχος
2. Συστηματοποίηση και γενίκευση των εμβολιαστικών πρακτικών
3. Καταγραφή και συστηματοποίηση των δεδομένων που αφορούν στις συγγενείς λοιμώξεις.

7.Συμπέρασμα: κύρια ευρήματα, μηνύματα, προσωπική θέση

Οι συγγενείς λοιμώξεις παρουσιάζονται με συχνότητα 0,5-2,5% επί των γεννήσεων. Αν και τα περισσότερα νεογνά που μολύνονται είναι ασυμπτωματικά, οι συνέπειες μπορεί να είναι πολύ σοβαρές και να έχουν αποτέλεσμα βαριά αναπηρία ή και το θάνατο του εμβρύου ή του νεογνού.

Οι πιο συνηθισμένες συγγενείς λοιμώξεις έχουν κοινές κλινικές εκδηλώσεις και για αυτό αναφέρονται με το ακρωνύμιο TORCH (Σύφιλη, Τοξοπλάσμωση, Ερυθρά, Κυττατομεγαλοϊός και Έρπης). Υπάρχουν όμως και πολλοί άλλοι παθογόνοι μικροοργανισμοί που να μπορούν να προκαλέσουν συγγενείς λοιμώξεις (HBV, HCV, HIV, Parvo-b19, Varicella).

Στην παρούσα μελέτη καταγραφής των ορολογικών δεικτών στην κύηση στη Μ/Γ κλινική του Νοσοκομείου Αγίου Νικολάου τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις γυναίκες ελληνικής καταγωγής και εκείνες που προέρχονταν από τα Βαλκάνια κυρίως όσον αφορά την HBV, CMV, *Toxoplasma gondii* και Rubella. Η οροεπίπτωση των ελληνικής καταγωγής γυναικών συνάδει με εκείνη των ανεπτυγμένων χωρών της Ευρώπης ενώ εκείνη των γυναικών προερχόμενων από τα Βαλκάνια είναι σημαντικά υψηλότερη κάτι που έχει φανεί και από αντίστοιχες μελέτες στην Ελλάδα. Οι ατέλειες στο σύστημα υγείας και περίθαλψης στη χώρα προέλευσης τους, το γεγονός ότι ίσως δεν ενσωματώθηκαν εντελώς στη χώρα παραμονής τους, οι συχνές επισκέψεις και διαμονή για μεγάλο χρονικό διάστημα στις χώρες προέλευσης τους ίσως συντελούν σε αυτή τη διαφορά. Επιπλέον, ο μικρός αριθμός συμμετεχουσών από τις χώρες αυτές οδηγεί σε διαφορά στη διακύμανση όπως και στα διαστήματα εμπιστοσύνης που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη στατιστική ανάλυση γεγονός στο οποίο μπορεί να οφείλονται τα διαφορετικά ποσοστά.

Η παρακολούθηση και ο ανιχνευτικός έλεγχος που διενεργήθηκε στις εγκύους ήταν καθολικός και αφορούσε όλες τις εγκύους ανεξαρτήτου ιθαγένειας, κοινωνικού και οικονομικού προφίλ επομένως η προέλευση τους δεν αποτέλεσε τροχοπέδη στην αναγνώριση και θεραπεία παθολογίας στην κύηση ή στα νεογνά.

Δεν υπήρξε κανένα νέο κρούσμα λοίμωξης με CMV και *Toxoplasma gondii* γεγονός που οδηγεί στη σκέψη ότι ίσως θα μπορούσαν να ελέγχονται μόνο οι γυναίκες υψηλού κινδύνου για τις νόσους αυτές και να δίνονται σαφές και ακριβείς οδηγίες στις υπόλοιπες πρόληψης νόσησης από αυτές. Έτσι, θα μπορούσαν οι έγκυες να ενθαρρύνονται να αποφεύγουν τη βρώση ωμών κρεάτων και άπλυτων λαχανικών και επαφών με περιττώματα και ούρα γατών όσον αφορά τη λοίμωξη από *Toxoplasma gondii* και να αποφεύγουν τις επαφές με μικρά άρρωστα παιδιά όσον αφορά τη λοίμωξη από CMV. Με στοχευμένες δράσεις μπορεί να αποφευχθεί σε μεγάλο ποσοστό η νόσηση από CMV και *Toxoplasma gondii* χωρίς να είναι απαραίτητος ο έλεγχος ρουτίνας όλων των εγκύων.

8. Χρηματοδότηση

Η παρούσα εργασία δεν έχει χρηματοδοτηθεί από κανέναν δημόσιο ή ιδιωτικό φορέα.

9. Εγκρίσεις

Έχει λάβει έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του ΓΝΑΝ καθώς και την 7^η ΥΠΕ (αριθμ. Πρωτοκόλλου: 12032/19/6/2018).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kliegman R., Behrman R., Jenson H., Stanton B. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th edition. Philadelphia: Saunders, 2007. Vol. 1 Ch. 244 pp 1337-1340, Ch. 252 pp 1377-1379, Ch. 287 pp 1486-1484.
2. Papastergiou V., Lombardi R., MacDonald D., Tsochatzis E. Global Epidemiology of Hepatitis B Virus (HBV) Infection. *Current Hepatology Reports*. 3th edition. 2015. 14:171-178.
3. Schweitzer A., Horn J., Mikolajczyk R., 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. 17: 1546-55.
4. Stevens CE., Toy P., Kamili S., Taylor PE., Tong MJ., Xia GL., Vyas GN. Eradicating hepatitis B virus: The critical role of preventing perinatal transmission. *Biologicals*. 2017. 50:3-19.
5. Shih YF., Liu C.J. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: challenges and perspectives. *Hepatol Int*. 2017. 11:481-484.
6. Papaevangelou V., Paraskevis D., Anastasiadou V., Stratiki E., Machaira M., Pitsouli I., Haida C., Drakakis P., Stamatouli K., Antsaklis A., Hatzakis A. HBV viremia in newborns of HBsAg (+) predominantly Caucasian HBe Ag (-) mothers. *J Clin Virol*. 2011. 50:249-52.
7. World Health Organization. (2017). Global Hepatitis Report, 2017. Available online: URL <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>. (accessed April, 2017).
8. Whitford K., Liu B., Micallef J., Yin J.K., Macartney K., Damme P. V., Kaldor J.M. Long-term impact of infant immunization on hepatitis B prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2018. 1:484-497.
9. Markey P., White H., Matthews A., Strebor C., Krause V. Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission: are we following guidelines? *Commun Dis Intell Q Rep*. 2017. 1:E195-E198.

10. Yang M., Qin Q., Fang Q., Jiang L., Nie S. Cesarean section to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China: A meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017. 12:303.
11. Li W., Jia L., Zhao X., Wu X., and Tang H. Efficacy and safety of tenofovir in preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: a meta-analysis based on 6 studies from China and 3 studies from other countries. *BMC Gastroenterol*. 2018. 18: 121.
12. Lao T., Sahota D., Chan P. Three decades of neonatal vaccination has greatly reduced antenatal prevalence of hepatitis B virus infection among gravidae covered by the program. *Journ of Infec*. 2018. 76: 543–549.
13. Committee on Gynecologic Practice, Committee on Obstetric Practice, Immunization Expert Work Group. Committee Opinion. Integrating Immunizations Into Practice. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2016. Number 661. (Reaffirmed 2018).
14. Gong J. and Liu X. Effect of HBIG combined with hepatitis B vaccine on blocking HBV transmission between mother and infant and its effect on immune cells. *Exp Ther Med*. 2018. 15: 919–923.
15. Zhao Y., Jina H., Zhang X., Wang B., and Liu P. Review: Viral hepatitis vaccination during pregnancy. *Human vaccines & Immunotherapeutics*. 2016. 12: 894–902.
16. Dibba P., Cholankevil R., Li A.A., Patel M., Fayek M., Dibble C., Okpara N., Hines A., Ahmed A. Hepatitis C in Pregnancy. *Diseases*. 2018. 6:31.
17. Dunkelberg J.C., Berkley E.M., Thiel K.W., Leslie K.K. Hepatitis B and C in pregnancy: a review and recommendations for care. *J Perinatol*. 2014. 34:882-91.
18. Rezk M., and Omar Z. Deleterious impact of maternal hepatitis –C viral infection on maternal and fetal outcome: a 5-year prospective study. *Arch Gynecol Obste*. 2017. 296:1097-1102.
19. El-Shabrawi M.H., Kama N.M. Burden of pediatric hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2013. 19: 7880-7888.
20. Rossi R.M., and Warshak C.R. Prevalence of Maternal Hepatitis C Virus Infection in Ohio. *Obstet Gynecol*. 2018. 132:708-716.

21. Bigna J.J., Amougou M.A., Asangbeh S.L., Kenne A.M., and Nansseu J.R. Seroprevalence of hepatitis C virus infection in Cameroon: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Journals*. 7: e015748.
22. Psaros Einberg A., Duberg A.S., Filipovich O., Nystrom J., Zhirkoy A., Brenndorfer E.D., Frelin L., Rukoiatkjna E., Lobzin Y., Salberg M., Fischler B., Lutckii A. Lack of association between Interleukin 28B polymorphism and vertical transmission of Hepatitis C. *JPGN*. December 2017. 65: 608-612.
23. Neu N., Duchon J., and Zachariah P. TORCH Infections. *Clin Perinatol*. 2015. 42:77-103.
24. Siemieniuk RA., Fouroutan F., Mirza R., Ming J.M., Alexander P.E., Agarwal A., Lesi O., Merglen A., Chang Y., Zhang Y., Mir H., Hepworth E., Lee Y., Zeraatkar D., Guyatt G. Antiretroviral therapy for pregnant women living with HIV or Hepatitis B: a systematic review and metaanalysis. *BMJ Open*. 2017. 7:e019022.
25. Gilbert PB., Huang Y., Janes HE. Modeling HIV vaccine trials of the future. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016. 11:620-627.
26. World Health Organization. Alice Armstrong A., et al. A Global Research Agenda for Adolescents Living With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018. 78: S16-21.
27. Nesheim S.R., Linley L., Gray K. M., Zhang T., Shi J., Lampe M. A., Fitzarris L. F. Country of Birth of Children With Diagnosed HIV Infection in the United States, 2008–2014. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018. 77:23–30.
28. Chaudhry SA., Gad N., and Koren G. Toxoplasmosis and pregnancy. *Can Fam Physician*. 2014. 60: 334-336.
29. Pappas G., Roussos N., Falagas M.E. Toxoplasmosis snapshots: Global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol*. 2009. 39:1385-94.
30. Paque C., and Yudin MH. Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening and treatment. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013. 35:78-81.
31. Voekt C.A., Rinderknecht T., Hirsch H.H., Blaich A., Hösli I.M. Ultrasound indications for maternal TORCH testing in pregnancy. *Swiss Med Wkly*. 2017. 147:w14534.
32. Antoniou M., Tzouvali H., Sifakis S., Galanakis E., Georgopoulou E., Liakou V., Gissniskopoulou C., Koumantakis E., Tselentis Y. 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.
33. Aptouramani M., Theodoridou M., Syrogianopoulos G., Mentis A., Papaevagellou V., Gaitana A., Daponte A., Hadjichristodoulou C. A dedicated surveillance network for congenital toxoplasmosis in Greece, 2006-2009: assessment of the results. *BMC Public Health.* 2012. 12: 1019.
34. Madrid L., Varo R., Siteo A., Bassat Q. Congenital and perinatally –acquired infections in resource-constrained settings. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016. 14:845-61.
35. Nigro G., Adler S.P. Cytomegalovirus infections during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011. 23:123-8.
36. Walker SP., Palma-Dias R., Wood E.M., Shekleton P., Giles M.L. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013. 13:96.
37. Kenneson A., Cannon M.J. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007. 17:253-76.
38. Forsgren M. Prevention of congenital and perinatal infections. *Euro Surveill.* 2009. 14:2-4.
39. Panagiotopoulos T., Antoniadou I., Valassi-Adam E. Increase in congenital rubella occurrence after immunisation in Greece: retrospective survey and systematic review. *BMJ.* 1999. 319: 1462–1467.
40. Tseng H.F., Changb C.K., Tan H.F., Yang S.E., Change H.W. Seroepidemiology study of rubella antibodies among pregnant women from seven Asian countries: Evaluation of the rubella vaccination program in Taiwan. *Vaccine.* 2006. 24:5772-5777.
41. Bouthry E., Picone O., Hamdi G., Grangeot-Keros L., Ayoubi J.M., Vauloup-Fellous C. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. *Prenat Diagn.* 2014. 34:1246-1253.
42. Lambert N., Strebel P., Orenstein W., Icenogle J., Poland G.A. Rubella. *Lancet.* 2015. 385:2297-307.
43. Gadallah M., El Sayed N., Kandeel A., Moussa I., Mohsen A., Dewedar S. Seroprevalence of rubella antibodies among adult Egyptian females aged 20-30

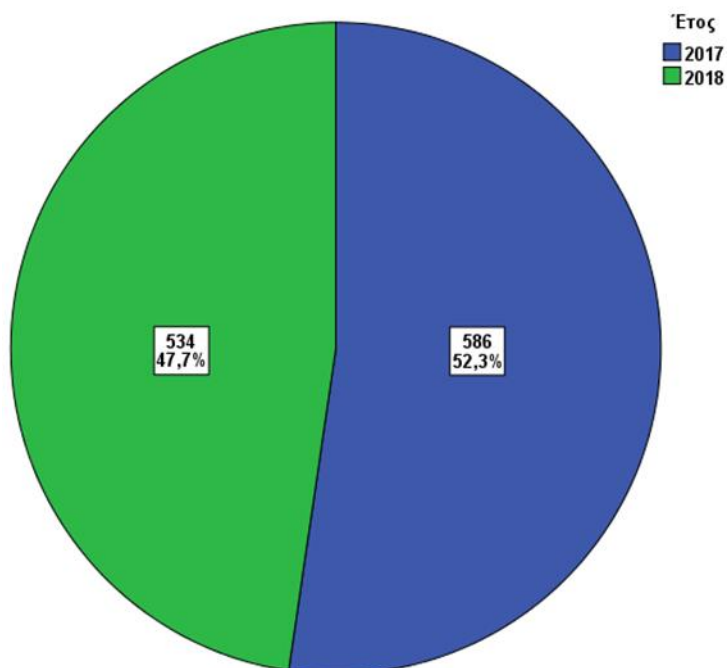
- years. Is there a need for rubella vaccination? *Cent Eur J Public Health*. 2014. 22:282-286.
44. Lao T.T., Suen S.S., Leung T.Y., Sahota D.S., Lau T.K. Universal rubella vaccination programme and maternal rubella immune status: A tale of two systems. *Vaccine*. 2010. 28:2227-2230.
45. Pandolfi E., Gesualdo F. , Rizzo C. , Bella A. , Agricola E. , Mastroiacovo P. , Tozzi A.E. Global seroprevalence of rubella among pregnant and childbearing age women: a meta-analysis. *Eur J Public Health*. 2017. 27:530-537.
46. Plans P., de Ory F., Campins M., Álvarez E., Payà T., Guisasola E., Compte C., Vellbé K., Sánchez C., Lozano M.J., Aran I., Bonmatí A., Carreras R., Jane M., Cabero L. Prevalence of anti-rubella, anti-measles anti mumps IgG antibodies in neonates and pregnant women in Catalonia in 2013; susceptibility to measles increased from 2003 to 2013. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015. 34:1161-1171.
47. Kakoulidou M., Forsgren M., Lewensohn-Fuchs I., Johansen K. Serum levels of rubella-specific antibodies in Swedish women following three decades of vaccination programmes. *Vaccine*. 2010. 28:1002-7.
48. Rota M.C., Bella A., Gabutti G., Giambi C., Filia A., Guido M., De Donno A., Crovari P., Ciofi Degli Atti M.L. Rubella seroprofile of the Italian population:an 8-year comparison. *Epidemiol Infect*. 2007. 135: 555–562.
49. Karatapanis S, Skorda L., Marinopoulos S., Papastergiou V., Drogosi M., Liskos P., Antsaklis A. 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.
50. Elefsiniotis I.S., Brokalaki H., Tzoumaka S K., Vezali E., Glynou I., Saroglou G. Current vaccination coverage against hepatitis B among pregnant women in Greece: far away from the ideal target. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*.2010. 152:227-8.
51. Papaevangelou V., Hadjichristodoulou C., Cassimos D., and Theodoridou M. Adherence to the screening program for HBV infection in pregnant women delivering in Greece. *BMC Infect Dis*. 2006. 6:84.

52. Elefsiniotis I.S., Glynou I., Brokalaki H., Magaziotou I., Pantazis K.D., Fotiou A., Liosis G., Kada H., Saroglou G. 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
53. Gioula G., Fylaktou A., Exindari M., Atmatzidis G., Chatzidimitriou G., Melidou A., Kyriazopoulou D.V. Rubella immunity and vaccination coverage of the population of northern Greece in 2006. *Euro Surveill.* 2007. 12:E9-10.
54. Syggelou A., Iacovidou N., Kloudas S., Christoni Z., Papaevangelou V. Congenital cytomegalovirus infection. *Ann N Y Acad Sci.* 2010. 1205:144-147.
55. Papaevangelou G., Farmaki G., Kada H. Hepatitis B Maternal-Fetal Transmission in Southern Europe. *Intervirol.* 1998. 41:197-200.
56. Triantos C., Konstantakis C., Tselekouni P., Kalafateli M., Aggeletopoulou I., Manolakopoulos S. Epidemiology of hepatitis C in Greece. *World J Gastroenterol.* 2016. 22: 8094–8102.
57. Drositis I., Bertsiias 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
58. ECDC Mission Report. Technical mission: HIV, STI and viral hepatitis in Bulgaria. 19-21 September 2016 and 14-15 November 2016.
59. Malamitsi-Puchner A., Papacharitonos S., Sotos D., Tzala L., Psychogiou M., Hatzakis A., Evaggelopoulou A., Michalas S. Prevalence study of different hepatitis markers among pregnant Albanian refugees in Greece. *Eur J Epidemiol.* 1996. 12:297-301.
60. Ioannidis J., Abrams E.J., Ammann A., Bulterys M., Goedert J.J., Gray L., Korber B.T., Mayaux M.J., Mofenson L.M., Newell M.L., Shapiro D.E., Teglas J.P., Wilfert C.M. Perinatal Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 by Pregnant Women with RNA Virus Loads <1000 Copies/mL. *The Journal of Infectious Diseases.* 2001. 183 :539–545.
61. Antoniou M., Tzouvali H., Sifakis S., Galanakis E., Georgopoulou E., Tselentis Y. Toxoplasmosis in pregnant women in Crete. *Parassitologia.* 2007. 49:231-233.
62. Kenneson A, Cannon M.J. Review and meta-analysis of the epidemiology congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007. 17:253-76

63. Galla Rahav. Congenital Cytomegalovirus infection- a question of screening. *MAJ* 2007. 9:392–394.
64. Adler S.P. Screening for Cytomegalovirus during Pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011. 2011: 942937.
65. Terzi N., Panagiotou A., Prifti E., Angeletou A., Paftounou A., Koumbi I., Kazani M., Chaidopoulos D., Adamis G., Tzanetou K. Seroprevalence and susceptibility to primary cytomegalovirus infection among childbearing women. *Intern Journ of Infect Dis.* 2014. 21 :458.
66. Rigaa M., Korresb G., Chouridisa P., Naxakisc S., Danielides V. Review Article Congenital cytomegalovirus infection inducing non-congenital sensorineural hearing loss during childhood; a systematic review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2018. 115 :156–164.
67. Lambert N., Strebel P., Orenstein W., Icenogle J., Poland G.A. Rubella. *The Lancet.* 2015. 385: 2297-2307.
68. Panagiotopoulos T., Antoniadou I., Valassi-Adam E. Increase in congenital rubella occurrence after immunisation in Greece: retrospective survey and systematic review. *BMJ.* 1999. 319: 1462–1467.
69. Gioula G., et al. Rubella immunity and vaccination coverage of the population of northern Greece in 2006. *Euro Surveill.* 2007. 12:E9-10
70. Yamada T., et al. Effects of campaign for postpartum vaccination on seronegative rate against rubella among Japanese women. *BMC Infectious Diseases.* 2014. 14:152.
71. Kliegman R., Behrman R., Jenson H., Stanton B. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th edition. Philadelphia: Saunders, 2000. Vol. 1 Ch. 177 pp 768-774, Ch. 241 pp 951-953, Ch. 248 pp 981-983, Ch. 280 pp 1054-1061.
72. Χ. Κώσταλος. Νεογνολογία. Τόμος Α. 1996. Κεφ. 5 σελ 189-200.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Διάγραμμα 1. Κατανομή γυναικών ανά έτος



Πίνακας 1. Ηλικιακή κατανομή των συμμετεχουσών γυναικών ανά έτος και συνολικά

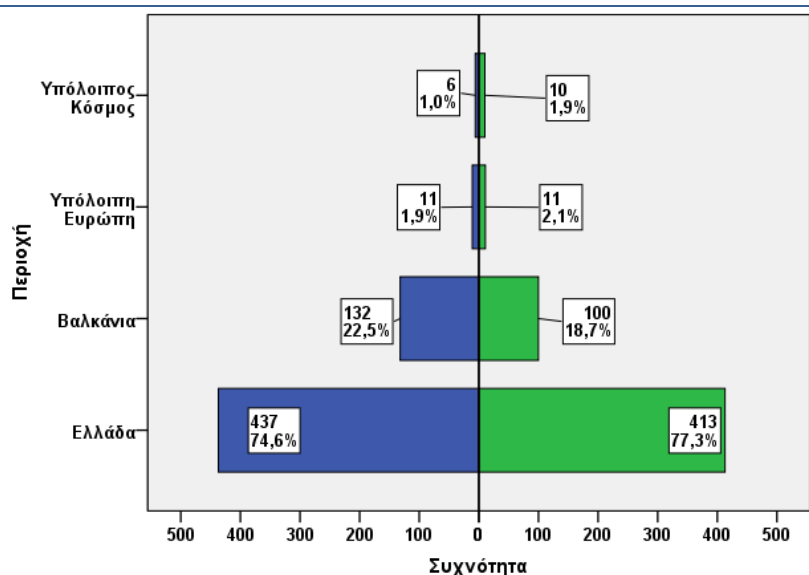
		Έτος μελέτης				Σύνολο		P
		2017		2018		N	%	
		N	%	N	%			
Ηλικιακή Ομάδα	<20	16	2,8%	5	1,0%	21	1,9%	0,099
	20-29	237	42,0%	206	40,2%	443	41,1%	
	30-39	282	50,0%	268	52,2%	550	51,1%	

	>=40	29	5,1%	34	6,6%	63	5,8%	
Σύνολο		564	100,0%	513	100,0%	1077	100,0%	

Πίνακας 2. Κατανομή ανά περιοχή των συμμετεχουσών γυναικών ανά έτος και συνολικά

Καταγωγή		Έτος μελέτης				Σύνολο		p
		2017		2018		N	%	
		N	%	N	%			
Ελλάδα		437	74,6%	413	77,3%	850	75,9%	0,298
Βαλκάνια		132	22,5%	100	18,7%	232	20,7%	
Υπόλοιπη Ευρώπη		11	1,9%	11	2,1%	22	2,0%	
Υπόλοιπος Κόσμος		6	1,0%	10	1,9%	15	1,4%	
Σύνολο		586	100,0%	534	100,0%	1120	100,0%	

Διάγραμμα 2. Κατανομή γυναικών ανά περιοχή και ανά έτος μελέτης



Πίνακας 3. Κατανομή εθνικοτήτων, ανά περιοχή και ως προς το σύνολο

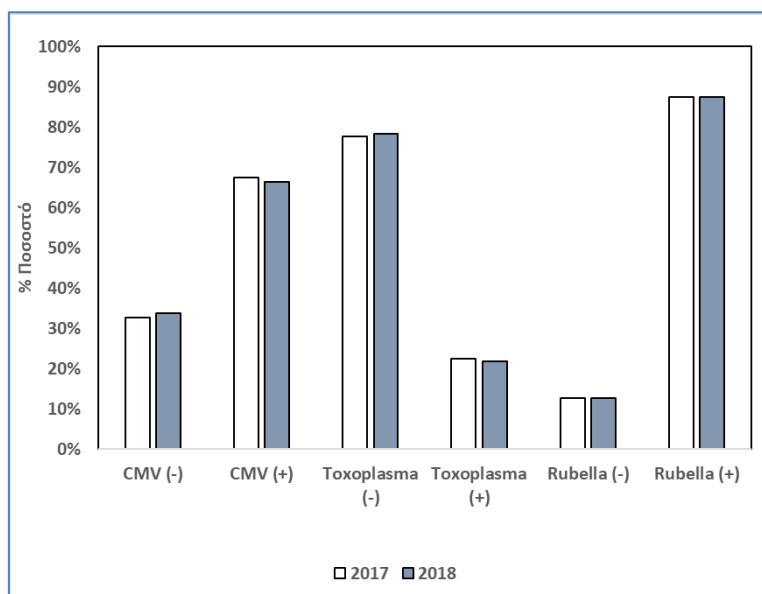
		Περιοχή						Σύνολο	
		Βαλκάνια		Υπόλοιπη Ευρώπη		Υπόλοιπος Κόσμος			
		N	%	N	%	n	%	n	%
Καταγωγή από	Αγγλία			8	36,4%			8	0,7%
	Αλβανία	165	71,1%					165	14,7%
	ΗΠΑ					1	6,3%	1	0,1%
	Αραβική					2	12,5%	2	0,2%
	Αρμένικη					1	6,3%	1	0,1%
	Βουλγάρικη	50	21,6%					50	4,5%
	Γαλλική			1	4,5%			1	0,1%
	Γεωργιανή					4	25,0%	4	0,4%
	Καζακιστάν					1	6,3%	1	0,1%
	Κινέζικη					3	18,8%	3	0,3%
	Κροάτικη	1	0,4%					1	0,1%

	Κυπριακή			1	4,5%			1	0,1%
	Λετονική			1	4,5%			1	0,1%
	Μαροκινή					1	6,3%	1	0,1%
	Ουκρανική			6	27,3%			6	0,5%
	Πολωνική			2	9,1%			2	0,2%
	Ρουμάνικη	14	6,0%					14	1,3%
	Ρωσική			3	13,6%			3	0,3%
	Σερβική	2	0,9%					2	0,2%
	Συριακή					3	18,8	3	0,3%
	ΣΥΝΟΛΟ	232	100,0%	22	100,0%	16	100,0%	270	100,0%

Πίνακας 4. Οροεπίπτωση του αυστραλιανού αντιγόνου

	HBsAg	n	n%	95%CI	95%CI	P
2017	αρνητικό	584	99,7%	98,9%	99,9%	0,580
	θετικό	2	0,3%	0,1%	1,1%	
2018	αρνητικό	531	99,4%	98,5%	99,8%	
	θετικό	3	0,6%	0,2%	1,5%	

Πίνακας 5. Οροεπίπτωση IgG των CMV, τοχοπλασμα και Rubella για τα έτη 2017 και 2018										
	IgG	Έτος μελέτης								p
		2017				2018				
		n	%	95%ΔΕ		N	%	95%ΔΕ		
CMV	Αρνητικό	191	32,6%	28,9 %	36, 5%	180	33,7 %	29,8 %	37,8%	0,692
	Θετικό	395	67,4%	63,5 %	71, 1%	354	66,3 %	62,2 %	70,2%	
Τοχοπλασμα	Αρνητικό	455	77,6%	74,1 %	80, 9%	418	78,3 %	74,6 %	81,6%	0,799
	Θετικό	131	22,4%	19,1 %	25, 9%	116	21,7 %	18,4 %	25,4%	
Rubella	Αρνητικό	74	12,6%	10,1 %	15, 5%	67	12,5 %	9,9%	15,6%	0,967
	Θετικό	512	87,4%	84,5 %	89, 9%	467	87,5 %	84,4 %	90,1%	



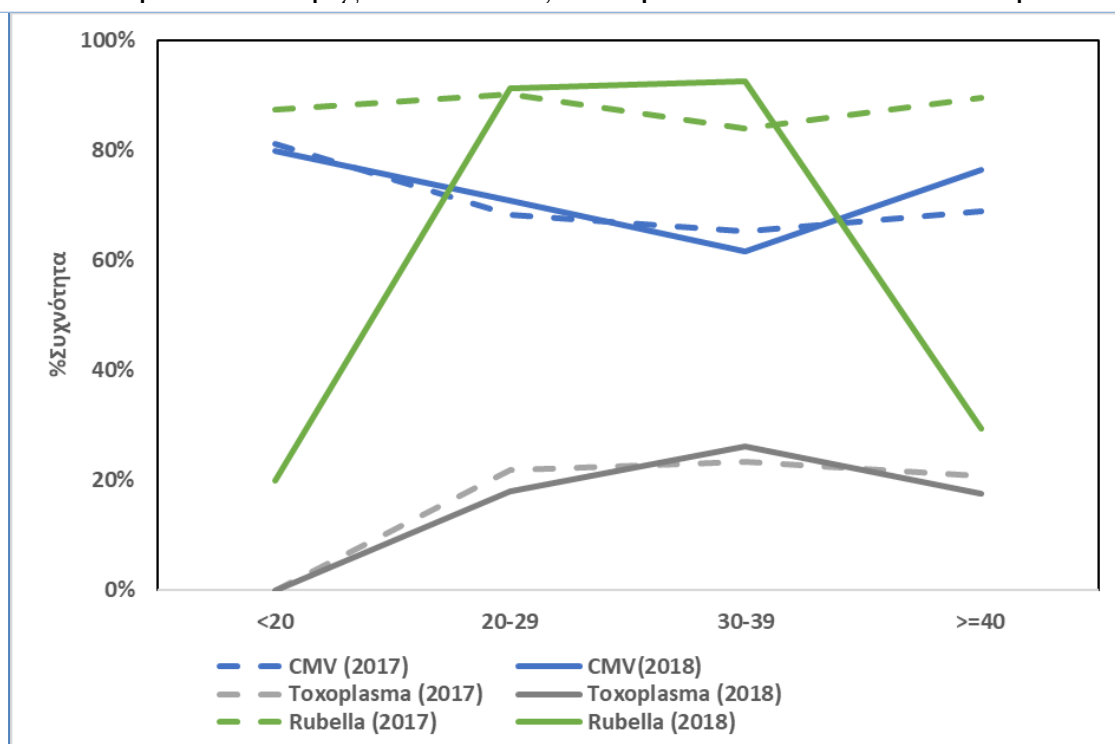
Διάγραμμα 3. Εκτιμώμενη οροεπίπτωση αντισωμάτων IgG των CMV, Τοχοπλασμα και Rubella για τα έτη 2017 έως 2018.

		Έτος μελέτης								
		2017				2018				
Ηλικία		n	%	95%ΔΕ		n	%	95%ΔΕ		P
CMV IgG										
<20	αρνητικό	3	18,8%	5,6%	42,1%	1	20,0%	2,3%	62,9%	0,950
	θετικό	13	81,3%	57,9%	94,4%	4	80,0%	37,1%	97,7%	
20-29	αρνητικό	75	31,6%	26,0%	37,8%	60	29,1%	23,2%	35,6%	0,566
	θετικό	162	68,4%	62,2%	74,0%	146	70,9%	64,4%	76,8%	
30-39	αρνητικό	98	34,8%	29,4%	40,4%	104	38,4%	32,7%	44,3%	0,370
	θετικό	184	65,2%	59,6%	70,6%	167	61,6%	55,7%	67,3%	
≥40	αρνητικό	9	31,0%	16,6%	49,0%	8	23,5%	11,8%	39,5%	0,504
	θετικό	20	69,0%	51,0%	83,4%	26	76,5%	60,5%	88,2%	
P		0,551				0,087				
Toxoplasma IgG										
<20	αρνητικό	16	100,0%	-	-	5	100,0%	-	-	-
	θετικό	0	0,0%	-	-	0	0,0%	-	-	
20-29	αρνητικό	18	78,1%	72,5%	83,0%	169	82,0%	76,4%	86,8%	0,297
	θετικό	5	21,9%	17,0%	27,5%	37	18,0%	13,2%	23,6%	
30-39	αρνητικό	21	76,6%	71,4%	81,2%	200	73,8%	68,3%	78,8%	0,461
	θετικό	6	23,4%	18,8%	28,6%	71	26,2%	21,2%	31,7%	

Πίνακας 6. Οροεπίπτωση IgGCMV, Τοχοπλασμα και Rubella ανά ηλικιακή ομάδα και έτος

>=40	αρνητικό	23	79,3%	62,2%	90,9%	28	82,4%	67,2%	92,3%	0,759
	θετικό	6	20,7%	9,1%	37,8%	6	17,6%	7,7%	32,8%	
	P	0,182				0,552				
	Rubella IgG									
<20	αρνητικό	2	12,5%	2,7%	34,4%	4	80,0%	37,1%	97,7%	0,004
	θετικό	14	87,5%	65,6%	97,3%	1	20,0%	2,3%	62,9%	
20-29	αρνητικό	23	9,7%	6,4%	14,0%	18	8,7%	5,5%	13,2%	0,726
	θετικό	21	90,3%	86,0%	93,6%	188	91,3%	86,8%	94,5%	
		4								
30-39	αρνητικό	45	16,0%	12,0%	20,6%	20	7,4%	4,7%	11,0%	0,001
	θετικό	23	84,0%	79,4%	88,0%	251	92,6%	89,0%	95,3%	
		7								
>=40	αρνητικό	3	10,3%	3,0%	25,1%	24	70,6%	54,1%	83,8%	<0,001
	θετικό	26	89,7%	74,9%	97,0%	10	29,4%	16,2%	45,9%	
	p	0,199				<0,001				

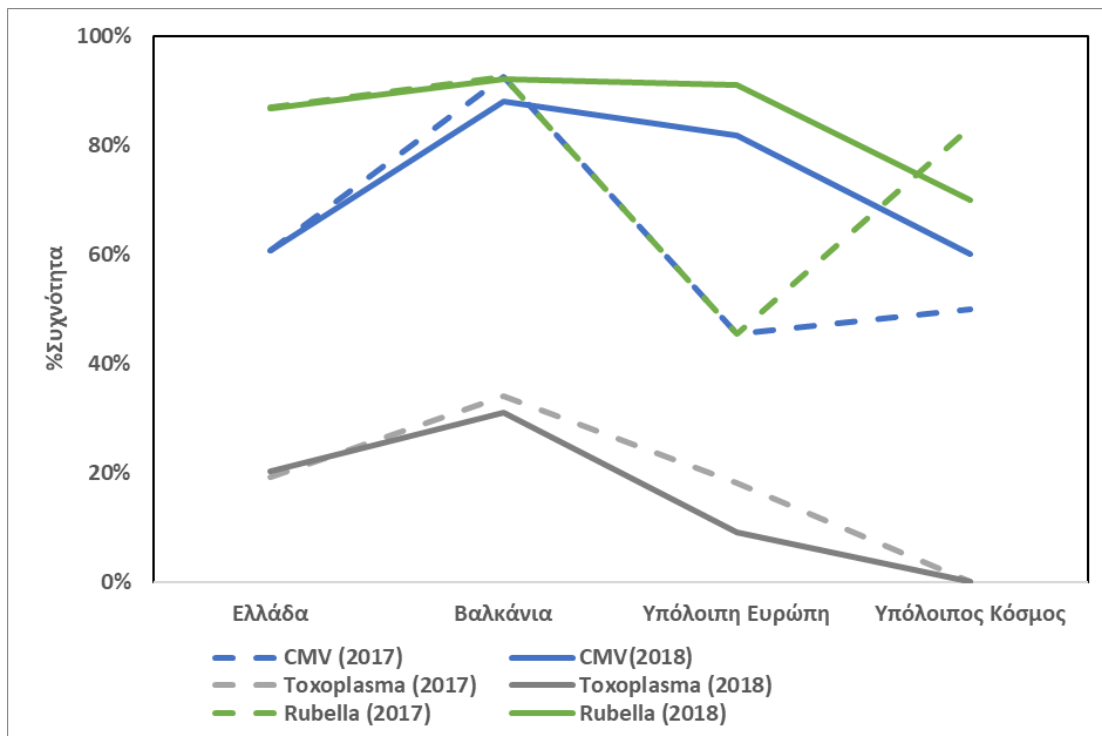
Διάγραμμα 4. Οροεπίπτωση IgG του CMV, Τοχοπλασμα και Rubella ανά ηλικιακή ομάδα



Πίνακας 7. Οροεπίπτωση IgGCMV, Τοχοπλασμα και Rubella ανά περιοχή και έτος

Ηλικία		Έτος μελέτης								P
		2017				2018				
		n	%	95%ΔΕ		n	%	95%ΔΕ		
CMV IgG										
Ελλάδα	αρνητικό	172	39,4%	34,9%	44,0%	162	39,2%	34,6%	44,0%	0,968
	θετικό	265	60,6%	56,0%	65,1%	251	60,8%	56,0%	65,4%	
Βαλκάνια	αρνητικό	10	7,6%	4,0%	13,0%	12	12,0%	6,7%	19,4%	0,255
	θετικό	122	92,4%	87,0%	96,0%	88	88,0%	80,6%	93,3%	
Ευρώπη	αρνητικό	6	54,5%	27,0%	80,0%	2	18,2%	4,0%	46,7%	0,076
	θετικό	5	45,5%	20,0%	73,0%	9	81,8%	53,3%	96,0%	
Κόσμος	αρνητικό	3	50,0%	16,7%	83,3%	4	40,0%	15,3%	69,6%	0,696
	θετικό	3	50,0%	16,7%	83,3%	6	60,0%	30,4%	84,7%	
ρ		<0,001				<0,001				
Τοχοπλασμα IgG										
Ελλάδα	αρνητικό	353	80,8%	76,9%	84,3%	329	79,7%	75,6%	83,3%	0,683
	θετικό	84	19,2%	15,7%	23,1%	84	20,3%	16,7%	24,4%	
Βαλκάνια	αρνητικό	87	65,9%	57,5%	73,6%	69	69,0%	59,5%	77,4%	0,619
	θετικό	45	34,1%	26,4%	42,5%	31	31,0%	22,6%	40,5%	
Ευρώπη	αρνητικό	9	81,8%	53,3%	96,0%	10	90,9%	64,7%	99,0%	0,534
	θετικό	2	18,2%	4,0%	46,7%	1	9,1%	1,0%	35,3%	
Κόσμος	αρνητικό	6	100,0%	-	-	10	100,0%	-	-	-
	θετικό	0	0,0%	-	-	0	0,0%	-	-	
ρ		0,002				0,025				
Rubella IgG										
Ελλάδα	αρνητικό	57	13,0%	10,1%	16,4%	55	13,3%	10,3%	16,8%	0,906
	θετικό	380	87,0%	83,6%	89,9%	358	86,7%	83,2%	89,7%	
Βαλκάνια	αρνητικό	10	7,6%	4,0%	13,0%	8	8,0%	3,9%	14,5%	0,905
	θετικό	122	92,4%	87,0%	96,0%	92	92,0%	85,5%	96,1%	
Ευρώπη	αρνητικό	6	54,5%	27,0%	80,0%	1	9,1%	1,0%	35,3%	0,022
	θετικό	5	45,5%	20,0%	73,0%	10	90,9%	64,7%	99,0%	
Κόσμος	αρνητικό	1	16,7%	1,9%	55,8%	3	30,0%	9,3%	60,6%	0,551
	θετικό	5	83,3%	44,2%	98,1%	7	70,0%	39,4%	90,7%	

p	<0,001	0,172
---	--------	-------



Διάγραμμα 5. Οροεπίπτωση IgG του CMV, Toxoplasma και Rubella ανά περιοχή.

Πίνακας 8. Συγκριτικά αποτελέσματα προεπίπτωση IgG για τα έτη 2017 και 2018 των CMV, Toxoplasma και Rubella.

IgG	Έτος	Θ(+)	95%ΔΕ		P
CMV	2017*	63,7	61,4	65,9	0,106*
	2017	67,4	63,5	71,1	
	2018	66,3	62,2	70,2	0,278

Toxoplasma	2017 *	21,7	19,8	23,7	0,738*
	2017	22,4	19,1	25,9	
	2018	21,7	18,4	25,4	0,990
Rubella	2017*	87,9	86,3	89,3	0,740*
	2017	87,4	84,5	89,9	
	2018	87,5	84,4	90,1	0.787

* Σύγκριση για το έτος 2017