



## ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ & ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

### ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Χρήση φαρμάκων κατά την εγκυμοσύνη και συμπτώματα άσθματος στην παιδική ηλικία: ανάλυση δεδομένων από τη μελέτη Μητέρας-Παιδιού Κρήτης «Ρέα»**

**Μαρία Ε. Αλεξάκη**

**Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακή φοιτήτρια του ΠΜΣ «Δημόσια Υγεία»**

**Επιβλέπουσα:** **Α. Χατζή**, Επίκουρος Καθηγήτρια Επιδημιολογίας Διατροφής, Τομέας Κοινωνικής Ιατρικής, Παν. Κρήτης

**Συμβουλευτική Επιτροπή:**

- 1. Θ. Ρουμλιωτάκη**, Βιοστατιστικός, Κλινική Προληπτικής Ιατρικής κ Διατροφής
- 2. Μ. Βαφειάδη**, Μεταδιδακτορική Βιολόγος-Επιδημιολόγος, Κλινική Προληπτικής Ιατρικής κ Διατροφής

*Ηράκλειο, 07/07/2015*

## ***Ευχαριστίες***

*Ευχαριστώ την καθηγήτριά μου, κ. Χατζή, που μου έδωσε την ευκαιρία και την καθοδήγησή της για να ασχοληθώ με αυτό το αντικείμενο, αλλά και όλους τους καθηγητές που μου έδωσαν τα εφόδια γι' αυτό,*

*Τη Θεανώ και τη Μαρίνα, για την πρόθυμη και απαραίτητη βοήθεια και υποδοχή τους, όπως και όλη την ομάδα της μελέτης «Ρέα»,*

*Και την οικογένεια και τους φίλους μου που μου συμπαραστάθηκαν στην προσπάθεια αυτή με υπομονή και ανοχή*

*“In all affairs it's a healthy thing now and then to hang a question mark on the things you have long taken for granted.”*

*Bertrand Russell*

<i>Ευχαριστίες</i> .....	2
Περίληψη Μεταπτυχιακής Εργασίας.....	5
Abstract.....	7
<b>1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	<b>8</b>
1.I. Φάρμακα στην εγκυμοσύνη – Επιδημιολογικά στοιχεία .....	8
1.II. Δεδομένα από την Ελλάδα.....	8
1.III. Παράγοντες που συνδέονται με τη χρήση φαρμάκων στην εγκυμοσύνη.....	9
1.IV. Επιπτώσεις από τη χρήση φαρμάκων στην εγκυμοσύνη.....	9
1.V. Συσχέτιση με το παιδικό άσθμα.....	10
1.VI. Υποθέσεις και στόχοι .....	14
<b>2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ</b> .....	<b>15</b>
2.I. Πληθυσμός μελέτης .....	15
2.II. Έκθεση.....	15
2.III. Έκβαση .....	16
2.IV. Στατιστική Ανάλυση .....	17
<b>3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b> .....	<b>19</b>
3.I. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού .....	19
3.II. Χρήση Φαρμάκων στην εγκυμοσύνη .....	19
3.III. Προσδιοριστές χρήσης φαρμάκων στην εγκυμοσύνη .....	20
3.IV. Εμφάνιση συμπτωμάτων άσθματος στα παιδιά.....	21
3.V. Πολυπαραγοντική ανάλυση για τη σχέση της χρήσης των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη με την εμφάνιση αναπνευστικών συμπτωμάτων στα παιδιά στην ηλικία 9 μηνών .....	22
3.VI. Πολυπαραγοντική ανάλυση για τη σχέση της χρήσης των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη με την εμφάνιση συμπτωμάτων άσθματος στα παιδιά στην ηλικία 4 ετών.....	22
<b>4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b> .....	<b>24</b>
4.I. Κατανάλωση φαρμάκων και προσδιοριστές χρήσης .....	24
4.II. Φάρμακα στην εγκυμοσύνη και εμφάνιση άσθματος.....	25
4.III. Συμπέρασμα/επίλογος .....	27
<b>5. ΠΙΝΑΚΕΣ</b> .....	<b>28</b>



## Περίληψη Μεταπτυχιακής Εργασίας

Τίτλος εργασίας: Χρήση φαρμάκων κατά την εγκυμοσύνη και συμπτώματα άσθματος στην παιδική ηλικία: ανάλυση δεδομένων από τη μελέτη μητέρας-παιδιού Κρήτης, μελέτη «Ρέα»

Της: Μεταπτυχιακής φοιτήτριας Μαρίας Ε. Αλεξάκη

Υπό τη επίβλεψη των: 1. Α. Χατζή, Επίκουρος Καθηγήτρια Επιδημιολογίας Διατροφής, Τομέας Κοινωνικής Ιατρικής, Παν. Κρήτης  
2. Α. Ψαρουλάκη, Επίκουρος καθηγήτρια Ζωονόσων, Τομέας Εργαστηριακής Ιατρικής, Παν. Κρήτης

Ημερομηνία: 07/ 07/ 2015

Η χρήση φαρμάκων από έγκυες γυναίκες έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Η πλειονότητα των λαμβανόμενων φαρμάκων επιδρούν και στο έμβρυο, με τους μηχανισμούς δράσης τους να βρίσκονται ακόμη υπό διερεύνηση. Ταυτόχρονα, παρατηρείται αύξηση και στον επιπολασμό του παιδικού άσθματος. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η περιγραφή των συχνοτήτων λήψης φαρμάκων (συνταγογραφούμενων ή μη) από τις μητέρες στη διάρκεια της κύησης και των προσδιοριστών χρήσης αυτών, αλλά και η διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των λαμβανομένων φαρμάκων και της εμφάνισης συμπτωμάτων άσθματος σε παιδιά ηλικίας 9 μηνών και 4 ετών. Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από ερωτηματολόγια που συμπλήρωσαν έγκυες που συμμετείχαν στη μελέτη μητέρας – παιδιού «Ρέα» στο Ηράκλειο Κρήτης. Το φάρμακο με τη μεγαλύτερη συχνότητα χρήσης από τις έγκυες στα δύο πρώτα τρίμηνα της κύησης ήταν η παρακεταμόλη (ποσοστό 16%), ενώ δεύτερη σε συχνότητα χρήσης ήταν η προγεστερόνη (15%). Στην παρούσα ανάλυση βρέθηκε ότι η λήψη αντιβιοτικών στα δύο πρώτα τρίμηνα της κύησης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης συμπτωμάτων συριγμού στην ηλικία των 9 μηνών (RR 1,57; 95% CI: 1,17 - 2,1) και η λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης συμπτωμάτων συριγμού (RR 3,32; 95% CI: 1,46 - 7,54), άσθματος (RR 3,31; 95% CI: 1,41 - 7,78) και ρινοεπιπεφυκίτιδας (RR 2,87; 95% CI: 0,98 - 8,4) στην ηλικία των 4 ετών. Δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση με τη λήψη παρακεταμόλης και την εμφάνιση συμπτωμάτων άσθματος στην παιδική ηλικία. Η παρούσα ανάλυση αποτελεί την πρώτη που πραγματοποιείται στην Ελλάδα και καταδεικνύει τη σημασία της χρήσης φαρμάκων στην εγκυμοσύνη στην δυνατότητα πρόληψης των αλλεργικών νοσημάτων στην παιδική ηλικία.

Λέξεις κλειδιά: Συνταγογραφούμενα φάρμακα, Μη Συνταγογραφούμενα Φάρμακα, Εγκυμοσύνη, Προσδιοριστές χρήσης φαρμάκων, μελέτη μητέρας-παιδιού «Ρέα», άσθμα, παιδιά, συριγμός

## Abstract

Title: Medications' use during pregnancy and asthma symptoms in childhood: the "Rhea" pregnancy cohort in Crete, Greece

By: Maria E. Alexaki, MPH student

Supervisors: 1. L. Chatzi, Assistant Professor of Epidemiology and Nutrition, Dep. of Social Medicine, University of Crete

2. A. Psaroulaki, Assistant Professor in Zoonosis, Dep. of Laboratory Medicine, University of Crete

Date: 07/07/2015

Medication use (prescribed or not) by pregnant women has increased in recent years. The majority of consumed drugs could affect the fetus, while their mechanism of action is object of extensive research. Simultaneously, the prevalence of childhood asthma is increasing worldwide. The purpose of this study is to describe frequencies and determinants of drug use during pregnancy and also to examine possible correlations between used medications and the occurrence of asthma symptoms in children aged 9 months and 4 years. The study population is part of the "Rhea" Mother-child Cohort in Crete, Greece. Pregnant women completed questionnaires on medication use during a personal interview at the first and the second trimesters of pregnancy. The most frequent drug used in first and second trimester of pregnancy was paracetamol (16%) and the second was progesterone (15%). In the present analysis, use of antibiotics in the first two trimesters of pregnancy was associated with increased risk of offspring wheeze at 9 months of age (RR 1,57; 95% CI: 1,17 - 2,1), while use of acetylsalicylic acid was associated with increased risk of wheeze ever (RR 3,32 ; 95% CI: 1,46 - 7,54), current asthma (RR 3,31; 95% CI: 1,41 - 7,78) and current rhinoconjunctivitis (RR 2,87; 95% CI: 0,98 - 8,4) in the age of 4 years. No association was found between prenatal intake of paracetamol and asthma symptoms in early childhood. The present analysis highlights the importance of drug use in pregnancy in the prevention of allergic diseases in childhood.

Key words: Prescribed drugs, Non-prescribed drugs, pregnancy, determinants of drug use, wheeze, asthma, children, birth cohort

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### 1.1. Φάρμακα στην εγκυμοσύνη – Επιδημιολογικά στοιχεία

Μία από τις γνωστότερες ιστορικά περιπτώσεις ενδομήτριας έκθεσης σε φάρμακο που λήφθηκε από τις μητέρες στην εγκυμοσύνη και είχε σοβαρότατες συνέπειες στα έμβρυα οδήγησε στα «παιδιά της θαλιδομίδης». Η θαλιδομίδη, όταν εμφανίστηκε το 1957 στη Γερμανία, πρωτοπαρουσιάστηκε ως εξαιρετικά ασφαλές ηρεμιστικό φάρμακο για την αντιμετώπιση της πρωινής αδιαθεσίας των εγκύων, γρήγορα δε, εξαπλώθηκε η κυκλοφορία της σε 46 χώρες. Τα αποτελέσματα της χορήγησής της βεβαίως φάνηκαν πολύ γρήγορα, μετά τη γέννηση χιλιάδων παιδιών με φωκομέλεια (Shiga, et al., 2015). Μετά το φιάσκο της θαλιδομίδης, οι επιπτώσεις των φαρμάκων που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποκτούν ιδιαίτερη βαρύτητα.

Η χρήση τόσο των μη συνταγογραφούμενων (ΜηΣΥΦΑ), όσο και των συνταγογραφούμενων φαρμάκων (ΣΦΑ) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνεται τα τελευταία χρόνια (Mitchell, et al., 2011). Τα ποσοστά χρήσης τουλάχιστον ενός φαρμάκου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης κυμαίνονται από 60% ως 88,8% (Werler, et al., 2005), (Mitchell, et al., 2011), (Lupattelli, et al., 2014). Στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, που είναι σημαντικό για την οργανογένεση και ανάπτυξη του εμβρύου, το 70% των εγκύων καταναλώνουν ένα τουλάχιστον φάρμακο (Mitchell, et al., 2011). Τα ΜηΣΥΦΑ φαίνεται να χρησιμοποιούνται από τις περισσότερες γυναίκες (45,1% ως 76,4%) (Lupattelli, et al., 2014) με την παρακεταμόλη να χρησιμοποιείται από τουλάχιστον 60% των εγκύων (Werler, et al., 2005).

Ανάμεσα στα ΜηΣΥΦΑ που χρησιμοποιούνται από τις έγκυες, η παρακεταμόλη έχει τα μεγαλύτερα ποσοστά χρήσης. Ακολουθεί η ιβουπροφαίνη και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η μικοναζόλη, τα αντίσταμινικά φάρμακα, τα φάρμακα για την αντιμετώπιση ναυτίας, τα αντιβηχικά κ.α. Παράγοντες που συνηγορούν στην αυξητική τάση κατανάλωσης φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πιθανόν σχετίζονται με χρόνια προβλήματα υγείας που εμφανίζονται με τη μεγαλύτερη ηλικία της μητέρας και τη γενικότερη αύξηση της πολυφαρμακίας (Thorpe, et al., 2013).

### 1.11. Δεδομένα από την Ελλάδα

Στη χώρα μας υπάρχει ένδεια μελετών για τη χρήση φαρμάκων στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παρότι οι Έλληνες φαίνεται να έχουν υψηλή ανά άτομο φαρμακευτική δαπάνη (OECD, 2014), γεγονός που ίσως αντικατοπτρίζει μια τάση προς μεγαλύτερη χρήση φαρμάκων σε όλες τις ηλικίες, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τις έγκυες γυναίκες. Η εγκυμοσύνη, πιθανώς παρουσιάζει διαφορές τόσο στις συχνότητες, όσο και στους προσδιοριστές χρήσης φαρμάκων.



### 1.III. Παράγοντες που συνδέονται με τη χρήση φαρμάκων στην εγκυμοσύνη

Η αύξηση της κατανάλωσης φαρμάκων τα τελευταία χρόνια σ' αυτή την ευαίσθητη περίοδο συνδέεται με παράγοντες όπως η ηλικία της μητέρας, η εθνικότητά της και το επίπεδο εκπαίδευσής της. Συγκεκριμένα, η χρήση αναλγητικών, ρινικών αποσυμφορητικών και αντιισταμινικών (ΜηΣΥΦΑ) αυξάνεται στις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας των 20 ετών, λευκής φυλής και υψηλότερου επιπέδου εκπαίδευσης (Werler, et al., 2005). Αυτοί οι προσδιοριστές χρήσης αποτελούν προσδιοριστές και για το γενικό πληθυσμό, (Daban, et al., 2010). Η συννοσηρότητα, ο αριθμός επισκέψεων σε ιατρό αλλά και καταστάσεις όπως η παχυσαρκία αυξάνουν την πιθανότητα χρήσης ΜηΣΥΦΑ, ενώ στις πρωτότοκες μητέρες φαίνεται επίσης να αυξάνεται η πιθανότητα κατανάλωσης ΜηΣΥΦΑ (Verstappen, et al., 2013) στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η αναγνώριση των πιθανών προσδιοριστών της κατανάλωσης φαρμάκων από τις έγκυες γυναίκες πιθανώς θα βοηθήσει στην αποτελεσματικότερη ενημέρωση των εγκύων που έχουν μεγαλύτερες συχνότητες λήψης, έτσι ώστε να βεβαιώνεται η ασφαλής χρησιμοποίηση των φαρμάκων σ' αυτή την περίοδο.

### 1.IV. Επιπτώσεις από τη χρήση φαρμάκων στην εγκυμοσύνη

Η χρήση φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει διττή επίδραση τόσο στη μητέρα, όσο και στο έμβryo. Παρατηρείται έλλειψη κλινικών δοκιμών σε εγκύους, καθώς παρότι επιτρέπεται, παραδοσιακά δεν περιλαμβάνονται σε κλινικές δοκιμές (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2007). Ταυτόχρονα οι πληροφορίες από την έκθεση στα συνήθη, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, φάρμακα δεν είναι επαρκείς για τον πλήρη χαρακτηρισμό των πιθανών κινδύνων στο έμβryo, καθώς μόνο 4% των συνήθων λαμβανόμενων φαρμάκων έχει καλή έως άριστη πληροφορία για την πλήρη αξιολόγηση τερατογόνων κινδύνων (Thorpe, et al., 2013), ενώ κατ' εξοχήν οι πληροφορίες προέρχονται από μελέτες παρατήρησης. Παρόλα αυτά, η χρήση της παρακεταμόλης στην περίοδο της εγκυμοσύνης θεωρείται σχετικά ασφαλής, ενώ η χρήση άλλων φαρμάκων όπως κάποιων Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών (ΜΣΑΦ) δεν συνίσταται (Burdan, et al., 2012).

Αρκετές μελέτες κοορτής διερευνούν πιθανές επιπτώσεις στο βρέφος/ παιδί μετά τη λήψη φαρμάκων από τη μητέρα στην εγκυμοσύνη. Σε μελέτη δεδομένων από 46413 βρέφη (αγόρια) μητέρων που συμμετείχαν στην Δανέζικη Εθνική Μελέτη Κοορτής Μητέρας – Παιδιού (Danish National Birth Cohort/ DNBC) βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της παρατεταμένης λήψης παρακεταμόλης (> 4 εβδομάδες), ειδικά στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο εγκυμοσύνης, και την αύξηση κινδύνου για την εμφάνιση κρυπορχίας (HR=1,33; 95% CI : 1 – 1,77 ) (Jensen, et al., 2010). Η μελέτη των Rebordosa και συν. του 2008 σε 66445 έγκυες γυναίκες που συμμετείχαν στη ίδια μελέτη (DNBC) έδειξε ότι η κατανάλωση παρακεταμόλης από τις μητέρες σχετίζεται με μια μικρή αύξηση κινδύνου για εμφάνιση συριγμού και διαγνωσμένου άσθματος στα παιδιά στις ηλικίες των 18 μηνών (RR= 1,15; 95% CI: 1,11 – 1,18) και 7 ετών (Rebordosa, et

al., 2008), ενώ δεν βρέθηκε συσχέτιση για την ιβουπροφαίνη. Στην ίδια μελέτη η χρήση ασπιρίνης οποτεδήποτε στην εγκυμοσύνη από τις μητέρες βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης συριγμού έως την ηλικία των 18 μηνών (RR= 1,10; CI: 1,02 – 1,2). Στη μελέτη των Shaheen και συν. το 2002 σε 9400 ζεύγη εγκύων - παιδιών που συμμετείχαν στην προοπτική μελέτη Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) βρέθηκε ότι η συχνή χρήση παρακεταμόλης σε προχωρημένη εγκυμοσύνη (μεταξύ 20<sup>ης</sup> και 32<sup>ης</sup> εβδομάδας) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επίμονου συριγμού στα παιδιά 6 μηνών και 30-42 μηνών (RR= 2,34; 95% CI: 1,24 – 4,4), ενώ η συχνή χρήση ασπιρίνης σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο συριγμού μόνο σε παιδιά μικρότερα των 6 μηνών (RR= 2,73; CI: 1,57 – 4,76). (Shaheen, et al., 2002)

Η λήψη εισπνεόμενων γλυκοκορτικοειδών για τη θεραπεία του άσθματος των εγκύων δεν φαίνεται να σχετίζεται με ανεπιθύμητες συνέπειες στα παιδιά, εκτός από μια αύξηση κινδύνου για νόσους σχετιζόμενες με ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές (HR= 1,84; CI: 1,13 – 2,99) κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας (διάμεση ηλικία των παιδιών 6,1 έτη με εύρος από 3,6 ως 8,9 έτη), όπως βρέθηκε από την ανάλυση δεδομένων της DNBC σε 4083 ζεύγη μητέρων που έπασχαν από άσθμα και των παιδιών τους (Tegethoff, et al., 2012). Μελέτες σε ζώα έχουν αποδείξει την μακρόχρονη επίδραση της ενδομήτριας έκθεσης σε γλυκοκορτικοειδή, πλην όμως όχι εισπνεόμενα, σε ποικίλα χαρακτηριστικά και όργανα του εμβρύου και αργότερα του παιδιού, αντανακλώντας τη διάρκεια αυτών των επιδράσεων έως την ενήλικη ζωή. Τέτοιες επιδράσεις υπάρχουν στο βάρος γέννησης, στην ωρίμανση διαφόρων ιστών του εμβρύου (όπως των πνευμόνων και του εγκεφάλου), στο σύστημα υπόκαμπου – επινεφριδίων – υπόφυσης, στην ρύθμιση γλυκόζης - ινσουλίνης (προκαλώντας υπεργλυκαιμία), και στην ανάπτυξη του παγκρέατος προκαλώντας αντοχή στην γλυκόζη, με αποτέλεσμα την εμφάνιση νόσων σχετιζόμενων με διαταραχές ενδοκρινικής και μεταβολικής ισορροπίας (Seckl, 2004).

Οι κολπικές λοιμώξεις στην κύηση έχουν ενοχοποιηθεί για αύξηση του κινδύνου πρόωρου τοκετού, ενώ η θεραπεία με αντιβιοτικά, πριν την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, έχει βρεθεί να σχετίζεται με μείωση αυτού του κινδύνου (McDonald, et al., 2014).

## 1.V. Συσχέτιση με το παιδικό άσθμα

Το άσθμα χαρακτηρίζεται από φλεγμονή των αεραγωγών που προκαλείται μέσω της διήθησης του τοιχώματος του αεραγωγού από ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα και ιστιοκύτταρα και τη συστολή των λείων μυών που συσχετίζεται με αυτή τη διαδικασία. Η χρόνια ή/ και περιοδική φλεγμονή των αεραγωγών, η υπερέκκριση βλέννας και ο βρογχόσπασμος που δημιουργείται με τη μεσολάβηση του σπασμού των λείων μυών των αεραγωγών, δημιουργούν περιορισμό στη ροή του αέρα δια μέσου αυτών. Αποτέλεσμα αυτής της διεργασίας είναι τα συμπτώματα και τα διαγνωστικά σημεία του άσθματος. Πληθώρα περιγεννητικών και περιβαλλοντικών παραγόντων έχουν ερευνηθεί και συσχετισθεί με την εμφάνιση άσθματος στα παιδιά, όπως έκθεση σε αλλεργιογόνα, διάφοροι ιοί, περιβαλλοντικοί μολυσματικοί παράγοντες κ.α. (Gaffin, et al., 2014).

Ο επιπολασμός του παιδικού άσθματος είναι αρκετά υψηλός και φαίνεται να έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες (μέση παγκόσμια αύξηση κατά 0,18% ανά έτος για τα παιδιά ηλικίας 6 -7 ετών από τη

φάση ένα της μελέτης International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) έως τη φάση III το 2005) μετατρέποντας το άσθμα σε σημαντική νόσο της παιδικής ηλικίας (Pearce, et al., 2007). Η αύξηση αυτή καταγράφεται και στη χώρα μας (για διαγνωσμένο άσθμα σε παιδιά ηλικίας 7 – 8 ετών στην Πάτρα, από 1,5% το 1978, σε 6,9% το 2003) (Anthracopoulos, et al., 2007), ενώ οι συνέπειες της εμφάνισης άσθματος σε παιδιά αντανακλούν σε πολλά επίπεδα καθώς δυσχεραίνουν ακόμη και τις σχολικές επιδόσεις των παιδιών (Tsakiris, et al., 2013). Νόσοι του αναπνευστικού, όπως το άσθμα, φαίνονται να οφείλουν τουλάχιστον μέρος της αιτιολογίας τους στην πρώιμη ηλικία, και έχουν δημιουργηθεί ποικίλες υποθέσεις για πρώιμες ενδομήτριες πιθανές εκθέσεις που επηρεάζουν την εμφάνισή τους, όπως το βάρος γέννησης αλλά και η αύξηση αυτού (Agnes M. M. Sonnenschein-van der Voort, et al., 2014). Το άσθμα στην παιδική ηλικία φαίνεται να επηρεάζεται κυρίως από τη μητέρα, παρά από τον πατέρα, με παράλληλη όμως πολυπαραγοντική επίδραση περιβαλλοντικών εξωτερικών συνθηκών, συνθέτοντας ένα πολύπλοκο προφίλ διασυνδεόμενων, εξατομικευμένων επιδράσεων στην εμφάνιση του φαινοτύπου του άσθματος για κάθε παιδί (Lenney, 2009).

Παράγοντες που έχουν σχέση με τον τοκετό, όπως είναι το είδος τοκετού (με καισαρική τομή ή φυσιολογικά), έχουν βρεθεί να σχετίζονται με την εμφάνιση άσθματος στα παιδιά. Σε μετα-ανάλυση 20 μελετών βρέθηκε ότι η γέννηση με καισαρική τομή φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης άσθματος κατά 20%, πιθανώς λόγω επίδρασης στην διαμόρφωση της εντερικής χλωρίδας ή λόγω της πρόκλησης παροδικής ταχύπνοιας του νεογνού (S. Thavagnanam, 2007). Σε μετα-ανάλυση των Bager και συν. βρέθηκε ότι η γέννηση με καισαρική τομή αυξάνει το κίνδυνο άσθματος και νοσηλείας για άσθμα με OR 1.18 (95% CI 1.05 – 1.32) και OR 1.21 (95% CI 1.12 – 1.31) αντίστοιχα, όπως και αλλεργικής ρινίτιδας και τροφικής αλλεργίας (Bager, et al., 2008). Άλλοι παράγοντες που έχουν σχέση με τη γέννηση και το ίδιο το παιδί και έχουν συσχετισθεί με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άσθματος των παιδιών είναι η μικρότερη ηλικία τοκετού, το χαμηλότερο βάρος γέννησης και η μεγαλύτερη αύξηση βάρους μετά τη γέννηση (Sonnenschein-van der Voort, et al., 2014). Ακόμη, το φύλο και η παχυσαρκία του παιδιού (Y. C. Chen, 2013), (Papoutsakis, et al., 2013) έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση άσθματος.

Ποικίλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες σχετιζόμενοι με την μητέρα (οι οποίοι επιδρούν στην ενδομήτρια ζωή), αλλά και τα παιδιά (επίδραση μετά τη γέννηση), έχουν αναφερθεί ως επιδρώντες στην ανάπτυξη άσθματος στα παιδιά. Υπάρχει έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον για την αξιολόγηση ενδομήτριων εκθέσεων σε σχέση με το άσθμα. Η έκθεση της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη σε κάπνισμα, σε καυσαέρια και περιβαλλοντικούς ρύπους (σύμφωνα με ερευνητικά δεδομένα από ζώα) ή φθαιλικές ενώσεις και δισφαινόλη-A υποστηρίζονται από κάποιους ερευνητές σαν επιβαρυντικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη άσθματος στα παιδιά (Szeffler, 2015). Ακόμη, η παχυσαρκία της μητέρας, το μητρικό άσθμα (ειδικά το ανεπαρκώς ελεγχόμενο) έχουν ενοχοποιηθεί για συσχέτιση με εμφάνιση άσθματος στα παιδιά. Έχει επίσης ερευνηθεί ο τόπος διαμονής (αστικό ή αγροτικό περιβάλλον), με τη διαμονή σε αγροτικό περιβάλλον να δρα προστατευτικά στην εμφάνιση άσθματος (μετα-ανάλυση, pooled OR= 0,77;CI:0,71 – 0,85) (Genuneit, 2012), και η ύπαρξη μούχλας και υγρασίας στο χώρο διαμονής της μητέρας και του παιδιού

στην πρώιμη παιδική ηλικία, όπου βρέθηκε να επιβαρύνουν την εμφάνιση παιδικού άσθματος σε παιδιά ηλικίας 6 – 7 ετών (pooled OR, 1.09; 95%CI: 0.90–1.32) (Tischer, et al., 2011).

Παράγοντας που επίσης φαίνεται να επιδρά στον κίνδυνο εμφάνισης άσθματος στα παιδιά αφορά στη διατροφή, τόσο της μητέρας (προγεννητική επίδραση), όσο και του παιδιού. Φαίνεται ότι η καλύτερη εφαρμογή του προτύπου της μεσογειακής διατροφής, στο οποίο υπάρχει αυξημένη κατανάλωση λαχανικών, φρούτων, δημητριακών και ψαριού και μειωμένη κρέατος και κορεσμένων λιπαρών, μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης παιδικού άσθματος (OR 0.22; 95% CI 0.08 - 0.58 για εμφάνιση επίμονου συριγμού σε παιδιά μέσης ηλικίας 6,5 ετών) (Chatzi, et al., 2008), (Chatzi & Kogevinas, 2009). Για τη διατροφή στην πρώιμη παιδική ηλικία ωστόσο, ο μητρικός θηλασμός δεν φαίνεται να επιδρά (μελέτη ISAAC, φάση III, OR= 0.99; 95% CI: 0.92--1.05), (Björkstén, et al., 2011), (Brew, et al., 2011) ως προς την εμφάνιση άσθματος μετέπειτα στα παιδιά.

Περαιτέρω επιβαρυντικός παράγοντας φαίνεται να είναι και το ψυχολογικό στρες της μητέρας στην περίοδο της εγκυμοσύνης (OR=1.64; 95% CI, 1.25–2.17 για εμφάνιση άσθματος στα παιδιά ηλικίας 7,5 ετών μητέρων με υψηλότερο στρες σε προχωρημένη εγκυμοσύνη) (Vatti & Teuber, 2012), (Szeffler, 2015). Η μειωμένη προγεστερόνη λόγω μητρικού στρες στη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να λειτουργήσει ως δείκτης στρες. Επίσης, επιδρά στη μετέπειτα ζωή του εμβρύου, πιθανώς αλλάζοντας την ανοσολογική του απάντηση, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο ανοσολογικών νόσων στον απόγονο (Solano, et al., 2011). Μελέτες σε ζώα καταλήγουν ότι η προγεστερόνη, απουσία οιστρογόνων, επιδεινώνει τη φλεγμονή και την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών που προκαλείται από την έκθεση σε καπνό τσιγάρου, χωρίς να έχει μελετηθεί πιθανή επίδραση σε έμβρυα (Mitchell, et al., 2012). Άλλη μελέτη που αξιολόγησε το ρόλο της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης στην αλλεργική φλεγμονή των πνευμόνων (σε ποντίκια) κατέληξε ότι η αναλογία η οιστραδιόλης/ προγεστερόνης ορού μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρική επαγωγική αντίδραση, διαμορφώνοντας την πνευμονική αλλεργική αντίδραση και το προφίλ απελευθέρωσης αντι-φλεγμονωδών ή φλεγμονωδών κυτοκινών (Ligeiro de Oliveira, et al., 2007).

Η ενδομήτρια έκθεση στην παρακεταμόλη φαίνεται να επιδρά στην εμφάνιση άσθματος στα παιδιά και νεογνά (Rebordosa, et al., 2008), (Etminan, et al., 2009), (Eyers, et al., n.d.), πλην όμως η επίδραση αυτή είναι ασθενής. Η περαιτέρω μελέτη αυτής της συσχέτισης συνίσταται, καθώς έχουν προταθεί διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί δράσης της παρακεταμόλης στην αύξηση του κινδύνου έναρξης άσθματος (Farquhar, et al., n.d.). Η παρακεταμόλη διέρχεται ελεύθερα από τον πλακουντιακό φραγμό (Thiele, et al., 2013), επιδρώντας τόσο στο έμβρυο, όσο και στη μητέρα, σε οποιαδήποτε δόση. Η παρακεταμόλη προκαλεί ελάττωση της γλουταθειόνης (Scialli, et al., 2010), η οποία είναι ένα ικανό αντιοξειδωτικό και ευέλικτο μόριο που εμπλέκεται σε ποικίλους μεταβολικούς δρόμους και οδηγεί σε αύξηση ελευθέρων ριζών οξυγόνου (οξειδωτικό στρες). Αυτή η αύξηση προάγει την έναρξη αντίδρασης φλεγμονής, του βρογχόσπασμου, των συμπτωμάτων άσθματος, (Eneli, et al., 2005), (Thiele, et al., 2013) όπως και του εκζέματος (García-Marcosa, et al., 2011). Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί δράσης της μειωμένης γλουταθειόνης είναι η (μέσω των T-κυττάρων) προαγωγή μεταβολικών προϊόντων που οδηγεί σε ελαττωματική

επεξεργασία αντιγόνων ή τοξικές επιδράσεις ενός ενζύμου (N-acetyl-p-benzoquinonemine) το οποίο συσσωρεύεται στο κυτόχρωμα P450 (Farquhar, et al., 2010), (Eneli, et al., 2005). Ακόμη, πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί πρόκλησης συμπτωμάτων άσθματος σε σχέση με τη λήψη παρακεταμόλης σχετίζονται με την ελάττωση καταστολής της κυκλοξυγενάσης (η οποία προάγει την προσταγλανδίνη E2 με αποτέλεσμα την αλλεργική αντίδραση μέσω των T2 κυττάρων) και την απευθείας αλλεργική αντίδραση στην παρακεταμόλη (Cristina Rebordosa, 2008). Τέλος, υπάρχουν αδιευκρίνιστα σημεία σ' αυτή τη συσχέτιση, καθώς θα μπορούσε να οφείλεται σε σύγχυση από την ύπαρξη λοιμώξεων αναπνευστικού της μητέρας (Lodge, et al., 2015), (Scialli, et al., 2010).

Η ασπιρίνη έχει ενοχοποιηθεί για πρόκληση κρίσεων άσθματος σε ενήλικες, όπως και αλλά ΜΣΑΦ που δρουν στην COX-1 (Burdan, et al., 2012), (Rajan, et al., 2015). Ωστόσο, σε υψηλές δόσεις ασπιρίνης, έχει καταγραφεί περίπτωση οξείας κρίσης άσθματος σε παιδιά σχολικής ηλικίας (Ameratunga, et al., 2013).

Σε μελέτες της επίδρασης αντιβιοτικών στην εμφάνιση άσθματος, βρέθηκε μια σημαντική αλλά ασθενής συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε αντιβιοτικά στην προγεννητική περίοδο και της εμφάνισης άσθματος στην πρώιμη παιδική ηλικία (pooled OR=1,24; CI: 1,02 – 1,5 για ηλικίες έως 18 ετών) (Murk, et al., 2011), (OR= 1,33; 95% CI: 1,21 – 1,42 για διαγνωσμένο άσθμα σε παιδιά ηλικίας από 3 ως 10 ετών) (Metsalaa, et al., 2014), (HR= 1,17; CI: 1 – 1,36 για παιδιά ηλικίας 5 ετών) (Stensballe, et al., 2013). Η συσχέτιση αυτή επιβεβαιώνεται από μελέτη Σουηδικού πληθυσμού σε Εθνικό επίπεδο, όπου όμως καταγράφηκε η πιθανή σύγχυση των αποτελεσμάτων από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες που δρουν εντός των οικογενειών, παράλληλα με πιθανή σύγχυση λόγω της ένδειξης χορήγησης (είδος λοίμωξης προς θεραπεία) ή/ και αντίστροφης αιτιότητας (HR= 1,28; CI: 1,25 – 1,32 για διαγνωσμένο άσθμα σε παιδιά ως 6 ετών) (Örtqvist, et al., 2014). Σε μελέτη της δόσοεξαρτώμενης σχέσης της μητρικής χρήσης αντιβιοτικών με τον αυξημένο κίνδυνο άσθματος στα παιδιά στη Δανία, βρέθηκε ότι αυτή η σύνδεση είναι ανεξάρτητη του χρόνου λήψης των αντιβιοτικών (διάρκεια εγκυμοσύνης, 40 εβδομάδες πριν και μετά την εγκυμοσύνη), υποδηλώνοντας ότι ίσως η χρήση αντιβιοτικών είναι ένας ενδιάμεσος δείκτης μιας γενικής ευαισθησίας της μητέρας σε λοιμώξεις που κληρονομείται στο παιδί (Stokholm, et al., 2014). Σε γενικές γραμμές, η μείωση της μικροβιακής βιοποικιλότητας με αύξηση πιθανών παθογόνων μικροβίων έχει συσχετισθεί με ανοσολογικές διαταραχές και αλλεργικές αντιδράσεις σε μελέτες τόσο σε ζώα, όσο και σε ανθρώπους, ενώ η χρήση αντιβιοτικών είναι γνωστό ότι επηρεάζει τη μικροβιακή χλωρίδα (West, 2014). Έτσι, ο περιγεννητικός καθορισμός της (εντερικής) μικροβιακής χλωρίδας του βρέφους (μέσω παραγόντων όπως ο χρόνος και το είδος τοκετού, η χρήση αντιβιοτικών από τη μητέρα, αλλά και η διατροφή της) έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη άσθματος μετέπειτα στο παιδί (Munyaka, et al., 2014), (Azad & Kozyrskyj, 2012).

Η συσχέτιση της λήψης κορτικοστεροειδών στην εγκυμοσύνη με την εμφάνιση άσθματος στα παιδιά αποτελεί ένα πολυδιάστατο θέμα, καθώς τα φάρμακα αυτά υπό ενέσιμη μορφή χρησιμοποιούνται σε κυήσεις με κίνδυνο προωρότητας για ωρίμανση των εμβρυικών πνευμόνων. Ο έλεγχος της συσχέτισης αυτής είναι

δύσκολος, αλλά η συσχέτιση μεταξύ προώρου τοκετού και άσθματος φαίνεται να εδραιώνεται περισσότερο τα τελευταία χρόνια, στα οποία χρησιμοποιούνται και τα κορτικοστεροειδή (Pole, et al., 2008).

Παρά την πολύχρονη μελέτη του άσθματος και τη γενική παραδοχή ότι μέρος της παθογένειάς του ξεκινάει στην ενδομήτρια ζωή, δεν έχει αποσαφηνιστεί ο ακριβής ρόλος όλων των εμπλεκόμενων επιδράσεων. Τα δεδομένα αυτά, συνεπώς, προϋποθέτουν τη δημιουργία μελετών για την περαιτέρω διερεύνηση των παραγόντων που επιδρούν από την πρώιμη έναρξη της ζωής στη μετέπειτα εξέλιξη του άσθματος και ενισχύουν την ανάγκη για αναθεωρημένες κλινικές πρακτικές στην αντιμετώπιση του άσθματος.

Η μελέτη Μητέρας-Παιδιού «Ρέα» αποτελεί μία προοπτική μελέτη, η οποία είναι η μοναδική μελέτη μητέρας - παιδιού που διεξάγεται στη χώρα μας. Μελετά ένα μεγάλο δείγμα ζευγών μητέρας - παιδιού (1500 περίπου ζεύγη) και διερευνά μια σειρά παραγόντων έκθεσης (περιβαλλοντικών, διατροφικών, γενετικών, μεταβολικών, κοινωνικών - οικονομικών κ.α.). Παρέχει, συνεπώς, τις απαραίτητες προϋποθέσεις για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σε διάφορους τομείς μελέτης και, στην περίπτωση της συγκεκριμένης ανάλυσης, της διερεύνησης των παραγόντων που σχετίζονται με τη χρήση φαρμάκων κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και της συσχέτισης με τον κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος κατά την πρώιμη παιδική ηλικία.

## **1.VI. Υποθέσεις και στόχοι**

Σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί η καταγραφή της συχνότητας χρήσης φαρμάκων κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και η διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με τη χρήση αυτών στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Ακόμη διερευνάται η σχέση μεταξύ της λήψης των παραπάνω φαρμάκων στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με την εμφάνιση συμπτωμάτων άσθματος στη βρεφική και πρώιμη παιδική ηλικία του παιδιού (9 μήνες και 4 έτη).

## 2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

### 2.1. Πληθυσμός μελέτης

Η παρούσα μελέτη αποτελεί τμήμα της προοπτικής μελέτης Μητέρας-Παιδιού «Ρέα» η οποία μελετά ένα δείγμα εγκύων γυναικών (Ελληνίδων και μεταναστών) και των παιδιών τους, κατοίκους του νομού Ηρακλείου Κρήτης. Οι γυναίκες έμειναν έγκυες κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου της μελέτης ( Φεβρουάριο 2007 – Φεβρουάριο 2008) και η πρώτη επαφή μαζί τους έγινε πριν την 15η εβδομάδα κύησης, την περίοδο της πρώτης μεγάλης υπερηχογραφικής εξέτασης (Chatzi, et al., 2009). Οι συμμετέχουσες προσκλήθηκαν να παρέχουν βιολογικά δείγματα και να απαντήσουν σε ημιδομημένα ερωτηματολόγια μέσω προσωπικής συνέντευξης από κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό. Έγιναν επαφές με τις συμμετέχουσες στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, στον τοκετό, ένα μήνα μετά τον τοκετό, στον 9ο μήνα και στα 4 χρόνια μετά τον τοκετό. Από τα ερωτηματολόγια συγκεντρώθηκαν πληροφορίες για ποικίλους παράγοντες. Στην εξέταση των 4 ετών έγινε σπιρομέτρηση στα παιδιά και λήφθηκαν πληροφορίες για την αναπνευστική λειτουργία τους.

Οι γυναίκες που πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής ήταν 1765 και απ' αυτές συμφώνησαν να συμμετέχουν 1610 (91%), ενώ 1317 (82%) παρακολούθηθηκαν ως τον τοκετό. Στην παρούσα ανάλυση δεν συμπεριλαμβάνονται δίδυμες κύσεις και εγκυμοσύνες που δεν είχαν ως κατάληξη τη γέννηση ζώντος νεογνού. Στη συγκεκριμένη ανάλυση συμπεριλαμβάνονται 1186 γυναίκες που συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο και της 12<sup>ης</sup> και της 30<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης. Από αυτές τις γυναίκες 1047 συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο των 9 μηνών, 750 το ερωτηματολόγιο των 4 ετών ενώ 567 παιδιά συμμετείχαν στις σπιρομετρήσεις.

### 2.11. Έκθεση

Τα ερωτηματολόγια που συμπλήρωσαν οι έγκυες τη 12<sup>η</sup> και 30<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης παρείχαν πληροφορίες σχετικές με δημογραφικά δεδομένα, ιστορικό της παρούσας εγκυμοσύνης, ιατρικό ιστορικό, περιβαλλοντικές εκθέσεις, συνήθειες-τρόπο ζωής (κάπνισμα μητέρας, κάπνισμα πατέρα ή παθητικό κάπνισμα, κατοικία σε αγροτική ή αστική περιοχή, ύπαρξη κατοικίδιων ή μούχλας στους χώρους κατοικίας), και διατροφικές συνήθειες που αντιστοιχήθηκαν με το βαθμό προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή. Στο ιατρικό ιστορικό υπήρχαν ερωτήσεις για τη χρήση φαρμάκων καθώς και τη δοσολογία αυτών, με οδηγίες για εξακρίβωση των ληφθέντων φαρμάκων από το βιβλιάριο ασφάλισης των συμμετεχόντων. Επίσης δίνονται πληροφορίες και ελέγχεται η χρήση των ΜηΣΥΦΑ βάσει της σύστασης για τη χορήγησή τους (από ιατρό / μόνη της η έγκυος) καθώς και της χορήγησης σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Συμπεριλήφθηκαν φάρμακα που λήφθηκαν από το στόμα (per os) ή κολπικά αλλά όχι φάρμακα που λήφθηκαν ενδοφλεβίως (iv). Δεν συμπεριλήφθησαν συμπληρώματα διατροφής και βιταμίνες.

Όλα τα φάρμακα κατηγοριοποιήθηκαν από την εμπορική τους ονομασία όπως εμφανίζονται στα ερωτηματολόγια, βάσει της δραστικής τους ουσίας, σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση ATC (Anatomical Therapeutic Chemical categorical system) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας ( WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2014, Oslo 2014, 2014). Κατόπιν οργανώθηκαν σε κατηγορίες ανάλογα με τη δράση ή χρήση τους. Τα Μη Συνταγογραφούμενα Φάρμακα (ΜηΣΥΦΑ) ορίστηκαν βάσει της τρέχουσας νομοθεσίας της χώρας μας. Μελετάται η χρήση ΜηΣΥΦΑ, Συνταγογραφούμενων Φαρμάκων (ΣΦΑ), ο συνδυασμός τους, αλλά και οι επιμέρους κατηγορίες των φαρμάκων. Τα φάρμακα που αναφέρονται στα ερωτηματολόγια κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με τον πίνακα 1.

Παρατίθενται δεδομένα για τις κατηγορίες φαρμάκων και τη χρήση αυτών έστω μία φορά στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης καθώς και στα δύο τρίμηνα συνολικά. Αναλύθηκαν οι κατηγορίες της συνολικής λήψης (ή μη) φαρμάκων ανά τρίμηνο, η λήψη ΜηΣΥΦΑ, ΣΦΑ ή και των δύο συνολικά, η λήψη παρακεταμόλης, μικοναζόλης και ακετυλοσαλικυλικού οξέος από τα ΜηΣΥΦΑ και η λήψη αντιβιοτικών, ΜΣΑΦ, κορτικοστεροειδών, προγεστερόνης και φαρμάκων για παθήσεις θυρεοειδούς (λεβοθυροξίνη) από τα ΣΦΑ. Οι υπόλοιπες κατηγορίες φαρμάκων είχαν αμελητέα παρουσία στον πληθυσμό (μικρότερη του 1%).

### 2.III. Έκβαση

Αναλύονται δεδομένα από τα ερωτηματολόγια που συμπλήρωσαν οι μητέρες κατά τον 9<sup>ο</sup> μήνα από τη γέννηση του παιδιού και τα 4 έτη του παιδιού. Οι μητέρες έδωσαν πληροφορίες για συμπτώματα των παιδιών τους που σχετίζονται με το άσθμα (συριγμός, δύσπνοια, αλλεργική ρινίτιδα, λοιμώξεις αναπνευστικού κ.α.). Επιπλέον, κατά την κλινική εξέταση που πραγματοποιήθηκε στα 4 έτη έγινε σπιρομέτρηση στα παιδιά από ιατρό στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου για μέτρηση της αναπνευστικής τους λειτουργίας. Η εμφάνιση συμπτωμάτων άσθματος ορίστηκε και ελέγχεται σε αρμονία με το πρόγραμμα MeDALL (Pinart, et al., 2014). Για τα βρέφη 9 μηνών μελετάται η εμφάνιση συριγμού/ δύσπνοιας (“wheeze/ dyspnea ever”) έως την ηλικία των 9 μηνών, η εμφάνιση συμπτωμάτων ρινίτιδας (φτέρνισμα, υγρή ή βουλωμένη μύτη που δεν οφείλονται σε κρυολόγημα), και η ύπαρξη λοιμώξεων κατώτερου αναπνευστικού. Για τα παιδιά των 4 ετών μελετάται η εμφάνιση άσθματος (“current asthma”) και ρινοεπιπεφυκίτιδας (“current rhinoconjunctivitis”), η εμφάνιση συριγμού (“wheeze ever”) και η εμφάνιση λοιμώξεων κατώτερου αναπνευστικού.

Ο ορισμός του άσθματος (“current asthma”) βασίστηκε στις απαντήσεις των μητέρων στα ερωτηματολόγια στις ερωτήσεις για: 1) διάγνωση άσθματος στα παιδιά τους, 2) λήψη φαρμακευτικής θεραπείας για άσθμα από τα παιδιά και 3) εμφάνιση συριγμού τους τελευταίους 12 μήνες. Εάν 2 ή περισσότερες απαντήσεις στις ερωτήσεις αυτές ήταν θετικές, η μεταβλητή του άσθματος θεωρείται θετική (τιμή «ναι»). Εάν 2 ή περισσότερες ερωτήσεις ήταν αρνητικές, η μεταβλητή θεωρείται αρνητική (τιμή «όχι»). Εάν λείπει η μία τιμή, και οι απαντήσεις στις άλλες δύο ερωτήσεις συμφωνούν (είναι είτε και οι δύο



θετικές, είτε και οι δύο αρνητικές), παίρνει σύμφωνη τιμή με τις απαντήσεις των ερωτήσεων, ενώ εάν διαφωνούν θεωρείται ελλιπής (“missing”) και δεν ορίζεται. Εάν υπάρχει μόνο μία απάντηση από τις τρεις ερωτήσεις, θεωρείται ελλιπής. Για τη διάγνωση της ρινοεπιπεφυκίτιδας (“current rhinoconjunctivitis”) χρησιμοποιήθηκαν οι απαντήσεις των μητέρων στις ερωτήσεις για: 1) φτέρνισμα ή υγρή ή «μπουκωμένη» μύτη τους τελευταίους 12 μήνες και, εάν η απάντηση ήταν θετική, 2) εάν συνοδευόταν από υγρά και ευερέθιστα μάτια. Η θετική απάντηση στην διάγνωση ορίστηκε εάν και οι δύο ερωτήσεις ήταν θετικές ενώ η αρνητική εάν έστω μία ήταν αρνητική. Στις άλλες περιπτώσεις ορίστηκε ως ελλιπής (“missing”) (Pinart, et al., 2014), (Mora, 11/12/2014).

## 2.IV. Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με χρήση του IBM SPSS v20. Δημιουργήθηκε βάση δεδομένων που περιλάμβανε τις δυαδικές μεταβλητές χρήσης φαρμάκων (ναι/ όχι) για τα δύο τρίμηνα, τις μεταβλητές έκβασης στους 9 μήνες και 4 έτη, όπως και τις μεταβλητές που σχετιζόταν με τα δημογραφικά στοιχεία μητέρας και πατέρα, με χαρακτηριστικά του παιδιού και του τοκετού.

Έγινε περιγραφική ανάλυση του πληθυσμού μελέτης, των συχνοτήτων λήψης φαρμάκων στα 2 τρίμηνα της κύησης και των συχνοτήτων εμφάνισης των αναπνευστικών συμπτωμάτων και συμπτωμάτων άσματος στις ηλικίες των 9 μηνών και 4 ετών των παιδιών. Ελέγχθηκαν ως προς τη σημαντικότητά τους πιθανοί προσδιοριστές χρήσης (χαρακτηριστικά της μητέρας και της οικογένειας, των συνηθειών και τρόπου ζωής, καθώς και το ιατρικό ιστορικό τους), για τη χρήση φαρμάκων (ν/ό) στο 1<sup>ο</sup>, 2<sup>ο</sup> και συνολικά στα 2 τρίμηνα της κύησης.

Πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες περιλαμβάνουν κοινωνικό-δημογραφικά στοιχεία μητέρας (ηλικία σε έτη, ελληνική εθνικότητα (ν/ό), τόπος διαμονής (αστικός, ν/ό), επίπεδο εκπαίδευσης (χαμηλό, μέσο, υψηλό), ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη) και συνήθειες μητέρας (ενεργητικό ή παθητικό κάπνισμα (ν/ό), βαθμός προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή (χαμηλός, μέσος, υψηλός)). Ακόμη στους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες συμπεριλήφθησαν η γέννηση φυσιολογικά ή με καισαρική τομή (ν/ό), η διάρκεια μητρικού θηλασμού (σε μήνες) και χαρακτηριστικά παιδιού (φύλο, βάρος γέννησης (σε γραμμάρια), εβδομάδα τοκετού, ΔΜΣ παιδιού στις ηλικίες των 9 μηνών και 4 ετών, παρακολούθηση παιδικού σταθμού (ν/ό), κατοχή κατοικίδιων (ν/ό) και ύπαρξη μούχλας (ν/ό) στο χώρο κατοικίας στους 9 μήνες και στα 4 έτη). Όλοι οι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες ελέγχθηκαν ως προς τη σημαντικότητά τους σε σχέση με όλες τις μεταβλητές έκβασης (εμφάνιση συριγμού στους 9 μήνες και 4 έτη, ύπαρξη λοιμώξεων κατώτερου αναπνευστικού στους 9 μήνες και 4 έτη, η εμφάνιση συμπτωμάτων ρινίτιδας στους 9 μήνες, εμφάνιση άσματος και ρινοεπιπεφυκίτιδας στα 4 έτη) και τις μεταβλητές έκθεσης (λήψη οποιουδήποτε φαρμάκου (ν/ό) και κατηγορίες χρησιμοποιούμενων φαρμάκων (ΣΦΑ, ΜηΣΥΦΑ, συνδυασμός τους) στο 1<sup>ο</sup> και 2<sup>ο</sup> τρίμηνο) ( τα δεδομένα αυτά δεν εμφανίζονται εδώ). Όσοι βρέθηκαν να σχετίζονται με  $p$  value < 0,2 με τις μεταβλητές έκβασης τόσο των 9 μηνών και 4 ετών όσο και με τις μεταβλητές έκθεσης στην εγκυμοσύνη συμπεριλήφθησαν στο τελικό μοντέλο.

Έγινε πολυπαραγοντική διωνυμική λογιστική παλινδρόμηση για την εύρεση σχετικών κινδύνων (RR) και 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης (CI) για την εμφάνιση των εκβάσεων στους 9 μήνες και 4 έτη, σε σχέση με τη λήψη των φαρμάκων στο 1<sup>ο</sup>, 2<sup>ο</sup> και συνολικά στα 2 πρώτα τρίμηνα της κύησης, συμπεριλαμβάνοντας τους συγχυτικούς παράγοντες. Ακόμη ελέγχθηκε η ταυτόχρονη χορήγηση 2 φαρμάκων μαζί (αντιβιοτικών και παρακεταμόλης) για να βρεθεί πιθανή διαφοροποίηση της συσχέτισης.

### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 3.I. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Η μέση ηλικία των γυναικών στην παρούσα ανάλυση είναι 29,4 έτη (SD 5,1) και το 44% από αυτές απάντησαν ότι δεν είχαν άλλα παιδιά. Το 9% των γυναικών δεν είναι Ελληνικής υπηκοότητας και το 77% διαμένουν σε αστικό περιβάλλον. Το 21% των γυναικών που συμμετείχαν έχουν χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης, ενώ το 50% και το 30% έχουν μέσο και υψηλό επίπεδο εκπαίδευσης αντίστοιχα. Κάπνιζαν στο πρώτο ή δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης το 19% των γυναικών, ενώ εκτεθειμένες σε παθητικό κάπνισμα ήταν το 57%. Δήλωσαν ότι είχαν κάποτε άσθμα ή αλλεργική ρινίτιδα το 3% και 12% αντίστοιχα. Ο μέσος Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) τους πριν την εγκυμοσύνη ήταν 24,2 (SD 4,8) και υψηλό βαθμό προσκόλλησης σε διαιτολόγιο μεσογειακής διατροφής στην περίοδο της εγκυμοσύνης είχε το 22% και των γυναικών που συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο διατροφής.

#### 3.II. Χρήση Φαρμάκων στην εγκυμοσύνη

Στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης οι γυναίκες που χρησιμοποίησαν έστω ένα φάρμακο ήταν το 58% του συνόλου των γυναικών (πίνακας 2). Οι περισσότερες από αυτές έλαβαν μόνο Συνταγογραφούμενα φάρμακα (ΣΦΑ) (24%, 287 γυναίκες) ενώ 12% των γυναικών έκαναν χρήση μόνο ΜηΣΥΦΑ. Χρήση και των δύο κατηγοριών φαρμάκων ταυτόχρονα έκανε το 6% των εγκύων (72 γυναίκες). Τη μεγαλύτερη συχνότητα χρήσης είχε η παρακεταμόλη (13%, 157 γυναίκες), ενώ ακολουθούν η προγεστερόνη και τα φάρμακα για αντιμετώπιση παθήσεων θυρεοειδούς (Λεβοθυροξίνη) (12%, 136 γυναίκες). Ακολουθούν τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (9%), τα αντιβιοτικά (6%) και η ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ) (3%). Η λήψη μικοναζόλης και κορτικοστεροειδών φαρμάκων κυμάνθηκε σε μικρά ποσοστά της τάξης του 1%. Οι λοιπές κατηγορίες φαρμάκων όπως ψυχοτρόπα, για αντιμετώπιση καρδιολογικών προβλημάτων, αντιλιπιδικά, κτλ είχαν αμελητέα ποσοστά χρήσης.

Στο δεύτερο τρίμηνο μειώνεται ο αριθμός των γυναικών που έλαβαν κάποιο φάρμακο στο ποσοστό του 30% (354 γυναίκες). Οι περισσότερες γυναίκες συνεχίζουν να λαμβάνουν μόνο ΣΦΑ σε ποσοστό 21% (245 γυναίκες), 5% των γυναικών χρησιμοποιούν μόνο ΜηΣΥΦΑ, ενώ ένα ποσοστό 4% των γυναικών κάνουν ταυτόχρονη χρήση και των δύο κατηγοριών φαρμάκων. Οι επιμέρους συχνότητες χρήσης όλων των φαρμάκων μειώνονται, με εξαίρεση τις κατηγορίες φαρμάκων για αντιμετώπιση προβλημάτων θυρεοειδούς, που μένει σχεδόν σταθερή. Πρώτα σε χρήση έρχονται τα αντιβιοτικά (7%, 77 γυναίκες) και ακολουθεί η προγεστερόνη με ποσοστό 5% (57 γυναίκες). Η παρακεταμόλη χρησιμοποιήθηκε από το 4% των εγκύων και η μικοναζόλη από το 3%. Κορτικοστεροειδή χρησιμοποιήθηκαν από μόλις 18 γυναίκες (2%), ενώ η χρήση ΜΣΑΦ είχε εξαιρετικά χαμηλό ποσοστό χρήσης (1%), καθώς χρησιμοποιήθηκε από μόλις 6 γυναίκες

στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Ακόμη χαμηλότερη ήταν η χρήση ασπιρίνης, η οποία χρησιμοποιήθηκε από 4 γυναίκες μόνο.

Συνολικά στα δύο πρώτα τρίμηνα της κύησης η λήψη οποιωνδήποτε φαρμάκων από τις έγκυες κυμάνθηκε στο ποσοστό του 54% (638 γυναίκες). Μόνο ΜηΣΥΦΑ λάμβαναν το 13% των γυναικών (155 γυναίκες) ενώ 233 γυναίκες (20%) έκαναν χρήση μόνο ΣΦΑ. Το 21% (250 γυναίκες) έκαναν χρήση και των δύο κατηγοριών φαρμάκων (ΜηΣΥΦΑ και ΣΦΑ). Η συχνότητα λήψης της παρακεταμόλης συνολικά ήταν 16% (192 γυναίκες), που είναι η υψηλότερη για μεμονωμένο φάρμακο (δραστική ουσία). Η συνολική χρήση προγεστερόνης είναι 15% (182 γυναίκες), η οποία είναι η δεύτερη σε συχνότητα χρήσης δραστική ουσία. Ακολουθεί σε σειρά συχνότητας χρήσης η λεβοθυροξίνη (θυρεοειδικά φάρμακα) με ποσοστό χρήσης 14% (168 γυναίκες). 144 γυναίκες (12%) έκαναν χρήση αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων τριμήνων. Η μικοναζόλη και η ασπιρίνη χρησιμοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια των δύο τριμήνων από 47 γυναίκες (4%) και από 36 γυναίκες (3%) αντίστοιχα. Η χρήση των ΜΣΑΦ για τα δύο πρώτα τρίμηνα κυμάνθηκε στο ποσοστό του 1% (17 γυναίκες) και κορτικοστεροειδή έλαβαν 33 γυναίκες (3%).

### 3.III. Προσδιοριστές χρήσης φαρμάκων στην εγκυμοσύνη

Στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σημαντικοί παράγοντες για τη λήψη φαρμάκων (οποιαδήποτε) (πίνακας 3α) φαίνονται να είναι χαρακτηριστικά της μητέρας όπως η μεγαλύτερη ηλικία της μητέρας και ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) πριν την εγκυμοσύνη, καθώς αυτές οι γυναίκες βρέθηκαν να καταναλώνουν με μεγαλύτερη συχνότητα φάρμακα. Οι γυναίκες ελληνικής υπηκοότητας και με μεσαίο και ανώτερο εκπαιδευτικό επίπεδο επίσης βρέθηκαν να έχουν αυξημένη κατανάλωση φαρμάκων σε αντίθεση με τις γυναίκες άλλης υπηκοότητας πέραν της ελληνικής και τις γυναίκες χαμηλότερου εκπαιδευτικού επιπέδου. Σημαντική είναι και η σύσταση από ιατρό για τη λήψη ΜηΣΥΦΑ στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης, καθώς οι έγκυες με αυτή τη σύσταση βρέθηκαν να κάνουν αυξημένη χρήση γενικά φαρμάκων στο πρώτο τρίμηνο. Η ύπαρξη ιστορικού άσθματος και αλλεργικής ρινίτιδας της μητέρας επίσης βρέθηκαν να σχετίζονται με αυξημένη χρήση φαρμάκων στο πρώτο τρίμηνο, σε σχέση με τις γυναίκες που δεν είχαν προηγούμενο ιστορικό. Ο βαθμός προσκόλλησης στην Μεσογειακή διατροφή, ο τόπος διαμονής, το κάπνισμα (παθητικό ή ενεργητικό) και η τοκότητα (ύπαρξη άλλου παιδιού) δεν φαίνονται να επηρεάζουν σημαντικά τη λήψη φαρμάκων στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Αυτοί οι προσδιοριστές χρήσης (με μοναδική εξαίρεση το επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας), επηρεάζουν και τη λήψη διαφορετικών κατηγοριών φαρμάκων (ΣΦΑ, ΜηΣΥΦΑ ή και συνδυασμού τους) (πίνακας 3β). Συγκεκριμένα, οι έγκυες μεγαλύτερης ηλικίας και αυξημένου ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη βρέθηκαν να παίρνουν συχνότερα ΣΦΑ και συνδυασμό ΣΦΑ και ΜηΣΥΦΑ στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο σε σχέση με αυτές νεότερης ηλικίας και χαμηλότερου ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη. Οι ελληνίδες μητέρες είχαν αυξημένες συχνότητες κατανάλωσης ΣΦΑ σε σχέση με τις γυναίκες άλλης εθνικότητας. Ακόμη, οι γυναίκες με ιστορικό άσθματος έχουν αυξημένη χρήση συνδυασμού ΣΦΑ και ΜηΣΥΦΑ φαρμάκων στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, ενώ οι γυναίκες με ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας έχουν αυξημένη χρήση ΣΦΑ στο ίδιο τρίμηνο, σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς τέτοιο ιστορικό.

Στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης (πίνακας 3α) συνεχίζει η επίδραση της μεγαλύτερης ηλικίας της μητέρας, του αυξημένου ΔΜΣ της πριν την εγκυμοσύνη και της ελληνικής υπηκοότητας, αυξάνοντας τη συχνότητα χρήσης φαρμάκων και στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο σε σχέση με τις γυναίκες νεότερης ηλικίας, χαμηλότερου ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη και τις μη ελληνίδες. Οι πρωτότοκες μητέρες έχουν χαμηλότερες συχνότητες χρήσης φαρμάκων στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης σε σχέση με τις μητέρες που έχουν και άλλα παιδιά. Οι έγκυες που έχουν σύσταση από ιατρό για ΜηΣΥΦΑ στο 2ο τρίμηνο επίσης έχουν υψηλότερες συχνότητες χρήσης οποιουδήποτε φαρμάκου. Το ιστορικό ύπαρξης αλλεργικής ρινίτιδας της γυναίκας σχετίζεται με αυξημένη χρήση φαρμάκων στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης, σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς τέτοιο ιστορικό. Το επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας, ο τόπος διαμονής, ο βαθμός προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή, το κάπνισμα (ενεργητικό ή παθητικό), το ιστορικό άσθματος της μητέρας δεν φαίνονται να επηρεάζουν τη λήψη φαρμάκων στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης. Παρόμοιοι προσδιοριστές χρήσης φαίνονται να είναι σημαντικοί και για τη λήψη των διαφορετικών κατηγοριών των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων (ΜηΣΥΦΑ, ΣΦΑ, ή και των δύο κατηγοριών ταυτόχρονα) (πίνακας 3β) στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο. Συγκεκριμένα, οι μεγαλύτερης ηλικίας μητέρες βρέθηκαν να καταναλώνουν συχνότερα ΣΦΑ σε σχέση με τις νεότερες, ενώ ο αυξημένος ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη σχετίζεται με συχνότερη κατανάλωση ΣΦΑ και συνδυασμού φαρμάκων στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο. Οι πρωτότοκες μητέρες έκαναν συχνότερη χρήση ΜηΣΥΦΑ σε σχέση με τις υπόλοιπες, ενώ όσες είχαν σύσταση από ιατρό για ΜηΣΥΦΑ καταλάβαιναν συχνότερα συνδυασμούς φαρμάκων στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης. Η ύπαρξη ιστορικού αλλεργικής ρινίτιδας σχετίζεται με αυξημένη κατανάλωση ΜηΣΥΦΑ στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο, σε σχέση με τις μητέρες που δεν είχαν εμφανίσει αλλεργική ρινίτιδα στο παρελθόν.

### **3.IV. Εμφάνιση συμπτωμάτων άσθματος στα παιδιά**

Στην ηλικία των 9 μηνών, ποσοστό 25%, των παιδιών εμφάνισαν συριγμό ή/ και δύσπνοια, και ο μέσος αριθμός επεισοδίων αναπνευστικής δυσχέρειας τους τελευταίους 12 μήνες ήταν 1,9 (SD 4,4) (πίνακας 4). Εμφάνιση λοιμώξεων κατώτερου αναπνευστικού αναφέρθηκε στο 25% των βρεφών, ενώ συμπτώματα ρινίτιδας χωρίς να υπάρχει κρυολόγημα εμφάνισε το 45% αυτών. Εισαγωγή σε νοσοκομείο λόγω αναπνευστικών συμπτωμάτων δήλωσε το 5%, ενώ φαρμακευτική θεραπεία για άσθμα ή αναπνευστική δυσχέρεια είχε πάρει το 24%, όπως αναφέρθηκε από τις μητέρες.

Στην ηλικία των 4 ετών των παιδιών εμφανίστηκε συριγμός έστω μία φορά κατά το παρελθόν στο 10% αυτών, ενώ τους τελευταίους 12 μήνες συριγμό εμφάνισε το 4% των παιδιών και ο μέσος αριθμός επεισοδίων αναπνευστικής δυσχέρειας τους τελευταίους 12 μήνες ήταν 2 (SD 0,8). Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού εμφανίστηκαν στο 29% των παιδιών, ενώ το 53% δήλωσε ότι είχε εμφανίσει συμπτώματα ρινίτιδας που δεν οφειλόταν σε κοινό κρυολόγημα. Οποιοδήποτε είδους φαρμακευτική θεραπεία για άσθμα ή αναπνευστική δυσχέρεια χρησιμοποιήθηκε από το 61% των παιδιών 4 ετών, και το 10% δήλωσε ότι είχε εμφανίσει κάποτε αναπνευστική δυσχέρεια. Εμφάνιση συριγμού μετά από άσκηση αναφέρθηκε από το 24%, ενώ έπασχε από διαγνωσμένο άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα το 5% και 7% των παιδιών αντίστοιχα.

Σύμφωνα με τους ορισμούς που χρησιμοποιήθηκαν, τα ποσοστά των παιδιών ηλικίας 4 ετών που έπασχαν από άσθμα και ρινοεπιπεφυκίτιδα ήταν 7% και 5% αντίστοιχα.

### **3.V. Πολυπαραγοντική ανάλυση για τη σχέση της χρήσης των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη με την εμφάνιση αναπνευστικών συμπτωμάτων στα παιδιά στην ηλικία 9 μηνών**

Η χρήση αντιβιοτικών στο πρώτο τρίμηνο της κύησης αύξησε στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης συριγμού/ δύσπνοιας και λοιμώξεων κατώτερου αναπνευστικού στα παιδιά ηλικίας 9 μηνών (πίνακας 5α). Για την εμφάνιση συριγμού/ δύσπνοιας μετά τη λήψη αντιβιοτικών στο πρώτο τρίμηνο ο σχετικός κίνδυνος είναι RR 1,68; 95% CI: 1,2 - 2,4 ( $p = 0,005$ ) και για την εμφάνιση λοιμώξεων κατώτερου αναπνευστικού είναι RR 1,6 ; 95% CI: 1 - 2,6 ( $p = 0,051$ ) Συνολικά στο 1<sup>ο</sup> και 2ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης επιβεβαιώθηκαν αυτές οι σχέσεις καθώς η συνολική λήψη αντιβιοτικών στα δύο τρίμηνα βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης συριγμού (RR 1,57; 95% CI: 1,2 - 2,1 ( $p = 0,003$ )) και λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού (RR 1,5; 95% CI: 1,0 - 2,2 ( $p = 0,04$ )) αντίστοιχα στα παιδιά ηλικίας 9 μηνών.

Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με τη λήψη αντιβιοτικών στο δεύτερο τρίμηνο, ούτε με τη λήψη παρακεταμόλης, και οι συσχετίσεις παρέμειναν και μετά την ανάλυση για τη λήψη αντιβιοτικών μαζί με παρακεταμόλη. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με την προγεννητική λήψη κάποιου φάρμακου ή κατηγορίας φαρμάκων σε σχέση με την εμφάνιση συμπτωμάτων ρινίτιδας στα παιδιά 9 μηνών (πίνακας 5α).

Η παραπάνω ανάλυση έγινε με έλεγχο ως προς την ηλικία της μητέρας, το επίπεδο εκπαίδευσής της και την εθνικότητά της, το ιστορικό άσθματος και αλλεργικής ρινίτιδας των γονιών, την τοκότητα, το είδος τοκετού (με καισαρική τομή ή φυσιολογικά), το φύλο του παιδιού, την εβδομάδα γέννησης του παιδιού, τη διάρκεια μητρικού θηλασμού και το ΔΜΣ του παιδιού στην ηλικία των 9 μηνών. Άλλοι συγχυτικοί παράγοντες οι οποίοι ελέγχθησαν αλλά δεν είχαν σημαντική επίδραση στην παρούσα ανάλυση ήταν η ηλικία του πατέρα, το επίπεδο εκπαίδευσης και η εθνικότητά του, ο τόπος κατοικίας, ο βαθμός προσκόλλησης της μητέρας στην μεσογειακή διατροφή, το ενεργητικό ή παθητικό κάπνισμα της μητέρας, το βάρος γέννησης του παιδιού, το παθητικό κάπνισμα του παιδιού, η κατοχή κατοικίδιων και η ύπαρξη μούχλας στους χώρους κατοικίας των παιδιών και η παρακολούθηση παιδικού σταθμού έως την ηλικία των 9 μηνών.

### **3.VI. Πολυπαραγοντική ανάλυση για τη σχέση της χρήσης των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη με την εμφάνιση συμπτωμάτων άσθματος στα παιδιά στην ηλικία 4 ετών**

Η λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ασπιρίνης) από τη μητέρα στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης βρέθηκε να αυξάνει στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης συριγμού (“wheeze ever”) RR 3,32; 95% CI: 1,5 - 7,5 ( $p = 0,004$ ) (πίνακας 5β) στα παιδιά της ηλικίας των 4 ετών. Ο κίνδυνος εμφάνισης συριγμού

των παιδιών σ' αυτή την ηλικία βρέθηκε να αυξάνεται και με τη χρήση αντιβιοτικών στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης RR 2,43; 95% CI:1,4 - 4,4 (p = 0,003). Η χρήση ΜΣΑΦ στο πρώτο τρίμηνο της κύησης επίσης βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης συριγμού στα παιδιά 4 ετών, ωστόσο η σχέση ήταν οριακά στατιστικά σημαντική RR 3,82; 95% CI: 1 - 14,9 (p = 0,054).

Ο κίνδυνος εμφάνισης λοιμώξεων κατωτέρου αναπνευστικού στα παιδιά 4 ετών βρέθηκε οριακά να μειώνεται τόσο από τη λήψη παρακεταμόλης από τη μητέρα στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης RR 0,27; 95% CI: 0,1 - 1,0 (p = 0,055) όσο και από την λήψη κορτικοστεροειδών στα δύο πρώτα τρίμηνα RR 0,27; 95% CI: 0,1 - 1,0 (p = 0,05), χωρίς αυτά τα αποτελέσματα να είναι στατιστικά σημαντικά.

Ο κίνδυνος εμφάνισης άσθματος, ("current asthma"), βρέθηκε να αυξάνεται με τη λήψη ασπιρίνης από τη μητέρα στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης RR 3,32; 95% CI: 1,1 - 9,1 (p = 0,029) και το ίδιο εύρημα επιβεβαιώθηκε για τη λήψη του φαρμάκου συνολικά στα δύο πρώτα τρίμηνα της κύησης RR 3,2; 95% CI: 1,1 - 9,1 (p = 0,029). Η κατανάλωση αντιβιοτικών στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης από τη μητέρα βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης άσθματος RR 2,12; 95% CI: 1 - 4,4 (p = 0,043).

Ο κίνδυνος παρουσίας ρινοεπιπεφυκίτιδας στα παιδιά ηλικίας 4 ετών ("current rhinocojunctivitis"), επίσης βρέθηκε να αυξάνεται οριακά σημαντικά με τη χρήση ασπιρίνης από τη μητέρα στο πρώτο τρίμηνο της κύησης (RR 2,87; 95% CI: 1 - 8,4 (p = 0,054)) και το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε και για τη λήψη του φαρμάκου συνολικά στα δύο πρώτα τρίμηνα με RR 2,87; 95% CI: 1 - 8,4 (p = 0,054) αντίστοιχα. Η λήψη ΣΦΑ στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης έχει την ίδια επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης ρινοεπιπεφυκίτιδας αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης ( RR 2,01; 95% CI: 1,02 - 3,98 (p = 0,044). Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με τη λήψη παρακεταμόλης και δεν άλλαξαν οι συσχετίσεις για υπολογισμό της λήψης φαρμάκων μαζί με την παρακεταμόλη.

Η ανάλυση έγινε με προσαρμογή ως προς την ηλικία της μητέρας, το επίπεδο εκπαίδευσής της και την εθνικότητά της, το ιστορικό άσθματος και αλλεργικής ρινίτιδας των γονιών (αναφερόμενο κατά την εγκυμοσύνη), την σειρά γέννησης του παιδιού (πρώτο ή όχι), το είδος τοκετού (με καισαρική τομή ή φυσιολογικά), το φύλο του παιδιού, την εβδομάδα τοκετού του παιδιού, τη διάρκεια μητρικού θηλασμού και το ΔΜΣ του παιδιού στην ηλικία των 4 ετών. Άλλοι συγχυτικοί παράγοντες οι οποίοι δεν είχαν σημαντική επίδραση στην παρούσα ανάλυση ήταν η ηλικία του πατέρα, το επίπεδο εκπαίδευσης και η εθνικότητά του, ο τόπος κατοικίας, ο βαθμός εφαρμογής από τη μητέρα της μεσογειακής διατροφής στην εγκυμοσύνη, το μητρικό ή παθητικό κάπνισμα στην εγκυμοσύνη, το βάρος γέννησης του παιδιού, το παθητικό κάπνισμα του παιδιού, η κατοχή κατοικίδιων και η ύπαρξη μούχλας στους χώρους διαμονής των παιδιών στην ηλικία των 4 ετών και η παρακολούθηση παιδικού σταθμού έως την ηλικία αυτή.



## 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### 4.1. Κατανάλωση φαρμάκων και προσδιοριστές χρήσης

Η κατανάλωση φαρμάκων από τις έγκυες της μελέτης Μητέρας - Παιδιού «Ρέα» κυμάνθηκε στα χαμηλότερα ποσοστά συγκριτικά με άλλες μελέτες (Mitchell, et al., 2011), (Lupattelli, et al., 2014), (Werler, et al., 2005), με εξαίρεση τη μελέτη των Verstappen και συν. (Verstappen, et al., 2013) όπου υπήρχαν χαμηλότερα ποσοστά χρήσης των ΜηΣΥΦΑ συνολικά (12.5%) ενώ σ' αυτή τη μελέτη βρέθηκε αυξημένη παρουσία των φαρμάκων γαστρεντερικού (21,4%) μεταξύ των ΜηΣΥΦΑ. Η παρακεταμόλη βρίσκεται στην πρώτη θέση συχνότητας κατανάλωσης από τις έγκυες στην παρούσα ανάλυση, όπως και σε όλες τις μελέτες, αλλά με διαφορετικά ποσοστά χρήσης. Η χρήση της παρακεταμόλης οποτεδήποτε στα δύο τρίμηνα της εγκυμοσύνης είναι 16%, ποσοστό χαμηλότερο από της DNBC μελέτης όπου αγγίζει ποσοστά χρήσης της τάξης του 54,2% (Rebordosa, et al., 2008). Η χρήση παρακεταμόλης στην παρούσα μελέτη κυμαίνεται στα χαμηλότερα Ευρωπαϊκά επίπεδα όπως προκύπτουν από τη μελέτη των Lupattelli και συν. (Lupattelli, et al., 2014). Πιθανόν αυτές οι διαφοροποιήσεις αναδεικνύουν διαφορές μεταξύ των πληθυσμών και των συνηθειών των εγκύων γυναικών στις διαφορετικές χώρες διεξαγωγής των ερευνών. Ακόμη, υπάρχουν μικρές διαφορές στον καθορισμό των συνταγογραφούμενων και μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων στη νομοθεσία κάθε χώρας, αν και η παρακεταμόλη ανήκει σε όλες τις μελέτες στα ΜηΣΥΦΑ. Η προγεστερόνη, δεύτερη σε συχνότητα χρήσης, είναι ένα ορμονικό φάρμακο που χρησιμοποιείται στην εγκυμοσύνη για πρόληψη αποβολών και στη διάρκεια της υποβοηθούμενης γονιμοποίησης (Haas & Ramsey, 2013). Η συχνότητα χρήσης φαρμάκων για παθήσεις θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της κύησης από τις έγκυες έχει μία σημαντική παρουσία στην παρούσα ανάλυση, πλην όμως τα φάρμακα αυτά αποτελούν θεραπεία σε σύνθετες ορμονικές διαταραχές διαφορετικές μεταξύ τους. Η λήψη πάντως Λεβοθυροξίνης είναι μέσα στις πρώτες θέσεις των συχνότερα χρησιμοποιούμενων φαρμάκων και στη μελέτη των Michel και συν. (Mitchell, et al., 2011). Η προγεννητική συχνότητα λήψης ασπιρίνης κυμαίνεται σε χαμηλά επίσης επίπεδα, με συνολικό ποσοστό χρήσης 3% στα δύο πρώτα τρίμηνα της εγκυμοσύνης, ενώ στη μελέτη των Weller και συν. και Thorpe και συν. στην Αμερική κυμαίνεται σε ποσοστά από 4,2% έως 5,3% (Werler, et al., 2005), (Thorpe, et al., 2013). Ωστόσο η συχνότητα χρήσης της ασπιρίνης από τις έγκυες είναι μάλλον σε υψηλά επίπεδα για την Ευρώπη (Lupattelli, et al., 2014). Τέλος, η χρήση αντιβιοτικών από τις συμμετέχουσες στην παρούσα μελέτη κινήθηκε σε χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με άλλες μελέτες (Stokholm, et al., 2014), (Örtqvist, et al., 2014).

Χαρακτηριστικά της μητέρας όπως η μεγαλύτερη ηλικία της, ο αυξημένος ΔΜΣ της πριν την εγκυμοσύνη, αλλά και το προηγούμενο ιατρικό ιστορικό της (ύπαρξη άσθματος ή αλλεργικής ρινίτιδας), φαίνονται να είναι σημαντικοί προσδιοριστές χρήσης φαρμάκων κατά την διάρκεια της κύησης, αυξάνοντας τις συχνότητες χρήσης φαρμάκων για τις συμμετέχουσες στην παρούσα μελέτη. Οι ίδιοι παράγοντες επηρεάζουν και τη χρήση των επιμέρους κατηγοριών χρησιμοποιούμενων φαρμάκων (μόνο ΣΦΑ, μόνο



ΜηΣΥΦΑ ή συνδυασμού τους). Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με άλλες μελέτες (Verstappen, et al., 2013), (Werler, et al., 2005). Παρότι η επίδραση του μέσου και υψηλού επιπέδου εκπαίδευσης της μητέρας δεν είναι σταθερή για τη συχνότητα λήψης φαρμάκων στο 1<sup>ο</sup> και 2<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης παρούσα ανάλυση, φαίνεται να σχετίζεται είτε με την αύξηση της συνολικής λήψης οποιουδήποτε φαρμάκου (στο πρώτο τρίμηνο), είτε για το είδος του λαμβανόμενου φαρμάκου (οι γυναίκες χαμηλού και μέσου επιπέδου εκπαίδευσης καταναλώνουν περισσότερο μόνο ΣΦΑ, ενώ υψηλού επιπέδου εκπαίδευσης περισσότερο συνδυασμούς ΣΦΑ και ΜηΣΥΦΑ) στο δεύτερο τρίμηνο. Η εθνικότητα της μητέρας επίσης έχει σημαντική επίδραση ως προσδιοριστής χρήσης φαρμάκων στην διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ δεν ασκούν σημαντική επίδραση ο τόπος διαμονής (αγροτικό ή αστικό περιβάλλον), το είδος διατροφής (βαθμός προσκόλλησης στην Μεσογειακή διατροφή), και το κάπνισμα (είτε της ίδιας της μητέρας ή παθητικό). Η σύσταση από ιατρό τουλάχιστον μία φορά για ένα ΜηΣΥΦΑ φαίνεται να είναι σημαντικός προσδιοριστής χρήσης για τη συνολική λήψη φαρμάκων στην διάρκεια των δύο πρώτων τριμήνων της κύησης.

## 4.II. Φάρμακα στην εγκυμοσύνη και εμφάνιση άσθματος

Στην παρούσα ανάλυση δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης παρακεταμόλης στην εγκυμοσύνη και της εμφάνισης συμπτωμάτων άσθματος στα παιδιά ηλικίας έως 4 ετών, σε αντίθεση με τα αποτελέσματα άλλων ερευνών (Rebordosa, et al., 2008), (Lodge, et al., 2015), (Etminan, et al., 2009), (Eyers, et al., n.d.), (Shaheen, et al., 2002). Ωστόσο, στην πλειονότητα των προαναφερθέντων ερευνών, τα αποτελέσματα αναφέρονται σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας (περίπου 6 ετών), όπου τα συμπτώματα άσθματος και ο ορισμός των φαινοτύπων είναι πιο συγκεκριμένος. Ακόμη η κατανάλωση παρακεταμόλης από τις μητέρες στη διάρκεια της εγκυμοσύνης στις μελέτες αυτές έχει μεγαλύτερη έκταση. Τέλος, ο έλεγχος για τη λήψη παρακεταμόλης σε συνδυασμό με αντιβιοτικά, δεν διαφοροποίησε τα αποτελέσματα ως προς την εμφάνιση συμπτωμάτων άσθματος σε οποιαδήποτε ηλικία.

Η λήψη αντιβιοτικών από τη μητέρα στην διάρκεια της κύησης φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στην αύξηση κινδύνου εμφάνισης αναπνευστικών συμπτωμάτων στους 9 μήνες αλλά και άσθματος στα 4 έτη του παιδιού, ενώ για την ηλικία των 9 μηνών δεν βρέθηκε κάποια άλλη συσχέτιση. Αν και τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με αρκετές μελέτες που υποστηρίζουν την συσχέτιση λήψης αντιβιοτικών από τη μητέρα και εμφάνισης άσθματος στα παιδιά (Stensballe, et al., 2013), (Örtqvist, et al., 2014), (Murk, et al., 2011) η πλειονότητα των μελετών αυτών αναφέρεται σε μεγαλύτερες ηλικίες παιδιών. Πιθανόν μακροχρόνια επίδραση της λήψης αυτών των φαρμάκων να συνδέεται και με επίδραση στον πρώιμο αποικισμό της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου του βρέφους, ώστε να ερμηνευθεί αυτή η επίδραση (Munyaka, et al., 2014), (West, 2014). Ακόμη, έχει διατυπωθεί σε άλλες μελέτες η υπόθεση ότι η λήψη αντιβιοτικών υποδηλώνει την ύπαρξη κάποιου άλλου παράγοντα που σχετίζεται μάλλον με ευαισθησία μητέρας και βρέφους σε λοιμώξεις (Stokholm, et al., 2014) παρά σε άμεση απόρροια της δράσης των φαρμάκων καθ'αυτών. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην παρούσα ανάλυση δεν έγινε έλεγχος για το είδος της λοίμωξης της μητέρας, ούτε για τη λήψη αντιβιοτικών από τα παιδιά έως την ηλικία των 4 ετών.

Η λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος στο πρώτο τρίμηνο ή/ και συνολικά στα δύο πρώτα τρίμηνα της εγκυμοσύνης από τη μητέρα βρέθηκε να επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης συριγμού, άσθματος και ρινοεπιπεφυκίτιδας στα παιδιά 4 ετών. Η Αναπνευστική Νόσος Επιδεινούμενη από την Ασπιρίνη (Asthma Exacerbated Respiratory Disease, AERD) ή άλλα ΜΣΑΦ (Rajan, et al., 2015) αποτελεί μια ελκυστική θεωρία εξήγησης της αύξησης κινδύνου άσθματος λόγω λήψης ασπιρίνης, πλην όμως δεν έχει εφαρμογή στην έκθεση σε ασπιρίνη στην προγεννητική περίοδο και αναφέρεται κυρίως σε ενήλικες. Ωστόσο, όλοι οι ισχυροί αναστολείς της COX1, σε υψηλές δόσεις, έχουν κάποια δράση σχετιζόμενη με δυσπλασίες στο έμβρυο και προγεννητική σύγκλιση του αρτηριακού πόρου (Burdan, et al., 2012). Ακόμη, πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπήρξαν συσχετίσεις με τα ΜΣΑΦ, αλλά ο αριθμός των μητέρων των παιδιών 4 ετών που κατανάλωσαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ΜΣΑΦ ήταν πολύ μικρός. Δεν υπήρξαν συσχετίσεις με άλλες κατηγορίες ΜηΣΥΦΑ.

#### 4.III. Συμπέρασμα/επίλογος

Πλεονεκτήματα αυτής της μελέτης αποτελούν ο σχεδιασμός της μελέτης ως μία προοπτική μελέτη βασιζόμενη στο γενικό πληθυσμό, το σχετικά μεγάλο δείγμα, η δυνατότητα λεπτομερούς καταγραφής των λαμβανόμενων φαρμάκων ανά τρίμηνο όπως και ελέγχου πολλαπλών συγχυτικών παραγόντων, και η δυνατότητα εκτίμησης της έκβασης σε δύο χρονικές περιόδους (9 μήνες και 4 έτη ζωής του παιδιού).

Περιορισμοί της μελέτης αποτελούν η έλλειψη δεδομένων για το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, η απουσία ιατρικού ιστορικού των παιδιών αναφορικά με λαμβανόμενα φάρμακα και λοιμώξεις και το μικρότερο δείγμα παιδιών στα 4 έτη, στο οποίο δεν υπάρχει επαρκής αντιπροσώπευση για τις εκθέσεις υπό μελέτη. Ακόμη, δεν έγινε δοσοεξαρτώμενη ανάλυση των ποσοτήτων των ληφθέντων φαρμάκων, ωστόσο σε μελέτες που έγινε τέτοια ανάλυση δεν έδειξε να αλλάζει τα αποτελέσματα (Stokholm, et al., 2014) (Scialli, et al., 2010). Εφόσον τα αποτελέσματα της μελέτης βασίζονται σε απαντήσεις σε ερωτηματολόγια, δεν μπορεί να αποκλειστεί το σφάλμα πληροφορίας. Επίσης, παρότι τα συμπτώματα εμφάνισης άσθματος υπάρχουν από την πρώιμη παιδική ηλικία, ο ορισμός της νόσου γίνεται σε αργότερο χρονικό σημείο, αυτό των 6 ετών. Στην παρούσα ανάλυση έγινε έλεγχος για πληθώρα συγχυτικών παραγόντων, αλλά δεν μπορεί να παραβλεφθεί το ενδεχόμενο υπολειπόμενης σύγχυσης.

Η ασφάλεια της χορήγησης φαρμάκων σε έγκυες είναι ένα εξαιρετικά ευαίσθητο θέμα με πολλαπλές επιρροές τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν αποδεικνύουν αιτιολογικές συσχετίσεις μεταξύ της λήψης αντιβιοτικών ή ασπιρίνης από τις μητέρες στην περίοδο της εγκυμοσύνης και της εμφάνισης άσθματος των παιδιών τους. Παρόλα αυτά, είναι δεδομένα που συνηγορούν προς μία κατεύθυνση περαιτέρω εξέτασης αυτών των σχέσεων που βρέθηκαν. Άλλωστε, και στο άσθμα, όπως και σε άλλες νόσους, η εν τω βάθει ανάλυση των γενεσιουργών μηχανισμών του ανάγεται στην πολύ πρώιμη ζωή, αποκαλύπτοντας την αλληλένδετη σχέση μεταξύ προγεννητικών και μεταγεννητικών επιδράσεων και ανοίγοντας νέα πεδία έρευνας στον τομέα αυτό.

## 5. ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1			
Εμπορική ονομασία	ATC – WHO	Εμπορική ονομασία	ATC – WHO
<b>ΜηΣΥΦΑ</b>			
<b>ΜηΣΥΦΑ Αναλγητικά</b>			
DEPON	PARACETAMOL	ASPIRIN, SALOSPIR	ACETYLSALICYLIC ACID
NUROFEN	IBUPROFEN	MESULID	NIMESULIDE
VOLTAREN	DICLOFENAC		
<b>Αντιεμετικά/ Γαστρεντερικού Συστήματος</b>			
VOMEX	DIPHENHYDRAMINE, COMBINATIONS	MAALOX,ALUDRO X	ORDINARY SALT COMB. AND ANTIFLATULENTS
SIMECO	ANTIACIDS	ZANTAK	RANITIDINE
<b>Αντιμυκητιασικά</b>		<b>Για φλεβίτιδα</b>	
DACTARIN	MICONAZOLE	VENORUTON	TROXERUTIN
<b>Αντιβηχικά / βλεννολυτικά</b>			
BISOLVON	BROMHEXINE	SINECOD	BUTAMIRATE
MUCOTHIOL	CARBOCISTEINE	MUCOSOLVAN	AMBROXOL
<b>ΣΦΑ</b>			
<b>Συνταγογραφούμενα Αναλγητικά/ Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ – NSAIDs)</b>			
PONSTAN	MEFENAMIC ACID	SPASMOAPOTEL	BUTYLSCOPOLAMINE AND ANALGESICS
LONARID	CODEINE COMB. EXC. PSYCOLEPTICS	NIFLAMOL	NIFLUMIC ACID
REUMACID	INDOMETHACIN	BUSCOPAN	BUTYLSCOPOLAMINE
ZOMIGON	ZOLMITRIPTAN		
<b>Αντιεμετικά / για Έλλογο / Γαστρεντερικό Σύστημα</b>			
PRIMPERAN	METOCLOPRAMIDE	LIBRAX	CLIDINIUM + PSYCOLEPTICS
ANTIVOM	BETAHISTINE		
<b>Αντιβιοτικά</b>			
AMOXIL	AMOXICILLIN	AUGMENTIN, FORCID	AMOXICILLIN AND ENZYME INHIBITOR

SELEXID	PIVMECILLINAM	FLAGIL	METRONIDAZOLE
PROCEF	CEFPROZIL	DALACIN	CLINDAMYCIN
ZINADOL,NELABOCIN	CEFUROXIME	CIPROXIN	CIPROFLOXACIN
CECLOR	CEFACLOR	NOROCIN	NORFLOXACIN
BEGALIN	SULTAMICILLIN	VIBRAMYCINE	DOXYCYCLINE
KLARICID	CLARITHROMYCIN	MEFOXIL	CEFOXITIN
ROVAMYCIN	SPIRAMYCIN	FUCIDIN	FUCIDIC ACID
RULID	ROXITHROMYCIN		
<b>Ορμονικά Φάρμακα</b>			
<b>Προγεστερόνη</b>		<b>Γλυκοκορτικοστεροειδή</b>	
UTROGESTAN, CRINONE	PROGESTERONE	FLIXOTIDE	FLUTICASONE
<b>Γλυκοκορτικοειδή / Κορτικοστεροειδή</b>			
PREZOLON	PREDNISOLONE	MEDROL	METHYLPREDNISOLONE
ADVANTAN	METHYLPREDNISOLONE ACEPONATE	BETNOVATE	BETAMETHASONE
DEXA-PHINASPRAY	DEXAMETHASONE, COMB (γλυκοκορτικοειδές)	NASONEX, ELOCON	MOMETASONE (γλυκοκορτικοειδές)
SYMBICORT	FORMOTEROL AND OTHER DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES	PULMICORT	BUDESONIDE
<b>Βρογχοδιασταλτικά / για αντιμετώπιση άσθματος / ρινίτιδας</b>			
<b>Αντιϊσταμινικά</b>			
XOZAL	LEVOCETIRIZINE	AERIOUS	DESLORATADINE
ZYRTEK	CETIRIZINE		
<b>Εισπνεόμενα κ.α.</b>			
AEROLIN	SALBUTAMOL	SINGULAIR	MONTELUKAST
SERETIDE	SALMETEROL AND OTHER DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES	RONDEC	PSEUDOEPHEDRINE, COMBIN.

OTRIVIN	XYLOMETAZOLINE	DRACANYL	TERBUTALINE
RONAL	OXYMETAZOLINE		
<b>Φάρμακα για θυρεοειδοπάθειες</b>			
THYPOPMON	LEVOTHYROXINE SODIUM	THYROSTAT	CARBIMAZOLE
PROTHURIL	PROPYLTHIOURACIL		
<b>Αντιμυκητιασικά</b>			
TRAVOGEN	ISOCONAZOLE	CANESTEN	CLOTRIMAZOLE
PEVARYL	ECONAZOLE	LOMEXIN	FENTICONAZOLE
<b>Αντιεπιληπτικά</b>			
TRILEPTAL	OXCARBAZEPINE		
<b>Ψυχοτρόπα</b>			
XANAX	ALPRAZOLAM	LITHIOFOR	LITHIUM
CIPRALEX	ESCITALOPRAM	REMERON	MIRTAZAPINE
ABILIFY	ARIPRAZOLE	ZYPREXA	OLANZAPINE
ZOLOFT	SERTRALINE	LEXOTANIL	BROMAZEPAM
<b>Αντιυπερτασικά</b>			
TRIA TEC	RAMIPRIL	ALDOMET	METHYLDOPA
DIOVAN	VALSARTAN		

**Πίνακας 2**  
**Χρήση Φαρμάκων στην Εγκυμοσύνη**

Φάρμακα	1ο Τρίμηνο (n=1186)				2ο Τρίμηνο (n=1186)				Σύνολο (1ο + 2ο Τρίμηνο)			
	Ναι		Όχι		Ναι		Όχι		Ναι		Όχι	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Οποιοδήποτε Φάρμακο	688	58%	498	42%	354	30%	832	70%	638	54%	548	46%
Κατηγορίες												
ΣΦΑ	287	24%	—	—	245	21%	—	—	233	20%	—	—
ΜηΣΥΦΑ	139	12%	—	—	64	5%	—	—	155	13%	—	—
ΣΦΑ + ΜηΣΥΦΑ	72	6%	—	—	45	4%	—	—	250	21%	—	—
ΜηΣΥΦΑ												
Παρακεταμόλη	157	13%	1029	87%	49	4%	1137	96%	192	16%	994	84%
Ακετυλοσαλυκυλικό οξύ	34	3%	1152	97%	4	0%	1182	100%	36	3%	1150	97%
Μικοναζόλη	13	1%	1173	99%	37	3%	1149	97%	47	4%	1139	96%
Άλλα ΜηΣΥΦΑ	12	1%	1174	99%	19	2%	1167	98%				
ΣΦΑ												
ΜΣΑΦ	11	9%	1175	99%	6	1%	1180	100%	17	1%	1169	99%
Αντιβιοτικά	69	6%	1117	94%	77	7%	1109	94%	144	12%	1042	88%
Κορτικοστεροειδή	21	2%	1165	98%	18	2%	1168	99%	33	3%	1153	97%
Προγεστερόνη	136	12%	1050	89%	57	5%	1129	95%	182	15%	1004	85%
Θυρεοειδικά (Λεβοθυροξίνη)	136	12%	1050	89%	138	12%	1048	88%	168	14%	1018	86%

Πίνακας 3α											
Προσδιοριστές Χρήσης οποιουδήποτε Φαρμάκου (n=1186)											
Χαρακτηριστικά Μητέρας και Οικογένειας	1ο τρίμηνο					2ο τρίμηνο					
	Ναι		Όχι		p value	Ναι		Όχι		p value	
	n / mean	% / SD	n / mean	% / SD		n / mean	% / SD	n / mean	% / SD		
Ηλικία Μητέρας	29,92	5,1	29,09	5,02	<b>0,005</b>	30,25	4,87	29,1	5,11	<b>0,000</b>	
Ηλικία Πατέρα	33,93	5,77	33,29	5,54	0,054	34,42	5,65	33,19	5,61	<b>0,001</b>	
ΔΜΣ προ εγκυμοσύνης	24,65	5,02	23,91	4,67	<b>0,009</b>	24,94	5,05	23,92	4,70	<b>0,001</b>	
Επίπεδο Εκπαίδευσης Μητέρας	Χαμηλό	88	18%	162	24%	<b>0,03</b>	67	19%	183	22%	0,449
	Μέσο	269	54%	328	48%		186	53%	411	50%	
	Υψηλό	139	28%	190	28%		99	28%	230	28%	
Επίπεδο Εκπαίδευσης Πατέρα	Χαμηλό	173	35%	262	39%	0,42	124	35%	311	38%	0,192
	Μέσο	218	44%	277	41%		143	41%	352	43%	
	Υψηλό	101	21%	138	20%		83	24%	156	19%	
Εθν. μητέρας (ελληνική)	472	95%	601	91%	<b>0,000</b>	333	94%	740	90%	<b>0,009</b>	
Εθν. πατέρα (ελληνική)	476	96%	620	91%	<b>0,001</b>	338	96%	758	92%	<b>0,017</b>	
Διαμονή (αστικό περιβ.)	361	78%	484	77%	0,669	250	77%	595	77%	0,997	
Βαθμοί εφαρμ. Μεσ. Διατροφ.	Χαμηλός	146	40%	176	38%	0,448	91	37%	231	39%	0,173
	Μέσος	152	41%	184	39%		108	44%	228	38%	
	Υψηλός	72	20%	108	23%		44	18%	136	23%	
Τοκότητα (1 <sup>ο</sup> παιδί)	193	42%	275	45%	0,422	119	36%	349	47%	<b>0,001</b>	
Κάπνισμα μητέρας	103	22%	127	20%	0,504	74	22%	156	21%	0,155	
Παθητικό κάπνισμα (εγκυμ.)	299	65%	372	61%	0,181	214	65%	457	62%	0,675	
Σύσταση ιατρού (ΜηΣΥΦΑ)	267	53,6%	23	3,3%	<b>0,000</b>	117	33%	27	3%	<b>0,000</b>	
<b>Γονεϊκό Ιατρικό Ιστορικό</b>											
Άσθμα Μητέρας	21	5%	10	2%	<b>0,005</b>	11	3%	20	3%	0,55	
Άσθμα Πατέρα	15	3%	18	3%	0,805	13	4%	20	3%	0,235	
Αλλεργ. Ρινίτιδα Μητέρας	75	16%	69	11%	<b>0,023</b>	55	17%	89	12%	<b>0,04</b>	
Αλλεργ. Ρινίτιδα Πατέρα	46	10%	67	11%	0,545	36	11%	77	11%	0,795	
Γονεϊκό Άσθμα	36	8%	27	5%	<b>0,022</b>	24	8%	39	5%	0,155	
Γονεϊκή Αλλεργ. Ρινίτιδα	112	25%	121	21%	0,139	83	26%	150	21%	0,071	



Πίνακας 3β															
Προσδιοριστές Χρήσης διαφορετικών Κατηγοριών Φαρμάκων															
Χαρακτηριστικά Μητέρας και Οικογένειας	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο							2 <sup>ο</sup> τρίμηνο							
	Μόνο ΣΦΑ		Μόνο ΜηΣΥΦΑ		ΣΦΑ+ ΜηΣΥΦΑ		p value	Μόνο ΣΦΑ		μόνο ΜηΣΥΦΑ		ΣΦΑ + ΜηΣΥΦΑ		p value	
	n / mea n	% / SD	n / mea n	% / SD	n / mea n	% / SD		n / mea n	% / SD	n / mea n	% / SD	n / mean	% / SD		
Ηλικία Μητέρας	29,9	5,1	29,0	4,6	31,7	5,7	<b>0,000</b>	30,2	4,9	29,5	4,9	29,4	5,1	<b>0,001</b>	
Ηλικία Πατέρα	33,9	6,0	33,4	5,4	35,2	5,5	<b>0,037</b>	34,5	5,7	33,8	5,6	33,6	5,6	<b>0,005</b>	
ΔΜΣ προ εγκυμοσύνης	24,8	5,2	23,9	4,5	25,5	4,8	<b>0,006</b>	25,3	5,4	23,1	3,1	25,3	4,8	<b>0,000</b>	
Επίπεδο Εκπαίδευσης Μητέρας	Χαμηλό	45	16%	28	20%	15	21%	0,067	51	21%	8	13%	8	18%	<b>0,032</b>
	Μέσο	152	53%	80	58%	37	51%		136	56%	33	52%	17	38%	
	Υψηλό	89	31%	30	22%	20	28%		56	23%	23	36%	20	44%	
Επίπεδο Εκπαίδευσης Πατέρα	Χαμηλό	96	34%	52	38%	25	35%	0,438	96	40%	17	27%	11	24%	0,051
	Μέσο	122	43%	64	47%	32	44%		93	39%	32	50%	18	40%	
	Υψηλό	66	23%	20	15%	15	21%		52	22%	15	23%	16	36%	
Εθν. μητέρας (ελληνική)	281	98%	126	91%	65	90%	<b>0,000</b>	230	94%	60	94%	43	96%	0,075	
Εθν. πατέρα (ελληνική)	281	98%	129	93%	66	92%	<b>0,001</b>	234	96%	61	95%	43	96%	0,128	
Διαμονή (αστικό περιβ.)	202	76%	102	79%	57	85%	0,403	169	74%	51	90%	30	79%	0,092	
Βαθμοί εφαρμ. Μεσ. Διατροφ.	Χαμηλό ς	78	39%	47	39%	21	42%	0,895	63	38%	17	37%	11	37%	0,563
	Μέσος	85	42%	50	42%	18	36%		77	46%	19	41%	12	40%	
	Υψηλός	38	19%	23	19%	11	22%		27	16%	10	22%	7	23%	
Τοκότητα (1 <sup>ο</sup> παιδί)	120	46%	45	36%	28	41%	0,312	85	37%	23	38%	11	27%	<b>0,004</b>	
Κάπνισμα μητέρας	54	20%	32	25%	17	25%	0,529	42	18%	6	10%	9	21%	0,377	
Παθητικό κάπνισμα (εγκυμ.)	169	64%	86	69%	44	66%	0,422	153	67%	36	62%	25	60%	0,588	
Σύσταση ιατρού (ΜηΣΥΦΑ)			59	42%	56	78%	<b>0,000</b>	58	24%	33	52%	26	58%	<b>0,000</b>	

<b>Γονεϊκό Ιατρικό Ιστορικό</b>														
Άσθμα Μητέρας	15	6%	1	1%	5	8%	<b>0,001</b>	7	3%	3	5%	1	3%	0,782
Άσθμα Πατέρα	12	5%	2	2%	1	1%	0,351	9	4%	3	5%	1	3%	0,599
Αλλεργ. Ρινίτιδα Μητέρας	51	19%	15	12%	9	13%	<b>0,022</b>	32	14%	18	30%	5	13%	<b>0,001</b>
Αλλεργ. Ρινίτιδα Πατέρα	22	8%	13	11%	11	16%	0,266	24	11%	8	14%	4	10%	0,914
Γονεϊκό Άσθμα	27	10%	3	3%	6	9%	<b>0,003</b>	16	7%	6	10%	2	6%	0,389
Γονεϊκή Αλλεργ. Ρινίτιδα	70	26%	24	20%	18	27%	0,207	52	23%	22	37%	9	24%	<b>0,032</b>

**Πίνακας 4**  
**Εμφάνιση αναπνευστικών συμπτωμάτων και συμπτωμάτων άσθματος στα παιδιά 9 μηνών και 4 ετών**

Συμπτώματα Άσθματος και Συμπτώματα Αναπνευστικού	στους 9 μήνες (n = 1047)				στα 4 έτη (n = 751)			
	n / mean	% / SD	n	%	n / mean	% / SD	n	%
Συριγμός/ Δύσπνοια	264	25%	783	75%				
Συριγμός (wheeze ever)					73	10%	677	90%
Συριγμός (τελευτ. 12 μήνες)					31	4%	719	96%
Επεισ. αναπν. δυσχέρειας (12 μην.)	1,9	4,4	–	–	2,0	0,8	–	–
Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού	259	25%	788	75%	214	29%	534	71%
Ρινίτιδα (σύμπτωμ. 12 μήνες)	457	45%	570	56%	168	22%	581	78%
Εισαγωγή σε νοσοκ. με αναπν. συμπτ.	46	5%	976	96%	–	–	–	–
Φαρμακευτική θεραπεία άσθματος	251	24%	789	76%	457	61%	288	39%
Αναπν. Δυσχέρεια (ναι/ όχι)	–	–	–	–	71	10%	680	91%
Συριγμός μετά από άσκηση (12 μην.)	–	–	–	–	7	24%	22	76%
Διαγνωσμένο άσθμα	–	–	–	–	37	5%	710	95%
Αλλεργική ρινίτιδα	–	–	–	–	52	7%	686	93%
Άσθμα (Current asthma, MeDALL)	–	–	–	–	54	7%	693	83%
Ρινοεπιπεφυκίτιδα (Current rhinoconjunctivitis, Medall)	–	–	–	–	36	5%	711	95%
FEV1	–	–	–	–	0,935	0,173	–	–
FVC	–	–	–	–	1,011	0,195	–	–
FEFmid	–	–	–	–	1,348	0,357	–	–
FEF75	–	–	–	–	0,786	0,281	–	–

Πίνακας 5α									
Πολυπαραγοντική ανάλυση για εμφάνιση αναπνευστικών συμπτωμάτων σε παιδιά 9 μηνών *									
Φάρμακα στην Εγκυμοσύνη	Συριγμός/ Δύσπνοια (n=626)			Λοιμώξεις Κατ/ρου Αναπν. (n=626)			Ρινίτιδα (n=615)		
	RR	CI	p value	RR	CI	p value	RR	CI	p value
<b>1ο Τρίμηνο</b>									
Οποιοδήποτε Φαρμ.	1,08	(0,8 - 1,4)	0,558	0,91	(0,7 - 1,2)	0,504	0,99	(0,8 - 1,2)	0,929
Κατηγορίες ΣΦΑ	1,11	(0,8 - 1,5)	0,466				1,01	(0,8 - 1,2)	0,953
ΜηΣΥΦΑ	1,17	(0,9- 1,6)	0,345	1,08	(0,8 - 1,5)	0,496	1,05	(0,8 - 1,3)	0,647
<b>ΜηΣΥΦΑ</b>									
Παρακεταμόλη	1,14	(0,8 - 1,7)	0,492	0,98	(0,8 - 1,3)	0,89	0,99	(0,8 - 1,3)	0,945
Ακετυλοσαλυκυλικό οξύ	1,37	( 0,7 - 2,8)	0,377	0,96	(0,4 - 2,3)	0,922	1,30	(0,8 - 2,1)	0,256
Μικοναζόλη	0,87	(0,2 - 5,9)	0,888	0,98	( 0,2 - 5,9)	0,978	0,57	(0,1 - 3,2)	0,521
<b>ΣΦΑ</b>									
ΜΣΑΦ	1,54	(0,6 - 2,8)	0,369	0,73	(0,2 - 3,4)	0,681	1,39	(0,6 - 3)	0,409
Αντιβιοτικά	<b>1,68</b>	<b>(1,2 - 2,4)</b>	<b>0,005</b>	<b>1,62</b>	<b>(1 - 2,6)</b>	<b>0,051</b>	1,01	(0,7 - 1,4)	0,941
Κορτικοστεροειδή	1,42	(0,6 - 3,2)	0,397	1,42	(0,6 - 3,4)	0,425	1,15	(0,6 - 2,1)	0,669
Προγεστερόνη	0,83	(0,5 - 1,3)	0,424	0,68	(0,4 - 1,1)	0,141	1,05	(0,8 - 1,4)	0,747
Φάρμακα Θυρεοειδικά	0,78	(0,5 - 1,2)	0,235	0,69	(0,4 - 1,1)	0,121	0,90	(0,7 - 1,2)	0,445
<b>2ο Τρίμηνο</b>									
Οποιοδήποτε Φαρμ.	1,08	(0,9 - 1,4)	0,555	1,04	(0,8 - 1,4)	0,8	0,86	(0,6 - 1,2)	0,476
Κατηγορίες ΣΦΑ	1,11	(0,8 - 1,5)	0,455	0,99	(0,7 - 1,3)	0,962	0,88	(0,7 - 1,1)	0,23
ΜηΣΥΦΑ	0,84	( 0,5 - 1,4)	0,488	0,98	(0,6 - 1,6)	0,926	0,88	(0,6 - 1,2)	0,476
<b>ΜηΣΥΦΑ</b>									
Παρακεταμόλη	0,66	(0,3 - 1,4)	0,289	1,28	(0,8 - 1,9)	0,248	0,99	(0,8 - 1,3)	0,945
Ακετυλοσαλυκυλικό οξύ	0,83	(0,5 -1,3)	0,43	αδυναμία υπολογισμού					
Μικοναζόλη	1,54	( 0,9 - 2,7)	0,139	1,56	(0,9 - 2,8)	0,13	0,55	(0,3- 1,2)	0,125
<b>ΣΦΑ</b>									
ΜΣΑΦ	1,51	(0,5 - 4,8)	0,487	1,64	(0,6 - 4,8)	0,364	αδυναμία υπολογισμού		
Αντιβιοτικά	1,27	( 0,9 - 1,9)	0,222	1,16	(0,8 - 1,7)	0,496	1,10	(0,8 - 1,4)	0,53

Κορτικοστεροειδή	0,57	(0,2 - 2,0)	0,391	0,67	(0,2-2,3)	0,523	1,23	(0,7 - 2,1)	0,473
Προγεστερόνη	1,26	(0,7 - 2,1)	0,391	1,17	(0,6 - 2,2)	0,631	0,80	(0,5 - 1,4)	0,407
Φάρμακα Θυρεοειδικά	0,88	(0,6 - 1,3)	0,543	0,74	(0,5 - 1,2)	0,193	0,82	(0,6 - 1,1)	0,174
<b>1ο + 2ο Τρίμηνο</b>									
Οποιοδήποτε Φαρμ.	1,11	(0,9 - 1,4)	0,453	0,95	(0,7 - 1,3)	0,765	1,00	(0,9 - 1,2)	0,966
<b>ΜηΣΥΦΑ</b>									
Παρακεταμόλη	1,07	(0,8 - 1,5)	0,697	1,01	(0,7 - 1,4)	0,966	1,07	(0,8-1,3)	0,595
Ακετυλοσαλυκυλικό οξύ	1,37	(0,7 - 2,8)	0,377	0,96	(0,3 - 3,1)	0,94	1,31	(0,8 - 1,2)	0,256
Μικοναζόλη	1,26	(0,7 - 2,3)	0,456	1,31	(0,6 - 2,8)	0,491	0,58	(0,3 - 1,2)	0,124
<b>ΣΦΑ</b>									
ΜΣΑΦ	1,54	(0,7 - 3,2)	0,255	1,01	(0,2 - 4,1)	0,988	1,30	(0,8 - 2,1)	0,971
Αντιβιοτικά	<b>1,57</b>	<b>(1,2 - 2,1)</b>	<b>0,003</b>	<b>1,50</b>	<b>(1,0 - 2,2)</b>	<b>0,04</b>	1,09	(0,9 - 1,4)	0,454
Κορτικοστεροειδή	0,64	(0,2 - 1,8)	0,401	0,69	(0,2 - 2,2)	0,524	1,12	(0,7 - 1,8)	0,651
Προγεστερόνη	0,95	(0,7 - 1,4)	0,78	0,79	(0,5 - 1,3)	0,33	0,96	(0,7 - 1,2)	0,728
Φάρμακα Θυρεοειδικά	0,84	(0,6 - 1,2)	0,353	0,73	(0,5 - 1,2)	0,191	0,88	(0,7 - 1,1)	0,315
* έλεγχος για ηλικία μητέρας, επίπεδο εκπαίδευσης μητέρας, εθνικότητα μητέρας, γονεϊκό άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα, τοκότητα, γέννηση με καισαρική τομή, φύλο παιδιού, ηλικία γέννησης, διάρκεια μητρικού θηλασμού και ΔΜΣ παιδιού στους 9 μήνες									

Πίνακας 5β												
Πολυπαραγοντική ανάλυση για εμφάνιση συμπτωμάτων άσθματος σε παιδιά 4 ετών *												
Φάρμακα στην Εγκυμοσύνη	Συριγμός ως τα 4 έτη (n=646)			Λοιμώξεις Κατωτ.Αναπν. (n=644)			Άσθμα (MeDALL) (n=643)			Ρινοεπιπεφ/δα (MeDALL) (n=643)		
	RR	CI	p value	RR	CI	p value	RR	CI	p value	RR	CI	p value
<b>1ο Τρίμηνο</b>												
Οποιοδήποτε Φαρμ.	0,94	(0,6 - 1,5)	0,790	1,01	(0,8 - 1,3)	0,959	0,99	(0,6 - 1,7)	0,960	1,36	(0,7 - 2,8)	0,382
Κατηγορίες ΣΦΑ	0,85	(0,5 - 1,4)	0,529	0,94	(0,7 - 1,2)	0,632	0,84	(0,5 - 1,5)	0,545	1,29	(0,6 - 2,7)	0,490
ΜηΣΥΦΑ	1,19	(0,7 - 2,1)	0,554	1,02	(0,7 - 1,4)	0,927	1,29	(0,6 - 2,5)	0,474	1,37	(0,6 - 3,2)	0,462
<b>ΜηΣΥΦΑ</b>												
Παρακεταμόλη	0,83	(0,4 - 1,8)	0,625	1,02	(0,7 - 1,5)	0,943	1,17	(0,5 - 2,7)	0,712	1,02	(0,3 - 3,3)	0,971
Ακετυλοσαλυκυλικό οξύ	<b>3,32</b>	<b>(1,5 - 7,5)</b>	<b>0,004</b>	0,98	(0,4 - 2,2)	0,956	<b>3,32</b>	<b>(1,1 - 9,1)</b>	<b>0,029</b>	<b>2,87</b>	<b>(1 - 8,4)</b>	<b>0,054</b>
Μικοναζόλη	αδυναμία υπολογισμού											
<b>ΣΦΑ</b>												
ΜΣΑΦ	<b>3,82</b>	<b>(1,0 - 4,9)</b>	<b>0,054</b>	0,85	(0,2 - 4,2)	0,843	αδυναμία υπολογισμού					
Αντιβιοτικά	0,22	(0,0 - 1,6)	0,132	0,92	(0,5 - 1,5)	0,740	0,29	(0,1 - 1,8)	0,186	1,07	(0,3 - 3,9)	0,923
Κορτικοστεροειδή	αδυναμία υπολογισμού			0,27	(0,0 - 1,4)	0,268	αδυναμία υπολογισμού			1,16	(0,2 - 7,8)	0,876
Προγεστερόνη	1,00	(0,5 - 2,1)	0,99	0,73	(0,5 - 1,1)	0,151	0,50	(0,2 - 1,6)	0,256	0,97	(0,4 - 2,7)	0,968
Φάρμακα Θυρεοειδικά	0,79	(0,4 - 1,7)	0,527	1,07	(0,8 - 1,5)	0,681	1,1	(0,5 - 2,4)	0,809	1,30	(0,5 - 3,7)	0,625
<b>2ο Τρίμηνο</b>												
Οποιοδήποτε Φαρμ.	1,19	(0,7 - 1,9)	0,486	0,96	(0,7 - 1,2)	0,735	1,2	(0,7 - 2,1)	0,533	1,87	(0,9 - 3,7)	0,073
Κατηγορίες ΣΦΑ	1,18	(0,7 - 2)	0,525	0,92	(0,7 - 1,2)	0,552	1,33	(0,7 - 2,4)	0,355	<b>2,01</b>	<b>(1,0 - 4)</b>	<b>0,044</b>
ΜηΣΥΦΑ	1,04	(0,5 - 2,2)	0,919	0,76	(0,5 - 1,2)	0,266	0,67	(0,2 - 2,1)	0,491	0,81	(0,1 - 4,8)	0,815
<b>ΜηΣΥΦΑ</b>												
Παρακεταμόλη	0,39	(0,1 - 2,3)	0,291	<b>0,27</b>	<b>(0,1 - 1,0)</b>	<b>0,055</b>	αδυναμία υπολογισμού			1,10	(0,4 - 3,3)	0,866
Ακετυλοσαλυκυλικό οξύ	αδυναμία υπολογισμού											

Μικοναζόλη	1,21	(0,4 - 3,8)	0,747	0,98	(0,5 - 2)	0,948	1,65	(0,4 - 6,5)	0,474	1,02	(0,1 - 7,0)	0,985
<b>ΣΦΑ</b>												
ΜΣΑΦ	αδυναμία υπολογισμού											
Αντιβιοτικά	<b>2,43</b>	<b>(1,4 - 4,4)</b>	<b>0,003</b>	1,21	(0,8 - 1,8)	0,328	<b>2,12</b>	<b>(1 - 4,4)</b>	<b>0,043</b>	1,79	(0,7 - 5,0)	0,268
Κορτικοστεροειδή	0,48	(0,1 - 3,5)	0,466	0,23	(0,0 - 1,5)	0,119	0,88	(0,1 - 5,9)	0,331	1,72	(0,4 - 7,8)	0,484
Προγεστερόνη	1,21	(0,4 - 3,7)	0,733	0,88	(0,5 - 1,7)	0,707	1,68	(0,6 - 5)	0,351	2,40	(0,5 - 10,5)	0,247
Φάρμακα Θυρεοειδικά	0,72	(0,3 - 1,6)	0,43	0,93	(0,6 - 1,4)	0,696	0,94	(0,4 - 2,1)	0,88	1,76	(0,8 - 4,2)	0,209
<b>1ο + 2ο Τρίμηνο</b>												
Οποιοδήποτε Φαρμ.	1,00	(0,6 - 1,6)	0,993	0,96	(0,7 - 1,2)	0,736	0,967	(0,5 - 1,7)	0,91	1,40	(0,7 - 2,8)	0,34
<b>ΜηΣΥΦΑ</b>												
Παρακεταμόλη	0,76	(0,4 - 1,5)	0,443	0,84	(0,6 - 1,2)	0,361	0,86	(0,3 - 1,9)	0,721	0,99	(0,4 - 2,7)	0,986
Ακετυλοσαλυκυλικό οξύ	<b>3,32</b>	<b>(1,5 - 7,5)</b>	<b>0,004</b>	0,98	(0,4 - 2,2)	0,956	<b>3,2</b>	<b>(1,1 - 9,1)</b>	<b>0,029</b>	<b>2,87</b>	<b>(1 - 8,4)</b>	<b>0,054</b>
Μικοναζόλη	1,09	(0,3 - 3,5)	0,88	0,86	(0,4 - 1,8)	0,682	1,53	(0,39 - 6)	0,55	0,96	(0,1 - 6,5)	0,963
<b>ΣΦΑ</b>												
ΜΣΑΦ	2,56	(0,5-12,6)	0,249	0,56	(0,1 - 3,2)	0,515	αδυναμία υπολογισμού					
Αντιβιοτικά	1,38	(0,8 - 2,5)	0,282	1,07	(0,8 - 1,5)	0,686	1,23	(0,7 - 2,5)	0,571	1,53	(0,7 - 3,6)	0,324
Κορτικοστεροειδή	0,32	(0,0 - 2,1)	0,233	<b>0,27</b>	<b>(0,1 - 1,0)</b>	<b>0,053</b>	0,48	(0,1 - 3,1)	0,438	1,46	(0,4 - 5,2)	0,558
Προγεστερόνη	1,10	(0,6 - 2,1)	0,776	0,79	(0,5 - 1,1)	0,211	0,83	(0,4 - 1,9)	0,667	1,04	(0,4 - 2,6)	0,932
Φάρμακα Θυρεοειδικά	0,75	(0,4 - 1,5)	0,409	0,98	(0,7 - 1,4)	0,89	0,86	(0,4 - 1,9)	0,702	1,33	(0,5 - 3,4)	0,544
* έλεγχος για ηλικία μητέρας, επίπεδο εκπαίδευσης μητέρας, εθνικότητα μητέρας, γονεϊκό άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα, τοκότητα, γέννηση με καισαρική τομή, φύλο παιδιού, ηλικία γέννησης, διάρκεια μητρικού θηλασμού και ΔΜΣ παιδιού στα 4 έτη												

## 6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Agnes M. M. Sonnenschein-van der Voort, L. R. A. J. C. d. J. I. A.-M. S. H. A. H. B. M. B. H. B. L. C. E. C. S. C. L. C. C. G. D. D. K. et al., 2014. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: A meta-analysis of 147,000 European children. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*, MAY.

Ameratunga, R., Randall, N., Dalziel, S. & Anderson, B., 2013. Samter's triad in childhood: a warning for those prescribing NSAIDs. *Paediatr Anaesth.*, Aug, 23(8), pp. 757-9.

American College of Obstetricians and Gynecologists, 2007. Research involving women. ACOG Committee opinion No.377. *Obstet Gynecol*, pp. 731-6.

Anthracopoulos, M. B. et al., 2007. Prevalence of asthma among schoolchildren in Patras, Greece: four questionnaire surveys during 1978–2003. *Arch Dis Child* 2007;92:209–212, Issue 92, pp. 209 - 212.

Azad, M. B. & Kozyrskyj, A. L., 2012. Perinatal Programming of Asthma: The Role of GutMicrobiota. *Clinical and Developmental Immunology*.

Bager, P., Wohlfahrt, J. & Westergaard, T., 2008. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clinical and Experimental Allergy*, Issue 38, p. 634–642.

Björkstén, B. et al., 2011. Global analysis of breast feeding and risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in 6---7 year old children: ISAAC Phase Three. *Allergol Immunopathol*, 39(6), pp. :318---325.

Brew, B. K., Allen, C. W., Toelle, B. G. & Marks, G. B., 2011. Systematic review and meta-analysis investigating breast feeding and childhood wheezing illness. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, Issue 25, p. 507–518.

Burdan, F., Starosawska, E. & Szumio, J., 2012. Prenatal tolerability of acetaminophen and other over-the-counter non-selective cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacological Reports*, Volume 64, pp. 521 - 527.

Chatzi, L. & Kogevinas, M., 2009. Prenatal and childhood Mediterranean diet and the development of asthma and allergies in children. *Public Health Nutrition*., Volume 12(9A), p. 1629–1634.

Chatzi, L. et al., 2009. Metabolic Syndrome in Early Pregnancy and Risk of Preterm Birth. *American Journal of Epidemiology*, June.

Chatzi, L. et al., 2008. Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood. *Thorax*, Volume 63, p. 507–513.

Daban, F. et al., 2010. Social determinants of prescribed and non-prescribed medicine use. *International Journal for Equity in Health*, Volume 9, p. 12.



Eneli, I., Sadri, K., Carlos, C. & Barr, R. G., 2005. Acetaminophen and the Risk of Asthma The Epidemiologic and Pathophysiologic Evidence. *CHEST*, 2 FEBRUARY, pp. 127 / 604 - 612.

Etminan, M. et al., 2009. Acetaminophen Use and the Risk of Asthma in Children and Adults. A Systematic Review and Metaanalysis. *CHEST*, Volume 136, p. 1316–1323.

Eyers, S., Weatherall, M., Jefferies, S. & Beasley, R., n.d. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clinical & Experimental Allergy*, Volume 41, p. 482–489.

Farquhar, H. et al., 2010. The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, pp. 40, 32–41.

Gaffin, J. M., Kanchongkittiphonc, W. & Phipatanakul, W., 2014. Perinatal and Early Childhood Environmental Factors Influencing Allergic Asthma Immunopathogenesis. *Int Immunopharmacol.*, September, Volume 22(1), p. 21–30.

Garcia-Marcosa, L., Sanchez-Solisa, M. & Perez-Fernandez, V., 2011. Early exposure to acetaminophen and allergic disorders. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, Volume 11, p. 162–173.

Genuneit, J., 2012. Exposure to farming environments in childhood and asthma and wheeze in rural populations: a systematic review with meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*, Volume 23, p. 509–518.

Haas, D. M. & Ramsey, P. S., 2013. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 10.

Jensen, . M. S. et al., 2010. Maternal Use of Acetaminophen, Ibuprofen, and Acetylsalicylic Acid During Pregnancy and Risk of Acetylsalicylic Acid During Pregnancy and Risk of Acetylsalicylic Acid During Pregnancy and Risk of Cryptorchidism. *Epidemiology*, Volume 21, p. 779–785.

Lenney, W., 2009. The aetiology of childhood asthma. *PAEDIATRIC S AND CHILD HEALTH*, p. 19:6.

Ligeiro de Oliveira, A. P. et al., 2007. Cellular recruitment and cytokine generation in a rat model of allergic lung inflammation are differentially modulated by progesterone and estradiol. *Am J Physiol Cell Physiol*, Issue 293, p. C1120–C1128.

Lodge, J. et al., 2015. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*, Issue 100, p. 81–89.

Lupattelli, A. et al., 2014. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open 2014;4:*, Volume 4, p. e004365.

McDonald, H. M., Brocklehurst, P. & Gordon, A., 2014. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev. Author manuscript; available in PMC*, September 15.

Mechanisms of the Development of ALLergy (MeDALL), 2010. *Report of the expert meeting for the definition of allergic diseases*. s.l., s.n.

Metsalaa, J. et al., 2014. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clinical & Experimental Allergy*, Issue 137–145, p. 137–145.

Mitchell, A. A. et al., 2011. Medication Use During Pregnancy, With Particular Focus On Prescription Drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol.*, July.

Mitchell, V. L., Van Winkle, L. S. & Gershwin, L. J., 2012. Environmental Tobacco Smoke and Progesterone Alter Lung Inflammation and Mucous Metaplasia in a Mouse Model of Allergic Airway Disease. *Clinic Rev Allerg Immunol*, Volume 43, p. 57–68.

Mora, C. b. M. B. i. M., 11/12/2014. *MeDALL DOCUMENT ON HOW TO HARMONISE: CURRENT ASTHMA, CURRENT RHINOCONJUNCTIVITIS and CURRENT ECZEMA*. Barcelona: s.n.

Munyaka, P. M., Khafipour, E. & Ghia, J.-E., 2014 . External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Frontiers in Pediatrics*, October, Issue 2.

Murk, W., Risnes, K. R. & Bracke, M. B., 2011. Prenatal or Early-Life Exposure to Antibiotics and Risk of Childhood Asthma: A Systematic Review. *Pediatrics*, 23 May, Volume 127.

OECD, 2014. *OECD Health Statistics 2014*, s.l.: OECD.

Örtqvist, A. K. et al., 2014. Antibiotics in fetal and early life and subsequent childhood asthma: nationwide population based study with sibling analysis. *BMJ*, 28 November, p. 349.

Papoutsakis, C. et al., 2013. Childhood Overweight/Obesity and Asthma: Is There a Link? A Systematic Review of Recent Epidemiologic Evidence. *JOURNAL OF THE ACADEMY OF NUTRITION AND DIETETICS*, Volume 113, pp. 77-105.

Pearce, N. et al., 2007. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*, Volume 62, pp. 758-766.

Pinart, M. et al., 2014. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitised and non-IgE-sensitised children in MeDALL: a population-based cohort study. [www.thelancet.com/respiratory](http://www.thelancet.com/respiratory), 14 January.

Pole, J. D. et al., 2008. Antenatal steroid therapy and childhood asthma: Is there a possible link?. *Medical Hypotheses*, Volume 70, p. 981–989.

Rajan, J. P., Wineinger, N. E., Stevenson, D. D. & White, A. A., 2015. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*, March, 3(135).

Rebordosa, C., Kogevinas, M., Sørensen, H. T. & Olsen, J., 2008. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: A birth cohort study. *International Journal of Epidemiology*, 9 April, p. 37:583–590.

S. Thavagnanam, J. F. A. B. M. D. S. a. C. R. C., 2007. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clinical and Experimental Allergy*, 38,, Volume 38, p. 629–633.

Scialli, A. R., Ang, R., Breitmeyer, J. & Royal, M. A., 2010. Childhood asthma and use during pregnancy of acetaminophen. A critical review. *Reproductive Toxicology*, Volume 30, p. 508–519.

Seckl, J. R., 2004. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *European Journal of Endocrinology*, Volume 151, p. U49–U62.

Shaheen, S. O. et al., 2002. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax 2002*, Volume 57, p. 958–963.

Shiga, T., Shimbo, T. & Yoshizawa, A., 2015. Multicenter Investigation of Lifestyle-Related Diseases and Visceral Disorders in Thalidomide Embryopathy at around 50 years of age. *Birth Defects Research (Part A)* .

Solano, M. E., Jago, C., Pincus, M. K. & Arck, P. C., 2011. Highway to health; or How prenatal factors determine disease risks in the later life of the offspring. *Journal of Reproductive Immunology*, Volume 90, pp. 3-8.

Sonnenschein-van der Voort, A. M. M. et al., 2014. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: A meta-analysis of 147,000 European children. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*, May, Issue 133, pp. 1317-29.

Stensballe, L. G., . et al., 2013. Use of Antibiotics during Pregnancy Increases the Risk of Asthma in Early Childhood. *J Pediatr*, Issue 162, pp. 832-8.

Stokholm, J., Sevelsted, A., Bønnelykke, K. & Bisgaard, H., 2014. Maternal propensity for infections and risk of childhood asthma: a registry-based cohort study. *Lancet Respir Med*, Volume 2, p. 631–37.

Szeffler, S. J., 2015. Advances in pediatric asthma in 2014: Moving toward a population health perspective. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*, 135(3).

Tegethoff, M. et al., 2012. Inhaled Glucocorticoids during Pregnancy and Offspring Pediatric Diseases A National Cohort Study. *AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE*, Volume 185

Thiele, K. et al., 2013. Acetaminophen and pregnancy: short- and long-term consequences for mother and child. *Journal of Reproductive Immunology*, p. 97 : 128– 139.

Thorpe, P. G. et al., 2013. Medications in the first trimester of pregnancy: most common exposures and critical gaps in understanding fetal risk. *pharmacoepidemiology and drug safety*, pp. 1013-1018.

Tischer, C. G. et al., 2011. Meta-analysis of mould and dampness exposure on asthma and allergy in eight European birth cohorts: an ENRIECO initiative. *Allergy*, Volume 66, p. 1570–1579.

Tsakiris, A. et al., 2013. The Presence of Asthma, the Use of Inhaled Steroids, and Parental Education Level Affect School Performance in Children. *BioMed Research International*, June.

Vatti, R. R. & Teuber, S. S., 2012. Asthma and Pregnancy. *Clinic Rev Allerg Immunol*, Volume 43, p. 45–56.

Verstappen, G. M. et al., 2013. Prevalence and predictors of over-the-counter medication use among pregnant women: a cross-sectional study in the Netherlands. *BMC Public Health*, 13(185).

Werler, M. M. et al., 2005. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 193, pp. 771-7.

West, C. E., 2014. Gut microbiota and allergic disease: new findings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, Issue 17, p. 261–266.

Y. C. Chen, G. H. D. K. C. L. a. Y. L. L., 2013. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *obesity reviews*, Volume 14, p. 222–231.