



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ –
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ, ΕΡΕΥΝΑ**

Διευθύντρια: Ευαγγελία Χαρμανδάρη, MD, MSc, PhD, MRCP(UK), CCST(UK)

Καθηγήτρια Παιδιατρικής- Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας

"Εμβολιαστική κάλυψη παιδιατρικών ασθενών έναντι γρίπης Α".

Επιστημονικός Υπεύθυνος:

ΝΙΚΟΛΕΤΤΑ Μ ΙΑΚΩΒΙΔΟΥ

ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΜΑΓΓΙΝΕΙΟ ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ

«ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ» ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΚΑΡΑΣΑΝΤΕ ΑΣΠΑΣΙΑ

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ, 2019

Μέλη τριμελούς επιτροπής:

- 1. Ιακωβίδου Νικολέττα , Επίκουρη καθηγήτρια παιδιατρικής νεογνολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νεογνολογική Κλινική , Μαγγίνειο Μαιευτήριο, Αρεταίειο Νοσοκομείο**
- 2. Μπούτσικου Θεοδώρα , Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Νεογνολογίας, Πανεπιστημίου Αθηνών**
- 3. Τζουμάκα - Μπακούλα Χρυσάνθη, Ομότιμη Καθηγήτρια Παιδιατρικής**

Ευχαριστίες

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών Κλινική Παιδιατρική και Νοσηλευτική – Έρευνα, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε στην Παιδιατρική Κλινική, του Γενικού Νοσοκομείου «Παιδων Πεντέλης».

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κ. Ιακωβίδου Νικολέττα, επίκουρη καθηγήτρια παιδιατρικής νεογνολογίας του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Την ευχαριστώ εγκάρδια για την επιστημονική καθοδήγησή της και για το αμείωτο ενδιαφέρον της καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η γνώση και η πολυετής εμπειρία της υπήρξαν πολύτιμη βοήθεια στην εκπόνηση της παρούσας εργασίας.

Επίσης εκφράζω τις ευχαριστίες μου στα μέλη της τριμελούς επιτροπής, την Ομότιμη Καθηγήτρια Παιδιατρικής κ. Τζουμάκα Μπακούλα Χρυσάνθη, την οποία είχα την τιμή να γνωρίσω κατά τις Μεταπτυχιακές Σπουδές μου, και την κ. Μπούτσικου Θεοδώρα, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής -Νεογνολογίας, Πανεπιστημίου Αθηνών, για τον χρόνο που διέθεσαν για την αξιολόγηση της πτυχιακής μου εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον κ. Τσαγρή Βασίλειο, Λοιμωξιολόγο και Διευθυντή της παιδιατρικής κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Παιδων Πεντέλης καθώς επίσης και την κ. Γεωργιά Χριστίνα, Επιμελήτρια της παιδιατρικής κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Παιδων Πεντέλης, για την βοήθεια και την καθοδήγηση που μου προσέφεραν κατά τη διάρκεια συλλογής και αξιολόγησης των δεδομένων.

Οφείλω να ευχαριστήσω θερμά τον κ.Γ. Καββαδία για την πολύτιμη βοήθεια του στην διενέργεια των στατιστικών αναλύσεων.

Τέλος, ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στην οικογένειά μου για την υποστήριξη και τη φροντίδα της καθ' όλη την πορεία μου, καθώς και στους φίλους μου για τη συνεχή συμπαράσταση και εμπύχωση.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	9
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
A.ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	13
1. Ο ιός της γρίπης.....	13
1.1 Η δομή –ταξινόμηση του ιού.....	13
1.2 Πολλαπλασιασμός του ιού.....	15
1.3 Ανοσολογική απάντηση στον ιό της γρίπης.....	18
• 1.3.1 Φυσική ανοσολογική απάντηση.....	18
• 1.3.2 Επίκτητη ανοσολογική απάντηση.....	22
1.4 Κλινική εικόνα.....	25
• 1.4.1 Εργαστηριακά και ακτινολογικά ευρήματα.....	28
• 1.4.2 Υποκείμενα Νοσήματα.....	28
• 1.4.3 Έκβαση.....	29
• 1.4.4 Επιπλοκές.....	30.
1.5 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	37
• 1.5.1 Επιδημιολογικά στοιχεία 2018-2019 στην Ελλάδα.....	40
• 1.5.2 Επιδημιολογικά στοιχεία 2018-2019 σε παγκόσμια κλίμακα.....	42
1.6 Εργαστηριακή διάγνωση.....	44
• 1.6.1 Λήψη και μεταφορά δείγματος.....	44
• 1.6.2 Διαγνωστικές εξετάσεις.....	45
• 1.6.3 Επιλογή εργαστηριακών εξετάσεων.....	48
1.7 Θεραπεία.....	49
• 1.7.1 Ασθενείς υψηλού κινδύνου.....	50
• 1.7.2 Ενδεικνυόμενα φάρμακα για θεραπεία και χημειοπροφύλαξη.....	50
1.8 Αντι-ιική χημειοπροφύλαξη.....	52
• 1.8.1 Ποιοι πρέπει να λάβουν χημειοπροφύλαξη.....	52
• 1.8.2 Πότε πρέπει να ληφθεί χημειοπροφύλαξη.....	52
• 1.8.3 Διάρκεια χημειοπροφύλαξης.....	53

• 1.8.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες και αντενδείξεις αναστολέων νευραμινιδάσης.....	53
2 Αντιγριπτικός εμβολιασμός.....	54
• 2.1 Αντενδείξεις αντιγριπτικού εμβολιασμού.....	57
• 2.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες αντιγριπτικού εμβολιασμού.....	58
• 2.3 Οφέλη αντιγριπτικού εμβολιασμού.....	58
• 2.4 Αντιεμβολιαστικό κίνημα.....	59
• 2.5 Εμβολιαστική κάλυψη.....	60
3 Μέτρα πρόληψης μετάδοσης γρίπης σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας.....	61
B. ΣΚΟΠΟΣ.....	62
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
A. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	65
1. Πληθυσμός.....	65
2. Σχεδιασμός μελέτης.....	65.
3. Συλλογή Δεδομένων.....	67
4. Στατιστική Ανάλυση.....	68
B. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	69
1. Περιγραφικά μέτρα.....	69
2. Σχέση παραμέτρων και εμβολιασμού.....	71
3. Πολυπαραγοντική Ανάλυση.....	77
Γ. ΣΥΝΟΨΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	78
Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	80
Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	84
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	85
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	95

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η γρίπη είναι μια μεταδοτική νόσος του αναπνευστικού συστήματος προκαλούμενη από τον ιό της γρίπης. Μπορεί να προκαλέσει ήπια έως σοβαρή νόσο και κάποιες φορές να οδηγήσει ακόμα και στο θάνατο. Οι ηλικιωμένοι, τα μικρά παιδιά και άτομα που πάσχουν από ορισμένα χρόνια νοσήματα κινδυνεύουν περισσότερο από σοβαρές επιπλοκές της γρίπης. Ο αποτελεσματικότερος τρόπος πρόληψης είναι ο εμβολιασμός με το αντιγριπτικό εμβόλιο, το οποίο, όταν χορηγηθεί σωστά και έγκαιρα, προφυλάσσει από τη μετάδοση του ιού της γρίπης και συμβάλλει στην προστασία από τις σοβαρές επιπλοκές της γρίπης. Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί να καταγράψει το εμβολιαστικό status των παιδιατρικών ασθενών υψηλού κινδύνου έναντι του ιού της γρίπης και καθώς επίσης και τους παράγοντες που μπορεί να το επηρέασαν.

Μεθοδολογία: Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 100 βρέφη, παιδιά, και έφηβοι ηλικίας από 12 μηνών έως 15,5 ετών, που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου λόγω χρόνιων νοσημάτων και νοσηλεύτηκαν ή εξετάστηκαν κατά την περίοδο Οκτώβριο 2018 έως και Απρίλιο 2019 στο Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Πεντέλης. Κατόπιν, καταγράφηκαν το εμβολιαστικό status έναντι της γρίπης και επιμέρους παράμετροι οι οποίοι μπορεί να σχετίζονται με τον εμβολιασμό, όπως το χρόνιο νόσημα από το οποίο πάσχουν, η τακτική παιδιατρική παρακολούθηση, το επίπεδο εκπαίδευσης των γονέων, οι λοιποί εμβολιασμοί και το αίτιο που συμφωνα με τους κηδεμόνες οδήγησε ή όχι στον εμβολιασμό. Τα χρόνια νοσήματα των ασθενών που επιλέχθηκαν ήταν το άσθμα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι, η αιμοσφαιρινοπάθεια και νευρολογικά νοσήματα.

Αποτελέσματα: Στη μελέτη μας εμβολιασμένο έναντι του ιού της γρίπης ήταν το 76% των ασθενών, από τα οποία το 76,9% φαίνεται πως παρουσιάζει ελλιπή εμβολιασμό και ως προς τους υπόλοιπους ενδεδειγμένους εμβολιασμούς για την ηλικία του ασθενή. Τα παιδιά με άσθμα φαίνεται πως έχουν μικρότερη πιθανότητα να εμβολιστούν κατά 10% συγκριτικά με τα υπόλοιπα παιδιά που ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου ενώ αντίθετα τα παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη και αιμοσφαιρινοπάθεια έχουν 9% μεγαλύτερη πιθανότητα να εμβολιαστούν έναντι της γρίπης και τα παιδιά με νευρολογικό νόσημα έχουν 4% μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν εμβολιαστεί συγκριτικά με το σύνολο των ασθενών υψηλού κινδύνου. Κυρίαρχο αίτιο μη εμβολιασμού παρουσιάζεται πως είναι οι πιθανές παρενέργειες του εμβολίου με ποσοστό 58,3%, ενώ καθοριστικό ρόλο διαδραματίζει η σύσταση του παιδίατρου υπέρ του εμβολιασμού, καθώς όλοι οι ασθενείς στους οποίους έγινε σύσταση από

παιδίατρο προχώρησαν στη διενέργεια του εμβολιασμού. Παρόμοια ευρήματα διαπιστώνουμε και από την τακτική παιδιατρική παρακολούθηση, καθώς το 87,4% των ασθενών με τακτική παιδιατρική παρακολούθηση προχώρησε σε εμβολιασμό. Τέλος, φαίνεται πως υπάρχει σημαντική ένδειξη πως οι ασθενείς των οποίων οι κηδεμόνες έχουν βασική εκπαίδευση(δευτεροβάθμια ή και χαμηλότερη), έχουν 66,2% μεγαλύτερη πιθανότητα να μην έχουν εμβολιαστεί έναντι της γρίπης.

Συμπεράσματα: Ο εμβολιασμός είναι το καλύτερο μέτρο πρόληψης έναντι του ιού της γρίπης και η διενέργεια του απαραίτητη για του ασθενείς που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Δυστυχώς οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των εμβολίων, η ελλιπής παιδιατρική παρακολούθηση και το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο των γονέων τάσσονται ενάντια σε αυτή την τακτική, με αποτέλεσμα τον ελλιπή εμβολιασμό απέναντι και σε άλλα νοσήματα, ιδιαίτερα όσον αφορά τους ασθενείς που πάσχουν από άσθμα, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η νοσηρότητα και να εγκυμονεί ο κίνδυνος σοβαρών επιπλοκών. Η τακτική παρακολούθηση λοιπόν αυτών των ασθενών και η σωστή ενημέρωση κρίνεται αναγκαία προκειμένου να αποφευχθούν οι συνέπειες που μπορεί να προκαλέσουν στο μέλλον, αφού μπορεί να είναι καταστροφικές.

Λέξεις κλειδιά: Ιός της γρίπης, εμβολιασμός, παιδιά και έφηβοι, ασθενείς υψηλού κινδύνου

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

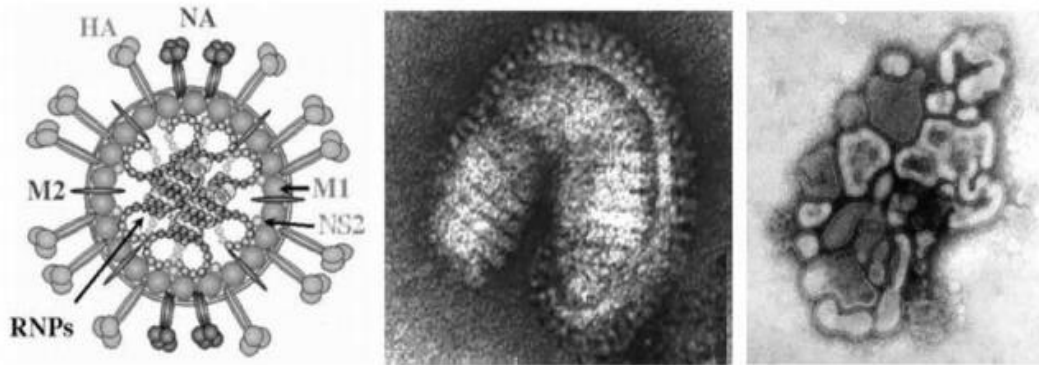
A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.0 ΙΟΣ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

1.1 Η Δομή- Ταξινόμηση του ιού

Οι ιοί της γρίπης έχουν ελικοειδή συμμετρία και παρουσιάζουν έντονο πολυμορφισμό (σφαιρικοί, απιοειδείς, επιμήκεις, νηματοειδείς). Το νουκλεϊκό τους οξύ είναι μονόκλωνο RNA αρνητικής πόλωσης κατατεταγμένο σε 8 τμήματα στους τύπους A και B ή 7 στον τύπο C, καθένα από τα οποία κωδικοποιεί ένα ή δύο από τα απαραίτητα για τον κύκλο του ιού δομικά ή λειτουργικά στοιχεία. Το γονιδίωμά τους περιβάλλεται από πρωτεϊνική κάψα, η οποία απαρτίζεται από πρωτεϊνικές υπομονάδες (καψομερίδια). Τα καψομερίδια των ιών της γρίπης αποτελούνται από την πρωτεΐνη M (Matrix, “θεμελιώδης” ή “μητρική”) και πιο συγκεκριμένα την M1 πρωτεΐνη. Το σύμπλοκο νουκλεϊκού οξέως και κάψας αποτελεί το ιικό νουκλεοκαψίδιο.

Στο νουκλεοκαψίδιο περιέχεται εκτός του RNA και μικρός αριθμός διαλυτών πρωτεϊνών, οι οποίες αναφέρονται εν συνόλω ως “διαλυτό αντιγόνο S” (Soluble). Τέτοιες πρωτεΐνες είναι οι πολυμεράσες PA, PB1 και PB2, η μη δομική πρωτεΐνη NS1 (Non Structural) καθώς και η νουκλεοπρωτεΐνη (NP) η οποία μαζί με το ιικό RNA αποτελεί την ριβονουκλεοπρωτεΐνη (RNP) του ιού. Το νουκλεοκαψίδιο περιβάλλεται εξωτερικά από λιποειδικής φύσεως περίβλημα (envelope). Το περίβλημα φέρει προσεκβολές αποτελούμενες από τα γλυκοπρωτεϊνικά μόρια αιμοσυγκολλητίνη (HA ή H) και νευραμινιδάση (NA ή N) καθώς και λειτουργικές “οπές” αποτελούμενες από μόρια πρωτεΐνης M2 οι οποίες λειτουργούν ως δίαυλοι ιόντων μεταξύ του εξω- και ενδοϊικού χώρου.



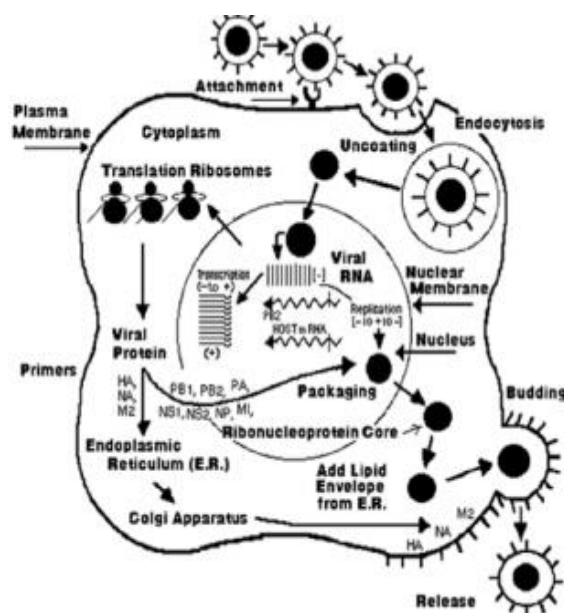
Στο σημείο αυτό δρουν για την πρόληψη ενδεχόμενης μόλυνσης από τον ιό τα απλά συνιστώμενα καθαριστικά μέσα των χεριών, σαπούνι και οινόπνευμα. Πέραν της μηχανικής απομάκρυνσης των ιών κατά το πλύσιμο των χεριών, ενώσεις όπως οι σάπωνες και οι αλκοόλες λειτουργούν ως λιποδιαλύτες καταστρέφοντας το ιικό περίβλημα που φέρει τις HA, M2 και NA. Δεδομένου ότι τα μόρια αυτά είναι απολύτως απαραίτητα για την προσκόλληση του ιού στο κύτταρο-ξενιστή, την έναρξη του ενδοκυττάριου πολλαπλασιασμού και την έξοδο αντίστοιχα, τελικά ο ιός, αν υπάρχει, με τη χρήση σαπώνων ή αλκοολών καθίσταται αυτόματα μη λοιμογόνος. Η δομική σταθερότητα του ιικού σωματιδίου οφείλεται στη χημική σύνδεση της πρωτεϊνικής κάψας (πρωτεΐνη M1) με τη ριβονουκλεοπρωτεΐνη καθώς και με στοιχεία του εξωτερικού περιβλήματος.

Με βάση τα ως άνω αδρά δομικά χαρακτηριστικά και συγκεκριμένα τις χημικές διαφορές της πρωτεΐνης M και του διαλυτού αντιγόνου S, οι ιοί της γρίπης διακρίνονται σε τρεις τύπους: A, B και C. Οι τύποι A και B προσβάλλουν πλειάδα θηλαστικών και πτηνών καθώς και τον άνθρωπο, προκαλώντας τις ετήσιες εξάρσεις γρίπης καθώς και επιδημίες περίπου ανά 2-3 και 3-6 έτη αντίστοιχα. Πανδημίες έχουν καταγραφεί μόνον από τον τύπο A, ενώ δεν έχει παρατηρηθεί καμία επιδημική κίνηση από τον τύπο C. Από τα οκτώ τμήματα RNA του ιού της γρίπης τα πρώτα τρία περιλαμβάνουν σύμπλοκο γονιδίων των ιικών πολυμερασών PB2, PB1 και PA. Το τέταρτο τμήμα περιλαμβάνει το γονίδιο της αιμοσυγκολλητίνης (HA), το πέμπτο της νουκλεοπρωτεΐνης (NP) και το έκτο της νευραμινιδάσης (NA). Το έβδομο τμήμα περιλαμβάνει δύο γονίδια, των πρωτεϊνών M1 και M2. Τέλος το όγδοο τμήμα RNA περιέχει τα δύο γονίδια των NS (Non Structural) πρωτεϊνών του ιικού σωματιδίου, NS1

και NS2, από τις οποίες μόνον η πρώτη είναι όντως μη δομική (λειτουργική) ενώ η δεύτερη αποτελεί δομικό υλικό για τον ιό.

1.2 Πολλαπλασιασμός του ιού

Οι ιοί της γρίπης, όπως κάθε ιός, χαρακτηρίζονται από αποκλειστικά ενδοκυττάρια ανάπτυξη σε τέσσερα στάδια: α) Προσκόλληση στο κύτταρο, στη διαδικασία της οποίας συμμετέχουν επιφανειακά μόρια του ιού αφ' ενός και υποδοχείς επιφανείας του κυττάρου αφ' ετέρου, β) Είσδυση στο κύτταρο, γ) Πολλαπλασιασμός του ιού και δαπάνη των κυτταρικών μηχανισμών, δ) Έξοδος των νέων ιών από το κύτταρο.



Τα μόρια προσκόλλησης του ιού της γρίπης είναι αυτά της αιμοσυγκολλητίνης (HA). Το αρχικό μόριο αιμοσυγκολλητίνης (HA0) διασπάται στα ενεργά κλάσματα HA1 και HA2 και κατόπιν συνδέεται με επιφανειακούς υποδοχείς του υποψήφιου κυττάρου-ξενιστή περιέχοντες μόρια σιαλικού οξέος. Όσα στελέχη ιού γρίπης φέρουν αργινίνη στο σημείο διάσπασης της HA0 έχουν περιορισμένη διασπορά στον οργανισμό του ξενιστή, καθώς περιορίζονται στα όργανα εκείνα όπου υπάρχουν τα απαραίτητα ένζυμα για τη διάσπαση της HA0. Οι ιοί αυτοί εγκαθίστανται στο αναπνευστικό και γαστρεντερικό και θεωρούνται χαμηλής παθογονικότητας. Αντιθέτως, όσα στελέχη φέρουν πολλαπλά βασικά αμινοξέα στο σημείο διάσπασης της HA0 μπορούν να

προκαλέσουν πολυοργανική προσβολή, διότι ένζυμα ικανά να επιτελέσουν τη διάσπαση της HA0 υπάρχουν σε όλα τα ζωτικά όργανα.

Ακολουθεί ενδοκύτωση του ιικού σωματιδίου και σύντηξη του ιικού περιβλήματος με τις ενδοσωμιακές μεμβράνες του κυττάρου. Προϋπόθεση για τη σύντηξη των μεμβρανών αποτελεί αφ' ενός η διάσπαση των μορίων της HA0 σε HA1 και HA2 και αφ' ετέρου η οξεοποίηση του μικροπεριβάλλοντος σε pH 5,0-6,0. Στη συνέχεια ο ιός απεκδύεται το περίβλημα και την πρωτεϊνική του κάψα έτσι ώστε το γενετικό του υλικό και γενικά το περιεχόμενο του νουκλεοκαψιδίου να είναι έτοιμο για την έναρξη της διαδικασίας αναπαραγωγής. Για την απέκδυση είναι εξίσου απαραίτητη η οξεοποίηση, γεγονός που επιτυγχάνεται με τη διέλευση ιόντων μέσω των διαύλων ιόντων που σχηματίζει η πρωτεΐνη M2 του ιικού περιβλήματος. Μόνον τότε η πρωτεΐνη M1 αποσυνδέεται από τα εσωτερικά άκρα των HA, NA και M2 καθώς και από τη ριβονουκλεοπρωτεΐνη (RNP) ώστε ο ιός χάνει τη δομική του σταθερότητα και στη συνέχεια την κάψα και το περίβλημά του.

Μετά την απομάκρυνση της κάψας και του περιβλήματος, η νουκλεοπρωτεΐνη (NP) του ιού αλληλεπιδρά με διαλυτούς πρωτεϊνικούς υποδοχείς του κυτταροπλάσματος με αποτέλεσμα την προώθηση του ιικού RNA στον πυρήνα του κυττάρου-ξενιστή. Στον κυτταρικό πυρήνα επίσης μετακινείται το σύμπλεγμα των ιικών πολυμερασών. Η PB2 αναγνωρίζει και δεσμεύει το κυτταρικό RNA, η PB1 με λειτουργία ενδονουκλεάσης το διασπά, η δε PA φαίνεται να παίζει ρυθμιστικό ρόλο στην όλη διαδικασία. Με αφετηρίες τα θραύσματα του κυτταρικού RNA και με εκμαγείο το ιικό αρνητικής πόλωσης RNA, παράγονται δύο τύποι ιικού RNA θετικής πόλωσης: συμπληρωματικό (cRNA) και αγγελιοφόρο (mRNA). Από το cRNA παράγονται ξανά μόρια αρνητικής πόλωσης RNA ως γενετικό υλικό των νεοσχηματιζομένων ιών. Το ιικό mRNA βγαίνει από τον πυρήνα με τη δράση της NS1, η οποία παράλληλα αποτρέπει την έξοδο του κυτταρικού mRNA άρα και την παραγωγή των κυτταρικών πρωτεϊνών και της ιντερφερόνης. Έτσι η μεταγραφή στα κυτταρικά ριβοσωμάτια καταλήγει στην παραγωγή μόνο των ιικών πρωτεϊνών. Οι νέες PB1, PB2, PA, M1, NS1, NS2 και NP εισέρχονται πάλι στον πυρήνα του κυττάρου και σχηματίζουν μαζί με το νέο RNA τα καινούρια ιικά νουκλεοκαψίδια, ενώ οι HA, NA και M2 προωθούνται προς την κυτταρική

μεμβράνη στην οποία και συνδέονται. Μέρος των νέων επανεισερχομένων πολυμερασών μπορεί να έχει και λειτουργική δράση, δίνοντας ακόμη έναν ή περισσότερους κύκλους αναπαραγωγής του ιού. Το κάθε νουκλεοκαψίδιο εξερχόμενο του κυττάρου συμπαρασύρει τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης, που φέρει τις HA, NA και M2 και αποτελεί πλέον το ιικό περίβλημα. Για την αποκόλληση των νέων ιικών σωματιδίων από το κύτταρο δρουν τα μόρια νευραμινιδάσης του περιβλήματός τους, η οποία διασπά τη σύνδεση των ιών με το κύτταρο στο επίπεδο του σιαλικού οξέως. Ταυτόχρονα, κυτταρικά ένζυμα (κασπάσες) διασπούν την ιική NP, η δράση όμως των κασπασών πυροδοτεί παράλληλα την έναρξη των διαδικασιών κυτταρικής απόπτωσης με τη συμμετοχή και των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων. Η αστάθεια του γενετικού υλικού των ιών της γρίπης, με αντίκτυπο κυρίως στην αιμοσυγκολλητίνη και στη νευραμινιδάση, είναι το κύριο αίτιο της πρόκλησης επιδημιών και πανδημιών. Αυτόματες μεταλλάξεις με μικρές αλλαγές στην αλληλουχία αμινοξέων της HA (αντιγονική εκτροπή, drift) προκαλούν τις επιδημίες. Γενετικός ανασυνδυασμός με μεγάλες αλλαγές ή και πλήρους αντικατάσταση κυρίως της HA ή/και της NA (αντιγονική μεταβολή, shift) προκαλεί τις πανδημίες. Η διαφορά έγκειται στο γεγονός ότι κατά τις μεγάλες ή πλήρεις αντιγονικές αλλαγές εκλείπει σε μέγιστο βαθμό η πιθανότητα ύπαρξης διασταυρούμενων αντιδράσεων λόγω προηγούμενων ανοσοποιήσεων από παλαιότερα κυκλοφορούντα στελέχη. Συνεπώς το ποσοστό του άνοσου πληθυσμού είναι πολύ μικρό έως ανύπαρκτο με αποτέλεσμα την εκδήλωση των πανδημιών.

Ο τύπος του σιαλικού οξέως, με το οποίο συνδέεται η HA για την προσκόλληση και είσοδο του ιού στο κύτταρο, διαφέρει από ζωικό είδος σε ζωικό είδος. Έτσι διαφέρουν αντίστοιχα και οι ιοί γρίπης που μπορούν να προσβάλουν το κάθε ζωικό είδος, ανάλογα με τη μοριακή δομή της αιμοσυγκολλητίνης τους. Συμβαίνει ωστόσο στους κυτταρικούς υποδοχείς ενός ζωικού είδους (π.χ. χοίρος) να συνυπάρχουν άνω του ενός τύποι σιαλικού οξέως. Στις περιπτώσεις αυτές ενδέχεται να συνυπάρξουν και άνω του ενός υπότυποι ιών γρίπης, ώστε με την “ανάμιξη” του γενετικού τους υλικού μέσα στο κύτταρο-ξενιστή να προκύψει ένας γενετικός ανασυνδυασμένος ιός. Εφόσον αυτός ο αντιγονικά νέος ιός μεταδοθεί στον

άνθρωπο, μπορεί να προκληθεί πανδημία λόγω απουσίας ειδικής ανοσίας του πληθυσμού στο συγκεκριμένο ιό γρίπης.

Μέχρι σήμερα έχουν καταγραφεί 16 είδη HA και 9 είδη NA. Συνδυασμοί όλων αυτών έχουν ανευρεθεί στους ιούς των πτηνών καθώς αυτά, και κυρίως τα υδρόβια, αποτελούν τη δεξαμενή ιών γρίπης στη φύση. Στους ιούς των χοίρων ανευρέθησαν κυρίως οι H1, H3, H5 και N1, N2, ενώ στον άνθρωπο οι H1, H2, H3, H5, H7, H9 και N1, N2. Ο άνθρωπος συνήθως συμμετέχει συνήθως σε ανταλλαγές ιών γρίπης με τα οικόσιτα πτηνά και περισσότερο με τους χοίρους.

1.3 Η Ανοσολογική Απάντηση στον Ιό της Γρίπης

Ο βλεννογόνος του αναπνευστικού συστήματος αποτελεί όχι μόνο την πύλη εισόδου του ιού της γρίπης, αλλά ταυτόχρονα και το σημείο στο οποίο η λοίμωξη καταπολεμάται με τη δράση του ανοσοποιητικού συστήματος. Μετά την αρχική έκθεση στον ιό, η ενεργοποίηση της επίκτητης ανοσολογικής απάντησης (κυτταρικής και χυμικής) οδηγεί στην παραγωγή ειδικών αντισωμάτων και κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων τα οποία αδρανοποιούν και εξαλείφουν τον ιό, με αποτέλεσμα την ανάρρωση από τη γρίπη. Η πλήρης δραστηριοποίηση της επίκτητης ανοσίας όμως, απαιτεί 5-7 ημέρες, χρονικό διάστημα κατά το οποίο η μη ειδική φυσική ανοσία (ΦΑ) είναι εκείνη που περιορίζει τον πολλαπλασιασμό του ιού και την εξάπλωση της λοίμωξης.

1.3.1 Φυσική Ανοσολογική Απάντηση στον Ιό της Γρίπης

Οι μηχανισμοί της ΦΑ τίθενται σε λειτουργία εντός ωρών από την εισβολή του ιού της γρίπης στα επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού συστήματος. Οδηγούν στην παραγωγή ενός μεγάλου αριθμού κυτταροκινών και χημειοκινών με στόχο την περιχαράκωση της λοίμωξης από τον ιό, αλλά η ανεξέλεγκτη δράση τους μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ιστική βλάβη. Θα μπορούσαμε να διακρίνουμε τη λειτουργία της ΦΑ σε 4 φάσεις, οι οποίες στην πραγματικότητα αλληλεπικαλύπτονται χρονικά:

1. Αναστολή του ιού πριν την εισβολή του στα επιθηλιακά κύτταρα από διαλυτές πρωτεΐνες που βρίσκονται στο υγρό που επικαλύπτει τις κυψελίδες (BALF) και στη βλέννα. Ορισμένες από αυτές (mucins, gp-340, pentraxins) διαθέτουν δομή παρόμοια με εκείνη των υποδοχέων σιαλικού οξέος, με αποτέλεσμα να δεσμεύουν τον ιό και να παρεμποδίζουν την είσοδό του στα επιθηλιακά κύτταρα. Άλλες έχουν αντι-ιική δράση ή ενεργοποιούν τη διαδικασία της φλεγμονής (collectins, defensins, συμπλήρωμα). Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι προάγουν την απομάκρυνση του ιού από το σύστημα βλεννοκροσσωτής κάθαρσης.
2. Αναγνώριση του ιού από διαλυτούς και κυτταρικούς υποδοχείς οι οποίοι αναγνωρίζουν δομικά συστατικά των παθογόνων μικροοργανισμών μη ειδικά αλλά απαραίτητα για την επιβίωση και την εκδήλωση της παθογονικότητάς τους. Με τον τρόπο αυτό, «αντιλαμβάνονται» την παρουσία ενός παθογόνου παράγοντα και σηματοδοτούν την ενεργοποίηση των κυττάρων της ΦΑ. Οι σπουδαιότεροι από αυτούς τους υποδοχείς είναι οι Toll-like receptors (TLRs), και το retinoic acidinducible gene 1 (RIG-1), οι οποίοι είναι ενδοκυττάριοι και αναγνωρίζουν το RNA του ιού της γρίπης μετά την είσοδό του στα επιθηλιακά κύτταρα.
3. Ενεργοποίηση των δραστικών κυττάρων της ΦΑ. Τα κύτταρα αυτά περιλαμβάνουν:
 - (α)Μακροφάγα: τόσο τα κυψελιδικά μακροφάγα (KM), όσο και τα μακροφάγα που προέρχονται από τα μονοκύτταρα του αίματος απελευθερώνουν ιντερφερόνες τύπου 1 (IFN-α και IFN-β), χημειοκίνες που «επιστρατεύουν» στο σημείο λοίμωξης πολυμορφοπύρρηνα, μονοκύτταρα και NK κύτταρα, και φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-1, IL-6, IL-12 και TNFα) που προκαλούν πυρετό και ενεργοποιούν τα NK κύτταρα. Επιπροσθέτως, έχουν την ικανότητα της φαγοκυττάρωσης των μολυσμένων από τον ιό αποπτωτικών κυττάρων.
 - (β)NK κύτταρα: ανιχνεύονται στους πνεύμονες 48 ώρες μετά τη λοίμωξη από τον ιό της γρίπης. Επιστρατεύονται και ενεργοποιούνται από κυτταροκίνες των μακροφάγων, οδηγώντας σε απόπτωση των μολυσμένων από τον ιό κυττάρων. Η κυτταροτοξική τους δράση

αναστέλλεται από την παρουσία του MHC, ενός συμπλέγματος γλυκοπρωτεϊνών που βρίσκεται στην επιφάνεια όλων των κυττάρων του οργανισμού. Η είσοδος του ιού της γρίπης στα επιθηλιακά κύτταρα προκαλεί μειονεκτική έκφραση του MHC στην επιφάνειά τους, με αποτέλεσμα την αναγνώρισή τους ως «μη ίδια» και τη θανάτωσή τους από τα NK κύτταρα. Επιπλέον, τα κύτταρα αυτά παράγουν ιντερφερόνη-γ, η οποία προκαλεί ενεργοποίηση των ΚΜ.

(γ) Ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα: επιστρατεύονται στους πνεύμονες υπό την επίδραση των χημειοκινών και παίζουν πρωτεύοντα ρόλο στην φλεγμονώδη απάντηση που παρατηρείται τις πρώτες ημέρες μετά τη λοίμωξη από τον ιό της γρίπης. Ασκούν προστατευτική δράση μέσω της φαγοκυττάρωσης αποπτωτικών κυττάρων μολυσμένων από τον ιό, αλλά παράγουν τοξικές ρίζες οξυγόνου (ROS) που μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή ιστική βλάβη.

(δ) Δενδριτικά κύτταρα (ΔΚ): ανώριμα ΔΚ βρίσκονται κατά μήκος των αεραγωγών όπου σχηματίζουν με τις απολήξεις τους (δενδρίτες) ένα εκτεταμένο δίκτυο. Μετά την αναγνώριση ενός παθογόνου μικροοργανισμού από τους TLRs που περιέχουν, υπερπλάσσονται, ωριμάζουν και μεταναστεύουν στους επιχώριους λεμφαδένες, όπου λειτουργούν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Antigen – Presenting Cells - APCs). Τα APCs αποτελούν τον συνδετικό κρίκο μεταξύ φυσικής και επίκτητης ανοσίας λόγω της ικανότητάς τους να επεξεργάζονται τα αντιγόνα των παθογόνων μικροοργανισμών και να τα συνδέουν με τα μόρια του MHC.

Τα συμπλέγματα που προκύπτουν εκφράζονται στην επιφάνεια των APCs, όπου αναγνωρίζονται από υποδοχείς των Τ-λεμφοκυττάρων και οδηγούν στην ενεργοποίησή τους. Τα Τ-λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν τα αντιγόνα μόνο όταν αυτά είναι συνδεδεμένα με τα μόρια του MHC.

Επιπλέον, τα ΔΚ απελευθερώνουν ιντερφερόνες τύπου 1, ενεργοποιούν τα NK κύτταρα και λειτουργούν και ως φαγοκύτταρα.

(ε) Επιθηλιακά κύτταρα του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού: ο ρόλος τους ως δραστικά κύτταρα της ΦΑ έχει πρόσφατα τεκμηριωθεί. Απελευθερώνουν ιντερφερόνες τύπου 1 και χημειοκίνες, όπως η IL-8, που προάγουν τη χημειοταξία των ουδετεροφίλων, αλλά και πρωτεΐνες

(defensins, surfactant proteins) με αντι-ιική δράση. Επιπλέον, μετά τη νέκρωση ή την απόπτωσή τους, τα μολυσμένα από τον ιό επιθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν παράγοντες που προάγουν τη φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα. Τέλος, έχουν την ικανότητα έκφρασης μορίων MHC στην επιφάνειά τους, λειτουργώντας και ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα.

Οι ιντερφερόνες τύπου I (IFN-α και IFN-β) που παράγονται από τα ΚΜ, τα επιθηλιακά και τα ΔΚ διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα κατά των ιών με διάφορους μηχανισμούς:

- (i) συνδέονται σε γειτονικά κύτταρα και προάγουν την παραγωγή ενδοκυτταρίων πεπτιδίων που αναστέλλουν την παραγωγή ιικών πρωτεϊνών
- (ii) επιστρατεύουν ΚΜ, ΝΚ κύτταρα και Τ-λεμφοκύτταρα
- (iii)** επιταχύνουν την ωρίμανση των APCs και αυξάνουν την έκφραση των μορίων MHC στην επιφάνειά τους, με συνέπεια την αποτελεσματικότερη παρουσίαση του αντιγόνου στα κύτταρα της επίκτητης ανοσίας
- (iv)** (iv) διεγείρουν απ'ευθείας τα Β-λεμφοκύτταρα προς παραγωγή ειδικών αντισωμάτων

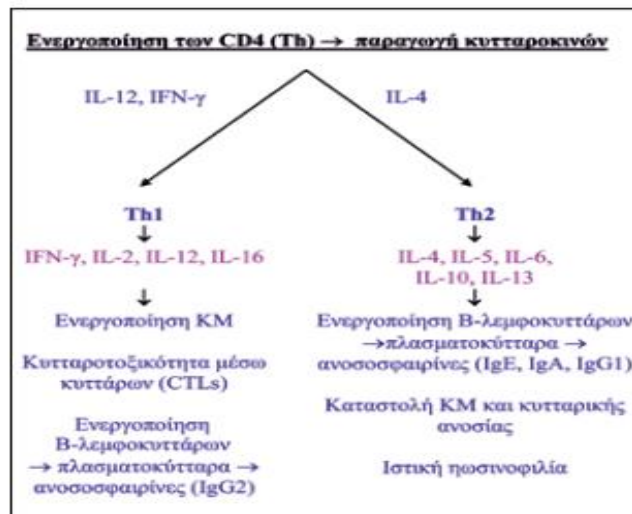
Η σημασία της ΦΑ στην περιχαράκωση της λοίμωξης από τον ιό της γρίπης, αλλά και στην πρόκληση σοβαρής ιστικής βλάβης μέσω ανεξέλεγκτης παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών και ROS, είναι εμφανής κατά την πανδημική γρίπη. Καθώς δεν υπάρχει προηγούμενη έκθεση στον νέο υπότυπο του ιού και η επίκτητη ανοσία αργεί να ενεργοποιηθεί, η άμυνα του οργανισμού εξαρτάται μόνο από τη ΦΑ.

1.3.2 Επίκτητη Ανοσιακή Απάντηση στον Ιό της Γρίπης

Η ΦΑ επιβραδύνει τον πολλαπλασιασμό του ιού και περιορίζει την εξάπλωση της λοίμωξης κατά τις πρώτες 7 ημέρες, αλλά δεν είναι αρκετή για την εκκρίζωση του ιού. Η επιβίωση και η ανάρρωση από τη γρίπη εξαρτώνται από την ενεργοποίηση της επίκτητης ανοσίας (κυτταρικής και χυμικής) η οποία εξαλείφει πλήρως τον ιό. Η επίκτητη ανοσία ενεργοποιείται, όπως προαναφέρθηκε, με τη μεσολάβηση των APCs, τα σημαντικότερα από τα οποία είναι τα δενδριτικά κύτταρα (ΔΚ). Τα ΔΚ προσλαμβάνουν με τη διαδικασία της ενδοκυττάρωσης εξωγενή ιικά αντιγόνα (ανενεργή ιικά σωματίδια), ζωντανούς ιούς ή/και αποπτωτικά κύτταρα μολυσμένα από ιούς και στη συνέχεια επεξεργάζονται ή αποδομούν ιικά πεπτίδια τα οποία εισάγουν σε ειδικές περιοχές σύνδεσης πάνω στα μόρια του MHC. Τα συμπλέγματα που προκύπτουν εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων, όπου αναγνωρίζονται από υποδοχείς των T-λεμφοκυττάρων και οδηγούν στην ενεργοποίησή τους. Υπάρχουν δυο τύποι MHC, I και II, οι οποίοι αναγνωρίζονται από διαφορετικούς υποπληθυσμούς T-λεμφοκυττάρων. Συγκεκριμένα, τα CD4 (T-helper) λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν τα συμπλέγματα αντιγόνου-MHC II, ενώ τα CD8 αναγνωρίζουν τα συμπλέγματα αντιγόνου-MHC I. Η σύνδεση των T-λεμφοκυττάρων με τα συμπλέγματα αυτά οδηγεί στην διέγερσή τους προς την παραγωγή κυτταροκινών. Υπό την επίδραση αυτών των κυτταροκινών τα CD8 διαφοροποιούνται σε ειδικά για τον ιό κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα (CTLs). Τα ειδικά CTLs προκαλούν τον θάνατο κυττάρων μολυσμένων από τον ιό με μηχανισμούς απόπτωσης. Τα CD4 διαφοροποιούνται σε TH1 και TH2, τα οποία προκαλούν την παραγωγή από τα B-λεμφοκύτταρα αντισωμάτων (Abs) ειδικών για το στέλεχος του ιού. Τα TH1 λεμφοκύτταρα εκκρίνουν IFN- γ και IL-2 που διεγείρουν την παραγωγή αντισωμάτων IgG2 και προκαλούν υπερπλασία των CTLs. Τα TH2 εκκρίνουν IL-4 και IL-5 που οδηγούν στην παραγωγή IgA, IgE και IgG1 (σχήμα 1).

Η κυτταρική ανοσία προκαλεί τον θάνατο των μολυσμένων κυττάρων, έτσι ώστε να σταματήσει ο πολλαπλασιασμός του ιού και να επιτευχθεί η ανάρρωση από τη λοίμωξη. Τα CTLs ανιχνεύονται στον βρογχικό βλεννογόνο την 5η ημέρα από την αρχή της λοίμωξης και η συγκέντρωσή τους

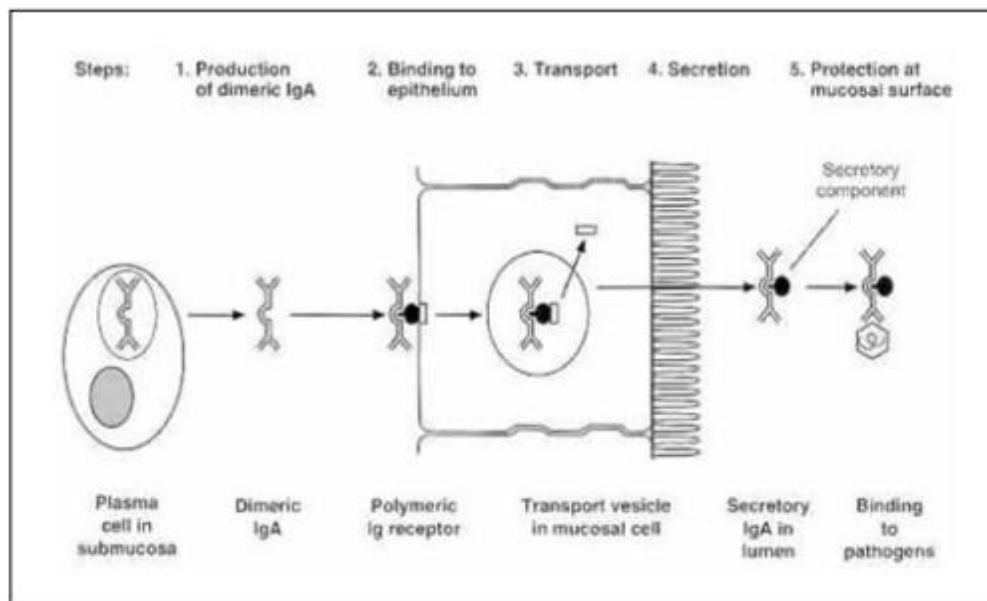
κορυφώνεται την 7η ημέρα, οπότε παρατηρείται ταχεία πτώση του τίτλου του ιού.



Σχήμα 1

Όσοι ιοί επιβιώνουν, εξουδετερώνονται στη συνέχεια με τη δράση της χυμικής ανοσίας. Αντισώματα κατά της HA μπορούν να εξουδετερώσουν τον ιό (virus neutralizing Abs) αναστέλλοντας τη σύνδεσή του με τους υποδοχείς των επιθηλιακών κυττάρων και παρεμποδίζοντας έτσι τη διείσδυσή του στα κύτταρα. Επιπλέον, κυτταροτοξικά κύτταρα (NK) συνδέονται με τα συμπλέγματα ιού-Ab στην επιφάνεια των μολυσμένων κυττάρων και τα καταστρέφουν μέσω της κυτταροτοξικότητας που εξαρτάται από αντίσωμα (ADCC). Τα αντισώματα που προστατεύουν τον βρογχικό βλεννογόνο ανήκουν στις τάξεις των ανοσοσφαιρινών IgA και IgG. Ανιχνεύονται από την 5η ημέρα μετά την έναρξη της λοίμωξης και η συγκέντρωσή τους κορυφώνεται την 11η ημέρα. Η IgA παράγεται τοπικά, στον βλεννογονικό λεμφικό ιστό (Mucosa Associated Lymphoid Tissue - MALT) του αναπνευστικού συστήματος που αποτελείται από το NALT (ρινοφάρυγγας) και το BALT (κατώτερο αναπνευστικό). Τα πλασματοκύτταρα του MALT παράγουν την IgA στην πολυμερή (διμερή) μορφή της (pIgA). Στη συνέχεια, η pIgA συνδέεται με έναν υποδοχέα που ονομάζεται «εκκριτικό συστατικό» (SC) σχηματίζοντας την εκκριτική IgA (S-IgA), η οποία μεταφέρεται διαμέσου των επιθηλιακών κυττάρων στον αυλό των ανώτερων και μεγάλων κυρίως αεραγωγών. Εκεί, η εκκριτική IgA (S-IgA) εξουδετερώνει τον ιό προστατεύοντας από τις τοπικές εκδηλώσεις της γρίπης (σχήμα 2). Τα IgG Abs κυκλοφορούν στον ορό και

μεταναστεύουν κυρίως στα βρογχιόλια και τις κυψελίδες όπου προστατεύουν από την ανάπτυξη πνευμονίας.



Σχήμα 2

Το σημαντικότερο χαρακτηριστικό της επίκτητης ανοσίας είναι η ανοσολογική μνήμη. Μετά τη διέγερση των λεμφοκυττάρων από τα APCs, ένα μέρος τόσο των CTLs, όσο και των B-λεμφοκυττάρων μετατρέπονται σε κύτταρα μνήμης. Επόμενη επαφή των κυττάρων αυτών με τα συγκεκριμένα ιικά αντιγόνα κινητοποιεί την επίκτητη ανοσία πιο άμεσα (από την 3η ημέρα), με παραγωγή μεγαλύτερου αριθμού ειδικών CTLs και ειδικών Abs που καταπολεμούν τη λοίμωξη ταχύτερα και αποτελεσματικότερα. Οι πεπτιδικές αλληλουχίες των επιτόπων της HA και της NA μεταβάλλονται υπό την εκλεκτική πίεση του ανοσοποιητικού συστήματος, ώστε να διαφεύγουν από τη σύνδεση με τα ειδικά Abs (antigenic drift). Έτσι, τα Abs που παρήχθησαν από ένα συγκεκριμένο στέλεχος του ιού της γρίπης ή του εμβολίου μπορεί να μην παρέχουν επαρκή προστασία εναντίον του νέου στελέχους. Η κυτταρική ανοσία κατά του ιού της γρίπης παρουσιάζει διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ διαφόρων υποτύπων του ιού γιατί τα ιικά πεπτίδια που διεγείρουν τα T-λεμφοκύτταρα είναι πιο σταθερά από τις θέσεις σύνδεσης των αντισωμάτων. Όμως, ενώ η μνήμη της χυμικής ανοσίας είναι ισόβια, η μνήμη της κυτταρικής ανοσίας διαρκεί πολύ λιγότερο. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις από πειράματα σε υγιείς εθελοντές ότι ενώ η κυτταρική ανοσία παίζει

σημαντικό ρόλο στην πρωτολοίμωξη από τον ιό της γρίπης, ο ρόλος της στην προστασία από την επαναλοίμωξη είναι περιορισμένος.

Ο εμβολιασμός κατά της γρίπης στοχεύει κυρίως στη διέγερση της επίκτητης ανοσίας. Η ενδομυϊκή χορήγηση του εμβολίου διεγείρει την παραγωγή IgG Abs στον ορό, ενώ η ενδορρινική χορήγηση διεγείρει επιπλέον και την παραγωγή IgA Abs από το NALT. Τα rIgA Abs παρέχουν διασταυρούμενη προστασία εναντίον διαφορετικών υποτύπων του ιού, γεγονός που αποδίδεται στην πολυμερή φύση των αντισωμάτων αυτών και δεν παρατηρείται με τα IgG Abs. Συνεπώς, η βλεννογονική ανοσοποίηση είναι πιθανό να προσφέρει ευρύτερη προστασία εναντίον διαφορετικών υποτύπων του ιού, καθώς οδηγεί σε μεγαλύτερη παραγωγή IgA Abs και CTLs. Όμως η χρήση εξασθενημένων ιών επάγει μια λιγότερο αποτελεσματική ανοσολογική αντίδραση από τη χορήγηση αδρανοποιημένων ιών. Τα τελευταία χρόνια γίνονται προσπάθειες για την παρασκευή αντιγριπικών εμβολίων από αδρανοποιημένους ιούς που θα χορηγούνται ενδορινικά, μιμούμενα τη φυσική λοίμωξη.

1.4 Κλινική Εικόνα

Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της γρίπης είναι ευρύ και εκτείνεται από μία ήπια λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού με ή χωρίς πυρετό και συνοδό παρόξυνση υποκείμενων νοσημάτων, μέχρι σοβαρές επιπλοκές, όπως πνευμονία και αναπνευστική ανεπάρκεια, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατο. Τα βασικά συμπτώματα, όπως περιγράφηκαν σε τρεις από τις μεγαλύτερες σειρές ασθενών με γρίπη παρατίθενται συγκριτικά στον Πίνακα 1. Τα πιο συχνά συμπτώματα σε όλες σχεδόν τις σειρές είναι ο πυρετός, ο βήχας και ο πονόλαιμος. Είναι αξιοσημείωτο, ωστόσο, ότι ακόμη και ο πυρετός δεν αποτελεί απαραίτητο επακόλουθο της λοίμωξης από γρίπη.

Πίνακας 1. Συμπτώματα γρίπης

Συμπτώματα	Καναδάς (28)	ΗΠΑ (29)	Κίνα (30)
Ασθενείς	n=173	n=642	n=426
Πυρετός	87%	94%	67,4%
Βήχας	87%	92%	69,5%
Πονόλαιμος	48%	66%	36,6%
Ρινική καταρροή	27%		23,7%
Δύσπνοια	14%		
Απόχρεμψη	16%		24,5%
Κόπωση	35%		10,3%
Ρίγος	28%		7,5%
Μυαλγίες-αρθραλγίες	35%		10,1%
Κεφαλαλγία	38%		19,5%
Διάρροια	23%	25%	2,8%
Έμετος	15%	25%	1,9%

Με βάση τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας

A) Οι κλινικές εκδηλώσεις της μη επιπλεγμένης γρίπης είναι:

- Γριπώδης συνδρομή: πυρετός, βήχας, πονόλαιμος, ρινική καταρροή, κεφαλαλγία, μυαλγίες, κόπωση. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν όλα ή κάποια από αυτά τα συμπτώματα.
- Γαστρεντερικά ενοχλήματα μπορεί να συνυπάρχουν, ιδίως σε παιδιά

B) Οι κλινικές εκδηλώσεις της επιπλεγμένης ή σοβαρής γρίπης είναι:

- Κλινικές εκδηλώσεις (δύσπνοια, ταχύπνοια, υποξυγοναιμία) και/ή ακτινολογικά ευρήματα λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού (πχ. πνευμονία), συμμετοχή του ΚΝΣ, σοβαρή αφυδάτωση ή παρουσία δευτερογενών επιπλοκών, όπως νεφρική ανεπάρκεια, πολυοργανική ανεπάρκεια, σηπτική καταπληξία, ραβδομύολυση, μυοκαρδίτιδα.
- Παρόξυνση υποκείμενης νόσου, όπως άσθμα, ΧΑΠ, χρόνια ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, διαβήτη, ή καρδιαγγειακά νοσήματα.
- Οποιοδήποτε από τα παρακάτω σημεία και συμπτώματα εξελισσόμενης νόσου

Γ) Σημεία και συμπτώματα εξελισσόμενης νόσου: Οι ασθενείς που αρχικά εμφανίζουν μία μη επιπλεγμένη νόσο μπορεί να επιδεινωθούν ακόμη και μέσα σε 24 ώρες. Δείκτες εξελισσόμενης νόσου αποτελούν:

Συμπτώματα και σημεία ενδεικτικά καρδιοαναπνευστικής ανεπάρκειας:

- ✓ Δύσπνοια, κυάνωση, αιματηρά ή χρωματισμένα πτύελα, θωρακικό άλγος, χαμηλή αρτηριακή πίεση
- ✓ Στα παιδιά γρήγορη και εργώδης αναπνοή
- ✓ Υποξυγοναιμία

Συμπτώματα και σημεία ενδεικτικά επιπλοκών από το ΚΝΣ

- ✓ Διαταραχή επιπέδου συνείδησης, επιληπτικές κρίσεις, σύγχυση, μεγάλη αδυναμία και διαταραχές κινητικότητας
- ✓ Ενδείξεις παρατενόμενης αναπαραγωγής του ιού ή δευτερογενούς βακτηριακή λοίμωξη (παρατενόμενο εμπύρετο και άλλα συμπτώματα για διάστημα άνω των 3 ημερών)
- ✓ Σοβαρή αφυδάτωση που εκδηλώνεται ως ελαττωμένη κινητικότητα, ζάλη, ελαττωμένη διούρηση και λήθαργος

Όλες οι ηλικίες, από νεογνά ως υπερήλικες μπορεί να προσβληθούν. Φαίνεται όμως ότι πιο συχνά προσβάλλονται νέα άτομα, καθώς το 60% από 642 ασθενείς στην Κίνα ήταν κάτω των 18 ετών και το 75,6% από 426 ασθενείς στις ΗΠΑ ήταν κάτω των 30 ετών. Η μέση ηλικία προσβολής τείνει να μετατοπιστεί προς τα πάνω όσο η νόσος εξαπλώνεται στον πληθυσμό. Η κατανομή ανδρών γυναικών είναι περίπου 1:1. Η περίοδος επώασης είναι 2-7 ημέρες και μετάδοση του ιού μπορεί να συμβεί 1 ημέρα πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων μέχρι 5-7 ημέρες μετά. Σε σειρά 426 ασθενών κατά την αρχική φάση της επιδημίας, που υποβλήθηκαν σε διαδοχικά στοματοφαρυγγικά εκπλύματα, το μέσο διάστημα από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι το πρώτο θετικό αποτέλεσμα ήταν 1 ημέρα. Ο μέσος χρόνος επώασης ήταν 2 ημέρες με φάσμα 1-7 ημέρες. Η αρνητικοποίηση του εκπλύματος παρατηρήθηκε σε 6 ημέρες κατά μέσο όρο, με εύρος 1-17 ημέρες. Παρατεταμένη λοίμωξη, με βάση την PCR του εκπλύματος σχετιζόταν με ηλικία <14 ετών, άρρεν φύλο και έναρξη αντι-ιικής θεραπείας σε διάστημα > 48 ωρών.

1.4.1 Εργαστηριακά και ακτινολογικά ευρήματα

Όσον αφορά τα λευκά αιμοσφαίρια, μπορεί να παρατηρηθεί τόσο αύξηση όσο και ελάττωση τους. Η λευκοπενία εμφανίζεται συνήθως δύο ημέρες μετά την έναρξη της νόσου και αποκαθίσταται την έβδομη μέρα. Διαπιστώνεται επίσης ελάττωση του λόγου CD4/CD8, σε τιμές κάτω του 1,4. Από τον υπόλοιπο έλεγχο μπορεί να παρατηρηθεί υποκαλιαιμία, αύξηση των τρανσαμινασών, της γαλακτικής αφυδρογονάσης, της κρεατινικής φωσφοκινάσης, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών. Σε νοσηλευόμενους ασθενείς έχει αναφερθεί νεφρική ανεπάρκεια. Η ακτινογραφία θώρακα είναι συνήθως φυσιολογική. Ωστόσο σε μεγάλη σειρά ασθενών αναφέρονται παθολογικά ευρήματα στο 5,1% των ασθενών. Η συχνότερη βλάβη είναι οι πυκνώσεις, που συχνά εμφανίζονται αμφοτερόπλευρα στα βασικά τμήματα, αλλά μπορεί να παρατηρηθούν εικόνα θολής υάλου και προσβολή του διάμεσου δικτύου. Έχει επίσης αναφερθεί πνευμομεσοθωράκιο και εμπύημα.

1.4.2 Υποκείμενα νοσήματα

Υποκείμενα νοσήματα υπάρχουν σε σημαντικό ποσοστό ασθενών, ιδιαίτερα σε αυτούς που νοσηλεύονται. Συγκεκριμένα, σε σύνολο 426 ασθενών με γρίπη υποκείμενα νοσήματα αναφέρθηκαν στο 7,3%. Αντίθετα, οι νοσηλευόμενοι ασθενείς έχουν υποκείμενα νοσήματα στο 40-50%, ενώ στις ΗΠΑ, πάνω από 70% των νοσηλευόμενων έχει κάποια υποκείμενη νόσο. Επιπλέον, το ποσοστό υποκείμενων νοσημάτων μεταξύ των θανατηφόρων κρουσμάτων είναι ιδιαίτερα υψηλό και ανέρχεται στο 46% για το Μεξικό και στο 80% για τις ΗΠΑ. Στον Καναδά σε σύνολο 795 ατόμων, το ποσοστό των ασθενών με γρίπη που δεν χρειάστηκαν νοσηλεία και είχαν υποκείμενα νοσήματα ήταν 35%, αυτών που χρειάστηκαν νοσηλεία ήταν 57% και αυτών που νοσηλεύθηκαν σε μονάδα εντατικής θεραπείας ήταν 76%. Οι πιο συχνές παθήσεις είναι χρόνιες αναπνευστικές νόσοι, όπως άσθμα, καρδιολογικές και νεφρικές παθήσεις, διαβήτης, ανοσοκαταστολή, παχυσαρκία και εγκυμοσύνη. Ο κίνδυνος σοβαρής νόσου ή θανατηφόρου έκβασης είναι μεγαλύτερος στην εγκυμοσύνη, στα παιδιά κάτω των 2 ετών και στις χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου του άσθματος. Η εγκυμοσύνη, ιδίως του

τρίτου τριμήνου έχει συνδεθεί με σοβαρές περιπτώσεις νόσησης και θανάτους σε πολλές περιοχές. Οι έγκυες γυναίκες αποτελούν το 10% των θανατηφόρων κρουσμάτων σε γυναίκες και το 30% των θανατηφόρων κρουσμάτων σε γυναίκες ηλικίας 20-39 ετών. Έχουν αναφερθεί ενδομήτριοι θάνατοι, αυτόματες αποβολές, πρόωρη ρήξη υμένων, θάνατος νεογνών ενώ σε κάποιες περιπτώσεις πραγματοποιήθηκε επείγουσα καισαρική τομή. Ο σχετικός κίνδυνος νοσηλείας, εισαγωγής σε μονάδα εντατικής θεραπείας και θανάτου στις έγκυες γυναίκες υπολογίστηκε στο 5,2, 6,5 και 1,4 αντίστοιχα και είναι μεγαλύτερος στο τρίτο, απ' ότι στο δεύτερο τρίμηνο. Οι μισές γυναίκες δεν έχουν υποκείμενα νοσήματα. Το φαινόμενο αυτό έχει παρατηρηθεί και στο παρελθόν σε περιόδους επιδημίας της εποχικής γρίπης και πανδημίας γρίπης. Όσον αφορά στην παχυσαρκία, υψηλά ποσοστά μεταξύ των περιπτώσεων σοβαρής νόσου και των θανατηφόρων κρουσμάτων είχαν αναφερθεί αρχικά στο Μεξικό. Στην Καλιφόρνια, σε 50 θανατηφόρα κρούσματα, τα 30 είχαν BMI>30 και 7 είχαν BMI >40. Στο ένα τρίτο των κρουσμάτων αυτών δεν υπήρχαν άλλες υποκείμενες νόσοι. Μέχρι στιγμής υπάρχουν αρκετές σειρές ασθενών που φαίνεται ότι επιβεβαιώνουν ότι η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για σοβαρή νόσο, ARDS και θάνατο από τη γρίπη και ο σχετικός κίνδυνος για σοβαρή νόσο στα παχύσαρκα άτομα έχει υπολογιστεί στο 9,1. Ένας στους τρεις ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας, λόγω της γρίπης είναι παχύσαρκος. Η αιτία δεν είναι γνωστή και είναι ενδιαφέρον ότι η παχυσαρκία δεν αποτελεί μέχρι στιγμής γνωστό παράγοντα κινδύνου για τις προηγούμενες πανδημίες.

1.4.3 Έκβαση

Στην μεγάλη πλειονότητα των ασθενών, η νόσος υποχωρεί, χωρίς επιπτώσεις, μέσα σε μία περίπου εβδομάδα, ακόμη και χωρίς καμία θεραπεία. Νοσηλεία απαιτείται στο 2-10%. Είναι ωστόσο πιθανό τα δεδομένα αυτά να αποτελούν υπερεκτίμηση της ανάγκης νοσηλείας, καθώς οι ήπιες μορφές της νόσου συχνά δεν αναγνωρίζονται. Στις ΗΠΑ το ποσοστό νοσηλείας είναι πιθανότατα κάτω του 1%. Νοσηλείες απαιτούνται σε όλες τις ηλικίες και φαίνεται πως νοσηλείες και θάνατοι παρατηρούνται σε μεγαλύτερα άτομα. Στην Καλιφόρνια ο μέσος όρος ηλικίας των κρουσμάτων ήταν 17 έτη, των

νοσηλευόμενων 26 και των θανάτων 4527. Ωστόσο, λόγω της πολύ συχνότερης προσβολής νέων ατόμων, λίγοι νοσηλευόμενοι είναι άνω των 65 ετών. Στη Νέα Υόρκη το 60% των νοσηλευόμενων είναι <18 ετών. Από τους νοσηλευόμενους ασθενείς περίπου το 25-36% απαιτεί νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Η θνητότητα από τη νόσο είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, καθώς ο ακριβής αριθμός των κρουσμάτων είναι άγνωστος και ο πραγματικός αριθμός των θανάτων από τη νόσο είναι δύσκολο να διαπιστωθεί. Με βάση τα αρχικά δεδομένα στο Μεξικό και σε σύνολο 23.000 υπολογιζόμενων κρουσμάτων η θνητότητα είναι 0,4%, με εύρος 0,3-1,8%. Ωστόσο μία νεότερη μελέτη στις ΗΠΑ υπολόγισε με χρήση μαθηματικού μοντέλου, ότι επί του συνόλου των συμπτωματικών ασθενών που αναζητούν ιατρική βοήθεια η πιθανότητα νοσηλείας είναι 1,44%, νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας 0,239% και θανάτου από τη γρίπη 0,048%. Η θνητότητα είναι μεγαλύτερη σε άτομα 18-64 ετών

1.4.4 Επιπλοκές

A. Επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα

Οι φυσιολογικές μεταβολές του αναπνευστικού συστήματος μετά από προσβολή από τον ιό της γρίπης είναι σημαντικές, αν και συνηθέστερα δεν είναι παρατεταμένες. Σε μια μελέτη ιστικών δειγμάτων από την τραχεία και τους βρόγχους νεαρών ενηλίκων ασθενών με ανεπίπλεκτη νόσο, διαπιστώθηκε διάχυτη επιφανειακή νεκρωτική τραχειοβρογχίτιδα, η οποία εμφάνιζε βαρύτερη μορφή όσο εξετάζονταν περιφερικότερα τμήματα του βρογχικού δένδρου. Η βλάβη του αναπνευστικού επιθηλίου είχε τη μορφή οιδήματος, σχηματισμού κενотоπίων και απώλειας των κροσσών, εξ αιτίας σημαντικής αποφολίδωσης των επιθηλιακών κυττάρων. Η αποκατάσταση των βλαβών αυτών συνήθως επέρχεται μέσα σε 1-6 εβδομάδες, οπότε διαπιστώνονται πλέον ελάχιστα παθολογικά ευρήματα, όπως είναι η πάχυνση της επιφάνειας του επιθηλίου, που προκύπτει ως αποτέλεσμα της φλεγμονής των βρόγχων και της διαδικασίας ανάπλασης. Παρά ταύτα η επάνοδος της ομαλής λειτουργίας του κροσσώτου επιθηλίου και της παράγωγής βλέννης μπορεί να καθυστερήσουν για δύο ή περισσότερες εβδομάδες από την έναρξη της νόσου. Μια σειρά από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στη

δεκαετία 1950-60, έδειξαν ότι αναπνευστικές επιπλοκές της γρίπης αναπτύχθηκαν στο 9,5% των ασθενών, όμως διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στην κατανομή του ποσοστού ανάλογα με την ηλικία. Οι ασθενείς 5-50 ετών ανέπτυσαν επιπλοκές σε ποσοστό 4-8%, ενώ υπήρχε μια αυξητική τάση όσο η ηλικία υπερέβαινε το 60 έτη, για να φθάσει το 73% σε άτομα μεγαλύτερα των 70 ετών. Άλλοι μελετητές αναφέρουν πως η συχνότητα της πνευμονίας της κοινότητας (community-acquired pneumonia) αυξάνεται κατά 2-3 φορές κατά την περίοδο των επιδημιών της γρίπης. Οι κλινικές εκδηλώσεις των πνευμονικών επιπλοκών της γρίπης μπορούν να διαχωριστούν σε δύο ομάδες:

Σημαντικές και επαρκώς διευκρινισμένες:

- πρωτοπαθής πνευμονία από τον ιό της γρίπης
- δευτεροπαθής μικροβιακή πνευμονία

Λιγότερο σημαντικές ή/και ατελώς διευκρινισμένες:

- τραχειοβρογχίτιδα
- εντοπισμένη ιογενής πνευμονία
- μικτή ιογενής-μικροβιακή πνευμονία
- βρογχιολίτιδα

Στα παιδιά παρατηρείται μια ποικιλία από δευτεροπαθείς ιογενείς επιπλοκές, όπως βρογχίτιδα, βρογχιολίτιδα, μέση ωτίτιδα και ψευδομεμβρανώδης λαρυγγίτιδα (croup), ενώ συχνοί (16-20%) είναι οι πυρετικοί σπασμοί. Η πρωτοπαθής βρογχιολίτιδα από τον ιό της γρίπης είναι ασυνήθιστη. Μια μελέτη που ανέλυσε τη συχνότητα εμφάνισης των συμπτωμάτων ατόμων που προσβλήθηκαν από τον εξαιρετικά παθογόνο ιό της γρίπης H5N1 (γρίπη των πτηνών) κατά το 2008 έδειξε ότι οι περισσότεροι ασθενείς με γρίπη που χρειάζεται να εισαχθούν στο νοσοκομείο εμφανίζουν ταχεία επέκταση της λοίμωξης προς το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα.

Η πρωτοπαθής πνευμονία από τον ιό της γρίπης αναγνωρίστηκε πλήρως σαν σύνδρομο κατά την πανδημία των ετών 1957-58. Σήμερα πιστεύεται ότι

ένα μεγάλο μέρος των θανάτων κατά την τραγική σε ανθρώπινες απώλειες πανδημία του 1918-19 -αλλά και κατά τις επόμενες πανδημίες- οφείλονταν στην πρωτοπαθή πνευμονία. Ιστορικά, οι καρδιοπαθείς θεωρούνται ιδιαίτερα ευπαθείς στο σύνδρομο και ιδίως εκείνοι που πάσχουν από ρευματικό πυρετό ή στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας. Σύμφωνα με σύγχρονα στοιχεία, φαίνεται να προσβάλλει κυρίως άτομα των ομάδων υψηλού κινδύνου, όμως έχει περιγραφεί ακόμη και σε υγιείς ενήλικες. Ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη πρωτοπαθούς πνευμονίας αναγνωρίζονται πλέον οι ακόλουθοι:

- απουσία προηγούμενης έκθεσης στον ιό της γρίπης ή στις γλυκοπρωτεΐνες του περιβλήματός του
- ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών
- προϋπάρχουσα πνευμονική νόσος
- χρόνια καρδιαγγειακά νοσήματα
- κύηση.

Το βρογχικό άσθμα αποτελεί για τα παιδιά τη σημαντικότερη υποκείμενη νόσο που προδιαθέτει στην ανάπτυξη της πρωτοπαθούς πνευμονίας της γρίπης. Η πρωτοπαθής πνευμονία προκαλείται από την άμεση προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος από τον ιό. Η βλάβη στο αναπνευστικό επιθήλιο προέρχεται από: - την άμεση κυτταρολυτική δράση του ιού - την έμμεση αντίδραση του ξενιστή. Η βλάβη των πνευμονοκυττάρων τύπου I προκαλεί διαρροή υγρού διαμέσου της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης, ενώ η προσβολή των πνευμονοκυττάρων τύπου II οδηγεί σε αναστολή της απορρόφησής του από τις κυψελίδες και παράλληλα παραβλάπτεται η παραγωγή της επιφανειοδραστικής ουσίας. Το αποτέλεσμα αυτής της συνδυασμένης δράσης είναι η δημιουργία εκτεταμένου πνευμονικού οιδήματος. Είναι χαρακτηριστικό ότι οι κυψελίδες εμφανίζονται να είναι πλήρεις από υαλοειδές υλικό, ως αποτέλεσμα της πλήρωσής τους από πλούσιο σε πρωτεΐνες υγρό, που αναμιγνύεται με τα υπολείμματα του κυτταροπλάσματος και των λιπιδίων των νεκρωμένων επιθηλιακών κυττάρων. Ο ιός μπορεί επίσης να δράσει στα ουδετερόφιλα και τα λεμφοκύτταρα προκαλώντας μείωση της απαντητικότητάς τους στα χημειοτακτικά

ερεθίσματα και έκπτωση της συνολικής κυτταρικής τους λειτουργίας. Οι βλάβες αυτές, σε συνδυασμό με τη νέκρωση και την απόπτωση του κροσσωτού επιθηλίου καθώς και την παραγωγή παθολογικής βλέννης, ευνοούν την ανάπτυξη δευτεροπαθούς βακτηριακής λοίμωξης. Η πρωτοπαθής πνευμονία αποτελεί για τους ενήλικες ίσως τη σοβαρότερη αλλά και τη λιγότερο συχνή πνευμονική επιπλοκή της γρίπης, ενώ στα μεσοδιαστήματα των πανδημιών ή των μεγάλων επιδημιών, το σύνδρομο είναι σπάνιο. Στα παιδιά αν και είναι λιγότερο συχνή, έχει βαρύτερες κλινικές εκδηλώσεις όταν οι ασθενείς βρίσκονται σε κατάσταση ανοσοκαταστολής, ιδίως όταν αυτή προκαλείται από αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως οι μικροί ασθενείς που υπάγονται στην ομάδα αυτή, εμφανίζουν ιδιαίτερα μακρά περίοδο διασποράς του ιού της γρίπης. Η αρχική κλινική εικόνα των ενηλίκων ταυτίζεται με εκείνη του γριπώδους συνδρόμου, αλλά ακολουθείται από γρήγορη (μέσα σε 24 ώρες) επιδείνωση, με υψηλό πυρετό, βήχα, δύσπνοια και κυάνωση, ως αποτέλεσμα της εγκατάστασης βαριάς υποξυγοναιμίας. Στα παιδιά η κλινική εικόνα είναι παρόμοια αλλά η ρινόρροια και η δύσπνοια εκδηλώνονται κάπως συχνότερα. Σε ορισμένες περιπτώσεις η υποξυγοναιμία προηγείται της ακτινολογικής παρουσίας της πνευμονίας, γεγονός που ενδέχεται να δημιουργήσει διαγνωστική σύγχυση. Η αναπνευστική ανεπάρκεια και το shock αποτελούν τον κανόνα της εξέλιξης του συνδρόμου. Σύμφωνα με δημοσιευμένα στοιχεία, η πρωτοπαθής πνευμονία, η ταχεία εξέλιξή της σε οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και η εγκατάσταση βαριάς αναπνευστικής ανεπάρκειας αποτελούν τη συχνότερη αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ όσων εμφανίζουν προσβολή του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος από το πανδημικό στέλεχος του ιού της γρίπης A(H1N1). Όσοι επιβιώνουν από την προσβολή, ανανήπτουν μετά από 5-16 ημέρες, όμως συχνά παραμένουν υπολειμματικές βλάβες των πνευμόνων. Η θνητότητα υπολογίζεται σε 10-20%, ενώ στα παιδιά είναι μικρότερη (3,1%). Σε αρκετές περιπτώσεις η πρωτοπαθής πνευμονία μπορεί να έχει περιορισμένη έκταση (localized viral pneumonia) και να ακολουθήσει άμεσα την κλασσική γριπώδη συνδρομή. Στις περιπτώσεις αυτές η θνητότητα είναι εξαιρετικά χαμηλή. Κατά την εργαστηριακή διερεύνηση, η χρώση πτυέλων κατά Gram είναι αρνητική, ενώ η καλλιέργειά τους αποκαλύπτει μικρή ανάπτυξη φυσιολογικής μικροβιακής

χλωρίδας. Αντίθετα, η καλλιέργεια των πτυέλων για ιούς, εφ' όσον πραγματοποιηθεί για επιδημιολογικούς λόγους, έχει ως αποτέλεσμα υψηλούς τίτλους του ιού Influenza A.

Η δευτεροπαθής πνευμονία δε διαφέρει κλινικά από τη συνήθη πνευμονία της κοινότητας. Συνηθέστερα προσβάλλει τους ενήλικες που πάσχουν από σοβαρές χρόνιες πνευμονικές, καρδιακές ή μεταβολικές παθήσεις. Συγκριτικά με τους ενήλικες τα παιδιά προσβάλλονται συχνότερα. Τυπικά, η προσβολή επέρχεται μετά από μια περίοδο βελτίωσης του ασθενούς από τη γρίπη που μπορεί να έχει διάρκεια 4-14 ημέρες. Την αρχική φάση βελτίωσης ακολουθεί η επανεμφάνιση του πυρετού, του ρίγους, του βήχα και της παραγωγής πτυέλων ενώ στους πνεύμονες διαπιστώνεται κλινική και ακτινολογική εικόνα πύκνωσης. Η χρώση των πτυέλων κατά Gram αποδεικνύει την παρουσία μικροβίων, η καλλιέργεια θα αποκαλύψει συνηθέστερα *Streptococcus pneumoniae* και *Haemophilus influenzae* και η γενική εξέταση αίματος θα δείξει λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρήνωση. Σε σχέση με τη συνήθη πνευμονία της κοινότητας παρατηρείται αυξημένη συχνότητα προσβολής από *S. aureus* που χαρακτηρίζεται από υψηλή θνητότητα. Είναι γεγονός πως αρκετοί ασθενείς δεν παρουσιάζουν την τυπική διφασική μορφή της νόσου, ιδίως όταν η ανάπτυξη της δευτεροπαθούς πνευμονίας οφείλεται στον *S. aureus* αλλά η μικροβιακή πνευμονία εξελίσσεται κατά συνέχεια της ιογενούς λοίμωξης. Ορισμένες ήπιες μορφές πνευμονίας πιθανολογείται ότι προκαλούνται από το *Mycoplasma pneumoniae*. Η απάντηση της δευτεροπαθούς πνευμονίας στην αντιμικροβιακή αγωγή είναι γενικά ικανοποιητική και κατά συνέπεια η θνητότητα είναι μικρότερη από εκείνη της πρωτοπαθούς, όμως παρά ταύτα αναφέρεται ότι διατηρείται στο επίπεδο του 7% περίπου

. Η ύπαρξη μικτών ιογενών-βακτηριακών πνευμονιών, ενώ από ορισμένους συγγραφείς θεωρείται πιθανή, και μάλιστα αναφέρεται να είναι 3 φορές συχνότερη από την πρωτοπαθή ιογενή πνευμονία, κατ' άλλους, αμφισβητείται ως αυτοτελής οντότητα. Οι υποστηρικτές της ύπαρξης της μικτής πνευμονίας υποστηρίζουν ότι, όπως ο ιός της γρίπης προδιαθέτει στην ανάπτυξη βακτηριακής λοίμωξης, κατά τον αντίστροφο τρόπο η βακτηριακή λοίμωξη ενισχύει την ιογενή βλάβη. Συχνά αναπτύσσονται υπεζωκοτικές

συλλογές, διάσπαρτες περιοχές με πυκνώσεις ενώ δεν είναι σπάνια η δημιουργία κοιλοτήτων. Η θνητότητα υπολογίζεται σε 10% περίπου.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της γρίπης μπορεί να είναι πολύ σοβαρές στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή πάσχουν από αιματολογικές κακοήθειες. Αντίθετα, δεν φαίνεται να αποτελεί ιδιαίτερο πρόβλημα στους ασθενείς με HIV λοίμωξη που λαμβάνουν αντι-ρετροϊκή αγωγή υψηλής αποτελεσματικότητας (HAART). Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση πνευμόνων είναι περισσότερο επιρρεπείς στην ανάπτυξη αναπνευστικών επιπλοκών σε σχέση με τους λήπτες ήπατος ή νεφρών. Η πραγματική αιτία αυτής της διαφοράς δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένη. Εκτός του κινδύνου επιπλοκών που προκύπτει από τη λοίμωξη από τον ιό της γρίπης, οι λήπτες οργάνων εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα διέγερσης της διαδικασίας οξείας απόρριψης η οποία είναι μεγαλύτερη στην πρώιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Όπως είναι αναμενόμενο, οι καρκινοπαθείς εμφανίζουν πολύ υψηλή θνητότητα (11-33%), εξ αιτίας των αναπνευστικών επιπλοκών της γρίπης, χωρίς να υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά στοιχεία σχετικά με τις διαφορές που πιθανά υπάρχουν μεταξύ διαφόρων νεοπλασιών και χημειοθεραπευτικών σχημάτων

. Τα άτομα που πάσχουν από χρόνια πνευμονικά νοσήματα υπόκεινται σε ιδιαίτερο κίνδυνο αναπνευστικών επιπλοκών από τη γρίπη που ενδέχεται να προκαλέσει:

- αύξηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας
- αύξηση της ολικής πνευμονικής αντίστασης.

Υπολογίζεται ότι η γρίπη ευθύνεται για ένα σημαντικό ποσοστό των παροξύνσεων της χρόνιας βρογχίτιδας καθώς φαίνεται να προκαλεί το 16-23% των ιογενών εξάρσεων της νόσου. Σε ποσοστό 25% φαίνεται να υπάρχει μικτή λοίμωξη με μικροβιακούς παράγοντες. Οι ασθματικοί ασθενείς μπορεί να υποστούν κρίση ή, ακόμα χειρότερα, να εμφανίσουν status asthmaticus. Ακόμη και τα άτομα που βρίσκονται σε σταθερή και ελεγχόμενη κατάσταση μπορούν να απορυθμιστούν, οπότε θα απαιτηθεί αναπροσαρμογή της θεραπείας τους. Ιδιαίτερα σοβαρές είναι οι συνέπειες της ασθένειας από τον ιό

της γρίπης για τα παιδιά και τους ενήλικες που πάσχουν από κυστική ίνωση καθώς έχουν αναφερθεί σοβαρές αναπνευστικές επιπλοκές.

B. Επιπλοκές εκτός του αναπνευστικού συστήματος

Αν και μπορεί να αναπτυχθούν επιπλοκές της γρίπης εκτός του αναπνευστικού συστήματος, αυτές είναι σχετικά σπάνιες. Κυριότερα, αναφέρονται:

- μυοσίτιδα και μυοσφαιριναιμία με αύξηση της CPK, κυρίως σε παιδιά.
- καρδιακές επιπλοκές του τύπου της μυοκαρδίτιδας ή περικαρδίτιδας
- σύνδρομο τοξικής καταπληξίας (toxic shock syndrome), πιθανά ως αποτέλεσμα τροποποιητικής επίδρασης του ιού επί των σταφυλοκόκκων που αποικίζουν τον ξενιστή και παράγουν τοξίνη
- αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο ως μια αρχική εκδήλωση πολλαπλής οργανικής ανεπάρκειας
- επιπλοκές από το κεντρικό νευρικό σύστημα με κύριο –αλλά και σπάνιο- εκπρόσωπο το σύνδρομο GuillainBarré. Το σύνδρομο αυτό μπορεί να προκληθεί και από άλλες λοιμώξεις, χωρίς να έχει προσδιορισθεί η ακριβής αιτιολογική του σχέση με τους λοιμογόνους παράγοντες. Ακόμη σπανιότερες είναι οι αναφορές για εγκάρσια μυελίτιδα και εγκεφαλίτιδα. Σύγχυση και σπασμοί με παράλληλα φυσιολογικά ευρήματα από τον απεικονιστικό έλεγχο του εγκεφάλου έχουν αναφερθεί σε παιδιά που προσβλήθηκαν από το πανδημικό στέλεχος της γρίπης H1N188.
- σύνδρομο Reye, που επίσης σχετίζεται και με άλλες ιογενείς λοιμώξεις. Η εγκεφαλοπάθεια που χαρακτηρίζει το σύνδρομο συνοδεύεται με αυξημένα επίπεδα της αμμωνίας του αίματος και απαντάται σχεδόν αποκλειστικά σε παιδιά που λαμβάνουν ασπιρίνη για τον έλεγχο του πυρετού. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι κατά τη διάρκεια της λοίμωξης από τον ιό της γρίπης δεν είναι σπάνια η παροδική ηπατική βλάβη, ως αποτέλεσμα της συστηματικής ανοσιακής απάντησης του ξενιστή.

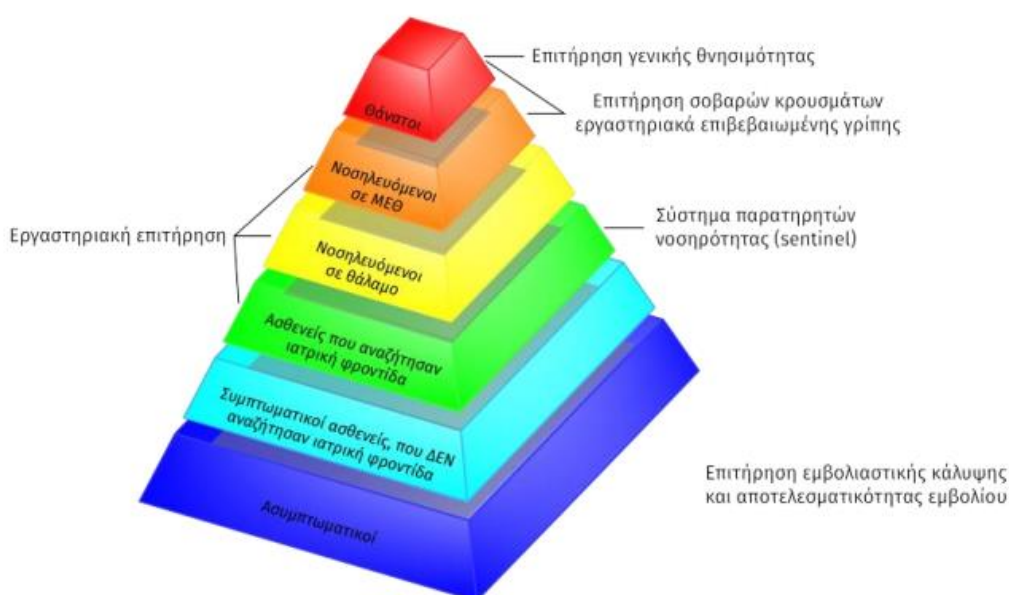
Ασφαλώς, στα χρόνια που μεσολάβησαν από την ιστορική πανδημία του 1918-19 μέχρι την πρόσφατη, η ιατρική επιστήμη έχει πραγματοποιήσει αλματώδη πρόοδο, που είναι φυσικό και αναμενόμενο να απεικονισθεί, μεταξύ των άλλων, και στη μείωση της θνητότητας από τη γρίπη. Οι σχετικά περιορισμένες απώλειες ανθρώπινων ζωών από τον ιό της νέας γρίπης A(H1N1) είναι πιθανό να αντανακλούν κατά μεγάλο μέρος την πρόοδο αυτή. Όμως, η σαφώς πλεονεκτικότερη κατάσταση των υγειονομικών υπηρεσιών σε σχέση με το παρελθόν, δεν είναι ακόμη δυνατό να εξαλείψει ολοκληρωτικά τους σημαντικούς κινδύνους που σχετίζονται με την ασθένεια από τον ιό της γρίπης και τις σοβαρές επιπλοκές που ενδέχεται να τη συνοδεύσουν και άρα, η αποτελεσματική πρόληψη της νόσου εξακολουθεί να αποτελεί τον σημαντικότερο στόχο.

1.5 Επιδημιολογικά στοιχεία

Κάθε χειμώνα στην Ελλάδα, όπως σε όλες τις χώρες, παρατηρείται έξαρση στη δραστηριότητα του ιού της γρίπης. Η αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας που προκαλεί η εποχική γρίπη ποικίλει από χρονιά σε χρονιά, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ιού που κυκλοφορεί και με το βαθμό ανοσίας που έχουν σ' αυτόν οι διάφορες ηλικιακές ομάδες του πληθυσμού. Ο ιός της γρίπης συνεχώς μεταλλάσσεται γενετικά και αντιγονικά από χρονιά σε χρονιά. Αν οι αλλαγές αυτές είναι πολύ μεγάλες, και δεν υπάρχει ανοσία στον πληθυσμό, το νέο αυτό στέλεχος του ιού της γρίπης μπορεί να προκαλέσει πανδημία. Αυτό σημαίνει ότι μεγάλος αριθμός ανθρώπων νοσεί ταυτόχρονα, πολλοί εκ των οποίων βαριά, μια κατάσταση που δημιουργεί έντονα προβλήματα στο σύστημα υγείας και παρακωλύει την κοινωνική και οικονομική δραστηριότητα. Με σκοπό να υπάρχει η τρέχουσα εικόνα για την δραστηριότητα της γρίπης στον ελληνικό πληθυσμό, καθώς και για να υπάρχει ετοιμότητα σε περίπτωση μιας πανδημίας, ο Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ) λειτουργεί συστήματα επιδημιολογικής επιτήρησης της γρίπης. Τα συστήματα αυτά λειτουργούν συμπληρωματικά το ένα με το άλλο, καθώς η γρίπη επηρεάζει τον πληθυσμό με διαφορετικούς τρόπους. Οι

περισσότεροι άνθρωποι που έρχονται σε επαφή με τον ιό της γρίπης δεν εμφανίζουν συμπτώματα, ενώ άλλοι αρρωσταίνουν ελαφρά και μένουν σπίτι ή συνεχίζουν τις καθημερινές τους δραστηριότητες. Από αυτούς που νοσούν, ένα μέρος αναζητά ιατρική βοήθεια, και ενδεχομένως εισάγεται στο νοσοκομείο για νοσηλεία. Από αυτούς τους νοσηλευόμενους ασθενείς κάποιοι καταλήγουν σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), ενώ κάποιοι θα πεθάνουν σαν αποτέλεσμα της γρίπης, συνήθως σε συνδυασμό και με άλλες προϋπάρχουσες καταστάσεις που επιβαρύνουν την υγεία τους. Τα διάφορα συστήματα επιτήρησης της γρίπης στοχεύουν σε διαφορετικά επίπεδα αυτής της “επιδημιολογικής πυραμίδας” (Εικόνα 1).

Εικόνα 1: Η επίδραση της γρίπης στον πληθυσμό και τα συστήματα επιδημιολογικής επιτήρησης του ιού



Κάποια από τα συστήματα (όπως το σύστημα παρατηρητών νοσηρότητας sentinel και η επιτήρηση της γενικής θνησιμότητας) λειτουργούν όλο το χρόνο. Τα περισσότερα όμως, τόσο στη χώρα μας όσο και στις άλλες ευρωπαϊκές χώρες, λειτουργούν από την 40η εβδομάδα (κατά ISO) κάθε έτους μέχρι την 20η εβδομάδα του επόμενου έτους· το διάστημα αυτό είναι γνωστό ως περίοδος επιτήρησης της γρίπης.

Στην Ελλάδα η διαχρονική παρακολούθηση του νοσήματος έχει δείξει ότι η δραστηριότητα της γρίπης συνήθως αρχίζει να αυξάνει κατά τον Ιανουάριο και κορυφώνεται κατά τους μήνες Φεβρουάριο - Μάρτιο. Πρέπει όμως να έχουμε πάντα υπόψη ότι η γρίπη είναι απρόβλεπτη, και ως εκ τούτου τόσο η έναρξη, όσο και η διάρκεια της εποχικής επιδημικής δραστηριότητας μπορεί να διαφέρουν από περίοδο σε περίοδο. Επίσης πρέπει να σημειωθεί ότι η δραστηριότητα της γρίπης δεν μηδενίζεται ποτέ· πέρα από το επιδημικό κύμα τους χειμερινούς μήνες, σποραδικά κρούσματα γρίπης υπάρχουν όλο το χρόνο.

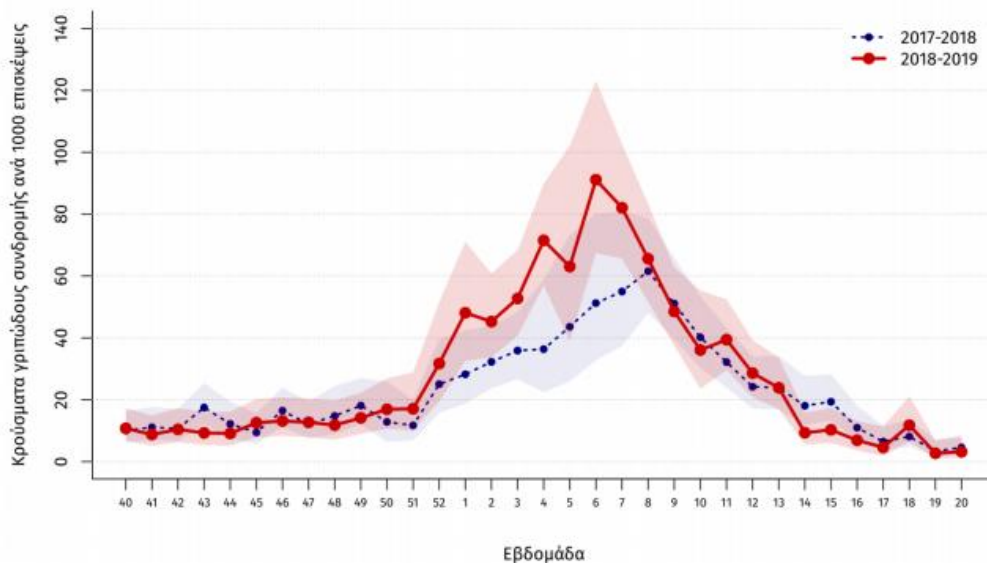
Η ιολογική επιτήρηση έχει εξίσου μεγάλη σημασία με τα συστήματα επιδημιολογικής επιτήρησης της γρίπης. Τα δύο Εθνικά Εργαστήρια Αναφοράς δεν προσδιορίζουν μόνο τους τύπους και υπότυπους των κυκλοφορούντων στελεχών γρίπης, αλλά προβαίνουν και σε περαιτέρω ελέγχους. Συγκεκριμένα 6 εκτελούν γενετικό και αντιγονικό προσδιορισμό του ιού, εκτιμώντας την ομοιότητά του με τα στελέχη του τρέχοντος εμβολίου γρίπης, την ευαισθησία στα αντιιικά φάρμακα, και άλλους παράγοντες που επηρεάζουν την παθογονικότητα του ιού της γρίπης κάθε χρόνο. Επίσης συμμετέχουν στο δίκτυο εργαστηριακής επιτήρησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), και υποβάλλουν προς το Ευρωπαϊκό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC) και το ευρωπαϊκό εργαστήριο αναφοράς (WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο – WHOCC) επιλεγμένα δείγματα για περαιτέρω μελέτη. Με βάση τα στοιχεία που συλλέγονται από το δίκτυο, το Φεβρουάριο κάθε χρόνου (για το βόρειο ημισφαίριο) ο ΠΟΥ συστήνει προς τις φαρμακοβιομηχανίες τη σύνθεση του εμβολίου εποχικής γρίπης της επόμενης χρονιάς.

1.5.1 Επιδημιολογικά στοιχεία την περίοδο 2018-2019 στην Ελλάδα

Στο Διάγραμμα 1 απεικονίζεται ο αριθμός περιστατικών γριπώδους συνδρομής (ILI) ανά 1.000 επισκέψεις για κάθε εβδομάδα της φετινής περιόδου επιτήρησης 2018-2019, όπως προέκυψε από την ανάλυση των δεδομένων του συστήματος παρατηρητών νοσηρότητας.

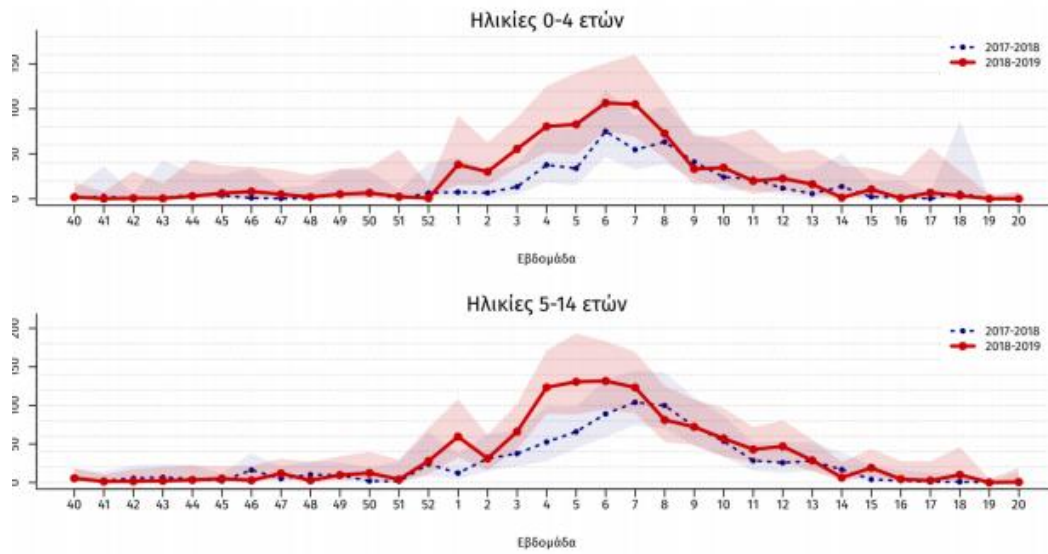
Η δραστηριότητα της γρίπης άρχισε σταδιακά να αυξάνει από την εβδομάδα 52/2018 (24–30 Δεκεμβρίου 2018), με κορύφωση την εβδομάδα 6/2019 (4–10 Φεβρουαρίου 2019) και στη συνέχεια βαθμιαία πτώση μέχρι τη λήξη της περιόδου επιτήρησης. Χρονικά η έναρξη, κορύφωση και ύφεση του επιδημικού κύματος της γρίπης ήταν εντός του συνηθισμένου πλαισίου όπως αυτό έχει καταγραφεί τα προηγούμενα χρόνια.

Διάγραμμα 1: Εκτίμηση αριθμού κρουσμάτων γριπώδους συνδρομής ανά 1.000 επισκέψεις κατά εβδομάδα. Σύνολο χώρας, περίοδοι γρίπης: 2017-2018, 2018-2019.



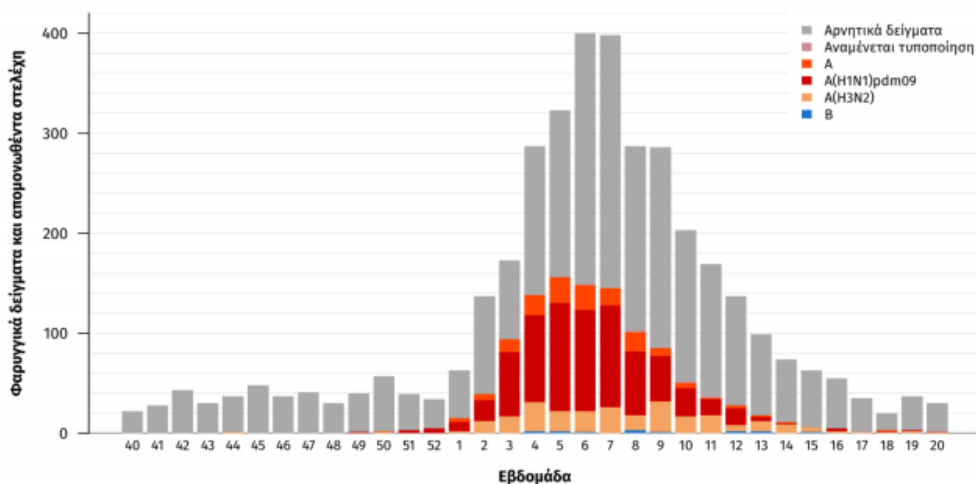
Συγκεκριμένα, όσον αφορά στον παιδιατρικό πληθυσμό, στο διάγραμμα 2 παρατηρούμε την εκτίμηση του αριθμού των κρουσμάτων ανά ηλικιακή ομάδα.

Διάγραμμα 2: Εκτίμηση αριθμού κρουσμάτων γριπώδους συνδρομής ανά 1.000 επισκέψεις, κατά εβδομάδα, ανά ηλικιακή ομάδα. Σύνολο χώρας, περίοδοι γρίπης: 2017-2018, 2018-2019.



Από την εβδομάδα 40/2018 έως και την εβδομάδα 20/2019 ελέγχθηκαν συνολικά 3.756 κλινικά δείγματα, όλα από νοσοκομεία. Τα 1.101 (29,2%) εξ αυτών ήταν θετικά για ιούς γρίπης και ειδικότερα τα 1.087 (98,7%) ήταν τύπου A και τα 14 (1,3%) τύπου B. Τα 927 στελέχη τύπου A υποτυποποιήθηκαν και από αυτά τα 246 (26,5%) ανήκαν στον υπότυπο A(H3N2) και τα 681 (73,5%) στον υπότυπο A(H1N1)rdm09. Κατά συνέπεια, επικρατών υπότυπος ήταν ο A(H1N1)rdm09 αλλά με μικρότερη παρουσία και του υπότυπου A(H3N2). (Διάγραμμα 3)

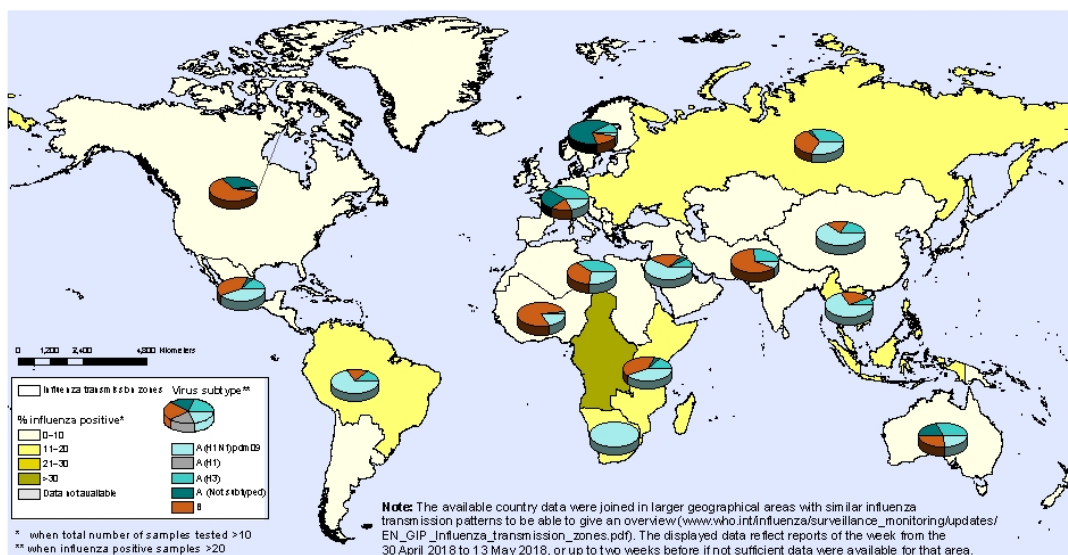
Διάγραμμα 3: Συνολικός αριθμός φαργγικών δειγμάτων και απομονωθέντων στελεχών ιού γρίπης στα Εργαστήρια Αναφοράς Γρίπης. Σύνολο χώρας, περίοδος γρίπης 2018 - 2019.



Στην Ελλάδα καταγράφηκαν 388 σοβαρά κρούσματα εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης, εκ των οποίων τα 374 νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ. Από αυτά 98,9% οφείλονταν στον ιό γρίπης τύπου Α, και τα 1,1% στον ιό γρίπης τύπου Β. Υποτυποποιήθηκαν τα στελέχη τύπου Α που απομονώθηκαν από τα ανωτέρω κρούσματα, και εξ αυτών 17,1% ανήκαν στον υπότυπο Α(H3N2) και 82,9% στον υπότυπο Α(H1N1)rdm09. Μόνο το 15% είχε εμβολιαστεί έναντι του ιού, ενώ το 76,7% ανήκε σε ομάδες υψηλού κινδύνου.

Καταγράφηκαν 154 θάνατοι από εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη, εκ των οποίων οι 140 αφορούσαν σε κρούσματα που χρειάστηκαν νοσηλεία στη ΜΕΘ. Από αυτά τα άτομα μόνο το 19,4% ήταν εμβολιασμένοι ασθενείς, ενώ το 87% ανήκαν σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Στο 98,7% των κρουσμάτων απομονώθηκε ιός γρίπης τύπου Α, και σε μόνο 1,3% ο ιός γρίπης τύπου Β. Υποτυποποιήθηκαν τα 126 από τα στελέχη γρίπης 17 τύπου Α που απομονώθηκαν από τα προαναφερθέντα κρούσματα, και εξ αυτών 16,7% ανήκαν στον υπότυπο Α(H3N2) και 83,3% στον υπότυπο Α(H1N1).

1.5.2 Επιδημιολογικά στοιχεία 2018-2019 σε παγκόσμια κλίμακα



Εικόνα: Επιδημιολογικά στοιχεία την περίοδο 2018-2019 σε παγκόσμια κλίμακα σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας (WHO)

Από έρευνα που διενεργήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτίες από το ίδιο σύστημα παρακολούθησης ασθενών, παρατηρήθηκε πως το κύριο στέλεχος του ιού

για την περίοδο 2018-2019 ήταν ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που νόσησαν ήταν ασθενής μέσης ηλικιακής ομάδας και παιδιά.

Age

Age	Number	% Total
6 months-8 years	2428	24
9-17 years	1261	13
18-49 years	3256	33
50-64 years	1766	18
65+ years	1301	13

Virus Type	Number	% Total
Influenza A	2699	98
H3N2	1350	48
H1N1pdm09	1325	48
Not subtyped	32	1
Influenza B	64	2
B Yamagata	22	1
B Victoria	41	1
Lineage not determined	1	<1

Παρατηρούμε λοιπόν πως για τη χρονική περίοδο 2018-2019 επικράτησε ο ιός της γρίπης τύπου A με κύριους εκπροσώπους τους υπότυπους H3N2 και H1N1, εύρημα που δεν απέχει πολύ από τα ελληνικά δεδομένα για την ίδια χρονιά.

1.6 Εργαστηριακή Διάγνωση

Είναι γνωστό ότι δεν υπάρχει η ιδανική εξέταση για τη διάγνωση του Ιού της γρίπης. Υπάρχουν εξετάσεις που διαφέρουν ως προς την ευαισθησία και την ειδικότητα, την ταχύτητα των αποτελεσμάτων και την ικανότητα ταυτοποίησης των διαφόρων υποτύπων του Ιού της γρίπης. Οι διαγνωστικές εξετάσεις είναι η καλλιέργεια, η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR), η ανίχνευση του αντιγόνου (ταχεία δοκιμασία) και η ανίχνευση των αντισωμάτων. Η επιλογή της καταλληλότερης εξέτασης για τη διάγνωση της γρίπης εξαρτάται από την ύπαρξη ενδημικού στελέχους στην περιοχή, την ηλικία του ασθενούς, αν ανήκει σε ομάδες υψηλού κινδύνου, αν είναι νοσηλευόμενος ή όχι. Επίσης σημαντικό ρόλο διαδραματίζει το είδος του δείγματος και ο τρόπος συλλογής, μεταφοράς και συντήρησης του. Την περίοδο 2009-2010 παρουσιάστηκε ένα επιδημικό στέλεχος γρίπης H1N1 για την ακριβή διάγνωση του οποίου έγιναν πολλές προσπάθειες δημιουργίας ειδικών και ευαίσθητων εργαστηριακών εξετάσεων. Για το συγκεκριμένο στέλεχος αναπτύχθηκε μια εξέταση PCR που θεωρείται εξέταση αναφοράς για τη διάγνωση του H1N1/2009. Η χρήση αυτής της εξέτασης πλαισιώνεται και με τις υπόλοιπες μεθόδους οι οποίες έχουν και αυτές θέση στην εργαστηριακή διάγνωση της γρίπης.

1.6.1 Λήψη και μεταφορά του δείγματος

A. Σε ασθενή

Η διάγνωση της πανδημίας από τον Ιό της γρίπης γίνεται σε δείγματα που προέρχονται από το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Η λήψη του δείγματος πρέπει να γίνεται το συντομότερο δυνατόν από την έναρξη των συμπτωμάτων. Κατάλληλα δείγματα είναι α) το ρινοφαρυγγικό επίχρισμα, β) ρινικό επίχρισμα ή ρινική έκπλυση και υλικό ρινικής αναρρόφησης, γ) υλικό ενδοτραχειακής αναρρόφησης σε διασωληνωμένους ασθενείς, δ) βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) και ε) συνδυασμός ρινοφαρυγγικού ή ρινικού επιχρίσματος με στοματοφαρυγγικό επίχρισμα. Στην παρούσα φάση δεν έχει διευκρινιστεί αν υπερέχει σε αποτελεσματικότητα κάποιο συγκεκριμένο δείγμα. Πλεονέκτημα για την ασφάλεια του προσωπικού αποτελεί η λήψη από τον ρινοφάρυγγα γιατί ο ασθενής μπορεί να έχει καλυμμένο το στόμα κατά τη λήψη του δείγματος. Η σωστή τεχνική λήψης του δείγματος είναι αυτή που αυξάνει τη διαγνωστική αξία των εξετάσεων. Το ρινοφαρυγγικό επίχρισμα λαμβάνεται με στυλεό σε επαφή με τον οπίσθιο ρινοφάρυγγα και αφού περιστρέψουμε το στυλεό μερικές φορές. Με παρόμοιο τρόπο λαμβάνεται και το στοματοφαρυγγικό επίχρισμα σε επαφή με το οπίσθιο τοίχωμα του φάρυγγα. Τα επιχρίσματα πρέπει να συλλέγονται με στυλεό που έχει άξονα από αλουμίνιο ή πλαστικό και άκρο από συνθετικό υλικό (π.χ. πολυεστέρα ή Dacron). Οι βαμβακοφόροι στυλεοί με ξύλινο άξονα δεν συστήνονται για τη λήψη του επιχρίσματος ενώ οι στυλεοί από αλγινικό

ασβέστιο είναι ακατάλληλοι. Ο στυλεός τοποθετείται σε αποστειρωμένο φιαλίδιο που περιέχει 1-3 ml ειδικού υλικού μεταφοράς (VTM) εμπλουτισμένου με αντιβιοτικά ανασταλτικά του πολλαπλασιασμού βακτηρίων και μυκήτων. Το δείγμα που έχει συλλεχθεί τοποθετείται σε υγρό πάγο ή στο ψυγείο (4°C) και μεταφέρεται το συντομότερο δυνατόν στο εργαστήριο αναφοράς. Τα δείγματα πρέπει να εξετάζονται εντός 24 ωρών από τη λήψη τους. Η φύλαξη τους στους 4°C γίνεται για τις πρώτες 72 ώρες. Αν είναι απαραίτητη η φύλαξη τους για περισσότερες από 72 ώρες τότε φυλάσσονται στους -70°C. Η φύλαξη τους σε υψηλότερη θερμοκρασία (όπως στους -20°C) μειώνει την ευαισθησία της μεθόδου ανίχνευσης

B. Σε νεκροτομικό υλικό

Σε ασθενείς που απεβίωσαν και πιθανολογείται ως αιτία θανάτου η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης πρέπει να γίνεται διερεύνηση σε νεκροτομικό υλικό. Στις περιπτώσεις αυτές χρειάζεται εκτεταμένη λήψη υλικού τόσο από το ανώτερο όσο και από το κατώτερο αναπνευστικό γιατί το αντιγονικό και γενετικό υλικό του ιού μπορεί να εντοπίζεται σε ορισμένα σημεία του αναπνευστικού συστήματος. Η διερεύνηση πραγματοποιείται με μεθόδους μοριακής βιολογίας (PCR), καλλιέργεια και ανοσοϊστοχημικές χρώσεις. Τα δείγματα λαμβάνονται από την τραχεία (εγγύς και άπω), από τις πύλες του πνεύμονα μαζί με τμήματα από τους κύριους και υποτμηματικούς βρόγχους. Επίσης λαμβάνονται αντιπροσωπευτικά δείγματα από το παρέγχυμα και των δύο πνευμόνων. Σε ασθενείς με πιθανολογούμενη ιογενή μυοκαρδίτιδα, εγκεφαλίτιδα, ραβδομύωση ή συμπτώματα από το γαστρεντερικό, δείγματα λαμβάνονται αντίστοιχα από τις δύο κοιλίες της καρδιάς, τον εγκεφαλικό φλοιό, τα βασικά γάγγλια, το μυελό, την παρεγκεφαλίδα, σκελετικούς μύες και το γαστρεντερικό. Οι ιστοί φυλάσσονται με τρεις τρόπους: α) μέσα σε διάλυμα φορμαλδεΰδης 10%, β) σε ξηρό πάγο και γ) σε κύβους παραφίνης.

1.6.2 Διαγνωστικές εξετάσεις

A. Πραγματικού χρόνου-Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)

Η μέθοδος rRT-PCR έχει την υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα και για το λόγο αυτό αποτελεί μέθοδο αναφοράς. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι γίνεται μόνο σε εξειδικευμένα εργαστήρια με αποτέλεσμα την καθυστέρηση των αποτελεσμάτων σε αρκετές περιπτώσεις. Η εξέταση γίνεται σε κλειστό σύστημα με αποτέλεσμα να μειώνονται οι πιθανότητες επιμόλυνσης και κατά συνέπεια ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων στη φάση του πολλαπλασιασμού του γενετικού υλικού του ιού. Στο πρώτο βήμα η ανάστροφη μεταγραφάση μετατρέπει την RNA αλληλουχία του ιού σε cDNA. Με τη χρήση δύο διαφορετικών ζευγών εκκινητών (primers) σύμφωνα με το πρωτόκολλο του CDC, swHnfA και swH1 και της πολυμεράσης γίνεται ο πολλαπλασιασμός των

ειδικών αλληλουχιών του συγκεκριμένου ιού σε κάθε κύκλο. Επίσης σε κάθε κύκλο πολλαπλασιάζονται μαζί με τους εκκινητές και ολιγονουκλεοτίδια χρωστικής. Όταν η πολυμεράση πλησιάζει τα ολιγονουκλεοτίδια χρωστικής με το 5'-3' άκρο της δρα ως εξωνουκλεάση με αποτέλεσμα να ελευθερώνεται τμήμα του ολιγονουκλεοτιδίου χρωστικής το οποίο φθορίζει. Η εγκυρότητα της μεθόδου εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες όπως η έγκαιρη και σωστή λήψη του δείγματος καθώς και η γρήγορη μεταφορά του. Παρατηρήθηκε ότι σε ορισμένους ασθενείς με βαριά κλινική εικόνα λοίμωξης από H1N1/09 τα δείγματα από το ανώτερο αναπνευστικό ήταν αρνητικά ενώ τα δείγματα από βρογχικές εκκρίσεις βρέθηκαν θετικά. Αυτό αποδόθηκε στην παρατεταμένη απόπτωση του ιού στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με κορτικοστεροειδή κατά την περίοδο της λοίμωξης παρατηρήθηκε παρατεταμένη ανίχνευση του ιού σε δείγματα από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα. Ο μέσος χρόνος ανίχνευσης του ιού με rRT-PCR από δείγματα του ανώτερου αναπνευστικού σε πολυκεντρική μελέτη που έγινε στην Κίνα είναι 6 ημέρες (εύρος από 1-17 ημέρες).

B. Καλλιέργεια

Η εργαστηριακή διάγνωση με καλλιέργεια γίνεται σε ορισμένα εργαστήρια αναφοράς. Υπάρχουν δύο ειδών καλλιέργειες, αυτές των γονιμοποιημένων αυγών όρνιθας (ECE) και οι κυτταροκαλλιέργειες σε νεφρικά κύτταρα πιθήκων (MDCK). Η καλλιέργεια σε ECE φαίνεται να υπερέχει διαγνωστικά. Η καλλιέργεια είναι μία χρονοβόρος μέθοδος: κατά μέσο όρο οι απαντήσεις δίνονται μεταξύ της 2ης και 5ης ημέρας από τον εμβολιασμό και ολοκληρώνονται σε 14 ημέρες. Επίσης για την πλήρη ταυτοποίηση του ιού χρειάζονται συμπληρωματικά μέθοδοι PCR ή ανοσοφθορισμού. Η καλλιέργεια του ιού χρησιμοποιείται περισσότερο στην παρασκευή των εμβολίων παρά στην κλινική διάγνωση

Γ. Ανίχνευση αντιγόνου (ταχεία δοκιμασία)

Όλες οι εξετάσεις ταχείας διάγνωσης (RIDTs) βασίζονται στην ανίχνευση διάφορων νουκλεοπρωτεϊνικών αντιγόνων του ιού της γρίπης με ειδικά σημασμένα αντισώματα. Η σύνδεση αυτή παράγει ένα οπτικό σήμα. Εξαίρεση αποτελεί μόνο ένα RIDT που ανιχνεύει την ενζυμική δραστηριότητα της νευραμινιδάσης. Τα περισσότερα εμπορικά διαθέσιμα RIDTs δίνουν αποτελέσματα εντός 30 λεπτών. Η γρήγορη απάντηση που παρέχουν οι δοκιμασίες αυτές αποτελούν το σημαντικότερο πλεονέκτημά τους στην κλινική πράξη. Παρόλα αυτά υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί στα εμπορικά τεστ τα οποία α) μπορούν να ανιχνεύσουν και να διαχωρίσουν τη γρίπη Α και Β, β) μπορούν να ανιχνεύσουν τη γρίπη Α και Β χωρίς να μπορούν να κάνουν το διαχωρισμό ή γ) ανιχνεύουν μόνο τη γρίπη Α. Κανένα από τα RIDTs που έχουν άδεια από τον FDA δεν μπορεί να διαχωρίσει τους υποτύπους της γρίπης Α (π.χ. εποχική γρίπη H3N2 έναντι H1N1/09). Επίσης κανένα από τα

RIDTs δεν μπορεί να δώσει πληροφορίες για ευαισθησία σε αντι-ιικά φάρμακα. Η ευαισθησία των RIDTs στην ανίχνευση της γρίπης κυμαίνεται από 10% έως 70%. Η ευαισθησία αυξάνεται σε δείγματα που προέρχονται από παιδιά. Τέλος, η ευαισθησία των μεθόδων αυτών είναι μικρότερη για την διάγνωση της γρίπης Β συγκριτικά με τη γρίπη Α. Παρά τη χαμηλή ευαισθησία των μεθόδων αυτών η ειδικότητά τους είναι >95%. Στην ίδια κατηγορία ανίχνευσης του αντιγόνου ανήκουν και οι μέθοδοι με άμεσο και έμμεσο ανοσοφθορισμό (DFA και IFA). Πρόκειται για εξετάσεις που πραγματοποιούνται σε εργαστήρια με εξειδικευμένο εξοπλισμό (φθορίζον μικροσκόπιο) και ολοκληρώνονται σε 2-4 ώρες. Στηρίζονται στη χρήση σημασμένων μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι νουκλεοπρωτεϊνικών αντιγόνων. Η ευαισθησία διαφέρει σε μεγάλο βαθμό (45-93%) από μέθοδο σε μέθοδο αλλά η ειδικότητα είναι υψηλή (96%).

Δ. Έλεγχος αντισωμάτων

Ο έλεγχος των αντισωμάτων γίνεται με ανοσοενζυμικές μεθόδους (ELISA) και μπορεί να ξεχωρίσει τη γρίπη Α από τη γρίπη Β αλλά δεν έχει την ικανότητα να ξεχωρίσει τους υπότυπους της γρίπης Α. Τελευταία έχουν παρασκευασθεί ειδικά πεπτιδία που μπορούν με σχετική ακρίβεια να ανιχνεύσουν ειδικά αντισώματα έναντι του ιού της γρίπης H1N1. Ο ορολογικός έλεγχος πρέπει να επαναληφθεί 2-4 βδομάδες μετά την πρώτη εξέταση. Ο τετραπλασιασμός του τίτλου των IgG αντισωμάτων όσο και η ύπαρξη IgM αντισωμάτων είναι ενδεικτικά λοίμωξης. Έχει την ικανότητα να ανιχνεύσει και λοίμωξη με αρνητική καλλιέργεια. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι >90%. Η συγκεκριμένη εξέταση χρησιμοποιείται κυρίως για επιδημιολογικές μελέτες.

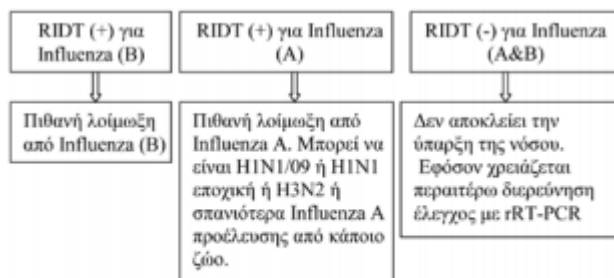
Πίνακας 2 Σύγκριση διαγνωστικών εξετάσεων

Influenza			Απαιτούμενος Χρόνος Διαδικασίας
Διαγνωστικά τεστ	Μέθοδος	Διαθεσιμότητα	
Ανίχνευση αντιγόνου με ταχεία δοκιμασία (RIDT)	Ανίχνευση αντιγόνου	Ευρεία	15-30 λεπτά
Ανίχνευση αντιγόνου με άμεσο ανοσοφθορισμό (DFA)	Ανίχνευση αντιγόνου	Ευρεία	2 – 4 ώρες
Καλλιέργεια ³	Απομόνωση ιού	Περιορισμένη	2 -14 ημέρες
Αντίστροφη μεταγραφάση-αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (rRT-PCR)	Ανίχνευση RNA	Περιορισμένη	24-48 ώρες

1.6.3 Επιλογή των εργαστηριακών εξετάσεων

Η εργαστηριακή επιβεβαίωση δεν είναι απαραίτητη σε περιόδους που η παρουσία της γρίπης έχει τεκμηριωθεί για μια γεωγραφική περιοχή, στους ασθενείς που δεν ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου και εμφανίζουν λοίμωξη χωρίς επιπλοκές. Σε περιπτώσεις που χρειάζεται να γίνει διερεύνηση της λοίμωξης όπως π.χ. σε ασθενείς υψηλού κινδύνου ή για έλεγχο και περιορισμό της νόσου ο γιατρός θα πρέπει να σκεφτεί α) την ευαισθησία των μεθόδων, β) πόσες ημέρες έχουν περάσει από την έναρξη της λοίμωξης και γ) τις επιδημιολογικές μελέτες της περιοχής για την ύπαρξη άλλων ιογενών λοιμώξεων.

Σε ασθενείς που δεν νοσηλεύονται με δεδομένο ότι οι μέθοδοι RIDTs και DFA έχουν μικρότερη ευαισθησία από την rRT-PCR ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει την λοίμωξη. Αντίθετα ένα θετικό αποτέλεσμα είναι αξιολογήσιμο λόγω της μεγάλης ειδικότητας των μεθόδων αυτών. Παρόλα αυτά, η ειδικότητα των μεθόδων RIDTs είναι μειωμένη σε περιόδους χαμηλής δραστηριότητας της νόσου, δηλαδή στην έναρξη της εποχής της γρίπης. Αυτά τα διαγνωστικά τεστ δεν έχουν την ικανότητα να διαχωρίσουν υποτύπους της γρίπης A αλλά σε περίοδο πανδημίας που είναι γνωστό το στέλεχος που επικρατεί η ταυτοποίηση των υποτύπων δεν είναι απαραίτητη. Παρόλα αυτά, αν η πλήρης ταυτοποίηση του ιού κρίνεται απαραίτητη (π.χ. έγκυες γυναίκες, ανοσοκατασταλαμένοι και άλλα άτομα υψηλού κινδύνου), θα πρέπει να γίνει μοριακή διάγνωση με τη μέθοδο rRT-PCR (Σχέδιο 1). Σε ασθενείς με βαριά λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού και αρνητική εξέταση δείγματος ανώτερου αναπνευστικού με rRT-PCR, θα πρέπει να εξετάζονται και δείγματα από το κατώτερο αναπνευστικό. Επίσης επί αρνητικού ελέγχου με rRT-PCR πρέπει να γίνεται και έλεγχος αντισωμάτων για γρίπη A λαμβάνοντας δύο δείγματα, ένα κατά την είσοδο στο νοσοκομείο και ένα μετά από 3 εβδομάδες. Αυτό θα βοηθήσει στην επιδημιολογική καταγραφή του περιστατικού δεδομένου ότι υπάρχουν αρκετά περιστατικά που όταν μεταφέρονται στο νοσοκομείο έχουν περάσει αρκετές ημέρες από την έναρξη της νόσου και οι άμεσες διαγνωστικές μέθοδοι, συμπεριλαμβανόμενων των μοριακών μεθόδων, είναι αρνητικές.



Σχέδιο 1. Αξιολόγηση των γρήγορων διαγνωστικών εξετάσεων.

1.7 Θεραπεία

Σύμφωνα με τις πρόσφατες (2018) κατευθυντήριες οδηγίες της Infectious Diseases Society of America (IDSA), έναρξη θεραπείας, εντός 48ώρου από την έναρξη των συμπτωμάτων, συνιστάται σε ενήλικες και παιδιά που πληρούν τα παρακάτω κριτήρια:

1) Εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη ή λοίμωξη για την οποία υπάρχει ισχυρή υποψία ότι είναι γρίπη, σε ασθενή υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη επιπλοκών. Το όφελος της θεραπείας έχει κατά βάση εκτιμηθεί σε ενήλικες ασθενείς, χωρίς υποκείμενα νοσήματα, όπου η θεραπεία χορηγήθηκε εντός 48ώρου από την έναρξη των συμπτωμάτων. Τα δεδομένα που υπάρχουν για ασθενείς που η έναρξη της θεραπείας καθυστέρησε πάνω από 48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, είναι λίγα. Επίσης, ο αριθμός των ασθενών με υποκείμενες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη επιπλοκών από τη γρίπη, που συμπεριελήφθησαν στις κλινικές μελέτες, ήταν σχετικά μικρός. Η απόφαση για έναρξη θεραπείας είναι ανεξάρτητη α) από το αν ο ασθενής έχει εμβολιασθεί ή όχι και β) από τη βαρύτητα της νόσου.

2) Ασθενείς που χρήζουν εισαγωγής στο νοσοκομείο λόγω εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης ή λόγω λοίμωξης για την οποία υπάρχει ισχυρή υποψία ότι είναι γρίπη, ανεξάρτητα από τα υποκείμενα νοσήματα ή το ιστορικό εμβολιασμού, εάν η θεραπεία τους μπορεί να αρχίσει εντός 48ώρου από την έναρξη των συμπτωμάτων. Ακόμη και ασθενείς που χρήζουν εισαγωγής στο νοσοκομείο, λόγω εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης, η οποία επιβεβαιώθηκε από δείγμα που ελήφθη >48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση θεραπευτικής αγωγής. Θα μπορούσε, επίσης, να χορηγηθεί θεραπεία τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά που πληρούν τα παρακάτω κριτήρια:

1. Εξωτερικοί ασθενείς υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη επιπλοκών, των οποίων η νόσος δεν βελτιώνεται, οι οποίοι έχουν θετικό εργαστηριακό αποτέλεσμα για γρίπη από ένα δείγμα που ελήφθη >48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.

2. Εξωτερικοί ασθενείς με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη ή λοίμωξη για την οποία υπάρχει ισχυρή υποψία ότι είναι γρίπη, που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου για επιπλοκές της γρίπης, των οποίων τα συμπτώματα έχουν αρχίσει 48 ώρες από τη προσέλευση τους στο γιατρό και έχουν εμμένουσα, μετρίου βαρύτητας έως και σοβαρή νόσο, μπορεί επίσης να ωφεληθούν από τη χορήγηση θεραπευτικής αγωγής. Εν τούτοις, η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει εκτιμηθεί με προοπτικές μελέτες

1.7.1 Ασθενείς υψηλού κινδύνου

Στην κατηγορία των ασθενών υψηλού κινδύνου ανήκουν οι παρακάτω:

- Άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω
- Παιδιά (ηλικίας άνω των 6 μηνών) και ενήλικες που πάσχουν από διάφορα νοσήματα ή παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα σοβαρής νόσησης από τη γρίπη και εμφάνισης επιπλοκών (άσθμα, χρόνιες πνευμονοπάθειες, καρδιαγγειακά νοσήματα, σακχαρώδης διαβήτης και άλλα μεταβολικά νοσήματα, κληρονομική ή επίκτητη ανοσοκαταστολή, χρόνια νεφροπάθεια, δρεπανοκυτταρική νόσο και άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες, μεταμόσχευση οργάνων, νευρομυϊκά νοσήματα, παιδιά που λαμβάνουν μακροχρόνια ασπιρίνη, κλπ) •
- Έγκυες γυναίκες (ανεξαρτήτως ηλικίας κύησης), λεχιάδες και θηλάζουσες •
- Παχύσαρκα άτομα (με Δείκτη Μάζας Σώματος >40 kg/m²)
- Άτομα που βρίσκονται σε στενή επαφή με παιδιά μικρότερα των 6 μηνών- επίσης όσοι φροντίζουν άτομα (παιδιά ή ενήλικες) με υποκείμενο νόσημα τα οποία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών από τη γρίπη
- Κλειστοί πληθυσμοί (τρόφιμοι και προσωπικό ιδρυμάτων, στρατιώτες, εσωτερικοί σπουδαστές σχολών – π.χ. αστυνομικών, στρατιωτικών και άλλων σχολών – κλπ)
- Επαγγελματίες όπως κτηνίατροι, πτηνοτρόφοι, χοιροτρόφοι και άτομα που έρχονται σε συστηματική επαφή με πουλερικά 7
- Εργαζόμενοι σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας (ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και άλλοι εργαζόμενοι)

1.7.2 Ενδεικνυόμενα φάρμακα για θεραπεία και χημειοπροφύλαξη έναντι της γρίπης

Υπάρχουν δύο κύριες κατηγορίες αντιικών φαρμάκων.

- Οι αναστολείς της νευραμινιδάσης (μιας βασικής πρωτεΐνης του ιού της γρίπης), κυρίως η ζαναμιβίρη και η οσελταμιβίρη, που είναι δραστικοί έναντι και των δύο τύπων ιού γρίπης Α και Β.
- Τα παλαιότερα φάρμακα, αμανταδίνη και ριμανταδίνη, που είναι όμως δραστικά έναντι μόνο του ιού της γρίπης τύπου Α. Πολλά στελέχη ιού γρίπης, περιλαμβανομένου του ιού γρίπης Α(H1N1), έχουν αναπτύξει αντοχή σε αυτά τα δύο φάρμακα. Για αυτό το λόγο, η αμανταδίνη και η ριμανταδίνη δε χρησιμοποιούνται, εκτός επιλεγμένων περιπτώσεων, ούτε για την προφύλαξη ούτε για τη θεραπεία της γρίπης.

Οι δοσολογίες των φαρμάκων φαίνονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3: Δοσολογία χορήγησης θεραπευτικής δόσης οσελταμιβίρης ανάλογα με το βάρος σώματος

Βάρος σώματος*	Συνιστώμενη δόση για 5 ημέρες
3 kg	9 mg δύο φορές ημερησίως
4 kg	12 mg δύο φορές ημερησίως
5 kg	15 mg δύο φορές ημερησίως
6 kg	18 mg δύο φορές ημερησίως
7 kg	21 mg δύο φορές ημερησίως
8 kg	24 mg δύο φορές ημερησίως
9 kg	27 mg δύο φορές ημερησίως
10 kg	30 mg δύο φορές ημερησίως

Βάρος Σώματος	Συνιστώμενη δόση για 5 ημέρες
10 kg έως 15 kg	30 mg δύο φορές ημερησίως
> 15 kg έως 23 kg	45 mg δύο φορές ημερησίως
> 23 kg έως 40 kg	60 mg δύο φορές ημερησίως
> 40 kg	75 mg δύο φορές ημερησίως

Η χημειοπροφύλαξη με οσελταμιβίρη δίνεται με 1 φορά την ημέρα με όμοιες δοσολογίες, όπως αναφέρονται στον παραπάνω πίνακα.

Η ζαναμιβίρη χορηγείται με εισπνοή μέσω του κατάλληλου Diskhaler που χορηγείται με το φάρμακο. Βρίσκεται υπό μορφή ξηράς κόνεως και δεν πρέπει να χορηγείται με nebulizers, αναπνευστήρες ή άλλες συσκευές χορήγησης αερολύματος. Δεν συνιστάται σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστικά νοσήματα, όπως άσθμα ή ΧΑΠ λόγω πιθανής πρόκλησης βρογχόσπασμου. Η δοσολογία φαίνεται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4 Δοσολογία χορήγησης θεραπευτικής δόσης Zanamivir

Ενήλικες		
	10 mg (2 εισπνοές των 5mg) x 2	10 mg (2 εισπνοές των 5mg) x 1
Παιδιά (≥7 ετών για θεραπεία, ≥5 ετών για χημειοπροφύλαξη)		
	10 mg (2 εισπνοές των 5mg) x 2	10 mg (2 εισπνοές των 5mg) x 1

1.8 Αντι-ιική χημειοπροφύλαξη

1.8.1 Ποίοι πρέπει να λάβουν αντι-ιική χημειοπροφύλαξη

Το πιο σημαντικό όπλο για την προφύλαξη από γρίπη αποτελεί ο εμβολιασμός. Η αντι-ιική χημειοπροφύλαξη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο του εμβολιασμού. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Infectious Diseases Society of America (IDSA) τα αντι-ιικά φάρμακα δεν πρέπει να χορηγούνται ως αγωγή ρουτίνας. Ωστόσο, η χορήγηση χημειοπροφύλαξης μπορεί να χρησιμοποιηθεί στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Σε ενήλικους και παιδιά >3 μηνών, που θεωρούνται άτομα αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη επιπλοκών γρίπης, στους οποίους ο εμβολιασμός αντενδείκνυται, δεν είναι διαθέσιμος ή δεν αναμένεται να προκαλέσει επαρκή ανοσολογική απάντηση (π.χ. σοβαρά ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς).
- Αντι-ιική χημειοπροφύλαξη (σε συνδυασμό με εμβολιασμό) πρέπει να χορηγηθεί σε ενήλικους και παιδιά >3 μηνών, που θεωρούνται άτομα αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη επιπλοκών γρίπης και δεν έχουν εισέτι εμβολιασθεί τη στιγμή που ανιχνεύεται γρίπη στην κοινότητα.
- Αντι-ιική χημειοπροφύλαξη μπορεί να χορηγηθεί σε μη εμβολιασμένους ενήλικους, περιλαμβανομένων των επαγγελματιών υγείας και σε παιδιά >3 μηνών που βρίσκονται σε στενή επαφή με άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο επιπλοκών γρίπης, σε περίοδο που ανιχνεύεται γρίπη στην κοινότητα.
- Αντι-ιική χημειοπροφύλαξη συνιστάται σε όλους (εμβολιασμένους και μη) τους τροφίμους των γηροκομείων ή των οίκων μακράς φροντίδας, στα οποία υπάρχει επιδημία γρίπης.

1.8.2 Πότε πρέπει να ληφθεί χημειοπροφύλαξη

Σε άτομα υψηλού κινδύνου για επιπλοκές, που δεν προφυλάσσονται επαρκώς λόγω σοβαρής ανοσοκαταστολής, έλλειψης εμβολίου ή ύπαρξης μη επαρκώς αποτελεσματικού εμβολίου, η έναρξη της αντι-ιικής χημειοπροφύλαξης πρέπει να γίνεται μόλις διαπιστωθεί σταθερή δραστηριότητα γρίπης στην κοινότητα, από τους αρμόδιους υγειονομικούς φορείς. Άτομα, των οποίων ένα μέλος της οικογένειάς τους αναπτύσσει επιβεβαιωμένη ή ύποπτη κλινική συνδρομή γρίπης και κάποιο άλλο μέλος της οικογένειας είναι άτομο υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη, δευτεροπαθώς, επιπλοκών γρίπης, περιλαμβανομένων και βρεφών <6 μηνών, πρέπει να αρχίσουν αντι-ιική χημειοπροφύλαξη. Ιδανικά, βέβαια, όλα τα μέλη μιας τέτοιας οικογένειας πρέπει να είναι εμβολιασμένα. Σε νοσοκομεία ή ιδρύματα μακράς φροντίδας, έναρξη αντι-ιικής χημειοπροφύλαξης (μαζί με μέτρα αποτροπής λοιμώξεων)

πρέπει να γίνεται όταν υπάρχει επιδημία γρίπης, ακόμη και αν αυτή δεν έχει ακόμη πλήρως τεκμηριωθεί

1.8.3 Διάρκεια χημειοπροφύλαξης

Η χημειοπροφύλαξη πρέπει να δίνεται εντός 48 ωρών από την έκθεση στον ιό και για διάστημα 7 ημερών. Σε περίπτωση που ο ασθενής εμφανίσει συμπτώματα ενώ λαμβάνει χημειοπροφύλαξη θα πρέπει να χορηγηθεί θεραπευτική δόση.

1.8.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες και αντενδείξεις των αναστολέων της νευραμινιδάσης

Η oseltamivir και η zanamivir είναι γενικά καλά ανεκτές. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της oseltamivir στους ενήλικες είναι η ναυτία (10%) και ο έμετος (9%). Στα παιδιά υπό θεραπεία με oseltamivir, έμετος παρατηρήθηκε στο 14% (vs 8.5% στην ομάδα του placebo). Το εναιώρημα της oseltamivir περιέχει σορβιτόλη, η οποία μπορεί να ευθύνεται για διάρροια και κοιλιακό άλγος σε ασθενείς με δυσανεξία στη φρουκτόζη. Υπάρχουν περιορισμένα αναδρομικά δεδομένα ασφάλειας της oseltamivir, ως θεραπεία για την εποχική γρίπη, σε παιδιά μικρότερα του ενός έτους, εν τούτοις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σπάνιες. Εξελίσσεται όμως, προσπάθεια προοπτικής συλλογής δεδομένων τόσο για την αποτελεσματικότητα όσο και για την ασφάλεια του φαρμάκου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Αλλεργικές αντιδράσεις, εκδηλούμενες με εξάνθημα, οίδημα του προσώπου και της γλώσσας και αναφυλαξία, έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση τόσο της oseltamivir όσο και της zanamivir. Η zanamivir μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο και ως εκ τούτου δεν συνιστάται σε ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα στα οποία μπορεί να συμβεί βρογχόσπασμος (άσθμα, ΧΑΠ). Σύμφωνα με τις συνταγογραφικές οδηγίες, πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο με τη συσκευή Diskhaler που παρέχεται στη συσκευασία του φαρμάκου. Το σκεύασμα της zanamivir περιέχει λακτόζη, ως μεταφορέα της δραστικής ουσίας. Η συγκεκριμένη φαρμακοτεχνική μορφή δεν έχει σχεδιασθεί, και επομένως δεν είναι κατάλληλη, για χρήση μέσω νεφελοποιητή ή μηχανικού αναπνευστήρα, διότι υπάρχει κίνδυνος απόφραξης των αεραγωγών του αναπνευστήρα. Παρά το γεγονός ότι, σε δημοσιευμένες και μη, κλινικές μελέτες η zanamivir έχει χορηγηθεί μέσω νεφελοποιητή ή μέσω μάσκας, η διαθέσιμη στο εμπόριο φαρμακοτεχνική μορφή δεν είναι σχεδιασμένη για να χορηγείται μέσω νεφελοποιητή. Μετά την έγκριση

κυκλοφορίας των αναστολέων της νευραμινιδάσης έχουν αναφερθεί, σπανάως, παροδικά νευροψυχιατρικά συμβάματα (αυτοτραυματισμός, delirium). Η πλειοψηφία των αναφορών αφορούσε παιδιά και εφήβους από την Ιαπωνία. Δεδομένου ότι ή ίδια η νόσος μπορεί να εκδηλώνεται με ποικιλία νευρολογικών διαταραχών καθώς και διαταραχών της συμπεριφοράς, περιλαμβανομένων σπασμών, delirium και ψευδαισθήσεων, δεν είναι βέβαιο κατά πόσο οι αναστολείς της νευραμινιδάσης ευθύνονται άμεσα για αυτές τις νευροψυχιατρικές διαταραχές. Σε πρόσφατη αναδρομική ανάλυση που έγινε από την Roche, την παραγωγό εταιρεία της oseltamivir, δεν βρέθηκαν ενδείξεις αυξημένου κινδύνου για νευροψυχιατρικές διαταραχές από τη χρήση oseltamivir. Μέχρι να υπάρξουν περισσότερα διαθέσιμα δεδομένα, το FDA συνιστά, οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της νευραμινιδάσης να παρακολουθούνται για τυχόν ανάπτυξη παθολογικής συμπεριφοράς. Τα δεδομένα ασφάλειας της peramivir είναι περιορισμένα. Μετά από χορήγηση peramivir σε δόση 200 ή 400 mg x1, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι παθολογικές εργαστηριακές τιμές που παρατηρήθηκαν στη ομάδα του peramivir ήταν το ίδιο συχνές με αυτές στην ομάδα ελέγχου. Σε νοσηλευόμενους ασθενείς που έλαβαν peramivir για 5 ημέρες, ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν στο 54% των ασθενών. Συγκριτικά στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν oseltamivir 75 mg x 2, per os, ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν στο 41% των ασθενών. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν στο 4% των ασθενών που έλαβαν 200 mg peramivir ημερησίως, στο 17% των ασθενών που έλαβαν 400 mg peramivir ημερησίως και στο 9% των ασθενών που έλαβαν oseltamivir. Διάρροια και ψυχιατρικές διαταραχές καταγράφηκαν πιο συχνά στους ασθενείς που έλαβαν peramivir σε σχέση με αυτούς που έλαβαν oseltamivir. Όσον αφορά στις εργαστηριακές παραμέτρους, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται με γενική αίματος και ούρων, ηλεκτρολύτες, κρεατινίνη και ηπατικά ένζυμα.

2. Αντιγριπτικός εμβολιασμός

Μέχρι σήμερα, ο κύριος τρόπος για να προστατευθεί κανείς από τη γρίπη είναι ο έγκαιρος εμβολιασμός. Κανένα φάρμακο δεν μπορεί να υποκαταστήσει τον αντιγριπτικό εμβολιασμό, που είναι το κύριο μέτρο πρόληψης για την γρίπη.

Το εμβόλιο που χρησιμοποιείται σήμερα παρέχει ενεργό ανοσοποίηση έναντι τεσσάρων στελεχών του ιού της γρίπης (δύο υπότυπους A και δύο υπότυπους B) και χορηγείται ενδομυϊκά.

Σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών της χώρας μας, ο αντιγριπτικός εμβολιασμός πρέπει να εφαρμόζεται συστηματικά σε άτομα που ανήκουν στις παρακάτω ομάδες αυξημένου κινδύνου:

1. Εργαζόμενοι σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας (ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και λοιποί εργαζόμενοι).
2. Άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω
3. Παιδιά > 6 μηνών και ενήλικες που παρουσιάζουν έναν ή περισσότερους από τους παρακάτω επιβαρυντικούς παράγοντες ή χρόνια νοσήματα: • Άσθμα ή άλλες χρόνιες πνευμονοπάθειες • Καρδιακή νόσο με σοβαρές αιμοδυναμικές διαταραχές • Ανοσοκαταστολή (κληρονομική ή επίκτητη εξαιτίας νοσήματος ή θεραπείας). • Μεταμόσχευση οργάνων • Δρεπανοκυτταρική νόσο (και άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες) • Σακχαρώδη διαβήτη ή άλλο χρόνια μεταβολικό νόσημα • Χρόνια νεφροπάθεια • Νευρολογικά ή Νευρομυϊκά νοσήματα
4. Έγκυες γυναίκες ανεξαρτήτου ηλικίας κύησης.
5. Λεχιάδες
6. Θηλάζουσες
7. Άτομα με Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) μεγαλύτερο των 40 kg/m²
8. Παιδιά που παίρνουν ασπιρίνη μακροχρόνια (π.χ. για νόσο Kawasaki, ρευματοειδή αρθρίτιδα και άλλα) για τον πιθανό κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου Reye μετά από γρίπη.
9. Άτομα που βρίσκονται σε στενή επαφή με παιδιά μικρότερα των 6 μηνών ή φροντίζουν άτομα με υποκείμενο νόσημα, τα οποία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών από τη γρίπη.
10. Οι κλειστοί πληθυσμοί (προσωπικό και εσωτερικοί σπουδαστές σχολείων, στρατιωτικών και αστυνομικών σχολών, ειδικών σχολείων ή σχολών, νεσύλλεκτων στις ένοπλες δυνάμεις, τρόφιμοι και προσωπικό ιδρυμάτων κ.ά.). Στρατεύσιμοι στα κέντρα κατάταξης και ειδικά όσοι κατατάσσονται κατά τους χειμερινούς μήνες (Οκτώβριο –Μάρτιο).
11. Επαγγελματίες όπως κτηνίατροι πτηνοτρόφοι, χοιροτρόφοι, σφαγείς και γενικά άτομα που έρχονται σε συστηματική επαφή με πουλερικά

Ο εμβολιασμός πρέπει να γίνεται κάθε χρόνο κατά το χρονικό διάστημα Οκτωβρίου-Νοεμβρίου. Χρειάζονται περίπου 2 εβδομάδες από τον εμβολιασμό ώστε ο οργανισμός να δημιουργήσει προστατευτικά αντισώματα για τη γρίπη. Παρόλο που ο καλύτερος χρόνος για εμβολιασμό είναι η περίοδος Οκτωβρίου-Νοεμβρίου, μπορεί κάποιος να εμβολιαστεί και αργότερα, εάν ανήκει στις ευπαθείς ομάδες και για κάποιο λόγο δεν εμβολιάστηκε έγκαιρα.

Ο αντιγριπτικός εμβολιασμός γενικά περιλαμβάνει 1 μόνο δόση του εμβολίου ετησίως.

- Βρέφη και παιδιά ηλικίας < 9 ετών, τα οποία εμβολιάζονται για πρώτη φορά, ή εκείνα < 9 ετών που στο παρελθόν είχαν λάβει μόνο 1 δόση εμβολίου γρίπης, χρειάζονται 2 δόσεις αντιγριπτικού εμβολίου με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 28 ημερών
- Σε βρέφη ηλικίας ≥ 6 μηνών, χορηγούνται 0,5 ml (ολόκληρη η δόση), σύμφωνα με τις νέες οδηγίες από το FDA και την EMA.

Ένα άλλο είδος αντιγριπτικού εμβολίου που κυκλοφορεί από το 2003 περιέχει ζώντα εξασθενημένο ιό (LAIV) και χορηγείται ενδορρινικά. Μετά από κατάλληλη επεξεργασία ο ιός είναι σε θέση να πολλαπλασιάζεται αποτελεσματικά μόνο στις χαμηλές θερμοκρασίες του ρινικού βλεννογόνου. Στους πνεύμονες, στους 37°C, ο πολλαπλασιασμός του αναστέλλεται και ο ιός χάνει τη λοιμογόνο δύναμή του διατηρώντας την αντιγονική του δράση. Οι μηχανισμοί ανοσίας μετά από εμβολιασμό με το LAIV περιλαμβάνουν τοπική επαγωγή εκκριτικών IgA αντισωμάτων, IgG αντισωμάτων στον ορό και ενεργοποίηση της κυτταρικής ανοσίας. Το εμβόλιο LAIV είναι τριδύναμο. Σε υγιείς ενήλικες η αποτελεσματικότητά του φθάνει στο 86 - 93%. Σε τυχαίοποιημένη μελέτη των Nichol et al, που περιέλαβε 4561 υγιείς ενήλικες 18-65 ετών η χορήγηση του LAIV προκάλεσε μείωση της επίπτωσης σοβαρής εμπύρετης νόσου κατά 19%, των συμπτωμάτων του ανωτέρου αναπνευστικού κατά 24% και των ημερών εκτός εργασίας κατά 28%. Συγκριτικές μελέτες μεταξύ του LAIV και του TIV είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι το LAIV είναι πιθανό να προσφέρει μεγαλύτερο βαθμού ετεροπροστασία λόγω της επαγωγής της κυτταρικής ανοσίας. Το LAIV φυλάσσεται στην κατάψυξη στους -15° C και διατηρείται στη θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Χορηγείται ενδορρινικά 0,25 ml σε κάθε ρουθούνι άπαξ ημερησίως, για άτομα 5-49 ετών. Σε παιδιά 5-8 ετών που δεν έχουν ποτέ εμβολιασθεί συνιστώνται δύο δόσεις του εμβολίου σε διάστημα 6-10 εβδομάδων

Οι ιοί της γρίπης αλλάζουν συνεχώς. Γενικά, σε κάθε περίοδο γρίπης κυκλοφορούν στελέχη του ιού που έχουν μικρές διαφορές από αυτά της προηγούμενης περιόδου. Για το λόγο αυτό η σύνθεση του εμβολίου αλλάζει κάθε χρόνο. Ακόμη και στην περίπτωση που η σύνθεση του εμβολίου είναι η ίδια με αυτή της προηγούμενης περιόδου, ο εμβολιασμός πρέπει να επαναλαμβάνεται γιατί η ανοσία που αφήνει το

εμβόλιο εξασθενεί μετά από 6 μήνες περίπου, επομένως δεν υπάρχει προστασία εναντίον της γρίπης την επόμενη περίοδο.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συλλέγει πληροφορίες για τα στελέχη του ιού της γρίπης που κυκλοφορούν κάθε χρόνο σε όλον τον κόσμο, μέσω ειδικού δικτύου εργαστηρίων που έχει δημιουργήσει (πάνω από 110 εργαστήρια σε περισσότερες από 80 χώρες). Με βάση τις πληροφορίες που συλλέγονται από το δίκτυο, το Φεβρουάριο κάθε χρόνου (για το βόρειο ημισφαίριο) ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συστήνει προς τις φαρμακοβιομηχανίες τη σύνθεση του εμβολίου της επόμενης χρονιάς

2.1 Αντενδείξεις αντιγριπικού εμβολιασμού

Σχετική αντένδειξη αποτελεί η αλλεργία στο αυγό. Άτομα με ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης στο αυγό θα πρέπει σε περίπτωση εμβολιασμού τους, να παραμείνουν για παρακολούθηση από κάποιον επαγγελματία υγείας, για εύλογο χρονικό διάστημα, ώστε σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών να αντιμετωπιστούν τα συμπτώματα. Στις σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής αναφυλακτικής αντίδρασης σε προηγούμενο εμβολιασμό έναντι της εποχικής γρίπης αντενδίδκνυται η επανάληψη εμβολιασμού. Σε περιπτώσεις εμπυρέτου ή οξείας νόσου κατά την προσέλευση για εμβολιασμό, θα πρέπει να αναβάλλεται ο εμβολιασμός έως ότου αποκατασταθεί η υγεία του ατόμου. Το σύνδρομο Gullain Barre αποτελεί πιθανή επιπλοκή του εμβολίου και άτομα που το εμφάνισαν εντός έξι εβδομάδων από προηγούμενο εμβολιασμό αντενδίδκνυται να εμβολιαστούν ξανά για τη γρίπη. Σε αυτό το σημείο αξίζει να διευκρινιστεί ότι η συσχέτιση μεταξύ του εμβολίου γρίπης των χοίρων του 1976 και του συνδρόμου Gullain Barre έχει τεκμηριωθεί καλά, με καταλογιστέο κίνδυνο που κυμαίνεται από 4,9 έως 11,7 περιπτώσεις ανά 1 εκατομμύριο εμβολιασμένων ενηλίκων στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ωστόσο, ο εκτιμώμενος κίνδυνος για σύνδρομο Gullain Barre που σχετίζεται με το εμβόλιο, είναι μόνο μία πρόσθετη περίπτωση ανά 1 εκατομμύριο ανθρώπων που εμβολιάσθηκαν κατά της εποχικής γρίπης, σε σύγκριση με την ετήσια συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου, η οποία είναι 10-20 περιπτώσεις ανά 1 εκατομμύριο ενήλικες. Πρέπει να σημειωθεί ότι, σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη των 22 Μαλτέζου και Poland, ο κίνδυνος εμφάνισης συνδρόμου Gullain Barre μετά από ορολογική επιβεβαίωση της μόλυνσης από γρίπη είναι 4-7 φορές υψηλότερος.

2.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες αντιγριπτικού εμβολιασμού

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, με συχνότητα μικρότερη του 1% είναι η τοπική ευαισθησία στη θέση έγχυσης με συνοδό ερυθρότητα ή οίδημα, ο πυρετός μέγιστης διάρκειας δύο ημερών, η καταβολή και οι μυαλγίες. Τα παιδιά που εμβολιάζονται πρώτη φορά έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα από τον ενήλικο πληθυσμό να εμφανίσουν επιπλοκές, σύμφωνα με το ΚΕΕΛΠΝΟ. Σπάνιες επιπλοκές με συχνότητα 1‰ αποτελούν οι πυρετικοί σπασμοί και η κνίδωση ή αλλιώς ουρτικάρια. Σπανιότατες επιπλοκές με συχνότητα μικρότερη από 1/10.000 είναι η αναφυλακτική αντίδραση οφειλόμενη σε κάποιο συστατικό του εμβολίου, οι παραισθήσεις και το σοβαρότατο νευρολογικό σύνδρομο Gullain Barre, στο οποίο όμως φαίνεται πως η συχνότητα εμφάνισης ταυτίζεται με αυτή του γενικού πληθυσμού (< 1/106). Σύμφωνα με το CDC η εμφάνιση του συνδρόμου αυτού σχετίζεται κυρίως με τη φυσική νόσηση από γρίπη και σε ελάχιστο ποσοστό ή καθόλου με το ίδιο το εμβόλιο.

2.3 Οφέλη αντιγριπτικού εμβολιασμού

Ελληνική μελέτη του καθηγητή Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας Καφετζή για το όφελος στην υγεία βρεφών κάτω των έξι μηνών, από τον αντιγριπτικό εμβολιασμό των μητέρων τους, έδειξε μείωση 37,7% οξείας αναπνευστικής νόσου, 50,3% εμπύρετων επεισοδίων, 53,5% γριπώδους συνδρομής, 41,8% της αναζήτησης ιατρικής περίθαλψης και 45,4% κατανάλωσης αντιβιοτικών την χειμερινή περίοδο 2012-2013, σε βρέφη κάτω των έξι μηνών που οι μητέρες τους εμβολιάστηκαν για τη γρίπη. Η μελέτη αυτή δεν βρήκε συνάφεια μεταξύ αντιγριπτικού εμβολιασμού των υπόλοιπων μελών της οικογένειας και μείωσης των ποσοστών γρίπης σε βρέφη μικρότερα των έξι μηνών. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σύμφωνα με μελέτη των Μαλτέζου και Poland, με ποσοστά εμβολιασμού ακόμη και 50,9%, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση που κυμάνθηκε από 22,4% έως 13,6% στα ποσοστά θνησιμότητας των ασθενών σε εγκαταστάσεις μακροχρόνιας περίθαλψης. Σε αντίθεση με τις μακροχρόνιες εγκαταστάσεις, ο γρήγορος κύκλος εργασιών των ασθενών σε εγκαταστάσεις οξείας περίθαλψης καθιστά δύσκολη την εκτίμηση του ακριβούς αντίκτυπου του εμβολιασμού σε ένα τέτοιο περιβάλλον περίθαλψης.

2.4 Αντιεμβολιαστικό κίνημα

Το αντιεμβολιαστικό κίνημα είναι τόσο παλιό όσο και η ύπαρξη των εμβολίων. Τα πρώτα χρόνια εμφάνισης των εμβολίων, και λόγω της σύστασής τους, που συνήθως 23 ήταν από ζωικά παράγωγα, οι άνθρωποι αρνούνταν τον εμβολιασμό από φόβο μήπως μεταμορφωθούν σε ζώα. Σύμφωνα με τους Dini et al. (2018), σύγχρονες αιτίες άρνησης του εμβολιασμού είναι:

- προσωπικές επιλογές του κάθε ατόμου,
- άγνοια για το όφελος των εμβολίων,
- φόβος για τη διαδικασία του εμβολιασμού,
- φόβος για επιπλοκές σε συνδυασμό με αμφισβήτηση των συστατικών των εμβολίων,
- θρησκευτικοί λόγοι,
- εναλλακτική ιατρική,
- καχυποψία για το ρόλο των φαρμακευτικών εταιρειών
- η παραπληροφόρηση από το διαδίκτυο και άλλες μη έγκυρες πηγές.

Το αντιεμβολιαστικό κίνημα είναι ευρέως διαδεδομένο, φαινόμενο παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται και στα χαμηλότερα ποσοστά παιδικής εμβολιαστικής κάλυψης. Σε γενικές γραμμές η εμβολιαστική κάλυψη των παιδιών στην Ελλάδα είναι υψηλή. Δυστυχώς όμως λόγω του αντιεμβολιαστικού κινήματος, από 1 Ιανουαρίου έως 30 Ιουνίου 2018 κατεγράφησαν 2228 κρούσματα ιλαράς με μεγαλύτερη συχνότητα στη Νότιο Ελλάδα και δύο θανάτους, με δεδομένα του ΚΕΕΛΠΝΟ. Τα περιστατικά κατά την πλειονότητά τους ήταν άτομα με ελληνική υπηκοότητα, κυρίως μικρά παιδιά Ρομά και άτομα από το γενικό πληθυσμό 25-44 ετών, και άτομα που ανήκαν στην ομάδα των επαγγελματιών υγείας, οι οποίοι ήταν είτε ατελώς εμβολιασμένοι, είτε πλήρως ανεμβολίαστοι έναντι της ιλαράς. Σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες έχει εκδηλωθεί επιδημία ιλαράς τα τελευταία έτη και παραμένει σε εξέλιξη. Κατά το έτος 2018, μέχρι τα τέλη Ιουνίου υπήρξαν πάνω από 10.000 κρούσματα με 31 θανάτους.

Σύμφωνα με έρευνες, τα παιδιά βρεφονηπιακών σταθμών και σχολείων ευθύνονται για δύο από τα τρία περιστατικά γρίπης στους ενήλικες. Αν πετυχαίναμε δηλαδή πλήρη εμβολιασμό των παιδιών ηλικίας από έξι μηνών έως δεκαέξι ετών, η επίπτωση της γρίπης στο γενικό πληθυσμό θα μειωνόταν κατά 65-95% σε ετήσια βάση. Με τον εμβολιασμό των παιδιών θα προλαμβάναμε την γρίπη κατά 90%.

2.5 Εμβολιαστική κάλυψη

Η εμβολιαστική κάλυψη αποτελεί δείκτη υγείας μιας χώρας και αντικατοπτρίζει το συνολικότερο επίπεδο των παρεχόμενων υπηρεσιών δημόσιας υγείας. Στόχος των διεθνών οργανισμών υγείας είναι ο εμβολιασμός του πληθυσμού έναντι του ιού της γρίπης να ξεπερνά το 75% του συνόλου. Μάλιστα όταν μιλάμε για επαγγελματίες υγείας εργαζόμενους σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών, Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών και τμήματα με ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, ο αντιγριπικός εμβολιασμός είναι υποχρεωτικός. Ωστόσο τα ετήσια δεδομένα του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων μαρτυρούν εξαιρετικά χαμηλά ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης του προσωπικού, που 24 αγγίζουν το 10.93% για τα νοσοκομεία και 24.31% για τα κέντρα υγείας το έτος 2015- 2016. Για το έτος 2017-2018, τα ποσοστά ήταν 24.9% και 40.2% αντίστοιχα. Βασικός λόγος μη εμβολιασμού ήταν η άποψη ότι ήταν χαμηλός ο κίνδυνος νόσησης. Για την περίοδο 2017-2018, η ιατρική υπηρεσία εμβολιάστηκε σε ποσοστό 40,3% έναντι 35,1% της νοσηλευτικής υπηρεσίας, το λοιπό επιστημονικό προσωπικό εμβολιάστηκε κατά 29,2%, η τεχνική υπηρεσία 31,7% και η διοικητική υπηρεσία 31,2%. Παρόλο, λοιπόν, που ο αντιγριπικός εμβολιασμός συστήνεται να γίνεται κάθε έτος και στην Ευρώπη η εμβολιαστική κάλυψη όπως και στην Ελλάδα είναι χαμηλή, και αγγίζει το 42% έναντι 75% και άνω που είναι ο διεθνής στόχος. Να σημειωθεί ότι δεν υπάρχουν καθολικές πολιτικές εμβολιασμού και πλαίσια εφαρμογής ίδια σε όλες τις χώρες ενώ μόνο η Σερβία, εντός Ευρωπαϊκής Ένωσης έχει νομοθετήσει τον αντιγριπικό εμβολιασμό στους επαγγελματίες υποχρεωτικό. Καναδική μελέτη που διεξήχθη μεταξύ 2006 και 2012, έδειξε ότι 17,3% εργαστηριακά επιβεβαιωμένων περιπτώσεων γρίπης, μεταξύ νοσηλευόμενων ενηλίκων ήταν σχετιζόμενες με μετάδοση από επαγγελματίες υγείας, αφού κατεγράφησαν 96 ώρες μετά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο. Το 40% αυτών των περιπτώσεων αφορούσε μετάδοση σε μονάδες εντατικής νοσηλείας ασθενών. Με βάση τα παραπάνω απογοητευτικά δεδομένα, ο Καναδάς νομοθετεί τον αντιγριπικό εμβολιασμό στους επαγγελματίες υγείας ως υποχρεωτικό και πετυχαίνει αύξηση της εμβολιαστικής κάλυψης τους από 32% το έτος γρίπης 2011-2012, σε 64,8% το επόμενο έτος. Ιστορικά θα πρέπει να αναφερθεί ότι η πρώτη πολιτεία που εισήγαγε τον αντιγριπικό εμβολιασμό ως υποχρεωτικό στους επαγγελματίες υγείας ήταν το Οντάριο του Καναδά, τον Οκτώβριο του 1998 και έπειτα ακολούθησαν κι άλλες.

3. Μέτρα πρόληψης μετάδοσης γρίπης σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ΠΟΥ (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) και άλλων διεθνών οργανισμών τα μέτρα αυτά είναι:

- Τήρηση μέτρων αναπνευστικής υγιεινής
- Στην περίπτωση επαγγελματιών υγείας με πιθανή έκθεση στον ιό της γρίπης ή με εκδήλωση συμπτωματολογίας γρίπης, να γίνεται σωστή διαχείριση προσωπικού
- Τήρηση των μέτρων ελέγχου λοιμώξεων. Πιο συγκεκριμένα, των βασικών προφυλάξεων και των προφυλάξεων σταγονιδίων κατά τη φροντίδα ασθενούς με ιδιαίτερη προσοχή όταν υπάρχει πιθανότητα πρόκλησης αερολύματος
- Σε περίπτωση μεμονωμένου κρούσματος ή συρροής περιστατικών νοσοκομειακής γρίπης, άμεση εφαρμογή των κανόνων διαχείρισης
- Πιστή τήρηση των οδηγιών καθαρισμού και απολύμανσης του άψυχου περιβάλλοντος του ασθενούς με γρίπη
- Εμβολιασμός των επαγγελματιών υγείας κατά της εποχικής γρίπης

B. ΣΚΟΠΟΣ

Οι σκοποί της παρούσας μελέτης είναι:

- Να καταγραφεί το εμβολιαστικό status, έναντι του ιού της γρίπης, των παιδιατρικών ασθενών που ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου .
- Να καταγραφούν δημογραφικοί και κοινωνικοί παράγοντες , οι οποίοι μπορεί να επηρέασαν την εμβολιαστική κάλυψη αυτών των ασθενών.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

1. Πληθυσμός

Στην παρούσα μελέτη συμπεριελήφθησαν 100 βρέφη, παιδιά, και έφηβοι που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου λόγω χρόνιων νοσημάτων και επομένως χρήζουν εμβολιαστικής κάλυψης έναντι του ιού της γρίπης. Από τους ασθενείς αυτούς, 60 ήταν άρρενες και 40 θήλεα, χρονολογικής ηλικίας από 12 μηνών έως 15,5 ετών και αποτελούν ασθενείς που νοσηλεύτηκαν ή εξετάστηκαν κατά την περίοδο Οκτώβριο 2018 έως και Απρίλιο 2019 στο Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Πεντέλης. Οι ανωτέρω ασθενείς θεωρήθηκαν αντιπροσωπευτικό δείγμα των παιδιατρικών ασθενών υψηλού κινδύνου καθώς το νοσοκομείο Παίδων Πεντέλης αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα παιδιατρικά νοσοκομεία Παίδων της χώρας, που δέχεται ασθενείς από την Αττική, αλλά και ολόκληρη την κεντρική και νότια Ελλάδα και τα νησιά.

Κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη:

Στη μελέτη έλαβαν μέρος ασθενείς με χρόνια νοσήματα (νευρολογικά νοσήματα, αιμοσφαιρινοπάθειες, σακχαρώδη διαβήτη και βρογχικό άσθμα) οι οποίοι ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου, σύμφωνα με τις συστάσεις της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών του Υπουργείου Υγείας και οι οποίοι πληρούσαν τα εξής κριτήρια α) η διάγνωση του νοσήματος βασίστηκε σε εξειδικευμένο παιδίατρο ανάλογα με το εκάστοτε χρόνιο πρόβλημα β) η διάγνωση του νοσήματος είχε τεθεί τουλάχιστον 6 μήνες πριν. Ασθενείς που δεν πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια αποκλείστηκαν.

Για τη διεξαγωγή της παρούσας έρευνας εξασφαλίστηκε έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου Παίδων Πεντέλης.

2. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη είναι αναδρομική.

Ο εμβολιασμός έναντι του ιού της γρίπης αποτελεί το καλύτερο και ασφαλέστερο διαθέσιμο μέσο πρόληψης για τη νόσο και οι ασθενείς που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου οφείλουν να εμβολιαστούν.

Αρχικά έγινε καταγραφή του εμβολιαστικού status των ασθενών έναντι του ιού της γρίπης. Κατόπιν, καταγράφηκαν επιμέρους παράμετροι οι οποίοι μπορεί

να σχετίζονται με τον εμβολιασμό ή όχι, των συγκεκριμένων ασθενών. Οι παράμετροι αυτοί ήταν:

- Το χρόνιο νόσημα από το οποίο πάσχουν. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε κατηγορίες ως α) ασθενείς με νευρολογικό νόσημα(μυοπάθειες-συγγενείς και μιτοχονδριακές, μυϊκή δυστροφία, μυασθένια) , β) ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθεια (μεσογειακή αναιμία), γ) ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τυπου Ι , δ) ασθενείς με βρογχικό άσθμα. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να φέρουν διάγνωση εξειδικευμένου παιδίατρο , ανάλογα με το νόσημα , τουλάχιστον 6 μήνες πριν.
- Η τακτική παιδιατρική παρακολούθηση από παιδίατρο. Ως τακτική παιδιατρική παρακολούθηση ορίζουμε την επίσκεψη στον θεράποντα ιατρό στα πλαίσια παρακολούθησης του παιδιού στα στάδια ανάπτυξης καθώς και την παρακολούθηση του χρόνιου νοσήματος.(τουλάχιστον 3 επισκέψεις σε ένα χρόνο)
- Το επίπεδο εκπαίδευσης των γονέων. Η εκπαίδευση των γονέων χωρίστηκε σε 2 κατηγορίες . α)Βασική- ορίζεται ως η εκπαίδευση των γονέων που έχουν ολοκληρώσει την πρωτοβάθμια ή/και τη δευτεροβάθμια εκπαίδευση (Γυμνάσιο/Λύκειο), β) Ανώτερη- ορίζεται ως η εκπαίδευση των γονέων που έχουν ολοκληρώσει την τριτοβάθμια εκπαίδευση (σχολή, πανεπιστήμιο, κολλέγιο κλπ). Αν έστω και ένας από τους γονείς δεν είχε ολοκληρώσει την τριτοβάθμια εκπαίδευση τότε αυτόματα τοποθετήθηκε στην βασική κατηγορία.
- Οι λοιποί εμβολιασμοί για την ηλικία του ασθενούς. Ο έλεγχος του εμβολιαστικού status των ασθενών έγινε με βάση το Εθνικό Πρόγραμμα εμβολιασμού, όπως αυτό ορίζεται από το Υπουργείο Υγείας.
- Αίτιο εμβολιασμού και μη εμβολιασμού. Όλοι οι κηδεμόνες ερωτήθηκαν για το αίτιο που οδήγησε στη διενέργεια ή όχι του εμβολιασμού έναντι του ιού της γρίπης. Οι απαντήσεις χωρίστηκαν στις εξής κατηγορίες: 1) αμφίβολη αποτελεσματικότητα, 2) πιθανές παρενέργειες , 3) προσωπική απόφαση, 4) σύσταση γενικού παιδίατρο, 5) σύσταση εξειδικευμένου παιδίατρο.

3.ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Όπως αναφέρθηκε πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη. Τα στοιχεία των ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη συγκεντρώθηκαν από τους φακέλους νοσηλείας των ασθενών στην παιδιατρική κλινική του Νοσοκομείου Παίδων Πεντέλης καθώς επίσης και από τηλεφωνική επικοινωνία με τους κηδεμόνες των ασθενών όταν αυτό κρινόταν απαραίτητο. Πρόκειται για ασθενείς που νοσηλεύτηκαν ή εξετάστηκαν στα τακτικά ιατρεία του Νοσοκομείου Παίδων Πεντέλης κατά το διάστημα Οκτώβριος 2018 – Απρίλιος 2019.

Για τις ανάγκες της μελέτης χρησιμοποιήθηκε ειδικά διαμορφωμένη φόρμα καταγραφής δεδομένων. (Παράρτημα)

Η φόρμα καταγραφής περιελάμβανε:

- 1) Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών όπως: φύλο, ηλικία (αναφερόμαστε στην ηλικία κατά την τελευταία εξέταση)
- 2) Το χρόνιο νόσημα από το οποίο πάσχει ο ασθενής
- 3) Το εμβολιαστικό προφίλ του ασθενή τόσο έναντι της γρίπης για την περίοδο 2017-2018 όσο και του λοιπού εμβολιαστικού σχήματος ανάλογα με την ηλικία κάθε εξεταζόμενου, σύμφωνα με το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού
- 4) Το επίπεδο εκπαίδευσης των γονέων το οποίο διακρίνεται σε 2 κατηγορίες: βασική και ανώτερη
- 5) Το λόγω για τον οποίο ο ασθενής εμβολιαστηκε έναντι της γρίπης. Οι απαντήσεις χωρίστηκαν σε 5 κατηγορίες όπως αναγράφονται παραπάνω.

4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτη (N) και σχετική συχνότητα (%). Οι συγκρίσεις μεταξύ των δεδομένων πραγματοποιήθηκαν βάσει δοκιμασιών ανάλογα με τον τύπο των μεταβλητών. Για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε το Chi-Square Test, ενώ σε περίπτωση ≤ 5 ασθενών σε μία ομάδα χρησιμοποιήθηκε έγινε σύμπτυξη 2 κατηγοριών ώστε να μπορέσει να διενεργηθεί Chi-Square Test. Στα οριακά στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα διενεργήθηκε περαιτέρω έλεγχος με μονοπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης. Για τη διερεύνηση της συνολικής επίδρασης των παραμέτρων που αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές από τις μονοπαραγοντικές αναλύσεις και τον αποκλεισμό συγχυτικών παραγόντων, διενεργήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση με μοντέλο λογαριθμιστικής παλινδρόμησης, από την οποία προέκυψε ο σχετικός λόγος (Odds Ratio) και το 95 % διάστημα εμπιστοσύνης (95 % Confidence Interval).

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα IBM SPSS Statistics 25.

Η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε σε επίπεδο $< 0,05$ (p- value).

Β. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Περιγραφικά μέτρα

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 100 παιδιά με χρόνια νοσήματα. Από το σύνολο των παιδιών της μελέτης (n=100) τα 60 ήταν αγόρια (60%) και τα 40 ήταν κορίτσια (40%).

- **Εμβολιασμός έναντι του ιού της γρίπης**

Από τους ασθενείς που μελετήθηκαν, παρατηρήθηκε πως το 76% είχε εμβολιαστεί έναντι του ιού για την χρονική περίοδο 2017-2018 ενώ το 24% δεν είχε εμβολιαστεί.

influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid .00 ΟΧΙ	24	24,0	24,0	24,0
1,00 ΝΑΙ	76	76,0	76,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

- **Χρόνιο νόσημα**

Το 45% των ασθενών που μελετήθηκαν είχε νευρολογικό νόσημα, το 35% έπασχε από άσθμα, το 15% ήταν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι και το 5% ήταν ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθεια.

nosima ΝΟΣΗΜΑ

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1,00 ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΑ	5	5,0	5,0	5,0
2,00 ΑΣΘΜΑ	35	35,0	35,0	40,0
3,00 ΔΙΑΒΗΤΗΣ	15	15,0	15,0	55,0
4,00 ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ	45	45,0	45,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

- **Λοιποί εμβολιασμοί**

Από το σύνολο των ασθενών παρατηρήθηκε πως το 13% δεν ήταν πλήρως εμβολιασμένοι για την ηλικία τους ενώ το 87% ήταν πλήρως εμβολιασμένοι με βάση το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού.

vaccine ΛΟΙΠΟΙ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	,00 ΕΛΛΙΠΗΣ	13	13,0	13,0	13,0
	1,00 ΠΛΗΡΗΣ	87	87,0	87,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

- **Αίτιο εμβολιασμού και μη εμβολιασμού έναντι της γρίπης**

Με βάση τα στοιχεία που συλλέξαμε το 14% των κηδεμόνων ανέφερε πως η απόφαση του πάρθηκε λόγω πιθανών παρενεργειών, το 11% γιατί ήταν προσωπική απόφαση, το 34% γιατί ήταν σύσταση του γενικού παιδίατρο και το 41% γιατί ήταν σύσταση του εξειδικευμένου παιδίατρο που παρακολουθεί τον ασθενή λόγω του χρόνιου προβλήματος υγείας.

aitioGr ΑΙΤΙΟ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΚΑΙ ΜΗ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	3,00 ΠΙΘΑΝΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ/ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	14	14,0	14,0	14,0
	4,00 ΠΡΟΣΩΠΙΚΗ ΑΠΟΦΑΣΗ/ΑΜΦΙΒΟΛΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ	11	11,0	11,0	25,0
	5,00 ΣΥΣΤΑΣΗ ΓΕΝΙΚΟΥ ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΥ	34	34,0	34,0	59,0
	6,00 ΣΥΣΤΑΣΗ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟΥ ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΥ	41	41,0	41,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

- **Τακτική παιδιατρική παρακολούθηση**

Το 87% των ασθενών ανέφερε πως είχε τακτική παιδιατρική παρακολούθηση κατά την ανάπτυξη του ενώ μόλις το 13% ανέφερε πως δεν επισκεπτόταν τον γενικό παιδίατρο σε τακτική βάση.

pediatricmonitor ΤΑΚΤΙΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	,00 ΟΧΙ	13	13,0	13,0	13,0
	1,00 ΝΑΙ	87	87,0	87,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

- **Επίπεδο εκπαίδευσης γονέων**

Από τους 100 ασθενείς το 55% των κηδεμόνων ανέφεραν πως είχαν βασική εκπαίδευση ενώ το 45% ανέφερε πως είχε τριτοβάθμια εκπαίδευση.

education ΕΠΙΠΕΔΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΟΝΕΩΝ

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid ,00 ΒΑΣΙΚΗ	55	55,0	55,0	55,0
1,00 ΑΝΩΤΕΡΗ	45	45,0	45,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

2. Σχέση παραμέτρων με τον εμβολιασμό

- Σχέση χρόνιου νοσήματος με τον εμβολιασμό έναντι της γρίπης

Από την καταγραφή των δεδομένων και σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα προκύπτει πως τα παιδιά με άσθμα έχουν μικρότερο ποσοστό εμβολιασμού (65,7%), έναντι του συνολικού αριθμού των ασθενών (76%)

Αντίθετα τα παιδιά που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη ή αιμοσφαιρινοπάθεια έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμβολιαστούν έναντι του ιού της γρίπης συγκριτικά με το σύνολο των ασθενών με χρόνια νόσο.

Crosstab

			influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ		Total
			,00 ΟΧΙ	1,00 ΝΑΙ	
nosimaGr ΝΟΣΗΜΑ	2,00 ΑΣΘΜΑ	Count	12 _a	23 _a	35
		% within nosimaGr ΝΟΣΗΜΑ	34,3%	65,7%	100,0%
		% within influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ	50,0%	30,3%	35,0%
		Adjusted Residual	1,8	-1,8	
3,00 ΔΙΑΒΗΤΗΣ/ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝ ΟΠΑΘΕΙΑ		Count	3 _a	17 _a	20
		% within nosimaGr ΝΟΣΗΜΑ	15,0%	85,0%	100,0%
		% within influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ	12,5%	22,4%	20,0%
		Adjusted Residual	-1,1	1,1	
4,00 ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ		Count	9 _a	36 _a	45
		% within nosimaGr ΝΟΣΗΜΑ	20,0%	80,0%	100,0%
		% within influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ	37,5%	47,4%	45,0%
		Adjusted Residual	-,8	,8	
Total		Count	24	76	100
		% within nosimaGr ΝΟΣΗΜΑ	24,0%	76,0%	100,0%
		% within influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ	100,0%	100,0%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

Η σχέση αυτή προκύπτει πως είναι στατιστικά σημαντική καθώς το p value = 0,039 (<0,05)

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	3,313 ^a	2	,191	,205		
Likelihood Ratio	3,268	2	,195	,215		
Fisher's Exact Test	3,075			,235		
Linear-by-Linear Association	2,003 ^b	1	,157	,190	,100	,039
N of Valid Cases	100					

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,80.
b. The standardized statistic is 1,415.

- Από τη σύγκριση του εμβολιασμού έναντι της γρίπης με τον λοιπό εμβολιασμό του κάθε ασθενούς προέκυψε πως από τα παιδιά που δεν είχαν εμβολιαστεί έναντι της γρίπης, το 76,9% έχει ελλιπή εμβολιασμό.

Crosstab

			influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ		Total
			,00 ΟΧΙ	1,00 ΝΑΙ	
vaccine ΛΟΙΠΟΙ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ	,00 ΕΛΛΙΠΗΣ	Count	10 ^a	3 ^b	13
		% within vaccine ΛΟΙΠΟΙ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ	76,9%	23,1%	100,0%
		% within influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ	41,7%	3,9%	13,0%
		Adjusted Residual	4,8	-4,8	
	1,00 ΠΛΗΡΗΣ	Count	14 ^a	73 ^b	87
		% within vaccine ΛΟΙΠΟΙ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ	16,1%	83,9%	100,0%
		% within influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ	58,3%	96,1%	87,0%
		Adjusted Residual	-4,8	4,8	
Total		Count	24	76	100
		% within vaccine ΛΟΙΠΟΙ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ	24,0%	76,0%	100,0%
		% within influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ	100,0%	100,0%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the .05 level.

Η σχέση αυτή φαίνεται πως είναι στατιστικά σημαντική καθώς το p-value <0,01 (<0,05)

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	22,945 ^a	1	,000	,000	,000	
Continuity Correction ^b	19,731	1	,000			
Likelihood Ratio	19,403	1	,000	,000	,000	
Fisher's Exact Test				,000	,000	
Linear-by-Linear Association	22,716 ^c	1	,000	,000	,000	,000
N of Valid Cases	100					

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,12.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is 4,766.

- Από τη σύγκριση του εμβολιασμού έναντι της γρίπης με τον λόγο που οδήγησε στην διενέργεια ή όχι του εμβολιασμού προέκυψε πως, σε όλους τους ασθενείς που είχαν σύσταση από παιδίατρο είχε διενεργηθεί εμβολιασμός. Αντίθετα από αυτούς που δεν εμβολιάστηκαν το 58,3% (14 από τους 24) δεν εμβολιάστηκε λόγω πιθανών παρενεργειών του εμβολίου, ενώ το 41,6% (10 από τους 14) δεν εμβολιάστηκε λόγω προσωπικής απόφασης.

Crosstab

			influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ		Total
			,00 ΟΧΙ	1,00 ΝΑΙ	
atioGr ΑΙΤΙΟ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΚΑΙ ΜΗ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ	3,00 ΠΙΘΑΝΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ/ΠΑΡΕΝ ΕΡΓΕΙΕΣ	Count	14 ^a	0 ^b	14
		% within atioGr ΑΙΤΙΟ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΚΑΙ ΜΗ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ	100,0%	,0%	100,0%
		% within influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ	58,3%	,0%	14,0%
		Adjusted Residual	7,2	-7,2	
4,00 ΠΡΟΣΩΠΙΚΗ ΑΠΟΦΑΣΗ/ΑΜΦΙΒΟΛΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ		Count	10 ^a	1 ^b	11
		% within atioGr ΑΙΤΙΟ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΚΑΙ ΜΗ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ	90,9%	9,1%	100,0%
		% within influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ	41,7%	1,3%	11,0%
		Adjusted Residual	5,5	-5,5	
5,00 ΣΥΣΤΑΣΗ ΓΕΝΙΚΟΥ ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΥ		Count	0 ^a	34 ^b	34
		% within atioGr ΑΙΤΙΟ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΚΑΙ ΜΗ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ	,0%	100,0%	100,0%
		% within influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ	,0%	44,7%	34,0%
		Adjusted Residual	-4,0	4,0	
6,00 ΣΥΣΤΑΣΗ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟΥ ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΥ		Count	0 ^a	41 ^b	41
		% within atioGr ΑΙΤΙΟ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΚΑΙ ΜΗ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ	,0%	100,0%	100,0%
		% within influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ	,0%	53,9%	41,0%
		Adjusted Residual	-4,7	4,7	

Η σχέση αυτή φαίνεται πως είναι στατιστικά σημαντική καθώς $p\text{-value} < 0,01$ ($< 0,05$)

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	95,016 ^a	3	,000	,000		
Likelihood Ratio	103,514	3	,000	,000		
Fisher's Exact Test	92,591			,000		
Linear-by-Linear Association	74,442 ^b	1	,000	,000	,000	,000
N of Valid Cases	100					

a. 2 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,64.
b. The standardized statistic is 8,628.

- Από τη σύγκριση της σχέσης εμβολιασμού έναντι της γρίπης και της τακτικής παιδιατρικής παρακολούθησης προέκυψε πως τα παιδιά που είχαν τακτική παιδιατρική παρακολούθηση είχαν εμβολιαστεί κατά 87,4% (δηλαδή 76 από τα 87). Αντίστοιχα παρατηρούμε πως από τα παιδιά που είχαν εμβολιαστεί, όλα αναφέρουν πως είχαν τακτική παιδιατρική παρακολούθηση από παιδίατρο.

Crosstab

		influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ		Total	
		,00 ΟΧΙ	1,00 ΝΑΙ		
pediatricmonitor ΤΑΚΤΙΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ	,00 ΟΧΙ	Count	13 ^a	0 ^b	13
		% within pediatricmonitor ΤΑΚΤΙΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ	100,0%	,0%	100,0%
		% within influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ	54,2%	,0%	13,0%
		Adjusted Residual	6,9	-6,9	
1,00 ΝΑΙ	1,00 ΝΑΙ	Count	11 ^a	76 ^b	87
		% within pediatricmonitor ΤΑΚΤΙΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ	12,6%	87,4%	100,0%
		% within influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ	45,8%	100,0%	87,0%
		Adjusted Residual	-6,9	6,9	
Total		Count	24	76	100
		% within pediatricmonitor ΤΑΚΤΙΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ	24,0%	76,0%	100,0%
		% within influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ	100,0%	100,0%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

Η σχέση αυτή διαπιστώνουμε πως είναι στατιστικά σημαντική καθώς το $p\text{-value} < 0,01$ ($< 0,05$)

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	47,318 ^a	1	,000	,000	,000	
Continuity Correction ^b	42,650	1	,000			
Likelihood Ratio	44,173	1	,000	,000	,000	
Fisher's Exact Test				,000	,000	
Linear-by-Linear Association	46,845 ^c	1	,000	,000	,000	,000
N of Valid Cases	100					

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,12.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is 6,844.

- Όσον αφορά στην εκπαίδευση των γονέων, παρατηρούμε πως το 86,7% των γονέων που είχαν τριτοβάθμια εκπαίδευση εμβολίασε το παιδί του έναντι της γρίπης, ενώ το 32,7% των γονέων με βασική δεν εμβολίασε το παιδί του.

Crosstab

			influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ		Total
			,00 ΟΧΙ	1,00 ΝΑΙ	
education ΕΠΙΠΕΔΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΟΝΕΩΝ	,00 ΒΑΣΙΚΗ	Count	18 ^a	37 ^b	55
		% within education ΕΠΙΠΕΔΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΟΝΕΩΝ	32,7%	67,3%	100,0%
		% within influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ	75,0%	48,7%	55,0%
		Adjusted Residual	2,3	-2,3	
	1,00 ΑΝΩΤΕΡΗ	Count	6 ^a	39 ^b	45
		% within education ΕΠΙΠΕΔΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΟΝΕΩΝ	13,3%	86,7%	100,0%
		% within influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ	25,0%	51,3%	45,0%
		Adjusted Residual	-2,3	2,3	
Total		Count	24	76	100
		% within education ΕΠΙΠΕΔΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΟΝΕΩΝ	24,0%	76,0%	100,0%
		% within influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ	100,0%	100,0%	100,0%

Each subscript letter denotes a subset of influenza ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΡΙΠΗΣ categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

Η σχέση αυτή προκύπτει πως είναι στατιστικά σημαντική καθώς $p\text{-value}=0,015 (<0,05)$

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	5,104 ^a	1	,024	,034	,020	
Continuity Correction ^b	4,096	1	,043			
Likelihood Ratio	5,330	1	,021	,034	,020	
Fisher's Exact Test				,034	,020	
Linear-by-Linear Association	5,053 ^c	1	,025	,034	,020	,015
N of Valid Cases	100					

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10,80.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is 2,248.

3. Πολυπαραγοντική ανάλυση

Μετά της μονοπαραγοντικές αναλύσεις με τις οποίες ελέγξαμε τους παράγοντες που μπορεί να επηρέασαν τον εμβολιασμό έναν, έναν ξεχωριστά, έγινε μία πολυπαραγοντική ανάλυση για να διαπιστώσουμε ποιος από τους παράγοντες αυτούς πραγματι παίζει καθοριστικό ρόλο όσον αφορά στον εμβολιασμό έναντι του ιού της γρίπης.

Από την πολυπαραγοντική αυτή ανάλυση προέκυψε ότι οι 2 παράγοντες που έχουν καθοριστικό ρόλο είναι η εκπαίδευση των γονέων και ο λοιπός εμβολιασμός. Συγκεκριμένα, οι γονείς των ασθενών που έχουν βασική εκπαίδευση έχουν 66,2% μεγαλύτερη πιθανότητα να μην έχουν εμβολιάσει το παιδί τους, σε σχέση με αυτούς που έχουν τριτοβάθμια εκπαίδευση. (p -value= 0,07- δεν είναι στατιστικά σημαντικό αλλά είναι σημαντική ένδειξη). Επίσης, οι ασθενείς με ελλιπή λοιπό εμβολιασμό έχουν 94,4% μεγαλύτερη πιθανότητα να μην έχουν εμβολιαστεί έναντι του ιού της γρίπης. (p -value<0,01 – στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα)

Variables in the Equation								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
education(1)	-1,083	,616	3,098	1	,078	,338	,101	1,131
nosimaGr			2,679	2	,262			
nosimaGr(1)	-,796	,605	1,729	1	,189	,451	,138	1,478
nosimaGr(2)	,344	,877	,153	1	,695	1,410	,253	7,874
vaccine(1)	-2,884	,744	15,016	1	,000	,056	,013	,240
Constant	2,628	,640	16,871	1	,000	13,840		

a. Variable(s) entered on step 1: education, nosimaGr, vaccine.

Γ. ΣΥΝΟΨΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

1. Εμβολιασμός ασθενών υψηλού κινδύνου

- Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν εμβολιασμένη έναντι του ιού της γρίπης για την περίοδο 2018-2019 (76%) , ενώ το 24% δεν είχε εμβολιαστεί .
- Το 45% των ασθενών πάσχει από νευρολογικά νοσήματα , το 35% πάσχει από βρογχικό άσθμα, το 15% πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη και το 5% πάσχει από αιμοσφαιρινοπάθεια.
- Το 13% των ασθενών εμφανίζουν ελλιπή λοιπό εμβολιασμό για την ηλικία τους ενώ το 87% είναι πλήρως εμβολιασμένο σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού.
- Από το σύνολο των κηδεμόνων, το 11% ανέφερε πως η απόφαση για εμβολιασμό έναντι της γρίπης ή όχι, ήταν προσωπική απόφαση, το 34% προέβη σε αυτήν την ενέργεια λόγω σύστασης του γενικού παιδίατρου, το 41% λόγω σύστασης του εξειδικευμένου παιδίατρου που παρακολουθεί τον ασθενή λόγω του χρόνιου προβλήματος υγείας και το 14% λόγω των πιθανών παρενεργειών του εμβολίου
- Από το σύνολο των ασθενών το 87% ανέφερε πως είχε τακτική παιδιατρική παρακολούθηση, ενώ το 13% δεν είχε τακτική παιδιατρική παρακολούθηση από γενικό παιδίατρο.
- Το 55% των κηδεμόνων των ασθενών αναφέρουν πως έχουν τριτοβάθμια εκπαίδευση, ενώ το 45% έχουν δευτεροβάθμια ή και χαμηλότερη.

2. ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

- Τα παιδιά με άσθμα έχουν μικρότερη πιθανότητα να εμβολιστούν έναντι του ιού της γρίπης κατά 10% συγκριτικά με τα υπόλοιπα παιδιά που ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου
- Τα παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη και αιμοσφαιρινοπάθεια έχουν 9% μεγαλύτερη πιθανότητα να εμβολιαστούν έναντι της γρίπης, ενώ τα παιδιά με νευρολογικό νόσημα έχουν 4% μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν εμβολιαστεί συγκριτικά με το σύνολο των ασθενών υψηλού κινδύνου
- Το 76,9% των ασθενών που δεν έχουν εμβολιαστεί έναντι της γρίπης παρουσιάζουν ελλιπή εμβολιασμό και ως προς τους υπόλοιπους ενδεδειγμένους εμβολιασμούς για την ηλικία του ασθενή.
- Το 58,3% των ασθενών που δεν εμβολιάστηκαν έναντι της γρίπης, προέβη σε αυτήν την πράξη λόγω πιθανών παρενεργειών του εμβολίου, ενώ το 41,6% λόγω προσωπικής απόφασης. Αντίθετα

όλοι οι ασθενείς στους οποίους έγινε σύσταση από εξειδικευμένο ή γενικό παιδίατρο προχώρησαν στη διενέργεια του εμβολιασμού.

- Όλοι οι ασθενείς που είχαν εμβολιαστεί αναφέρουν πως είχαν τακτική παιδιατρική παρακολούθηση. Από τους ασθενείς που είχαν τακτική παιδιατρική παρακολούθηση το 87,4% είχε εμβολιαστεί έναντι του ιού της γρίπης
- Οι ασθενείς των οποίων οι κηδεμόνες έχουν τριτοβάθμια εκπαίδευση έχουν 19,4% μεγαλύτερη πιθανότητα να εμβολιαστούν έναντι της γρίπης

3. ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

- Οι ασθενείς με ελλιπή λοιπό εμβολιασμό έχουν 94,4% μεγαλύτερη πιθανότητα να μην εμβολιαστούν έναντι του ιού της γρίπης
- Υπάρχει σημαντική ένδειξη πως οι ασθενείς των οποίων οι κηδεμόνες έχουν βασική εκπαίδευση(δευτεροβάθμια ή και χαμηλότερη), έχουν 66,2% μεγαλύτερη πιθανότητα να μην έχουν εμβολιαστεί έναντι της γρίπης

Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η γρίπη είναι μια μεταδοτική νόσος του αναπνευστικού συστήματος προκαλούμενη από τον ιό της γρίπης. Μπορεί να προκαλέσει ήπια έως σοβαρή νόσο και κάποιες φορές να οδηγήσει ακόμα και στο θάνατο. Οι ηλικιωμένοι, τα μικρά παιδιά και άτομα που πάσχουν από ορισμένα χρόνια νοσήματα κινδυνεύουν περισσότερο από σοβαρές επιπλοκές της γρίπης. Η διαχρονική παρακολούθηση του νοσήματος στην Ελλάδα δείχνει ότι η δραστηριότητα της εποχικής γρίπης συνήθως αρχίζει να αυξάνεται κατά τον Ιανουάριο, ενώ κορυφώνεται κατά τους μήνες Φεβρουάριο – Μάρτιο. Συγκεκριμένα κατά την περίοδο 2018-2019, στην χώρα μας το επιδημικό κύμα της γρίπης ξεκίνησε την εβδομάδα 52/2018 (24-30 Δεκεμβρίου 2018), κορυφώθηκε την εβδομάδα 6/2019 (04-10 Φεβρουαρίου 2019), ενώ βαθμιαία μειούμενη η δραστηριότητα της γρίπης συνεχίστηκε σε χαμηλά επίπεδα τις επόμενες εβδομάδες μέχρι το τέλος της περιόδου επιτήρησης. Το στέλεχος της γρίπης που επικράτησε στη χώρα μας κατά την περίοδο 2018-2019 ήταν ο ιός γρίπης τύπου Α σε ποσοστό 98,7%. Όσον αφορά στους υπότυπους του ιού γρίπης 2 τύπου Α, κυκλοφόρησε κυρίως ο υπότυπος Α(H1N1)pdm09 (73,5%), επικρατώντας έναντι του Α(H3N2) (26,5%). Ο χρόνος έναρξης του επιδημικού κύματος της εποχικής γρίπης δεν μπορεί να προβλεφθεί με ακρίβεια, συχνά όμως με την έναρξη του παρατηρείται αποδιοργάνωση της επαγγελματικής και της κοινωνικής ζωής, υπέρμετρη αύξηση της κατανάλωσης φαρμάκων και όχι σπάνια, αύξηση της θνησιμότητας. Σημαντικά μέτρα περιορισμού της εξάπλωσης της γρίπης είναι η συστηματική εφαρμογή μέτρων ατομικής υγιεινής (π.χ. συχνό πλύσιμο χεριών), η απομόνωση των πασχόντων και η αποφυγή συγχρωτισμού σε κλειστούς χώρους. Ωστόσο, τα μέτρα αυτά έχουν μερική απόδοση και –παρότι σημαντικά– δεν επαρκούν.

Ο αποτελεσματικότερος τρόπος πρόληψης είναι ο εμβολιασμός με το αντιγριπικό εμβόλιο, το οποίο, όταν χορηγηθεί σωστά και έγκαιρα, προφυλάσσει από τη μετάδοση του ιού της γρίπης, συμβάλλει στην προστασία από τις σοβαρές επιπλοκές της γρίπης καθώς και κατά επέκταση στη μείωση απουσιών από την εργασία, το σχολείο και κάθε άλλη κοινωνική εκδήλωση. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον υπάρχει απέναντι στις ομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου, για τους οποίους ο εμβολιασμός είναι αναγκαίος. Όπως κάθε χρόνο και επειδή ο ιός της γρίπης μεταλλάσσεται σε διαφορετικούς υπο-ορότυπους, έτσι και για την περίοδο 2019-2020 η σύνθεση του αντιγριπικού εμβολίου περιέχει τα εγκεκριμένα στελέχη του ιού, σύμφωνα με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ).

Ένας από τα αντικείμενα αυτής της μελέτης είναι η καταγραφή του εμβολιαστικού status των ασθενών υψηλού κινδύνου έναντι του ιού της γρίπης, έτσι ώστε να καταγραφεί αφενός η συμμόρφωση των ασθενών αυτών

με τις οδηγίες του εθνικού προγράμματος εμβολιασμού και αφετέρου να προσδιοριστούν οι παράγοντες που μπορεί να την επηρέασαν.

Από την παρούσα μελέτη προέκυψε πως μόνο το 76% των ασθενών είχε εμβολιαστεί έναντι του ιού της γρίπης. Τα αντίστοιχα δεδομένα στον παιδιατρικό πληθυσμό στην Αμερική είναι 59% σύμφωνα με τα δεδομένα του παγκόσμιου οργανισμού υγείας, ενώ στις Ευρωπαϊκές χώρες τα αποτελέσματα διαφέρουν από χώρα σε χώρα, με τα μεγαλύτερα ποσοστά να σημειώνονται στο Ηνωμένο Βασίλειο (50%-65%).

Όσον αφορά στους παράγοντες που επηρέασαν τον εμβολιασμό παρατηρήθηκε πως τακτική παιδιατρική παρακολούθηση από παιδίατρο συμβάλει σημαντικά στην διενέργεια του εμβολιασμού. Συγκεκριμένα όλοι οι ασθενείς που είχαν εμβολιαστεί αναφέρουν πως είχαν τακτική παιδιατρική παρακολούθηση.

Το μορφωτικό επίπεδο των γονέων επίσης ήταν ένας παράγοντας που φαίνεται να επηρεάζει αρκετά την απόφαση του εμβολιασμού. Από τη μελέτη παρατηρήθηκε πως οι γονείς με χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο έχουν 66,2% μεγαλύτερη πιθανότητα να μην εμβολιάσουν τα παιδιά τους.

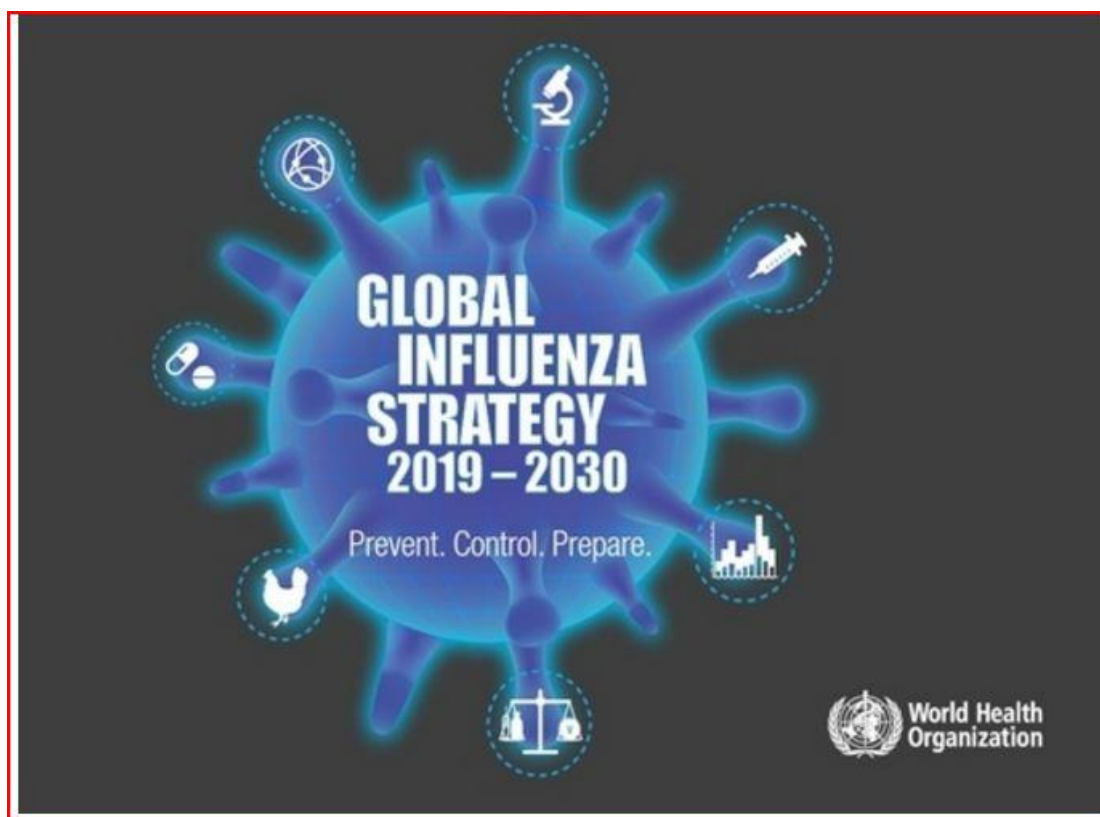
Επίσης μία σημαντική διαπίστωση από την συγκεκριμένη έρευνα είναι πως οι ασθενείς που δεν έχουν εμβολιαστεί έναντι της γρίπης, υπολείπονται και ως προς τους υπόλοιπους εμβολιασμούς. Συγκεκριμένα, το 76,9% των ασθενών. Ο συγκεκριμένος παράγοντας δε, κρίθηκε και ως ο πιο καθοριστικός από την πολυπαραγοντική ανάλυση που κάναμε.

Μικρή ήταν η διαφορά μεταξύ των ασθενών με γνώμονα το χρόνιο νοσήμα από το οποίο πασχουν. Παρατηρήθηκε ωστόσο μία μικρή μειωμένη πιθανότητα εμβολιασμού στους ασθενείς με άσθμα (10%). Αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να έχει επηρεαστεί και από το γεγονός πως σε ορισμένες κατηγορίες ο αριθμός των ασθενών ήταν αρκετά μικρός.

Λίγες είναι οι μελέτες που έχουν διενεργηθεί στηνπαγκόσμια βιβλιογραφία για τους παιδιατρικούς ασθενείς και τα δεδομένα είναι αμφιλεγόμενα.

Ωστόσο πολλές είναι οι προσπάθειες που γίνονται παγκοσμίως προκειμένου να αυξηθούν τα ποσοστά εμβολιασμού έναντι της γρίπης . Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας πρόσφατα ανακοίνωσε ένα δεκαετές πλάνο με το όνομα Global Influenza Strategy 2019-2030 σε συνεργασία με πολλές χώρες του κόσμου προκειμένου να προωθηθεί η ιδέα του εμβολιασμού, να επιτύχουμε τη μέγιστη δυνατή πρόληψη και να φροντίσουμε στην μείωση του αντίκτυπου της γρίπης σε παγκόσμιο επίπεδο. Οι στρατηγικές που θα ακολουθηθούν είναι: 1)προώθηση της έρευνας και της πρωτοπορίας στον τομέα της διάγνωσης , των εμβολίων και της θεραπείας. 2) ενδυνάμωση της παρακολούθησης και καταγραφής των περιστατικών, ώστε να αποτυπώνεται

ο αντίκτυπος της γρίπης στην εκάστοτε χώρα. 3) διοργάνωση του συστήματος υγείας για άμεση αντιμετώπιση σε περίπτωση επιδημίας. 4) διεύρυνση των στρατηγικών πρόληψης και ενημέρωσης ώστε να προστατευθούν με τον καλύτερο δυνατό τρόπο οι ευπαθείς ομάδες.



Πλεονεκτήματα της μελέτης

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μία από τις λίγες στη διεθνή βιβλιογραφία, που επιχειρεί να προσεγγίσει τους παιδιατρικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου, καταγράφοντας το εμβολιαστικό τους status και τους παράγοντες που μπορεί να το επηρέασαν. Τα ευρήματα της μελέτης μπορούν να συμβάλλουν στην πληρέστερη κατανόηση των αιτιών που οδηγούν στον ελλιπή εμβολιασμό και να δώσει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με στρατηγικές που πρέπει να διενεργηθούν στο μέλλον προκειμένου να αυξήσουμε την πρόληψη έναντι του ιού της γρίπης. Μπορεί ακόμα να αποτελέσει εφαλτήριο για περαιτέρω έρευνα πάνω στον τομέα της γρίπης καθώς αποτελεί ένα νόσημα που προσβάλει κάθε χρόνο ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού.

Περιορισμοί της μελέτης

Ο σημαντικότερος περιορισμός της μελέτης υπήρξε ο μικρός αριθμός των ασθενών, καθώς και το γεγονός πως χρησιμοποιήθηκαν ασθενείς μόνο από ένα παιδιατρικό νοσοκομείο της Αττικής. Ωστόσο πρόκειται για ένα αμιγώς παιδιατρικό νοσοκομείο, το οποίο μάλιστα αποτελεί και ένα από τα μεγαλύτερα παιδιατρικά νοσοκομεία της Αττικής. Ο μικρός αριθμός των ασθενών σε ορισμένες από τις κατηγορίες ενδεχομένως να επηρέασε κάποια από τα αποτελέσματα, κυρίως όσον αφορά στην πολυπαραγοντική ανάλυση και την σημαντικότητα των διαφορετικών νοσημάτων.

Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη, επιχειρεί να αποτυπώσει την εμβολιαστική κάλυψη των ασθενών υψηλού κινδύνου έναντι του ιού της γρίπης, καθώς επίσης και τις παραμέτρους που μπορεί να την επηρέασαν.

Ανακεφαλαιώνοντας τα ευρήματα της μελέτης, το ποσοστό των εμβολιασμένων ασθενών παρότι είναι αρκετά υψηλό, δεν είναι το επιθυμητό. Η τακτική παιδιατρική παρακολούθηση και το επίπεδο εκπαίδευσης των γονέων φαίνεται πως αποτελούν σημαντικούς παράγοντες υπέρ του εμβολιασμού. Το νόσημα από το οποίο έπασχαν οι ασθενείς ωστόσο δεν φαίνεται να επηρεάζει τον εμβολιασμό σε μεγάλο ποσοστό.

Αξιοσημείωτο εύρημα της μελέτης αποτελεί το γεγονός πως η πλειοψηφία των ασθενών που δεν είχαν εμβολιαστεί έναντι της γρίπης, παρουσίαζαν ελλιπή λοιπό εμβολιασμό.

Το κυριότερο αίτιο μη εμβολιασμού φαίνεται πως είναι οι πιθανές παρενέργειες του εμβολίου, ενώ αμέσως μετά έρχεται η προσωπική απόφαση των κηδεμόνων. Σημαντική ωστόσο φαίνεται η συνεισφορά του παιδίατρο και πάλι, αφού η σύσταση εμβολιασμού από τον παιδίατρο ήταν επίσης ένα σημαντικό στοιχείο υπέρ της διενέργειας του εμβολιασμού.

Συνοψίζοντας, τα ευρήματα της μελέτης μας υποδεικνύουν πως αρκετοί είναι οι παράγοντες που επηρεάζουν την εμβολιαστική κάλυψη έναντι του ιού της γρίπης και χρειάζεται περαιτέρω έρευνα στον συγκεκριμένο τομέα καθώς η γρίπη είναι ένα αρκετά συχνό νόσημα από το οποίο νοσεί κάθε χρόνο μεγάλο κομμάτι του πληθυσμού. Ο κλινικός ιατρός οφείλει να γνωρίζει τα δεδομένα και να εκπαιδεύει και να ενημερώνει τους ασθενείς του για τις οδηγίες πρόληψης, όπου αυτό είναι απαραίτητο, προκειμένου να αποφεύγονται περιττές νοσηλείες και επιπλοκές των λοιμώξεων.

Περαιτέρω έρευνα χρειάζεται ώστε να αποσαφηνιστούν καλύτερα οι παραπάνω σχέσεις και να προσδιοριστούν και άλλοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν τον εμβολιασμό και κατ' επέκταση την πρόληψη της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wright PF, Webster RG. Orthomyxoviruses. *Fields Virology*, 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2001, pp.1533- 1579.
2. Lamb RA, Krug RM. Orthomyxoviridae: The Viruses and Their Replication. *Fundamental virology*, 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2001, pp. 725-769.
3. Potter CW. Influenza. *Principles and Practice of Clinical Virology*, 5th ed., Wiley, England, 2004, pp. 271-297.
4. Μελίδου Α, Κυριαζοπούλου Β. Μοριακή δομή και επιδημι- ολογία ιών γρίπης Α. *Δελτίον Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας*, 2005, 50(4):226-234.
5. Hatta M, Gao P, Halfmann P, Kawaoka Y. Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. *Science*, 2001, 293(5536):1840-1842.
6. Suarez DL, Senne D, Banks J, et al. Recombination resulting in virulence shift in avian influenza outbreak. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10(4):693-699.
7. Zheng Kou, Song Nian Hu, Tian Xian Li. Genome evolution of novel influenza A(H1N1) viruses in humans. *Chinese Science Bulletin*, 2009, 54(13):2159-2163.
8. Rezza G. Swine-origin influenza virus A (H1N1)v: lessons learnt from the early phase of the epidemic. *Eur J Public Health*, 2009, 19(6):572-573.
9. Wilschut J, McElhaney J, Palache A. The immune response to influenza infection. In: *Influenza*, Elsevier, Philadelphia, 2nd edition, 2006, pp 78-95
10. Kaufmann A, Salentin R, Meyer RG, et al. Defense against influenza A virus infection: essential role of the chemokine system. *Immunology* 2001;204:603-13
11. Bruder D, Srikiatkachom A, Enelow RI. Cellular immunity and lung injury in respiratory virus infection. *Viral Immunol* 2006;19:147-55
12. White M, Doss M, Boland P, et al. Innate immunity to influenza virus: implications for future therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2008;4(4):497-514
13. Mizgerd J. Acute lower respiratory tract infection. *NEJM* 2008;358:716-27
14. Garcia-Sastre A. Antiviral response in pandemic influenza viruses. *Emerg Infect Dis* 2006;12:44-7

15. Morens D, Taubenberger J, Harvey H, et al. The 1918 influenza pandemic: lessons for 2009 and the future. *Crit Care Med* 2010;38(suppl):e10-20
16. Bassler C, Aguilar P. Progress in identifying virulence determinants of the 1918 H1N1 and the Southeast Asian H5N1 influenza A viruses. *Antiviral Res* 2008;79:166-78 Η Ανοσολογική Απάντηση στον Ιό της Γρίπης 25
17. Tamura S, Kurata T. Defense mechanisms against influenza virus infection in the respiratory tract mucosa. *Jpn J Infect Dis* 2004;57:236-247
18. Tamura S, Tanimoto T, Kurata T. Mechanisms of broad crossprotection provided by influenza virus infection and their application to vaccines. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:195-207
19. Effros RB. Genetic alterations in the ageing immune system: impact on infection and cancer. *Mech Ageing Dev* 2003;124:71-77
20. Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *NEJM* 2009;361:1945he epidemic. *Eur J Public Health*, 2009, 19(6):572-573
21. Treanor JJ. Influenza Viruses, including avian influenza and swine influenza. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Principles and practice of infectious diseases*, 7th ed, Churchill Livingstone Elsevier Inc, Philadelphia 2010, p:2265-88.
22. Nicoll A, Coulombier D. Europe's initial experience with pandemic (H1N1) 2009 - mitigation and delaying policies and practices. *Euro Surveill* 2009;14:19279.
23. Health Protection Agency, Health Protection Scotland, National Public Health Service for Wales, HPA Northern Ireland Swine influenza investigation teams. Epidemiology of new influenza A (H1N1) virus infection, United Kingdom, April-June 2009. *Euro Surveill* 2009;14:19232.
24. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM et al. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935-44.
25. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R et al. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A (H1N1) Infection in Canada. *JAMA* 2009;302:1872-9. .
26. de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med* 2006;12:1203-7.

27. Itoh Y, Shinya K, Kiso M et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009;460:1021-5.
28. Chan MC, Chan RW, Yu WC et al. Tropism and Innate host responses of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus in ex vivo and in vitro cultures of human conjunctiva and respiratory tract. *Am J Pathol* 2010;Jan28 [Epub ahead of print].
29. Osterlund P, Pirhonen J, Ikonen N, et al. Pandemic H1N1 2009 Influenza A virus induces weak cytokine responses in human macrophages and dendritic cells and is highly sensitive to the antiviral actions of interferons. *J Virol* 2010;84:1414- 22.
30. To KKW, Chan KH, Li IWS et al. Viral load in patients infected with pandemic H1N1 2009influenza virus. *J Med Virol* 2010;82:1-7.
31. Kawaoka, Y, Webster RG. Sequence requirements for cleavage activation of influenza virus hemagglutinin expressed in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:324–8.
32. Maines T R, Jayaraman A, Belser JA et al. Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. *Science* 2009;325:484–7.
33. Munster VJ, de Wit E, van den Brand JM, Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza virus in ferrets. *Science* 2009;325:481–3.
34. Bermejo-Martin JS, de Lejarazu RO, Pumalora T et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care* 2009;13:R201
35. Woo PCY, Tung ETK, Chan KH, Lau CCY, Lau SKP, Yuen KY. Cytokine profiles induced by the novel swine-origin influenza A/H1N1 virus: implications for treatment strategies. *J Infect Dis* 2010;201:346-53.
36. Fietta P, Delsante G. The effector T helper cell triade. *Riv Biol* 2009;102:61-74.
37. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009;27:485-517.
38. Louten J, Boniface K, de Waal Malefyt R. Development and function of TH17 cells in health and disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1004-11.
39. Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:72-9.

40. Cheung CY, Poon LL, Lau AS, et al. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet* 2002;360:1831–7.
41. Giamarellos-Bourboulis E, Raftogiannis M, Antonopoulou A et al. Effect of the novel influenza A (H1N1) virus in the human immune system. *PLoS one* 2009;4:e8393.
42. Swedish=Swedish KA, Conenello G, Factor SH. First season of 2009 H1N1 influenza. *Mount Sinai J Med* 2010;77:103- 13.
43. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf. Assessed February 2010.
44. Human infection with pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations in hospitalized patients, Americas, July 2009-update. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84(30):301-8.
45. Human infection with pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84(21):185- 96. Παθογένεια, Κλινική Εικόνα και Επιπλοκές 35
46. Novel swine-origin influenza A (H1N1) virus investigation team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-15.
47. Cao B, Li XW, Mao Y et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med* 2009;361:2507-17.
48. World Health Organization. Preliminary information important for understanding the evolving situation: pandemic (H1N1) 2009 briefing note 4. WHO website. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_situation_20090724/en/index.html. Accessed November 11, 2009.
49. Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection- California, April-May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:536-41.
50. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from a school-associated outbreak in Kobe, Japan, May 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84(24):37-48.

51. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, de Leon SP et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680-9.
52. Zarychanski R, Stuart TL, Kumar A et al. Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. *CMAJ* 2010;091884.
53. Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P for the epidemic intelligence team at InVS. Epidemiology of fatal caese associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *EuroSurveill.* 2009;14:pii=19309.
54. World Health Organization. Clinical features of severe cases of pandemic influenza. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 13. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_clinical_features. Assessed February 2010.
55. Kelly H, Mercer GN, Cheng AC. Quantifying the risk of pandemic influenza in pregnancy and indigenous people in Australia in 2009. *EuroSurveill.* 2009;14(50):pii=19441.
56. World Health Organization. Pandemic influenza in pregnant women. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 5. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_pregnancy_2009. Assessed February 2010.
57. Jaber S, Coseil M, Coisel Y, Jung B, Chanques G. ARDS and influenza A (H1N1): patients characteristics and management in intensive care unit. A literature review. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010 Jan 28 [Epub ahead of print].
58. Fuhrman C, Bonmarin I, Paty AC et al. Severe hospitalized 2009 pandemic influenza A (H1N1) cases in France, 1 July- 15 November 2009. *EuroSurveill.* 2010;15:pii=19463.
43. Sullivan SJ, Jabobson RM, Dowdle WR, Poland GA. 2009 H1N1 influenza. *Mayo Clin Proc* 2010;85:64-76.
59. CDC. Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1)- New York city, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;58:1436-40.
60. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science* 2009;19:1557-61.
61. Presanis AM, De Angelis D, The New York swine flu investigation team et al. The severity of pandemic H1N1 influenza in the Unie States, from April to July 2009: a Bayesian analysis. *PLoS Med* 2009;6:e1000207.

62. Ong AK, Chen MI, Tan AS et al. Improving the clinical diagnosis of influenza- a comparative analysis of new influenza A (H1N1) cases. PLoS ONE 2009;4:e8453.
63. O' Riordan S, Barton M, Yau Y, Read SE, Allen U, Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. CMAJ 2010;182:39-44.
64. Cammer P, Jarstrand C, Philipson K. Tracheobronchial clearance in patients with influenza. A. Rev Respir Dis 1973;108: 131-135
65. Fry J. Lung involvement in influenza. Br Med J 1951; (2): 1374-1377
66. Fry J. Influenza 1959: the story of an epidemic. Br Med J 1959; 2: 135-138
67. Foy HM, Cooney MK, Allan I, Kenny GE. Rates of pneumonia during influenza epidemics in Seattle, 1964 to 1975. JAMA 1979;241(3): 253-258
68. Yu H, Gao Z, Feng Z, et al. Clinical characteristics of 26 human cases of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in China. PloS One 2008; 3(8): e2985
69. Martin CM, Kunin CM, Gottlieb LS, et al. Asian influenza A in Boston, 1957-58. I. Observations in thirty-two influenza-associated fatal cases. Arch Intern Med 1959;103(4): 515-531
70. Luria DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, et al. Studies on influenza in the pandemic of 1957-58. II. Pulmonary complications of influenza. J Clin Invest 1959;38(1 Part 2): 213-265
71. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. Clin Infect Dis 2003;36: 299-305
72. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005.
73. Beadling C, Slifka MK. How do viral infections predispose patients to bacterial infections? Curr Opin Infect Dis 2004; 17: 185-191.
74. Evans KD, Kline MW. Prolonged influenza A infection responsive to rimantadine therapy in a human immunodeficiency virus-infected child. Pediatr Infect Dis J 1995;14(4): 332-334
75. Samransamruajkit R, Hiranrat T, Chieochansin T, et al. Prevalence, clinical presentations and complications among hospitalized children with influenza pneumonia. Jpn J Infect Dis 2008;61: 446-449

76. WHO: Weekly epidemiological record, July 2009
77. Boyd M, Clezy K, Lindley R, Pearce R. Pandemic influenza: 36 ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ - ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2011 clinical issues. *Med J Aus* 2006;185(10 Suppl): S44-S47
78. Bisno AL, Griffin JP, Van Epps KA, et al. Pneumonia and Hong Kong influenza: a prospective study of the 1968-1969 epidemic. *Am J Med Sci* 1971;261(5): 251-263
79. Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med* 2009; (Epub ahead of print)
80. Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302(17): 1896- 1902
81. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) influenza investigators., Davies A, Jones D, Beca M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2009;302(17): 1888-1895
82. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006;19: 571-582
83. Whimbey E, Elting LS, Couch RB, et al. Influenza A virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1994;13(4): 437-440
84. Hirschhorn LR, McIntosh K, Anderson KG, Dermody TS. Influenzal pneumonia as a complication of autologous bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1992;14(3): 786-787
85. Yousuf HM, Englund J, Couch R, et al. Influenza among hospitalized adults with leukemia. *Clin Infect Dis* 1997;24(6): 1095-1099
86. Fiore AE, Shay DK, Haber P, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep* 2007; 56: 1-54
87. Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, et al. Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2002;2: 287-291
88. Schepetiuk S, Papanoum K, Qiao M. Spread of influenza A virus in hospitalized patients with cancer. *Aust N Z J Med* 1998;28: 475-476

89. Elting LS, Whimbey E, Lo W, et al. Epidemiology of influenza A virus infection in patients with acute or chronic leukemia. *Support Care Cancer* 1995;3: 198-202
90. Papi A, Belletato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(10): 1114-112
91. Ferson MJ, Morton JR, Robertson PW. Impact of influenza on morbidity in children with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health* 1991; 27(5): 308-311
92. Crum-Cianflone NF. Bacterial, fungal and viral myositis. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 473-494
93. Karjalainen J, Nieminen MS, Heikkila J. Influenza A1 myocarditis in conscripts. *Act Med Scand* 1980; 207: 27-30
94. Craver RD, Sorrells K, Gohd R. Myocarditis with influenza B infection. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 629-630
95. Sperber SJ, Francis JB. Toxic shock during an influenza outbreak. *JAMA*; 1987; 142: 85-89
96. Miyazaki AM, Hiroshige S, Ashihara Y, Okubo T, Ueo M, et al. Virus associated hemophagocytic syndrome accompanied by acute respiratory failure caused by influenza A (H3N2). *Intern Med* 2006; 45(20): 1183-1186
97. Edelen JS, Bender TR, Chin TDY. Encephalopathy and pericarditis during an outbreak of influenza. *Am J Epidemiol* 1974; 100: 79-83
98. Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children –Dallas, Texas, May 2009. *MMWR*; 58(28): 773-778
99. Polakos NK, Cornejo JC, Murray DA, Wright KO, et al. Kupffer cell-dependent hepatitis during influenza infection. *Am J Pathol* 2005; 168(4): 1169-1178
100. United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim Recommendations for Clinical Use of Influenza Diagnostic Tests During the 2009-10 Influenza Season. http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm (Accessed September 30, 2009).
101. United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance on Specimen Collection, Processing, and Testing for Patients with Suspected Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection.

<http://www.cdc.gov/h1n1flu/specimencollection.htm>. Retrieved November 23, 2009.

102. United States Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Submission of Tissue Specimens for the Pathologic Evaluation of Influenza Virus Infections. May 23, 2009.

103. United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim Recommendations for Clinical Use of Influenza Diagnostic Tests During the 2009-10 Influenza Season.

http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm (Accessed September 30, 2009)

104. Ruest A, Michaud S, Deslandes S, and Frost E. H. Comparison of the Directigen Flu A_B Test, the QuickVue Influenza Test, and Clinical Case Definition to Viral Culture and Reverse Transcription-PCR for Rapid Diagnosis of Influenza Virus Infection. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41(8): 3487-3493.

105. United States Centers for Disease Control and Prevention. Emergency use authorization of rRT-PCR Swine Flu Panel.

<http://www.cdc.gov/h1n1flu/eua/testkit.htm> (Accessed November 24, 2009)

106. Rello J, Rodrvquez A, Ibapez P, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care* 2009;13(5):R148.

107. Clavijo A, Tresnan DB, Jolie R, Zhou EM. Comparison of embryonated chicken eggs with MDCK cell culture for the isolation of swine influenza virus. *Can J Vet Res.* 2002 Apr; 66(2):117-121

108. Gavin P.J, Thomson R.B. Review of Rapid Diagnostic Tests for Influenza. *Clinical and Applied Immunology Review.* 2003; 4: 151-172

109. Hurt AC et al. Performance of influenza rapid point-of-care tests in the detection of swine lineage A(H1N1) influenza viruses. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 2009;3(4):171-76;

110. Faix, DJ, Sherman, SS, Waterman, SH. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 361:728.

111. Chan KH et al. Analytical sensitivity of rapid influenza antigen detection tests for swine-origin influenza virus (H1N1). *J Clin Virol.* 2009 Jul;45(3):205-7;

112. Centers for Disease Control and Prevention. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) Virus *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 Aug 7;58(30):826-9.

113. Vasoo S, Stevens J, Singh K. Rapid antigen tests for diagnosis of pandemic (Swine) influenza A/H1N1. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 1;49(7):1090-3
114. Pollock, NR, Duong S, et al, Ruling out novel H1N1 influenza virus infection with Direct Fluorescent Antigen testing. *Clin Infect Dis*. 2009 Sep 15;49(6):e66-8
115. Blyth, CC, Iredell, JR, Dwyer, DE. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 361:2493
116. Yoon KJ, Janke BH, Swalla RW, Erickson G. Comparison of a commercial H1N1 enzyme-linked immunosorbent assay and hemagglutination inhibition test in detecting serum antibody against swine influenza viruses. *J Vet Diagn Invest*. 2004 May;16(3):197-201.
117. United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance for the Detection of Novel Influenza A Virus Using Rapid Influenza Diagnostic Tests. http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm August 10, 2009
118. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal Influenza in Adults and Children—Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1003–32.
119. Antiviral treatment options, including intravenous peramivir, for treatment of influenza in hospitalized patients for the 2009-2010 season. Προσβάσιμο στο http://www.cdc.gov/H1N1flu/EUA/peramivir_recommendations.htm
120. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. Προσβάσιμο στο <http://www.cdc.gov/H1N1flu/recommendations.htm>
121. ΚΕΕΛΠΝΟ. Τρέχουσες οδηγίες για την κλινική αντιμετώπιση περιστατικών νέας γρίπης H1N1 σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας. Προσβάσιμο στο http://www.keel.org.gr/keelpno/2009/id994/gripi_nosok.pdf

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ- ΔΕΛΤΙΟ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝΕΝΑΝΤΙ ΓΡΙΠΗΣ ΤΥΠΟΥ Α

Διπλωματική εργασία της

Καρασαντέ Ασπασία,

Ειδικευόμενη Παιδιάτρος

Επιστημονικά Υπεύθυνη:

Νικολέττα Ιακωβίδου

ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ,ΜΑΓΓΙΝΕΙΟ ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ

«ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ»ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Δημογραφικά και σωματομετρικά στοιχεία:

Ημερομηνία εξέτασης:

Όνοματεπώνυμο ασθενούς:

Φύλο:-----

Ημερομηνία γέννησης: Χρονολογική ηλικία:
.....

Ηλικία διάγνωσης:

Νόσημα: 1) Σακχαρώδης Διαβήτης.....

2) Αιμοσφαιρινοπάθεια.....

3) Νευρολογικό νόσημα.....

4) Βρογχικό άσθμα.....

Εμβολιασμός έναντι γρίπης:

Ναι.....

Όχι.....

Τακτική Παιδιατρική Παρακολούθηση:

Ναι.....

Όχι.....

Επίπεδο εκπαίδευσης γονέων:

Δευτεροβάθμια ή χαμηλότερη.....

Τριτοβάθμια.....

Αίτιο διενέργειας ή μη εμβολιασμού

A) σύσταση γενικού παιδιάτρου.....

B) σύσταση εξειδικευμένου παιδιάτρου.....

Γ) πιθανές παρενέργειες

Δ) προσωπική απόφαση.....

Λοιποί εμβολιασμοί (με βάση την ηλικία)

Ελλιπής.....

Πλήρης.....