



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ –
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ –
ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»**

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΎΣΕΞΟΥΑΛΙΚΩΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΩΡΟΣ
ΤΟΚΕΤΟΣ
ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΛΑΓΟΥ**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
ΛΑΡΙΣΑ 2023

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

- | | |
|---------------------------------|---|
| 1^{ος} Εξεταστής | Γεώργιος Βαλασούλης
Επιβλέπων, Διδάκτορας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Μαιευτήρας - Γυναικολόγος |
| 2^{ος} Εξεταστής | Αλέξανδρος Δαπόντε
Σύμβουλος, Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας |
| 3^{ος} Εξεταστής | Δημήτριος Παπουτσής
Μέλος, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου
Δυτικής Μακεδονίας |

“Sexually transmitted diseases and premature birth”

"Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Δέσποινα Λαγού, Μαία"

Περιεχόμενα

Συντομογραφίες	6
Περίληψη	8
Abstract.....	9
Εισαγωγή	10
Κεφάλαιο 1 ^ο : Πρόωρος τοκετός και σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα.....	13
1.1 Πρόωρος τοκετός.....	13
1.1.1 Ορισμός.....	13
1.1.2 Ταξινόμηση	13
1.1.3 Επικράτηση	14
1.1.4 Θνησιμότητα	15
1.1.5 Επιπτώσεις	16
1.1.6 Λοιμώδεις παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον πρόωρο τοκετό.....	17
1.2 Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και κύηση	19
1.3 Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και κύηση	20
1.3.1 Τριχομονάδα (<i>Trichomonas vaginalis</i>)	20
1.3.2 Χλαμύδια (<i>Chlamydia trachomatis</i>)	23
1.3.3 Γονόρροια (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)	25
1.3.4 Μυκοπλάσματα (<i>Mycoplasma – Ureaplasma</i>)	28
1.3.5 Σύφιλη (<i>Treponema pallidum</i>)	30
Κεφάλαιο 2 ^ο : Διερεύνηση επίδρασης των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων στον κίνδυνο πρόωρου τοκετού	34
Επίλογος.....	39
Βιβλιογραφία	42

Συντομογραφίες

aOR	adjusted Odds Ratio
BDP	Bronchopulmonary Dysplasia
BV	Bacterial Vaginosis
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CI	Confidence Intervals
dsRNA	double – stranded RNA
GA	Gestational Age
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HSP60	Heat Shock Protein 60
IAI	Intra – Amniotic Infection
LBW	Low Birth Weight
LMP	Last Menstrual Period
MIAC	Microbial Invasion of the Amniotic Cavity
NAATs	Nucleic Acid Amplification Tests
OR	Odds Ratio
PID	Pelvic Inflammatory Disease
PND	Perinatal or Neonatal Death
PROM	Premature Rupture of Membranes
PTB	Preterm Birth
SA	Spontaneous Abortion
STDs	Sexually Transmitted Diseases

STIs	Sexually Transmitted Infections
TNF – α	Tumor Necrosis Factor – α
TVV	T. Vaginalis Virus
WHO	World Health Organization
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

Περίληψη

Τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (Sexually Transmitted Diseases, STDs) έχουν σημαντικό επιπολασμό τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και σε έγκυες γυναίκες. Ως εκ τούτου, έχουν εξεταστεί οι φυσιολογικές αλλαγές του μητρικού οργανισμού (ανοσοκαταστολή, ανατομικές και ορμονικές αλλαγές) που μπορούν να τροποποιήσουν την κλινική πορεία αυτών των ασθενειών. Οι λοιμώξεις στη μητέρα μπορεί να επηρεάσουν τόσο την υγεία της μητέρας όσο και του εμβρύου, με την εμφάνιση μαιευτικών και νεογνικών επιπλοκών, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγεται ο πρόωρος τοκετός, με αποτέλεσμα την αύξηση της μητρικής και βρεφικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Στην παρούσα εργασία εξερευνώνται τα χαρακτηριστικά της φυσικής πορείας και θεραπείας των κύριων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένης της γονόρροιας, της λοίμωξης από χλαμύδια, της σύφιλης και της λοίμωξης από τριχομονάδα, καθώς και των δυνητικών περιγεννητικών επιπλοκών που μπορούν να επιφέρουν, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγεται και ο πρόωρος τοκετός. Πιστεύεται ότι οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να δίνουν ιδιαίτερη προσοχή στα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, ιδιαίτερα σε σχέση με τον προσυμπτωματικό έλεγχο και την έγκαιρη διάγνωση, για την επίτευξη αποτελεσματικών εκβάσεων.

Λέξεις – κλειδιά: κύηση, σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, γονόρροια, σύφιλη, χλαμύδια, τριχομονάδα, περιγεννητικές εκβάσεις, πρόωρος τοκετός

Abstract

Sexually Transmitted Diseases (STDs) have a significant prevalence both in the general population and in pregnant women. Therefore, the physiological changes of the maternal organism (immunosuppression, anatomical and hormonal changes) that can modify the clinical course of these diseases have been examined. Maternal infections can affect both maternal and fetal health, with obstetric and neonatal complications, including preterm birth, resulting in increased maternal and infant morbidity and mortality. This paper explores the natural course and treatment characteristics of the main sexually transmitted diseases, including gonorrhea, chlamydial infection, syphilis and trichomonad infection, as well as the potential perinatal complications they can cause, including premature birth. It is believed that health professionals should pay special attention to sexually transmitted diseases, especially in relation to screening and early diagnosis, to achieve effective outcomes.

Keywords: pregnancy, sexually transmitted diseases, gonorrhea, syphilis, chlamydia, trichomonas, perinatal outcomes, premature birth

Εισαγωγή

Ως πρόωρος τοκετός ορίζεται ο τοκετός πριν από την συμπλήρωση της 37^{ης} εβδομάδας κύησης σύμφωνα με την τελευταία έμμηνο ρύση μιας γυναίκας και τα δεδομένα που παρέχονται από τον υπέρηχο (Tantengco and Yanagihara, 2019; Taylor – Robinson and Lamont, 2011). Ο πρόωρος τοκετός μπορεί να ταξινομηθεί ανάλογα με την ηλικία κύησης ως εξής: i) Από 24 – 28 εβδομάδες κύησης ως εξαιρετικά πρόωρος τοκετός, ii) από 29 – 32 εβδομάδες κύησης ως πολύ πρόωρος τοκετός και iii) από 32 – 36 εβδομάδες κύησης ως όψιμος πρόωρος τοκετός. Ο πρόωρος τοκετός είναι η κύρια αιτία νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας (Sweeney et al., 2016). Έχει ετήσια παγκόσμια επίπτωση ~15 εκατομμυρίων περιπτώσεων. Ο πρόωρος τοκετός ταξινομείται επίσης ως αυθόρμητος πρόωρος τοκετός, πρόωρη ρήξη των υμένων και ιατρικά επαγόμενος πρόωρος τοκετός, που προσδιορίζεται από επιπλοκές στη μητέρα του εμβρύου (Taylor – Robinson and Lamont, 2011).

Η αιτιολογία του πρόωρου τοκετού είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική. Η μητρική λοίμωξη ή / και φλεγμονή, η ενεργοποίηση του άξονα της υπόφυσης του υποθαλάμου της μητέρας / του εμβρύου, η αιμορραγία της μήτρας και η υπερδιάταση της μήτρας είναι κοινώς αναγνωρισμένες οδοί που οδηγούν σε πρόωρο τοκετό (Gravett et al., 2010). Ωστόσο, η λοίμωξη και / ή η φλεγμονή παραμένουν οι κύριες αιτιολογίες που έχουν ένα σταθερό υπόβαθρο με βάση τεκμηριωμένα στοιχεία (Tantengco and Yanagihara, 2019; Taylor – Robinson and Lamont, 2011). Πιο συγκεκριμένα έχειδειχθεί ότι, τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (Sexually Transmitted Infections, STIs), συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από χλαμύδια, της λοίμωξης από τριχομονάδα, της γονόρροιας, της σύφιλης και της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus, HIV), καθώς και οι λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων, όπως η βακτηριακή κολπίτιδα και οι μύκητες, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (Adachi et al., 2016; Baer et al., 2019; Folger, 2014).

Έχει αποδειχθεί ότι οι κολπικές λοιμώξεις μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την κύηση, οδηγώντας σε επιπλοκές όπως αυθόρμητη αποβολή (Spontaneous Abortion, SA), πρόωρη ρήξη των υμένων (Premature Rupture of Membranes, PROM), πρόωρο τοκετό (Preterm Birth, PTB), περιορισμό της ενδομήτριας ανάπτυξης, ενδομήτριο θάνατο, νεογνικές λοιμώξεις και λοιμώξεις μετά τον τοκετό (Ishaque et al., 2011; Nigro et al., 2011; Tibaldi et al., 2016). Οι λοιμώξεις των

γεννητικών οργάνων κατά τη διάρκεια της κύησης ευθύνονται για περίπου το 15% των αποβολών πρώτου – τριμήνου και το 66% των όψιμων αποβολών (Giakoymelou et al., 2016; Oliveira et al., 2020). Επιπλέον, η επίπτωση της λοίμωξης στην αιτιολογία των επαναλαμβανόμενων αποβολών παραμένει ασαφής, με επίπτωση 0.5 – 5% (Oliveira et al., 2020).

Οι μικροοργανισμοί που εμπλέκονται συχνότερα σε λοιμώξεις της γυναικείας γεννητικής οδού είναι ο *Streptococcus* της ομάδας B, η *Escherichia coli* (*E. Coli*), ο *Enterococcus faecalis*, το *Enterobacter spp.*, η *Candida spp.*, το *Ureaplasma urealyticum* (*U. urealyticum*), το *Mycoplasma hominis* (*M. hominis*), τα *Chlamydia trachomatis* και η βακτηριακή κολπίτιδα (Bacterial Vaginosis, BV), μία διαταραχή της φυσιολογικής κολπικής χλωρίδας που χαρακτηρίζεται από μικρότερο αριθμό ή απουσία *Lactobacilli* και επακόλουθη μόλυνση με Gram – αρνητικά βακτήρια (Tibaldi et al., 2016). Μελέτες έχουν αποκαλύψει την σημασία της φυσιολογικής κολπικής μικροχλωρίδας και του αρνητικού αντίκτυπου της βακτηριακής κολπίτιδας στις εκβάσεις της κύησης (Donders, Bellen and Rezeberga, 2011). Αναδυόμενα στοιχεία έχουν δείξει ότι η παρουσία *Candida* και βακτηριακής κολπίτιδας κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αποβολής και πρόωρου τοκετού. Η κολπίτιδα στην κύηση μπορεί να οδηγήσει σε μια σειρά από σοβαρές επιπλοκές, όπως αυθόρμητη αποβολή, πρόωρο τοκετό, χοριοαμνιονίτιδα, χαμηλό βάρος γέννησης (Low Birth Weight, LBW) και ενδομητρίτιδα (Donders et al., 2009; Tibaldi et al., 2016).

Η λοίμωξη από *U. urealyticum* έχει εντοπιστεί στην ουρογεννητική οδό τόσο υγιών όσο και συμπτωματικών γυναικών (Rumyantseva et al., 2019), έχοντας απομονωθεί από ασυμπτωματικές υγιείς γυναίκες και επίσης από αμνιακό υγρό (Rodriguez et al., 2011), και έχει συσχετιστεί με χοριοαμνιονίτιδα (Horner et al., 2018). Επίσης, πρόσφατα προέκυψαν περαιτέρω στοιχεία υπέρ της συσχέτισης μεταξύ του *U. urealyticum*, μόνο του ή σε συνδυασμό με το *M. Hominis*, και των μαιευτικών επιπλοκών της κύησης, συμπεριλαμβανομένης της πρόωρης ρήξης των υμένων, του πρόωρου τοκετού και της αποβολής (Latino et al., 2018). Παράλληλα, μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι ο επιπολασμός του *Mycoplasma* στη γυναίκα γεννητική οδό επηρεάζεται από διάφορες πτυχές, όπως την ηλικία, τη φυλή, την κοινωνικοοικονομική κατάσταση, τη χρήση αντισυλληπτικών, την έμμηνο ρύση, τις αλλαγές στην εμμηνόπαυση και την κύηση (Donders et al., 2017; Jobe et al., 2014). Ανοσολογικές και ορμονικές αλλαγές που αποδίδονται στην κύηση μπορούν επίσης να επηρεάσουν τον κολπικό αποικισμό. Έρευνες σε ζώα έχουν δείξει την

επίδραση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης στον κολπικό αποικισμό από διαφορετικούς τύπους *Mycoplasma* και *Ureaplasma* (Taylor – Robinson, 2017).

Περίπου το 50% των πρόωρων τοκετών που εμφανίζονται πριν από τις 30 εβδομάδες κύησης αποδίδονται σε χοριοαμνιονίτιδα. Το *Ureaplasma* και το *Mycoplasma* παραμένουν οι πιο συχνά απομονωμένοι λοιμογόνοι παράγοντες που σχετίζονται με τη χοριοαμνιονίτιδα, ανεξαρτήτου της ηλικίας κύησης (Waites, Katz and Schelonka, 2005). Ο κίνδυνος εμφάνισης χοριοαμνιονίτιδας είναι αυξημένος σε έγκυες γυναίκες με θερμοκρασία $> 38^{\circ}\text{C}$ ή / και ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα κλινικά σημεία: μητρική λευκοκυττάρωση (> 15.000 κύτταρα / mm^3), ταχυκαρδία της μητέρας και / ή του εμβρύου και πυώδης λευκόρροια (Denoble et al., 2020).

Ο στόχος της παρούσας εργασίας ήταν να προσδιορίσει μια ειδική ομάδα σεξουαλικά μεταδιδόμενων μολυσματικών παραγόντων, συμπεριλαμβανόμενης της γονόρροιας, της λοίμωξης από τριχομονάδα ή χλαμύδια, της σύφιλης και της λοίμωξης από τριχομονάδα, που μπορεί να ευθύνονται για περιπτώσεις πρόωρου τοκετού.

Κεφάλαιο 1^ο: Πρόωρος τοκετός και σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα

1.1 Πρόωρος τοκετός

1.1.1 Ορισμός

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ως πρόωρος τοκετός ορίζεται ένας τοκετός που δίνει ζωντανό νεογνό πριν την συμπλήρωση των 37 εβδομάδων κύησης ή λιγότερες από 259 ημέρες από την πρώτη ημερομηνία της τελευταίας εμμήνου ρύσεως (Last Menstrual Period, LMP). Είναι μία κατάσταση που ορίζεται από την αποτυχία μίας κύησης να φτάσει σε ένα ορισμένο χρονικό διάστημα, παρά την παρουσία συγκεκριμένων σημείων ή συμπτωμάτων (Kramer et al., 2012). Ο πρόωρος τοκετός μπορεί να θεωρείται ως δυσμενής έκβαση της κύησης (όπου ένα έμβρυο δεν είναι σε θέση να εκπληρώσει την ανάπτυξη του στη μήτρα) ή ως προτιμώμενη έκβαση (για παράδειγμα, για να αποφευχθεί μία αποβολή). Για το νεογέννητο, ο πρόωρος τοκετός είναι ένας παράγοντας κινδύνου που έχει αντίκτυπο στην υγεία, ευημερία και ανάπτυξη στην ενήλικη ζωή (Vogel et al., 2018; World Health Organization, 2018).

1.1.2 Ταξινόμηση

Τα κοινά συστήματα ταξινόμησης του πρόωρου τοκετού περιλαμβάνουν (i) τις υποομάδες ηλικίας κύησης, οι οποίες εμπεριέχουν τον εξαιρετικά πρόωρο τοκετό (< 28 εβδομάδες κύησης), τον πολύ πρόωρο τοκετό (28 έως <32 εβδομάδες κύησης), τον μέτριο πρόωρο τοκετό (32 έως < 34 εβδομάδες κύησης) και τον όψιμο πρόωρο τοκετό (34 έως < 37 εβδομάδες κύησης), (ii) τον τρόπο πρόωρου τοκετού, όπως τον αυθόρμητο πρόωρο τοκετό / πρόωρη ρήξη των υμένων έναντι του πρόωρου τοκετού που μπορεί να ξεκινήσει από έναν πάροχο υγειονομικής περίθαλψης μέσω πρόκλησης τοκετού ή εκλεκτικής καισαρικής τομής (για παράδειγμα, σε περιπτώσεις προεκλαμψίας, εκλαμψίας, αποκόλλησης πλακούντα, προδρομικού πλακούντα, περιορισμένης ενδομήτριας ανάπτυξης ή εμβρυϊκής δυσφορίας) και (iii) την αιτιολογία ή τα παθοφυσιολογικά μονοπάτια (Goldenberg et al., 2008; Kramer et al., 2012; Souza et al., 2016).

1.1.3 Επικράτηση

Από τις 15 εκατομμύρια περιπτώσεις πρόωρου τοκετού, ετησίως, πάνω από το 84% συμβαίνουν κατά την 32^η έως 36^η εβδομάδα κύησης, ενώ μόνο περίπου το 5% εμπίπτει στην κατηγορία του εξαιρετικά πρόωρου τοκετού (< 28 εβδομάδες κύησης) και το υπόλοιπο 10% εμπίπτει στην κατηγορία των 28 – 32 εβδομάδων κύησης. Έξι χώρες – Ινδία, Κίνα, Νιγηρία, Πακιστάν, Ινδονησία και Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής – αντιπροσωπεύουν το 50% (~7.4 εκατομμύρια) των συνολικών περιπτώσεων πρόωρου τοκετού, παγκοσμίως (Blencowe et al., 2012).

Υπάρχουν σημαντικές διακυμάνσεις στα ποσοστά πρόωρου τοκετού ανά γεωγραφική περιοχή και επίπεδο εισοδήματος μιας χώρας. Όταν οι χώρες ομαδοποιούνται με βάση το εισόδημά τους, διαπιστώνεται ότι περίπου το 90% όλων των περιπτώσεων πρόωρου τοκετού συμβαίνει σε χώρες χαμηλού – και μεσαίου – εισοδήματος. Το μέσο ποσοστό πρόωρου τοκετού για τις χώρες χαμηλού – εισοδήματος είναι κοντά στο 12%, σε σύγκριση με 9.4% και 9.3% για τις χώρες μεσαίου – και υψηλού – εισοδήματος, αντίστοιχα. Ωστόσο, υπάρχουν ακραίες τιμές. Για παράδειγμα, το Εκουαδόρ, μια κομητεία μεσαίου – εισοδήματος, παρουσιάζει ποσοστό πρόωρου τοκετού της τάξης του 5%, το οποίο είναι χαμηλότερο από ό,τι σε πολλές χώρες υψηλού – εισοδήματος όπως η Γερμανία (9.2%), ο Καναδάς (7.8%), και το Ισραήλ (8%) (Blencowe et al., 2012).

Οι διαφορές στα ποσοστά πρόωρου τοκετού ανά γεωγραφικές περιοχές είναι επίσης πολύ έντονες. Μία συστηματική ανασκόπηση, από στοιχεία του 2014, έδειξε ότι το 80% των περιπτώσεων πρόωρου τοκετού συμβαίνουν σε χώρες της Υποσαχάριας Αφρικής και της Νότιας Ασίας. Ωστόσο, υπάρχουν αξιοσημείωτες αποκλίσεις στα ποσοστά σε κάθε περιοχή. Για παράδειγμα, σύμφωνα με μια εκτίμηση στην Υποσαχάρια Αφρική, το ποσοστό πρόωρου τοκετού στην Ουγκάντα είναι μόνο το 6.6%, χαμηλότερο από αυτό πολλών χωρών υψηλού – εισοδήματος, συμπεριλαμβανομένων των ΗΠΑ. Αντίθετα, η Τανζανία παρουσιάζει εκτιμώμενο ποσοστό πρόωρου τοκετού της τάξης του 16.6% (που είναι γειτονική χώρα με την Ουγκάντα) (Chawanpaiboon et al., 2019). Οι διαφορές εντός μίας περιοχής είναι επίσης εμφανείς στην Ευρώπη, όπου τα ποσοστά πρόωρου τοκετού κυμαίνονται από 5% έως 10%, παρά την ύπαρξη παρόμοιας προόδου και υποδομών υγειονομικής περίθαλψης (Delnord, Blondel and Zeitlin, 2015).

Ανισότητες στα ποσοστά πρόωρου τοκετού με βάση την εκπαίδευση, τη φυλή και την εθνική καταγωγή της μητέρας είναι επίσης εμφανείς σε ορισμένες χώρες και περιοχές. Στις ΗΠΑ, για παράδειγμα, το 2016, το ποσοστό πρόωρου τοκετού ήταν 14% μεταξύ των Αφροαμερικανών γυναικών σε σύγκριση με 9% μεταξύ των γυναικών της Καυκάσιας φυλής (Martin et al., 2018). Μια ανάλυση των ποσοστών πρόωρου τοκετού σε 12 ευρωπαϊκές χώρες έδειξε ότι τα ποσοστά πρόωρου τοκετού ήταν γενικά υψηλότερα μεταξύ των γυναικών με χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο. Σε έξι από τις δώδεκα χώρες, αυτές οι διακυμάνσεις ήταν στατιστικά σημαντικές. Οι διαφορές στα ποσοστά πρόωρου τοκετού βάσει της εκπαίδευσης των μητέρων ήταν πιο σημαντικά σε Ολλανδία ($P = 0.001$) και Νορβηγία ($P = 0.009$). Στην Ολλανδία, το ποσοστό πρόωρου τοκετού μεταξύ γυναικών με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο ήταν 7.0%, έναντι 4.9% εκείνων που είχαν υψηλό μορφωτικό επίπεδο. Στην Νορβηγία, τα ποσοστά ήταν 9.7% σε γυναίκες με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο και 5.9% σε γυναίκες με υψηλό μορφωτικό επίπεδο (Ruiz et al., 2015).

1.1.4 Θνησιμότητα

Από τα 15 εκατομμύρια μωρά που γεννιούνται πρόωρα κάθε χρόνο παγκοσμίως, περισσότερα από 1 εκατομμύριο πεθαίνουν πριν από την ηλικία των 5 ετών λόγω πρόωρου τοκετού και των επιπλοκών του (World Health Organization, 2012). Ας σημειωθεί ότι, παρατηρήθηκε συνολική μείωση της θνησιμότητας παιδιών ηλικίας κάτω των 5 ετών τις τελευταίες δύο δεκαετίες λόγω της μείωσης της θνησιμότητας που σχετίζεται με μολυσματικές ασθένειες όπως πνευμονία, διάρροια, ελονοσία και ιλαρά. Ως αποτέλεσμα, οι επιπλοκές που σχετίζονται με τον πρόωρο τοκετό είναι πλέον η κύρια αιτία θνησιμότητας μεταξύ των παιδιών, αντιπροσωπεύοντας το 18% όλων των θανάτων σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών. Η επιβάρυνση του πρόωρου τοκετού είναι ιδιαίτερα έντονη κατά τις πρώτες 28 ημέρες ζωής (νεογνική περίοδος), αντιπροσωπεύοντας το 35% όλων των νεογνικών θανάτων, παγκοσμίως (United Nations Inter – agency Group for Child Mortality Estimation, 2019). Όπως και με τον επιπολασμό του πρόωρου τοκετού, υπάρχουν τεράστιες διακυμάνσεις μεταξύ των χωρών και των περιοχών, όσον αφορά τα ποσοστά θνησιμότητας λόγω πρόωρου τοκετού και των επιπλοκών του. Για παράδειγμα, η θνησιμότητα λόγω πρόωρου τοκετού αντιπροσωπεύει περίπου το 28% όλων των θανάτων σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών στη Βόρεια Αμερική και τη Δυτική Ευρώπη, σε σύγκριση με περίπου 13% στην Υποσαχάρια Αφρική και 25.5% στη Νότια Ασία (Liu et al., 2016).

Ωστόσο, η πλειονότητα όλων των θανάτων λόγω πρόωρου τοκετού συμβαίνει στην Υποσαχάρια Αφρική και τη Νότια Ασία. Η Ινδία, μια χώρα της Νότιας Ασίας, ευθύνεται μόνη της για τους 330.000 (~33%) των συνολικών παγκόσμιων θανάτων λόγω πρόωρου τοκετού (Liu et al., 2016). Ο υψηλός απόλυτος αριθμός θανάτων που σχετίζονται με τον πρόωρο τοκετό σε ορισμένες περιοχές οφείλεται εν μέρει στα υψηλά συνολικά ποσοστά παιδικής θνησιμότητας. Το 2016, η Υποσαχάρια Αφρική είχε μέσο ποσοστό θνησιμότητας κάτω των πέντε ετών 79 θανάτους ανά 1000 ζώντες γεννήσεις σε σύγκριση με μόνο 6 ανά 1000 ζώντες γεννήσεις στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη (United Nations Inter – agency Group for Child Mortality Estimation, 2017). Σε χώρες υψηλού – εισοδήματος, όπου σχεδόν όλες οι γεννήσεις παρακολουθούνται από εξειδικευμένο προσωπικό, το 50% των μωρών που γεννήθηκαν νωρίτερα από τις 24 εβδομάδες επιβιώνουν, ενώ σε χώρες χαμηλού – εισοδήματος, ακόμη και εάν ένα νεογνό γεννιέται στις 32 εβδομάδες κύησης έχει μόνο 50% πιθανότητες επιβίωσης, λόγω έλλειψης διαθέσιμων πόρων ή / και χαμηλής ποιότητας εξειδικευμένης φροντίδας (World Health Organization, 2012).

1.1.5 Επιπτώσεις

Οι βραχυπρόθεσμες επιπλοκές της προωρότητας περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο νεογνικών αναπνευστικών παθήσεων (όπως σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και βρογχοπνευμονική δυσπλασία), νεκρωτική εντεροκολίτιδα, σήψη, νευρολογικές καταστάσεις (όπως περικοιλιακή λευκομαλάκυνση, επιληπτικές κρίσεις, ενδοκοιλιακή αιμορραγία, εγκεφαλική παράλυση και υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια), καθώς και δυσκολίες σίτισης και προβλήματα όρασης και ακοής (Araujo et al., 2012; Mwaniki et al., 2012; Platt, 2014). Τα νεογνά που γεννιούνται μεταξύ 34 και 37 εβδομάδων έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων εκβάσεων σε σύγκριση με τα τελειόμηνα (Saigal and Doyle, 2008; Teune et al., 2011). Ο πρόωρος τοκετός έχει συνδεθεί επίσης με δυσμενή νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα, υψηλότερα ποσοστά εισαγωγών στο νοσοκομείο, καθώς και συμπεριφορικές, κοινωνικο – συναισθηματικές και μαθησιακές δυσκολίες στην παιδική ηλικία (Johnson et al., 2015; Moreira, Magalhaes and Alves, 2014; Orchinik et al., 2011). Τέλος, οδηγεί σε σημαντικές, μακροπρόθεσμη επιβάρυνση των συστημάτων υγείας, καθώς και προκαλεί σημαντικές ψυχολογικές και οικονομικές δυσκολίες για τις οικογένειες των πρόωρων νεογνών (Petrrou et al., 2009).

1.1.6 Λοιμώδεις παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον πρόωρο τοκετό

Συστηματικές μητρικές λοιμώξεις και βακτηριακή κολπίτιδα

Συστηματικές μητρικές λοιμώξεις όπως η ασυμπτωματική βακτηριουρία, η πυελονεφρίτιδα, η πνευμονία ή η σκωληκοειδίτιδα σχετίζονται με τον (αυθόρμητο) πρόωρο τοκετό (Cunnington et al., 2013; Kazemier et al., 2015). Η βακτηριακή κολπίτιδα είναι μια μητρική λοίμωξη που σχετίζεται με πρόωρο τοκετό (Leitich and Kiss, 2007; Leitich et al., 2003), αν και δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να προτείνουν έναν καθολικό προσυμπτωματικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της κύησης σε γυναίκες χαμηλού κινδύνου (Brocklehurst et al., 2013; Cunnington et al., 2013). Ωστόσο, σε γυναίκες με υψηλότερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, μπορεί να θεωρηθεί απαραίτητος ο έγκαιρος προσυμπτωματικός έλεγχος και η θεραπεία (πριν από τις 22 εβδομάδες κύησης) (Lamont et al., 2011). Η τρέχουσα έρευνα επικεντρώνεται στην αλληλούχιση του κολπικού μικροβιώματος για την αξιολόγηση του ρόλου της κολπικής δυσβίωσης στην εμφάνιση περιγεννητικών επιπλοκών (Cobo, Kacerovsky and Jacobsson, 2020).

Υποκλινική ενδο – αμνιακή λοίμωξη / φλεγμονή

Μία από τις κύριες αιτίες πρόωρου τοκετού είναι η παρουσία ενδοαμνιακής φλεγμονής, με επιπολασμό περίπου 30% σε γυναίκες με πρόωρο τοκετό και άθικτους υμένες και έως και 60% σε γυναίκες με πρόωρο τοκετό και πρόωρη ρήξη των υμένων (Rodriguez – Trujillo et al., 2016; Romero et al., 2014; Romero et al., 2015). Όσο νωρίτερα εμφανίζονται τα συμπτώματα και οι επιπλοκές στην κύηση, τόσο μεγαλύτερη είναι η συμμετοχή της ενδοαμνιακής φλεγμονής στην παθοφυσιολογία του πρόωρου τοκετού (Palacio et al., 2009). Η ενδοαμνιακή φλεγμονή μπορεί να εμφανιστεί χωρίς κλινική υποψία χοριοαμνιονίτιδας και μπορεί να αναπτυχθεί με διαφορετικούς τρόπους. Ο πιο συνηθισμένος τρόπος είναι μέσω μικροβιακής εισβολής στην αμνιακή κοιλότητα (Microbial Invasion of the Amniotic Cavity, MIAC) (Jacobsson et al., 2003). Η MIAC εμφανίζεται στο 10 – 14% των γυναικών με πρόωρο τοκετό και άθικτους υμένες (Cobo et al., 2009; Jacobsson et al., 2003; Romero et al., 2014) και στο 30% – 50% των γυναικών με πρόωρο τοκετό και ρήξη των υμένων (Cobo et al., 2011; Jacobsson et al., 2003; Romero et al., 2015). Η παρουσία μικροοργανισμών στην αμνιακή κοιλότητα προκαλεί μία φλεγμονώδη απόκριση, η οποία είναι ανιχνεύσιμη στο αμνιακό υγρό. Αυτή η φλεγμονώδης απόκριση είναι γνωστή ως ενδοαμνιακή

φλεγμονή (Romero et al., 2011). Άλλοι μηχανισμοί που εμπλέκονται σχετίζονται με ενδογενείς μεσολαβητές («αλαρμίνες») που απελευθερώνονται από τον πλακούντα και τις εμβρυϊκές μεμβράνες στο αμνιακό υγρό (Romero et al., 2014; Romero et al., 2015). Ανεξάρτητα από την παρουσία μικροοργανισμών στην αμνιακή κοιλότητα, η παρουσία ενδοαμνιακής φλεγμονής υποδεικνύει γυναίκες με υψηλό κίνδυνο πρόωρου τοκετού (Cobo et al., 2017; Rodriguez – Trujillo et al., 2016; Rodriguez – Trujillo et al., 2017).

Μικροβιακή κολπική δυσβίωση

Η γεννητική οδός μέσω του κόλπου και του τραχήλου της μήτρας έχει προταθεί ως το πιο κοινό μονοπάτι μικροβιακής διάδοσης σε γυναίκες με υποκλινική ενδοαμνιακή λοίμωξη (Intra – Amniotic Infection, IAI) (Lee et al., 2017). Η κολπική μικροχλωρίδα των εγκύων γυναικών κυριαρχείται κυρίως από *Lactobacillus spp.*, που παράγει γαλακτικό οξύ που οξινίζει το κολπικό περιβάλλον, αποτελώντας φραγμό κατά των λοιμώξεων του αναπαραγωγικού συστήματος (Aagaard et al., 2014). Ωστόσο, όταν η συγκέντρωση του *Lactobacillus spp.* μειώνεται δραστικά, δίνει δυνατότητα στην ανάπτυξη και αύξηση ενός αριθμού αναερόβιων μικροοργανισμών, που προάγουν μια διαταραχή της κολπικής μικροχλωρίδας, γνωστή ως βακτηριακή κολπίτιδα. Η παρουσία βακτηριακής κολπίτιδας έχει συσχετιστεί με πρόωρο τοκετό και πρόωρη ρήξη των υμένων (DiGiulio et al., 2010). Πρόσθετα, εκτός από την κολπική μικροχλωρίδα, στο μονοπάτι της βακτηριακής διάδοσης, εμπλέκεται και η μικροχλωρίδα του τραχήλου της μήτρας, του στόματος και του εντέρου (Corbella et al., 2012; Shiozaki et al., 2014). Η μικροχλωρίδα του τραχήλου της μήτρας είναι αρκετά παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στον κόλπο, με την κυριαρχία του *Lactobacillus spp.*, της *Gardnerella vaginalis*, και μιας μεγάλης ποικιλίας ιικών και βακτηριακών μικροοργανισμών (Cervantes et al., 2013). Πολλές μελέτες έχουν αξιολογήσει την επίδραση της κολπικής μικροχλωρίδας στον κίνδυνο πρόωρου τοκετού και ανέφεραν ανάλογες συσχετίσεις. Για παράδειγμα, ο DiGiulio και οι συνεργάτες του (2015) ανέφεραν ότι σε περιπτώσεις γυναικών με πρόωρο τοκετό παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις *G. vaginalis* και *Ureaplasma spp.* και μειωμένες συγκεντρώσεις *Lactobacillus spp.* (DiGiulio et al., 2015).

1.2 Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και κύηση

Τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα γνωστά και ως αφροδίσια νοσήματα, μεταδίδονται μέσω της σεξουαλικής επαφής, με τα βακτήρια, τους μύκητες, τα πρωτόζωα ή τους ιούς να αποτελούν τους κύριους γνωστούς αιτιολογικούς παράγοντες. Σύμφωνα με την εκτίμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας κάθε έτος εντοπίζονται περίπου 448 εκατομμύρια νέα κρούσματα ιάσιμων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, παγκοσμίως, τα οποία αντιπροσωπεύουν στην πλειοψηφία τους λοιμώξεις από οργανισμούς όπως *C. trachomatis*, *T. vaginalis* και *Neisseria gonorrhea*. Κατά την απόκτηση σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, οι γυναίκες καθίστανται επιρρεπείς στην απόκτηση μη – ιάσιμων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων όπως ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus, HIV) ή ο ιός του απλού έρπητα τύπου II (Yadav, Verma and Dhanda, 2013).

Τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα κατά τη διάρκεια της κύησης είναι γνωστές αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας τόσο για το νεογνό όσο και για τη μητέρα. Οι λοιμώξεις μπορούν να διαδοθούν από την μητέρα στο έμβρυο / νεογνό μέσω του πλακούντα, από κολπικές εκκρίσεις ή αίμα (περιγεννητική περίοδος) ή από το μητρικό γάλα (μεταγεννητική περίοδος) (Singhal, Naswa and Marfatia, 2009). Είναι γνωστό ότι, τα περισσότερα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα είναι ασυμπτωματικά, με > 50% των γυναικών με λοιμώξεις από *Neisseria gonorrhea*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* και άλλες λοιμώξεις να μην παρουσιάζει καθόλου συμπτώματα (Paavonen and Eggert – Kruse, 1999). Εντούτοις, τέτοιες συμπτωματικές και ασυμπτωματικές λοιμώξεις – εάν αφεθούν χωρίς θεραπεία – μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη σοβαρών επιπλοκών όπως διάβρωση του τραχήλου της μήτρας, ενδομητρίτιδα, πυοσάλπιγγα, χαμηλό βάρος γέννησης, πρόωρο τοκετό, περιτονίτιδα, έκτοπη κύηση και αυξημένο κίνδυνο μόλυνση από HIV, μεταξύ άλλων (Yadav, Verma and Dhanda, 2013).

Πιστεύεται ευρέως ότι παράγοντες όπως ο μεγάλος αριθμός σεξουαλικών συντρόφων, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, οι υψηλού – κινδύνου σεξουαλικές δραστηριότητες, οι προηγούμενες λοιμώξεις σε άνδρες – συντρόφους και περιπτώσεις μετάγγισης αίματος μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στη μετάδοση των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων (Chakravarti, Rawat and Jain, 2005). Ο Einwalter και οι συνεργάτες του (2005) ανέφεραν ότι τα άτομα της Καυκάσιας φυλής και οι Αφροαμερικάνοι με πολλαπλούς σεξουαλικούς συντρόφους, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να προσβληθούν από σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα όπως

χλαμύδια και γονόρροια (Einwalter et al., 2005). Ο καλύτερος και πιο αποτελεσματικός τρόπος πρόληψης της μετάδοσης τέτοιων νοσημάτων, εκτός από την αποχή, είναι η χρήση προφυλακτικού κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής. Τα προφυλακτικά είναι πολύ αποτελεσματικά στη μείωση της μετάδοσης όχι μόνο της γονόρροιας, των χλαμύδων, των τριχομονάδων και της ηπατίτιδας (Sayegh et al., 2005) αλλά και του HIV (Bell, Mosier and Atkinson, 2003; Risbud, 2005). Αντίθετα, το προφυλακτικό αποτυγχάνει να παράσχει αποτελεσματική προφύλαξη από τη μετάδοση γνωστών λοιμώξεων όπως η σύφιλη, ο HPV και ο έρπης των γεννητικών οργάνων (Manhart and Koutsky, 2002).

1.3 Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και κύηση

1.3.1 Τριχομονάδα (*Trichomonas vaginalis*)

Επιδημιολογία και κλινική σημασία

Το *Trichomonas vaginalis* είναι πιθανώς το πιο κοινό μη – ιογενές σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα, παγκοσμίως, που επηρεάζει περίπου 3.7 εκατομμύρια γυναίκες και άνδρες στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Οι παγκόσμιες εκτιμήσεις δείχνουν ότι μεταξύ των γυναικών υπάρχουν 156 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις ετησίως. Ο παγκόσμιος επιπολασμός του *T. vaginalis* είναι υψηλότερος από αυτόν των *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* και σύφιλης μαζί (Rowley et al., 2019). Στις ΗΠΑ, ο επιπολασμός του *T. vaginalis*, σε μια πρόσφατη πληθυσμιακή μελέτη που χρησιμοποίησε τεστ ενίσχυσης νουκλεϊκού οξέος ούρων (Nucleic Acid Amplification Tests, NAATs) ήταν 1.8% μεταξύ των γυναικών και 0.5% μεταξύ των ανδρών (Patel et al., 2018). Επίσης, εκτιμάται ότι 3.1 εκατομμύρια νέες μολύνσεις συμβαίνουν στις ΗΠΑ, ετησίως (Satterwhite et al., 2013), με τους Αφροαμερικανούς να διατρέχουν > 4 φορές υψηλότερο κίνδυνο μόλυνσης, σε σύγκριση με άλλες φυλετικές ομάδες. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για *T. vaginalis* περιλαμβάνουν το γυναικείο φύλο, τη μεγαλύτερη ηλικία, 2 ή περισσότερους σεξουαλικούς συντρόφους τον περασμένο χρόνο, το χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο, το χαμηλό εισόδημα και το ιστορικό φυλάκισης (Patel et al., 2018). Αντίθετα, ο επιπολασμός του *T. vaginalis* στους ομοφυλόφιλους άνδρες είναι πολύ χαμηλός (Francis et al., 2008).

Το *Trichomonas vaginalis* είναι ένα εξωκυτταρικό παράσιτο που μολύνει κυρίως το πλακώδες επιθήλιο της γεννητικής οδού. Προσβάλλει συνήθως την κατώτερη γεννητικό οδό της γυναίκας (κόλπος, ουρήθρα και ενδοτράχηλος) και την ανδρική ουρήθρα και τον προστάτη. Το *Trichomonas vaginalis* μεταδίδεται στους ανθρώπους κυρίως με την σεξουαλική επαφή. Η μόλυνση στις γυναίκες μπορεί να εμείνει για μεγάλα χρονικά διαστήματα, πιθανώς μήνες ή και χρόνια (Van Der Pol et al., 2005), αλλά μπορεί να είναι μικρότερη (για παράδειγμα, λιγότερο από ένα μήνα) για τους άνδρες (Kissinger et al., 2022).

Το παράσιτο *T. vaginalis* δεν φαίνεται να έχει μορφή κύστης και δεν μπορεί να επιβιώσει στο εξωτερικό περιβάλλον, αλλά μπορεί να επιβιώσει έξω από το ανθρώπινο σώμα σε υγρό και ζεστό περιβάλλον για > 3 ώρες (Kissinger et al., 2022). Μπορεί, ωστόσο, να υπάρχει σε μια μορφή ψευδοκύστης (Afzan and Suresh, 2012), η οποία έχει βρεθεί ότι είναι πιο λοιμογόνος στα ζώα και θα μπορούσε να έχει σχέση με τον άνθρωπο, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας (Afzan and Suresh, 2012; Pereira – Neves, Ribeiro and Benchimol, 2003). Αν και πιστεύεται ότι είναι σπάνιο, έχουν περιγραφεί ενδείξεις μη – σεξουαλικής μετάδοσης μέσω φωμίτων και πιθανώς νερού (Crucitti et al., 2011). Το *Trichomonas vaginalis* μπορεί να μολύνει με 1 από τους 4 ιούς δίκλωνου RNA (double – stranded RNA, dsRNA) (*T. vaginalis* ιός [T. Vaginalis Virus, TVV]), από τους οποίους ο TVV2 έχει προηγουμένως συνδεθεί με πιο σοβαρά συμπτώματα των γεννητικών οργάνων (Fraga et al., 2012).

Κλινική παρουσίαση

Η πλειοψηφία των γυναικών (85%) (Sutton et al., 2007) και των ανδρών (77%) (Sena et al., 2007) με *T. vaginalis* είναι ασυμπτωματικοί. Ωστόσο, οι μισές από τις ασυμπτωματικές γυναίκες μπορεί να καταστούν συμπτωματικές εντός 6 μηνών. Οι συμπτωματικές γυναίκες μπορεί να παρουσιάσουν με κολπικό ερύθημα, δυσπαρευνία, δυσουρία και κολπικές εκκρίσεις (που είναι συχνά διάχυτες, δύσσομες και κιτρινοπράσινες), καθώς και κνησμό στην περιοχή των γεννητικών οργάνων. Το φυσιολογικό κολπικό pH είναι 4.5, αλλά παρουσία *T. vaginalis* μπορεί να αυξηθεί σημαντικά (pH > 5) (Petrin et al., 1998). Η εμφάνιση του τραχήλου της μήτρας δίκην «φράουλας» (“strawberry cervix”, colpitis macularis), παρουσιάζεται σε περίπου 5% των γυναικών στην πυελική εξέταση, αν και με την κολποσκόπηση το ποσοστό αυξάνεται σε σχεδόν 50% (Wolner – Hanssen et al., 1989). Οι επιπλοκές του *T. vaginalis* στις γυναίκες περιλαμβάνουν μόλυνση των

παραουρηθρικών και βαρθολίνειων αδένων και αυξημένο κίνδυνο φλεγμονώδους νόσου της πυέλου, μεταξύ των γυναικών με μόλυνση από τον HIV (Moodley et al., 2002). Στους άνδρες, μπορεί να προκαλέσει ουρηθρίτιδα, επιδιδυμίτιδα, προστατίτιδα και μειωμένη κινητικότητα του σπέρματος (Martinez – Garcia et al., 1996).

Περιγεννητικά αποτελέσματα

Από τη δημοσίευση των κατευθυντήριων οδηγιών των Κέντρων Ελέγχου και Πρόληψης Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων (2015), έχουν δημοσιευθεί πρόσθετα δεδομένα, και συγκεκριμένα δύο μετά – αναλύσεις, που παρέχουν περισσότερες ενδείξεις ότι το *T. vaginalis* σχετίζεται με δυσμενή περιγεννητικά και μαιευτικά αποτελέσματα, όπως χαμηλό βάρος γέννησης, πρόωρο τοκετό και πρόωρη ρήξη των υμένων (Silver et al., 2014; Van Gerwen et al., 2021). Αν και σπάνια, η λοίμωξη από *T. vaginalis* μπορεί να μεταδοθεί περιγεννητικά και να προκαλέσει κολπικές και αναπνευστικές λοιμώξεις στα νεογνά (Schwandt, Williams and Beigi, 2008).

Θεραπεία για έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες

Η μετρονιδαζόλη είναι φάρμακο κατηγορίας Β και αρκετές μετά – αναλύσεις έχουν βρει ότι είναι ασφαλές σε έγκυες γυναίκες σε όλα τα στάδια της κύησης (Burtin et al., 1995; Caro – Paton et al., 1997). Η τινιδαζόλη δεν έχει αξιολογηθεί σε έγκυες γυναίκες και παραμένει φάρμακο κατηγορίας C. Σε θηλάζουσες γυναίκες στις οποίες χορηγείται μετρονιδαζόλη, η διακοπή του θηλασμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 12 – 24 ώρες μετά την τελευταία δόση θα μειώσει την έκθεση του βρέφους στη μετρονιδαζόλη. Για τις θηλάζουσες γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με τινιδαζόλη, συνιστάται η διακοπή του θηλασμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 ημέρες μετά την τελευταία δόση (Evaldson et al., 1985).

1.3.2 Χλαμύδια (*Chlamydia trachomatis*)

Επιδημιολογία και κλινική σημασία

Το *Chlamydia trachomatis* θεωρείται το πιο κοινό σεξουαλικά μεταδιδόμενο παθογόνο, παγκοσμίως, προκαλώντας περίπου 3 εκατομμύρια νέες λοιμώξεις, ετησίως, μόνο στις ΗΠΑ (Peipert, 2003). Ο παγκόσμιος επιπολασμός της νόσου υπολογίστηκε σε 101 εκατομμύρια νέα κρούσματα (World Health Organization), με σχεδόν το 60% αυτών των λοιμώξεων να συμβαίνουν σε νεαρούς ενήλικες ηλικίας μεταξύ 14 και 24 ετών (Satterwhite et al., 2013). Η μόλυνση με *Chlamydia trachomatis* μπορεί να οδηγήσει σε βλεννοπυώδη τραχηλίτιδα, ουρηθρίτιδα, οξύ ουρηθρικό σύνδρομο και φλεγμονώδη νόσο της πυέλου (Pelvic Inflammatory Disease, PID) (Giakoumelou et al., 2016). Επιπλέον, η λοίμωξη από *Chlamydia trachomatis* συνδέεται με πρόωρο τοκετό, πρόωρη ρήξη των υμένων, χοριοαμνιονίτιδα, έκτοπη κύηση και νεογνικές λοιμώξεις (Giakoumelou et al., 2016; Hornung et al., 2015; Shaw et al., 2011).

Μετάδοση και μηχανισμός δράσης

Τα χλαμύδια μπορούν να μεταδοθούν μέσω της κολπικής σεξουαλικής επαφής, καθώς και άλλων τρόπων σεξουαλικής επαφής, όπως το στοματικό και το πρωκτικό σεξ, και από την μολυσμένη μητέρα στο νεογνό κατά τη διάρκεια του τοκετού. Πάνω από το 50% των γυναικών με λοίμωξη του τραχήλου της μήτρας από χλαμύδια είναι ασυμπτωματικές. Εάν αφεθούν χωρίς θεραπεία, οι λοιμώξεις από χλαμύδια μπορεί να προκαλέσουν σοβαρά αναπαραγωγικά και άλλα προβλήματα υγείας, όπως έκτοπη κύηση, πρόωρος τοκετός και σοβαρός πυελικός πόνος (Geisler, 2011). Είναι επίσης γνωστό ότι σε γυναίκες, η μόλυνση από *C. trachomatis* αυξάνει τις πιθανότητες καρκινώματος των πλακωδών κυττάρων (Smith, Hamza and Skelton, 2004).

Τα χλαμύδια είναι ένα υποχρεωτικό ενδοκυτταρικό βακτήριο που υπάρχει σε αδρανή όσο και σε μολυσματική μορφή εντός του επιθηλίου ενός μολυσμένου ξενιστή, καθιστώντας ορισμένες φορές δύσκολη την ανίχνευση και την εξάλειψη του (Adachi, Nielsen – Saines and Klausner, 2016). Το πιο κοινό είδος που εμπλέκεται σε σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα είναι το *Chlamydia trachomatis*, του οποίου οι ορότυποι D – K έχουν συγγένεια με τα επιθηλιακά κύτταρα του ουρογεννητικού συστήματος, και μεταναστεύουν από τον τράχηλο της μήτρας στη μήτρα και τις σάλπιγγες, προκαλώντας μια χρόνια, ασυμπτωματική λοίμωξη. Η απελευθέρωση

προφλεγμονωδών κυτοκινών και ιντερφερόνης – γ εμποδίζει την ενδοκυτταρική αντιγραφή του μικροοργανισμού, το οποίο όμως είναι βιώσιμο σε κατάσταση ανθεκτικότητας (Beatty, Morrison and Byrne, 1994). Σε αυτή τη μορφή, τα περισσότερα από τα γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες για κυτταρική διαίρεση και συντήρηση είναι ανενεργά, εκτός από αυτό που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη θερμικού σοκ 60 kDa (Heat Shock Protein 60, HSP60), η οποία βοηθάει στην επιβίωση του βακτηρίου σε στρεσογόνες συνθήκες. Η σύνθεση και απελευθέρωση αυτής της πρωτεΐνης στο εξωκυττάριο διαμέρισμα αυξάνεται, με διέγερση μίας εντοπισμένης φλεγμονώδους απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος. Στη σάλπιγγα, αυτό προκαλεί ιστική βλάβη, συμφύσεις και απόφραξη. Η χρόνια παρουσία της hsp60 στο μητρικό ανοσοποιητικό σύστημα έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή αντισωμάτων διασταυρούμενης – αντίδρασης μεταξύ της ανθρώπινης και της βακτηριακής hsp60, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει μητρική απόρριψη του εμβρύου (Linhares and Witkin, 2010).

Περιγεννητικά αποτελέσματα

Η λοίμωξη από *Chlamydia trachomatis* κατά τη διάρκεια της κύησης έχει συσχετιστεί με επιπλοκές όπως απώλεια εμβρύου, πρόωρη ρήξη των υμένων, πρόωρο τοκετό, χαμηλό βάρος γέννησης, μεταξύ άλλων (Adachi, Nielsen – Saines and Klausner, 2016; Bekler et al., 2012; Rours et al., 2011). Συγκεκριμένα, πολλές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης μιας μετά – ανάλυσης 12 μελετών από τον Silva και τους συνεργάτες του (2011), έχουν εντοπίσει μία συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης από *Chlamydia trachomatis* κατά τη διάρκεια της κύησης και του αυξημένου κινδύνου πρόωρου τοκετού, χαμηλού βάρους γέννησης και / ή περιγεννητικής θνησιμότητας. Παράλληλα, έχει προταθεί ότι η μη – αντιμετωπιζόμενη λοίμωξη από χλαμύδια κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να οδηγήσει σε διπλάσιο έως τετραπλάσιο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (Rours et al., 2011; Silva et al., 2011). Ο αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού λόγω λοίμωξης από *C. trachomatis* προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία δεδομένης της υψηλής νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας που σχετίζεται με τον πρόωρο τοκετό (Liu et al., 2014). Επιπλέον, η μητρική λοίμωξη από *C. trachomatis* μπορεί να οδηγήσει σε νεογνική λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της επιπεφυκίτιδας και της πνευμονίας λόγω των υψηλών ποσοστών κάθετης μετάδοσης, που ανέρχονται στο 50 – 70% (Hammerschlag, 2011). Έχει εκτιμηθεί ότι το 30 – 50% των βρεφών των οποίων οι μητέρες έχουν ενεργή – χωρίς θεραπεία – λοίμωξη από *C. trachomatis* θα αναπτύξουν επιπεφυκίτιδα και

το 10 – 20% των βρεφών θα αναπτύξουν πνευμονία (Bekler et al., 2012; Hammerschlag, 2011; Rours et al., 2011).

Θεραπεία

Δεδομένου ότι η λοίμωξη από *Chlamydia trachomatis* είναι εύκολα ιάσιμη, τα προγράμματα προγεννητικού προσυμπτωματικού ελέγχου που εντοπίζουν και θεραπεύουν τις μολυσμένες μητέρες θα μπορούσαν ενδεχομένως να αποτρέψουν πολλές από αυτές τις επιπλοκές της κύησης και των νεογνών. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες των Κέντρων Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) των ΗΠΑ συνιστούν ως θεραπεία πρώτης – γραμμής μια εφάπαξ δόση αζιθρομυκίνης (1g από το στόμα), με την αμοξικιλίνη, την σουλφαμεθοξαζόλη, την κλινδαμυκίνη ή την ερυθρομυκίνη να αναφέρονται ως εναλλακτικές επιλογές (φάρμακα δεύτερης – γραμμής) (Cluver et al., 2017; Workowski and Berman, 2011; Workowski and Berman, 2015). Ορισμένοι έχουν προτείνει ότι οι μακρολίδες, όπως η ερυθρομυκίνη και η αζιθρομυκίνη, μπορεί επίσης να είναι ευεργετικές στην πρόληψη των ανεπιθύμητων εκβάσεων της κύησης καταστέλλοντας τον παράγοντα νέκρωσης όγκου – άλφα (Tumor Necrosis Factor – α , TNF – α), ο οποίος εμπλέκεται στην πρόκληση πρόωρου τοκετού (Gray et al., 2001).

1.3.3 Γονόρροια (*Neisseria gonorrhoeae*)

Επιδημιολογία

Η γονόρροια είναι ένα σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα που προκαλείται από το παθογόνο *Neisseria gonorrhea*, με τον άνθρωπο να αποτελεί φυσικό ξενιστή. Μετά τα χλαμύδια, η γονόρροια είναι το δεύτερο πιο συχνά αναφερόμενο βακτηριακό σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα. Τα υψηλότερα ποσοστά γονόρροιας ανιχνεύονται μεταξύ εφήβων, νεαρών ενηλίκων και Αφρικανών Αμερικανών με ενεργό σεξουαλική ζωή. Ο αιτιολογικός οργανισμός είναι ιδιαίτερα προσαρμοστικός στη γεννητική οδό, διατηρώντας τη λοίμωξη ασυμπτωματική και μη – ανιχνεύσιμη στις περισσότερες γυναίκες. Οι γυναίκες έχουν 60 – 80% κίνδυνο λοίμωξης όταν έρθουν σε σεξουαλική επαφή μόνο μία φορά με έναν μολυσμένο σεξουαλικό σύντροφο (Barry and

Klausner, 2009). Μία μητέρα μπορεί να μεταδώσει τη λοίμωξη στο νεογνό της κατά τον τοκετό. Παράλληλα εκτιμάται ότι το 8 – 16% των γυναικών με ενδοτραχηλικές γονοκοκκικές λοιμώξεις που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία τείνουν να αναπτύσσουν οξεία σαλπινγίτιδα, με σχεδόν το 10% των γυναικών να εμφανίζει υπογονιμότητα λόγω της πλήρους απόφραξης των σαλπίγγων. Με παρόμοιο τρόπο, οι πιθανότητες για τις γυναίκες να αναπτύξουν φλεγμονώδη νόσο της πυέλου ή / και να βιώσουν έκτοπη κύηση μετά από σαλπινγίτιδα είναι 6 – 10 φορές μεγαλύτερη (Hanson et al., 2005). Η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου επηρεάζει περισσότερες από 1 εκατομμύριο γυναίκες στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, ετησίως, και μπορεί να οδηγήσει σε σαλπινγική (έκτοπη) κύηση και υπογονιμότητα στο 10% των μολυσμένων γυναικών (Yadav, Verma and Dhanda, 2013).

Μηχανισμός δράσης

Η *Neisseria gonorrhoeae* είναι ένας Gram – αρνητικός ενδοκυτταρικός διπλόκοκκος, αερόβιος και ευαίσθητος στους περισσότερους αντισηπτικούς παράγοντες, ο οποίος μολύνει τις βλεννογόνες επιφάνειες της ανθρώπινης αναπαραγωγικής οδού, συμπεριλαμβανομένου του ορθού, του φάρυγγα και του επιπεφυκότα. Είναι ένα σεξουαλικά μεταδιδόμενο παθογόνο με κίνδυνο μετάδοσης της τάξης του 50%. Στις γυναίκες μέσω μίας φλεγμονώδους ανοσολογικής αντίδρασης προκαλεί ενδοαυλική βλάβη του επιθηλίου των σαλπίγγων, με αποτέλεσμα την απώλεια κυττάρων του κροσσώτου επιθηλίου και ίνωση. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ουλές και απόφραξη, με επακόλουθη στειρότητα ή εξωμήτρια κύηση (Lenz and Dillard, 2018).

Κλινική παρουσίαση και περιγεννητικά, μαιευτικά και νεογνικά αποτελέσματα

Η *Neisseria gonorrhoeae* είναι ασυμπτωματική περίπου στο 45% των μολυσμένων γυναικών (ασυμπτωματική αιδοιοκολπίτιδα) (Mullick et al., 2005), αλλά μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα τραχηλίτιδας (80% των περιπτώσεων), ενδοτραχηλίτιδας, περιηπατίτιδας, αρθρίτιδας, βαρθολινίτιδας, ενδομητρίτιδας και ουρηθρίτιδας, και μπορεί να διαδοθεί αιματογενώς σε άλλα όργανα. Περίπου στο 25% των γυναικών με γονόρροια, η εμμένουσα λοίμωξη μπορεί να εξελιχθεί σε φλεγμονώδη νόσο της πυέλου (Pelvic Inflammatory Disease, PID) και να προκαλέσει στειρότητα, έκτοπη κύηση και χρόνια πυελικό πόνο (Costa et al., 2010; Duarte,

2004; Heumann et al., 2017). Επίσης μπορεί να αναπτυχθεί σύνδρομο Fitz – Hugh – Curtis, το οποίο συνίσταται σε περιτονίτιδα, αποστήματα στην περιοχή της πυέλου ή περιηπατίτιδα λόγω γονοκοκκικής διάδοσης δευτερογενώς σε οξεία σαλπιγγίτιδα (Manela – Azulay and Azulay, 2008). Κατά τη διάρκεια της κύησης, η *Neisseria gonorrhoeae* σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο πρόωρης ρήξης των υμένων, πρόωρο τοκετό, απώλεια εμβρύου – αποβολή, επιλόχεια ενδομητρίτιδα και νεογνικές λοιμώξεις, με αυξημένες πιθανότητες χαμηλού βάρους γέννησης, καθυστερημένη ενδομήτρια ανάπτυξη ή μικρό μέγεθος νεογνού για την ηλικία κύησης (Heumann et al., 2017; Kampmeier, 1978). Εκτός από περιγεννητικές και μαιευτικές επιπλοκές, η γονοκοκκική λοίμωξη μπορεί επίσης να επηρεάσει το νεογνό και να προκαλέσει επιπεφυκίτιδα, αρθρίτιδα, σηψαιμία, πνευμονία, αποστήματα στο τριχωτό της κεφαλής, στοματίτιδα, ενδοκαρδίτιδα και μηνιγγίτιδα (Costa et al., 2010).

Θεραπεία

Πολλά αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από *Neisseria gonorrhoeae*, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται η κεφτριαξόνη, η κεφιζίμη, η αμοξικιλίνη συν προβενεσίδη και η σπεκτινομυκίνη (Brocklehurst, 2002). Μεταξύ των κεφαλοσπορινών, η κεφτριαξόνη φαίνεται να είναι το πιο αποτελεσματικό φάρμακο (Costa et al., 2010). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization, WHO) για τη θεραπεία της γονόρροιας συνιστά μία εφάπαξ δόση κεφτριαξόνης 250 mg ενδομυϊκά ή από του στόματος κεφιζίμη 400 mg (World Health Organization, 2016). Αντίθετα, η χρήση της σιπροφλοξασίνης και της οφλοξασίνης αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (Costa et al., 2010). Ωστόσο, συχνά εμφανίζεται συνλοίμωξη γονόρροιας με χλαμύδια, οπότε δίνεται διπλή θεραπεία και για τις δύο λοιμώξεις. Η διπλή θεραπεία περιλαμβάνει είτε κεφτριαξόνη είτε κεφιζίμη συν αζιθρομυκίνη (World Health Organization, 2016). Αυτή η προσέγγιση έχει ένα διπλό όφελος από την αντιμετώπιση πιθανής γονοκοκκικής ανθεκτικότητας και θεραπείας της συνλοίμωξης από χλαμύδια, εάν υπάρχει (Lochner and Maraqa, 2018). Στο μολυσμένο νεογνό, η κύρια εκδήλωση είναι η γονοκοκκική οφθαλμία, η προφύλαξη της οποίας γίνεται με τη χορήγηση υδατικού διαλύματος νιτρικού αργύρου 1% στους οφθαλμούς (μέθοδος Crede). Άλλες θεραπευτικές επιλογές είναι η οφθαλμική αλοιφή 5% ερυθρομυκίνης ή 1% τετρακυκλίνης, με μία μόνο εφαρμογή (Duarte, 2004).

1.3.4 Μυκοπλάσματα (*Mycoplasma* – *Ureaplasma*)

Επιδημιολογία

Το *Ureaplasma urealyticum* και το *Mycoplasma hominis* συχνά εντοπίζονται ταυτόχρονα στην αιδοιοκολπική χλωρίδα των γυναικών (Bayraktar et al., 2010; Choi et al., 2012), επομένως, ο όρος «μυκοπλάσματα των γεννητικών οργάνων» χρησιμοποιείται συχνά στη βιβλιογραφία για να αναφερθεί και στα δύο είδη. Τα μυκοπλάσματα των γεννητικών οργάνων μπορούν να ανιχνευθούν στο 67%, 40% και 25% των σεξουαλικά ενεργών, σεξουαλικά ανενεργών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, αντίστοιχα (Viscardi, 2010). Ο αποικισμός του *U. urealyticum* και του *M. hominis*, κατά τη διάρκεια της κύησης, κυμαίνεται μεταξύ 35 – 90% και 5 – 75%, αντίστοιχα (Carroll et al., 1996; Romero et al., 1989). Ο επιπολασμός αυτών των μικροοργανισμών έχει συσχετιστεί σημαντικά με χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση, εθνικότητα, ορμονικές αλλαγές (κύηση, εμμηνόπαυση) και μεγάλο αριθμό σεξουαλικών συντρόφων (Bayraktar et al., 2010; Waites, Katz and Schelonka, 2005). Κατά συνέπεια, κατά τη μελέτη του επιπολασμού αυτών των βακτηρίων στις γυναίκες, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όλες αυτές οι συν – μεταβλητές ή συγχυτικοί παράγοντες, καθώς εξηγούν σε μεγάλο βαθμό τη διακύμανση του επιπολασμού μεταξύ των διαφορετικών μελετών.

Ανεπιθύμητες εκβάσεις κύησης

Σε γενικές γραμμές, είναι δύσκολο να αποδειχθεί μια άμεση αιτιώδης σχέση μεταξύ του *U. urealyticum* και του *M. hominis* και των ανεπιθύμητων εκβάσεων της κύησης, λόγω του πολυμικροβιακού αποικισμού της γεννητικής οδού και του υψηλού επιπολασμού του αποικισμού (Czikk, McCarthy and Murphy, 2011; Taylor – Robinson and Lamont, 2011; Waites et al., 2009). Εντούτοις, έχουν συσσωρευτεί πειραματικές ενδείξεις δυσμενών εκβάσεων κύησης χρησιμοποιώντας διαφορετικά ζωικά μοντέλα (Waites et al., 2009), και επιπλέον έχει βρεθεί ότι, τα μυκοπλάσματα είναι οι πιο συνηθισμένοι μικροοργανισμοί που απομονώνονται από το αμνιακό υγρό, το αίμα του ομφάλιου λώρου, την αναπνευστική οδό και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό πρόωρα γεννημένων βρεφών, τα οποία παράλληλα αναπτύσσουν βρογχοπνευμονική δυσπλασία και αναπτυξιακές αναπηρίες (Viscardi, 2010; Waites et al., 2009).

Διάφορες πρόσφατες μελέτες προσθέτουν σημαντική υποστήριξη στον ρόλο των ουρογεννητικών μυκοπλασμάτων στις δυσμενείς εκβάσεις κατά τη διάρκεια της κύησης, συμπεριλαμβανομένου του πρόωρου τοκετού, της πρόωρης ρήξης των υμένων και της χοριοαμνιονίτιδας. Ειδικότερα, ο Choi και οι συνεργάτες του (2012) ανίχνευσαν τα *U. urealyticum* και *M. hominis* στο 62.7% και 12.7% των εγκύων ασθενών με συμπτώματα πρόωρου τοκετού, αντίστοιχα. Επίσης, μια μεγάλη προοπτική μελέτη παρατήρησης τραχηλικών επιχρισμάτων που ελήφθησαν στην πρώτη προγεννητική επίσκεψη εντόπισε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πρόωρου τοκετού και του αποικισμού με ουρεαπλάσμα (OR 1.64, 95%CI 1.08 – 2.48, $p = 0.02$) (Breugelmans et al., 2010). Επιπλέον, ο Bayraktar και οι συνεργάτες του (2010) βρήκαν ότι το 54% των ασθενών ήταν θετικές για *U. urealyticum* και / ή *M. hominis* στην συμπτωματική ομάδα, ενώ μόνο το 4% ήταν θετικές για αυτούς τους οργανισμούς στην ομάδα ελέγχου ($p < 0.05$). Η παρουσία αυτών των βακτηρίων συσχετίστηκε επίσης σημαντικά με χαμηλό βάρος γέννησης και πρόωμη ηλικία κύησης (Bayraktar et al., 2010).

Ο Kacerovsky και οι συνεργάτες του (2011, 2012) δημοσίευσαν 2 αναφορές που διερεύνουν την παρουσία μυκοπλάσματος σε αμνιακό υγρό γυναικών, των οποίων οι κύσεις περιπλέκονταν με πρόωρη ρήξη των υμένων. Η χοριοαμνιονίτιδα συσχετίστηκε με υψηλότερο βακτηριακό φορτίο μυκοπλασμάτων των γεννητικών οργάνων (Kacerovsky et al., 2011). Επιπλέον, η ένταση της ενδοαμνιακής φλεγμονώδους απόκρισης στα μυκόπλασμα των γεννητικών οργάνων συσχετίστηκε αντιστρόφως με την ηλικία κύησης (Kacerovsky et al., 2012). Αυτό μπορεί να εξηγήσει το αυξημένο ποσοστό ανεπιθύμητων εκβάσεων της κύησης και την κάθετη μετάδοση της λοίμωξης από μυκοπλάσματα σε εκβάσεις πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους γέννησης (Goldenberg et al., 2008; Kafetzis et al., 2004). Επιπλέον, σε ασθενείς με πρόωρη ρήξη των υμένων οι ενδοαμνιακές και οι μητρικές φλεγμονώδεις αποκρίσεις ήταν πιο σοβαρές με το μυκόπλασμα από ό,τι με άλλους μικροοργανισμούς (Oh et al., 2010). Τέλος, το *ureaplasma* απομονώθηκε από 63 από τους 151 πλακούντες από πρόωρα βρέφη (< 32 εβδομάδες κύησης). Ενδείξεις χοριοαμνιονίτιδας εντοπίστηκαν στο 83% των θετικών στο ουρεόπλάσμα πλακούντων και μόνο στο 30% των αρνητικών σε ουρεόπλάσμα πλακούντων ($p < 0.01$). Ως εκ τούτου, ο αποικισμός από *ureaplasma* βρέθηκε να είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για χοριοαμνιονίτιδα (OR 11, 95%CI 5 – 25) (Namba et al., 2010).

Θεραπεία

Δεδομένου ότι στο *Mycoplasma* και στο *Ureaplasma* εκλείπει η πεπτιδογλυκάνη, οι εν λόγω παθογόνοι μικροοργανισμοί είναι ανθεκτικοί στις βήτα – λακτάμες. Οι σουλφοναμίδες ή η τριμεθοπρίμη είναι επίσης αναποτελεσματικές έναντι αυτών των βακτηρίων λόγω της απουσίας σύνθεσης φυλλικού οξέος. Το *Mycoplasma spp.* θεωρείται γενικά ευαίσθητο σε τετρακυκλίνες, φλουροκινολόνες, μακρολίδες και κλινδαμυκίνη· εντούτοις, περίπου το 10% και το 40% του *Ureaplasma* και του *Mycoplasma spp.*, αντίστοιχα, είναι ανθεκτικά στις τετρακυκλίνες, με πιθανή διασταυρούμενη ανθεκτικότητα / αντίσταση στην ερυθρομυκίνη. Όπως προτείνεται από πολλούς ερευνητές, η κλινδαμυκίνη μπορεί να αντιπροσωπεύει μια δυνητική ασφαλή θεραπεία κατά τη διάρκεια της κύησης έναντι του *Ureaplasma* και του *Mycoplasma spp.* που είναι ανθεκτικά στις μακρολίδες, καθώς οι τετρακυκλίνες αντενδείκνυνται (Smorgick et al., 2007; Taylos – Robinson and Lamont, 2011). Σε πρόσφατες μελέτες που διερεύνησαν στελέχη που απομονώθηκαν κατά τη διάρκεια της κύησης, η αντιμικροβιακή ευαισθησία του *U. urealyticum* ήταν διαφορετική από εκείνη του *M. hominis*, με το *U. urealyticum* να είναι πιο ευαίσθητο στις μακρολίδες, ενώ το *M. hominis* πιο ευαίσθητο στις κινολόνες (Bayraktar et al., 2010; Choi et al., 2012).

1.3.5 Σύφιλη (*Treponema pallidum*)

Η σύφιλη είναι μία μολυσματική ασθένεια που θεωρείται συστημική με χρόνια πρόοδο και οξείες εξάρσεις και περιόδους λανθάνουσας κατάστασης όταν αφεθεί χωρίς θεραπεία. Μπορεί να μεταδοθεί με σεξουαλική επαφή, με μετάγγιση αίματος και έμμεσα με μη – συνήθεις οδούς, όπως μολυσμένα αντικείμενα και τατουάζ (επίκτητη σύφιλη) ή μέσω κάθετης μετάδοσης (συγγενής σύφιλη) (Avelleira and Bottino, 2006). Η σύφιλη κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να οδηγήσει σε αποβολή, πρόωπο τοκετό, νεογνικό θάνατο ή ανάπτυξη της νόσου στο νεογέννητο (πρώιμη και όψιμη συγγενής σύφιλη) (Costa et al., 2010).

Αιτιολογικός παράγοντας και μετάδοση

Η σύφιλη είναι ένα σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα που προκαλείται από το σπειροχαιτιακό βακτήριο *Treponema pallidum*. Αν και η κύρια οδός μετάδοσης είναι μέσω

διαφόρων σεξουαλικών δραστηριοτήτων, μπορεί να μεταδοθεί επίσης από την μητέρα στο έμβρυο είτε κατά τη διάρκεια της κύησης μέσω της διαπλακουντιακής οδού, είτε κατά τη στιγμή του τοκετού (περιπτώσεις συγγενούς σύφιλης) (Yadav, Verma and Dhanda, 2013). Ωστόσο, οι περιπτώσεις ασυμπτωματικών νεογνών συνδέονται περισσότερο με μετάδοση στο τρίτο τρίμηνο της κύησης (Gavazzoni, Perisse and Nery, 2009). Όσο πιο παλιά είναι η ασθένεια της μητέρας, τόσο χαμηλότερος είναι ο κίνδυνος μετάδοσης στο νεογέννητο. Μία έγκυος γυναίκα που προσβάλεται από την ασθένεια πριν από την κύηση ή κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να μεταδώσει την συγγενή σύφιλη. Σε κάθε διαδοχική κύηση με μη – θεραπευμένη νόσο η πιθανότητα μετάδοσης μειώνεται, αλλά δεν εξαλείφεται τελείως, και συνεχίζει να υπάρχει κίνδυνος μόλυνσης σε κάθε κύηση. Όσον αφορά την σεξουαλική μετάδοση, οι αλλοιώσεις της πρωτοπαθούς σύφιλης και ορισμένες από την δευτεροπαθή σύφιλη είναι πλούσιες σε *treponema* και εξαιρετικά μολυσματικές, αν και στο δευτερογενές στάδιο υπάρχουν υψηλοί τίτλοι κυκλοφορούντων αντισωμάτων. Επομένως, ο ρυθμός μετάδοσης είναι υψηλότερος στα πρώιμα στάδια της νόσου, όταν ο αριθμός των σπειροχαιτών στην κυκλοφορία του αίματος είναι μεγαλύτερος, φθάνοντας το 70 – 100% στο πρωτογενές και δευτερογενές στάδιο. Ωστόσο, στο πρώιμο λανθάνον στάδιο μειώνεται στο 40% και στο όψιμο λανθάνον στάδιο στο 10% (Avelleira and Bottino, 2006).

Κλινικές πτυχές

Τα διάφορα συμπτώματα που εμφανίζονται μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τα στάδια της νόσου (4 στάδια – πρωτογενές, δευτερογενές, λανθάνον και τριτογενές) (Kent et al., 2010). Μετά από μια περίοδο επώασης που κυμαίνεται από 3 έως 90 ημέρες (κατά μέσο όρο μετά από 21 ημέρες), εμφανίζεται μια τυπική αλλοίωση της πρωτοπαθούς σύφιλης, ένα σκληρό συφιλιδικό έλκος. Στις γυναίκες, οι αλλοιώσεις ανιχνεύονται δύσκολα σε αυτό το στάδιο γιατί εντοπίζονται στο εσωτερικό της γεννητικής οδού. Οι κλινικές εκδηλώσεις του δευτερογενούς σταδίου αναπτύσσονται μετά την εξαφάνιση του συφιλιδικού έλκους και εμπλέκουν το δέρμα και τις μεμβράνες των βλεννογόνων, κυρίως με τη μορφή συφιλιδικών ραδανθών (διάχυτο εξάνθημα, το οποίο περιλαμβάνει τις παλάμες των χεριών και τα πέλματα των ποδιών) (Saraceni and Leal, 2003). Ωστόσο, οι δερματικές αλλοιώσεις μπορεί να λάβουν διάφορες πτυχές, οι οποίες καθιστούν τη διάγνωση πολύ δύσκολη (Costa et al., 2010). Η λανθάνουσα σύφιλη εμφανίζεται με ελάχιστα

ή καθόλου συμπτώματα και η τριτοπαθής σύφιλη με “gummas”, νευρολογικά ή καρδιακά συμπτώματα (Yadav, Verma and Dhanda, 2013).

Οι κλινικές εκδηλώσεις στο νεογέννητο ποικίλλουν ανάλογα με το στάδιο της κύησης, στο οποίο εμφανίζεται η μόλυνση. Όταν η μητέρα έχει μολυνθεί στο τελευταίο τρίμηνο, το βρέφος είναι πιο πιθανό να γεννηθεί ασυμπτωματικό. Η συγγενής σύφιλη μπορεί να παρουσιαστεί με μεταβλητές κλινικές εκδηλώσεις: από αιμορραγική ρινίτιδα, ερυθηματώδη βλατίδα, επίπεδα κονδυλώματα και συφιλιδική πέμφιγα, αιμοπεταλιοπενία, μικροαδενοπάθεια, και ηπατοσπληνομεγαλία, μεταξύ άλλων πιθανών εκδηλώσεων στην πρώιμη συγγενή σύφιλη, έως διάμεση κερατίτιδα, αρθρώσεις Clutton και άλλες όψιμες εκδηλώσεις (Costa et al., 2010). Το γεγονός ότι το νεογέννητο μπορεί να είναι ασυμπτωματικό, αλλά να έχει τη μόλυνση, προειδοποιεί για τη σημασία των ορολογικών εξετάσεων προσυμπτωματικού ελέγχου, τόσο στη μητέρα όσο και στο νεογνό, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη κλινικών σημείων της λοίμωξης. Ο θηλασμός αντενδείκνυται μόνο για συφιλιδικές μητέρες εάν έχουν δερματικές βλάβες στην περιοχή της θηλής (Lamounier, Moulin and Xavier, 2004).

Επιδημιολογία

Η σύφιλη πιστεύεται ότι μολύνει πάνω από 12 εκατομμύρια ανθρώπους, παγκοσμίως, με περισσότερο από το 90% των περιπτώσεων να εντοπίζονται στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Πρόσθετα έχει υπολογιστεί ότι επηρεάζει περίπου 1.6 εκατομμύρια κυήσεις, ετησίως, με αποτέλεσμα αυθόρμητες αποβολές και θνησιγένειες (Yadav, Verma and Dhanda, 2013). Επιπρόσθετα, έχει τεκμηριωθεί ότι η σύφιλη έχει την τάση να αυξάνει τον κίνδυνο μετάδοσης του HIV κατά 2 έως 5 φορές, με την συνλοίμωξη με άλλα παθογόνα να είναι επίσης πολύ συχνή (Kent et al., 2010; Stamm, 2010).

Περγεννητικά αποτελέσματα

Η μετάδοση της σύφιλης στο παιδί οφείλεται σε μη – διαγνωσμένη, μη – θεραπευμένη ή ανεπαρκή θεραπεία, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μία σειρά από ανεπιθύμητες εκβάσεις στην κύηση, όπως πρόωρο τοκετό, θάνατο του εμβρύου, χαμηλό βάρος γέννησης και ορισμένες φορές

νεογνικό θάνατο. Αυτό συμβαίνει λόγω της άμεσης βλάβης που προκαλείται στον πλακούντα και τον ομφάλιο λώρο, που διακυβεύει περαιτέρω την υγεία και την ανάπτυξη του εμβρύου. Έχει υπολογιστεί ότι εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία, η σύφιλη κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί άμεσα να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα σε περίπου το 50% των περιπτώσεων (Schmid et al., 2007).

Θεραπεία

Η θεραπεία εγκύων γυναικών που έχουν μολυνθεί με *T. pallidum* είναι ίδια με αυτή των μη – εγκύων γυναικών. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τις συστάσεις συνιστάται δόση βενζαθίνης – πενικιλίνης 2.400.000 UI ενδομυϊκά (1.200.000 σε κάθε γλουτιαίο μυ), με μία χορήγηση για πρωτογενή σύφιλη, δύο για δευτεροπαθή σύφιλη και τρεις για τριτογενή σύφιλη, με εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα μεταξύ τους. Η θεραπεία με πενικιλίνη θεωρείται αποτελεσματική τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο μόνο όταν χορηγείται πάνω από 30 ημέρες πριν από τον τοκετό (Duarte, 2004). Οι σεξουαλικοί σύντροφοι εγκύων γυναικών με σύφιλη (ακόμη και εκείνοι / εκείνες με αρνητική δοκιμή για σύφιλη) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με μία μόνο δόση βενζαθίνης – πενικιλίνης 2.400.000 UI, ενδομυϊκά. Σε περιπτώσεις θετικής δοκιμής για σύφιλη, η θεραπεία πρέπει να είναι ισοδύναμη με εκείνη της τριτογενούς σύφιλης (Saraceni and Leal, 2003). Εάν η έγκυος είναι αλλεργική στην πενικιλίνη, θα πρέπει να απευαισθητοποιηθεί με την από του στόματος χορήγηση πενικιλίνης V σε σταδιακά μικρότερες αραιώσεις και αντίστροφα σε υψηλότερους όγκους. Αυτή η διαδικασία πρέπει να πραγματοποιείται στο νοσοκομείο για την καλύτερη διαχείριση των αρνητικών αντιδράσεων – παρενεργειών. Η παρεντερική χορήγηση πενικιλίνης πρέπει να πραγματοποιείται μόνο 30 λεπτά μετά το τέλος της διαδικασίας απευαισθητοποίησης. Σε περίπτωση αντιδράσεων, η διαδικασία θα πρέπει να ανασταλεί και να εφαρμοστεί εναλλακτική θεραπεία. Η θεραπεία αλλεργικών εγκύων με στεατική ερυθρομυκίνη (500 mg κάθε 6 ώρες για 15 ημέρες για πρωτογενή, δευτερογενή και πρώιμη λανθάνουσα σύφιλη ή για 30 ημέρες για όψιμη λανθάνουσα σύφιλη) μπορεί να θεραπεύσει τη μητέρα, αλλά όχι το έμβρυο (Costa et al., 2010).

Κεφάλαιο 2^ο: Διερεύνηση επίδρασης των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων στον κίνδυνο πρόωρου τοκετού

1. Ανεπιθύμητες εκβάσεις κύησης και τοκετού που σχετίζονται με το *Mycoplasma hominis*, το *Ureaplasma urealyticum* και το *Ureoplasma parvum*: Συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση

Ο στόχος της συστηματικής ανασκόπησης και μετά – ανάλυσης του Jonduo και των συνεργατών του (2022) ήταν η διερεύνηση του ρόλου των *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* και *Ureaplasma parvum* όσον αφορά τις ανεπιθύμητες εκβάσεις κύησης και τοκετού, τόσο μόνα τους όσο και σε συνδυασμό με βακτηριακή κολπίτιδα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το *M. hominis* συσχετίστηκε με πρόωρο τοκετό (αναλογίες πιθανοτήτων [Odds Ratio, OR] 1.87, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [Confidence Intervals, CI] 1.49 – 2.34), πρόωρη ρήξη των υμένων, χαμηλό βάρος γέννησης και περιγεννητικό ή νεογνικό θάνατο αλλά όχι με αυθόρμητη αποβολή, το *U. urealyticum* συσχετίστηκε με πρόωρο τοκετό (OR 1.84, 95%CI 1.34 – 2.55), πρόωρη ρήξη των υμένων, χαμηλό βάρος γέννησης, αυθόρμητη αποβολή και περιγεννητικό ή νεογνικό θάνατο και το *U. parvum* συσχετίστηκε με πρόωρο τοκετό (1.60, 95%CI 1.12 – 2.30), πρόωρη ρήξη των υμένων και αυθόρμητη αποβολή. Πρόσθετα, δείχθηκε ότι το *M. hominis* και το *U. parvum* συσχετίστηκαν ισχυρότερα με τον πρόωρο τοκετό παρουσία παρά απουσία βακτηριακής κολπίτιδας (Jonduo et al., 2022).

2. Έκθεση της μητέρας στο ουρεόπλασμα κατά τη διάρκεια της κύησης και κίνδυνος πρόωρου τοκετού και βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας: Μία μετά – ανάλυση

Σκοπός της μετά – ανάλυσης του Xu και των συνεργατών του (2022) ήταν να αξιολογήσει τα τρέχοντα στοιχεία που αξιολογούν την συσχέτιση μεταξύ της περιγεννητικής λοίμωξης από ουρεόπλασμα και μία ποικιλίας ανεπιθύμητων και δυσμενών εκβάσεων και νεογνικών νοσημάτων, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγεται ο πρόωρος τοκετός και η βρογχοπνευμονική δυσπλασία (Bronchopulmonary Dysplasia, BDP). Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 19 μελέτες – κοόρτης, στις οποίες συμμετείχαν 11.990 έγκυες γυναίκες που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η περιγεννητική λοίμωξη από ουρεόπλασμα αύξησε τον κίνδυνο

πρόωρου τοκετού (OR 2.76, 95%CI 1.63 – 4.68), βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (OR 2.39, 95%CI 1.73 – 3.30), χοριοαμνιονίτιδας (OR 2.71, 95%CI 2.02 – 3.64) και πρόωρης ρήξης των υμένων (OR 2.19, 95%CI 1.3 – 3.58) (Xu et al., 2022).

3. Κολπικός αποικισμός από *Ureaplasma urealyticum* / *Mycoplasma hominis* και πρόωρος τοκετός

Ο στόχος της αναδρομικής μελέτης παρατήρησης του Miyoshi και των συνεργατών του (2022) ήταν να εξεταστεί εάν ο κολπικός αποικισμός από *Ureaplasma urealyticum* / *Mycoplasma hominis* είναι προγνωστικός παράγοντας πρόωρου τοκετού. Συνολικά στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν 94 ασθενείς με μέση ηλικία κύησης τις 29.9 εβδομάδες, εκ των οποίων οι 54 (57%) είχαν θετική κολπική καλλιέργεια *U. Urealyticum* / *M. hominis*. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, το ποσοστό πρόωρου τοκετού στην ομάδα με θετική καλλιέργεια ήταν υψηλότερο σε σύγκριση με την ομάδα με αρνητική καλλιέργεια (53 έναντι 25%, $p = 0,007$). Βάσει των παραπάνω, η θετική κολπική καλλιέργεια *U. urealyticum*/ *M. hominis* βρέθηκε ότι είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για πρόωρο τοκετό σε < 37 εβδομάδες κύησης (προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων [Adjusted Odds Ratio, AOR] 4.0, 95%CI 1.1 – 15.3), ενώ δεν σχετίστηκε με χοριοαμνιονίτιδα ή πρόωρο τοκετό σε < 34 εβδομάδες (Miyoshi et al., 2022).

4. Χλαμύδια, γονόρροια και λοίμωξη από HIV κατά τη διάρκεια της κύησης προβλέπουν πρόωρο τοκετό παρά τη θεραπεία

Ο κύριος στόχος της διαχρονικής μελέτης του Ravindran και των συνεργατών του (2021) ήταν ο εντοπισμός προγνωστικών παραγόντων πρόωρου τοκετού σε περιοχές υψηλής – επιβάρυνσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μεταξύ των 1.244 εγκύων γυναικών, ο πρόωρος τοκετός εμφανίστηκε σε 302 γυναίκες (24.3%). Ο πρόωρος τοκετός συσχετίστηκε σημαντικά με την παρουσία οποιουδήποτε σεξουαλικά μεταδιδόμενου νοσήματος κατά τη διάρκεια της κύησης (τριχομονάδα, χλαμύδια, σύφιλη, γονόρροια ή HIV λοίμωξη) με PR 1.47 (95%CI 1.18 – 1.84, $p = 0.001$). Αξιολογώντας κάθε σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα διακριτά, ο πρόωρος τοκετός συσχετίστηκε σημαντικά με μητρική μόλυνση από χλαμύδια (PR 1.59, 95%CI 1.14 – 2.20, $P =$

0.006). Υπήρχε επίσης αυξημένος κίνδυνος πρόωρου τοκετού σε περιπτώσεις γονόρροιας (PR 1.62, 95%CI 1.03 – 2.44, P = 0.04), και HIV λοίμωξης (PR 2.08, 95%CI 1.11 – 3.90, P = 0.02). Επίσης, ο επιπολασμός του πρόωρου τοκετού ήταν υψηλότερος σε γυναίκες με τριχομονάδωση και σύφιλη, ενώ δεν εντοπίστηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πρόωρου τοκετού και της μόλυνσης από ζυμομύκητες ή βακτηριακή κολπίτιδα (Ravindran et al., 2021).

5. Συσχέτιση μητρικών σεξουαλικά μεταδιδόμενων λοιμώξεων με κίνδυνο πρόωρου τοκετού στις ΗΠΑ

Ο στόχος της μελέτης του Gao και των συνεργατών του (2021) ήταν να εξεταστεί η συσχέτιση μεταξύ των μητρικών λοιμώξεων από χλαμύδια, γονόρροια και σύφιλη στην κύηση και του κινδύνου πρόωρου τοκετού. Η μελέτη περιλάμβανε 14.373.023 μητέρες, μεταξύ των οποίων, οι 267.260 (1.9%) είχαν χλαμύδια, 43.147 (0.3%) είχαν γονόρροια και 16.321 (0.1%) είχαν σύφιλη. Μεταξύ των νεογνών, 1.46.800 ήταν πρόωροι τοκετοί. Το ποσοστό πρόωρου τοκετού ήταν 9.9% (OR 1.03, 95%CI 1.02 – 1.04) 12.2% (OR 1.11, 95%CI 1.08 – 1.15) και 13.3% (OR 1.17, 95%CI 1.11 – 1.22) στις γυναίκες με χλαμύδια, γονόρροια και λοίμωξη από σύφιλη, αντίστοιχα (Gao et al., 2021).

6. Επίδραση των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων στον πρόωρο τοκετό και τη χοριοαμνιονίτιδα σε έγκυες εφήβες

Ο στόχος της μελέτης του Fuchs και των συνεργατών του (2020) ήταν να εξετάσει τον επιπολασμό και την επίδραση των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων (γονόρροια, χλαμύδια, τριχομονάδα) στον πρόωρο τοκετό και τη χοριοαμνιονίτιδα σε έγκυες έφηβες. Αυτή η αναδρομική μελέτη – κοόρτης περιλάμβανε 739 τοκετούς, εκ των οποίων το 18.8% (n = 139) ήταν πρόωροι. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο συνολικός επιπολασμός των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, κατά τη διάρκεια της κύησης, ήταν 16.5% (*Chlamydia trachomatis*: 13.1% [n = 97], *Trichomonas vaginalis*: 3.7% [n = 27], *Neisseria gonorrhoeae*: 3.1% [n = 23]). Η ανίχνευση του *C. trachomatis*, της *T. vaginalis* και της *N. gonorrhoeae* δεν συσχετίστηκε με αύξηση του ποσοστού του πρόωρου τοκετού, και παράλληλα η μόλυνση με *N. gonorrhoeae* και *C. trachomatis* δεν αύξησε την πιθανότητα χοριοαμνιονίτιδας, ενώ αντίθετα η μόλυνση με *T.*

vaginalis αύξησε σημαντικά την πιθανότητα διάγνωσης της χοριοαμνιονίτιδας (aPR 2.19; 95%CI 1.26 – 3.83) (Fuchs et al., 2020).

7. Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και πρόωρος τοκετός μεταξύ των ιθαγενών γυναικών της Βόρειας Επικράτειας της Αυστραλίας: μία μελέτη περίπτωσης – ελέγχου

Η μελέτη των Burton και Thomas (2018) είχε ως στόχο τη διερεύνηση εάν ένα σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα (πριν από την κύηση) σχετίζεται με τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού μεταξύ ιθαγενών γυναικών της Βόρειας Επικράτειας της Αυστραλίας. Αυτή η αναδρομική μελέτη περίπτωσης – ελέγχου διεξήχθη μεταξύ δύο ομάδων (Ομάδα 1 [Ομάδα – περίπτωσης]: γυναίκες με μονήρεις γεννήσεις σε < 37 εβδομάδες κύησης και Ομάδα 2 [Ομάδα – ελέγχου]: γυναίκες με μονήρεις γεννήσεις σε > 37 εβδομάδες κύησης) και συσχέτιση με γλαμύδια, γονόρροια, τριχομονάδα ή σύφιλη. Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 380 περιπτώσεις πρόωρου τοκετού και 380 περιπτώσεις τοκετού > 37 εβδομάδες κύησης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, συγκεντρωτικά, τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα δεν συσχετίστηκαν με πρόωρο τοκετό (προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων [adjusted Odds Ratio, aOR] 0.9, 95%CI 0.58 – 1.39). Εντούτοις, μεμονωμένα, οι γυναίκες με γονόρροια κατά τη διάρκεια της κύησης διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (aOR 2.92, 95%CI 1.07 – 7.97), ενώ δε βρέθηκε συσχέτιση με τη λοίμωξη από γλαμύδια (aOR 1.38, 95%CI 0.63 – 3.04) ή λοίμωξη από τριχομονάδα (aOR 0.66, 95%CI 0.39 – 1.12). Τέλος, βρέθηκαν 3 διαγνώσεις σύφιλης μεταξύ της ομάδας – ελέγχου και καμία μεταξύ της ομάδας – περίπτωσης (Burton and Thomas, 2018).

8. Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και κίνδυνος πρόωρου τοκετού

Η μελέτη της Baer και των συνεργατών της (2018) είχε ως στόχο την αξιολόγηση του κινδύνου πρόωρου τοκετού (< 37 εβδομάδες κύησης) μεταξύ γυναικών με σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα. Η μελέτη περιλάμβανε 3.477 γυναίκες με σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα κατά τη διάρκεια της κύησης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο πρόωρος τοκετός συνέβη στο 7.3% των γυναικών χωρίς σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα, σε σύγκριση με το 7.5% των γυναικών με λοίμωξη από γλαμύδια, το 8.1% των γυναικών με γονόρροια και το 11.3% των

γυναικών με σύφιλη. Επιπλέον βρέθηκε ότι, οι γυναίκες με σύφιλη είχαν 1.7 υψηλότερες πιθανότητες να βιώσουν πρόωρο τοκετό, και ειδικότερα αυξημένες πιθανότητες τοκετού < 32 εβδομάδες κύησης με πρόωρη ρήξη των υμένων. Επίσης, οι γυναίκες με γονόρροια είχαν αυξημένες πιθανότητες τοκετού μεταξύ των 32 – 36 εβδομάδων κύησης λόγω πρόωρης ρήξης των υμένων ή αυθόρμητου τοκετού ή πρόωρου τοκετού (ORs 1.2 – 3.4) (Baer et al., 2018).

Επίλογος

Η προωρότητα είναι η κύρια αιτία της βρεφικής θνησιμότητας, αντιπροσωπεύοντας το 18% και το 26% όλων των βρεφικών θανάτων σε Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και Κίνα, αντίστοιχα (Rudan et al., 2010). Παγκοσμίως, το ποσοστό πρόωρου τοκετού εκτιμάται ότι είναι περίπου 11.1% (που κυμαίνεται από 5% σε μέρη της Ευρώπης έως 18% σε μέρη της Αφρικής) (Blencowe et al., 2012). Οι μολυσματικοί παράγοντες που σχετίζονται με τον πρόωρο τοκετό, τη ρήξη των υμένων και την αποβολή είναι οι *C. trachomatis*, *T. vaginalis*, *N. gonorrhoeae* και *M. hominis* / *U. urealyticum*, μεταξύ άλλων (Matasariu et al., 2022). Αξίζει να σημειωθεί ότι, περίπου το 50% των πρόωρων τοκετών πριν από τις 30 εβδομάδες κύησης αποδίδεται σε χοριοαμνιονίτιδα (Gravett et al., 2004). Ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης (Gestational Age, GA), με τα είδη *Ureaplasma* και *Mycoplasma* να αντιπροσωπεύουν τους πιο κοινούς παθογόνους μικροοργανισμούς που σχετίζονται με τη χοριοαμνιονίτιδα, τον πρόωρο τοκετό και την αυθόρμητη αποβολή (Le Roy et al., 2012).

Το *Mycoplasma hominis*, το *Ureaplasma parvum* και το *Ureaplasma urealyticum*, που αναφέρονται μαζί ως *Mycoplasma* των γεννητικών οργάνων, αποικίζουν συνήθως την γυναικεία ουρογεννητική οδό και βρίσκονται συχνά μαζί (Agger et al., 2014; Plummer et al., 2021). Αυτά τα είδη δεν φαίνεται να προκαλούν συμπτώματα ή επιβλαβείς επιδράσεις σε μη – έγκυες γυναίκες (Caroccia, Greub and Baud, 2013; Horner et al., 2018). Ο Plummer και οι συνεργάτες του (2021) διαπίστωσαν ότι το *M. hominis* συσχετίστηκε με μη – φυσιολογικές κολπικές εκκρίσεις μόνο σε μη – έγκυες γυναίκες που είχαν επίσης βακτηριακή κολπίτιδα (Plummer et al., 2021). Ο αποικισμός με *Mycoplasma* των γεννητικών οργάνων, ωστόσο, έχει αναφερθεί σε πολλές μελέτες ότι σχετίζεται με αρκετές δυσμενείς εκβάσεις κατά τη διάρκεια της κύησης (Caroccia, Greub and Baud, 2013; Taylor – Robinson and Lamont, 2011) συμπεριλαμβανομένου του πρόωρου τοκετού, του χαμηλού βάρους γέννησης, της πρόωρης ρήξης των υμένων και της αυτόματης αποβολής, καθώς και του περιγεννητικού ή νεογνικού θανάτου (Perinatal or Neonatal Death, PND) (Agger et al., 2014; Farhadifar et al., 2016; Lee et al., 2016; Oliveira et al., 2020; Peretz et al., 2020).

Όσον αφορά τον πρόωρο τοκετό, το *Ureaplasma urealyticum* και το *Mycoplasma hominis* εντοπίζονται συχνά στο αμνιακό υγρό γυναικών με πρόωρο τοκετό (Suzuki et al., 2018). Αρκετές μελέτες σε ασυμπτωματικές γυναίκες έδειξαν ότι, εκείνες στις οποίες ανιχνεύθηκε *Ureaplasma*

spp. στο αμνιακό υγρό, κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, είχαν αυξημένο κίνδυνο κλινικής ή ιστολογικής χοριοαμνιονίτιδας και πρόωρου τοκετού (Gerber et al., 2003; Namba et al., 2010; Taylor – Robinson and Lamont, 2011; Yoon et al., 2003). Ως εκ τούτου, η μόλυνση από *Ureaplasma* και *Mycoplasma* στο αμνιακό υγρό έχει ενοχοποιηθεί ως αιτία χοριοαμνιονίτιδας και πρόωρου τοκετού (Miyoshi et al., 2022). Στον αντίποδα σε μία μελέτη της Matasariu και των συνεργατών της (2022) έδειξε ότι η λοίμωξη με *U. urealyticum* ήταν η πιο συχνή κατά τη διάρκεια της κύησης, ανεξάρτητα από το εάν είχε συσχετιστεί με χοριοαμνιονίτιδα ή όχι. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζονται και από την μελέτη του Cassel και των συνεργατών του (1993), σύμφωνα με την οποία το *U. urealyticum* ήταν ο πιο συχνά ανιχνευόμενος μικροοργανισμός στο αμνιακό υγρό των εγκύων γυναικών και συσχετίστηκε με πρόωρο τοκετό, καθώς υψηλότερα ποσοστά περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας (Cassel et al., 1993).

Όσον αφορά την επίδραση του *C. trachomatis* στον πρόωρο τοκετό, τα δεδομένα είναι μικρά, με αρκετές μελέτες να δείχνουν αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού ή πρόωρης ρήξης των υμένων σε ασθενείς με *C. trachomatis* (Andrews et al., 2000; Blas et al., 2007; Johnson et al., 2011), ενώ άλλες να μην εντοπίζουν μία συσχέτιση μεταξύ του *C. trachomatis* και του πρόωρου τοκετού (Andrews et al., 2006; Fuchs et al., 2020). Αντίθετα, πολλές μελέτες για τη *T. vaginalis* σε έγκυες ασθενείς έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο για πρόωρη ρήξη των υμένων και πρόωρο τοκετό (Fuchs et al., 2020).

Οι πιθανοί μηχανισμοί μεταξύ των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων της μητέρας και του πρόωρου τοκετού πρέπει να διευκρινιστούν. Ένας πιθανός κοινός μηχανισμός είναι η φλεγμονή. Τα χλαμύδια και η γονόρροια, όπως και ορισμένες άλλες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων, μπορεί να ανέλθουν μέσω του κόλπου – τράχηλου και να συμβάλουν στην εμφάνιση χοριοαμνιονίτιδας με μερική ενεργοποίηση του συστηματικού δικτύου κυτταροκινών (Cappelletti et al., 2016; Heumann et al., 2017). Η σύφιλη, η οποία μεταδίδεται με αιματογενή διάδοση, μπορεί να προκαλέσει συστηματική λοίμωξη και της φλεγμονώδους απόκρισης του πλακούντα (Cappelletti et al., 2016; Martin and Hamilton, 2019). Όλες αυτές οι αποκρίσεις μπορεί να προκαλέσουν φλεγμονή και να ενεργοποιήσουν το ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας και / ή του εμβρύου, οι οποίες αποτελούν μία καθιερωμένη αιτία πρόωρου τοκετού (Hoffman et al., 2020; Martin and Hamilton, 2019). Ωστόσο, το εάν μία μητρική λοίμωξη προκαλεί πρόωρο τοκετό μπορεί επίσης να εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά και την συγκέντρωση του παθογόνου και του

χρόνου της μόλυνσης (Bogavac et al., 2010; Martin and Hamilton, 2019; Nadeau, Subramaniam and Andrews, 2016).

Αυτή η εργασία έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις και επιπτώσεις στη δημόσια υγεία. Ο πρόωρος τοκετός δεν είναι μόνο πολύ διαδεδομένος, επηρεάζοντας περίπου το ένα δέκατο όλων των γεννήσεων, αλλά και κλινικά σημαντικός ως η κύρια αιτία βρεφικής θνησιμότητας. Ως εκ τούτου, είναι επιτακτική η αναγνώριση των τροποποιήσιμων και αποτρέψιμων παραγόντων κινδύνου για πρόωρο τοκετό. Τα τελευταία χρόνια, υπάρχει μια αυξανόμενη συχνότητα σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων της μητέρας. Η παρούσα εργασία εντόπισε τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα της μητέρας (κυρίως χλαμύδια, γονόρροια και σύφιλη) ως νέο παράγοντα κινδύνου για πρόωρο τοκετό, υποδηλώνοντας ότι η αντιμετώπιση των σεξουαλικών μεταδιδόμενων νοσημάτων της μητέρας μπορεί να μην είναι αναγνωρισμένη, προληπτική προσέγγιση για τη μείωση του πρόωρου τοκετού. Τα ευρήματα υποστηρίζουν τη σύσταση του CDC για τον έλεγχο και τη θεραπεία των χλαμυδίων, της γονόρροιας και της σύφιλης μεταξύ εγκύων γυναικών.

Βιβλιογραφία

- Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, et al. (2014). The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6:237ra65
- Adachi K, Klausner JD, Xu J, et al. (2016). NICHD HPTN 040 Study Team . Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in HIV-infected pregnant women and adverse infant outcomes. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35:894–900
- Adachi K, Nielsen-Saines K, Klausner JD (2016). Chlamydia trachomatis infection in pregnancy: the global challenge of preventing adverse pregnancy and infant outcomes in Sub-Saharan Africa and Asia. *BioMed Res Inte*. 2016;2016:9315757.
- Afzan MY, Suresh K (2012). Pseudocyst forms of *Trichomonas vaginalis* from cervical neoplasia. *Parasitol Res* 2012; 111:371–81
- Agger WA, Siddiqui D, Lovrich SD, et al. (2014). Epidemiologic factors and urogenital infections associated with preterm birth in a midwestern U.S. population. *Obstet Gynecol* 2014;124:969–77.
- Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, et al. (2000). The preterm prediction study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000;183(3):662–668.
- Andrews WW, Klebanoff MA, Thom EA, et al. (2006). Midpregnancy genitourinary tract infection with *Chlamydia trachomatis*: association with subsequent preterm delivery in women with bacterial vaginosis and *Trichomonas vaginalis*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;194(2):493–500
- Araujo BF, Zatti H, Madi JM, et al. (2012). Analysis of neonatal morbidity and mortality in late-preterm newborn infants. *J Pediatr (Rio J)* 2012;88(3):259-66.
- Avelleira JCR and Bottino G (2006). Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *An Bras Dermatol*. 2006;81:111-26.
- Baer RJ, Chambers CD, Oltman SP, et al. (2018). Sexually transmitted infection and risk of preterm or early term birth. *AJOG* 2018;218(1):S423-S424

- Baer RJ, Chambers CD, Ryckman KK, et al. (2019). An evaluation of sexually transmitted infection and odds of preterm or early-term birth using propensity score matching. *Sex Transm Dis* 2019; 46:389–94
- Barry PM and Klausner JD (2009). The use of cephalosporins for gonorrhea: The impending problem of resistance. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2009;10:555-577
- Bayraktar MR, Ozerol IH, Gucluer N, et al. (2010). Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2010 Feb;14(2):e90-5
- Beatty WL, Morrison RP, Byrne GI (1994). Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. *Microbiol Rev* 1994;58(4):686–99
- Bekler C, Kultursay N, Ozacar T, et al. (2012). Chlamydial infections in term and preterm neonates. *Jap J Infect Dis*. 2012;65:1–6
- Bell DC, Mosier V, Atkinson JS (2003). Protecting oneself from human immunodeficiency virus: Are prevention messages being heard? *Clinical Infectious Diseases*, 2003;37:S433-S438
- Blas MM, Canchihuaman FA, Alva IE, Hawes SE (2007). Pregnancy outcomes in women infected with *Chlamydia trachomatis*: a population-based cohort study in Washington State. *Sexually Transmitted Infections*. 2007;83(4):314–318
- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, et al. (2012). National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *Lancet*. 2012;379:2162–2172.
- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832): 2162–2172.
- Bogavac M, Brkić S, Simin N, et al. (2010). Do bacterial vaginosis and chlamydial infection affect serum cytokine level? *Srp Arh Celok Lek*. 2010;138(7-8):444-448.
- Breugelmans M, Vancutsem E, Naessens A, et al. (2010). Association of abnormal vaginal flora and *Ureaplasma* species as risk factors for preterm birth: a cohort study. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2010;89(2):256-60

- Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ (2013). Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD000262.
- Brocklehurst P (2002). Antibiotics for gonorrhoea in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD000098
- Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al. (1995). Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:525–9
- Burton AE and Thomas S (2018). Sexually transmitted infections and preterm birth among indigenous women of the Northern Territory Australia: A case – control study. *Aust NZ Obstet Gynaecol* 2018;1:1-7
- Capoccia R, Greub G, Baud D (2013). *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and adverse pregnancy outcomes. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:231–40.
- Cappelletti M, Della Bella S, Ferrazzi E, et al. (2016). Inflammation and preterm birth. *J Leukoc Biol*. 2016;99(1):67-78.
- Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I, et al. (1997). Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44:179–82.
- Carroll SG, Papaioannou S, Ntumazah IL, et al. (1996). Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1996 Jan;103(1):54-9
- Cassel GH, Waites KB, Watson HL, et al. (1993). *Ureaplasma urealyticum* intrauterine infection: Role in prematurity and disease in newborns. *Clin Microbiol Rev*. 1993;6:69–87
- Cervantes JL and Hong BY (2013). Role of next-generation sequencing in understanding the interactions between human papillomavirus and the cervicovaginal microbiome. *Gynecol Obstet Invest*. 2013;76:195–202.
- Chakravarti A, Rawat D, Jain M (2005). A study on the perinatal transmission of the hepatitis B virus. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 2005;23:128-130
- Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, et al. (2019). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: A systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7:e37–e46.

- Choi SJ, Park SD, Jang IH, et al. (2012). The prevalence of vaginal microorganisms in pregnant women with preterm labor and preterm birth. *Annals of laboratory medicine*. 2012 May;32(3):194-200
- Cluver C, Novikova N, Eriksson DOA, et al. (2017). Interventions for treating genital Chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(9):CD010485
- Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B (2020). Risk Factors for spontaneous preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;150(1):17-23
- Cobo T, Palacio M, Martinez-Terron M, et al. (2011). Clinical and inflammatory markers in amniotic fluid as predictors of adverse outcomes in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:126.e1–126.e8.
- Cobo T, Palacio M, Navarro-Sastre A, et al. (2009). Predictive value of combined amniotic fluid proteomic biomarkers and interleukin-6 in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(499):e1–6
- Cobo T, Vives I, Rodriguez-Trujillo A, et al. (2017). Impact of microbial invasion of amniotic cavity and the type of microorganisms on short-term neonatal outcome in women with preterm labor and intact membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96:570–579
- Corbella S, Taschieri S, Francetti L, et al. (2012). Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Odontol*. 2012;100:232–240.
- Costa MC, Azulay DR, Reis MF, et al. (2010). Sexually transmitted diseases during pregnancy: a synthesis of particularities. *An Bras Dermatol* 2010;85(6):767-85
- Crucitti T, Jaspers V, Mulenga C, et al. (2011). Non-sexual transmission of *Trichomonas vaginalis* in adolescent girls attending school in Ndola, Zambia. *PLoS One* 2011; 6:e16310.
- Cunnington M, Kortsalioudaki C, Heath P (2013). Genitourinary pathogens and preterm birth. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26:219–230
- Czikk MJ, McCarthy FP, Murphy KE (2011). Chorioamnionitis: from pathogenesis to treatment. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2011 Sep;17(9):1304-11

- Delnord M, Blondel B, Zeitlin J (2015). What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27:133–142
- Denoble AE, Wu J, Mitchell CJ, et al. (2020). Chorioamnionitis versus intraamniotic infection among preterm deliveries-is postpartum infectious morbidity different? *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2:100176
- DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, et al. (2015). Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:11060–11065
- DiGiulio DB, Romero R, Kusanovic JP, et al. (2010). Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol*. 2010;64:38–57
- Donders G, Bellen G, Rezeberga D (2011). Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG*. 2011;118:1163–1170
- Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, et al. (2009). Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG*. 2009;116:131
- Donders GGG, Ruban K, Bellen G, et al. (2017). Mycoplasma/Ureaplasma infection in pregnancy: to screen or not to screen. *J Perinat Med* 2017;45:505–15
- Duarte G (2004). Doenças sexualmente transmissíveis e gravidez. In: Linhares IM, Duarte G, Giraldo PC, Bagnoli VR. *Manual de Orientação, DST/AIDS - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)*. São Paulo; 2004. p. 118-41
- Einwalter LA, Ritchie JM, Ault KA, Smith EM (2005). Gonorrhea and chlamydia infection among women visiting family planning clinics: Racial variation in prevalence and predictors. *Perspectives on Sexual and Reproductive Health*, 2005;37:135-140
- Evaldson GR, Lindgren S, Nord CE, Rane AT. (1985). Tinidazole milk excretion and pharmacokinetics in lactating women. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19:503–7.
- Farhadifar F, Khodabandehloo M, Ramazanzadeh R, et al. (2016). Survey on association between Mycoplasma hominis endocervical infection and spontaneous abortion using polymerase chain reaction. *Int J Reprod Biomed* 2016;14:181–6.
- Folger AT (2014). Maternal Chlamydia trachomatis infections and preterm birth: the impact of early detection and eradication during pregnancy. *Matern Child Health J* 2014; 18:1795–802.

- Fraga J, Rojas L, Sario I, et al. (2012). Species typing of Cuban *Trichomonas vaginalis* virus by RT-PCR, and association of TVV-2 with high parasite adhesion levels and high pathogenicity in patients. *Arch Virol* 2012; 157:1789–95
- Francis SC, Kent CK, Klausner JD, et al. (2008). Prevalence of rectal *Trichomonas vaginalis* and *Mycoplasma genitalium* in male patients at the San Francisco STD clinic, 2005–2006. *Sex Transm Dis* 2008; 35:797–800
- Gao R, Liu B, Yang W, et al. (2021). Association of maternal sexually transmitted infections with risk of preterm birth in the United States. *JAMA Netw Open* 2021;4(11):e2133413
- Gavazzoni MF, Perissé ARS, Nery JAC (2009). Sífilis e outras doenças sexualmente transmissíveis. In: AzulayAbulafia L, Alves GF, Costa A. *Dermatologia e Gravidez*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009, p. 277-292
- Geisler WM (2011). Diagnosis and management of uncomplicated *Chlamydia trachomatis* infections in adolescents and adults: summary of evidence reviewed for the 2010 centers for disease control and prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clinical Infectious Diseases*, 2011;53:S92-S98
- Gerber S, Vial Y, Hohlfeld P, et al. (2003). Detection of *Ureaplasma urealyticum* in second-trimester amniotic fluid by polymerase chain reaction correlates with subsequent preterm labor and delivery. *J Infect Dis*. 2003;187(3):518–521
- Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, et al. (2016). The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22:116–133
- Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, et al. (2008). The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* cultures in very preterm newborn infants. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008 Jan;198(1):43 e1-5
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371(9606):75e84
- Gravett MG, Novy MJ, Rosenfeld RG, et al. (2004). Diagnosis of intra-amniotic infection by proteomic profiling and identification of novel biomarkers. *JAMA*. 2004;292(4): 462–469
- Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM (2010). GAPPs Review Group . Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010; 10 (Suppl 1):S2.

- Gray RH, Wabwire-Mangen F, Kigozi G, et al. (2001). Randomized trial of presumptive sexually transmitted disease therapy during pregnancy in Rakai, Uganda. *Am J Obstetr Gynecol.* 2001;185:1209–17.
- Hammerschlag MR (2011). Chlamydial and gonococcal infections in infants and children. *Clin Infect Dis.* 2011;53(Suppl. 3):S99–102.
- Hanson J, Posner S, Hassig S, et al. (2005). Assessment of sexually transmitted diseases as risk factors for HIV seroconversion in a New Orleans sexually transmitted disease clinic, 1990-1998. *Annals of Epidemiology*, 2005;15:13-20
- Heumann CL, Quilter LA, Eastment MC, et al. (2017). Adverse birth outcomes and maternal *Neisseria gonorrhoeae* infection: a population-based cohort study in Washington State. *Sex Transm Dis* 2017;44(5):266–71
- Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, et al. (2020). ASPIRIN Study Group . Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10220):285-293
- Horner P, Donders G, Cusini M, et al. (2018). Should we be testing for urogenital *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* in men and women? - a position statement from the European STI Guidelines Editorial Board. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:1845–51
- Hornung S, Thuong BC, Gyger J, et al. (2015). Role of *Chlamydia trachomatis* and emerging *Chlamydia*-related bacteria in ectopic pregnancy in Vietnam. *Epidemiol Infect* 2015; 143:2635–2638.
- Ishaque S, Yakoob MY, Imdad A, et al. (2011). Effectiveness of interventions to screen and manage infections during pregnancy on reducing stillbirths: A review. *BMC Public Health.* 2011;11 (Suppl 3):(S3)
- Jacobsson B, Mattsby-Baltzer I, Andersch B, et al. (2003). Microbial invasion and cytokine response in amniotic fluid in a Swedish population of women with preterm prelabor rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:423–431.
- Jobe KA, Downey RF, Hammar D, et al. (2014). Epidemiology of sexually transmitted infections in rural southwestern Haiti: The Grand'Anse women's health study. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;91:881–886

- Johnson HL, Ghanem KG, Zenilman JM, Erbelding EJ (2011). Sexually transmitted infections and adverse pregnancy outcomes among women attending inner city public sexually transmitted diseases clinics. *Sexually Transmitted Diseases*. 2011;38(3):167–171.
- Johnson S, Evans TA, Draper ES, et al. (2015). Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(4):F301e8
- Jonduo ME, Vallely LM, Wand H, et al. (2022). Adverse pregnancy and birth outcomes associated with *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum*: a systematic review and meta – analysis. *BMJ Open* 2022;12(8):e062290
- Kacerovsky M, Pliskova L, Bolehovska R, et al. (2011). The microbial load with genital mycoplasmas correlates with the degree of histologic chorioamnionitis in preterm PROM. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011 Sep;205(3):213 e1-7
- Kacerovsky M, Pliskova L, Bolehovska R, et al. (2012). The impact of the microbial load of genital mycoplasmas and gestational age on the intensity of intraamniotic inflammation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012 Apr;206(4):342 e1-8
- Kafetzis DA, Skevaki CL, Skouteri V, et al. (2004). Maternal genital colonization with *Ureaplasma urealyticum* promotes preterm delivery: association of the respiratory colonization of premature infants with chronic lung disease and increased mortality. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004 Oct 15;39(8):1113-22
- Kampmeier RH (1978). Identification of the gonococcus by Albert Neisser. 1879. *Sex Transm Dis* 1978;5(2):71–2
- Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, et al. (2015). Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: A prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1324–1333.
- Kent ME, Arora A, Owen PJ, Khanduja V (2010). Assessment and correction of femoral malrotation following intramedullary nailing of the femur. *Acta Orthopaedica Belgica*, 2010;76:580-5
- Kissinger PJ, Gaydos CA, Sena A, et al. (2022). Diagnosis and management of *Trichomonas vaginalis*: summary of evidence reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis* 2022;74(2):S152-S161

- Kramer MS, Papageorgiou A, Culhane J, et al. (2012). Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(2):108-12.
- Lamont RF, Nhan-Chang CL, Sobel JD, et al. (2011). Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:177–190
- Lamounier JA, Moulin ZS, Xavier CC (2004). Recomendações quanto à amamentação na vigência de infecção materna. *J Pediatr*. 2004;80(5 Supl):S181-8
- Latino MA, Botta G, Badino C, et al. (2018). Association between genital mycoplasmas, acute chorioamnionitis and fetal pneumonia in spontaneous abortions. *J Perinat Med*. 2018;66:503–508
- Le Roy C, Le Hen I, Clerc M, et al. (2012). The first performance report for the Bio-Rad Dx CT/NG/MG assay for simultaneous detection of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and *mycoplasma genitalium* in urogenital samples. *J Microbiol Methods*. 2012;89:193–197
- Lee MY, Kim MH, Lee WI, et al. (2016). Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women. *Yonsei Med J* 2016;57:1271–5.
- Lee SM, Park KH, Jung EY, et al. (2017). Frequency and clinical significance of short cervix in patients with preterm premature rupture of membranes. *PLoS ONE*. 2017;12:e0174657
- Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, et al. (2003). Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:139–147.
- Leitich H and Kiss H (2007). Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21:375–390
- Lenz JD and Dillard JP (2018). Pathogenesis of *Neisseria gonorrhoeae* and the host defense in ascending infections of human fallopian tube. *Front Immunol* 2018;9:2710,
- Linhares IM and Witkin SS (2010). Immunopathogenic consequences of *Chlamydia trachomatis* 60 kDa heat shock protein expression in the female reproductive tract. *Cell Stress Chaperones* 2010;15(5):467–73
- Liu L, Oza S, Hogan D, et al. (2016). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: An updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388:3027–3035

- Lochner 3rd HJ and Maraqa NF (2018). Sexually transmitted infections in pregnant women: integrating screening and treatment into prenatal care. *Paediatr Drugs* 2018;20(December 6):501–9
- Manela-Azulay M and Azulay DR (2008). Doenças Sexualmente Transmissíveis. In: *Dermatologia*. Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L. 5 ed. Rio de Janeiro: GuanabaraKoogan; 2008. p.367-88.
- Manhart LE and Koutsky LA (2002). Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sexually Transmitted Diseases*, 2002;29:725-735.
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, et al. (2018). Births: Final data for 2016. *Nati Vital Stat Rep*. 2018;67:1–55
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK (2018). Births in the United States, 2018. *NCHS Data Brief*. 2019;(346):1-8
- Martinez-Garcia F, Regadera J, Mayer R, et al. (1996). Protozoan infections in the male genital tract. *J Urol* 1996; 156:340–9
- Matasariu DR, Ursache A, Agache A, et al. (2022). Genital infection with *Ureaplasma urealyticum* and its effect on pregnancy. *Exp Ther Med* 2022;23(1):89
- Miyoshi Y, Suga S, Sugimi S, et al. (2022). Vaginal *Ureaplasma urealyticum* or *Mycoplasma hominis* and preterm delivery in women with threatened preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022;35(5):878-883
- Moodley P, Wilkinson D, Connolly C, et al. (2002). *Trichomonas vaginalis* is associated with pelvic inflammatory disease in women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:519–22.
- Moreira RS, Magalhaes LC, Alves CR (2014). Effect of preterm birth on motor development, behavior, and school performance of school-age children: a systematic review. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90(2):119-34.
- Mullick S, Watson-Jones D, Beksinska M, Mabey D (2005). Sexually transmitted infections in pregnancy: prevalence, impact on pregnancy outcomes, and approach to treatment in developing countries. *Sex Transm Infect* 2005;81:294–302,
- Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR (2012). Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet* 2012;379(9814):445e52.

- Nadeau HC, Subramaniam A, Andrews WW (2016). Infection and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):100-105.
- Namba F, Hasegawa T, Nakayama M, et al. (2010). Placental features of chorioamnionitis colonized with *Ureaplasma* species in preterm delivery. *Pediatric research.* 2010 Feb;67(2):166-72
- Nigro G, Mazzocco M, Mattia E, et al. (2011). Role of the infections in recurrent spontaneous abortion. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24:983–989
- Oh KJ, Lee KA, Sohn YK, et al. (2010). Intraamniotic infection with genital mycoplasmas exhibits a more intense inflammatory response than intraamniotic infection with other microorganisms in patients with preterm premature rupture of membranes. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2010 Sep;203(3):211 e1-8.
- Oliveira CNT, Oliveira MTS, Oliveira HBM, et al. (2020). Association of spontaneous abortion and *Ureaplasma parvum* detected in placental tissue. *Epidemiol Infect* 2020;148:e126.
- Orchinik LJ, Taylor HG, Espy KA, et al. (2011). Cognitive outcomes for extremely preterm/extremely low birth weight children in kindergarten. *J Int Neuropsychol Soc* 2011;17(6):1067-79.
- Paavonen J and Eggert-Kruse W (1999). Chlamydia trachomatis: Impact on human reproduction. *Human Reproduction Update*, 1999;5:433-44
- Palacio M, Cobo T, Bosch J, et al. (2009). Cervical length and gestational age at admission as predictors of intra-amniotic inflammation in preterm labor with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:441–447
- Patel EU, Gaydos CA, Packman ZR, et al. (2018). Prevalence and correlates of *Trichomonas vaginalis* infection among men and women in the United States. *Clin Infect Dis* 2018; 67:211–7.
- Peipert JF (2003). Clinical practice. Genital chlamydial infections. *N Engl J Med* 2003; 349:2424–2430.
- Pereira-Neves A, Ribeiro KC, Benchimol M (2003). Pseudocysts in trichomonads—new insights. *Protist* 2003; 154:313–29
- Peretz A, Tameri O, Azrad M, et al. (2020). Mycoplasma and Ureaplasma carriage in pregnant women: the prevalence of transmission from mother to newborn. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020;20:456.

- Petrin D, Delgaty K, Bhatt R, Garber G. (1998). Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:300–17.
- Petrou S, Abangma G, Johnson S, et al. (2009). Costs and health utilities associated with extremely preterm birth: evidence from the EPICure study. *Value Health* 2009;12(8):1124e34.
- Platt MJ (2014). Outcomes in preterm infants. *Public Health* 2014;128(5):399e403
- Plummer EL, Vodstreil LA, Bodiya badu K, et al. (2021). Are *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* associated with specific genital symptoms and clinical signs in nonpregnant women? *Clin Infect Dis* 2021;73:659–68.
- Ravindran J, Richardson BA, Kinuthia J, et al. (2021). Chlamydia, gonorrhea, and incident HIV infection during pregnancy predict preterm birth despite treatment. *J Infect Dis* 2021;224(12):2085-2093
- Risbud A (2005). Human immunodeficiency virus (HIV) & sexually transmitted diseases (STDs). *Indian Journal of Medical Research*, 2005;121:369-376.
- Rodríguez N, Fernandez C, Zamora Y, et al. (2011). Detection of *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* in amniotic fluid: association with pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24:47–50
- Rodriguez-Trujillo A, Cobo T, Vives I, et al. (2016). Gestational age is more important for short-term neonatal outcome than microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95:926–933.
- Rodriguez-Trujillo A, Rios J, Angeles MA, et al. (2017). Influence of perinatal inflammation on the neurodevelopmental outcome of premature infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;16:1–9.
- Romero R, Oyarzun E, Mazor M, et al. (1989). Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstetrics and gynecology*. 1989 Apr;73(4):576-82
- Romero R, Chaiworapongsa T, Alpay Savasan Z, et al. (2011). Damage-associated molecular patterns (DAMPs) in preterm labor with intact membranes and preterm PROM: A study of the alarmin HMGB1. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24:1444–1455.

- Romero R, Miranda J, Chaemsathong P, et al. (2015). Sterile and microbial- associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28:1394–1409.
- Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, et al. (2014). Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72:458–474.
- Rours GI, Duijts L, Moll HA, et al. (2011). Chlamydia trachomatis infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2011;26:493–502.
- Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, et al. (2019). Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ* 2019; 97:548–62P.
- Rudan I, Chan KY, Zhang JS, et al. (2010). Causes of deaths in children younger than 5 years in China in 2008. *Lancet.* 2010;375(9720):1083–1089
- Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, et al. (2015). Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: A DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts. *J Epidemiol Commun Health.* 2015;69:826–833.
- Rumyantseva T, Khayrullina G, Guschin A, Donders G (2019). Prevalence of Ureaplasma spp. and Mycoplasma hominis in healthy women and patients with flora alterations. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;93:227–231.
- Saigal S and Doyle LW (2008). An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008; 371(9608):261-9.
- Saraceni V and Leal MC (2003). Avaliação da efetividade das campanhas para eliminação da sífilis congênita na redução da morbi-mortalidade perinatal: Município do Rio de Janeiro, 1999-2000. *Cad. Saúde Pública.* 2003;19:1341-49.
- Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, et al. (2013). Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis* 2013; 40:187–193.
- Sayegh MA, Fortenberry JD, Anderson J and Orr DP (2005). Relationship quality, coital frequency, and condom use as predictors of incident genital Chlamydia trachomatis infection among adolescent women. *Journal of Adolescent Health,* 2005;37:163.

- Schmid GP, Stoner BP, Hawkes S and Broutet N (2007). The need and plan for global elimination of congenital syphilis. *Sexually Transmitted Diseases*, 2007;34:S5- 10
- Schwandt A, Williams C, Beigi RH (2008). Perinatal transmission of *Trichomonas vaginalis*: a case report. *J Reprod Med* 2008; 53:59–61
- Sena AC, Miller WC, Hobbs MM, et al. (2007). *Trichomonas vaginalis* infection in male sexual partners: implications for diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2007; 44:13–22.
- Shaw JL, Wills GS, Lee KF, et al. (2011). Chlamydia trachomatis infection increases fallopian tube PROKR2 via TLR2 and NFkappaB activation resulting in a microenvironment predisposed to ectopic pregnancy. *Am J Pathol* 2011; 178:253–260
- Shiozaki A, Yoneda S, Yoneda N, et al. (2014). Intestinal microbiota is different in women with preterm birth: Results from terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *PLoS ONE*. 2014;9:e111374.
- Silva MJ, Florencio GL, Gabiatti JR, et al. (2011). Perinatal morbidity and mortality associated with chlamydial infection: a meta-analysis study. *Brazil J Infect Dis*. 2011;15:533–9.
- Silver BJ, Guy RJ, Kaldor JM, et al. (2014). *Trichomonas vaginalis* as a cause of perinatal morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2014; 41:369–76
- Singhal P, Naswa S, Marfatia YS (2009). Pregnancy and sexually transmitted viral infections. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases*, 2009;30:71-78
- Smith KJ, Hamza S and Skelton H (2004). Topical imidazoquinoline therapy of cutaneous squamous cell carcinoma polarizes lymphoid and monocyte/macrophage populations to a Th1 and M1 cytokine pattern. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2004;29:505-512
- Smorgick N, Frenkel E, Zaidenstein R, et al. (2007). Antibiotic treatment of intra-amniotic infection with *Ureaplasma urealyticum*. A case report and literature review. *Fetal diagnosis and therapy*. 2007;22(2):90-3
- Souza RT, Cecatti JG, Passini R, et al. (2016). The burden of provider-initiated preterm birth and associated factors: evidence from the brazilian multicenter study on preterm birth (EMIP). *PLoS One* 2016;11(2):e0148244
- Stamm LV (2010). Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010;54:583-58

- Sutton M, Sternberg M, Koumans EH, et al. (2007). The prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection among reproductive-age women in the United States, 2001-2004. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1319–26
- Suzuki Y, Horie K, Yada Y, et al. (2018). Vaginal *Ureaplasma* species increase chorioamnionitis in very preterm infants with preterm premature rupture of the membranes at < 28 weeks of gestation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37(12):2371-2380
- Sweeney EL, Kallapur SG, Gisslen T, et al. (2016). Placental infection with *Ureaplasma* species is associated with histologic chorioamnionitis and adverse outcomes in moderately preterm and late-preterm infants. *J Infect Dis*. 2016;213:1340–1347.
- Tantengco OAG and Yanagihara I (2019). Current understanding and treatment of intra-amniotic infection with *Ureaplasma* spp. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45:1796–1808.
- Taylor-Robinson D and Lamont RF (2011). Mycoplasmas in pregnancy. *BJOG* : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2011 Jan;118(2):164-74
- Taylor-Robinson D and Lamont RF (2011). Mycoplasmas in pregnancy. *BJOG* 2011;118:164–74.
- Taylor-Robinson D (2017). Mollicutes in vaginal microbiology: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* and *mycoplasma genitalium*. *Res Microbiol*. 2017;168:875–881.
- Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, et al. (2011). A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(4). 374e1-9.
- Tibaldi C, Cappello N, Latino MA, et al. (2016). Maternal risk factors for abnormal vaginal during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;133:89–93
- United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UNIGME) (2017). ‘Levels & Trends in Child Mortality: Report 2017, Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation’, United Nations Children’s Fund, New York, 2017
- United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UNIGME) (2019). ‘Levels & Trends in Child Mortality: Report. Estimates developed by the United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation’. New York, NY: United Nations Children’s Fund; 2019

- Van Der Pol B, Williams JA, Orr DP, et al. (2005). Prevalence, incidence, natural history, and response to treatment of *Trichomonas vaginalis* infection among adolescent women. *J Infect Dis* 2005; 192:2039–44
- Van Gerwen OT, Craig-Kuhn MC, Jones AT, et al. (2021). Trichomoniasis and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2021; 128:1907–15
- Viscardi RM (2010). *Ureaplasma* species: role in diseases of prematurity. *Clinics in perinatology*. 2010 Jun;37(2):393–409
- Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, et al. (2018). The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;52:3–12
- Waites KB, Schelonka RL, Xiao L, et al. (2009). Congenital and opportunistic infections: *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis*. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2009 Aug;14(4):190–92
- Waites KB, Katz B, Schelonka RL (2005). *Mycoplasmas* and *ureaplasmas* as neonatal pathogens. *Clinical microbiology reviews*. 2005 Oct;18(4):757–89
- Waites KB, Schelonka RL, Xiao L, et al. (2009). Congenital and opportunistic infections: *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis*. *Semin Fetal Neonat Med*. 2009; 14(4):190–199
- Walani SR (2020). Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;150(1):31–33
- Wolner-Hanssen P, Krieger JN, Stevens CE, et al. (1989). Clinical manifestations of vaginal trichomoniasis. *JAMA* 1989; 261:571–6
- Workowski KA and Berman SM (2011). Centers for disease control and prevention sexually transmitted disease treatment guidelines. *Clin Infect Dis*. 2011;53(Suppl. 3):S59–63
- Workowski KA and Bolan GA (2015). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64:1–137.
- World Health Organization (2018). Preterm birth. [Internet] Available from: <http://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/preterm-birth>
- World Health Organization (2012). March of Dimes, PMNCH, Save the Children. 15 million preterm births: Priorities for action based on national, regional and global estimates. In: Howson CP, Kinney MV, Lawn J, eds. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. 2012.

World Health Organization (2011). Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections. 2011

World Health Organization (2016). WHO guidelines for the treatment of Chlamydia trachomatis. 2016. [Internet] Available from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246165/9789241549714-eng.pdf;jsessionid=BB11A44FD96B305A6DC2AD8955CD21EC?sequence=1>

Xu YP, Hu JM, Huang YQ, Shi LP (2022). Maternal Ureaplasma exposure during pregnancy and the risk of preterm birth and BPD: a meta – analysis. Arch Gynecol Obstet 2022;306(6):1863-1872

Yadav M, Verma N, Dhanda RS (2014). Impact of sexually transmitted infections on women health. Health 2014;8:1216-1226

Yoon BH, Romero R, Lim J, et al. (2003). The clinical significance of detecting Ureaplasma urealyticum by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with preterm labor. Am J Obstet Gynecol. 2003;189:919–924.