



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



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

Διευθυντής: Καθηγητής **ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ** M.D., Dr Med (LMU Munich), F.C.O.G. (S.A.)

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
(ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ)

ΓΚΑΡΑΤΣΑ ΦΑΙΔΡΑ
ΜΑΙΑ

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

ΛΑΡΙΣΑ

Οκτώβριος 2019

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

**1^{ος} Εξεταστής : Χριστίνα Μεσσήνη, Λέκτορας Μαιευτικής και Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**

**2^{ος} Εξεταστής : Αντώνιος Γκαράς, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και
Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.**

**3^{ος} Εξεταστής : Αλέξανδρος Δαπόντε, Καθηγητής Μαιευτικής και
Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία αποτελεί διπλωματική εργασία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος « Βιολογία της Αναπαραγωγής – Βιοδείκτες στη Μαιευτική και Γυναικολογία – Περιγεννητική Ιατρική» του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω ορισμένους ανθρώπους, οι οποίοι συνέβαλαν στην εκπόνησή της. Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια της εργασίας μου κα. Χριστίνα Μεσσήνη για την πολύτιμη καθοδήγησή της καθώς και για την εμπιστοσύνη και την εκτίμηση που μου έδειξε αναθέτοντάς μου αυτή την εργασία.

Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω τους κυρίους Αντώνιο Γκαρά και Αλέξανδρο Δαπόντε που δέχτηκαν να είναι μέλη της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης της μεταπτυχιακής μου εργασίας.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην οικογένειά μου, που με κουράγιο και υπομονή προσέφεραν την απαραίτητη ηθική συμπαράσταση για την ολοκλήρωση της εργασίας μου.

Γκαράτσα Φαίδρα

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Όνοματεπώνυμο :	Γκαράτσα Φαίδρα
Πατρώνυμο :	Μιχαήλ
Ημ/νία Γέννησης :	19/04/1992
Διεύθυνση Κατοικίας :	Γερουλάνου 62, Λάρισα
Τηλ. Επικοινωνίας :	6988077497
E-mail :	faidragkara@hotmail.gr

ΣΠΟΥΔΕΣ

2010-2014 Πτυχίο Μαιευτικής. Σχολή Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας. Αλεξάνδρειο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Θεσσαλονίκης (Α.Τ.Ε.Ι.Θ). Βαθμός πτυχίου 7,94

2007-2010 10^ο Γενικό Λύκειο Λάρισας. Βαθμός απολυτηρίου 17,6

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά:	Lower- University of Cambridge Lower- University of Michigan
Ιταλικά:	Diploma di Lingua Italiana, B2 dell'istituto italiano di Sallonic

ΕΙΔΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

1 Νοεμβρίου 2010: Ημερίδα Μητρικού Θηλασμού, Θεσσαλονίκη
5-6 Νοεμβρίου 2011: Διημερίδα «Μητρικός Θηλασμός», Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο
21-22 Μαΐου 2011: Προετοιμασία για Γονικότητα, Θεσσαλονίκη
15 Νοεμβρίου 2012: Κατανοώντας το παρελθόν, σχεδιάζουμε το μέλλον. Ώρα για Δράση. Παγκόσμια εβδομάδα μητρικού θηλασμού. Γ.Ν.Θ. Παπαγεωργίου
4-6 Οκτωβρίου 2013: 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Ψυχοπροφυλακτικής Εταιρίας, Λάρισα
4-5 Οκτωβρίου 2014: Επείγουσες Καταστάσεις στην Αίθουσα Τοκετών. Γ' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Α.Π.Θ
28-29 Ιουνίου 2015: Συνάντηση «Γέφυρες» «Οι Φίλοι του Μητρικού Θηλασμού»
20-22 Μαΐου 2016: 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας, Αθήνα
13-15 Οκτωβρίου 2017: 19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Αθήνα
13 Οκτωβρίου 2017: 19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Αθήνα Νεογνολογικό Κλινικό Φροντιστήριο: Δυσχέρεια Προσαρμογής στη γέννηση /καρδιο /αναπνευστική ανεπάρκεια

Νεογνολογικό Κλινικό Φροντιστήριο: Εξατομικευμένη αναπτυξιακή φροντίδα με επίκεντρο την οικογένεια (F.C.D.C.)

18-20 Μαΐου 2018: 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας, Αθήνα

ΑΛΛΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

Πτυχίο Η/Υ ECDL

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

01/04/2014 – 30/09/2014: Πρακτική Άσκηση στο Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας Κουτλιμπάνειο και Τριανταφύλλειο μέσω του επιδοτούμενου προγράμματος ΕΣΠΑ

01/12/2014 έως σήμερα: Ιασώ Θεσσαλίας, Τμήμα: Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN)

ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Πτυχιακή εργασία με θέμα: Μητρικός Θηλασμός και Πρόωρο Νεογνό

**« ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ – ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ
ΚΑΙ ΤΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ – ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ »**

ΓΚΑΡΑΤΣΑ ΦΑΙΔΡΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2019

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων: **Χριστίνα Μεσσήνη**, Λέκτορας Μαιευτικής και Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Σύμβουλος: **Αντώνιος Γκαράς**, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και
Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Μέλος: **Αλέξανδρος Δαπόντε**, Καθηγητής Μαιευτικής και
Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η περίοδος της κύησης αποτελεί τη σημαντικότερη περίοδο στη ζωή μιας γυναίκας. Είναι μια περίοδος αλλαγών τόσο στη σωματική όσο και στην ψυχική κατάσταση της εγκυμονούσας. Η μέλλουσα μητέρα διακατέχεται από ανάμεικτα συναισθήματα. Από τη μία νιώθει χαρά, ευγνωμοσύνη και ανυπομονησία για το μωρό της και από την άλλη αγωνία και άγχος για την ομαλή έκβαση της κύησης και την φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου.

Ωστόσο, τη φυσιολογική εξέλιξη της κύησης, ορισμένες φορές, έρχεται να διαταράξει η εμφάνιση κάποιας λοίμωξης. Πρόκειται για τις λεγόμενες περιγεννητικές λοιμώξεις, οι οποίες μπορούν να συμβούν λίγο πριν, κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά τον τοκετό. Σ' αυτές περιλαμβάνονται ο ιός της επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (HIV), ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) και της ηπατίτιδας C (HCV), ο στρεπτόκοκκος ομάδας Β καθώς και οι λοιμώξεις που είναι γνωστές με το ακρωνύμιο TORCH [Τοξοπλάσμωση, άλλα (σύφιλη, παρβοϊός, ιός ανεμοβλογιάς-έρπητας ζωστήρας), ερυθρά, κυτταρομεγαλοϊός και απλός έρπης]. Οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές επιπλοκές μέχρι και θάνατο στο έμβρυο-νεογνό, γεγονός που εξαρτάται από την ηλικία κύησης κατά την οποία προσβάλλεται η εγκυμονούσα.

Η έγκαιρη, λοιπόν, διάγνωση, η θεραπεία και η πρόληψη των περιγεννητικών λοιμώξεων αποτελούν ορόσημο για την ομαλή εξέλιξη της κύησης και τη διατήρηση της καλής υγείας τόσο της εγκυμονούσας όσο και του εμβρύου-νεογνού της.

Λέξεις Κλειδιά : Κύηση, Περιγεννητικές Λοιμώξεις, Εγκυμονούσα, Έμβρυο, Διάγνωση, Θεραπεία, Πρόληψη

SUMMARY

Pregnancy is the most important period in a woman's life. In this period changes take place both in physical and mental state of pregnant woman. The expectant mother is possessed of mixed emotions. On the one hand, she feels joy, gratitude and impatience for her baby, and on the other hand, she feels anxiety about the smooth outcome of pregnancy and the complete development of the fetus.

However, the normal development of pregnancy, sometimes, can be disturbed by the appearance of an infection. These are so-called perinatal infections, which can occur shortly before, during or shortly after birth. These situations include viruses such as human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), streptococcal group B as well as infections known as the acronym TORCH [Toxoplasmosis, Other (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus (CMV) and Herpes Simplex (HSV)]. These infections can cause serious complications and even death to the fetus, depending on the gestational age at which the pregnant woman is affected.

Early diagnosis, treatment and prevention of perinatal infections are therefore key to the smooth development of pregnancy and the maintenance of the good health both of the pregnant and the fetus.

Key words: Pregnancy, Perinatal Infections, Pregnant, Embryo, Diagnosis, Treatment, Prevention

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1	ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....σελ. 12
1.2	ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ.....σελ. 13
1.3	ΠΟΙΕΣ ΕΙΝΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ.....σελ. 13
1.4	ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....σελ. 14

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1	ΙΟΣ ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ (HIV).....σελ. 15
2.2	ΙΟΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β (HBV).....σελ. 16
2.3	ΙΟΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C (HCV).....σελ. 16
2.4	ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΟΣ ΟΜΑΔΑΣ Β (GBS).....σελ. 17

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1	TORCH.....σελ. 17
3.2	T= ΤΟΧΟΠΛΑΣΜΟΣ (ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΑ).....σελ. 18
3.3	O= ΟΤΗΕΡ (ΑΛΛΑ) (ΠΑΡΒΟΪΟΣ Β19,ΧΛΑΜΥΔΙΑ,ΣΥΦΙΛΗ,ΙΟΣ ΑΝΕΜΟΒΛΟΓΙΑΣ, ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ).....σελ. 18
3.4	R= RUBELLA (ΕΡΥΘΡΑ).....σελ. 21
3.5	C= CΥΤΟΜΕΓΑΛΟVΙRUS (CMV= ΚΥΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟΣ).....σελ. 21
3.6	H= HERPES SIMPLEX (HSV= ΑΠΛΟΣ ΕΡΠΗΣ).....σελ. 22

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1	ΣΤΑΔΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΕΜΒΡΥΟΥσελ. 23
4.2	ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ.....σελ. 26
4.3	ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ.....σελ. 35

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΘΕΡΑΠΕΙΑ - ΠΡΟΛΗΨΗ

5.1	HIV.....σελ. 44
5.2	ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β.....σελ. 47
5.3	ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C.....σελ. 52
5.4	ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΟ ΟΜΑΔΑΣ Β.....σελ. 56
5.5	ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΑ.....σελ. 58
5.6	ΠΑΡΒΟΪΟΣ Β19.....σελ. 60
5.7	ΧΛΑΜΥΔΙΑ.....σελ. 62
5.8	ΣΥΦΙΛΗ.....σελ. 64
5.9	ΙΟΣ ΑΝΕΜΟΒΛΟΓΙΑΣ – ΕΡΠΗΤΑ ΖΩΣΤΗΡΑ.....σελ. 67
5.10	ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ.....σελ. 69
5.11	ΕΡΥΘΡΑ.....σελ. 73
5.12	ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟΣ.....σελ. 76
5.13	ΑΠΛΟΣ ΕΡΠΗΣ.....σελ. 78

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΕΠΙΛΟΓΟΣ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....σελ. 82

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....σελ. 83

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κύηση αποτελεί μια πολύ ιδιαίτερη περίοδο για τη γυναίκα με αλλαγές τόσο σωματικές όσο και συναισθηματικές. Στο διάστημα των εννέα μηνών ο οργανισμός της γυναίκας θα προσαρμόσει τις λειτουργίες του με τέτοιο τρόπο ώστε να δημιουργηθεί ένα υγιές περιβάλλον για τη διατήρηση τόσο της κύησης όσο και τη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου (48).

Κατά τη διάρκεια της κύησης σημαντικό ρόλο διαδραματίζει εκτός από τη σωματική κατάσταση της γυναίκας και η ψυχική της υγεία, προκειμένου να αναπτυχθεί σωστά το έμβρυο. Ωστόσο, οι αλλαγές και οι απαιτήσεις αυτής της περιόδου καθώς και οι κοινωνικές συνθήκες στις οποίες λαμβάνει χώρα μία κύηση μπορεί να προκαλέσουν άγχος στις μέλλουσες μητέρες. Συχνά, διακατέχονται από άγχος για την υγεία του εμβρύου, για τις μηνιαίες εξετάσεις και τα αποτελέσματά τους, για τη διαδικασία του τοκετού και για τις μετέπειτα ευθύνες τους ως γονείς (156, 215). Το άγχος της μητέρας έχει συσχετιστεί με διάφορες επιπλοκές, όπως τη γέννηση ενός πρόωρου ή χαμηλού βάρους γέννησης νεογνού (99, 215).

Η κύηση μπορεί να αποτελεί ένα φυσιολογικό γεγονός, ωστόσο, ένα ποσοστό κυήσεων (5% - 20%) εμφανίζει δυνητικά επιπλοκές (68).

Κατά την περίοδο της κύησης, η εγκυμονούσα είναι δυνατό να προσβληθεί από λοιμώξεις, οι οποίες δεν είναι περισσότερο σοβαρές απ' ό,τι σε μη εγκυμονούσες. Αυτές αφορούν το αναπνευστικό ή το πεπτικό σύστημα χωρίς να έχουν αρνητική επίδραση στο κύημα. Ωστόσο, είναι πιθανό να μολυνθούν και από βακτηριακές, ιικές, παρασιτικές καθώς και από τις λεγόμενες περιγεννητικές λοιμώξεις με σοβαρές επιπτώσεις στο έμβρυο. Η λοίμωξη της μητέρας μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές στην κύηση όπως αποβολή, ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη, πρόωρο τοκετό, αναπτυξιακές αναπηρίες και ενδομήτριο θάνατο (133, 20).

1.2 ΟΡΙΣΜΟΙ

Περιγεννητική περίοδος ορίζεται το διάστημα από την 28^η εβδομάδα κύησης μέχρι και την 28^η ημέρα ζωής του νεογνού (4).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (1992), η περιγεννητική περίοδος αρχίζει στις 22 συμπληρωμένες εβδομάδες κύησης (154 ημέρες) και ολοκληρώνεται επτά ημέρες μετά τη γέννηση (411).

Επίσης, σύμφωνα με τον ορισμό της Αυστραλίας σχετικά με την περιγεννητική περίοδο, αυτή αρχίζει στις 20 συμπληρωμένες εβδομάδες της κύησης (140 ημέρες) και τελειώνει 28 ημέρες μετά τη γέννηση (24).

Όσον αφορά τον όρο περιγεννητική λοίμωξη, καλύπτει το φάσμα των λοιμώξεων εκείνων που μεταδίδονται λίγο πριν, κατά τη διάρκεια και λίγο μετά από τον τοκετό (4).

1.3 ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Οι λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της κύησης, που είναι πιθανό να μεταδοθούν από τη μητέρα στο έμβρυο, μπορεί να σχετίζονται με δυσμενείς συνέπειες. Για ορισμένες από τις λοιμώξεις αυτές μπορεί να μην υπάρξουν συμπτώματα ή σημεία λοίμωξης στη νεογνική περίοδο ενώ μπορεί να περάσουν εβδομάδες, μήνες ή και χρόνια για να εμφανιστεί η βλάβη. Στις περιγεννητικές λοιμώξεις εντάσσονται ο ιός της επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (HIV), ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV), της ηπατίτιδας C (HCV), και ο στρεπτόκοκκος ομάδας Β (4).

Επίσης, στις περιγεννητικές λοιμώξεις συμπεριλαμβάνονται και οι λοιμώξεις εκείνες που είναι γνωστές με το ακρωνύμιο TORCH [Toxoplasmosis = τοξοπλάσμωση, Other = άλλα (πχ. σύφιλη, ιός της ανεμοβλογιάς – έρπητα ζωστήρα (VZV), Rubella = ερυθρά, Cytomegalovirus (CMV) = κυτταρομεγαλοϊός, Herpes Simplex virus (HSV) = απλός έρπητας (253).

1.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Καθοριστικοί παράγοντες κινδύνου για την προσβολή του εμβρύου από περιγεννητικές λοιμώξεις αποτελούν:

A) Ο ίδιος ο μικροοργανισμός. (λοιμογόνος δύναμη, ιικό φορτίο). Στον παρακάτω πίνακα γίνεται αναφορά στους σημαντικότερους λοιμογόνους παράγοντες των περιγεννητικών λοιμώξεων. (ΠΙΝΑΚΑΣ 1)

B) Η ηλικία κύησης. Αν και το έμβρυο, μετά από λοίμωξη της μητέρας, μπορεί να μολυνθεί σε οποιοδήποτε χρονικό διάστημα της κύησης, η συχνότητα της κάθετης μετάδοσης είναι μεγαλύτερη στο δεύτερο μισό της κύησης, ενώ η βαρύτητα της λοίμωξης είναι μεγαλύτερη σε περίπτωση προσβολής του εμβρύου στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Ωστόσο, εξαρτάται και από το λοιμογόνο παράγοντα, καθώς η κάθε λοίμωξη μπορεί να έχει διαφορετικές επιπτώσεις στο έμβρυο – νεογνό ανάλογο με το στάδιο της κύησης στο οποίο έχει προσβληθεί η εγκυμονούσα (253).

Γ) Η ανοσία της μητέρας. Σε υποτροπιάζουσα λοίμωξη της μητέρας κατά την κύηση, η συχνότητα κάθετης μετάδοσης καθώς και η βαρύτητα της λοίμωξης είναι πολύ μικρότερες σε σχέση με την πρωτοπαθή λοίμωξη και αυτό συμβαίνει διότι τα αντισώματα που έχει ήδη η μητέρα προστατεύουν εν μέρει το έμβρυο (2).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΥΡΙΟΤΕΡΟΙ ΛΟΙΜΟΓΟΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

ΙΟΙ

- κυτταρομεγαλοϊός (CMV)
- ιός απλού έρπητα (HSV)
- ιός ανεμευλογιάς - έρπητα ζωστήρα (varicella zoster virus, VZV)
- ιός Parvo B19
- ιός ηπατίτιδας Β (HBV)
- ιός επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (human immunodeficiency virus, HIV)

ΠΑΡΑΣΙΤΑ

- Ωχρά σπειροχαίτη
- Τοξόπλασμα Gondii

ΜΙΚΡΟΒΙΑ

- Λιστέρια
- Χλαμύδια
- Φυματίωση
- Κοινά μικρόβια

(30)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 ΙΟΣ ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ (HIV)

Ο HIV (Human Immunodeficiency Virus), ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, αφορά έναν ρετροϊό, ο οποίος αποτελείται από δύο αντίγραφα μονοκλωνικού RNA γονιδιώματος και προκαλεί το Σύνδρομο της Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (Acquired Immune Deficiency Syndrome – AIDS). Καταστρέφει κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, τα CD4, ο ρόλος των οποίων είναι σημαντικός για την προστασία του οργανισμού από λοιμώξεις και άλλα νοσήματα (50, 1).

Το AIDS αποτελεί το τελευταίο στάδιο της HIV λοίμωξης, στη φάση του οποίου το ανοσοποιητικό σύστημα έχει αποδυναμωθεί σε τέτοιο βαθμό, ώστε

το άτομο είναι επιρρεπές σε διάφορες λοιμώξεις και όγκους, οι οποίοι χωρίς θεραπεία είναι συνήθως θανατηφόροι (164, 292).

Σε διάστημα τεσσάρων έως δέκα εβδομάδων μετά τη μόλυνση του οργανισμού από τον HIV ιό, παρατηρούνται στον ασθενή τα συμπτώματα πρωτοπαθούς λοίμωξης (50). Στη συνέχεια, εμφανίζεται χρόνια λοίμωξη HIV που μπορεί να διαρκέσει δεκαετίες (53). Ωστόσο, η έγκαιρη χορήγηση συνδυασμού αντιρετροϊκών φαρμάκων υψηλής δραστηριότητας (Highly Active Antiretroviral Therapy – HAART), μειώνει σημαντικά την εξέλιξη της νόσου και περιορίζει σε μεγάλο βαθμό τη θνητότητα (1).

2.2 ΙΟΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β (HBV)

Ο ιός της ηπατίτιδας Β αφορά έναν δίκλωνο DNA ιό. Αποτελείται από μια εξωτερική λιποπρωτεΐνη που φέρει το επιφανειακό αντιγόνο της ηπατίτιδας Β (HBsAg) και από ένα εσωτερικό νουκλεοκαψίδιο που φέρει το αντιγόνο πυρήνα της ηπατίτιδας Β (HBcAg) (307). Προσβάλλει τα ηπατοκύτταρα και προκαλεί τη νόσο της ηπατίτιδας Β. Ένα μεγάλο ποσοστό ανθρώπων μολύνεται καθημερινά από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Η ηπατίτιδα Β μπορεί να εμφανιστεί ως οξεία λοίμωξη, αλλά είναι δυνατό να οδηγηθεί και σε χρόνια. Η χρόνια λοίμωξη αποτελεί την κυριότερη αιτία ηπατικής νόσου παγκοσμίως. Ασθενείς με χρόνια λοίμωξη παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου και κίρρωσης του ήπατος (189, 17).

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, έχει παρατηρηθεί ότι χωρίς ανοσοπροφύλαξη μετά από έκθεση στον ιό της ηπατίτιδας Β, το 40% περίπου των νεογνών που γεννιούνται από μολυσμένες με HBV μητέρες θα αναπτύξουν χρόνια λοίμωξη και το ένα τέταρτο αυτών θα πεθάνει από χρόνια ηπατική νόσο (412).

2.3 ΙΟΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C (HCV)

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) είναι ένας ριβονουκλεϊκός (RNA) ιός, μέλος της οικογένειας Flaviviridae. Η ηπατίτιδα C αποτελεί ένα σημαντικό δημόσιο πρόβλημα υγείας καθώς πλήττει, καθημερινά, εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Το 80% με 85% των ασθενών οδηγούνται σε χρόνια λοίμωξη, τα αποτελέσματα της οποίας περιλαμβάνουν πυλαία υπέρταση, κίρρωση,

ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και ηπατική ανεπάρκεια με εγκεφαλοπάθεια (226, 244, 112)

Από τις τρεις ιογενείς ηπατίτιδες (Α,Β,С), η ηπατίτιδα С ευθύνεται για το μεγαλύτερο αριθμό θανάτων. Συγκεκριμένα, για το έτος 2013 το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 5,0 θάνατοι/ 100.000 πληθυσμό (247). Παρόλο που είναι συνήθως ασυμπτωματική, η οξεία λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει ναυτία, πόνο, δυσφορία, σκούρα ούρα, ίκτερο, κόπωση, αδιαθεσία και γενικότερα μειωμένη ποιότητα ζωής (352, 247).

Ο ιός της ηπατίτιδας С μπορεί να ανιχνευθεί στο αίμα (ορό και πλάσμα), στο σπέρμα, στα δάκρυα, στο σάλιο, στο ασκητικό και εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

2.4 ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΟΣ ΟΜΑΔΑΣ Β (GBS)

Ο στρεπτόκοκκος ομάδας Β (GBS) είναι gram θετικό βακτήριο το οποίο ανέρχεται από το περίνεο και αποικίζει στον κόλπο, στο γαστρεντερικό σωλήνα και την ουρήθρα. Αποτελεί την κυριότερη λοιμογόνο αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στα νεογνά.

Η πρώιμη λοίμωξη από τον GBS εμφανίζεται στην πρώτη εβδομάδα ζωής του νεογνού (EOD), ενώ η καθυστερημένη έναρξή της εμφανίζεται μετά την πρώτη εβδομάδα ζωής (LOD) (380, 101). Ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης της πρώιμης λοίμωξης είναι η μόλυνση της γεννητικής οδού της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης, ενώ δευτερεύοντες παράγοντες είναι η νεαρή ηλικία της μητέρας, ο πρόωρος τοκετός, ο πυρετός της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης και η παρατεταμένη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων (336). Οι υγιείς ενήλικες σπάνια θα εκδηλώσουν συμπτώματα από την GBS λοίμωξη, παρόλα ταύτα ευθύνεται για σοβαρές λοιμώξεις σε ηλικιωμένους, διαβητικούς και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (101).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 TORCH

Οι λοιμώξεις που αποκτώνται κατά τη διάρκεια της κύησης ή κατά τη διάρκεια του τοκετού αποτελούν σημαντική αιτία εμβρυϊκής και νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Στις περιγεννητικές λοιμώξεις συμπεριλαμβάνονται και οι

λοιμώξεις εκείνες που είναι γνωστές με το ακρωνύμιο TORCH. Αυτές περιλαμβάνουν την τοξοπλάσμωση (toxoplasmosis), άλλα (other) όπως σύφιλη, ανεμοβλογιά, την ερυθρά (rubella), τον μεγαλοκυτταροϊό (CMV) και τον ιό του απλού έρπητα (Herpes Simplex). Οι περισσότερες από αυτές τις λοιμώξεις μπορούν να προκαλέσουν μητρική νοσηρότητα με σοβαρές επιπλοκές στο έμβρυο. Για το λόγο αυτό, η έγκαιρη διάγνωση των περιγεννητικών λοιμώξεων και η έναρξη της απαραίτητης θεραπείας αποτελούν ζωτικής σημασίας (253, 220, 81).

3.2 ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ

Η τοξοπλάσμωση προκαλείται από το πρωτόζωο παράσιτο *Toxoplasma Gondii* (404). Τα περισσότερα άτομα που μολύνονται από το παράσιτο είτε δεν αναπτύσσουν συμπτώματα είτε εμφανίζουν μη ειδικά συμπτώματα όπως εμπύρετο, μυαλγίες, κεφαλαλγία και λεμφαδενοπάθεια (320). Αν και ένα μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού μολύνεται από το παράσιτο, συχνά, δεν αναγνωρίζεται διότι οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί (44).

Το *Toxoplasma Gondii* έχει δύο κύκλους ζωής. Ο ένας, ο σεξουαλικός κύκλος εμφανίζεται αποκλειστικά στο γαστρεντερικό σύστημα της γάτας, ενώ ο άλλος, ο ασυμπτωματικός, παρατηρείται σε μολυσμένα ζώα και ανθρώπους. Οι άνθρωποι μολύνονται από τον χειρισμό και την κατανάλωση ακατέργαστου κρέατος, άψητων λαχανικών και φρούτων καθώς και από την επαφή με μολυσμένες γάτες (97).

3.3 ΠΑΡΒΟΪΟΣ – ΧΛΑΜΥΔΙΑ – ΣΥΦΙΛΗ – ΙΟΣ ΑΝΕΜΟΒΛΟΓΙΑΣ-ΕΡΠΗΤΑ ΖΩΣΤΗΡΑ- ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Όσον αφορά στην κατηγορία “OTHER” από το ακρωνύμιο TORCH, αυτή περιλαμβάνει τις λοιμώξεις από: παρβοϊό B19, χλαμύδια, σύφιλη, ανεμοβλογιά – έρπητα ζωστήρα και φυματίωση.

Ο **παρβοϊός B19** είναι ένας μονόκλωνος DNA ιός που ανήκει στην οικογένεια Parvoviridae. Προκαλεί λοιμώδες ερύθημα που επηρεάζει κυρίως παιδιά ηλικίας πέντε έως δεκαπέντε ετών. Μπορεί να επηρεάσει και ενήλικες αλλά λιγότερο συχνά.

Άτομα με χρόνιες αιμολυτικές ή δρεπανοκυτταρικές ασθένειες κινδυνεύουν να επηρεαστούν περισσότερο από άλλους πληθυσμούς. Ο παρβοϊός καταστρέφει τα δικτυοερυθροκύτταρα με αποτέλεσμα την παροδική διακοπή της ερυθροποίησης και την επακόλουθη αναιμία.

Όταν ένας ασθενής φτάσει στο στάδιο να εμφανίζει συμπτώματα αρθραλγίας και εξανθήματος δεν θεωρείται πλέον μεταδοτικός και δεν υπάρχει κίνδυνος να μεταδώσει τον ιό (13).

Τα **χλαμύδια** είναι η πιο συχνά σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη που προκαλείται από το βακτήριο *Chlamydia Trachomatis*, ένα gram-αρνητικό, αναερόβιο βακτήριο. Η πλειοψηφία των λοιμώξεων από χλαμύδια είναι ασυμπτωματικές. Σοβαρές συνέπειες της λοίμωξης από χλαμύδια αποτελούν η πυελική φλεγμονώδης νόσος (PID), με πιθανή επιπλοκή την έκτοπη κύηση, την υπογονιμότητα και το χρόνια πυελικό άλγος (297, 392, 141).

Η λοίμωξη από χλαμύδια μπορεί να οδηγήσει σε ουρογεννητικές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της τραχηλίτιδας, της πυελικής φλεγμονώδους νόσου, της προστατίτιδας, της επιδιδυμίτιδας, της ουρηθρίτιδας και του λεμφοκοκκιώματος.

Οι παράγοντες κινδύνου για τη μόλυνση από χλαμύδια είναι πολλοί. Συνήθως, συμβαίνουν σε σεξουαλικά ενεργά άτομα ηλικίας κάτω των 26 ετών και ιδιαίτερα μεταξύ 16 και 19 ετών. Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου αποτελούν οι πολλαπλοί σεξουαλικοί σύντροφοι και οι σεξουαλικές επαφές χωρίς προστασία. Επιπλέον, ο κίνδυνος αυξάνεται ακόμα περισσότερο σε άνδρες και γυναίκες με *Neisseria gonorrhoeae* (267, 203, 78).

Η **σύφιλη** είναι μια σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη που προκαλείται από *Treponema Pallidum*, ένα Gram-αρνητικό βακτήριο της οικογένειας Spirochaetaceae. Η μόλυνση προκαλείται από βακτήρια που διέρχονται από τη βλάβη του βλεννογόνου στην κυκλοφορία του αίματος. Ο πιο συχνός τρόπος μόλυνσης είναι η σεξουαλική επαφή τόσο από το ορθό όσο και από του στόματος. (284, 114, 176).

Υπάρχουν δύο τύποι σύφιλης, η πρωτοπαθής και η δευτερογενής. Στην πρωτοπαθή σύφιλη (3-9 εβδομάδες) εμφανίζεται αρχικά μια βλάβη στην περιοχή όπου εισήχθη το *Treponema Pallidum*, ενώ παρατηρείται αύξηση του μεγέθους των σύστοιχων λεμφαδένων. Στις γυναίκες οι πιο συνηθισμένες περιοχές βλάβης είναι τα χείλη, ο κολπικός βλεννογόνος και ο τράχηλος της μήτρας. Βλάβες, ωστόσο, μπορεί να υπάρχουν στη γλώσσα, στις αμυγδαλές και στο στοματικό βλεννογόνο (114, 272, 91).

Στη δευτερογενή σύφιλη (9 εβδομάδες μέχρι και το τέλος του 2^{ου} έτους από την αρχική μόλυνση) παρατηρούνται βλάβες στο δέρμα και στους βλεννογόνους καθώς και διεύρυνση των λεμφαδένων. Σπάνια, στα συμπτώματα μπορεί να συμπεριληφθούν η ηπατίτιδα, μυοσκελετικές και νεφρικές αλλοιώσεις (172, 163).

Όσον αφορά στον ιό της ανεμοβλογιάς, πρόκειται για μια μεταδοτική ασθένεια, η οποία προκαλείται από τον **ιό της ανεμοβλογιάς – έρπητα ζωστήρα (VZV)**. Εκδηλώνεται ως δερματικό εξάνθημα με μικρές φυσαλίδες. Παρατηρούνται, αρχικά, στο στήθος, την πλάτη, το πρόσωπο και στη συνέχεια εξαπλώνεται στο υπόλοιπο σώμα προκαλώντας έντονο κνησμό. Πρόκειται για μια αερομεταφερόμενη ασθένεια, η οποία εξαπλώνεται με το φτέρνισμα, το βήχα και την επαφή με δερματικές αλλοιώσεις. Οι ασθενείς που έχουν μολυνθεί από έρπητα ζωστήρα μπορεί να μεταδώσουν ανεμοβλογιά σε μη άνοσους οργανισμούς μέσω επαφής με τις φυσαλίδες. Είναι πιθανό να εμφανιστούν επιμολύνσεις από ανεμοβλογιά, οι οποίες συνήθως είναι ασυμπτωματικές και σίγουρα ηπιότερες από την πρωτογενή λοίμωξη (348, 285, 173).

Συνοδεύεται, ακόμα, από φαρυγγίτιδα, κεφαλαλγία, εμπύρετο και κόπωση που διαρκούν από πέντε έως και επτά ημέρες. Τα συμπτώματα εμφανίζονται δέκα έως είκοσι μία μέρες μετά την έκθεση στον ιό (348).

Ο έρπητας ζωστήρας μπορεί να προκαλέσει χρόνιο άλγος και σοβαρές οφθαλμικές και νευρολογικές διαταραχές όπως αμφιβληστροειδοπάθεια, αγγειοπάθεια, κρανιακές παθήσεις, μυελίτιδα και μηνιγγιοεγκεφαλίτιδα καθώς και γαστρεντερικές διαταραχές, έλκη, παγκρεατίτιδα και ηπατίτιδα (132, 130).

Η λοίμωξη της ανεμοβλογιάς ευθύνεται για 7000 θανάτους ετησίως. Είναι μια κοινή ασθένεια των παιδιών αλλά μπορεί να εμφανιστεί και σε ενήλικες και ηλικιωμένους. Ωστόσο, ο υψηλότερος επιπολασμός της είναι στην ηλικία τεσσάρων έως δέκα ετών (309, 335, 28).

Όσον αφορά στη **φυματίωση**, πρόκειται για μια ασθένεια που προκαλείται από έναν βάκιλο που ονομάζεται *Mycobacterium tuberculosis*. Η φυματίωση συμπεριλαμβάνεται στις τρεις κύριες αιτίες θανάτου των γυναικών ηλικίας 15-45 ετών, όσον αφορά στα λοιμώδη νοσήματα. Έχει άσχημες επιπτώσεις στην αναπαραγωγική υγεία, ενώ μπορεί να προκαλέσει ακόμη και υπογονιμότητα (401). Η μόλυνση από φυματίωση μπορεί να επηρεάσει τα διάφορα συστήματα του σώματος, όπως το γαστρεντερικό, το αναπνευστικό, το κεντρικό νευρικό σύστημα, το δέρμα, το μυοσκελετικό σύστημα, το αναπαραγωγικό σύστημα και το ήπαρ, ωστόσο η κύρια θέση της νόσου είναι οι πνεύμονες (131, 251).

Σε περίπτωση προσβολής της εγκυμονούσας από φυματίωση, η ασθένεια είναι δύσκολο να διαγνωσθεί καθώς τα συμπτώματά της (δύσπνοια, κόπωση, εφίδρωση, ήπιο εμπύρετο) μπορεί να εμφανιστούν και στην εγκυμοσύνη (259).

3.4 ΕΡΥΘΡΑ

Η ερυθρά είναι μια ιογενής λοίμωξη, χαρακτηριστικά γνωρίσματα της οποίας είναι το εξάνθημα με ωχρές κηλίδες, η λεμφαδενοπάθεια και το εμπύρετο. Πρόκειται για μια εξαιρετικά μεταδοτική ασθένεια, αλλά σχετικά ήπια, χωρίς επιπλοκές στις περισσότερες περιπτώσεις (11).

Σε πολλές περιπτώσεις η ερυθρά μπορεί να μην αναγνωριστεί καθώς το εξάνθημα είναι κοινό και σε πολλές άλλες ασθένειες. Τέλος, πηγή μόλυνσης αποτελεί μόνο ο ίδιος ο άνθρωπος (406).

3.5 ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟΣ (CMV)

Ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV) είναι ένας DNA ιός που ανήκει στην οικογένεια των ιών του έρπητα και συγκεκριμένα στην οικογένεια Herpesviridae. Πρόκειται για έναν ευρέως διαδεδομένο ιό οι εκδηλώσεις του οποίου

κυμαίνονται από ασυμπτωματικές μέχρι και σοβαρή δυσλειτουργία οργάνων σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με συγγενή λοίμωξη CMV (255, 245, 179).

Στους υγιείς ανθρώπους η λοίμωξη μπορεί να είναι ασυμπτωματική, για τους ανοσοκατεσταλμένους, όμως, ασθενείς μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή τους. Η συγγενής λοίμωξη CMV είναι η πιο συνηθισμένη συγγενής λοίμωξη παγκοσμίως. Μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια ακοής στα παιδιά καθώς και σε νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση. Ακόμη, είναι δυνατό να προκαλέσει βλεννοεπιδερμικό καρκίνωμα, καρκίνο του προστάτη καθώς, επίσης, να οδηγήσει και στο θάνατο.

Στις βιομηχανικές χώρες το 60% - 70% των ενηλίκων θα νοσήσει από CMV ενώ στις αναδύμενες χώρες το ποσοστό των νοσούντων μπορεί να φτάσει μέχρι και το 100%. Σύμφωνα με μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2018 στην Αυστραλία, ένα ποσοστό 59% περίπου του πληθυσμού ηλικίας άνω των έξι ετών έχει μολυνθεί από τον CMV, ενώ παρατηρείται αύξηση του ποσοστού μόλυνσης του πληθυσμού όσο αυξάνεται και η ηλικία. Η μόλυνση μπορεί να εμφανιστεί ως πρωταρχική ή επαναμόλυνση ή επανενεργοποίηση (408, 31).

3.6 ΑΠΛΟΣ ΕΡΠΗΣ (HSV)

Ο ιός του απλού έρπητα (HSV) είναι ένας δίκλωνος ιός DNA που ανήκει στην οικογένεια Herpesviridae. Είναι μία από τις συχνότερες σεξουαλικά μεταδιδόμενες ασθένειες παγκοσμίως. Και οι δύο τύποι του ιού, ο HSV-1 και ο HSV-2, μεταδίδονται μέσω των βλεννογόνων και των πληγών του δέρματος, μεταναστεύουν στους νευρικούς ιστούς και παραμένουν σε λανθάνουσα κατάσταση. Ο τύπος HSV-1 βρίσκεται συνήθως στα γάγγλια του τριδύμου, ενώ ο τύπος HSV-2 βρίσκεται πιο συχνά στα οσφυϊκά γάγγλια. Και οι δύο τύποι ιών μπορούν να μολύνουν το γεννητικό σύστημα αν και συνήθως ανευρίσκεται ο HSV-2 (190).

Οι πρωτοπαθείς γεννητικές λοιμώξεις από τους τύπους HSV-1 και HSV-2 τις περισσότερες φορές είναι ασυμπτωματικές. Ωστόσο, χαρακτηριστικά συμπτώματα αποτελούν οι βλάβες του δέρματος και του βλεννογόνου, τέσσερις με επτά ημέρες μετά τη σεξουαλική επαφή, που καταλήγουν σε έλκη και φλύκταινες που διαρκούν έως και τρεις εβδομάδες. Παρατηρούνται,

επίσης, επώδυνο οίδημα του αιδοίου στις γυναίκες, αίσθημα καύσου, δυσουρία, εμπύρετο, λεμφαδενοπάθεια, πρωκτίτιδα στους άνδρες, τραχηλίτιδα στις γυναίκες (40).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 ΣΤΑΔΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΕΜΒΡΥΟΥ

Η ανθρώπινη γονιμοποίηση είναι η ένωση του ωαρίου με το σπερματοζωάριο που συνήθως λαμβάνει χώρα στη λήκυθο των ωαγωγών. Αποτέλεσμα αυτής της ένωσης είναι η δημιουργία του ζυγωτού ή γονιμοποιημένου ωαρίου, το οποίο, στη συνέχεια, εμφυτεύεται στη μήτρα όπου και ξεκινάει η προγεννητική του ανάπτυξη.

Η εμβρυική περίοδος είναι μια περίοδος εκτεταμένης αύξησης του μεγέθους και της μάζας καθώς και διαφοροποίησης των οργάνων του εμβρύου. Κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής σχηματίζονται όλα τα συστήματα του εμβρύου, τα οποία αναπτύσσονται και διαφοροποιούνται σε διαφορετικούς χρόνους (413).

Η περίοδος της κύησης χωρίζεται σε τρία τρίμηνα, όπου στο καθένα συμβαίνουν διαφορετικά πράγματα όσον αφορά στην ανάπτυξη του εμβρύου.

Το **πρώτο τρίμηνο** καλύπτει την 1^η έως και τη 12^η εβδομάδα της κύησης. Η αρχή της 5^{ης} εβδομάδας σηματοδοτεί την έναρξη της λεγόμενης εμβρυονικής περιόδου. Κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής ξεκινάει η οργανογένεση, ο σχηματισμός δηλαδή όλων του οργάνων του σώματος του εμβρύου, που είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των κυττάρων των βλαστικών δερμάτων. Αρχικά, στο διάστημα αυτό αναπτύσσονται και πολλαπλασιάζονται τα κύτταρα του εμβρύου, τα λεγόμενα εμβρυικά βλαστοκύτταρα. Δημιουργούνται εκατοντάδες διαφορετικοί τύποι κυττάρων που είναι απαραίτητοι για την ολοκλήρωση του ανθρώπινου σώματος. Τα κύρια όργανα και τα μέρη του σώματος αρχίζουν να διαμορφώνονται.

Στις πρώτες 8 εβδομάδες της εγκυμοσύνης σχηματίζεται ο πλακούντας, ο οποίος αποτελεί το σύστημα υποστήριξης της ζωής του εμβρύου. Μεταφέρει οξυγόνο, θρεπτικά συστατικά και νερό από τη μητέρα στο έμβρυο μέσω του

ομφαλίου λώρου, ενώ μεταφέρει τα απόβλητα του εμβρύου στη μητέρα για απομάκρυνση. Σχηματίζεται, επίσης ο αμνιακός σάκος, ο οποίος περιέχει αμνιακό υγρό, το οποίο περιβάλλει και προστατεύει το έμβρυο μέσα στη μήτρα. Ακόμη, αρχίζουν να σχηματίζονται ο εγκέφαλος και ο νωτιαίος μυελός (6^η-7^η εβδομάδα) και οι χτύποι της καρδιάς γίνονται αντιληπτοί στον υπέρηχο (6^η εβδομάδα). Τα χαρακτηριστικά του προσώπου αρχίζουν να διαμορφώνονται. Τα αυτιά και τα μάτια σχηματίζονται στις πλευρές του κεφαλιού και συνδέονται με τον εγκέφαλο. Τα μάτια έχουν προχωρήσει στο πρόσωπο και τα βλέφαρα έχουν σχηματιστεί. Παρατηρούνται κομμάτια ιστού να μεγαλώνουν και να ενώνονται ώστε να δημιουργήσουν το μέτωπο, τη μύτη, τα μάγουλα, τα χείλη και τη γνάθο. Τα χέρια και τα πόδια αρχίζουν να μεγαλώνουν περισσότερο, ενώ σχηματίζονται και τα δάχτυλα. Ορατός, μέσω υπερήχου, είναι πλέον και ο ομφάλιος λώρος.

Στις 12 εβδομάδες τα νεύρα και οι μύες αρχίζουν να λειτουργούν. Το έμβρυο κινείται ήδη, οι κινήσεις του όμως γίνονται αντιληπτές μόνο μέσω υπερήχου και όχι από τη μητέρα. Σχηματίζονται, επίσης, τα νύχια, ενώ αρχίζουν να λειτουργούν και οι νεφροί του εμβρύου. Σ' αυτό το στάδιο είναι δύσκολο να γίνει διάκριση του φύλου αν και τα γεννητικά όργανα έχουν σχηματιστεί. Στο τέλος των 12 εβδομάδων το μήκος του εμβρύου είναι πέντε εκατοστά (κεφαλοουριαίο μήκος) και 7.5 εκατοστά το συνολικό του μήκος (5, 14, 368).

Ως **δεύτερο τρίμηνο** ονομάζεται η περίοδος από την 13^η έως την 28^η εβδομάδα της κύησης. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, το έμβρυο συνεχίζει να αναπτύσσεται και να αλλάζει καθημερινά.

Στις 16 εβδομάδες της κύησης τα οστά και ο μυϊκός ιστός συνεχίζουν να σχηματίζονται, δημιουργώντας έναν πληρέστερο σκελετό. Αρχίζει, ακόμη, να σχηματίζεται το δέρμα, ενώ το μηκόνιο αρχίζει να αναπτύσσεται στο εντερικό σύστημα του εμβρύου. Επίσης, αρχίζει να κάνει θηλαστικές κινήσεις. Το μήκος του είναι 14 εκατοστά (κεφαλοουριαίο μήκος) (368). Από τις 16-22 εβδομάδες η μητέρα αρχίζει να αντιλαμβάνεται πιο ξεκάθαρα τις κινήσεις του εμβρύου (5).

Το έμβρυο κατά τη 18^η εβδομάδα αρχίζει να ακούει ορισμένους ήχους, όπως τον χτύπο της καρδιάς της μητέρας του και τη φωνή της. Τα μάτια του μπορεί να ανοίξουν από την 20^η εβδομάδα, ωστόσο δεν βλέπουν τίποτα μέχρι το τρίτο τρίμηνο. Επίσης, το έμβρυο έχει δακτυλικά αποτυπώματα. Το δέρμα του καλύπτει και προστατεύει μια λευκή κηρώδης ουσία, το σμήγμα. Ακόμη, στο στάδιο αυτό της κύησης αρχίζει να λειτουργεί το πεπτικό σύστημα του εμβρύου, ενώ αρχίζει να παράγει και να αποβάλλει ούρα. Στο τρίμηνο αυτό το φύλο του εμβρύου είναι πλέον σαφές (14).

Στις 24 εβδομάδες ο μυελός των οστών αρχίζει να παράγει αιμοσφαίρια, τα μαλλιά του εμβρύου αρχίζουν να μεγαλώνουν και οι πνεύμονες συνεχίζουν να αναπτύσσονται και να προετοιμάζονται για την εξωμήτρια ζωή. Το έμβρυο κοιμάται και ξυπνά σε τακτά χρονικά διαστήματα. Εάν το φύλο του εμβρύου είναι άρρεν, οι όρχεις αρχίζουν να μετακινούνται από την κοιλιακή χώρα στο όσχεο, ενώ αν είναι θήλυ, τα ωάρια έχουν σχηματιστεί στις ωοθήκες (368, 360).

Κατά την 25^η έως την 28^η εβδομάδα το έμβρυο αρχίζει να ανοιγοκλείνει τα μάτια του και να αισθάνεται τις αλλαγές στο φως. Επιπλέον, τα πνευμονικά κύτταρα αρχίζουν να παράγουν τον επιφανειοδραστικό παράγοντα που θα επιτρέψει την αναπνοή (360).

Στο **τρίτο τρίμηνο**, 29^η έως 40^η εβδομάδα, το έμβρυο συνεχίζει να μεγαλώνει και να ωριμάζει και οι αισθήσεις του να εξελίσσονται. Χρησιμοποιεί την ακοή και την αφή του για να κατανοήσει το σώμα και τη μήτρα της μητέρας του.

Στις 32 εβδομάδες τα οστά σκληραίνουν και είναι πλήρως διαμορφωμένα, ενώ το κρανίο παραμένει μαλακό και ευέλικτο για τον τοκετό. Το έμβρυο με τα μάτια του μπορεί να διακρίνει το έντονο φως, χωρίς όμως να βλέπει πολλά. Έχει πλέον την ικανότητα να ακούει και να ξεχωρίζει τη φωνή της μητέρας του, ενώ μπορεί να κινηθεί ως απάντηση σε μουσική υπόκρουση. Στο στάδιο αυτό είναι πιθανό το έμβρυο να αρχίσει να πιπιλίζει τον αντίχειρά του. Ακόμη, αρχίζει να αποθηκεύει σίδηρο και ασβέστιο. Το σμήγμα, που προστατεύει το δέρμα του, αρχίζει να αποβέλλεται. Το μήκος του στο στάδιο αυτό είναι περίπου 40 εκατοστά (14, 368).

Στις 36 εβδομάδες το σωματικό λίπος του εμβρύου αυξάνεται. Το έμβρυο μεγαλώνει ενώ περιορίζεται ο χώρος για να κινηθεί. Το ολικό μήκος του είναι πλέον 45 εκατοστά.

Κατά την περίοδο των 37 – 40 εβδομάδων το έμβρυο θεωρείται ολοκληρωμένο και τα όργανά του μπορούν να λειτουργήσουν μόνα τους εκτός μήτρας. Καθώς πλησιάζει η ημερομηνία της γέννησης το έμβρυο έχει αποκτήσει κεφαλική θέση (5, 368).

4.2 ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Η κάθετη μετάδοση των λοιμώξεων από τη μητέρα στο έμβρυο μπορεί να αποτελεί απειλή για το έμβρυο. Παρατηρούνται αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως, ενώ αυξημένο είναι και το ποσοστό γενετικών ανωμαλιών, ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης, πρόωρου τοκετού και αναπτυξιακών αναπηριών (133, 20).

Η κάθετη μετάδοση μπορεί να συμβεί είτε προγεννητικά, πριν από τη γέννηση, είτε περιγεννητικά, μερικές εβδομάδες πριν και μερικές εβδομάδες μετά τον τοκετό, είτε μεταγεννητικά, μετά τον τοκετό (211, 287). Ωστόσο, για την καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού της κάθετης μετάδοσης είναι σημαντική η κατανόηση της δομής του πλακούντα, ο οποίος αποτελεί τον κύριο φραγμό μεταξύ εμβρυικών και μητρικών διαμερισμάτων κατά τη διάρκεια της κύησης. Αποτελείται από εμβρυικά κύτταρα και χαρακτηρίζεται από στενή συσχέτιση μεταξύ των τροφοβλαστών και των μητρικών ιστών όπου έρχονται σε επαφή (387).

HIV

Όσον αφορά τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, μεταδίδεται με την έκθεση σε μολυσμένα σωματικά υγρά και στους βλεννογόνους, μέσω της σεξουαλικής επαφής, της έκθεσης στο αίμα καθώς και από τη μητέρα στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης, του τοκετού και μετά από αυτόν μέσω του θηλασμού (252).

Σε παγκόσμιο επίπεδο η περιγεννητική μετάδοση του ιού κυμαίνεται στο 35% - 40% (188). Οι περισσότερες περιπτώσεις μετάδοσης συμβαίνουν κατά τη

διάρκεια του τοκετού. Στον αναπτυσσόμενο κόσμο το ποσοστό περιγεννητικής μετάδοσης είναι μικρότερο συγκριτικά με τον αναπτυσσόμενο κόσμο. Αυτό συμβαίνει διότι στον πρώτο υπάρχει πρόσβαση στην αντιρετροϊκή θεραπεία, δυνατότητα καισαρικής τομής καθώς και χρήση τυποποιημένου γάλακτος ενώ αντίστοιχα στο δεύτερο η πρόσβαση στην αντιρετροϊκή θεραπεία είναι περιορισμένη και ο θηλασμός παρατεταμένος.

Σύμφωνα με μελέτες, ο κίνδυνος της περιγεννητικής μετάδοσης του HIV ιού εξαρτάται από το στάδιο της νόσου της μητέρας και τη διάρκεια της ρήξης των εμβρυικών υμένων. Όσο υψηλότερο είναι το ιικό φορτίο του HIV τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος της μετάδοσης, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι η μετάδοση δεν μπορεί να συμβεί όταν το ιικό φορτίο βρίσκεται σε χαμηλό επίπεδο ή ακόμα και σε μη ανιχνεύσιμο (135, 119).

Ηπατίτιδα Β

Η ηπατίτιδα Β μεταδίδεται με την έκθεση σε μολυσμένο αίμα και σωματικά υγρά, κυρίως σπέρμα και κολπικές εκκρίσεις. Ο ιός της ηπατίτιδας Β μπορεί να επιβιώσει για μεγάλο χρονικό διάστημα έξω από το σώμα (216). Έχει ανιχνευθεί, ακόμη, στον ιδρώτα, τα ούρα, τα δάκρυα και το σάλιο, ωστόσο είναι ελάχιστα τα στοιχεία μετάδοσης μέσω των υγρών αυτών, όπου δεν υπάρχει αίμα (299, 139, 362, 347).

Άλλοι τρόποι μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας Β αποτελούν η περιγεννητική μετάδοση, η οριζόντια μετάδοση μεταξύ μολυσμένων παιδιών, η σεξουαλική επαφή και η χρήση ενέσιμων ναρκωτικών ουσιών (22)

Η περιγεννητική μετάδοση συμβαίνει, συνήθως, κατά τη διάρκεια του τοκετού μέσω της έκθεσης στο μολυσμένο αίμα της μητέρας. Υψηλότερο ποσοστό μετάδοσης παρατηρείται από μητέρες που είναι θετικές ως προς το επιφανειακό αντιγόνο (HBsAg) και το εξωτερικό αντιγόνο e (HBeAg) του ιού της ηπατίτιδας Β. Το HBeAg παράγεται κατά την περίοδο του ενεργού ιικού αναδιπλασιασμού οδηγώντας σε υψηλά επίπεδα HBV DNA. Το υψηλό επίπεδο HBV DNA αποτελεί τον κύριο παράγοντα περιγεννητικής μετάδοσης του ιού. Ο κίνδυνος νεογνικής λοίμωξης αυξάνεται όταν η μόλυνση της μητέρας συμβεί στο τρίτο τρίμηνο της κύησης (307, 402, 43, 365).

Ο όρος περιγεννητική μετάδοση θα μπορούσε να αντικατασταθεί από τον όρο «μετάδοση από μητέρα σε παιδί (MTCT)» καθώς περιλαμβάνει όλες τις λοιμώξεις HBV που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, του τοκετού και στην πρώιμη παιδική ηλικία (353).

Η ενδομήτρια μετάδοση του ιού μπορεί να συμβεί είτε, μέσω του πλακούντα, από μολυσμένα κύτταρα της μητέρας στο έμβρυο, είτε μέσω αποκόλλησης του πλακούντα σε περίπτωση αποβολής ή πρόωρου τοκετού (260, 26).

Η μετάδοση του ιού κατά τη διάρκεια του τοκετού είναι αποτέλεσμα της επαφής του νεογνού με τις μολυσμένες εκκρίσεις και το αίμα της μητέρας.

Ένα ποσοστό νεογνών, είναι πιθανό να μολυνθεί μετά τη γέννηση λόγω της στενής επαφής με τη μητέρα. Όσον αφορά το μητρικό θηλασμό, μελέτες έχουν δείξει ότι δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου μετάδοσης του ιού από μολυσμένες με HBV μητέρες στο νεογνό (291, 409). Ωστόσο, θα πρέπει να αποφεύγεται σε περίπτωση τραυματισμού των θηλών της μητέρας, καθώς, στην περίπτωση αυτή θα υπάρξει ανάμειξη των εκκριμάτων με το μητρικό γάλα, που πιθανό να οδηγήσει σε μετάδοση του ιού στο νεογνό (32).

Ηπατίτιδα C

Ο ιός της ηπατίτιδας C μπορεί να μεταδοθεί μέσω μετάγγισης μολυσμένου αίματος, καθώς και των παραγώγων του, κυρίως στις χώρες με χαμηλό εισόδημα (196). Μεγαλύτερος κίνδυνος μετάδοσης του ιού με τον τρόπο αυτό παρατηρείται σε ανθρώπους που χρειάζονται συνεχή μετάγγιση λόγω της ασθένειάς τους, όπως είναι οι ασθενείς με αιμορροφιλία, θαλασσαιμία, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και οι καρκινοπαθείς (262, 364, 302).

Ένας άλλος τρόπος μετάδοσης του ιού είναι η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών μέσω της κοινής χρήσης βελονών μεταξύ μολυσμένων χρηστών. Επίσης, η μόλυνση μπορεί να γίνει μέσω της σεξουαλικής επαφής, με αυξημένο τον κίνδυνο σε άτομα με πολλαπλούς σεξουαλικούς συντρόφους. Ο ρυθμός μετάδοσης του HCV μπορεί να αυξηθεί όταν συνυπάρχει μόλυνση με τον ιό HIV (34, 247).

Η ηπατίτιδα C, ακόμη μπορεί να μεταδοθεί από τη μολυσμένη μητέρα στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, του τοκετού και μετά από αυτόν. Κάθετη μετάδοση είναι δυνατό να συμβεί και στα τρία τρίμηνα της κύησης (200, 157, 104). Όσο υψηλότερο είναι το ιικό φορτίο HCV της μητέρας τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού (407).

Παράγοντα κινδύνου για τη μετάδοση της ηπατίτιδας C από τη μητέρα στο έμβρυο αποτελεί η ταυτόχρονη μόλυνση της μητέρας με HIV. Έχει αποδειχτεί ότι η συνύπαρξη με HIV αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο κάθετης μετάδοσης (34). Επίσης, η πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων και οι επεμβατικές διαδικασίες όπως η αμνιοπαρακέντηση είναι πιθανό να οδηγήσει σε έκθεση του εμβρύου στο μολυσμένο μητρικό αίμα και κατά συνέπεια στη μετάδοση του ιού (364, 344, 294).

Όσον αφορά το μητρικό θηλασμό, δεν φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης του ιού, εκτός εάν υπάρχει τραυματισμός και αιμορραγία των θηλών με τις οποίες μπορεί να έρθει σε επαφή το νεογνό και να μολυνθεί (344).

Στρεπτόκοκκος ομάδας B

Η μετάδοση του στρεπτόκοκκου β (GBS) γίνεται, συνήθως, μέσω στενής επαφής ατόμου με άτομο, ενώ μπορεί να συμβεί και μέσω μεταφοράς της τροφής, όχι όμως με απλή επαφή. Άλλος τρόπος μετάδοσης είναι η σεξουαλική δραστηριότητα (120, 121).

Επιπλέον, ο στρεπτόκοκκος β μπορεί να μεταδοθεί κάθετα από τη μητέρα στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του τοκετού μέσω της ουρογεννητικής ή γαστρεντερικής οδού αποικισμένων εγκύων γυναικών (330, 339).

Κατά τη διάρκεια της κύησης, οι γυναίκες που αποικίζονται κολπικά από τον στρεπτόκοκκο διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μετάδοσής του στο έμβρυο κατά τη διάρκεια του τοκετού. Τα κολπικά βακτηρίδια κινούνται από τον κόλπο, μέσω του τραχήλου της μήτρας και στη συνέχεια ο στρεπτόκοκκος εισβάλλει στην αμνιακή κοιλότητα και έρχεται σε επαφή με τον πλακούντα, οδηγώντας

σε εμβρυικό και κατ' επέκταση νεογνικό αποικισμό. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε χοριοαμνιονίτιδα που συνδέεται με πρόωρο τοκετό και θνησιμότητα (317, 238, 240).

Παράγοντες κινδύνου για την κάθετη μετάδοση του στρεπτόκοκκου αποτελούν το εμπύρετο της μητέρας κατά τη διάρκεια του τοκετού, η παρατεταμένη ρήξη των εμβρυικών υμένων και η σήψη της μητέρας (37, 342)

Όσον αφορά το μητρικό γάλα, που έχει πρωταρχική σημασία για τη διατροφή και την ανάπτυξη του νεογνού, δεν είναι αποστειρωμένο και μπορεί ορισμένες φορές να μεταδώσει βακτήρια. Στις αναπτυγμένες χώρες ο στρεπτόκοκκος β αποτελεί την κύρια αιτία των νεογνικών λοιμώξεων (410, 35, 73, 16).

Τοξοπλάσμωση

Το παράσιτο *Toxoplasma gondii* μπορεί να μεταδοθεί μέσω της κατανάλωσης κρέατος που δεν έχει υποστεί ζύμωση και περιέχει κύστες *T. Gondii*, με την κατάποση κύστεων σε τρόφιμα, από το έδαφος, από χέρια ή μολυσμένο νερό από περιττώματα γάτας. Σπάνια, μπορεί να μεταδοθεί μέσω μεταμόσχευσης οργάνου ή μετάγγισης αίματος, ενώ η μετάδοση μέσω του μητρικού θηλασμού δεν έχει αποδειχτεί (228, 248, 211, 167, 29).

Το τοξόπλασμα μπορεί, επίσης, να μεταδοθεί κάθετα και ιδιαίτερα όταν η γυναίκα εμφανίσει πρωτογενή νόσο κατά τη διάρκεια της κύησης. Το ποσοστό κινδύνου της κάθετης μετάδοσης είναι υψηλότερο σε μεταγενέστερα στάδια της κύησης, η μόλυνση, όμως, είναι πιο σοβαρή όταν συμβαίνει στα πρώτα στάδια της (242, 41). Η μετάδοση του ιού από τη μητέρα στο έμβρυο γίνεται μέσω του πλακούντα και οδηγεί σε συγγενή τοξοπλάσμωση με σοβαρές συνέπειες για το έμβρυο (178).

Παρβοϊός B19

Ο παρβοϊός B19 μεταδίδεται κατά κύριο λόγο μέσω των αναπνευστικών εκκρίσεων, όπως τα πτύελα και οι ρινικές εκκρίσεις και είναι δυνατό να εξαπλωθεί μέσω του αίματος (235, 316). Ακόμη, μπορεί να μεταδοθεί μέσω της μετάγγισης αίματος και των παραγώγων του, λόγω μη πλήρους κάθαρσης του ιού μετά από οξεία μόλυνση. Επίσης, μεταδίδεται, μέσω του πλακούντα

από τη μητέρα στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης, μία έως τρεις εβδομάδες μετά τη μόλυνση της μητέρας (307, 82, 325, 153).

Χλαμύδια

Η λοίμωξη από το βακτήριο *Chlamydia Trachomatis* αποτελεί την πιο συχνά σεξουαλικά μεταδιδόμενη βακτηριακή λοίμωξη παγκοσμίως με τις γυναίκες να φέρουν μεγαλύτερο βάρος της νόσου σε σχέση με τους άντρες. Μπορεί, ακόμη, να μεταδοθεί από τη μητέρα στο έμβρυο κατά την διάρκεια του τοκετού μέσω της άμεσης επαφής με τον μολυσμένο τράχηλο και τις εκκρίσεις (319).

Σύφιλη

Η σύφιλη αποτελεί κατά κύριο λόγο μία σεξουαλικά μεταδιδόμενη ασθένεια. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετάδοσης μέσω μετάγγισης αίματος και των παραγώγων του καθώς και με μεταμόσχευση οργάνων (85, 268 286, 152). Ακόμη, έχουν καταγραφεί περιστατικά μετάδοσης της σύφιλης στον επαγγελματικό χώρο της υγείας μέσω τραυματισμού με νυστέρι και κατ' επέκταση μετάδοση μέσω του αίματος (303). Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει τη μετάδοση της σύφιλης μέσω μεταφοράς της τροφής από στόμα σε στόμα (217).

Όσον αφορά στη σεξουαλική επαφή κατηγορείται για τις περισσότερες περιπτώσεις μετάδοσης της σύφιλης. Παράγοντες κινδύνου για τη μετάδοση με τον τρόπο αυτό αποτελούν η συχνότητα των επαφών, ο τύπος της σεξουαλικής επαφής (κολπική, πρωκτική, στοματική), η συχνή εναλλαγή των συντρόφων και το στάδιο της σύφιλης του πάσχοντος ατόμου (136).

Επιπρόσθετα, η σύφιλη μπορεί να μεταδοθεί από τη μητέρα στο έμβρυο μέσω του πλακούντα σε οποιοδήποτε στάδιο της εγκυμοσύνης. Στις περισσότερες περιπτώσεις η μετάδοση γίνεται κατά την ενδομήτρια φάση, ωστόσο είναι πιθανό να συμβεί και κατά τη διάρκεια του τοκετού όταν υπάρχουν βλάβες των γεννητικών οργάνων της μητέρας. Πιθανή είναι η μετάδοση μέσω του θηλασμού μόνο σε περιπτώσεις τραυματισμένων- αιμορραγικών θηλών (341). Η κάθετη μετάδοση της σύφιλης μπορεί να οδηγήσει σε συγγενή σύφιλη

προκαλώντας πολλά προβλήματα στο έμβρυο ακόμη και θνησιμότητα (152,70).

Ιός ανεμοβλογιάς – έρπητας ζωστήρας

Όπως έχει αναφερθεί, η λοίμωξη με VZV μπορεί να προκαλέσει δύο διαφορετικές μορφές ασθένειας, την ανεμοβλογιά και τον έρπητα ζωστήρα. Μεγαλύτερος κίνδυνος μετάδοσης της λοίμωξης VZV παρατηρείται με την έκθεση σε ανεμοβλογιά παρά με την έκθεση στον έρπητα ζωστήρα.

Η ανεμοβλογιά είναι μια εξαιρετικά μεταδοτική, αερομεταφερόμενη ασθένεια. Εξαπλώνεται με το φτέρνισμα, το βήχα και την επαφή με δερματικές αλλοιώσεις. Οι ασθενείς είναι μολυσματικοί μία έως δύο ημέρες πριν την εμφάνιση του εξανθήματος μέχρις ότου εμφανιστούν όλα τα σημάδια. Παρόλο που είναι πιθανό να εμφανιστούν επιμολύνσεις από ανεμοβλογιά είναι, συνήθως ασυμπτωματικές και πολύ ηπιότερες από την πρωτογενή λοίμωξη (348, 285, 173).

Η ανεμοβλογιά σπάνια μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο. Οι ανοσοκατεσταλμένοι και οι μη ανοσοποιημένες έγκυες διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο. Η μόλυνση της εγκύου έχει επιπτώσεις τόσο για την υγεία της ίδιας όσο και για του εμβρύου. Η μετάδοση της λοίμωξης από τη μητέρα στο έμβryo μπορεί να γίνει μέσω του πλακούντα. Όταν η μόλυνση εμφανίζεται στο διάστημα των πρώτων 28 εβδομάδων της κύησης είναι πιθανό να αναπτυχθεί το συγγενές σύνδρομο ανεμοβλογιάς με άσχημες συνέπειες για το έμβryo. Εάν η λοίμωξη της εγκύου συμβεί από επτά ημέρες πριν τον τοκετό μέχρι και οκτώ ημέρες μετά από αυτόν το νεογνό θα αναπτύξει νεογνική ανεμοβλογιά εμφανίζοντας από ένα ήπιο εξάνθημα μέχρι και διάχυτη λοίμωξη.

Όσον αφορά το μητρικό έρπητα ζωστήρα, εμφανίζει μικρό κίνδυνο νεογνικών επιπλοκών ή συγγενούς συνδρόμου ανεμοβλογιάς, πιθανώς λόγω κυκλοφορούντων μητρικών αντισωμάτων (263, 264, 237).

Φυματίωση

Το μεγαλύτερο ποσοστό των μολύνσεων από τη φυματίωση προέρχεται από την εισπνοή μολυσμένων σωματιδίων που έχουν υποστεί αερόλυση με

φτέρνισμα, βήχα, ομιλία και χειρισμό μολυσμένων ιστών. Άλλος τρόπος μετάδοσης είναι η κατανάλωση μολυσμένων τροφίμων, κυρίως γάλακτος.

Η μετάδοση της φυματίωσης από τη μητέρα στο έμβρυο μπορεί να οδηγήσει στη λεγόμενη συγγενή φυματίωση. Αυτή, πιθανότατα, οφείλεται στην αιματογενή εξάπλωση μέσω της ομφαλικής φλέβας στο ήπαρ του εμβρύου ή μέσω της κατάποσης και της αναρρόφησης μολυσμένου αμνιακού υγρού (400, 185).

Ερυθρά

Ο ιός της ερυθράς είναι μια εξαιρετικά μεταδοτική ασθένεια. Πηγή μόλυνσης του ιού είναι οι άνθρωποι με τη μετάδοση να γίνεται μέσω της άμεσης επαφής ή με σταγονίδια από το ρινοφάρυγγα (134). Μετά την εισπνοή του ιού γίνεται αναπαραγωγή του στο βλεννογόνο του αναπνευστικού συστήματος και στους λεμφαδένες του τραχήλου και έπειτα καταλήγει στα όργανα στόχους μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας. Η μολυσματική περίοδος ξεκινάει οχτώ ημέρες πριν και συνεχίζει μέχρι και οχτώ ημέρες μετά την εμφάνιση του εξανθήματος (11, 406).

Η μετάδοση του ιού της ερυθράς μπορεί να συμβεί και κάθετα από την μητέρα στο έμβρυο. Η λοίμωξη της εγκύου κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο εμβρυϊκής δυσπλασίας.

Η συγγενής ερυθρά εμφανίζεται, κατά κύριο λόγο, μετά από μόλυνση της μητέρας στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, ενώ είναι μικρότερος ο κίνδυνος συγγενούς ερυθράς για το έμβρυο όταν η μόλυνση συμβεί κατά το δεύτερο τρίμηνο (11).

Μεταγεννητικά η μετάδοση μπορεί να γίνει κυρίως μέσω της αναπνευστικής οδού και παρατηρείται, συνήθως, σε παιδιά και νεαρές ηλικίες. Η λοίμωξη μπορεί να παραμείνει υποκλινική ή να προκαλέσει ασθένεια με κλινικά χαρακτηριστικά όπως εμπύρετο, δερματικό εξάνθημα και λεμφαδενοπάθεια (224).

CMV

Η μόλυνση από μεγαλοκυτταροϊό μπορεί να εμφανιστεί είτε ως πρωταρχική είτε ως επαναμόλυνση ή επανενεργοποίηση. Η μετάδοσή του μπορεί να συμβεί με αρκετούς τρόπους. Αρχικά, μπορεί να μεταδοθεί από το ένα άτομο στο άλλο μέσω σωματικών υγρών. Επίσης, μέσω μετάγγισης αίματος ή των παραγώγων του καθώς και με μεταμόσχευση οργάνων. Άλλοι τρόποι μετάδοσης αποτελούν η σεξουαλική δραστηριότητα, ο θηλασμός και η στενή επαφή (408, 31).

Η μετάδοση του CMV ιού μπορεί, ακόμη, να συμβεί και κάθετα από τη μητέρα στο έμβρυο. Η λοίμωξη μπορεί να εμφανιστεί για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε μητέρες χωρίς προϋπάρχουσα ανοσία. Στην περίπτωση αυτή η λοίμωξη χαρακτηρίζεται ως πρωτογενής. Είναι, όμως, πιθανό να εμφανιστεί και σε μητέρες με προϋπάρχοντα αντισώματα έναντι του ιού είτε με επανενεργοποίηση προηγούμενης λοίμωξης της μητέρας είτε με την απόκτηση νέου στελέχους του ιού. Ο κίνδυνος ενδομήτριας μετάδοσης είναι μεγαλύτερος σε περιπτώσεις πρωτογενούς λοίμωξης απ' ό,τι σε μη πρωτογενείς λοιμώξεις (175). Ακόμη, ο κίνδυνος της ενδομήτριας μετάδοσης αυξάνεται όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία της κύησης, ενώ ο κίνδυνος βλάβης στο έμβρυο είναι μεγαλύτερος όταν η μόλυνση συμβεί στα πρώτα στάδια της κύησης (105, 118).

Η μόλυνση με τον CMV ιό σε οποιαδήποτε στιγμή της κύησης, είτε είναι πρωτογενής είτε όχι, μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα και να μεταδοθεί στο έμβρυο με αποτέλεσμα να προκληθεί η συγγενής μόλυνση CMV με πολλές επιπτώσεις σε αυτό (386, 249).

Απλός έρπης

Η μετάδοση του ιού του απλού έρπητα από τη μητέρα στο παιδί μπορεί να συμβεί είτε ενδομήτρια είτε κατά τη διάρκεια του τοκετού είτε μετά από αυτόν (181). Η ενδομήτρια μετάδοση παρατηρείται, κυρίως, στις πρώτες 20 εβδομάδες της κύησης και μπορεί να οδηγήσει σε συγγενείς ανωμαλίες, αποβολή και θνησιμότητα (241).

Ο HSV ιός δεν μεταδίδεται μέσω του μητρικού γάλακτος, ωστόσο, μεταγεννητικά η μόλυνση μπορεί να συμβεί μέσω της άμεσης επαφής με μολυσμένο άτομο και συγκεκριμένα μέσω κάποιας δερματικής βλάβης.

Ο ιός του απλού έρπητα τύπου 1 (HSV-1) μεταδίδεται, κυρίως κατά την παιδική ηλικία και συγκεκριμένα κατά το πρώτο έτος ζωής, μετά την εξαφάνιση των μητρικών αντισωμάτων. Όσον αφορά στον ιό του απλού έρπητα τύπου 2 (HSV-2) αποτελεί την κύρια αιτία του έρπητα των γεννητικών οργάνων και μεταδίδεται κατά κύριο λόγο με τη σεξουαλική επαφή. Ωστόσο, βασικός τρόπος μετάδοσης και των δύο τύπων είναι η άμεση επαφή (333, 327, 282).

Η πλειοψηφία των νεογνικών HSV λοιμώξεων προκαλείται από τον τύπο HSV-2. Η λοίμωξη από τον τύπο αυτό έχει σοβαρότερη πρόγνωση από τον HSV-1 τύπο (165).

Η λοίμωξη του νεογνού από έρπητα HSV είναι συχνότερος σε νεογνά από μητέρες με πρωτογενή λοίμωξη HSV απ' ότι σε νεογνά μητέρων με υποτροπιάζουσα HSV λοίμωξη (7).

Παράγοντες κινδύνου για τη μετάδοση του ιού HSV από τη μητέρα στο έμβryo – νεογνό αποτελούν η ανίχνευση HSV-1 ή HSV-2 στον τράχηλο της μήτρας ή στα έξω γεννητικά όργανα καθώς και η παρατεταμένη ρήξη των εμβρυικών υμένων (21, 290).

4.3 ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ

Οι περιγεννητικές λοιμώξεις, όπως έχει αναφερθεί, μπορεί να έχουν άσχημες επιπτώσεις στο έμβryo. Οι λοιμώξεις TORCH, οι οποίες συμπεριλαμβάνονται στις περιγεννητικές λοιμώξεις, αποτελούν τις πιο συνηθισμένες αιτίες των συγγενών λοιμώξεων παγκοσμίως (345, 381). Οι λοιμώξεις αυτές μπορούν να προκαλέσουν διαφορετικές επιπλοκές στο έμβryo ανάλογα με το στάδιο της κύησης στο οποίο θα προσβληθεί η εγκυμονούσα. Στις επιπλοκές αυτές συγκαταλέγονται ο πρόωρος τοκετός, η ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου (IUGR), οι συγγενείς δυσπλασίες και ο ενδομήτριος θάνατος (381).

Όσον αφορά στον ιό του HIV έχει παρατηρηθεί ότι μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της γονιμότητας. Ακόμη, το υψηλό ιικό φορτίο έχει συνδεθεί με δυσκολία στη διαδικασία της σύλληψης.

Η μόλυνση της εγκυμονούσας από τον ιό HIV συνδέεται με ανεπιθύμητα αποτελέσματα στην κύηση. Συγκεκριμένα, παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος για αποβολή, ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη, χαμηλό βάρος γέννησης, χοριοαμνιονίτιδα ακόμη και ενδομήτριο θάνατο (188).

Από την άλλη πλευρά, η μόλυνση από χρόνια ηπατίτιδα Β, δεν επηρεάζει αρνητικά τα ποσοστά της γονιμότητας (273). Στις γυναίκες, όμως, με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, ως αποτέλεσμα της λοίμωξης με HBV, παρατηρείται μειωμένη γονιμότητα. Στις περιπτώσεις αυτές, όταν προκύπτει κύηση παρατηρείται μεγάλος κίνδυνος περιγεννητικού θανάτου, υπέρτασης της κύησης, αποκόλληση πλακούντα και πρόωρου τοκετού (197).

Η περιγεννητική μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας Β έχει πρωταρχική σημασία καθώς έχει παρατηρηθεί ότι στα βρέφη ή στα μικρά παιδιά που έχουν προσβληθεί από τον ιό, ένα σημαντικό ποσοστό αυτών που πάσχουν από χρόνια λοίμωξη πεθαίνουν πρόωρα από κίρρωση και καρκίνο του ήπατος. Στην πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων η λοίμωξη είναι ασυμπτωματική μέχρι την εμφάνιση της ηπατικής νόσου τελικού σταδίου (124). Τα δεδομένα, βέβαια, δεν επαρκούν για να αποδείξουν ότι η οξεία ή η χρόνια λοίμωξη από τον ιό σχετίζονται με επιπλοκές στην κύηση όπως χαμηλό βάρος γέννησης, πρόωρο τοκετό ή διαβήτη κύησης. Ωστόσο, η κίρρωση του ήπατος, ως αποτέλεσμα της χρόνιας λοίμωξης με τον ιό, μπορεί να συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για θάνατο της μητέρας και του εμβρύου, υπέρταση κύησης, αποβολή, πρόωρο τοκετό και ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου (343, 214, 72).

Στην περίπτωση της ηπατίτιδας C, έχει παρατηρηθεί ότι τα έμβρυα μητέρων με χρόνια ηπατίτιδα C διατρέχουν πολλούς κινδύνους. Συγκεκριμένα, μελέτες έχουν δείξει ότι τα βρέφη μολυσμένων με HCV μητέρων έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να γεννηθούν μικρά για την ηλικία κύησης και με χαμηλό βάρος γέννησης, ενώ είναι πιθανό να νοσηλευτούν στη Μονάδα Εντατικής

Νοσηλείας Νεογνών (MENN) και να τεθούν σε υποβοηθούμενο αερισμό (115). Άλλες μελέτες κατέληξαν σε παρόμοια αποτελέσματα, προσθέτοντας τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, συγγενής ανωμαλίες (115, 72), διαβήτη κύησης (302, 306) καθώς και ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου (154). Σύμφωνα με μια αναδρομική μελέτη το 2014, διαπιστώθηκε ότι τα μωρά που γεννήθηκαν από μητέρες μολυσμένες με HCV αντιμετώπιζαν δυσκολίες κατά τη σίτιση, ενώ εμφάνισαν αναπνευστική δυσχέρεια και ενδοκοιλιακή αιμορραγία (321).

Σε παιδιά που έχουν αποκτήσει την ηπατίτιδα C μέσω της κάθετης μετάδοσης, η μακροχρόνια μόλυνση μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση του ήπατος, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο ακόμη και ανάγκη μεταμόσχευσης σε μεταγενέστερη παιδική ηλικία ή κατά την ενηλικίωση (364, 47, 56). Σύμφωνα με μελέτες, η ηπατίτιδα C κατά την παιδική ηλικία μπορεί, επίσης, να επηρεάσει τη σωματική και ψυχοκοινωνική υγεία του παιδιού καθώς και τη γνωστική λειτουργία του (315).

Όσον αφορά στην εγκυμονούσα, παρατηρείται υψηλός κίνδυνος ανάπτυξης ενδοηπατικής χολόστασης (ICP), που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμβρυικού θανάτου (393, 127). Επίσης, σύμφωνα με μία μελέτη των Karampatou A. et al. κατά το έτος 2018, έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες με ηπατίτιδα C πρόωρη γήρανση των ωοθηκών, η οποία χαρακτηρίζεται από πτώση της αντιμυελικής ορμόνης. Η ίδια μελέτη αποδεικνύει, επίσης, ότι υπάρχουν υψηλότερα ποσοστά αποβολής σε εγκυμονούσες με ηπατίτιδα C σε σχέση με εκείνες με ηπατίτιδα B (171).

Η προσβολή της εγκυμονούσας με αιμολυτικό στρεπτόκοκκο ομάδας B (GBS) συνδέεται με ανεπιθύμητες εκβάσεις για την κύηση. Συγκεκριμένα, συνδέεται με εμβρυική και νεογνική λοίμωξη ενώ μπορεί να προκαλέσει πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων, πρόωρο τοκετό και ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου (313, 199, 355).

Ο στρεπτόκοκκος B αποτελεί την κύρια αιτία νεογνικών λοιμώξεων στις ανεπτυγμένες χώρες. Αναγνωρίζονται δύο διακριτά σύνδρομα, 1) EOD (Early Onset Disease): νόσος πρώιμης εκδήλωσης και συγκεκριμένα από τη

γέννηση έως την 6^η ημέρα ζωής 2) LOD (Late Onset Disease): νόσος καθυστερημένης εκδήλωσης, από την 7^η έως την 89^η ημέρα ζωής (410, 35, 73, 16).

Τα νεογνά με πρώιμη εμφάνιση της νόσου είναι πιθανό να παρουσιάσουν αναπνευστική δυσχέρεια, σπασμούς και μεγαλύτερη διαμονή στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (12). Η εμφάνιση της νόσου στο πρώτο 24ωρο ζωής συνδέεται με υψηλά ποσοστά θανάτου ενώ τα ζώντα νεογνά είναι πιθανό να αντιμετωπίσουν διαταραχές στην ψυχοκινητική τους ανάπτυξη, νοητική καθυστέρηση, τύφλωση και κώφωση (76).

Ο μητρικός αποικισμός με GBS προκαλεί, επίσης ενδομητρίτιδα, μετεγχειρητικές λοιμώξεις τραύματος, χοριοαμνιονίτιδα και πυελονεφρίτιδα, οι οποίες συνδέονται με μητρική σηψαιμία και πρόωρο τοκετό (313, 52). Ακόμη, η GBS είναι πιθανό να προκαλέσει μαστίτιδα και απόστημα στο στήθος της μητέρας που έχει συσχετιστεί με μητρική νοσηρότητα (201).

Η μόλυνση με το *Toxoplasma gondii* πριν από την κύηση συνδέεται με μικρό ή καθόλου κίνδυνο για το έμβρυο. Αυτό, ωστόσο, παύει να ισχύει όταν η μόλυνση από το *Toxoplasma Gondii* αποκτάται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κύησης. Το παράσιτο μπορεί να μεταδοθεί από τη μητέρα στο έμβρυο, μέσω του πλακούντα, δημιουργώντας συγγενή τοξοπλάσμωση με σοβαρές συνέπειες στο έμβρυο όπως θνησιμότητα, υδροκέφαλο και αμφιβληστροειδοπάθεια (312).

Η συχνότητα εμφάνισης της συγγενούς τοξοπλάσμωσης αυξάνεται όσο αυξάνεται η ηλικία κύησης, ενώ η συχνότητα εμφάνισης των σοβαρών επιπλοκών, τόσο στο έμβρυο όσο και στο νεογνό, είναι μεγαλύτερη όταν η μόλυνση συμβεί στις αρχές της κύησης (138). Η συγγενής τοξοπλάσμωση αποτελείται από ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, αν και είναι υποκλινική σε ένα ποσοστό 75% των μολυσμένων νεογνών. Η λοίμωξη στο πρώτο τρίμηνο μπορεί να οδηγήσει σε πιο σοβαρές επιπλοκές όπως είναι η αποβολή, η εγκεφαλική βλάβη και η θνησιμότητα. Αντίθετα, η λοίμωξη του εμβρύου που εμφανίζεται σε μεταγενέστερα στάδια της κύησης είναι συχνότερη αλλά συνήθως υποκλινική. Χαρακτηριστικά γνωρίσματα της

συγγενούς τοξοπλάσμωσης αποτελούν ο ίκτερος, οι σπασμοί, η ηπατοσπληνομεγαλία, η χοριορετινίτιδα, οι ενδοκρανιακές επασβεστώσεις και η υδροκεφαλία ή η μικροκεφαλία. Περιστασιακά ευρήματα αποτελούν το εξάνθημα, η μυοκαρδίτιδα, η αναπνευστική δυσχέρεια, η θρομβοπενία, η ερυθροβλάστωση, το νεφρώσικό σύνδρομο και οι διαταραχές στην ακοή. Ορισμένα παιδιά που έχουν μολυνθεί κατά τη νεογνική περίοδο είναι πιθανό να μην εμφανίσουν τις σοβαρές επιπτώσεις της λοίμωξης, ωστόσο ένα σημαντικό ποσοστό αυτών θα εμφανίσουν υδροκεφαλία ή μικροκεφαλία, στραβισμό, τύφλωση, καθυστερημένη ανάπτυξη, εγκεφαλικές επασβεστώσεις, επιληψία ή και κώφωση μήνες ή ακόμα και χρόνια αργότερα (248, 166, 110).

Η μόλυνση της εγκύου με παρβοϊό B19 έχει σοβαρές επιπλοκές για το έμβρυο. Αυτές περιλαμβάνουν το εμβρυϊκό ύδρωπα, την εμβρυϊκή αναιμία, τον ενδομήτριο θάνατο και την αποβολή του εμβρύου με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισής τους όταν η μόλυνση της εγκυμονούσας συμβεί στο πρώτο τρίμηνο της κύησης (187, 289, 45, 87).

Τα όργανα του εμβρύου που επηρεάζονται περισσότερο από τη μόλυνση με παρβοϊό είναι το ήπαρ (παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων) και η καρδιά. Η εμβρυϊκή αναιμία και η βλάβη στην καρδιά μπορεί να προκαλέσουν γενικευμένο οίδημα στο έμβρυο με αποτέλεσμα τον ενδομήτριο θάνατό του ή το θάνατο αμέσως μετά τη γέννηση. Στις επιπλοκές συμπεριλαμβάνονται ακόμη, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η μυοκαρδίτιδα και η θρομβοπενία (234), ενώ σπάνια μπορεί να εμφανιστεί και η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα. Πολλές από αυτές τις επιπλοκές μπορεί να οδηγήσουν σε πρόωρο τοκετό (195, 155).

Μία ακόμη περιγεννητική λοίμωξη που μπορεί να έχει άσχημες επιπτώσεις στην έκβαση της εγκυμοσύνης, σε περίπτωση μόλυνσης της εγκύου, είναι τα χλαμύδια. Η μόλυνση με χλαμύδια μπορεί να οδηγήσει σε στειρότητα, έκτοπη κύηση και χρόνια πυελικό άλγος (λόγω PID), ενώ αποτελεί και πιθανό παράγοντα κινδύνου για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (350). Έχει συσχετιστεί, ακόμη, με θνησιμότητα του εμβρύου, αποβολή, πρόωρο τοκετό, πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών υμένων και με χαμηλό βάρος γέννησης νεογνού (213, 297, 392, 141).

Κατά τη διάρκεια του τοκετού, η επαφή του εμβρύου με τα χλαμύδια μπορεί να οδηγήσει σε μόλυνση του βλεννογόνου του οφθαλμού, του στοματοφάρυγγα καθώς και του ουρογεννητικού σωλήνα και του ορθού. Το τράχωμα πρόκειται για μια σοβαρή ασθένεια των οφθαλμών που χαρακτηρίζεται από χρόνια επιπεφυκίτιδα και μπορεί ακόμη να οδηγήσει και σε τύφλωση (319).

Η μόλυνση της γυναίκας με σύφιλη κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να επιφέρει επιπλοκές στο έμβρυο και μετέπειτα στο νεογνό. Η μετάδοση της σύφιλης από τη μητέρα στο έμβρυο οδηγεί σε συγγενή σύφιλη (254).

Η συγγενής λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρο τοκετό, αποβολή, χαμηλού βάρους γέννησης νεογνό, συγγενείς ανωμαλίες, θάνατο του εμβρύου, κώφωση και νευρολογικές επιπλοκές. Πολλά από τα νεογνά που γεννιούνται με συγγενή σύφιλη μπορεί να είναι ασυμπτωματικά αμέσως μετά τη γέννηση (324). Πρώιμα συμπτώματα είναι πιθανό να εμφανιστούν έως και 48 μήνες με τη μορφή εξανθήματος, εμπύρετου, ηπατοσπληνομεγαλίας, νευρολογικών διαταραχών και επιληπτικών κρίσεων (70).

Η συγγενής σύφιλη διακρίνεται στην πρώιμη (ECS), που εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 2 ετών, και στη λανθάνουσα συγγενή σύφιλη (LCS), που εμφανίζεται μετά τα 2 έτη. Τα συμπτώματα της πρώιμης συγγενούς σύφιλης εμφανίζονται αμέσως μετά τη γέννηση ή μέσα στις δύο πρώτες εβδομάδες ζωής. Παρατηρείται ηπατοσπληνομεγαλία σχεδόν σε όλα τα βρέφη που έχουν μολυνθεί και σε ένα μικρότερο ποσοστό σπληνομεγαλία. Ίκτερος, επίσης έχει παρατηρηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις, ως αποτέλεσμα της αιμολυτικής αναιμίας ή της συμφιλικής ηπατίτιδας καθώς και γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια. Ένα μεγάλο ποσοστό μολυσμένων νεογνών εμφανίζει δερματική βλάβη αμέσως μετά τη γέννηση ή στις δύο πρώτες εβδομάδες ζωής. Πρόκειται για κόκκινες ωχρές κηλίδες στα πόδια και στα χέρια με διάστημα παραμονής από μία έως τρεις εβδομάδες. Άλλο σύμπτωμα είναι η ρινίτιδα που εμφανίζεται, συνήθως, μετά την πρώτη εβδομάδα ζωής και πριν το τέλος του τρίτου μήνα. Η «παραμόρφωση της μύτης» αποτελεί ένα ακόμη πρώιμο σύμπτωμα και συμβαίνει όταν το έλκος του ρινικού βλεννογόνου περιλαμβάνει το ρινικό χόνδρο. Οι δερματικές βλάβες και οι εκκρίσεις

περιέχουν σπειροχαίτες εξαιρετικά μολυσματικές. Μετά την ηλικία των 2-3 μηνών στην περιστοματική και την περιγεννητική περιοχή είναι πιθανό να εμφανιστούν τα λεγόμενα «κονδυλώματα lata» που μπορεί να οδηγήσουν σε λεπτές ουλές που ονομάζονται ραγάδες. Ακόμη, σε περιπτώσεις σοβαρής θρομβοπενίας μπορεί να εμφανιστούν πετέχιες. Επιπλέον, μεγάλο ποσοστό των νεογνών εμφανίζει σκελετικές μεταβολές των άνω άκρων, ενώ ένα μικρότερο ποσοστό παρουσιάζει ψευδοπάρεση του Parrot. Τέλος, σε ηλικία 2-3 μηνών είναι πιθανό να εμφανιστεί νεφρωσικό σύνδρομο που μπορεί να οδηγήσει σε γενικευμένο οίδημα (114, 176).

Η λανθάνουσα συγγενής σύφιλη (LCS) είναι πιο σπάνια και εμφανίζεται, συνήθως σε παιδιά που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία. Παρατηρούνται ανωμαλίες στα δόντια, όπως τα λεγόμενα «δόντια Hutchinson». Ακόμη, σε ηλικία 5-30 ετών εμφανίζεται η διάμεση κερατίτιδα, μια βλάβη των οφθαλμών που οδηγεί σε εξασθένηση του κερατοειδούς και μετέπειτα σε απώλεια της όρασης. Επιπλέον, μπορεί να συμβεί ακουστική δυσλειτουργία μέχρι σε σημείο κώφωσης, ως αποτέλεσμα βλάβης του αιθουσαίου νεύρου. Όσον αφορά στις νευρολογικές εκδηλώσεις της λανθάνουσας συγγενούς σύφιλης, περιλαμβάνουν τον υδροκέφαλο, τους σπασμούς, τις κρανιακές νευρικές ανωμαλίες και τη διανοητική καθυστέρηση (93).

Η μόλυνση της εγκυμονούσας με τον ιό της ανεμοβλογιάς- έρπητα ζωστήρα μπορεί να οδηγήσει σε συγγενείς ανωμαλίες με καταστροφικές συνέπειες (194). Η πρωτογενής λοίμωξη της εγκύου με το VZV έχει άσχημες συνέπειες στην υγεία τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου. Παρατηρείται σημαντικό ποσοστό μητρικής νοσηρότητας και θνησιμότητας (223). Η επαφή με τον ιό κατά τη διάρκεια των πρώτων 28 εβδομάδων της κύησης θα προκαλέσει στο έμβryo το σύνδρομο συγγενούς ανεμοβλογιάς, το οποίο χαρακτηρίζεται από αλλοιώσεις του δέρματος, νευρολογικές διαταραχές (όπως υδροκεφαλία, μικροκεφαλία, νοητική καθυστέρηση, επιληπτικές κρίσεις), υποπλασία των άκρων, βλάβη του αμφιβληστροειδούς και δυσπλασία ουροδόχου κύστης και πρωκτού. Στις επιπλοκές συμπεριλαμβάνονται, επίσης, το χαμηλό βάρος γέννησης του νεογνού και οι διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος, όπως η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (194, 263). Εάν η μητέρα νοσήσει

από ανεμοβλογιά κατά τη διάρκεια της κύησης αυτό έχει ως επακόλουθο την ανάπτυξη του έρπητα ζωστήρα κατά τη βρεφική ηλικία. Εάν η εγκυμονούσα προσβληθεί στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, μπορεί να προκληθεί μόλυνση στο νεογνό που συνοδεύεται με αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας για το τελευταίο έως και 20% (194, 295). Εάν η μόλυνση της μητέρας συμβεί επτά ημέρες πριν από τον τοκετό έως και οκτώ ημέρες μετά από αυτόν, στο νεογνό θα προκληθεί νεογνική ανεμοβλογιά με εκδηλώσεις από ήπιο εξάνθημα έως και διάχυτη λοίμωξη (263, 264).

Το συγγενές σύνδρομο ανεμοβλογιάς συνδέεται με ένα ποσοστό θνησιμότητας 30% κατά τους πρώτους μήνες ζωής και ένα ποσοστό κινδύνου 15% για ανάπτυξη έρπητα ζωστήρα στα πρώτα τέσσερα χρόνια ζωής (194).

Η φυματίωση με τη σειρά της μπορεί να επιφέρει επιπλοκές στην κύηση. Η πνευμονική φυματίωση σε έγκυες γυναίκες που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε αποβολή, πρόωρο τοκετό, χαμηλού βάρους γέννησης νεογνό, δυσκολία κατά την εξώθηση, σε μητρική και νεογνική νοσηρότητα, ακόμη και σε προεκλαμψία (259).

Η μόλυνση της γυναίκας με τον ιό της ερυθράς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να οδηγήσει σε αποβολή, ενδομήτριο θάνατο, πρόωρο τοκετό, ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη και στο σύνδρομο συγγενούς ερυθράς (CRS) (406, 90, 11).

Στο σύνδρομο αυτό ο ιός μπορεί να μολύνει τον πλακούντα και στη συνέχεια να εξαπλωθεί στο έμβρυο μεταβάλλοντας τη λειτουργία των συστημάτων και παρεμβαίνοντας ακόμη και στο σχηματισμό των οργάνων (356,67). Εάν η μόλυνση με ερυθρά συμβεί πριν από τη σύλληψη ή στο διάστημα των 8-10 εβδομάδων της κύησης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αποβολή του εμβρύου. Εάν η μόλυνση συμβεί μετά τις 20 εβδομάδες της κύησης σπάνια παρατηρούνται συγγενείς ανωμαλίες (230). Το CRS προσβάλλει συνήθως τους οφθαλμούς (μικροφθαλμία, γλαύκωμα, καταρράκτης, αμφιβληστροειδοπάθεια), την ακοή (κώφωση), τον εγκέφαλο (μικροκεφαλία, διανοητική καθυστέρηση, συμπεριφορικές διαταραχές, εγκεφαλικές επασβεστώσεις) και την καρδιά, ενώ έχει συσχετιστεί και με παθήσεις όπως η

θυρεοειδίτιδα και ο σακχαρώδης διαβήτης. Επίσης, έχουν παρατηρηθεί αιματολογικές διαταραχές, όπως αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία και ερυθροποίηση του δέρματος με εξάνθημα σε σχήμα βατόμουρου (49, 174, 38, 58, 75).

Η συγγενής λοίμωξη με μεγαλοκυτταροϊό μπορεί να οδηγήσει σε νοσηρότητα ακόμη και σε θάνατο. Μετά τη μόλυνση, η CMV συχνά παραμένει σε λανθάνουσα φάση, είναι όμως δυνατό να επανενεργοποιηθεί οποιαδήποτε στιγμή (408, 31). Η μόλυνση μπορεί να είναι είτε ασυμπτωματική είτε να παρουσιάζει συμπτώματα, όπως πετέχιες, σπληνομεγαλία, ηπατοσπληνομεγαλία, μικροκεφαλία, ίκτερο, υπερχολερυθριναιμία, θρομβοπενία, διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (CNS), απώλεια ακοής (SSHL) και όρασης, στραβισμός, οπτική ατροφία (46, 95). Στα νεογνά που εμφανίζουν SNHL που σχετίζεται με τη CMV λοίμωξη, η απώλεια της ακοής μπορεί να εμφανιστεί αμέσως μετά τη γέννηση ή η εμφάνισή της μπορεί να καθυστερήσει μέχρι και 33 μήνες σε συμπτωματικά νεογνά και 44 μήνες σε ασυμπτωματικά (137).

Η μόλυνση με τον απλό έρπητα των γεννητικών οργάνων κατά τη διάρκεια της κύησης συνδέεται με πρόωρο τοκετό, αποβολή και ενδομήτρια καθυστερημένη ανάπτυξη. Η ενδομήτρια μετάδοση είναι υψηλότερη κατά τις 20 πρώτες εβδομάδες κύησης με αποτέλεσμα την αποβολή, το θάνατο και τις συγγενείς ανωμαλίες (241, 328). Χαρακτηριστικά της συγγενούς ενδομήτριας λοίμωξης αποτελούν τα κυστίδια του δέρματος ή οι ουλές, οι νευρολογικές βλάβες (μικροκεφαλία, επιληπτικές κρίσεις, ενδοκρανιακή επασβέστωση), οι οφθαλμικές βλάβες και η καθυστερημένη ανάπτυξη.

Τα έμβρυα – νεογνά που έχουν μολυνθεί ενδομητρίως και μεταγεννητικά, αντίστοιχα, χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της λοίμωξης:

- 1) Λοίμωξη HSV στο δέρμα, το στόμα και τα μάτια. Παρατηρείται μικρό ποσοστό θνησιμότητας αλλά σημαντική νοσηρότητα, η οποία μπορεί να προχωρήσει σε εγκεφαλίτιδα ή διάχυτη λοίμωξη, εάν δεν γίνει θεραπεία.

- 2) HSV εγκεφαλίτιδα με ή χωρίς προσβολή του δέρματος, του στόματος και των ματιών με αποτέλεσμα τη νευρολογική νοσηρότητα.
- 3) Λοίμωξη HSV με πολυοργανική δυσλειτουργία. Παρατηρείται διαταραχή στη λειτουργία του ήπατος, του εγκεφάλου, του πνεύμονα, του νευρικού συστήματος, του δέρματος, των οφθαλμών, του στόματος και των επινεφριδίων (36).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ-ΠΡΟΛΗΨΗ

5.1 HIV

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Αρχικά, ο έλεγχος για τον HIV ιό πραγματοποιείται σε κέντρα αναφοράς AIDS και ελέγχου AIDS, σε μικροβιολογικά εργαστήρια νοσοκομείων σε συνεργασία με τις αιμοδοσίες καθώς και σε κέντρα παρακολούθησης μεταγγιζόμενων ατόμων.

Οι γενικές εξετάσεις αίματος δεν μπορούν να ανιχνεύσουν τον ιό HIV και τα αντισώματά του, για το λόγο αυτό απαιτείται ειδική εξέταση για να διαπιστωθεί η μόλυνση κάποιου ατόμου. Οι ανιχνευόμενοι δείκτες στο αίμα ασθενούς είναι το ιϊκό RNA, το αντιγόνο p24 του ιού και τα αντισώματα έναντι των ιϊκών αντιγόνων.

Η ανίχνευση της λοίμωξης HIV στηρίζεται στην εφαρμογή μιας αρχικής ανοσοενζυμικής δοκιμασίας EIA. Χρησιμοποιούνται οι ανοσοαντιδράσεις 4^{ης} γενιάς, οι οποίες ανιχνεύουν ταυτόχρονα τα IgG και IgM αντισώματα καθώς, επίσης και το HIV αντιγόνο p24 και έχουν τη δυνατότητα να ανιχνεύσουν και τους δύο τύπους του ιού HIV-1 και HIV-2. Η περίοδος παραθύρου, δηλαδή το διάστημα που μεσολαβεί από τη στιγμή της μόλυνσης μέχρι και τη δυνατότητα ανίχνευσης του ιού, που παρουσιάζουν οι ανοσοαντιδράσεις 4^{ης} γενιάς είναι περίπου τρεις εβδομάδες. Εμφανίζουν υψηλή ευαισθησία, που φτάνει το 100% και ειδικότητα, που κυμαίνεται από 99,69% - 99,93% (305, 403).

Εκτός από τη μέθοδο αυτή έχουν ανιχνευθεί και άλλες μέθοδοι που προσδίδουν γρηγορότερα αποτελέσματα (rapid tests). Αυτοί οι μέθοδοι

ανήκουν στην κατηγορία των ανοσοχρωματογραφικών τεχνικών όπου το αποτέλεσμα εκτιμάται οπτικά μέσα σε 30 λεπτά. (23). Είναι εύκολες στη χρήση τους, ενώ η ευαισθησία και η ειδικότητά τους κυμαίνονται από 99,3% - 100% και από 99,7% – 99,9% αντίστοιχα (77). Οι μέθοδοι αυτοί ανιχνεύουν αντισώματα έναντι του ιού και όχι αντιγόνα, για το λόγο παρουσιάζουν και μεγαλύτερες περιόδους παραθύρου απ' ότι οι μέθοδοι 4^{ης} γενιάς. Το βιολογικό δείγμα που χρησιμοποιείται για τις μεθόδους αυτές το πλάσμα, ο ορός, το ολικό αίμα ή άλλο βιολογικό υγρό, όπως το δίδρωμα από τα ούλα (23, 305).

Ακόμη, η ανίχνευση του ιού μπορεί να γίνει και με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό ή επιβεβαιωτικό τεστ και παρέχει πληροφορίες σχετικά με το ιικό φορτίο (403, 305).

Η πιθανότητα ύπαρξης ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, για παράδειγμα σε περιπτώσεις που το άτομο έχει μολυνθεί από άλλο παθογόνο κατά τη στιγμή της συλλογής του ορού ή έχει εμβολιαστεί πρόσφατα ή πάσχει από κάποιο αυτοάνοσο νόσημα, μειώνει τη θετική διαγνωστική αξία του ανοσοενζυμικού ελέγχου και για το λόγο αυτό για κάθε θετικό αποτέλεσμα θα πρέπει να γίνεται επανάληψη της εξέτασης σε ένα δεύτερο δείγμα ορού ή πλάσματος και στη συνέχεια να επιβεβαιώνεται με επιπρόσθετη διαδικασία διάγνωσης. Οι πιο γνωστές δοκιμασίες επιβεβαίωσης είναι η Western Blot και η τεχνική γραμμικής ανοσομεθόδου (line immunoassay – LIA) (398, 300). Σε ορισμένες περιπτώσεις χρησιμοποιούνται μοριακές τεχνικές ανίχνευσης νουκλεϊκού οξέος του ιού (322).

Η εξέταση θα πρέπει να γίνεται σε χρονικό διάστημα 6-8 εβδομάδων από τη στιγμή της πιθανής έκθεσης στον ιό. Όταν τα άτομα προσέρχονται να εξεταστούν νωρίτερα από το διάστημα αυτό, πραγματοποιείται μία αρχική εξέταση, η οποία θα επαναληφθεί στις 6-8 εβδομάδες από την πιθανή έκθεση.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για τη λοίμωξη από τον ιό HIV δεν υπάρχει ίαση. Η θεραπεία είναι υποστηρικτική. Χρησιμοποιείται συνδυασμός αντιρετροϊκών φαρμάκων και για το λόγο αυτό αναφέρονται ως υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκή θεραπεία (HAART). Ο αντιρετροϊκός παράγων αποτελείται από αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης νουκλεοτιδίου (NRTIs), συνδυασμούς σταθερής δόσης NRTI, αναστολείς ενσωματάσης, αναστολείς μη νουκλεοτιδικής ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs), αναστολείς πρωτεάσης και αναστολείς CCR5. Η θεραπεία αυτή μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα καθώς, επίσης, και τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού μεταξύ των ανθρώπων αλλά και από τη μητέρα στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης, εφόσον το άτομο έχει χαμηλό ή μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο (305, 403).

Η θεραπεία HAART συνιστάται και για τις εγκυμονούσες με HIV καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης ανεξάρτητα από την κλινική, την ιολογική ή την ανοσολογική τους κατάσταση. Η έναρξη της θεραπείας πριν από τις 28 εβδομάδες κύησης, έχει φανεί ότι μειώνει το ρυθμό περιγεννητικής μετάδοσης του ιού από το 30% στο 0,1% - 0,5% (366). Στις μολυσμένες εγκυμονούσες μπορούν να χορηγηθούν NRTI δεν συνιστώνται, όμως, τα NNRTIs. Παρόλο που το efavirenz (EFV) αποφεύγονταν πριν τις 8 εβδομάδες κύησης λόγω πρόκλησης εμβρυϊκών παραμορφώσεων, πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει ότι πλέον μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική λύση σε εγκυμονούσες που επιθυμούν να λαμβάνουν φάρμακα άπαξ ημερησίως (117, 84, 275).

Ακόμη, στις γυναίκες που έχουν μολυνθεί με τον ιό HIV κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να χορηγείται το εμβόλιο για την ηπατίτιδα Α και Β, το εμβόλιο κατά της γρίπης (κατά την εποχή της γρίπης) σε οποιοδήποτε τρίμηνο της κύησης και το συνδυασμένο εμβόλιο κατά της διφθερίτιδας, τετάνου και κοκκίτη στις 28 – 36 εβδομάδες κύησης. Άλλα εμβόλια που μπορούν να χορηγηθούν στην εγκυμονούσα με HIV είναι το εμβόλιο Pneumovax 23 (πνευμονιοκοκκίτη-πολυσακχαρίτη) και το εμβόλιο Pevnar 13 (πνευμονιοκοκκικό συζεύκτη) (89).

Όσον αφορά στη θεραπεία του νεογνού, σ' αυτό χορηγείται ζιδοβουδίνη (ZDV) για έξι ή και 4 εβδομάδες εφόσον η μητέρα είχε λάβει επαρκή αντιρετροϊκή θεραπεία. Η ζιδοβουδίνη πρέπει να χορηγείται στο νεογνό μέσα

στις πρώτες 6-12 ώρες μετά τον τοκετό. Τα νεογνά των οποίων οι μητέρες δεν έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία κατά την κύηση θα πρέπει να λάβουν, επιπρόσθετα, και νεβιραπίνη (NVP) μέσα στην πρώτη εβδομάδα ζωής, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις ενδείκνυται και τριπλό σχήμα (84, 275).

ΠΡΟΛΗΨΗ

Ο όρος «πρόληψη της HIV λοίμωξης» περιλαμβάνει μια σειρά από δραστηριότητες, προγράμματα και υπηρεσίες που αποσκοπούν να εμποδίσουν ή να μειώσουν τη μετάδοση του ιού. Απαραίτητη για την πρόληψη κατά του ιού είναι η ενημέρωση και συμβουλευτική σχετικά με τον ιό του HIV κυρίως σε εφήβους. Η καθυστέρηση της ηλικίας έναρξης των σεξουαλικών επαφών, μείωση των σεξουαλικών συντρόφων, η χρήση προφυλακτικού κατά τη σεξουαλική επαφή διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη κατά του ιού. Επίσης, θα πρέπει να επισημαίνεται στους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών η χρήση αποστειρωμένων συρίγγων και βελονών (123, 270, 256).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η πρόληψη της μετάδοσης του ιού από τη μητέρα στο έμβρυο περιλαμβάνει την πρωτογενή πρόληψη της λοίμωξης της εγκυμονούσας, την αποφυγή ανεπιθύμητης κύησης σε οροθετικές γυναίκες, τη χρήση αντιρετροϊκής αγωγής (ART) (27) και την παροχή υποστήριξης και φροντίδας στις οροθετικές γυναίκες και στις οικογένειές τους (391).

5.2 ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ο έλεγχος για τη μόλυνση από τον ιό της ηπατίτιδας Β περιλαμβάνει τον έλεγχο της ηπατικής φλεγμονής, με τη μέτρηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και της βιοψίας του ήπατος, τον ιολογικό έλεγχο για το DNA HBV και τον ανοσολογικό έλεγχο, ο οποίος περιλαμβάνει το αντίσωμα της επιφάνειας της ηπατίτιδας Β (anti-HBs), το αντιγόνο της επιφάνειας της ηπατίτιδας Β (HBsAg), το αντιγόνο εξωτερικό e της ηπατίτιδας Β (HBeAg), το αντίσωμα στο αντιγόνο core της ηπατίτιδας Β (anti-HBc) καθώς και τα

αντισώματα IgG και IgM (388). Ο πρώτος ορολογικός δείκτης που εμφανίζεται σε περίπτωση ηπατίτιδας Β είναι το HBsAg που υποδεικνύει οξεία ή χρόνια λοίμωξη. Χρόνια θεωρείται η λοίμωξη που συνεχίζεται για περισσότερο από 6 μήνες. Η παρουσία του HBV e-αντιγόνου (HBeAg) υποδηλώνει τον ενεργό αναδιπλασιασμό του ιού. Απουσία του e-αντιγόνου είναι πιθανό να υποδηλώνει την απουσία συνεχούς αναπαραγωγής του ιού ή μεταλλάξεις στον προ-πυρήνα της περιοχής του e-αντιγόνου που εμποδίζουν την παραγωγή του. Η παρουσία του αντισώματος αντιγόνου πυρήνα (αντι-HBc) υποδηλώνει την ύπαρξη μόλυνσης καθώς και προηγούμενης έκθεσης στον HBV ιό. Η ανίχνευση αντι-HBs αντισωμάτων υποδηλώνουν ανάρρωση, ανοσία στον HBV ιό και απουσία μεταδοτικότητας που οφείλεται στον εμβολιασμό με HBV και παρατηρείται σε χρόνιους ασθενείς. (222).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες 2017 του European Association for the Study of the Liver (EASL), η χρόνια λοίμωξη διαφοροποιείται από τη χρόνια ηπατίτιδα. Όσον αφορά στη χρόνια λοίμωξη, ο ιός υπάρχει στον ορό, ενώ όσον αφορά στη χρόνια ηπατίτιδα, υπάρχουν ενδείξεις για βλάβη του ήπατος. Ανάμεσα στους οροθετικούς ασθενείς με HBeAg, τόσο οι ασθενείς με χρόνια λοίμωξη όσο και οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα έχουν αυξημένα επίπεδα HBsAg και HBV DNA. Τα επίπεδα ALT είναι αυξημένα σε εκείνους με χρόνια ηπατίτιδα και φυσιολογικά σε εκείνους με χρόνια λοίμωξη. Στους οροαρνητικούς HBeAg ασθενείς, το επίπεδο HBsAg είναι χαμηλό στους ασθενείς με χρόνια λοίμωξη και ενδιάμεσο στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα, το επίπεδο HBV DNA είναι χαμηλό στους πρώτους και αυξημένο στους τελευταίους και η ALT φυσιολογική και αυξημένη αντίστοιχα. Με λίγα λόγια οι ασθενείς με χρόνια λοίμωξη έχουν φυσιολογικά επίπεδα ALT και καμία ή ελάχιστη ηπατική βλάβη, ενώ οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα έχουν αυξημένα επίπεδα HBV DNA και ALT καθώς και φλεγμονή στο ήπαρ (388).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι θεραπείες για τη λοίμωξη από τον HBV ιό αποτελούνται από ιντερφερόνη άλφα-2b, αδεφοβίρη, λαμβουδίνη, entecavir, πεγκιντερφερόνη άλφα-2^α, telbivudine, tenofovir disoproxil (TDF) και tenofovir alaf-enamide (TAF).

Θεραπείες πρώτης γραμμής αποτελούν το entecavir και ο TDF ή TAF (61)

Στόχο της θεραπείας αποτελεί η κάθαρση του HBV DNA και εάν είναι δυνατό και του HBeAg και HBsAg με σκοπό την πρόληψη της κίρρωσης του ήπατος, της ηπατικής ανεπάρκειας και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) (161). Συχνά, κρίνεται απαραίτητη η μακροχρόνια θεραπεία, παρόλο που κάποια άτομα διατηρούν χαμηλό ή και μη ανιχνεύσιμο επίπεδο DNA HBV πάνω από 6 μήνες από τη διακοπή της θεραπείας, η οποία ονομάζεται παρατεταμένη ιολογική απάντηση (SVR). Δεν είναι δυνατή η πλήρης εξάλειψη του ιού της ηπατίτιδας Β, εξαιτίας της επιμονής του DNA HBV στα ηπατοκύτταρα του ασθενούς. Στη φάση ανοσοανεπάρκειας, όπου δεν έχει κάνει την εμφάνισή της η ηπατική βλάβη, δεν ενδείκνυται θεραπεία. Για την διαπίστωση της ύπαρξης ηπατικής βλάβης είναι πιθανό να χρειαστεί βιοψία ήπατος.

Για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β υπάρχουν επτά διαθέσιμα φάρμακα: πέντε νουκλεϊνικά ανάλογα (NUCs) (lamivudine, adefovir, entecavir, tenofovir, telbivudine) και δύο θεραπείες με βάση την ιντερφερόνη (πεγκιλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και συμβατική ιντερφερόνη). Τα NUCs αποτρέπουν τον ιικό αναδιπλασιασμό αναστέλλοντας την ιική πολυμεράση του HBV, ενώ η θεραπεία με ιντερφερόνη δρα ενισχύοντας την ανοσοαπόκριση του ασθενούς (88).

Στη θεραπεία με NUCs έχει παρατηρηθεί σημαντικός κίνδυνος αντοχής των ιών (208). Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με λαμβουδίνη μειώνει την εμφάνιση κίρρωσης του ήπατος και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (209). Σύμφωνα με το EASL θεραπεία πρώτης γραμμής θεωρείται η μονοθεραπεία με entecavir είτε με tenofovir, λόγω της αντιϊκής τους δράσης (107). Σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί η λαμβουδίνη για την πρόληψη της επανενεργοποίησης του HBV. Σε ασθενείς που έχουν λάβει λαμβουδίνη αλλά παρουσιάζουν σημάδια αντοχής σε αντιϊκά φάρμακα μπορεί να χορηγηθεί adefovir.

Όσον αφορά στη θεραπεία με ιντερφερόνη, η χρήση της παρουσιάζει πλεονεκτήματα σε σχέση με τη θεραπεία με NUCs, καθώς επιτυγχάνει την απουσία ιικής αντίστασης, τη μεγάλη πιθανότητα κάθαρσης SVR, HBeAg και HBsAg και την πεπερασμένη πορεία της θεραπείας (συνήθως σε 48

εβδομάδες) (54). Επίσης, μελέτες έχουν αποδείξει ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης κίρρωσης του ήπατος και του HCC, ακόμη και σε ασθενείς που διατηρούν την HBeAg (209). Ωστόσο, η ιντερφερόνη μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες, όπως συμπτώματα όμοια της γρίπης καθώς και ψυχιατρικές διαταραχές, ενώ δεν προτείνεται σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και, επίσης απαιτεί υποδόρια ένεση (169, 209).

Όσον αφορά στις εγκυμονούσες η θεραπεία με αντιϊικά φάρμακα μελετάται, ενώ η θεραπεία με ιντερφερόνη αντενδείκνυται. Η EASL συστήνει δοκιμή του ιικού φορτίου σε θετικές σε HBeAg έγκυμονούσες και τη χρήση αντιϊικών φαρμάκων στο τρίτο τρίμηνο της κύησης με σκοπό τη μείωση του ιικού φορτίου και τη μετάδοση από τη μητέρα στο έμβρυο (107).

Το Αμερικανικό Κολλέγιο Γαστρεντερολογίας (ACG) και η Αμερικανική Ένωση για τη Μελέτη των Διαταραχών του Ήπατος (AASLD) συστήνουν σε εγκυμονούσες με ηπατίτιδα Β την έναρξη αντιϊικών φαρμάκων στις 28-32 εβδομάδες κύησης, με σκοπό της μείωση της μετάδοσης του ιού από τη μητέρα στο έμβρυο. Στη θεραπεία πρώτης γραμμής βρίσκονται το tenofovir και η telbivudine. Πράγματι, σε μελέτες όπου εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα των δύο αυτών φαρμάκων, αποδείχτηκε ότι η χρήση τους μείωσε σημαντικά το ιικό φορτίο των εγκύων καθώς και τη μετάδοση από τη μητέρα στο έμβρυο (145, 274). Επιπλέον, σύμφωνα με μία μελέτη της Ταϊβάν, η θεραπεία με tenofovir σε εξαιρετικά ιογενείς μητέρες μείωσε τα επίπεδα της ALT, ενώ μειώθηκε και το HBV DNA του νεογνού μετά τη γέννηση (63). Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν στη μελέτη τους και οι Han et al, οι οποίοι αξιολόγησαν τη χορήγηση της λαμιβουδίνης στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της κύησης γυναικών με ηπατίτιδα Β. Και αυτό το φάρμακο είχε υψηλό ποσοστό ανταπόκρισης, ενώ μέχρι και 7-12 μήνες μετά τη γέννηση κανένα από τα νεογνά μητέρων που έλαβαν λαμιβουδίνης κατά την κύηση δεν παρουσίασαν θετικό HBsAg. Η λαμιβουδίνη, γενικότερα, συνιστάται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, με σκοπό να αποφευχθεί η ανάπτυξη ανοχής καθώς και για τη μικρότερη έκθεση του εμβρύου στο φάρμακο (146, 359). Σύμφωνα με τις συστάσεις της AASLD ως ένδειξη για την έναρξη της θεραπείας στις

εγκυμονούσες αναφέρονται τα επίπεδα HBV DNA > 2*10⁵ IU/ML. Επιπλέον παράμετροι για την έναρξη της αντιϊκής θεραπείας σε εγκυμονούσα με HBV αποτελούν οι παρατεταμένες συσπάσεις της μήτρας ή η απειλή πρόωρου τοκετού που μπορούν να οδηγήσουν σε αποκόλληση του πλακούντα και κατ' επέκταση αύξηση του κινδύνου μετάδοσης του ιού στο έμβρυο (273). Η διάρκεια θεραπείας μετά τον τοκετό κυμαίνεται από 0-3 μήνες ανάλογα με την αιτία έναρξης της θεραπείας και το επίπεδο της θετικής HBsAg (108, 389, 258).

Η οξεία ηπατίτιδα Β μπορεί να αντιμετωπιστεί με υποστηρικτική θεραπεία, ωστόσο υπάρχουν ενδείξεις ότι η θεραπεία με NUCs βελτιώνει την πρόγνωση σε ασθενείς με σοβαρή ή φλεγμονώδη μόλυνση (107).

ΠΡΟΛΗΨΗ

Η πρόληψη της ηπατίτιδας Β και των επιπλοκών της επιτυγχάνεται με την ανοσοποίηση, η οποία διακρίνεται σε ενεργητική, μέσω του εμβολιασμού, και σε παθητική. Απαραίτητα, ωστόσο, κρίνονται και τα γενικά και ατομικά μέτρα προστασίας. Από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 είναι διαθέσιμα εμβόλια κατά της ηπατίτιδας Β που περιέχουν αδρανοποιημένο HBsAg. Στην Ελλάδα θεωρείται υποχρεωτικός ο εμβολιασμός για την ηπατίτιδα Β σε όλους και ιδιαίτερα στα βρέφη. Η χορήγηση του εμβολίου γίνεται σε τρεις δόσεις. Ο έλεγχος των αντισωμάτων γίνεται 2-3 μήνες μετά την τελευταία δόση (397, 3). Το εμβόλιο είναι περισσότερο αποτελεσματικό σε βρέφη, παιδιά και νέους ενήλικες ενώ η αποτελεσματικότητά του μειώνεται όταν χορηγείται σε άτομα ηλικίας άνω των 40 ετών (257). Επιπρόσθετοι παράγοντες που συνδέονται με μειωμένη ανταπόκριση στον εμβολιασμό αποτελούν η νεφρική ανεπάρκεια, η ηπατική νόσος, η ανοσοκοταστολή, η παχυσαρκία και το κάπνισμα. Ικανοποιητική ανοσοποίηση θεωρείται όταν ο τίτλος των αντισωμάτων είναι: Ab > 100 mIU/ml, χαμηλή όταν Ab = 100 mIU/ml και ελάχιστη όταν Ab < 10 mIU/ml.

Ομάδες υψηλού κινδύνου, στις οποίες κρίνεται απαραίτητος ο εμβολιασμός είναι οι εργαζόμενοι στο χώρο της υγείας, το προσωπικό σε ιδρύματα για άτομα με νοητική υστέρηση, σε χώρους υποδοχής προσφύγων και

μεταναστών, σε προσωπικό φυλακών, ασθενείς που υφίστανται συχνές μεταγγίσεις και αιμοκαθάρσεις, άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους, οι ομοφυλόφιλοι, ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση οργάνων και νεογνά HBsAg (+) μητέρων (3).

Η πρόληψη μετά από έκθεση (PEP) σε μολυσμένο αίμα ή σωματικά υγρά επιτυγχάνεται είτε μόνο με εμβολιασμό με HBV είτε με συνδυασμό εμβολίου και παθητικής ανοσοποίησης. Η παθητική ανοσοποίηση επιτυγχάνεται μέσω της χορήγησης γ-σφαιρίνης (HBIG). Η χορήγηση γίνεται αμέσως μετά τον τοκετό σε νεογνά μητέρων με χρόνια ηπατίτιδα Β (62), με σκοπό την αποφυγή της μετάδοσης του ιού από τη μητέρα στο παιδί, καθώς και σε άτομα που έρχονται σε επαφή με τον ιό και δεν είναι εμβολιασμένα. Ωστόσο, έχει αποδειχτεί ότι η μέθοδος αυτή αποτυγχάνει να αποτρέψει τη μετάδοση μέχρι και στο 30% των παιδιών (273). Για μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα το PEP πρέπει να ξεκινήσει όσο το δυνατό συντομότερα μετά από την έκθεση. Η επιλογή του PEP εξαρτάται από την κατάσταση του εκτεθειμένου ατόμου καθώς, επίσης, και από το χρόνο και τη φύση της έκθεσης (57).

Εκτός από τον εμβολιασμό, άλλα μέτρα πρόληψης για τη μείωση της μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας Β είναι οι τακτικές εξετάσεις αίματος, ο έλεγχος των αιμοδοτών καθώς και των δοτών οργάνων, η χρήση προφυλακτικού κατά τη σεξουαλική επαφή, η αποφυγή κοινής χρήσης αιχμηρών αντικειμένων και η χρήση γαντιών μιας χρήσης από επαγγελματίες υγείας (3).

5.3 ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Για τη διάγνωση της ηπατίτιδας C χρησιμοποιούνται ιολογικές μέθοδοι που περιλαμβάνουν έμμεσες και άμεσες εξετάσεις. Στις έμμεσες δοκιμές ανήκει η ανίχνευση αντισωμάτων συμπεριλαμβανομένου IgM για πρόσφατη μόλυνση και IgG για πρόσφατη ή παλιότερη λοίμωξη. Οι άμεσες δοκιμές συμπεριλαμβάνουν την απομόνωση του ιού, την ανίχνευση ιικών αντιγόνων και τα νουκλεϊκά οξέα (65). Οι ορολογικές δοκιμασίες για την ανίχνευση αντισωμάτων περιλαμβάνουν δοκιμές διαλογής και επιβεβαίωσης. Αρχικά,

χρησιμοποιούνται οι δοκιμασίες διαλογής για την εύρεση θετικών αντισωμάτων και στη συνέχεια χρησιμοποιούνται δοκιμασίες επιβεβαίωσης για την επαλήθευση των αρχικών αποτελεσμάτων.

Ως δοκιμασία διαλογής για την ανίχνευση αντισωμάτων χρησιμοποιείται η δοκιμή τρίτης γενιάς EIA (10), η ευαισθησία της οποίας εκτιμάται στο 98,9% και ειδικότητα στο 100% σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο (51). Η μέθοδος αυτή, ωστόσο, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε βρέφη κάτω των 18 μηνών λόγω της πιθανής αντιδραστικότητας με μητρικά αντισώματα. Η περίοδος παραθύρου, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο αυτή, είναι περισσότερο από 40 ημέρες. Αργότερα, το 2008, άρχισε να χρησιμοποιείται η μέθοδος τέταρτης γενιάς, η οποία μπορούσε να ανιχνεύει τα αντισώματα νωρίτερα (218). Επίσης, για την ανίχνευση αντισωμάτων χρησιμοποιήθηκαν δοκιμές σημειακής φροντίδας (POCTs) με σχετικά υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (329, 346). Η δοκιμή Rapid Antibody OraQuick HCV εγκρίθηκε το 2010 από την Αρχή Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), για χρήση σε ασθενείς ηλικίας άνω των 15 ετών. Μπορεί να ανιχνεύσει αντισώματα σε διαφορετικά δείγματα όπως το δάχτυλο, το αίμα, τον ορό, το πλάσμα και το στοματικό υγρό (66, 323, 202).

Στις επιβεβαιωτικές δοκιμασίες περιλαμβάνονται οι δοκιμές ανασυνδυασμένου ανοσοστυπώματος (RIBA). Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να επιβεβαιώσουν την παρουσία αντισωμάτων αντι-HCV σε άτομα που εμφάνισαν θετική αντιδραστικότητα με EIA (323). Ωστόσο, λόγω της υψηλής ευαισθησίας και της εξειδίκευσης των EIA αντι-HCV, η RIBA πλέον δεν χρησιμοποιείται ως μέθοδος επαλήθευσης (10). Εάν, λοιπόν, το αποτέλεσμα είναι θετικό, η λοίμωξη μπορεί να επιβεβαιωθεί με ποσοτικό ή ποιοτικό τεστ νουκλεϊκού οξέος που ανιχνεύει το HCV RNA. Άλλες μοριακές τεχνικές που μπορούν να ανιχνεύσουν το HCV RNA είναι η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο (PCR), η PCR αντίστροφης μεταγραφάσης και η ενίσχυση με τη μεσολάβηση της μεταγραφής (TMA). Αντί για την ανίχνευση HCV RNA για τη διάγνωση οξείας ή χρόνιας ηπατίτιδας C μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ανίχνευση αντιγόνου πυρήνα, που αποτελεί υποκατάστατο δείκτη της αντιγραφής του HCV (64). Ο έλεγχος του HCV RNA

θα πρέπει να γίνεται, ακόμη, σε ασθενείς με αρνητική δοκιμασία HCV-αντισώματος που είναι ανοσοκατασταλμένοι, εξαιτίας της μεγάλης πιθανότητας ψευδώς αρνητικών ορολογικών αποτελεσμάτων (19, 243).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της AASLD, σε εγκυμονούσες με επιβεβαιωμένη HCV λοίμωξη θα πρέπει να γίνεται μια ποσοτική δοκιμασία HCV RNA ώστε να προσδιοριστεί το ιικό φορτίο. Οι εργαστηριακές εξετάσεις για την εκτίμηση της έκτασης της ηπατικής νόσου θα πρέπει να περιλαμβάνουν τη χολερυθρίνη, τη λευκωματίνη, την ALT, την ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, τον αριθμό αιμοπεταλίων και το χρόνοπροθρομβίνης. Ακόμη, για τον καλύτερο προσδιορισμό της θεραπείας θα πρέπει να γίνει και έλεγχος για γονότυπο HCV (19)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στόχος της θεραπείας της χρόνιας ηπατίτιδας C είναι η εξάλειψη του ιού, δηλαδή η επίτευξη μόνιμης ιολογικής απόκρισης (SVR). Αυτό σημαίνει ότι δεν θα υπάρχει HCV RNA στο αίμα 12 εβδομάδες ή 24 εβδομάδες μετά ο πέρας της θεραπείας (109, 225). Μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η λοίμωξη θεραπεύεται σε περισσότερο από το 99% των ασθενών που καταφέρνουν να επιτύχουν SVR (109, 357). Η αντιική θεραπεία συνιστάται σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που κινδυνεύουν για κίρρωση του ήπατος. Η χρήση αντιϊκής θεραπείας έχει στόχο την εξάλειψη της νόσου, την αποφυγή κίρρωσης του ήπατος και τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (363). Στη δεκαετία του 2000, ο συνδυασμός πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης (PR) αποτελούσε τη θεραπεία πρώτης γραμμής κατά του HCV. (283, 126). Η θεραπεία, όμως, με ιντερφερόνη δεν είναι ιδανική καθώς απαιτεί εβδομαδιαίες ενέσεις και συνοδεύεται από παρενέργειες όπως συμπτώματα όμοια με αυτά της γρίπης. Θεραπεία με ιντερφερόνη δεν πρέπει να λαμβάνουν ασθενείς με φυσιολογικές τιμές ALT καθώς είναι πιθανό να προκληθεί διαταραχή στα ηπατικά ένζυμα. Επίσης, η ιντερφερόνη δεν εγκρίνεται από το FDA για ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 και άνω των 60 ετών. Αντενδείξεις για τη χρήση της ιντερφερόνης αποτελούν η μεταμόσχευση νεφρών, ο υπερθυρεοειδισμός και η κατάθλιψη (332).

Το 2011, στις ΗΠΑ εγκρίθηκαν από την FDA τα πρώτα αντιϊικά άμεσης δράσης (DAAS) για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης του HCV γονότυπου 1. Επρόκειτο για την μποσεπρεβίρη (414) και την τελαπρεβίρη (415) που είναι αναστολείς πρωτεάσης NS3/4A και έχουν μικρότερη διάρκεια θεραπείας (24-28εβδομάδες) απ' ό,τι η θεραπεία PR (48 εβδομάδες (293, 229)). Μέχρι το Δεκέμβριο του 2013 οι θεραπείες που χρησιμοποιούνταν ήταν η πεγκυλιωμένη και πρότυπη ιντερφερόνη άλφα, ριμπαβίρη, αναστολείς πρωτεάσης NS3/4A μποσεπρεβίρη, σιμεβρεβίρη και τελαπρεβίρη καθώς και το sofosbuvir (αναστολέας της NS5B) (416).

Η μόνη εγκεκριμένη θεραπεία για τον ιό της ηπατίτιδας C σε παιδιά ηλικίας άνω των 3 ετών είναι η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και η πιμπαβίρη, ωστόσο, η χρήση τους είναι περιορισμένη λόγω ανεπιθύμητων παρενεργειών. Για παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν υπάρχει κάποια εγκεκριμένη θεραπεία. Το LDF/SOF εγκρίθηκε το 2017 ως το πρώτο αντιϊικό φάρμακο για παιδιά ηλικίας 12-17 ετών (111).

Όσον αφορά στις εγκυμονούσες, καμία αντιϊική θεραπεία δεν έχει εγκριθεί για την ηπατίτιδα C. Η ριμπαβίρη δεν ενδείκνυται καθώς έχει τερατογόνο δράση και συνδέεται με θάνατο του εμβρύου σύμφωνα με μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα. Έχουν παρατηρηθεί, επίσης, δυσπλασίες στα άκρα, στο κρανίο, στη γνάθο, στο σκελετό και στα μάτια. Σύμφωνα με την FDA, θα πρέπει να αποφεύγεται η εγκυμοσύνη σε γυναίκες που λαμβάνουν ριμπαβίρη, καθώς αυτή μπορεί να παραμείνει στον οργανισμό μέχρι και 6 μήνες μετά τη θεραπεία (374). Για τη θεραπεία με DAA δεύτερης γενιάς στις εγκυμονούσες δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα (369). Όσον αφορά στο sofosbuvir και το ombitasvir, αν και υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα από μελέτες σε ζώα, δεν έχει αποδειχτεί ότι συνδέεται με κινδύνους για το έμβρυο (377). Στην Ινδία, το 2018, σε 15 έγκυες γυναίκες με ηπατίτιδα C εφαρμόστηκε θεραπεία με sofosbuvir / ledipasvir με αποτέλεσμα την επίτευξη SVR σε 12 εβδομάδες και χωρίς ανεπιθύμητα αποτελέσματα για την εγκυμοσύνη (405).

ΠΡΟΛΗΨΗ

Εμβόλιο κατά του ιού της ηπατίτιδας C δεν υπάρχει, επομένως, για τη μείωση του κινδύνου μόλυνσης από τον ιό απαραίτητη κρίνεται η εφαρμογή

πρωτογενών δραστηριοτήτων πρόληψης, ενώ απαραίτητες είναι και οι δραστηριότητες δευτερογενούς πρόληψης για τη μείωση του κινδύνου για το ήπαρ και άλλες χρόνιες ασθένειες σε άτομα που έχουν ήδη μολυνθεί από τον ιό. Στις δραστηριότητες πρωτογενούς πρόληψης περιλαμβάνονται ο έλεγχος των αιμοδοτών, του πλάσματος, των οργάνων και των ιστών των δωρητών καθώς και ο έλεγχος των δοτών σπέρματος. Όσον αφορά στις δραστηριότητες δευτερογενούς πρόληψης, θα πρέπει να γίνεται ταυτοποίηση και παροχή συμβουλών σε άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο καθώς και ιατρική διαχείριση των προσβεβλημένων ατόμων.

Απαραίτητη είναι η συμβουλευτική και η εκπαίδευση, κυρίως στους εφήβους, για την πρόληψη της έναρξης ναρκωτικών ουσιών ή σεξουαλικών πρακτικών υψηλού κινδύνου. Οι χρήστες ναρκωτικών ουσιών θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τους κινδύνους μετάδοσης του ιού μέσω της χρήσης κοινής σύριγγας, βελόνας και του εξοπλισμού παρασκευής φαρμάκων. Σε άτομα με πολλαπλούς σεξουαλικούς συντρόφους θα πρέπει να επισημαίνεται η μεγάλη σημασία της χρήσης προφυλακτικού. Απαραίτητος, ωστόσο, κρίνεται ο εμβολιασμός όλων κατά της ηπατίτιδας Α και Β.

Οι εργαζόμενοι στο χώρο της υγείας θα πρέπει να εκπαιδεύονται σχετικά με τον κίνδυνο και την πρόληψη των λοιμώξεων από το αίμα και τα παράγωγά του. Είναι, επίσης, αναγκαίος ο εμβολιασμός κατά της ηπατίτιδας Β. Ακόμη, είναι σημαντικό να υπάρχουν πρωτόκολλα αναφοράς και παρακολούθησης διαδερμικής έκθεσης στο αίμα (3).

5.4 ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΟΣ ΟΜΑΔΑΣ Β

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση του στρεπτόκοκκου ομάδας Β (GBS) βασίζεται στη μικροσκοπική εξέταση και στην καλλιέργεια. Σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) θα πρέπει να γίνεται ορθοκολπική καλλιέργεια για GBS σε όλες τις εγκυμονούσες στο διάστημα των 35 με 37 εβδομάδων κύησης.

Δοκιμή ευαισθησίας στα αντιβιοτικά θα πρέπει να γίνεται σε όλες τις καλλιέργειες έτσι ώστε να επιλεγεί η κατάλληλη αντιβίωση σε περίπτωση αλλεργίας του ασθενούς στην πενικιλίνη (380, 336).

Ένας, ακόμη, δείκτης του αποικισμού των γεννητικών οργάνων με στρεπτόκοκκο είναι η βακτηριουρία GBS. Όλες οι εγκυμονούσες θα πρέπει να ελέγχονται για ασυμπτωματική βακτηριουρία και σε περίπτωση ύπαρξής της θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία σε οποιοδήποτε στάδιο της εγκυμοσύνης (336).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία που χρησιμοποιείται κατά του στρεπτόκοκκου B είναι η ενδοφλέβια χορήγηση πενικιλίνης κάθε 4 ώρες κατά τη διάρκεια του τοκετού, με σκοπό να εξαλειφθεί η πιθανότητα μετάδοσής του στο έμβρυο. Η αμπικιλλίνη μπορεί να χορηγηθεί σε περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμη η πενικιλίνη. Σε περίπτωση αλλεργίας στην πενικιλίνη κανένα από τα δύο φάρμακα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται. Εάν η GBS είναι ευαίσθητη στην κλινδαμυκίνη και στην ερυθρομυκίνη τότε χρησιμοποιείται η κλινδαμυκίνη κάθε 8 ώρες κατά τη διάρκεια του τοκετού μέχρι τη γέννηση. Η αντοχή του GBS στην ερυθρομυκίνη μπορεί να προκαλέσει αντίσταση στην κλινδαμυκίνη. Στην περίπτωση αυτή, εναλλακτική λύση αποτελεί η βανκομυκίνη, η οποία χορηγείται κάθε 12 ώρες. Όσον αφορά στο νεογνό, σε περίπτωση σηψαιμίας χορηγείται ενδοφλέβια θεραπεία με αμπικιλλίνη και αμινογλυκοσίδη για δέκα ημέρες. (380.)

ΠΡΟΛΗΨΗ

Ο στρεπτόκοκκος ομάδας B κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με σημαντική νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα (338). Για το λόγο αυτό κρίνεται απαραίτητη η πρόληψη αυτής της μόλυνσης (9). Σύμφωνα με μελέτες η χρήση προβιοτικών ειδών *Lactobacillus* μπορεί να εμποδίσει την προσκόλληση του GBS στα κολπικά επιθηλιακά κύτταρα και να μειώσει τον αποικισμό του (266, 79, 80). Έχει αποδειχτεί ότι η χορήγηση του *Streptococcus salivarius*, έχει την ικανότητα να μειώσει το φορτίο του κολπικού GBS (281).

Ένα εμβόλιο για την πρόληψη της λοίμωξης από GBS θα ήταν η πιο αποτελεσματική λύση, ωστόσο η ανάπτυξή του αποτελεί πρόκληση. Σύμφωνα με έρευνες, αποδείχτηκε ότι ο εμβολιασμός ποντικών με θανατωμένα βακτήρια μείωσε τα ποσοστά πρόωρων τοκετών (39).

5.5 ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΑ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η μεγαλύτερη πρόκληση, όσον αφορά στη διάγνωση της τοξοπλάσμωσης, είναι η διάκριση της οξείας από τη χρόνια λοίμωξη. Η διάγνωση μπορεί να γίνει μέσω ορολογικών εξετάσεων, υπερήχων και αμνιοπαρακέντησης. Σύμφωνα και με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Γαλλικής Ανώτατης Αρχής για την Υγεία στις ορολογικές εξετάσεις γίνεται μέτρηση της ανοσοσφαιρίνης IgM και IgG (147). Σε περίπτωση οξείας μόλυνσης, οι τίτλοι αντισωμάτων IgM αρχίζουν να αυξάνονται την 5^η μέρα ενώ φτάνουν στο μέγιστο επίπεδο σε 1 με 2 μήνες. Στο σημείο αυτό τα IgM μειώνονται γρηγορότερα από τα IgG. Ωστόσο, τα IgM, μετά από οξεία μόλυνση, είναι πιθανό να παραμείνουν για χρόνια στον οργανισμό. Όσον αφορά στα αντισώματα IgG, ανιχνεύονται συνήθως 1 με 2 εβδομάδες μετά την οξεία μόλυνση με κορύφωση των επιπέδων τους στις 12 εβδομάδες έως και 6 μήνες, ενώ παραμένουν ανιχνεύσιμα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Η απουσία των αντισωμάτων IgM και IgG πριν ή νωρίς στην κύηση υποδεικνύει ότι δεν υπήρχε προηγούμενη μόλυνση και εντοπίζει γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο απόκτησής της κατά τη διάρκεια της κύησης. Η ύπαρξη IgG αντισωμάτων και η απουσία των IgM υποδηλώνει μια παλιότερη λοίμωξη. Η ερμηνεία είναι δύσκολη όταν τα αποτελέσματα είναι θετικά τόσο για τα IgG όσο και για τα IgM, καθώς μπορεί να οφείλονται είτε σε πρόσφατη λοίμωξη είτε σε χαμηλά επίπεδα IgM από προηγούμενη λοίμωξη. Σε περίπτωση υποψίας οξείας λοίμωξης προτείνεται επανάληψη των εξετάσεων εντός 2 έως 3 εβδομάδων. Αύξηση των IgG αντισωμάτων κατά 4 φορές μεταξύ των εξετάσεων δηλώνει πρόσφατη λοίμωξη

Απαραίτητη κρίνεται η επιβεβαίωση της πρωτογενούς λοίμωξης για την αξιολόγηση του κινδύνου μετάδοσης της λοίμωξης στο έμβρυο, για την παροχή της κατάλληλης συμβουλευτικής και για την έναρξη των αντιβιοτικών. Για την επιβεβαίωση, λοιπόν, μιας πρόσφατης λοίμωξης χρησιμοποιείται η μέθοδος ιριδισμού IgG αντισωμάτων, η οποία μετρά τη δύναμη της δέσμευσης IgG προς το *Toxoplasma Gondii* (301, 242). Η παρακολούθηση με υπερηχογράφημα θα πρέπει να γίνεται κάθε 2 με 4 εβδομάδες σε περίπτωση

μητρικής λοίμωξης. Θετικά ευρήματα για μόλυνση από το τοξόπλασμα περιλαμβάνουν υδροκεφαλία, μικροκεφαλία, ηπατοσπληνομεγαλία, ενδοκράνια επασβέστωση και σοβαρή ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη (207).

Η λοίμωξη της μητέρας δεν συνοδεύεται πάντα από μόλυνση του εμβρύου. Ο προσδιορισμός, όμως, της ύπαρξης εμβρυϊκής λοίμωξης είναι απαραίτητος. Η διάγνωση της συγγενούς τοξοπλάσμωσης γίνεται μέσω ανάλυσης του αμνιακού υγρού με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR) (178). Η λήψη του αμνιακού υγρού γίνεται μέσω αμνιοπαρακέντησης, η οποία προσφέρεται μόνο σε περίπτωση επιβεβαιωμένης λοίμωξης της μητέρας, εάν οι ορολογικές εξετάσεις της μητέρας δεν επιβεβαιώνουν ή αποκλείουν την οξεία λοίμωξη και αν τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά υποδηλώνουν συγγενή τοξοπλάσμωση. Η αμνιοπαρακέντηση δεν πρέπει να γίνεται πριν τις 18 εβδομάδες της κύησης και λιγότερο από 4 εβδομάδες μετά την υπόνοια οξείας λοίμωξης της εγκύου (276, 83, 385).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε περίπτωση επιβεβαιωμένης πρωτογενούς λοίμωξης της γυναίκας με *T. Gondii* κατά τη διάρκεια της κύησης, η θεραπεία χρησιμοποιείται για την προφύλαξη του εμβρύου ή για τη μείωση της σοβαρότητας της νόσου. (232). Η σπυραμυκίνη είναι το φάρμακο που χρησιμοποιείται σε περίπτωση μόλυνσης της μητέρας χωρίς, όμως, μόλυνση του εμβρύου, με σκοπό την πρόληψη της κάθετης μετάδοσης (242, 25, 314). Πρόκειται για μία μακρολίδη, η οποία δεν διαπερνά τον πλακούντα αλλά μένει συγκεντρωμένη σε αυτόν. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Εταιρίας Μαιευτήρων και Γυναικολόγων του Καναδά, εάν τα αποτελέσματα της PCR του αμνιακού υγρού είναι αρνητικά για τοξόπλασμα χορηγείται δόση 1 γραμμαρίου του φαρμάκου από το στόμα κάθε 8 ώρες για όλη τη περίοδο της κύησης (276). Η ανοχή του φαρμάκου είναι καλή, ωστόσο, μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως γαστρεντερική δυσανεξία (98).

Σε περίπτωση επιβεβαιωμένης λοίμωξης του εμβρύου χορηγείται πυριμεθαμίνη, σουλφαδιαζίνη και φολινικό οξύ (231). Εάν η εμβρυϊκή λοίμωξη δεν είναι επιβεβαιωμένη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται τα φάρμακα αυτά

και ειδικά στο πρώτο τρίμηνο γιατί μπορεί να προκαλέσουν τερατογένεση και τοξικότητα στο μυελό των οστών της μητέρας και του εμβρύου (242). Η προγεννητική και μεταγεννητική θεραπεία έχει φανεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο μακροχρόνιων συμπτωμάτων. Παρόλα αυτά, ακόμη και μετά τη λήξη της θεραπείας θα πρέπει για αρκετά χρόνια να γίνονται συχνές κλινικές και οφθαλμολογικές εξετάσεις για να εντοπιστούν τυχόν επιπλοκές (178).

ΠΡΟΛΗΨΗ

Η πρόληψη της συγγενούς τοξοπλάσμωσης εξαρτάται από την αποφυγή της μητρικής λοίμωξης κατά τη διάρκεια της κύησης ή την πρόληψη της διαπλακουντιακής μετάδοσης όταν υπάρχει ήδη η λοίμωξη της μητέρας. Η δευτερογενής πρόληψη σοβαρών επιπλοκών στο έμβρυο-νεογνό βασίζεται στην έγκαιρη ανίχνευση και στην έναρξη της κατάλληλης θεραπείας. Η εγκυμονούσα θα πρέπει να αποφεύγει την επαφή με το χώμα και τα κιβώτια απορριμάτων για γάτες λόγω της πιθανής ύπαρξης του πρωτόζωου *T. Gondii*, το οποίο αποβάλλεται μέσω των περιττωμάτων των γατιών. Οι γάτες, ως κατοικίδια, εάν μένουν σε εσωτερικούς χώρους και τρέφονται με μαγειρεμένα, διατηρημένα ή ξηρά τρόφιμα δεν αποτελούν πηγή μόλυνσης (103, 248). Επίσης, σημαντικό είναι να αποφεύγεται η κατανάλωση ακατέργαστου, ωμού κρέατος, τα άπλυτα φρούτα και λαχανικά καθώς και το νερό που δεν έχει υποστεί επεξεργασία. Απαραίτητη, ακόμα, είναι η σωστή υγιεινή των χεριών (178, 248, 211). Επιπλέον, οι εγκυμονούσες θα πρέπει να φορούν γάντια κατά τη διάρκεια της ενασχόλησής τους με την κηπουρική ή σε οποιαδήποτε περίπτωση επαφής τους με το χώμα ή το έδαφος καθώς απορρίμματα γάτας μπορεί να βρίσκονται εκεί (311).

Τέλος, αναγκαία κρίνεται η κατάρτιση των επαγγελματιών υγείας, έτσι ώστε να έχουν τις απαραίτητες γνώσεις για να είναι σε θέση να απαντούν σε ερωτήσεις, να προωθούν τις σωστές συμπεριφορές υγιεινής και να εντοπίζουν τυχόν λάθη σε αυτές (288).

5.6 ΠΑΡΒΟΙΟΣ Β19

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Για τη διάγνωση του παρβοϊού B19 γίνονται ορολογικές εξετάσεις για την ανίχνευση IgG και IgM αντισωμάτων. Η ανίχνευση αντισωμάτων IgG του παρβοϊού B19 μπορεί να επιβεβαιώσει την ύπαρξη οξείας λοίμωξης. Τα αντισώματα IgM αυτά μπορούν να βρεθούν από 7 έως 10 ημέρες από την έκθεση στον ιό, ενώ μπορούν να παραμείνουν μετρήσιμα για 2 έως και 3 μήνες μετά την έκθεση. Τα αντισώματα IgG αυξάνονται 2 εβδομάδες μετά την έκθεση στον ιό και παραμένουν στον οργανισμό του ανθρώπου για όλη του τη ζωή.

Εγκυμονούσες που έχουν εκτεθεί στην ασθένεια του εξανθήματος HPV B19 θα πρέπει να υποβάλλονται σε εξετάσεις για IgG και IgM αντισώματα HPV B19. Οι έγκυες που είναι θετικές για IgG και αρνητικές για IgM δεν έχουν πρόσφατη λοίμωξη. Αυτό σημαίνει ότι είναι ευαίσθητες για μία μελλοντική λοίμωξη και θα πρέπει να υποβάλλονται σε επιπλέον ορολογικές εξετάσεις 4 εβδομάδες μετά από τυχόν επαφή με τον ιό (239).

Ακόμη, μοριακές τεχνικές μπορεί να βοηθήσουν στην ανίχνευση οξείας ή επίμονης μόλυνσης. Η λοίμωξη του εμβρύου μπορεί να διαγνωστεί με απομόνωση ιικού DNA με άμεσο υβριδισμό ή με PCR στο αμνιακό υγρό ή στο αίμα του ομφαλίου λώρου (159, 74). Ο έλεγχος του ιικού φορτίου με ποσοτική PCR βοηθάει στον προσδιορισμό του σταδίου της λοίμωξης (221).

Μετά από οξεία λοίμωξη με HPV B19 στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας καθώς και οι υπέρηχοι Doorler μπορούν να αναγνωρίσουν την ύπαρξη σοβαρής εμβρυικής αναιμίας. Εάν ο υπέρηχος υποδείξει εμβρυικό ύδρωπα, η έγκυος πρέπει να παραπεμφθεί σε τριτοβάθμιο κέντρο φροντίδας. Εάν δεν διαγνωστούν εμβρυικές ανωμαλίες ο υπέρηχος πρέπει να επαναλαμβάνεται σε διάστημα 1 έως 2 εβδομάδων (42).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον παρβοϊό B19 δεν υπάρχει κάποια αντιική θεραπεία. Πρόκειται για μια αυτοπεριοριζόμενη νόσο. Ο έλεγχος των συμπτωμάτων και η υποστηρικτική αντιμετώπισή τους αποτελεί τη βάση της θεραπείας του ερυθήματος. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακεταμινοφαίνη σε περίπτωση αρθραλγίας, κεφαλαλγίας και πυρετού. Η ενδομήτρια μετάγγιση

αίματος του εμβρύου με ερυθρά αιμοσφαίρια μειώνει σημαντικά το ποσοστό θνησιμότητας (351).

ΠΡΟΛΗΨΗ

Η υγιεινή των χεριών αποτελεί μέτρο πρόληψης της μετάδοσης του ιού καθώς και η απομάκρυνση των εγκύων γυναικών από μολυσμένους χώρους εργασίας (318).

5.7 ΧΛΑΜΥΔΙΑ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Κλινική διάγνωση: Η κλινική εικόνα της λοίμωξης από χλαμύδια μπορεί να είναι παραπλανητική γιατί συχνά είναι ασυμπτωματική. Σε απλή μόλυνση από χλαμύδια η γυναίκα θα παρουσιάσει ένα άοσμο κολπικό έκκριμα χωρίς αίσθημα κνησμού και δυσουρία. Σε περιπτώσεις φλεγμονώδους νόσου της πυέλου (PID) παρατηρείται έντονο κοιλιακό άλγος με εμπυρετό, άλγος κατά τη σεξουαλική επαφή και πολυμηνόρροια (59).

Εργαστηριακή διάγνωση: Από τις γυναίκες ασθενείς λαμβάνεται κολπικό και ορθικό επίχρισμα καθώς και τα πρώτα πρωινά ούρα. Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η επάρκεια στη συλλογή και τη μεταφορά του δείγματος για την ακρίβεια των διαγνωστικών εξετάσεων. Η ευαισθησία και η ειδικότητα των εξετάσεων αυτών σχετίζονται άμεσα με την επάρκεια του δείγματος.

Κυτταροκαλλιέργεια: Η απομόνωση του οργανισμού αποτελεί οριστική μέθοδο διάγνωσης της λοίμωξης από χλαμύδια.

Άμεση δοκιμή φθορισμού (DFA): Πρόκειται για μία από τις πιο χρήσιμες διαγνωστικές τεχνικές. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης του δείγματος παρατηρείται χρώση του ειδικού αντισώματος Chlamydia.

ELISA (ενζυμική ανοσοπροσοφητική δοκιμασία): Χρησιμοποιείται για την ανίχνευση του αντιγόνου C. Trachomatis.

Κυτταρολογία: Η κυτταρολογία πρόκειται για μια απλή στη χρήση και αποδοτική διαγνωστική μέθοδο. Δεν χρειάζονται ιδιαίτερες προφυλάξεις για την αποθήκευση και τη μεταφορά των δειγμάτων. Μπορεί να ανιχνεύσει μη βιώσιμα και μη μολυσματικά σωματίδια (246).

PCR: Ενίσχυση νουκλεϊκών οξέων (NAAT) (330).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η σύσταση του CDC για τη θεραπεία των απλών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων είναι η αζιθρομυκίνη σε μία δόση εφάπαξ ή η δοξοκυκλίνη δύο φορές τη μέρα για επτά ημέρες. Εναλλακτικό σχήμα αποτελεί η ερυθρομυκίνη από το στόμα τέσσερις φορές την ημέρα ή η οφλοξακίνη από το στόμα για επτά ημέρες.

Οι ασθενείς θα πρέπει να απέχουν από σεξουαλική επαφή για επτά ημέρες από την έναρξη της θεραπείας, ενώ και οι δύο σύντροφοι ταυτόχρονα υποβάλλονται στη θεραπεία για την αποφυγή της επαναμόλυνσης. Σε περίπτωση φλεγμονώδους νόσου της πυέλου, ως αποτέλεσμα της επαναλαμβανόμενης μόλυνσης από χλαμύδια, συστήνεται η οφλοξακίνη ή λεβοφλοξακίνη με ή χωρίς μετρονιδαζόλη από το στόμα μία φορά την ημέρα για δύο εβδομάδες (59, 395).

Κατά τη διάρκεια της κύησης η θεραπεία για λοίμωξη από χλαμύδια διαφέρει. Η δοξοκυκλίνη, η οσφοξακίνη και η λεβοφλοξακίνη αντενδείκνυνται. Ως θεραπεία πρώτης γραμμής χρησιμοποιείται η αζιθρομυκίνη από το στόμα σε μία εφάπαξ δόση ή η αμοξικιλίνη από το στόμα τρεις φορές την ημέρα. Στη θεραπεία προγεννητικής λοίμωξης από χλαμύδια η αμοξικιλίνη φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική και με λιγότερες παρενέργειες από την ερυθρομυκίνη (59).

ΠΡΟΛΗΨΗ

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του CDC, απαραίτητη για την πρόληψη των σεξουαλικών μεταδιδόμενων νοσημάτων είναι η εκπαίδευση και η παροχή συμβουλών σχετικά με την ασφαλή σεξουαλική συμπεριφορά ιδιαίτερα σε άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο. Επίσης, σημαντική είναι η ταυτοποίηση συμπτωματικών και ασυμπτωματικών μολυσμένων ατόμων που είναι πιθανό να μην αναζητήσουν διαγνωστικές και θεραπευτικές υπηρεσίες καθώς και η αποτελεσματική διάγνωση και θεραπεία μολυσμένων ατόμων.

Η πρόληψη από χλαμυδιακή λοίμωξη μπορεί να γίνει σε επίπεδο πρωτοβάθμιας, δευτεροβάθμιας και τριτοβάθμιας εκπαίδευσης. Η

πρωτοβάθμια πρόληψη μπορεί να γίνει μέσω της παροχής συμβουλών για τη ζωή και την υγεία. Το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό θα πρέπει να είναι καταρτισμένο ώστε να παρέχει συμβουλευτική για έναν υγιή τρόπο ζωής ενθαρρύνοντας όσους βρίσκονται σε κίνδυνο να προβούν σε εξετάσεις προσυμπτωματικού ελέγχου. Απαραίτητη, επίσης, κρίνεται η οργάνωση εκπαιδευτικών προγραμμάτων στα σχολεία σχετικά με τη σεξουαλική υγεία. Όσον αφορά στην δευτερογενή πρόληψη, αναφέρεται στην έγκαιρη ανίχνευση ασυμπτωματικής νόσου προκειμένου να αποφευχθούν τα επακόλουθα της μόλυνσης από χλαμύδια. Η τριτογενής πρόληψη της οξείας και χρόνιας χλαμυδικής λοίμωξης έχει αποτύχει διότι τη στιγμή που ο ασθενής εμφανίζει συμπτώματα έχουν δημιουργηθεί σοβαρές επιπλοκές (59).

5.8 ΣΥΦΙΛΗ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της σύφιλης γίνεται με μικροσκόπηση σκοτεινού πεδίου και ορολογικές εξετάσεις. Η εξέταση στο μικροσκόπιο επιτρέπει την εξέταση των σπειροχαιτών από την βλάβη του βλεννογόνου και προσδίδει άμεση διάγνωση. Είναι η πιο συγκεκριμένη τεχνική για τη διάγνωση της σύφιλης όταν υπάρχει ενεργό συφιλιδικό έλκος (chancr). Άλλη μέθοδο αποτελεί η δοκιμή άμεσου φθορισμού αντισώματος (DFA). Οι ορολογικές εξετάσεις κατηγοριοποιούνται σε μη τρεπτονεμικές και τρεπτονεμικές. Οι μη τρεπτονεμικές είναι εξετάσεις διαλογής, οι οποίες ανιχνεύουν αντισώματα καρδιολιπίνης στο αίμα. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες δοκιμές μη τρεπτονεμικού αντιγόνου είναι το Ερευνητικό Εργαστήριο Αφροδισιακής Νόσου (VDRL) και το Rapid Plasma Reagin (RPR). Αυτές μπορεί να εμφανιστούν ψευδώς θετικές σε περίπτωση εγκυμοσύνης, αυτοάνοσων νοσημάτων και λοιμώξεων. Μετά από την ανάπτυξη του πρωτογενούς συφιλιδικού έλκους οι δοκιμές VDRL και RPR είναι θετικές. Οι θετικές μη τρεπτονεμικές δοκιμασίες επιβεβαιώνονται με τρεπτονεμικές δοκιμασίες, που ανιχνεύουν αντισώματα *T. Pallidum* στο αίμα. Ασθενείς με νευρολογικές διαταραχές θα πρέπει να υποβάλλονται σε εγκεφαλονωτιαία εξέταση (CSF). Στα αμερικανικά εργαστήρια που χρησιμοποιούνται τρεπτονεμικές δοκιμασίες ως αρχική εξέταση για τον εντοπισμό των ασθενών εκείνων που βρίσκονται υπό αγωγή ή όχι,

χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο η ανίχνευση της αντίστροφης αλληλουχίας. Ωστόσο, επειδή μέσω της μεθόδου αυτής παρατηρούνται υψηλά ποσοστά ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων είναι αναγκαία μια δεύτερη επιβεβαιωτική δοκιμασία (70, 162, 279).

Ο δεύτερος τύπος διαγνωστικών μεθόδων για τη διάγνωση της σύφιλης είναι οι τρεπτονεμικές δοκιμασίες. Γνωστές είναι οι δοκιμασίες αιμοσυγκόλλησης *Treponema Pallidum* (TRHA), η δοκιμή συγκόλλησης σωματιδίων *Treponema Pallidum* (TRPA) και η δοκιμή απορρόφησης αντισωμάτων φθορισμού *Treponemal* (FTA-ABS), οι οποίες εντοπίζουν άτομα με προηγούμενη θεραπεία για σύφιλη, άτομα που δεν υποβλήθηκαν σε αγωγή ή άτομα με ατελή θεραπεία σύφιλης. Εκτός από αυτές, όμως, υπάρχουν και νέες δοκιμές, οι ανοσοδοκιμασίες Enzyme Immunoassays- EIAs, οι περισσότερες από τις οποίες ανιχνεύουν IgG και IgM αντισώματα. Οι ανοσοδοκιμασίες αυτές δεν χρειάζεται να επαληθευτούν με άλλες. Η *Capita* σύφιλη M, μια ειδική ανοσοδοκιμασία που ανιχνεύει μόνο αντισώματα IgM, χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της συγγενούς και της πρώιμης σύφιλης .

Το CDC και το IUSTI δεν συνιστούν πλέον το FTA για τη διάγνωση της σύφιλης λόγω της χαμηλής της ειδικότητας στο *Treponema Pallidum* (122, 394, 162, 278).

Στην κύηση η σύφιλη διαγιγνώσκεται με παρόμοιο τρόπο με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Οι ορολογικές εξετάσεις, που διακρίνονται σε μη τρεπτονεμικές και τρεπτονεμικές, αποτελούν τον βασικό τρόπο διάγνωσης της σύφιλης. Η τεχνική της RPR διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση διότι αποδεικνύει ότι οι παρεμβάσεις στην προγεννητική φροντίδα μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών από τη σύφιλη (148). Υψηλός τίτλος RPR υποδηλώνει αυξημένο κίνδυνο κάθετης μετάδοσης (183).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία της σύφιλης εξαρτάται από το στάδιο της νόσου. Για την αντιμετώπιση της πρωτογενούς, δευτερογενούς ή πρώιμης λανθάνουσας σύφιλης χορηγείται μία δόση, ενδομυϊκά, πενικιλίνης G βενζαθίνης 2,4 εκατομμυρίων μονάδων. Ως εναλλακτική θεραπεία, σε περιπτώσεις αλλεργίας στην πενικιλίνη ή άρνησης στην παρεντερική θεραπεία, χρησιμοποιείται η

δοξυκυκλίνη, η 100mg από του στόματος 2 φορές την ημέρα για 14 ημέρες ή η κεφτριαξόνη, 1-2gm ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια καθημερινά για 10-14 ημέρες ή η τετρακυκλίνη, 100mg από του στόματος 4 φορές την ημέρα για 14 ημέρες. Η τριτογενής σύφιλη αντιμετωπίζεται με πενικιλλίνη G βενζαθίνη, ενδομυϊκά 2.4 εκατομμύρια μονάδες μία φορά την εβδομάδα για τρεις εβδομάδες. Η νευροσύφιλη -θεραπεύεται με τη χορήγηση υδατικής πενικιλλίνης, ενδοφλεβίως, 18-24 εκατομμύρια μονάδες καθημερινά για 10-14 ημέρες. Είναι πιθανό οι ασθενείς με υψηλό τίτλο δευτερογενούς σύφιλης να αναπτύξουν Jarisch-Herxheimer. Πρόκειται για μια αυτοπεριοριζόμενη αντίδραση που εμφανίζεται 2 έως 24 ώρες μετά τη θεραπεία και προκαλεί μυαλγία, κεφαλαλγία, εξάνθημα και υψηλό πυρετό.

Οι ασθενείς με σύφιλη, μετά τη θεραπεία θα πρέπει να ελεγχθούν σε 3,6,9,12 και 24 μήνες με μη τρεπτονεμικές δοκιμασίες. Η θεραπεία θεωρείται επιτυχημένη όταν παρατηρείται τετραπλάσια μείωση στις εξετάσεις (361, 69).

Σε περίπτωση προσβολής της εγκυμονούσας, η θεραπεία της μητρικής λοίμωξης αποτελεί πρόληψη για τη μετάδοσή της στο έμβρυο αλλά και θεραπεία σε περίπτωση μόλυνσης του εμβρύου. Θεραπεία για την εγκυμονούσα είναι η πενικιλλίνη και χορηγείται κατάλληλα για το στάδιο της σύφιλης. Σε περίπτωση νευροσύφιλης η υδατική κρυσταλλική πενικιλλίνη G αποτελεί το φάρμακο επιλογής. Σε πρωτογενή, δευτερογενή και πρώιμη λανθάνουσα σύφιλη χορηγείται πενικιλλίνη G βενζαθίνη, 2.4 εκατομμύρια μονάδες ενδομυϊκά σε 1 εφάπαξ δόση. Σε καθυστερημένη λανθάνουσα σύφιλη ή άγνωστης διάρκειας χορηγείται πενικιλλίνη G βενζαθίνη, 7.2 εκατομμύρια μονάδες συνολικά, σε 3 δέσεις των 2,4 εκατομμυρίων μονάδων ενδομυϊκά σε διάστημα 1 εβδομάδας. Η εμφάνιση της αντίδρασης Jarisch-Herxheimer κατά το δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού και εμβρυϊκής δυσφορίας. Κατά τη διάρκεια της κύησης οι ορολογικοί τίτλοι θα πρέπει να επαναληφθούν στις 28-32 εβδομάδες, στον τοκετό και έπειτα γυναίκες με υψηλό κίνδυνο επαναμόλυνσης θα πρέπει να ελέγχονται μία φορά το μήνα (394, 340).

ΠΡΟΛΗΨΗ

Η πρόληψη της σύφιλης βασίζεται στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία μολυσμένων ατόμων καθώς και των σεξουαλικών συντρόφων τους. Απαραίτητη είναι η σεξουαλική εκπαίδευση και η προώθηση της χρήσης προφυλακτικού κατά τη σεξουαλική επαφή.

Η σύφιλη κατά τη διάρκεια της κύησης αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας. Η Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρία και το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων προτείνουν να γίνεται προγεννητικός έλεγχος για σύφιλη στην πρώτη προγεννητική επίσκεψη αλλά και στις 32-36 εβδομάδες σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση σύφιλης (15).

Το CDC με τη σειρά του, συστήνει όλες οι γυναίκες να υποβληθούν σε ορολογικές εξετάσεις για σύφιλη κατά την πρώτη προγεννητική επίσκεψη, ενώ σ' εκείνες που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ο έλεγχος θα πρέπει να επαναληφθεί στις στο τρίτο τρίμηνο και κατά τον τοκετό (394, 340, 186). Και οι Ιταλικές κατευθυντήριες γραμμές του Istituto Superiore di Santia για Φυσιολογική Εγκυμοσύνη (2011) υποστηρίζουν ότι οι ορολογικές δοκιμές για σύφιλη θα πρέπει να γίνονται σε όλες τις εγκυμονούσες στο πρώτο και τρίτο τρίμηνο (160). Τέλος, ορισμένοι συστήνουν να γίνεται ένας ακόμη ορολογικός έλεγχος ένα μήνα μετά τον τοκετό για ανίχνευση τυχόν λοιμώξεων στο τέλος της εγκυμοσύνης (192, 198).

5.9 ΙΟΣ ΑΝΕΜΟΒΛΟΓΙΑΣ-ΕΡΠΗΤΑΣ ΖΩΣΤΗΡΑΣ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση του ιού της ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα γίνεται μέσω των συμπτωμάτων. Ωστόσο, η επιβεβαίωση γίνεται μέσω της εξέτασης του υγρού των κυστών ή με τη λήψη αίματος για την απόδειξη οξείας ανοσολογικής αντίδρασης. Η καλύτερη και πιο αξιόπιστη μέθοδος διάγνωσης είναι η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR), σε υλικό από τις κύστες του δέρματος, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για δείγματα βρογχοκυψελιδικής έκλυσης καθώς και εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Χρησιμοποιείται, επίσης, η δοκιμασία φθορισμού αντισωμάτων. Το υγρό των φυσαλίδων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για καλλιέργεια αλλά η απόδοσή της είναι πιο χαμηλή σε σχέση με την PCR. Επιπλέον, μπορούν να γίνουν εξετάσεις αίματος για τον εντοπισμό οξείας λοίμωξης, μέσω της ύπαρξης IgM

αντισωμάτων, ή προηγούμενης λοίμωξης με επακόλουθη ανοσία, μέσω του εντοπισμού των IgG αντισωμάτων. Η διάγνωση του εμβρικού έρπητα μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω υπερηχογραφήματος. Η εμφάνισή του, ωστόσο, είναι δυνατή 5 εβδομάδες μετά την πρωτογενή μητρική λοίμωξη (271, 129; 206, 233).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία για τον ιό της ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα είναι η συμπτωματική ανακούφιση των συμπτωμάτων. Ο κνησμός μπορεί να αντιμετωπιστεί με τοπική λοσιόν καλαμίνης. Το καθημερινό μπάνιο με ζεστό νερό θα εμποδίσει την ανάπτυξη δευτερογενούς βακτηριακής μόλυνσης. Για τον πυρετό μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακεταμινοφένη. Σε περίπτωση προσβολής της εγκυμονούσας από τον ιό, η χορήγηση ειδικής έναντι της ανεμοβλογιάς και του έρπητα ζωστήρα υπεράνοσης γ-σφαιρίνης (VZIG) ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ακυκλοβίρη έχει αποδειχτεί αποτελεσματική. Αντιιικά φάρμακα μπορούν να χορηγηθούν και στις εγκυμονούσες. Το εμβόλιο κατά του ιού της ανεμοβλογιάς δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης, ενώ μπορεί να χορηγηθεί σε θηλάζουσες μητέρες.

Φάρμακα μπορούν, επίσης, να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση του πόνου που σχετίζεται με τον του έρπητα ζωστήρα. Ασθενείς με ήπιο πόνο μπορούν να χρησιμοποιήσουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή ακεταμινοφαίνη. Σε πιο έντονο πόνο χρησιμοποιούνται τα οπιοειδή, όπως η οξυκωδόνη. Αποτελεσματικά είναι και τα επιθέματα λιδοκαΐνης, τα οποία δεν τοποθετούνται στην περιοχή του εξανθήματος αλλά σε άθικτο δέρμα (100, 212).

ΠΡΟΛΗΨΗ

Ένα εξασθενημένο εμβόλιο έρπητα ζωστήρα σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών αποτελεί πρόληψη για τον ιό της ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα και τις επιπλοκές του. Η FDA, ωστόσο, έχει εγκρίνει τη χορήγηση του εμβολίου σε άτομα ηλικίας 50 ετών και άνω (334). Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου είναι 70% σε άτομα ηλικίας 50 – 59 ετών, 64% σε ηλικίες 60-69 ετών και 38% σε άτομα ηλικίας 70 ετών και άνω. Υπάρχει διχογνωμία σχετικά με την

αναγκαιότητα εφαρμογής προγεννητικού ελέγχου της εγκυμονούσας για αντισώματα κατά του ιού VZV. Ωστόσο, πολλοί ερευνητές θεωρούν απαραίτητη την ένταξη της εξέτασης αυτής στον καθιερωμένο προγεννητικό έλεγχο κατά την έναρξη της κύησης με σκοπό να επιβεβαιωθεί προηγούμενη έκθεση της εγκυμονούσας στον ιό. Επίσης, απαραίτητος κρίνεται ο εμβολιασμός σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν έχουν εκτεθεί στον ιό.(158, 269).

5.10 ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Μία πρώτη δοκιμής διαλογή για τη διάγνωση της φυματίωσης αποτελεί η δοκιμασία δέρματος, γνωστή ως δοκιμή Mantoux. Πρόκειται για μέθοδο κατά την οποία γίνεται δοκιμή του δέρματος με PPD (καθορισμένο παράγωγο πρωτεΐνης). Το αποτέλεσμα κρίνεται λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο έκθεσης του ασθενούς. Οι ασθενείς διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με τον κίνδυνο έκθεσης με τρία αντίστοιχα σημεία αποκοπής.

- 1) Χαμηλό ρίσκο: τα άτομα με μικρή πιθανότητα έκθεσης θεωρούνται θετικά εάν υπάρχει σημαντική σκλήρυνση του δέρματος μετά από ενδοδερμική έγχυση PPD. Σε αυτή την κατηγορία η σκλήρυνση είναι 15mm.
- 2) Ενδιάμεσος κίνδυνος: τα άτομα με ενδιάμεση πιθανότητα θεωρούνται θετικά όταν η σκλήρυνση είναι μεγαλύτερη από 10mm.
- 3) Υψηλός κίνδυνος: τα άτομα με μεγάλο κίνδυνο έκθεσης θεωρούνται θετικά όταν η σκλήρυνση είναι μεγαλύτερη από 5mm.

Η δοκιμή Mantoux δηλώνει έκθεση ή λανθάνουσα φυματίωση. Ωστόσο, επειδή η δοκιμή αυτή δεν έχει ειδικότητα απαιτούνται επιπλέον επισκέψεις για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, ενώ απαραίτητη για επιβεβαίωση είναι και η ακτινογραφία θώρακος.

Μια άλλη δοκιμή για τη διάγνωση της φυματίωσης είναι δοκιμασίες απελευθέρωσης ιντερφερόνης (IGRA, προσδιορισμοί Quantiferon). Αυτές προσδιορίζουν το επίπεδο φλεγμονώδους κυτοκίνης και ειδικά της ιντερφερόνης γάμμα. Το πλεονέκτημα της μεθόδου Quantiferon είναι ότι η

δοκιμή αυτή απαιτεί μόνο μία λήψη αίματος, χωρίς να χρειάζονται οι επιπλέον επισκέψεις για την ανάλυση των αποτελεσμάτων, ενώ θα μπορούσαν να διεξαχθούν και επιπλέον έλεγχοι όπως για HIV με την ίδια λήψη αίματος. Μειονέκτημα αποτελεί το κόστος αλλά και η ανάγκη εμπειρίας για την τεχνική αυτή.

Μια θετική δοκιμή διαλογής υποδηλώνει την έκθεση στη φυματίωση ή την ύπαρξη μεγάλης πιθανότητας εμφάνισης ενεργούς φυματίωσης στο μέλλον (140, 250).

Οι επιβεβαιωτικές και διαγνωστικές εξετάσεις περιλαμβάνουν την ακτινογραφία θώρακος, η οποία θα αποκλείσει ή θα επιβεβαιώσει την παρουσία ενεργής νόσου, την γρήγορη κηλίδωση- Ziehl-Neelsen και τις δοκιμές πυρινικής ενίσχυσης και γονιδίων. Οι τελευταίες καθιστούν δυνατή την ταυτοποίηση των βακτηρίων που χρησιμοποιούν μοριακές τεχνικές με βάση το DNA. Παραδείγματα τέτοιων δοκιμών είναι τα Genexpert και DR-MTB. Οι καινούριες αυτές μοριακές τεχνικές επιτρέπουν την ταχύτερη διάγνωση, μέσα σε λίγες ώρες, και με μεγαλύτερη ακρίβεια, ενώ επιτρέπουν και την αναγνώριση της φυματίωσης ανθεκτικής σε πολλά φάρμακα.

Η ενεργός φυματίωση μπορεί, επίσης, να διαγνωσθεί με απομόνωση βακίλλων complex Mycobacterium tuberculosis από σωματικές εκκρίσεις. Σε περίπτωση πνευμονικής φυματίωσης οι εξετάσεις που διενεργούνται είναι η ακτινογραφία θώρακος και η εκτίμηση πτυέλων. Η τελευταία περιλαμβάνει το βακτηριακό επίχρισμα Acid Fast (AFB), τη δοκιμή ενίσχυσης νουκλεϊκού οξέος (NAAT) και τη μυκοβακτηριακή καλλιέργεια. Εάν οι προηγούμενες μέθοδοι αποτύχουν στη λήψη πτυέλων μπορεί να γίνει βρογχοσκόπηση με βρογχοκυψελιδική πλύση με ή χωρίς βιοψία (125, 177, 150, 379, 358). Στην περίπτωση της εξωπνευμονικής φυματίωσης, η βιοψία ιστού του προσβεβλημένου οργάνου μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση (55).

Όσον αφορά στις εγκυμονούσες με συμπτώματα φυματίωσης, πρέπει να γίνεται δερματική δοκιμασία φυματίνης, η οποία έχει αποδειχτεί ότι είναι ασφαλής για την κύηση.

Η μία μέθοδος αποτελείται από ένα όργανο με πολλαπλές βελόνες, οι οποίες βυθίζονται σε απενεργοποιημένα βακτήρια φυματίωσης που ονομάζονται

παλιά φυματίνη (ΟΤ). Με τις βελόνες αυτές τρυπιέται το δέρμα και η αντίδραση προκύπτει σε 48-72 ώρες.

Η δεύτερη μέθοδος είναι η δοκιμή Mantoux, όπως έχει περιγραφεί παραπάνω. Είναι πιθανό να υπάρχουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε άτομα που έχουν εμβολιαστεί με το εμβόλιο BCG, σε άτομα με φυματίωση που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία και σε άτομα με λοίμωξη από άλλα είδη *Mycobacterium*. Μετά τη δοκιμασία δέρματος μπορεί να γίνει ακτινογραφία θώρακος με κοιλιακή ασπίδα μολύβδου.

Επίσης, για τη διάγνωση της φυματίωσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης χρησιμοποιείται η μικροσκοπική εξέταση πτυέλου. Πρέπει να ληφθούν τρία δείγματα πτυέλου για δοκιμασία επιδερμίδας, καλλιέργειας και ευαισθησίας στα φάρμακα. Ακόμη, χρησιμοποιείται η μέθοδος LED (μικροσκόπιο φθορισμού) (400).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από ενεργό φυματίωση απαραίτητος είναι ο συνδυασμός φαρμάκων και περιλαμβάνει την εντατική φάση και τη φάση συνέχισης. Τα φάρμακα πρώτης γραμμής για την ενεργό φυματίωση είναι τα εξής:

- Ισονιαζίδη: χρησιμοποιείται, συνήθως, σε συνδυασμό με βιταμίνη Β6 για την πρόληψη νευροπαθειών.
- Ριφαμυκίνη: η ριφαμυκίνη είναι τοξική για το ήπαρ, για το λόγο αυτό οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται τακτικά σε εξετάσεις για την παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας.
- Αιθαμπουτόλη: είναι πιθανό να προκαλέσει οπτική νευρίτιδα, για το λόγο αυτό θα πρέπει να αποφεύγεται σε παιδιά των οποίων η οπτική οξύτητα δεν μπορεί να προσδιοριστεί.
- Πυραζιναμίδη: οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχουν την ηπατική λειτουργία, να κάνουν ακτινογραφίες θώρακος, τα ουρικά οξέα στον ορό καθώς και καλλιέργειες πτυέλων.

Η εντατική φάση περιλαμβάνει το συνδυασμό και των τεσσάρων αυτών φαρμάκων για 2 μήνες, ενώ στη φάση συνέχισης που ακολουθεί χρησιμοποιείται ο συνδυασμός ισονιαζίδης και ριφαμπίνης για 4 μήνες.

Τα φάρμακα δεύτερης γραμμής αποτελούν:

- Οι ενέσιμες αμινογλυκοζίδες: αμικασίνη, καναμυκίνη και στρεπτομυκίνη
- Ενέσιμα πολυπεπτίδια: καπρεομυκίνη και βιομυκίνη
- Φθοροκινολόνες: οφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη και γκατιφλοξασίνη
- Επιπλέον φάρμακα είναι το αιθιοναμίδιο, το προθειονίδιο, το παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ, η κυκλοσερίνη, η λινεζολίδα, η τεριζοδόνη και η θειοκεταζόνη.

Τα φάρμακα τρίτης γραμμής, που αποτελούν την τελευταία λύση και η αποτελεσματικότητά τους δεν είναι αποδεδειγμένη είναι τα εξής:

- Αμοξικιλίνη / κλαβουλανκό οξύ
- Κλαριθρομυκίνη
- Κλοφαζιμίνη
- Ιμιπενέμη / σιλαστατίνη
- Λινεζολίδα

(191, 236, 337)

Η θεραπεία της φυματίωσης κατά τη διάρκεια της κύησης απαιτεί το συνδυασμό φαρμάκων για τουλάχιστον 6 μήνες. Ο συνδυασμός αυτός αποτελείται υποχρεωτικά από την ισονιαζίδα και τη ριφαμπικίνη, υποστηριζόμενη από την αιθαμπουτόλη και το πυραζιναμίδιο. Τα φάρμακα αυτά θεωρούνται ασφαλή για τη μητέρα και το έμβρυο.

Η ισονιαζίδα θεωρείται ασφαλές φάρμακο για την εγκυμοσύνη ακόμη και στο πρώτο τρίμηνο, παρόλο που είναι ικανό να διαπεράσει τον πλακούντα. Ωστόσο, οι γυναίκες θα πρέπει να παρακολουθούν με εξετάσεις την ηπατική

λειτουργία τους. Συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση πυριδοξίνης σε δόση 50mg ημερησίως σε όλες τις εγκυμονούσες.

Η ριφαμπικίνη θεωρείται ασφαλής, αν και μπορεί να προκαλέσει αιμορραγικές διαταραχές στο νεογνό, ενώ πιθανολογείται η παραμόρφωση των άκρων.

Η αιθαμπουτόλη, που θεωρείται ότι φέρει κάποια ευθύνη για τη νευρίτιδα του αμφιβληστροειδούς στους ενήλικες, δεν έχει αποδειχτεί να παρεμβαίνει στη οφθαλμική ανάπτυξη κατά τη διάρκεια της κύησης.

Το πυραζιναμίδιο δεν προτείνονταν από τους γιατρούς λόγω της έλλειψης επαρκών στοιχείων για την τερατογόνο δράση του.

Η στρεπτομυκίνη έχει αποδειχτεί ότι έχει τερατογόνο δράση σε όλη τη διάρκεια της κύησης. Περιορίζει την ανάπτυξη του εμβρύου, προκαλεί παράλυση των νεύρων και μπορεί να οδηγήσει από ήπια απώλεια ακοής μέχρι και αμφίπλευρη κώφωση (400).

ΠΡΟΛΗΨΗ

Το εμβόλιο BCG αποτελεί πρόληψη για τη φυματίωση. Ωστόσο, αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης. Η βελτίωση της διατροφής και γενικότερα του τρόπου ζωής, ο καλός αερισμός και η αποφυγή του υπερπληθυσμού αποτελούν μέτρα πρόληψης κατά της φυματίωσης. Οι εγκυμονούσες με HIV διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για φυματίωση με περισσότερες επιπλοκές τόσο για τις ίδιες όσο και για τα έμβρυα-νεογνά. Επομένως, η πρωταρχική πρόληψη του HIV αποτελεί πρόληψη για τη φυματίωση κατά τη διάρκεια της κύησης. Ακόμη, η προληπτική θεραπεία με ισονιαζίδη μπορεί να μειώσει τη λοίμωξη σε εγκυμονούσες με HIV (391).

5.11 ΕΡΥΘΡΑ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η κλινική διάγνωση της ερυθράς δεν αποτελεί αξιόπιστη μέθοδος καθώς τα συμπτώματά της μπορεί να είναι ήπια και μη ειδικά κυρίως σε μικρά παιδιά. Επίσης, υπάρχουν πολλές ιογενείς λοιμώξεις που εμφανίζουν παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά. Για το λόγο αυτό η επιβεβαίωσή της μέσω εργαστηριακών εξετάσεων είναι απαραίτητη. Η διάγνωση πρόσφατης

λοίμωξης από ερυθρά μπορεί να γίνει με ορολογικό τεστ για την ανίχνευση IgM και IgG αντισωμάτων κατά του ιού της ερυθράς (193, 367, 92). Για την ανίχνευση των αντισωμάτων αυτών χρησιμοποιούνται, κυρίως, οι ενζυματικοί ανοσοπροσδιορισμοί (ELISA) καθώς είναι πολύ ευαίσθητες, ειδικές, γρήγορες, εύκολες στη χρήση και σχετικά ανέξοδες (102, 310). Τα IgM αντισώματα εμφανίζονται σχεδόν στο 50% των ασθενών την πρώτη ημέρα εμφάνισης του εξανθήματος, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις τα αντισώματα παραμένουν 5 ημέρες μετά την εμφάνιση του εξανθήματος (193). Επομένως, η εξέταση για IgM αντισώματα μπορεί να είναι ψευδώς αρνητική εάν διεξαχθεί νωρίς. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα σπάνια εμφανίζονται σε ασθενείς με λοίμωξη από μεγαλοκυτταροϊό, από παρβοϊό και με ρευματοειδείς ασθένειες. Η χρήση ELISA δέσμησης IgM μπορεί να μειώσει τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα (180, 102). Οι χαμηλοί τίτλοι IgG αντισωμάτων κατά της ερυθράς υποδηλώνουν πρόσφατη πρωτογενή λοίμωξη, ενώ υψηλοί τίτλοι υποδηλώνουν προηγούμενο εμβολιασμό με ερυθρά αιμοσφαίρια μετά από λοίμωξη ή επαναμόλυνση (96, 193, 49).

Ο ιός της ερυθράς μπορεί να απομονωθεί από δείγματα του ρινοφάρυγγα και του λαιμού. Η ιική καλλιέργεια, ωστόσο, δεν είναι απαραίτητη καθώς είναι χρονοβόρα, δαπανηρή και όχι άμεσα διαθέσιμη (10). Για τη διάγνωση και τον προσδιορισμό του γονότυπου μπορεί να γίνει έλεγχος RNA του ιού της ερυθράς μέσω της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR) ή της αλυσιδωτής αντίδρασης ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) (180).

Η εμβρυϊκή διάγνωση της ερυθράς μπορεί να γίνει μέσω της ανίχνευσης του ιικού γονιδιώματος στο αίμα του εμβρύου, στον ομφάλιο λώρο και μέσω της βιοψίας χοριακών λαχνών (406). Επίσης, η διάγνωση της συγγενούς ερυθράς πραγματοποιείται μέσω της ανίχνευσης αντισωμάτων IgM κατά της ερυθράς στο αίμα του ομφαλίου λώρου ή στον ορό του νεογνού που συλλέγεται μέσα στους πρώτους 6 μήνες της ζωής του (90). Επιπλέον, η συγγενής ερυθρά μπορεί να διαγνωσθεί με την επίμονη και αυξημένη συγκέντρωση IgG αντισωμάτων κατά τους πρώτους 7 έως 11 μήνες ζωής του νεογνού. Η ανίχνευση του RNA του ιού στο ρινοφάρυγγα και στα ούρα αποτελεί ένδειξη συγγενούς συνδρόμου ερυθράς (367, 102).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία της περιγεννητικής λοίμωξης της ερυθράς εξαρτάται από την ηλικία κύησης κατά την οποία εμφανίζεται η λοίμωξη. Εάν συμβεί πριν τις 18 εβδομάδες υπάρχουν μεγάλες πιθανότητες για μόλυνση του εμβρύου. Η πιθανή διακοπή της κύησης θα μπορούσε να συζητηθεί ανάλογα με την τοπική νομοθεσία. Απαραίτητη κρίνεται η αξιολόγηση του ιικού RNA στο αμνιακό υγρό και αναλυτική εξέταση υπερηχογραφήματος. Σε περίπτωση λοίμωξης μετά τις 18 εβδομάδες η κύηση μπορεί να συνεχιστεί με συχνή παρακολούθηση υπερήχων και με δοκιμή για RV-IgG αντισωμάτων. Έχει φανεί ότι η ενδομυϊκή ανοσοσφαιρίνη για τη λοίμωξη της μητέρας από ερυθρά μειώνει τον κίνδυνο μόλυνσης του εμβρύου. (406).

Η θεραπεία της μεταγεννητικής λοίμωξης από ερυθρά είναι κατά κύριο λόγο συμπτωματική, ενώ συνιστάται η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων για την αντιμετώπιση αρθραλγίας ή αρθρίτιδας.

Και στα παιδιά με σύνδρομο συγγενούς ερυθράς η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική με σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Τα παιδιά με σύνδρομο συγγενούς ερυθράς μπορεί να εμφανίσουν καθυστερημένες εκδηλώσεις. Για την αποφυγή, λοιπόν, διαταραχών απαραίτητη κρίνεται η μακροχρόνια οφθαλμική, νευροαναπτυξιακή και ακουσολογική παρακολούθηση (310).

ΠΡΟΛΗΨΗ

Σημαντικό ρόλο για την πρόληψη της ερυθράς και ιδιαίτερα του συνδρόμου συγγενούς ερυθράς διαδραματίζει η ανοσοποίηση από την παιδική ηλικία και ο εμβολιασμός των ευπαθών ομάδων. Τα παιδιά θα πρέπει να εμβολιάζονται πρώτη φορά σε ηλικία 12 έως 15 μηνών και στη συνέχεια σε ηλικία 4 έως 6 ετών (180). Μία δόση εμβολίου σε ηλικία ενός έτους έχει αποτελεσματικότητα 95% στην προστασία από λοίμωξη από ερυθρά, ενώ οι δύο δόσεις με κατάλληλα χρονικά διαστήματα διαφορά έχει αποτελεσματικότητα περίπου 100% (193, 102, 349). Οι γυναίκες χωρίς ανοσία στην ερυθρά θα πρέπει να εμβολιαστούν πριν μείνουν έγκυες (349) και μετά τον εμβολιασμό δεν πρέπει να κυοφορήσουν για ένα μήνα. Οι γυναίκες που εμφανίζουν ευαισθησία στην

ερυθρομυελίτιδα πρέπει αμέσως μετά τον τοκετό να εμβολιαστούν για ιλαρά, παρωτίτιδα και ερυθρά (MMR) (310).

Σε γενικές γραμμές τα εμβόλια της ερυθράς είναι ασφαλή, οικονομικά και ανεκτά. Πιθανές παρενέργειες του εμβολίου στις 5 έως 12 ημέρες μετά από αυτό είναι ο πυρετός, το εξάνθημα, παροδική αρθραλγία ή αρθρίτιδα και μια ήπια λεμφαδενοπάθεια (92, 49), ενώ σπάνια μπορεί να εμφανιστεί παρωτίτιδα, εγκεφαλίτιδα, αναφυλαξία, θρομβοκυταροπενική πορφύρα και καταρράκτης (49, 113).

Τέλος, ο θηλασμός δεν αποτελεί αντένδειξη για το εμβόλιο της ερυθράς (180).

5.12 CMV

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η αρχική εξέταση για τη διάγνωση της CMV λοίμωξης σε άτομα που έχουν υποψιαστεί τη μόλυνση είναι οι εργαστηριακές εξετάσεις αίματος. Η ορολογική διάγνωση είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την διάγνωση της λοίμωξης με CMV. Γίνεται έλεγχος για την παρουσία IgG και IgM αντισωμάτων. Η παρουσία IgM αντισωμάτων υποδηλώνει την ύπαρξη πρόσφατης λοίμωξης, ενώ η παρουσία IgG αντισωμάτων υποδεικνύει την ύπαρξη παλαιάς λοίμωξης και παραμένουν δια βίου στον οργανισμό. Σε περίπτωση θετικών IgG και IgM αντισωμάτων θα πρέπει να γίνεται συμπληρωματικός προσδιορισμός IgV και IgM avidity καθώς και ποσοτική PCR πραγματικού χρόνου στο αίμα και στα ούρα με σκοπό τη διάγνωση πρωτοπαθούς λοίμωξης της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης (143, 170, 184).

Σε περίπτωση CMV λοίμωξης του εμβρύου, είναι πιθανή η διάγνωση μέσω υπερήχων καθώς παρατηρούνται κοιλιακή διαστολή, μικροκεφαλία, κοιλιακές επασβεστοποιήσεις και άλλα σημάδια λοίμωξης από CMV (33, 205). Επίσης, η εμβρυική λοίμωξη με CMV μπορεί να διαγνωστεί με ανάλυση PCR ή καλλιέργεια του αμνιακού υγρού, το οποίο έχει ληφθεί με τη μέθοδο της αμνιοπαρακέντησης (205). Ωστόσο, εάν το αμνιακό υγρό ληφθεί πριν από τις 20 εβδομάδες κύησης ή πριν από τις 6 εβδομάδες από την εμφάνιση της

λοίμωξης στη μητέρα, το αποτέλεσμα μπορεί να είναι αρνητικό αλλά να αποδειχτεί η εμβρυϊκή λοίμωξη (106).

Σύμφωνα με μία ανασκόπηση ο συνδυασμός αυξημένου ιικού φορτίου στο αμνιακό υγρό, μη σοβαρών ανωμαλιών κατά την υπερηχογραφική εξέταση, χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων στο και το υψηλό επίπεδο εμβρυϊκού CMV DNAemia έχει συσχετιστεί με συμπτωματική συγγενή νεογνική λοίμωξη με CMV (205).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή που παρουσιάζουν ελάχιστα ή καθόλου συμπτώματα δεν χορηγείται κάποια ειδική θεραπεία εκτός από τη συμπτωματική αντιμετώπιση της λοίμωξης. Αντιική θεραπεία πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή CMV λοίμωξη. Ασθενείς που δεν έχουν μολυνθεί από τον ιό CMV αλλά έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνων από δότες με CMV λοίμωξη θα πρέπει να λάβουν προφυλακτική θεραπεία με βαλγκανικλοβίρη ή γκανσικλοβίρη με συνδυασμό με τακτικές ορολογικές εξετάσεις (255, 245, 31).

Η χορήγηση ειδικής σφαιρίνης CMV HIG σε περίπτωση εμβρυϊκής CMV λοίμωξης έχει αποδειχτεί ότι προλαμβάνει μια νεογνική συμπτωματική λοίμωξη ή μειώνει τα συμπτώματα (261, 382).

Η ενδοφλέβια χορήγηση γκανσικλοβίρης για 6 εβδομάδες έχει αποδειχτεί ότι βελτιώνει τόσο την ψυχοκινητική ανάπτυξη όσο και την ακοή του νεογνού (265). Σύμφωνα με τους Kimberlin et al, η 6μηνη θεραπεία με από του στόματος χορήγηση βαλγκανσικλοβίρης βοήθησε στη βελτίωση της ακοής και της γνωστικής ικανότητας μετά από 12 και 24 μήνες. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας η απέκκριση CMV μειώθηκε σημαντικά, αλλά αυξήθηκε με τη διακοπή της. Παράλληλα με τη φαρμακευτική αγωγή το παιδί για τα 6 πρώτα χρόνια της ζωής του θα πρέπει να παρακολουθεί την γνωστική, ακουστική και κινητική του ανάπτυξη, ενώ η φυσιοθεραπεία μπορεί να βοηθήσει στην ψυχοκινητική του ανάπτυξη (182).

ΠΡΟΛΗΨΗ

Η πρόληψη της συγγενούς CMV λοίμωξης θα μπορούσε να επιτευχθεί σε τρία διαφορετικά στάδια της νόσου. Αρχικά, λαμβάνοντας τα κατάλληλα μέτρα υγιεινής για την πρόληψη της μητρικής CMV λοίμωξης κατά τη διάρκεια της κύησης. Στη συνέχεια, προλαμβάνοντας τη μετάδοση της λοίμωξης από τη μητέρα στο έμβρυο σε περίπτωση ορομετατροπής της μητέρας και τέλος αντιμετωπίζοντας την εμβρυική λοίμωξη.

Οι εγκυμονούσες θα πρέπει να ενημερώνονται για τη λήψη των απαραίτητων μέτρων υγιεινής καθώς και ότι ο κύριος τρόπος μετάδοσης του ιού είναι μέσω των μικρών παιδιών. Επομένως, θα πρέπει να αποφεύγεται η επαφή με το σάλιο και τα ούρα παιδιών (8, 142, 308, 60).

Μετά την ορομετατροπή παρατηρείται προσωρινή έλλειψη μητρικών αντισωμάτων. Στο διάστημα αυτό, που χαρακτηρίζεται κυρίως από παρουσία IgG αντισωμάτων χαμηλής περιεκτικότητας, η χορήγηση παρασκευασμάτων ανοσοσφαιρίνης υψηλής περιεκτικότητας θα μπορούσε να προλάβει τη μετάδοση του ιού από τη μητέρα στο έμβρυο ή να μειώσει το ρυθμό μεταγεννητικών συμπτωμάτων (219). Δεδομένου ότι η χορήγηση ΗΙG έχει στόχο να αποτρέψει τη μετάδοση του ιού έως και τις 20 εβδομάδες, η χορήγησή του μετά το διάστημα αυτό δεν φαίνεται λογική. Σε πρωτοπαθή, ωστόσο, λοίμωξη στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο η χορήγησή ΗΙG μπορεί να έχει ευεργετική δράση (304).

5.13 ΑΠΛΟΣ ΕΡΠΗΣ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της οξείας λοίμωξης του έρπητα των γεννητικών οργάνων HSV γίνεται μέσω ανίχνευσης των ιών με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR) (86). Η PCR θα πρέπει να μπορεί να διακρίνει τον τύπο HSV-1 από τον τύπο HSV-2. Το καλύτερο δείγμα για την εξέταση αυτή είναι το υγρό που υπάρχει στις φυσαλίδες-εξανθήματα. Σε περίπτωση που οι επιπλοκές αφορούν άλλα όργανα μπορεί να ληφθεί δείγμα από το ενδοφθάλμιο, από το αμνιακό υγρό, από τον ορό. Η PCR παρουσιάζει ευαισθησία 98% και ειδικότητα σχεδόν 100%. Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά καθώς και με τη μειωμένη σταθερότητα του ιικού DNA όταν τα δείγματα

αποθηκεύονται σε θερμοκρασίες άνω των 20° C για ορισμένες μέρες, μια αρνητική PCR δεν αποκλείει τη λοίμωξη από τον HSV (204).

Άλλος τρόπος διάγνωσης της οξείας λοίμωξης HSV είναι η καλλιέργεια ιστών, όπου πραγματοποιείται απομόνωση του ιού μέσω της μεθόδου του ανοσοφθορισμού. Η απομόνωση του ιού είναι μια ευαίσθητη μέθοδος καθώς και οι δύο τύποι HSV ιού μπορούν να αναπτυχθούν καλά σε διάφορους κυτταρικούς τύπους. Για το λόγο αυτό η PCR θεωρείται η καλύτερη μέθοδος διάγνωσης του ιού, με την απομόνωση του ιού να αποτελεί εναλλακτική μέθοδο (395). Η ανίχνευση του αντιγόνου HSV μέσω της μεθόδου ανοσοφθορισμού είναι μια συχνά χρησιμοποιούμενη και οικονομική μέθοδος διάγνωσης και παρέχει αποτελέσματα μέσα σε λίγες ώρες (383).

Για την επιβεβαίωση της μόλυνσης από τον HSV ιό χρησιμοποιείται η ανίχνευση ειδικών για τον ιό αντισωμάτων μέσω ορολογικών εξετάσεων. Κατά την ορολογική εξέταση, η παρουσία IgG αντισωμάτων επιβεβαιώνει την ορομετατροπή μετά από πρωτογενή λοίμωξη. Η ανίχνευση IgM αντισωμάτων δεν έχει ιδιαίτερη σημασία για την επιβεβαίωση οξείας λοίμωξης. Είναι πιθανό να υπάρχουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα IgG της αντιδραστικότητας με άλλους ιούς για παράδειγμα με τον ιό της ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα. Η επιβεβαίωση της οξείας λοίμωξης είναι δυνατή μόνο όταν χρησιμοποιούνται ειδικές δοκιμές τύπου HSV IgM με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (210). Ο ορολογικός έλεγχος προτείνεται σε υποτροπιάζοντα γεννητικά συμπτώματα ή άτυπα συμπτώματα χωρίς ιολογική επιβεβαίωση, στα οποία έχει γίνει κλινική διάγνωση του ιού αλλά δεν έχει επιβεβαιωθεί με εργαστηριακές εξετάσεις και σε άτομα των οποίων ο σύντροφος έχει τον ιό του έρπητα των γεννητικών οργάνων (395).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αντιική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει όταν υπάρχουν συμπτώματα του ιού των γεννητικών οργάνων ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων. Τα αντιικά φάρμακα πρώτης γραμμής είναι η ακυκλοβίρη, η βαλακυκλοβίρη και η φαμκυκλοβίρη

Για τις λοιμώξεις του δέρματος και των βλεννογόνων, συμπεριλαμβανομένων και των γεννητικών οργάνων, χρησιμοποιείται το acyclovir, ως φάρμακο πρώτης επιλογής, με χορήγηση από του στόματος. Ενδοφλέβια έγχυση του φαρμάκου συνιστάται σε σοβαρές λοιμώξεις HSV και κυρίως σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια. Η δοσολογία του φαρμάκου εξαρτάται από ανοσολογική επάρκεια, από την κατάσταση της λοίμωξης και από το αν υπάρχει ή όχι κύηση (395, 280, 298, 128). Στις εγκυμονούσες που παρουσιάζουν πρώτο επεισόδιο ή υποτροπή θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία με acyclovir ή valacyclovir. Η χορήγηση της από την 36^η εβδομάδα της κύησης μέχρι τον τοκετό μειώνει τη συχνότητα επανεμφάνισης του ιού κατά τον τοκετό, ταυτοχρόνα μειώνει τον κίνδυνο κάθετης μετάδοσης του ιού από την μητέρα στο έμβryo καθώς και την ανάγκη καισαρικής τομής. Τα νεογνά θα πρέπει, επίσης, να λάβουν ενδοφλέβια αγωγή με acyclovir. Όταν η λοίμωξη εμφανίζεται στο δέρμα, στα μάτια και στους βλεννογόνους, θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία για 14 ημέρες, ενώ σε εκτεταμένες ή λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος η θεραπεία χορηγείται για 21 ημέρες (326).

Το acyclovir δεν έχει εγκριθεί για τη χρήση του κατά τη διάρκεια της κύησης. Ωστόσο, σύμφωνα με κάποιες μελέτες καθώς και με τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων ΗΠΑ η στοματική και τοπική χρήση του acyclovir δεν αυξάνει το ρυθμό συγγενών ανωμαλιών. Έχουν, όμως, αναφερθεί παρενέργειες του κεντρικού νευρικού συστήματος από την ενδοφλέβια χρήση του φαρμάκου καθώς και γαστρεντερικές παρενέργειες από την ενδοφλέβια και από του στόματος χρήση του (277).

Το βαλακυκλοβίρ χορηγείται από το στόμα και μετά την κατάποσή του, μέσω του ηπατικού ενζύμου βανακυκλοβίρη υδρολάση, μετατρέπεται σε acyclovir. Αποτελεί θεραπεία του έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ανοσολογικούς ασθενείς, ενώ μελέτες έχουν δείξει ότι επιτυγχάνει την καταστολή του ιού και προλαμβάνει την υποτροπή του ιού (151).

Το φαμισκλοβίρ θεωρείται ένας ακόμη θεραπευτικός παράγοντας του ιού του έρπητα των γεννητικών οργάνων. Όπως και τα άλλα δύο φάρμακα έτσι και αυτό δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά, εφήβους, ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών και στην κύηση.

Στις παρενέργειές του, σπάνια, συμπεριλαμβάνονται η ναυτία, ο πονοκέφαλος και η σύγχυση (168).

Σε περίπτωση παρατεταμένης χρήσης και αντοχής στο acyclovir και στη φαρμικολοβία ως εναλλακτική θεραπεία χρησιμοποιείται το foscarnet, φωσφοριδικό άλας (383). Παρενέργειες που μπορεί να εμφανίσει είναι η νεφρική δυσλειτουργία και τα έλκη των ουρογεννητικών μεμβρανών. Η εφαρμογή αυτού του φαρμάκου απαιτεί την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Άλλο φάρμακο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις ανθεκτικές στο acyclovir είναι το cidofovir. Το γεγονός, ωστόσο, ότι πρόκειται για ένα φάρμακο νεφροτοξικό και με έλλειψη εμπειρίας στη χρήση του κατά του ιού HSV, μειώνει τη χρήση του στην κλινική πράξη.

Μια νέα κατηγορία φαρμάκων για την αντιμετώπιση του έρπητα των γεννητικών οργάνων αποτελούν οι αναστολείς της ελικάσης, που βρίσκονται υπό δοκιμής. Σε μελέτες που έχουν γίνει σε ζώα και κυτταρικές καλλιέργειες έχει φανεί ότι οι αναστολείς της ελικάσης αναστέλλουν τη σύνθεση του DNA άρα και τον ιικό αναδιπλασιασμό, ενώ είναι αποτελεσματικοί έναντι ανθεκτικών στο acyclovir στελεχών του HSV. Η από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου pritelivir επιτυγχάνει μείωση των κλινικών συμπτωμάτων και απόπτωση του τύπου HSV-2 σε ασθενείς με έρπητα των γεννητικών οργάνων (384, 71).

ΠΡΟΛΗΨΗ

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κάποιο εμβόλιο για την πρόληψη του απλού έρπητα των γεννητικών οργάνων. Για το λόγο αυτό η σωστή συμβουλευτική είναι απαραίτητη για την πρόληψη του ιού. Η χρήση προφυλακτικού κατά τη σεξουαλική επαφή και η αποχή από αυτή σε περίπτωση συμπτωμάτων του έρπητα των γεννητικών οργάνων αποτελούν σημαντικά βήματα για την πρόληψη (354). Ακόμη, η ψυχοθεραπεία σε γυναίκες με υψηλά επίπεδα στρες συμβάλλει στη μείωση της υποτροπής του ιού. Τα μικροβιοκτόνα μη τη μορφή πηκτωμάτων, λοσιόν ή κρέμες μπορεί να βοηθήσουν στην πρόληψη της μετάδοσης του ιού μέσω της σεξουαλικής επαφής. Μία τέτοια ουσία είναι η πηκτή tenofovir. Σύμφωνα με μελέτες η κολπική εφαρμογή της 12 ώρες πριν

τη σεξουαλική επαφή εμποδίζει τη λοίμωξη με τον τύπο HSV-2 σε γυναίκες αρνητικές σ' αυτόν (6). Ένα άλλο μικροβιοκτόνο που εμποδίζει τον αναδιπλασιασμό του HSV με την κολπικά εφαρμογή του είναι το VivaGel (296).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΕΠΙΛΟΓΟΣ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Καταλήγοντας, η κύηση μπορεί να θεωρείται ένα φυσιολογικό γεγονός, ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις εγκυμονεί κινδύνους για την ίδια την έγκυο αλλά και για το έμβρυο-νεογνό.

Ένας από τους κινδύνους αυτούς είναι οι περιγεννητικές λοιμώξεις. Για τις περισσότερες από αυτές υπάρχουν αποτελεσματικές προληπτικές στρατηγικές. Ωστόσο, οι περισσότερες εγκυμονούσες δεν γνωρίζουν τους κινδύνους της λοίμωξης με αποτέλεσμα να μην λαμβάνουν τα κατάλληλα προληπτικά μέτρα. Στο σημείο αυτό καθοριστικός είναι ο ρόλος των μαιευτήρων-γυναικολόγων. Οφείλουν να είναι πλήρως ενημερωμένοι σχετικά με τις λοιμώξεις αυτές, ώστε να παρέχουν στις εγκυμονούσες τις κατάλληλες προληπτικές και προγεννητικές συμβουλές καθώς και να τις παραπέμπουν για τις απαραίτητες εξετάσεις, τους εμβολιασμούς και τις θεραπείες σε περίπτωση προσβολής τους με οποιαδήποτε λοίμωξη.

Ωστόσο, στη σημερινή εποχή της έγκυρης και έγκαιρης πληροφόρησης οι γυναίκες θα πρέπει να ενδιαφέρονται να ενημερώνονται σχετικά με την κύηση και τη φυσιολογική της έκβαση καθώς και για τις πιθανές επιπλοκές της. Μ' αυτόν τον τρόπο θα είναι σε θέση να αντιληφθούν από μόνες τους τυχόν ανεπιθύμητα συμπτώματα και να λάβουν τα κατάλληλα μέτρα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας, 2018. eody.gov.gr/disease/aids/
2. Κανακούδη - Τσακαλίδου Φ., Κατζός Γ., Παπαχρήστου Φ., Δρόσου-Αγακίδου Β. (2014). Βασική Παιδιατρική. University Studio Press, Θεσσαλονίκη
3. Περιφέρεια Κεντρικής Μακεδονίας. Δίκτυο Πρόληψης και Προαγωγής Υγείας. (2012) <http://www.pkm.gov.gr/default.aspx?lang=el-GR&page=831>
4. Τριανταφυλλίδης Γ. Περιγεννητικές λοιμώξεις νεογνού. Επιστημονικά Χρονικά 2017; 22(S1): 169-177)
5. Τσάκος, Η. Οδηγός για νέους γονείς : Εγκυμοσύνη, τοκετός, λοχεία. Κέντρο Γυναικολογίας και Γονιμότητας. 2009
6. Abdool Karim S. S., Abdool Karim Q., Kharsany A. B., et al. Tenofovir gel for the prevention of herpes simplex virus type 2 infection. N Engl J Med. 2015; 373:530–539. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. No. 82 June 2007. Management of herpes in pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2007; 109(6):1489–1498. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Adler SP. Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus. 2015. EBiom 2:1027–1028. doi: [10.1016/j.ebiom.2015.08.004](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.08.004)[CrossRef](#)[Google Scholar](#)
9. Ahmadzia H. K., Heine R. P. Diagnosis and management of group B streptococcus in pregnancy. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. 2014; 41(4):629–647. doi: [10.1016/j.ogc.2014.08.009](https://doi.org/10.1016/j.ogc.2014.08.009). [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Alborino F., Burighel A., Tiller FW., van Helden J., Gabriel C., Raineri A., Catapano R., Stekel H. Multicenter evaluation of a fully automated third-generation anti-HCV antibody screening test with excellent sensitivity and specificity. Med Microbiol Immunol. 2011; 200:77-83. [[PubMed](#)] [[DOI](#)]
11. Al Hammoud R., Murphy JR., Pérez N. Imported Congenital Rubella Syndrome, United States, 2017. Emerging Infect. Dis. 2018 Apr; 24(4):800-801. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
12. Al-Kadri HM., Bamuhair SS., Al Johani SM., Al-Buriki NA., Tamim HM. Maternal and neonatal risk factors for early-onset group B streptococcal disease: a case control study. Int J Womens Health. 2013; 5:729–735. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

13. Allmon A., Deane K., Martin KL. Common Skin Rashes in Children. *Am Fam Physician*. 2015 Aug 01; 92(3):211-6. [[PubMed](#)]
14. American Academy of Family Physicians, 2018
<https://medlineplus.gov/fetalhealthanddevelopment.html>
15. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians Gynecologists. *Guidelines for Perinatal Care*. 6th edition. Elk Grove Village, Ill, USA: American Academy of Pediatrics; 2007. Antepartum care; pp. 87–137. [[Google Scholar](#)]
16. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human breast milk. *Pediatrics*. 2012; 129:e827–41. [Article](#) [Google Scholar](#)
17. American Academy of Pediatrics Hepatitis B L.K. Pickering (Ed.), *Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Disease* (29th edition), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village (IL)(2012), pp. 369-390 [View Record in Scopus](#)[Google Scholar](#)
18. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *When And In Whom To Initiate HCV Therapy*. 2017. Available from www.HCVGuidance.org (accessed date: February 13, 2018). [Google Scholar](#)
19. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C*. 2017. Available from: <https://www.hcvguidelines.org/evaluate/testing-and-linkage> (accessed date: February 13, 2018). [Google Scholar](#)
20. Anderson B., Schulkin J., Ross D.S., Rasmussen S.A., Jones J.L., Cannon MJ. Knowledge and practices of obstetricians and gynecologists regarding cytomegalovirus infection during pregnancy—United States, 2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2008; 57(3):65–68. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Anzivino E., Fioriti D., Mischitelli M., et al. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *Virology Journal*. 2009;6(6, article 40) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Arankalle VA., Gandhi S., Lole KS., Chadha MS., Gupte GM., Lokhande MU. 2011. An outbreak of hepatitis B with high mortality in India: Association with precore, basal core promoter mutants and improperly sterilized syringes. *J Viral Hepat* 18: e20–e28. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Arora DR., Maheshwari M., Arora B. *Rapid Point-of-Care Testing for Detection of HIV and Clinical Monitoring*. 2013. ISRN AIDS, ID: 287269.
24. Australian Government. Australian Institute of Health and Welfare <https://meteor.aihw.gov.au/content/index.phtml/itemId/327314>
25. Avelino MM., Amaral WN., Rodrigues IM., et al. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. *BMC Infect Dis*.

- 2014;14:41 [10.1186/1471-2334-14-33](#) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Bai H., Zhang L., Ma L., Dou X.G., Feng G.H., Zhao G.Z. Relationship of hepatitis B virus infection of placental barrier and hepatitis B virus intra-uterine transmission mechanism. *World J Gastroenterol.* 2007; 13:3625–30. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. [Bailey H.](#), [Zash R.](#), [Rasi V.](#) [Thorne C.](#) HIV treatment in pregnancy. *Lancet HIV.* 2018 Aug; 5(8):e457-e467. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30059-6. Epub 2018 Jun 26.
28. Bakker KM., Martinez-Bakker ME., Helm B., Stevenson TJ. Digital epidemiology reveals global childhood disease seasonality and the effects of immunization. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2016 Jun 14; 113(24):6689-94. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
29. Balasundaram MB., Andavar R., Palaniswamy M., Venkatapathy N. Outbreak of acquired ocular toxoplasmosis involving 248 patients. *Arch Ophthalmol.* 2010; 128:28–32. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Bale JF. Congenital infections. *Neurol Clin N Am* 2002;20:1039-60
31. Bartlett AW., Hall BM., Palasanthiran P., McMullan B., Shand AW., Rawlinson WD. Recognition, treatment, and sequelae of congenital cytomegalovirus in Australia: An observational study. *J. Clin. Virol.* 2018 Nov; 108:121-125. [[PubMed](#)]
32. Benaboud S., Pruvost A., Coffie PA., Ekouévi DK., Urien S., Arrivé E., et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55:1315–1317. doi:10.1128/AAC.00514-10. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Benoist G., Salomon L.J., Jacquemard F., et al. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. 2008. *BJOG* 115:823–829. doi: [10.1111/j.1471-0528.2008.01714.x](#)[CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
34. Benova L., Mohamoud Y., Calvert C. *et al.* Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 59 (6) (2014), pp. 765-773 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
35. Berardi A., Cattelani C., Creti R., Margarit I., Maione D., Ferrari F., et al. Group B streptococcal infections in the newborn infant and the potential value of maternal vaccination. *Expert Rev Anti-Infect Ther.* 2015; 13:1387–99. [Article PubMed CAS](#)
36. Berardi A., Lugli L., Rossi C., et al. Neonatal herpes simplex virus. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2011; 24(supplement 1):88–90. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Berardi A., Rossi C., Guidotti I., et al. Factors associated with intra-partum transmission of group B streptococcus. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33(12):1211–1215. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

38. Berger BE., Navar-Boggan AM., Omer SB. Congenital rubella syndrome and autism spectrum disorder prevented by rubella vaccination--United States, 2001–2010. BMC Public Health. 2011; 11:340. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Bernardini R., et al. Neonatal protection and preterm birth reduction following maternal group B *Streptococcus* vaccination in a mouse model. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016:1–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Bernstein D. I., Bellamy A. R., Hook E. W 3rd. et al. Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women. Clin Infect Dis. 2013;56:344–351. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Berrébi A., Assouline C., Bessières MH., Lathière M., Cassaing S., Minville V., et al. Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis. Am J Obstet Gynecol. 2010; 203(6):552.e1–6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.002. Epub 2010 Jul 15. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Bizjak G., Blondin D., Hammer R., Kozlowski P., Siegmann HJ., Stressig R. Acute infection with parvovirus B19 in early pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009;34(2):234–2 Simms RA, Liebling RE, Patel RR, Denbow ML, bdel-Fattah SA, Soothill PW, et al. Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fetal medicine unit. Fetal Diagn Ther. 2009; 25(4):373–378. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Bleich L., Swenson E. Prevention of neonatal hepatitis B virus transmission J Clin Gastroenterol, 48 (9) (2014), pp. 765-772 [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)
44. Bodaghi B., Touitou V., Fardeau C., Paris L., LeHoang P. Toxoplasmosis: new challenges for an old disease. Eye (Lond) 2012; 26(2):241–4. doi: 10.1038/eye.2011.331. Epub 2012 Jan 6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Bonvicini F., Puccetti C., Salfi N., et al. Gestational and fetal outcomes in B19 maternal infection: a problem of diagnosis J Clin Microbiol, 49 (2011), pp. 3514-3518 [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)
46. Boppana S.B., Ross S.A., Fowler K.B. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. Clin Infect Dis. 2013; 57(Suppl 4):178–81. doi: 10.1093/cid/cit629. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Bortolotti F., Verucchi G., Cammà C., Cabibbo G., Zancan L., Indolfi G., Giacchino R., Marcellini M., Marazzi M.G., Barbera C., et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: From viral clearance to end-stage liver disease. Gastroenterology. 2008; 134:1900–1907. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.082. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Bourgoin E., Callahan S., Séjourné N., Denis A. Image du corps et grossesse : vécu subjectif de 12 femmes selon une approche mixte et exploratoire. Psychol Fr. 2012; 57:205–213. [[Google Scholar](#)]

49. Bouthry E., Picone O., Hamdi G., Grangeot-Keros L., Ayoubi JM., Vauloup-Fellous C. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. *Prenat. Diagn.* 2014 Dec; 34(13):1246-53. [[PubMed](#)]
50. Brew BJ., Garber JY. Neurological consequences of primary HIV infection. *Handb Clin Neurol.* 2018; 152 : 65-74. [[PubMed](#)]
51. Campos-Outcalt D. Hepatitis C: new CDC screening recommendations. *J Fam Pract.* 2012; 61:744-746. [[PubMed](#)]
52. Cape A., Tuomala R. E., Taylor C., Puopolo K. M. Peripartum bacteremia in the era of group B streptococcus prophylaxis. *Obstetrics & Gynecology.* 2013; 121(4):812–818. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182888032. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Capriotti T. HIV / AIDS: Information for Home Healthcare Clinicians. *Home Health Now.* 2018 Nov / Dec 36 (6): 348-355. [[PubMed](#)]
54. Carey I., Harrison PM. Monotherapy versus combination therapy for the treatment of chronic hepatitis B, *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, vol. 18 (pg. 1655-1666)[Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
55. Caws M., Thwaites G., Dunstan S., Hawn TR., Lan NT., Thuong NT., Stepniewska K., Huyen MN., Bang ND., Loc TH., Gagneux S., van Soolingen D., Kremer K., van der Sande M., Small P., Anh PT., Chinh NT., Quy HT., Duyen NT., Tho DQ., Hieu NT., Torok E., Hien TT., Dung NH., Nhu NT., Duy PM., van Vinh Chau N., Farrar J. The influence of host and bacterial genotypes on the development of widespread *Mycobacterium tuberculosis* disease. *PLoS Pathog.* 2008 Mar 28; 4 (3): e1000034. [[Δωρεάν άρθρο του PMC](#)] [[PubMed](#)]
56. Cervino L., Hynicka LM. Direct-acting antivirals to prevent vertical transmission of viral hepatitis C: when is the optimal time to treat? *Ann Pharmacother* 2018; 52:1152-1157. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Centers for Disease Control and Prevention A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II, *MMWR*, 2006, vol. 55 (RR-16) (pg.1-33)
58. Center for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases.* 13th ed, 2015:325–40. [[Google Scholar](#)]
59. Center for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2017. <https://www.cdc.gov/std/stats17/chlamydia.htm>
60. Center for Disease Control and Prevention USA, 2017 <https://www.cdc.gov/features/prenatalinfections/index.html>, (2017).
61. Chang TT., Liaw YF., Wu SS., et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010; 52(3):886–893. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

62. Chen DS. Toward elimination and eradication of hepatitis B, *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, vol. 25 (pg. 19-25) [Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
63. Chen HL., Lee CN., Chang CH., Ni YH., Shyu MK., Chen SM., et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology*. 2015; 62:375–386. doi:10.1002/hep.27837. [PubMed](#) [Google Scholar](#)
64. Chevaliez S., Feld J., Cheng K., et al. Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an all-oral, interferon-free regimen. *Antivir Ther*. 2016 [Epub ahead of print] [PMID: 27115431; d48American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). When And In Whom To Initiate HCV Therapy. 2017. Available from www.HCVGuidance.org (accessed date: February 13, 2018). oi:10.3851/IMP3042] [Crossref](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)
65. Chevaliez S., Pawlotsky JM. How to use virological tools for optimal management of chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2009; 29 Suppl 1:9-14. [PubMed](#) [DOI](#)
66. Chevaliez S., Pawlotsky JM. Virology of hepatitis C virus infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012; 26:381-389. [PubMed](#) [DOI](#)
67. Cimino L., Aldigeri R., Parmeggiani M., Belloni L., Zotti CA., Fontana L., et al. Searching for viral antibodies and genome in intraocular fluids of patients with Fuchs uveitis and non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013; 251(6):1607–1612. [PubMed](#) [Google Scholar](#)
68. Clarke M., et al. Thirty years of child psychology: A selective review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2006, 28
69. Clement M.E., Okeke N.L., Hicks C.B. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA*. 2014 Nov 12; 312(18):1905-17. [PMC free article](#) [PubMed](#)
70. Cohen SE., Klausner JD., Engelman J., Philip S. Syphilis in the modern era: an update for physicians. *Infect. Dis. Clin. North Am*. 2013 Dec; 27(4):705-22. [PubMed](#)
71. Collot M., Rouard C., Brunet C. et al. High conservation of herpes simplex virus UL5/UL52 helicase-primase complex in the era of new antiviral therapies. *Antiviral Res*. 2016; 128:1–6. [PubMed](#) [Google Scholar](#)
72. Connell L.E., Salihu H.M., Salemi J.L., August E.M., Weldeselasse H., Mbah A.K. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes. *Liver Int*. 2011; 31:1163–1170. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02556.x. [PubMed](#) [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
73. Cossey V., Vanhole C., Eerdeken A., Rayyan M., Fieuids S., Schuermans A. Pasteurization of mother's own milk for preterm infants does not reduce the incidence of late-onset sepsis. *Neonatology*. 2013; 103:170–6. [Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

74. Crane J., Mundle W., Boucoiran I., et al. Parvovirus B19 infection in pregnancy. 2014. *J Obstet Gynaecol Can* 36: 1107– 1116. [CrossrefPubMedGoogle Scholar](#)
75. Dammeyer J. Congenital rubella syndrome and delayed manifestations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74:1067-70. [Crossref](#)
76. Dangor Z., Lala SG., Cutland CL., et al. Burden of invasive group B *Streptococcus* disease and early neurological sequelae in South African infants. *PLOS One*. 2015; 10(4):e0123014. [PMC free article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
77. Daskalakis D. HIV Diagnostic Testing Evolving Technology and Diagnostic Strategies. 2011. *Topics in Antiviral Medicine*, 19(1), 18-22.
78. Datta SD., Sternberg M., Johnson RE., et al. Gonorrhea and chlamydia in the United States among persons 14 to 39 years of age, 1999 to 2002. *Ann Intern Med*. 2007; 147:89–96. [PubMed](#) [Google Scholar](#)
79. De Gregorio PR., et al. Preventive effect of *Lactobacillus reuteri* CRL1324 on Group B *Streptococcus* vaginal colonization in an experimental mouse model. *J Appl Microbiol*. 2015; 118(4):1034–47. [PubMed](#) [Google Scholar](#)
80. De Gregorio PR., Juarez Tomas MS., Nader-Macias ME. Immunomodulation of *Lactobacillus reuteri* CRL1324 on Group B *Streptococcus* Vaginal Colonization in a Murine Experimental Model. *Am J Reprod Immunol*. 2016; 75(1):23–35. [PubMed](#) [Google Scholar](#)
81. [De Jong E.P., Vossen A.C., Walther F.J., Lopriore E. How to use neonatal TORCH testing. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2013; 98:93.](#)
82. De Jong E., Walther F., Kroes A., et al. Parvovirus B19 infection in pregnancy: new insights and management *Prenat Diagn*, 31 (5) (2011), pp. 419-425 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
83. De Oliveira Azevedo C.T., do Brasil P.E.A.A., Guida L., Lopes Moreira M.E. Performance of Polymerase Chain Reaction Analysis of the Amniotic Fluid of Pregnant Women for Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016; 11:e0149938. doi: 10.1371/journal.pone.0149938. [PMC free article](#) [PubMed](#) [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
84. De Ruiter A., Taylor GP., Clayden P., Dhar J., Gandhi K., Gilleece Y., Harding K., Hay P., Kennedy J., Low-Beer N., Lyall H., Palfreeman A., O'Shea S., Tookey P., Tosswill J., Welch S., Wilkins E. British HIV Association. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2014 interim review) *HIV Med*. 2014; 15(Suppl 4):1–77. [PubMed](#) [Google Scholar](#)
85. De Santis M., De Luca C., Mappa I., Spagnuolo T., Licameli A., Straface G., et al. Syphilis infection during pregnancy: fetal risks and clinical management. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2012; 2012:430585. doi: 10.1155/2012/430585. [PMC free article](#)[PubMed](#) [CrossRef](#) [Google Scholar](#)

86. Deutsche STI-Gesellschaft S1-Leitlinie STI/STD – Beratung, Diagnostik und Therapie
.2016. Online: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-006l_S1_STI STD-Beratung_2015-07.pdf last access: 22.06.2016
87. Dijkmans A., de Jong E., Dijkmans B., *et al.* Parvovirus B19 in pregnancy: prenatal diagnosis and management of fetal complications *Curr Opin Obstet Gynecol*, 24 (2) (2012), pp. 95-101 [CrossRefView](#) [Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)
88. Di Marco V., Craxi A. Chronic hepatitis B: who to treat and which choice of treatment? *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2009, vol. 7 (pg. 281-291) [Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
89. Dionne-Odom J., Tita A. T. N., Silverman N. S. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016; 214(1):6–14. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.100. [PubMed](#) [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
90. Dobson SR. Congenital rubella syndrome: clinical features and diagnosis. 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/congenital-rubella-syndrome-clinical-features-and-diagnosis/print>. Accessed 15 Dec 2018.
91. Domantay-Apostol GP., Handog EB., Gabriel MTG. Syphilis: the international challenge of the great imitator. *Dermatol Clin*. 2008; 26:191–202. [PubMed](#) [Google Scholar](#)
92. Dontigny L., Arsenault MY., Martel MJ. No. 203—Rubella in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40:e615-21. [Crossref](#)
93. Doroshenko A., Sherrard J., Pollard AJ. Syphilis in pregnancy and the neonatal period. *Int J STD AIDS*. 2006; 4:221–7. [PubMed](#) [Google Scholar](#)
94. Drake A.L., Wagner A., Richardson B., *et al.* Incident HIV during pregnancy and postpartum and risk of mother-to-child HIV transmission: a systematic review and meta-analysis *PLoS Med*, 11 (2) (2014), p. e1001608 [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
95. Dreher AM., Arora N., Fowler KB., Novak Z., Britt W., Boppana SB., *et al.* Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2014; 164:855–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.007. [PMC free article](#) [PubMed](#) [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
96. Drutz JE. Rubella. *Pediatr. Rev*. 2010; 31:129-30. [Crossref](#)
97. Dubey JP. History of the discovery of the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol*. 2009; 39(8):877–82. [PubMed](#) [Google Scholar](#)
98. Dunay I.R., Gajurel K., Dhakal R., Liesenfeld O., Montoya J.G. Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice. *Clin. Microbiol. Rev*. 2018; 31:4. doi: 10.1128/CMR.00057-17. [PMC free article](#) [PubMed](#) [CrossRef](#) [Google Scholar](#)

99. Dunkel Schetter C., Lobel M. Pregnancy and birth: A multilevel analysis of stress and birth weight. In: Revenson TA, Baum A, Singer J, editors. *Handbook of Health Psychology*. 2. London: Psychol. Press; 2012. [[Google Scholar](#)]
100. Dworkin R.H., Barbano R.L., Tyring SK., et al. A randomized, placebo-controlled trial of oxycodone and of gabapentin for acute pain in herpes zoster. *Pain*. 2009; 142:209–217. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Edwards MS., Nizet V., Baker CJ. Group B streptococcal infections, 2016, p 411–456. In Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, Klein JO, Remington JS. (ed), *Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA. [[Google Scholar](#)]
102. Edwards MS. Rubella. 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/rubella>.
103. Elmore S.A., Jones J.L., Conrad P.A., Patton S., Lindsay D.S., Dubey J.P. *Toxoplasma gondii*: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. *Trends Parasitol*. 2010; 26(4):190–6. doi: 10.1016/j.pt.2010.01.009. Epub 2010 Mar 2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Elrazek A., Amer M., El-Hawary B., et al. Prediction of HCV vertical transmission: what factors should be optimized using data mining computational analysis. *Liver Int*. 2017; 37(4):529–533. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
105. Enders G., Daiminger A., Bäder U., Exler S., Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J. Clin Virol*. 2011; 52:244–6. doi: 10.1016/j.jcv.2011.07.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Enders M., Daiminger A., Exler S et al. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 115 cases: a 5 years' single center experience. 2017. *Prenat Diagn* 198:380. doi: [10.1002/pd.5025](https://doi.org/10.1002/pd.5025) [Google Scholar](#)
107. European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B, *J Hepatol*, 2009, vol.50 (pg. 227-242) [Crossref](#) [PubMed](#)
108. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol*. 2012; 57:167–185. doi:10.1016/j.jhep.2012.02.010. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
109. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017; 66: 153– 194. [Crossref](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Scholar](#)
110. Fallahi S., Rostami A., Nourollahpour Shiadeh M., Behniafar H., Paktinat S. An updated literature review on maternal-fetal and reproductive disorders of *Toxoplasma gondii* infection. [J Gynecol](#)

- [Obstet Hum Reprod.](#) 2018 Mar; 47(3):133-140. doi: 10.1016/j.jogoh.2017.12.003. Epub 2017 Dec 8.
111. FDA approves two hepatitis C drugs for pediatric patients. 2017. [cited 2017 Jul 6]. Available from: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm551407.htm>
112. Feld JJ. Extending a Helping Hand: Addressing Hepatitis C in Economic Migrants and Refugees. *Ann Hepatol.* 2018 Jan - Feb; 17(1):8-10. [[PubMed](#)]
113. Ferrini W, Aubert V, Balmer A, Munier FL, Abouzeid H. Anterior uveitis and cataract after rubella vaccination: a case report of a 12-month-old girl. *Pediatrics* 2013; 132:e1035-8. [[Crossref](#)]
114. Ficarra G., Carlos R. Syphilis: the renaissance of an old disease with oral implications. *Head Neck Pathol.* 2009; 3:195–206. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Floreani A. Hepatitis C and pregnancy. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19:6714–6720. doi: 10.3748/wjg.v19.i40.6714. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
116. Floridia M., Ravizza M., Pinnetti C., Tibaldi C., Buccheri A., Anzidei G., Ficon M., Molinari A., Martinelli P., Dalzero S., Tamburrini E. Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Treatment change in pregnancy is a significant risk factor for detectable HIV-1 RNA in plasma at end of pregnancy. *HIV Clin Trials.* 2010; 11:303–311. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
117. Ford N., Calmy A., Mofenson L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2011; 25:2301–2304. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Foulon I., Naessens A., Foulon W., Casteels A., Gordts F. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection in relation to the maternal trimester in which the maternal primary infection occurred. *Pediatrics.* 2008; 122:1123–7. doi: 10.1542/peds.2008-0770. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Fowler M.G., Kourtis A.P., Aizire J., et al. Breastfeeding and transmission of HIV-1: epidemiology and global magnitude *Adv Exp Med Biol*, 743 (2012), pp. 3-25 [[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)]
120. Foxman B., Gillespie B., Manning SD., et al. Incidence and duration of group B Streptococcus by serotype among male and female college students living in a single dormitory. *Am J Epidemiol.* 2006; 163:544–551. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Foxman B., Gillespie BW., Manning SD., Marrs CF. Risk factors for group B streptococcal colonization: potential for different transmission systems by capsular type. *Ann Epidemiol.* 2007; 17:854–862. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

122. French P., Gomberg M., Janier M., et al. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of syphilis. *Int J STD AIDS*. 2009; 20:300–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
123. GALLO M.F., KILBOURNE-BROOK M., COFFEY PS. A review of the effectiveness and acceptability of the female condom for dual protection. *Sex Health* 2012, 9:18-26
124. Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2007; 11:945–63. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
125. Garfein R.S., Liu L., Cuevas-Mota J., Collins K., Muñoz F., Catanzaro DG., Moser K., Higashi J., Al-Samarrai T., Kriner P., Vaishampayan J., Cepeda J., Bulterys MA., Martin NK., ST. Monitoring TB Therapy with Directly Observed Video Therapy in 5 Health Areas, California, U.S.A. *Emerging diseases. Dis*. 2018 Oct. 24 (10): 1806-1815. [[Αρωεάν άρθρο του PMC](#)] [[PubMed](#)]
126. Garg G., Kar P. Management of HCV infection: current issues and future options. *Trop Gastroenterol*. 2009; 30:11-18. [[PubMed](#)]
127. Geenes V., Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J. Gastroenterol*. 2009; 15:2049. doi: 10.3748/wjg.15.2049. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
128. German STI-Society STI-Treatment Pocket GuideOnline:http://dstig.de/images/DSTIG-Flyer/Leitfaden/sti-treatment%2520pocket%2520guide_2014.2015_web.pdf last access: 22.06.2016
129. Gershon A.A., Chen J., Gershon M.D. Use of saliva to identify varicella-zoster virus (VZV) infection of the gut. *Clin Infect Dis*. 2015 <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ320>. This paper identifies VZV infection of the gastrointestinal tract in the absence of rash. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
130. Gershon A.A., Gershon M.D. Pathogenesis and current approaches to control of varicella-zoster virus infections. *Clin Microbiol Rev*. 2013; 26:728–743. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
131. Geneva, Switzerland: World Health Organization; Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. (WHO/HTM/TB/2009.426), 2009, Tech. Rep. [[Google Scholar](#)]
132. Gilden D., Cohrs R.J., Mahalingam R., Nagel MA. Neurological disease produced by varicella zoster virus reactivation without rash. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2010; 342:243–253. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
133. Goldenberg RL., Culhane JF., Iams JD., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008; 371(9606):75–84. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
134. Goodson JL., Masresha B., Dosseh A., Byabamazima C., Nshimirimana D., Cochi S., et al. Rubella epidemiology in Africa in the prevaccine era, 2002–2009. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011; 204(Suppl 1):S215–S225. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

135. Gray GE., McIntyre JA. Effect of HIV on women. *AIDS Reader* 2006; 16:365-8, 373-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
136. Gray RT., Hoare A., McCann PD., Bradley J., Down I., Donovan B., et al. Will changes in gay men's sexual behavior reduce syphilis rates? *Sex Transm Dis.* 2011; 38:1151–8. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318238b85d. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
137. Grosse SD., Ross DS., Dollard SC. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol.* 2008; 41:57–62. doi: 10.1016/j.jcv.2007.09.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
138. [Guerina N.G., MD, PhD](#) et [Marquez L., MD, MPH](#). Congenital toxoplasmosis: Clinical features and diagnosis Oct 20, 2017
139. Guo Y, Liu J, Meng L, Meina H, Du Y. Survey of HBsAg-positive pregnant women and their infants regarding measures to prevent maternal-infantile transmission. 2010. *BMC Infect Dis* 10: 26. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
140. Habib S., Rajdev K., Pervaiz S., Hasan Siddiqui A., Azam M., Chalhoub M. Cavitory Pulmonary Secondary Disease in *Mycobacterium xenopi* Complicated by Respiratory Failure. *Cureus.* 2018 Oct. 29; 10 (10): e3512. [[Δωρεάν άρθρο του PMC](#)] [[PubMed](#)]
141. Haggerty CL., Gottlieb SL., Taylor BD., et al. Risk of sequelae after *Chlamydia trachomatis* genital infection in women. *J Infect Dis.* 2010; 201 (Suppl):S134–55. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
142. Hamilton ST., van Zuylen W., Shand A. et al. Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: a systematic review. 2014. *Rev Med Virol* 24:420–433. doi: [10.1002/rmv.1814](#)[CrossRef](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)
143. Hamprecht K., Bissinger AL., Arellano-Galindo J. et al. Intrafamilial transmission of human cytomegalovirus (HCMV): long-term dynamics of epitope-specific antibody response in context of avidity maturation. 2014. *J Clin Virol* 60:119–126. doi: [10.1016/j.jcv.2014.03.006](#)[CrossRef](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)
144. Hamprecht K., Kagan KO., Goelz R. Hyperimmune globulin to prevent congenital CMV infection. 2014. *N Engl J Med* 370:2543. doi: [10.1056/NEJMc1405377#SA1](#)[CrossRef](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)
145. Han GR., Cao MK., Zhao W., Jiang HX., Wang CM., Bai SF., et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2011; 55:1215–1221. doi:10.1016/j.jhep.2011.02.032. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
146. Han GR., Jiang HX., Zhao W., Ge CY., Xu CL., Pan C. Lamivudine use in the 2nd or 3rd trimester of pregnancy has similar efficacy in preventing vertical transmission (VT) of chronic hepatitis B (CHB) in highly viremic mothers. *Hepatology.* 2011; 54:479A. [[Google Scholar](#)]

147. Haute Autorité de Santé [(accessed on 2 February 2017)]; Available online: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2653655/fr/diagnostic-biologique-de-la-toxoplasmose-acquise-du-sujet-immunocompetent-dont-la-femme-enceinte-la-toxoplasmose-congenitale-diagnostic-pre-et-postnatal-et-la-toxoplasmose-oculaire
148. Hawkes S.J., Gomez GB., Broutet N. Early antenatal care: Does it make a difference to outcome of pregnancy associated with syphilis? A systemic review and meta-analysis. PLOS ONE. 2013; 8(2):1–7. doi:10.1371/journal.pone.0056713. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
149. Health Protection Agency. Pregnancy and Tuberculosis: Guidance for Clinical Doctors. London, United Kingdom: Health Service 2006. [[Google Scholar](#)]
150. Hirsch-Moverman Y, Howard AA, Frederix K, Lebelo L, Hesselning A, Nachman S, Mantell JE, Lekhela T, Maama LB, El-Sadr WM. The PREVENT study evaluating the effectiveness and acceptability of a Community intervention for the prevention of tuberculosis in children in Lesotho: study protocol for a randomized controlled cluster trial. *Tests*. 2017 Nov 21; 18 (1): 552. [[Δωρεάν άρθρο του PMC](#)] [[PubMed](#)]
151. Hollier L.M, Wendel D. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal herpes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1):CD004946. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
152. Hook EW. Syphilis. *Lancet*. 2017 Apr 15; 389(10078):1550-1557. [[PubMed](#)]
153. Hourfar MK., Mayr-Wohlfart U., Themann A., Sireis W., Seifried E., Schrezenmeier H., et al. Recipients potentially infected with parvovirus B19 by red blood cell products. *Transfusion*. 2011;51:129–136. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
154. Huang Q.T., Hang L.L., Zhong M., Gao Y.F., Luo M.L., Yu Y.H. Maternal HCV infection is associated with intrauterine fetal growth disturbance: A meta-analysis of observational studies. *Medicine*. 2016;95 doi: 10.1097/MD.0000000000004777. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
155. Hudson A., Montegudo A., Steele R. Congenital human parvovirus B19 infection with persistent viremia. *Clin Pediatr* (2014), pp. 1-5, [10.1177/0009922814533412](https://doi.org/10.1177/0009922814533412) [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
156. Ibanez G., Blondel B., Prunet C., Kaminski M., Saurel-Cubizolles M-J. Prevalence and characteristics of women reporting poor mental health during pregnancy: findings from the 2010 French National Perinatal Survey. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2015; 63:85–95. doi: 10.1016/j.respe.2015.02.023. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

157. Indolfi G., Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J. Med. Virol.* 2009; 81:836–843. doi: 10.1002/jmv.21437. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
158. Irving G.A., Backonja M.M., Duntzman E, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain Med.* 2011; 12:99–109. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
159. Ishikawa A., Yoto Y., Asakura H., Tsutsumi H. Quantitative analysis of human parvovirus B19 DNA in maternal and fetal serum, and amniotic fluid during an early stage of pregnancy. 2015. *J Med Virol* 87: 683– 685. [Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)
160. Istituto Superiore di Sanità Linee Guida per la gravidanza fisiologica, http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_Gravidanza.pdf, 2011.
161. Jafri SMR., Lok ASF. Antiviral therapy for chronic hepatitis B, *Clin Liver Dis*, 2010, vol. 14 (pg. 425-438) [Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
162. Jakubowicz O., Żaba R., Czarnecka-Operacz M. Serological tests for syphilis performed in the Sexually Transmitted Diseases Diagnostic Laboratory in Poznań in 2005–2009. *Postep Dermatol Alergol.* 2010; 27:275–81. [[Google Scholar](#)]
163. Janier M., Hegyi V., Dupin N., et al. European guideline on the management of syphilis. 2014. *Przegl Dermatol.* 2015; 102:459–75. [[Google Scholar](#)]
164. Javadi S., Menias CO., Karbasian N., Shaaban A., Shah K., Osman A., Jensen OT., Lubner MG., Gaballah AH., Elsayes KM. HIV-related malignancies and mimics: Imaging results and management. *Radiographically.* 2018 Nov-Dec. 38 (7): 2051-2068. [[PubMed](#)]
165. Jones C.A., Raynes-Greenow C., Issacs D. *Clin Infect Dis.* 2014. Population-based surveillance of neonatal HSV infection in Australia (1997-2011) [published online ahead of print May 20, 2014] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
166. Jones JL., Dargelas V., Roberts J., et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. *Clin Infect Dis.* 2009; 49:878–84. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
167. Jones JL., Dubey JP. Waterborne toxoplasmosis - recent developments. *Exp Parasitol.* 2010; 124:10–25. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
168. Kang S.H., Chua-Gochecho A., Einarson A. Safety of antiviral medication for the treatment of herpes during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2011; 57:427–428. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
169. Kao HJ. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers, *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2008, vol. 2 (pg. 553-562) [Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

170. Karacan M., Batukan M., Çebi Z. et al. Screening cytomegalovirus, rubella and toxoplasma infections in pregnant women with unknown pre-pregnancy serological status—PubMed—NCBI. 2014. Arch Gynecol Obstet 290:1115–1120. doi: [10.1007/s00404-014-3340-3](https://doi.org/10.1007/s00404-014-3340-3)[CrossRef](#)[PubMed](#)[Google Scholar](#)
171. Karampatou A., Han X., Kondili L.A., Taliani G., Ciancio A., Morisco F., Critelli R.M., Baraldi E., Bernabucci V., Troshina G., et al. Premature ovarian senescence and a high miscarriage rate impair fertility in women with HCV. J. Hepatol. 2018; 68:33–41. doi: [10.1016/j.jhep.2017.08.019](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.019). [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
172. Karlińska-Jachowska M., Chmielnicki P., Dziańska-Bartkowiak B., et al. Syphilis – issue of the 21st century. Postep Dermatol Alergol. 2007; 24:233–7. [[Google Scholar](#)]
173. Kasabwala K., Wise GJ. Varicella-zoster virus and urologic practice: a case-based review. Can J Urol. 2018 Jun; 25(3):9301-9306. [[PubMed](#)]
174. Kaushik A., Verma S., Kumar P. Congenital rubella syndrome: A brief review of public health perspectives. Indian J Public Health. 2018 Jan-Mar; 62(1):52-54. [[PubMed](#)]
175. Kenneson A., Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol. 2007; 17:253–76. doi: [10.1002/rmv.535](https://doi.org/10.1002/rmv.535). [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
176. Kent ME., Romanelli F. Reexamining syphilis: an update on epidemiology, clinical manifestations, and management. Ann Pharmacother. 2008; 42:22–36. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
177. Kibuule D., Verbeeck R.K., Nunurai R., Mavhunga F., Ene E., Godman B., Rennie TW. Tuberculosis Success Predictors under the DOTS Program in Namibia. Expert Rev. Respir Med. 2018 Nov. 12 (11): 979-987. [[PubMed](#)]
178. Kieffer F., Wallon M. Congenital toxoplasmosis. Handb Clin Neurol. 2013; 112:1099–101. doi: [10.1016/B978-0-444-52910-7.00028-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52910-7.00028-3). [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
179. Kim J., Lee S. Ocular Ischemic Syndrome as the Initial Presenting Feature of Cytomegalovirus Retinitis. Korean J Ophthalmol. 2018 Oct; 32(5):428-429. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
180. Kimberlin DW., Brady MT., Jackson MA., Long SS., editors. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca: American Academy of Pediatrics; 2018: 705-11.
181. Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of the newborn. Semin Perinatol. 2007; 31:19–25. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
182. Kimberlin D.W., Jester PM., Sánchez PJ. et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. 2015 N Engl J Med 372:933–943. doi: [10.1056/NEJMoa1404599](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404599)[CrossRef](#)[PubMed](#)[PubMedCentral](#)[Google Scholar](#)

183. Kingston M., French P., Goh B., Goold P., Higgins S., Sukthankar S., et al. UK National guidelines on management of syphilis 2008. *Int J STD AIDS*. 2008; 19:729–740. doi:10.1258/ijisa.2008.008279. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
184. Kling C., Kabelitz D. Congenital HCMV and assisted reproduction: why not use the chance for primary screening? 2014. *Arch Gynecol Obstet* 291:1205–1211. doi: [10.1007/s00404-014-3583-z](https://doi.org/10.1007/s00404-014-3583-z) [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
185. Knight M., Kurinczuk J.J., Nelson-Piercy C. Tuberculosis in pregnancy in the UK. *BJOG*. 2009; 116(4):584–588. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
186. Kollmann TR., Dobson SRM. Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. Syphilis; pp. 512–543. [[Google Scholar](#)]
187. Kontomanolis EN., Fasoulakis Z. Hydrops Fetalis and THE Parvovirus B-19. *Curr Pediatr Rev*. 2018; 14(4):239-252. [[PubMed](#)]
188. Kourtis A. P., Lee F. K., Abrams E. J., Jamieson D. J., Bulterys M. Mother-to-child transmission of HIV-1: timing and implications for prevention. *The Lancet Infectious Diseases*. 2006; 6(11):726–732. doi: 10.1016/s1473-3099(06)70629-6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
189. Kowdley KV., Wang CC., Welch S., Roberts H., Brosgart CL. Prevalence of chronic hepatitis B among foreign nationals living in the United States by country of origin. *Hepatology*. 2012; 56: 422-433. doi: 10.1002 / hep.24804 .
190. Kriebs JM. Understanding herpes simplex virus: transmission, diagnosis, and considerations in pregnancy management. *J Midwifery Womens Health*. 2008; 53:202–208. doi: 10.1016/j.jmwh.2008.01.010. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
191. Kuwabara K. [Anti-tuberculosis chemotherapy and management of adverse reactions]. *Nippon Rinsho*. 2011 Aug; 69(8):1389-93. [[PubMed](#)]
192. Lago EG., Vaccari A., Fiori RM. Clinical features and follow-up of congenital syphilis. *Sex Transm Dis*. 2013; 40:85–94. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
193. Lambert N., Strebel P., Orenstein W., Icenogle J., Poland GA. Rubella. *Lancet* 2015; 385:2297-307. [[Crossref](#)]
194. Lamont RF., Sobel JD., Carrington D., et al. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG* 2011; 118:1155.
195. Lamont R., Sobel J., Vaisbuch E., et al. Parvovirus B19 infection in human pregnancy *BJOG*, 118 (2) (2011), pp. 175-186 [[CrossRefView](#)] [[Record in Scopus](#)] [[Google Scholar](#)]
196. Lanini S., Easterbrook PJ., Zumla A., Ippolito G. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22(10):833–838. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

197. Lao T.T., Chan B.C., Leung W.C., Ho L.F., Tse K.Y. Maternal hepatitis B infection and gestational diabetes mellitus *J Hepatol*, 47 (2007), pp. 46-50 [Article](#) [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)
198. Lawi JD., Mirambo MM., Magoma M., Mushi MF., Jaka HM., Gumodoka B, Mshana SE. Sero-conversion rate of Syphilis and HIV among pregnant women attending antenatal clinic in Tanzania: a need for re-screening at delivery. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015; 15:3. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
199. Le Doare K., Heath PT. An overview of global GBS epidemiology. *Vaccine*. 2013; 31(Suppl 4):D7–12. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
200. Le Campion A., Larouche A., Fauteux-Daniel S., et al. Pathogenesis of hepatitis C during pregnancy and childhood. *Viruses*. 2012; 4 (12):3531–3550. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
201. Le Doare K., Kampmann B. Breast milk and Group B streptococcal infection: Vector of transmission or vehicle for protection? *Vaccine*. 2014; 32(26):31280–33132. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
202. Lee SR., Kardos KW., Schiff E., Berne CA., Mounzer K., Banks AT., Tatum HA., Friel TJ., Demicco MP., Lee WM. Evaluation of a new, rapid test for detecting HCV infection, suitable for use with blood or oral fluid. *J Virol Methods*. 2011; 172:27-31. [\[PubMed\]](#) [\[DOI\]](#)
203. Lee V., Tobin JM., Foley E. Relationship of cervical ectopy to chlamydia infection in young women. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2006; 32:104–6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
204. LeGoff J., Péré H., Bélec L. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory. *Virol J*. 2014; 11:83. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
205. Leruez-Ville M., Stirnemann J., Sellier Y. et al. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. 2016. *Am J Obstet Gynecol* 215(342):e1–e9. doi: [10.1016/j.ajog.2016.03.052](#) [Google Scholar](#)
206. Leung J., et al. Evaluation of laboratory methods for diagnosis of varicella. *Clin Infect Dis*. 2010; 51:23–32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
207. Levine D., Jani J.C., Castro-Aragon I., Cannie M. How Does Imaging of Congenital Zika Compare with Imaging of Other TORCH Infections? *Radiology*. 2017; 285:744–761. doi: [10.1148/radiol.2017171238](#). [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
208. Liaw YF., Chu CM. Hepatitis B virus infection, *Lancet*, 2009, vol. 373(pg. 582-592) [Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)
209. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment, *Liver Int*, 2009, vol. 29 (pg. S100-S107) [Google Scholar](#) [Crossref](#)

210. Liermann K., Schäfler A., Henke A. et al. Evaluation of commercial HSV IgG and IgM enzyme immunoassays. *J Virol Methods*. 2014; 199:29–34. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
211. Lindsay D.S., Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: the changing paradigm of congenital toxoplasmosis. *Parasitology*. 2011; 138:1829–31. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
212. Lin PL., Fan SZ., Huang CH., et al. Analgesic effect of lidocaine patch 5% in the treatment of acute herpes zoster: a double-blind and vehicle-controlled study. *Reg Anesth Pain Med*. 2008; 33:320–325. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
213. Liu B., Roberts CL., Clarke M., Jorm L., Hunt J., Ward J. Chlamydia and gonorrhoea infections and the risk of adverse obstetric outcomes: a retrospective cohort study. *Sex Transm Infect*. 2013; 89(8):672–678. doi: 10.1136/sextrans-2013-051118. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
214. Lobstein S., Faber R., Tillmann H.L. Prevalence of hepatitis B among pregnant women and its impact on pregnancy and newborn complications at a tertiary hospital in the eastern part of Germany *Digestion*, 83 (2011), pp. 76-82 [CrossRef](#)[Google Scholar](#)
215. Lobel M., Cannella D., Graham J., DeVincent C., Schneider J., Meyer B. Pregnancy-specific stress, prenatal health behaviors, and birth outcomes. *Health Psychology*. 2008; 27(5):604–615. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
216. Lok AS., McMahon BJ. 2009. Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 50: 661–662. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
217. Long F.Q., Wang Q.Q., Jiang J. et al. Acquired secondary syphilis in preschool children by nonsexual close contact. *Sex Transm Dis* 2012; 39:588–590. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
218. Mack CL., Gonzalez-Peralta RP., Gupta N., Leung D., Narkewicz MR., Roberts EA., Rosenthal P., Schwarz KB. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54:838-855. [[PubMed](#)] [[DOI](#)]
219. Maidji E., Nigro G., Tabata T. et al. Antibody treatment promotes compensation for human cytomegalovirus-induced pathogenesis and a hypoxia-like condition in placentas with congenital infection. 2010. *Am J Pathol* 177:1298–1310. doi: 10.2353/ajpath.2010.091210 [CrossRef](#)[PubMed](#)[PubMedCentral](#)[Google Scholar](#)
220. Maldonado YA., Nizet V., Klein JO., et al. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed, Remington JS, Klein JO, Wilson CB, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2011. p.2.
221. Maple PA., Hedman L., Dhanilall P., et al. Identification of past and recent parvovirus B19 infection in immunocompetent individuals by quantitative PCR and enzyme immunoassays: a dual-laboratory study.

2014. *J Clin Microbiol* 52: 947– 956. [CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)
222. Marcellin P., Ziol M., Bedossa P., et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2009; 29(2):242–247. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
223. [Marin M., Güris D., Chaves SS., et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices \(ACIP\). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56:1.](#)
224. Martínez-Quintana E., Castillo-Solórzano C., Torner N., Rodríguez-González F. Congenital rubella syndrome: a matter of concern. *Rev Panam Salud Publica* 2015; 37:179-86.
225. Martinot-Peignoux M., Stern C., Maylin S., et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology.* 2010; 51: 1122– 1126. 00000[Wiley Online LibraryCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)
226. Mashiba T., Joko K., Kurosaki M., Ochi H., Hasebe C., Akahane T., Sohda T., Tsuji K., Mitsuda A., Kimura H., Narita R., Ogawa C., Furuta K., Shigeno M., Okushin H., Ito H., Kusakabe A., Satou T., Kawanami C., Nakata R., Kobashi H., Tamada T., Ide Y., Yagisawa H., Morita A., Matsushita T., Okada K., Izumi N. Real-world efficacy of elbasvir and grazoprevir for hepatitis C virus (genotype 1): A nationwide, multicenter study by the Japanese Red Cross Hospital Liver Study Group. *Hepatol. Res.* 2019 May 11; [[PubMed](#)]
227. Maticic M., Zorman J.V., Gregorcic S., Schatz E., Lazarus JV. Changes to the national strategies, plans and guidelines for the treatment of hepatitis C in people who inject drugs between 2013 and 2016: a cross-sectional survey of 34 European countries. *Harm Reduct J.* 2019 May 09; 16(1):32. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
228. McAuley JB., Jones JL., Singh K. *Manual of Clinical Microbiology.* 11th ed. Washington DC: ASM Press; 2014. *Toxoplasma.* [[Google Scholar](#)]
229. McHutchison JG., Everson GT., Gordon SC., Jacobson IM., Sulkowski M., Kauffman R., McNair L., Alam J., Muir AJ. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2009; 360:1827-1838. [[PubMed](#)] [[DOI](#)]
230. McLean H., Redd S., Abernathy E., et al. Congenital rubella syndrome Chapter 15, 5th ed, 2012:1–7.
231. McLeod R., et al. Management of congenital toxoplasmosis. *Curr. Pediatr. Rep.* 2014; 2:166–194. doi: 10.1007/s40124-014-0055-7. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
232. McLeod R., Kieffer F., Sautter M., Hosten T., Pelloux H. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009; 104(2):320–44. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

233. Mehta SK., et al. Rapid and sensitive detection of varicella zoster virus in saliva of patients with herpes zoster. *J Virol Methods*. 2013; 193:128–130. This paper describes the diagnosis of VZV infection by analysing VZV DNA in saliva. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
234. Melamed N., Whittle W., Kelly EN., et al. 2015. Fetal thrombocytopenia in pregnancies with fetal human parvovirus-B19 infection. *Am J Obstet Gynecol* 212: 793 e791– 798. [CrossrefWeb of Science@Google Scholar](#)
235. Mende M., Sockel K. Parvovirus B19 Infection. *N. Engl. J. Med*. 2018 Dec 13; 379(24):2361. [[PubMed](#)]
236. Metushi I., Uetrecht J., Phillips E. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: then and now. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Jun; 81(6):1030-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
237. Meylan P., Gerber S., Kempf W., Nadal D. Swiss Herpes Management Forum. [Swiss recommendations for the management of varicella-zoster virus infections]. *Rev Med Suisse*. 2007 Sep 19;3(125):2116-22, 2124-9.[[PubMed](#)]
238. Mitchell K., et al. Group B *Streptococcus* colonization and higher maternal IL-1beta concentrations are associated with early term births. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26(1):56–61. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
239. Molenaar-de Backer MW., Russcher A., Kroes AC., Koppelman MH., Lanfermeijer M., Zaaijer HL. Detection of parvovirus B19 DNA in blood: Viruses or DNA remnants? *J. Clin. Virol*. 2016 Nov; 84:19-23. [[PubMed](#)]
240. Monari F., et al. Fetal bacterial infections in antepartum stillbirth: a case series. *Early Hum Dev*. 2013; 89(12):1049–54. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
241. Money D., Steben M. Guidelines for the management of herpes simplex virus in pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2009; 104(2):167–171. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
242. Montoya JG., Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008;47:554–66.[[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
243. Moosavy SH., Dvoodian P., Nazarnezhad MA., Nejatizadeh A., Ephtekhar E., Mahboobi H. Epidemiology, transmission, diagnosis, and outcome of hepatitis C virus infection. *Electron Physician*. 2017; 9: 5646– 5656. [CrossrefPubMedGoogle Scholar](#)
244. Morales-Arreaez D., Alonso-Larruga A., Diaz-Flores F., García Dopico JA., de Vera A., Quintero E., Hernández-Guerra M. Predictive factors for not undergoing RNA testing in patients found to have hepatitis C serology and impact of an automatic alert. *J. Viral Hepat*. 2019 May 11; [[PubMed](#)]
245. Mozaffar M., Shahidi S., Mansourian M., Badri S. Optimal Use of Ganciclovir and Valganciclovir in Transplanted Patients: How Does It

- Relate to the Outcome? J Transplant. 2018; 2018:8414385. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
246. Mukherjee A., Sood S., Bala M., Satpathy G., Mahajan N., Kapil A., et al. The role of a commercial enzyme immuno assay antigen detection system for diagnosis of *C. trachomatis* in genital swab samples. Indian J Med Microbiol. 2011; 29:411–3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
247. Mukhtar N.A., Ness E.M., Jhaveri M., Fix O.K., Hart M., Dale C., Pratt C., Kowdley KV. Epidemiologic features of a large hepatitis C cohort evaluated in a major health system in the western United States. Ann Hepatol. 2019 Mar - Apr; 18(2):360-365. [[PubMed](#)]
248. Munoz-Zanzi CA., Fry P., Lesina B., Hill D. Toxoplasma gondii oocyst-specific antibodies and source of infection. Emerg Infect Dis. 2010; 16:1591–5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
249. Mussi-Pinhata MM., Yamamoto AY., Moura Brito RM., et al. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. Clin Infect Dis 2009; 49: 522–528. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
250. Narasimhan P., Wood J., Macintyre CR., Mathai D. Risk factors for tuberculosis. Pulm Med. 2013 · 2013: 828939. [[Δωρεάν άρθρο του PMC](#)] [[PubMed](#)]
251. National Tuberculosis and Leprosy Control Programme. *Workers Manual*. 4th edition. Nigeria, Abuja: Federal Ministry of Health of Nigeria, Department of Public Health; 2004. [[Google Scholar](#)]
252. Nesheim S., Taylor A., Lampe M.A., et al. A framework for elimination of perinatal transmission of HIV in the United States Pediatrics, 130 (4) (2012), pp. 738-744 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
253. Neu N., Duchon J., Zachariah P. TORCH infections. Clin Perinatol 2015; 42:77.
254. Newman L., Kamb M., Hawkes S., et al. Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. PLoS Med. 2013; 10:e1001396. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
255. Ngai J.J., Chong K.L., Oli Mohamed S. Cytomegalovirus Retinitis in Primary Immune Deficiency Disease. Case Rep Ophthalmol Med. 2018; 2018:8125806. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
256. NG BE., BUTLER L.M., HORVATH T., RUTHERFORD GW. Population-based biomedical sexually transmitted infection control interventions for reducing HIV infection. Cochrane Database Syst Rev 2011, 3:CD001220
257. Nguyen CT., Tran TT. Hepatitis vaccination and prophylaxis, Clin Liver Dis, 2009, vol. 13 (pg. 317-329) [Google Scholar](#) [Crossref](#) [PubMed](#)

258. Nguyen V., Tan PK., Greenup AJ., et al. Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission: extending therapy beyond birth does not protect against post-partum flare. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:1225-1234. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
259. Nhan-Chang CL., Jones TB. Tuberculosis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2010; 53:311–321. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181de8a13. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
260. Nie R., Jin L., Zhang H., Xu B., Chen W., Zhu G. Presence of hepatitis B virus in oocytes and embryos: a risk of hepatitis B virus transmission during in vitro fertilization. *Fertility and Sterility.* 2011; 95(5):1667–1671. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
261. Nigro G., Adler SP., Parruti G., et al. Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy--a case-control study of the outcome in children. *J Infect Dis.* 2012; 205(2):215–27. 10.1093/infdis/jir718 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
262. O'Brien SF., Yi QL., Fan W., Scalia V., Kleinman SH., Vamvakas EC. Current incidence and estimated residual risk of transfusion-transmitted infections in donations made to Canadian Blood Services. *Transfusion.* 2007; 47(2):316–25. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01108.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
263. Ogunjimi B., Van den Bergh J., Meysman P., Heynderickx S., Bergs K., Jansens H., Leuridan E., Vorsters A., Goossens H., Laukens K., Cools N., Van Tendeloo V., Hens N., Van Damme P., Smits E., Beutels P. Multidisciplinary study of the secondary immune response in grandparents re-exposed to chickenpox. *Sci Rep.* 2017 Apr 24; 7(1):1077. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
264. Ogunjimi B., Van Damme P., Beutels P. Herpes Zoster Risk Reduction through Exposure to Chickenpox Patients: A Systematic Multidisciplinary Review. *PLOS ONE.* 2013; 8(6):e66485. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
265. Oliver SE., Cloud GA., Sánchez PJ. et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. 2009. *J Clin Virol* 46(Suppl 4):S22–S26. doi: 10.1016/j.jcv.2009.08.012 [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)] [[Google Scholar](#)]
266. Ortiz L., et al. Effect of two probiotic strains of *Lactobacillus* on in vitro adherence of *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae*, and *Staphylococcus aureus* to vaginal epithelial cells. *Curr Microbiol.* 2014; 68(6):679–84. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
267. Owusu-Edusei K., Chesson H.W., Leichliter J.S., et al. The association between racial disparity in income and reported sexually transmitted infections. *Am J Public Health.* 2013; 103:910–6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

268. Owusu-Ofori AK., Parry CM., Bates I. Transfusion-transmitted syphilis in teaching hospital, Ghana. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17:2080–2. doi: 10.3201/eid1711.110985. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
[[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
269. Oxman M.N., Levin M.J. Shingles Prevention Study Group. Vaccination against Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. *J Infect Dis.* 2008; 197(Suppl 2):S228–S236. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
270. PADIAN NS., McCOY SI., KARIM SS., HASEN N., KIM J., BARTOS M. ET AL. HIV prevention transformed: The new prevention research agenda. *Lancet* 2011, 378:269-278
271. Pahud BA., Glaser C.A., Dekker C,L., Arvin A.M., Schmid DS. Varicella zoster disease of the central nervous system: epidemiological, clinical, and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine. *J Infect Dis.* 2011; 203:316–323. This paper describes meningitis and encephalitis caused by VZV, often without rash. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
272. Palfi Z., Ponyai K., Varkonyi V., et al. Primary syphilis on the finger. *Dermatology.* 2008;217:252–53.[[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
273. Pan CQ., Duan ZP., Bhamidimarri KR., Zou HB., Liang XF., Li J., et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10:452–459. doi:10.1016/j.cgh.2011.10.041. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
274. Pan CQ., Han GR., Jiang HX., Zhao W., Cao MK., Wang CM., et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10:520–526. doi:10.1016/j.cgh.2012.01.019. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
275. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. [Accessed 1 October 2018]. Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL003381.pdf>.
276. Paquet C., Yudin MH. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013; 35(1):78–79. 10.1016/S1701-2163(15)31053-7 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
277. Pasternak B., Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. *JAMA.* 2010; 304:859–866. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
278. Pastuszczak M., Wojas-Pelc A. Current standards for diagnosis and treatment of syphilis: selection of some practical issues, based on the European (IUSTI) and U.S. (CDC) guidelines. *Postep Dermatol Alergol.* 2013; 30:203–10. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

279. Pastuszczyk M., Wojas-Pelc A., Jaworek A. Association of CSF glucose concentration with neurosyphilis diagnosis. *Cent Eur J Med.* 2013; 8:48–51. [[Google Scholar](#)]
280. Patel R., Alderson S., Geretti A. et al. European guideline for the management of genital herpes, 2010. *Int J STD AIDS.* 2011; 22:1–10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
281. Patras KA. et al. *Streptococcus salivarius* K12 Limits Group B *Streptococcus* Vaginal Colonization. *Infect Immun.* 2015; 83(9):3438–44. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
282. Paz-Bailey G., Ramaswamy M., Hawkes SJ., Geretti AM. Herpes simplex virus type 2: epidemiology and management options in developing countries. *Sexually transmitted infections.* 2007; 83 (1): 16-22. [[Δωρεάν άρθρο του PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Μελετητής Google](#)]
283. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus: standard-of-care treatment. *Adv Pharmacol.* 2013; 67:169-215. [[PubMed](#)] [[DOI](#)]
284. Peeling R W., Hook EW. The pathogenesis of syphilis: the Great Mimicker, revisited. *J Pathol.* 2006; 208:224–32. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
285. Pereira L. Congenital Viral Infection: Traversing the Uterine-Placental Interface. *Annu Rev Virol.* 2018 Sep 29; 5(1):273-299. [[PubMed](#)]
286. Perkins HA., Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion.* 2010; 50:2080–99. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02851.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
287. Peyron F., Garweg JG., Wallon M., Descloux E., Rolland M., Barth J. Long-term impact of treated congenital toxoplasmosis on quality of life and visual performance. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30:597–600. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
288. Peyron F., Wallon M., Kieffer F., Garweg J. *Infectious Diseases of the Fetus and the Newborn Infant.* Elsevier; Philadelphia, PA, USA: 2016. [(accessed on 15 February 2018)]. Toxoplasmosis; pp. 949–1042. Available online: <https://books.google.fr/books?id=VuZ1BwAAQBAJ&pg=PR3&dq=remington+and+klein%27s&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKEwj1-4nF1LrZAhWF0RQKHUaMDKIQ6AEIKzAA#v=onepage&q=remington%20and%20klein%27s&f=false>. [[Google Scholar](#)]
289. Pickering L.K. (Ed.), *Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Disease (29th edition)*, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village (IL) (2012), pp. 539-541
290. Pinninti S.G., Kimberlin DW. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *Am J Perinatol.* 2013; 30:113–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

291. Piratvisuth T. Optimal management of HBV infection during pregnancy. *Liver Int.* 2013; 33(Suppl 1):188–194. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
292. Pires CAA., Noronha MAN., Monteiro JCMS., Costa ALCD., Abreu Júnior JMC. Kaposi' s sarcoma in people living with HIV / AIDS: a series of cases at a tertiary referral hospital. *A Dermatol Bracelet.* 2018 Jul-Aug. 93 (4): 524-528. [[Δωρεάν άρθρο του PMC](#)] [[PubMed](#)]
293. Poordad F., McCone J., Bacon BR., Bruno S., Manns MP., Sulkowski MS., Jacobson IM., Reddy KR., Goodman ZD., Boparai N. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011; 364:1195-1206. [[PubMed](#)] [[DOI](#)]
294. Post J.J. Update on hepatitis C and implications for pregnancy. *Obstet. Med.* 2017; 10:157–160. doi: 10.1177/1753495X17708093. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
295. Pourahmad M., Davami MH., Jahromi AR. Evaluation of anti-varicella antibody in young women before their marriage: a sero-epidemiologic study in Iran. *J Clin Virol.* 2010; 48:260–263. doi: 10.1016/j.jcv.2010.04.015. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
296. Price CF., Tyssen D., Sonza S. et al. SPL7013 Gel (VivaGel®) retains potent HIV-1 and HSV-2 inhibitory activity following vaginal administration in humans. *PLoS One.* 2011; 6:e24095. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
297. Price M.J., Ades A., Soldan K. et al. The natural history of *Chlamydia trachomatis* infection in women: a multi-parameter evidence synthesis. *Health Technol Assess* 2016; 20:22. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
298. Public Health Agency of Canada Canadian guidelines on sexually transmitted infections. Section 5 – Management and treatment of specific infections. Genital herpes simplex virus (HSV) infections Online: <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/cgsti-ldcits/section-5-4-eng.php> last access: 11.08.2016
299. Qiu L., Binns CW., Zhao Y., Zhang K., Xie X. Hepatitis B and breastfeeding in Hangzhou, Zhejiang Province, People's Republic of China. 2010. *Breastfeed Med* 5: 109–112. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
300. Rabenau H., Bannert N., Berger A., Donoso Mantke O., Eberle J., Enders M., Grunert HP., Gürtler L., Heim A., Huzly D., Kaiser R., Kron K., Nick S., Kücherer C., Nübling M., Obermeier M., Panning M., Zeichhardt H. Nachweis einer Infektion mit Humanem Immundefizienzvirus (HIV): Serologisches Screening mit nachfolgender Bestätigungsdagnostik durch Antikörper-basierte Testsysteme und/oder durch HIV-Nukleinsäure-Nachweis: Stellungnahme der Gemeinsamen Diagnostikkommission der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten e.V. (DVV e.V.) und der Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV e.V.) *Bundesgesundhbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz.* 2015; 58:877–886. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

301. Rabilloud M., Wallon M., Peyron F. In utero and at birth diagnosis of congenital toxoplasmosis: Use of likelihood ratios for clinical management. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010; 29:421–425. doi: 10.1097/INF.0b013e3181c80493. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
302. Rac M.W., Sheffield J.S. Prevention and management of viral hepatitis in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin.* 2014; 41:573–592. doi: 10.1016/j.ogc.2014.08.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
303. Raguse JD., Camerer C., Bergmann F., Schewe C., Schurmann D. Occupational syphilis following scalpel injury. *Ann Intern Med.* 2012; 156:475–6. doi: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00021. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
304. Rawlinson WD., Boppana SB., Fowler KB., et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17(6):e177–e188. 10.1016/S1473-3099(17)30143-3 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] [[F1000 Recommendation](#)]
305. Rayne F., Debaisieux S., Tu A., Chopard C., Tryoen-Toth P., Beaumelle B. Detecting HIV-1 Tat in Cell Culture Supernatants by ELISA or Western Blot. *Methods Mol. Biol.* 2016; 1354:329-42. [[PubMed](#)]
306. Reddick K.L.B., Jhaveri R., Gandhi M., James A.H., Swamy G.K. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis. *J. Viral Hepat.* 2011; 18 doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01436.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
307. Remington J., Klein J., Wilson C., et al. (Eds.), *Infectious diseases of the fetus and newborn infant (7th edition)*, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2011, pp. 803-806 [[Google Scholar](#)]
308. Revello MG., Tibaldi C., Masuelli G. et al. Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. 2015. *EBIOM* 2:1205–1210. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.08.003 [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
309. Rice M.E., Bannerman M., Marin M., Lopez AS., Lewis M.M., Stamatakis C.E., Regan JJ. Maritime varicella illness and death reporting, U.S., 2010-2015. *Travel Med Infect Dis.* 2018 May - Jun; 23:27-33. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
310. Riley LE. Rubella in pregnancy. 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/rubella-in-pregnancy>.
311. Robbins JR., Zeldovich VB., Poukchanski A., et al. Tissue barriers of the human placenta to infection with *Toxoplasma gondii*. *Infect Immun.* 2011; 80:418–28. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
312. Robert-Gangneux F., Darde ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for Toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25:264–96. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
313. Rocchetti TT., Marconi C., Rall VL., Borges VT., Corrente JE., da Silva MG. Group B streptococci colonization in pregnant women:

- risk factors and evaluation of the vaginal flora. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 283(4):717–21. doi: 10.1007/s00404-010-1439-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
314. Rodrigues IM., Costa TL., Avelar JB., et al. Assessment of laboratory methods used in the diagnosis of congenital toxoplasmosis after maternal treatment with spiramycin in pregnancy. *BMC Infect Dis.* 2014;14:349 10.1186/1471-2334-14-349 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
315. Rodrigues JR., Balistreri W., Haber B., Jonas MM., Mohan P., Molleston JP., et al. Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48:341-347. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
316. Rogo LD., Mokhtari-Azad T., Kabir MH., Rezaei F. Human parvovirus B19: a review. *Acta Virol.* 2014; 58(3):199-213. [[PubMed](#)]
317. Romero R., Dey SK., Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science.* 2014; 345(6198):760–5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
318. Ross DS., Rasmussen SA., Cannon MJ., Anderson B., Kilker K., Tumpey A., et al. Obstetrician/gynecologists' knowledge, attitudes, and practices regarding prevention of infections in pregnancy. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18(8):1187–1193. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
319. Rours IG., Hammerschlag MR., Ott A., De Faber TJ., Verbrugh HA., de Groot R., Verkooyen RP. Chlamydia trachomatis as a cause of neonatal conjunctivitis in Dutch infants. *Pediatrics.* 2008; 121(2):e321–e326. doi: 10.1542/peds.2007-0153. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
320. Saadatnia G., Golkar M. A review on human toxoplasmosis. *Scand J Infect Dis.* 2012; 44(11):805–14. doi: 10.3109/00365548.2012.693197. Epub 2012 Jul 25. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
321. Salemi J.L., Whiteman V.E., August E.M., Chandler K., Mbah A.K., Salihi H.M. Maternal hepatitis B and hepatitis C infection and neonatal neurological outcomes *J Viral Hepat*, 21 (2014), pp. e144-e153 [[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)]
322. Salles NA., Levi JE., Barreto CC., Sampaio LP., Romano CM., Sabino EC., Mendrone AJ. Human immunodeficiency virus transfusion transmission despite nucleic acid testing. *Transfusion.* 2013; 53:2593–2595. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
323. Saludes V., González V., Planas R., Matas L., Ausina V., Martró E. Tools for the diagnosis of hepatitis C virus infection and hepatic fibrosis staging. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:3431-3442. [[PubMed](#)] [[DOI](#)]
324. Santis MD., Luca CD., Mappa I., Spagnuolo T., Licameli A., Straface G., et al. Syphilis infection during pregnancy: Fetal risks and clinical management. *Infect Dis Obstet Gynaecol.* 2012:1–

5. doi:10.1155/2012/430585. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
325. Satake M., Hoshi Y., Taira R., Momose SY., Hino S., Tadokoro K. Symptomatic parvovirus B19 infection caused by blood component transfusion. *Transfusion*. 2011; 51:1887–1895. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
326. Sauerbrei A. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014. Herpes-simplex-Virusinfektionen; pp. 145–157. [[Google Scholar](#)]
327. Sauerbrei A., Schmitt S., Scheper T. et al. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in Thuringia, Germany, 1999 to 2006. *Euro Surveill*. 2011: pii:20005. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
328. Sauerbrei A., Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy – current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 1: Herpes simplex virus infections. *Med Microbiol Immunol*. 2007; 196:89–94. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
329. Scalioni Lde P., Cruz HM., de Paula VS., Miguel JC., Marques VA., Villela-Nogueira CA., Milagres FA., Cruz MS., Bastos FI., Andrade TM. Performance of rapid hepatitis C virus antibody assays among high- and low-risk populations. *J Clin Virol*. 2014; 60:200-205. [[PubMed](#)] [[DOI](#)]
330. Scasso S., Laufer J., Rodriguez G., Alonso JG., Sosa CG. Vaginal group B streptococcus status during intrapartum antibiotic prophylaxis. *Int J Gynecol Obstet*. 2015; 129(1):9–12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
331. Schachter J., Hook WE., Martin DH., Willis W., Fine P., Fuller D., et al. Confirming positive results of Nucleic Acid amplification tests (NAATs) for *Chlamydia trachomatis*: All NAATs are not created equal. *J Clin Microbiol*. 2005; 43:1372–3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
332. Scheel TK., Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med*. 2013; 19:837-849. [[PubMed](#)] [[DOI](#)]
333. Scheper T., Saschenbrecker S., Steinhagen K. et al. The glycoproteins C and G are equivalent target antigens for the determination of herpes simplex virus type 1-specific antibodies. *J Virol Methods*. 2010; 166:42–47. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
334. Schmader KE., Levin MJ., Gnann JW., Jr, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50–59 years. *Clin Infect Dis*. 2012; 54:922–928. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
335. Schmader K. Herpes Zoster. *Clin. Geriatr. Med*. 2016 Aug; 32(3):539-53. [[PubMed](#)]
336. Schrag SJ., Verani JR. Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine. *Vaccine*. 2013 Aug 28; 31 Suppl 4:D20-6. [[PubMed](#)]

337. Scriba T.J., Nemes E. Protection against tuberculosis by mucosal BCG administration. *Nat. Med.* 2019 Feb; 25(2):199-201. [[PubMed](#)]
338. Seale A., Bianchi-Jassir F., Russell N., et al. Estimates of the burden of group b streptococcal disease worldwide for pregnant women, stillbirths and children. *Clinical Infectious Diseases.* 2017; 65(supplement 2):S200–S219. doi: 10.1136/archdischild-2018-rcpch.284. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
339. Seale AC., Koech AC., Sheppard AE. et al. Maternal colonization with *Streptococcus agalactiae* and associated stillbirth and neonatal disease in coastal Kenya. *Nat Microbiol.* 2016; 1(7):16067. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
340. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2015: Syphilis. [Sep; 2015]; Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6403.pdf> MMWR. 2015 64:34–61. [[Google Scholar](#)]
341. Shafii T., Radolf J.D., Sanchez P.J., Schulz K.F., Murphy F.K. Congenital syphilis. In: Holmes K.K, Sparling P.F, Stamm W.E, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, et al., editors. Sexually transmitted diseases. 4. New York: McGraw Hill; 2008. pp. 1578–612. [[Google Scholar](#)]
342. Shah D., Saxena S., Randhawa VS., Nangia S., Dutta R. Prospective analysis of risk factors associated with group B streptococcal colonisation in neonates born at a tertiary care centre in India. *Paediatric Int Child Health.* 2014; 34(3):184–188. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
343. Shaheen A.A., Myers R.P. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study *Liver Int,* 30 (2010), pp. 275-283 [[CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)]
344. Shaheen M.A., Idrees M. Evidence-based consensus on the diagnosis, prevention and management of hepatitis C virus disease. *World J. Hepatol.* 2015; 7:616–627. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.616. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
345. Shet A. 2011. Congenital and perinatal infections: throwing new light with an old TORCH. *Indian J Pediatr* 78: 88– 95. [[CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)]
346. Shivkumar S., Peeling R., Jafari Y., Joseph L., Pant Pai N. Accuracy of rapid and point-of-care screening tests for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012; 157:558-566. [[PubMed](#)] [[DOI](#)]
347. Shi Z., Yang Y., Wang H., Ma L., Schreiber A., et al. Breastfeeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: a meta-analysis and systematic review. 2011. *Arch Pediatr Adolesc Med* 165: 837–846. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
-

348. Shrim A., Koren G., Yudin M.H., Farine D. No. 274-Management of Varicella Infection (Chickenpox) in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018 Aug; 40(8):e652-e657. [[PubMed](#)]
349. Shukla S., Maraqa NF. Congenital rubella. *StatPearls.* 2019 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507879/>.
350. Silva J., Cerqueira F., Medeiros R. Chlamydia trachomatis infection: implications for HPV status and cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289(4):715–723. doi: 10.1007/s00404-013-3122-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
351. Simms RA., Liebling RE., Patel RR., Denbow ML., bdel-Fattah SA., Soothill PW. et al. Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fetal medicine unit. *Fetal Diagn Ther.* 2009; 25(4):373–378. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
352. Simoncini GM., Koren DE. Hepatitis C Update and Expanding the Role of Primary Care. *J Am Board Fam Med.* 2019 May-Jun; 32(3):428-430. [[PubMed](#)]
353. Sinha S., Kumar M. Pregnancy and chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res.* 2010; 40:31–48. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
354. Stanaway J D., Wald A., Martin E T. et al. Case-crossover analysis of condom use and herpes simplex virus type 2 acquisition. *Sex Transm Dis.* 2012; 39:388–393. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
355. Stoll BJ. et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics.* 2011; 127(5):817–26. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
356. Suzuki J., Goto H., Komase K., Abo H., Fujii K., Otsuki N. et al. Rubella virus as a possible etiological agent of Fuchs heterochromic iridocyclitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010; 248(10):1487–1491. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
357. Swain M.G., Lai M.Y., Shiffman M.L., et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology.* 2010; 139: 1593–1601. [[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)]
358. Tang Z.Q., Jiang R.H., Xu H.B. Effectiveness of medication care on treatment outcomes for patients with early pulmonary tuberculosis in China. *J Clin Pharm Ther.* 2018 Dec. 43 (6): 888-894. [[PubMed](#)]
359. Terrault NA., Bzowej NH., Chang KM., Hwang JP., Jonas MM., Murad MH., et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016; 63:261–283. doi:10.1002/hep.28156. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
360. The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018 <https://www.acog.org/Patients/FAQs/How-Your-Fetus-Grows-During-Pregnancy#thirtyseven>
-

361. Tipple C., Taylor GP. Syphilis testing, typing, and treatment follow-up: a new era for an old disease. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2015 Feb; 28(1):53-60. [[PubMed](#)]
362. Tong Leung VK., Lao TT., Suen SS., Chan OK., Singh Sahota D. et al. Breastfeeding initiation: is this influenced by maternal hepatitis B infection? *J. Matern Fetal Neonatal.* 2012. *Med* 25: 2390–2394. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
363. Toshikuni N., Arisawa T., Tsutsumi M. Hepatitis C-related liver cirrhosis - strategies for the prevention of hepatic decompensation, hepatocarcinogenesis, and mortality. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:2876-2887. [[PubMed](#)] [[DOI](#)]
364. Tovo P.-A., Calitri C., Scolfaro C., Gabiano C., Garazzino S. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22:1382–1392. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1382. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
365. Tran T. Hepatitis B: treatment to prevent perinatal transmission *Clin Obstet Gynecol*, 55 (2) (2012), pp. 541-549 [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)
366. Tubiana R., Le Chenadec J., Rouzioux C., Mandelbrot L., Hamrene K., Dollfus C., Faye A., Delaugerre C., Blanche S., Warszawski J. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1) *Clin Infect Dis.* 2010;50:585–596. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
367. Tyor W., Harrison T. Mumps and rubella. *Handb Clin Neurol* 2014; 123:591-600. [Crossref](#)
368. U.S. Department of Health and Human Services, 2019 <https://www.womenshealth.gov/pregnancy/youre-pregnant-now-what/stages-pregnancy>
369. US Food and Drug Administration. Pregnancy and lactation labeling (drugs) final rule. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>. Accessed July 12, 2017. [Google Scholar](#)
370. US National Library of Medicine. Drug label information: Daklinza–daclatasvir tablet. US National Library of Medicine DailyMed. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=9803a6ff-8a3e-4c64-b3d0-7825c7123bf2>. Accessed July 12, 2017. [Google Scholar](#)
371. US National Library of Medicine. Drug label information: Eplusa–velpatasvir and sofosbuvir tablet, film coated. US National Library of Medicine DailyMed. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7f30631a-ee3b-4cfe-866b-964df3f0a44f>. Accessed July 12, 2017. [Google Scholar](#)

372. US National Library of Medicine. Drug label information: Harvoni–ledipasvir and sofosbuvir tablet, film coated. US National Library of Medicine DailyMed. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f4ec77e4-bae8-4db0-b3d5-bde09c5fa075>. Accessed July 12, 2017. [Google Scholar](#)
373. US National Library of Medicine. Drug label information: Olysio–simeprevir capsule. US National Library of Medicine DailyMed. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=1816fd68-0ed7-4a37-84bb-e298c5ab6e28>. Accessed July 12, 2017. [Google Scholar](#)
374. US National Library of Medicine. Drug label information: Ribasphere–ribavirin tablet. US National Library of Medicine DailyMed. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=cf7cf753-b35a-4f04-8dbe-f2cf8e229eec>. Accessed July 12, 2016. [Google Scholar](#)
375. US National Library of Medicine. Drug label information: Sovaldi–sofosbuvir tablet, film coated. US National Library of Medicine DailyMed. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=80beab2c-396e-4a37-a4dc-40fdb62859cf>. Accessed July 12, 2017. [Google Scholar](#)
376. US National Library of Medicine. Drug label information: Technivie–ombitasvir and paritaprevir and ritonavir. US National Library of Medicine DailyMed. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=85130606-e6a4-cf08-4bac-a460a30b0984>. Accessed July 12, 2017. [Google Scholar](#)
377. US National Library of Medicine. Drug label information: Viekira XR–dasabuvir and ombitasvir and paritaprevir and ritonavir. US National Library of Medicine DailyMed. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=2e9dc175-80cb-b598-d035-4c3d5134c096>. Accessed July 12, 2017. [Google Scholar](#)
378. US National Library of Medicine. Drug label information: Zepatier–elbasvir and grazoprevir tablet, film coated. US National Library of Medicine DailyMed. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=164dc02a-9180-426a-b8b5-04ab39d2bbd4>. Accessed July 12, 2017. [Google Scholar](#)
379. Van Rensburg AJ., Engelbrecht M., Kigozi G., Van Rensburg D. Knowledge of tuberculosis prevention, attitudes and practices of primary care nurses. *Int J Nurs Pract.* 2018 Dec. 24 (6): e12681. [[PubMed](#)]
-

380. Verani JR., McGee L., Schrag SJ., Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010 Nov 19; 59(RR-10):1-36. [[PubMed](#)]
381. Vergnano S., Heath PT. 2013. Fetal and neonatal infections. *Medicine* 41: 723– 729. [[Crossref](#)][[Google Scholar](#)]
382. Visentin S., Manara R., Milanese L., et al. Early primary cytomegalovirus infection in pregnancy: maternal hyperimmunoglobulin therapy improves outcomes among infants at 1 year of age. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(4):497–503. 10.1093/cid/cis423 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
383. Wagenlehner F.M., Brockmeyer N.H., Discher T. et al. The presentation, diagnosis and treatment of sexually transmitted infections. *Dtsch Arztebl Int.* 2016; 113:11–23. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
384. Wald A., Corey L., Timmler B. et al. Helicase-primase inhibitor pritelivir for HSV-2 infection. *N Engl J Med.* 2014; 370:201–210. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
385. Wallon M., Franck J., Thulliez P., Huissoud C., Peyron F., Garcia-Meric P., Kieffer F. Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Obstet. Gynecol.* 2010; 115:727–733. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181d57b09. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
386. Wang C., Zhang X., Bialek S., et al. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e11–13. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
387. Weisblum Y., Panet A., Zakay-Rones Z., Haimov-Kochman R., Goldman-Wohl D., Ariel I., Falk H., Natanson-Yaron S., Goldberg MD., Gilad R., et al. Modeling of human cytomegalovirus maternal-fetal transmission in a novel decidual organ culture. *J Virol.* 2011;85:13204–13213. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
388. Wendon J., Cordoba J., Dhawan A., et al. EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017; 66(5):1047–1081. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
389. Whittaker G., Herrera JL. Hepatitis B in Pregnancy. *South Med J.* 2014; 107:195–200. doi:10.1097/SMJ.0000000000000077. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
390. WHO. Guideline for intensifying the incidence of tuberculosis and preventive treatment for isoniazid for people living with HIV. Geneva, Switzerland: WHO. 2011. [[Μελετητής Google](#)]
391. WHO/UNICEF WITH THE INTERAGENCY TASK TEAM ON PREVENTION OF HIV INFECTION IN PREGNANT WOMEN, MOTHERS AND THEIR CHILDREN. Guidance on global scale-up of the prevention of mother-to-child-transmission of HIV: Towards universal access for women, infants and young children and eliminating

- HIV and AIDS among children. 2007. Available at:
http://www.unicef.org/aids/files/PMTCT_en_WEB_Nov_26.pdf
392. Wiesenfeld HC., Hillier SL., Meyn LA., et al. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol.* 2012; 120:37–43. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 393. Wijarnpreecha K., Thongprayoon C., Sanguankeo A., Upala S., Ungprasert P., Cheungpasitporn W. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 41 (2017), pp. 39-45
[Article](#)[Download PDF](#)[View Record in Scopus](#)[Google Scholar](#)
 394. Workowski KA., Berman S. Sexually transmitted diseases guidelines, 2010. *MMWR.* 2010; 59:1–116. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 395. Workowski KA., Bolan GA., Centers for Disease Control and Prevention Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015; 64(RR-03):1–137. Available at: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf>. [Accessed: 16.07.2016] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 396. World Health Organization Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection. [(accessed on 20 February 2018)];2014 2017 Apr; Available online:http://apps.who.int/revproxy.brown.edu/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1.
 397. World Health Organisation Hepatitis B vaccines: WHO position paper, *Wkly Epidemiol Rec*, 2009, vol. 84 (pg. 405-419) [PubMed](#)
 398. World Health Organization. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infection including human immunodeficiency virus. Geneva, Switzerland, 2013. Available:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85343/1/9789241505840_eng.pdf?ua=1
 399. World Health Organisation. Neonatal and Perinatal mortality: Country, regional and global estimates. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 2006. <https://www.annalsofglobalhealth.org/articles/10.5334/aogh.2348/>
 400. World Health Organisation. Tuberculosis global fact www.who.int/tb/data, Nov. 2010.
 401. World health Organization: Women and tuberculosis. []. Accessed 2 September 2014., http://www.who.int/tb/challenges/gender/women_and_tb/en/
 402. Xu WM., Cui YT., Wang L., et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Viral Hepatitis.* 2009; 16(2):94–103. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 403. Xu HF., Zhou HZ., Jiang LX., Zhang N., Zhang X., Guan XR. Trends in HIV infection in the First Affiliated Hospital of Harbin,

- China. BMC Infect. Dis. 2014 Nov 25; 14:605. [[PMC free article](#)]
[[PubMed](#)]
404. Yamada H., Nishikawa A., Yamamoto T., Mizue Y., Yamada T., Morizane M., et al. Prospective study of congenital toxoplasmosis screening with use of IgG avidity and multiplex nested PCR methods. J Clin Microbiol. 2011; 49(7):2552–6. doi: 10.1128/JCM.02092-10. Epub 2011 May 4. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
405. Yattoo GN. Treatment of chronic hepatitis C with ledipasvir/sofosbuvir combination during pregnancy [Abstract]. Hepatol Int 2018; 12(Suppl. 2):S292-S293. [[Google Scholar](#)]
406. Yazigi A., De Pecoulas AE., Vauloup-Fellous C., Grangeot-Keros L., Ayoubi JM., Picone O. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital rubella syndrome: a review of literature. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2017 Feb; 30(3):274-278. [[PubMed](#)]
407. Yeung C.-Y., Lee H.-C., Chan W.-T., Jiang C.-B., Chang S.-W., Chuang C.-K. Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives. World J. Hepatol. 2014; 6:643–651. doi: 10.4254/wjh.v6.i9.643. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
408. Zheng Q.Y., Huynh K.T., van Zuylen W.J., Craig M.E., Rawlinson WD. Cytomegalovirus infection in day care centres: A systematic review and meta-analysis of prevalence of infection in children. Rev. Med. Virol. 2019 Jan; 29(1):e2011. [[PubMed](#)]
409. Zheng Y., Lu Y., Ye Q., Xia Y., Zhou Y., Yao Q., Wei S. Should chronic hepatitis B mothers breastfeed? A meta analysis. 2011. BMC Public Health 11: 502. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
410. Zimmermann P., Gwee A., Curtis N. The controversial role of breast milk in GBS late-onset disease. J Inf Secur. 2017; 74:S34–40. [[Google Scholar](#)]
411. https://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/maternal/maternal_perinatal/en/
412. <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/perinatalxmtn.htm>
413. https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Fetal_Development#Introduction
414. <http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocate/s/ucm255413.htm>
415. <http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocate/s/ucm256328.htm>
416. <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guides>
-