

DIJAGNOSTIKA I PRAĆENJE INTRAUTERINIH INFEKCIJA

VIDA ČULIĆ*

Perinatalna oštećenja nastala infekcijama javljaju se od 0,5-2,5% u općoj populaciji, skraćenica TORCH (toksoplazma, rubeola, citomegalovirus i herpes) je svima poznata, a drugi uzročnici koji se često javljaju s konatalnim manifestacijama su: Sifilis, EBV, Parvo B19, HHV6, HPV, Coxsackiae, Influenca, RSV, Rota, Listerija, Varicela zoster, Hepatitis, Morbili, HIV, te ascendentne bakterijske infekcije trudnice. Svi ti uzročnici mogu izazvati prvo nerazvijanje ploda u ranoj fazi tj. pobačaj, zatim rezultirati mrtvorodenim djetetom ili nekom prirođenom (kongenitalnom) anomalijom organa, a novorođenče se tada najčešće manifestira s kliničkom slikom multimalformacijskog sindroma. Prikazati ćemo postupke pri praćenju djece i osoba s nekim intrauterinim infekcijama.

Deskriptori: GENETIKA, KONGENITALNE INFEKCIJE, STD (SEKSUALNO PRENOSIVE BOLESTI), POBAČAJ, MALFORMACIJE

UVOD

Teratogeni uključuju svaku fizičku ili kemijsku tvar, mikroorganizam, višak ili manjak nekog elementa koji su tijekom embrionalnog ili fetalnog života u stanju izazvati abnormalnost oblika ili funkcije kod čovjeka. Oko 2-4% novorođenčadi nosi velike abnormalnosti od kojih barem 50% zahtjeva kirurški zahvat, a čak 10% djece će tek u kasnijem životu ispoljiti abnormalnosti nezamijećene pri porodu. Čak 65% anomalija nepoznatog je nastanka. Od preostalih se kod 25% slučajeva nađu nasljedni uzroci. Kod ostalih uzrok su promjene nastale uslijed vanjskih čimbenika: lijekova, virusnih infekcija, bakterijskih infekcija ploda, bolesti trudnice i svježih mutacija.

Teratogeni djeluju tako da nastaje: 1. smrt stanice, 2. izmijenjen rast tkiva (hiperplazija, hipoplazija, asinhroni rast), 3. djeluje na staničnu diferencijaciju i 4. morfogenetske

proces. Sve to rezultira: 1. neplodnošću, 2. prenatalnim zastojem rasta (IUGR), 3. promjenom u morfogenezi organa (kongenitalne anomalije organa), 4. promjenama središnjeg živčanog sustava (konvulzije, epilepsija, MR).

Tertogeni mogu biti mutageni i kancerogeni (stvarati genske mutacije, lomove kromosoma, nerazdvajanja kromosoma, imati utjecaj na postkonceptijske mitoze te uzrokovati i de novo aneuploidije, trisomije, monosomije, translokacije ili mozaicizme) (1, 2). U općoj populaciji postoje izračunati rizici za pojavu nekih učestalih poremećaja tako npr. za rođenje djeteta s kongenitalnom anomalijom odnos je 1:30 zdravih, za rođenje djeteta s ozbiljnim fizičkim ili mentalnim hendikepom 1:50 zdravih. Svaka 8 trudnoća završit će spontanim pobačajem, a svaki 10 bračni par biti će sterilan. Perinatalna smrt javlja se u 1:30 do 1:100 ovisno o razvijenosti zemlje, a smrt djeteta nakon 1. tjedna u prvoj godini života nosi omjer 1:150 (3).

Prirodene bolesti didaktički dijelimo na:

- kromosomske;
- genske tj. monogenske;

- poligenske ili multifaktorske;
- perinatalno oštećenje ploda pod djelovanjem vanjskih faktora.

U vanjske faktore ubrajamo: 1. lijekove i kemijske agense, 2. fizikalne agense, 3. genetičke bolesti majke, 4. mutageno djelovanje na spermiogenezu, 5. infekcijske agense.

Ako različiti teratogeni djeluju u istom periodu embriogeneze imat će isti učinak na plod. Kritični period je od 18.-60. dana nakon koncepcije. 40% smrti nastupa u periodu od 3.-6. tj. gestacije, a 20% prije 12. tj. gestacije. U prva 2 tjedna vrijedi zakon sve ili ništa. Najosjetljiviji period za plod je vrijeme organogeneze tj. do 12. tjedna gestacije.

Perinatalna oštećenja nastala infekcijama javljaju se od 0,5-2,5% u općoj populaciji, skraćenica TORCH (što znači toksoplazma, rubeola, citomegalovirus i herpes) je svima poznata, a drugi uzročnici koji se često javljaju s konatalnim manifestacijama su: Sifilis, EBV, Parvo B19, HHV6, HPV, Coxsackiae, Influenca, RSV, Rota, Listerija, Varicela zoster, Herpes zoster, Morbili, HIV, te ascendentne bakterijske infekcije trudnice. Svi ti uzročnici mogu izazvati nerazvijanje ploda u ranoj fazi tj. pobačaj, zatim

*Klinička bolnica Split
Klinika za dječje bolesti
Odsjek medicinske genetike

Adresa za dopisivanje:
Mr. sc. dr. Vida Čulić
Klinička bolnica Split
21000 Split, Spinčičeva 1

rezultirati mrtvorodenim djetetom ili nekom prirođenom (kongenitalnom) anomalijom organa, a novorođenče se tada najčešće manifestira s kliničkom slikom multimalformacijskog sindroma (1, 2).

Što sve treba poduzeti u ispitivanju etiologije multimalformacijskog sindroma:

- Podaci o trudnoći (teratogeni, infekcije, lijekovi, mehanički razlozi, hidramnios, smanjeni pokreti čeda), iz pupčanika kod poroda uzeti uzorke za analizu konatalnih infekcija djetetu i majci zatim opet 6. tj. nakon poroda zatim nakon 6. mj. života
- Obiteljsko stablo
- Klinički pregled i mjere
- Fotografija en face i u profilu, fotografija roditelja ili srodnika sa sličnim ili istim fenotipom (klinička evaluacija dizmorfičnih promjena, objektivnija je od opisa u praćenju promjena)
- Radiografija
- Citogenetsko ispitivanje, biokemijsko, molekulsko RFLP, PCR, FISH, probir na rođenju za nasljedne bolesti metabolizma (PKU), enzimske analize (metaboličke bolesti), hormonske analize, HLA - tipizacija
- Ispitivanje srodnika (DNA, biokemijsko, citogenetsko, fiziološko, radiološko, kliničko)
- Obdukcija unutar 6 sati a ne kasnije od 24 sata u slučaju da dijete umire i da se ne može napraviti definitivna dijagnostika treba uzeti obiteljsko stablo, fotografiju, kariogram, rtg kostura, pohraniti uzorke urina (5 ml i zalediti na -80°C , uzorke krvi u EDTA za DNA analizu (20 ml) ili separat leukocita i zamrznuti također na -80°C). Materijal za analizu enzima, seruma, plazme, leukocita, eritrocita, kože, biopsija tkiva mišića, jetre, kosti pohraniti na -20°C (1 mj.) na -80°C (3 mj), izolirana DNA iz kulture fibroblasta može biti smrznuta i duže vrijeme. Za novorođeno, mrtvorodeno ili abortus

vrijedi isto s tim da se može pohraniti i zamrznuti umbilikalna vena s krvlju i to u hranilištu, a isto tako 2-3 ml krvi u EDTA za DNA analizu.

- Literatura baze podataka OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)

Koga uputiti na genetski savjet:

- Osobe iz rizičnih obitelji
- Osobe s djecom rođenom s nasljednom bolešću ili kongenitalnom anomalijom
- Osobe s nekom kromosopatijom ili enzimopatijom u obitelji
- Mirni nosioci kromosomske aberacije ili autosomno recesivne bolesti (heterozigoti)
- Osobe s bolesnim djetetom iz predhodnog braka
- Osobe s ponovljenim spontanim pobačajem
- Osobe s primarnom ili sekundarnom amenorejom
- Osobe s neodređenim vanjskim spolovilom
- Osobe starije od 35 godina koje žele potomstvo
- Sterilne ili infertilne osobe
- Bračni parovi krvno povezani

Tablica 1.
Način nastanka i širenja infekcije u majke i ploda.

Table 1
The origine of the intrauterine infection

Hematogeni put	Ascendentni put
Svi virusi	Virusi
Protozoa	Herpes simplex (HSV)
Toxoplazma gondii	HIV
Plasmodium malariae	Hepatitis B (HB)
Bakterije	Cytomegalo virus(CMV)
Uzročnici gnojenja (aerobi i anaerobi)	Bakterije
	Uzročnici gnojenja (aerobi i anaerobi)
	Chlamydia trachomatis
	Mikoplazme

- Osobe izložene nekim vanjskim čimbenicima (infekcija, zračenje, lijekovi, kemikalije)
- Osobe iz braka s NTD
- Bračni par s mrtvorodenim djetetom
- Bračni par s djetetom umrlim u novorođenačko ili dojenačko doba

Metode prenatalne dijagnoze:

- Amniocenteza 14-18 tj. trudnoće
- Biopsija korion frondoza 8-12 tj.
- Kordocenteza
- Ultrazvuk-skrining za kongenitalne anomalije, multifaktorske bolesti
- Skrining testovi: AFP, HCG, UE3, UZV

Kriterij za prenatalnu dijagnozu:

- Bolest je dovoljno teška da vrijedi prekinuti trudnoću
- Liječenje je nedostavno i nemoguće
- Prekid trudnoće prihvatljiv za oba bračna partnera
- Dostupan siguran test za prenatalnu dijagnozu
- Genetski rizik za trudnoću dovoljno visok

Tablica 2.
Mogući utjecaj infekcijskih agensa na trudnoću i fetus

Table 2
Infections in pregnancy

Uzročnik	Teratogenost	sp.pob	IUZR	Infekcija fetusa	Bolest fetusa ili novorođenčeta	% inficiranih fetusa
CMV	+	-	+	0,5-3%	Mikrocefalija, hepatosplenom, usporeni rast, kasne , sekvele	10%
Rubeola	25-1,7%		+		Srce, oči, uši	
Herpes simp	+/-	+	-	rijetko	Mikroc, retinit, koža	40%
Hepatitis B	-	-	-	rijetko	Hepatitis	35%
Coxsackie	++	-	-	rijetko	Miokrad., pneum.	
Echovirus	-	-	-	iznimke	Različite	?
Influenza	-	+	-	?	?	?
Parotitis	-	++	-	rijetko	Konat., parotitis, fibroelastoza srca	?
Poliomyelitis	-	+	-		Konat. Polio	
Morbili	-	+	-		Konat. Morbili	
Variola	+	+++	-		Konat. Variola	
Vaccinia	-	+	-	rijetko	Mrtvorodeni	
Varicela-Zoster	+/-	-	-	rijetko	Konat. Varicela sindrom, Encefalitis, hepatitis	
Toxoplazma	+	+	-	1-6%	Mikrocef., mikroftalm., Miokard., hepatosplenom	17-67%
L. monocytogenes	-	+	-	rijetko	Mrtvorodenost, meningitis, hepatitis,	
Mikoplazme	-	+	-	rijetko	Pneumonija	
Chlamydia trach.	-	+++	-	+	Inkluzijski konjuktivitis, Pneumonija	
Aerobi, anaerobi, gnoj	-	++	-	+++	Pneumonije, sepse	
Parvo B19		+++				
EBV	+	+		Kasnije trudnoće	Meningoencefalitis, MR, mikrognatija, autoimuna anemija i trombocitopenija	

INFEKCIJE KAO UZROCI OŠTEĆENJA PLODA

Virusi, paraziti i bakterije su najčešći uzročnici intrauterinih infekcija. Intrauterina infekcija ploda ovisno o vremenu i jačini infekcije dovodi do pobačaja, smrti ploda ili do oštećenja predilekcijskih organa i sustava. Ponekad infekcija majke može proći bez posljedica na plod, a nekad se može nastaviti i poslije poroda, kao akutna, kronična ili latentna.

Neki uzročnici dovode do *promjene posteljice*, a karakteristične su patohistološke promjene kao što je pojava znakova upale u posteljici limfoplazmocitoidni infiltrat strome resica kod (CMV, Rubeole i Treponeme), vaskulitis i odlaganje hemosiderina u stromi (CMV), odlaganja kalcija ili se mogu naći sami uzročnici na temelju inkluzija u

stanicama strome ili endotela žila (CMV, Rubeola) što se može pokazati posebnim patohistološkim bojanjem te imunohistokemijskim citometrijskim ili molekularnim metodama. Vilitisi prema histološkoj slici pokazuju stadije upale: 1. proliferacijski vilitis (upalne stanice se nalaze unutar strome resice ali nema znakova nekroze), 2. nekrotizirajući vilitis: u stromi resica se nalaze upalne stanice i nekroza, 3. reparacijski vilitis: upalni proces jenjava, uz stvaranje granulacijskog tkiva i proliferaciju fibroblasta, 4. stromalna fibroza: resice su vezivno promijenjene bez znakova aktivne upale (1, 2, 4).

Bakterijske ascendentne infekcije trudnice i novorođenčeta

Za vrijeme trudnoće može doći do infekcije majke od koje se inficira i plod. Najčešća infekcija trudnice je

uroinfekcija, a ona može biti simptomatska i *asimptomatska kod 7-10% trudnica*. Uzročnici su najčešće gram negativne klice (*E. coli* 20-30% djece zarazi se prolaskom kroz porođajni kanal - s kliničkom slikom novorođenačke septikemije i meningitisa s visokom stopom smrtnosti).

Zatim slijede genitalne infekcije koje se mogu širiti i hematogeno i ascendentno kao što su infekcije *Listerijom monocytogenes* (10% neonatalne sepse), *Streptokoki* grupe B i D (*enterokok*, *S. faecalis*, *S. faecium*, te grupom *streptokoka viridans* (A, C ili G). *Chlamydia trachomatis* i mikoplazme su najčešći uzročnici ascendentog puta koji stvaraju pobačaje, mrtvorodene i razne infekcije ploda. Sindrom intraamnijske infekcije nastaje ascendentno iz grla maternice, zahvaćajući donji pol ovojja, plodovu vodu i posteljicu, a fetus može biti

zahvaćen kroz pupkovinu (vasculitis umbilicalis) ili gutanjem plodove vode. Kod trudnice se javljaju simptomi prijetjećeg pobačaja, a ako se na vrijeme ne prepozna može doći do akutnog septičkog oblika bolesti (1, 2, 4).

Listerija monocytogenes

je gram pozitivni štapić, fakultativni anaerob, nesporulirajući, beta hemolitički, koji uzrokuje infekciju kod više od 50 životinjskih vrsta (divljih i domaćih) i ptica. Nalazimo je svuda u prirodi (prašina, voda, tlo, biljke), a infekcija genitalnog sustava majke slijedi nakon kontaminacije ždrijela i probavnog sustava iz hrane (mlijeko, sir, meso ali i prašina, slama, dodir među ljudima). Sposobnost da se razvija na +4°C, nastaje mogućnost prijenosa preko uskladištene hrane, a najčešće preko osoba koje se bave životinjama (veterinari, stočari, mesari, ribari, trgovci prehrambenom robom, kuhari itd). Osim što se prenosi od trudnice na novorođenčad češće se javlja kod imunokompromitiranih.

U probavnom sustavu nalazi se u Peyerovim pločama, a moguć je i prodor u krv preko sluznice spojnice oka, nazofarinksa, usne šupljine, vagine ili kroz oštećenu kožu. Uzročnik je oko 10% neonatalnih sepsi. Poznata su četiri stupnja u razvoju patogeneze bolesti: internalizacija, izbjegavanje fagocitotzne vakuole, nukleacija aktinskih tračaka i širenje od stanice do stanice. Svi geni u tim koracima su poznati, a izogeni mutanti imaju slabiju virulenciju. Listeriolizin, tj. hemolizin i virulentni faktor omogućuju lizu vakuola, a kod prenošenja sa stanice u stanicu citohalazin osjetljiva polimerizacija okatinskih tračaka izbaci bakterijske pseudopode koje fagocitira susjedna stanica i tako izbjegne vakuolu. To štiti intracelularnu bakteriju od djelovanja humoralne imunosti i odgovora T-stanične aktivaciji monocita putem limfokina za njeno uništenje. Uloga opsonizirajućih antitijela nije poznata, a rast *L. monocytogenes* na +4°C povećava otpornost od uništenja bakterije putem neutrofila periferne krvi.

Listerioza je akutna zarazna bolest koja se može javiti kao konatalna bolest novorođenčeta (granulomatosis

infantiseptica, rani i kasni oblik novorođenačke listerioze) ili u odrasloj dobi kao stečena bolest (bakterijemija, žarišne infekcije, gnojni meningitis i encefalitis) u osoba oslabljenih obrambenih snaga. Infekcija majke ne mora biti klinički vidljiva te može izgledati poput akutne febrilne bolesti slične gripu (tresavica, bolovi u mišićima, glavobolja, povraćanje). Čest je pobačaj, mrtvorodeni plod ili prijevremeni porođaj. Inkubacija traje 3-45 dana, a transplacentarno ili intraportalno zaražena novorođenčad ima 3 klinička entiteta: Granulomatosis infantiseptica-najčešće umru pod septičkom slikom, respiracijskog distres sindroma ili uz simptome SŽS, zatim rano nastala novorođenačka listerioza u prvih 5 dana života sa smrtnošću od oko 50% i kasno nastala 2-4 tj. nakon poroda pod kliničkom slikom gnojnog meningitisa.

Rjeđi lokalizirani oblici listerioze su npr. uretritis (prenosi se spolnim putem), gnojni konjuktivitis, angina ili kožna infekcija (na rukama osoba koje rukuju zagađenim materijalom). Serološka dijagnoza nije specifična, počiva na četverostrukom porastu titra protutjela koja vežu komplement (IgG). Ona postaju pozitivna između 7. i 9. dana bolesti i opstaju 3-4 tjedna. Liječenje akutne infekcije novorođenčeta se provodi eritromicinom 7-10 dana, ali to ne iskorijenjuje mikroorganizme. Oni se kod rekonvalescenata mogu zadržati i mjesecima. Smrtnost je preko 50% kod prematurusa inficiranih in utero, 30% kod onih s ranom neonatalnom sepsom i 15% kod kasnijeg neonatalnog meningitisa. Mentalna retardacija, hidrocefalus i druge posljedice na SŽS nađu se nakon infekcije s *Listeriom monocytogenes*. Preventivno treba izbjegavati prehranu sa sirovim mesom i mesom pohranjenim dugotrajno na samo +4°C, jer se tu *L. monocytogenes* dobro razvija. U obstetričnim i neonatalnim jedinicama jedina prevencija širenja nozokomijalnih infekcija je pažljivo pranje ruku. Bolest trudnice valja liječiti antibioticima.

U procesu genetskog savjetovanja vrlo često nalazimo kliničku sliku sepse, septičkog šoka, meningitisa ili teških neonatalnih infekcija koje su dovele do smrti novorođenčeta ili rođenja mrtvog

ploda, tada treba promisliti i na listeriozu. U slučaju da je dijagnoza neonatalne sepse ili meningitisa postavljena etiološki kod umrlog novorođenčeta ili mrtvorodnog djeteta s patohistološkim znakovima sepse na obdukciji, obično nema opasnosti od ponavljanja istih promjena kod slijedeće trudnoće, ali ako nije potvrđena etiološka dijagnoza novorođenačke sepse ili meningitisa s *L. monocytogenes* indicirano je serološki ispitati majku te za novu trudnoću sačekati barem 6 mjeseci. Kod onih koji dolaze u dodir s životinjama ili rade u preradi mesa, onih koji imaju kronična gnojenja na koži, potrebno je misliti na mogućnosti infekcije s *L. monocytogenes* tijekom trudnoće (1, 2, 4).

Chlamidia trachomatis

uzrokuje spolno prenosivu bolest i može se izolirati kod 2-10% ženske i muške populacije. U adolescenata, prostitutki, u žena koje češće mijenjaju partnere, u 25-50% slučajeva salpingitisa, te u muškaraca s nespecifičnim uretritisom nalazi se nekoliko puta češće. Potrebno je intenzivno liječiti oba partnera izvan trudnoće i u trudnoći jer to smanjuje opasnost od pojave prijetjećeg pobačaja, preranog poroda i neplodnosti, a smanjuje novorođenačke infekcije uzrokovane Chlamidijom. Genitalna infekcija obično je *asimptomatska*, naročito kod žena. Ako je žena tijekom trudnoće zaražena akutnom infekcijom, *Chlamidia* može prijeći i na dijete, rizik transmisije je 50%.

Oko 70% inficirane novorođenčadi imaju uzročnika u nazofarinksu, a bolest se manifestira kao konjuktivitis ili pneumonija. Karakteristika kliničke slike pneumonije s *Chlamidijom trachomatis* je pojava u dobi od 1-3 mjeseca, sa stalnim kašljem i tahipneom, bez povišene temperature, nedostatak temperature i sipnje olakšava diferencijalnu dijagnozu prema pneumoniji s RSV, a pojava eozinofilije je značajna za dijagnozu. Liječenje se provodi tetraciklinima. U slijedećoj trudnoći treba prije i tijekom trudnoće ponavljati uzorke na Chlamidije trachomatis u genitalnom sustavu kod oba partnera, provjeriti i serološkim

metodama eventualno postojanje antitijela u krvi, kao odraz kronične upale, liječiti anemiju i druge infekcije bilo kojeg sustava kod oba partnera, zbog opasnosti od mogućnosti ponovne infekcije drugim spojem u slijedećoj trudnoći.

Dokazano je da se kod muškaraca i žena koji imaju ponovljene genitalne infekcije s Chlamidijom nađe tkivna predispozicija za neke vrste genotipova (triptofan sintaza genotipovi-u prisustvu IFN (gamma) koji uklanja slobodni triptofan, uspostavi se poseban odnos parazit-domaćin što stvara perzistentnu Chlamidia infekciju (1-10).

Micoplazma hominis i Ureaplazma urealyticum

su urogenitalni uzročnici najčešće povezani s seksualno prenosivim bolestima (STD-s sexually trasmitted diseases), kao što je negonokokni uretritis ili endometritis. Oba uzročnika naseljavaju ženski urogenitalni sustav i uzrokuju chorioamnionitis i infekciju novorođenčeta. Infekcije s *M. hominis* i *U. urealyticum* osam puta povećavaju fetalnu smrtnost i prerani porod. Postoji barem 7 serološki različitih vrsta Mikoplazme *hominis* i barem 14 *Ureaplazma urealyticum*. Kod žene se naj snažnije naseljavaju u vagini a manje često na cerviksu, uretri ili endometriju. U muškarca prvenstveno nasele sluznicu uretre.

U 40-90% slučajeva nalazimo *M. hominis* kod trudnica, a vertikalnu transmisiju kod 25-60% novorođenih od tih žena. Kod novorođenčadi s nižom porođajnom težinom veći je postotak pozitivnih na *M. hominis*. A najveći postotak pozitivnosti prisustva *M. hominis* imaju novorođenčad s nižom PM <1500 g., sa chorioamniitisom i slabijim socijalnim statusom majke. Genitalna mikoplazma stvara kroničnu upalu genitourinarnog sustava i amnijskih ovoja, a *Ureaplazma* može inficirati amnijsku vreću s klinički tihim kroničnim chorioamniitisom s karakteristično snažnim upalnim odgovorom. Priljubljena za traheju ljudskog fetusa ona uzrokuje smanjenje broja cilija i gubitak epitelnih stanica, zatim stvara posebnu proteazu specifičnu za humani imunoglobulin

grupe A1, koja razara imunoglobulin A1 na intaktni Fab i Fc fragmente, za što su potrebna specifična antitijela za pojedine serotipove, a manjak tih serospecifičnih antitijela može dovesti do većeg rizika za bolest prematurusa.

U 50% dojenčadi <34 tjedana gestacije nađe se u traheji, krvi, likvoru ili biopsiji pluća *U. urealyticum*. Smatra se da je česti uzročnik kod bronhopulmonalne displazije ili kronične bolesti pluća. Također je izolirana u likvoru prematurusa i nekih na termin rođenih, ali je primjećena negativizacija pleocitoze u likvoru i bez terapije. *Ureaplazma urealyticum* meningitis je povezan s intraventrikulskim krvarenjem i hidrocefalusom, dok meningitis koji uzrokuje *M. hominis* može biti benignan. Ova dva uzročnika uzrokuju novorođenački konjunktivitis, limfadenitis, faringitis, pneumonitis, osteomijelitis i abscese oglavka. Antibiotik izbora su tetraciklini (doksaciklin). Treba liječiti urogenitalni sustav supružnika. Liječiti anemiju i infekcije drugih sustava što neizravno i izravno stvara mogućnost za novu infekciju s drugom vrstom *M. hominis* ili *U. urealyticum* u slijedećoj trudnoći (1-5, 7, 8, 10-14).

Sifilis

je kronična zarazna bolest koja se pretežno prenosi spolnim putem i javlja se u odrasloj dobi. Uzročnik je *Treponema pallidum*, spiroheta. Danas se smatra da se konatalni sifilis očituje tek u 5. mjesecu trudnoće, jer imunološki sustav nije sposoban zrelo odgovoriti u ranijem periodu da bi ga mogli laboratorijski potvrditi, ali se prijenos može desiti i ranije, tj. kada spirohete prodru u majčin krvotok a zatim se šire u sve sustave i organe ploda, najčešće kosti, jetru, pluća i mozak, a tada i posteljica pokazuje žarišne upalne promjene resica. U slučaju nastupa infekcije pri kraju trudnoće, plod se inficira prolaskom kroz porođajni kanal gdje nalazimo primarni afekt. Kliničke karakteristike konatalnog sifilisa ovisе o vremenu infekcije i tome je li majka liječena.

Može se očitovati mrtvorodenim djetetom, teškim oštećenjem ploda,

pojavom ranog konatalnog sifilisa novorođenčeta ili dojenčeta. Kod kasnije infekcije manja je opasnost za plod te se 70% rađaju zdravi. Ranija infekcija u trudnoći nosi veću smrtnost. 30% žena s neliječenim sifilisom rodi mrtvo dijete. Jedna od karakteristika je IUZR, zatim djeca su hidroptična, posteljica velika i pokazuju znakove hematogene infekcije. Najprije se uočavaju promjene na koži i sluznicama, zatim koštanom sustavu, unutrašnjim organima i SŽS (*pemphigus syphiliticus*, *psoriasis luica*, *paronychia luica*, *condylomata lata*), ulceracije na sluznici-plaques muqueuses, promuklost, afonija, intersticijske upale (*pneumonia alba*), hepatosplenomegalia, limfadenopatija, leukemoidna reakcija, trombocitopenija, nefrotski sindrom, glomerulonefritis-proliferativni nefritis uslijed taloženja, osteohondritis, Parrotova pseudoparaliza.

Serološke pretrage za potvrdu infekcije s *Treponemom pallidum* su VDRL (Veneral Disesse Research Laboratory) i RPR (Rapid Plasma Reagin) kao nespecifični, te specifični treponemski i FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption test) i MHA-TP (mikrohemaglutinacijski test na *T. pallidum*), a ITP (test imobilizacije treponeme) se više ne upotrebljava. FTA ABS i MHA TP postaju pozitivni 2-3 tj. 3-4 tj. nakon početka infekcije. Liječenje se provodi Penicilinom. Djecu mlađu od 9 godina treba liječiti eritromicinom, a trudnice penicilinom jer eritromicin ne prolazi u dovoljnoj koncentraciji u posteljicu. U konatalnom sifilisu treba ispitati roditelje, braću i sestre ali i bolničko osoblje koje je bilo u doticaju s dojenčetom prije početka liječenja. Serološko ispitivanje u ranoj i kasnoj trudnoći osnova je sprečavanja konatalnog oblika. Svako dijete luetične majke treba smatrati potencijalno inficiranim, a ženu koja je imala lues, bez obzira na trenutačno stanje u trudnoći uvijek je potrebno liječiti (1-5, 16).

Toxoplazma gondii

je parazit, a glavni domaćin joj je mačka. Čovjek se može zaraziti slučajno, ako dođe u dodir s oocistama koje iz mačkine stolice (s povrća i voća, nedovoljno kuhanim mesom zaražene

životinje), prijenos od čovjeka na čovjeka je vrlo rijedak, dok je transplacentarni nešto češći. Primoinfekcija je većinom asimptomatska, pa tek 10% trudnica ima simptome, dok intrauterina infekcija može nastupiti tijekom asimptomatske i simptomatske. Najteži oblik konatalne toksoplazmoze nastupa unutar 12. tj. trudnoće, a rizik za dijete raste s trajanjem trudnoće tako da se u prvom trimestru zarazi $\frac{1}{3}$ djece a u trećem $\frac{2}{3}$ djece.

Najteži oblik kliničke slike završi pobačajem, mrtvorodenim djetetom ili ranom novorođenačkom smrću. Tek 10% djece razvit će klasičnu kliničku sliku koju čini trijas: korioretinitis, hidrocefalus i intrakranijske kalcifikacije (60% oboljelih), drugi nekarakteristični simptomi su temperatura, limfadenopatija, makulopapulozni osip, hepatosplenomegalija, žutica, anemija, konvulzije, mikrocefalija. Potkraj trudnoće bolest se očituje kao sustavna upala mnogih organa (encefalitis, pneumonija, hepatitis, miokarditis). U novorođenačkoj dobi infekcija je najčešće asimptomatska (75%), samo 10% zaražene novorođenčadi ima ispoljene kliničke simptome. Bolest se nerijetko otkriva tek kasnije zbog zaostajanja u učenju, oštećenju vida, pojavi mentalne retardacije.

Od laboratorijskih nalaza uočljiva je anemija, hiperbilirubinemija, povećanje transaminaza. U likvoru nalazimo ksantokromiju, mononuklearnu pleocitozu, povećanje koncentracije bjelančevina a na kranioigramu intrakranijske kalcifikacije. Uzročnik se može izolirati iz amnijske tekućine, krvi ili likvora fetusa, no općenito su u potrebi serološke metode ELISA, kojom se postnatalno dokazuje pojavom IgM i IgG antitijela u majke i djeteta ali i izolacijom toksoplazme iz placente. Pojava IgM protutijela vidljiva je nakon 2 tj., najveće vrijednosti titrova su krajem 1. mjeseca, a titar pada tijekom prvih mjeseci života, dok se IgG javljaju 1. do 2. mjeseca i postupno rastu tijekom 1. godine života te ostaju trajno prisutna. Četverostruki porast IgG protutijela će također značiti akutnu infekciju. Parazit može trajno biti prisutan u obliku ciste u oku ili SŽS. Liječi se kombinacijom

trimetoprima i sulfonamida uz nadoknadu folne kiseline.

Prevenција se sastoji prvenstveno u izbjegavanju dodira osjetljivih žena, posebno trudnica koje su sero negativne s mačkama ili njihovim izmetom koji postaje zarazan 24-28 sati nakon defekacije. Trudnice zato trebaju izbjegavati rad u vrtu i na otvorenom. Meso prije konzumacije treba dobro prokuhati ili ispeći, a povrće i voće temeljito oprati. U slučaju primoinfekcije u trudnoći treba liječiti trudnicu, ali treba znati da trimetoprim ima teratogena svojstva. U literaturi se mogu naći podaci o liječenju djece s kongenitalnom toksoplazmozom s kombinacijom trimetoprima i sulfonamida, što poboljšava njihove neurološke i kognitivne sposobnosti (1-5, 17).

Rubeola

je uzrokovana RNA virusom, iz obitelji Tagoviride rod Rubivirus. Može se izolirati iz kulture tkiva, a zadržava se u nazofarinksu, krvi, stolici i urinu. Iz nazofarinksa se može izolirati 7 dana prije osipa i 7-8 dana poslije nestanka osipa. Osobe sa subkliničkom slikom su također zaražene. Čovjek je jedini prirodni domaćin virusa rubeole, koji se širi oralnim putem i transplacentarno kod kongenitalne infekcije - *konatalni rubeolarni sindrom* (Greggov sindrom). Javlja se s incidencijom od oko 7-15 zahvaćene djece na 100000 poroda. Kod trudnice se bolest očituje tek pojavom osipa, tjedan dana nakon početka viremije, a bolest nerijetko prolazi i supklinički ili s oskudnim simptomima. Infekcija žene tjedan dana prije koncepcije može dovesti i do infekcije ploda, ali takva trudnoća češće završava pobačajem. Vjerojatnost prijenosa virusa ovisi o gestacijskoj dobi. U prvih 12 tjedana u slučaju simptomatske bolesti zarazi se 90% plodova, a u drugom trimestru 25-30% dok u trećem 50-55%. Virus sprječava dijeljenje fetalnih stanica što uzrokuje zastoj rasta (IUZR), malformaciju organa a citotoksično djelovanje dovodi do upalnih i nekrotičnih promjena.

Posljedice su najteže ako do infekcije dođe prije završetka organogeneze. Kliničke karakteristike

su: IUZR, katarakta, mikroftalmija, retinopatija, glaukom. Oštećenje sluha različitog stupnja, ductus Botalli persistens, stenoza plućne arterije i njezinih ogranaka, hipoplazija plućne arterije, stenoza valvule, ventrikulski septalni defekt, koarktacija aorte, multiple aneurizme (65% slučajeva rubeolarnog embriopatije je nastalo nakon asimptomatske infekcije). Intersticijska pneumonija, hepatitis, koža poput maline, poremećaj okoštavanja cjevastih kosti, trombocitopenijska purpura, meningoencefalitis, mikrocefalija, psihomotorna retardacija. Poremećaj imuniteta kod kasnog rubeolarnog sindroma dovodi do razvoja tiroiditisa i šećerne bolesti.

Cijepljenjem se smanjuje mogućnost primoinfekcije u germinativnoj dobi. Trudnicu se ne smije cijepiti. A nakon cijepjenja ne treba zanijeti barem 6 mjeseci. Ona, naročito u ranoj fazi, treba izbjegavati izlaganje infekciji rubeole bez obzira da li je prebolila u djetinjstvu bolest ili je cijepljena. Ako je trudnica izložena rubeoli, a nije nam poznat njen imunološki status treba hitno ispitati antitijela. Kada postoji dokaz imunosti prema rubeoli može se nastaviti trudnoća bez rizika, ako je u tijeku akutna infekcija, a pobačaj nije moguće izvršiti, treba je zaštititi s imunospetsičnim globulinom, jer aktivna imunizacija trudnica je zabranjena. Ako žena sumnja da je trudna i izložena je rubeoli, ali mogućnost pobačaja postoji, bolje je promatrati i ponavljati serološke pretrage te nakon porasta titra antitijela i povećanog rizika za oštećenje ploda moguć je i medicinski indiciran pobačaj.

Incidencija reinfekcija je 3-10% među onima koji nisu cijepljeni, a među cijepljenima 14-18%. Infekcija ploda s kongenitalnim malformacijama je nađena kod reinficirane serološki imune trudnice (u literaturi se navodi liječenje interferonom). Istraživanja ukazuju na pojavu autizma, sensorineuralne gluhoće, bipolarnih poremećaja, linearne ehogenosti bazalnih ganglija (MRI) i mentalne retardacije kod adolescenata s kongenitalnom rubeolom. Opisani su slučajevi inzulin ovisnog dijabetesa u osoba sa sindromom kongenitalne rubeole, što se povezuje s HLA

sustavom klase I i II, a isto tako i anti-cardiolipinska i anti-trombocitna antitijela kod kongenitalne reinfekcije u majke (1-5, 18-27).

Cytomegalovirus (CMV)

pripada obitelji herpes virusa (Herpes viridae), a karakterizira ga stvaranje intranuklearnih inkluzijskih tjelešaca, sličnih "oku sove". Antigenski sustav herpes virusa je kompleksan, oni sadrže nekoliko antigena koji se razlikuju u kemijskom sastavu, a mogu se dokazati RVK, neutralizacijskim postupkom i precipitacijom. Herpes virusi se lako umnažaju u različitim vrstama staničnih kultura gdje izazivaju citopatogene promjene te na chorioalantoinskoj opni kokošjeg embrija gdje uzrokuju patološke promjene u obliku okruglih uzdignuća, broj kojih je upravo proporcionalan s koncentracijom virusa.

Herpes virus prodire u stanicu tako da se njegova ovojnica stopi sa staničnom opnom, a nakon toga nukleokapsida dospije u citoplazmu. Virusna DNA tvori se u staničnoj jezgri, a virusne bjelančevine u citoplazmi. Sazrijevanje i oblikovanje virusne čestice zbiva se u staničnoj jezgri u kojoj se stvaraju virusne uklopine. Virus se iz jezgre oslobađa pupanjem i nakuplja u endoplazmatskom retikulumu iz kojeg dospije na površinu stanice.

Herpes virusi su razvrstani u tri obitelji Alphaherpesvirinae, Betaherpesvirinae, Gamaherpesvirinae. Podobitelj: Alphaherpesvirinae: tip I i II ljudskog herpes virusa, tip II govodeg herpesvirusa. Podobitelj: betaherpesvirinae: dva roda: Cytomegalovirus i Muromegalovirus. Podobitelj: Gamaherpesvirinae: Lymphocryptovirus: ljudski herpes virus tip 4 i Rhadinovirus.

Infekcija izazvana CMV može napasti sve dobne skupine, a može biti kongenitalna (tj. konatalna) i stečena. I konatalna i stečena infekcija može biti latentna ili manifestna, te se očitovati nizom kliničkih oblika. U novorođenčadi može biti odgovorna za slučajevne diseminirane letalne bolesti ili će biti samo subklinička afekcija žlijezda slinovnica.

Citomegalija je virusna bolest i većinom prolazi asimptomatski, a klinički se očituje kao konatalna infekcija, sindrom infekcijske mononukleoze, te infekcija kod osoba s primarnim ili sekundarnim oštećenjem imunosti. Jedna je od najčešćih virusnih infekcija u ljudi. U zemljama u razvoju inficirana je gotovo svaka odrasla osoba, dok je u razvijenim zemljama zaraženo 50% odraslog stanovništva. Oko 40-70% žena prebolilo je u fertilnoj dobi bolest a u populaciji nalazimo 3-5% inficiranih trudnica. Smatra se da se oko 1% (0,2-2,4%) plodova intrauterino zarazi s CMV, tj. intrauterina infekcija uslijedi kod 25% djece majki koje su se zarazile tijekom trudnoće. Infekcija može nastupiti i kod ploda kod kojeg je primoinfekcija majke nastupila davno prije i kod koje je u trudnoći došlo do reaktivacije infekcije.

Od konatalne infekcije još je češća perinatalna infekcija, kod koje se dijete zarazi prolaskom kroz porođajni kanal. 6-1% seropozitivnih majki prenesu CMV na svoju djecu preko cervikovaginalnog sekreta, a 50% preko mlijeka. Kliničke karakteristike kod ove infekcije se razlikuju, te se najčešće javlja pneumonitis, a prematurus i bolesna terminska novorođenčad mogu razviti neurološke posljedice s psihomotornom retardacijom. Dojenče se može zaraziti i postnatalno preko majčinog mlijeka te sekreta, iz usne šupljine, urina majke ili drugih zaraženih odraslih osoba, a i ono može zaraziti drugu djecu jer se virus zna izlučivati i do 3 godine urinom i stolicom. Postnatalno se inficira oko 4% djece mlađe od 5 god. i 15-30% djece u dobi od 5-15 godina. Kasnije se može zaraziti: spolnim putem jer se CMV nalazi u spermi, cervikalnom sekretu, zatim putem krvi i krvnih pripravaka (leukociti, transplantirani organi).

Rizik za fetus kod primarene infekcije je 40%, a kod reinfekcije <1%. Virus može izazvati žarišne nekroze u mozgu i jetri, što može rezultirati granulomatozom i kalcifikacijama. Pluća, jetra, bubrezi, gastrointestinalni sustav i žlijezde slinovnice su napadnuti CMV-om. Kongenitalna teška citomegalična inkluzivna bolest se javlja kod 5% zaražene novorođenčadi, a drugih 5% ima blagi oblik. 90% se rodi

sa subkliničkom ali kroničnom CMV infekcijom. Najkarakterističniji znakovi su IUZR, prematuritet, hepatosplenomegalija i žutica, trombocitopenija i purpura, te mikrocefalija s intrakranijalnim i/ili periventrikularnim kalcifikacijama. Drugi neurološki znakovi su chorioretinitis, gubitak sluha, i blagi porast tlaka likvora. Asimptomatska CMV infekcija je glavni uzročnik gubitka sluha kod djece tj. otprilike 7%. Jedino izolacija virusa iz plodove vode, krvi, urina, sline, bronhoalveolarnog lavata, mlijeka, cervikalnog sekreta, leukocita i biopsije tkiva je sigurna potvrda CMV infekcije. Brza identifikacija (unutar 24 sata) i kultura može se pokazati sa CMV ranim antigenom upotrebom monoklonalnih antitijela.

Druga metoda koja se upotrebljava je PCR i DNA hibridizacija i služe također za brzu dijagnozu. Primarna infekcija i reaktivacije na ovaj način se ne može razlučiti. Primarna infekcija ima porast i IgM i IgG, a povećanje IgG antitijela može biti odraz primarne i rekurentne infekcije, te treba biti oprezan kod interpretacije. IgM antitijela se pojave 4-16 tjedana nakon akutne faze kod simptomatske, a isto tako kod asimptomatske primarne infekcije odraslih. IgG antitijela ostanu prisutna tijekom života. IgM antitijela se rijetko nađu (0,2-1%) kod bolesnika s rekurentnom infekcijom. Razlikovanje reaktivacije od endogene virulencije i reinfekcije s drugim sojem možemo napraviti pomoću RFLP viralne DNA gdje će se pokazati polimorfizam među izoliranim virusima. Kod imunokompromitiranih osoba izlučivanje CMV povećava IgG titrove antitijela i pojavu IgM antitijela. Kongenitalnu infekciju definitivno treba dokazati izolacijom virusa ili dokazom specifičnih DNA sekvenca pomoću PCR-metode. To treba napraviti neposredno nakon poroda i to iz urina i sline.

Prisustvo IgG može značiti majčine IgG, a odsustvo IgG titra znači nepostojanje CMV infekcije kod djeteta. Izolacijom CMV iz plodove vode potvrditi će se infekcija ali ne da li novorođenče ima simptomatsku ili asimptomatsku CMV infekciju. Kod

liječenja kongenitalne CMV infekcije gancyklovir je u nekim slučajevima pokazao poboljšanje sluha ili njegovu stabilizaciju.

Kongenitalna simptomatska CMV infekcija ima vrlo lošu prognozu za psihomotorni razvoj djeteta. 90% djece pokazuje promjene na SŽS i gluhoću u kasnijim godinama. Trudnice koje imaju CMV pozitivna antitijela imaju malu mogućnost roditi novorođenče sa simptomima citomegalije. Ako je moguće treba testirati na CMV trudnicu, naročito ako ona njeguje dijete koje je potencijalni ekskretor CMV. One koje su seronegativne treba savjetovati o brižnom pranju ruku i drugim higijenskim mjerama. Potrebno je izbjegavati dodir s izlučevinama drugih osoba.

CMV je najčešći uzročnik prenatalne virusne infekcije. Analizom spontano pobačenih plodova našlo se da je placenta inficirana prije embrija ili fetusa i to putem majčine krvi direktno preko citotrofoblasta. Novija ispitivanja AI (avidity indeks) na anti-citomegalovirus IgG u 6-18 tjednu može pretkazati u 100% sigurnosti da li će fetus/novorođenče biti zaraženo s CMV. Perikonceptualna primarna infekcija s CMV ima teže posljedice za plod (abortus), nego prekonceptualna primarna infekcija. CMV se može izolirati iz sjemena, te se preporuča kod inseminacije pročistiti uzorak od leukocita jer se u njima nalazi CMV. Prisustvo CMV u inseminatu može biti uzročnik neuspjele asistiranog oplodnje. Isto tako CMV može inficirati unutarnje genitalne organe muškarca izazvati uretritis, prostatitis akutni i kronični.

Ustvrđilo se da je prirodno stečeni imunitet u 69% slučajeva smanjio rizik od kongenitalne CMV infekcije u slijedećoj trudnoći. CMV se dobro izolira s filter papira za DNA analizu uz pomoć PCR-a, a isto tako i iz mekonija, leukocita djece inficiranih postnatalno. Prenatalno se može dokazati kod neimunog fetalnog hidropsa uz pomoć PCR ili rekombinantnog glikoproteina gB i gH. Opisana je značajnija povezanost titrova IgG ili IgM kod supruge s infekcijom nego pojava serokonverzije kod majke, što upućuje na važnost seksualnog prijenosa u patogenezi kongenitalne CMV infekcije.

Kod pacijenta s generaliziranim neimunim fetalnim hidropsom nađena su povišena protutijela IgM i IgG za CMV i B19 kao rezultat reinfekcije s majčinom kroničnom CMV infekcijom tijekom trudnoće (1-5, 10, 15, 28, 29).

Ebstein-Barr virus (EBV)

su članovi podobitelji Gamaherpesvirinae, a imaju izrazitu sklonost za limfoblastoidne stanice u kojima se umnažaju. Neki članovi uzrokuju u epitelooidnim stanicama i fibroblastima litične reakcije. U limfocitima se reakcija često zaustavlja u predlitičnom stadiju, u kojem se virusni genom održao u stanicama, ali ga se teško može dokazati ili infekcija prelazi u litični stadij pa uzrokuje ugiibanje stanice bez tvorbe cjelovitih viriona. Stvaraju se u zaušnoj žlijezdi, bubregu, jetri, plućima i drugim organima kao i u kulturama homolognih fibroblasta. EBV ima sve osobine herpes virusa, ali se od svih ljudskih herpes virusa razlikuje u nekim antigenskim i biološkim osobinama. Antigeni sastav je kompleksan, antigeni se mogu dokazati reakcijom vezanja komplementa, IF, ID, imunoenzimnim i imunoradijacijskim postupcima. Danas su poznati: 1. antigeni virusne ovojnice (rani i kasni), 2. antigeni virusne kapside, 3. rani antigeni (raspršeni i u nakupinama), 4. nukleusni antigeni, 5. antigeni na površini zaražene stanice.

EBV ima izrazitu sklonost za B limfocite koji imaju specifične receptore za virus. Nakon prodora u primljenu stanicu virus može uzrokovati 2 vrste infekcije: a) produktivnu i b) neproduktivnu. U prvom slučaju virus prolazi čitav razvojni ciklus uz oslobađanje virusnih čestica. U drugom slučaju moguća su dva tipa neproduktivne infekcije. Jedan tip tzv. latentna infekcija javlja se u nekih limfocita B koji sadrže virusni genom. Drugom tipu je svojstveno da zaraženi limfocit prelazi u linije limfoidnih stanica, a to znači da virus transformira zaražene stanice. On uzrokuje infekcijsku mononukleozu i tijesno je povezan s dvjema limfoproliferativnim bolestima: Burkittovim limfomom i nazofaringealnim karcinomom. U bolesnika se može dokazati u nazofarinksu, krvi, limforetikularnom

tkivu, za koje ima osobiti afinitet. Infekcija EBV virusom se javlja većinom sporadički, rjeđe epidemijski.

Epidemije se obično javljaju u proljeće i jesen, dok sporadični slučajevi nisu vezani za godišnje doba. Infekcija se obično javlja kod djece školske dobi i mlađih odraslih, većinom u dobi od 15-25 godina. Bolest se prenosi od čovjeka do čovjeka kapljičnim putem. Smatra se da se EBV nakon infekcije bilo latentne ili manifestne može dugo, možda i doživotno, zadržati u epitelu orofarinksa i izlučivati slinom. Takvi ljudi predstavljaju stalan izvor zaraze za neimune. U zemljama s lošim socijalno-ekonomskim prilikama zbog niskog higijenskog standarda do infekcije dolazi u ranoj dječjoj dobi i u toj dobi prolazi najčešće latentno ili se manifestira samo blagim i nekarakterističnim pojavama bolesti. U ekonomski razvijenim zemljama s višim higijenskim standardom infekcija EBV češće uslijedi tek u školskoj dobi ili kasnije, a u toj dobi se obično manifestira kliničkom slikom infekcijske mononukleoze.

Opisane su različite kliničke slike povezane s EBV infekcijom od pneumonitisa, encefalitisa, reumatoidnih manifestacija, do razvoja Hodgkinovog limfoma. Opisana je pojava leukemije kod djeteta majke s akutnom infekcijskom mononukleozom tijekom trudnoće. O transplacentarnom prijenosu kod majčine EBV infekcije i pobačaja bilo primarne ili reaktivacijske tek se nađe po koji članak u zadnjih godina ali se ipak ne savjetuje trudnici biti u blizini akutno bolesne osobe s infekcijskom mononukleozom, a niti tijekom serokonverzije antitijela ili prisutnosti EA antitijela planirati novu trudnoću. Malformacije organa kao i smrt ploda prisutne su kod infekcije majke tijekom trudnoće (1, 2, 4).

Herpes simplex virus (HSV)

je DNA virus sastavljen od dvostruke ovojnice. Proteinsko središte je obavijeno lipidnom proteinskom opnom u koju su uključeni mnogi viralni glikoproteini odgovorni za staničnu i virusnu interakciju. HSV sporo raste i izaziva citopatogene promjene, a glikoproteini su odgovorni za domaćinov humoralni i celularni

odgovor. HSV-1 i HSV-2 se mogu razlikovati DNA analizom ili s tip specifičnim monoklonalnim antitijelima bilo fluorescentnim bilo ELISA metodama. Nekoliko enzima odgovornih za viralnu sintezu, kao što je timidin kinaza i DNA polimeraza, su cilj antivirusnog liječenja. Vrlo često u ljudi izaziva razne kliničke manifestacije zahvaćajući kožu, sluznicu, oko, središnji živčani i genitalni sustav, ali i generaliziranu sistemnu bolest.

Manifestacije bolesti su u većini slučajeva određene imunokompetencijom domaćina. Postoje dvije vrste virusa: HSV-1 koji često zahvaća kožu i sluznice i HSV-2 spolne organe i novorođenčad. Oko 85% infekcija prolaze subklinički, inkubacija je 2-12 dana. U sredinama s većom naseljenošću i nižim socijalnim razvojem veća je incidencija seropozitivnih. Kad je jednom zaražen, čovjek nosi u latentnom obliku virus, te kod pada imuniteta, neke druge infekcije ili druge vrste stresa, javlja se nova manifestacija. Kliničke karakteristike su keratokonjunktivitis, vezikule na koži, herpetični gingivostomatitis, genitalna infekcija, akutne promjene SZS (HSV-1, HSV-2) i infekcija novorođenčeta.

Genitalna infekcija nastupa najčešće u adolescenata s HSV-2 i prenosi se seksualnim putem. 10-25% genitalnih infekcija su uzrokovane HSV-1 tipom, a pojava genitalne ili rektalne infekcije herpesom kod djece mogu katkad biti odraz zlostavljanja djeteta. Kod primarne infekcije kada osoba još nema razvijena antitijela, što je otprilike u 30% slučajeva infekcija je praćena općim simptomima kao što je temperatura, povećanje regionalnih limfnih čvorova, dizurične tegobe, a kod odraslih žena se mogu naći vezikule ili ulceracije na vulvi ili vagini. I primarna i rekurentna infekcija su često supkliničke manifestacije, ali zato se virus može proširiti na partnera ili novorođenče, koje prođe kroz porođajni kanal. Većina neonatalnih herpes infekcija nastupaju tijekom porođaja, a 75-80% su HSV tip 2 infekcije.

Kod primarne majčine HSV infekcije zaraženost novorođenčeta tijekom porođaja je 33-50%, a kod rekurentne samo 1-3%. Samo 15-20% majki djece s CMV ima svežu infekciju. Stvarno samo 5% je intrauterinih infekcija, a 10% je stečeno poslije poroda i to je onda češće s HSV tip 1. Kako postupati s ženom koja ima HSV genitalni oblik: savjetuje se porod

obaviti carskim rezom, a dokazati izolacijom i PCR-om virus u novorođenčeta. Klinička studija napravljena 2003. u SAD pokazuje da je carski rez najbolja zaštita novorođenčeta od HSV infekcije kod poroda, a istovremeno ispitivanje seroloških testova na HSV-2 u trudnoći ukazat će na one trudnice koje imaju subkliničku manifestaciju genitalnog herpesa i veći rizik za infekciju ploda, pa se i njima preporuča porod carskim rezom zbog prevencije HSV infekcije novorođenčeta. Kako je acyclovir vrlo teratogen, ne preporuča se u trudnoći. Za bolničko osoblje s herpetičnom infekcijom se preporuča izbjegavati dodir s novorođenčetom i djecom oštećene kože.

Opisani su slučajevi s reaktivacijom subkliničkog genitalnog herpesa, transplacentarnog prijenosa uslijed akutnog majčinog stresa, pojava acyclovir rezistentnih HSV-2 tip sojeva u prematurusa, ali i HSV-1 tip izoliran u novorođenčeta s fatalnom diseminiranom infekcijom. Pojavu fetalne perzistentne cirkulacije kod fetusa zaraženog intrauterino herpes simplex virusom, kao neobičnu manifestaciju kongenitalne malformacije. Latencijsko stanje koje HSV posjeduje povezano je s transkripcijom HSV genoma i neuronalnom apoptozom, dokaz HSV infekcije SZS moguć je danas s multiplex PCR-om. Ovako preporuča američko udruženje liječnika kako postupati kod HSV genitalne infekcije majke (1-5, 30, 32, 33).

Varicela zoster (VZV)

je srodnik HSV, najinfekciozniji je od svih ljudskih herpesvirusa. Prenosi se kapljicama i osobito se nalazi prvih dana u ustima i nosu. Tekućina je infekciozna, ali kraste nisu. Uzročnik kozica (varicela) je iz skupine herpesvirus-zoster za razliku od varirole kaja je iz grupe Poxvirusa. Klinička slika kod fetusa nastaje transplacentarno, a tek 25% djece se razboli, ako do infekcije dođe u prvom trimestru trudnoće 10% djece će dobiti fetusni varicelni sindrom. VZV infekcija zahvaća strukture ektoderma te dolazi do razaranja stanica mozga, cervikalnog i lumbalnog pleksusa, mikroftalmije, katarakte, korioretinitisa,

Tablica 3.
Postupanje s djetetom rođenim od majke s aktivnom HSV genitalnom infekcijom.

Table 3
Management of a child with risk of HSV infections

Majčina primarna infekcija
Poželjno: carski rez unutar 24 sata ili 4 sata nakon prsnuća plodovih ovoja
Uzeti kulturu s oka, nosa, usta, iz urina i iz stolice unutar 48 sati
Liječiti acyclovirom ako je pozitivan bilo koji nalaz ili ako ima kliničkih znakova infekcije kod novorođenčeta s HSV (ako će se novorođenče liječiti acyclovirom treba uzeti likvor za PCR DNA analizu)
Nepoželjno: vaginalni porod
Uzeti kulturu s oka, nosa, usta, iz urina i stolice unutar 48 sati
Liječiti acyclovirom
Rekurentna infekcija, aktivna na porodu
Carski rez unutar 24 sata ili 4 sata nakon prsnuća plodovih ovoja
Uzeti kulturu s oka, nosa, usta, iz urina i stolice unutar 48 sati
Liječiti acyclovirom ako je pozitivan bilo koji nalaz ili ako ima kliničkih znakova infekcije (ako će se novorođenče liječiti acyclovirom treba uzeti likvor za PCR DNA analizu)
Nepoželjno: vaginalni porod
Liječiti acyclovirom ako je pozitivan bilo koji nalaz ili ako ima kliničkih znakova infekcije novorođenčeta s HSV (ako će se novorođenče liječiti acyclovirom treba uzeti likvor za PCR DNA analizu)

atrofije optikusa, jednostrane ožiljne promjene na koži koje odgovaraju pojedinim dermatomima (intrauterini herpes zoster).

Oštećenje kralježnične moždine stvara: hipoplaziju gornjih i/ili donjih udova, motorne i/ili osjetne ispade, nedostatak dubokih tetivnih refleksa, anizokoriju (Hornerov sindrom), disfunkciju analnog i uretralnog sfinktera. Oštećenja mozga (encefalitis): mikrocefalija, hidrocefalus, kalcifikacije, hipoplazije, psihomotorna retardacija. Anomalije probavnog i urogenitalnog sustava, zastoje rasta (IUGR), zatim mrtvorodeni i pobačaji. Infekcija u kasnijoj trudnoći dovodi do infekcije djeteta s pojavom eflorescencija na koži. U trudnoći u prvom trimestru mogućnost oštećenja je velika, te treba potvrditi postojanje malformacija i oštećenja ultrazvučno, te postupiti prema etičkim propisima i pravilima genetskog savjetovanja. Treba upozoriti trudnicu na potrebu izbjegavanja kontakta s bolesnim osobama u trudnoći.

Herpes zoster uzrokovan je endogenom reaktivacijom VZV, koji je godinama latentno prisutan u organizmu, a može se javiti u ranoj dječjoj dobi ako su djeca bila izložena VZV intrauterino, a nisu klinički prebolila varicele. Stariji koji su u djetinjstvu prebolili varicelu u momentu smanjenja opće otpornosti, te je došlo do reaktivacije VZV, te oni oštećenog imunskog sustava (1-5, 34, 35).

VIRUSNI HEPATITISI

Hepatitis A (HAV)

pripada RNA grupi virusa: Picornaviridae iz roda enteroviride, prenosi se fekalno oralnim putem, iako se tijekom viremije može prenjeti i krvnim putem. Bolesnici izlučuju 2 tjedna prije kliničkih simptoma virus stolicom, a izlučivanje traje 14 dana nakon ikterusa. Osnovni patološki supstrat je upala jetre.

Hepatitis B (HBV)

je DNA virus s promjerom od 42 nm iz obitelji hepadnavirus. Ne stvara citopatogeni efekt, a svrstavamo ga u hepatotropnu grupu virusa. HBV je cirkularni, djelomično sastavljen od dvostruke uzvojnice DNA s 4 poznata gena S, C, X i P. Mutacije u HBV su veće nego u drugim DNA virusima. Ima dugi inkubacijski period (50-160 dana), a prenosi se parenteralno: krv, plazma, nedovoljno sterilizirane igle, instrumenti, slina, vaginalna sluz, sperma, što znači i spolnim putem, u posebnim uvjetima može se prenijeti i neparenteralno. Zbog istog razloga postoji i rizik za prijenos transplacentarno na dijete. Rizik za prijenos je veći ako je majka HBeAg pozitivna, 70-90% djece mogu postati kronični bolesnici ako se ne liječe. Djeca rođena od HBsAg pozitivnih majki trebaju primiti cjepivo na porodu, u 1. mj, i sa 6 mj. života. Prva doza treba biti popraćena s HBIG 0,5 ml (hepatitis B imunoglobulin) neposredno nakon poroda.

Hepatitis C

je virus sastavljen od jednostruke RNA, iz roda je flaviridae a prenosi se najčešće krvlju, krvnim prerađevinama i seksualnim putem (1-5).

Parvovirus B 19

je vrlo mali DNA virus iz roda Erytrovirus podvrsta Parvoviridae. Zbog malog genoma potreban mu je domaćin. Ispitana su tri soja parvo B19 virusa koji je jedini uzročnik ljudskih parvovirus infekcija. Parvovirusi uzrokuju razne

bolesti kod životinja (canin parvovirus i felin panleukopenia). Parvovirusu B19, uzročniku *erythema infectiosum*, *pete bolesti*, čovjek je jedini domaćin, virus ulazi preko dišnog sustava, oko 7-10 dana nakon infekcije dolazi do viremije i tada on potiskuje stvaranje eritrocita, leukocita i trombocita, lizira eritrocite i zaustavlja eritropoezu, a do pojave egzantema dolazi 17. ili 18. dana infekcije. Tako da inkubacija može biti širokog raspona od 6-14 ili 4-20 dana.

Najčešća komplikacija je artritis koji se javi kod 10% oboljelih, a zahvaća koljena, skočni zglob, proksimalne interfalangealne zglobove. Osobe s kroničnom hemolitičnom anemijom i povećanim stvaranjem eritrocita mogu imati jake komplikacije zbog infekcije Parvo B 19 virusom. Broj retikulocita može pasti na 0 kao odraz lize eritroidnih prekursora. Specifični imunoglobulin M (IgM) se javlja samo 1-2 dana, zatim slijedi IgG koji uspostavlja kontrolu nad infekcijom, te se opet javlja retikulocitoza i poboljšanje hemoglobina. Osobe sa smanjenim imunitetom sklone su perzistirajućim infekcijama s Parvo B19 virusom te pokazuju aplaziju crvene loze, neutropeniju i trombocitopeniju. To su najčešće djeca na kemoterapiji zbog leukemije, oni s kongenitalnim imunodeficiencijama i bolesnici sa AIDS-om. Opisana je tranzitorna pancitopenija uzrokovana B19 infekcijom koja je prethodila akutnoj limfoblastičnoj leukemiji pre-ALL.

Infekcija parvovirusom B19 pokazala se značajna u stvaranju vaskulitisa kod autoimunih bolesti. Opisan je hematofagocitni sindrom sa spontanom oporavkom nastao tijekom akutne B19 infekcije i konkomitantne Epstein-Barr virus reaktivacije, kod zdrave odrasle osobe. Pojava asocijacije parvo B19 infekcije s idiopatskom "collapsing" glomerulopatijom, zanimljiv je primjer iz literature. Terapija s monoklonalnim anti CD52 antitijelima spomnje se za parvo B 19 hepatitis. Infekcija fetusa i novorođenčeta nekako je slična imunokompromitirajućim osobama, tako da je infekcija Parvo B 19 povezana s neimunim fetalnim hidropsom, mrtvorođenošću kod žena koje su imale primarnu infekciju u trudnoći.

Parvo B19 je vrlo mali virus, ali pravi izrazito jaku imunološku reakciju T-limfocita u domaćinu. Parvo B19 prolazi kroz placentalnu barijeru i citopatogeni afekt se prvo vidi u eritroblastima, jetri i slezeni. Fetalna infekcija može nastupiti u 6. tjednu gestacije kada se eritroblasti prvo vide u fetalnoj jetri, a nakon 4. mjeseca gestacije hematopoeza započinje u koštanoj srži i tada se tamo može naći u fetusu. Katkad infekcija prouzrokuje tešku fetalnu anemiju koja dovodi do zatajenja srca. Fetalni hidrops je često povezan sa smrću ploda. To može biti i zbog direktnog utjecaja virusa na miokardno tkivo što dovodi do zatajenja srca.

Ipak većina infekcija u trudnoći dovode do poroda djeteta na termin, a ta asimptomatska novorođenčad pokazala su kasnije kroničnu postnatalnu Parvo B19 infekciju, koja se liječi visokim dozama imunoglobulina. Intrauterina infekcija uzrokuje pobačaj, a rijetke komplikacije su hemolitička anemija, M. Henoch-Schonlein i encefalitis, infekcija zna imitirati lupus (Lupus like ParvoB19 infection), mumps (Mumps-like syndrome owing parvovirus B19), a isto tako i mijelomonocitnu leukemiju. Nađena je pojava tranzitornog anticardiolipinskog sindroma kod bolesnika s B19 infekcijom. Antifosfolipidna antitijela i antikardiolipinska protutijela nađena su kod reumatskih bolesnika dječje i odrasle dobi udruženi s parvo B 19 infekcijama.

Kronične urtikarije u podlozi su imale infekciju s B19. Trudnice svakako moraju izbjegavati dodir sa zaraženim. Tijekom genetskog savjetovanja za smrt ploda i spontane pobačaje treba razmišljati i o Parvo B19 intrauterinoj primarnoj infekciji. Ispitivanje seroloških parametara, PCR ili kvantitativni viralni DNA test, potvrda postojanja virusa u krvi majke ili u materijalu pobačenog ploda dati će dijagnozu gubitka trudnoće. Iz obilne novije literature se nalaze opisi adeno asociiranog virusa uz Parvo B 19 infekcije kod pobačaja, ali se isto tako i u sjemenu muškarca. Zatim potvrde da B19 zaustavlja stanični ciklus u G 1 fazi i apoptozu.

Kod metaboličkih bolesti (npr. kod bolesti javorovog sirupa) i nasljednih hipogamaglobulinemija B19 može izazvati aplastičnu krizu. Kod osoba s merozin-deficijentnom kongenitalnom mišićnom distrofijom parvo B19 infekcija izazvala je miokarditis. Pojava ascitesa tijekom trudnoće s infekcijom B19 majke i ploda te niskim vrijednostima hemoglobina novorođenčeta. Opisan je bolesnik s intrauterinom B19 infekcijom i kliničkom slikom fetalnog hidropsa kojemu je zbog teške anemije intrauterino izvršena transfuzija eritrocita (1-5, 29, 36-45).

Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)

arenavirus, je često nedijagnosticiran kao teratogen, a može izazvati intrauterinu smrt, chorioretinitis, hidrocefalus, sljepoću i mentalnu retardaciju. Ovaj se uzročnik nalazi kod glodavaca te treba savjetovati trudnicu da izbjegava kontakt s hrčcima (kućni ljubimci) ili laboratorijskim miševima (1, 2, 4, 46).

Roseola ili HHV6 (Human Herpes Virus tip 6)

je otkriven nakon EBV (HHV5), HHV6 je uzročnik exanthema subitum s kojom se djeca zaraze rano u djetinjstvu, a više od 90% novorođenčadi je HHV6 pozitivno od majčinih antitijela. Inkubacija traje 10 dana kod primoinfekcije. Odrasli izlučuju HHV6 i HHV7 slinom. Žene ih izlučuju u genitalnom sustavu (0-19%). Dokazano je da se HHV6 može prenijeti in utero. Virus dolazi preko sline u nos, konjunktivu i nazalnu sluznicu zdrave osobe, nakon replikacije razvije se jako izražena viremija. Nakon akutne infekcije nastaje latentni period gdje se virus nastani u monocitima i makrofagima, žlijezdi slinovnici, bubrezima, plućima i SŽS. HHV6 zaustavlja sve stanične linije u koštanoj srži. Dokazuje se serološki, izolacijom i PCR-om (1, 2, 4).

Ospice, morbili

virus morbila ima pleomorfan sferičan oblik i promjer 120-150 nm.

Sastoji se od nukleokapside, koja sadrži RNK, i ovojnice, a iz skupine je paramiksovirusa. Izaziva citopatogeni efekt, koji se sastoji od orijaških multinuklearnih stanica s eozinofilnim inkluzijama u citoplazmi i jezgrama. Taj efekt je povezan s visokom infekcioznošću i niskom produkcijom interferona. Izvor infekcije je uvijek čovjek. Infekcija virusom morbila u trudnoći može izazvati spontani pobačaj ili prerani porođaj. Novorođenče majke koja u vrijeme porođaja ili neposredno nakon toga ima morbile, i sama će oboljeti. Bolest može biti veoma teška te se preporuča zaštita gamaglobulinom (1, 2, 4).

Humani papiloma virus (HPV)

Papiloma virusi su mali oko 55nm u promjeru DNA virusi koji su uobičajeni u prirodi i inficiraju većinu sisavaca i mnoge druge životinjske vrste. Barem 75 različitih tipova ljudskih HPV su do sada identificirani. Različiti HPV tipovi uzrokuju bolest na različitim predilekcijskim tkivima u organizmu, a pola tih tipova identificirani su u genitalnom sustavu. To je najčešća spolno prenosiva bolest. Tijekom trudnoće bradavice mogu narasti te novorođenče može biti izloženo infekciji.

Infekcija je najčešća u mladosti, pa se ocjenjuje da je oko 10% djece inficirano. Prenosi se bliskim dodirima sa zaraženom osobom, a ulaze u organizam kroz oštećenu kožu, preko sluznice pri spolnom odnosu (genitalne bradavice), a papilomi grkljana novorođenčeta mogu nastati prilikom prolaska kroz porođajni kanal zaražene trudnice. Danas se osim karcinoma i prekanceroze grlića maternice navodi i mogućnost pojave gubitka trudnoće zbog prisustva i/ili infekcije s HPV nekim tipovima. Neonatalne infekcije su pokazane s tipovima 16 i 18 dok su većina kondilomata akuminata (genitalne bradavice) kod djece uzrokovani tipovima 6 i 11, pojava ovih vrsta HPV povezuje se s pojavom karcinoma anogenitalne regije kod djece (1, 2, 4, 29, 47-49).

LITERATURA

- Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB, 16 th edition, Nelson Textbook of Pediatrics, Saunders, New York, 2000.
- Zergollern Lj, Reiner-Banovac Ž, Barišić I, Richter D, Votava -Raić A. Pedijatrija, Naprijed Zagreb 1994.
- Harper P. Practical genetic counselling, fourth edition. Butterworth-Heinemann Ltd. Oxford, 1994.
- Mihaljević F, Fališevac J, Bezjak B, Mravunac B. Specijalna klinička infektologija. Medicinska naklada-Zagreb, 1994.
- Kurjak A, Stavljanić-Rukavina A, Pavelić Krešimir. Prenatalna dijagnostika i terapija. Znanstvena biblioteka, Varaždinske Toplice, 2000.
- Ault K, Kelly K, Ruther P, Izzo A, Izzo L, Sigar I et al. Chlamydia trachomatis enhances the expression of matrix metalloproteinases in an vitro model of the human fallopian tube infection. Am J Obstet Gynecol 2002; 187 (5): 1377-83.
- Bergstrom S. Genital infections and reproductive health:infertility and morbidity of mother and child in developing countries. Scand J Infect Dis suppl 1990; 69: 99-105.
- Draper D, Landers D, Krhon M, Hillier Sh, Wiesenfeld H, Heine Ph. Levels of vaginal secretory leukocyte protease inhibitor are decreased in women with lower reproductive infections. Am J Obstet Gynecol 2000; 183 (5): 1243-8.
- Morrison R P. New insights into a persistent problem-chlamydial infections. J Clin Investig 2003; 111 (11): 1647-9.
- Yamada H. et al. Intravenous immunoglobulin treatment in women with recurrent abortions: increased cytokine levels and reduced Th1/Th2 lymphocyte ratio in peripheral blood. Am J Reprod Immunol 2003; 49 (2): 84-9.
- Kong F, Ma Z, James G, Gordon S, Gilbert GL. Molecular genotyping og human Ureaplasma species based on multiple-banded antigen (MBA) gene sequences. Int J Syst Evolut Microbiol 2000; 50 (5): 1921-9.
- Neyrolles O, Ferris S, Behbahani N, Montagenier L, Blanchard A. Organization of Ureaplasma urealyticum urease gene cluster and expression in a suppressor strain of Escherichia coli. J Bacteriol 1996; 178 (9): 2725.
- Pollack JD. Ureaplasma urealyticum:an opportunity for combinatorial genomics. Trends Microbiol 2001; 9 (4): 169-75.
- Vittecoq O, Schaevebeke T, Favre S, Daragon A, Biga N, Cambon-Michot C et al. Molecular diagnosis of Ureaplasma urealyticum in an immunocompetent patient with destructive polyarthritis. Arthritis Rheum 1997; 40 (11): 2084-9.
- Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal Immunity and Prevention of Congenital

- Cytomegalovirus Infection. JAMA 2003; 289 (8): 1008-11.
16. Finelli L, Crayne EM, Spitalny K. Treatment of Infants With Reactive Syphilis Serology, New Jersey: 1992 to 1996. Pediatrics 1998; 192: 394-5.
 17. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Peterson E, Peckham C, Gilberth R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. The Lancet, 1999; 353: 1829-33.
 18. Assumpca FB, Kuczynski E. (Autism, bipolar disorder and mental retardation in male adolescent with congenital rubella: case report). Arquivos de Neuro-Psiquiatria 2002; 60 (2-A): 324-7.
 19. Barfield W, Gardner R, Lett S, Johnsen C. Congenital rubella reinfection in a mother with anti-cardiolipin and antiplatelet antibodies. Pediatr Infect Dis J 1997; 16 (2): 249-51.
 20. Franklin SL, Kelley R. Congenital rubella and interstitial pneumonitis. Clin Pediatr 2001; 40 (2): 101-3.
 21. Lane B, Sullivan EV, Lim KO, Beal DM, Harvey RL et al. White matter MR hyperintensities in adult patients with congenital rubella. Am J Neuroradiol 1996; 17 (1): 99-103.
 22. Lee JY, Bowden DS. Rubella virus replication and links to teratogenicity. Clin Microbiol Rev 2000; 13 (4): 571-87.
 23. Numazaki K, Fujikawa T. Intracranial calcification with congenital rubella syndrome in a mother with serologic immunity. J Child Neurol 2003; 18 (4): 296-7.
 24. Ou D, Jonsen LA, Metzger DL, Tingle AJ. CD4+ and CD8+ T-cell clones from congenital rubella syndrome patients with IDDM recognize overlapping GAD65 protein epitopes Implications from HLA class I and II allelic linkage to disease susceptibility. Hum Immunol 1999; 60 (8): 652-64.
 25. Reef SE, Plotkin S, Cordero JF, Katz M, Cooper L, Schwartz B et al. Preparing for elimination of congenital Rubella syndrome (CRS): summary of a workshop on CRS elimination in the United States. Clin Infect Dis 2000; 31 (1): 85-95.
 26. Rocker MD, Bond SE, McGuinness CL, Taylor PR. Multiple aneurysms associated with congenital rubella. Int J Clin Pract 2001; 55 (2): 147-8.
 27. Yoshimura M, Tohyama J, Maegaki Y, Maeoka Y, Koeda T et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging of the brain in congenital rubella syndrome. Brain Dev 1996; 28 (5): 385-90.
 28. Revello GM, Zavaroni M, Furione M, Lileri D, Gironi G, Gerna G. Diagnosis and Outcome of periconceptual and Preconceptual Human Cytomegalovirus Infections. J Infect Dis 2002; 186: 553-7.
 29. Sifaki S, Ergazaki M, Sourvinos G, Koffa M, Koumantakis E, Spandidos DA. Evaluation of Parvo B19, CMV and HPV viruses in human aborted material using the polymerase chain reaction technique. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998; 76 (2): 169-73.
 30. Bower JR, Mao H, Durishin C, Rozenbom E, Detwiler M, Rempinski D et al. Intrastrain variants of herpes simplex virus type 1 isolated from a neonate with fatal disseminated infection differ in the ICP34.5 gene, glycoprotein processing, and neuroinvasiveness. J Virol 1999; 73 (5): 3843-53.
 31. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selk S et al. Effect of Serologic Status and Cesarean Delivery on Transmission Rates of Herpes Simplex Virus From Mother to Infant. American Medical Association, 2003; 289 (2): 203-9.
 32. Corey P, Flynn JT. Maternal Intrauterine Herpes Simplex Virus Infection Leading to Persistent Fetal Vasculature. Arch Ophthalmol 2000; 118: 837-40.
 33. Lehtinen M, Koskela P, Ogmundsdottir HM, Bloigu A, Dillner J, Gudnadottir M et al. Maternal herpesvirus infections and risk of acute lymphoblastic leukemia in the offspring. Am J Epidemiol 2003; 158 (3): 207-13.
 34. Huang YC, Lin TY, Lin YJ, Lien RI, Chou YH. Prophylaxis of intravenous immunoglobulin and acyclovir in perinatal varicella. Eur J Pediatr 2001; 160 (2): 91-4.
 35. Katz VL, Kuller JA, McMahon MJ, Warren MA, Wells SR. Varicella during pregnancy. Maternal and fetal effects. West J Med 1995; 163 (5): 446-50.
 36. Corman LC, Dolson DJ. Polyarteritis nodosa and parvovirus B19 infection. Lancet 1992; 339: 491.
 37. Dembinski J, Haverkamp F, Maara H, Hansmann M, Eis-Hubinger AM, Bartmann P. Neurodevelopmental outcome after intrauterine red cell transfusion for parvovirus B19-induced fetal hydrops. BJOG 2002; 109 (11): 1232-4.
 38. Garcia FJ N, Domingo-Domènech E, Castro-Bohorquez FJ, Biosca M, Garcia-Quintana A, Perez-Vega C et al. Lupus-like Presentation of Parvovirus B19 Infection. Am J Med 2001; 111 (7): 573-5.
 39. Giannakopoulou C, Hatzidaki E, Giannakopoulos K, Papanicolaou N, Patrikalakis A, Kokori H et al. Congenital infection by human parvovirus B19 ascites-anaemia. Clin Exper Obstet Gynecol 1998; 25 (3): 92-3.
 40. Jordan J. Identification of human parvovirus B19 infection in idiopathic nonimmune hydrops fetalis. Am J Obstet Gynecol 1996; 174 (1): 37-42.
 41. Levy M, Read SE. Erythema infectiosum and pregnancy-related complications. CMAJ 1990; 143 (9): 849-58.
 42. Moudgil A, Nast CC, Bagga A, Wei L, Nurmamet A, Cohen AH et al. Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. Kidney International 2001; 59 (6): 2126-33.
 43. Rodis JF, Borgida A F, Wilson M, Egan J, Leo MV, Odibo AO et al. Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops: A survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians (Transactions Of The Eighteenth Annual Meeting Of The Society Of Perinatal Obstetricians). Am J Obstet Gynecol 1998; 179 (4): 985-8.
 44. Vourinen T, Lammintausta K, Kotilainen P, Nikkari S. Presence of Parvo virus B 19 in chronic urticarial and healthy human skin. J Clin Virol 2002; 25: 217-21.
 45. Von Landberg P, Lehmann HW, Knoll A, Dorsch S, Modrow S. Antiphospholipid antibodies in pediatrics and adult patients with rheumatic disease are associated with parvo virus B 19 infection. Arthritis Rheum 2003; 48 (7): 1939-47.
 46. Barton LL, Mets M, Beauchamp CL. Lymphocytic choriomeningitis virus: Emerging fetal teratogen. Am J Obst Gynecol 2000; 187 (6): 1715-6.
 47. Hermonat PL, Han L, Wendel PJ, Quirk JG, Stern S, Lowery CL, Rechten TM. Human Papillomavirus is More Prevalent in First Trimester Spontaneously Aborted Products of Conception Compared to Elective Specimens. Virus Genes 1997; 14 (1): 13-17.
 48. Mosciski AB. Genital HPV infections in children and adolescents. Obstet Gynecol Clin North Am 1996; 23 (3): 675-97.
 49. Roman A, Fife K. Human papillomavirus DNA associated with foreskins of normal newborns. J Infect Dis 1986; 153 (5): 855-61.

Summary

PERINATAL INFECTIONS, DIAGNOSIS AND FOLLOW UP

V. Čulić

Perinatal infections appear in 0,5-2,5% of cases, TORCH (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes) are well known abbreviations, but many other virus and bacterial disease can result with konatal infection, same are as follows: Siphylis, EBV, Parvo B19, HHV6, HPV, Coxsackie virus, Influenza, RSV, Rota virus, Listeria monocytogenes, Varicella zoster, Hepatitis, Morbilli, HIV, and ascidental bacterial infections in pregnancy. This infection can interfere with intrauterine grow of the fetus and resulted in abortion, stillborn or congenital anomaly of predilected organ. The newborn will present as one multimalformation sindrome. Here we present some intrauterine infections and their way of diagnosis, treatment, complications and prognosis.

Descriptors: GENETICS, CONGENITAL INFECTIONS, STD (SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES), ABORTIONS, MALFORMATIONS