УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Асс. др Јелена Аритоновић Прибаковић

ЗНАЧАЈ И ВАЖНОСТ ОДРЕЂИВАЊА IgM, IgG АНТИТЕЛА И IgG АВИДИТЕТА У ДИЈАГНОСТИЦИ TORCH ИНФЕКЦИЈА

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Косовска Митровица, 2016.

Мојој деци,
Теодори и Андрији
за разумевање и подршку

САДРЖАЈ:

1. УВОД

Инфекције у трудноћи изазване вирусима, бактеријама и протозоама могу да се пренесу са труднице на плод и да при томе доведу до тешких последица на фетус и новорођенче. Ове инфекције могу настати у току трудноће-пренаталне, за време порођаја-перинаталне и после порођаја-постнаталне инфекције. Сматра се да су пренаталне инфекције узрок 2%-3% свих конгениталних аномалија (1). TORCH инфекције (T- *Toxoplasma gondii*, R-Rubella, C-Cytomegalovirus (CMV), H-Herpes simplex virus (HSV)) су најчешће повезане са конгениталним аномалијама. Ови организми обично изазивају само асимптоматске или благе инфекције мајке, што умањује или искључује могућност клиничке дијагнозе. С друге стране могу да дају много озбиљније последице по фетус па о потреби и значају брзе и сигурне дијагнозе не треба посебно ни говорити. Доказ инфекције може да се види на рођењу, у детињству или много година касније. За многе од ових болести могућа је превенција и лечење. Рано препознавање које подразумева пренатални скрининг је основ успеха (2). Епидемиологија ових инфекција варира. У ниско и средње развијеним земљама TORCH инфекције су значајни узроци пренаталног, перинаталног и постнаталног обољевања и смртности (2).

1.1 *Toxoplasma gondii* инфекција

Токсоплазмоза је болест изазвана облигатно интрацелуларним паразитом *Toxoplasma gondii*. Акутна инфекција стечена након рођења може бити без симптома али често доводи до хроничног перзистирања циста у ткиву домаћина. И код акутне и код хроничне токсоплазмозе паразит је одговоран за клинички евидентну болест. Конгенитална токсоплазмоза је болест новорођенчета која настаје трансплацентарним пролазом паразита са заражене мајке на фетус. Ове бебе су обично без симптома на рођењу али касније постаје манифестан широк спектар симптома и знакова болести (хориоретинитис, страбизам, епилепсија, психомоторна ретардација и др) (3). Мачка је дефинитивни домаћин у коме се завршава сексуална фаза циклуса. Ооцисте које мачка избацује изметом могу да заразе бројне животиње, птице, глодаре, псе, домаће животиње и људе. Брадизоити који се налазе у мишићима животиња могу да заразе људе који једу недовољно термички обрађено месо животиња, посебно јагњеће и прасеће (3, 4).

1.1.1 Епидемиологија и трансмисија

Токсоплазмоза је једна од најчешћих болести људи и топлокрвних животиња, са светском дистрибуцијом. Она је присутна готово код свих врста сисара и многих врста птица (4). Код људи, токсоплазмоза је присутна у свим деловима света; процењује се да једна трећина светског становништва има латентну токсоплазмозу. Инциденција токсоплазмозе је различита, наиме, неразвијене земље имају вишу стопу у односу на развијене земље. Области са високом преваленцијом се налазе у Латинској Америци, деловима Источне/Централне Европе, Блиском Истоку и деловима југоисточне Азије и Африке (5). У САД серопреваленција је 15 до 22% (CDC), са благим падом у односу на претходну деценију, а исти тренд је и у Европи (5). Варијације у преваленцији се могу објаснити утицајем више фактора, бројем и присуством мачака, климом, културним и етничким навикама. По Dabritzu и Konradu директан контакт са мачком није неопходан за пренос *T. gondii* због дуговечности ооциста у окружењу (6). Учесталост је већа у земљама са топлом и влажном климом јер ооцисте изгубе вируленцију када се осуше или замрзну (7). У САД и већини европских земаља серопреваленција се повећава са узрастом и експозицијом. У САД 5-30% особа старости од 10-19 година и 10-67% старости преко 50 година има серолошке доказе о експозицији. Серопреваленција се повећава за 1% годишње. У Централној Америци, Турској, Француској и Бразилу серопреваленција је већа (3). Епидемиолошка истраживања спроведена међу европским трудницама показују да се серопреваленција токсоплазмозе креће од

21,5% у Италији (8), 24,6% у Ирској (9), 29,1% у Хрватској (10), 46% у Грчкој (11) и 48,6% у Албанији (12). У истраживању спроведеном на територији Србије у коме су обухваћене жене у генеративном периоду преваленција износи 33 % (13).

Основни извор инфекције токсоплазмом код људи остаје и даље нејасан. Још увек није јасно који од путева је епидемиолошки најважнији у преносу, мада то може и да варира у зависности од културе и навика у исхрани (4). Трансмисија се обично одвија орално и може се приписати ингестији спорулишућих ооциста из контаминираног земљишта или брадизоита из недовољно термички обрађеног меса. Током акутне инфекције, мачка може да излучи до 10 милиона паразита дневно (4). Ови стабилни спорозоити садрже ооцисте које су високо инфективне и могу да остану живе годинама у тлу. Довољна је ингестија само једне цисте за инфекцију. Недовољна термичка обрада или недовољно замрзавање меса је важан фактор инфекције у развијеним земљама света. У САД 10-20% јагњећих производа и 25-35% свињских производа садржи цисте које садрже брадизоите. Учесталост заражености говедине је много нижа, и износи око 1%. Директно уношење брадизоита преко ових разних производа од меса доводи до акутне инфекције (3).

Други важан пут преношења токсоплазме је трансплацентарни. Конгенитални пренос се јавља у току акутне токсоплазмозе код серонегативних мајки када тахизоити присутни у крви могу да прођу кроз плаценту и инфицирају фетус (14). Старост трудноће у којој трудница може да се инфицира токсоплазмом је важан фактор у фреквенцији преноса и озбиљности конгениталне инфекције. Током првог тромесечја пренос је релативно низак (<20%), али се повећава до близу 80%, а по неким ауторима и до 90% до краја трудноће (15,16). Последице на фетус уколико је инфекција настала у раној трудноћи су тешке и односе се на спонтани побачај, хидроцефалус и менталну ретардацију. Током последњег тромесечја учесталост преноса је највиша, али је већина тих случајева субклиничка и односи се на асимптоматску инфекцију али и настанак хориоретинитиса током ране адолесценције, а касније и слабовидости и слепила (4). У већини популација учесталост конгениталне токсоплазмозе је од 1 у 1000 до 1 у 10000 живорођених (17). Отприлике једна трећина жена које су добиле инфекцију *T. gondii* током трудноће преноси паразите на фетус, док остале рађају неинфициране бебе. Жене које су серопозитивне пре трудноће обично не развију акутну инфекције те не могу да пренесу инфекцију на неонатус (3, 4). У суштини, ризик не постоји ако се мајка инфицира шест месеци или раније пре зачећа. Ако се инфекција стекне у периоду краћем од шест месеци пре зачећа вероватноћа трансплацентарног преноса се повећава како се интервал између инфекције и зачећа смањује (3). Изузетак од овог правила су жене са имуносупресијом које имају реактивацију латентне *T. gondii* током трудноће (18).

Недавне студије указују на то да је битна равнотежа између вирулентности паразита и домаћина, Тх1 гена и медијатора укључених у овај феномен, као што су ТЛРс, цитокини, хемокини или њихови рецептори, имуноглобулини или Фц рецептори (ФцРс). Ови гени могу да чине основу за разумевање вертикалног преноса и патогенезе конгениталне токсоплазмозе (15).

Поред ових главних путева преноса пријављени су и ретки случајеви преноса инфекције путем трансплантације органа и трансфузија крви (3).

1.1.2 Дијагноза

Примена серолошких тестова за детекцију специфичних антитела на *T. gondii* је примарни метод дијагнозе. Не постоји универзални серолошки тест који са сигурношћу може да дијагностикује акутну од хроничне инфекције. У већини случајева потребна је батерија тестова (21). Која се комбинација тестова користи зависи од специфичне клиничке категорије пацијената (трудноћа, имунодефицијенција) и интервала између стицања инфекције и узорковања серума.

Акутна *T. gondii* инфекција се код трудница дијагностикује исто као и код одраслих имунокомпетентних особа с тим што се посебно води рачуна о томе да ли је инфекција стечена пре или после зачећа (сл.1) (14). Дијагноза се заснива првенствено на серолошком тестирању.

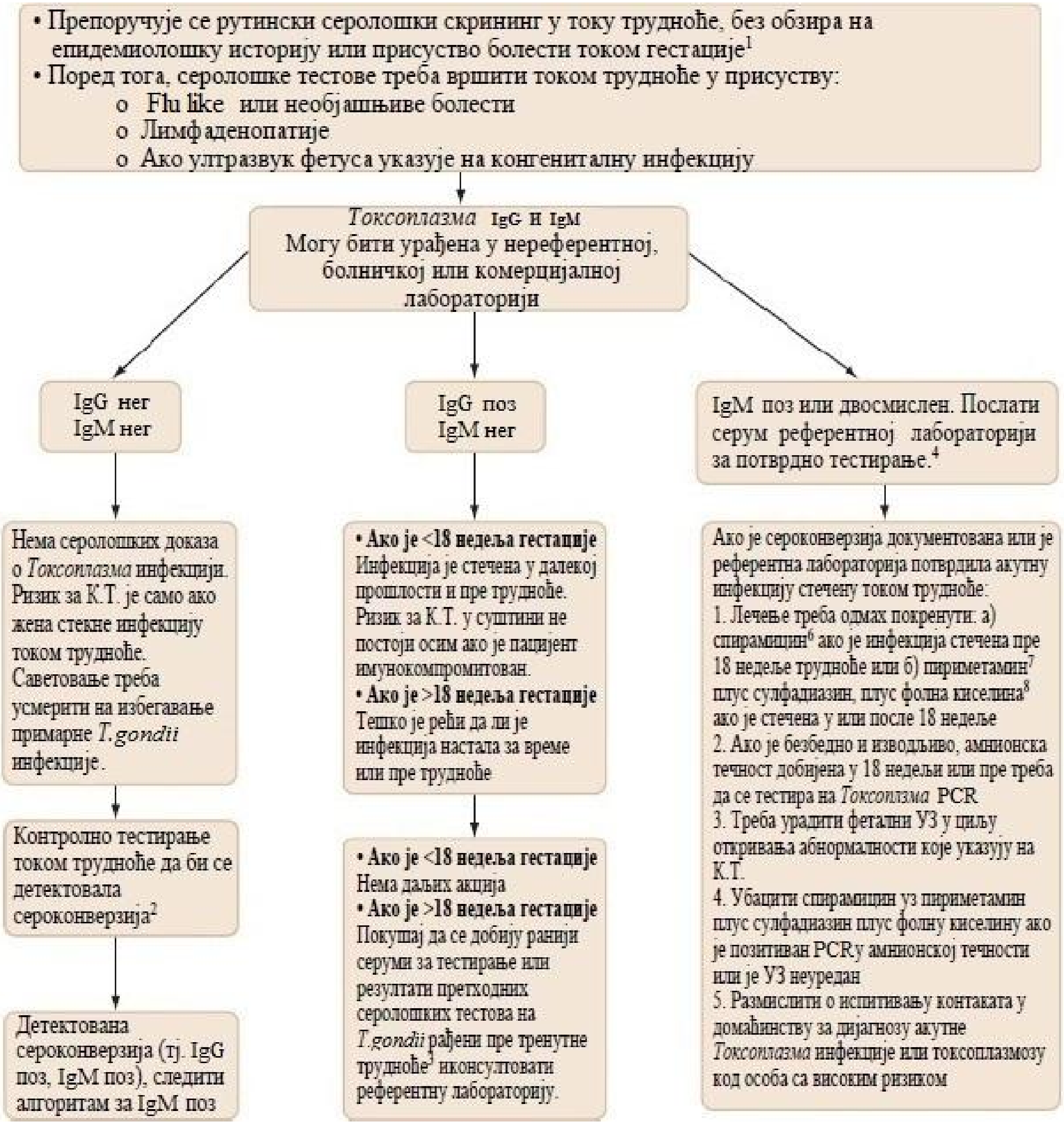
Понављање серолошких тестова код трудница код којих је раније тестирање утврдило да имају *T. gondii* антитела није од помоћи. Дијагноза акутне *T. gondii* инфекције или токсоплазмозе подразумева повећање титра антитела у серијским узорцима серума (или конверзију из негативног у позитиван титар или значајно повећање од ниског до високог титра) (22). Ови узорци треба да буду добијени у размаку од најмање три недеље и да се тестирају паралелно. Пошто се дијагноза често разматра релативно касно у току трудноће, дешава се да је титар антитела већ достигао свој врх у моменту када је први серум узет за тестирање. Стога је често тешко да се направи разлика између инфекције стечене недавно (евентуално током трудноће) и оне стечене у даљој прошлости. Из ових разлога тестирање треба урадити у што ранијој трудноћи.

Почетни скрининг серума труднице подразумева тестирање на IgG и IgM антитела. Недостатак оба антитела у суштини искључује инфекцију али и указује на то да је особа изложена ризику од заразе (а самим тим и труднице којима је потребна инструкција око превенције). У акутној инфекцији IgG и IgM нивои расту током прве 2 недеље инфекције. Повишене вредности *T.gondii*-специфичних IgG антитела означавају присуство инфекције, али не указују на разлику између скорашње и раније инфекције. Негативна IgM антитела у комбинацији са позитивним IgG антителима обично указују на инфекцију која је присутна најмање шест месеци. Према томе присуство IgG антитела у одсуству IgM антитела у прва два триместра обично указује на хроничну инфекцију труднице што у суштини значи да нема ризика за фетус (изузев изузетака са озбиљном имунодефицијенцијом труднице). У трећем триместру детекција негативних IgM антитела у присуству позитивних IgG антитела указује на хроничну инфекцију труднице али не искључују могућност ни акутне инфекције стечене рано у трудноћи. Ово је посебно важно за оне труднице код којих постоји брзи пад IgM титра антитела током акутне инфекције. У овим случајевима употреба другог серолошког теста (пр. IgA, IgE, AC/HS, авидитет) је од посебног значаја (23, 24, 25, 26).

Позитиван налаз IgM антитела захтева даљу процену потврдним тестовима у референтној лабораторији (14, 27, 28). Употреба потврдног тестирања са комбинацијом серолошких тестова у референтној лабораторији представља помоћ у диференцирању скорашње од давне инфекције, а експертско тумачење резултата смањује непотребне абортусе трудница које имају позитивна IgM антитела (28). Жене које су обавештене о томе да имају позитивна IgM антитела као и да то значи да ће њихов подмладак можда бити заражен често бирају абортус. Међутим, позитиван IgM тест не указује обавезно на инфекцију стечену током трудноће (лажно-позитивни резултати или перзистирање IgM антитела у хроничној фази инфекције/IgM антитела могу трајати до 18 месеци након инфекције), а самим тим ни абортус неће бити потребан. Због тога потврдно тестирање у референтној лабораторији препоручују многи стручњаци (28).

Детекција високог авидитета IgG антитела VIDAS IgG авидитет тестом, уколико се користи као потврдни тест заједно са батеријом других тестова код жена у првих 16 недеља гестације, може бити корисна за диференцирање акутне од хроничне инфекције (21, 24, 29). Веома је важна вредност авидитет теста у првих 3 до 5 месеци тридноће (нпр. фетус у 14. недељи гестације труднице са позитивним IgM антителима и високим авидитетом није у опасности од конгениталне токсоплазмозе) (24). С обзиром да ниски или двосмислени резултати теста авидитета могу потрајати месецима њихово присуство не указује обавезно на недавно стечену инфекцију. Потврдно тестирање помоћу батерије тестова и VIDAS авидитет теста код трудница током првих 24 недеља гестације има потенцијал смањења потребе за даљим тестирањем. Такође, смањује потребу за PCR тестирањем плодове воде као и лечење токсоплазмозе код мајке. Смањује анксиозност труднице изазване потребом за даљим тестирањем и смањује непотребне абортусе (24, 25, 28). Иако авидитет тест представља додатни потврдни метод (најкориснији ако се висок авидитет детектује током првих 16 недеља гестације) не треба га кориситити као једини потврдни тест за труднице са позитивним IgG и/или IgM антителима због могућности погрешног тумачења ниских или граничних вредности авидитета антитела (26).

Када се дијагноза акутне инфекције стечене током трудноће постави, дијагностички труд треба усмерити на утврђивање заражености фетуса. Дијагноза конгениталног преноса инфекције може да се постави полимераза ланчаном реакцијом (PCR) плодове воде. Често се одмах са дијагнозом акутне инфекције почиње лечење мајке спирамицином а наставља се даље дијагностичко тестирање да би се утврдило да ли је дошло до конгениталне инфекције. PCR тестови амнионске течности, обично на основу Б1 гена показују осетљивост у 65-91% (25, 30). Недавни извештаји указују на значај real time PCR (RT PCR) са осетљивошћу од 98% (31, 32). Ако се детектује конгенитални пренос треба започети лечење и тако смањити компликације конгениталне токсоплазмозе (33, 34, 35, 36).



Слика 1. Дијагностички приступ и алгоритам за праћење трудница ради превенције конгениталне токсоплазмозе. Већина иницијалног серолошког скрининга може да се уради у нереферентним или комерцијалним лабораторијама. Само позитивне IgM резултате треба узети у обзир за додатна тестирања и косултације са стручњацима из медицинских референтних

лабораторија. КТ-конгенитална токсоплазмоза, IgG-имуноглобулин Г; IgM-имуноглобулин М; нег-негативан резултат теста; поз-позитиван резултат теста (26).

[1]До 50% жена које су добиле *T. gondii* инфекцију током трудноће немају познати фактор ризика за акутну инфекцију или симптоме везане за токсоплазмозу. Да би се идентификовале све жене у ризику од токсоплазмозе, серолошки скрининг треба да се ради свим трудницама, заједно са другим рутинским скрининг тестовима.

[2]У недавној студији из Лиона у Француској пријављено је да је месечни скрининг серонегативних трудница значајно смањио ризик од вертикалног преноса и клиничких знакова у току три године.

[3]Размотрити консултације са експертима за управљање токсоплазмозом током трудноће.

[4]Размотрити слање узорка серума у референтну лабораторију.

[5]Режими третмана зависе од земље. Режим пириметамин-сулфодиазин-фолна киселина не треба да се препоручује трудницама пре 12 недеље трудноће због могуће тератогености. У неким центрима у Европи овај режим се препоручује у 14. недељи трудноће или касније; У САД се препоручује у 18. недељи или касније.

[6]Спирамицин није комерцијално доступан у САД.

[7]Када се користи пириметамин, фолну киселину треба прекинути са пренаталном применом мултивитамина. Фолна киселина потенцијално може да супримира антипаразитско дејство лека.

[8]Фолинска киселина не треба да се погрешно користи уместо фолне киселине.

1.1.3 Превенција

Превенција токсоплазмозе је најважнија код серонегативних трудница и имунодефицијентних особа. То се најлакше постиже едукацијом ових особа од стране њихових личних лекара. Циљ је да се избегне уношење или контакт са цистама у ткиву или спорулишућим ооцистама. Цисте у месу се уништавају термичком обрадом меса на 66°C или замрзавањем на -20°C најмање 48 сати (та температура не може да се постигне у већини кућних замрзивача). Димљено месо, стављено у саламуру или сушено и даље је заражено. Такође, треба избегавати конзумацију сирових острига, школјки и дагњи. Руке треба прати након руковања сировим месом или поврћем, јаја не би требало да се једу сирова, треба да се избегава непастеризовано млеко (посебно козје млеко). Воће и поврће треба обавезно да се опере пре конзумирања. Кухињске површине и прибор који су дошли у контакт са сировим месом треба добро да се оперу. Вектори као што су муве и бубашвабе треба да се уништавају. У току рада са мачкама, рада у башти или чишћења мачјих кутија потребно је користити рукавице за једнократну употребу. Ако се мачје легло чисти сваки дан ооцисте неће имати прилику да спорулишу, пошто је цистама за сазревање потребан 1 до 2 дана. Неоправдано је серолошко тестирање мачака јер не показује да ли заражена мачка излучује ооцисте. Ооцисте се уништавају петоминутним потапањем мачијег легла у кључалу воду. Доказано је да је нетретирана вода ефикасно средство за пренос паразита. Извориште пијаће воде потенцијално контаминирано ооцистама треба избегавати (26).

Конгенитална токсоплазмоза је болест код које је могућа превенција. Најоптималнији приступ је серолошки скрининг свих трудница. У неким земљама (нпр. Француској и Аустрији) првобитно серонегативне труднице тестирају се сваког месеца током трудноће. Овакво тестирање је оптимално за откривање инфекције довољно рано да би се покренуо даљи медицински поступак. Неусвајање систематског серолошког скрининг програма у појединим земљама ставља едукацију у први план за спречавање ове болести. Зато је обавеза лекара који брину о трудницама да их едукују о томе како могу да избегну инфекцију (а самим тим и не доводе фетус у ризик).

1.2 Рубела (Rubella)

1.2.1 Епидемиологија

Рубела је акутна егзантематозна вирусна инфекција деце и одраслих. Клинички болест карактерише осип, грозница и лимфаденопатија. Иако је већина инфекција изазвана вирусом рубеле субклиничка, овај вирус има потенцијал изазивања инфекције фетуса, што доводи до урођених аномалија.

Рубела има глобалну дистрибуцију. Учесталост рубеле варира у односу на старост и географску зону. У индустријализованим земљама, епидемије рубеле су се јављале на сваких 5 до 9 година. Пре увођења програма вакцинације 1968. године, инфекција се углавном јављала у узрасту од 5 до 9 година. У пре вакциналној ери и у земљама у којима се не спроводи вакцинација рубела се обично јавља у пролеће са спорадичним случајевима појављивања током целе године у умереним климатским условима (37).

Учесталост рубеле је прогресивно смањена у многим земљама, а у развијеним земљама процењује се да ће доћи на 1,30/100000 у светској популацији и 0,00/100000 у САД (15). У САД рубела је елиминисана, иако се понекад јављају увезени случајеви. Већина спорадичних случајева се дешава међу имигрантским становништвом пореклом из земаља где вакцинација рубеле није рутинска. У периоду од 2004. до 2012. године свих 79 случајева рубеле и 6 случајева конгениталног рубела синдрома (КРС) пријављених у САД су увезени или су непознатог порекла (38). Упркос великим напорима Европе у елиминацији малих богиња и рубеле и даље се јављају појединачни случајеви и епидемије (39).

Пошто је 1969. године уведена вакцина против рубеле, вакцинална стратегија је довела до елиминације рубеле и КРС у многим земљама.

Учесталост стварања антитела на једну дозу вакцине већи је од 95%. Након две дозе, одговор је приближно 100% и имунитет је детектован до преко 21 године старости, упркос опадању титра рубелавирус-специфичних имуноглобулина Г (RV-IgG) (40).

Међутим, како рубелавирус циркулише међу малом децом, ризик од примарне инфекције за ретке осетљиве жене је већи. У последњих неколико година основан је програм за надзор рубеле и малих богиња након што је Афричка Регионалана Канцеларија СЗО дала смернице за праћење богиња (41).

Нови вакцинални програм, Глобални стратешки план против малих богиња и рубеле 2012-2020, има за циљ да елиминише мале богиње и рубелу у најмање 5 WHO региона до краја 2020. Да би се постигао овај циљ обухват вакцинацијом мора да оствари у најмање 95% са две дозе комбиноване вакцине против рубеле и малих богиња или малих богиња и заушки (42).

1.2.2 Последице на фетус и новорођенче

Године 1941. аустралијски офталмолог, Norman Mc Alister Greg публиковао је везу између урођених дефеката плода и рубеле током трудноће, чиме је доказао тератогени потецијал рубела вируса. Рубела вирус лако пролази постељицу заражених трудница. У првом триместру рубела изазива побачаје, смрт фетуса или се развија конгенитални рубела синдром (КРС). КРС обухвата аудитивне, сензоринеуралне, срчане и очне абнормалности. У случајевима где се примарна рубела јавља током прва четири месеца трудноће потребно је да се спроведе пренатална дијагностика феталне инфекције. Ризици од конгениталне инфекције и последице зависе од гестационе старости у моменту када је инфекција настала. Miler и сарадници су показали да пре 11 недеље гестације проценат конгениталне инфекције је приближно 90%, смањује се на 30% између

24 и 26 недеље гестације и повећава се на скоро 100% изнад 36 недеље гестације. Током првих 12 недеља гестације ризик од тешких феталних дефеката износи до 85%, са око 20% случајева спонтаних побачаја у првих 8 недеља гестације. Ризик рапидно опада и варира између 11 и 18 недеље гестације до приближно 0% након 18. недеље гестације (43). Ризик од феталне инфекције у случајевима у којима је трудноћа настала након осипа је највероватније веома низак, а осип је удружен са истовременом појавом антитела и завршетком виремије. Није детектована интраутерина инфекција уколико је трудница имала осип пре или у оквиру 11 дана након последње менструације. Конгенитална инфекција може да се догоди ако се рубела у трудноћи појави између 3 и 6 недеље након последње менструације (44).

Инфекција вирусом рубеле током ембриогенезе доводи до класичне тријаде: катаракте, срчаних мана и сензоринеуралне глувоће, али се могу уочити и многи други недостаци. Ови поремећаји се класификују као пролазни, стални или са касним почетком (45).

Пролазни поремећаји код новорођенчета су ниска тежина на рођењу, тромбоцитопенична пурпура, хемолитичка анемија, хепатоспленомегалија и менингоенцефалитис. Трајни поремећаји се односе на очна оштећења (микрофталмија, катаракта и ретинопатија), слушна оштећења (сензоринеурална глувоћа), срчане мане (дуктус артериозус и хипоплазија плућне артерије), манифестације од стране ЦНС-а (ментална или психомоторна ретардација) и краниофацијалне малформације (микроцефалија). Глувоћа је најчешћи поремећај и може да буде једини уочљиви дефект, посебно у случајевима у којима инфекција настане између 12 и 18 недеље гестације. У касне манифестације спадају ендокринолошки, кардиоваскуларни и неуролошки поремећаји.

1.2.3 Дијагноза

Иако је остварен напредак, пренатална дијагностика рубеле није увек лака. Учесталост рубеле је значајно смањена јер је у многим земљама спроведена вакцинација. Међутим, рубела није искорењена у развијеним земљама и представља значајан извор инвалидитета плода уколико је инфекција труднице настала у првом триместру трудноће (37).

Рубела је у општој популацији блага болест те су дијагностички поступци углавном усмерени на труднице, фетус и новорођенчад. Клиничка дијагноза рубеле је тешка и непоуздана због својих несталних и неспецифичних клиничких симптома (46). Лабораторијска дијагноза је од суштинског значаја за потврду недавне рубела инфекције и заснива се на утврђивању сероконверзије, кинетике Rubellavirus IgG antitela (RV IgG), Rubellavirus IgM antitela (RV IgM) и Rubellavirus IgG aviditeta (RV IgG авидитета) као и на детекцији рубела вируса у назофарингеалном секрету помоћу реверзне транскрипције/полимераза ланчане реакције (RT-PCR) (47).

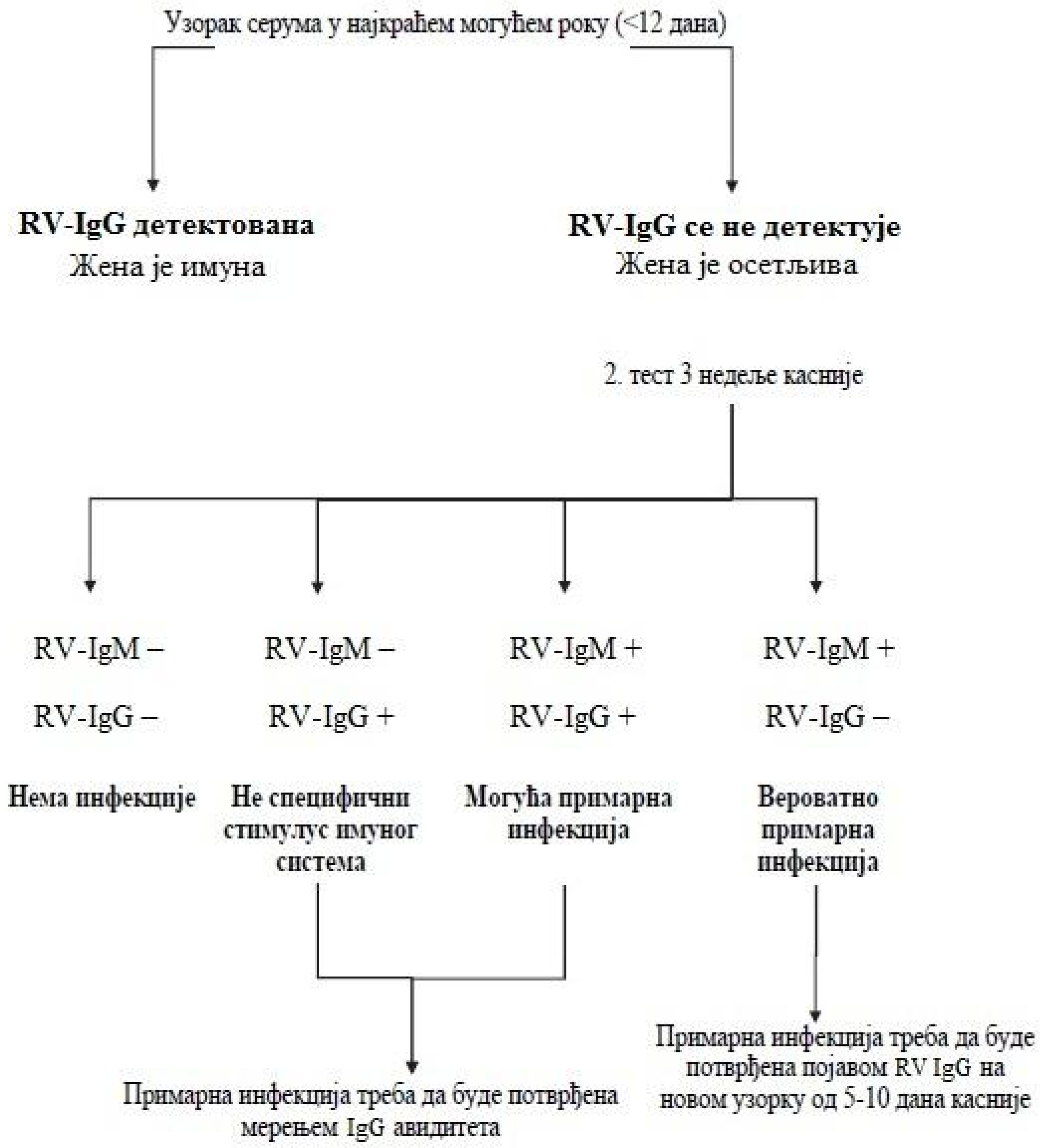
Дијагноза рубеле зависи од разумевања кинетике антитела. RV IgM антитела појављују се 3 дана након осипа и генерално нестају од 4. до 12. недеље у зависности првенствено од теста који се користи. RV-IgG помоћу ELISA теста детектују се незнатно касније (5 до 8 дана после почетка осипа) и трају током целог живота. RV-IgG достижу стабилан титар у било ком тренутку од неколико дана до неколико недеља а максимални и преостали RV IgG нивои су изузетно варијабилни и зависе од тога када је особа тестирана и који је тест коришћен. Висок RV IgG титар није обавезно маркер недавне примарне инфекције. Имунитет на рубелу се обично одређује детектовањем RV IgG ензимским имунотестовима који пружају квантитативне резултате у интернационалним јединицама по милилитру. RV IgG резултати и њихова интерпретација могу да буду нескладни у зависности од теста који је коришћен. Прелиминарне студије указују да су у случајевима када постоје подељена мишљења по питању резултата тестова особе обично имуне. У таквим случајевима се обично користе специфични тестови какав је имуноблот тест. Латекс аглутинација тестови, квалитативни или полу-квантитативни, више се не препоручују (48, 49).

Након примарне инфекције, у зависности од времена кад је особа тестирана и од тестова који су коришћени RV IgG антитела могу да достигну стабилан ниво у току неколико дана или неколико недеља након почетка инфекције. Према томе, трудница која је на првом скрининг тесту серопозитивна можда је заражена неколико недеља раније. Дакле, у случају ултразвучне абнормалности (укључујући интраутерини застој раста) треба да се уради додатно серолошко тестирање првог доступног серума (нарочито RV IgM и RV IgG авидитет тестирање) и да се уради рубела RT PCR у амнионској течности.

RV IgM антитела се скоро увек детектују после примарне инфекције (ако се узорковање врши у току два месеца од почетка инфекције). Међутим, RV IgM антитела могу да се детектују и у другим ситуацијама. У земљама у којима се спроводи вакцинација позитивна RV IgM антитела резултат су вакцинације или неспецифичне стимулације имуног саистема. Ниске концентрације RV IgM антитела могу да се детектују месецима па чак и годинама након вакцинације (50, 51). RV IgM антитела могу да се појаве и током поновне инфекције а постоје извештаји и о лажно позитивној реакцији (37). У земљама у којима је рубела ендемска појава позитивна RV IgM антитела имају добру предиктивну вредност.

Доказано је да је рубелавирус-специфични имуноглобулин Г авидитет тест користан за доказивање примарне рубела инфекције. Користе се различите методе за мерење индекса авидитета, а засноване су на употреби денатуришућег агенса који спречава везивање антитела за антиген (52, 53). Низак RV IgG авидитет индекс се често мери у новијој примарној инфекцији (<1-3 месеца), а висок RV IgG авидитет индекс искључује недавну примарну инфекцију (<3 месеца). RV IgG авидитет треба тумачити са резервом у случајевима у којима је RV IgG титар сувише низак. Након вакцинације RV IgG индекс авидитета сазрева полако и често се стабилизује на умерене вредности (50).

У случајевима у којима трудница има контакт са особом за коју се сумња да има рубелу, у најкраћем могућем року (<12 дана) треба узорак серума тестирати на RV IgG да би се одредио имуни статус. RV IgG позитиван резултат би значио да је пацијент имунизован. Ако је пацијент осетљив, препоручује се одређивање RV IgG и RV IgM антитела након три недеље како би се искључила асимптоматска примарна рубела инфекција (слика 2).



Слика 2. Алгоритам за праћење жена које су биле у контакту са особама сумњивим на рубелу или су имале осип у току трудноће (38).

Генерално, однос према рубела вирус инфекцији зависи од гестацијске старости на почетку инфекције.

1. Инфекција пре 18 недеље гестације: фетус је у високом ризику од инфекције и од тешке болести. Може да се предузме прекид трудноће, у зависности од локалних прописа, нарочито ако се инфекција испољила пре 12 недеље гестације. Препоручује се детаљан ултразвучни преглед и процена вирусног RNA у амнионској течности, посебно за инфекције које се јављају између 12 и 18 недеље гестације. Ако се пренатална дијагностика не обавља, мора да се уради специфични педијатријски преглед новорођенчади, укључујући RV-IgM тестове.
2. Инфекција после 18 недеље гестације: трудноћа може да се настави једноставним ултразвучним праћењем. Препоручује се специфични педијатријски преглед новорођенчета и тестирање на RV-IgM антитела.

Пренатална дијагностика урођених инфекција се препоручује када се дијагностикује инфекција мајке и заснива се на детекцији RV-IgM антитела у феталној крви или на откривању вирусног генома у амнионској течности, крви фетуса или биопсији хорионских чупица.

Постнатална дијагностика конгениталне инфекције заснива се на откривању специфичних RV-IgM антитела ELISA тестом који има сензитивност и специфичност 100% код инфицираног новорођенчета (млађег од 3 месеца старости). У случајевима у којима је RV-IgM тест позитиван, конгенитална инфекција може да се потврди изолацијом рубела вируса или детекцијом генома вируса у назофарингеалном брису, урину и оралној течности помоћу RT-PCR. Важно је да се дијагноза конгениталне инфекције постави после порођаја, без обзира да ли је примећен клинички манифестни конгенитални рубела синдром, да би се обезбедио конкретан план праћења уколико се инфекција открије (38).

1.2.4 Превенција

У развијеним земљама жене у репродуктивном периоду се рутински тестирају на рубела вирус антитела да би се идентификовале и вакцинисале осетљиве жене (49, 54). У Француској 2009. године на основу тренутне епидемиолошке ситуације дате су националне препоруке које подразумевају тестирање на рубелу током прве пренаталне посете осим ако постоји писани доказ о имунитету или о вакцинацији у две дозе. Уколико је трудница иницијално серонегативна, друго серолошко тестирање се врши у 20-ој недељи гестације. Трудницама које су и тада негативне препоручује се вакцинација након порођаја (46).

Постигнут је значајан напредак у превенцији конгениталног рубела синдрома од открића тератогеног потенцијала рубела вируса 1941. Међутим, потребни су даљи напори у елиминацији конгениталног рубела синдрома.

Иако је дошло до напретка у протеклих 20 година, случајеви рубела инфекције код трудница се откривају сваке године, углавном али и не само у земљама у развоју. Због тога је неопходан повећан обухват вакцинацијом. Нови стратешки план који има за циљ да елиминише рубелу и мале богиње до краја 2020. је стварање новог плана за искорењивање ових болести.

1.3 CMV инфекција

1.3.1 Епидемиологија

Citomegalovirus (CMV), члан породице Herpesviridae код старије деце и одраслих се манифестује као: асимптоматска инфекција, субклиничка као мононуклеозни синдром код здравих особа, дисеминована болест код имунокомпромитованих пацијената, док код трудница инфекција у првом триместру доводи до тешких оштећења плода. CMV је распрострањен широм света. У САД је 1% новорођенчади заражено CMV. Проценат заражавања је у неразвијеним земљама много већи. Комунални живот и лоша лична хигијена олакшавају рано ширење. Уобичајене су перинаталне и инфекције у раном детињству. CMV може бити присутан у мајчином млеку, секретима, фекалијама и урину. Инфекција се преноси код мале деце у обданишту и представља претњу преношења са зараженог детета на трудницу. Када инфицирано дете унесе инфекцију у домаћинство, 50% осетљивих чланова породице имаће сероконверзију у року од 6 месеци. CMV се не преноси лако обичним контактом. За трансмисију је потребно поновљено или продужено излагање и интимнији однос. У касној адолесценцији и одраслом добу, CMV се често преноси сексуално и без симптома остаје присутан у семену, као и секрету грлића материце. Антитела на CMV су присутна у детектибилном нивоу код великог процента сексуално активних мушкараца и жена. Они могу имати и више сојева истовремено. Око 1% до 2% жена у Великој Британији које пролазе кроз рутински лекарски преглед у приватној пракси има вирус у цервиксу. У студији од 134 жена које су посетиле Клинику за сексуално преносиве болести у Сијетлу доказано је да 34% жена старијих од 21 године имају CMV у грлићу материце а многе од тих жена имају доказе о присуству више сојева CMV. CMV се такође налази у великом титру у сперми хомосексуалних или хетеросексуалних мушкараца. CMV у грлићу материце је извор инфекције за новорођенче током проласка кроз порођајни канал. У студији рађеној на 50 беба, само су се две бебе (4%) инфицирале рођене од мајки које не излучују CMV, док је 12,5% беба инфицирано од мајки које су излучивале CMV преко цервикса током првог или другог триместра као и 37% беба рођених од мајки које су током трећег триместра лучиле CMV преко цервикса. Проценат инфицираних беба од мајки које су излучивале вирус постпартално и на порођају је растао на 57% (26). Висока секреција CMV из грлића материце током трећег тромесечја трудноће представља ризик за инфекцију новорођенчета током порођаја (26). Трансфузијом целе крви или крвних деривата такође може да се пренесе CMV са учесталошћу од 0,14-10% по јединици трансфузије (3).

Иако је познато да одојчад могу имати урођену CMV инфекцију као резултат реинфекције или реактивације током трудноће (тзв. секундарне инфекције), ризик од перинаталне инфекције и касније последице (укључујући дугорочну инвалидност) је много виши код примарне него код секундарне инфекције (55). Ризик од инфекције фетуса након примарне сероконверзије мајке процењује се на готово 32,3% док је код не примарне инфекције 1,4% (55).

Ризик за фетус зависи од старости трудноће. Недавна серија од 248 случајева примарне CMV инфекције потврдила је да проценат феталне трансмисије износи 17% када је до инфекције мајке дошло пре трудноће (у току 1-10 недеља пре зачећа), 35% када је инфекција настала у току трудноће (период дефинисан као једна недеља пре до пет недеља после зачећа), 30%, 38% и 72% за остатак првог триместра, други и трећи триместар (56). Ова учесталост преноса је веома слична учесталости у Белгијској студији из 2010. године, највећој студији до сада. У 524 сероконверзија средња брзина преноса била је 47%, расла је од 35% када је до сероконверзије дошло у првом тромесечју на 44% и 73% када је до сероконверзије дошло током другог и трећег тромесечја (57). Ови подаци указују да примарна инфекција у било којој фази трудноће представља ризик од интраутерине инфекције. Ипак, ризик је највећи у првој половини трудноће.

Током трудноће, примарна инфекција мајке може се манифестовати као благи мононуклеозни синдром, али је обично асимптоматска и повезана је са CMV виремијом у трајању од 4 до 7 дана (26).

1.3.2 Последице на фетус и новорођенче

Феталне инфекције се испољавају у распону од инапарентних до тешких и дисеминованих. Фактори који одређују озбиљност конгениталне инфекције су непознати. Дефицит капацитета за продукцију преципитирајућих антитела и за експресију Т-ћелијског одговора на CMV повезан је са релативно тешком болешћу (3).

Клиничке последице CMV инфекције могу да настану као резултат плацентне или феталне инфекције. Хистолошке промене које се јављају код CMV инфекције плаценте су аваскуларне или хидропсне вили, фибриноидни депозити и синцицијалне везе (58) што све може угрозити транспорт кисеоника и хране до фетуса у развоју. Клиничке последице инфекције плаценте су интраутеринини застој у расту, хепатоспленомегалија или мртворођеност. Последице као што су оштећење ЦНС-а и сензори-неуралан губитак слуха пре су резултат директног цитопатогеног дејства вируса на фетус, мада и модулација имуне функције плаценте може такође да игра улогу у посредовању оштећења фетуса (59). Ризик од дугорочних компликација је у обрнутој вези са гестацијском старошћу, са највећим процентом тешких секвела уколико је инфекција настала у првом триместру. Неуролошке секвеле (са губитком слуха) присутне су у око 30% беба са урођеном CMV инфекцијом код мајки код којих је инфекција дијагностикована у првом триместру, што је више од двоструког у односу на проценат секвела уколико је инфекција настала касније у трудноћи (60). Већина конгениталних CMV инфекција су клинички инапарентне на рођењу. 10-15% конгенитално инфицираних беба имаће на рођењу жутицу, хепатоспленомегалију, хидропс, тромбоцитопенију, анемију, микроцефалију и хориоретинитис. Међу овим одојчадима, перинатални морталитет може да износи чак 10%, а ризик од дугорочних неуролошких секвела износи између 40% и 60% (61). Од преосталих 90% деце која су без симптома на рођењу око 10-15% развиће симптоме касније, најчешће сензоринеуралан губитак слуха (62).

Иако су перинаталне инфекције најчешће асимптоматске и не изазивају дугорочне поремећаје, пријављен је суптилни утицај на слух и интелигенцију. У студији на 8644 новорођенчади из породица средње социо-економске класе у 53 новорођенчета су идентификована IgM антитела против CMV у крви пупчаника. Из ове групе евалуирана су 44 детета старости од 3,5-7 година. Средњи коефицијент интелигенције (ИК) за групу износио је 103 и био је нижи у односу на контролну групу. Учесталост неуспеха у школи код ове групе била је 2,7 пута мања од контролне, истог социоекономског статуса. Тринаест процената ове деце имала су тежак билатералан губитак слуха, а три процента дубоку глувоћу. Проблем губитка слуха повезан са CMV не може се предвидети на основу тежине инфекције или нивоа IgM антитела на рођењу. Проблем губитка слуха се наводи као главни подстицај за развој вакцине и за истраживања у правцу других превентивних мера против CMV инфекције (26).

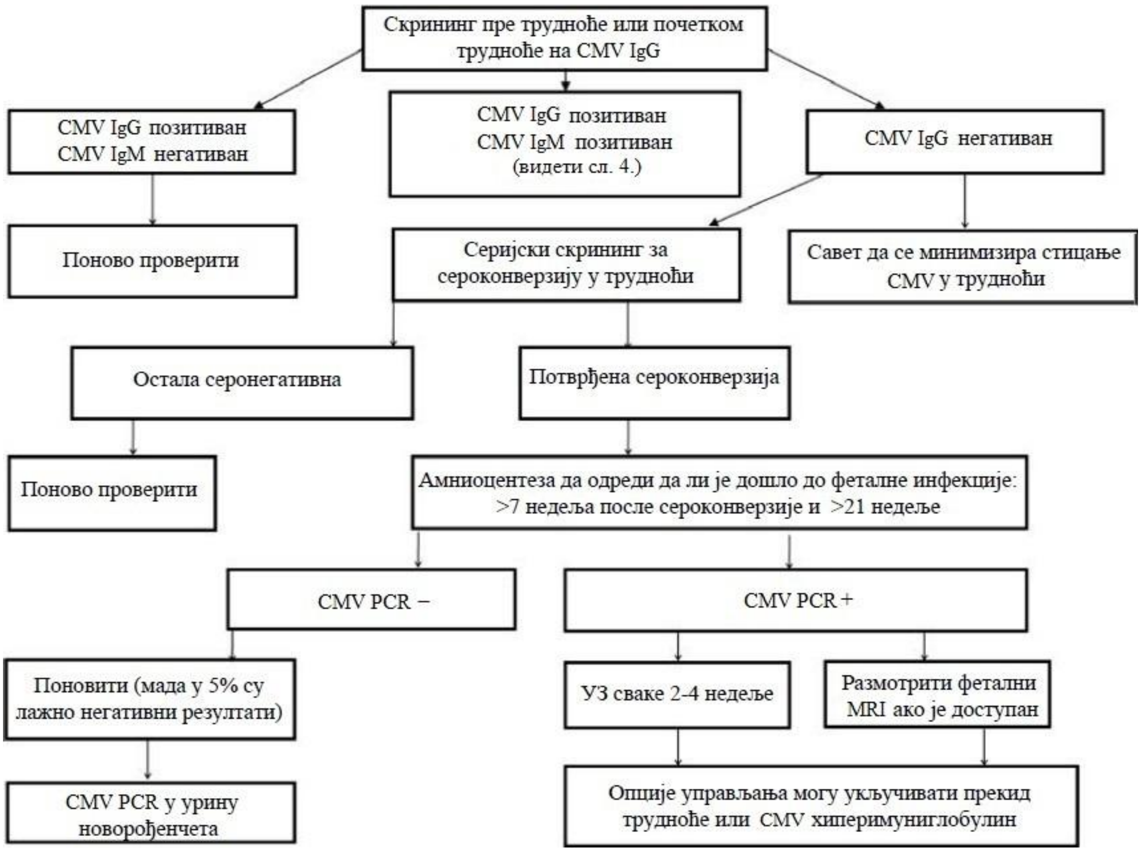
Инфекције које се јављају код беба постнатално разликују се од урођених инфекција. Не јављају се дифузне висцералне болести и болести ЦНС-а. Велика већина деце која су инфицирана на или након порођаја остаје без симптома. Међутим, продужена интерстицијална пнеумонија повезана је са стеченом перинаталном CMV инфекцијом, посебно код превремено рођене деце. Слабо напредовање, аденопатија, осип, хепатитис, анемија и атипична лимфоцитоза такође се могу наћи, а излучивање CMV често траје месецима или годинама (3).

1.3.3 Дијагноза

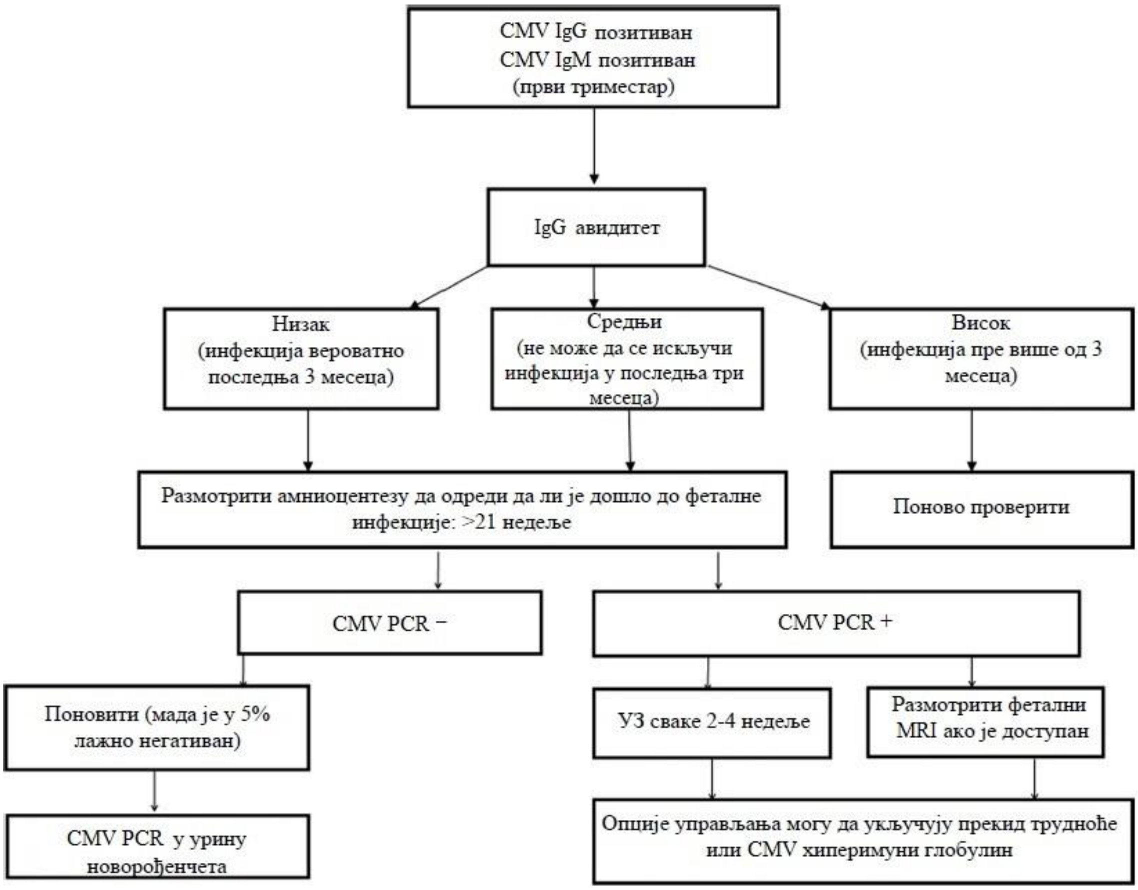
Дијагноза CMV инфекције не може се поставити на основу клиничке слике.

На основу сероконверзије може поуздано да се дијагностикује примарна инфекција у случају кад се код претходно серонегативне труднице детектују CMV специфична IgG и IgM антитела. У одсуству претходне серологије на CMV примарну инфекцију може да се посумња у присуству IgM и ниског IgG авидитета. Међутим, IgM позитивност не одражава увек недавну инфекцију и резултати могу да буду лажно позитивни (у смислу интеркурентне вирусне инфекције или присуства аутоимуне болести) или IgM одговор може бити продужен (IgM серопозитивност може потрајати месецима па и годинама). У оваквим ситуацијама, IgG авидитет може да помогне у разликовању недавне од раније стечене инфекције. Авидитет се односи на јачину везивања антитела за вирусни епитоп, одражавајући зрелост антителног одговора. Док граница за висок авидитет варира у складу са тестом који се користи, због варијација у резултатима између тестова, присуство високог IgG авидитета уопштено значи да је до примарне инфекције дошло пре ≥ 12-16 недеља (63). За правилно утврђивање да ли су позитивна CMV IgM антитела резултат примарне, не примарне или раније инфекције потребно је експертско тумачење серолошких резултата.У оваквим ситуацијама, с обзиром на нижу инциденцу преноса и секвеле, потврда прошле или не примарне инфекције омогућиће многим женама смањење употребе инвазивних метода дијагностике и прекида трудноће (64). Уколико се потврди примарна инфекција потребно је да стручни савет за феталну медицину и/или специјалиста за заразне болести пружи савете за постављање дијагнозе феталне инфекције, предвиди последице по одојчад и процени улогу терапије ин утеро (55).

Лабораторијска дијагностика CMV инфекције новорођенчета заснива се на узорковању раста вируса из урина или других телесних течности или на доказивању компоненти вириона као што су вирусни антигени или вирусне ДНК (26). Слике 3 и 4.



Слика 3. Предложени алгоритам за CMV скрининг (55)



Слика 4. Предложени алгоритам за поступање код жена са IgG/IgM позитивним резултатом у току скрининга (55)

1.3.4 Превенција

Конгенитална CMV инфекција је најчешћи узрок инфективног неуролошког хендикепа и значајан узрок дугорочног инвалидитета.

Интервенције за смањење ризика од конгениталне CMV инфекције код серонегативних жена могу се сврастати у један од три типа: примарна превенција (спречавање сероконверзије мајки током трудноће), секундарна превенција (спречавање трансмисије на фетус код мајки са сероконверзијом) и терцијална превенција (превенција последица болести код заражених фетуса) (55).

CMV скрининг у трудноћи има за циљ превенцију примарне инфекције применом једноставних хигијенских мера у трудноћи (примарна превенција). Секундарна превенција има за циљ смањење учесталости феталних инфекција применом специфичних CMV HIG код жена код којих је дијагностикована скорашња сероконверзија. И на крају терцијарна превенција подразумева примену специфичних CMV HIG *in utero* јер су скорашња испитивања показала да овај поступак смањује проценат појаве секвела инфицираних фетуса. Такође су у току испитивања улоге антивирусних лекова (валацикловир) у смањењу процента секвела заражених фетуса што такође спада у терцијарну превенцију (55).

Скрининг за CMV инфекцију може да има један од неколико приступа. Први приступ би био универзални скрининг свих жена пре или у раној трудноћи да би се идентификовале серопозитивне жене које нису у ризику од примарне CMV инфекције у трудноћи и серонегативне жене којима може да се да савет како да се минимизира стицање CMV у трудноћи. Таквим женама може да се понуди месечно серолошко тестирање током трудноће у потрази за доказима о сероконверзији.

Други приступ је спровођење скрининга само код жена са повећаним ризиком. Најризичније групе чине жене са честим или дужим контактом са децом узраста испод три године, жене са малом децом код куће или оне које раде у обдаништима.

Трећи приступ је спровођење једнократног серолошког тестирања које подразумева и авидитет тест око 20. недеље у циљу идентификације већине основних инфекција које су се догодиле рано у трудноћи (време највећег ризика).

Коначни скрининг приступ је већином усклађен са тренутном клиничком ситуацијом.

У употреби је и циљана ултразвучна процена, у другом триместру, дијагностиковање карактеристичних промена за конгениталну CMV инфекцију (вентрикуломегалија, присуство интрацеребралних калцификација, микроцефалија, ехогена црева, застој у расту), а затим, секундарно, серолошки скрининг мајке уколико су идентификоване одговарајуће абнормалности. Сваки од приступа има предности и ограничења (55). Cahil и сарадници су обавили анализу исплативости, моделирање последње три стратегије и закључили да је универзални скрининг најисплативији приступ, претпостављајући да је ефикасан третман у облику CMV хиперимуних глобулина доступан (62). Ипак, једнократна серологија има извесна ограничења. Серонегативне жене могу да се саветују о стратегијама за смањење експозиције CMV у раној трудноћи. Међутим, неке жене су можда биле изложене CMV али у тренутку када је серологија рађена није дошло до сероконверзије. Такође, жене које су имале контакт непосредно пре трудноће или у раној трудноћи могу да имају висок авидитет. У оваквим случајевима могућност за редукцију инфекције фетуса третманом у трудноћи може да буде изгубљена. Из тих разлога многе земље су усвојиле скрининг рано или пре трудноће, а потом серијски прате титар антитела код серонегативних жена у циљу откривања сероконверзије (55).

Центар за контролу и превенцију болести предлаже следеће мере превенције:

- Прање руку сапуном и водом у току 15-20 секунди након руковања телесним течностима, прљавим вешом или дечијим играчкама, затим након промене пелена, купања или храњења мале деце
- Саветовање да се не дели храна, пиће или прибор за јело међу малом децом, да се не стављају играчке у уста, да се не дели четкица за зубе и слично
- Избегавање контакта са пљувачком при љубљењу детета
- Прање играчака и других предмета који долазе у контакт са дечијим урином или пљувачком (65).

Једна француска студија је наиме доказала ефикасност таквих мера превенције. Наиме пратила је више од 2500 серонегативних жена које су биле у 12-ој недељи трудноће. Применом једноставних хигијенских мера проценат серконверзије је код ових жена до 36-е недеље трудноће износио само 0,2% (66).

1.4 HSV инфекција

1.4.1 Епидемиологија

Инфекције Херпес симплекс вирусом 1 и 2 (HSV-1 и HSV-2) се манифестују широким спектром болести од мукокутаних инфекција, неуроинфекција до висцералних инфекција. HSV-1 најчешће проузрокује оралне лезије а HSV-2 гениталне. HSV-2 инфекција је у 80% случајева без симптома (67). Инфекција HSV-1 је чешћа и стиче се у ранијем животном добу од HSV-2. Више од 90% одраслих има антитела на HSV-1 до пете деценије живота. Преваленција антитела на HSV-1 повећава се са узрастом и показује инверзну корелацију са друштвено-економским статусом. У ери после другог светског рата у западним популацијама, 80%-100% одраслих особа средњих година нижег социо-економског статуса има антитела на HSV-1 у поређењу са 30%-50% одраслих у високим социо-економским групама. С обзиром на смањену преваленцију примо инфекције HSV-1 у детињству, а повишену у адолесцентном периоду, повећава се и проценат неонаталних HSV инфекција код веома младих мајки настали због инфекције HSV-1 (68). Антитела на HSV-2 појављују се током пубертета и у корелацији су са започињањем сексуалне активности. Широко распрострањена употреба серолошког тестирања дала је детаљну карактеристику HSV-2 пандемије широм света (69).

Око 70%-85% неонаталних HSV инфекција су узроковане HSV-2. Неонатална HSV инфекција може да се стекне интраутерино, у току порођаја и постнатално. У прва два начина преноса мајка је најчешћи извор инфекције (68). Интраутерина HSV инфекција је ретка и процењује се да чини 5% свих HSV инфекција новорођенчета. До конгениталне болести може да доведе и примарна и рекурентна инфекција мајке но ипак је ризик након рекурентне инфекције мали (70). Ове инфекције најчешће, у 85-90%, настају у контакту са херпетичном лезијом у порођајном каналу током порођаја. У 5-10% су узроковане дејством вируса у раном постнаталном периоду (71). На преваленцију гениталне HSV инфекције током трудноће, као и на инциденцију неонаталне HSV инфекције утиче социо-економски статус, старост и претходна сексуална активност популације пацијената која се испитује. Највећи ризик за HSV инфекцију новорођенчета је уколико трудница добије примарну HSV инфекцију непосредно пред порођај (72). Такође, учесталост преношења HSV са мајке на дете је значајно већи код жена које су добиле HSV непосредно пред порођај (30%-50%) у односу на оне код којих се HSV-2 реактивира пре порођаја (< 1%). Иако су мајчина HSV-2 антитела заштитна, HSV-1 антитела пружају слабу или никакву заштиту од неонаталне HSV-2 инфекције. Примарна HSV-1 генитална инфекција доводи до посебно високог ризика од преноса и има све већи удео у неонаталној HSV инфекцији. Шта више током реактивације, HSV-1 се чешће може пренети на неонатус од HSV-2. Само код 2% жена које су HSV-2 серопозитивне изолован је HSV-2 из секрета у грлићу материце при порођају и само 1% деце изложен на овај начин развија инфекцију, вероватно због заштитног ефекта пренетих мајчиних антитела а можда и због нижег вирусног титра у току реактивације. Упркос ниској фреквенцији преноса HSV у оваквој ситуацији, 30%-50% деце са неонаталном HSV инфекцијом су рођена од мајки са утврђеним гениталним херпесом (73). Међутим, већина неонаталних HSV инфекција (око 70%) је резултат излагању асимптоматској гениталној HSV инфекцији мајке у току порођаја (74).

Неонатална HSV-1 инфекција може да се стекне и кроз постнатални контакт са здравственим радницима или члановима уже породице који имају симптоматску или асимптоматску оролабиалну HSV-1 инфекцију (75).

Препоручује се антивирусно лечење ново настале гениталне HSV инфекције у трудноћи са 400 мг ацикловира три пута дневно или 500-1000 мг валацикловира два пута дневно 7 до 10 дана, иако је ефекат ове интервенције на трансмисију непознат (26).

Неонатални херпес се у 45% случајева манифестује локализованим обликом на устима, очима или кожи, у 30% случајева инфекцијама нервног система које се манифестују летаргијом и конвулзијама. Осталих 25% су повезани са дисеминованом инфекцијом (клинички се не разликује од бактеријске сепсе).

Овај тип неонаталног херпеса може да оштети плућа, јетру и мозак, а леталитет је око 80% (70, 76).

Новорођенчад рођена од мајки са активним гениталним лезијама, са потврђеном или сумњивом HSV инфекцијом треба да буду изолована, у току руковања са њима треба да се избегава директан контакт са лезијама на кожи и слузокожама, екскретима, телесним течностима и одмах треба да се лече интравенозно ацикловиром (77).

1.4.2 Дијагноза

Критеријуми за лабораторијски скрининг и надзор, као и за порођајне процедуре код жена са рекурентним гениталним HSV инфекцијама су честа питања са којима се сусрећу лекари. Висока HSV-2 преваленција у трудноћи и ниска учесталост неонаталне болести (1/6000 до 20000 живорођених) указују да је само мали број беба у ризику од добијања HSV.

Одређивањем анти HSV-антитела код трудница откривамо серонегативне жене током ране трудноће те их даље пратимо обзиром на то да код жена са примарном инфекцијом у другој половини трудноће постоји већи ризик трансмисије вируса на новорођенче (76). Само на основу IgM антитела није могуће класификовати HSV-2 инфекцију на примарну или не примарну, јер IgM антитела могу бити присутна и током вирусне реактивације (67). Неке студије говоре да у оваквим случајевима може да помогне тест авидитета. Низак авидитет за HSV-2 указује на примарну инфекцију а висок на перзистентну (77, 78).

Евалуација серопреваленције HSV-1 и HSV-2 је значајно побољшана развојем специфичних серолошких тестова. Ови тестови нам омогућавају детекцију HSV-2 у присуству HSV-1 антитела и обрнуто. Најпрецизнији доступан тест је Western blot тест који има сензитивност и специфичност већу од 98%.

Серум из акутне и фазе опоравка може бити користан у доказивању сероконверзије током примарне HSV-1 или HSV-2 инфекције. Само 5%

пацијената са рекурентном орогениталном HSV инфекцијом има четири пута или веће повећање HSV титра антитела у интервалу између узимања два узорка (26).

Присутан HSV у цервиксу и вагини за време порођаја је највећи фактор ризика за пренос HSV током порођаја. Само на основу физичког прегледа не може да се потврди присуство или одсуство инфекције. PCR детекција је далеко боља од култура вируса у смислу осетљивости и брзине. Дакле, за доношење одлуке код жена са позитивним HSV-2 антителима уз клинички процену треба да се користи PCR детекција (26).

1.4.3 Превенција неонаталне HSV инфекције

Висок проценат недијагностикованих или асимптоматских HSV инфекција компликује превенцију. Да би се већина неонаталних херпес инфекција избегла потребно је да се идентификују жене које су у ризику. Први и најважнији корак је утврђивање серолошког статуса трудница током ране трудноће да би се утврдила њихова подложност инфекцији (78).

При првој пренаталној посети треба да се добије податак о HSV инфекцији код свих трудница и њихових партнера. Жене које немају антитела на HSV, а посебно оне са позитивним анти HSV антителима код партнера, треба саветовати да избегавају сексуални однос за време рецидива да би се инфекција избегла (посебно током трећег тромесечја) (77).

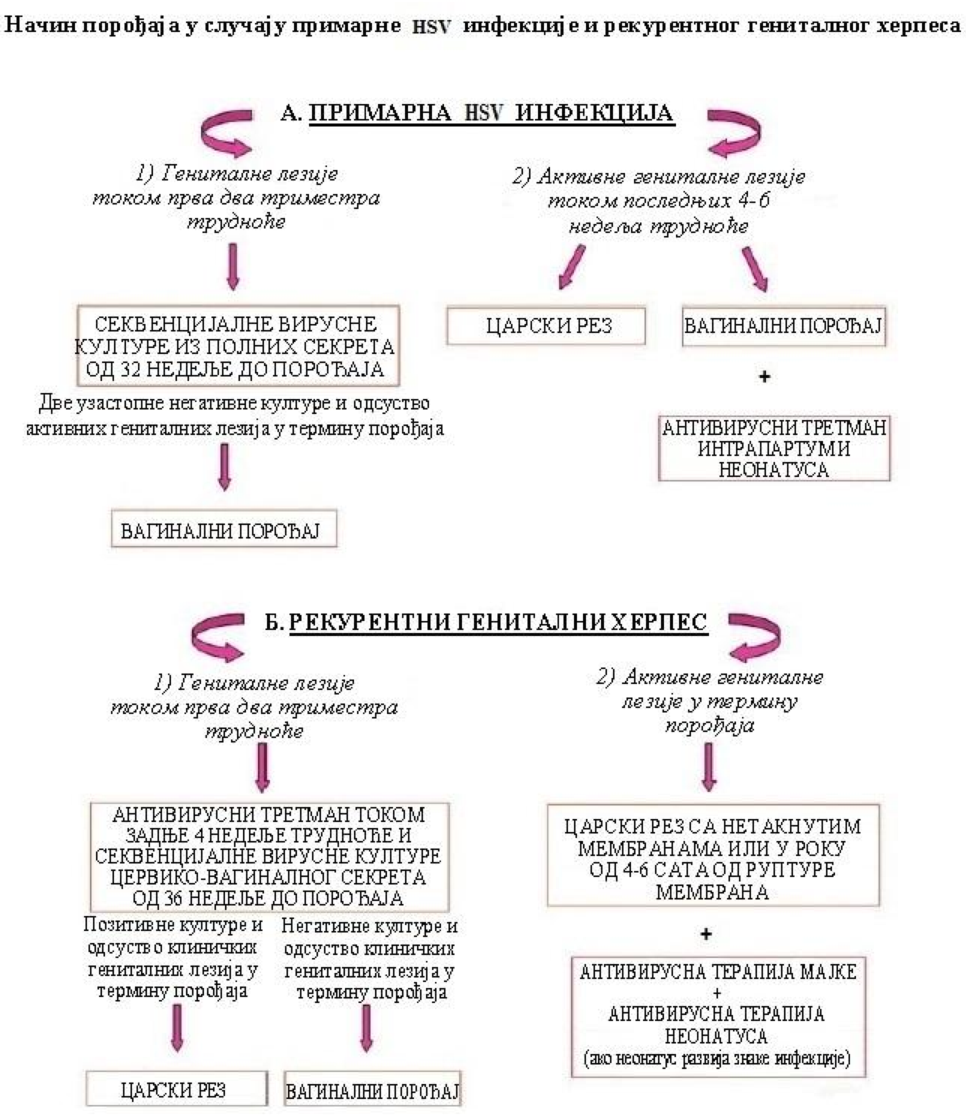
Иако кондоми нису потпуна препрека за гениталну регију, препоручује се употреба кондома током трудноће да би се минимизирао ризик од стицања вируса, иако мушкарац нема активне лезије (77). Такође, препоручује се лечење HSV-2 позитивних сексуалних партнера серонегативних трудница антивирусном терапијом и серијско праћење сероконверзије трудница (26).

Свим трудницама са честим рецидивима гениталног херпеса и са активном гениталном HSV инфекцијом треба што пре или у термину порођаја да се обезбеди профилактичка примена ацикловира или валацикловира (78). На почетку рада треба пажљиво испитати вулву, вагину и грлић материце код сваке жене која има знаке или симптоме HSV инфекције. Треба да се избегава артефицијелна руптура мембрана (78). Све труднице за које се сумња да имају активну гениталну HSV инфекцију или продромалне симптоме HSV инфекције треба да се подвргну царском резу, иако су мембране нетакнуте (79).

Напротив, када гениталне херпетичне лезије нису видљиве, царски рез није потребан, али гениталије треба да буду обложене оклузивним средством пре вагиналног порођаја (79).

Неонатални херпес може да се стекне и постнатално. Жене након порођаја, чланови породице, особље са активним херпетичним лезијама уста, коже или дојке треба да предузму неопходне мере предострожности у циљу спречавања директног контакта са новорођенчетом или треба да буду искључени из неонаталне јединице док се лезије у потпуности не излече (77).

Коначно, главна стратегија у борби против HSV инфекције била би адекватна вакцина која је још увек у развоју (80).



Слика 5. Шематски приказ модела порођаја код: а) HSV примарне инфекције и б) рекурентне гениталне херпес инфекције (80).

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Циљеви овог истраживања су:

1. одређивање серопреваленције TORCH инфекција кроз пренатални скрининг у српским енклавама и северном делу Косова и Метохије.
2. утврђивање међусобне повезаности TORCH инфекција с неповољном гинеколошком историјом трудница и жена у репродуктивном периоду.
3. утврђивање утицаја старости, места становања, образовања, занимања и навика у исхрани испитаника на серопреваленцију TORCH инфекција.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Рађена је проспективна студија која је обухватила 82 жене, труднице и жене у репродуктивном периоду са добром или лошом гинеколошком историјом (побачаји, мртворођена деца, рађање деце са малформацијама, смрт детета непосредно након рођења, превремени порођаји) којима се прати трудноћа или се лече на гинеколошко-акушерском одељењу Здравственог центра у Косовској Митровици. Истраживање је обављено у периоду од 31.12.2011 - 31.12.2012. године. Поред социо-епидемиолошке анкете, серуми су тестирани на присуство IgM и IgG антитела ELISA тестом на узрочнике TORCH инфекција, као и на авидитет IgG антитела у Заводу за заштиту здравља Косовска Митровица (Микробиологија).

3.1 Анкета

С обзиром на то да су све испитанице лично долазиле на преглед и у лабораторију ради узимања потребног узорка крви било је могуће спровести епидемиолошку анкету. Анкета је спровођена путем упитника (образац упитника на стр. 34-35). При састављању анкете тежило се да буде кратка, информативна и укаже на главне правце даљег, ширег испитивања. Обухватала је следеће групе питања. Прва група питања односила се на испитивање демографских чинилаца. Друга група питања се односила на испитивање епидемиолошких чинилаца. Трећом групом питања прикупљени су подаци из гинеколошке анамнезе.

УПИТНИК

1. Име, очево име, презиме:
2. Година рођења:
3. Место становања:
4. Степен образовања: а) основно б) средње ц) високо
5. Занимање:
6. Да ли имате мачку у кући (контакт са мачкама)? а) нема б) има
7. Да ли долазите у контакт са земљом радећи у башти, повртњаку, воћњаку? а) не б) да
8. Да ли у исхрани користите слабије печено или пржено месо, џигерицу, пресне кобасице или крвавицу? а) не б) да
9. Да ли сте трудни и у ком сте месецу гравидитета? а) не б) да ( )
10. Да ли трудноћа има уредан ток? а) не б) да
11. Да ли сте до сада били трудни? а) не б) да
12. Која је трудноћа по реду?
13. Да ли се нека од претходних трудноћа окончала спонтаним побачајем и у ком месецу гравидитета? а) не б) да ( )
14. Да ли се нека од претходних трудноћа окончала превременим порођајем? а) не б) да
15. Да ли се нека од претходних трудноћа окончала рађањем мртворођенчета? а) не б) да
16. Да ли се нека од претходних трудноћа окончала рађањем детета са малформацијама? а) не б) да
17. Да ли је неко дете умрло непосредно после рођења? а) не б) да
18. Да ли сте у току ове трудноће имали појаву оспе по кожи и у ком месецу гравидитета? а) не б) да ( )

19. Да ли сте у току ове трудноће имали повишену телесну температуру и у ком месецу гравидитета? а) не б) да ( )

20. Да ли сте у току ове трудноће имали повећане лимфне жлезде и у ком месецу гравидитета? а) не б) да ( )

21. Да ли је рађен ултразвучни преглед и у ком месецу гравидитета?
а) не б) да ( )

22. Да ли је ултразвучни налаз био уредан? а) не б) да

Датум анкетирања:

3.2 Серолошко тестирање

Серолошко тестирање вршено је по упуту гинеколога у Заводу за заштиту здравља у Косовској Митровици ELISA (Euroimmun, Либек, Немачка) тестом по стандардном протоколу за извођење ELISA теста за вирусе као и по стандардном протоколу за извођење ELISA теста за *Toxoplasma gondii*. ELISA тест омогућава семиквантитативну или квантитативну ин витро детекцију хуманих антитела IgG и IgM класе на *Toxoplasma gondii* или на вирусе у серуму или плазми. Тест садржи микротитарске стрипове, сваки од по 8 удубљења који се могу одломити, обложене антигенима *T. gondii* или антигенима вируса. У првој фази теста, разблажени узорци пацијената се инкубирају у удубљењима микротитрационе плоче. У случају да су узорци позитивни, специфична IgM или IgG антитела ће се везати за антигене. Да би се детектовала везана антитела, удубљења микротитрационе плоче се поново инкубирају са ензимом обележеним анти-хуманим анти-IgM и анти-IgG антителима, који има способност да развије бојену реакцију. Резултати се могу изразити семиквантитативно, израчунавањем односа вредности екстинкције контроле или узорка пацијента у односу на вредност екстинкције калибратора. Интерпретација резултата: однос <0.8 резултат је негативан; однос ≥0.8 до <1.1 резултат је граничан; однос ≥1.1 резултат је позитиван.

У случају граничних резултата, још један узорак пацијента се узима након 7 дана и тестира паралелно са првим узорком истог пацијента. Резултати оба узорка обезбеђују правилну евалуацију промене у висини титра.

Сви IgM и IgG позитивни узорци за *T. gondii*, рубелу и CMV су тестирани на IgG авидитет (Euroimmun, Либек, Немачка).

Ав <40% - низак авидитет антитела, указује на акутну примарну инфекцију (у року од 3 месеца);

Ав 40-60% - интермедијални авидитет (показатељ примарне инфекције између 4 и 6 месеци);

Ав >60% - висок авидитет антитела, указује на прошлу инфекцију.

3.3 Статистичка обрада података

За анализу примарних података коришћене су дескриптивне статистичке методе и методе за тестирање статистичких хипотеза. Од дескриптивних статистичких метода коришћене су мере централне тенденције (аритметичка средина и медијана), мере варијабилитета (стандардна девијација и опсег) и релативни бројеви (показатељи структуре). Од метода за тестирање статистичких хипотеза коришћени су: хи-квадрат тест, Fisherov тест тачне вероватноће, Т тест и Mann-Whitney тест. За статистичку обраду коришћен је статистички софтверски пакет SPSS 21.

Статистичке хипотезе тестиране су на нивоу статистичке значајности од 0.05.

4. РЕЗУЛТАТИ

Серолошки статус испитаница на узрочнике TORCH инфекција

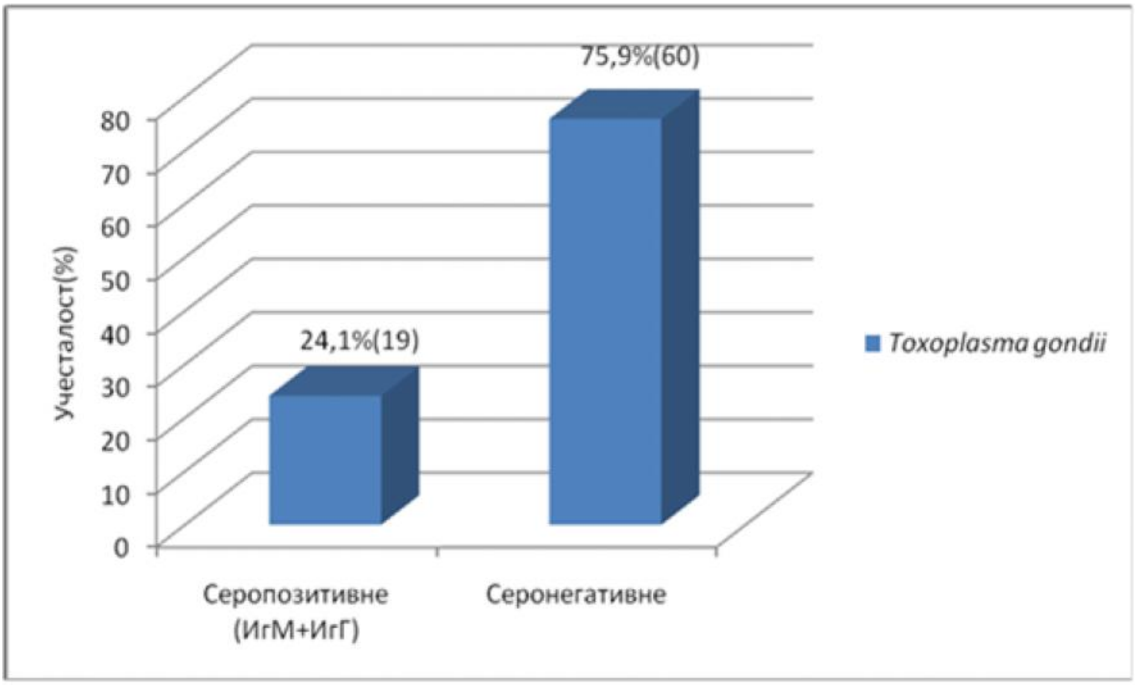
Табела 1.

Серопозитиван статус испитаница на узрочнике TORCH инфекција

	IgM +	Авидитет (интермедијарни)	IgG +
	n (%)	n (%)	n (%)
T. gondii	9 (11,4)	4 (44,4)	15 (19)
Rubellavirus	2 (2,8)	2 (100)	67 (94,4)
CMV	12 (15,4)	7 (58,3)	72 (92,3)
HSV-2	6 (8,8)	/	7 (10,3)

Графикон 1.

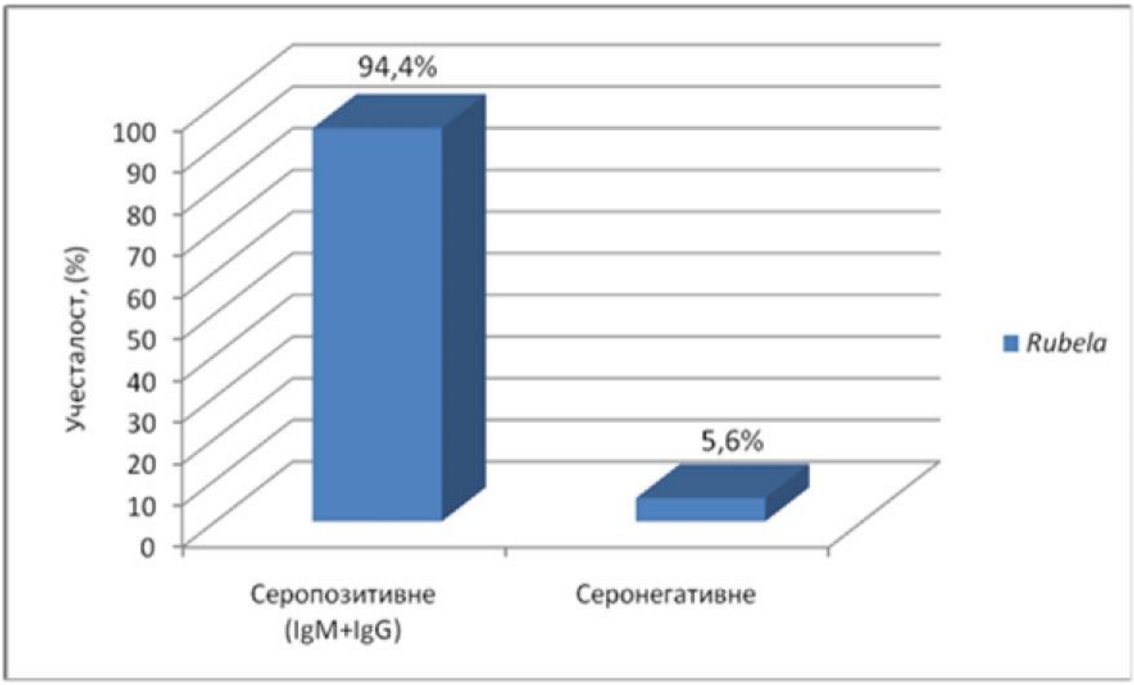
Серолошки статус испитаница на *T. gondii*



Од укупног броја испитаница 24,1% (19) испитиваних жена има серопозитивност на *T.gondii*, док је 75,9% (60) жена серонегативно.

Графикон 2.

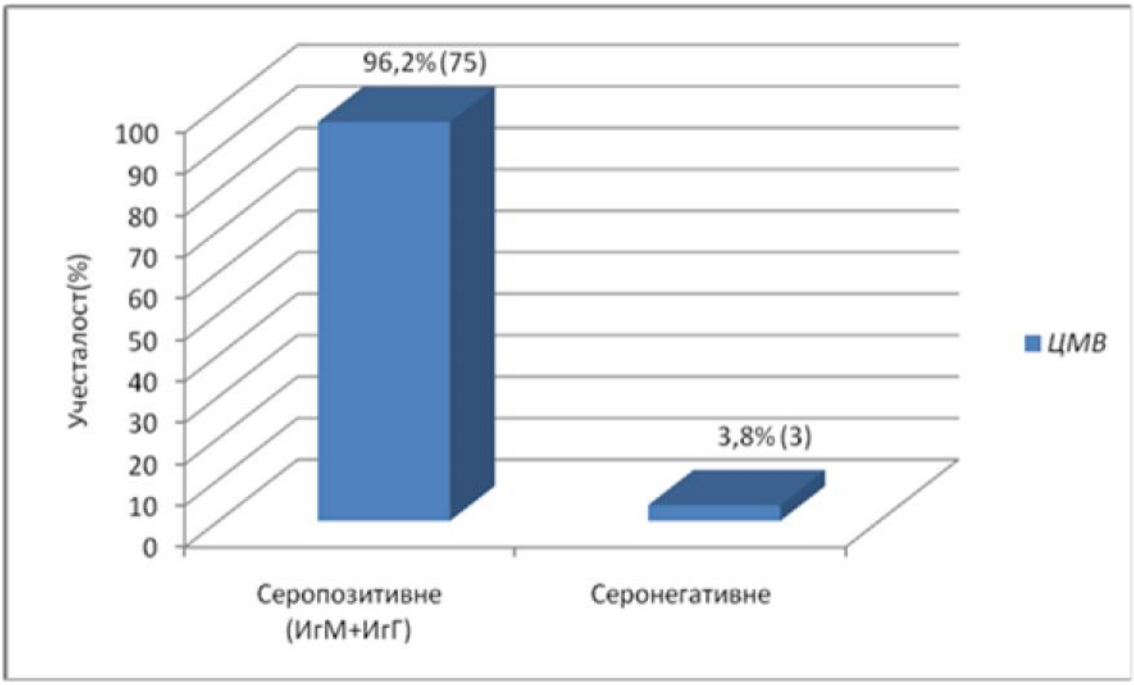
Серолошки статус испитаница на рубелу



Од укупног броја испитиваних жена, 67 (94,4%) има серопозитивност на рубела вирус, док су 4 (5,6%) жене серонегативне.

Графикон 3.

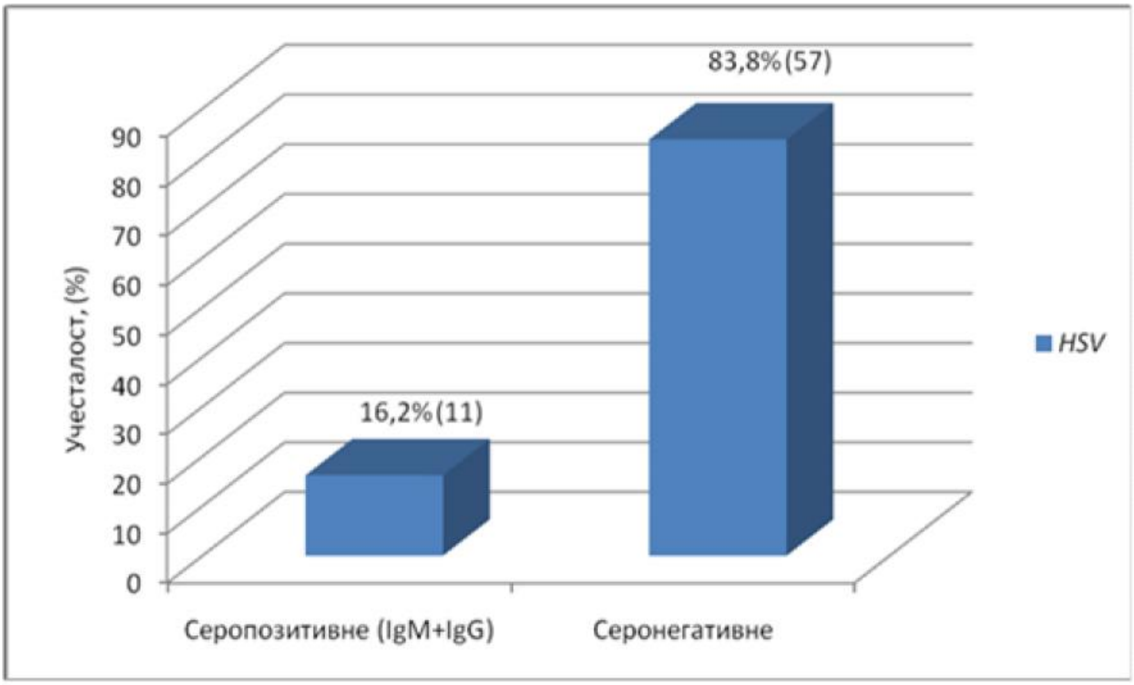
Серолошки статус испитаница на CMV



Од укупног броја испитаница, 96,2% (75) има серопозитивност на CMV, док је 3,8% (3) жена серонегативно.

Графикон 4.

Серолошки статус испитаница на HSV-2

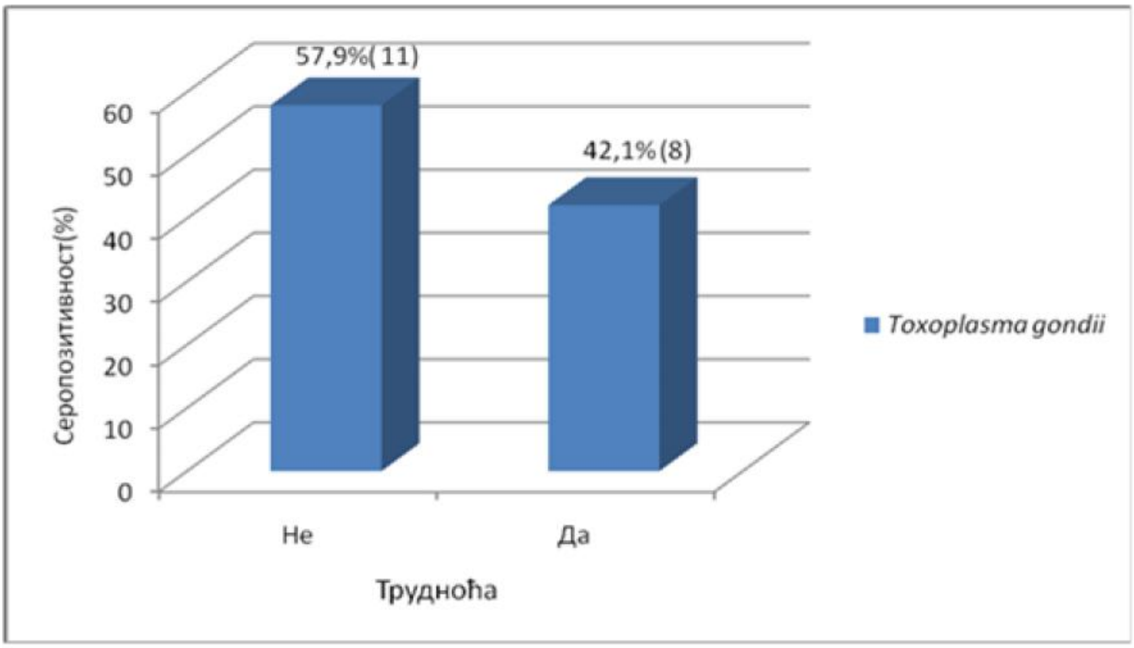


Од укупног броја испитаница, 16,2% је серопозитивно на HSV-2, док је 83,8% жена серонегативно.

Серолошки статус испитаница на узрочнике TORCH инфекција у односу на трудноћу

Графикон 5.

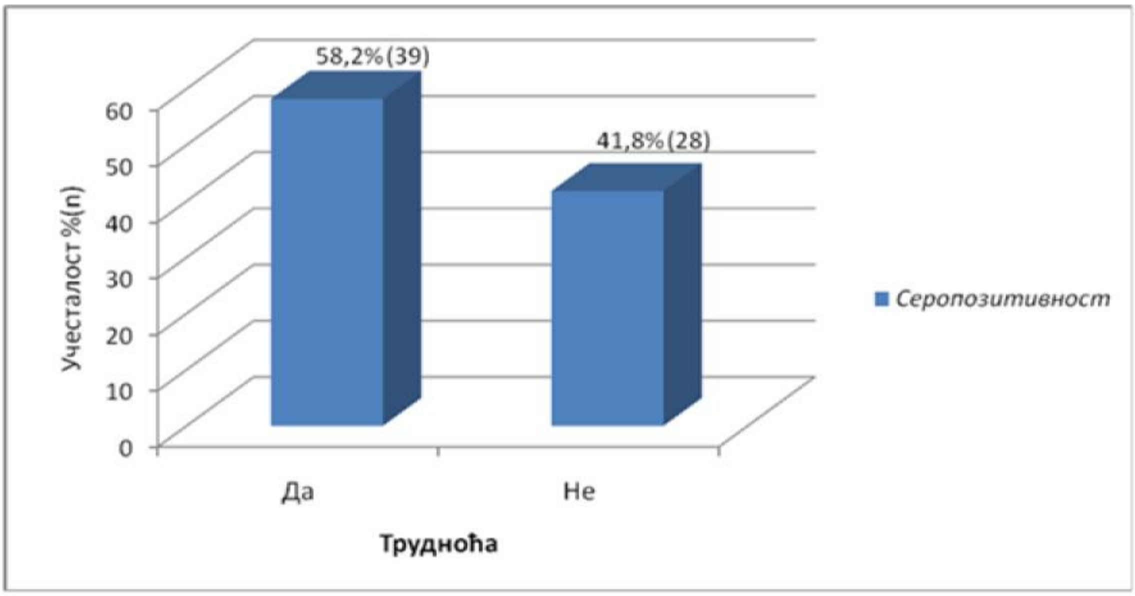
Серопозитиван статус испитаница на *T.gondii* у односу на трудноћу



Серопозитиван статус трудница није показао статистички значајну разлику у односу на жене које нису у другом стању (p=0.216)

Графикон 6.

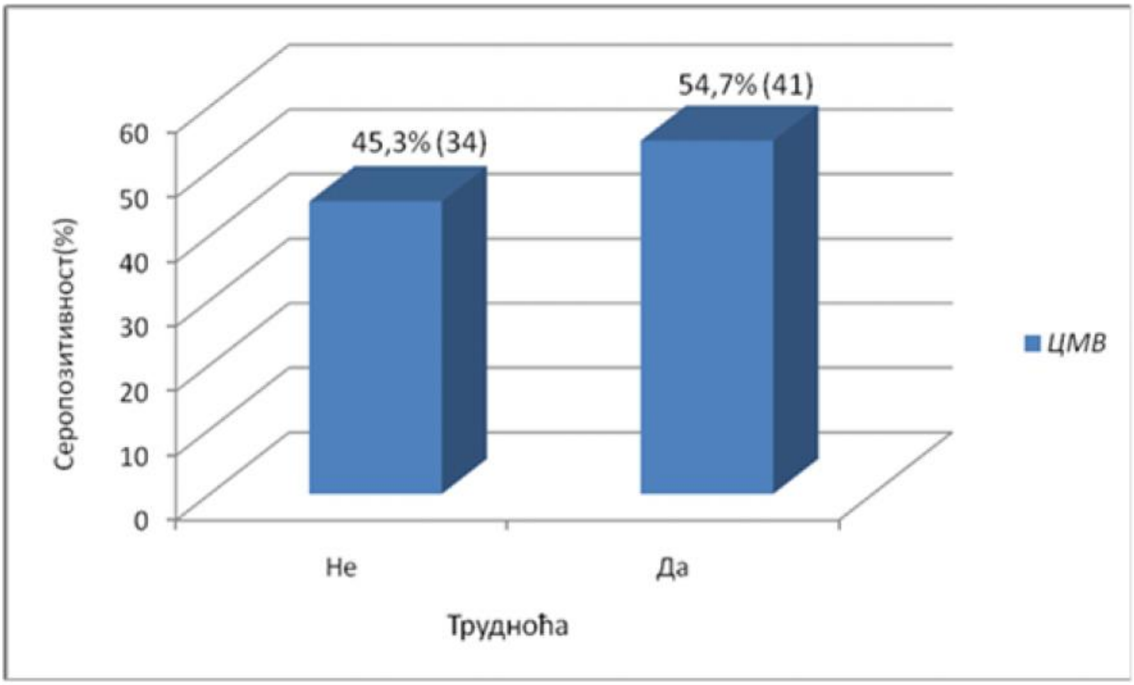
Серолошки статус испитаница на рубелу у односу на трудноћу



Серопозитиван статус трудница није показао статистички значајну разлику у односу на жене које нису у другом стању (p=1.000)

Графикон 7.

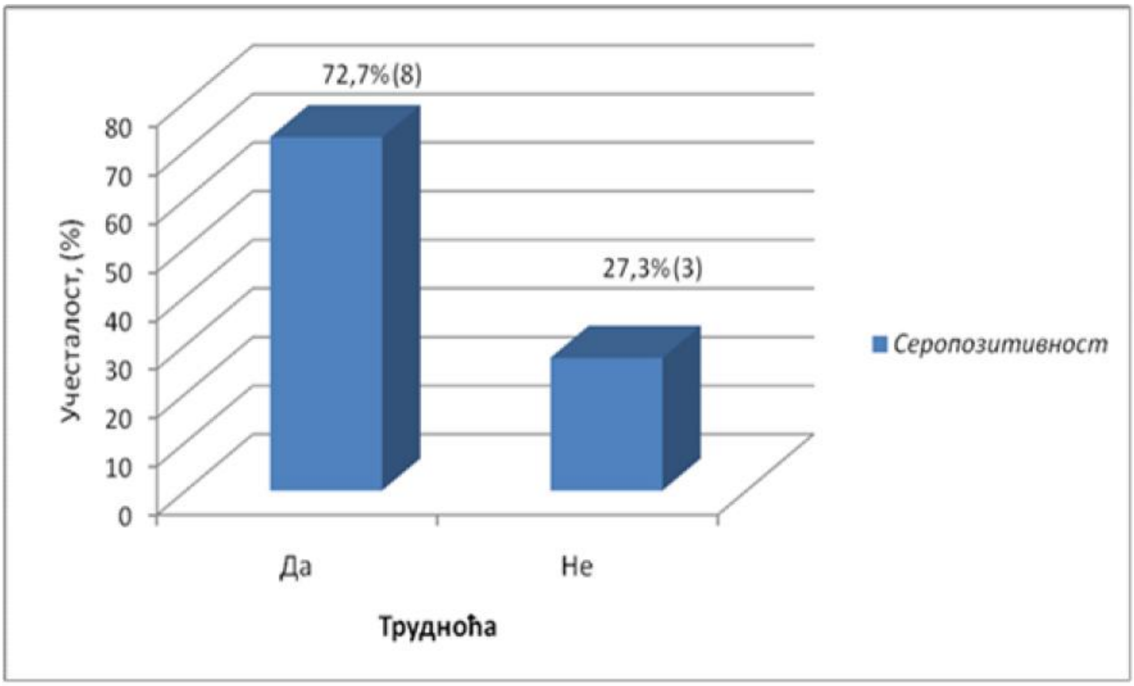
Серопозитиван статус испитаница на CMV у односу на трудноћу



Серопозитиван статус трудница није показао статистички значајну разлику у односу на жене које нису у другом стању (p=0.593)

Графикон 8.

Серопозитиван статус испитаница на HSV-2 у односу на трудноћу

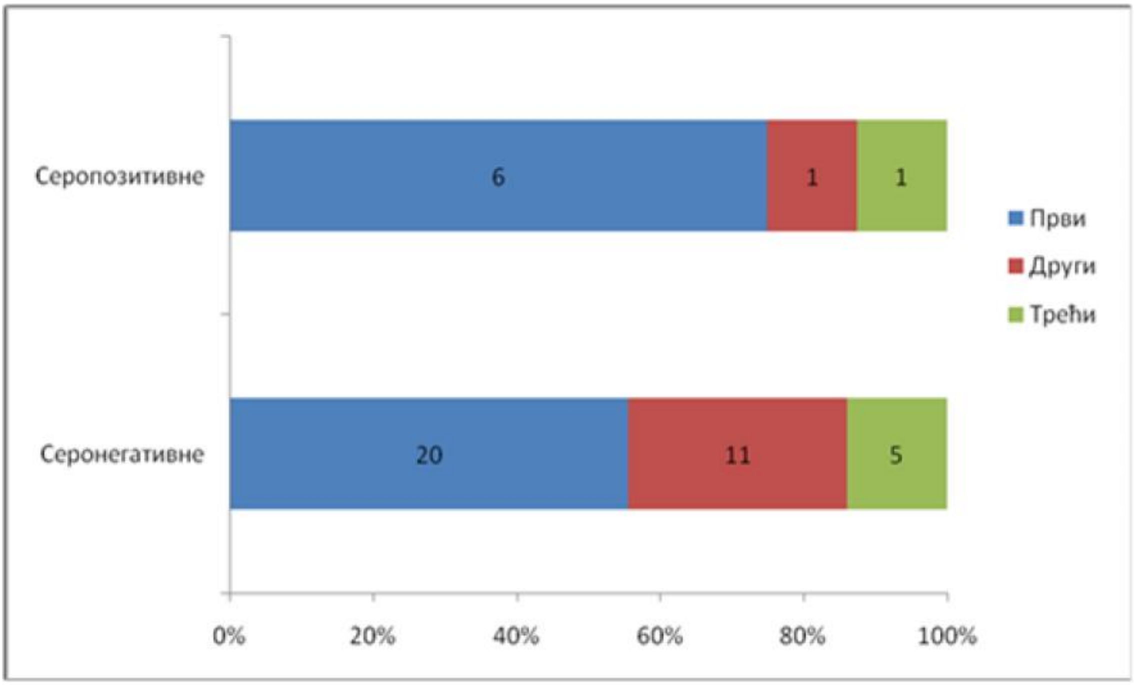


Серопозитиван статус трудница није показао статистички значајну разлику у односу на жене које нису у другом стању (p=0.506)

Дистрибуција испитаница према триместру трудноће

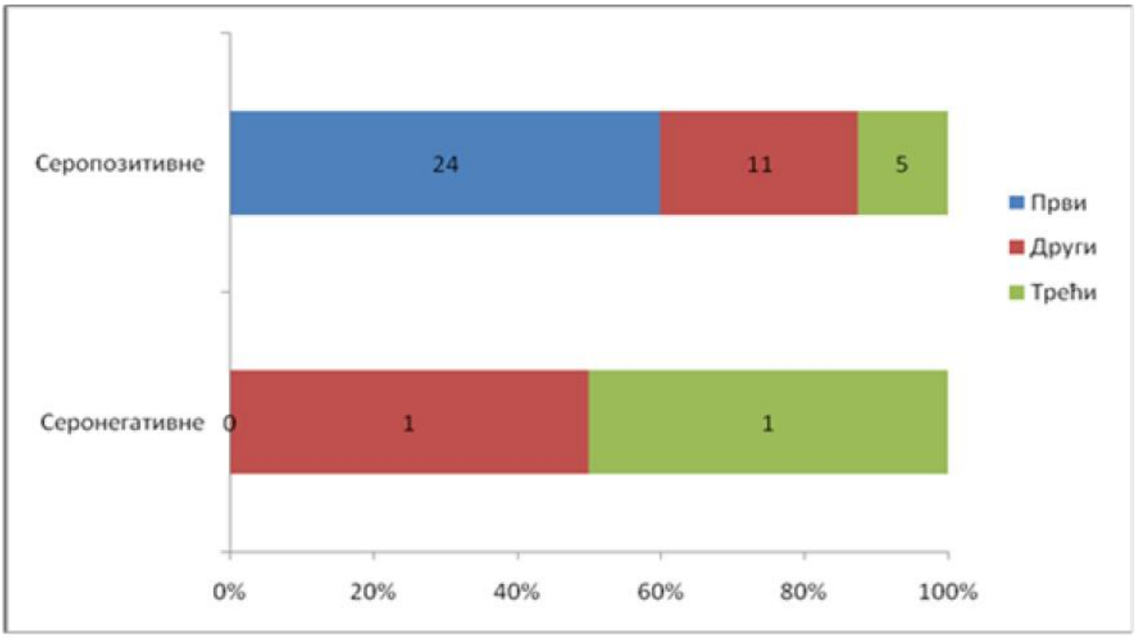
Графикон 9.

Серолошки статус трудница на *T. gondii* у односу на триместар трудноће



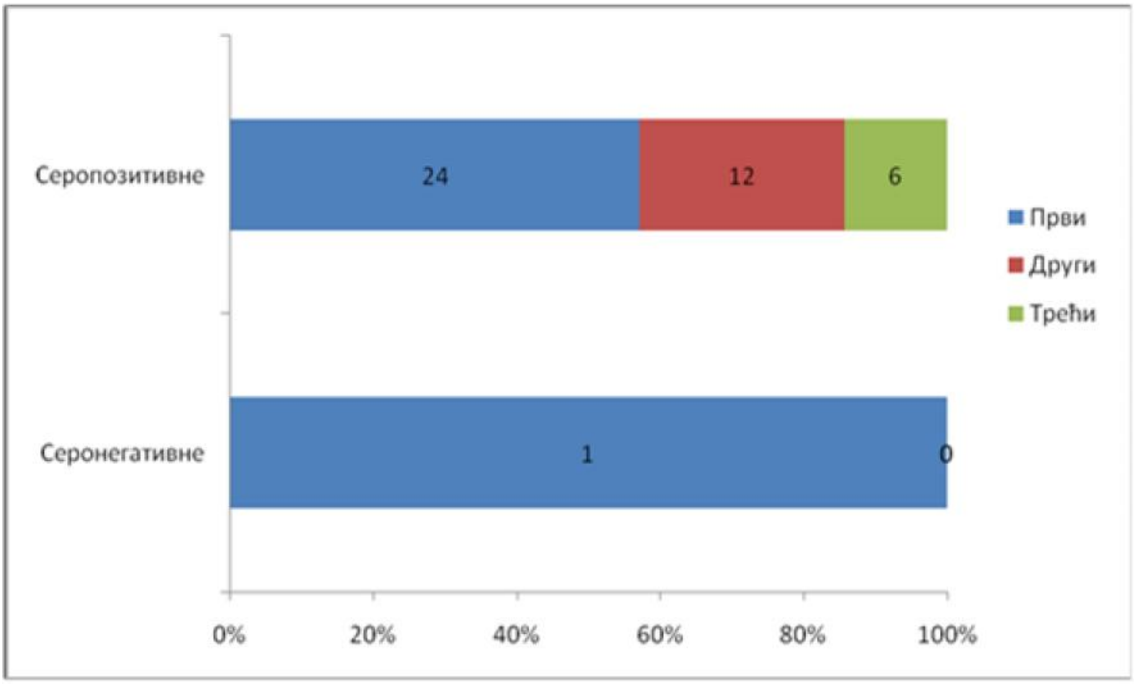
Графикон 10.

Серолошки статус трудница на рубелу у односу на триместар трудноће



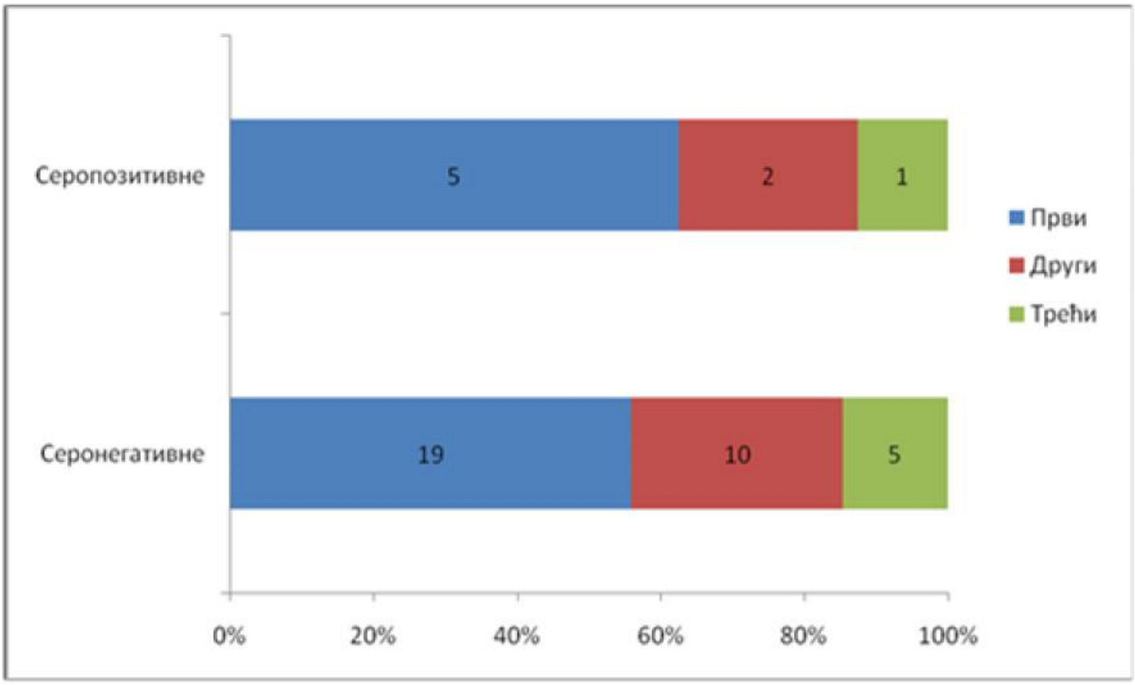
Графикон 11.

Серолошки статус трудница на CMV у односу на триместар трудноће



Графикон 12.

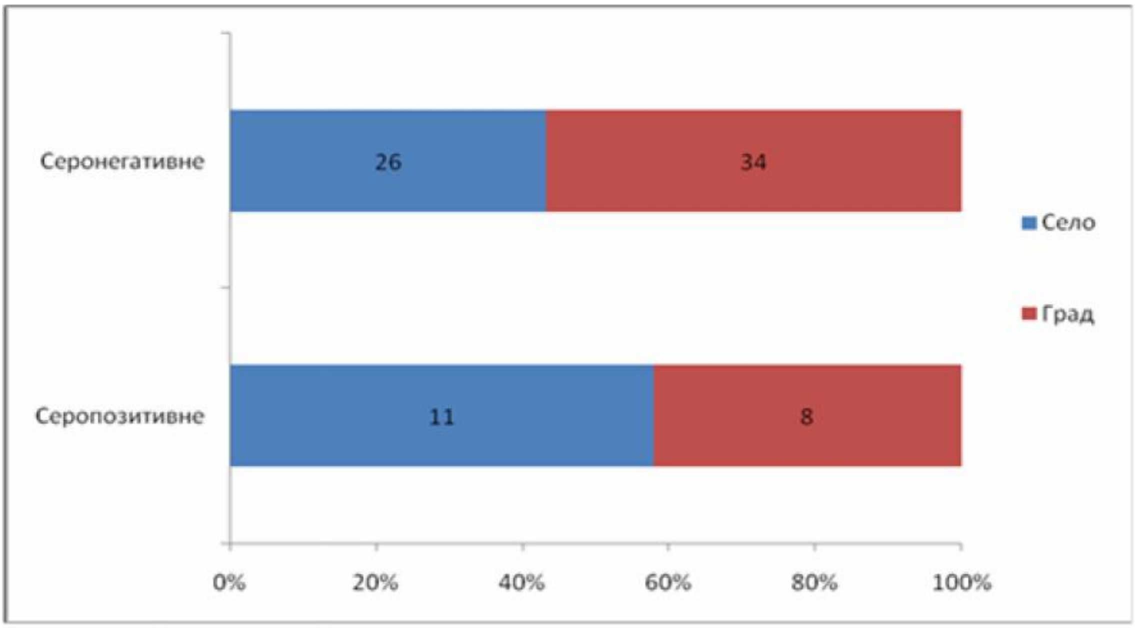
Серолошки статус трудница на HSV-2 у односу на триместар трудноће



Серопреваленција испитаница на узрочнике TORCH инфекција у односу на место становања

Графикон 13.

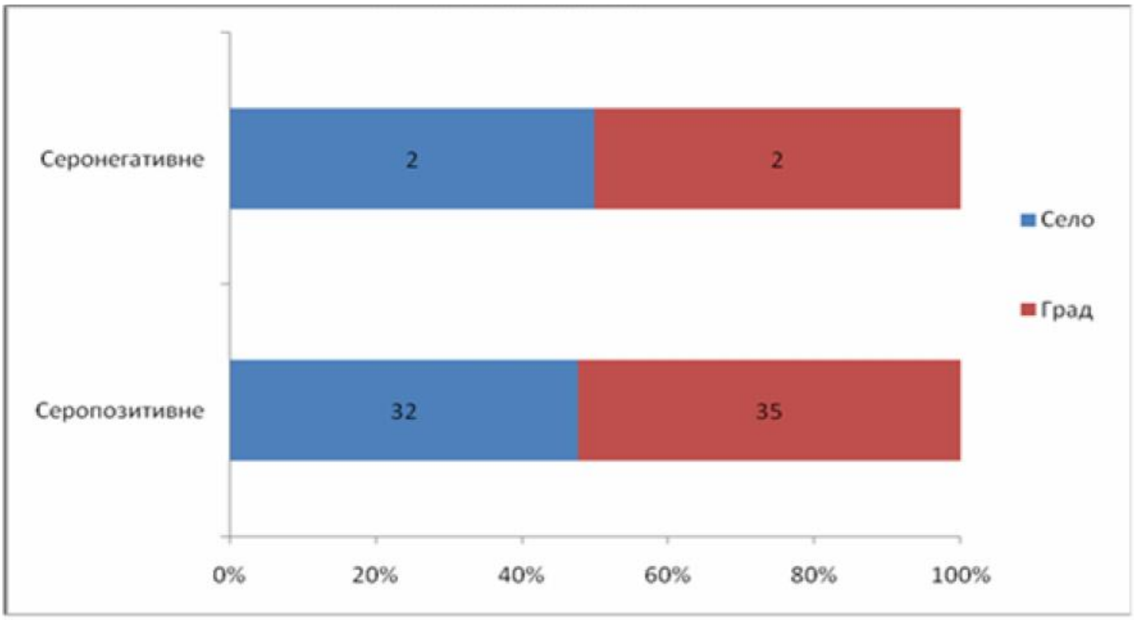
Серолошки статус испитаница на *T.gondii* у односу на место становања



Серопозитиван статус испитаница не показује статистички значајну повезаност у односу на место становања ($p=0.395$)

Графикон 14.

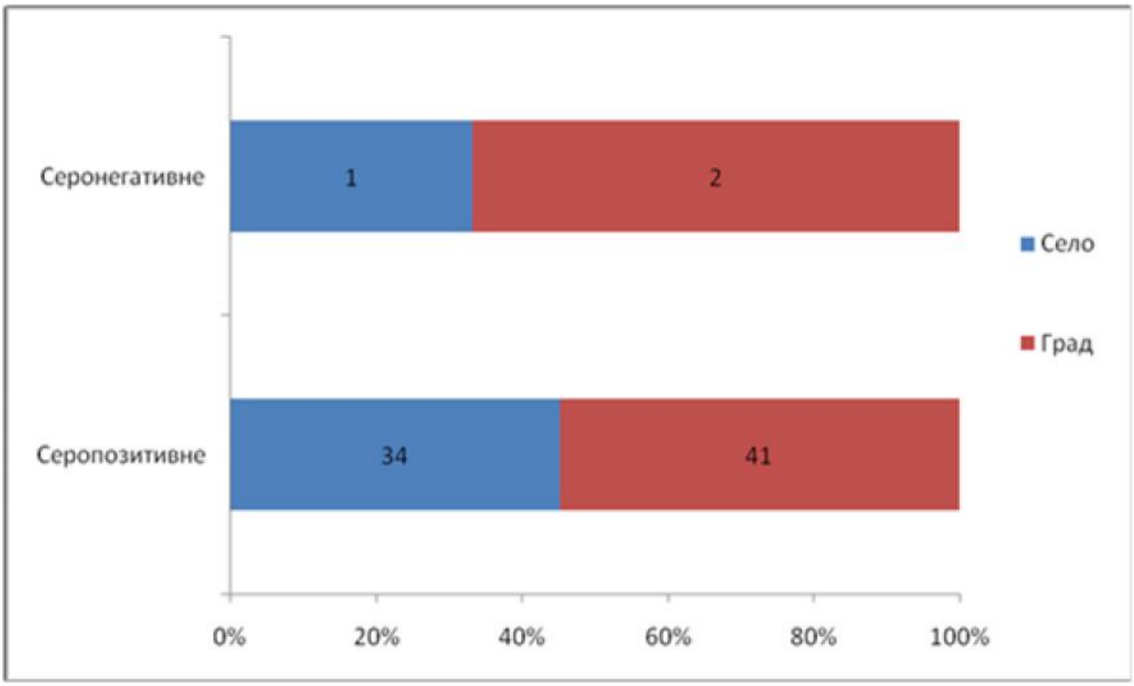
Серолошки статус испитаница на рубелу у односу на место становања



Серопозитиван статус испитаница не показује статистички значајну повезаност у односу на место становања (p=1.000)

Графикон 15.

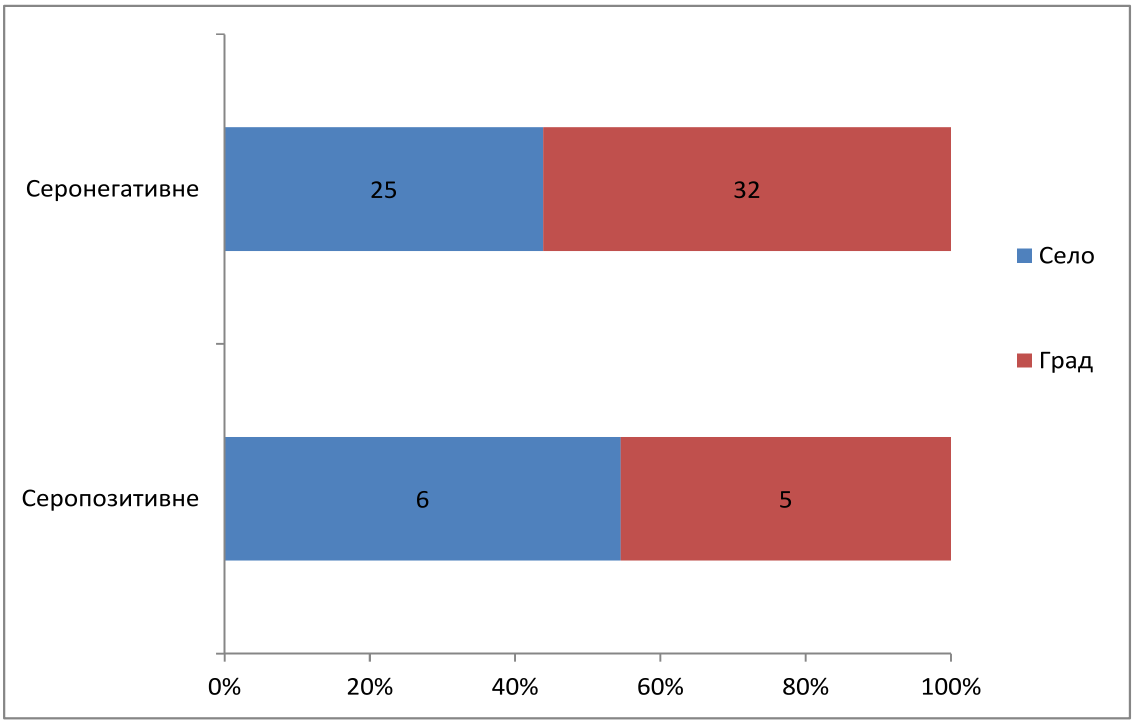
Серолошки статус испитаница на CMV у односу на место становања



Серопозитиван статус испитаница не показује статистички значајну повезаност у односу на место становања (p=1.000)

Графикон 16.

Серолошки статус испитаница на HSV-2 у односу на место становања

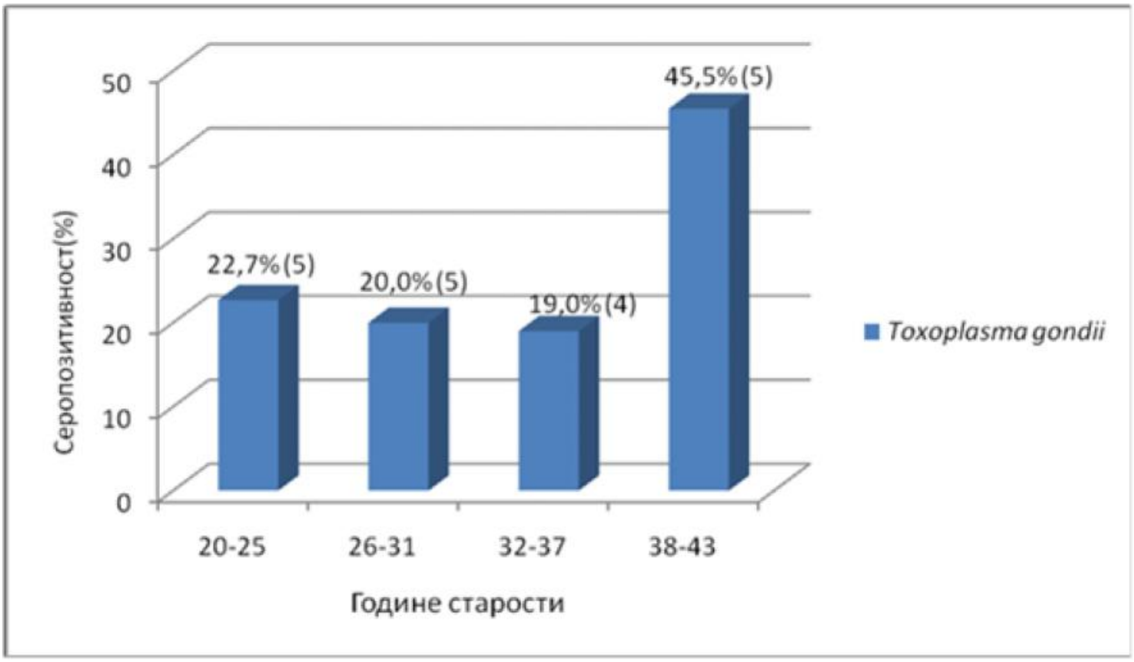


Серопозитиван статус испитаница не показује статистички значајну повезаност у односу на место становања (p=0.515)

Серолошки статус испитаница у односу на године старости

Графикон 17.

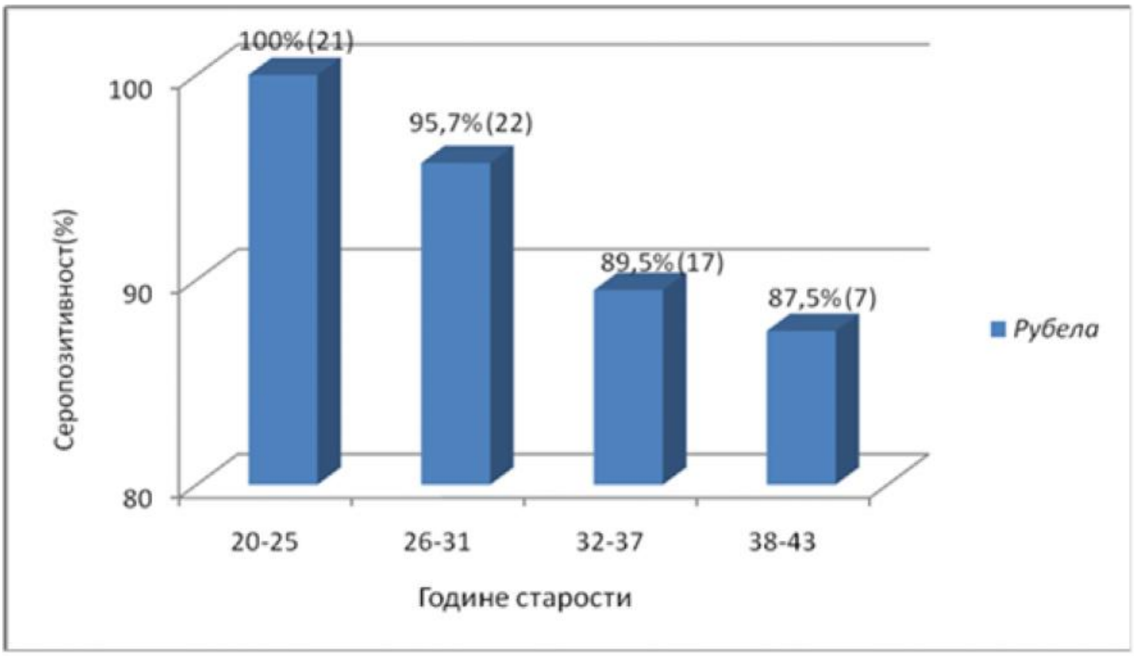
Серопозитиван статус испитаница на *T. gondii* у односу на године старости



Серопозитиван статус код испитаница са старосном доби изнад 31 године не показује статистички значајну разлику у односу на испитанице млађе од 31 године (хи-квадрат=0.186, DF=1, p=0.666).

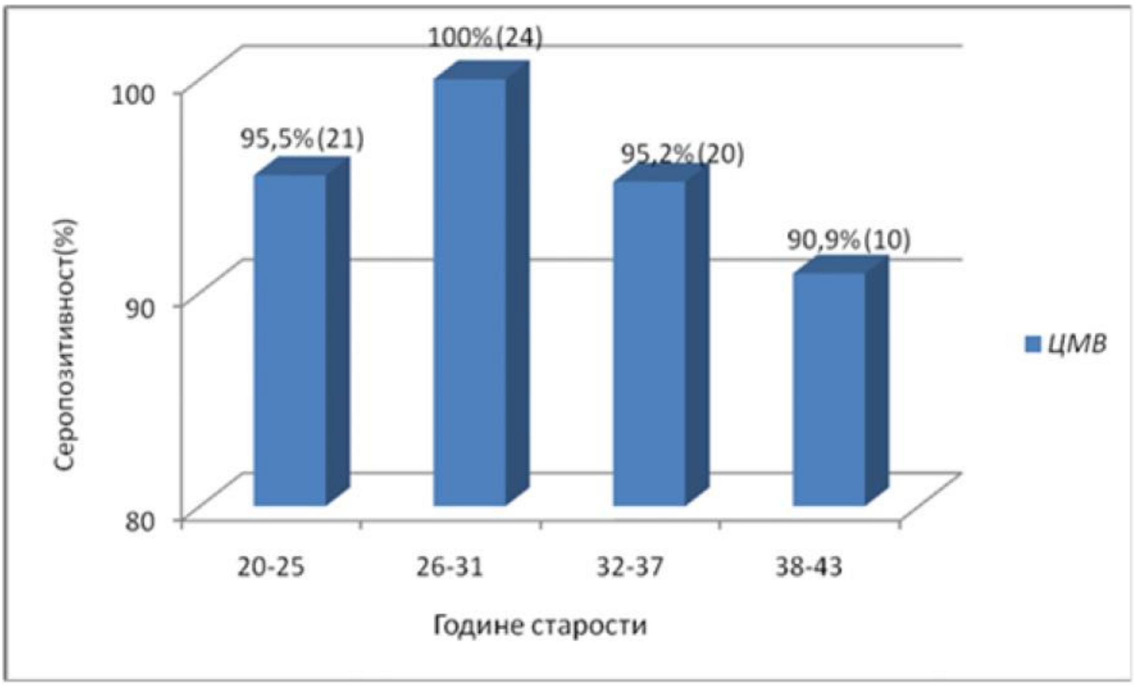
Графикон 18.

Серопозитиван статус испитаница на рубелу у односу на године старости



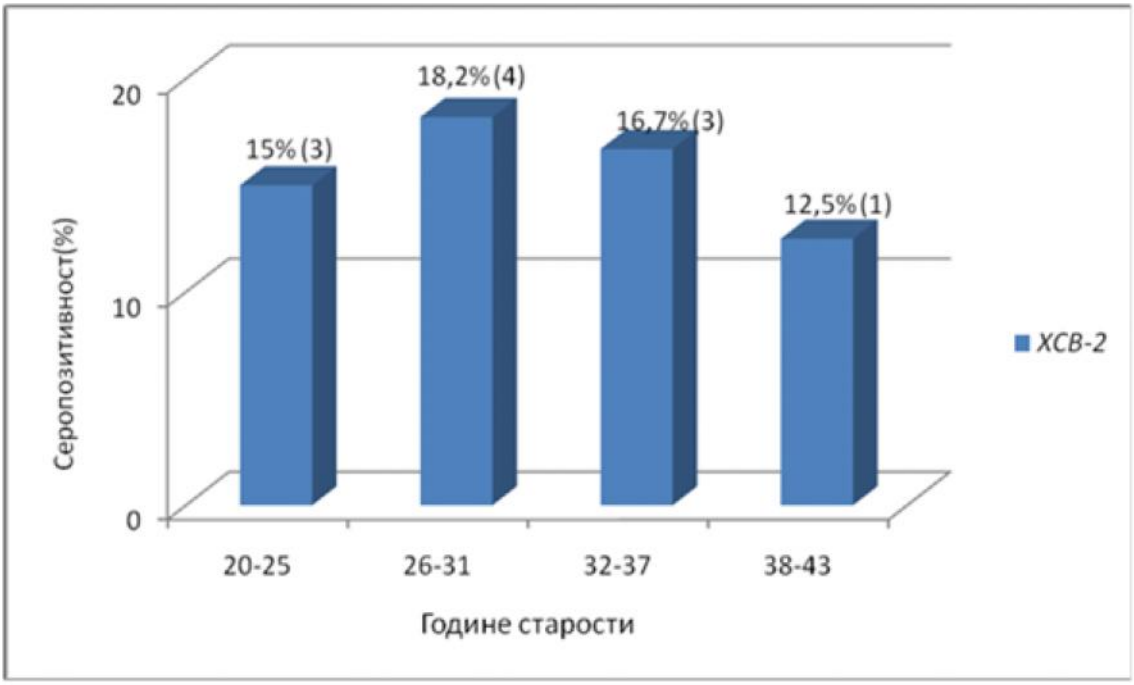
Графикон 19.

Серопозитиван статус испитаница на CMV у односу на године старости



Графикон 20.

Серопозитиван статус испитаница на HSV-2 у односу на године старости



Серопреваленција TORCH инфекција према степену образовања

Табела 2.

Серолошки статус испитаница на *T. gondii* у односу на степен образовања

Образовање	***T.gondii***				**Укупно**	
	Серонегативне		**Серопозитивне**			
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Основно	1	1.7	1	5.3	2	2.5
Средње	39	65	13	68.4	52	65.8
Високо	20	33.3	5	26.3	25	31.7
Укупно	60	100	11	100	79	100

Учесталост серопозитивних испитаница према степену образовања није статистички значајна (p=0.462).

Табела 3.

Серолошки статус испитаница на рубелу у односу на степен образовања

Образовање	**Rubela**				**Укупно**	
	Серонегативне		**Серопозитивне**			
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Основно	1	25	1	1.5	2	2.8
Средње	0	0	46	68.7	46	64.8
Високо	3	75	20	29.8	23	32.4
Укупно	4	100	67	100	71	100

Учесталост серопозитивних испитаница према степену образовања није статистички значајна (p=0.364).

Табела 4.

Серолошки статус испитаница на CMV у односу на степен образовања

Образовање	**CMV**					
	Серонегативне		**Серопозитивне**		**Укупно**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Основно	0	0	2	2.7	2	2.6
Средње	3	100	47	62.7	50	64.1
Високо	0	0	26	34,6	26	33.3
Укупно	3	100	75	100	78	100

Учесталост серопозитивних испитаница према степену образовања није статистички значајна (p=0.367).

Табела 5.

Серолошки статус испитаница на HSV-2 у односу на степен образовања

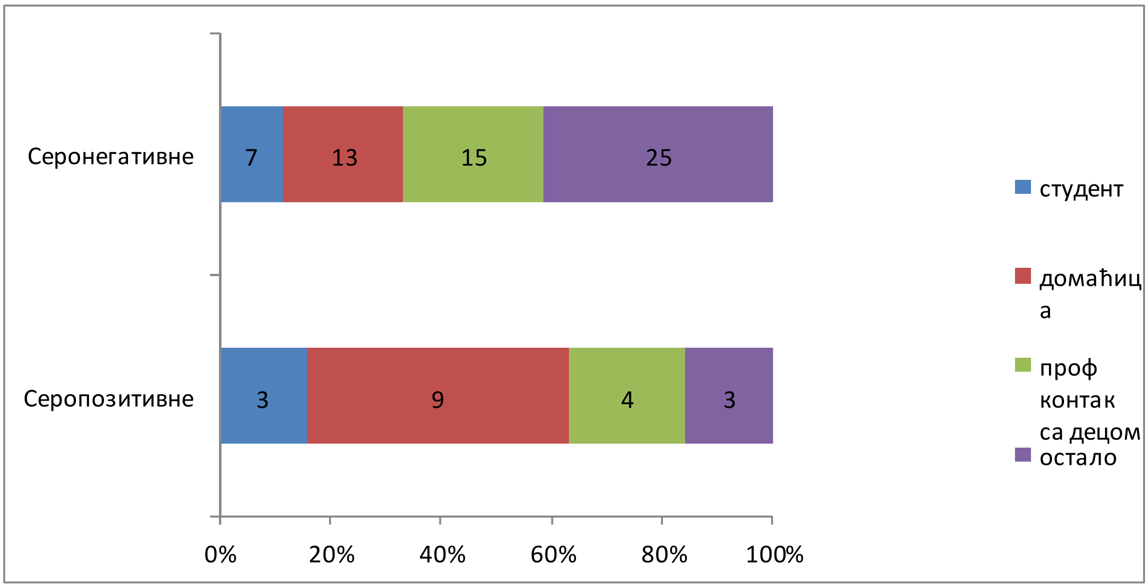
Образовање	**HSV-2**					
	Серонегативне		**Серопозитивне**		**Укупно**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Основно	2	3.5	0	0	2	2.9
Средње	37	64.9	7	63.6	44	64.7
Високо	18	31.6	4	36.4	22	32.4
Укупно	57	100	11	100	68	100

Учесталост серопозитивних испитаница према степену образовања није статистички значајна (p=0.660).

Серолошки статус испитаница на TORCH узрочнике у односу на занимање

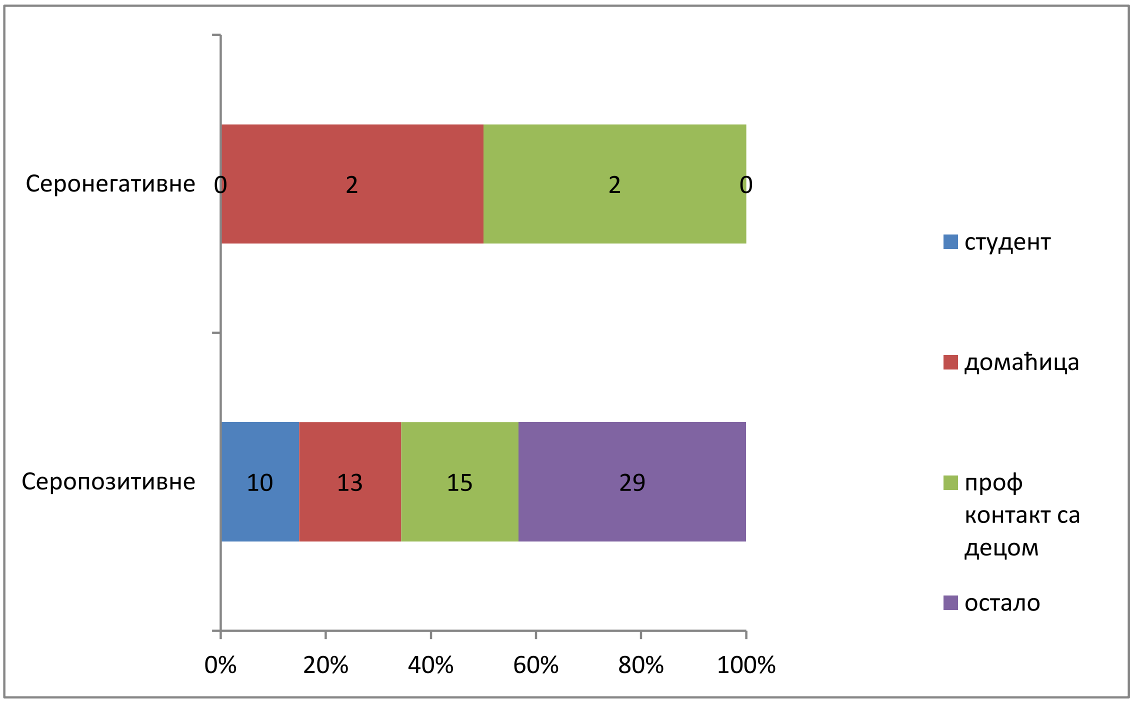
Графикон 21.

Серолошки статус испитаница на *T. gondii* у односу на занимање



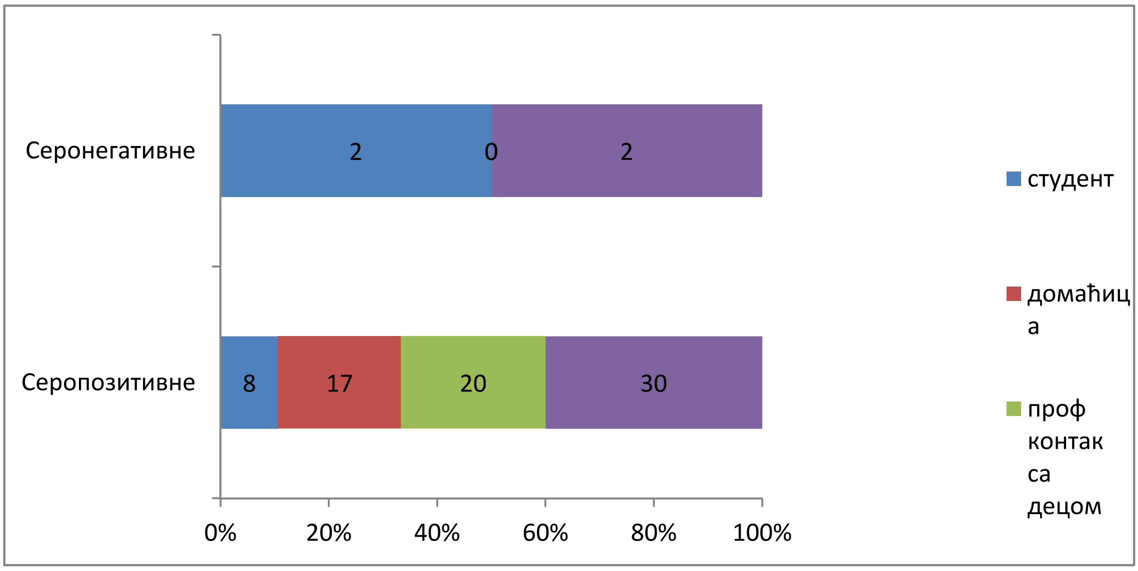
Графикон 22.

Серолошки статус испитаница на рубелу у односу на занимање



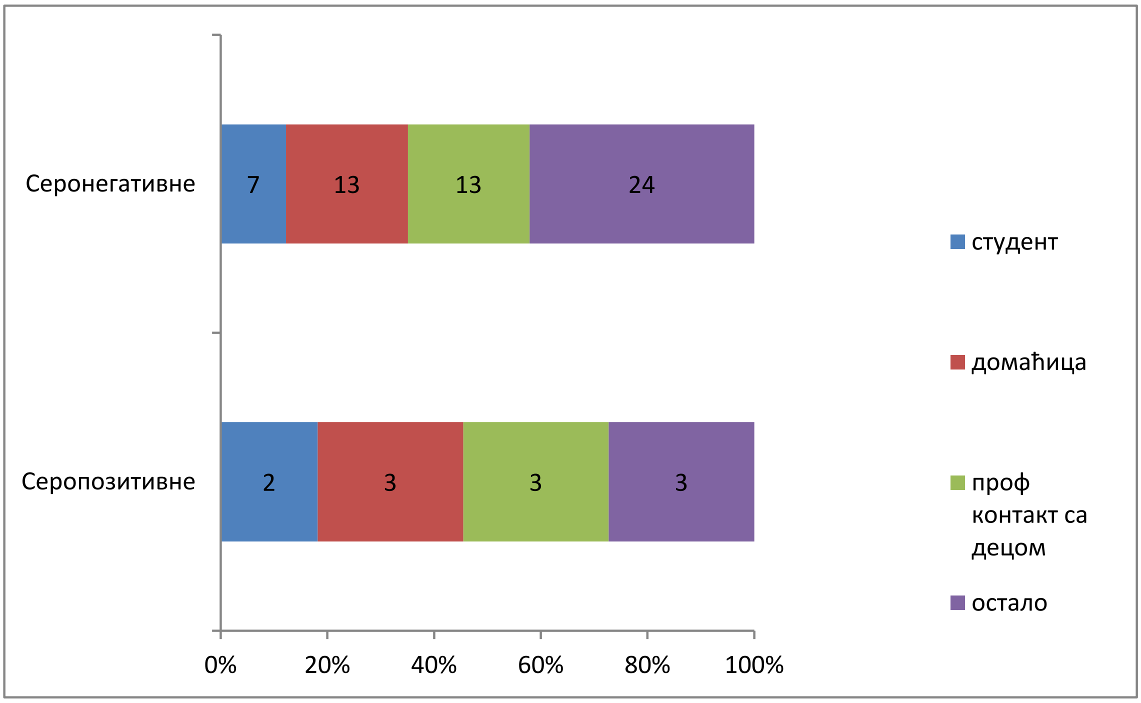
Графикон 23.

Серолошки статус испитаница на CMV у односу на занимање



Графикон 24.

Серолошки статус испитаница на HSV-2 у односу на занимање



Серопозитиван статус испитаница у односу на ток трудноће

Табела 6.

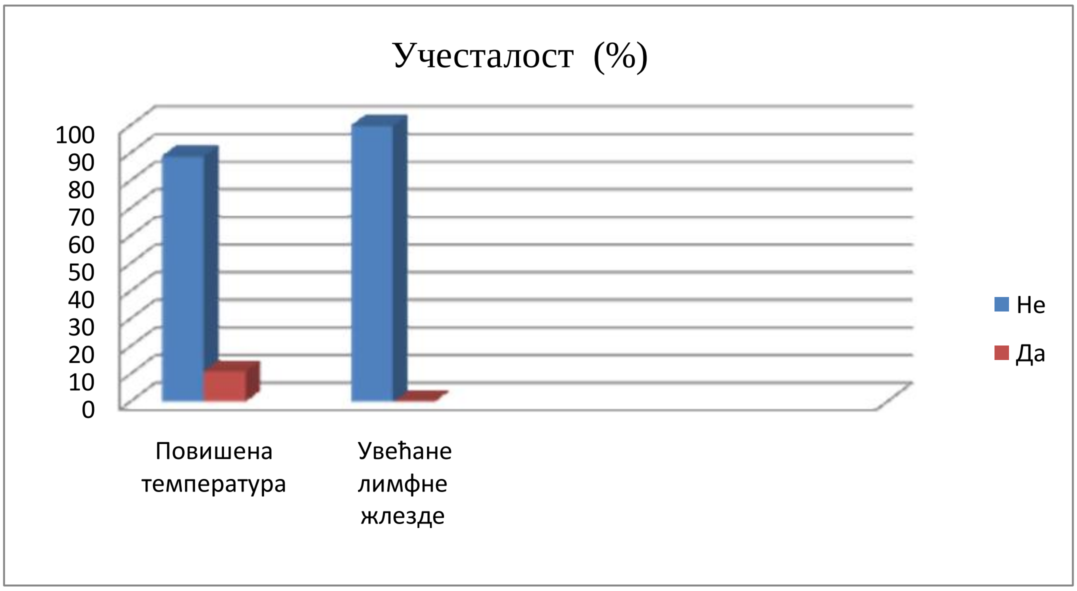
	Неуредан ток трудноће n (%)	**Уредан ток трудноће n (%)**	**p**
T. gondii	1 (12.5)	7 (87.5)	1.000
Rubela	4 (10)	36 (90)	0.226
CMV	6 (14.3)	36 (85.7)	1.000
HSV-2	3 (37.5)	5 (62.5)	0.040

Уредан ток трудноће значајно је учесталији код HSV-2 серонегативних трудница у односу на HSV-2 серопозитивне труднице (p=0.040)

Учесталост испитиваних симптома инфекције код IgM позитивних испитаница на TORCH узрочнике

Графикон 25.

Учесталост испитиваних симптома код *T. gondii* IgM позитивних испитаница



Учесталост испитиваних симптома није статистички значајна код IgM позитивних у односу на IgM негативне испитанице, Fisher (p=0.308; p=0.308; p=1.000)

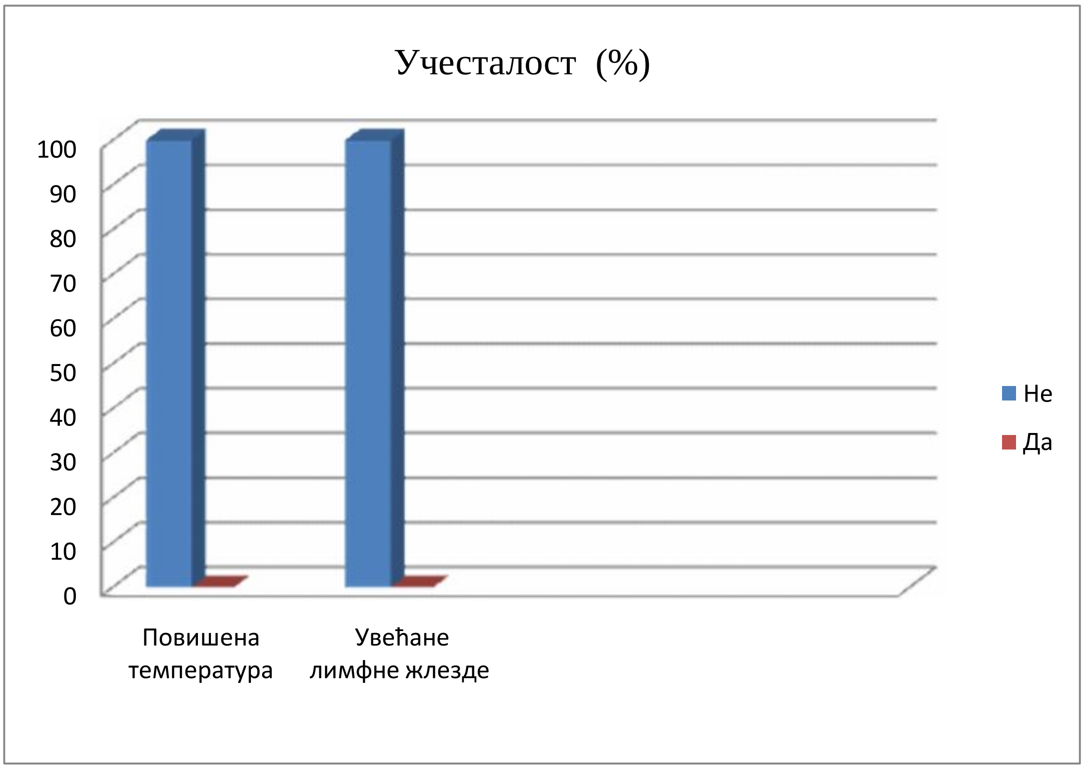
Графикон 26.

Учесталост испитиваних симптома код рубела IgM позитивних испитаница

Учесталост испитиваних симптома није статистички значајна код IgM позитивних у односу на IgM негативне испитанице, Fisher (p=1.000)

Графикон 27.

Учесталост испитиваних симптома код CMV IgM позитивних испитаница



Учесталост испитиваних симптома није статистички значајна код IgM позитивних у односу на IgM негативне испитанице, Fisher ($p=0.403$; $p=1.000$; $p=1.000$)

Графикон 28.

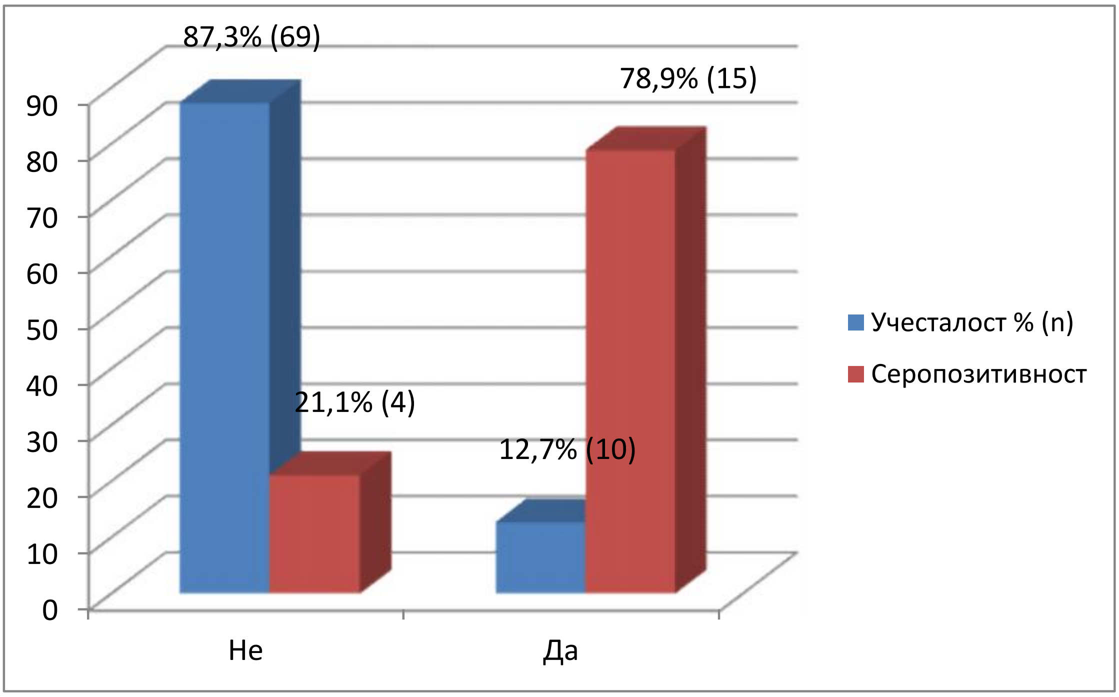
Учесталост испитиваних симптома код HSV IgM позитивних испитаница

Учесталост испитиваних симптома није статистички значајна код IgM позитивних у односу на IgM негативне испитанице, Fisher ($p=1.000$)

Испитивани фактори ризика за инфекцију *T. gondii*

Графикон 29.

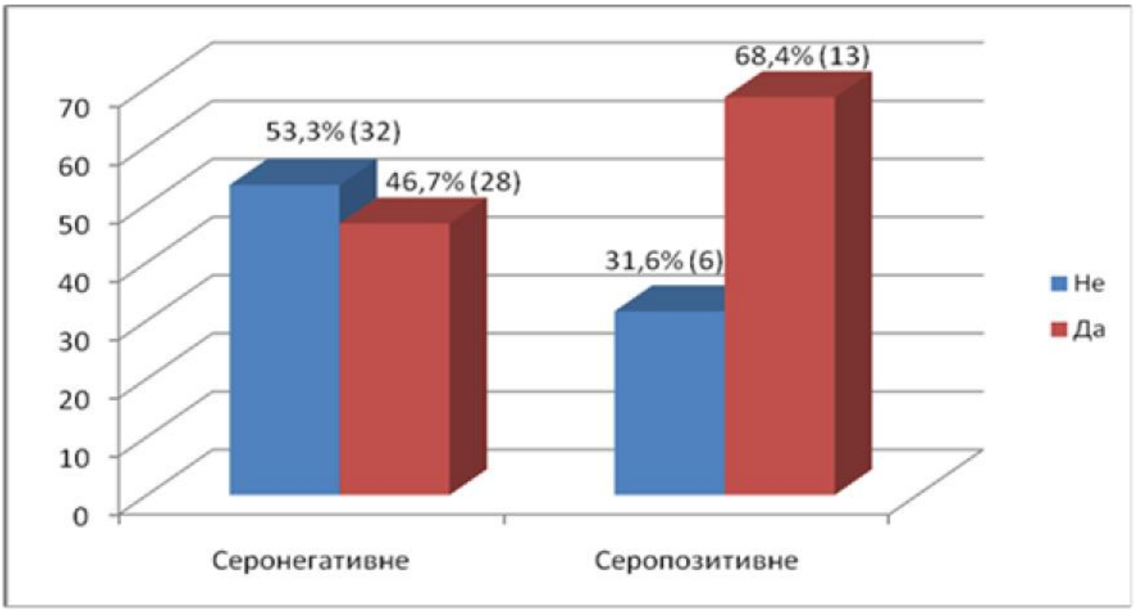
Контакт са мачком



Серопозитиван статус испитаница не показује статистички значајну повезаност у односу на контакт испитаница са мачком (p=0.242)

Графикон 30.

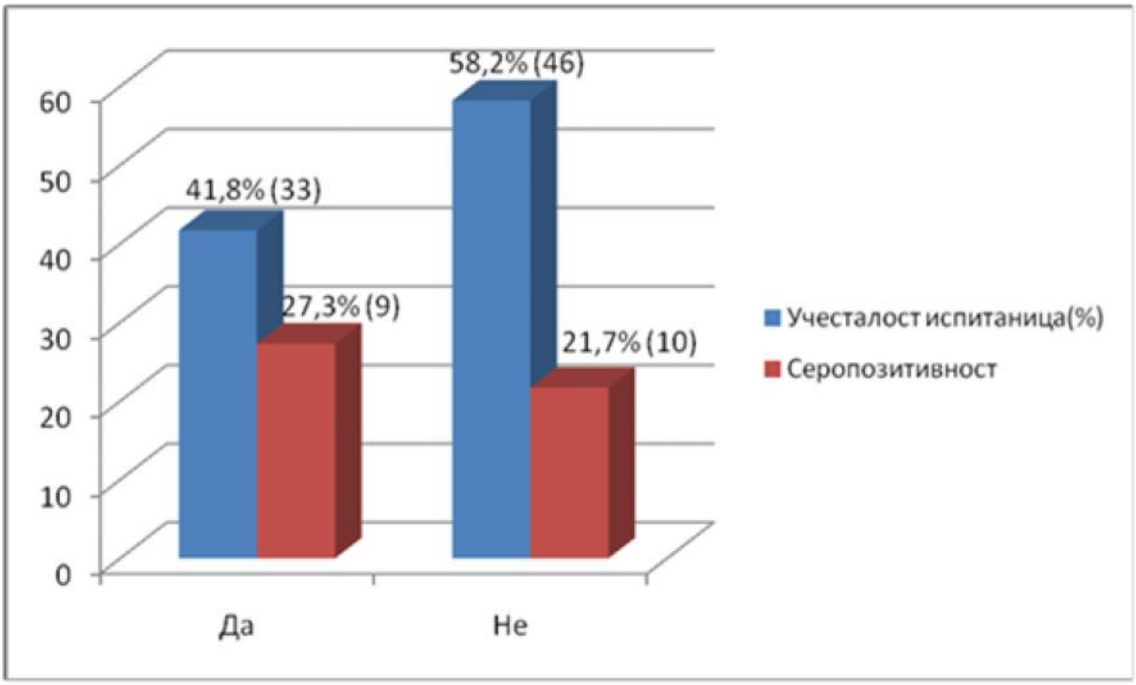
Контакт са земљом



Серопозитиван статус испитаница не показује статистички значајну повезаност у односу на контакт испитаница са земљом (p=0.098)

Графикон 31.

Конзумирање недовољно термички обрађеног меса



Серопозитиван статус испитаница не показује статистички значајну повезаност у односу на конзумирање недовољно термички обрађеног меса (p=0.570)

Серолошки статус испитаница на узрочнике TORCH инфекција у односу на гинеколошку историју

Табела 7.

Серолошки статус испитаница на *T. gondii* у односу на гинеколошку историју

Гинеколошка историја	***Toxoplasma gondii***					
	Серонегативне		**Серопозитивне**		**Укупно**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Добра	29	48.3	12	63.2	41	51.9
Лоша	31	51.7	7	36.8	38	48.1
Укупно	60	100	19	100	79	100

Не постоји статистички значајна разлика у серопозитивности између жена са добром и жена са лошом гинеколошком историјом (хи-квадрат=1.270, DF=1, p=0.260).

Табела 8.

Серолошки статус испитаница на Рубелу у односу на гинеколошку историју

Гинеколошка историја	**Rubella**					
	Серонегативне		**Серопозитивне**		**Укупно**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Добра	1	25	33	49.3	34	47.9
Лоша	3	75	34	50.7	37	52.1
Укупно	4	100	67	100	71	100

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости серопозитивних испитаница код жена са добром и лошом гинеколошком историјом према Fisherovom тесту тачне вероватноће (p=0.615).

Табела 9.

Серолошки статус испитаница на CMV у односу на гинеколошку историју

Гинеколошка историја	**CMV**					
	Серонегативне		**Серопозитивне**		**Укупно**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Добра	3	100	36	48	39	50
Лоша	0	0	39	52	39	50
Укупно	3	100	75	100	78	100

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости серопозитивних испитаница код жена са добром и лошом гинеколошком историјом према Fisherovom тесту тачне вероватноће (p=0.240).

Графикон 32.

Учесталост превременог порођаја код CMV IgM- и IgM+ испитаница

Према Fisherovom тесту тачне вероватноће учесталост превременог порођаја је статистички значајно већа код испитаница које су IgM+ (33.3%) (p=0.01).

Графикон 33.

Учесталост спонтаних побачаја код CMV IgG- и IgG+ испитаница

Учесталост спонтаних побачаја је статистички значајно већа код испитаница које су биле IgG+ (50.7%) према Fisherovom тесту тачне вероватноће (p=0.027).

Табела 10.

Серолошки статус испитаница на HSV-2 у односу на гинеколошку историју

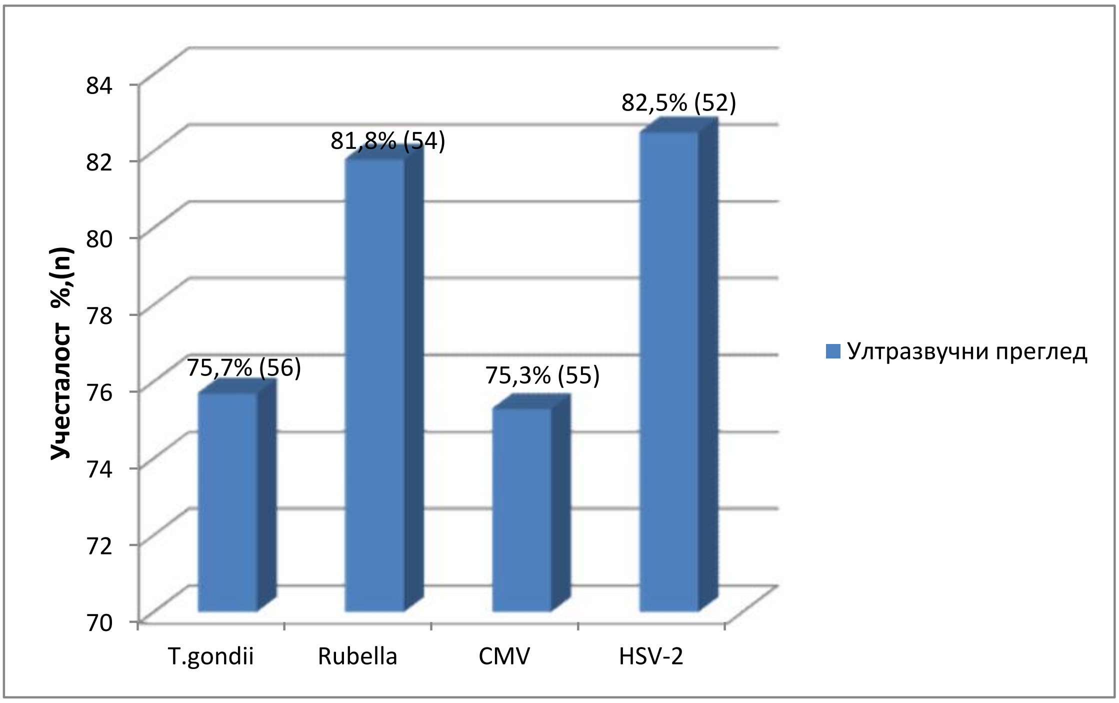
Гинеколошка историја	**HSV-2**					
	Серонегативне		**Серопозитивне**		**Укупно**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Добра	28	49.1	4	36.4	32	47.1
Лоша	29	50.9	7	63.6	36	52.9
Укупно	57	100	11	100	68	100

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости серопозитивних испитаница код жена са добром и лошом гинеколошком историјом (хи-квадрат=0.603, DF=1, p=0.438).

Ултразвучни преглед у односу на серолошки статус испитаница на узрочнике TORCH инфекција

Графикон 34.

Учесталост ултразвучног прегледа код испитаница



Табела 11.

Уредан ултразвучни налаз у односу на серолошки статус испитаница

	Серопозитивне испитанице n (%)	**Серонегативне испитанице n (%)**	**p**
T. gondii	9 (81.8)	43 (95.6)	0.169
Rubela	48 (94.1)	3 (100)	1.000
CMV	49 (92.5)	1 (100)	1.000
HSV-2	8 (88.9)	41 (95.3)	0.442

Није било статистички значајне разлике у ултразвучном налазу између серопозитивних и серонегативних испитаница на узрочнике TORCH инфекција.

5. ДИСКУСИЈА

Да би се спречиле малформације плода изазване *T. gondii*, рубела вирусом, CMV и херпес вирусима важно је њихово откривање током трудноће. Значај скрининга је предмет расправе у разним земљама, јер географски, друштвено-економски и културни услови утичу на учесталост ових болести.

С обзиром на то да учесталост TORCH инфекција зависи од стопе осетљивих трудница, наш циљ је био да се кроз скрининг трудница и жена у репродуктивном периоду одреди серопозитивност на ове узрочнике. С обзиром да ове жене нису имале серолошки статус пре овог тестирања нисмо били у могућности да проценимо сероконверзију IgG антитела, тако да су само жене са позитивним IgM антителима и ниским титром IgG антитела даље тестиране авидитет тестом за искључивање или потврђивање примарне инфекције.

T. gondii

Процењује се да је 20-90% светске одрасле популације имало контакт са *T. gondii*. Његов значај у хуманој популацији углавном се односи на примарне инфекције током трудноће (2).

Епидемиолошка истраживања спроведена међу европским трудницама показују да је серопреваленција токсоплазмозе 21,5% у Италији (8), 24,6% у Ирској (9), 29,1% у Хрватској (10), до 46% у Грчкој (11) и 48,6% у Албанији (12). У нашој студији свега 19 (24,1%) жена има антитела на *T. gondii*, што је нешто ниже у односу на серопреваленцију (33%) коју је показала студија рађена пре неколико година на територији целе Србије (13). Узроци ових варијација серопреваленције приписују се карактеристикама животне средине (клими, падавинама, температури, типу земљишта, надморској висини) и карактеристикама мајке као што су контакти са мачкама, образовни ниво, навике у хигијени и исхрани (81, 82). Велика надморска висина не фаворизује спорулацију и опстанак ооциста. Распрострањеност *T. gondii* је нижа на већим висинама у односу на ниже (83). 60 (75,9%) испитиваних жена је серонегативно. Свега 8 (42,1%) испитиваних трудница има антитела на *T. gondii*. Овај висок проценат серонегативних жена у репродуктивном периоду као и мали проценат серопозитивних трудница може да укаже на повећан ризик за стицање примарне инфекције *T. gondii* у току трудноће.

Највећи проценат испитиваних трудница је тестиран у првом триместру трудноће, 26 (59,1%), у другом триместру 12 (27,3%), а у трећем триместру 6 (13,6%). Код 4 (9,3%) труднице нашли смо позитивна IgM антитела на *T. gondii*. Код 3 (75%) труднице антитела су детектована у првом триместру, док код 1 (25%) у трећем триместру трудноће. Све IgM позитивне труднице тестиране су на IgG авидитет. С обзиром да су вредности IgG авидитет теста биле интермедијарне а и на основу препорука (26) испитанице су упућене даље у референтну лабораторују да би се тамо урадио авидитет тест као и други додатни потврдни тестови.

Старост, образовни ниво и власништво мачке су идентификовани као могући фактори ризика повезани са *T. gondii* инфекцијом.

Велики број студија говори о порасту серопреваленције са годинама старости, што се објашњава кумулативним ефектом изложености паразиту. Једном створена IgG антитела остају доживотно (82). У нашем истраживању серопреваленција није значајно варирала међу старосним групама, али је примећено да се серопозитивност са годинама повећавала, па тако проценат серопозитивних жена старости 20-25 година износи 22,7%, а старости 38-43 године 45,5%. Могло би се рећи да су на територији северне Косовске Митровице млађе жене у највећем ризику од стицања примарне токсоплазмозе у трудноћи. Серопозитиван статус код испитаница са старосном доби изнад 31 године није показао статистички значајну разлику у односу на испитанице млађе од 31 године (хи-квадрат=0.186, DF=1, p=0.666).

Поједина истраживања показују да су варијабле које се повезују са IgG позитивношћу низак образовни ниво и вишеструка трудноћа (83). У нашем истраживању степен образовања не показује статистички значајну повезаност са серолошким статусом испитаница (p=0.462), ипак далеко нижу серопозитивност показују високо образоване жене (26,3%) у односу на жене са средњом школом (68,4%). Ниже образоване жене су у већем проценту са села. Оне се такође углавном баве пољопривредом или баштованством и могу имати близак контакт са животињама у односу на високо образоване жене. Ови подаци у складу су са даљим нашим истраживањем где смо нашли да домаћице имају већу серопозитивност (40,9%) у односу на остала занимања (студент 30%; професионални контакт са децом 21%; остало 10,7%).

Бројни радови говоре о доминацији серопозитивних жена са села у односу на жене из града (10, 84). И у нашем истраживању жене које живе у селу показују нешто већу серопозитивност (57,9%) у односу на жене из града (42,1%). Наиме, жене са села су чешће у контакту са мачкама, у или око својих кућа, које имају добро документовану улогу у животном циклусу *T. gondii*. Ооцисте често бивају укопане у тлу са изметом мачака. У руралним областима већи број жена стекне токсоплазмозу као резултат веће изложености услед баштованства, пољопривреде и рада са животињама. Поред тога, конзумација домаћих кобасица је вероватно још један разлог за већу распрострањеност токсоплазмозе код жена са села.

Испитивани фактори ризика, контакт са земљом, коришћење недовољно термички обрађеног меса, контакт са мачком, нису показали статистички значајну повезаност у односу на серопозитиван статус испитаница. Ипак далеко већу серопозитивност нашли смо код испитаница које долазе у контакт са земљом путем баштованства или пољопривреде 13 (68,4%) у односу на жене које не долазе у контакт са земљом 6 (31,6%). Чак 69 (87,3%) испитаница негира контакт са мачком, те би се могло рећи да су жене са овог поднебља у малом ризику да на овај начин стекну примарну инфекцију током трудноће. Конзумација недовољно термички обрађеног меса у исхрани није показала утицај на серопозитиван статус испитаница. То би се могло повезати са навикама у исхрани жена са тог поднебља, наиме већи проценат испитиваних жена 46 (58,2%) не користи у исхрани недовољно термички обрађено месо. Свега 20% инфицираних жена развије клиничке знаке инфекције (3, 4). У нашем истраживању као најчешће клиничке знаке инфекције испитивали смо повишену температуру и увећане лимфне жлезде и нисмо добили статистички значајну повезаност са IgM позитивношћу (p=0.308; p=1.000;). У прилог асимптоматске природе ове инфекције говоре и резултати нашег истраживања. Од укупног броја IgM позитивних испитаница чак 8 (88,9%) негира присуство повишене температуре. Свих 9 (100%) IgM позитивних испитаница негира да је имало увећане лимфне жлезде.

Такође, нашли смо већу серопозитивност код жена у генеративном периоду 11 (57,9%) и код трудница са нормалном трудноћом 7 (87,5%) него код испитаница са лошом гинеколошком историјом у смислу спонтаних побачаја, превремених порођаја, рађања мртворођенчета, рађања детета са малформацијама и смрти детета након рођења 7 (36,8%). Потребне су даље студије да разјасне ово запажање. У нашем истраживању није било статистички значајне разлике у серопозитивности жена са добром у односу на жене са лошом гинеколошком историјом (хи-квадрат=1.270, DF=1, p=0.260).

У Србији се рутинско пренатално тестирање на *T. gondii* не ради. Слична ситуација је и у САД. Супротно томе у земљама са већом учесталошћу токсоплазмозе усвојен је универзални пренатални скрининг. Неколико студија показује да се у Француској скрининг трудница, дијагноза у утерусу и лечење раде рутински тако да је озбиљна болест редукована (16, 30). Заговара се рутинско пренатално лечење имајући у виду сугестије о побољшаном клиничком исходу, смањењу трансплацентарног преноса и болести (33). Често се док се чекају дијагностичка испитивања за пренатални пренос за лечење користи спирамицин, а у неким студијама лечење се наставља код жена код којих је акутна токсоплазмоза документована чак и ако су тестови за пренатални пренос негативни. Код дијагностикованог пренаталног преноса спирамицин се прекида и препоручује се лечење пириметамином и сулфадиазином (34). Резулати дугорочне студије особа са конгениталном токсоплазмозом које су лечене показују да су оне без значајног смањења вида у односу на неинфициране особе (35, 36).

Rubellavirus

Највећи ризик за конгенитални рубела синдром постоји у земљама које имају висок проценат жена у репродуктивном периоду које су осетљиве на рубела вирус. Овај ризик варира између и унутар земаља због епидемиолошких и социоекономских разлика (85). У 2012. години пријављена су 28536 случајева рубеле из 26 земаља Европске уније и земаља Европске економске области, а 99% случајева били су из Пољске и Румуније (86).

У већини западних развијених земаља успешно је спроведен програм вакцинације и пријављене су високе стопе серопозитивности. Резултати међународних студија о сероепидемиологији на рубелу код жена старости од 15-39 година у Аустралији и 16 земаља у Европском региону СЗО показују да се проценат осетљивости на рубелу креће између 1,4% у Чешкој до 13,4% у Белгији (87).

Међу женама у Хрватској проценат серонегативних жена у репродуктивном периоду на рубела вирус је 5,4% и не разликује се по старосним групама (10). У Бугарској и Словенији такође је проценат серонегативних жена стабилан у старосним групама, док у Белгији, Енглеској и Велсу проценат серонегативних жена на рубелу пада са годинама старости (88).

У нашој земљи, имунизација против рубеле почела је 1994. године и висока вакцинална покривеност је непрекидно у континуитету (89).

Нашим исраживањем открили смо висок проценат серопозитивности на рубелу код жена у репродуктивном периоду, 94,4%. То се може повезати било са редовном вакцинацијом или инфекцијом вирусом у детињству. За разлику од земаља где је проценат серонегативности код жена значајно падао са повећањем година старости (88) у нашој студији серопозитивност није значајније варирала међу старосним групама. Ипак примећујемо да серопозитивност код жена старости 20-25 година износи 100%, а затим постепено пада па је у старосној групи 26-31 године 95,7%, у групи 32-37 година 89,5%, а у најстаријој старосној групи, 38-43 године, износи 87,5% . Слично нашим резултатима и у истраживању Нумана и сарадника (90) серонегативност је расла са годинама старости испитаница. С обзиром да је имунитет после природне инфекције или вакцинације доживотан (85) овај пад имуности на рубелу са годинама старости може се повезати са годином када је уведена обавезна вакцинација у нашој земљи. Најстарије жене вероватно нису вакцинисане. У Турској студији Тамера и сарадника 2009. године серопозитивност код трудница на рубелу износила је 96,1% (91). Серопозитиван статус на рубелу у нашем истраживању имало је 39 (95,1%) трудница. 4 (5,6%) жене нису имуне на вирус рубеле. Иако је већина жена серопозитивна на рубелу скрининг је и даље важан зато што је вакцина доступна, тако да се серонегативне жене могу вакцинисати. Такође, ови подаци нам сугеришу да иако је забележен низак проценат серонегативности на рубелу, сринингʼ и имунизација су значајни за жене старије од 25 година.

Поуздана серодијагноза рубела инфекције захтева занемаривање позитивних IgM антитела у случају када она перзистирају након примарне инфекције или у случају неспецифичне реактивације. Процена рубела авидитета се користи да потврди или искључи примарну инфекцију (92). У ранијим студијама, висок индекс авидитета није се регистровао IgG ELISA тестом у оквиру 13 недеља након инфекције (93). Дакле, детекција високог авидитета изгледа веома поуздано може искључити акутну инфекцију.

У нашем истраживању користили смо ELISA авидитет тест у два случаја IgG и IgM позитивности да би искључили акутну рубела инфекцију. Вредност авидитет теста била је интермедијарна и жене су упућене на даља испитивања у референтне лабораторије ради додатних потврдних тестирања.

Највећи број трудница, 24 (57%), тестиран је у првом триместру трудноће и није било статистички значајне разлике у серопозитивности у односу на ток трудноће (p=0.226). Наши резултати су показали да нема разлике у серопозитивности на рубелу према месту становања (p=1.000), образовања (p=0.364) и занимања. Свих 100% (2) IgM позитивних испитаница негира присуство испитиваних симптома инфекције (оспа по кожи, увећане лимфне жлезде, повишена телесна температура). Такође, учесталост испитиваних симптома није статистички значајна код IgM позитивних у односу на IgM негативне испитанице (p=1.000). Серопозитивност се није значајно разликовала код жена са добром у односу на жене са лошом гинеколошком историјом (p=0.615).

CMV

CMV инфекција је најчешћа вирусна конгенитална инфекција. Инциденција конгениталних CMV инфекција процењује се да износи између 0,2 и 2,2% свих живорођених широм света (94). Због ових разлога неопходне су превентивне мере као што су вакцинација или хигијенске мере да би се спречиле или ублажиле примарне инфекције код трудница (95). Познато је да се примарна CMV инфекција преноси чешће на фетус и да је већа верватноћа да ће изазвати оштећење фетуса него повратне инфекције (10).

Још увек постоје проблеми у дијагностици примарне CMV инфекције у трудноћи. У суштини, IgG сероконверзија за дијагностику примарне инфекције у многим случајевима не може користити, јер серолошко испитивање није спроведено код већине трудница пре трудноће. Осим тога IgM антитела се могу детектовати код рекурентних инфекција, након реактивације инфекције или код примарне инфекције, дакле повишен ниво IgM антитела не мора да указује на акутну инфекцију (96). Такође, документован имунитет мајке не искључује могућност конгениталне CMV инфекције инфекцијом новим сојем или реактивацијом CMV инфекције труднице. Међутим, утврђено је да претходно стечени имунитет за 69% смањује ризик од конгениталне CMV инфекције у будућој трудноћи (97).

Коначно, дијагноза акутне инфекције не може да предвиди последице код новорођенчета и ефикасна пренатална терапија још није утврђена (98).

Због ових препрека рутински серолошки скрининг трудница на CMV је контроверзан. У популацијама са високим процентом серопозитивности не препоручује се рутински серолошки скрининг на CMV зато што је тест скуп а клинички није од користи (90). Амерички Колеџ за Гинекологију и Акушерство (АКОГ) не препоручује скрининг тестове за CMV инфекције (99).

Више студија је показало да се укупна CMV серопреваленција код жена у репродуктивном добу разликује међу земљама и регионима. У развијеним земљама CMV серопреваленција је нижа док земље у развоју имају вишу серопреваленцију (90). У европским земљама, серопреваленција варира између 30 и 88% (100). Труднице у Ирској имају једну од најнижих пријављених стопа CMV серопреваленције у свету (30,4%) (101). Насупрот томе труднице у Турској имају веома високу CMV серопреваленцију (и у зависности од региона креће се до 98,7%) (102).

У Хрватској општа CMV серопреваленција је износила 75,3% (10). У нашем истраживању серопозитивност на CMV износила је чак 96,2%, што је више него у неким деловима Европе. Серопозитивност код трудница износила је 97,6% и приближна је серопреваленцији у Турској (102). Овако висока серопреваленција могла би се повезати са ниским хигијенским стандардом нашег становништва. Студије су показале да висок CMV IgG авидитет откривен у првих 12-16 недеља трудноће може искључити недавну CMV инфекцију (103). Обично је потребно 18-20 недеља да би се установио висок авидитет након акутне инфекције (104). Користили смо CMV IgG авидитет тест да би смо искључили или потврдили примарну инфекцију код 7 трудница са позитивним IgM и IgG антителима. Вредности IgG авидитет теста биле су интермедијарне. У складу са препорукама труднице су упућене у референтне лабораторије ради даљег тестирања. Серопозитиван статус испитаница није показао статистички значајну повезаност у односу на место становања ($p=1.000$), међутим, слично Хрватској и у нашој студији серопозитивност на CMV је нешто већа код жена са села (97,1%) у односу на жене из града (95,3%). Могући разлог за вишу серопреваленцију у руралним подручјима објашњава се нижим друштвено-економским статусом сеоског становништва и карактеристикама живота. У руралним областима људи обично живе у великим породицама са већим бројем деце и родбине (10).

Сматра се да близак контакт са малом децом представља посебан фактор ризика за пренос CMV, зато што инфицирана деца излучују високу концентрацију вируса током дугог временског периода урином и пљувачком (95). С обзиром на ову чињеницу испитивали смо серопозитивност жена које из професионалних разлога долазе у контакт са децом у односу на жене других занимања и нисмо добили значајну разлику у серопозитивности између различитих занимања.

Наше истраживање је показало благу и безначајно већу CMV серопозитивност код трудница (97,6%) у односу на жене у репродуктивном периоду које нису у другом стању (94,4%; p=0.593) као и код жена са уредним током трудноће у односу на жене са неуредним током трудноће (p=1.000). Није било статистички значајне разлике у серопозитивности између жена са добром и лошом гинеколошком историјом према Fisherovom тесту тачне вероватноће (p=0.240), међутим учесталост превременог порођаја је статистички значајно већа код испитаница које су IgM позитивне (33.3%) (p=0.01), а учесталост спонтаних побачаја значајно већа код испитаница које су IgG позитивне (p=0.027).

У нашем истраживању детектована је висока серопозитивност на CMV у свим старосним групама и износила је преко 90%. Као и код осталих испитиваних TORCH узрочника учесталост испитиваних симптома инфекције није статистички значајна између IgM позитивних и IgM негативних испитаница (p=1.000; p=1.000).

HSV

HSV се може пренети на фетус или новорођенче у једном од три могућа случаја: интраутерино, перинатално или постнатално. Највећи ризик за пренос HSV представља вагинални порођај. Интрапартум инфекције чине око 85% свих случајева неонаталног херпеса. Дакле, серолошким скринингом за HSV треба да се дефинишу серонегативне жене подложне HSV инфекцији као и серопозитивне жене које су у ризику од рекурентног гениталног херпеса за време порођаја. Већина случајева неонаталног херпеса су узрокована HSV-2 (105).

Постоје забележене варијације HSV-2 серопреваленције у Европи. У принципу, HSV-2 инфекција више преовладава у северној него у јужној Европи.

Подаци из неколико студија о преваленцији код трудница старости 15-44 година су показали да се преваленција креће од 3,5% у Шпанији, 6,7% у Италији, 8,9% у Немачкој, 15,7% у Финској, 17,9% у Француској и 26,6% у Норвешкој. Док у неким земљама (Француска, Шпанија, Финска и Норвешка) постоји повећање серопозитивности са годинама, у другима (Италија) је проценат серопозитивности стабилан (106). За разлику од Хрватске где HSV-2 серопреваленција износи 6,8% са значајном разликом између старосних група (10), наши резултати показују да серопозитивност на HSV-2 износи 10,3% без значајне разлике међу старосним категоријама (20-25/15%; 26-31/18,2%; 32-37/16,7%; 38-43/12,5%). Ови наши налази указују да је значајан проценат жена (83,8%) у ризику за примарну HSV-2 инфекцију током трудноће. Слична ситуација је и са образовањем и занимањем. Учесталост серопозитивних испитаница у односу на степен образовања није статистички значајна (p=0,660). Такође, серопозитивност се није битно разликовала код испитиваних занимања.

Као и код осталих узрочника, највећи број трудница (24) тестиран је у првом триместру трудноће. Серопозитивност на HSV-2 у нашем истраживању имало је 8 (72,7%) трудница и није било статистички значајне разлике у односу на жене које нису у другом стању (p=0.506). Мађарски аутори су нашли знатно већу HSV-2 преваленцију међу женама које посећују клинике за инфертилитет него међу трудницама (107). Наши резултати показују да је уредан ток трудноће значајно учесталији код серонегативних трудница (94,1%) у односу на серопозитивне труднице (62,5%) (p=0.040). Не постоји статистички значајна разлика у серопозитивности испитаница са добром у односу на испитанице са лошом гинеколошком историјом (хи-квадрат=0.603, DF=1, p=0.438).

Док нека истраживања говоре да HSV-2 инфекција може бити присутнија у градским него у руралним срединама (70, 108) у нашем истраживању нема статистички значајне разлике у серопозитивности међу испитаницама из села и града (p=0,515). Слично нашем истраживању и у Хрватској нема разлике у серопозитивности на HSV-2 међу сеоским и урбаним женама (10).

У нашем истраживању код највећег процента испитаница (преко 75%) редовно је рађен ултразвучни преглед и није било статистички значајне разлике у ултразвучном налазу у односу на серолошки статус испитаница.

6. ЗАКЉУЧАК

Резултати спроведеног истраживања омогућили су нам да изведемо следеће закључке:

1. Због релативно ниске серопозитивности *T. gondii* и HSV-2 остају најважнији патогени који могу оштетити здравље мајке, фетуса и неонатуса. Висока серопозитивност на CMV и рубела вирус међу женама у репродуктивном периоду на територији северног Косова и Метохије показала је да већина њих није у опасности за примарну инфекцију изазвану овим вирусима током трудноће.
2. Најнижа серопозитивност на *T. gondii* је забележена код млађих жена, када се и најчешће планира трудноћа те би се могло рећи да су на територији северног дела Косова и Метохије млађе жене у највећем ризику од стицања примарне токсоплазмозе у трудноћи.
3. Испитивани фактори ризика за *T. gondii* инфекцију, контакт са земљом, коришћење недовољно термички обрађеног меса, контакт са мачком, нису показали статистички значајну повезаност у односу на серопозитиван статус испитаница.
4. Већу серопозитивност смо нашли код испитаница које долазе у контакт са земљом путем баштованства или пољопривреде у односу на жене које не долазе у контакт са земљом.
5. Велики проценат испитаница негира контакт са мачком те би се могло рећи да су жене са овог поднебља у малом ризику да на овај начин стекну примарну инфекцију током трудноће.
6. Иако је већина жена серопозитивна на рубелу скрининг је и даље важан због доступности вакцине.

7. Ни код једног од испитиваних TORCH узрочника није било статистички значајне разлике у серопозитивности између жена са добром и лошом гинеколошком историјом.
8. Учесталост превременог порођаја је статистички значајно већа код испитаница које су CMV IgM позитивне у односу на CMV IgM негативне испитанице.
9. Учесталост спонтаних побачаја била је значајно већа код испитаница које су CMV IgG позитивне у односу на CMV IgG негативне испитанице.
10. Уредан ток трудноће је значајно учесталији код трудница које су HSV-2 серонегативне у односу на HSV-2 серопозитивне труднице.
11. Процена IgM и IgG антитела уз IgG авидитет тестирање неубедљивог резултата може бити прихватљив приступ код трудница са непознатим серолошким статусом пре трудноће. Ипак с обзиром да ниски, имтермедијарни или двосмислени резултати IgG авидитет теста могу потрајати месецима, овај тест би требао да се користи само као додатни тест код пацијената са позитивним IgG и IgM антителима у референтним лабораторијама и уз друге потврдне тестове.

Резултати приказани у овом раду, нису дали дефинитивне одговоре на нерешена питања везана за потребу рутинског серолошког тестирања трудница на узрочнике TORCH инфекција, али засигурно отварају многобројне могућности за нова истраживања на том плану.

С обзиром да су TORCH инфекције и даље значајан узрок конгениталних инфекција, а притом за многе од ових узрочника могућа је превенција и лечење, даља испитивања су од великог значаја ради бољег разумевања, а у сврху боље дијагностике, превенције и лечења обољења.

Серолошки скрининг трудница на узрочнике TORCH инфекција није рутинска процедура у Србији. Да би спречили конгениталне инфекције, труднице треба едуковати о превентивним мерама.

7. ЛИТЕРАТУРА:

1. William E. O, Thomas B. M, Christine M. Litwin, William L. R. Performance Characteristics of Six IMMULITE 2000 TORCH Assays. Am J Clin Pathol 2006; 126: 900-5.
2. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH Infections. Clin Perinatol. 2015; 42(1): 77-103.
3. Kasper L. D, Fauci S. A. Harrison's Infectious Diseases, 2010.
4. Halonen K. S, Weiss M. L. Toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol*. 2013; 114: 125–45.
5. Pappas G, Roussos N, et al. Toxoplasmosis snapshots: global status of Toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. International journal for parasitology. 2009; 39(12): 1385–94.
6. Dabritz HA, Conrad PA. Cats and Toxoplasma: implications for public health. Zoonoses and public health. 2010; 57(1): 34–52.
7. Tenter AM. Toxoplasma gondii in animals used for human consumption. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. 2009; 104(2): 364–369.
8. De Paschale M, Agrappi C, Clerici P, Mirri P, Manco MT, Cavallari S, Vigano EF. Seroprevalence and incidence of Toxoplasma gondii infection in the Legnano area of Italy. Clin Microbiol Infect 2008; 14: 186–9.
9. Ferguson W, Mayne PD, Lennon B, Buttler K, Cafferkey M. Susceptibility of pregnant women to toxoplasma infectionpotential benefits for newborn screening. Ir Med J 2008; 101: 220–1.
10. Vilibic-Cavlek T, Ljubin-Sternak S, Ban M, Kolaric B, Sviben M, Mlinaric-Galinovic G. Seroprevalence of TORCH infections in women of childbearing age in Croatia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011; 24(2): 280-3.

11. Antoniou M, Tzouvali H, Sifakis S, Galanakis E, Georgopoulou E, Tselentis Y. Toxoplasmosis in pregnant women in Crete. Parassitologia 2007; 49: 231–3.

12. Maggi P, Volpe A, Carito V, Pastore G, Perilli F, Lillo A, Regina G. Surveillance of toxoplasmosis in pregnant women in Albania. New Microbiol 2009; 32: 89–92.

13. Bobić B, Nikolić A, Klun I, Vujanić M, Djurković-Djaković O. Undercooked meat consumption remains the major risk factor for Toxoplasma infection in Serbia. Parassitologia 2007; 49: 227–30.

14. Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2008; 47(4): 554–66.

15. Ortiz-Alegria LB, Caballero-Ortega H, et al. Congenital toxoplasmosis: candidate host immune genes relevant for vertical transmission and pathogenesis. Genes and immunity. 2010; 11(5): 363–73.

16. Garcia-Meric P, Franck J, et al. [Management of congenital toxoplasmosis in France: current data]. Presse medicale. 2010; 39(5): 530–38.

17. Dubey JP, Jones JL. Toxoplasma gondii infection in humans and animals in the United States. Int J Parasitol. 2008; 38(11): 1257–78.

18. Jones J, Lopez A, et al. Congenital toxoplasmosis. American family physician. 2003; 67(10): 2131–38.

19. LEHMANN T et al: Globalization and the population structure of *Toxoplasma gondii*. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 11423.

20. GARWEG JG: Determinants of immunodiagnostic success in human ocular toxoplasmosis. Parasite Immunol 2005; 27: 61.

21. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2002; 185: 73-82.

22. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, et al. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker C, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006: 947-1091.

23. Lappalainen M, Koskela P, Koskiniemi M, et al. Toxoplasmosis acquired during pregnancy: improved serodiagnosis based on avidity of IgG. *J Infect Dis*. 1993; 167: 691-697.

24. Montoya JG, Liesenfeld O, Kinney S, et al. VIDAS test for avidity of *Toxoplasma*-specific immunoglobulin G for confirmatory testing of pregnant women. *J Clin Microbiol*. 2002; 40: 2504-8.

25. Liesenfeld O, Montoya JG, Kinney S, et al. Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: experience in a US reference laboratory. *J Infect Dis*. 2001; 183:1248-53.

26. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [edited by] Gerald L. Mandell, John E. Bennett, Raphael Dolin. – 8th ed.

27. Liesenfeld O, Press C, Montoya JG, et al. False-positive results in immunoglobulin M (IgM) *Toxoplasma* antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia toxo IgM test. *J Clin Microbiol*. 1997; 35: 174-8.

28. Liesenfeld O, Montoya JG, Tathineni NJ, et al. Confirmatory serologic testing for acute toxoplasmosis and rate of induced abortions among women reported to have positive *Toxoplasma* immunoglobulin M antibody titers. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 184: 140-5.

29. Montoya JG, Huffman HB, Remington JS. Use of the VIDAS Toxo IgG avidity test for the diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy. Presented at the 40th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Chicago, IL, October 24-27, 2002.

30. Bessieres MH, Berrebi A, et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. 2009; 104(2): 389–92.

31. Wallon M, Franck J, et al. Accuracy of real-time polymerase chain reaction for Toxoplasma gondii in amniotic fluid. Obstetrics and gynecology. 2010; 115(4): 727–33.

32. Abdul-Ghani R. Polymerase chain reaction in the diagnosis of congenital toxoplasmosis: more than two decades of development and evaluation. Parasitology research. 2011; 108(3): 505–12.

33. McLeod R, Kieffer F, et al. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. 2009; 104(2): 320–44.

34. Kieffer F, Wallon M, et al. Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. The Pediatric infectious disease journal. 2008; 27(1): 27–32.

35. Peyron F, Garweg JG, et al. Long-term Impact of Treated Congenital Toxoplasmosis on Quality of Life and Visual Performance. The Pediatric infectious disease journal. 2011.

36. Eida OM, Eida MM, et al. Evaluation of polymerase chain reaction on amniotic fluid for diagnosis of congenital toxoplasmosis. Journal of the Egyptian Society of Parasitology. 2009; 39(2): 541–50.

37. Controlling rubella and preventing congenital rubella syndrome – global progress, 2009. Wkly Epidemiol Rec 2010; 85: 413–8.

38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Three cases of congenital rubella syndrome in the postelimination era – Maryland, Alabama, and Illinois, 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013; 62: 226–9.

39. Bouthry E, Picone O, Hamdi G, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Vauloup-Fellous C. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. Prenatal diagnosis 2014; 34: 1246–53.

40. LeBaron CW, Forghani B, Matter L, et al. Persistence of rubella antibodies after 2 doses of measles-mumps-rubella vaccine. J Infect Dis 2009; 200: 888–99.

41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward measles control – African region, 2001–2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58: 1036–41.

42. Global Measles & Rubella Strategic Plan 2012–2020. Geneva: World Health Organization, 2012.

43. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. Lancet 1982; 2: 781–4.

44. Enders G, Nickerl-Pacher U, Miller E, et al. Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. Lancet 1988; 1: 1445–7.

45. Walker P S, Palma-Dias R, Wood M E, Shekleton P, Giles L M. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013, 13: 96.

46. Recommandations en santé publique. Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. Haute Autorité de Santé, 2009.

47. Cordier AG, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, et al. Pitfalls in the diagnosis of congenital rubella syndrome in the first trimester of pregnancy. Prenat Diagn 2012; 32: 496–7.

48. Infectious Diseases in Pregnancy Screening Programme. Handbook for laboratories. UK National Screening Committee, 2012.

49. HPA Rash Guidance Working Group. Guidance on Viral Rash in Pregnancy. Investigation, Diagnosis and Management of Viral Rash Illness or Exposure to Viral Rash Illness in Pregnancy. London: Health Protection Agency, 2011.Cooper LZ, Alford CA Jr. Chapter 28 – rubella. In Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant (6th edn). Philadelphia: W.B. Saunders, 2006; 893–926.

50. Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L. Humoral immune response after primary rubella virus infection and after vaccination. Clin Vaccine Immunol 2007; 14: 644–7.

51. Manual for the Laboratory Diagnosis of Measles and Rubella Virus Infection (2nd edn). Geneva: World Health Organization (WHO), 2007.

52. Vauloup-Fellous C, Ursulet-Diser J, Grangeot-Keros L. Development of a rapid and convenient method for determination of rubella virusspecific immunoglobulin G avidity. Clin Vaccine Immunol 2007; 14: 1416–9.

53. Mubareka S, Richards H, Gray M, et al. Evaluation of commercial rubella immunoglobulin G avidity assays. J Clin Microbiol 2007; 45: 231–3.

54. Infectious Diseases in Pregnancy Screening Programme. Programme Standards. UK National Screening Committee, 2010.

55. Kenneson A, Cannon MJ: Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007; 17(4): 253–76.

56. Enders G, Daiminger A, Bäder U, *et al*: Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol* 2011; 52(3): 244–6.

57. Bodéus M, Zech F, Hubinont C, Bernard P, Goubau P: Human cytomegalovirus in utero transmission: Follow-up of 524 maternal seroconversions. *J Clin Virol* 2010; 47:201–2.

58. Maidji E, Nigro G, Tabata T, McDonagh S, Nozawa N, Shiboski S, Muci S, Anceschi MM, Aziz N, Adler SP, Pereira L: Antibody Treatment Promotes Compensation for Human Cytomegalovirus-Induced Pathogenesis and a Hypoxia-Like Condition in Placentas with Congenital Infection. *Am J Pathol* 2010; 177(3):1298–310.

59. Hamilton ST, Scott G, Naing Z, Iwasenko J, Hall B, Graf N, Arbuckle S, Craig ME, Rawlinson WD: Human Cytomegalovirus-Induces Cytokine Changes in the Placenta with Implications for Adverse Pregnancy Outcomes. *PLoS One* 2012; 7(12):e52899.

60. Pass RF, Fowler KB, Sb B, *et al*: Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 2006; 35(2): 216–20.

61. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS: New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007; 17(5): 355–63.

62. Cahill AG, Odibo AO, Stamilo DM, Macones GA: Screening and treating for primary cytomegalovirus infection in pregnancy: where do we stand? A

decision-analytic and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(466): 1–7.

63. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP: New Advances in the diagnosis of congenital CMV infection. *J Clin Virol* 2008; 41: 192–7.

64. Guerra B, Simonazzi G, Banfi A, Lazzarotto T, Farina A, Lanari M, Rizzo N: Impact of diagnostic and confirmatory tests and prenatal counseling on the rate of pregnancy termination among women with positive cytomegalovirus immunoglobulin M antibody titers. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:221.e1–221.e6.

65. *Centres for Disease Control and Prevention. Preventing Congenital CMV Infection* 2012. http://www.cdc.gov/cmv/prevetion.html. Pristupljeno 18.8.2012.

66. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, *et al*: Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. *J Clin Virol* 2009; 46(4): 49–53.

67. Herrera-Ortiz A, Conde-Glez CJ, Vergara-Ortega DN, García-Cisneros S, Leonidez Olamendi-Portugal M, Sánchez-Alemán MA. Avidity of Antibodies against HSV-2 and Risk to Neonatal Transmission among Mexican Pregnant Women. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 2013, Article ID 140142, 6 pages.

68. Tunback P, Bergstrom T, Andersson AS, et al. Prevalence of herpes simplex virus antibodies in childhood and adolescence: a cross-sectional study. *Scand J Infect Dis*. 2003; 35: 498-502.

69. Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. *Herpes*. 2004; 11(1): 24-35.

70. Anzivino E, Fioriti D, Mischitelli M, Bellizzi A, Barucca V, Chiarini F, Pietropaolo V. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. Virol J 2009; 6: 40.

71. Baker DA: Consequences of herpes simplex virus in pregnancy and their prevention. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 73-6.

72. Kobelt D, Lechmann M, Steinkasserer A. The interaction between dendritic cells and herpes simplex virus-1. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2003; 276: 145-61.

73. Brown EL, Gardella C, Malm G, et al. Effect of maternal herpes simplex virus (HSV) serostatus and HSV type on risk of neonatal herpes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007; 86: 523-9.

74. Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Stuart GS, Wendel GD: Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1396-1402.

75. Whitley R, Arvin A, Prober C, et al. Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infections. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *N Engl J Med*. 1991; 324: 450-4.

76. L. Corey and A. Wald, “Maternal and neonatal herpes simplex virus infections, ”*The New England Journal of Medicine* 2009; 361(14): 1328–85.

77. A. Sauerbrei and P. Wutzler, “Herpes simplex and varicellazoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy—part 1: herpes simplex virus infections, ”*MedicalMicrobiology and Immunology* 2007; 196(2): 89–94.

78. I. Y´a˜nez-Alvarez, M. F.Mart´ınez-Salazar, C. J. Conde-Gonz´alez, A.B. Serrato G, M. A. S´anchez-Alem´an, “Seroprevalencia y seroincidencia del virus del herpes simple tipo 2 en personas que viven con VIH,” *Enfermedades Infecciosas y Microbiolog´ıa* 2011; 31: 93–7.

79. Rudnick CM, Hoekzema GS: Neonatal herpes simplex virus infections. *Am Fam Physician* 2002; 6: 1138-42.

80. E. Anzivino, D. Fioriti, M. Mischitelli et al., “Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention,” *Virology Journal* 2009; 6: 40.

81. Agmas B, Tesfaye R, Koye N.D. Seroprevalence of Toxoplasma gondii infection and associated risk factors among pregnant women in Debre Tabor,

Northwest Ethiopia. BMC Research Notes 2015. DOI 10.1186/s13104-015-1083-2.

82. Alvarado-Esquivel C, Sifuentes-Alvarez A, Narro-Duarte SG, Estrada-Martínez S, Díaz-García JH, Liesenfeld O, et al. Seroepidemiology of Toxoplasma gondii infection in pregnant women in a public hospital in northern Mexico. BMC Infect Dis. 2006; 6: 103.

83. Gebremedhin EZ, Abebe AH, Tessema TS, Tullu KD, Medhin G, Vitale M, Di Marco V, Cox E, Dorny P. Seroepidemiology of Toxoplasma gondii infection in women of child-bearing age in central Ethiopia BMC Infect Dis. 2013; 26 (13): 101.

84. Bittencourt LHFB, Lopes-Mori FMR, Mitsuka-Breganó R, Valentim-Zabott M, Freire RL, Pinto SB, et al. Seroepidemiology of toxoplasmosis in pregnant women since the implementation of the Surveillance Program of Toxoplasmosis Acquired in Pregnancy and Congenital in the western region of Paraná, Brazil. Rev Bras Ginecol Obstet. 2012; 34(2): 63–8.

85. Lambert N, Strebel P, Orenstein W, Icenogle J, Poland AG. Rubella. Lancet 2015; 385: 2297–307.

86. Nardone A, Tischer A, Andrews N, Backhouse J, Theeten H, Gatcheva N, Zarvou M, Kriz B, Pebody RG, Bartha K, et al. Comparison of rubella seroepidemiology in 17 countries: progress towards international disease control targets. Bull WHO 2008; 86: 118–25.

87. Measles and Rubella Monitoring Report. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2013.

88. Reef SE, Plotkin SA. Rubella vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein W, Offi t PA, eds. Vaccines, 6th edn. Amsterdam: Elsevier, 2012: 688.

89. ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVLJE PANČEVO, MORBILI–MALE BOGINjE, http://www.zjzpa.org.rs/joomla/index.php/en/256-morbili-male-boginje. Pristupljeno 20.08.2015.

90. Numan O, Vural F, Aka N, Alpay M, Coskun ADE. TORCH seroprevalence among patients attending Obstetric Care Clinic of Haydarpasa Training and

Research Hospital affiliated to Association of Istanbul Northern Anatolia Public Hospitals. North Clin Istanbul 2015; 2(3): 203–9.

91. Tamer GS, Dundar D, Caliskan E. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in western region of Turkey. Clin Invest Med 2009; 32: 43–7.

92. Hamkar R, Jalilvand S, Mokhtari-Azad T, Nouri Jelyani K, Dahi-Far H, Soleimanjahi H, Nategh R. Assessment of IgM enzyme immunoassay and IgG avidity assay for distinguishing between primary and secondary immune response to rubella vaccine. J Virol Methods 2005; 130(1–2): 59–65.

93. Böttiger B, Jensen IP. Maturation of rubella IgG avidity over time after acute rubella infection. Clin Diagn Virol 1997; 8(2): 105–11.

94. Ocak S, Zeteroglu S, Ozer C, Dolapcioglu K, Gungoren A. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in southern Turkey. Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2007; 39: 231-234.

95. Wang C, Zhang X, Bialek S, Cannon MJ: Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. Clin Infect Dis 2011; 52(2): 11–3.

96. Lazzarotto T, Spezzacatena P, Pradelli P, Abate DA, Varani S, Landini MP. Avidity of Immunoglobulin G directed against human cytomegalovirus during primary and secondary infections in immunocompetent and immunocompromised subjects. Clin Diagn Lab Immunol 1997; 4(4): 469–73.

97. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. JAMA 2003; 26: 1008–11.

98. Nyholm JL, Scheiss MR. Prevention of maternal cytomegalovirus infection: current status and future prospects. Int J Womens Health 2010; 2:23–35.

99. Dollard SC, Staras SA, Amin MM, Schmid DS, Cannon MJ. National prevalence estimates for cytomegalovirus IgM and IgG avidity and association between high IgM antibody titer and low IgG avidity. Clin Vaccine Immunol 2011; 18: 1895–9.

100. Ludwig A, Hengel H. Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe. Eurosurveill 2009; 14(19): 26–32.

101. Knowles SJ, Grundy K, Cahill I, Cafferkey MT, Geary M. Low cytomegalovirus sero-prevalence in Irish pregnant women. Ir Med J 2005; 98: 210–12.

102. Karabulut A, Polat Y, Türk M, Işik Balci Y. Evaluation of rubella, *Toxoplasma gondii*, and cytomegalovirus seroprevalences among pregnant women in Denizli province. Turk J Med Sci 2011; 41 (1): 159-64.

103. Lazzarotto T, Varani S, Spezzacatena P, Gabrielli L, Pradelli P, Guerra B, Landini MP. Maternal IgG avidity and IgM detected by blot as diagnostic tools to identify pregnant women at risk of transmitting cytomegalovirus. Viral Immunol 2000; 13:137–141.

104. Karacan M, Batukan M, Çebi Z, Berberoglugil M, Levent S, Kır M, Baksu A, Ozel E, Camlıbel T. Screening cytomegalovirus, rubella and toxoplasma infections in pregnant women with unknown pre-pregnancy serological status. Arch Gynecol Obstet 2014; 290: 1115–20.

105. Brown Z. Preventing herpes simplex transmission in neonate. Herpes 2004; 11: 175–86.

106. Malkin JE. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries. Herpes 2004; 11: 2–23.

107. Hettmann A, Gerle B, Barcsay E, Csiszar C, Takacs M. Seroprevalence of HSV-2 in Hungary and comparison of the HSV-2 prevalence of pregnant and infertile women. Acta Microbiol Immunol Hung 2008; 55: 429–36.

108. Yáñez-Alvarez I, Conde-Gonázlez CJ, Uribe-Salas FJ, Olamendi-Portugal ML, García-Cisneros S, Sánchez-Alemán MA. “Maternal/child seroprevalence of antibodies against *Treponema pallidum* at four general hospitals in the state of Morelos, Mexico. *Archives of Medical Research* 2012; 43(7): 571–7.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Јелена Аритоновић Прибаковић

број индекса ____________/______________

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

ЗНАЧАЈ И ВАЖНОСТ ОДРЕЂИВАЊА IgM, IgG АНТИТЕЛА И IgG АВИДИТЕТА У ДИЈАГНОСТИЦИ TORCH ИНФЕКЦИЈА

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

Јелена Аритоновић Прибаковић

У Косовској Митровици, 03. 06. 2016.

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора __Јелена Аритоновић Прибаковић______

Број индекса ______________/____

Студијски програм ________/____

Наслов рада ____ЗНАЧАЈ И ВАЖНОСТ ОДРЕЂИВАЊА IgM, IgG АНТИТЕЛА И IgG АВИДИТЕТА У ДИЈАГНОСТИЦИ TORCH ИНФЕКЦИЈА

Ментор ________________Доц. др Ксенија Бојовић________________

Потписани/а Бојовић Ксенија

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.

Потпис докторанда

Јелена Аритоновић Прибаковић

У Косовској Митровици, 03.06. 2016.

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици унесе моју докторску дисертацију под насловом:

ЗНАЧАЈ И ВАЖНОСТ ОДРЕЂИВАЊА IgM, IgG АНТИТЕЛА И IgG АВИДИТЕТА У ДИЈАГНОСТИЦИ TORCH ИНФЕКЦИЈА

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

5. Ауторство – без прераде

6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

Јелена Арсеновић Прибаковић

У Косовској Митровици, 03.06.2016.