

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Antea Džapo**

**Virusne spolno prenosive bolesti u trudnoći**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za dermatovenerologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Suzane Ljubojević Hadžavdić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

## POPIS KRATICA

<b>AIDS</b> (eng. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> )	sindrom stečene imunodeficijencije
<b>CMV</b> (eng. <i>Cytomegalovirus</i> )	Citomegalovirus
<b>DNA</b> (eng. <i>Deoxiribonucleic acid</i> )	deoksiribonukleinska kiselina
<b>ELISA</b> (eng. <i>Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay</i> )	Enzimoimunotest
<b>FDA</b> (eng. <i>Food and Drug Administration</i> )	Agencija za hranu i lijekove
<b>GH</b> (eng. <i>Genital Herpes</i> )	genitalni herpes
<b>HAART</b> (eng. <i>Highly Active Antiretroviral Treatment</i> )	visoko učinkovita antiretroviralna terapija
<b>HBV</b> (eng. <i>Hepatitis B virus</i> )	virus hepatitisa B
<b>HCV</b> (eng. <i>Hepatitis C virus</i> )	virus hepatitisa C
<b>HDV</b> (eng. <i>Hepatitis D virus</i> )	virus hepatitisa D
<b>HIV</b> (eng. <i>Human Immunodeficiency virus</i> )	virus humane imunodeficijencije
<b>HPV</b> (eng. <i>Human Papillomavirus</i> )	humani papiloma virus
<b>HSV</b> (eng. <i>Herpes simplex virus</i> )	herpes simplex virus
<b>HSIL</b> (eng. <i>High-grade Squamous Intraepithelial Lesions</i> )	skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja

<b>IFA</b> (eng. <i>Immunoflourescence Antibody Assay</i> )	neizravna imunofluorescencija
<b>IgM</b> (eng. <i>Immunoglobulin M</i> )	imunoglobulin M
<b>IgG</b> (eng. <i>Immunoglobulin G</i> )	imunoglobulin G
<b>IUGR</b> (eng. <i>Intrauterine Growth Restriction/Retardation</i> )	intrauterino zaostali rast
<b>JORRP</b> (eng. <i>Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis</i> )	juvenilna rekurentna respiratorna papilomatoza
<b>LSIL</b> (eng. <i>Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions</i> )	skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja
<b>MCV</b> (eng. <i>Molluscum contagiosum virus</i> )	moluskum contagiosum virus
<b>MTCT</b> (eng. <i>Mother-To-Child Transmission</i> )	prijenos s majke na dijete
<b>PCR</b> (eng. <i>Polymerase Chain Reaction</i> )	lančasta reakcija polimeraze
<b>RNA</b> (eng. <i>Ribonucleic acid</i> )	ribonukleinska kiselina
<b>SPB</b> (eng. <i>Sexually transmitted disease</i> )	spolno prenosiva bolest
<b>SPI</b> (eng. <i>Sexually transsmitted infection</i> )	spolno prenosiva infekcija

## Sadržaj:

Sažetak

Summary

Imunosni sustav u trudnoći .....	1
Uvod .....	2
Virusne spolno prenosive infekcije .....	3
Herpes simplex virus .....	3
Humani papiloma virus .....	8
Molluscum contagiosum .....	12
Humani virus imunodeficijencije .....	14
Cytomegalovirus .....	17
Hepatitis .....	19
Hepatitis B .....	19
Hepatitis C .....	21
Hepatitis D .....	22
Zaključak .....	23
Literatura .....	24
Zahvala .....	32
Životopis .....	33

## Sažetak

Virusne spolno prenosive bolesti u trudnoći

Antea Džapo

Spolno prenosive infekcije uzrokovane su različitim uzročnicima i prenose se spolnim kontaktom. Najznačajniji uzročnici virusnih spolno prenosivih bolesti su humani papiloma virus, humani virus imunodeficijencije, hepatitis virusi, virus herpes simplex, molluscum contagiosum virus te citomegalovirus. Tijekom trudnoće mijenja se učinkovitost majčina imunog sustava i tada postoji povećana sklonost infekcijama. Virusne infekcije kod majke imaju utjecaj na majčino i na djetetovo zdravlje. Vertikalni prijenos može se dogoditi u trudnoći, za vrijeme poroda i u postpartalnom periodu. Herpes simplex virus povezuje se sa spontanom pobačajem, intrauterino zaostalim rastom, kongenitalnim malformacijama i novorođenačkim herpetičkim infekcijama. Prijenos humanog papiloma virusa na dijete tijekom trudnoće može rezultirati pojavom laringealne papilomatoze. Infekcija molluscum contagiosum virusom majke za vrijeme poroda povezuje se s kožnom diseminiranom infekcijom djeteta. Vertikalni prijenos virusa humane imunodeficijencije karakterizira specifična HIV embriopatija, prijevremeni porod, spontani pobačaj i rođenje djeteta premale tjelesne težine. Prijenos s majke na dijete najčešći je način inficiranja djece HIV-om. Citomegalovirus je najčešći uzročnik intrauterine infekcije fetusa, a karakterizira ga intrauterino zaostali rast, hepatosplenomegalija, žutica, limfadenopatija, gubitak sluha, korioretinitis, mikrocefalija s intrakranijalnim kalcifikacijama, retinitis, trombocitopenija i pancitopenija. Akutna hepatitis B infekcija nema teratogeno djelovanje, no zabilježeni su slučajevi novorođenčeta s niskom tjelesnom težinom i prijevremeni porod. Rizik vertikalnog prijenosa virusa hepatitisa B ovisi o gestacijskoj dobi te trajanju infekcije i iznosi 10 – 90 %, dok kod virusa hepatitisa C iznosi < 5 %. Trudnice bi se trebale testirati na spolno prenosive infekcije, provoditi odgovarajuće preventivne mjere kako bi se reducirao perinatalni morbiditet i mortalitet od spolno prenosivih bolesti.

Ključne riječi: virusne spolno prenosive bolesti, trudnoća, novorođenče

# Summary

Viral sexually transmitted diseases in pregnancy

Antea Džapo

Sexually transmitted infections are caused by different pathogens during sexual contact. The most important viral sexually transmitted diseases are human papillomavirus, human immunodeficiency virus, hepatitis virus, herpes simplex virus, molluscum contagiosum virus, and cytomegalovirus. During pregnancy the mother's immune system is changing and there is an increased susceptibility to infections. Maternal viral infections have an impact on both mother and child's health. Vertical transmission can occur during pregnancy, childbirth and postpartum period. Herpes simplex virus is associated with spontaneous abortion, intrauterine growth restriction, congenital malformations and neonatal herpetic infections. Transmission of human papilloma virus to fetus during pregnancy can result with appearance of laryngeal papillomatosis. Mother's molluscum contagiosum infection during delivery could be associated with child's skin disseminated infection. Vertical transmission of human immunodeficiency virus is characterized by a specific HIV embryopathy, premature birth, miscarriage and low body weight at birth. Transmission from mother to child is the most common way of infecting children with HIV. Cytomegalovirus is the most common cause of intrauterine infection and is characterized by intrauterine growth restriction, hepatosplenomegaly, jaundice, lymphadenopathy, hearing loss, chorioretinitis, microcephaly with intracranial calcifications, retinitis, thrombocytopenia, and pancytopenia. Acute hepatitis B infection, but no teratogenic effects, have been reported in the cases of newborn with low birth weight and preterm birth. The risk of vertical transmission of hepatitis B virus depends on gestational age and duration of infection is 10 – 90 % while the hepatitis C virus is < 5 %. All pregnant women should be tested for sexually transmitted infections, use adequate prevention measures in order to prevent morbidity and mortality caused by sexually transmitted diseases.

Key words: viral sexually transmitted diseases, pregnancy, infant

## Imunosni sustav u trudnoći

Imunološki sustav jedan je od najvažnijih sustava koji štiti majku i sprječava oštećenje ploda od nepovoljnog djelovanja okoliša. Majčin imunološki sustav u trudnoći mogao bi se opisati kao skup bioloških procesa u organizmu kojima je cilj razlikovati štetno, odnosno opasno, od neškodljivog, tj. neopasnog (Matzinger 2002). Sve to potrebno je za održavanje zdravlja majke i fetusa. Imunološki sustav u trudnoći nije suprimiran, već je moduliran (Mor & Cardenas 2010). Imunološke promjene u trudnoći mogu inducirati povećanu osjetljivost na određene viruse, intracelularne bakterije i parazite (Singh et al. 2009). Tijekom trudnoće mijenja se učinkovitost majčina imunskog sustava. Zbog hemodilucije pada titar protubakterijskih i protuvirusnih protutijela. Osim toga, broj leukocita u trudnoći, a posebice tijekom porođaja i ranom babinju, znatno se povećava, raste i udio nesegmentiranih leukocita, a za trudnoću su normalne i znatno više vrijednosti C-reaktivnog proteina. Učinkovitost leukocita (kemotaksija i sposobnost prijanjanja) smanjuje se. Posljedica svega navedenoga povećana je sklonost infekcijama u trudnoći (Kuvačić et al. 2009). Intrauterina infekcija jedan je od najvažnijih faktora rizika za komplikacije u trudnoći. Mikroorganizmi mogu pristupiti amnijskoj šupljini i fetusu na nekoliko načina: 1) ascendentno iz rodnice i vrata maternice; 2) hematogenim širenjem kroz posteljicu (transplacentalna infekcija); 3) retrogradno iz trbušne šupljine kroz jajovode; 4) za vrijeme invazivnih postupaka, kao što su amniocenteza i kordocenteza (Gonçalves et al. 2002). Najčešći je put intrauterine infekcije ascendentni put (Choi et al. 2012). Mnogobrojni patološki uzročnici, ascenzijom iz rodnice i vrata maternice, mogu uzrokovati infekcije plodnih ovojnica, posteljice, plodne vode i samoga ploda (Kuvačić et al. 2009). S obzirom na to da je intrauterina infekcija najvažniji čimbenik rizika za komplikacije trudnoće, odgovarajući probir i liječenje vaginalnih infekcija mogu znatno reducirati perinatalni morbiditet i mortalitet (Hollier 2005).



## Uvod

Spolno prenosive bolesti (eng. *Sexually transmitted disease* – SPB) velika su skupina upala koje se prenose s jednoga partnera na drugoga. Učestalost SPB-a u stalnome je porastu, a značajna prevalencija je kod mladih spolno aktivnih ljudi (Šimunić et al. 2001). Značenje spolno prenosivih infekcija (eng. *Sexually transmitted infection* – SPI) je višeznačno. SPI ima veliki značaj za morbiditet i mortalitet ne samo u zemljama s ograničenim ekonomskim resursima već i u razvijenim zemljama Europe i Sjeverne Amerike. SPI je jedan od vodećih uzroka akutnih bolesti, kroničnog oštećenja zdravlja i smrtnosti, s mogućim teškim posljedicama za milijune žena, muškaraca i novorođenčadi. Postoji više od 30 različitih spolno prenosivih bakterija, virusa i parazita (Karelović et al. 2012). Klasične spolne bolesti, gonoreja i sifilis, danas su po učestalosti zamijenjene virusnim uzročnicima (Šimunić et al. 2001). Humani papiloma virus, humani virus imunodeficijencije, hepatitis virus, virus herpes simpleksa, molluscum contagiosum virus te citomegalovirus najučestaliji su virusi koji se prenose spolnim putem.

Virusne infekcije majke imaju utjecaj i na majčino i na djetetovo zdravlje, a prijenos se može dogoditi u trudnoći, za vrijeme poroda i u postpartalnom periodu (Costa et al. 2010). Spolno prenosive infekcije povezane su s prijevremenim porođajima, spontanim pobačajima, mrtvorodenošću, rođenjem nedonoščadi, niskom porođajnom težinom, postpartalnim endometritisom i raznovrsnim posljedicama za zdravlje novorođenčadi (Mullick et al. 2005). Učinak koji virus kao patogeni organizam može imati na dijete ovisi o gestacijskoj dobi djeteta za vrijeme infekcije. Infekcije koje nastaju u prvom trimestru, za vrijeme razvoja organskih sustava, mogu uništiti embrio. U slučaju da je embrio izložen teratogenu dva tjedna nakon fertilizacije, bit će ili pobačen ili se neće očitovati oštećenje („sve ili ništa“ fenomen). Naknadna izloženost za vrijeme organogeneze može uzrokovati kongenitalne malformacije (Mancuso 2000). Patogeni koji inficiraju dijete nakon devet tjedana gestacije klasificiraju se kao fetotoksični i više ne uzrokuju opsežne kongenitalne malformacije (Cunningham et al. 1997).

# Virusne spolno prenosive infekcije

## Herpes simplex virus

Genitalni herpes (eng. *Genital herpes* – GH) je česta virusna spolno prenosiva bolest i najčešći je uzrok anogenitalnih ulceracija, koji karakterizira kronično-recidivirajući tijek (Ljubojević & Skerlev). Uzročnik bolesti je virus herpesa simplex (eng. *Herpes simplex virus* – HSV) tipa 2, češće nego HSV tipa 1, premda rezultati najnovijih epidemioloških istraživanja upućuju na sve veći broj slučajeva genitalnog herpesa uzrokovanog HSV-om tipa 1 (Karelović et al. 2012). Čovjek je jedini prirodni rezervoar HSV-a. Više od 95 % populacije inficirano je virusom. HSV je ektodermalni virus, a kod ljudi uzrokuje različite promjene na koži, sluznicama i središnjem živčanom sustavu. Glavni način prijenosa HSV-a tipa 2 je inficiranim genitalnim sekretom. HSV tip 2 primarne infekcije događaju se u doba seksualne zrelosti, najčešće od 15 do 29 godina. Oro-genitalni kontakti mogu rezultirati pojavom genitalnih HSV-1 i oralnih HSV-2 infekcija. Genitalne infekcije uzrokovane HSV-2 reaktiviraju se 8 – 10 puta češće od genitalnih HSV-1 infekcija. Nakon kontakta sa sekretom osobe koja ima genitalne, odnosno orolabijalne lezije, virus ulazi u epitelne stanice te se potom ascendentno, putem senzornih živčanih završetaka širi do senzornih ganglija. Virus ostaje nereaktivan u stanicama ganglija (virus je latentno prisutan). Do reaktivacije virusa dolazi kod oko 90 % inficiranih osoba (nakon egzogene i/ili endogene provokacije). Tijekom reaktivacije HSV-2 virus putuje descendentno duž senzornog neurona prema odgovarajućoj mukokutalnoj regiji. Promjene se pojavljuju 4 – 7 dana nakon spolnog odnosa. Primarnu HSV infekciju obilježava pojava općih simptoma u obliku glavobolja, bolova u mišićima i ponekad povišene tjelesne temperature te izražena slika lokalnih simptoma. Erupciju mjehura obično prati lokalna limfadenopatija, dizurija te subjektivan osjećaj bolnosti. Na sluznici, kao i na graničnom dijelu kože i sluznice genitalnog sustava pojavljuju se grupirane vezikule na eritematoznoj podlozi koje mogu prijeći i u pustule, a njihovim pucanjem nastaju ulceracije koje su kasnije prekrivene krastama. Genitalne lezije kod žena brzo ulceriraju i obično su prekrivene žućkasto-sivkastim eksudatom, subjektivno uz jak osjećaj boli. U tijeku primarne infekcije promjene su najčešće lokalizirane bilateralno, dok su kod recidivirajućeg herpesa promjene obično

unilateralne. Kod žena se tijekom primarne infekcije najčešće pojavljuju i promjene cerviksa u obliku eritema, edema i erozija. Prosječno trajanje primarne infekcije je 16 – 20 dana. U recidivirajućih infekcija lezije su manje izražene, blaže, obično unilateralne i mogu se previdjeti. U slučaju genitalnog herpesa izazvanog HSV-1, prosječan broj recidiva iznosi 1 – 3 godišnje, dok je kod HSV-2 infekcije prosječan broj recidiva oko četiri tijekom prve godine poslije infekcije. Vezikule su kod žena najčešće lokalizirane na vulvi i perineumu. Većina recidivirajućih infekcija je blaga i bezbolna te spontano nestaje nakon 6 – 10 dana (Ljubojević & Skerlev).

Posljednjih nekoliko godina genitalni herpes postao je rastući problem među spolno prenosivim infekcijama. Od 1970-ih HSV-2 seroprevalencija porasla je za 30 %, što nam govori da je jedna od pet odraslih osoba zaražena virusom (Cusini & Ghislanzoni 2001; Weiss 2004). Visoka prevalencija genitalnog herpesa javlja se i u trudničkoj populaciji. Vertikalni prijenos na dijete smatra se velikim zdravstvenim problemom (Straface et al. 2012; Singhal et al. 2009). Usprkos antivirusnoj terapiji, neonatalna HSV infekcija uzrokuje smrt kod 31 % dojenčadi i 83 % kroničnih oštećenja i invalidnosti (Corey & Wald 2009). Prijenos na dijete može se dogoditi intrauterino, perinatalno i postnatalno. Intrauterina transmisija odgovorna je za 5 – 8 % neonatalnog herpesa i nastaje transplacentarnim prijenosom virusa ili ascendiranjem HSV-a iz cerviksa (Hutto et al. 1987; Libman et al. 1992). Najčešći je oblik prijenosa za vrijeme perinatalnog razdoblja i odgovoran je za 85 % slučajeva neonatalnog herpesa. Postnatalno stečena infekcija odgovorna je za 8 – 10 % neonatalnog herpesa, a posljedica je kontakta s inficiranom okolinom (Libman et al. 1992; Mercey & Mindel 1990). Pojava genitalnog herpesa kod trudnice može se podijeliti u tri kategorije: primarna infekcija (prvo javljanje u trudnoći), recidivirajuća infekcija i asimptomatsko širenje virusa (Mancuso 2000). **Primarna infekcija** razvija se kada osoba koja nema protutijela na HSV 1 i 2, razvije kliničku sliku HSV infekcije. Primoinfekcija kod trudnica slična je kao i kod žena koje nisu trudne, osim što može rezultirati ozbiljnijim komplikacijama bolesti. HSV infekcija pojavljuje se u obliku *vulvovaginitis herpetica*, nakon čega može doći do diseminacije virusa. Primoinfekcija HSV-om u trudnoći povezana je sa spontanom pobačajem, intrauterinim zastojem rasta (eng. Intrauterine Growth Restriction/Retardation – IUGR), prijevremenim porodom, kongenitalnim i novorođenačkim herpetičkim infekcijama (Singhal et al. 2009). U suprotnosti s rijetkim slučajevima ozbiljne kliničke manifestacije, kao što je diseminirana infekcija majke, HSV infekcije znatno češće ostavljaju ozbiljne posljedice na fetus i novorođenče

(Gelven et al. 1996; Peacock & Sarubbi 1983). Transplacentno stečena HSV infekcija prije 20. tjedna trudnoće u 25 % slučajeva završava spontanim pobačajem (Karelović et al. 2012). Intrauterino stečena infekcija može se prezentirati kožnim lezijama, korioretinitisom ili malformacijama mozga (mikrocefalija, hidrocefalus) (Nahmias et al. 1971). U neonatalnom herpesu lezije su često kožne, no puno su ozbiljnije i opasnije kada HSV zahvati oči, bubrege, probavni sustav te središnji živčani sustav (Costa et al. 2010). Postoje tri tipa neonatalne infekcije: a) lokalizirana kožna infekcija; b) diseminirana infekcija; c) encefalitis (Kimberlin 2007). Rizik pojave neonatalne infekcije najveći je ako majka ima primoinfekciju u posljednjem trimestru trudnoće. Rizik tada iznosi 30 – 50 %, za razliku od infekcije HSV-om u ranoj trudnoći kada iznosi oko 1 % (Gardella & Brown 2011). Razlog je tomu što majka ne može u tako kratkom periodu stvoriti IgG protutijela koja bi štitila dijete u trenutku poroda (Straface et al. 2012). Također, poznato je da se mnoge novorođenačke infekcije pojavljuju kod asimptomatskih bolesnica, uglavnom nakon primarne epizode HSV infekcije. Od zaražene dojenčadi samo je 30 % majki imalo simptome HSV infekcije ili partnera s kliničkom infekcijom. Oko 60 % žena koje postanu seropozitivne obično nemaju nijedan simptom infekcije HPV-om (Fleming et al. 1997).

Osim primarne infekcije, u trudnoći se može pojaviti i recidivirajuća infekcija. **Recidivirajuća infekcija** obilježena je s klinički evidentnim znakovima infekcije kod pojedinca kod kojeg postoje protutijela na taj tip virusa. Stopa recidiva GH-a veća je kod trudnica nego kod žena koje nisu trudne, s povećanom vjerojatnošću pojave recidiva što je trudnica bliže terminu (Brown et al. 1985). 25 % trudnica s pozitivnom anamnezom GH-a ima recidiv tijekom posljednjeg mjeseca trudnoće, dok 14 % trudnica ima recidiv za vrijeme poroda (Arvin & Prober 1990). S obzirom na to da je trudnica prethodno bila u kontaktu s virusom, razvila je IgG protutijela na HSV koja prolaze posteljicu te na taj način štite dijete od potencijalne infekcije (Straface et al. 2012).

Mnoge osobe imaju blage ili neprepoznate infekcije. Za vrijeme takvih infekcija virus se širi u genitalni trakt. HSV tip 2 otkriven je u 15 % asimptomatskih seropozitivnih trudnica za vrijeme poroda. **Asimptomatsko širenje virusa** odgovorno je za manje od 1 % neonatalnih infekcija, zbog pasivnog prijenosa majčinih protutijela (Allstaff & Wilson 2012). S obzirom na to da 85 % perinatalnih transmisija nastaje za vrijeme poroda, naglasak reduciranja morbiditeta neonatalnog herpesa je u prevenciji stjecanja HSV neonatalne infekcije tijekom poroda (Mullick et al. 2005).

Dijagnoza genitalnog herpesa temelji se na anamnezi i kliničkoj slici, a potvrđuje se na temelju rezultata mikrobiološke i citološke pretrage (Ljubojević & Skerlev). Testovi za dokazivanje HSV infekcije dijele se u dvije temeljne skupine. Prva skupina dokazuje virus. Tu spadaju kultiviranje virusa iz lezije i detekcija HSV DNK PCR-om (eng. *polymerase chain reaction* – PCR) (Straface et al. 2012). Brza, neizravna orijentacijska pretraga je citološka pretraga materijala s dna vezikule (Tzanckov test) obojene Giemsom. Test se smatra pozitivnim ako se u preparatu nađu multilokularne gigantske stanice (Ljubojević & Skerlev). Izolacija virusa iz vezikula ili obriska na kulturi stanica vidljiva je već nakon 24 do 48 sati. Kultiviranje virusa nije visoko osjetljiva metoda za detekciju HSV-2 iz ulceracija, ali je visoko osjetljiva za diferencijaciju HSV-1 i HSV-2 (Karelović et al. 2012). Pozitivna genitalna kultura pruža uvjerljiv dokaz infekcije, međutim negativni rezultat ne isključuje prisutnost infekcije (Straface et al. 2012). PCR metoda dokazuje virusnu DNA, ona je najosjetljivija metoda za dokaz HSV-a (Karelović et al. 2012). PCR tehnika uključuje amplifikaciju pojedine sekvence DNA prije detekcije i tako može detektirati i vrlo male koncentracije virusa. Često se primjenjuje za dijagnozu HSV encefalitisa jer su rezultati gotovi u jednom danu. Posebno je koristan za detekciju asimptomatskog izlučivanja HSV-a. PCR ima veću osjetljivost nego kultura virusa i može zamijeniti kulturu kao standard za dijagnozu HSV infekcija (Straface et al. 2012). U slučaju serološke pretrage seruma bolesnika (dokaz specifičnih IgM protutijela ELISA tehnikom), važna je dinamika titra tzv. „parnog“ seruma (dva uzorka seruma istog bolesnika u razmaku od 14 dana) (Ljubojević & Skerlev). HSV protutijela nastaju tijekom nekoliko tjedana nakon infekcije i ostaju doživotno pozitivna. Serološko testiranje korisno je i kod lažno negativne kulture, koja je česta kod bolesnika s recidivirajućom infekcijom ili lezijama koje su zacijelile. U nekim zemljama dostupni su i brzi testovi koji daju rezultat za 10 minuta. Jedan je takav serološki test, koji je odobrila Agencija za hranu i lijekove (eng. *Food and Drug Administration* – FDA), POCKit-HSV-2. Dostupni su i drugi testovi, ali oni imaju visoku stopu križne reaktivnosti, što ograničava njihovu uporabu u razlikovanju između dvaju tipova virusa. Trenutno se rutinski probir za HSV ne preporučuje zbog mogućnosti visoke stope lažno pozitivnih rezultata u populaciji s niskim rizikom (Kinghorn 1994; Ashley 2001).

Sprječavanje vertikalnog prijenosa HSV-a ostaje važan cilj, stoga bi svaku trudnicu trebalo anamnestički pitati o genitalnom herpesu i eventualnim prodromalnim simptomima u trudnoći. Također, svaku trudnicu treba detaljno pregledati tražeći

potencijalne herpetičke lezije. Žene bez simptoma ili znakova genitalnog herpesa ili bez prodroma mogu vaginalno roditi (CDC 2010). U slučaju da se primarna infekcija razvije u prva dva tromjesečja, poželjno je provesti od 32. tjedna gestacije uzastopne virusne kulture genitalnog sekreta (Straface et al. 2012). U slučaju da dva uzastopna rezultata kulture budu negativna i da nema prisutnih aktivnih herpetičkih lezija za vrijeme poroda, porod je moguće završiti vaginalnim putem (Straface et al. 2012). Sigurnost sistemske primjene aciklovira u trudnica nije definitivno sigurna. Aciklovir spada u B kategoriju lijekova. Lijek je ispitan na životinjama i kod njih nije pokazao štetne učinke, dok kod ljudi nema još podataka. Dostupni podatci ne upućuju na povećani rizik kongenitalnih malformacija u trudnica liječenih aciklovirom u prvom tromjesečju. Unatoč tomu primjena aciklovira u ranoj trudnoći nije preporučena te bi se trebala izbjegavati. Ako je stanje trudnice ugroženo, potrebno je razmotriti primjenu aciklovira te je titrirati na najnižu moguću dozu (CDC 2010). Nije još točno definiran postupak ako se primarna herpes genitalna infekcija razvije u trećem tromjesečju. Većina smjernica predlaže carski rez ako se primarna infekcija razvila unutar zadnja 4 – 6 tjedana gestacije, jer se u tome slučaju ne može završiti serokonverzija do trenutka poroda (Straface et al. 2012). U slučaju da se porod mora završiti vaginalnim putem, a postoji visok rizik prenošenja virusa, preporučuje se intravenska primjena aciklovira i za majku i za novorođenče (Rudnick & Hoekzema 2002; Kriebs 2008; Meerbach et al. 2006). Kod žena koje u anamnezi imaju recidivirajući genitalni herpes, a u porođaju nemaju vidljivih lezija, rizik transmisije je malen. Stoga takve trudnice nemaju indiciran carski rez (CDC 2010). U slučaju da se recidivirajuće lezije pojave nakon 36. tjedna gestacije, preporučuje se primjena aciklovira, što može smanjiti potrebu za izvođenjem carskog reza. Jedinu prospektivnu studiju koja je pratila učinkovitost carskog reza u prevenciji neonatalnog herpesa, proveo je Brown sa suradnicima 2004. godine (Brown et al. 2003). Istraživanje je provedeno na više od 58 000 trudnica. Pozitivnu kulturu na HSV u trenutku poroda imale su 202 trudnice. Neonatalni herpes razvio se u 5 % novorođenčadi. Samo jedno dijete, rođeno carskim rezom, razvilo je bolest, što je 1,2 %. Devet novorođenčadi rođeno vaginalnim putem razvilo je bolest, što čini 7,7 %. Ta razlika je statistički značajna ( $p = 0,047$ ) te je dokazana opravdanost carskog reza u prevenciji razvoja neonatalnog herpesa. Također, treba brinuti o prevenciji razvoja primarnoga genitalnog herpesa. Oko 10 % žena koje su HPV-2 seronegativne, a imaju spolne partnere pozitivne na HSV infekcije, treba preporučiti uporabu kondoma ili spolnu apstinenciju (Gardella et al.

2005). Prevencija neonatalnog herpesa ovisi i o sprječavanju stjecanja genitalne HSV infekcije tijekom kasne trudnoće i izbjegavanju izloženosti dojenčeta herpetičkim lezijama tijekom poroda. Prevenciju je teško provoditi s obzirom na činjenicu da se virus može širiti u okolinu u trenutku kada kod zaražene osobe ne postoje znakovi zaraze. Smatra se da je asimptomatska osoba koja je preboljela primarni genitalni herpes uzrokovan HSV-2, još najmanje tri mjeseca prijenosnik infekcije zbog tzv. virusnog „ljuštenja“ (eng. „viral shedding“) na površini kože ili sluznice anogenitalne regije (Ljubojević & Skerlev). S obzirom na to da zasad ne postoji odgovarajuće cjepivo, osnovne preventivne mjere ostaju higijensko-epidemiološke kao što su pranje ruku, zaštita kondomom, apstinencija od spolnih odnosa tijekom prodroma i klinički aktivne bolesti te porođaj carskim rezom kod trudnica s aktivnim herpesom (Karelović et al. 2012).

## **Humani papiloma virus**

Humani papiloma virusi (eng. *Human Papillomavirus* – HPV) pripadaju porodici Papovaviridae i rodu Papillomavirus. Poznato je više od 120 različitih tipova virusa, dok oko 40 tipova može zahvatiti spolni sustav (CDC 2010). Virus se prenosi izravnim kontaktom kože spolnih partnera, neizravno putem kontaminiranih predmeta, autoinokulacijom iz okolnih područja kože te na plod za vrijeme trudnoće i poroda (Sedlacek 1999). Razdoblje inkubacije traje od tri tjedana do šest mjeseci. Infekcija započinje u bazalnim stanicama pločastog epitela do kojih virus prodire ako postoji mikrotrauma tkiva. Virus se umnožava u staničnoj jezgri, stanice propadaju te se očituju kao koilociti koji su patognomonični za HPV infekciju. Različiti tipovi HPV-a imaju različiti tkivni tropizam te preferiraju određena tkiva. Postoje HPV tipovi niskog i visokog rizika. Visokorizični tipovi (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 68, 73 i 82) povezuju se s nastankom genitalnih i ekstragenitalnih karcinoma. Niskorizični tipovi (6, 11, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 i CP6108) uzrokuju dobroćudne anogenitalne promjene (kondilome) i intraepitelne lezije vrata maternice niskog stupnja (CIN I i II) (Karelović et al. 2012). Genitalna infekcija HPV-om najčešća je SPI (CDC 2010). Smatra se da se najmanje  $\frac{3}{4}$  žena i muškaraca zarazi s genitalnim HPV-om u nekom trenutku života. Infekcija se najčešće pojavljuje kod mladih, i to na početku njihova spolnog života (Rama et al. 2008). U Hrvatskoj 60 % spolno aktivnih

žena ima HPV u cervikalnom obrisku (Husnjak et al. 2000). Najvažniji čimbenici rizika za obolijevanje od HPV infekcije su životna dob manja od 25 godina, prvi spolni odnos prije 16. godine, učestalo mijenjanje spolnih partnera, pušenje cigareta, dugotrajna uporaba oralnih kontraceptiva, druge SPI, kronične upale donjega dijela spolnog sustava te imunosupresivna terapija (Karelović et al. 2012). Većina infekcija je asimptomatska te se spontano povlači i ne ostavlja nikakve posljedice (Burk et al. 1996). Bez terapije oko 70 % žena tijekom godine dana nakon infekcije postaje HPV DNA negativna. Nakon dvije godine taj postotak raste na 90 % (Woodman et al. 2003). Kliničke manifestacije HPV-a ovise o tipu virusa, lokalizaciji i imunosnom statusu pojedinca. Od manifestnih kliničkih oblika najčešće se pojavljuju šiljasti kondilomi – *condylomata acuminata*. Početna je promjena mala crvena ili bijela verukozna papula. Rastom postaje izdužena bradavica na peteljci, ružičaste boje, čijim spajanjem nastaju promjene nalik cvjetači. Najčešće se pojavljuju na vanjskom spolovilu, perineumu, anogenitalnoj regiji, ingvinalnoj regiji i pubičnoj regiji. Imaju oblik egzofitičnih papuloznih, pendularnih i papulomatoznih promjena sklonih konfluiranju i širenju u mokraćnu cijev, analni kanal i rodnicu. Kondilomi najčešće nastaju kao uzrok infekcije tipovima 6 i 11, no mogu se naći i HPV visokog rizika kao i miješana infekcija (Karelović et al. 2012). Mnogi imaju subkliničku i latentnu infekciju, pa njihova prava učestalost nije poznata (Koutsky 1997). Subkliničke infekcije nevidljive su okom, ali se mogu uočiti pomoću 5 % acetoctene kiseline i kolposkopa. Takve su infekcije obično asimptomatske, ali rijetko mogu uzrokovati vulvitis (Boden et al. 1988). Povremeno kondilomi uzrokuju svrbež, krvarenje, pečenje, osjetljivost, vaginalni sekret i bol.

HPV je predisponirajući čimbenik razvoja karcinoma vrata maternice, vulve, anusa, penisa, a prema novijim spoznajama i usne šupljine. Danas se dobro zna da ne postoji niti jedan karcinom vrata maternice bez infekcije HPV-om. Najveća je incidencija karcinoma vrata maternice u dobi između 35. i 50. godine. Za razvoj preinvazivnih lezija vrata maternice, a potom i karcinoma, potrebna je trajna infekcija visokorizičnim tipovima HPV-a. Najčešće su to tipovi 16 i 18. Također, dobro je poznata činjenica da infekcija visokorizičnim tipovima ne dovodi nužno do neoplastične pretvorbe, što upućuje na ulogu imunosnog sustava. Imunosni sustav domaćina može uzrokovati eliminaciju virusa, no ako je on nedostatan, može uzrokovati trajnu infekciju virusom. Trajna infekcija uzrokuje displastične promjene na epitelnim stanicama, koje mogu biti blage (eng. *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions* – LSIL) ili teške (eng. *High-grade Squamous Intraepithelial Lesions* – HSIL).



Pretpostavka je da od trajne infekcije do invazivnog karcinoma treba proći 7 – 10 godina (Karelović et al. 2012). Karcinom vrata maternice bolest je od koje ne bi smjela oboljeti, a ni umrijeti niti jedna žena. U prilog tomu ide to što se zna uzročnik, postoje dobre metode njegove detekcije i probir preinvazivnih lezija te je organ dostupan vizualizaciji tijekom ginekološkog pregleda. Kao metoda probira koristi se Papa test. Nažalost, Papa test spada u oportunistički program koji se provodi prilikom ginekološkog pregleda tako da nisu sve žene obuhvaćene programom (Karelović et al. 2012). Uz sekundarnu prevenciju postoji mogućnost i primarne prevencije karcinoma. Primarnom prevencijom smatra se primjena cjepiva. Trenutno na tržištu postoje dva tipa cjepiva. Bivalentno cjepivo (Cervarix®) djeluje na HPV tipove 16 i 18 koji uzrokuju 70 % karcinoma vrata maternice (CDC 2010). Kvadrivalentno (Gardasil®) djeluje na HPV tipove 6, 11, 16 i 18. HPV tipovi 6 i 11 uzrok su 90 % genitalnih kondiloma (CDC 2010). Cjepiva su odobrena za primjenu kod ženskih osoba u dobi od 9 do 26 godina. Istraživanja su pokazala da su cjepiva u ovoj dobi imunogena i sigurna za primjenu. S obzirom na to da se HPV infekcija stječe ubrzo nakon spolnog odnosa, preporuka je da se cijepi djevojčice između 11. i 12. godine. Također, Gardasil cjepivo može se primjenjivati i kod muškaraca između 9. i 26. godine radi prevencije kondiloma. Oba cjepiva primjenjuju se intramuskularno, 0,5 ml u tri doze po shemi 0, 1, 6 mjeseci. Žene koje su cijepjene moraju nastaviti raditi rutinske Papa testove, s obzirom na podatak da 30 % karcinoma uzrokuju drugi virusni tipovi (CDC 2010).

Trudnoća smanjuje humoralnu imunost protiv HPV-a. Rizik vertikalnog prenošenja HPV-a smatra se vrlo niskim, ali se ipak može prenijeti na nekoliko načina – transplacentarno, ascendentnim putem te prolaskom novorođenčeta kroz porođajni kanal. Zuo i suradnici napravili su istraživanje koje pokazuje povezanost HPV infekcije i nastanak prijevremenog poroda (Zuo et al. 2011). Također upućuju na in vitro studije koje su pokazale da virus može inficirati fetus transplacentarnim putem (Sarkola et al. 2008, Favre et al. 1998).

Za vrijeme trudnoće prevalencija kondiloma raste od prvog do trećeg trimestra, a značajno se smanjuje u postpartalnom periodu (Singhal et al. 2009). Trudnoća može potencirati razvoj, rast i ponovno pojavljivanje lezija uzrokovanih HPV-om (Duarte 2004). Kondilomi postaju izuzetno vaskularizirani te mogu uzrokovati profuzna krvarenja za vrijeme poroda. Svojim rastom mogu opstruirati porođajni kanal te bi u tom slučaju porod trebalo završiti carskim rezom (Singhal et al. 2009). U slučaju da se

porod dovrši vaginalnim putem, fetus prolaskom kroz porođajni kanal dolazi u kontakt s majčinim inficiranim sekretom (Tseng et al. 1998). Takav način prijenosa u novorođenčeta može rezultirati anogenitalnim kondilomima i laringealnom papilomatozom (Costa et al. 2010). Juvenilna rekurentna respiratorna papilomatoza (eng. *Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis* – JORRP) jedna je od češćih uzroka promuklosti i opstrukcije dišnog sustava kod djece. JORRP se pojavljuje u 4.3/100 000 poroda (Goon & Sonnex 2008). Niskorizični tipovi 6 i 11 odgovorni su za nastanak papiloma. Iako niskog rizika, smatraju se potencijalnim karcinogenima (Cogliano et al. 2005). Papilomi se pojavljuju na glasnicama i epiglotisu, ali mogu zahvatiti larinks i cijelo traheobronhalno stablo (Singhal et al. 2009). Bolest je dobroćudna, ali zbog opetovanog pojavljivanja zahtijeva opetovane operativne zahvate. Životno ugrožavajuća opstrukcija dišnog sustava može se spriječiti traheotomijom. Traheotomija je zabilježena u 14 % slučajeva, dok je smrt vrlo rijetka (Balasic et al. 1997). Carski rez nije preporučen s obzirom na to da je rizik infekcije nizak i ne pruža 100 % sigurnost zaštite od nastanka JORRP (Goon & Sonnex 2008).

Dijagnoza šiljastih kondiloma temelji se na kliničkoj manifestaciji. Biopsija se radi kod imunosuprimiranih bolesnika te u slučajevima kada za vrijeme ili nakon terapije lezije egzacerbiraju. Premazivanje 5 % acetoctenom kiselinom pomaže nam u otkrivanju subkliničkih lezija. Također možemo dokazivati i virusne antigene prisutne u lezijama, no ta se metoda ne primjenjuje rutinski zbog toga što ne mijenja terapijske procedure (Costa et al. 2010). Najveći broj žena infekciju HPV-om otkrije Papa testom.

Liječenje anogenitalnih kondiloma ne smanjuje rizik vertikalnoga prijenosa. Unatoč tomu primjenjuju se razne metode liječenja, koje smanjuju mogućnost daljnjega širenja kondiloma (Allstaff & Wilson 2012). Za vrijeme trudnoće preferiraju se fizikalne metode liječenja – elektrokauterizacija, CO<sub>2</sub> laser, kriokauterizacija i kirurške metode. Kemijske tvari, kemoterapeutici i imunoterapijske metode kontraindicirane su zbog mogućnosti štetnog djelovanja na fetus (Duarte 2004). Imiquimod, podophyllotoxin i podofilin ne bi se smjeli primjenjivati za vrijeme trudnoće. Troklorooctena kiselina prema nekim se autorima može koristiti, ali samo u koncentraciji manjoj od 80 % s obzirom na to da njezina apsorpcija nije poznata, a ne smije se zanemariti mogućnost vazokonstrukcije umbilikalnih krvnih žila (Duarte 2004). Terapija opsežnih lezija je ekspektativna s obzirom na to da često lezije u

puerperalnom periodu odlaze u remisiju (Costa et al. 2010). U slučaju da lezije opstruiraju porođajni kanal, indicira se carski rez. Subkliničke lezije kao i cervikalne intraepitelne neoplazije treba pratiti za vrijeme trudnoće te se o konačnoj terapiji odlučuje nakon puerperalnog perioda. U 1 – 3 % žena cervikalni karcinom dijagnosticira se za vrijeme trudnoće ili postpartalno. Pristup liječenju je individualan, a ovisi o stadiju karcinoma, želji trudnice da nastavi trudnoću te rizicima odgođenog liječenja.

## **Molluscum contagiosum virus**

Molluscum contagiosum je dobroćudna papilarna bolest kože koju uzrokuje Molluscum contagiosum virus (eng. *Molluscum contagiosum virus* – MCV). MCV je član porodice *Poxviridae*. Poznata su dva podtipa virusa, MCV I i MCV II, koji uzrokuju jednake promjene na koži (Porter et al. 1992). MCV I češće inficira djecu, a prenosi se bliskim kontaktom i autoinokulacijom. MCV II, za razliku od MCV I, inficira djecu u pubertetu i imunokompromitirane odrasle najčešće spolnim odnosom (Luke & Silverberg 2009). Nepoznata je prevalencija infekcije jer kod većine bolesnika bolest pravi neznatne tegobe i najčešće spontano regredira, pa bolesnici često ne traže liječničku pomoć. Bolest se prenosi izravnim kontaktom. Genotip I predominira i pojavljuje se u 90 % slučajeva (Karelović et al. 2012). Infekcija zahvaća samo epidermis. Predilekcijsko mjesto je folikularni epitel. Lezije se sastoje od folikularnog područja hiperplastičnog epidermisa okruženog lobulima cističnog izgleda u kojima se nalazi keratinizirani materijal. Inkubacija traje od 14 do 30 dana (Karelović et al. 2012). Lezije započinju kao male papule koje rastu tijekom nekoliko tjedana do promjera od tri do pet milimetara, rjeđe 15 milimetara. Klinička slika obilježena je pojavom tvrdih, umbiliciranih papula boje kože, poput perlica voštanog izgleda, iz kojih se može istisnuti sirasti materijal (Marasović et al. 2008; Douglas 2008). Lezije su najčešće lokalizirane na bedrima, ingvinalnom području i donjem abdomenu, a rjeđe na vanjskim genitalijama (Moreland 1994). Najčešće nestaju za dva mjeseca, no mogu trajati i do godinu dana (Douglas 2008). MCV infekcija česta je kod djece i kod djece s atopijskim dermatitisom. Kod njih se lezije najčešće nalaze na licu, trupu i gornjim udovima. Djeca s atopijskim dermatitisom mogu imati izrazito brojne lezije. Nakon puberteta lezije se tipično nalaze na genitalijama ili pubičnoj regiji. Također, MCV se pojavljuje u HIV pozitivnih ljudi, no s uvođenjem antiretrovirusnog liječenja

broj infekcija znatno se smanjio (Koopman et al. 1992, Calista et al. 1999). U imunokompromitiranih lezije mogu biti atipične s hiperkeratozom i verukoznim promjenama (Cotell & Roholt 1998). Bolesnici s HIV-om razvijaju ozbiljniju kliničku sliku, što upućuje na važnost stanične imunosti u kontroli MCV infekcije. Ekstragenitalna lokalizacija lezija kod odraslih osoba, velik broj promjena te dugotrajan tijek bolesti indikacije su za HIV testiranje (Douglas 2008).

Zbog vrlo visoke infektivnosti virusa pretpostavlja se da bi se virus mogao na slične načine kao HPV i HSV prenijeti na fetus. U literaturi postoje malobrojni podatci o mogućem vertikalnom prijenosu (Luke & Silverberg 2010). O'Connell i suradnici objavili su četiri slučaja MCV infekcije u novorođenčadi i dojenčadi, koje bi mogle biti povezane s vertikalnim prijenosom (O'Connell et al. 2008). Dvoje djece s prirođenim lezijama i dvoje djece kod kojih su se pojavile lezije nakon 6 tjedana starosti. Dvoje djece imalo je jednu kožnu leziju na ekstremitetima, a drugih dvoje imalo je lezije na koži glave. Nijedna majka nije imala prisutnu infekciju u vrijeme kada su djeca oboljela. Tekući dušik, ekskohleacija i kantaridin korišteni su u liječenju lezija (O'Connell et al. 2008). Luke i Silverberg objavili su slučaj pojavljivanja MCV infekcije na parijetalnom dijelu glave dva tjedna starog novorođenčeta (Luke & Silverberg 2010). Novorođenčetova majka imala je prisutnu leziju od trećeg trimestra trudnoće. Lezija nije liječena te je bila prisutna u trenutku poroda. U prva tri mjeseca života dojenčeta infekcija se progresivno generalizirala. Više od 50 papula zabilježeno je na licu, prsima, leđima te na unutarnjoj strani bedara. Dojenče je liječeno lokalnom primjenom kantaridina. Nakon terapije lezije su u potpunosti nestale (Luke & Silverberg 2010).

Dijagnoza se postavlja na temelju karakterističnih umbiliciranih papula s uleknutim središtem (Marasović et al. 2008). Pritiskom igle na oštećenu papulu izlazi sirasta masa. Biopsija se ne radi rutinski, no mikroskopski se u epidermalnim keratinocitima vide tipična, velika, intracitoplazmatska tjelešca, tzv. moluskum tjelešca. Nalaz moluskum tjelešca dovoljan je za postavljanje dijagnoze.

Postoje razne metode liječenja MCV lezija, koje se primjenjuju u slučaju mnogobrojnih lezija. To su ekskohleacija, incizija uz manualnu ekspresiju, krioterapija, kirurška ekscizija, terapija laserom, imikvimod, retinoidi i podofilin. Liječenje laserom, imikvimodom i retinoidima je kontraindicirano u trudnoći. Kod manjega broja lezija najčešće se primjenjuje ekspektativan stav zbog toga što je prirodan tijek bolesti takav da lezije same regrediraju.

## Humani virus imunodeficijencije

Humani virus imunodeficijencije (eng. *Human Immunodeficiency Virus* – HIV) pripada porodici humanih retrovirusa i rodu lentivirusa. Identificirana su dva tipa virusa: HIV tipa 1, odgovoran za pandemiju virusa, te HIV tipa 2 koji nema virulentni potencijal kao HIV tipa 1, a uglavnom je ograničen na zapadnu i središnju Afriku. HIV zaražava stanice koje sadržavaju CD4 receptor, osobito pomoćničke limfocite T, makrofage, pojedine stanice središnjega živčanog sustava te vjerojatno i stanice placente. Virus koji ulazi izravno u krv najvjerojatnije završava u slezeni i drugom limfatičkom tkivu, gdje se umnožava i potom uzrokuje izraženu primarnu infekciju i diseminaciju po tijelu. Tijekom primarne viremije kod većine se zaraženih osoba pojavljuju simptomi akutne infekcije. Akutna infekcija HIV-om najčešće se manifestira kao benigna virusna bolest i prolazi kao takva nezapažena i nedijagnosticirana. Kod polovice bolesnika simptomi mogu biti izraženiji i tipično traju od dva do tri tjedna. Klinički se uglavnom nalaze glavobolja, vrućica, malaksalost, mialgije, artralgije, faringitis, mučnina, gubitak teka i eritematozni osip, često uz simetričnu limfadenopatiju. Inkubacija traje od tri do šest tjedana od kontakta s virusom. Tijekom akutne faze postoji i prolazno smanjenje CD4+ limfocita. Nakon prve faze virus se smješta u razne organe, a poglavito limfatičke organe. HIV infekcija specifična je jer snažni stanični i humoralni odgovor ne uspijevaju eliminirati virus. Neliječena infekcija koju uzrokuje HIV napreduje u svih zaraženih, od asimptomatske faze bolesti koja se otkriva samo laboratorijskim testovima do stanja potpuno uništenog imunog sustava. Iako postoje varijacije, nakon otprilike 10 godina pojavljuje se sindrom stečene imunodeficijencije (eng. *Acquired Immunodeficiency Syndrome* – AIDS). Uznapredovala HIV infekcija očituje se niskim brojem CD4+ limfocita (od 50 do 200/mm<sup>3</sup>), općim simptomima, općim propadanjem, demencijom i, najvažnije, pojavom oportunističkih infekcija i tumora (Begovac et al. 2006). Kada broj CD4+ stanica padne ispod 200 stanica /μL, pacijenti su pod visokim rizikom za životno ugrožavajuće oportunističke infekcije (npr. *Pneumocystis pneumonia*, *Toxoplasma gondii* encefalitis, diseminirani *Mycobacterium avium* kompleks, tuberkuloza, bakterijska upala pluća) (CDC 2010). U vrijeme prije pojave antiretrovirusne terapije, nakon što bi se pojavio AIDS, gotovo bi svi bolesnici za nekoliko godina umrli (Begovac et al. 2006). Danas, zahvaljujući liječenju s više lijekova (eng. *Highly Active Antiretroviral Treatment* – HAART), na bolest više ne gledamo kao na progresivnu i

stopostotno smrtonosnu infekciju, već kao na bolest čije se napredovanje može spriječiti te se može znatno popraviti oštećen imunosni sustav. Tri su glavna puta prijenosa infekcije: spolni, krvlju i s majke na dijete. HIV se nalazi u krvi, spermi i vaginalnom sekretu zaražene osobe u količini koja je dovoljna za prenošenje infekcije s jedne osobe na drugu. Glavni je put prijenosa tijekom spolnog odnosa. Čim nastane kontakt sluznice s krvlju, vaginalnim sekretom ili spermom, moguć je prijenos HIV-a. Drugi način prijenosa poznat je kod intravenskih ovisnika koji upotrebljavaju zajednički pribor za uštrcavanje droge. U razvijenim zemljama testiraju se pripravci za transfuziju te je taj način prijenosa u padu. U fazi akutne HIV infekcije protutijela na HIV još se nisu stvorila pa imunosni testovi ostaju negativni, tako da se u potpunosti ne eliminira mogućnost takvog načina zaraze. Infekcija se može širiti među bolesnicima i zaraženim zdravstvenim djelatnicima u slučaju da zdravstveni djelatnici nepažljivo rukuju sa zaraženim iglama. Treći način prijenosa je sa zaražene majke na dijete. To najčešće nastaje pred kraj trudnoće i tijekom porođaja, ali i preko majčina mlijeka (Begovac et al. 2006). Smatra se da je rizik prijenosa HIV-a s majke na dijete 15 – 30 % kod žena koje ne doje, a dojenje povećava rizik za oko 5 – 20 % (De Cock et al. 2000). Liječenjem trudnice, odnosno peripartalnom profilaksom antiretrovirusnim lijekovima, danas se taj postotak vertikalnog prijenosa može smanjiti na manje od 2 % (Townsend et al. 2008; Warszawski et al. 2008). Posebno je važno dijagnosticirati osobu u akutnoj fazi bolesti. Nažalost, to je rijetko moguće zbog nespecifičnih simptoma na početku bolesti. Preporuke su da se svaka osoba koja dolazi u ambulantu radi obrade neke od spolno prenosivih bolesti, uputi na testiranje na HIV. Infekcija HIV-om može se dijagnosticirati serološkim testovima, koji detektiraju protutijela protiv HIV-1 i HIV-2, i virološkim testovima koji mogu otkriti HIV antigen ili ribonukleinske kiseline (eng. *Ribonucleic acid* – RNA). Trenutno dostupni probirni serološki testovi visoko su osjetljivi i specifični, a mogu se detektirati svi podtipovi HIV tipa 1. Većina može detektirati i HIV tipa 2 i neuobičajene varijante HIV tipa 1 virusa. Testovi probira moraju se potvrditi Western blotom, neizravnom imunofluorescencijom (eng. *Immunofluorescence antibody assay* – IFA) ili virološkim testom (CDC 2010). Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da je na svijetu krajem 2012. godine bilo ukupno 35,3 milijuna zaraženih osoba (dostupno na <http://www.who.int/features/qa/71/en/>). Zaraza HIV-om najviše je prisutna u subsaharskoj i južnoj Africi, gdje se nalazi više od 60 % zaraženih (Begovac et al. 2006). Od svih zaraženih s HIV-om 50 % su žene, a prevalencija HIV pozitivne djece

je 2,5 milijuna (Singhal et al. 2009). U svijetu se svakodnevno zarazi više od 2000 djece prijenosom virusa s majke na dijete (eng. *Mother-To-Child Transmission – MTCT*) (Newell 2006; Read & Newell 2005). MTCT je najčešći put inficiranja i odgovoran je za 90 % infekcija HIV-om kod djece (Connor et al. 1994; Ogundele & Coulter 2003). Trudnoća pokazuje sklonost progresije HIV bolesti, što olakšava perinatalni prijenos virusa (Singhal et al. 2009). MTCT se može dogoditi intrauterino (5 – 10 %), za vrijeme poroda (10 – 20 %) i dojenja (5 – 20 %) (De Cock et al. 2000). Postoje određeni rizični faktori perinatalnog prijenosa, a to su velika količina virusa u majčinoj plazmi, uznapredovala bolest, smanjena imunokompetentnost trudnice, vaginalni porod, prijevremeno puknuće amnijskih membrana (Singhal et al. 2009). Mogući načini prijenosa u trudnoći su transplacentarni prijenos, ascendentna infekcija nakon prsnuća plodnih ovojnica i izravnim kontaktom sa sekretima ili krvlju iz porođajnog kanala (Sharma & Spearman 2008). Perinatalna infekcija može uzrokovati HIV specifičnu embriopatiju. Embriopatiju karakterizira nisko položeno čelo, kratki nosni korijen, izraženi filtrum usana, mikrocefalija, tanke usne i hipertelorizam (Singhal et al. 2009). Mnogi autori HIV povezuju s prijevremenim porodom, spontanim pobačajem, rođenjem djeteta premalim za dob i mrtvorođenošću (Temmerman et al. 1990; Temmerman et al. 1994; Leroy et al. 1998).

Mjere sprječavanja MTCT-a su antiretrovirusna profilaksa, carski rez i izbjegavanje dojenja. Antiretrovirusne lijekove treba primijeniti kod svih trudnica neovisno o broju CD4+ limfocita i stupnju viremije. Prijenos s majke na dijete može se dogoditi pri vrlo niskim ili nemjerljivim razinama virusa, pa je vrlo bitno da sve trudnice uzimaju terapiju. Učinkovitost se temelji na smanjenju viremije. Smatra se da je važno to što antiretrovirusni lijekovi prolaze placentu i ostvaruju adekvatnu koncentraciju lijeka u djetetu. Lijekovi se počinju davati nakon prvog tromjesečja trudnoće i ne kasnije od 28. tjedna trudnoće (Karelović et al. 2012). Zidovudin je jedan od lijekova koji je dokazano učinkovit u sprječavanju prijenosa (Karelović et al. 2012). Intravenska primjena zidovudina smatra se standardom liječenja tijekom porođaja u razvijenim zemljama, no ako ona nije moguća, preporučuje se primijeniti peroralni pripravak zidovudina (Karelović et al. 2012). Intrapartalni rizik za prenošenje HIV-a proporcionalan je količini virusa u majčinoj krvi, pa se preporučuje završiti porod vaginalnim putem ako je količina virusa u trudnici manja od 1000 kopija/mL (Suy et al. 2008). U tom slučaju rizik prijenosa je malen, a rizik komplikacija zbog operacije, osobito kod takve trudnice, puno je veći (Sharma & Spearman 2008). Kod trudnica s

nepoznatom razinom HIV RNA kopija u vrijeme poroda i onih s  $> 1000$  kopija/mL preporučuje se porod dovršiti elektivnim carskim rezom u 38. tjednu gestacije. Postekspozicijsku profilaksu treba započeti odmah nakon poroda, najbolje tijekom prvih 6 – 12 sati nakon poroda, što je osobito važno ako trudnica prethodno nije primala terapiju (Karelović et al. 2012). Primjena zidovudina u novorođenčadi traje 4 – 6 tjedana, ovisno o državnim protokolima (Karelović et al. 2012).

Većina djece zarazi se HIV-om tijekom dojenja. U zemljama gdje postoji mogućnost zamjenske prehrane za majčino mlijeko, preporučuje se ne dojiti. U mnogim nerazvijenim zemljama subsaharske Afrike nije moguće osigurati nadomjesnu prehranu djece. Kod takvih bolesnika najbolje je primijeniti antiretrovirusno liječenje i majke i dojenčeta. Takvom terapijom značajno se smanjuje rizik prijenosa HIV-a dojenjem (Erard et al. 2007; Thomas et al. 2011). Sve trudnice trebale bi se testirati u prvom trimestru, dok one koje spadaju u rizičnu skupinu treba testirati i u trećem trimestru.

## **Citomegalovirus**

Citomegalovirus (eng. *Cytomegalovirus* – CMV) pripadnik je obitelji herpes virusa, a karakterizira ga stvaranje intranuklearnih inkluzijskih tjelešaca sličnih „oku sove“. Čovjek je jedini domaćin ovom virusu koji je proširen po čitavome svijetu, tako da je u razvijenim zemljama inficirano 50 % stanovništva (Čulić 2004). Oko 40 – 70 % žena preboli infekciju u fertilnoj dobi, a u populaciji nalazimo 3 – 5 % inficiranih trudnica (Čulić 2004). Virus se prenosi direktnim kontaktom s tjelesnim sekretima poput sline i mokraće ili spolnim putem. U predškolskoj i školskoj dobi djeteta do infekcije dolazi putem sline, dok je u adolescentnoj i odrasloj dobi najčešći prijenos spolnim putem. Također je moguć prijenos pripravcima krvi ili za vrijeme transplantacije. Virus najčešće ulazi kroz sluznicu orofarinksa ili genitalnog trakta. Nakon četiri do osam tjedana dolazi do značajne viremije, pri čemu se virus uglavnom zadržava u leukocitima periferne krvi i može dospjeti u sve organe. CMV infekcija najčešće prolazi klinički neupadljivo ili dovodi do sindroma infektivne mononukleoze. Rijetke su komplikacije infekcije kao što je hepatitis i dugotrajno febrilno stanje. Nakon primarne infekcije slijedi doživotan period latencije, gdje kao rezervoar virusa služe stanice mononuklearno-fagocitnog sustava. Kao i kod drugih herpes virusa, uvijek je moguća povremena reaktivacija. Primarna infekcija, kao i reaktivacija virusa u



imunokompromitiranih osoba, dovest će do teških oblika bolesti (Begovac et al. 2006). Procjenjuje se da kod 6 % žena u trudnoći nastane primarna ili recidivirajuća infekcija, dok se fetalna infekcija susreće kod 0,5 – 3 % novorođenčadi (Škrablin & Lovrić 2003). Infekcija kod trudnice u većini je slučajeva asimptomatska, ali dio trudnica ipak će imati simptome slične mononukleozi. Novorođenčad se može zaraziti intrauterino, perinatalno prolaskom kroz porođajni kanal CMV pozitivne majke ili postnatalno majčinim mlijekom ili slinom. CMV je najčešći uzrok intrauterine infekcije fetusa (Rahav & Gabbay 2003). Posljedica intrauterine infekcije može biti pobačaj, smrt fetusa, rođenje djeteta s različitim kongenitalnim malformacijama ili simptomima generalizirane CMV infekcije. Simptomi intrauterine infekcije su IUGR, hepatosplenomegalija, žutica, limfadenopatija, gubitak sluha, korioretinitis, mikrocefalija s intrakranijalnim kalcifikacijama, pareza ili paraliza pojedinih živaca, retinitis, anemija, trombocitopenija, purpura, pa čak i pancitopenija (Singhal et al. 2009). 90 % djece koja prežive simptomatsku kongenitalnu infekciju imat će dugoročne neurološke posljedice (Singhal et al. 2009). Perinatalna infekcija češća je od kongenitalne infekcije. Do perinatalne infekcije dolazi kontaktom s krvlju majke, vaginalnim sekretom ili kasnije putem majčina mlijeka ili sline (Čulić 2004). Perinatalne infekcije najčešće su asimptomatske, a mogu se očitovati kao hepatitis ili infektivna mononukleoza.

CMV virus može se detektirati kultivacijom, detekcijom virusnih antigena i protutijela. Mikroskopski nalaz stanica u obliku „sovina oka“ upućuje nas na CMV infekciju. Virus se može kultivirati iz krvi, urina, sline, mlijeka te bioptičkih materijala. Detekcija virusnih antigena sastoji se u detekciji virusa u leukocitima periferne krvi. Također, virus se može detektirati i PCR-om. ELISA testovima moguće je pratiti stvaranje IgM i IgG protutijela (Begovac et al. 2006). Dijagnoza CMV infekcije mora se razlikovati od ostalih kongenitalnih infekcija TORCH sindroma (Toxoplasma, Rubella, Herpes simplex i Others). U trudnoći je pouzdan dokaz infekcije jedino negativan nalaz IgG konverzija u IgG pozitivan nalaz (Mancuso 2000).

Ganciklovir i cidofovir jedini su lijekovi koji djeluju na CMV. Nažalost, spadaju u C kategoriju lijekova koji su dokazano štetni na životinjama, a nema istraživanja na ljudima (Singhal et al. 2009). Prevencija je jedini način sprječavanja infekcije. Imunoprofilaksa se može provesti hiperimunoglobulinima koji se mogu dati seronegativnim trudnicama, no nema dokaza o definitivnoj učinkovitosti, a preparat je vrlo skup. Cjepivo zasad ne postoji (Begovac et al. 2006).

## **Virus hepatitisa**

Danas je poznato pet hepatotropnih virusa – A, B, C, D i E. Virusi se razlikuju po građi, mehanizmu razmnožavanja, putevima prijenosa, prirodnom tijeku bolesti, mogućnošću progresije u kroničnu bolest, terapijskom pristupu te mogućnošću prevencije. Dva su načina prijenosa virusa. Feko-oralni kojim se prenose virusi hepatitisa A i hepatitisa E, koji ne prelaze u kronični oblik bolesti. U skupinu virusa koji se prenose parenteralno spadaju virus hepatitisa B, hepatitisa C i hepatitisa E. Oni imaju mogućnost progresije u kronični oblik bolesti. Virusi ulaze u tijelo kroz kožu ili sluznice, potom se razmnožavaju u okolnom limfatičkom tkivu, a nakon toga slijedi primarna viremija i razmnožavanje u limforetikularnom tkivu te konačno ulazak virusa u hepatocite. O imunosti domaćina ovisi progresija virusa u kronični oblik. Teža klinička slika akutnog hepatitisa posljedica je jakog imunološkog odgovora, dok slabija klinička slika češće vodi u kronični oblik bolesti. Na temelju kliničke slike nemoguće je razlikovati pojedine tipove virusa, pa je potrebno učiniti serološku i molekularnu dijagnostiku (Degertekin & Lok 2008; Seme et al. 2009).

### **Hepatitis B**

Hepatitis B (eng. *Hepatitis B virus* – HBV) najrašireniji je virusni hepatitis. U svijetu je njime kronično zaraženo 350 milijuna ljudi (CDC 2010). Virus se prenosi parenteralnim putem, vertikalnim prijenosom i spolnim putem. Prisutan je u svim tjelesnim tekućinama. U razvijenim zemljama najčešće se virusom zaraze intravenski ovisnici, osobe koje imaju nezaštićene spolne odnose i muškarci koji imaju spolni odnos s muškarcima (CDC 2010). Zbog sličnog načina zaraze često se zajedno vide infekcije hepatitisom B i C ili hepatitisom i HIV-om. Danas se smanjuje način prijenosa virusa putem krvnih pripravaka zbog obaveznog testiranja svih davatelja krvi. Obaveznim testiranjem svih trudnica i cijepljenjem novorođenčadi znatno se smanjila mogućnost perinatalnog prijenosa, no u zemljama u razvoju to je još uvijek glavni način prijenosa. Infekcija HBV-om može biti samolimitirajuća ili kronična. Ishod akutnog hepatitisa najviše ovisi o dobi u kojoj se bolesnik zarazi odnosno načinu

prijenosa virusa. Kod vertikalnog prijenosa oko 90 % zaraženih prelazi u kroničnu infekciju, dok u odrasloj dobi 4 – 6 % zaraženih razvija kroničnu infekciju (CDC 2010). Do kronične infekcije dolazi prisutnošću virusa duže od šest mjeseci i ona je čimbenik rizika za nastanak ciroze i hepatocelularnog karcinoma (Lai et al. 2003; Yuen 2007). Inkubacija virusa je od šest tjedana do šest mjeseci (CDC 2010). U kliničkoj slici razlikujemo preikteričnu, ikteričnu i rekonvalescentnu fazu. Preikterična faza može trajati nekoliko tjedana i tada nalazimo umor, subfebrilitet, artralgiiju i ponekad osip. Ikterična faza također traje nekoliko tjedana, a karakterizira je pojava žutice. Žutica se pojavljuje kod 30 – 50 % osoba zaraženih u odrasloj dobi te manje od 10 % djece (Costa et al. 2010). Nestankom žutice prelazi se u rekonvalescentnu fazu kada se opće stanje poboljšava i normaliziraju se jetreni enzimi. Za dijagnosticiranje infekcije HBV-om koriste se serološke i molekularne metode. Rutinski se određuje šest glavnih biljega u serumu, HBsAg, HbeAg te četiri vrste protutijela HBV-a. Serološka metoda vrlo je pouzdana te nam omogućuje postavljanje dijagnoze akutnog i kroničnog hepatitisa, praćenje tijeka bolesti, prognoze i djelovanja antivirusnog liječenja. U sklopu molekularne dijagnostike mjeri se koncentracija HBV DNA u krvi, rezistencija HBV-a na pojedine antivirusne lijekove i genotip virusa (Karelović et al. 2012).

Tijek bolesti u trudnoći sličan je kao i u općoj populaciji. Kronični hepatitis B u trudnoći obično ima blagi tijek, aminotransferaze se vraćaju na normalne vrijednosti pa ne utječu na opće stanje trudnice niti na razvoj djeteta. Otprilike 10 – 20 % seropozitivnih žena prenosi virus na dijete (Singhal et al. 2009). Unatoč blagom tijeku bolesti virusni hepatitisi (B i C) povezani su s visokim rizikom komplikacija u trudnoći, kao što su prijevremeni porod, placenta previa, vaginalno krvarenje, gestacijski dijabetes melitus, abrupcija placente i prijevremeno puknuće amnijskih membrana. Osim toga postoji veliki rizik prenošenja infekcije na novorođenče (Elinav et al. 2006; Ornoy & Tenenbaum 2006; Tse et al. 2005; Lu et al. 2012). Najmanje 50 % kroničnih infekcija stečeno je perinatalnom infekcijom ili infekcijom u ranome djetinjstvu (Alter 2003). Akutna infekcija HBV-om nema teratogeno djelovanje (Singhal et al. 2009). Pacijentice s akutnim hepatitisom B u prvome tromjesečju inficiraju fetus u 10 % slučajeva, a ako je majka inficirana u trećem tromjesečju, taj postotak raste na 90 % (ACOG 2007). Rizični su čimbenici za prijenos virusa u trudnoći pozitivnost HbeAg, visok titar HbsAg i visoka razina HBV DNA. Najveća je mogućnost infekcije djeteta ako je majka pozitivna na Hbe i Hbs antigen. Tada rizik iznosi 90 % te se zbog toga

preporučuje svim trudnicama odrediti HBs i Hbe antigen (Singhal et al. 2009; Škrablin & Lovrić 2003).

Trudnoća nije kontraindikacija za cijepljenje protiv HBV-a. U slučaju da je HBV negativna trudnica bila u spolnom kontaktu s osobom oboljelom od HBV-a, u roku od 14 dana može primiti hepatitis B imunoglobulin zajedno s rekombinantnim cjepivom (Singhal et al. 2009). Svim HBV pozitivnim trudnicama potrebno je odrediti količinu HBV DNA. Ako je ona > 100 000 kopija, može se primijeniti lamivudin ili telbivudin posljednja tri mjeseca trudnoće i mjesec dana nakon porođaja (Karelović et al. 2012). Kod novorođenčadi HbsAg pozitivnih majki perinatalna infekcija HBV-om može se vrlo učinkovito spriječiti postekspozicijskom profilaksom, koja je kombinacija cijepljenja i hepatitis B imunoglobulina, a daje se u prvih šest sati nakon porođaja. Cjepivo se primjenjuje u tri doze po shemi 0, 1, 6 – 12 mjeseci. U Hrvatskoj je od 2001. godine cijepljenje protiv hepatitisa B uvedeno kao dio programa obvezatnog cijepljenja kojim su zahvaćena sva djeca već u rodilištu. Uredno cijepljene osobe koje su razvile zaštitni titar smatraju se zaštićenima minimalno 20 godina, a vrlo vjerojatno i doživotno, pa ponovno cijepljenje nije preporučeno (CDC 2010). Obavezno testiranje svih trudnica na HBV provodi se u svim razvijenim zemljama.

## Hepatitis C

Pretpostavlja se da je u cijelome svijetu 170 – 200 milijuna ljudi zaraženo virusom hepatitisa C (eng. *Hepatitis C virus* – HCV) (Shepard et al. 2005). Virus je najrašireniji u afričkim zemljama (15 %), dok u Europi i Sjevernoj Americi njegova zastupljenost iznosi 1 – 2 %. HCV se prenosi parenteralnim putem. Najveći broj novoinficiranih nalazi se među intravenskim ovisnicima (CDC 2010). Može se prenijeti i prilikom medicinskih i stomatoloških zahvata te izradom tetovaža i „piercinga“ u nesterilnim uvjetima. Prijenos spolnim putem je rijedak te se uglavnom pojavljuje kod ljudi rizičnoga spolnog ponašanja. Akutni hepatitis C rijetko se dijagnosticira jer je u 80 % slučajeva asimptomatski (Karelović et al. 2012). Kronična infekcija HCV-om razvija se kod 70 – 85 % inficiranih, dok 60 – 70 % kronično inficiranih pokazuje znakove aktivne jetrene bolesti (CDC 2010). Inkubacija traje 6 – 7 tjedana. Akutni ikterični hepatitis rijetka je pojava i ne može se razlikovati od ostalih virusnih hepatitisa, no takav najčešće završava eliminacijom virusa u akutnoj fazi (Karelović et al. 2012). Infekcija

HCV-om najčešći je uzrok kronične bolesti jetre, ciroze, hepatocelularnog karcinoma, a kronični hepatitis C danas je najčešća indikacija za transplantaciju jetre u razvijenim zemljama (Poynard et al. 2003).

HCV u trudnoći je blaga bolest, aminotransferaze su najčešće u granicama normale, a rizik prijenosa na dijete tijekom porođaja iznosi 5 %, pa HCV nije indikacija za carski rez (Karelović et al. 2012). Ne preporučuje se testirati sve trudnice na HCV, ali bi ipak trebalo testirati sve trudnice s poznatim rizičnim ponašanjem. Prijenos HCV-a s majke na dijete je rijetkost (< od 5 % slučajeva), a moguć je intrauterino, tijekom poroda ili dojenjem (Cavlek et al. 2009). Prijenos se najčešće dogodi u vrijeme poroda. Dojenje nije kontraindicirano. U slučaju da majka ima ragade ili krvari iz dojke, s dojenjem bi trebalo prekinuti (CDC 2010).

## **Hepatitis D**

Virus hepatitisa D (eng. *Hepatitis D virus* – HDV) specifičan je po tome što je za njegovu replikaciju potrebna istovremena infekcija HBV-om. Postoje dva moguća načina infekcije HDV-om: koinfekcija, koju karakterizira istodobna infekcija oba virusa i obično je puno teža, te superinfekcija koja se dogodi kada bolesnik s kroničnim hepatitisom B zadobije infekciju HDV-om. Nakon preboljelog HDV-a slijedi doživotna imunost (Farci 2003). HDV se najčešće pojavljuje u mediteranskim zemljama, na Srednjem istoku, u centralnoj Aziji, zapadnoj Africi i u Južnoj Americi. U endemskim područjima HDV se prenosi pretežno bliskim kontaktom u djetinjstvu i spolno u odrasloj dobi. U neendemskim područjima prenosi se najčešće putem krvi. U posljednjih 10 godina pada broj oboljelih od HDV-a zbog uvođenja cijepljenja protiv HBV-a i zbog testiranja krvnih pripravaka. Inkubacija traje 2 – 12 tjedana i kraća je u osoba sa superinfekcijom nego u koinficiranih osoba. Koinfekcija ima znatno teži klinički tijek od akutnog HBV-a, uz znatno višu smrtnost. HBV – HDV koinfekcija rijetko prelazi u kronični oblik bolesti. Virus se dijagnosticira serološkim metodama dokazivanja HDvAg, ukupnih anti-HDV protutijela te anti-HDV protutijela klase IgM. Mjere sprečavanja i liječenja hepatitisa B imat će isti učinak sprječavanja infekcije hepatitisa D (Karelović et al. 2012).

## ZAKLJUČAK

Učestalost spolno prenosivih bolesti u stalnome je porastu. Najčešće zahvaćaju mlađu dobnu skupinu, tako da imaju značajnu prevalenciju kod žena generativne dobi. Virusne spolno prenosive bolesti učestalo se prenose s majki na novorođenčad. Zbog toga su veliko opterećenje za društvo jer su uzrok velikog broja morbiditeta i mortaliteta novorođenčadi.

U sprječavanju virusnih spolno prenosivih bolesti potrebne su intenzivnije mjere prevencije te edukacija populacije o mogućem štetnom djelovanju. Sve trudnice trebale bi se testirati na spolno prenosive infekcije. Spolni partneri inficiranih trudnica trebali bi se testirati i liječiti od spolno prenosivih bolesti tijekom trudnoće. Što se prije trudnoj ženi pruži obrada i liječenje, manja je mogućnost vertikalnog prijenosa infekcije te nastajanja simptoma bolesti kako kod trudnice tako i kod novorođenčeta.

## LITERATURA:

1. Allstaff S, Wilson J (2012) The management of sexually transmitted infections in pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist* 14:25–32.
2. Alter MJ (2003) Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 39:64–69.
3. American College of Obstetricians and Gynaecologists (2007) ACOG Practice Bulletin No. 86: Viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynaecol* 110:941–956.
4. Arvin AM, Prober CG (1990) Herpes simplex virus infections. *Pediatr Infect Dis J* 9:765–767.
5. Ashley RL (2001) Sorting out the new HSV type specific antibody tests. *Sex Transm Infect* 77:232–237.
6. Balasic J, Masera A, Poljak M (1997) Sudden death caused by laryngeal papillomatosis. *Acta Otolaryngol Suppl* 527:111–113.
7. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Barišić B, Schönwald S i suradnici (2008) *Infektologija*. Zagreb: Profil International.
8. Bodén E, Eriksson A, Rylander E, von Schoultz B (1988) Clinical characteristics of papillomavirus-vulvovaginitis. A new entity with oncogenic potential. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 67:147–151.
9. Brown ZA, Vontver LA, Benedetti J, Critchlow CW, Hickok DE, Sells CJ, Berry S, Corey L (1985) Genital herpes in pregnancy: Risk factors associated with recurrences and asymptomatic viral shedding. *Am J Obstet Gynecol* 153:24–30.
10. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L (2003) Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 289:203–209.
11. Burk RD, Kelly P, Feldman J, Bromberg J, Vermund SH, DeHovitz JA, Landesman SH (1996) Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Transm Dis* 23:333–341.
12. Calista D, Boschini A, Landi G (1999) Resolution of disseminated molluscum contagiosum with Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) in patients with AIDS. *Eur J Dermatol* 9:211–213.

13. Cavlek TV, Margan IG, Lepej SZ, Kolaric B, Vince A (2009) Seroprevalence, risk factors, and hepatitis C virus genotypes in groups with high-risk sexual behavior in Croatia. *J Med Virol* 81:1348–1353.
14. Center for Disease Control and Prevention (2010) Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR*. 59:14–86.
15. Choi SJ, Park SD, Jang IH, Uh Y, Lee A (2012) The prevalence of vaginal microorganisms in pregnant women with preterm labor and preterm birth. *Ann Lab Med* 32:194–200.
16. Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F (2005) WHO International Agency for Research on Cancer. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* 6:204.
17. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL, Jimenez E, O'Neill E, Bazin B, Delfraissy JF, Culnane M, Coombs R, Elkins M, Moye J, Stratton P, Balsley J (1994) Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 331:1173–1180.
18. Corey L, Wald A (2009) Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 361:1376–1385.
19. Costa MC, Bornhausen Demarch E, Azulay DR, Périssé AR, Dias MF, Nery JA (2010) Sexually transmitted diseases during pregnancy: a synthesis of particularities. *An Bras Dermatol* 85:767–782.
20. Cotell SL, Roholt NS (1998) Images in clinical medicine. Molluscum contagiosum in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 338:888.
21. Cunningham FG, MacDonald PC i suradnici (1997) *Williams Obstetrics*. 20 izdanje. Stamford, Conn: Appleton & Lange.
22. Cusini M, Ghislanzoni M (2001) The importance of diagnosing genital herpes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 47:9–16.
23. Čulić V (2004) Dijagnostika i praćenje intrauterinih infekcija. *Pediatr Croat* 48:180–191.
24. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, de Vincenzi I, Saba J, Hoff E, Alnwick DJ, Rogers M, Shaffer N (2000) Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA* 283:1175–1182.



25. Degertekin B, Lok AS (2008) Update on viral hepatitis: 2007. *Curr Opin Gastroenterol* 24:306–311.
26. Douglas JM (2008) Molluscum contagiosum. U: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE i suradnici (Ur.) *Sexually Transmitted Diseases*. New York: McGraw Hill medical, str. 545–550.
27. Duarte G (2004) Doenças sexualmente transmissíveis e gravidez. U: Linhares IM, Duarte G, Giraldo PC, Bagnoli VR (Ur.) *Manual de Orientação, DST/AIDS – Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)*. São Paulo, str. 118–141.
28. Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, Daudi N, Adler R, Shouval D, Ackerman Z (2006) Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology* 130:1129–1134.
29. Erard V, Wald A, Corey L, Leisenring WM, Boeckh M (2007) Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *J Infect Dis* 196:266–270.
30. Farci P (2003) Delta hepatitis: an update. *J Hepatol* 1:212–219.
31. Favre M, Majewski S, De Jesus N, Malejczyk M, Orth G, Jablonska S (1998) A possible vertical transmission of human papillomavirus genotypes associated with epidermodysplasia verruciformis. *J Invest Dermatol* 111:333–336.
32. Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE, Nahmias AJ, Aral SO, Lee FK, St Louis ME (1997) Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med* 337:1105–1111.
33. Gardella C, Brown Z (2011) Prevention of neonatal herpes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 118:187–192.
34. Gardella C, Brown Z, Wald A, Selke S, Zeh J, Morrow RA, Corey L (2005) Risk factors for herpes simplex virus transmission to pregnant women: a couples study. *Am J Obstet Gynaecol* 193:1891–1899.
35. Gleven PL, Gruber KK, Swinger FK, Cina SJ, Harley RA (1996) Fatal disseminated herpes virus infection during pregnancy with maternal and neonatal death. *South Med J* 89:732–734.
36. Gonçalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R (2002) Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 8:3–13.

37. Goon P, Sonnex C (2008) Frequently asked questions about genital warts in the genitourinary medicine clinic: an update and review of recent literature. *Sex Transm Infect* 84:3–7.
38. Hollier LM (2005) Preventing preterm birth: what works, what doesn't. *Obstet Gynecol Surv* 60:124–131.
39. HIV/AIDS. Online Q&A. WHO. <http://www.who.int/features/qa/71/en/>. Accessed June 1 2014.
40. Husnjak K, Grce M, Magdić I, Pavelić K (2000) Comparison of five different polymerase chain reaction methods for detection of human papillomavirus in cervical cell specimens. *J Virol Methods* 88:125–134.
41. Hutto C, Arvin A, Jacobs R, Steele R, Stagno S, Lyrene R, Willett L, Powell D, Andersen R, Werthammer J, Ratcliff G, Nahmias A, Christy C, Whitley R (1987) Intrauterine herpes simplex virus infections. *J Paediatr* 110:97–101.
42. Karelović D i suradnici (2012) *Infekcije u ginekologiji i perinatologiji*, Zagreb, Medicinska naklada.
43. Kimberlin D (2007) Herpes simplex virus infections of the newborn. *Semin Perinatol* 31:19–25.
44. Kinghorn GR (1994) Epidemiology of genital herpes. *J Int Med Res* 22:14A–23A.
45. Koopman RJ, van Merriënboer FC, Verden SG, Dolmans WM (1992) Molluscum contagiosum; a marker for advanced HIV infection. *Br J Dermatol* 126:528–529.
46. Koutsky L (1997) Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 102:3–8.
47. Kriebs JM (2008) Understanding herpes simplex virus: transmission, diagnosis, and considerations in pregnancy management. *Journal of Midwifery and Women's Health* 53:202–208.
48. Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J i suradnici (2009) *Porodništvo*. Zagreb: Medicinska naklada.
49. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T (2003) Viral hepatitis B. *Lancet* 362:2089–2094.
50. Leroy V, Lader J, Nyiraziraje M, De Clercq A, Bazubagira A, Van de Perre P, Karita E, Dabis F (1998) Effect of HIV-1 infection on pregnancy outcome in women in Kigali, Rwanda, 1992-1994. Pregnancy and HIV Study Group. *AIDS* 12:643–650.

51. Libman MD, Dascal A, Kramer MS, Mendelson J (1992) Strategies for the prevention of neonatal infection with herpes simplex virus: a decision analysis. *Rev infect Dis* 13:1093–1104.
52. Lu Y, Chen Y, Xiao X, Liang X, Li J, Huang S, Chen X, Hochar B (2012) Impact of maternal hepatitis B surface antigen carrier status on preterm delivery in southern China. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 32:1369–1372.
53. Luke JD, Silverberg NB (2010) Vertically transmitted molluscum contagiosum infection. *Pediatrics* 125:423–425.
54. Mancuso P (2000) Dermatologic manifestations of infectious diseases in pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs* 14:17–38.
55. Marasović D, Anđelinović D, Puizina-Ivić N, Pezelj D (2008) Virusne bolesti kože i sluznica. U: Lipozenčić J i suradnici (Ur.) *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada, str. 63–73.
56. Matzinger P (2002) The danger model: A renewed sense of self. *Science* 296:301–305.
57. Meerbach A, Sauerbrei A, Meerbach W, Bittrich HJ, and Wutzler P (2006) Fatal outcome of herpes simplex virus type 1-induced necrotic hepatitis in a neonate. *Medical Microbiology and Immunology* 195:101–105.
58. Merecey D, Mindel A (1990) Screening pregnant woman for genital herpes. *Biomed pharmacother* 44:257–262.
59. Mor G, Cardenas I (2010) The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol* 63:425–433.
60. Moreland AA (1994) Vulvar manifestations of sexually transmitted diseases. *Semin Dermatol* 13:262–268.
61. Mullick S, Watson-Jones D, Beksinska M, Mabey D (2005) Sexually transmitted infections in pregnancy: prevalence, impact on pregnancy outcomes, and approach to treatment in developing countries. *Sex Transm Infect* 81:294–302.
62. Nahmias AJ, Josey WE, Naib ZM, Freeman MG, Fernandez RJ, Wheeler JH (1971) Perinatal risk associated with maternal genital herpes simplex virus infection. *Am J Obstet Gynaecol* 110:825–837.
63. Newell ML (2006) Current issues in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 100:1–5.

64. O'Connell CO, Oranje A, Van Gysel D, Silverberg NB (2008) Congenital molluscum contagiosum: report of four cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 25:553–556.
65. Ogundele MO, Coulter JB (2003) HIV transmission through breastfeeding: problems and prevention. *Ann Trop Paediatr* 23:91–106.
66. Ornoy A, Tenenbaum A (2006) Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echo, measles, mumps, hepatitis, polio and encephalitis viruses. *Reprod Toxicol* 21:446–457.
67. Peacock JE Jr, Sarubbi FA (1983) Disseminated herpes simplex virus infection during pregnancy. *Obstet Gynaecol* 61:13S–18S.
68. Porter CD, Blake NW, Cream JJ, Archard LC (1992) Molluscum contagiosum virus. *Mol Cell Biol Hum Dis Ser* 1:233–257.
69. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL (2003) Viral hepatitis C. *Lancet* 362:2095–2100.
70. Rahav G, Gabbay R (2003) Cytomegalovirus in pregnancy: Primary versus recurrent infections: a Prospective cohort study on 208 pregnancies. *Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother* 43:176.
71. Rama CH, Roteli-Martins CM, Derchain SF, Longatto-Filho A, Gontijo RC, Sarian LO, Syarjänen K, Aldrighi JM. (2008) Prevalence of genital HPV infection among women screened for cervical cancer. *Rev Saude Publica* 42:123–130.
72. Read JS, Newell MK (2005) Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Cochrane Database Syst Rev*. <http://apps.who.int/whl/reviews/CD005479.pdf>. Accessed June 1 2014.
73. Rogers M, Shaffer N (2000) Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA* 283:1175–1182.
74. Rudnick CM and Hoekzema GS (2002) Neonatal herpes simplex virus infections. *American Family Physician* 65:1138–1142.
75. Sarkola ME, Grenman SE, Rintala MA, Syrjänen KJ, Syrjänen SM (2008) Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87:1181–1188.
76. Sedlacek TV (1999) Advances in the diagnosis and treatment of human papillomavirus infections. *Clin Obstet Gynaecol* 42:206–220.

77. Seme K, Kovanda A, Vince A, Poljak M (2009) Virusi hepatitisa. U: Uzunović Kamberović S (Ur.) Medicinska mikrobiologija. Fojnica: Štamparija, str. 909–934.
78. Sharma D, Spearman P (2008) The impact of cesarean delivery on transmission of infectious agents to the neonate. *Clin Perinatol* 35:407–420.
79. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ (2005) Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 5:558–567.
80. Singhal P, Naswa S, Marfatia YS (2009) Pregnancy and sexually transmitted viral infections. *Indian J Sex Transm Dis* 30:71–78.
81. Straface G, Selmin A, Zanardo V, De Santis M, Ercoli A, Scambia G (2012) Herpes simplex virus infection in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012:385–697.
82. Suy A, Hernandez S, Thorne C, Lonca M, Lopez M, Coll O (2008) Current guidelines on management of HIV-infected pregnant women: impact on mode of delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 139:127–132.
83. Šimunić V i suradnici (2001) Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak.
84. Škrablin S, Lovrić H (2003) Majka je izvor konatalne infekcije novorođenčeta. *Gynaecol Perinatol* 12:85–91.
85. Thomas TK, Masaba R, Borkowf CB, Ndivo R, Zeh C, Misore A, Otieno J, Jamieson D, Thigpen MC, Bulterys M, Slutsker L, De Cock KM, Amornkul PN, Greenberg AE, Fowler MG, KiBS Study Team (2011) Triple-antiretroviral prophylaxis to prevent mother-to-child HIV transmission through breastfeeding--the Kisumu Breastfeeding Study, Kenya: a clinical trial. *PLoS Med* 8:e1001015. doi:10.1371/journal.pmed.1001015.
86. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA (2008) Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS* 22:973–981.
87. Tremmerman M, Plummer FA, Mirza NB, Ndinya-Achola JO, Wamola IA, Nagelkerke N, Brunham RC, Piot P (1990) Infection with HIV as a risk factor for adverse obstetrical outcome. *AIDS* 4:1087–1093.
88. Tremmerman M, Chomba EN, Ndinya-Achola J, Plummer FA, Coppens M, Piot P (1994) Maternal human immunodeficiency virus-1 infection and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 83:495–501.

89. Tse KY, Ho LF, Lao T (2005) The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. *J Hepatol* 43:771–775.
90. Tseng CJ, Liang CC, Soong YK, Pao CC (1998) Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Obstet Gynecol* 91:92–96.
91. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C, Faye A, Burgard M, Rouzioux C, Mandelbrot L (2008) Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 22:289–289.
92. Watts DH (2008) Pregnancy and viral sexually transmitted infections. U: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, Cohen MS, Watts DH 4 izdanje. (Ur.) *Sexually Transmitted Diseases*. New York: McGraw-Hill Medical.
93. Weiss H (2004) Epidemiology of herpes simplex virus Type 2 infection in the developing world. *Herpes* 11:24A–35A.
94. Woodman CB, Collins S, Rollason TP, Winter H, Bailey A, Yates M, Young LS (2003) Human papillomavirus type 18 and rapidly progressing cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 361:40–43.
95. Yuen MF (2007) Revisiting the natural history of chronic hepatitis B: impact of new concepts on clinical management. *J Gastroenterol Hepatol* 22:973–976.
96. Zuo Z, Goel S, Carter JE (2011) Association of cervical cytology and HPV DNA status during pregnancy with placental abnormalities and preterm birth. *Am J Clin Pathol* 136:260–265.

## Zahvala

Zahvalila bih se mentorici doc. dr. sc. Suzani Ljubojević Hadžavdić na pomoći i savjetima pruženima tijekom pisanja i korigiranja ovog diplomskog rada. Hvala mentorici što mi je omogućila da radom u venerološkoj ambulanti steknem iskustvo i lakše napišem diplomski rad.

Hvala mojoj majci koja mi je omogućila studij i koja mi je bila beskonačna podrška za vrijeme studiranja. Hvala Ivani, Mislavu, Filipu i svim bliskim prijateljima koji su mi uljepšavali studentske dane.

Ovaj diplomski rad posvetila bih svojem ocu koji, nažalost, nije mogao doživjeti završetak mog studija.

## Životopis

Rođena sam 1. siječnja 1990. u Zagrebu. Završila sam Osnovnu školu Vladimira Nazora i Centralnu funkcionalnu muzičku školu „Elly Bašić“. Maturirala sam 2008. godine u XV. gimnaziji, a iste godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Jedan sam od koautora rada „Vitiligo in Croatia: a case report“. Također, koautor sam rada „Study on the Impact of Psoriasis on Quality of Life: Psychological, Social and Financial Implications“.

Aktivno govorim engleski jezik. Pohađala sam školu stranih jezika „Vodnikova“ te sam položila B2 razinu.