



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ-

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»



**«ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΟΛΠΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ
ΚΥΗΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ»**

***Διπλωματική εργασία
Κουτσούλη Δημητρίου***

Επιβλέπων Καθηγητής: Παναγόπουλος Περικλής

**Γ΄ Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο
«Αττικόν»**

ΑΘΗΝΑ 2018

Αφιέρωση.....

«Στην σύζυγό μου Μαρία και στον υιό μου Πάνο, για την υποστήριξη και την κατανόηση σε όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών καθώς και στην εκπόνηση αυτής της διπλωματικής εργασίας».

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	7
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	9
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	11

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΤΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ.....	15
1.2 Η ΣΥΣΤΑΣΗ ΚΑΙ Η ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ.....	16
1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΣΥΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ.....	20
1.3.1 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ	20
1.3.2 Η ΣΧΕΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ- ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ.....	20
1.3.3 Η ΣΧΕΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ- ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ.....	21
1.3.4 Η ΣΧΕΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ- ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ.....	23

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ: ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

2.1 ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ.....	25
2.1.1 ΟΥΡΕΟΠΛΑΣΜΑ.....	25
2.1.2 ΜΥΚΟΠΛΑΣΜΑ.....	31
2.1.3 ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΑ.....	38
2.1.4 ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΟΣ.....	43
2.1.5 ESCHERICHIA COLI.....	48
2.2 ΜΥΚΗΤΙΣΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ.....	52
2.2.1 ΜΥΚΗΤΕΣ CANDIDA.....	52
2.3 ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ.....	59
2.3.1 ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟΣ.....	59

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	67
3.2 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	68
3.3 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ.....	70
3.3.1 ΑΜΟΞΙΚΙΛΛΙΝΗ.....	70
3.3.2 ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ.....	70
3.3.3 ΦΛΟΥΚΟΝΑΖΟΛΗ.....	70
3.3.4 ΣΙΠΡΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ.....	71
3.4 ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ.....	72
3.5 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	74
3.5.1 ΜΥΚΟΠΛΑΣΜΑ, ΟΥΡΕΟΠΛΑΣΜΑ.....	74
3.5.2 ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΑ.....	75
3.5.3 ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΟΣ.....	76
3.5.4 ΜΥΚΗΤΕΣ CANDIDA.....	77
3.5.5 ΒΑΚΤΗΡΙΑ ESCHERICHIA COLI.....	78

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΡΕΥΝΑ.....	81
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	90
SUMMARY.....	93
 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	 95
 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	 109
Π1 ΛΙΣΤΑ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	109
Π2 ΛΙΣΤΑ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	109

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ στους φίλους μου, Βαγγέλη, Δήμητρα, Χριστίνα και Εύη για την ηθική τους στήριξη και την υπομονή τους που ήταν στο πλευρό μου, ενθαρρύνοντάς με, να συνεχίσω για το καλύτερο αποτέλεσμα....

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικά Στοιχεία

Επώνυμο ΚΟΥΤΣΟΥΛΗΣ
Όνομα ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
Όνομα πατρός ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ
Διεύθυνση ΣΑΒΒΑ ΚΟΥΝΑ 13
Τηλέφωνο 6972 034 689
E-mail demkoutso@gmail.com
Ημ. γέννησης 16 ΜΑΙΟΥ 1978

Εκπαίδευση και Σπουδές

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2016 –ΣΗΜΕΡΑ

ΦΟΙΤΗΤΗΣ ΣΤΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ», Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Π.Γ.Ν «ΑΤΤΙΚΟΝ»

ΙΟΥΝΙΟΣ 2008 – ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2014

ΑΠΟΚΤΗΣΗ ΤΙΤΛΟΥ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΑΙΕΥΤΗΡΑ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΥ

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2006-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2013

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΙΑΤΡΟΣ

ΜΑΙΟΣ 2008

ΙΑΤΡΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΥΠΑΙΘΡΟΥ ΩΣ ΑΓΡΟΤΙΚΟΣ ΙΑΤΡΟΣ

ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2005 – ΜΑΙΟΣ 2006

ΟΠΛΙΤΗΣ ΙΑΤΡΟΣ

ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2005

ΠΤΥΧΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ Α.Π.Θ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome. Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας.

HIV: Human Immunodeficiency Virus. Ιός Ανθρώπινης Ανοσοεπάρκειας.

CMV : Cytomegalovirus. Κυτταρομεγαλοϊός.

DNA: Deoxyribonucleic Acid. Δε(σ)οξυριβο(ζο)νουκλεϊ(νι)κό οξύ.

RNA: Ribonucleic acid. Ριβοζονουκλεϊκό Οξύ.

EBV: Epstein–Barr virus. Ευκαιριακή Λοίμωξη

ENY: Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό

FDA: Food and Drug Administration. Σύστημα ταξινόμησης της ασφάλειας των φαρμάκων.

GBS: Guillain-Barré Syndrome. Σύνδρομο. το οποίο συνδέεται με προοδευτική μυϊκή αδυναμία και παράλυση.

PCR: Polymerase Chain Reaction. Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης. Μέθοδος βιοχημείας και μοριακής βιολογίας για την απομόνωση και τον πολλαπλασιασμό μίας αλληλουχίας DNA, μέσω της ενζυμικής αναπαραγωγής του DNA χωρίς τη χρήση ζωντανών μικροοργανισμών όπως το βακτήριο E. Coli ή οι ζύμες.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Το μικροβίωμα του ανθρώπου

Η εξέλιξη του ανθρώπου συνδέεται με τα τρισεκατομμύρια των μικροβίων που είναι εγκατεστημένα στο σώμα του και δημιουργούν ένα πολύπλοκο, μεταβαλλόμενο και προσαρμοστικό οικοσύστημα που περιγράφεται με τον όρο «μικροβίωμα». Ο όρος «μικροβίωμα» αναφέρεται στο οικοσύστημα των συμβιωτικών ή/και παθογόνων μικροοργανισμών που εγκαθίστανται στο σώμα του ανθρώπου και συμβάλλουν στην υγεία ή/και την ασθένεια (Lederberg & McCray, 2001).

Η σύσταση του μικροβιακού οικοσυστήματος χαρακτηρίζεται από έντονη ποικιλομορφία. Επιπλέον, οι βασικές βιοχημικές και μεταβολικές διαδικασίες που αποδίδονται στα μικρόβια είναι απαραίτητες για την επιβίωση των ιδίων και του ξενιστή τους. Οι εν λόγω λειτουργίες αποδίδονται στα γονίδια ή στα προϊόντα των γονιδίων των μικροβίων (RNA και πρωτεΐνες) και όχι απαραίτητα σε συγκεκριμένα είδη μικροβίων (Lloyd-Price et al., 2016). Ένα επιπρόσθετο χαρακτηριστικό του μικροβιακού οικοσυστήματος είναι η αντοχή σε παράγοντες στρες, καθώς και σε ενδογενείς (π.χ. ηλικία) ή εξωγενείς (π.χ. διατροφή, λήψη φαρμάκων) μεταβολές. Επομένως, το μικροβίωμα έχει την ικανότητα να επανέλθει στην αρχική του κατάσταση, ύστερα από την επίδραση κάθε παράγοντα που διαταράσσει την ισορροπία του (Faith, 2013). Ως εκ τούτου, πιθανή μη αναστρέψιμη μεταβολή στη σύστασή του, αλλά και η διατάραξη της ισορροπίας του συνδέεται με την εμφάνιση πολυάριθμων ασθενειών, όπως φλεγμονή, διαβήτη τύπου I και II, αλλεργίες, σκλήρυνση κατά πλάκας, άσθμα, αυτισμός και καρκίνος (Fujimura et al., 2010). Βασικοί στόχοι της έρευνας του ανθρώπινου μικροβιώματος αποτελούν η μελέτη της σύστασης και της λειτουργίας του, στην οποία συνηγορεί η ανάπτυξη της τεχνολογίας. Οι πρώτες προσπάθειες ταξινόμησης των μικροοργανισμών βασίζονταν, κυρίως, στην καλλιέργειά τους και στην παρατήρηση της μορφολογίας τους, με βιοχημικές δοκιμές και μεθόδους χρώσης (Fukuda K et al., 2016), αν και γνωρίζουμε πως με αυτές τις μεθόδους μόνο ένα ποσοστό περίπου 10% των μικροοργανισμών μπορούσαν να απομονωθούν και να μελετηθούν (Amann et al., 1995). Έχουν προταθεί εναλλακτικές τεχνικές που δε βασίζονται στις μικροβιακές καλλιέργειες, αν και ενίοτε τις συμπληρώνουν. Μία προσέγγιση είναι ο εντοπισμός γονιδίων στο μικροβιακό γενετικό υλικό που απομονώνεται από ανθρώπινα δείγματα. Συγκεκριμένα, γίνεται απομόνωση του μικροβιακού DNA από ανθρώπινα δείγματα και ενσωμάτωση σε κατάλληλους φορείς κλωνοποίησης, προκειμένου να κατασκευαστεί κατάλληλη βιβλιοθήκη. Κατόπιν, ο ξενιστής (συνήθως, *Escherichia coli*) αναπτύσσεται σε κατάλληλες συνθήκες (π.χ. παρουσία αντιβιοτικού), προκειμένου να επιλεγούν οι βακτηριακοί κλώνοι και να εντοπιστούν τα γονίδια που σχετίζονται με τον υπό μελέτη φαινότυπο (Fukuda et al., 2016, Sommer et al., 2009). Η ταξινόμηση των μικροβίων βασίζεται στην αλληλουχία της μικρής υπομονάδας 16S του rRNA, σύμφωνα με τη βάση δεδομένων Ribosomal Database Project (RDP), όπου περιλαμβάνονται περισσότερες από τρία εκατομμύρια αλληλουχίες 16S rRNA (Cole et al., 2007). Ο εντοπισμός των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για τη συγκεκριμένη ιδιότητα βασίζεται σε τεχνικές αλληλούχισης επόμενης γενιάς (Sommer & Dantas, 2011).

1.2 Η σύσταση και ταξινόμηση του ανθρώπινου μικροβιώματος

Το ανθρώπινο μικροβίωμα αποτελείται από βακτήρια, αρχαία, μύκητες, ιούς και πρωτόζωα. Οι ευκαρυωτικοί μικροοργανισμοί που έχουν εντοπιστεί στο ανθρώπινο μικροβίωμα ανήκουν στους μύκητες και στα πρώτιστα. Οι μύκητες ανήκουν, κυρίως, στα φύλα Basidiomycota και Ascomycota και συγκεκριμένα, έχουν εντοπιστεί τα γένη *Malassezia*, *Climacocystis*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Galactomyces*, *Saccharomyces*, *Beauveria*, *Candida*, *Cladosporium* και *Isaria*. Στα πρώτιστα έχουν εντοπιστεί τα φύλα *Heterokonta* και τα γένη *Blastocystis* και στα πρωτόζωα, τα *Excavata*, όπως τα φύλα *Metamonada* και το γένος *Dientamoeba* (Gouba et al., 2013).

Τον μεγαλύτερο πληθυσμό μικροοργανισμών στον άνθρωπο αποτελούν τα βακτήρια, τα οποία είναι και πιο μελετημένα, αν και εμφανίζουν μεγάλη ποικιλότητα (περίπου 500 διαφορετικά είδη ανά άτομο). Τα κυριότερα φύλα βακτηρίων είναι τα gram-αρνητικά *Bacteroidetes*, με τα γένη *Bacteroides* και *Prevotella* και τα gram-θετικά *Firmicutes*, με τα γένη *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Dorea*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Veillonella* και *Enterococcus*. Σε μικρότερο ποσοστό υπάρχουν τα *Actinobacteria*, στα οποία ανήκουν τα *Bifidobacterium*, *Gardnerella*, *Eggerthella*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Actinomyces* και *Rothia*. Από τα *Proteobacteria*, έχουν εντοπιστεί τα *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Neisseria* και *Moraxella* και από τα *Fusobacteria*, τα *Fusobacterium* (Backhed et al., 2005) (Πίνακας I).

Οι κυριότερες μικροβιακές κοινότητες εντοπίζονται στο λεπτό και στο παχύ έντερο, στη στοματική κοιλότητα, στο δέρμα και στον κόλπο.

Το παχύ έντερο, που αποτελεί ένα από τα καλύτερα μελετημένα οικοσυστήματα, θεωρείται ένα σύνολο μικρο-οικοσυστημάτων, εξαιτίας της ποικιλότητας που εμφανίζει στα διάφορα σημεία του. Το μικροβίωμα του γαστρεντερικού σωλήνα αποτελείται από συνολικά 100 τρισεκατομμύρια μικρόβια, το πλήθος των οποίων ποικίλλει σε όλο το μήκος του. Στο στόμαχο και στο δωδεκαδάκτυλο υπάρχουν 10³ βακτήρια/ml, στον ειλεό 10⁴ - 10⁷ βακτήρια/ml και στο κόλον 10¹¹ - 10¹² βακτήρια/ml (Sekiron et al., 2010). Τα μικρόβια συμμετέχουν σε σημαντικές λειτουργίες. Οι κύριες μεταβολικές λειτουργίες αφορούν στην αποικοδόμηση πολύπλοκων υδατανθράκων της διατροφής, την παραγωγή βιταμινών, αμινοξέων και λιπαρών οξέων και την ανάπτυξη και ωρίμανση του ανοσολογικού συστήματος, καθώς και τη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού.

Οι κυριότεροι ευκαρυωτικοί μικροοργανισμοί που εντοπίζονται στο μικροβίωμα του παχέος εντέρου είναι μύκητες, που ανήκουν στα φύλα Basidiomycota και Ascomycota και σε μεγάλο ποσοστό, τα γένη *Candida*, *Saccharomyces* και *Malassezia* (Huffnagle et al., 2013). Στους προκαρυωτικούς μικροοργανισμούς κυριαρχούν τα φύλα *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* και *Verrucomicrobia*. Ειδικότερα, τα κυριότερα φύλα είναι τα *Bacteroidetes* και τα *Firmicutes*. Στα *Bacteroidetes* εντοπίζονται τα γένη *Bacteroides* και στα *Firmicutes*, τα γένη *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus* και *Lactobacillus*. Από τα *Proteobacteria* υπάρχουν τα γένη *Enterobacter*, *Klebsiella* και *Proteus*, στα *Fusobacteria* έχουν εντοπιστεί τα βακτήρια *Fusobacterium* και στα *Actinobacteria*, τα βακτήρια *Bifidobacterium* (Backhed et al., 2005). Επίσης, υπάρχουν αρχαία του γένους *Methanobrevibacter* (Samuel et al., 2007). Όσον αφορά τους ιούς υπάρχουν, κυρίως, ιοί με

δίκλωνο DNA που ανήκουν στις οικογένειες Herpesviridae, Polyomaviridae, Adenoviridae, Papillomaviridae και λιγότερο ιοί με μονόκλωνο DNA, όπως της οικογένειας Anelloviridae (Moustafa et al., 2017) και βακτηριοφάγοι που ανήκουν στις οικογένειες Siphoviridae και Myoviridae (Manrique P et al., 2016).

Στο μικροβίωμα της στοματικής κοιλότητας έχουν εντοπιστεί τουλάχιστον 600 είδη βακτηρίων, που ανήκουν στα φύλα Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria και Fusobacteria (Kazor et al., 2003). Ειδικότερα, έχουν εντοπιστεί τα γένη Streptococcus, Clostridium, Gamella, Veillonella, που ανήκουν στα Firmicutes και τα Prevotella και Porphyromonas, που ανήκουν στα Bacteroidetes. Ακόμη, από τα Actinobacteria εντοπίζονται τα Corynebacterium, Rothia και Actinomyces, από τα Proteobacteria τα γένη Neisseria και Haemophilus και από τα Fusobacteria, το γένος Fusobacterium (Wade, 2013). Η ρινική κοιλότητα περιέχει σε μεγάλο ποσοστό Firmicutes και κυρίως, τα γένη Staphylococcus και Streptococcus, ενώ από τα Actinobacteria, τα γένη Corynebacterium και Propionibacterium (Bassis CM et al., 2014).

Το μικροβίωμα της επιδερμίδας είναι πολύπλοκο και αποτελείται από μύκητες, βακτήρια και ιούς. Οι κύριοι ευκαρυωτικοί μικροοργανισμοί είναι των ειδών Malassezia και Demodex και οι τελευταίοι, αυξάνουν με την ηλικία του ατόμου (Elston DM et al., 2010, Paulino LC et al., 2008). Από τα βακτήρια επικρατεί το φύλο Proteobacteria και τα γένη Pseudomonas και Janthinobacterium. Σε μικρότερο ποσοστό υπάρχουν βακτήρια από τα Actinobacteria, όπως τα Propionibacterium, Corynebacterium και Microbacterium. Από τα Firmicutes έχουν εντοπιστεί τα Clostridium και Staphylococcus, ενώ υπάρχει και ένα μικρό ποσοστό Sphingobacterium από τα Bacteroidetes. Ειδικά στην επιδερμίδα των χεριών του ανθρώπου υπάρχουν κυρίως τα βακτήρια Propionibacterium, Corynebacterium, Staphylococcus, Streptococcus, Fusobacterium και Prevotella (Fierer et al., 2008). Σχετικά με τους ιούς έχουν εντοπιστεί, κυρίως, ιοί της οικογένειας Papillomaviridae και οι φάγοι των Propionibacterium και Staphylococcus. Η σύσταση του μικροβιώματος είναι πιο σταθερή στην ενυδατωμένη επιδερμίδα σε σύγκριση με την ξηρή και ποικίλλει ανάλογα με τη σύσταση και τη λιπαρότητα του δέρματος (Grice EA et al., 2009). Οι βασικές λειτουργίες του μικροβιώματος της επιδερμίδας αφορούν τη ρύθμιση του pH και της υγρασίας, τον μεταβολισμό του γαλακτικού οξέος και την απορρόφηση υδατανθράκων, λιπιδίων και σιδήρου (Mathieu et al., 2013).

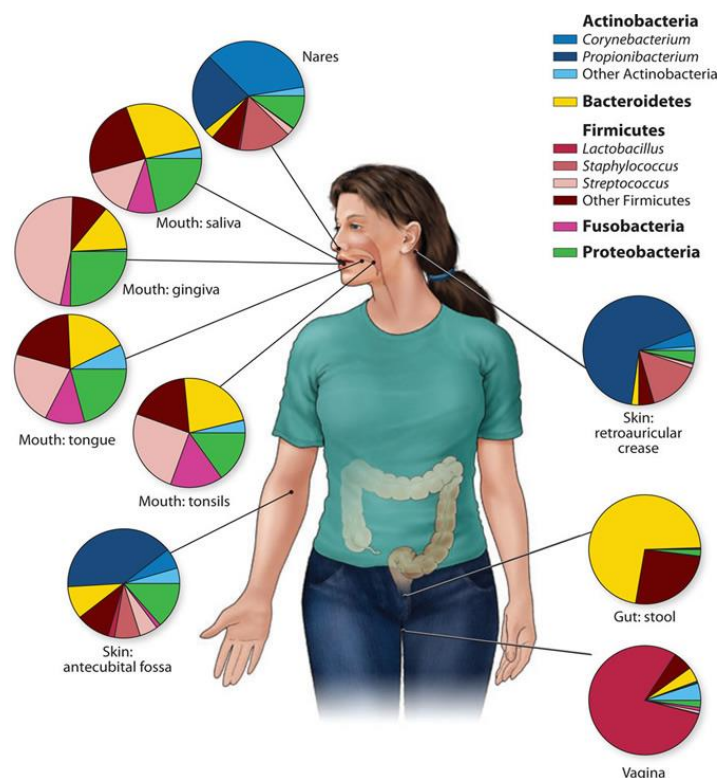
Στο αναπαραγωγικό σύστημα έχει μελετηθεί, κυρίως, ο κόλπος, όπου κυριαρχούν βακτήρια του φύλου Firmicutes. Το μεγαλύτερο ποσοστό των Firmicutes αποτελούν τέσσερα είδη βακτηρίων του γένους Lactobacillus, δηλαδή τα Lactobacillus gasseri, Lactobacillus crispatus, Lactobacillus iners και Lactobacillus jensenii και σε μικρότερο ποσοστό τα Megasphaera. Από τα Actinobacteria έχουν ανιχνευτεί τα Atopobium και Gardnerella, από τα Bacteroidetes, τα Prevotella και από τα Fusobacteria, τα Leptotrichia (Nunn KL et al., 2016). Οι ιοί ανήκουν, κυρίως, στην οικογένεια Papillomaviridae όπως HPV-16, HPV-18 και HPV-45. Το μικροβίωμα του κόλπου συμβάλλει στην άμυνα του οργανισμού και τη διατήρηση του pH. Αντίθετα, η σύσταση του μικροβιώματος του πλακούντα και του αμνιακού υγρού διαφέρει. Σε αυτά εντοπίστηκαν σε μεγάλο ποσοστό βακτήρια Escherichia, Shigella και Enterobacter της οικογένειας Enterobacteriaceae και του φύλου Proteobacteria

και ακόμη τα *Propionibacterium* της οικογένειας *Propionibacteriaceae* και του φύλου *Actinobacteria*. Οι κύριες λειτουργίες του μικροβιώματος του αναπαραγωγικού συστήματος είναι η διαμεμβρανική μεταφορά και ο μεταβολισμός των αμινοξέων και των υδατανθράκων (Collado MC et al., 2016).

Σημαντικό τμήμα του μικροβιακού φορτίου του ανθρώπου αποτελεί το ικό μικροβίωμα (virome). Το ικό μικροβίωμα, περιλαμβάνει ποικιλία ιών, την πλειοψηφία των οποίων αποτελούν οι βακτηριοφάγοι. Οι ιοί εντοπίζονται με διαφορετική ιική σύσταση στο παχύ έντερο, τη στοματική κοιλότητα, τον κόλπο και την επιδερμίδα του ανθρώπινου οργανισμού. Η πλειονότητα των ιών που έχουν εντοπιστεί ανήκουν στην ομάδα των ιών με δίκλωνο DNA, όπως οι οικογένειες *Phycodnaviridae*, *Asfarviridae*, *Iridoviridae*, *Mimiviridae*, *Adenoviridae*, *Nimaviridae*, *Baculoviridae*, *Nudiviridae*, *Marseilleviridae*, *Malacoherpersviridae*, *Polydnaviridae*, *Herpesviridae* και *Papillomaviridae*. Ακόμη, έχουν εντοπιστεί ορισμένες οικογένειες ιών που ανήκουν στην ομάδα των ιών με μονόκλωνο DNA, όπως *Geminiviridae*, *Anelloviridae*, *Parvoviridae*, *Circoviridae*, *Nanoviridae* και *Poxviridae*.

Στο παχύ έντερο υπάρχουν περίπου 108-109 ικές μορφές με κυρίαρχες τις οικογένειες *Mimiviridae*, *Poxviridae*, *Adenoviridae*, *Anelloviridae* και *Circoviridae* και ειδικά στους φάγους, οι οικογένειες *Podoviridae*, *Siphoviridae* και *Myoviridae* (Manrique P et al., 2016).

Στον κόλπο, στην επιδερμίδα και τη στοματική κοιλότητα έχουν εντοπιστεί, κυρίως, ιοί των οικογενειών *Papillomaviridae*, *Herpesviridae*, *Polydnaviridae*, *Alloherpersviridae*, *Ascoviridae* και *Polyomaviridae* και φάγοι των οικογενειών *Myoviridae* και *Siphoviridae* (Rampelli S et al., 2016). Τέλος, σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη, οι ιοί που εντοπίστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα στο αίμα υγιών ανθρώπων είναι οι ερπητο-ιοί HHV7, HHV4, HHV6A και HHV6B και οι μεταδιδόμενοι με μετάγγιση ιοί TTV και TLMV (Moustafa et al., 2017).



Εικόνα 1. Ταξινόμηση των βακτηρίων του μικροβιώματος του ανθρώπου με βάση το φύλο και το γένος. Διαφορετικά δείγματα από τη στοματική κοιλότητα έχουν μεγαλύτερη ομοιότητα μεταξύ τους σε σύγκριση με εκείνα από την επιδερμίδα, το παχύ έντερο ή τον κόλπο.

Πηγή: NIH HumanMicrobiome Project

Πίνακας Ι. Τα κυριότερα γένη βακτηρίων του ανθρώπινου μικροβιώματος ταξινομημένα με βάση την οικογένεια και το φύλο

Φύλο	Οικογένεια	Γένος
Bacteroidetes	Bacteroidaceae	Bacteroides
	Prevotellaceae	Prevotella
Firmicutes	Clostridiaceae	Clostridium
		Faecalibacterium
		Dorea
		Peptostreptococcus
	Eubacteriaceae	Eubacterium
	Ruminococcaceae	Ruminococcus
	Lactobacillaceae	Lactobacillus
	Streptococcaceae	Streptococcus
	Staphylococcaceae	Staphylococcus
	Veillonellaceae	Veillonella
	Enterococcaceae	Enterococcus
Actinobacteria	Bifidobacteriaceae	Bifidobacterium
		Gardnerella
	Coriobacteriaceae	Eggerthella
	Corynebacteriaceae	Corynebacterium
	Propionibacteriaceae	Propionibacterium
	Actinomycetaceae	Actinomyces
		Rothia
Proteobacteria	Enterobacteriaceae	Escherichia
		Klebsiella
		Proteus
		Enterobacter
	Neisseriaceae	Neisseria
	Moraxellaceae	Moraxella
Fusobacteria	Fusobacteriaceae	Fusobacterium

1.3 Παράγοντες που επηρεάζουν τη σύσταση και ταξινόμηση του μικροβιώματος του ανθρώπου

1.3.1 Η επίδραση της ηλικίας

Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες βακτήρια εντοπίζονται στο αμνιακό υγρό και στον πλακούντα (DiGiulio, 2012).

Ο καθορισμός του μικροβιακού οικοσυστήματος κατά τα πρώτα στάδια της ζωής του ανθρώπου επηρεάζεται από τον τοκετό, τη διατροφή και την πιθανή λήψη αντιβιοτικών φαρμάκων. Η φυσιολογική μικροβιακή βιοκοινότητα των νεογνών, που γεννιούνται με καισαρική τομή μοιάζει με αυτόν του δέρματος της μητέρας τους και κυριαρχείται από τα γένη *Staphylococcus*, *Corynebacterium* και *Propionibacterium*, ενώ των νεογνών που γεννιούνται με φυσιολογικό τρόπο, προσομοιάζουν αυτόν του κόλπου της μητέρας τους, όπου επικρατούν τα γένη *Lactobacillus*, *Prevotella* και *Sneathia* (Dominguez-Bello et al., 2010).

Η σύσταση του μικροβιακού πληθυσμού μεταβάλλεται και μοιάζει με αυτή του ενήλικα μετά τα δύο με τρία έτη (Palmer et al., 2007). Αν και κατά τα πρώτα στάδια της ζωής του ανθρώπου η σύστασή της φυσιολογικής μικροχλωρίδας του παχέος εντέρου ποικίλλει και δεν κυριαρχεί κάποιος πληθυσμός, τα κυριότερα γένη βακτηρίων που εντοπίζονται ακόμη και δέκα ημέρες μετά τη γέννηση είναι *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* και *Lactobacillus*. Με την ηλικία, η ποικιλότητα της φυσιολογικής μικροχλωρίδας μειώνεται, όπως και ο ρυθμός των μεταβολών μεταξύ των διαφορετικών ομάδων βακτηρίων.

Η σύσταση του μικροβιώματος σταθεροποιείται και αποτελείται από τα φύλα *Bacteroidetes*, *Firmicutes* και σε μικρότερο ποσοστό, από τα *Actinobacteria*, *Proteobacteria* και *Verrucomicrobia* (Backhed et al., 2005). Έχει βρεθεί ότι η ποικιλότητα του μικροβιώματος είναι μεγαλύτερη σε παιδιά κάτω των 12 ετών σε σύγκριση με τους ενήλικες που ζουν στην ίδια πόλη (Holister EB et al., 2015). Στους ενήλικες υπάρχει μια σταθερή σύνθεση μικροχλωρίδας και επικρατούν τα βακτήρια της οικογένειας *Propionibacteriaceae* (Song et al., 2013). Ακόμη, σε ηλικιωμένα άτομα η αναλογία των *Bacteroidetes* και *Firmicutes* αυξάνεται, όπως στα γένη *Parabacteroides*, *Eubacterium*, *Anaerotruncus*, *Lactonifactor* και *Coprobaecillus* (Claesson et al., 2012).

1.3.2 Η σχέση διατροφής-ανθρώπινου μικροβιώματος

Η διατροφή της μητέρας έχει καθοριστικό ρόλο στη σύσταση του μικροβιώματος του εμβρύου. Συγκεκριμένα, η διαίτα χωρίς γλουτένη ευνοεί τα γένη *Akkermansia* και *Proteobacteria* (Hansen et al., 2014).

Η σύσταση του νεογνικού μικροβιώματος εξαρτάται από τη διατροφή του. Τα νεογνά που τρέφονται με μητρικό γάλα έχουν σημαντικό ποσοστό βακτηρίων *Bifidobacterium*, του φύλου *Actinobacteria*, ενώ εκείνα που τρέφονται αποκλειστικά με γάλα εμπορίου έχουν σε σημαντικό ποσοστό *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis* και είδη του γένους *Lactobacillus* (Penders et al., 2006). Επίσης, τα νεογνά χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη ποικιλότητα μικροοργανισμών σε σύγκριση με τους ενήλικες και ένας παράγοντας που ερμηνεύει την ποικιλότητα των μικροοργανισμών είναι και η διατροφή: κατά τη μετάβαση από την υγρή τροφή των νεογνών στη στερεή τροφή των ενηλίκων, όπου περνούν από μία φάση δοκιμών. Έτσι, όσο μεγαλύτερη ποικιλία υπάρχει στη διαίτα του ατόμου, τόσο μεγαλύτερη είναι η ποικιλότητα του μικροβιώματός του. Αντίθετα, οι ενήλικες

έχουν παγιωμένες διατροφικές συνήθειες που συνδέονται με τη μείωση της ποικιλότητας του μικροβιώματός τους (Voreades et al., 2014).

Οι διατροφικές συνήθειες του ατόμου συνδέονται άμεσα με τη σύσταση του μικροβιώματος, διότι ευνοούνται οι μικροοργανισμοί που μπορούν να «καταναλώσουν» την παρεχόμενη τροφή.

Υπάρχουν μικροοργανισμοί που μεταβολίζουν τους υδατάνθρακες, όπως τα γένη *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Enterococcus*, *Peptostreptococcus* και άλλοι που μεταβολίζουν τις πρωτεΐνες, όπως οι *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Proteus*, ενώ άλλοι, όπως *Escherichia*, *Fusobacteria* και *Propionibacterium* μεταβολίζουν τους υδατάνθρακες και τις πρωτεΐνες. Η δυτικού-τύπου διατροφή που είναι πλούσια σε πρωτεΐνες και λιπαρά συνδέεται με αυξημένα επίπεδα των *Bacteroides*, ενώ η κατανάλωση φυτικών ινών ευνοεί το γένος *Prevotella* (Arumugam et al., 2011).

Τα παιδιά της Αφρικής που τρέφονται με πολυσακχαρίτες έχουν σχεδόν τριπλάσιο ποσοστό των βακτηρίων *Bacteroidetes* σε σύγκριση με παιδιά στην Ιταλία που καταναλώνουν πολλά λιπαρά (De Filippo et al., 2010). Σε παχύσαρκους ενήλικες η μεγάλη κατανάλωση αμύλου συνδέεται με υψηλά επίπεδα των βακτηρίων *Eubacterium* και *Ruminococcus* (Walker et al., 2011), ενώ η κατανάλωση μη αμυλούχων υδατανθράκων συνδέεται με την παραγωγή λιπαρών οξέων μικρής αλυσίδας και με τα βακτήρια *Roseburia* και *Eubacterium* (Duncan et al., 2007).

Ακόμη, η διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά συνδέεται με μειωμένα επίπεδα *Bifidobacterium* και μειωμένη παραγωγή λιπαρών οξέων μικρής αλυσίδας, ενώ τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης αυξάνουν την αναλογία *Firmicutes/Bacteroidetes* (Brinkworth et al., 2009, Lee et al., 2015).

Ακόμη, έχει διαφανεί ότι η μέθοδος μαγειρέματος επιδρά στη σύσταση του μικροβιώματος, οπότε η κατανάλωση τηγανητού κρέατος συνδέεται με υψηλότερα επίπεδα *Clostridium* σε σύγκριση με την κατανάλωση βραστού κρέατος (Shen et al., 2010).

Ειδικές κατηγορίες διατροφής, όπως η χορτοφαγική συνδέεται με την υψηλή αναλογία *Bacteroides/Prevotella* (Matijasic et al., 2014).

Τέλος, η κατανάλωση οίνου αυξάνει τα επίπεδα των *Enterococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides* και *Bifidobacterium* (Queipo-Ortuno et al., 2012).

1.3.3 Η σχέση παθολογικών καταστάσεων-ανθρώπινου μικροβιώματος

Η συμβίωση του ανθρώπινου οργανισμού και του μικροβιώματος βασίζεται στις μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις και η διατάραξη αυτής έχει επιπτώσεις στην υγεία του ανθρώπου.

Όσον αφορά τον καρκίνο, υπάρχει μία περίπλοκη σχέση μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και των μικροοργανισμών, καθώς οι μεταβολές στη σύσταση του μικροβιώματος μπορούν να συμβάλλουν στην ανάπτυξη του καρκίνου, αλλά και ο καρκίνος προκαλεί μεταβολές στον υγιή κορμό των μικροβίων. Ειδικότερα, τα καρκινικά κύτταρα, λόγω της διαφορετικής μορφής και λειτουργίας τους και του περιβάλλοντος που δημιουργούν, το οποίο είναι φτωχό σε θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο, ευνοούν την ανάπτυξη ορισμένων μικροοργανισμών, κυρίως αναερόβιων. Ταυτόχρονα, όμως, μεταβολές στη σύσταση της μικροβιακής κοινότητας μπορεί να οδηγήσουν σε καρκινογένεση. Ένα από τα πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι το *Helicobacter pylori*, το οποίο ευνοεί την εμφάνιση καρκίνου του στομάχου, λόγω του εκφυλισμού του επιθηλίου και της ανάπτυξης φλεγμονής (Petersen and Round,

2014). Επίσης, στον καρκίνο του παχέος εντέρου αυξάνεται η ποσότητα των βακτηρίων *Fusobacterium*, τα οποία έχουν την ικανότητα να διαφεύγουν από την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή. Μάλιστα, αυξημένα επίπεδα του βακτηρίου *Fusobacterium nucleatum* συνδέονται με δυσμενή πρόγνωση της νόσου (Castellarin et al., 2012). Επιπρόσθετα, ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο έχουν αυξημένα επίπεδα *Clostridium*, *Bacteroides* και *Bifidobacterium*, ενώ άτομα με μειωμένη πιθανότητα ανάπτυξης αυτού του τύπου καρκίνου έχουν υψηλά επίπεδα *Lactobacillus* και *Eubacterium*, δηλαδή βακτηρίων που παράγουν γαλακτικό οξύ (Moore and Moore, 1995).

Η επίδραση των βακτηρίων στην εμφάνιση των παραπάνω μορφών καρκίνου σχετίζεται με την ανάπτυξη φλεγμονής και την αποικοδόμηση του επιθηλίου. Σε φλεγμονώδεις καταστάσεις συμβαίνουν αλλαγές στους πληθυσμούς των μικροβίων, με αύξηση των βακτηρίων *Escherichia* και *Streptococcus* και μείωση των επιπέδων των βακτηρίων *Faecalibacterium*, *Dorea* και *Blautia* (Sokol et al., 2017). Ακόμη, βακτήρια από τα γένη *Bacteroides*, *Clostridium* και *Faecalibacterium* επάγουν την παραγωγή αντι-φλεγμονωδών κυτταροκινών και ρυθμίζουν τους πληθυσμούς των T-λεμφοκυττάρων (Atarashi et al., 2011). Στους πληθυσμούς των ευκαρυωτικών μικροοργανισμών αυξάνονται οι μύκητες *Basidiomycota* έναντι των *Ascomycota* (Sokol et al., 2017).

Η σύσταση του μικροβιώματος του παχέος εντέρου συνδέεται με μεταβολικές διαταραχές, όπως η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης και έχει βρεθεί ότι ο λόγος *Firmicutes/Bacteroidetes* αυξάνεται στα παχύσαρκα άτομα. Η παχυσαρκία μπορεί να προκαλείται από την ικανότητα του μικροβιώματος να αντλεί περισσότερες θερμίδες από την τροφή, λόγω της πρόκλησης φλεγμονής ή της ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης. Τα βακτήρια του γαστρεντερικού σωλήνα επηρεάζουν την όρεξη και συνδέονται με τα επίπεδα της ορμόνης λεπτίνη, που μειώνει την όρεξη και της ορμόνης γκρελίνη, που αυξάνει την όρεξη. Έτσι, υψηλά επίπεδα *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* συνδέονται με υψηλά επίπεδα λεπτίνης, ενώ τα *Clostridium*, *Prevotella* και *Bacteroides* με χαμηλά επίπεδα της λεπτίνης, ενώ το αντίστροφο ισχύει για την γκρελίνη (Queipo-Ortuno et al., 2013). Τέλος, στον καρκίνο της στοματικής κοιλότητας εντοπίζονται αυξημένα επίπεδα *Carnocytophaga*, *Prevotella* και *Streptococcus* (Mager et al., 2005). Από την άλλη, η έκθεση σε μεγάλης ποικιλότητας μικροβίωμα κατά την παιδική ηλικία μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης αλλεργίας. Έχει δείχτει ότι χαμηλά επίπεδα *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* και *Clostridium* συνδέονται με μελλοντική εμφάνιση αλλεργίας (Bjorksten et al., 2001). Το μικροβίωμα της επιδερμίδας μεταβάλλεται από δερματολογικά νοσήματα, όπως την ατοπική δερματίτιδα και την ψωρίαση, όπου παρατηρείται αύξηση των επιπέδων του γένους *Staphylococcus* και την ακμή, κατά την οποία αυξάνεται το γένος *Propionibacterium* (Fitz-Gibbon et al., 2013).

Το μικροβίωμα της στοματικής κοιλότητας επηρεάζεται από παθολογικές καταστάσεις, όπως η περιοδοντίτιδα, που συνδέεται με τα αυξημένα επίπεδα των βακτηρίων *Porphyromonas*, *Treponema* και *Tannerella* (Hajishengallis et al., 2011, Belda-Ferre et al., 2012). Επιπρόσθετα, οι ιοί των οικογενειών *Virgaviridae* και *Microviridae* συνδέονται με την εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων, ενώ οι ιοί των οικογενειών *Herpesviridae* και *Papillomaviridae* συνδέονται με διάφορες μορφές καρκίνου (Schwabe and Jobin 2013, Guo et al., 2017).

1.3.4 Η σχέση φαρμακευτικών ουσιών-ανθρώπινου μικροβιώματος

Η χορήγηση εξωγενών ουσιών, όπως τα φάρμακα, επηρεάζει τη σύσταση και την ποσότητα των μικροβιακών πληθυσμών στον άνθρωπο. Η επίδραση κάθε κατηγορίας φαρμάκων στο μικροβίωμα είναι διαφορετική.

Αρχικά, τα αντικαρκινικά φάρμακα μειώνουν την ποικιλότητα και την αφθονία των πληθυσμών του μικροβιακού οικοσυστήματος του ανθρώπου και μεταβάλλουν τη σύστασή του.

Συγκεκριμένα, προκαλούν την αύξηση των επιπέδων των βακτηρίων που ανήκουν στα Proteobacteria και τη μείωση αυτών που ανήκουν στα Firmicutes και Actinobacteria. Επιπλέον, οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες μειώνουν τα επίπεδα του γένους *Faecalibacterium*, ενώ αυξάνουν τα επίπεδα του γένους *Escherichia*, όταν χορηγούνται σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες

(Montassier et al., 2014). Επίσης, μπορεί να παρεμβαίνουν σε συγκεκριμένους μικροβιακούς πληθυσμούς ανάλογα με τις λειτουργίες που αυτοί επιτελούν.

Ενδεικτικά, η χημειοθεραπεία μειώνει τους πληθυσμούς των βακτηρίων που παράγουν λιπαρά οξέα μικρής αλυσίδας ή άλλους που τροποποιούν το σηματοδοτικό μονοπάτι του NF-κB (Montassier et al., 2015).

Επιπλέον, οι αναστολείς αντλιών πρωτονίων είναι μία ακόμη ομάδα φαρμάκων που μειώνουν την αφθονία και την ποικιλότητα του ανθρώπινου μικροβιακού οικοσυστήματος. Σχετικά με τη σύστασή του μικροβιώματος, η χρήση των παραπάνω φαρμάκων προκαλεί την αύξηση στα επίπεδα των βακτηρίων του φύλου Firmicutes και την αντίστοιχη μείωση των Bacteroidetes.

Ειδικότερα, σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι σε ασθενείς στους οποίους είχαν χορηγηθεί αναστολείς αντλιών πρωτονίων υπήρχαν αυξημένα επίπεδα των γενών *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* και *Lactobacillus* από τα Firmicutes και *Rothia* από τα Actinobacteria (Imhann et al., 2015).

Μία ακόμη κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ευρέως και προκαλούν μεταβολές στη σύσταση του μικροβιώματος του ανθρώπου είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Η ιμπουπροφένη είναι ευρέως χρησιμοποιούμενο αντιφλεγμονώδες φάρμακο που προκαλεί αύξηση στα επίπεδα των βακτηρίων των οικογενειών *Acidaminococcaceae* που ανήκουν στα Firmicutes, *Enterobacteriaceae* και *Pseudomonadaceae* των Proteobacteria, *Propionibacteriaceae* των Actinobacteria και *Rikenellaceae* των Bacteroidetes. Ένα άλλο αντιφλεγμονώδες είναι η ναπροξένη που αυξάνει τα επίπεδα των *Enterobacteriaceae*, ενώ η κετορολάκη προκαλεί αύξηση στα επίπεδα των *Alistipes* που ανήκουν στα Bacteroidetes. Συνεπώς, ακόμη και φάρμακα που έχουν παρόμοια δράση μπορεί να επιδρούν διαφορετικά στη σύσταση του μικροβιακού οικοσυστήματος.

Τέλος, η σιταλοπράμη που είναι αναστολέας της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και χρησιμοποιείται ως αντικαταθλιπτικό, αυξάνει τα επίπεδα των *Enterobacteriaceae* (Rogers and Aronoff, 2016).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

2.1 Βακτηριακές λοιμώξεις και κύηση

2.1.1 Ουρεόπλασμα

Από τα 16 στελέχη που έχουν απομονωθεί στον άνθρωπο, κλινική σημασία έχουν 3 οργανισμοί. Το *Ureaplasma* θεωρείται ευκαιριακά παθογόνο, προκαλώντας διεισδυτικές λοιμώξεις σε ευαίσθητους πληθυσμούς. Τα 2 στελέχη *Ureaplasma biovars* (*Ureaplasma urealyticum* και *Ureaplasma parvum*) είναι διαφορετικά, αλλά ο διαχωρισμός τους είναι δυνατός μόνο με τεχνικές αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR), επομένως αυτά μελετώνται μαζί ως στελέχη *Ureaplasma*.

Το ουρεόπλασμα (*Ureaplasma urealyticum*) αποτελεί μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του γεννητικών οργάνων τόσο των ανδρών όσο και των γυναικών. Βρίσκεται στους βλεννογόνους του ουρογεννητικού και του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος. **Είναι μικροοργανισμός που μολύνει την ουρογεννητική περιοχή μεγάλου ποσοστού των σεξουαλικά ενεργών ανδρών και γυναικών.** (Έχει βρεθεί σε περίπου 70% των σεξουαλικά ενεργών ανθρώπων). Δύο είδη *ureaplasma* έχουν απομονωθεί από τον άνθρωπο. Το είδος *ureaplasma* είναι μοναδικό επειδή έχει την ικανότητα να υδρολύει την ουρία. Είναι άγνωστο αν υπάρχει διαφορά στην παθογένεια μεταξύ των δύο ειδών των *ureaplasma*, των *U. urealyticum* και *U. Parvum*. Σε μελέτη που δημοσιεύθηκε τον Ιανουάριο του 1999, βρέθηκε ότι το 10% των δημόσιας χρήσης τουαλετών έχουν πάνω τους το ουρεόπλασμα και ότι αυτό μπορεί να ζήσει πάνω στα καπάκια της τουαλέτας για 2 ώρες. (Σαλαμαλέκης, 1995).

Μεταδίδονται με σεξουαλική επαφή, διαπλακουντιακά και κατά τον τοκετό. Τα βρέφη επιμολύνονται κατά τον τοκετό με την διάβαση τους από μολυσμένη γεννητική οδό.

Οι μικροοργανισμοί αυτοί μπορούν να προκαλέσουν ουρηθρίτιδα, σαλπινγίτιδα, ενδομητρίτιδα και χοριοαμνιονίτιδα (κατά την εγκυμοσύνη), πνευμονία, βρογχοπνευμονική δυσπλασία και μηνιγγίτιδα (στην περιγεννητική περίοδο). Το πιο ανησυχητικό ωστόσο είναι πως το ουρεόπλασμα έχει ενοχοποιηθεί για περιπτώσεις ανδρικής και γυναικείας υπογονιμότητας, πρόωρης κύησης και αποβολής.

Στις γυναίκες αυτό συμβαίνει γιατί μία μήτρα με μικροοργανισμούς δεν αποτελεί φιλόξενο περιβάλλον για να γονιμοποιηθεί ένα ωάριο. Όσο για τους άνδρες, οι δύο αυτοί μικροοργανισμοί μπορούν να προκαλέσουν μειωμένη κινητικότητα σπέρματος και αυξημένες ανώμαλες μορφές στα σπερματοζωάρια, με αποτέλεσμα ο άνδρας να αντιμετωπίζει πρόβλημα υπογονιμότητας.

Σε ότι αφορά στο ρόλο του ουρεοπλάσματος στην υπογονιμότητα, σε σειρά μελετών απομονώθηκε ουρεόπλασμα στο ίδιο ποσοστό, τόσο στα γόνιμα όσο και στα υπογόνιμα ζευγάρια. Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν πως ελλείψει στοιχείων, η αναζήτηση ουρεοπλάσματος στα πλαίσια διερεύνησης της υπογονιμότητας, δε θεωρείται απαραίτητη. Τα *Ureaplasma spp.* απομονώνονται από το 40-80% των κολποτραχηλικών δειγμάτων σεξουαλικά ενεργών γυναικών.

Ureaplasma spp μπορεί να ευθύνονται για σημαντικό ποσοστό περιπτώσεων NGU που δεν οφείλονται σε χλαμύδια.

Περισσότερα από 20% των νεογνών και κυρίως μη τελειόμηνα νεογνά μπορεί να αποικισθούν από *Ureaplasma*. Ο αποικισμός υποχωρεί συνήθως στους 3 μήνες.

Σε πολλές μεγάλες μελέτες, η χρόνια πνευμονική νόσος της προωρότητας ή η βρογχοπνευμονική δυσπλασία συνοδεύονται από παρουσία στελεχών Ureaplasma στο κατώτερο αναπνευστικό, προφανώς λόγω χαμηλού βαθμού φλεγμονής των αεραγωγών που προκαλεί παρατεταμένη ανάγκη για συμπληρωματικό οξυγόνο, μαζί με το πιεστικό τραύμα του μηχανικού αερισμού και οξειδωτική βλάβη λόγω της χορήγησης οξυγόνου.

Τα στελέχη Ureaplasma αποικίζουν συχνά το κατώτερο ουροποιογεννητικό σε έφηβους και ενήλικες άνδρες και γυναίκες που είναι σεξουαλικά ενεργοί. Οι οργανισμοί αυτοί μπορεί να μεταδοθούν αφοροδίσια και κάθετα από τη μητέρα στο παιδί.

Τα νεογνά που αποκτούν αυτούς τους οργανισμούς συνήθως αποικίζονται στο ανώτερο και μερικές φορές στο κατώτερο αναπνευστικό, με ευκαιριακή διασπορά δια της αιματικής κυκλοφορίας, αλλά και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Κλινικά σημαντικές λοιμώξεις μπορεί να συμβούν σε άτομα που είναι σεξουαλικά ενεργά και σε νεογνά, αλλά είναι σπάνιες έως ανύπαρκτες σε μεγαλύτερα παιδιά και έφηβους, που δεν είναι σεξουαλικά ενεργά, με εξαίρεση εκείνα τα άτομα που πάσχουν από ανοσοανεπάρκεια (Σαλαμαλέκης, 2008).

Επιπολασμός

Στις ΗΠΑ: Στελέχη Ureaplasma έχουν απομονωθεί από κολποτραχηλικά επιχρίσματα σε 40-80% ασυμπτωματικών και σεξουαλικά ενεργών γυναικών. Η μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα είναι η πιο συχνή σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη.

Τα στελέχη Ureaplasma συμμετέχουν σε 20-30% των περιπτώσεων. Περισσότερο από 20% των νεογνών που γεννιούνται ζωντανά μπορεί να αποικισθούν με Ureaplasma και τα νεογνά που γεννιούνται πρόωρα είναι πιο πιθανό να μεταφέρουν αυτούς τους οργανισμούς. Ο αποικισμός ελαττώνεται μετά την ηλικία των 3 μηνών. Λιγότερα από 5% των παιδιών και 10% των ενηλίκων που είναι σεξουαλικά ενεργοί είναι αποικισμένοι με γεννητικούς μυκοπλασματικούς μικροοργανισμούς.

Η ανοσοανεπάρκεια (π.χ. από ανεπάρκεια αντισωμάτων ή από προωρότητα) αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης γενικευμένης νόσου (WaitesKB, KatzB, SchelonkaRL, 2005).

Θνητότητα - Νοσηρότητα

Η εκτίμηση της θνητότητας και νοσηρότητας νόσων που προκαλούνται από γεννητικές μυκοπλασματικές λοιμώξεις είναι δύσκολη, γιατί οι λοιμώξεις αυτές έχουν διερευνηθεί συστηματικά με λίγες μελέτες και μερικές καταστάσεις με τις οποίες συνδέονται μπορεί να είναι πολυμικροβιακές (π.χ. φλεγμονώδης νόσος πύελου, ουρηθρίτιδα). Θάνατοι έχουν παρατηρηθεί σε νεογνά με εισβολή στελεχών Ureaplasma στην κυκλοφορία (Waites KB, Katz B, Schelonka RL, 2005).

Συμπτώματα

Το ουρεόπλασμα πολλές φορές συμβιώνει με τον άνθρωπο, χωρίς να προκαλεί βλάβες. Δεν υπάρχει κολπίτιδα από ουρεόπλασμα. Αυτό συνυπάρχει πολύ συχνά σε κολπίτιδες άλλης αιτιολογίας (κυρίως από *gardnerella vaginalis* και διάφορα αναερόβια μικρόβια). Ωστόσο σε ευαίσθητα άτομα προκαλεί μία ποικιλία κλινικών συνδρόμων και λοιμώξεων.

Συγκεκριμένα μπορεί να προκαλέσει:

Στην γυναίκα κολπίτιδα, ουρηθρίτιδα, τραχηλίτιδα, σαλπινγίτιδα, αυξημένες εκκρίσεις κολπικών υγρών, τσούξιμο και πόνο. Οι περισσότερες γυναίκες θα έχουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο κολπικής λοίμωξης στη διάρκεια της ζωής τους, το οποίο θα χαρακτηρίζεται από κολπική υπερέκκριση και κνησμό.

Στον άνδρα ουρηθρίτιδα, πόνο και τσούξιμο κατά την ούρηση, καθώς, και διόγκωση και πόνο της επιδιδυμίδας.

Σε πολλές περιπτώσεις η λοίμωξη από ουρεόπλασμα μπορεί να είναι ασυμπτωματική και μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία του ασθενούς, διότι έχει αποδειχθεί ότι η χρόνια λοίμωξη από ουρεόπλασμα συσχετίζεται με στειρότητα.

Ακόμα μπορεί να προκαλέσει:

- ✓ Σύνδρομο Reiter. Πρόκειται για ένα σπάνιο σύνδρομο, που αναπτύσσεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα αντιδράσει ανώμαλα, με αποτέλεσμα την γενικευμένη προσβολή του οργανισμού με επιπεφυκίτιδα, αρθρίτιδα, ουρηθρίτιδα-τραχηλίτιδα, εκτεταμένες βλεννογονοδερματικές βλάβες.
- ✓ Αρθρίτιδα. Η αρθρίτιδα μπορεί να είναι αντιδραστική ή να οφείλεται σε άμεση προσβολή της άρθρωσης από το μυκόπλασμα, κατάσταση που παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με υπογαμσφαιριναιμία.
- ✓ Προσβολή καρδιακής βαλβίδας ή προσθετικής άρθρωσης.
- ✓ Βρεφική χρόνια πνευμονοπάθεια ή πνευμονία σε βρέφη μικρού βάρους που μολύνθηκαν κατά την γέννηση.

Ιστορικό

Η λήψη μόνο του ιστορικού έχει αποδειχθεί ανεπαρκής για την ακριβή διάγνωση της κολπίτιδας και μπορεί να οδηγήσει είτε σε υπερθεραπεία είτε σε υποθεραπεία. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να συμπληρώνεται από αντικειμενική εξέταση και εργαστηριακό έλεγχο. Από το ιστορικό χρήσιμες είναι πληροφορίες που αφορούν τη σεξουαλική συμπεριφορά και συνήθειες, το φύλο των σεξουαλικών συντρόφων, την έμμηνου ρύση και τις συνθήκες υγιεινής.

Το κλινικό ιστορικό ασθενών με ουρογεννητικές ή εξωγεννητικές λοιμώξεις από *Ureaplasma* είναι ειδικό του συνδρόμου και όχι ειδικό του μικροοργανισμού και δεν υπάρχουν ειδικά χαρακτηριστικά που να δηλώνουν τη μικροβιολογική αιτιολογία αυτών των καταστάσεων. Πολλοί ιατροί δεν είναι εξοικειωμένοι με τα στελέχη *Ureaplasma* ως αιτιολογικούς παράγοντες λοιμώξεων. Αυτή η έλλειψη οικειότητας περιπλέκεται περαιτέρω από την έλλειψη υποδομών για τη διάγνωση μυκοπλασματικών λοιμώξεων σε πολλά εργαστήρια. Επομένως, η αναγνώριση αυτών των οργανισμών μπορεί να επιτευχθεί μόνο ως διάγνωση εξ αποκλεισμού, ειδικά εάν η αρχική θεραπεία με φάρμακα μη δραστικά έναντι των στελεχών *Ureaplasma* είναι αναποτελεσματική.

Οι ακόλουθες καταστάσεις μπορεί να προκληθούν από λοίμωξη με στελέχη Ureaplasma:

- Ουρηθρίτιδα
- Πυελονεφρίτιδα
- Φλεγμονώδης νόσος πυέλου
- Ενδομητρίωση ή χοριοαμνιονίτιδα
- Λοιμώδης αρθρίτιδα
- Επιμόλυνση χειρουργικού τραύματος
- Νεογνική πνευμονία
- Νεογνική μηνιγγίτιδα

Το στέλεχος Ureaplasma συχνά παίζει ελάσσονα ρόλο ως αίτιο των προαναφερόμενων καταστάσεων, οι οποίες μπορεί να προκληθούν από πληθώρα μικροοργανισμών. Όταν είναι παρόντες σε κάποια από τις καταστάσεις αυτές, όπως η σαλπινγίτιδα, η ουρηθρίτιδα και η σηπτική αρθρίτιδα, μπορεί να υπάρχουν συγχρόνως ένας ή περισσότεροι άλλοι αιτιολογικοί μικροοργανισμοί (Taylor-RobinsonD, 1995).

Κλινική εξέταση

Προκειμένου να διενεργηθούν οι απαραίτητες διαγνωστικές δοκιμασίες και να χορηγηθεί η κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή που καλύπτει αυτούς τους οργανισμούς, το πιο σημαντικό είναι να δοθεί έμφαση στην ανάγκη θεώρησής τους ως δυνητικών αιτιολογικών παραγόντων στις προαναφερόμενες καταστάσεις, παρά στην αναφορά των πολλών μη ειδικών ευρημάτων από το ιστορικό και την κλινική εξέταση που μπορεί να συνοδεύονται από λοίμωξη με Ureaplasma. Υπάρχει η ένδειξη λοίμωξης με Ureaplasma όταν ασθενείς με υπογαμμασφαιριναιμία προσβάλλονται από σηπτική αρθρίτιδα, χρόνια πνευμονική λοίμωξη και οποιαδήποτε άλλη φλεγμονώδη κατάσταση που δεν ανταποκρίνεται στην αντιμικροβιακή αγωγή που δεν είναι δραστική έναντι αυτών των οργανισμών (Taylor-RobinsonD, 1995).

Διάγνωση -Δειγματοληψία- Προσδιορισμός

Το γένος Ureaplasma διαρείται σε δύο στελέχη: το U.urealyticum και το U.parvum. Για κλινικούς λόγους ο διαχωρισμός των λοιμώξεων που προκαλούνται από τα δύο διαφορετικά στελέχη δεν είναι δυνατός ούτε αναγκαίος. Τόσο στην κλινική πράξη όσο και στο εργαστήριο θεωρούνται συλλήβδην στελέχη Ureaplasma. Οι λοιμώξεις του ουρογεννητικού και συστηματικών θέσεων από Ureaplasma μπορεί να είναι παρόμοιες με λοιμώξεις που προκαλούνται από άλλα μικρόβια και μπορούν να διαγνωσθούν με ειδικές εργαστηριακές δοκιμασίες. Ειδικά οι ουρογεννητικές λοιμώξεις μπορεί να προσομοιάζουν με λοιμώξεις από γονόκοκκο, χλαμύδια ή άλλα γεννητικά μυκοπλασματικά στελέχη.

Οι διαγνωστικές δοκιμασίες για Ureaplasma θα πρέπει να διενεργούνται όταν ο ασθενής παρουσιάζεται με μια κλινική κατάσταση που είναι γνωστό ότι προκαλείται ή συνοδεύεται από αυτούς τους οργανισμούς και εφόσον έχουν αποκλειστεί άλλες πιο συχνές αιτιολογίες. Η σωστή μικροβιολογική διάγνωση έχει μεγαλύτερη σημασία σε ασθενείς που είναι ανοσοκατασταλμένοι και με υψηλότερο κίνδυνο γενικευμένης λοίμωξης με πτωχή πρόγνωση (WaitesKB, KatzB, SchelonkaRL, 2005).

Η εξέταση μπορεί να γίνει σε κολπικό-τραχηλικό υγρό, οφθαλμικό υγρό, αίμα, σπέρμα, ούρα, ιστό περιόδου και αμνιακό υγρό.

Με την ELISA ανιχνεύονται ανοσοσφαιρίνες IgG, IgM ή IgA. Ενώ οι δοκιμασίες αντισωμάτων για το M. Hominis θεωρούνται αξιόπιστες αυτές, για το U. Urealyticum είναι λιγότερο.

Σημαντική αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων αποτελεί ένδειξη λοίμωξης, αλλά δεν μπορεί να

καταδειξεί το σημείο. Η τεχνική PCR για την ανίχνευση του *U. Urealyticum* αφορά τον ορότυπο 8. Τα αποτελέσματα της είναι διαθέσιμα μέσα σε 24 ώρες σε σύγκριση με τις 2-5 ημέρες που απαιτούνται με την καλλιέργεια. Αναμένεται η εξέλιξη της τεχνικής να την καταστήσει χρήσιμο εργαλείο για την έγκαιρη διάγνωση της λοίμωξης και για την αποσαφήνιση του ρόλου των *U. Urealyticum* στη λοίμωξη του γεννητικού σωλήνα και των συνεπειών της. Το εργαστήριο μπορεί με τη μέθοδο της ποσοτικής PCR να ανιχνεύσει με μεγάλη ευαισθησία > 95% την ύπαρξη του βακτηρίου *Ureaplasma urealyticum* στο δείγμα (Σαλαμαλέκης, 2008).

Ουρεόπλασμα και εγκυμοσύνη

Το ουρεόπλασμα μεταδίδεται με τη σεξουαλική επαφή, μέσω του πλακούντα από τη μητέρα στο έμβryo και κατά τον τοκετό. Τα βρέφη δηλαδή δύνανται να επιμολυνθούν κατά τον τοκετό με την διάβαση τους από μολυσμένη γεννητική οδό.

Έχει υπολογιστεί ότι πάνω από 20% των νεογνών και κυρίως μη τελειόμηνα νεογνά μπορεί να αποικισθούν από ουρεόπλασμα. Ο αποικισμός υποχωρεί συνήθως στους 3 μήνες.

Το *U. Urealyticum* έχει αναφερθεί ως αιτία πρόκλησης έκτοπης κύησης, στειρώσης, αυτόματων αποβολών, ενδομήτριων θανάτων, χοριοαμνιονίτιδας, λοιμώξεων στη λοχεία και γέννησης λιποβαρών νεογνών. Η έκτοπη κύηση είναι συχνά αποτέλεσμα προηγούμενης πυελικής φλεγμονώδους νόσου η οποία προκαλεί βλάβη σε μία ή και στις δύο σάλπιγγες. Αυτό συμβαίνει επειδή είναι πιθανότερη η επιμόλυνση του υλικού με το ουρεόπλασμα, κατά τη διέλευση από τον τράχηλο και τον κόλπο. Μπορεί όμως να προκαλέσει φλεγμονή του πλακούντα και να εισβάλλει στον αμνιακό σάκο προκαλώντας επίμονη φλεγμονή, χοριοαμνιονίτιδα, δυσμενή έκβαση της κύησης, συμπεριλαμβανομένου και πρόωρου τοκετού.

Βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας τα στοιχεία που συσχετίζουν το ουρεόπλασμα με τις αποβολές παρουσιάζουν πολλά τρωτά σημεία. **Η συσχέτιση μεταξύ αυτόματης αποβολής αποβολών και εμβρυικών θανάτων παραμένει αμφιλεγόμενη.**

Το να προσβληθεί ένα τελειόμηνο νεογνό από ουρεόπλασμα (ή άλλο μυκόπλασμα) κατά τη διάρκεια του τοκετού από την επαφή του με τον κόλπο της μητέρας, δε θεωρείται γενικά ως αιτία πρόκλησης σοβαρής λοίμωξης, τουλάχιστον στα περισσότερα νεογνά (Σαλαμαλέκης, 2008).

Αποτροπή - Πρόληψη

Λόγω της συχνότητας με την οποία οι γεννητικοί μικροοργανισμοί *Ureaplasma* μεταφέρονται στο κατώτερο ουρογεννητικό σε άτομα που είναι ασυμπτωματικά και σεξουαλικά ενεργά, η χρήση προστατευτικών μέσων (π.χ. προφυλακτικών) δεν προσφέρει κάποιο όφελος, αφού οι οργανισμοί αυτοί λειτουργούν συνήθως ως ευκαιριακή φυσιολογική χλωρίδα. Όμως, η χρήση προφυλακτικού, ελαττώνει τη συχνότητα εμφάνισης διαφόρων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νόσων, γονόρροιας, ουρεοπλάσματος και πυελικής φλεγμονής.

Ο τοκετός βρεφών με καισαρική τομή δεν εμποδίζει τον αποικισμό του κατώτερου αναπνευστικού, γιατί η μετάδοση των οργανισμών μπορεί να συμβεί στη μήτρα με ανιούσα μόλυνση, ακόμη και μέσω άθικτων εμβρυικών μεμβρανών. Παρότι δεν έχουν πραγματοποιηθεί συστηματικές μελέτες, η επιδημιολογία αυτών των οργανισμών δηλώνει ότι άτομα που δεν είναι σεξουαλικά ενεργά συνήθως δεν μεταφέρουν αυτούς τους οργανισμούς και επομένως δεν είναι αναμενόμενο να αναπτύξουν κλινικά σημαντικές λοιμώξεις.

Η αποχή από τη σεξουαλική πράξη μπορεί να εμποδίζει τη διασπορά αυτών των οργανισμών μεταξύ των εφήβων και των ενηλίκων.

Η κατάχρηση καθαρυστικών μπορεί να αλλοιώσει τις αμυντικές ικανότητες της τοπικής χλωρίδας.

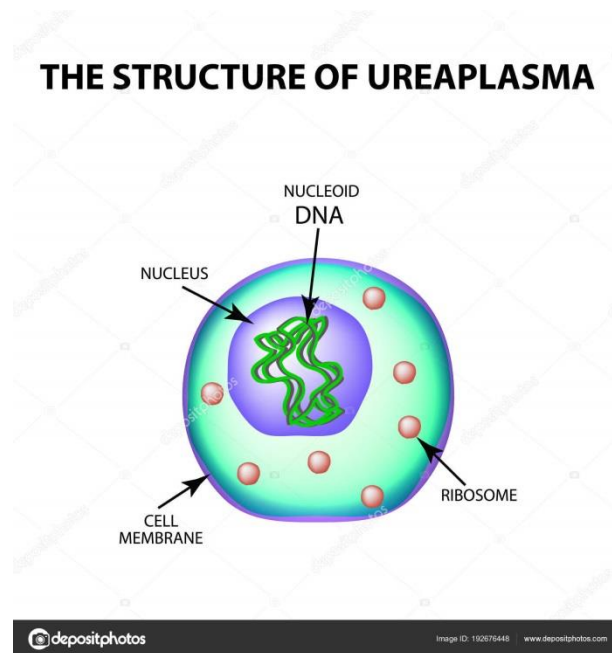
Η κατανάλωση νερού (τουλάχιστον οκτώ ποτήρια ημερησίως) συμβάλλει ως παράγοντας προληψης.

Η ισορροπημένη διατροφή που περιλαμβάνει, καθημερινή πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων, φρούτων και λαχανικών, αποφυγή υπερκατανάλωσης κρέατος και ζωικών λιπαρών, αποφυγή καπνού και καθιστικής ζωής, τονώνει το αμυντικό σύστημα υγιών ατόμων.

Οι χρονίως πάσχοντες πρέπει να ακολουθούν τις ενδεικνυόμενες για την πάθησή τους ιατρικές οδηγίες (WaitesKB, KatzB, SchelonkaRL, 2005).

Θέματα ιατρικού δικαίου

Γενικά οι λοιμώξεις από Ureaplasma περιορίζονται στις βλεννογονικές επιφάνειες του κατώτερου ουρογεννητικού συστήματος. Σε υγιή κατά τα λοιπά άτομα αυτές οι λοιμώξεις συνοδεύονται από σχετικά χαμηλή νοσηρότητα. Όμως, σε ανοσοκατασταλμένα άτομα, συμπεριλαμβανομένων και των πρόωρων νεογνών, μπορούν να συμβούν διηθητικές λοιμώξεις σε διάφορα όργανα όπως τα οστά, οι αρθρώσεις και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Αποτυχία διάγνωσης αυτών των συστηματικών λοιμώξεων και χορήγησης της κατάλληλης αντι-μικροβιακής θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε πτωχή έκβαση ή και χρόνια αναπηρία.



Εικόνα 2. Δομή του ουρεοπλάσματος.

Πηγή: med.auth.gr

2.1.2 Μυκόπλασμα

Γενικά

Το είδος μυκοπλασμάτων αποτελείται από οκτώ γένη, συμπεριλαμβανομένων των mycoplasma, ureaplasma, acholeplasma, anaeroplasm και asteroloplasma. Υπάρχουν πάνω από 200 είδη μυκοπλασμάτων και τα 13 από αυτά καθώς και δύο είδη acholeplasma και δύο είδη ureaplasma έχουν απομονωθεί από τον άνθρωπο. Ωστόσο, μόνο έξι είδη, πέντε από τα οποία ανιχνεύονται στο ουρογεννητικό σύστημα τεκμαίρεται ότι ανήκουν στους παθογόνους παράγοντες για τον άνθρωπο.

Τα στελέχη μυκοπλάσματος αποτελούν ανεξάρτητους ζωντανούς οργανισμούς και είναι μοναδικά μεταξύ των διαφόρων προκαρυωτικών γιατί στερούνται κυτταρικού τοιχώματος. Είναι τα μικρότερα και απλούστερα σε δομή αυτό-αναπαραγόμενα προκαρυωτικά κύτταρα αφού διαθέτουν μόνο τα οργανίδια εκείνα που είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό τους. Αυτό το χαρακτηριστικό είναι υπεύθυνο για τη βιολογική τους συμπεριφορά, που περιλαμβάνει την απουσία αντίδρασης στη χρώση Gram και τη μη ανταπόκριση σε πολλά συνηθισμένα αντιβιοτικά, όπως οι β-λακτάμες.

Αποτελούνται από την πλασματική μεμβράνη που διαχωρίζει το κυτταρόπλασμα από το εξωτερικό περιβάλλον, ριβοσωμάτια που συναρμολογούν τις κυτταρικές πρωτεΐνες και μια διπλή έλικα DNA που παρέχει την πληροφορία για την πρωτεϊνσύνθεση.

Τα μυκοπλάσματα συνήθως εντοπίζονται εξωκυττάρια στο αναπνευστικό και στο γεννητικό σύστημα και σπάνια διαπερνούν τον υποβλεννογόνο, εκτός από περιπτώσεις ανοσοκαταστολής ή επεμβατικών τεχνικών, οπότε μπορεί να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος και να μολύνουν διάφορα όργανα και ιστούς.

Μπορεί να προκαλέσουν διηθητική νόσο στις αρθρώσεις και στο αναπνευστικό με βακτηριαμική διασπορά, ειδικά σε άτομα με ανεπάρκεια αντισωμάτων.

Στον άνθρωπο τα στελέχη Mycoplasma μπορούν να μεταδοθούν με άμεση επαφή μεταξύ των ξενιστών (π.χ. αφροδίσια), κάθετα από τη μητέρα στο παιδί (είτε κατά τον τοκετό είτε ενδομήτρια) και με απόκτηση μέσα στο νοσοκομείο μέσω μεταμοσχευμένων ιστών.

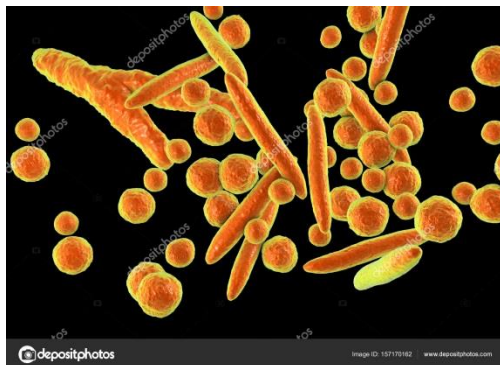
Ο αποικισμός των βρεφών με γεννητικά στελέχη μυκοπλάσματος μπορεί να προκληθεί με ανιούσα πορεία των μικροοργανισμών από την κατώτερη γεννητική οδό της μητέρας κατά τον τοκετό ή με απευθείας προσβολή του βρέφους στη μήτρα.

Τα στελέχη Mycoplasma δεν προκαλούν κολπίτιδες, αλλά μπορεί να πολλαπλασιάζονται σε ασθενείς με βακτηριακή κολπίτιδα και να συμμετέχουν στα συμπτώματα. (CassellGH, WaitesKB, CrouseDT,1994).

Στο αναπνευστικό σύστημα απομονώνεται κυρίως το Mycoplasma Pneumoniae, ενώ στο γεννητικό σύστημα έχουν απομονωθεί το Ureaplasma Urealyticum, και τα μυκοπλάσματα Hominis, Fermentans, Primatum και Genitalium.

Το M. genitalium αποτελεί αίτια μη χλαμυδιακής, μη γονοκοκκικής ουρηθρίτιδας σε άνδρες, ενώ στις γυναίκες μπορεί να συμμετάσχει σε φλεγμονώδη νόσο της πυέλου και σε τραχηλίτιδα. Βακτηριαμία από M.hominis έχει διαπιστωθεί μετά από μεταμόσχευση νεφρού, τραύμα και χειρισμούς στο ουροποιογεννητικό σύστημα. Αυτός ο οργανισμός έχει βρεθεί επίσης σε λοιμώξεις χειρουργικών τραυμάτων, σε υγρά από περικαρδιακές συλλογές, σε προσθετικές βαλβίδες προσβεβλημένες από ενδοκαρδίτιδα και σε υποδόρια αποστήματα και μπορεί να οδηγήσει σε οστεομυελίτιδα.

Το *M. hominis* έχει απομονωθεί από το ανώτερο ουροποιητικό ασθενών με συμπτώματα οξείας πυελονεφρίτιδας, αποτελώντας περίπου το 5% των περιπτώσεων. Στον γυναικείο πληθυσμό έχει απομονωθεί από το ενδομήτριο και τις σάλπιγγες σε περίπου 10% με σαλπινγίτιδα. Επίσης, έχει απομονωθεί στο μητρικό αίμα, στο αίμα του ομφάλιου λώρου και στο νεογνικό αίμα. Αυτοί οι οργανισμοί μπορούν να εισβάλουν στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό προκαλώντας πλειοκύτωση (Σαλαμαλέκης, 2008).



Εικόνα 3. Μυκόπλασμα.
Πηγή: med.auth.gr

Επιπολασμός

Το *M. hominis* έχει απομονωθεί σε 21- 53% αυτών. Αυτές οι συχνότητες είναι κάπως μικρότερες στους άνδρες. Μόνο μια υποομάδα ενηλίκων που είχαν αποικισθεί από αυτούς τους οργανισμούς στο κατώτερο ουρογεννητικό σύστημα ανέπτυξαν συμπτωματική νόσο. Το *M. genitalium* συμμετέχει σε επιπλέον 10-20% των περιστατικών που δεν οφείλονται σε χλαμύδια. Αρκετά λιγότερα είναι γνωστά για την επιδημιολογία στελεχών όπως το *M. genitalium* και το *M. fermentans*. Τέλος, οργανισμοί όπως το *M. pirum* και το *M. penetrans* έχουν απομονωθεί κυρίως σε άτομα με HIV λοίμωξη.

Παρότι περιορισμένες μελέτες έχουν διερευνήσει τη γεωγραφική κατανομή των λοιμώξεων του γεννητικού από μυκόπλασμα, το γεγονός ότι αυτά είναι παρόντα σε βλεννογονικές επιφάνειες σε τόσο πολλά υγιή άτομα και ότι μπορούν να μεταδοθούν αφοδίσια υποδηλώνει ότι η διακύμανση στον επιπολασμό αυτών των οργανισμών σε ενήλικες σχετίζεται πιθανότερα με μεταβλητές συμπεριφοράς όπως ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων και η κοινωνικό-οικονομική κατάσταση, παρά οι γεωγραφικές και κλιματολογικές διαφορές.

Θνητότητα - Νοσηρότητα

Η εκτίμηση της θνητότητας και νοσηρότητας νόσων που προκαλούνται από γεννητικές μυκοπλασματικές λοιμώξεις είναι δύσκολη, γιατί οι λοιμώξεις αυτές έχουν διερευνηθεί συστηματικά με λίγες μελέτες και μερικές καταστάσεις με τις οποίες συνδέονται μπορεί να είναι πολυμικροβιακές (π.χ. φλεγμονώδης νόσος πυέλου, ουρηθρίτιδα). Η δυσχέρεια στην ανίχνευση των πιο δύσκολων στελεχών, όπως το *M. genitalium* και το *M. fermentans*, επιπλέκει περαιτέρω

αυτές τις εκτιμήσεις. Σε ενήλικες με φυσιολογικό ανοσοποιητικό σύστημα οι λοιμώξεις από γεννητικούς μυκοπλασματικούς οργανισμούς είναι συνήθως εντοπισμένες και δεν προκαλούν σοβαρή νόσο, επιβεβαιώνοντας τη σχετικά χαμηλή λοιμογόνο δράση και τη διακριτή τους θέση ως ευκαιριακά λοιμογόνα. Άτομα με ανεπάρκεια αντισωμάτων έχει αναφερθεί ότι αναπτύσσουν σοβαρές πνευμονικές λοιμώξεις, καταστρεπτικές αρθρίτιδες και οστεομυελίτιδα, που συνοδεύονται από υποδόρια αποστήματα και άλλες γενικευμένες λοιμώξεις διάφορων οργανικών συστημάτων. Μηνιγγίτιδα έχει αναφερθεί προκαλούμενη από *M. hominis*. Όμως σε κάποιες περιπτώσεις οι οργανισμοί εξαφανίζονται αυτόματα από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό χωρίς κάποια θεραπεία. Σποραδικές αναφορές περιπτώσεων πιστοποιούν τις θανατηφόρες λοιμώξεις που προκαλούνται από στελέχη *Mycoplasma* ζωικής προέλευσης, όπως το *Mycoplasma arginini* σε ανοσοκατασταλμένους ξενιστές, αλλά αυτά είναι εξαιρετικά σπάνια.

Φυλή

Οι διαφορές στη φορεία γεννητικών μυκοπλασματικών μικροοργανισμών και συνοδού νόσου σχετίζονται πιθανότερα με τη σεξουαλική συμπεριφορά και την κοινωνικό-οικονομική κατάσταση παρά με τη φυλή.

Φύλο

Δεν έχει αναφερθεί σαφής προτίμηση όσον αφορά στο φύλο των λοιμώξεων από γεννητικά μυκοπλασματικά στελέχη, εκτός από τις διαφορές σε ουρογεννητικές νόσους ειδικές του φύλου, όπως η σαλπινγίτιδα και η ενδομητρίωση. Η συχνότητα φορείας των στελεχών γεννητικού μυκοπλάσματος στις κατώτερες ουρογεννητικές οδούς είναι κάπως μεγαλύτερη σε γυναίκες από ό,τι σε άνδρες. Από κολποτραχηλικά επιχρίσματα ασυμπτωματικών και σεξουαλικά ενεργών γυναικών έχουν απομονωθεί στελέχη *Ureaplasma* σε 40-80% και *M. hominis* σε 21-53%. Αυτός ο επιπολασμός είναι κάπως μικρότερος στους άνδρες.

Ηλικία

Το *M. hominis* αποικίζει συχνά το κατώτερο ουροποιογεννητικό σε έφηβους και ενήλικες άνδρες και γυναίκες που είναι σεξουαλικά ενεργοί. Οι οργανισμοί αυτοί μπορεί να μεταδοθούν αφοροδίσια και κάθετα από τη μητέρα στο παιδί. Τα νεογνά που αποκτούν αυτούς τους οργανισμούς συνήθως αποικίζονται στο ανώτερο και μερικές φορές στο κατώτερο αναπνευστικό, με ευκαιριακή διασπορά δια της αιματικής κυκλοφορίας, αλλά και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Κλινικά σημαντικές λοιμώξεις μπορεί να συμβούν σε άτομα που είναι σεξουαλικά ενεργά και σε νεογνά, αλλά είναι σπάνιες έως ανύπαρκτες σε μεγαλύτερα παιδιά και έφηβους, που δεν είναι σεξουαλικά ενεργά, με εξαίρεση εκείνα τα άτομα που πάσχουν από ανοσοανεπάρκεια. Το *M. fermentans* έχει απομονωθεί από τον φάρυγγα παιδιών με πνευμονία, όμως η συχνότητά του σε υγιή παιδιά είναι άγνωστη. Λίγα είναι γνωστά σχετικά με την παρουσία άλλων στελεχών μυκοπλάσματος σε διαφορετικούς πληθυσμούς και σε ειδική συσχέτιση με νόσους.

Ιστορικό

Το κλινικό ιστορικό ασθενών με ουρογεννητικές ή εξωγεννητικές λοιμώξεις από *Mycoplasma* είναι ειδικό του συνδρόμου και όχι ειδικό του μικροοργανισμού και, όπως στην περίπτωση της λοίμωξης του αναπνευστικού από *M. pneumoniae*, δεν υπάρχουν ειδικά χαρακτηριστικά που να δηλώνουν τη μικροβιολογική αιτιολογία αυτών των καταστάσεων. Πολλοί ιατροί δεν είναι εξοικειωμένοι με τα στελέχη *Mycoplasma* ως αιτιολογικούς παράγοντες λοιμώξεων. Αυτή η έλλειψη οικειότητας περιπλέκεται περαιτέρω από την έλλειψη υποδομών για τη διάγνωση μυκοπλασματικών λοιμώξεων σε πολλά εργαστήρια. Επομένως, η αναγνώριση αυτών των οργανισμών μπορεί να επιτευχθεί μόνο ως διάγνωση εξ αποκλεισμού, ειδικά εάν η αρχική θεραπεία με φάρμακα μη δραστικά έναντι των στελεχών *Mycoplasma* είναι αναποτελεσματική. Οι ακόλουθες καταστάσεις μπορεί να προκληθούν από λοίμωξη με στελέχη *Mycoplasma*:

- Ουρηθρίτιδα
- Πυελονεφρίτιδα
- Φλεγμονώδης νόσος πυέλου
- Ενδομητρίωση ή χοριοαμνιονίτιδα
- Λοιμώδης αρθρίτιδα
- Επιμόλυνση χειρουργικού τραύματος
- Νεογνική πνευμονία
- Νεογνική μηνιγγίτιδα.

Τα στελέχη *Mycoplasma* συχνά παίζουν ελάχιστο ρόλο ως αίτια των προαναφερόμενων καταστάσεων, οι οποίες μπορεί να προκληθούν από πληθώρα μικροοργανισμών. Όταν είναι παρόντες σε κάποια από τις καταστάσεις αυτές, όπως η σαλπινγίτιδα, η ουρηθρίτιδα και η σηπτική αρθρίτιδα, μπορεί να υπάρχουν συγχρόνως ένας ή περισσότεροι άλλοι αιτιολογικοί μικροοργανισμοί.

Κλινική εξέταση

Προκειμένου να διενεργηθούν οι απαραίτητες διαγνωστικές δοκιμασίες και να χορηγηθεί η κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή που καλύπτει αυτούς τους οργανισμούς, το πιο σημαντικό είναι να δοθεί έμφαση στην ανάγκη θεώρησής τους ως δυνητικών αιτιολογικών παραγόντων στις προαναφερόμενες καταστάσεις, παρά στην αναφορά των πολλών μη ειδικών ευρημάτων από το ιστορικό και την κλινική εξέταση που μπορεί να συνοδεύονται από λοίμωξη με *Mycoplasma*. Υπάρχει η ένδειξη λοίμωξης με *Mycoplasma* όταν ασθενείς με υπογαμμασφαιριναιμία προσβάλλονται από σηπτική αρθρίτιδα, χρόνια πνευμονική λοίμωξη και οποιαδήποτε άλλη φλεγμονώδη κατάσταση που δεν ανταποκρίνεται στην αντιμικροβιακή αγωγή που δεν είναι δραστική έναντι αυτών των οργανισμών.

Εργαστηριακές δοκιμασίες

Οι διαγνωστικές δοκιμασίες για *Mycoplasma* και *Ureaplasma* θα πρέπει να διενεργούνται όταν ο ασθενής παρουσιάζεται με μια κλινική κατάσταση που είναι γνωστό ότι προκαλείται ή συνοδεύεται από αυτούς τους οργανισμούς και εφόσον έχουν αποκλειστεί άλλες πιο συχνές αιτιολογίες. Η σωστή μικροβιολογική διάγνωση έχει μεγαλύτερη σημασία σε ασθενείς που είναι ανοσοκατασταλαμένοι και με υψηλότερο κίνδυνο γενικευμένης λοίμωξης με πτωχή πρόγνωση. Λήψη αποτελέσματος καλλιέργειών (Waites KB, Talkington DF, 2005):

- Το *M. hominis* και το *U. urealyticum* μπορούν να ανιχνευθούν σε καλλιέργεια εντός 2-5 ημερών. Το *M. genitalium* απαιτεί ειδική δοκιμασία.
- Ειδικά καλλιεργητικά υλικά και καταστάσεις ανάπτυξης είναι απαραίτητες και τα περισσότερα νοσοκομειακά εργαστήρια δεν προσφέρουν αυτές τις υπηρεσίες. Οι συνηθισμένες μικροβιακές καλλιέργειες δεν είναι ικανές να αποκαλύψουν το *M. hominis*.
- Τα δείγματα συλλέγονται σε ένα ειδικό υγρό σύστημα μεταφοράς και ένα μέσο ανάπτυξης για μυκοπλάσματα (π.χ. SP4 broth) ή σε κάποια κοινά συστήματα μεταφοράς για στελέχη χλαμυδίων ή άλλα βακτήρια και, εφόσον απαιτείται, αποστέλλονται υπό ψύξη σε εργαστήριο αναφοράς για έλεγχο. Είναι απαραίτητο να αποφευχθεί αποξήρανση και να προστατευθεί το δείγμα από ακραίες θερμοκρασίες, εφόσον απαιτείται να παραμείνουν ζωντανοί οι οργανισμοί.
- Στους άνδρες, για τον έλεγχο των λοιμώξεων από μυκόπλασμα, προτιμώνται τα ουρηθρικά εκκρίματα σε σχέση με δείγματα ούρων, επειδή οι οργανισμοί αυτοί συνοδεύονται από κύτταρα. Απαιτείται η χρήση τολυπίων με αλγινικό ασβέστιο και όχι ξύλινων τολυπίων με καλυμμένη με βαμβάκι κορυφή, γιατί τα τελευταία μπορεί να αναστείλουν την ανάπτυξη των *Mycoplasma*. Επίσης, μπορεί να καλλιεργηθούν προστατικές εκκρίσεις, σπέρμα και λίθοι ουροποιητικού.
- Στις γυναίκες είναι αποδεκτά τα ούρα και επιχρίσματα από τον τράχηλο ή από τον κόλπο. Θα πρέπει να αποφεύγεται η επιμόλυνση με λιπαντικά ή αντισηπτικά. Τα δείγματα ούρων από γυναίκες είναι προτιμότερο να λαμβάνονται με καθετηριασμό ή με υπερηβική παρακέντηση και με ποσοτικό προσδιορισμό του αριθμού των μικροοργανισμών. Για την επιβεβαίωση μυκοπλάσματικής αιτιολογίας επί φλεγμονώδους νόσου της πυέλου ή επί επιλόχειου πυρετού μπορεί να ληφθούν ενδομήτριος ιστός, δείγματα από τις σάλπιγγες ή υγρό από το δουλγασίο. Σε γυναίκες με κλινική φλεγμονή στο αμνιακό υγρό μπορεί να καλλιεργηθεί αμνιακό υγρό, αίμα και πλακούντας.
- Η καλλιέργεια ρινοφαρυγγικών, φαρυγγικών και ενδοτραχειακών εκκρίσεων από νεογνά είναι κατάλληλη, ειδικά εάν το βάρος γέννησης είναι μικρότερο από 1.500g και υπάρχουν κλινικά, ακτινολογικά, εργαστηριακά ή άλλα στοιχεία πνευμονίας.
- Τα εξωπνευμονικά και εξωγεννητικά δείγματα για καλλιέργεια θα πρέπει να αντανακλούν τη θέση της λοίμωξης και τη νοσολογική οντότητα. Στείρα υγρά, όπως το αρθρικό, το περιτοναϊκό, το περικαρδιακό, το εγκεφαλονωτιαίο και το αίμα είναι κατάλληλα για καλλιέργεια. Επίσης κατάλληλα για καλλιέργεια είναι τεμάχια οστού από ασθενείς με χρόνια οστεομυελίτιδα χωρίς αποδεδειγμένη βακτηριακή αιτιολογία, όπως επίσης και αναρροφητικό υλικό από τραύμα και ιστοί που έχουν ληφθεί με βιοψία ή κατά την αυτοψία. Επιτυχής απομόνωση στελεχών *M. hominis* και *Ureaplasma* από το αίμα μπορεί να επιτευχθεί επωάζοντας περισσότερα από 10ml κατευθείαν μέσα σε υγρό υλικό ανάπτυξης μυκοπλάσματος σε αραιώση τουλάχιστον 1:10. Σε νεογνά και παιδιά μπορεί να χρησιμοποιηθούν μικρότεροι όγκοι.

Διάγνωση

Ο χρόνος επώασης είναι 10-20 ημέρες.

Τα συμπτώματα είναι ήπια, ενώ στο 1/3 των ασθενών μπορεί να λείπουν τελείως.

Το έκκριμα είναι λίγο και υδαρές, ενώ συνυπάρχει μετρίου βαθμού δυσουρία.

Στη γυναίκα τα συμπτώματα από την ουρήθρα είναι σπάνια.

Η διάγνωση τίθεται με ειδικές καλλιέργειες, μετά τη λήψη υγρού από τον κόλπο και τον τράχηλο. Λόγω της ιδιόμορφης φύσης τους και της έλλειψης αξιόπιστων τρόπων για την καλλιέργειά τους σε τεχνητά μέσα, η ανίχνευση αυτών των στελεχών μυκοπλάσματος στηρίζεται κυρίως σε μοριακές τεχνικές.

Σημαντικός είναι ο ποσοτικός προσδιορισμός των μικροοργανισμών και η προέλευση του υλικού που εξετάζεται.

Οι ορολογικές αντιδράσεις (συγκολλητίνες, δέσμευση του συμπληρώματος, ELISA) δε βοηθούν στη διάγνωση των επιφανειακών λοιμώξεων, γιατί δεν δημιουργούνται προϋποθέσεις αύξησης των τίτλων των ειδικών αντισωμάτων.

Σε σαλπιγγίτιδα παρατηρείται αξιόλογη αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων σε ποσοστό που δεν υπερβαίνει το 50% των ασθενών.

Οι ορολογικές μελέτες και η PCR έχουν αυξήσει τις υπάρχουσες γνώσεις για διάφορα άλλα αργά αναπτυσσόμενα στελέχη *Mycoplasma*, όπως το *M. genitalium*, το *M. fermentans*, το *M. pirum* και το *M. penetrans*, καθώς και τον πιθανό τους ρόλο σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις στον άνθρωπο.

Η ευρύτερη χρησιμοποίηση της μεθόδου PCR βοήθησε στην ανίχνευση και την κατανόηση των μυκοπλάσμάτων.

Η μοριακή ανίχνευση του μυκοπλασματικού DNA πραγματοποιείται με τη μέθοδο της Real Time PCR.

Η συγκεκριμένη μέθοδος χαρακτηρίζεται από μέγιστη αξιοπιστία και αναδεικνύει με εξαιρετική ευαισθησία την ενεργό λοίμωξη από το συγκεκριμένο μυκόπλασμα (φάση της νόσου κατά την οποία το μικρόβιο πολλαπλασιάζεται ενεργά).

Μέσω της εφαρμογής της Real Time PCR γίνεται ταυτόχρονα και ο ποσοτικός προσδιορισμός του μυκοπλασματικού φορτίου, συμβάλλοντας έτσι στην αποτελεσματική παρακολούθηση της κατάστασης του ασθενούς κατά τη θεραπευτική του αγωγή (Waites KB, Bebear CM, Robertson JA, et al, 2001).

Επίδραση της νόσου στην κύηση

Οι επιπτώσεις των μυκοπλάσμάτων στην εγκυμοσύνη δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί. Έχει προκύψει αιτιολογική σχέση ανάμεσα σε αυτά και στην πρόκληση καθ' έξη αποβολών.

Το *M. Hominis* έχει αναφερθεί ως αιτία πρόκλησης έκτοπης κύησης, στειρώσης, αυτόματων αποβολών, ενδομήτριων θανάτων, χοριοαμνιονίτιδας, λοιμώξεων στη λοχεία και γέννησης λιποβαρών νεογνών. Έτσι υπάρχουν αναφορές σύμφωνα με τις οποίες έχουν απομονωθεί μυκοπλάσματα από το χόριο, το άμνιο, το φθαρτό, και τα έμβρυα σε αυτόματες αποβολές.

Έχουν βρεθεί μυκοπλάσματα στα σπλάγχνα νεκρών εμβρύων όπως και σηψαιμία στη μητέρα μετά την αποβολή εμβρύου. Όμως δεν έχει πλήρως επιβεβαιωθεί η αιτιολογική σχέση μεταξύ της παρουσίας των μυκοπλάσμάτων και της πρόκλησης των επιπλοκών αυτών, δεδομένου ότι μια λοίμωξη μπορεί να εγκατασταθεί και μετά το θάνατο του εμβρύου, που μπορεί να οφείλεται σε άλλη αιτία.

Η προ της σύλληψης θεραπευτική αντιμετώπιση των μυκοπλάσμάτων συνδυάζεται σε υψηλό ποσοστό με επιτυχή πορεία της κύησης. Η θεραπεία με δοξυκυκλίνη (*Vibramycin*) πριν τη

σύλληψη μειώνει το ποσοστό των αποβολών στο 48%, σε σύγκριση με την παραμονή του υψηλού ποσοστού 96% στις ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε θεραπευτική αγωγή.

Στις εγκύους δε που συνεχίζεται η θεραπευτική αγωγή με ερυθρομυκίνη, από τον 3ο μήνα μέχρι το τέλος της κύησης, αναφέρεται ότι η συνολική εμβρυϊκή απώλεια μειώνεται στο 16%.

Η πρόκληση αμνιονίτιδας από μυκοπλάσματα είναι τεκμηριωμένη αφού αυτοί ανιχνεύονται στο αμνιακό υγρό. Τα μυκοπλάσματα που μολύνουν το νεογνό κατά τη διάρκεια του τοκετού, δε θεωρούνται γενικά ως αίτια σοβαρής νεογνικής λοίμωξης όπως είναι η μηνιγγίτιδα και η σηψαιμία. Παρόλα αυτά, M. Hominis έχει απομονωθεί στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ορισμένων νεογνών που παρουσίασαν μηνιγγίτιδα και έχει βρεθεί σε καλλιέργειες αίματος και ούρων σε νεογνά που έχουν εκδηλώσει σηψαιμία (Σαλαμαλέκης, 2008).

Πρόληψη

Λόγω της συχνότητας με την οποία οι γεννητικοί μικροοργανισμοί Mycoplasma και μεταφέρονται στο κατώτερο ουρογεννητικό σε άτομα που είναι ασυμπτωματικά και σεξουαλικά ενεργά, η χρήση προστατευτικών μέσων (π.χ. προφυλακτικών) δεν προσφέρει κάποιο όφελος, αφού οι οργανισμοί αυτοί λειτουργούν συνήθως ως ευκαιριακή φυσιολογική χλωρίδα (Σαλαμαλέκης, 2008).

2.1.3 Τοξόπλασμα

Γενικά

Η τοξοπλάσμωση είναι μια συστηματική ασθένεια που την προκαλεί το πρωτόζωο τοξόπλασμα, ενδομήτρια ή κατά τη γέννηση, ιδιαίτερα το είδος *Toxoplasma gondii*, μεταδιδόμενο στον άνθρωπο από τα κατοικίδια. Το τοξόπλασμα έχει τελικό ξενιστή τη γάτα και άλλα αιλουροειδή, και μέσω του εντερικού της σωλήνα μπορεί να διασπαρθεί στη φύση. Μπορεί να μολύνει με τις ακαθαρσίες της το χώμα, τα λαχανικά και άλλα θηλαστικά (Remington, JS, McLeod, R, Thulliez, P, Desmonts, G., 2011).

Το τοξόπλασμα είναι ένα ενδοκυττάριο παράσιτο που αποικίζει σχεδόν όλους τους ιστούς, αλλά ιδιαίτερη προτίμηση δείχνει στο μυϊκό ιστό, στο εντερικό επιθήλιο και στο νευρικό ιστό. Το τοξόπλασμα είναι το μοναδικό πρωτόζωο στη φύση που μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε εμπύρνηνο κύτταρο. Μέσα στο κύτταρο, το πρωτόζωο συνήθως ζει στο κυτταρόπλασμα, ενώ σπάνια είναι δυνατόν να προσβάλλει και τον πυρήνα (Αντωνιάδης Α, Καρτάλη Σ. και συν., 2005).

Επιδημιολογία

Η νόσος έχει παγκόσμια κατανομή σε θηλαστικά και πουλιά. Η λοίμωξη σε ανθρώπους είναι συχνή. Η συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης της μητέρας κατά την κύηση κυμαίνεται από 1 έως 8 ανά 1000 επίνουσες έγκυες, με τα υψηλότερα ποσοστά που αναφέρθηκαν να προέρχονται από τη Γαλλία (Gilbert RE, Peckham CS, 2002). Ο κίνδυνος μετάδοσης της λοίμωξης στο έμβρυο αυξάνει κατακόρυφα με την ηλικία κύησης κατά την ορομετατροπή (Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, et al, 2007).

Μετάδοση

Το τοξόπλασμα εμφανίζει τρεις μολυσματικές μορφές και κύριος (τελικός) ξενιστής του είναι η γάτα. Μέσω των μολυσμένων τροφίμων και του μολυσμένου περιβάλλοντος (όχι άμεσα από τη γάτα) μπορεί να προσβάλλει τον άνθρωπο και άλλα ζώα (πουλιά, τρωκτικά, χοίρους, πρόβατα κ.ά.). Η γάτα μολύνεται με τη βρώση μολυσμένου κρέατος ή μολυσμένων τρωκτικών, πτηνών κ.ά.

Ο άνθρωπος μολύνεται με την κατάποση ωοκύστεων του παρασίτου από το περιβάλλον (όχι από τα νωπά κόπρανα της γάτας - οι άωρες ωοκύστες εξελίσσονται σε ώριμες μετά από 2-4 ημέρες από την αποβολή των κοπράνων) ή με τη βρώση ατελώς ψημένου χοιρινού, βόειου κ.ά. κρέατος που περιέχει τοξοπλασμικές κύστες. Συνεπώς, κύρια πηγή μετάδοσης στον άνθρωπο στις ανεπτυγμένες χώρες είναι το κρέας από μολυσμένα ζώα, καθώς και τα φρούτα και τα λαχανικά που τρώγονται ωμά ή ατελώς πλυμένα. Οι κύστες του τοξοπλάσματος μπορούν να περάσουν στον οργανισμό από τα κόπρανα μέσω της ρινοφαρυγγικής κοιλότητας και της πεπτικής οδού από μολυσμένα φυλλώδη πράσινα λαχανικά που δεν έχουν πλυθεί καλά όπως και από το χώμα, αρχίζοντας με λοίμωξη στο έντερο. Η γάτα πάντως και ορισμένα αιλουροειδή είναι τα μόνα ζώα στο εντερικό σύστημα των οποίων το παράσιτο ολοκληρώνει τον κύκλο ζωής του, με αποτέλεσμα την αποβολή των άωρων ωοκύστεών του με τα κόπρανα για διάστημα 10-20 ημερών (οι άωρες ωοκύστες ωριμάζουν και μπορούν να μολύνουν τα ζώα και τον άνθρωπο, μετά την παραμονή τους στο εξωτερικό περιβάλλον για 2-4 ημέρες) (Χαραλαμπίδης Σ.Θ., 2003). Δεν υπάρχει απευθείας μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο, εκτός από την ενδομήτρια μετάδοση. Η περίοδος επώασης του παρασίτου είναι 5-23 ημέρες μετά την κατάποση της ώριμης ωοκύστης ή μετά την κατάποση της τοξοπλασμικής κύστης. Οι κύστες στους ιστούς των σφαγίων παραμένουν μολυσματικές όσο χρονικό διάστημα το κρέας παραμένει άψητο. Επίσης

κάποιος παθαίνει αυτήν την αρρώστια από τα λαχανικά εάν δεν τα έχει ξεπλύνει σωστά. Μέσα στα λαχανικά υπάρχουν μικρόβια από τα χώματα.

Το τοξόπλασμα μπορεί να μεταδοθεί και μέσω της μετάγγισης αίματος, αν και κάτι τέτοιο είναι εξαιρετικά σπάνιο (Davidson's, 2005).

Ως πάθηση διακρίνεται σε:

-Επίκτητη

Η επίκτητη τοξοπλάσμωση διακρίνεται σε οξεία, χρόνια και ασυμπτωματική. Η οξεία θυμίζει ιογενή λοίμωξη εμφανίζοντας τα ακόλουθα συμπτώματα: διόγκωση λεμφαδένων, πυρετό, πόνο στις αρθρώσεις και τους μυς κ.ά. Συνήθως, τα συμπτώματα υποχωρούν και η νόσος καθίσταται χρόνια. Σε αυτήν την περίπτωση η νόσος μπορεί να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα από το νευρικό σύστημα και τους οφθαλμούς. Η ευαισθησία είναι γενική, αλλά ανοσία αναπτύσσεται γρήγορα και οι περισσότερες λοιμώξεις είναι ασυμπτωματικές.

-Συγγενής (στην εγκυμοσύνη)

Στην έγκυο που θα μολυνθεί με τοξόπλασμα δεν δημιουργούνται μόνιμα προβλήματα. Για μερικές ημέρες θα έχει συμπτώματα όπως στη γρίπη, με δέκατα ή χαμηλό πυρετό, πονοκέφαλο, κόπωση και λεμφαδενοπάθεια με οίδημα κυρίως στους τραχηλικούς λεμφαδένες. Σε ό,τι αφορά το έμβρυο, όμως, τα πράγματα δεν είναι ίδια. Το τοξόπλασμα μεταφέρεται από την έγκυο στο έμβρυο μέσω του πλακούντα και το μολύνει (McLeod R, Remington JS, 2007).

Προσβολή του εμβρύου, σε συνδυασμό με ελλιπή θεραπευτική αντιμετώπιση μπορεί να είναι μοιραία (αυτόματη αποβολή, ενδομήτριος θάνατος) ή να οδηγήσει στη γέννηση βρέφους με σοβαρές ανωμαλίες στο νευρικό σύστημα και τα σπλάγχνα του. Παλαιά μόλυνση της μητέρας είναι δυνατόν να οδηγήσει σε μόλυνση του εμβρύου μόνο σε περιπτώσεις αναζωπύρωσης της νόσου, όπως επί υποκείμενης αιτίας ανοσοκαταστολής (Vogel N, Kirisits M, Michael E, 1996).

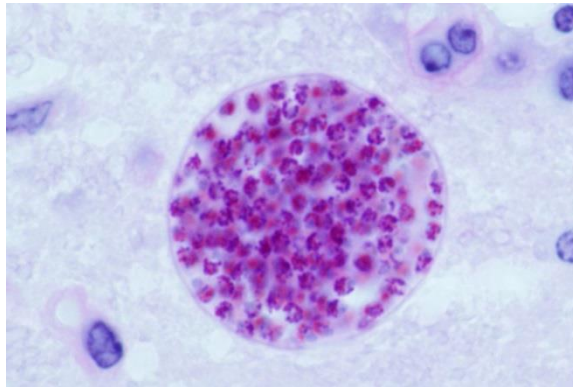
Τα έμβρυα που προσβάλλονται σε πρωιμότερο στάδιο της κύησης έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξουν βαρεία νόσο (66% για το 1^ο τρίμηνο, έναντι 5-10% για το 3^ο τρίμηνο). Αν το έμβρυο προσβληθεί κατά το 1^ο τρίμηνο μπορεί να καταλήξει σε ενδομήτριο θάνατο, γέννηση θνησιγενούς νεογνού ή νεογνού με βαρεία συγγενή νόσο με μικροκεφαλία, υδροκέφαλο, ενδοκρανιακές αλλοιώσεις (αποτιτανώσεις και διάταση κοιλών), διανοητική καθυστέρηση, χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνική διόγκωση και ίκτερο. (Αντωνιάδου Α., 2009) Οι ενδοκράνιες αποτιτανώσεις και οι νευρολογικές διαταραχές είναι πιθανότερο να συμβούν όσο νωρίτερα στην κύηση συμβαίνει η ορομετατροπή πράγμα το οποίο δε φαίνεται να συμβαίνει με τη χοριοαμφιβληστροειδίτιδα (Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R., 2007). Γέννηση θνησιγενών ή νεογνικός θάνατος είναι σπάνια (Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, et al, 2010). Επίσης αναφέρονται συγγενής καταρράκτης, διάρροια έμετοι, εξάνθημα, πνευμονίτιδα και αιμορραγικές εκδηλώσεις. Αντίθετα οι συνέπειες προσβολής στο τέλος της εγκυμοσύνης είναι πολύ μικρές και το νεογνό είναι ασυμπτωματικό ή εμφανίζει μόνο χοριοαμφιβληστροειδίτιδα που εξελίσσεται αν δεν χορηγηθεί θεραπεία. Πολλά νεογνά ενώ αρχικά είναι ασυμπτωματικά μπορεί προiouσης της ηλικίας να εμφανίσουν κάποια εκδήλωση και συνήθως χοριοαμφιβληστροειδίτιδα. Η συγγενής τοξοπλάσμωση έχει ενοχοποιηθεί ακόμη, ως αίτιο συγγενούς κώφωσης (Remington, JS, McLeod, R, Thulliez, P, Desmonts, G., 2011). Ανάλυση 24 μελετών σειράς σε 550 βρέφη που μολύνθηκαν και ανιχνεύθηκαν με προγεννητικό ή έλεγχο κατά τη γέννηση έδειξε ότι 19% (105/550) είχαν κλινικές εκδηλώσεις στη βρεφική ηλικία (<1 έτους): 14% (79/550) είχαν χοριοαμφιβληστροειδίτιδα και 9% (49/550) είχαν ενδοκράνιες αποτιτανώσεις. Περίπου 5% των μολυνθέντων βρεφών που ταυτοποιήθηκαν με προγεννητικό ή έλεγχο κατά τη γέννηση είχαν σοβαρές νευρολογικές διαταραχές (βρεφικοί

σπασμοί, μικροκεφαλία, τοποθέτηση βαλβίδας ή θάνατος) (Gras L, Wallon M, Pollak A, Cortina-Borja M, 2005).

Εντούτοις, η βαρύτητα της λοίμωξης του εμβρύου είναι αντιστρόφως ανάλογη με το χρόνο προσβολής. Επειδή η οξεία λοίμωξη από τοξόπλασμα είναι στο 90% των περιπτώσεων υποκλινική πρέπει να γίνεται έλεγχος στην έγκυο. Εάν η γυναίκα είναι έγκυος και καταπιεί άπλυτα λαχανικά το βρέφος της βρίσκεται σε κίνδυνο.

-Λοίμωξη σε ανοσοκατεσταλμένους

Η τοξοπλάσμωση αποκτά ιδιαίτερη σημασία εάν μολύνει ανοσοκατεσταλμένα άτομα. Σε ασθενείς, π.χ. με AIDS, η ασθένεια εμφανίζεται ως διάχυτη νόσος, με βαριά κλινική εικόνα που συνήθως αφορά το νευρικό σύστημα και συχνά καταλήγει σε θάνατο. Τέτοια άτομα βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο νόσησης από επανενεργοποίηση της λοίμωξης (Vogel N, Kirisits M, Michael E, 2006).



Εικόνα 4. Τοξοπλάσμωση

Πηγή: emedi.gr

Διάγνωση

Ο εργαστηριακός έλεγχος για παιδιά με υποψία συγγενούς τοξοπλάσμωσης περιλαμβάνει ορολογικό έλεγχο, PCR, και άλλες εξετάσεις που βοηθούν να επιβεβαιωθεί και να αξιολογηθεί η έκταση της μόλυνσης και να ληφθούν τιμές αναφοράς πριν την έναρξη αντιμικροβιακής θεραπείας.

Η διάγνωση της συγγενούς λοίμωξης στα νεογνά γίνεται συνήθως ορολογικά, αλλά η ερμηνεία των αποτελεσμάτων μπορεί να είναι περίπλοκη διότι (Remington, JS, McLeod, R, Thulliez et al, 2011), (McAuley JB. 2008):

Η IgG στο νεογέννητο μπορεί να σημαίνει είτε προηγούμενη είτε οξεία λοίμωξη της μητέρας καθώς η IgG διέρχεται τον πλακούντα.

Τα εμβρυικά IgM αντισώματα μπορεί να εξαφανιστούν πριν τη γέννηση

Η προγεννητική θεραπεία μπορεί να επηρεάσει το ορολογικό προφίλ του βρέφους. Η IgM υπάρχει σπάνια σε βρέφη που έλαβαν θεραπεία με πυριμεθαμίνη και σουλφαδιαζίνη ενδομήτρια. Η αντισωματική απάντηση του νεογέννητου στο *Toxoplasma gondii* μπορεί να καθυστερήσει για μήνες.

Η διαρροή μέσω του πλακούντα μητρικών IgM και IgA μπορεί να οδηγήσει στην ανεύρεση χαμηλών θετικών τίτλων IgM και IgA στο μη προσβεβλημένο νεογνό αμέσως μετά τη γέννηση. Για ακριβή ορολογική διάγνωση απαιτείται έλεγχος και της μητέρας και του παιδιού.

Ανοσοεπαρκείς μητέρες με οξεία λοίμωξη κατά την εγκυμοσύνη έχουν συνήθως θετικά IgM και IgG. Η διάγνωση στο νεογνό βασίζεται στην ύπαρξη ειδικών IgM, τα οποία μπορεί να εμφανιστούν μέσα στις πρώτες ημέρες ζωής ή σε διαφόρους χρόνους μετά τη γέννηση (ανάλογα με τη χρονική στιγμή της λοίμωξης της μητέρας) (McAuley, JB, Boyer, KM, et al 2009). Έτσι η μη εύρεση IgM δεν αποκλείει τη συγγενή λοίμωξη. Όταν οι τίτλοι IgM, στο βρέφος, είναι αρνητικοί ή αμφίβολοι θα πρέπει να γίνεται έλεγχος των IgA και IgE με ELISA, που είναι πιο ευαίσθητη μέθοδος (~90% έναντι 75-80%) αλλά χωρίς εξασφαλισμένη ειδικότητα (Remington, JS, McLeod, R, Thulliez et al, 2011).

Η επανάληψη του ελέγχου σε ηλικία 10 ημερών μπορεί να βοηθήσει τη διάγνωση. Οι τίτλοι IgM και IgA σε βρέφος που δεν έχει μολυνθεί (δηλαδή, σε βρέφος με χαμηλούς θετικούς τίτλους IgM και IgA, ως αποτέλεσμα διαρροής του πλακούντα) μειώνονται με ταχείς ρυθμούς, ενώ παραμένουν θετικοί για εβδομάδες ή μήνες σε βρέφος με ενδομήτρια λοίμωξη. Τακτικοί ορολογικοί έλεγχοι κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής είναι απαραίτητοι για τη διάγνωση όταν τα αρχικά αποτελέσματα είναι αμφίβολα. Οι τίτλοι IgG που προήλθαν από τη μητέρα διαπλακουντιακά, συνήθως, πέφτουν σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα μεταξύ 6-12 μηνών ενώ αντίθετα στα βρέφη με συγγενή λοίμωξη διατηρούνται αυξημένα καιέραν της ηλικίας του ενός έτους (McLeod R, Remington JS, 2007). Η καλύτερη μέθοδος προγεννητικής διάγνωσης της λοίμωξης του εμβρύου είναι η ανίχνευση DNA του *T. gondii* με PCR ή RT-PCR (πιο ευαίσθητη) στο αμνιακό υγρό μετά τη διενέργεια αμνιοπαρακέντησης αλλά η ευαισθησία της μεθόδου είναι χαμηλότερη στις αρχές σε σχέση με μια προχωρημένη εγκυμοσύνη (Montoya JG, Remington JS, 2008 & Thalib L, Gras L, Romand S et al, 2005).

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος του εμβρύου (με συνήθη ευρήματα: υπερηχογενείς ενδοκρανιακές εστίες, αποτιτανώσεις και διάταση των κοιλιών) είναι χρήσιμος στην παροχή προγνωστικών πληροφοριών και στη λήψη της απόφασης διακοπής της κύησης σε έμβρυο με συγγενή λοίμωξη (Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, et al 2010).

Ευαισθησία

Η ευαισθησία στη λοίμωξη από *Toxoplasma gondii* είναι γενική αλλά αν υπάρχει επίκτητη ανοσία πολλές λοιμώξεις είναι ασυμπτωματικές. Η διάρκεια και το επίπεδο ανοσίας δεν είναι γνωστά αλλά εικάζεται ότι μπορεί να είναι μακράς διάρκειας ή μόνιμη, τα αντισώματα επιμένουν για χρόνια πιθανώς δια βίου. Ασθενείς σε ανοσοκαταστολή ή με HIV λοίμωξη έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης νόσου από αναζωπύρωση της λοίμωξης. (American Public Health Association, 2008)

Στρατηγικές πρόληψης και ελέγχου

Προληπτικά μέτρα

Η συγγενής λοίμωξη μπορεί να αποφευχθεί με τη πρόληψη της πρωτογενούς λοίμωξης κατά την εγκυμοσύνη. Ως εκ τούτου συνιστάται:

Πρωτογενής πρόληψη (American Public Health Association, 2008)

1. Ενημέρωση των εγκύων γυναικών αναφορικά με τα εξής προληπτικά μέτρα:
Κατανάλωση καλομαγειρεμένου κρέατος ή εναλλακτικά συντήρησή του στους -20°C για 24 ώρες. Σχολαστικό πλύσιμο των ωμών λαχανικών πριν την κατανάλωση. Επίνουσες έγκυες θα πρέπει να αποφεύγουν να έρχονται σε επαφή με περιττώματα από αδέσποτες γάτες. Καλό είναι να φορούν γάντια όταν περιποιούνται τον κήπο και να πλένουν σχολαστικά τα χέρια τους μετά τη δουλειά και ιδιαίτερα πριν το φαγητό. Επίσης, μαχαίρια και άλλα αντικείμενα που ήρθαν σε επαφή με ωμό κρέας θα πρέπει να πλένονται σχολαστικά πριν την επαναχρησιμοποίηση τους.
2. Οι γάτες πρέπει να σιτίζονται με ξηρά τροφή, κονσέρβες και καλομαγειρεμένο κρέας και να παραμένουν οικοσίτες. Τα περιττώματά τους πρέπει να απομακρύνονται σε καθημερινή βάση ή να θάβονται βαθιά στο έδαφος για αποφυγή διασποράς των ωοκυστών.
3. Πόση νερού μόνο από ελεγμένο δίκτυο.

Δευτερογενής πρόληψη (McAuley, JB, Boyer, KM et al, 2009)

1. Ταυτοποίηση επίνουσων εγκύων με ορολογικό έλεγχο.
2. Η θεραπεία κατά τη διάρκεια της κύησης έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της επίπτωσης της λοίμωξης του βρέφους κατά 50% (Desmonts G, Courvreur J., 1994).
3. Θεραπευτική έκτρωση προλαμβάνει τη γέννηση νεογνού πάσχοντος από συγγενή τοξοπλάσμωση αλλά θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε περιπτώσεις λοίμωξης της μητέρας κατά το πρώτο ή δεύτερο τρίμηνο της κύησης.

Έλεγχος κρουσμάτων, φορέων, στενού περιβάλλοντος

Δήλωση του κρούσματος στις αρμόδιες υγειονομικές αρχές (American Public Health Association, 2008)

- Απομόνωση των ασθενών δεν εφαρμόζεται
- Καραντίνα δεν εφαρμόζεται
- Ταυτόχρονη απολύμανση δεν εφαρμόζεται
- Εμβολιασμός των επαφών δεν εφαρμόζεται
- Διερεύνηση των επαφών και της πηγής μόλυνσης: Σε συγγενή λοίμωξη προσδιορισμός του τίτλου αντισωμάτων στη μητέρα και το βρέφος (American Public Health Association, 2008).

2.1.4 Στρεπτόκοκκος

Γενικά

Το γένος *Streptococcus* κατατάσσεται στην τάξη *Lactobacillales* του φύλου *Firmicutes*. Το γένος των στρεπτοκόκκων περιλαμβάνει μια ομάδα Gram (+) θετικών κόκκων οι οποίοι κατά την μικροσκοπική εξέταση εμφανίζονται ο ένας δίπλα στον άλλο σχηματίζοντας ζεύγη ή αλυσίδες. Μερικές από τις ιδιότητές τους είναι η ζύμωση σακχάρων παράγοντας γαλακτικό οξύ, ενώ δίνουν αρνητική την αντίδραση καταλάσης και οξειδάσης (Πόγγας Ν, Χαρβάλου Α.,2011). Στους ενήλικες η κύρια περιοχή αποικισμού είναι ο γαστρεντερικός σωλήνας.



Εικόνα 5.Στρεπτόκοκκος
Πηγή: D. Kunkel Microscopy, Inc

Το κατώτερο τμήμα αποτελεί την πρωταρχική περιοχή αποικισμού, ενώ το γεννητικό σύστημα αποικίζεται δευτερογενώς και ειδικά από την ορθοπρωκτική περιοχή.

Στις γυναίκες ο μικροοργανισμός μπορεί να απομονωθεί από τον κόλπο, την ουρήθρα, τον τράχηλο και την ορθοπρωκτική περιοχή. Η παραμονή του στρεπτόκοκκου Β στην ορθοπρωκτική περιοχή διαιωνίζει τη μικροβιοφορία.

Στο μικροβίωμα της στοματικής κοιλότητας έχουν εντοπιστεί τουλάχιστον 600 είδη βακτηρίων, που ανήκουν στα φύλα *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* και *Fusobacteria* (Kazor et al.,2003). Ειδικότερα, έχουν εντοπιστεί τα γένη *Streptococcus*, *Clostridium*, *Gamella*, *Veillonella*, που ανήκουν στα *Firmicutes* και τα *Prevotella* και *Porphyromonas*, που ανήκουν στα *Bacteroidetes*.

Η ρινική κοιλότητα περιέχει σε μεγάλο ποσοστό *Firmicutes* και κυρίως, τα γένη *Staphylococcus* και *Streptococcus*, ενώ από τα *Actinobacteria*, τα γένη *Corynebacterium* και *Propionibacterium* (Bassis CM et al., 2014).

Το μικροβίωμα της επιδερμίδας είναι πολύπλοκο και αποτελείται από μύκητες, βακτήρια και ιούς (Elston DM et al.,2010, Paulino LC et al.,2008). Από τα *Firmicutes* έχουν εντοπιστεί τα *Clostridium* και *Staphylococcus*, ενώ υπάρχει και ένα μικρό ποσοστό *Sphingobacterium* από τα *Bacteroidetes*. Ειδικά στην επιδερμίδα των χεριών του ανθρώπου υπάρχουν κυρίως τα βακτήρια *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Fusobacterium* και *Prevotella* (Fierer et al.,2008).

Ορισμένοι παράγοντες που επηρεάζουν τη σύσταση (και ταξινόμηση) του μικροβιώματος του ανθρώπου

Η επίδραση της ηλικίας

Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες βακτήρια εντοπίζονται στο αμνιακό υγρό και στον πλακούντα (DiGiulio, 2012). Ο καθορισμός του μικροβιακού οικοσυστήματος κατά τα πρώτα στάδια της ζωής του ανθρώπου επηρεάζεται από τον τοκετό, τη διατροφή και την πιθανή λήψη αντιβιοτικών φαρμάκων.

Αν και κατά τα πρώτα στάδια της ζωής του ανθρώπου η σύστασή της φυσιολογικής μικροχλωρίδας του παχέος εντέρου ποικίλλει και δεν κυριαρχεί κάποιος πληθυσμός, τα κυριότερα γένη βακτηρίων που εντοπίζονται ακόμη και δέκα ημέρες μετά τη γέννηση είναι *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* και *Lactobacillus*. Με την ηλικία, η ποικιλότητα της φυσιολογικής μικροχλωρίδας μειώνεται, όπως και ο ρυθμός των μεταβολών μεταξύ των διαφορετικών ομάδων βακτηρίων.

Η σχέση διατροφής-ανθρώπινου μικροβιώματος

Οι διατροφικές συνήθειες του ατόμου συνδέονται άμεσα με τη σύσταση του μικροβιώματος, διότι ευνοούνται οι μικροοργανισμοί που μπορούν να «καταναλώσουν» την παρεχόμενη τροφή. Υπάρχουν μικροοργανισμοί που μεταβολίζουν τους υδατάνθρακες, όπως τα γένη *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Enterococcus*, *Peptostreptococcus* και άλλοι που μεταβολίζουν τις πρωτεΐνες, όπως οι *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Proteus*, ενώ άλλοι, όπως *Escherichia*, *Fusobacteria* και *Propionibacterium* μεταβολίζουν τους υδατάνθρακες και τις πρωτεΐνες. (Arumugam et al., 2011).

Είδη αιμολύσεων και λοιμώξεις από αιμολυτικό στρεπτόκοκκο ομάδας B

Οι στρεπτόκοκκοι διακρίνονται σε α, β και γ αιμολυτικούς στρεπτόκοκκους, ανάλογα με την αιμόλυση που δημιουργούν σε αιματούχο άγαρ (Ιατράκης, Πόγγας, 2010).

Οι α-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι σχηματίζουν πράσινη ζώνη γύρω από τις αποικίες τους λόγω του υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) το οποίο παράγουν και που μετατρέπει την αιμοσφαιρίνη σε μεθ-αιμοσφαιρίνη και προκαλούν ατελή λύση των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Οι β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι αιμολύουν πλήρως τα ερυθρά αιμοσφαίρια και σχηματίζουν διαυγή ζώνη αιμόλυσης.

Οι γ-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι δεν αιμολύουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια και αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μην δημιουργείται ζώνη αιμόλυσης γύρω από τις αποικίες τους (Πόγγας Ν, Χαρβάλου Α., 2011).

Ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος ομάδας B (GBS) είναι ένας τύπος βακτηρίου που βρίσκεται στο πεπτικό σύστημα, στο ουροποιητικό και στο αναπαραγωγικό τόσο σε άντρες όσο και σε γυναίκες.

Διάγνωση

Ασθενείς στους οποίους ανιχνεύεται *streptococcus group B* (GBS) δεν εμφανίζουν συμπτώματα. Στις εγκυμονούσες μπορεί στις αρχές της κύησης το μικρόβιο να μην ανιχνεύεται και στο τέλος της κύησης να υπάρχει σε αφθονία στον κόλπο και να προκαλέσει λοίμωξη στο νεογνό.

Για το λόγο αυτό προτιμούμε να παίρνουμε καλλιέργειες για ανίχνευση του στρεπτόκοκκου *group B* προς το τέλος της κύησης μεταξύ 35–37 εβδομάδων.

Οι καλλιέργειες γίνονται με λήψη υγρού από τον κόλπο και αμέσως μετά λήψη δείγματος από το ορθό με βαμβακοφόρο στυλεό και στέλνονται άμεσα σε μικροβιολογικό εργαστήριο για ανίχνευση του μικροβίου.

Επίσης τυχαία η ανίχνευση του μικροβίου μπορεί να γίνει κατά τη διάρκεια της κύησης σε καλλιέργειες ούρων (ασυμπτωματική βακτηριουρία από στρεπτόκοκκο *group B*).

Επίδραση της νόσου στην κύηση

Ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας B (*group B Streptococcus*, GBS ή *Streptococcus agalactiae*) αποτελεί το συχνότερο αίτιο επιλόχειας λοίμωξης και νεογνικής σήψης. Πρόκειται για Gram+ αερόβιο κόκκο που προκαλεί β-αιμόλυση σε αιματούχο άγαρ 5%, ταξινομείται σε 10 ορότυπους (Ia, Ib, IIIx) με βάση τους καψιδικούς πολυσακχαρίτες και παρουσιάζει αντοχή σε βακιτρακίνη και κοτριμοξαζόλη και φυσική αντοχή στις τετρακυκλίνες. Ο GBS αποικίζει συχνά το γαστρεντερικό σύστημα και την ουρογεννητική οδό και λιγότερο το φάρυγγα.

Αποτελεί παθογόνο μικρόβιο που προκαλεί ένα μεγάλο φάσμα λοιμώξεων.

Διακρίνονται σε χρόνιας και σε οξείας εισβολής. Η λοίμωξη χρόνιας εισβολής αφορά την μηνιγγίτιδα. Εμφανίζεται στα νεογνά από μερικές μέρες έως και μερικές εβδομάδες μετά τη γέννησή τους τα οποία είναι υγιή. Οι μητέρες είναι σπάνια μολυνσμένες από το στρεπτόκοκκο B.

Το νεογνό προσβάλλεται από το στέλεχος του μικροβίου από το προσωπικό του νοσοκομείου στο οποίο νοσηλεύεται. Πολλές φορές το προσωπικό του νοσοκομείου είναι φορείς του στρεπτόκοκκου B. Η θνητότητα είναι χαμηλή όταν χορηγηθεί έγκαιρα η κατάλληλη θεραπεία. Η λοίμωξη οξείας εισβολής του *Streptococcus agalactiae* εμφανίζεται τις πέντε πρώτες μέρες από τη γέννηση του νεογνού, ως σηψαιμία.

Τα στελέχη που απομονώνονται από το νεογνό είναι τα ίδια με αυτά της μητέρας, είτε αυτό γεννηθεί με φυσιολογικό τοκετό είτε με καισαρική τομή.

Ευπαθή είναι τα νεογνά που έχουν ήδη προβλήματα από τη γέννησή τους όπως ο παρατεινόμενος ή ο πρόωρος τοκετός, η πρόωρη ρήξη των υμένων ή ακόμη και η μεγάλη μικροβιοφορία της μητέρας. Τα νεογνά εμφανίζουν άμεσα λοίμωξη (ή γεννιούνται με αυτήν) η οποία εξελίσσεται πολύ γρήγορα. Αν δεν χορηγηθεί άμεσα θεραπεία είναι πολύ πιθανός ο θάνατος.

Άλλες λοιμώξεις που μπορεί να προκαλέσει ο στρεπτόκοκκος B είναι η οστεομυελίτιδα, η σηπτική αρθρίτιδα, η πνευμονία, η επιπεφυκίτιδα, η παραρρινοκολπίτιδα, η ενδοκαρδίτιδα κ.α.

Οι λοιμώξεις των ενηλίκων είναι πιο σπάνιες από εκείνες των νεογνών. Αφορούν κυρίως τις γυναίκες που βρίσκονται μετά τον τοκετό και τη λοχεία όπως η ενδομητρίτιδα, η επιλόχειος σήψη, ουρολοιμώξεις και η λοίμωξη του τραύματος της καισαρικής τομής (Αρσένη Α, 1994).

Το μικρόβιο αυτό μπορεί να προκαλέσει κυστίτιδα, πυελονεφρίτιδα, χοριοαμνιονίτιδα, πρόωρο τοκετό, αποβολή, ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου, ενδομητρίτιδα στη λοχεία και ακόμη πιο σπάνια βακτηριαμία, σηψαιμία, μηνιγγίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, ενδοκοιλιακό απόστημα και νεκρωτική εντεροκολίτιδα στην έγκυο γυναίκα.

Η χοριοαμνιονίτιδα εκδηλώνεται με πυρετό, ευαισθησία στη μήτρα, ταχυκαρδία στη μητέρα και το έμβρυο, πυώδες αμνιακό υγρό και λευκοκυττάρωση της μητέρας .

Ο στρεπτόκοκκος της ομάδας B είναι σημαντική αιτία περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας (Ogunmodede, et al, 2003).

Η πιθανότητα κάθετης μετάδοσης του μικροβίου στο έμβρυο είναι 70% αλλά λίγα νεογνά παρουσιάζουν σηψαιμία (Weinstein, 2003). Τα νεογνά αποικίζονται με μέση συχνότητα 50%, καθώς διέρχονται τον γεννητικό σωλήνα της μολυσμένης από το μικρόβιο μητέρας.

Ο στρεπτόκοκκος B απομονώνεται από το έξω ους, τη μύτη, το κολόβωμα του ομφάλιου λώρου και το ορθό. Έχει παρατηρηθεί ότι όσο μεγαλύτερος είναι ο αποικισμός των μητέρων τόσο πιο μεγάλη είναι η συχνότητα νόσησης του νεογνού (Αντωνιάδης Α, Λεγάκης Ι, 2005).

Γενικά, η παρουσία του GBS στη μητέρα στις 35-37 εβδομάδες της κύησης μπορεί να οδηγήσει σε δυσμενείς εκβάσεις της κύησης (Shi, et al 2010).

Η εμβρυϊκή-νεογνική προσβολή από τον GBS με την αντίστοιχη κλινική εκδήλωση μπορεί να είναι πρόωμη (early onset disease) ή όψιμη (late onset disease).

Συμβατικά, ως πρόωμη προσβολή ορίζεται εκείνη που εμφανίζεται μέσα στις πρώτες 6 ημέρες μετά τον τοκετό (συνήθως τις πρώτες 24 ώρες) και ως όψιμη εκείνη που εμφανίζεται μετά από αυτό το διάστημα (≥ 7 η ημέρα) και έως τρεις μήνες (89η ημέρα) μετά τον τοκετό (Puopolo, Baker, 2011). Η πρόωμη εκδηλώνεται (κυρίως) ως γενικευμένη σηπτική κατάσταση (μέχρι και στο 85% των περιπτώσεων) που μπορεί να καταλήξει σε καταπληξία. Μπορεί να εκδηλωθεί επίσης ως πνευμονία (10%) ή μηνιγγίτιδα (<10%).

Η όψιμη εκδηλώνεται συνήθως ως βακτηριαιμία (αλλά με μικρότερη πιθανότητα να εκδηλωθεί ως καταπληξία συγκριτικά με την πρόωμη) αλλά και ως μηνιγγίτιδα (30%) (Puopolo, Baker, 2011).

(Στην Ελλάδα δεν υπάρχει συμφωνία μεταξύ μαιευτήρων σχετικά με το αν χρειάζεται λήψη δείγματος για στρεπτόκοκκο στην εγκυμοσύνη. Οι περισσότεροι γιατροί αποφασίζουν ανάλογα με την εμπειρία τους και την πρακτική που έχουν διδαχθεί κατά την εκπαίδευσή τους. Οι περισσότεροι γιατροί που έχουν ειδικευτεί στην Αμερική κάνουν την εξέταση, ενώ οι Αγγλο-εκπαιδευμένοι γιατροί την αποφεύγουν).

Διάγνωση της νόσου στην κύηση

Λοίμωξη της εγκύου:

Απομόνωση του GBS από το αίμα, το ENY ή άλλες στείρες περιοχές.

Διάγνωση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας από GBS στη διάρκεια της κύησης: σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χοριοαμνιονίτιδας και ενδομητρίτιδας, καθότι αποτελεί δείκτη σοβαρού αποικισμού του ουρογεννητικού συστήματος. Βασίζεται στην ανεύρεση GBS ≥ 104 cfu/ml σε καλλιέργεια ούρων στα πλαίσια του παρακλινικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της προγεννητικής παρακολούθησης. Διάγνωση ουρολοίμωξης: με βάση τη θετική καλλιέργεια ούρων σε συνδυασμό με συμβατή κλινική εικόνα και πυουρία.

Χοριοαμνιονίτιδα: διαγιγνώσκεται με απομόνωση GBS από τον πλακούντα, το αμνιακό υγρό ή το έμβρυο σε περίπτωση απώλειας της κύησης.

Αποικισμός της εγκύου:

Η έγκαιρη ανίχνευση των GBS παίζει το σπουδαιότερο ρόλο στην πρόληψη της EOD στα νεογνά.

Το Κέντρο Ελέγχου των Νόσων (Centers for Disease Control, CDC) το 2010, συστήνει τη λήψη κολπικού και ορθικού επιχρίσματος για καλλιέργεια σε εκλεκτικό θρεπτικό ζωμό, σε όλες τις εγκύους κατά τη διάρκεια της 35ης-37ης εβδομάδας, εκτός:

α) γυναίκες με βακτηριουρία από GBS στην παρούσα κύηση και

β) γυναίκες με νεογνό με διεισδυτική νόσο GBS σε προηγούμενη κύηση. (Οι έγκυες και των δύο ως άνω κατηγοριών θα λάβουν ούτως ή άλλως περιγεννητική ΧΠ λόγω του αυξημένου κινδύνου για νεογνική EOD).

Θετική καλλιέργεια ούρων: GBS ≥ 104 cfu/ml

Επιπλέον, προτείνεται η χρήση προ του τοκετού μοριακών μεθόδων (PCR) σε κολπικό-ορθικό επίχρισμα, συμπληρωματικά με τις καλλιέργειες, για την ταχύτερη διάγνωση GBS αποικισμού στις επίτοκες με άγνωστο προφίλ GBS αποικισμού και χωρίς παράγοντες κινδύνου για πρόωμη νεογνική νόσο.

Πρόληψη

Τα Κέντρα για τον Έλεγχο και την Πρόληψη των Νόσων (Centers for Disease Control and Prevention), το Αμερικανικό Κολέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων και η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής αναθεώρησαν τις οδηγίες για την περιγεννητική πρόληψη της νόσου από τον GBS (Cunningham, et al 2010). Έτσι, συστήθηκε ο καθολικός έλεγχος (screening) για ύπαρξη του GBS (με καλλιέργεια από τον κόλπο και το ορθό) στις 35 έως 37 εβδομάδες της κύησης.

Προληπτικά μέτρα λαμβάνονται σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου όπως ο πρόωρος τοκετός, η πρόωρη ρήξη των υμένων και ο παρατεινόμενος τοκετός. Σε αυτή την περίπτωση γίνεται ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικού κατά την έναρξη του τοκετού σε μητέρα που έχει προσβληθεί από στρεπτόκοκκο B (Αρσένη Α, 1994).

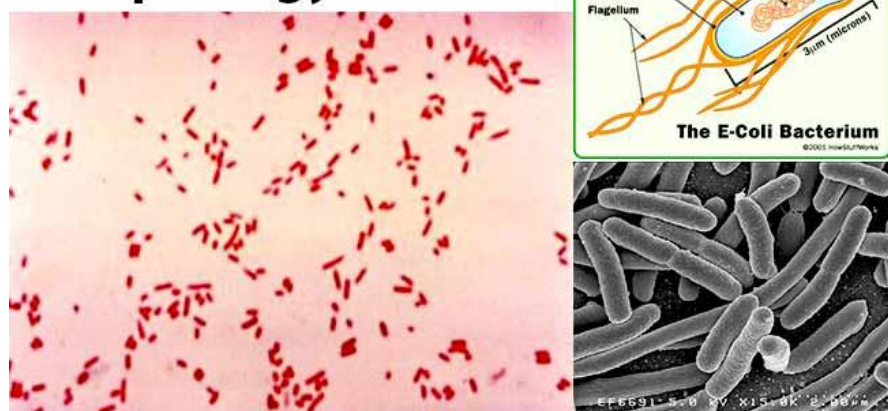
2.1.5 Escherichia coli

Γενικά

Το κολοβακτηρίδιο (*Escherichia coli*) είναι ένα Gram (-) ραβδόμορφο βακτήριο που ανήκει στην οικογένεια των Εντεροβακτηριοειδών. Είναι ένα είδος κοινού βακτηρίου στο έντερο των ανθρώπων και άλλων ζώων. Τα περισσότερα στελέχη είναι αβλαβή, αλλά κάποια είναι σε θέση να παράγουν τοξίνες που μπορούν να προκαλέσουν συμπτώματα στον άνθρωπο. Οι περισσότερες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος προκαλούνται από βακτήρια που ζουν φυσιολογικά στο έντερο. Το βακτήριο *Escherichia coli* (*E. coli*) προκαλεί τη συντριπτική πλειοψηφία των ουρολοιμώξεων.

Τα συμπτώματα και η σοβαρότητα τους ποικίλουν καθώς ορισμένα στελέχη του βακτηρίου μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές κράμπες και διάρροια. Αναπαράγεται με ταχύτατους ρυθμούς. Ένα και μόνο μικροσκοπικό κύτταρο πολλαπλασιάζεται σχηματίζοντας μια ορατή αποικία με εκατομμύρια κυττάρων μέσα σε μία νύκτα. Όπως όλα τα βακτήρια, η *E. coli*, είναι προκαρυωτικός οργανισμός και στερείται πυρήνα ενώ τα βακτηριακά χρωμοσώματα βρίσκονται διασκορπισμένα στο κυτοσόλιο. Όπως και στα υπόλοιπα βακτήρια, όλο το γονιδίωμα που απαιτείται για τη βασική επιβίωση και την αναπαραγωγή πακετάρεται σε ένα μοναδικό χρωμόσωμα. Ορισμένα κύτταρα *E. coli* περιέχουν επίσης τα πλασμίδια, μικρά κυκλικά μόρια DNA που φέρουν γονίδια για ορισμένες εξειδικευμένες λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης και της ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά.

Morphology of *E. coli*



Εικόνα 6. Μορφολογία *E. Coli*.

Πηγή: iatrikionline.gr

Συμπτώματα και τρόποι μετάδοσης

Ο χρόνος που μεσολαβεί από την έκθεση (π.χ. κατανάλωση ενός μολυσμένου τροφίμου) μέχρι την εμφάνιση των συμπτωμάτων κυμαίνεται από δύο έως και δέκα ημέρες. Τα συμπτώματα συνήθως ξεκινούν 3 ή 4 ημέρες μετά από τη στιγμή που το άτομο θα έρθει σε επαφή με το βακτήριο *E. Coli* (Heymann D, MD, 2008). Ξεκινούν αργά με ήπιο κοιλιακό πόνο ή διάρροια που χειροτερεύει κατά τη διάρκεια των επόμενων ημερών. Ένα ενήλικο άτομο που νοσεί μπορεί να αποβάλλει το παθογόνο έως και μία εβδομάδα μετά την εκδήλωση των συμπτωμάτων, αλλά υπάρχουν και περιπτώσεις στις οποίες συνεχίζει να αποβάλλεται για εβδομάδες μετά την ύφεση των συμπτωμάτων.

Τα κύρια συμπτώματα της μόλυνσης από E.coli είναι:

- Διάρροια με αίμα
- Κράμπες στο στομάχι
- Ναυτία και έμετος

Μερικοί άνθρωποι μπορεί να μην εκδηλώσουν οποιαδήποτε συμπτώματα. Τα παιδιά έχουν περισσότερες πιθανότητες από τους ενήλικες να έχουν συμπτώματα.

Οι περισσότεροι άνθρωποι γίνονται καλά σε περίπου μια εβδομάδα. Συχνά, μάλιστα, δεν επισκέπτονται καν τον γιατρό τους και δεν γνωρίζουν ότι ήταν το E. coli που προκάλεσε τα προβλήματά τους.

Όταν το E. coli προκαλεί σοβαρά προβλήματα στο αίμα ή τα νεφρά, τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- Χλωμή επιδερμίδα
- Πυρετό
- Αδυναμία
- Μώλωπες
- Μικρή ποσότητα ούρων

Η **μετάδοση** του νοσήματος μπορεί να γίνει:

-Με κατανάλωση μολυσμένου τροφίμου ή νερού. Συνήθως το μολυσμένο τρόφιμο είναι ωμό ή ατελώς μαγειρεμένο κρέας, φρούτα ή λαχανικά και διάφορα γαλακτοκομικά προϊόντα, όπως μη παστεριωμένο φρέσκο γάλα (Τα βακτήρια μπορούν να εξαπλωθούν από τους μαστούς μιας αγελάδας στο γάλα της), μαλακά τυριά και γιαούρτι. Ένα τρόφιμο είναι δυνατόν να έχει μολυνθεί κατά την προετοιμασία του προς κατανάλωση από μολυσμένο άτομο που δεν έπλυνε καλά τα χέρια του μετά τη χρήση τουαλέτας.

-Μέσω της επαφής με βοοειδή ή τα περιττώματά τους. Τα βοοειδή, αλλά και άλλα ζώα όπως τα πτηνά και οι χοίροι, μπορεί να φέρουν το βακτήριο χωρίς να νοσούν.

-Μέσω της κατάποσης μολυσμένου νερού από θάλασσες, λίμνες, πισίνες κλπ. Οι άνθρωποι μπορούν να μολυνθούν όταν η κεντρική παροχή νερού της πόλης που ζουν δεν έχει υποστεί σωστή συντήρηση με χλώριο ή όταν κατά λάθος καταπιούν μολυσμένο νερό, ενώ κολυμπούν σε λίμνες και πισίνες.

Δυνητικά μολυσμένες θεωρούνται και επιφάνειες σε μέρη όπου φυλάσσονται ζώα, όπως οι ζωολογικοί κήποι.

-Από άνθρωπο σε άνθρωπο, η μετάδοση γίνεται μέσω της άμεσης επαφής με τα κόπρανα μολυσμένου ατόμου. Το βακτήριο E. coli μπορεί να εξαπλωθεί από τα χέρια ενός μολυσμένου ατόμου επάνω σε άλλα άτομα ή αντικείμενα. Χώροι όπου ο κίνδυνος θεωρείται ιδιαίτερα αυξημένος είναι οι παιδικοί σταθμοί και οι οίκοι ευγηρίας (Heymann D, MD, 2008).

Διάγνωση

Στα απλά περιστατικά η διάγνωση και η θεραπευτική αγωγή είναι δυνατό να βασίζονται απλώς και μόνο στα συμπτώματα, χωρίς την περαιτέρω εργαστηριακή επιβεβαίωση. Σε περίπλοκα περιστατικά ή εάν υπάρχει αμφιβολία ίσως είναι χρήσιμη η επιβεβαίωση της διάγνωσης μέσω ανάλυσης ούρων με σκοπό την ανίχνευση ύπαρξης νιτρώδων στα ούρα, λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοκύτταρα) ή λευκοκυτταρικής εστεράσης. Υπάρχει επίσης η μικροσκοπική εξέταση ούρων, με την οποία ανιχνεύεται η ύπαρξη ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκών

αιμοσφαιρίων ή βακτηρίων. Η καλλιέργεια ούρων θεωρείται θετική εάν ο αριθμός των αποικιών είναι μεγαλύτερος ή ίσος με 10^3 μονάδες σχηματισμού αποικιών ανά mL τυπικού μικροοργανισμού του ουροποιητικού συστήματος. Μέσω της καλλιέργειας μπορεί επίσης να ελεγχθεί η ευαισθησία στα αντιβιοτικά με αποτέλεσμα να θεωρείται χρήσιμη στην επιλογή της αντιβιοτικής αγωγής. Παρόλα αυτά, μέσω της αγωγής μπορεί να βελτιωθεί η κατάσταση των γυναικών με αρνητική καλλιέργεια ούρων (Nicolle LE, 2008). Καθώς τα συμπτώματα μπορεί να είναι ασαφή και σε περίπτωση απουσίας αξιόπιστων εξετάσεων για ουρολοίμωξη, ενδέχεται η διάγνωση να είναι δύσκολη σε ηλικιωμένα άτομα (Woodford, HJ, George, J, 2011)

Μέτρα πρόληψης

-Σχολαστικό πλύσιμο των χεριών:

Αμέσως μετά την χρήση τουαλέτας. Να αλλάζεται τακτικά η πετσέτα χεριών.

Πριν και μετά την προετοιμασία γευμάτων.

Αμέσως μετά την επαφή με ζώα ή το περιβάλλον τους.

Κατά τη διάρκεια ετοιμασίας των μπιμπερό ή τον θηλασμό

-Διατήρηση καθαριότητας αντικειμένων που έρχονται σε επαφή με το στόμα του μωρού όπως οι πιπίλες κλπ.

-Χρήση σαπουνιού του οποίου η σύσταση να περιέχει τουλάχιστον 60% οινόπνευμα

-Σωστό πλύσιμο φρούτων και λαχανικών

-Σωστό μαγείρεμα κρέατος

-Αποφυγή κατανάλωσης μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων και χυμών.

-Αποφυγή κατάποσης θαλασσινού νερού και νερού πισίνας κατά τη διάρκεια της κολύμβησης (Centers for Disease Control and Prevention, 2017).

Escherichia coli και εγκυμοσύνη

Το μικροβίωμα του κόλπου συμβάλλει στην άμυνα του οργανισμού και τη διατήρηση του pH. Αντίθετα, η σύσταση του μικροβιώματος του πλακούντα και του αμνιακού υγρού διαφέρει. Σε αυτά εντοπίστηκαν σε μεγάλο ποσοστό βακτήρια *Escherichia*, *Shigella* και *Enterobacter* της οικογένειας *Enterobacteriaceae* και του φύλου *Proteobacteria* και ακόμη τα *Propionibacterium* της οικογένειας *Propionibacteriaceae* και του φύλου *Actinobacteria*. Οι κύριες λειτουργίες του μικροβιώματος του αναπαραγωγικού συστήματος είναι η διαμεμβρανική μεταφορά και ο μεταβολισμός των αμινοξέων και των υδατανθράκων (Collado MC et al., 2016).

Ουρολοίμωξη καλείται κάθε λοίμωξη (συνήθως βακτηριακή) που προσβάλλει κάποιο τμήμα του ουροποιητικού συστήματος. Φυσιολογικά τα ούρα είναι στείρα μικροβίων δηλαδή δεν περιέχουν μικροοργανισμούς. Όταν όμως μικροοργανισμοί εισέλθουν στο ουροποιητικό σύστημα τότε μπορούν να πολλαπλασιαστούν και να προκαλέσουν λοιμώξεις τις λεγόμενες ουρολοιμώξεις.

Ο κύριος παράγοντας που ευθύνεται για την ουρολοίμωξη είναι το βακτήριο *Escherichia coli* που είναι γνωστό και ως κολοβακτηρίδιο. Οι πιο κοινοί τύποι ουρολοιμώξεως είναι η οξεία κυστίτιδα (στην ουροδόχο κύστη) και η ουρηθρίτιδα (στην ουρήθρα). Σοβαρότερες όμως θεωρούνται οι λοιμώξεις του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος (πυελονεφρίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα).

Διάφορες ανατομικές και φυσιολογικές μεταβολές που συνοδεύουν την εγκυμοσύνη αυξάνουν την ευαισθησία των εγκύων γυναικών στην εκδήλωση ουρολοιμώξεων όπως το μέγεθος του νεφρού, η ατονία των μυϊκών στοιβάδων του αποχετευτικού συστήματος ή η μηχανική πίεση

των ουρητήρων από τη διογκωμένη μήτρα. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης υπάρχει αυξημένος κίνδυνος η βακτηριουρία να εξελιχθεί σε οξεία πυελονεφρίτιδα με κίνδυνο να προκαλέσει ακόμα και πρόωρο τοκετό.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η λοίμωξη των ούρων, ακόμη και αν δεν υπάρχουν συμπτώματα, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται, γιατί μπορεί να δημιουργήσει κινδύνους, τόσο για τη μητέρα όσο και για το μωρό. Σε καμιά περίπτωση δεν επιτρέπεται η κατανάλωση φαρμάκων χωρίς συνταγή γιατρού, γιατί μερικά αντιβιοτικά δεν είναι ασφαλή για χορήγηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Οι έγκυες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να πάθουν ουρολοίμωξη σε σχέση με τις άλλες γυναίκες, και επιπλέον έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα τα μικρόβια να φτάσουν στα νεφρά και να κάνουν πυελονεφρίτιδα. Ο κύριος λόγος είναι η πίεση που ασκεί το έμβρυο στο ουροποιητικό σύστημα (κυρίως στους ουρητήρες), που, κάποιες φορές, προκαλεί απόφραξη και στάση των ούρων (Sharma P, Thapa L.,2007).

Η πυελονεφρίτιδα είναι συχνότερη στο δεύτερο τρίμηνο συγκριτικά με το πρώτο και το τελευταίο τρίμηνο της κύησης. Η ασυμπτωματική βακτηριουρία αποτελεί τον κυριότερο προδιαθεσικό παράγοντα και η *Escherichia coli* τον πιο κοινό παθογόνο μικροοργανισμό. Η κλινική διάγνωση της πυελονεφρίτιδας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνήθως δεν είναι εύκολη. Οι ήπιες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου οι οποίες μιμούνται τις φυσιολογικές ενοχλήσεις της κύησης είναι δυνατόν να καθυστερήσουν την έγκαιρη και ορθή διάγνωση. Η διάγνωση της πυελονεφρίτιδας επιβεβαιώνεται με την απομόνωση του υπεύθυνου μικροβίου στην καλλιέργεια των ούρων. Παρόλα αυτά όμως, η πρόωπη αναγνώριση των συμπτωμάτων και των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη νόσο και η σωστή εφαρμογή της σύγχρονης εξελιγμένης τεχνολογίας επιτρέπουν σήμερα την έγκαιρη διάγνωση και την άμεση εφαρμογή των πλέον κατάλληλων σύγχρονων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών, προκειμένου να διασφαλισθεί κατά το μέγιστο δυνατό η καλύτερη υγεία για τη μητέρα και το καλύτερο περιγεννητικό αποτέλεσμα (Hill JB, Sheffield JS et al.2005).

Για την αντιμετώπιση των ουρολοιμώξεων στην εγκυμοσύνη δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν όλα τα αντιμικροβιακά φάρμακα επειδή υπάρχει κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών στο έμβρυο. Μόνο οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες μπορούν να χορηγηθούν ανεπιφύλακτα σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης .

Επειδή οι ουρολοιμώξεις μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα στην εγκυμοσύνη και η λήψη αντιβιοτικών αποφεύγεται, συστήνεται η προληπτική εξέταση ούρων περιοδικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

2.2 Μυκητisiaκές λοιμώξεις και κύηση

2.2.1 Μύκητες του γένους *Candida*

Γενικά

Στη φύση έχουν περιγραφεί πάνω από 200.000 είδη μυκήτων, από τους οποίους οι περισσότεροι είναι ωφέλιμοι για τον άνθρωπο. Λίγες εκατοντάδες ειδών μυκήτων προκαλούν νόσο στον άνθρωπο και το 90% των λοιμώξεων αυτών προκαλούνται από λίγες δεκάδες μυκήτων.

Όλοι οι μύκητες είναι ετερότροφοι ευκαρυωτικοί οργανισμοί, τα κύτταρα των οποίων έχουν τουλάχιστον έναν πυρήνα, πυρηνική μεμβράνη, ενδοπλασματικό δίκτυο, μιτοχόνδρια και εκκριτική συσκευή. Περιβάλλονται, επίσης, από κυτταρικό τοίχωμα το οποίο καθορίζει το σχήμα τους και αποτελείται από πολυσακχαρίτες, γλυκοπρωτεΐνες και λιπίδια.

Οι περισσότεροι μύκητες είναι υποχρεωτικά ή προαιρετικά αερόβιοι οργανισμοί και παράγουν ένζυμα που αποικοδομούν μια μεγάλη ποικιλία οργανικών ουσιών. Το γένος *Candida* περιλαμβάνει περίπου 200 είδη, από τα οποία το 65% δεν είναι παθογόνα για τον άνθρωπο. Οι μύκητες του γένους *Candida* αποτελούν μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του σώματος και μπορούν να προκαλέσουν ευρύ φάσμα λοιμώξεων από τις οποίες οι σοβαρότερες αφορούν ειδικές κατηγορίες ασθενών, όπως οι ανοσοκατεσταλμένοι. Τα τελευταία χρόνια οι λοιμώξεις από στελέχη του γένους *Candida* παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω αύξησης της συχνότητάς τους αλλά και της αλλαγής στην επιδημιολογία τους (Lewis RE, 2009).

Ταξινόμηση και μορφολογία των μυκήτων του γένους *Candida*

Το σύστημα ταξινόμησης της ονοματολογίας των μυκήτων είναι περίπλοκο, πολυπαραγοντικό και υπό διαρκή αναθεώρηση. (Kurtzman CP, 1994).

Μια πραγματικά σημαντική εξέλιξη, στον τομέα της ταξινόμησης των μυκήτων, αποτελεί η εφαρμογή της μοριακής φυλογενετικής. Γενετικές αναλύσεις αρκετών κλινικά σημαντικών μυκήτων, που ταξινομούνται στο γένος *Candida*, όπως *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* και *C. kefyr*, έδειξαν ότι στην πραγματικότητα οι οργανισμοί αυτοί είναι ασεξουαλικές (ανάμορφες) μορφές των σεξουαλικών (τελειόμορφων) μυκήτων.

Επιπλέον μοριακές και φυλογενετικές μελέτες ανάδειξαν νέα είδη *Candida* όπως η *C. dubliniensis*, που προηγουμένως, λανθασμένα, χαρακτηριζόνταν ως *C. albicans*.

Εξαιτίας των διάφορων προβλημάτων των παραδοσιακών συστημάτων ταξινόμησης, αρκετοί ερευνητές εφαρμόζουν μοριακές τεχνικές ταξινόμησης. Η τεχνική που αποδείχθηκε πιο χρήσιμη στον επακριβή καθορισμό των φυλογενετικών σχέσεων μεταξύ των διαφόρων ειδών *Candida*, είναι αυτή που αφορά τη σύγκριση νουκλεοτιδικών αλληλουχιών που κωδικοποιούν rRNA γονίδια (Gilfillan GD, Sullivan DJ et al 1998). Τέτοιες μελέτες, έδειξαν ότι η *C. albicans*, *C. dubliniensis* και *C. tropicalis*, είναι φυλογενετικά πολύ κοντά.

Οι μύκητες του γένους *Candida* αποτελούν μια ιδιαίτερα ετερογενή ομάδα οργανισμών που εμφανίζονται με διάφορες μορφές. Η συχνότερη μορφή, στην οποία απαντάται είτε σε καλλιέργεια είτε στον ξενιστή, κατά την άμεση μικροσκόπηση κλινικού υλικού, είναι ως μονοκύτταρα βλαστοκύτταρα (yeasts). Υπό κατάλληλες συνθήκες, όπως στη θερμοκρασία των 37°C του ανθρώπινου σώματος, απαντάται και ως πολυκύτταρος οργανισμός εκβάλλοντας από τα βλαστοκύτταρα επιμήκεις εκβλαστήσεις που σχηματίζουν ψευδοϋφές.

Όταν οι συνθήκες του περιβάλλοντος όπου αναπτύσσονται είναι δυσμενείς επί των ψευδοϋφών παράγονται και ανθεκτικά σπόρια, που ονομάζονται χλαμυδοσπόρια. Η *Candida albicans* και η

Candida dubliniensis σχηματίζουν επιπλέον και πραγματικές υφές (hyphae). Επομένως, τα δύο αυτά είδη θεωρούνται πολυμορφικά (Muller J, Melchinger W., 2006).

Η ανοσιακή απόκριση έναντι των μυκητών του γένους *Candida*

Στην άμυνα του ανθρώπινου οργανισμού κατά των μυκήτων, συμπεριλαμβανομένων και αυτών του γένους *Candida*, συμμετέχουν το σύστημα της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας. Η φυσική ανοσία αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας του ξενιστή, που δρα άμεσα έναντι σε κάθε παθογόνο. Βασικά συστατικά της φυσικής ανοσίας αποτελούν:

α) οι φυσικοί και χημικοί φραγμοί, όπως ο επιθηλιακός ιστός του δέρματος και των βλεννογόνων, η φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα και οι αντιμικροβιακές ουσίες που εκκρίνουν τα επιθηλιακά κύτταρα

β) αρκετές πρωτεΐνες του πλάσματος (συμπλήρωμα, κυτταροκίνες, χημειοκίνες, κ.ά.)

γ) τα φαγοκύτταρα (πολυμορφοπύρρηνα, μονοπύρρηνα μακροφάγα, δένδριτικά) και τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα (Natural Killer cells, NK).

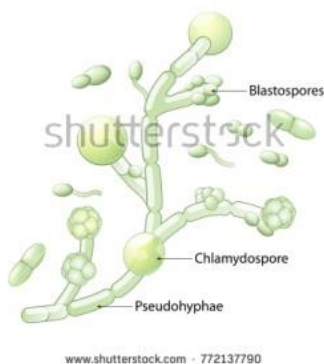
Ο βαθμός συμμετοχής καθενός από τα παραπάνω συστατικά της φυσικής ανοσίας έναντι της *Candida* εξαρτάται από το σημείο που εντοπίζεται κάθε φορά η λοίμωξη. Επιπλέον, η φυσική ανοσία παρέχει τη βιολογική πληροφορία ώστε να κινητοποιεί την επίκτητη σε μια προσαρμοσμένη απόκριση, ειδική προς το παθογόνο. Αντίστροφα, η επίκτητη ανοσία χρησιμοποιεί συχνά τους μηχανισμούς της φυσικής για να αντιμετωπίσει τα παθογόνα.

Επομένως, μεταξύ των δύο λειτουργικών σκελών της ανοσιακής απόκρισης, υπάρχει μια μόνιμη αμφίδρομη επικοινωνία, έτσι ώστε ουσιαστικά αυτή να είναι ενιαία (Romani L., 2004 & d'Ostiani CF, Del Sero G, et al, 2000).

Λοίμωξη *Candida albicans*

Ο μύκητας *Candida* παρασιτεί στο 80% των ανθρώπων, χωρίς να προκαλεί πρόβλημα αφού αποτελεί μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου, της χλωρίδας του περινέου και του κόλπου της γυναίκας. Η φυσιολογική χλωρίδα (γαλακτοβάκιλλοι) παράγει αμινοξέα, βιταμίνες (B και K) και αντιβιοτικές ουσίες, που προστατεύουν τον βλεννογόνο, εξουδετερώνοντας τα εχθρικά βακτήρια ή αλλάζοντας το pH του κόλπου, ώστε αυτά να μην μπορούν να επιζήσουν. Όταν όμως η ισορροπία ωφέλιμων και βλαβερών μικροοργανισμών διαταραχθεί, οι μύκητες πολλαπλασιάζονται.

Candida albicans



www.shutterstock.com - 772137790

Εικόνα 7. *Candida albicans*
Πηγή: shutterstock.com

Οι παράγοντες που μπορούν να διαταράξουν την ισορροπία της χλωρίδας του κόλπου είναι πολλοί:

- Η χρήση αντιβιοτικών. Τα αντιβιοτικά μειώνουν τον αριθμό των γαλακτοβάκιλων στο έντερο και στον κόλπο της γυναίκας.
- Η σύγχρονη διατροφή, η οποία είναι πλούσια σε υδατάνθρακες και ζάχαρη, άριστες «τροφές» για την Candida.
- Η ανοσοκαταστολή, δηλαδή η μείωση της άμυνας του οργανισμού (κόπωση, θεραπεία με κορτιζόνη, άλλες λοιμώξεις).
- Ο σακχαρώδης διαβήτης.
- Η αλλαγή των συνθηκών του κόλπου (πλύση με αντισηπτικά, λήψη αντιβιοτικών, έμμηνος ρύση) που το κάνει εχθρικό προς τα ωφέλιμα «μικρόβια» και φιλικό προς την Candida.
- Η υγρασία και η υψηλή θερμοκρασία (π.χ. το καλοκαίρι) βοηθούν στον πολλαπλασιασμό του μύκητα.
- Οι μυκητιασικές κολπίτιδες ταλαιπωρούν πολλές γυναίκες, συνηθέστερα την περίοδο του καλοκαιριού, με την εμφάνιση των χαρακτηριστικών, παχύρρευστων, λευκωπών κολπικών εκκρίμάτων που συνοδεύονται από κνησμό, κάψιμο και ερεθισμό.

Το αποτέλεσμα είναι να εμφανιστεί η λεγόμενη 'καντιντίαση', που είναι η λοίμωξη από Candida. που προκαλείται από τον ζυμομύκητα του γένους candida με κύριο εκπρόσωπο την candida albicans. Σπάνια ενοχοποιούνται άλλα είδη αυτού του μύκητα. **Η συντριπτική πλειοψηφία των γυναικών, σε ποσοστό που αγγίζει το 75%, έχουν αντιμετωπίσει κάποια στιγμή στη ζωή τους την κολπική καντιντίαση, δηλαδή την υπερβολική ανάπτυξη στα γεννητικά όργανα ενός μύκητα του γένους κάντιντα.**

Σύμφωνα με τα στοιχεία του Center for Disease Control των Η.Π.Α., έως και το 90% των γυναικών θα παρουσιάσουν το λιγότερο μία φορά στη ζωή τους καντιντίαση. Το 40-50% θα παρουσιάσει δύο ή περισσότερα επεισόδια, ενώ το 15-25% υποτροπιάζουσα λοίμωξη.

Στην πλειονότητά τους, οι μυκητιασικές κολπίτιδες οφείλονται στην υπερανάπτυξη της Candida albicans, η οποία υπάρχει φυσιολογικά στον κόλπο και συνυπάρχει με τους άλλους μικροοργανισμούς (κυρίως γαλακτοβάκิลλοι) που βρίσκονται εκεί, αποτελώντας έτσι τη φυσιολογική χλωρίδα του κόλπου. Η μείωση του πληθυσμού των γαλακτοβάκιλων έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή του pH (της «οξύτητας» του κόλπου) προς λιγότερο όξινες τιμές και τη δημιουργία συνθηκών κατάλληλων για τον πολλαπλασιασμό της Candida.

Οι φλεγμονές από την candida albicans είναι επιφανειακές και εκδηλώνονται στον κόλπο σε ποσοστό 25% περίπου των σεξουαλικά ενεργών γυναικών και είναι η δεύτερη σε συχνότητα αιδιοκολπίτιδα μετά την bacterial vaginosis (Σαλαμαλέκης, 2008).

Η Candida μεταδίδεται πολύ εύκολα με τη σεξουαλική επαφή, αλλά η μετάδοση ή ανάπτυξή της μπορεί να γίνει και με άλλους τρόπους όπως με μετάδοση από τον πρωκτό, μετά από λήψη αντιβιοτικών ευρέως φάσματος, όπως οι τετρακυκλίνες, μετά από ορμονικές επιδράσεις, όπως εγκυμοσύνη, λήψη αντισυλληπτικών από το στόμα, κάτω από την επίδραση συνθηκών υγρασίας του περιβάλλοντος, όπως τα καλοκαιρινά θαλάσσια μπάνια, με τη χρήση συνθετικών εσωρούχων που δημιουργούν εφίδρωση και από έντονο ερεθισμός της περιοχής μετά από φλεγμονές, π.χ. έντονο σεξ.

Ωστόσο, η υπερβολική ανάπτυξή του συνοδεύεται από ενοχλητικά συμπτώματα και, εάν δεν αντιμετωπιστεί, πιθανώς με σοβαρότερες επιπλοκές για την υγεία.

Συμπτώματα

Η έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων και η επίσκεψη στο γιατρό για τη χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας κρίνεται απαραίτητη.

Τα 8 συμπτώματα που δείχνουν ότι ο μύκητας *Candida albicans* έχει αναπτυχθεί υπερβολικά στον οργανισμό είναι τα εξής:

1. Διαταραχές της διάθεσης

Οι επιστήμονες δεν έχουν κατανοήσει πλήρως πώς συνδέεται ο εγκέφαλος με το πεπτικό σύστημα, γνωρίζουν όμως ότι αν ένα σύστημα υπολειτουργεί –π.χ. το γαστρεντερικό, λόγω υπερβολικής ανάπτυξης παθογόνων βακτηρίων–, τότε μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του νευρικού συστήματος. Η υπερβολική ανάπτυξη του μύκητα *Candida albicans* δεν αποκλείεται λοιπόν να συνδέεται με το αδικαιολόγητο άγχος, τις κρίσεις πανικού, την κατάθλιψη, τις εναλλαγές της διάθεσης και την ευερεθιστότητα.

2. Χρόνια κόπωση

Ένα από τα πιο κοινά συμπτώματα που σχετίζονται με *Candida* είναι η κόπωση. Το λεγόμενο σύνδρομο χρόνιας κόπωσης χαρακτηρίζεται από την ακραία εξάντληση που δεν αντιμετωπίζεται με συμβατικές στρατηγικές, όπως η κατανάλωση καφέ και ο επαρκής και ποιοτικός ύπνος. Κριτήριο για να αναγνωριστεί το σύνδρομο αποτελεί η κόπωση που επιμένει για έξι τουλάχιστον μήνες και συνοδεύεται από συμπτώματα όπως ο πόνος στις αρθρώσεις, η πνευματική σύγχυση, ο πονοκέφαλος κ.α. Σε άτομα στα οποία έχει διαπιστωθεί υπερβολική ανάπτυξη του μύκητα *Candida*, η χρόνια κόπωση αποτελεί σύνηθες σύμπτωμα. Επιπροσθέτως, η καντιντίαση συνοδεύεται συχνά από διατροφικές ανεπάρκειες, όπως η βιταμίνη B6, τα απαραίτητα λιπαρά οξέα και το μαγνήσιο. Ιδιαίτερα, η ανεπάρκεια μαγνησίου είναι γνωστό ότι προκαλεί κόπωση.

3. Γαστρεντερικές ενοχλήσεις

Συμπτώματα όπως το φούσκωμα, τα αέρια, οι κοιλιακές κράμπες και η διάρροια ή η δυσκοιλιότητα δείχνουν ότι υπάρχει δυσλειτουργία στο πεπτικό σύστημα. Μια πιθανή αιτία είναι η έλλειψη «καλών» βακτηρίων λόγω υπερβολικής ανάπτυξης του μύκητα *Candida*.

4. Συχνές ιγμορίτιδες

Ο μύκητας *Candida* μπορεί να προσβάλει και τα ιγμόρεια, πυροδοτώντας ενοχλήσεις όπως ο επίμονος πονόλαιμος, η ρινική συμφόρηση και άλλα συμπτώματα όμοια με αυτά της αλλεργίας.

5. Συχνές ουρολοιμώξεις

Η υπερβολική ανάπτυξη του μύκητα *Candida* στην πρωκτογεννητική οδό αυξάνει τον κίνδυνο ουρολοίμωξης και άλλων κολπικών λοιμώξεων.

Αρχικά, η ασθενής αισθάνεται ένα ελαφρό και παροδικό κνησμό στα έξω γεννητικά όργανα. Με την πάροδο του χρόνου όμως, ο κνησμός γίνεται μόνιμος και έντονος, ενώ τα χείλη του αιδοίου παρουσιάζουν διάχυτη ερυθρότητα και οίδημα.

Από τον κόλπο εκκρίνεται ένα παχύρρευστο, λευκοκίτρινο, πυώδες υγρό με χαρακτηριστική δυσάρεστη οσμή. Τα τοιχώματα του κόλπου εμφανίζονται ερεθισμένα και η ασθενής έχει ένα έντονο αίσθημα ξηρότητας, σε σημείο ώστε η συνουσία να γίνεται επώδυνη. Το Ph του κόλπου είναι πολύ όξινο (κάτω από 4.5).

Η φλεγμονή μπορεί να επεκταθεί προς τις μηρογεννητικές πτυχές, το εφηβαίο και το περίνεο και να προκληθεί μονιλίαση των περιοχών αυτών. (Χατζής, 1994, Χρυσομάλλης, 2005).

6. Πόνος στις αρθρώσεις

Εάν ο *Candida* εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος σας και ταξιδεύει μέσα στο σώμα σας, μπορεί να μολύνει τις αρθρώσεις και να προκαλέσει αρθρίτιδα.

Αυτό συνήθως συμβαίνει μετά από χειρουργική επέμβαση ή όταν η υπερβολική ανάπτυξη του *Candida* μείνει χωρίς αντιμετώπιση για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Η αρθρίτιδα λόγω *Candida* σχετίζεται με πόνο, δυσκαμψία και πρήξιμο των αρθρώσεων. Τα ισχία και τα γόνατα τείνουν να είναι τα πιο συχνά μολυσμένα. Ο μύκητας μπορεί επίσης να προκαλέσει οστικές λοιμώξεις ή οστεομυελίτιδα.

Οι λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων δεν είναι συχνές, αλλά αν μολυνθείτε, μπορεί να είναι πολύ δύσκολο να αντιμετωπιστούν.

7. Λοιμώξεις του δέρματος και των νυχιών

Όπως ακριβώς και στο έντερο, υπάρχουν βακτήρια και στο δέρμα που εμποδίζουν τον *Candida* να αναπτύσσεται ανεξέλεγκτα. Τα βακτήρια ευδοκιμούν σε διαφορετικές συνθήκες, μεταξύ των οποίων παίζουν ρόλο τα επίπεδα θερμοκρασίας και υγρασίας. Μια αλλαγή στο περιβάλλον στο δέρμα σας μπορεί να επιτρέψει υπερπαραγωγή μυκήτων. Για παράδειγμα, τα καλλυντικά, τα σαπούνια και οι ενυδατικές κρέμες μπορούν να μεταβάλουν τις συνθήκες του δέρματος.

Ενώ η δερματική καντιντίαση μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε μέρος του σώματος, περιοχές που είναι ζεστές και υγρές, όπως οι μασχάλες και η βουβωνική χώρα, είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε λοίμωξη. Φαγούρα και ορατό εξάνθημα είναι δύο από τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα μυκητιακών λοιμώξεων του δέρματος.

Μια υπερανάπτυξη του *Candida* μπορεί να προκαλέσει καταστάσεις όπως μύκητες στα πόδια (*tinea pedis*) και στα νύχια.

Αν και δεν απειλούν τη ζωή, οι μυκητιακές λοιμώξεις του δέρματος μπορεί να είναι πολύ άβολες και να μειώνουν την ποιότητα ζωής.

8. Στοματική καντιντίαση

Είναι πιο συνηθισμένη στα νεογνά, στους ηλικιωμένους και σε εκείνους με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα. Άτομα με κακή στοματική υγιεινή ή αφαιρούμενες οδοντοστοιχίες βρίσκονται επίσης σε αυξημένο κίνδυνο. Η πανδημία του ιού HIV είχε ως αποτέλεσμα μια τεράστια αύξηση της μόλυνσης του στόματος κατά τη δεκαετία του 1990.

Τα συμπτώματα μπορεί να είναι λευκά, ανώμαλα επιθέματα στη γλώσσα, στα εσωτερικά μάγουλα, ούλα, αμυγδαλές ή λαιμό. Οι βλάβες μπορεί να είναι οδυνηρές και μπορεί να αιμορραγούν ελαφρώς ύστερα από ξύσιμο. Επίσης συχνά με ερυθρότητα ή πόνο της γλώσσας και του στόματος.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να εξαπλωθεί στον οισοφάγο και να προκαλέσει πόνο ή δυσκολία στην κατάποση.

Διάγνωση

Η συχνότητα των μυκητιακών λοιμώξεων, ιδιαίτερα των συστηματικών, έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, με αποτέλεσμα η έγκαιρη διάγνωση να είναι κρίσιμη στην πρόιμη έναρξη της κατάλληλης αντιμυκητιακής αγωγής και, κατ' επέκταση, στην τελική έκβαση της νόσου.

Δυστυχώς, μεγάλο εμπόδιο στην επιτυχή θεραπεία των λοιμώξεων αυτών αποτελεί η έλλειψη ευαίσθητων και ειδικών διαγνωστικών μεθόδων, γεγονός που έχει ως συνέπεια η ορθή διάγνωση των συστηματικών μυκητιακών λοιμώξεων να τίθεται συχνά *post mortem*. Οι παραδοσιακές μικροβιολογικές, ιστολογικές και απεικονιστικές μέθοδοι, αν και αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στη διάγνωση, δεν είναι επαρκώς ευαίσθητες και ειδικές, με αποτέλεσμα η συμβολή τους στη θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς να είναι περιορισμένης αξίας.

Οι ορολογικές δοκιμασίες για την ανίχνευση κυκλοφορούντων μυκητιακών αντιγόνων και οι μοριακές τεχνικές ανίχνευσης του γενετικού υλικού του μύκητα, προσφέρουν επιπλέον

πληροφόρηση και ενίοτε αποτελούν τα μοναδικά μέσα διάγνωσης (Cuenca-Estrella M, Matteo B et al,2011 & Yeo SF and Wong B, 2002).

Η ανίχνευση της β-D-γλυκάνης (BG) (Fungitell, Associates of Cape Cod Inc, USA), συστατικού του κυτταρικού τοιχώματος πολλών μυκήτων, όπως *Candida*, *Aspergillus* και *Fusarium*, αλλά όχι μουκορμυκήτων και *Cryptococcus neoformans*, πρόσφατα συμπεριλήφθηκε από τον European Organization for the Research and Treatment of Cancer and Mycosis Study Group (EORTC/MSG), στα διαγνωστικά κριτήρια πιθανής συστηματικής μυκητιακής λοίμωξης, άλλης εκτός κρυπτοκόκκωσης και μουκορμύκωσης (πρώην ζυγομύκωση). Τα μέχρι σήμερα δεδομένα από την εφαρμογή της είναι περιορισμένα στους αιματολογικούς ασθενείς, με εξαίρεση τους ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας με διεισδυτική καντιντιασική λοίμωξη. Στα παιδιά δεν υπάρχει μεγάλη εμπειρία. Η μέτρηση γίνεται σε δείγματα ορού, τουλάχιστον δύο την εβδομάδα. Γενικά, η εξέταση της BG βοηθάει στον αποκλεισμό λοίμωξης από *Candida* ή *Aspergillus*, καθώς η αρνητική προγνωστική της αξία υπολογίζεται σε >90%, δεν αποτελεί όμως δείκτη ειδικό για καντιντιασική λοίμωξη. (Cuenca-Estrella M, Matteo B et al,2011 & De Pauw B, Walsh TJ et al, 2008).

Ψευδώς θετικά αποτελέσματα ανευρίσκονται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή εμφανίζουν βακτηριαιμία. Έχει χρησιμοποιηθεί με καλή ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση πνευμονίας από *Pneumocystis jirovecii* σε HIV-θετικούς ασθενείς (Cuenca-Estrella M, Matteo B et al,2011 & De Pauw B, Walsh TJ et al, 2008 & Lamoth F, Cruciani M et al,2012 & Cuenca-Estrella M, Verweij PE, et al, 2012).

Για τη διάγνωση της λοίμωξης από *Candida* έχει χρησιμοποιηθεί η ανίχνευση του αντιγόνου μαννάνης (Platelia Candida Ag, Bio-Rad Laboratories), σε συνδυασμό με την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι αυτής (αντι-μαννάνη) (Platelia Candida Ab, Bio-Rad Laboratories). Ο συνδυασμός τους μπορεί να συμβάλει στη διάγνωση της καντινταιμίας ακόμη και 6 ημέρες νωρίτερα από τη θετικοποίηση της καλλιέργειας αίματος. Παρόλα αυτά οι δοκιμασίες ανίχνευσης μαννάνης / αντι-μαννάνης παρουσιάζουν χαμηλή ευαισθησία λόγω:

- α) Της απουσίας αντισωματικής απάντησης στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς,
- β) Της αδυναμίας διάκρισης μεταξύ αποικισμού και λοίμωξης,
- γ) Της παρουσίας εξουδετερωτικών αντισωμάτων,
- δ) Της απομάκρυνσης του αντισώματος από το αντιγόνο με τη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων και
- ε) Της γρήγορης κάθαρσης της μαννάνης από ήπαρ και σπλήνα.

Ο συνδυασμός μαννάνης / αντι-μαννάνης, προτείνεται στη διάγνωση καντινταιμίας και χρόνιας διάσπαρτης καντιντίασης, ενώ δεν προτείνεται στη διάγνωση της διεισδυτικής καντιντίασης, λόγω απουσίας επαρκών δεδομένων (Yeo SF and Wong B,2002 & Cuenca-Estrella M, Verweij PE, et al, 2012).

Ο χρόνος επώασης είναι άγνωστος, αφού οι ζυμομύκητες είναι δυνατόν να έχουν εγκατασταθεί στα γεννητικά όργανα πολύ προ της εμφάνισης των συμπτωμάτων (Κολιάης, 2001).

Η διάγνωση στηρίζεται στη χαρακτηριστική κλινική εικόνα και επιβεβαιώνεται εργαστηριακά με την καλλιέργεια του κοιλιακού εκκρίματος για την ανεύρεση της *Candida*.

Πρόληψη

Οι μύκητες ευδοκούν σε ζεστούς σκοτεινούς χώρους. Ένα από τα καλύτερα προληπτικά μέτρα συνεπώς, είναι να κοιμάται κανείς χωρίς πολλά ρούχα. Έτσι η περιοχή θα είναι δροσερή και ξηρή.

Επιπλέον να αποφεύγεται η χρήση κολλητών ενδυμάτων ή όσων κατασκευάζονται από υλικά τα οποία εμποδίζουν την κυκλοφορία του αέρα, όπως τα πλαστικά, τα νάιλον και τα δερμάτινα, (Τα εσώρουχά πρέπει να είναι βαμβακερά, διότι μόνο αυτά κρατούν την υγρασία μακριά από το δέρμα).

Να αποφεύγεται η χρήση πούδρας μετά το μπάνιο.

Τα σπερματοκτόνα πρόκειται για χημικές ουσίες, που μπορεί να ερεθίσουν τον κόλπο. Καλό θα ήταν να αποφεύγονται.

Για να αποφεύγεται ο ερεθισμός του κόλπου, να χρησιμοποιείται απλό, άσπρο χαρτί υγείας.

Η φορά με την οποία γίνεται το σωστό σκούπισμα (μετά την τουαλέτα) θα πρέπει, να είναι από εμπρός προς τα πίσω.

Το πλύσιμο πριν και μετά από κάθε σεξουαλική πράξη είναι βασικό, γιατί με αυτόν τον τρόπο, υπάρχουν μειωμένες πιθανότητες μετάδοσης μυκήτων.

Στις κολπικές πλύσεις, καλό είναι χρησιμοποιείται το καθαρό νερό. Ιδιαίτερη προσοχή κατά τις μέρες τις περιόδου: η κολπική πλύση μπορεί να προκαλέσει μόλυνση στη μήτρα, λόγω την προς τα πάνω ροή του νερού.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Ποτέ μην διενεργείται κολπική πλύση κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Οι υποτροπές αποτελούν συχνό πρόβλημα για τις γυναίκες που έχουν παρουσιάσει καντιντίαση.

Σε περιπτώσεις πολύ συχνών υποτροπών, δεν αποκλείεται ο γιατρός να ζητήσει κάποιες συμπληρωματικές εξετάσεις, όπως π.χ. για διαβήτη, καθώς γι' αυτές μπορεί να ευθύνεται ένας αδιάγνωστος διαβήτης (Belazi, M., A. Velegraki, A. et al 2005).

Το κλειδί στην αποφυγή της καντιντίας, είναι η ισορροπία στην εντερική χλωρίδα και το ισχυρό ανοσοποιητικό σύστημα. Το σωστό διαιτολόγιο με τη βοήθεια των κατάλληλων συμπληρωμάτων διατροφής, όπως των προβιοτικών, αλλά και των ιχνοστοιχείων που ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα, συμβάλλουν στην πρόληψη των μυκητιασικών λοιμώξεων. Τα παραπάνω συμπληρώματα διατροφής γίνονται απαραίτητα σε περιπτώσεις λήψης αντιβιοτικού. Επίσης, η εξέταση από γιατρό με τα πρώτα συμπτώματα και η λήψη της σωστής αντιμυκητιασικής θεραπείας, ακόμη και προληπτικά σε ορισμένες περιπτώσεις, προφυλάσσει από τις υποτροπές (Jeavons HS,2003).

Επίδραση της νόσου στην κύηση

Η μυκητιασική κολπίτιδα στην εγκυμοσύνη δεν συνοδεύεται από αυξημένο ποσοστό πρόωρης ρήξης των μεμβρανών ή πρόωρων τοκετών. Σπάνια μπορεί να προκληθεί συγγενής μυκητίαση από ενοφθαλμισμό της *Candida albicans* και να εκδηλωθεί φλεγμονή στο δέρμα του εμβρύου ή συστηματική νόσος με αιμορραγίες και νεκρώσεις από την καρδιά, τους πνεύμονες, τους νεφρούς και από άλλα όργανα (Σαλαμαλέκης, 2008).

Επίδραση της κύησης στην νόσο

Η εγκυμοσύνη ευνοεί την εκδήλωση της μυκητίασης και ιδιαίτερα οι υψηλές τιμές των οιστρογόνων που διεγείρουν το κολπικό επιθήλιο για την παραγωγή γλυκογόνου, που αποτελεί στοιχείο ανάπτυξης των μυκήτων. Υπολογίζεται ότι το 15% των εγκύων εκδηλώνουν συμπτώματα μυκητιασικής κολπίτιδας (Σαλαμαλέκης, 2008).

2.3 Ιογενείς λοιμώξεις και κύηση

2.3.1 Κυτταρομεγαλοϊός

Γενικά

Ο κυτταρομεγαλοϊός [Cytomegalovirus (CMV) ή ανθρώπινος ερπητοϊός 5 (HHV5)] ανήκει στους ερπητοϊούς, μαζί με τους ιούς του απλού έρπητα 1 και 2 (ανθρώπινοι ερπητοϊοί 1 και 2), τον ιό της ανεμοβλογιάς – έρπητα ζωστήρα, τον ιό της λοιμώδους μονοκυρήνωσης (EBV, ανθρώπινος ερπητοϊός 4) και τους ανθρώπινους ερπητοϊούς 6, 7 και 8.

Όπως οι άλλοι ιοί της οικογένειας των ερπητοϊών, ο κυτταρομεγαλοϊός μετά τη μόλυνση παραμένει δια βίου στο σώμα του ανθρώπου και μπορεί να ενεργοποιηθεί όταν ελαττωθεί η άμυνα του οργανισμού (π.χ. εγκυμοσύνη, λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, κακοήθειες καταστάσεις). Αποτελεί το συχνότερο ιό για συγγενείς ανωμαλίες.

Ο ανθρώπινος κυτταρομεγαλοϊός μολύνει αποκλειστικά τον άνθρωπο. Βρίσκεται στα υγρά του σώματος (σάλιο, αίμα, ούρα, σπέρμα, ιδρώτας, μητρικό γάλα).

Έχει παγκόσμια κατανομή και πολύ μεγάλη συχνότητα, με την έννοια, ότι πάνω από το 50% των παιδιών ηλικίας 6 ετών και περισσότερα από το 90% των ατόμων ηλικίας 80 ετών και πάνω έχουν μολυνθεί. Μετά τη μόλυνση ο ιός παραμένει δια βίου στον άνθρωπο. Πολλά παιδιά (20-50%) και αρκετοί ενήλικες (5-10%), χωρίς να έχουν συμπτώματα μόλυνσης με τον κυτταρομεγαλοϊό, αποβάλλουν τον ιό με τα ούρα και το σάλιο.

Ο ιός επιβιώνει στο εξωτερικό περιβάλλον για λίγες ημέρες. Καταστρέφεται με θέρμανση στους 100 βαθμούς Κελσίου για ένα λεπτό, σε όξινο περιβάλλον και από την υπεριώδη ακτινοβολία. Επίσης καταστρέφεται από τα αντισηπτικά (π.χ. οινόπνευμα 70%) και τα απολυμαντικά, (π.χ. διάλυμα οικιακής χλωρίνης 10% και διάλυμα γλουταραλδεϋδης 2%) (Zeng W., Wen L., et al 2003).

Μετάδοση

Δεν μεταδίδεται με το νερό και τα τρόφιμα. Από άτομο σε άτομο ο ιός μεταδίδεται ως εξής:

1. Με άμεση επαφή, όπως φίλημα, σεξουαλική επαφή.
2. Με τις αναπνευστικές εκκρίσεις (π.χ. βήχας, σταγονίδια).
3. Με το μητρικό γάλα κατά το θηλασμό στο νεογέννητο,
4. Κατά τον τοκετό με την επαφή του νεογνού με το αίμα και τα κολπικά υγρά της μητέρας.
5. Με έμμεση επαφή: όταν ούρα, σάλιο ή ιδρώτας μολύνουν τα χέρια τα οποία στη συνέχεια έρχονται σε επαφή με τα μάτια ή το στόμα (μολύνεται ο βλεννογόμος του στόματος ή της μύτης. Αυτός είναι συνήθως ο τρόπος μόλυνσης εγκύου που περιποιείται μικρά παιδιά που είναι μολυσμένα χωρίς αυτό να είναι γνωστό, καθόσον σπάνια έχουν κλινικές εκδηλώσεις.
6. Από την έγκυο στο έμβρυο, δια μέσου του πλακούντα. Η μόλυνση του εμβρύου είναι συχνότερη (30%), όταν η έγκυος έχει μολυνθεί για πρώτη φορά στην περίοδο της εγκυμοσύνης, σε σύγκριση με την έγκυο που έχει μολυνθεί σε παλαιότερο χρόνο και έχει επανενεργοποιηθεί η λοίμωξη στην εγκυμοσύνη (1-2%).
7. Με μεταμοσχεύσεις διαφόρων οργάνων και μεταγγίσεις αίματος. Αν και στις περισσότερες περιπτώσεις μόλυνσης δεν υπάρχουν συμπτώματα, ο χρόνος επώασης υπολογίζεται ότι κυμαίνεται από 3 μέχρι 12 εβδομάδες .

Η λοίμωξη εμφανίζεται συχνότερα και εξαπλώνεται πιο εύκολα σε ζεστό κλίμα, κακές κοινωνικές και οικονομικές συνθήκες και όταν πολλά άτομα ζουν στον ίδιο χώρο, ιδίως σε κακές συνθήκες υγιεινής. (Markenson GR, Yancey MK, 1998).

Ποιες λοιμώξεις προκαλεί

Στα περισσότερα άτομα, παιδιά ή ενήλικες που μολύνονται με τον κυτταρομεγαλοϊό δεν παρουσιάζονται συμπτώματα.

Σε λίγες περιπτώσεις εκδηλώνεται ελαφρά (η κλινική εικόνα μοιάζει με αυτή της λοιμώδους μονοπυρήνωσης) με πυρετό, κλείσιμο του λαιμού, κόπωση, διόγκωση των αμυγδαλών, ενώ μπορεί να επηρεάζονται ελαφρά το ήπαρ (σε αυτήν την περίπτωση οι τρανσαμινάσες είναι λίγο αυξημένες).

Όταν υπάρχει μεγάλη ανοσοκαταστολή (AIDS, μετά από μεταμόσχευση που δίνονται ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, λήψη κορτιζόνης για μεγάλα χρονικά διαστήματα) οι κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να είναι έντονες, όπως οξεία ηπατική ανεπάρκεια, πνευμονία, αμφιβληστροειδίτιδα, ηπατίτιδα και γαστρεντερικές ανωμαλίες. Η λοίμωξη μπορεί να είναι μοιραία ή τουλάχιστον να οδηγήσει στην απόρριψη του μοσχεύματος όταν έχει γίνει μεταμόσχευση.

Όταν η μόλυνση γίνει κατά την εγκυμοσύνη, είναι συνήθως χωρίς συμπτώματα. Ιδιαίτερη όμως σημασία έχει η μόλυνση του εμβρύου. Υπολογίζεται ότι ποσοστό περίπου 1% όλων των νεογνών, έχει μολυνθεί κατά την ενδομήτριο ζωή.

Υπάρχουν οι εξής 4 προοπτικές για την εμφάνιση συμπτωμάτων στο νεογέννητο:

- Τις περισσότερες φορές (80%) δεν παρουσιάζονται συμπτώματα στο νεογέννητο, ούτε εμφανίζονται αργότερα.
- Παρουσιάζονται κλινικές εκδηλώσεις, οι οποίες όμως παρέρχονται, όπως ηπατοσπληνομεγαλία, ίκτερος, επιληπτικές κρίσεις, υπολειπόμενη ανάπτυξη.
- Παρουσιάζονται κλινικές εκδηλώσεις που είναι μόνιμες: απώλεια ακοής, απώλεια όρασης, μικροκεφαλία, διανοητική καθυστέρηση, έλλειψη συντονισμού και μπορεί το παιδί να έχει μοιραία κατάληξη.
- Ενώ το παιδί μόλις γεννηθεί φαίνεται υγιές, συμπτώματα μπορεί να παρουσιαστούν μήνες ή και χρόνια αργότερα. Κυρίως παρατηρείται απώλεια ακοής και όρασης (Markenson GR, Yancey MK, 1998) .

Διάγνωση

Ανιχνεύονται τα ειδικά για τον κυτταρομεγαλοϊό IgG και IgM αντισώματα (αντί-CMV IgG και αντί-CMV IgM αντίστοιχα).

Η ανίχνευση των IgM αντισωμάτων και η απουσία των IgG αντισωμάτων υποδηλώνει πρόσφατη λοίμωξη (τα IgM αντισώματα παράγονται αμέσως μετά τη μόλυνση και παραμένουν σε υψηλούς τίτλους για 3~4 μήνες) ενώ τα IgG αντισώματα εμφανίζονται αργότερα και διαρκούν δια βίου. Η ανίχνευση των IgG αντισωμάτων και η απουσία των IgM αντισωμάτων υποδηλώνει ότι η λοίμωξη είναι παλιά.

Πολλές φορές όμως τα αντί-CMV IgM αντισώματα είναι θετικά συγχρόνως με τα IgG αντισώματα σε παλαιά λοίμωξη (ψευδώς θετικά), με αποτέλεσμα να προκαλείται σύγχυση στη διάγνωση. Η πιστοποίηση της λοίμωξης με μοναδικό κριτήριο την ανίχνευση των IgM αντισωμάτων είναι λάθος. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η εξέταση σε δεύτερο δείγμα αίματος 15 ημέρες μετά από την πρώτη εξέταση.

Πάντως, πολλές φορές, όταν γίνεται αναζωπύρωση προηγηθείσας λοίμωξης από CMV, τα IgM δεν αυξάνονται και δεν ανιχνεύονται.

Για να αποκλειστεί ή και να επιβεβαιωθεί αν η λοίμωξη είναι πρόσφατη γίνεται η ειδική εξέταση IgG avidity. Η εξέταση αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία, όταν γίνεται στην έγκυο μητέρα, καθόσον καθορίζει αν η λοίμωξη έχει γίνει πρόσφατα (κίνδυνος της μόλυνσης του εμβρύου είναι μεγάλος, 30%) ή παλαιότερα των 6 μηνών.

Στις περιπτώσεις μεταμοσχεύσεων ή μεγάλης ανοσοκαταστολής από άλλη αιτία, η διάγνωση της λοίμωξης από CMV γίνεται με μοριακές μεθόδους (PCR), καθώς και με ανίχνευση ενός αντιγόνου του ιού, του pK65 στα πολυμορφοπύρρηνα λευκά αιμοσφαίρια (Liesnard C, Donner C et al. 2000) .

Ο συνδυασμός αρνητικών ευρημάτων στο αμνιακό υγρό ή στο αίμα του εμβρύου και η απουσία σχετικών υπερηχογραφικών ευρημάτων σχετίζεται με την απουσία νεογνικής μόλυνσης στις περισσότερες περιπτώσεις (Enders et al, 2001).

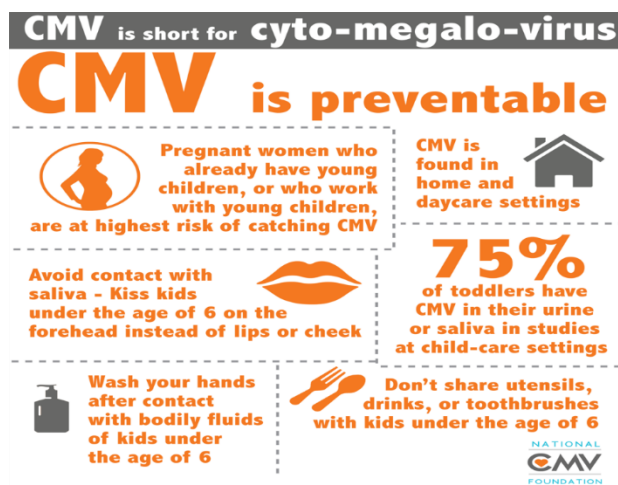
Πρόληψη

Δεν υπάρχει εμβόλιο διαθέσιμο αυτή τη στιγμή. Ωστόσο έχουν αναπτυχθεί εμβόλια στα οποία η κλινική αξιολόγηση και η αποτελεσματικότητα τους βρίσκεται υπό διερεύνηση.

Λόγω της μεγάλης διάδοσης του ιού, είναι ιδιαίτερα δύσκολο να ληφθούν προληπτικά μέτρα.

Ωστόσο για τις έγκυες γυναίκες που δεν έχουν μολυνθεί με τον ιό, προκειμένου να μην μολυνθούν για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνιστώνται αυστηρά ορισμένα μέτρα όπως:

- Συχνό και καλό πλύσιμο των χεριών (με σαπούνι και νερό).
- Αποφυγή φιλήματος παιδιών ηλικίας κάτω των 6 ετών στο στόμα ή στα μάγουλα.
- Αποφυγή χρήσης των ιδίων μαχαιροπήρουνων, ή τροφής ή νερού με μικρά παιδιά κάτω των 6 ετών (Reveno MG, et al, 2014 & Adler SP et al, 1996).



Εικόνα 8. Μέτρα πρόληψης CMV.
Πηγή: CMV National Foundation

Ο κυτταρομεγαλοϊός σε μωρά και ενήλικες: Συμπτώματα και μετάδοση

Ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV ή cytomegalovirus) λέγεται επίσης μεγαλοκυτταροϊός και ανήκει στους ερπητοϊούς, δηλαδή στην ίδια οικογένεια των ιών που προκαλούν την ανεμοβλογιά, τον έρπητα ζωστήρα, τον επιχείλιο έρπη και τον έρπη των γεννητικών οργάνων. Έχει επίσης την ονομασία HHV-5.

Από όλους τους ερπητοϊούς, η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό είναι η συχνότερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στον αναπτυσσόμενο κόσμο.

Πολλοί άνθρωποι έχουν μολυνθεί στη ζωή τους από τον κυτταρομεγαλοϊό αλλά δεν το γνωρίζουν. Ο ιός δεν φεύγει από το σώμα αλλά παραμένει για πάντα σε λανθάνουσα κατάσταση σε διάφορα κύτταρα. Όταν ο ιός βρίσκεται σε ύπνωση εκφράζει μόνο μερικά από τα γονίδιά του. Η νόσηση από τον κυτταρομεγαλοϊό δεν αφήνει ανοσία και επομένως η επαναμόλυνση είναι πάντα πιθανή. Η πρώτη φορά που ένα άτομο μολύνεται από τον ιό ονομάζεται πρωτοπαθής, ενώ οι ακόλουθες χαρακτηρίζονται ως δευτεροπαθείς λοιμώξεις.

Ο ιός προσβάλλει τους ανθρώπους σε όλες τις ηλικίες. Βρίσκεται στο σάλιο και τα ούρα των ατόμων που έχουν μολυνθεί. Μεταδίδεται από άτομο σε άτομο μέσω της σεξουαλικής δραστηριότητας, κατά την εγκυμοσύνη ή τον τοκετό, κατά τη διάρκεια μεταμόσχευσης οργάνων, από μολυσμένες εκκρίσεις της μύτης, κολπικά υγρά, το αίμα και το μητρικό γάλα. Οι μεταγίσεις αίματος (σε ποσοστό περίπου 5%) περιέχουν λανθάνοντα κυτταρομεγαλοϊό.

Η πρωτογενής λοίμωξη στα υγιή άτομα είναι συνήθως ασυμπτωματική αλλά ορισμένα άτομα αναπτύσσουν συμπτώματα τύπου μονοπυρήνωσης (πυρετό, πονόλαιμο, πρησμένους αδένες). Τα συμπτώματα στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς σχετίζονται με το οργανικό σύστημα το οποίο έχει μολυνθεί. Μπορεί να εμφανιστεί θολή όραση η οποία εξελίσσεται σε τύφλωση, βαριά διάρροια, βήχας και δύσπνοια (Bale JF, 2002).

Εγκυμοσύνη και μωρά

Η εγκυμοσύνη είναι μια ιδιαίτερα ευαίσθητη περίοδος για τη ζωή κάθε γυναίκας. Η φροντίδα της εγκύου αποσκοπεί στη διατήρηση της καλής υγείας της ίδιας, αλλά και του εμβρύου λαμβάνοντας υπόψη τις αμφίδρομες επιδράσεις που μπορούν να έχουν μεταξύ τους.

Οι λοιμώξεις που κατά κύριο λόγο πρέπει να ελέγχονται στην εγκυμοσύνη είναι:

1. Οι λοιμώξεις που, οξέως προσβάλλοντας τη μητέρα, μπορούν να επηρεάσουν την έκβαση της εγκυμοσύνης και την υγεία του νεογνού και για τις οποίες υπάρχει η δυνατότητα διάγνωσης και παρέμβασης προφυλακτικής ή θεραπευτικής.
2. Οι ειδικές λοιμώξεις που, λόγω δυσκολίας στην ερμηνεία των διαγνωστικών μεθόδων, συχνά αποτελούν αίτια άδικων διακοπών κύησης. Κατά κανόνα αφορούν την τοξοπλάσμωση και τη λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό και σπανιότερα τη συφιλίδα, την ερυθρά, τον ιό του απλού έρπητα, την ανεμοβλογιά, όπως και τον ιό HIV.

Η οξεία λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) αποτελεί σήμερα διεθνώς το κυριότερο αίτιο συγγενούς κωφώσεως και προσβάλλει το 2% περίπου των εγκύων γυναικών. Η μετάδοση κατά την κύηση γίνεται κυρίως επί οξείας λοίμωξης με συχνότητα 0,7-4,1%. Η οξεία λοίμωξη χρειάζεται τεκμηρίωση με τον προσδιορισμό ειδικών αντισωμάτων, ενώ είναι δυνατόν να προσδιοριστεί, όπως και στο τοξόπλάσμα, αν η λοίμωξη είναι πρόσφατη (το τελευταίο τρίμηνο) ή αν είναι παλαιότερη.

Η έγκυος που δεν έχει ανοσία, χρειάζεται οδηγίες για τακτικό ορολογικό επανέλεγχο ανά 4-6 εβδομάδες, ώστε να διαγνωστεί έγκαιρα πιθανή πρωτολοίμωξη από CMV.

Τον Οκτώβριο του 2016 δημοσιεύθηκε σε μεγάλη εφημερίδα των ΗΠΑ (New York Times) ένα άρθρο με θέμα τους κινδύνους για το έμβρυο από τη μόλυνση της μητέρας από τον ιό CMV κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ο ιός μπορεί να μολύνει το έμβρυο προκαλώντας έτσι σοβαρή, εκ γενετής λοίμωξη (συγγενής) του παιδιού. Αποτελεί την πιο συχνή λοίμωξη κατά την εγκυμοσύνη.

Στατιστικά 1 στα 150 μωρά έρχονται στον κόσμο με συγγενή λοίμωξη από το CMV. Όμως μόλις το 1 στα 5 μωρά με συγγενή λοίμωξη θα παρουσιάσουν μακροπρόθεσμα προβλήματα υγείας.

Επομένως μόλις 1 στα 750 μωρά ενδέχεται να παρουσιάσουν προβλήματα υγείας, λόγω λοίμωξης από CMV κατά την κύηση.

Η πιθανότητα να μεταδοθεί ο ιός από τη μητέρα στο μωρό κατά την κύηση εξαρτάται από το πότε ήρθε σε επαφή η μητέρα με τον ιό. Ποσοστό, που αγγίζει το 50%, των γυναικών έχουν έρθει σε επαφή με τον ιό πριν την εγκυμοσύνη. Τότε μιλάμε για δευτερογενή λοίμωξη. Με τον όρο αυτό αναφερόμαστε στο ενδεχόμενο «επανενεργοποίησης» του ιού, ο οποίος βρισκόταν μέχρι το σημείο αυτό σε αδράνεια.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η γυναίκα μπορεί να μεταδώσει τον ιό στο έμβρυο. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, έχουν προσβληθεί από τον ιό κάποια στιγμή της ζωής τους ποσοστό 55-85%. Σε περίπτωση που η αρχική λοίμωξη συμβεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο ιός έχει 30-40% πιθανότητες να περάσει τον πλακούντα.

Η προσβολή του εμβρύου γίνεται αιματογενώς δια μέσου του πλακούντα και αναφέρθηκε θετική συσχέτιση της σοβαρότητας της προσβολής και διάρκειας της ενδομήτριας προσβολής. Η μόλυνση του εμβρύου μπορεί να γίνει και κατά τη διόδό του από τον τράχηλο και τον κόλπο.

Στην διάρκεια της κύησης, η αρχική λοίμωξη της μητέρας μπορεί να συνεπάγεται την ενδομήτρια μετάδοση του ιού και η εμβρυϊκή προσβολή φαίνεται ότι εξαρτάται από το ιικό φορτίο μέσα στο αμνιακό υγρό.

Αν υπάρξει επανενεργοποίηση του ιού κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι αντίστοιχες πιθανότητες είναι 2-3% ενώ υπάρχουν ηπιότερες συνέπειες για το έμβρυο. Ο κίνδυνος μετάδοσης παραμένει σταθερός καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης (Lazzarotto et al, 2003 & Grangeot-Keros, 2003).

Η λοίμωξη από τον κυτταρομεγαλοϊό βρίσκεται στο 1% των νεογνών και είναι η συνηθέστερη συγγενής λοίμωξη και το ενδεχόμενο η λοίμωξη αυτή να προκαλέσει προβλήματα στο μωρό είναι ακόμα χαμηλότερη. Έτσι, αν το διάστημα, που μεσολαβεί μεταξύ της επαφής της γυναίκας με τον ιό και της έναρξης της κύησης είναι μεγαλύτερο των 6 μηνών, τότε είναι εξαιρετικά απίθανό αυτό να επηρεάσει αρνητικά την υγεία του μωρού.

Στο αίμα της γυναίκας, που έχει έρθει σε επαφή με τον ιό, ανιχνεύονται αντισώματα έναντι του ιού αυτού. Εξετάζοντας το είδος των αντισωμάτων αυτών, μπορούμε να διαπιστώσουμε κατά προσέγγιση, πόσο πρόσφατη είναι η λοίμωξη.

Η περιγεννητική μετάδοση μπορεί να επέλθει κατά τον τοκετό από μολυσμένες κολπικές εκκρίσεις ή μετά από αυτόν από μετάγγιση αίματος ή με το μητρικό γάλα, το οποίο μάλιστα αποτελεί την κύρια πηγή επίκτητης λοίμωξης κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής (Enright AM, Prober CG, 2004).

Το 90% από αυτά τα μωρά είναι χωρίς συμπτώματα. Η θνητότητα κυμαίνεται μεταξύ 2-30%, ενώ από τα παιδιά που θα επιζήσουν σοβαρές νευρολογικές εκδηλώσεις θα παρουσιάσει περίπου το 50-60%. Μικρότερο κίνδυνο για νευρολογικά συμπτώματα στο μέλλον εμφανίζουν τα ασυμπτωματικά μωρά.

Οι κλινικές εκδηλώσεις στα βρέφη μπορεί να περιλαμβάνουν ίκτερο, ηπατοσπληνομεγαλία, εγκεφαλικές αποτιτανώσεις, χοριαμφιβληστροειδοπάθεια, μικροκεφαλία, διανοητική καθυστέρηση και κώφωση (απώλεια ακοής). Η βλάβη της ακοής μπορεί να εμφανιστεί μετά το πρώτο ή το δεύτερο έτος της ηλικίας και μάλιστα με προοδευτική επιδείνωση. Η κώφωση μαζί με άλλες βλάβες (ελάττωση της οπτικής οξύτητας που δεν έγινε έγκαιρα αντιληπτή, ψυχοσωματική καθυστέρηση κλπ) μπορεί να συνεπάγονται αποτυχία του παιδιού στο σχολείο. Οι δερματικές εκδηλώσεις μπορεί να προκύπτουν από θρομβοπενία, με επακόλουθο πετέχειες, πορφύρα, και εκχυμώσεις.

Πορφυρικές βλάβες που μπορεί να είναι κηλίδες, βλατίδες, ή οζίδια μπορεί να υποδεικνύουν εξωμυελικές θέσεις αιμοποίησης (δερματική ερυθροποίηση).

Πολύ σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί γενικευμένο φυσαλιδώδες εξάνθημα.

Οι περισσότερες συμπτωματικές περιπτώσεις θα συμβούν μέσα στους 2 πρώτους μήνες της ζωής (Lazzarotto et al, 2003 & Leung AK, Sauve RS, et al, 2003).

Δεν πρέπει οι έγκυες γυναίκες που δεν έχουν μολυνθεί με κυτταρομεγαλοϊό να εργάζονται σε βρεφονηπιακούς σταθμούς που έχουν παιδιά κάτω των 3 ετών (διότι η πιθανότητα των ατόμων που έχουν μολυνθεί με CMV να τον απεκκρίνουν με τα ούρα και το σάλιο είναι μεγάλη στην παιδική ηλικία) (Naessens A, Casteels A, 2005).

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η ανίχνευση του CMV από τον τράχηλο ή τα ούρα γυναικών προ ή κατά την ημερομηνία του τοκετού επιβάλλει τοκετό με καισαρική τομή. Ωστόσο οι λοιμώξεις που γίνονται κατά τη γέννηση ή μετά είναι κατά κανόνα ασυμπτωματικές (Naessens A, Casteels A, 2005).

Τα παιδιά κυρίως τα δύο πρώτα χρόνια της ζωής τους έχουν υψηλό κίνδυνο μόλυνσης από τους βρεφονηπιακούς σταθμούς. Μια μητέρα μπορεί να κολλήσει τον ιό από το παιδί της όταν του αλλάζει πάνες, ή τρώει από το πιάτο του ή σκουπίζει το στόμα του. Στη συνέχεια τον μεταφέρει στο έμβρυο που κυοφορεί. Ο κίνδυνος αυτός μπορεί να μειωθεί σημαντικά αν οι μητέρες κόψουν την συνήθεια να χρησιμοποιούν τα ίδια κουτάλια και πιρούνια με τα παιδιά τους και να πλένουν πολύ καλά τα χέρια τους μετά το άλλαγμα της πάνας (Naessens A, Casteels A, 2005).

Στους ενήλικες

Σε μεγαλύτερα παιδιά και σε ενήλικες, η μόλυνση από τον κυτταρομεγαλοϊό δεν προκαλεί ιδιαίτερα προβλήματα αν ο ασθενής δεν ανήκει σε ευπαθή ομάδα λόγω κάποιας άλλης ασθένειας.

Η μόλυνση ανοσοκατασταλμένων ασθενών από τον κυτταρομεγαλοϊό μπορεί να συμβεί είτε λόγω ενεργοποίησης του ιού που υπήρχε ήδη στο σώμα τους είτε λόγω του ότι μολύνθηκαν για πρώτη φορά από τον ιό.

Το 50-80% ανοσοεπαρκών ενηλίκων και μέχρι το 100% με HIV λοίμωξη ομοφυλόφιλων ανδρών έχουν μολυνθεί με CMV. Η λοίμωξη σε ενήλικες μπορεί να αποκτηθεί από την έκθεση σε μολυσμένα παιδιά, με σεξουαλική μετάδοση και τη μετάγγιση του μολυσμένου με κυτταρομεγαλοϊό αίμα.

Η συμπτωματική πρωτολοίμωξη στους ενήλικες είναι ασυνήθιστη και είναι ταυτόσημη με τη λοιμώδη μονοπυρήνωση. Ένα κνιδωτικό ή ιλαροειδές εξάνθημα ή οζώδες ερύθημα μπορεί να εμφανιστεί σε πρωτογενή λοίμωξη CMV σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες. Η χορήγηση αμικιλίνης και αμοξυκιλίνης θα προκαλέσει συχνά ένα ιλαροειδές εξάνθημα σε οξεία CMV λοίμωξη.

Η λοίμωξη είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με AIDS, συνηθέστερα προκαλώντας αμφιβληστροειδοπάθεια (20% των ασθενών), κολίτιδα (15%), χολαγγειίτιδα, εγκεφαλίτιδα, πολυριζοπάθεια και επινεφρίτιδα.

Εμφανίζεται στην κλινική εικόνα της πολύ προχωρημένης HIV λοίμωξης και έχει γίνει πολύ λιγότερο συχνή στην εποχή της υψηλής δραστηρότητας αντιρετροϊκής θεραπείας. Σε ένα πολύ μικρό ποσοστό των ασθενών με AIDS και ταυτόχρονη λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό μπορεί να εμφανιστούν δερματικές βλάβες, οι οποίες περιέχουν τέτοιες κυτταροπαθολογικές αλλοιώσεις (Bale JF, 2002).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

3.1. Εισαγωγικά στοιχεία

Η χορήγηση εξωγενών ουσιών, όπως τα φάρμακα, επηρεάζει τη σύσταση και την ποσότητα των μικροβιακών πληθυσμών στον άνθρωπο. Η επίδραση κάθε κατηγορίας φαρμάκων στο μικροβίωμα είναι διαφορετική.

Τα αντιβιοτικά είναι φυσικά παράγωγα μικροοργανισμών και δρουν εναντίον άλλων μικροοργανισμών (αντιβιοτικά). Σήμερα, όμως, ο όρος αντιβιοτικό έχει αντικατασταθεί από τον περιεκτικό όρο αντιμικροβιακό φάρμακο, γιατί εκτός από τα φυσικά περιλαμβάνει και τα ημισυνθετικά (με χημική τροποποίηση των φυσικών) ή συνθετικά (χημειοθεραπευτικά) παράγωγα, που δρουν εναντίον των μικροβίων. Από συνήθεια όμως χρησιμοποιείται ο όρος αντιβιοτικά για όλες τις αντιμικροβιακές ουσίες.

Μικροβιοκτόνα. Λέγονται τα αντιβιοτικά που προκαλούν γρήγορα το θάνατο των μικροβίων. Διαχωρίζονται σε βακτηριοκτόνα ή μυκητοκτόνα, ανάλογα με τα είδη των μικροοργανισμών που δρουν. Στα βακτηριοκτόνα υπάγονται οι πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, αμινογλυκοσίδες, βανκομυκίνη, πολυμυξίνες κ.ά.

Λόγω της μεγάλης πληθώρας αντιβιοτικών φαρμάκων, μικροβιακών πληθυσμών και γονιδίων, καθώς και των ξεχωριστών μηχανισμών ανθεκτικότητας, η σχέση των μικροβίων με την απόκριση στα αντιβιοτικά περιγράφεται ξεχωριστά.

Τα αντιβιοτικά αποτελούν για πολλές δεκαετίες τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπευτικής για την αντιμετώπιση πληθώρας λοιμώξεων, διότι έχουν βακτηριοστατική ή βακτηριοκτόνο δράση. Όμως, η αλόγιστη χρήση προκαλεί την εκδήλωση ανθεκτικότητας, η οποία συνδέεται με την εξελικτική πορεία των μικροοργανισμών και την ικανότητα προσαρμογής τους στο περιβάλλον (van Hoek et al., 2011).

Η θεραπεία θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τον ασθενή, την παρουσία υποκείμενης νόσου ή ανοσοανεπάρκειας και το εάν η λοίμωξη είναι εντοπισμένη ή διάσπαρτη. Κλειδί στην εφαρμογή κατάλληλης θεραπείας είναι η λήψη κατάλληλου υλικού για μικροβιολογική διάγνωση και ο σωστός χειρισμός του υλικού μετά τη λήψη.

3.2. Η επίδραση των φαρμάκων στην κύηση

Η δομική ή λειτουργική δυσγενεσία των εμβρυϊκών οργάνων ορίζεται ως τερατογένεση. Οι μηχανισμοί τερατογένεσης από φάρμακα δεν είναι καλά κατανοητοί, οπότε είναι δύσκολο να προβλεφθεί, βάσει φαρμακολογικών παραμέτρων, αν ένα φάρμακο μπορεί να προκαλέσει συγγενείς διαμαρτίες (Shehata HA Nelson-Piercy C, 2000).

Ακόμα και γνωστά τερατογόνα σχετίζονται πάντα με ανατομικές ανωμαλίες. Η γενετική σύνθεση του εμβρύου, η ηλικία κύησης τη χρονική στιγμή της έκθεσης στο βλαπτικό παράγοντα και η συνολική έκθεση του εμβρύου, η ηλικία της μητέρας και η διατροφική της κατάσταση, το ιστορικό της αναφορικά με προϋπάρχουσες ασθένειες και η δόση του φαρμάκου φαίνεται να παίζουν κάποιο ρόλο.

Η κύηση διακρίνεται σε τρεις περιόδους αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης κατά την έκθεση σε τερατογόνα:

1. Η προεμφυτευτική περίοδος, τις δύο εβδομάδες μεταξύ της σύλληψης και της εμφύτευσης, που καλείται περίοδος του «όλου ή του ουδενός». Ένας βλαπτικός παράγοντας εάν επιδράσει σε μεγάλο αριθμό κυττάρων μάλλον θα προκαλέσει το θάνατο του εμβρύου, ενώ εάν βλάπτονται λίγα κύτταρα, μπορεί να γίνει επιδιόρθωση και να ακολουθήσει φυσιολογική ανάπτυξη, επειδή αδιαφοροποίητα κύτταρα αντικαθιστούν αυτά που υπέστησαν βλάβη (Clayton-Smith J, 1996).

Άρα, η τερατογένεση δεν είναι πιθανή στο στάδιο αυτό.

2. Η εμβρυονική περίοδος, από τη 2η ως τη 8η εβδομάδα μετά τη σύλληψη. Κατά τη διάρκεια της επιτελείται η οργανογένεση και είναι, για το λόγο αυτό, η πιο κρίσιμη αναφορικά με δομικές ανωμαλίες.

3. Η εμβρυϊκή περίοδος μετά την 9η εβδομάδα από τη σύλληψη. Στη διάρκεια της συμβαίνει η ωρίμανση και η λειτουργική ανάπτυξη των οργάνων του εμβρύου. Η τερατογένεση είναι απίθανη, αλλά τα φάρμακα μπορεί να μεταβάλλουν την ανάπτυξη και τη λειτουργία των φυσιολογικά σχηματισμένων εμβρυϊκών οργάνων και ιστών.

Οι λόγοι που οδηγούν τις έγκυες γυναίκες στη λήψη αντιβίωσης είναι είτε για να αντιμετωπίσουν επιπλοκές της κύησης καθεαυτής ή λόγω μίας άλλης κοινής λοίμωξης που μπορεί να συμβεί και στο γενικό πληθυσμό, είτε λόγω του γεγονότος ότι η κύηση οδηγεί σε ευπάθεια σε λοιμώξεις που για το λοιπό πληθυσμό δεν προκαλούν ιδιαίτερη ανησυχία. Η τελευταία περίπτωση σχετίζεται με τις μεταβολές του συστήματος ανοσίας της γυναίκας κατά τη διάρκεια της κύησης.

Για τις ανάγκες της θεραπευτικής καθοδήγησης, αναπτύχθηκε από το FDA ένα σύστημα ταξινόμησης της ασφάλειας των φαρμάκων, το οποίο περιλαμβάνει 5 κατηγορίες κινδύνου σχετικά με τη χρήση φαρμάκων στην κύηση.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
A	Ελεγχόμενες μελέτες σε ανθρώπους δεν έδειξαν εμβρυϊκό κίνδυνο. Αυτά τα φάρμακα είναι τα ασφαλέστερα.
B	Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν κάποιον κίνδυνο για το έμβρυο, αλλά δεν έγιναν ελεγχόμενες μελέτες σε ανθρώπους, ή οι μελέτες σε ζώα έδειξαν έναν κίνδυνο για το έμβρυο αλλά οι καλά ελεγχόμενες μελέτες σε ανθρώπους δεν έδειξαν τέτοιο κίνδυνο.
C	Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες σε ανθρώπους ή σε ζώα, ή ανεπιθύμητες επιδράσεις στα έμβρυα φάνηκαν σε μελέτες σε ζώα αλλά δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από ανθρώπους. Χρήση μόνο αν δεν υπάρχουν ασφαλέστερα εναλλακτικά φάρμακα ή αν το όφελος υπερσκελίζει τον κίνδυνο.
D	Υπάρχουν ενδείξεις ότι υπάρχει κίνδυνος για το ανθρώπινο έμβρυο, αλλά τα οφέλη ίσως υπερσκελίζουν τον κίνδυνο σε κάποιες περιστάσεις (π.χ. καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή, σοβαρές διαταραχές για τις οποίες ασφαλέστερα φάρμακα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ή είναι αναποτελεσματικά).
X	Αποδεδειγμένοι εμβρυϊκοί κίνδυνοι που υπερσκελίζουν οποιοδήποτε πιθανό όφελος.

Πίνακας 2. Οι κατηγορίες του FDA για την ασφάλεια των φαρμάκων κατά την κύηση.

3.3. Φαρμακευτικές ουσίες και κύηση

3.3.1 Αμοξικιλίνη

Πενικιλίνες-β λακτάμες: Κατηγορία Β. Θεωρούνται τα ασφαλέστερα αντιβιοτικά κατά την κύηση (Miller EL, 2002 & Czeizel AE, 2001 & Bercovitch M, et al, 2004) και μπορούν να χορηγηθούν και στα τρία τρίμηνα της κύησης, όπως και οι συνδυασμοί τους με τους αναστολείς των β-λακταμασών. Χρειάζεται, όμως, να αυξάνεται η δόση επειδή το φάρμακο αποδομείται γρηγορότερα κατά την κύηση, ώστε να αποφεύγεται η υποθεραπεία (Heikkila A, Erkkola R, 1994).

Η αμοξικιλίνη είναι ένα ημί-συνθετικό αντιβιοτικό πενικιλίνης με ένα ευρύ φάσμα αντιβακτηριδιακής δράσης. Η αμοξικιλίνη θεωρείται 4-υδροξυ, αναλογικό της αμπικιλίνης. Χρησιμοποιείται για την θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων που προκαλούνται από ευαίσθητους μικροοργανισμούς.

Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα. Περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αμοξικιλίνης στην εγκυμοσύνη δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών. Η αμοξικιλίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όταν τα πιθανά οφέλη αντισταθμίζουν τους πιθανούς κινδύνους που σχετίζονται με τη θεραπεία.

3.3.2 Κεφαλοσπορίνες

Κεφαλοσπορίνες: Κατηγορία Β. Θεωρούνται ασφαλή φάρμακα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής τους ελαττώνεται λόγω της αυξημένης νεφρικής κάθαρσης στην εγκυμοσύνη. Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε έμβρυα κατά τη χορήγηση τους στη διάρκεια της κύησης.

Οι κεφαλοσπορίνες είναι τάξη αντιβιοτικών «ευρέος-φάσματος». Όπως και οι πενικιλίνες ανήκουν στην ομάδα των αντιβιοτικών β-λακτάμης. Δρουν βακτηριοκτόνα σε πολλαπλασιαζόμενα ή αυξανόμενα κύτταρα, καθώς παρενοχλούν την σύνθεση της κυτταρικής μεμβράνης.

3.3.3 Φλουκοναζόλη

Φλουκοναζόλη: Κατηγορία C. Υπάρχουν αναφορές για συγγενείς ανωμαλίες συσχετιζόμενες με τη χρήση της φλουκοναζόλης κατά την κύηση (Gary Cunningham, Kenneth L, 2005). Αυτό δεν φαίνεται να συμβαίνει με την εφάπαξ χαμηλή δόση των 150 mg που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιάσεων του κόλπου.

Τα εκτεθειμένα νεογνά είχαν ανωμαλίες του κρανίου, λυκόστομα ή ανωμαλίες των άνω άκρων. Ωστόσο, μεγάλες μελέτες έδειξαν ότι δεν είναι τερατογόνος (Bar-Oz Benjamin, Moretti Myla E, et al 2000 & Sorenson HT, Nielsen GL, et al 1999).

3.3.4 Σιπροφλοξασίνη

Η σιπροφλοξασίνη είναι ένα βακτηριοκτόνο αντιβιοτικό το οποίο ανήκει στην ομάδα των φθοριοκινολονών. Το 1962 ξεκίνησε να εφαρμόζεται στο κλινικό τομέα (Colomer-Lluch et al., 2014).

Ως αντιβακτηριδιακή φαρμακευτική ουσία, η CIP ασκεί την δράση της αναστέλλοντας την σύνθεση του DNA των βακτηρίων. Ουσιαστικά, ανακόπτει τις λειτουργίες των ενζύμων τοποϊσομεράση II και τοποϊσομεράση IV, τα οποία ελέγχουν την υπερελίκωση του DNA. ΗCIP, γενικά, αποτελεί την δραστικότερη από τις διαθέσιμες φθοριοκινολόνες κυρίως εναντίον των gram-αρνητικών βακτηρίων (Rodríguez - Martínez et al., 2011).

Η CIP χρησιμοποιείται ως αντιβιοτικό στον ιατρικό τομέα, με σκοπό την καταπολέμηση των βακτηριακών λοιμώξεων. Ειδικότερα, η CIP είναι δραστική έναντι των εντεροβακτηριοειδών (ιδιαίτερα των εντεροπαθογόνων όπως *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp.) και παρουσιάζει ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα έναντι της *Pseudomonas aeruginosa*, γεγονός που την καθιστά αξιόλογο υποψήφιο για χρήση σε ουδετεροπενικούς ασθενείς. Έχει αποδειχθεί ευεργετική στη θεραπεία πολλών λοιμώξεων, όπως οι λοιμώξεις του ουροποιητικού, η οστεομυελίτιδα από εντεροβακτηριοειδή, άλλες λοιμώξεις από εντεροβακτηριοειδή, γονοκοκκικές λοιμώξεις και χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα.

Η CIP θεωρείται το κύριο φάρμακο της θεραπείας με κινολόνες, ιδιαίτερα για την καταπολέμηση των gram – αρνητικών λοιμώξεων (Rodríguez - Martínez et al., 2011).

Δεν ενδείκνυται κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης.

Γενικά, η πολιτική της αποφυγής λήψης φαρμάκων κατά την κύηση είναι η ασφαλέστερη για τη μητέρα και το έμβryo. Η υποθεραπεία των λοιμώξεων, όμως, μπορεί τελικά να αποδειχθεί περισσότερο επιζήμια. Εφόσον είναι πλέον τεκμηριωμένο ότι το έμβryo επηρεάζεται από τα φάρμακα που χορηγούνται στην έγκυο, χρειάζεται καλή γνώση και συναίσθηση της ευθύνης απέναντι και στους δύο οργανισμούς που χρειάζονται την καταλληλότερη και συγχρόνως την ασφαλέστερη θεραπεία έναντι των λοιμώξεων.

3.4 Ουρολοιμώξεις κατά την εγκυμοσύνη

Η κλινική σημασία των ουρολοιμώξεων κατά την εγκυμοσύνη είναι διαφορετική λόγω των ανατομικών και φυσιολογικών μεταβολών που την συνοδεύουν. Η κύρια μεταβολή που παρατηρείται είναι η διάταση των ουρητήρων κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης λόγω μηχανικής πίεσης από τη διογκωμένη μήτρα αλλά και λόγω του μειωμένου περισταλτισμού των ουρητήρων ως αποτέλεσμα της μυοχαλαρωτικής δράσης της αυξημένης προγεστερόνης. Η ασυμπτωματική βακτηριουρία είναι ιδιαίτερα συχνή στις γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη και το 20%-40% θα εμφανίσει οξεία πυελονεφρίτιδα. Όλες οι έγκυες γυναίκες πρέπει να ελέγχονται για βακτηριουρία κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Για την αντιμετώπιση των ουρολοιμώξεων στην εγκυμοσύνη δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν όλα τα αντιμικροβιακά φάρμακα καθώς υπάρχει κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών στο έμβρυο. Οι έγκυες με πυελονεφρίτιδα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιβιοτικά βάσει του αντιβιογράμματος που λαμβάνεται από την ουροκαλλιέργεια. Εν αναμονή της λήψης του αντιβιογράμματος συστήνεται η άμεση έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής. Η αρχική αντιμικροβιακή θεραπεία στις έγκυες με οξεία πυελονεφρίτιδα πρέπει να είναι εμπειρική. Μόνο οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια καθ' όλη την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η χορήγηση μιας αμινοπενικιλίνης ή μιας κεφαλοσπορίνης 2^{ης} γενιάς είναι επιτρεπτή αλλά η ανθεκτικότητα στην κοινότητα συνεχώς αυξάνει. Σε κάθε περίπτωση το σχήμα πρέπει να είναι σύντομο και απαιτείται επανάληψη της καλλιέργειας ούρων για την πιστοποίηση της απουσίας μικροβίων. Σε αντίθετη περίπτωση η αγωγή πρέπει να συνεχιστεί με βάση το αντιβιογράμμα. Η αντιμετώπιση της οξείας πυελονεφρίτιδας συνήθως απαιτεί νοσηλεία και ενδοφλέβια αντιμικροβιακή αγωγή για 14 μέρες. Τα φάρμακα εκλογής είναι οι πενικιλίνες με αναστολέα της β-λακταμάσης, οι κεφαλοσπορίνες 3^{ης} ή 4^{ης} γενιάς και οι καρβαπενέμες. Αν δεν υπάρξει βελτίωση, πρέπει να ακολουθήσει υπερηχογράφημα για τη διαπίστωση πιθανών επιπλοκών (απόφραξη, περινεφρικό απόστημα). (SchnarrJ, SmaillF, 2008). Η θεραπεία πρώτης γραμμής συχνά περιλαμβάνει μια πρώτης γενιάς κεφαλοσπορίνη. Συνήθως χρησιμοποιείται η Cefazolin σε δόση 1 – 2 g ενδοφλέβια κάθε 6 – 8 ώρες. Εκτιμάται ότι η Cefazolin έχει την ίδια δράση κατά των παθογόνων μικροβίων με τις ευρέως φάσματος κεφαλοσπορίνες και τις πενικιλίνες, και επιπλέον, έχει το πλεονέκτημα ότι είναι λιγότερο ακριβή. Παρόλο που υπάρχουν αναφορές της in vitro ελαττωμένης ευαισθησίας του κολοβακτηρίου στις κεφαλοσπορίνες πρώτης γενιάς, ωστόσο κλινικά η επίδραση φαίνεται να μην αλλάζει (Wing DA, 2001). Στη μονοθεραπεία με Ampicillin έχει παρατηρηθεί ελαττωμένη ευαισθησία στους παθογόνους μικροοργανισμούς και κυρίως στο κολοβακτηρίδιο και κατά συνέπεια η χορήγηση του αντιβιοτικού πρέπει να γίνεται σε συνδυασμό με Gentamicin (Dunlow S, Duff P, 1990). Ορισμένοι εκτιμούν ότι οι αμινογλυκοσίδες μπορούν να αντικατασταθούν από τις ευρέως φάσματος πενικιλίνες, όπως είναι η Mezlocillin ή η Piperacillin και τις δεύτερης ή τρίτης γενιάς κεφαλοσπορίνες (Wing DA, 1998). Μετά από την εφαρμογή της αντιμικροβιακής θεραπείας στο 75% των περιπτώσεων τα συμπτώματα υποχωρούν μέσα σε 48 ώρες και στο 95% των ασθενών μέσα σε 72 ώρες (Wing DA, 1998 & Wing DA, 2001). Η μη κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία μετά από 72 ώρες δείχνει ελαττωμένη ευαισθησία του παθογόνου μικροβίου στο χορηγούμενο αντιβιοτικό ή την ύπαρξη ανωμαλιών στο ουροποιητικό σύστημα ή την παρουσία λιθίασης του ουροποιητικού συστήματος. Η χρήση των αντιεμετικών φαρμάκων είναι συχνή στη συμπτωματική θεραπεία της πυελονεφρίτιδας. Από τα αντιεμετικά, η διμενυδρινάτη (Vomex A) θεωρείται το πιο ασφαλές

στην εγκυμοσύνη αντιεμετικό φάρμακο με καλά αποτελέσματα. Οι φαινοθειαζίδες (προμεθαζίνη, προχλωροπεραζίνη, τριμεθοβενζαμίδη), αν και παλιότερα είχαν ενοχοποιηθεί για πιθανή σχέση τους με την πρόκληση συγγενούς εξαρθήματος του ισχίου σήμερα έχουν επανέλθει στη θεραπευτική φαρέτρα των εγκύων γυναικών. Η μετοκλοπραμίδη (Primperan) με αντιντοπαμινεργική δράση, αν και διέρχεται από τον πλακούντα θεωρείται ασφαλής και χρησιμοποιείται ευρέως με καλά αποτελέσματα. (Sheehan P, 2007 & Θανασάς ΙΚ, 2009). Το επίπεδο του κινδύνου εξαρτάται από το στάδιο της εγκυμοσύνης και από τη διάρκεια της αναλγητικής θεραπείας. (Schaefer C, 2009).

3.5 Αντιμετώπιση

3.5.1 Mycoplasma και Ureaplasma

Η επιτυχής θεραπεία βασίζεται στη σωστή θεώρηση των στελεχών Mycoplasma και Ureaplasma ως πιθανών αιτιολογικών παραγόντων, εκτελώντας κατάλληλες διαγνωστικές δοκιμασίες για την ανίχνευσή τους και χορηγώντας την κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή.

Η θεραπεία των λοιμώξεων που προκαλούνται από τα μυκοπλάσματα γίνεται με αντιμικροβιακούς παράγοντες, οι οποίοι αναστέλλουν τη σύνδεση των πρωτεϊνών, δεδομένου ότι οι μικροοργανισμοί αυτοί στερούνται κυτταρικού τοιχώματος και είναι ανθεκτικοί στα β-λακταμικά αντιβιοτικά.

Για καταστάσεις όπως η οξεία σαλπινγίτιδα, η ενδομητρίωση, η πυελονεφρίτιδα, η ουρηθρίτιδα, η σηπτική αρθρίτιδα, η νεογνική πνευμονία και άλλες καταστάσεις που συνοδεύονται ή οφείλονται σε γεννητικά στελέχη Mycoplasma εφαρμόζονται γενικές θεραπευτικές κατευθυντήριες οδηγίες σύμφωνα με την τυπική πρακτική ιατρικής φροντίδας.

Εκτός από τη χορήγηση κατάλληλων αντιμικροβιακών παραγόντων για την κάλυψη των στελεχών Mycoplasma και Ureaplasma, δεν υπάρχουν κάποια άλλα μέσα για την αντιμετώπιση αυτών των καταστάσεων που να έχουν αποδειχθεί ευεργετικά (Das GuptaR, SullivanR, FrenchG, O'Brien, 2009).

Η ερυθρομυκίνη ή οι τετρακυκλίνες είναι τα φάρμακα εκλογής για τα στελέχη Ureaplasma.

Παρότι έχει περιγραφεί ανάπτυξη αντοχής στελεχών Ureaplasma στην τετρακυκλίνη, υψηλού επιπέδου αντίσταση στην ερυθρομυκίνη δεν υπάρχει.

Μια τετρακυκλίνη από του στόματος χορηγούμενη για τουλάχιστον 7 ημέρες είχε χαρακτηριστεί ιστορικά η θεραπεία εκλογής ουρογεννητικών λοιμώξεων από *M. hominis*, αλλά τώρα έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη αντοχής σε 20- 40% των περιστατικών και σε 10-15% των στελεχών Ureaplasma, γεγονός που δηλώνει ότι η ευαισθησία αυτών των οργανισμών δεν μπορεί πλέον να προβλεφθεί. Ο βαθμός αντίστασης μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, τον πληθυσμό των ασθενών και την προηγούμενη έκθεση σε αντιμικροβιακούς παράγοντες.

Εάν χρησιμοποιηθούν οι τετρακυκλίνες ως φάρμακο πρώτης επιλογής, σε περίπτωση θεραπευτικής αποτυχίας χρησιμοποιούνται εναλλακτικά φάρμακα.

Η κλινδαμυκίνη είναι μια εναλλακτική θεραπεία για ανθεκτικά στην τετρακυκλίνη στελέχη *M. hominis*, αλλά είναι πολύ λιγότερο δραστική έναντι των στελεχών Ureaplasma.

Η κλαριθρομυκίνη, παρότι είναι δραστική *in vitro* έναντι των στελεχών Ureaplasma σε συγκεντρώσεις συγκρίσιμες ή χαμηλότερες αυτών της ερυθρομυκίνης, δεν έχει εγκριθεί στις ΗΠΑ για χρήση στη θεραπεία των ουρογεννητικών λοιμώξεων.

Το *M. hominis* είναι ανθεκτικό στην ερυθρομυκίνη, την αζιθρομυκίνη και την κλαριθρομυκίνη. Παρά την *in vitro* ευαισθησία των στελεχών Ureaplasma στην τετρακυκλίνη, η θεραπεία των κολπικών μικροοργανισμών με αυτές τις ουσίες δεν είναι πάντα επιτυχής.

Οι φθοριοκινολόνες είναι χρήσιμη εναλλακτική λύση για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων που οφείλονται σε στελέχη *M. hominis* ή Ureaplasma εντός του ουρογεννητικού συστήματος και σε κάποιες εξωγεννητικές εντοπίσεις.

Η δραστηριότητα των κινολονών δεν επηρεάζεται από την αντοχή στις τετρακυκλίνες, καθιστώντας αυτά τα φάρμακα ελκυστική εναλλακτική λύση σε λοιμώξεις από ανθεκτικά στην τετρακυκλίνη στελέχη *M. hominis* ή Ureaplasma.

Βάσει των ελάχιστων ανασταλτικών συγκεντρώσεων, το *M. hominis* είναι πιο ευαίσθητο *in vitro* στις κινολόνες από ό,τι το Ureaplasma.

Περιορισμένες μελέτες περιλαμβάνουν μικροβιολογικά δεδομένα ειδικά για τα γεννητικά στελέχη *Mycoplasma* και δεν υπάρχει συστηματική συγκριτική εκτίμηση θεραπευτικών σχημάτων για εξωγεννητικές λοιμώξεις σε ενηλίκους ή για νεογνικές λοιμώξεις (WaitesKB, SimsPJ, CrouseDT, et al, 1998).

Για λοιμώξεις όπως η ουρηθρίτιδα οι οποίες μπορούν να μεταδοθούν με τη σεξουαλική επαφή, οι σεξουαλικοί σύντροφοι του μολυσμένου ατόμου θα πρέπει να λάβουν θεραπεία. Η 7ήμερη αγωγή με οφλοξασίνη από του στόματος φαίνεται ικανή να θεραπεύσει την ουρηθρίτιδα. Ακόμη και με επιθετική θεραπεία, οι υποτροπές είναι πιθανές. Για την αξιολόγηση της *in vivo* ανταπόκρισης στη θεραπεία μπορεί να είναι απαραίτητη η εκτέλεση επαναλαμβανόμενων καλλιιεργειών από τις προσβεβλημένες θέσεις.

Η παρακολούθηση του ασθενούς, η επανάληψη της οσφυϊκής παρακέντησης και ο επανέλεγχος για φλεγμονή και μικροοργανισμούς μπορεί να είναι σωστά πριν την έναρξη της θεραπείας, γιατί κάποιες περιπτώσεις μπορούν να υφεθούν αυτόματα χωρίς καμία παρέμβαση (AnnInternMed, 2008).

Θεραπεία μυκοπλάσματος στις εγκύους. Αντενδείκνυται η θεραπεία με τετρακυκλίνη και με τα παράγωγά της λόγω των παρενεργειών που προκαλούν στη μητέρα και στο έμβρυο. Στην κύηση χορηγείται η ερυθρομυκίνη και η κλινδαμυκίνη. (Σαλαμαλέκης, 2008).

3.5.2. Τοξόπλασμα

Θεραπεία χορηγείται εφόσον εμφανιστούν οξεία συμπτώματα ή υπάρξει προσβολή των σπλάγχων. Φάρμακα εκλογής είναι η σουλφαδιαζίνη ή τρισουλφαπυριμιδίνες. Η θεραπεία της οξείας πρωτοπαθούς τοξοπλάσμωσης της εγκυμοσύνης ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο προσβολής του νεογνού. Η σπιραμυκίνη, όταν χορηγηθεί έγκαιρα στην έγκυο μητέρα, φαίνεται ότι προλαμβάνει τη μετάδοση της νόσου στο έμβρυο στο 60% των περιπτώσεων, δεν τροποποιεί όμως τη λοίμωξη στο έμβρυο, όταν αυτό έχει ήδη μολυνθεί (Pignanelli S., 2011).

Ειδική θεραπεία: σε επιβεβαιωμένη λοίμωξη της εγκύου μετά τις 6 πρώτες εβδομάδες χορηγείται σπιραμυκίνη που μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης της λοίμωξης στο έμβρυο μέχρι και το τέλος της κύησης. Μετά την 20^η εβδομάδα γίνεται έλεγχος του αμνιακού υγρού με PCR και ταυτόχρονη υπερηχογραφική παρακολούθηση του εμβρύου. Σε περίπτωση επιβεβαιωμένης λοίμωξης του εμβρύου χορηγείται σουλφαδιαζίνη και πυριμεθαμίνη στη μητέρα από την 30^η εβδομάδα κύησης μέχρι τον τοκετό.

(Royal College of Pediatrics and Child Health, 2011).

3.5.3 Στρεπτόκοκκος

Στις γυναίκες στις οποίες ανιχνεύεται ο GBS (φορείς), συστήνεται αντιβιοτική προφύλαξη κατά τον τοκετό.

Σε θετική καλλιέργεια του τραχηλοκολπικού εκκρίματος για GBS στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η προληπτική χορήγηση αντιβιοτικών όπως πενικιλίνης και αμπικιλλίνης στην έγκυο θεωρήθηκε παλαιότερα μη αποτελεσματική στην κάθετη μετάδοση.

Στη διάρκεια του τοκετού, η χρήση πενικιλίνης ή αμπικιλλίνης σε ομάδες υψηλού κινδύνου (πρόωρος τοκετός ή πρόωρη ρήξη υμένων <37 εβδομάδες, ρήξη υμένων για πάνω από 18 ώρες, πυρετός στη διάρκεια του τοκετού, προηγούμενο νεογνό που προσβλήθηκε από GBS, βακτηριουρία με GBS στη διάρκεια της κύησης) ελάττωσε τη θνησιμότητα της πρώιμης προσβολής κατά 95%.

Σήμερα στις γυναίκες στις οποίες ανιχνεύτηκε ο GBS στις 35-37 εβδομάδες της κύησης (μετά από έλεγχο όλων των γυναικών με ορθοκολπικές καλλιέργειες), συστήνεται αντιβιοτική προφύλαξη κατά τον τοκετό. Αυτή γίνεται με πενικιλίνη ή αμπικιλλίνη που χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόσεις μέχρι τον τοκετό. Στα βακτήρια *Streptococcus* του κόλπου των εγκύων έχει εντοπιστεί το γονίδιο *linB* που συνδέεται με ανθεκτικότητα έναντι του αντιβιοτικού κλινδαμυκίνη (Bolukaotoetal., 2015).

Ασθενείς με αλλεργία στην πενικιλίνη και μεγάλη πιθανότητα αναφυλακτικής αντίδρασης πρέπει να πάρουν κλινδαμυκίνη ή ερυθρομυκίνη (Cunningham, et al 2010). Δυστυχώς, υπάρχουν περιπτώσεις αντίστασης του GBS στην ερυθρομυκίνη και έτσι οι εναλλακτικές θεραπείες σε άτομα αλλεργικά στην πενικιλίνη μπορεί να είναι ανεπαρκείς (Croak, et al, 2003). Τα αντιβιοτικά δεν έχει αξία να χορηγηθούν πριν τον τοκετό γιατί το μικρόβιο δεν εκριζώνεται και μπορεί λίγο πριν τον τοκετό να έχουμε ξανά μεγάλη ανάπτυξη του στρεπτόκοκκου και λοίμωξη του νεογνού.

Εάν η καισαρική τομή γίνει πριν σπάσουν τα νερά τότε δεν χρειάζεται προφυλακτική χορήγηση αντιβίωσης. Εάν όμως έχει ανιχνευθεί ο στρεπτόκοκκος και γίνει έναρξη του τοκετού και σπάσουν τα νερά (ρήξη θυλακίου) πριν το χειρουργείο τότε πρέπει να χορηγήσουμε αντιβίωση μέχρι την ώρα της καισαρικής. Η αντιβιοτική θεραπεία συνήθως σταματά μετά από 72 ώρες σε ύπαρξη αρνητικών καλλιεργειών εκτός και αν η κλινική πορεία συνηγορεί ισχυρά για νεογνική σηψαιμία.

3.5.4 Candida

Οι λοιμώξεις από μύκητες του γένους *Candida* ευνοούνται από την έκπτωση των μηχανισμών άμυνας, όπως συμβαίνει σε αρκετές μορφές επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV λοίμωξη, χημειοθεραπεία του καρκίνου και τις μεταμοσχεύσεις).

Ο *Candida* δεν είναι συνήθως απειλητικός για τη ζωή, αλλά αν αφεθεί χωρίς θεραπεία, μπορεί να εξαπλωθεί και τελικά να φτάσει στην κυκλοφορία του αίματος. Μόλις ο μύκητας κυκλοφορήσει σε όλο το σώμα, μπορεί να επηρεάσει ζωτικά όργανα όπως τον εγκέφαλο και την καρδιά και να προκαλέσει πιο σοβαρές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου. Είναι σημαντικό να αντιμετωπιστεί νωρίς η καντιντίαση για να αποφευχθεί η εξάπλωση και η πρόκληση επιπλοκών. Τα αντιμυκητιακά φάρμακα είναι η πιο κοινή μορφή θεραπείας. Εκτός από την ανασταλτική ή μυκητοκτόνα δράση τους, αλληλεπιδρούν *in vivo* με τα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος, που συμμετέχουν στην άμυνα του ξενιστή έναντι των μυκήτων.

Τα από του στόματος χορηγούμενα αντιμυκητιακά φάρμακα πρέπει να αποφεύγονται στη διάρκεια της κύησης (Σαλαμαλέκης, 2008, Σαλαμαλέκης, 1995).

Οι υποτροπές της νόσου είναι πολύ συχνές και η αντιμετώπιση τους δεν είναι πάντα ικανοποιητική (Gray, et. al, 2007).

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το όργανο που έχει προσβληθεί.

Οι αζόλες φαίνεται να έχουν τη μικρότερη ανοσοτροποποιητική δράση. Ωστόσο, έχει φανεί από μελέτες, ότι συνεργάζονται με τα εκτελεστικά κύτταρα του ανοσιακού συστήματος (Ben-Ami R, Lewis RE, et. al, 2008). Συγκεκριμένα η φλουконаζόλη και βορικοναζόλη έχουν συνεργική δράση με τα φαγοκύτταρα έναντι της *C. Albicans*. Αν και οι αζόλες είναι κυτταροστατικά φάρμακα, *in vitro* ενισχύουν τη μυκητοκτόνο δράση των μονοκυττάρων, μακροφάγων και ουδετεροφίλων έναντι της *C. albicans* (Vora S, Purimetla N, et al, 1998).

Η αντιμετώπιση της φλεγμονής αυτής γίνεται με την τοπική εφαρμογή κολπικών υποθέτων και αλοιφών νυστατίνης (Nystatin-Mycostatin), κλοτριμαζόλης (Clotrimazol-Canesten), μικοναζόλης (Miconazole-Dactarin) και εконаζόλης (Econazole-Pevaryl) επί 7-14 ημέρες ανάλογα με την βαρύτητα της περίπτωσης.

3.5.5 Escherichia coli

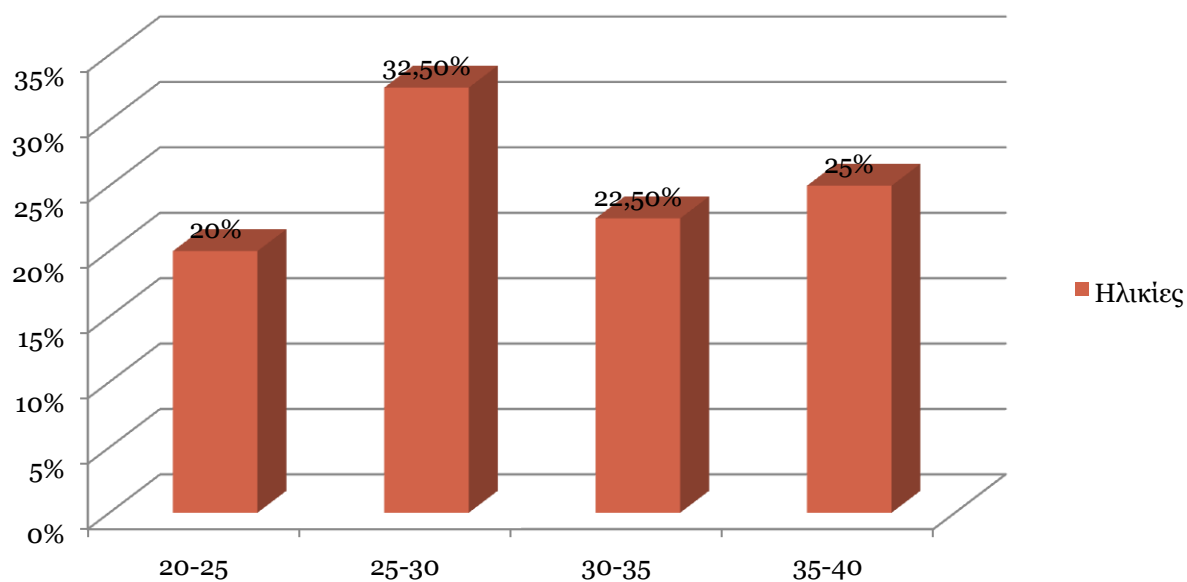
Τα μικρόβια διαθέτουν γονίδια που κωδικοποιούν N-ακετυλοτρανσφεράσες, οι οποίες ακετυλιώνουν τα φάρμακα και επιδρούν στην βιοδιαθεσιμότητά τους. Οι N-ακετυλοτρανσφεράσες έχουν εντοπιστεί κυρίως σε βακτήρια του φύλου Proteobacteria όπως τα είδη *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Klebsiella oxytoca* και τα *Bacteroides* από τα Bacteroidetes (Delomenieetal., 2001). Επομένως, οι μικροβιακοί πληθυσμοί ρυθμίζουν την απόκριση στα φάρμακα με ποικίλους τρόπους.

Επειδή τα αντιβιοτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται ευρέως και βρίσκονται σε συνεχή αλληλεπίδραση με τα μικρόβια, αυτά έχουν αναπτύξει ειδικούς μηχανισμούς ανθεκτικότητας. Η ανάπτυξη της επιστήμης και της τεχνολογίας συνέβαλε στην ανακάλυψη των γονιδίων που συμβάλλουν στην ανθεκτικότητα των μικροβίων στα αντιβιοτικά, ταυτόχρονα με τη συνολική μελέτη του μικροβιώματος, το οποίο θεωρήθηκε ως μία «δεξαμενή γονιδίων». Τα βακτήρια *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* και *Enterococcus faecium* αποτελούν τα συνηθέστερα ενδονοσοκομειακά παθογόνα που εμφανίζουν ανθεκτικότητα έναντι των φαρμάκων (Vincent, 2003).

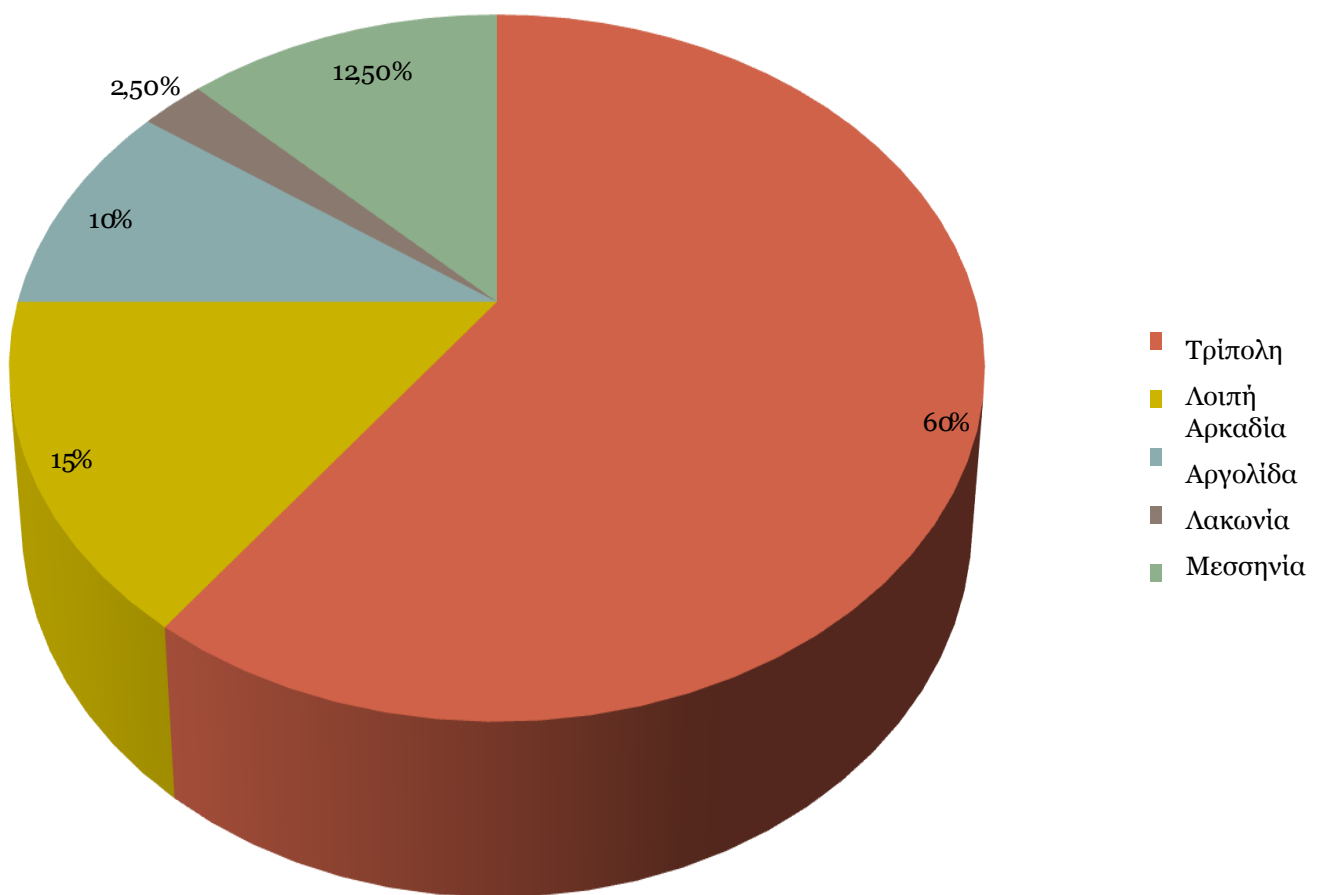
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Στην παρούσα εργασία ερωτήθηκαν 200 γυναίκες οι οποίες και υπεβλήθησαν κατόπιν σε καλλιέργεια κολπικού επιχρίσματος κατά το 1^ο, 2^ο και 3^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους. Ακολουθούν τα αποτελέσματα της έρευνας.

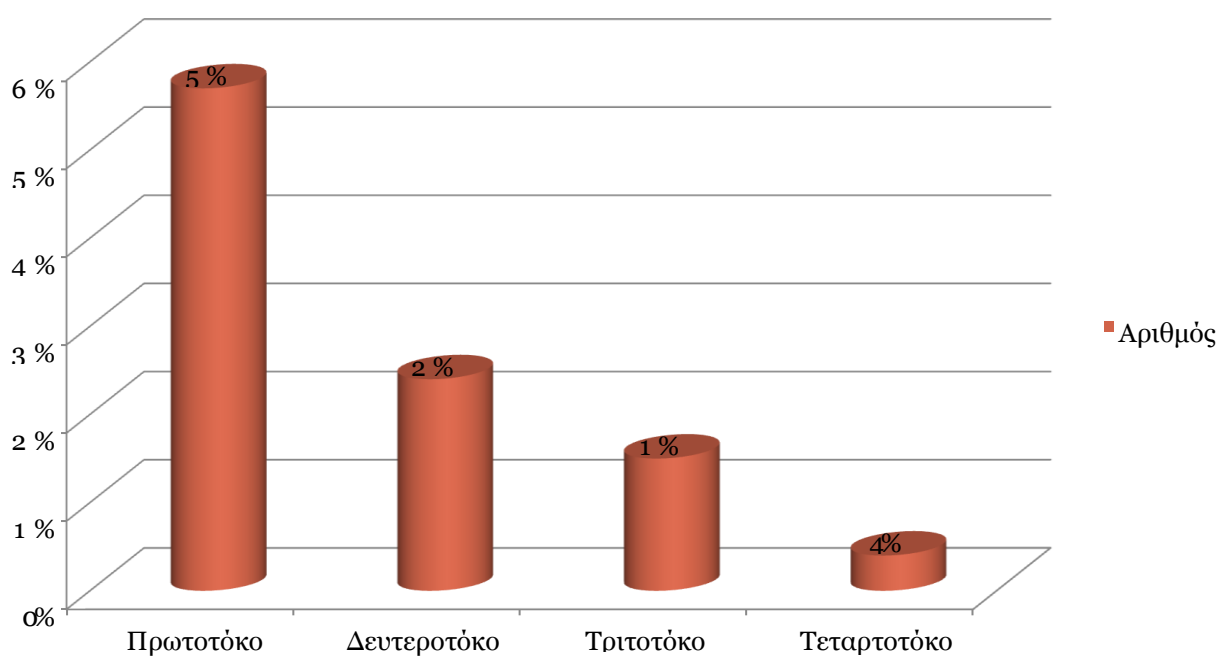
Ηλικίες ερωτηθεισών γυναικών



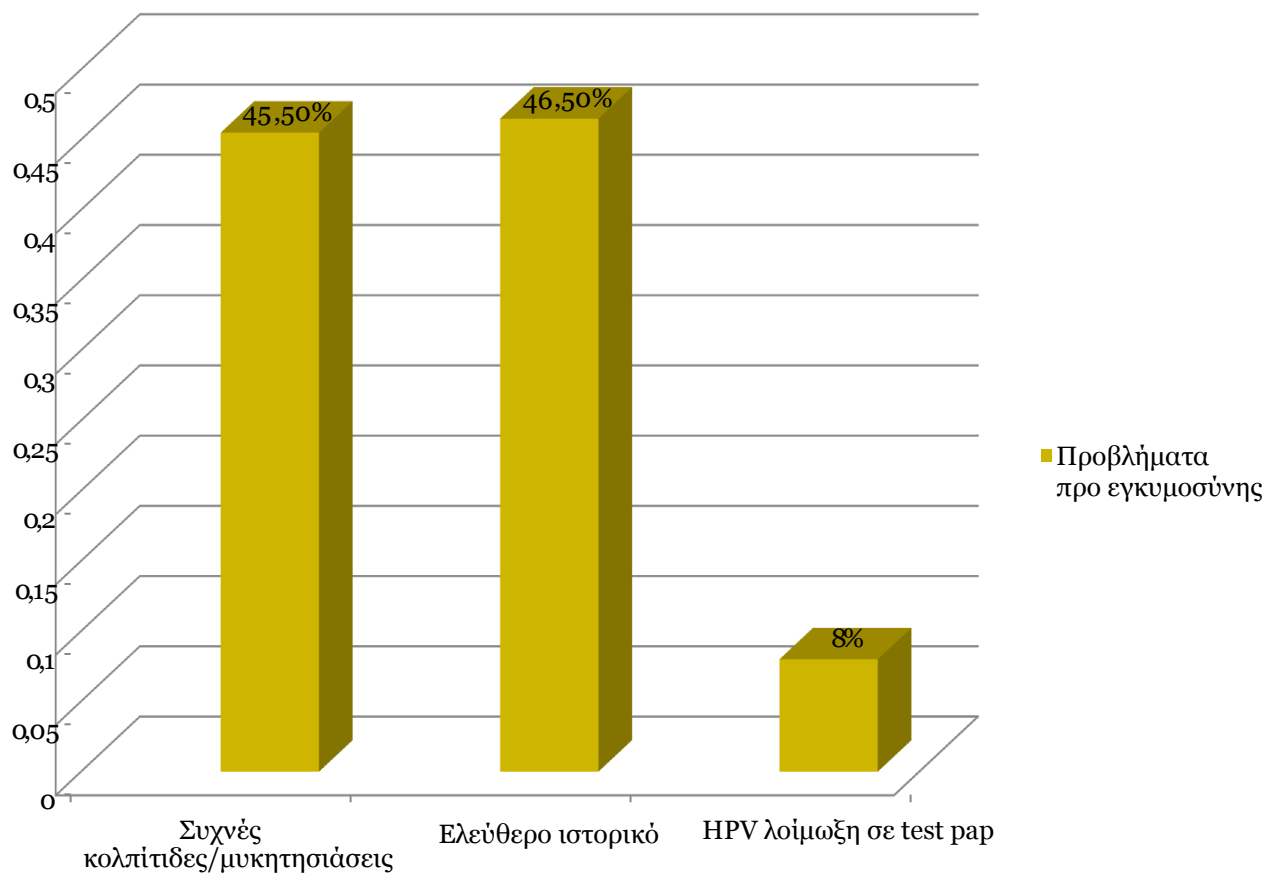
Περιοχές από τις οποίες προέρχονται οι ερωτηθείσες



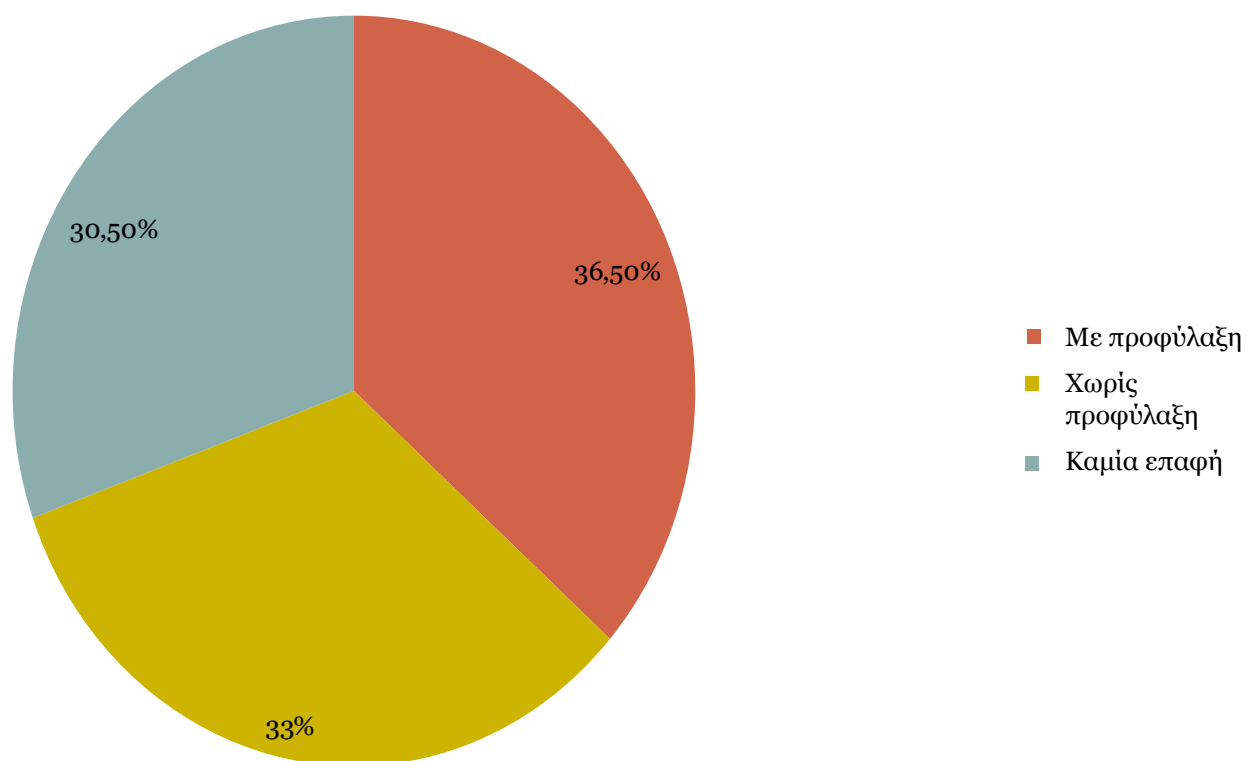
Αριθμός τέκνων



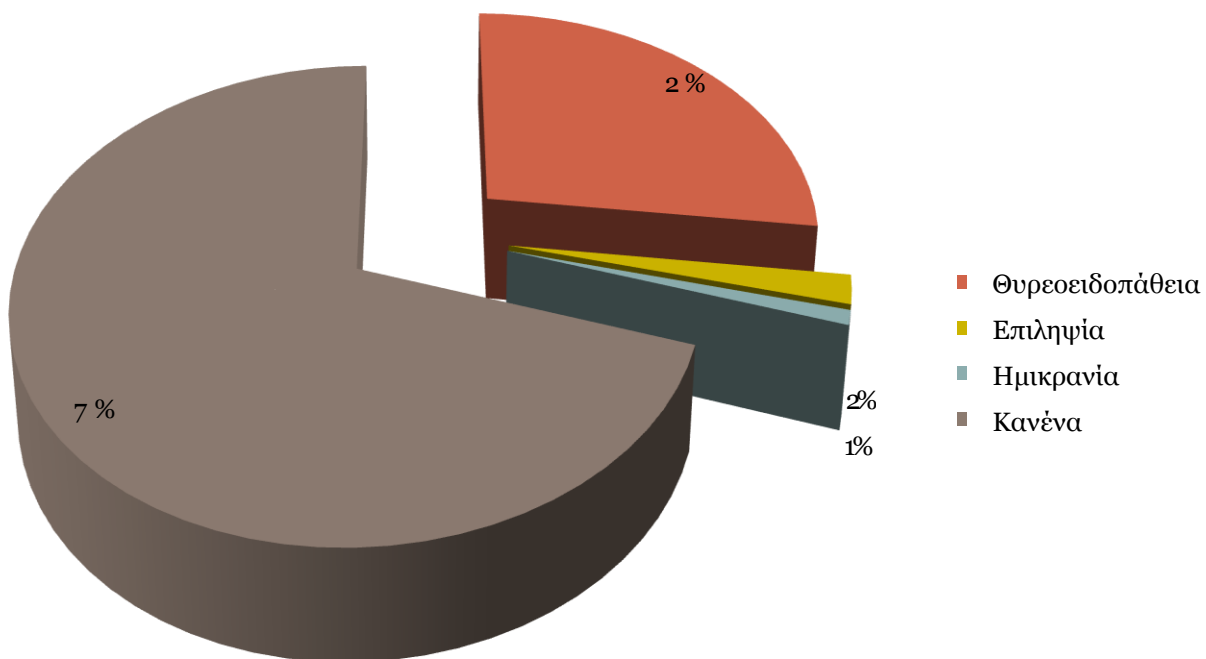
Προβλήματα προ εγκυμοσύνης



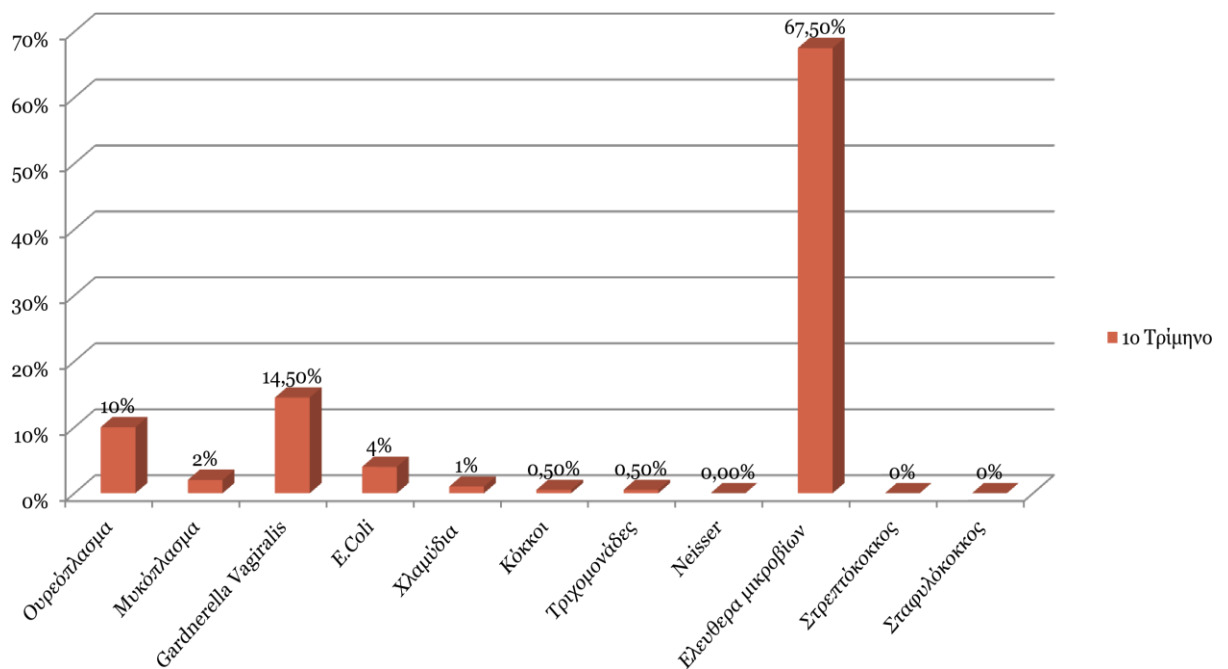
Επαφές κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης



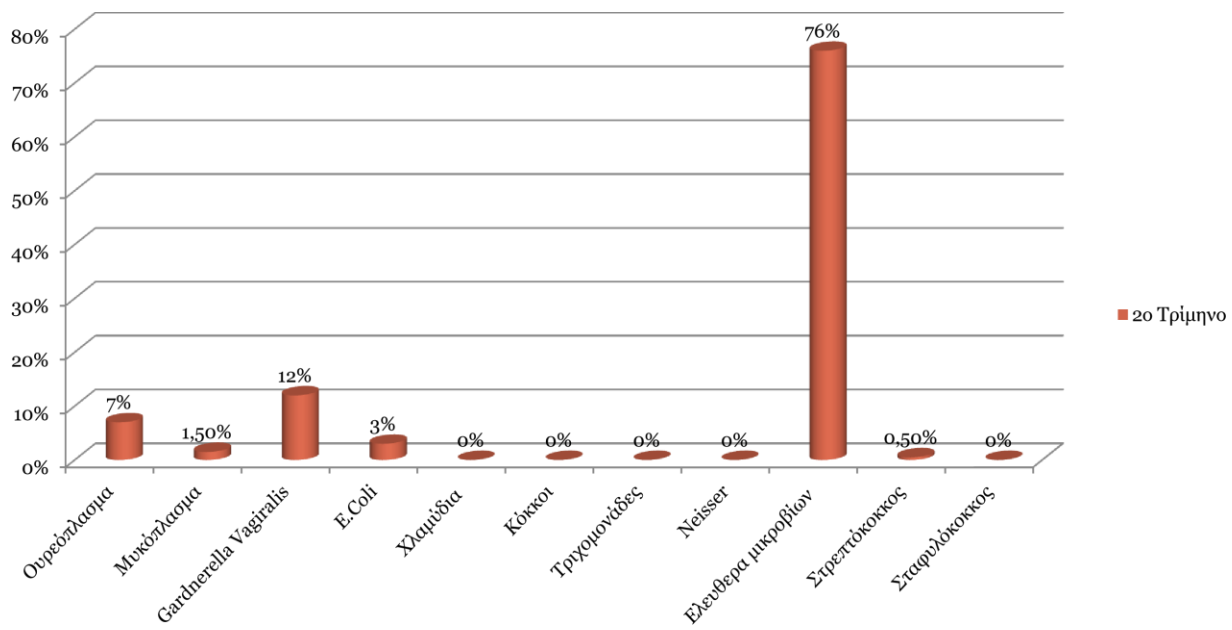
Λήψη φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης



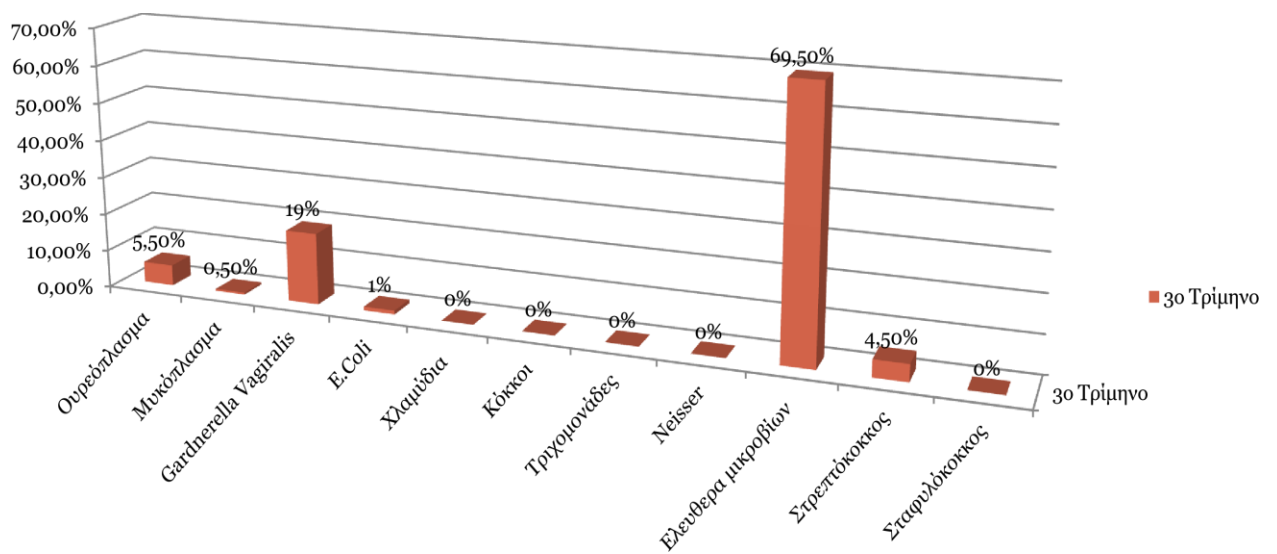
1^ο Τρίμηνο εγκυμοσύνης



2^ο Τρίμηνο εγκυμοσύνης



3^ο Τρίμηνο εγκυμοσύνης



Θεραπεία

Οι Εγκυμονούσες υπεβλήθηκαν σε θεραπεία με σκευάσματα φλουκοναζόλη, ροξιθρομυκίνη, αμυοξικιλίνη, ferticorazole nitrate .

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Στο πρώτο κεφάλαιο της διπλωματικής αυτής εργασίας έγινε μία σύντομη περιγραφή του ανθρώπινου μικροβιώματος, τη σύσταση και ταξινόμησή του καθώς και τους παράγοντες που επηρεάζουν τα προαναφερθέντα.

Στο δεύτερο κεφάλαιο έγινε ανάλυση των λοιμώξεων σχετικά με τα βακτήρια, τους μύκητες και τους ιούς που τις προκαλούν, ενώ καταγράφηκαν γενικά επιδημιολογικά στοιχεία, κλινικά συμπτώματα και προδιαθεσικοί παράγοντες καθώς και διάγνωση, πρόληψη. Επιπροσθέτως έγινε αναφορά για το τι συμβαίνει κατά τη διάρκεια της κύησης στο καθένα από αυτά.

Το τρίτο κεφάλαιο αναφέρει λεπτομερώς όλα όσα έχουν να κάνουν με την θεραπεία, τις θεραπευτικές ουσίες και τον τρόπο αντιμετώπισης για την κάθε μια περίπτωση από αυτές, δίνοντας έμφαση στην περίοδο της κύησης.

Υλικό και μέθοδος: Το βιβλιογραφικό υλικό αντλήθηκε από επιστημονικά ξενόγλωσσα και ελληνικά βιβλία. Επίσης η αναζήτηση των επιστημονικών άρθρων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας λέξεις κλειδιά από διάφορες επιστημονικές ιστοσελίδες.

Αποτελέσματα: Σε αυτήν την πτυχιακή γίνεται μια λεπτομερή περιγραφή, διάγνωση, επίδραση του μικροβιώματος στην κύηση, και τη θεραπεία και προφύλαξη για την κάθε μία λοίμωξη χωριστά. Πολλές έγκυες γυναίκες δεν ανακαλύπτουν νωρίς ότι έχουν κάποιο μικροβίωμα κόλπου. Συνεπώς για την αποφυγή επιπλοκών κατά την κύηση και τον τοκετό ο προγεννητικός έλεγχος θεωρείται απαραίτητος καθώς και η περιγραφή των τρόπων μετάδοσης από τη γυναίκα στο παιδί με έμφαση στον τρόπο διεξαγωγής του τοκετού. Ορισμένες λοιμώξεις μπορεί να περάσουν στο μωρό μέσω του πλακούντα ή να μεταδοθούν κατά τη διάρκεια του τοκετού ή όταν σπάσουν τα νερά. Οι λοιμώξεις αυτές για το έμβρυο μπορεί να είναι πολύ σοβαρές (ακόμα και απειλητικές για τη ζωή του), και μπορεί να γίνουν χρόνιες και μη αναστρέψιμες για την υγεία του εμβρύου καθώς και να προκαλέσουν αναπτυξιακά προβλήματα.

Μολύνσεις από *Mycoplasma Hominis*, *Ureoplasma Urealyticum* και *Chlamydia Trachomatis* ανιχνεύονται πολύ συχνά στο γεννητικό σύστημα των γυναικών και έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο αποβολών, πρόωρων τοκετών και υπογονιμότητα ακόμα και θνησιμότητα.

SUMMARY

Introduction: The first chapter of the thesis starts with a brief description of the anatomy of the human microbiome, the composition and the classification of it and refers the factors that affect all of which.

The second chapter has a brief analysis of the infections caused by bacterium, fungus and virus and there is a listing of epidemiological data, clinical symptoms and predisposing factors.

Diagnosis and prevention are also given. Furthermore, this chapter analyses the situation during the pregnancy.

The third chapter refers in details the procedure of treatment, the therapeutic substances and the way of dealing with every case of them, focusing in the period of pregnancy.

Materials and Methods: The bibliographic material drawn from English and Greek scientific books. Scientific articles were also found by using keywords from various scientific websites.

Results: In this thesis there is a detailed description, diagnosis as well as the impact of the microbiome in pregnancy, pregnancy to the disease and the treatment and precaution of each individual infection. Many pregnant women don't realise early that they are infected. Therefore in order to avoid complications during pregnancy and childbirth, prenatal testing and the description of the transmission paths from the mother to the baby with emphasis in some infections can pass to the baby through the placenta or be transmitted during labor and delivery or when water breaks. Newborn infections can be very serious (even life threatening), and some may lead to long-term irreversible health and developmental problems. Some STDs raise the risk of miscarriage, preterm premature rupture of the membranes (PPROM), preterm birth, uterine infection, and stillbirth. The pattern of childbirth is considered necessary. Infections from *Mycoplasma Hominis*, *Ureoplasma Urealyticum* and *Chlamydia Trachomatis* are very common in the genital system of women and they are related with high rates of miscarriage, premature birth, low fertility, even if mortality.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ανδρονή Π.Κ., HPV και Κύηση, Μεταπτυχιακή Εργασία, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2014.

Αντωνιάδης Α, Καρτάλη Σ. και συν., "Ιατρική Μικροβιολογία", Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 3η έκδοση, (c) 2005, ISBN 960-399-333-6

Αντωνιάδου Α. Τοξοπλάσμωση. Στο: Γιαμαρέλλου Ε. συντ. Λοιμώξεις και αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία. Εκδ. Π. Χ. Πασχαλίδη. 2009; σελ: 1110-20.

Αντωνίου, Αριστείδης-Απόστολος, Μουλοπούλου Λία-Ευαγγελία, Μπουργιώτη Χάρης, Ανατομία Γεννητικών Οργάνων Θηλέος, εκδόσεις Κάλλιπος, 2015

Αρσένη Α. ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ 1ος τόμος, Εκδόσεις ΖΗΤΑ, Αθήνα 1994

Θανασάς ΙΚ, Κεσκερίδης Π, Καλινδέρης Μ, Ευαγγέλου Μ. Χολοστατικά νοσήματα της κύησης. Εφηβική Γυναικολογία – Αναπαραγωγή και Εμμηνόπαυση 2009, 21:165-171.

Ιατράκης Γ.Μ. Βιβλίο Μαιευτικής. Ιατρικές εκδόσεις Δεσμός, 2004.

Ιατράκης Γ, Πόγγας Ν. Ιατρική Μικροβιολογία. Αθήνα, Εκδόσεις Οδυσσέας 2010.

Ιωάννου Χ.Ι., Ουζούνη Α.Ε., Νεφρική Νόσος και Εγκυμοσύνη: Νεότερα Δεδομένα, ΑΤΕΙ Θεσσαλονίκης, ΣΕΥΠ, Τμήμα Νοσηλευτικής, Διπλωματική Εργασία, 2014.

Κολιάης Σ. Μικροβιολογία, Τρίτη έκδοση, Εκδόσεις universitystudiopress, Θεσσαλονίκη, 2001.

Πετρίδου Ε., Καρπάθιος Θ., Τριχόπουλος Δ., "Προσυμπτωματικός έλεγχος παιδιών και εφήβων: δυνατότητες, περιορισμοί και προβληματισμοί", ιατρικές εκδόσεις Ζήτα.

Πόγγας Ν, Χαρθάλου Α. ΙΑΤΡΙΚΗ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ, Εκδόσεις ΟΔΥΣΣΕΑΣ, Αθήνα 2011

Σαλαμαλέκης Ε., Κυήσεις Υψηλού Κινδύνου, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 1995.

Σαλαμαλέκης Ε.Ε., Παθολογία της Κύησης, Τόμος Ι, MendorEditions S.A., Αθήνα, 2008

Τριχόπουλος Δ., Καλαποθάκη Β., Πετρίδου Ε., "Προληπτική ιατρική και δημόσια υγεία", ιατρικές εκδόσεις Ζήτα.

Φλωράτος Διαμαντής, Λοιμώξεις από ουρεόπλασμα και μυκόπλασμα, Αθήνα 2006

Χαραλαμπίδης Σ.Θ., Παρασιτικά Νοσήματα των Ζώων και του Ανθρώπου. Πρωτοζώοι, Ελμινθώσεις, Αρθροποδόσεις. UniversityStudioPress, Θεσσαλονίκη, 2003.

Χατζής Ι. Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα, Μυκητιασικές Λοιμώξεις, Παρασιτικά Νοσήματα, Βασική Δερματολογία – Αφροδισιολογία, Τόμος Β, Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 1994.

Χρυσομάλλης Φ. Ιογενείς Λοιμώξεις Δέρματος, Δερματοπάθειες που οφείλονται σε Παράσιτα, Καντιντιάσεις, Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα, HIV Λοίμωξη και Δέρμα: Δερματολογία – Αφροδισιολογία, Εκδόσεις universitystudiopress, Θεσσαλονίκη, 2005.

Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevantion of child-to-mother transmission of cytomegalovirus by changing behaviors: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15(3):240-246.

Amann, R. I., Ludwig, W., & Schleifer, K. H. (1995). Phylogenetic identification and in situ detection of individual microbial cells without cultivation. *Microbiological reviews*, 59(1), 143-169.

American Public Health Association. Control of communicable diseases manual, 19th edition. Heymann DL ed. 2008; p. 613-617.

Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., ... & Atarashi, K., Tanoue, T., Shima, T., Imaoka, A., Kuwahara, T., Momose, Y., ... & Taniguchi, T. (2011). Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science*, 331(6015), 337-341.

Bäckhed, F., Ley, R. E., Sonnenburg, J. L., Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2005). Hostbacterial mutualism in the human intestine. *science*, 307(5717), 1915-1920.

Bale JF. Congenital infections. *NeurolClin N Am* 2002;20:1039-60.

Bar-Oz Benjamin, Moretti Myla E, Bishai Raafat, Mareels Guy, Van Tittelboom Tony, Verspeelt Johan, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole. A prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:617.

Bassis, C. M., Tang, A. L., Young, V. B., & Pynnonen, M. A. (2014). The nasal cavity microbiota of healthy adults. *Microbiome*, 2(1), 27. 8-563.

Beigi, R.H., et al., Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. 191(4): p. 1124-9.

Belazi, M., A. Velegraki, A. Fleva, I. Gidakou, L. Papanau, D. Baka, N. Daniilidou, and D. Karamitsos. 2005. Candidal overgrowth in diabetic patients: potential predisposing factors. *Mycoses* 48:192–196.

Belda-Ferre, P., Alcaraz, L. D., Cabrera-Rubio, R., Romero, H., Simon-Soro, A., Pignatelli, M., & Mira, A. (2012). The oral metagenome in health and disease. *The ISME journal*, 6(1), 46-56.

Ben-Ami R, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Immunocompromised hosts: immunopharmacology of modern antifungals. *ClinInfectDis*. 2008 Jul 15;47(2):226-35.

Bercovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R, Cohen M, Bulkowstein M, Shechtman S, et al. First trimester exposure to amoxycilline-clavulanic. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58:298-302.

Björkstén, B., Sepp, E., Julge, K., Voor, T., & Mikelsaar, M. (2001). Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *Journal of allergy and clinical immunology*, 108(4), 516-520

Bolukaoto, J. Y., Monyama, C. M., Chukwu, M. O., Lekala, S. M., Nchabeleng, M., Maloba, M. R., ...&Moyo, S. R. (2015). Antibiotic resistance of *Streptococcus agalactiae* isolated from pregnant women in Garankuwa, South Africa. *BMC research notes*, 8(1), 364.

Brinkworth, G. D., Noakes, M., Clifton, P. M., & Bird, A. R. (2009). Comparative effects of very low-carbohydrate, high-fat and high-carbohydrate, low-fat weight-loss diets on bowel habit and faecal short-chain fatty acids and bacterial populations. *British journal of nutrition*, 101(10), 1493-1502.

Burtin, P., et al., Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J ObstetGynecol*, 1995. 172(2 Pt 1): p. 525-9.

Cassell GH, Waites KB, Crouse DT. Mycoplasmal infections. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1994. p. 619-56.

Castellarin, M., Warren, R. L., Freeman, J. D., Dreolini, L., Krzywinski, M., Strauss, J., ... & Holt, R. A. (2012). *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome research*, 22(2), 299-306.

Centers for Disease Control and Prevention, 2017

Claesson, M. J., Jeffery, I. B., Conde, S., Power, S. E., O'Connor, E. M., Cusack, S., ... & Fitzgerald, G. F. (2012). Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, 488(7410), 178-184.

Clayton-Smith J. Human malformations. In Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (eds): *Emery and Rimoin's Principles nad Practice of Medical Genetics*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1996; p.383.

Cole, J. R., Wang, Q., Cardenas, E., Fish, J., Chai, B., Farris, R. J., &Tiedje, J. M. (2008). The Ribosomal Database Project: improved alignments and new tools for rRNA analysis. *Nucleic acids research*, 37(suppl_1), D141-D145.

- Collado, M. C., Rautava, S., Aakko, J., Isolauri, E., & Salminen, S. (2016). Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Scientific reports*, 6, 23129.
- Colomer-Lluch, M., Jofre, J., and Muniesa, M. (2014). Quinolone resistance genes (qnrA and qnrS) in bacteriophage particles from wastewater samples and the effect of inducing agents on packaged antibiotic resistance genes. *J. Antimicrob. Chemother.* 69, 1265–1274. doi:10.1093/jac/dkt528
- Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, Malm G, Salt A, Freeman K, Petersen E, Gilbert RE, European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med.* 2010;7(10): pii: e1000351
- Croak A, Abate G, Goodrum K, Modrzakowski M. Predominance of Serotype V and Frequency of Erythromycin Resistance in *Streptococcus Agalactiae* in Ohio. *Am J Obstet Gynecol*, 188, 2003.
- Cuenca-Estrella M, Matteo B, Lass-Flörl C, et al. Detection and investigation of invasive mould disease. *J Antimicrob Chemother* 2011;66Suppl 1:i15-24
- Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 7): 9–18
- Cunningham FG et al., *Williams Obstetrics*, New York, The McGraw-Hill Companies 2010.
- Czeizel AE. Augmentin treatment during pregnancy and the prevalence of congenital abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 97:188-192.
- d'Ostiani CF, Del Sero G, Bacci A, Montagnoli C, Spreca A, Mencacci A, et al. Dendritic cells discriminate between yeasts and hyphae of the fungus *Candida albicans*. Implications for initiation of T helper cell immunity in vitro and in vivo. *J Exp Med.* 2000 May 15;191(10):1661-74.
- DasGupta R, Sullivan R, French G, O'Brien T. Evidence-based prescription of antibiotics in urology: a 5-year review of microbiology. *BJU Int.* 2009, 104:760-764.
- Davidson's "Παθολογία", ιατρικές εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης, 19η έκδοση, 2005.
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., ... & Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(33), 14691-14696.

De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1813-1821.

Deloménie, C., Fouix, S., Longuemaux, S., Brahimi, N., Bizet, C., Picard, B., & Dupret, J. M. (2001). Identification and functional characterization of arylamine N-acetyltransferases in eubacteria: evidence for highly selective acetylation of 5-aminosalicylic acid. *Journal of bacteriology*, 183(11), 3417-3427.

Desmonts G, Courvreur J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 1994; 290: 1110-6.

DiGiulio, D. B. (2012, February). Diversity of microbes in amniotic fluid. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 17, No. 1, pp. 2-11). WB Saunders.

Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Duncan, S. H., Louis, P., & Flint, H. J. (2007). Cultivable bacterial diversity from the human colon. *Letters in applied microbiology*, 44(4), 343-350.

Dunlow S, Duff P. Prevalence of antibiotic- resistant uropathogens in obstetric patients with acute pyelonephritis. *Obstet Gynecol* 1990; 76:241-244.

Elston, D. M. (2010). Demodex mites: facts and controversies. *Clinics in dermatology*, 28(5), 502-504.

Enders G, Bader U, Lindemann L. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome *Prenat. Diagn.* 2001, 21:362-77.

Enright AM, Prober CG. Herpesviridae infections in newborns: varicella zoster virus, herpes simplex virus and cytomegalovirus. *Pediatr Clin N Am* 2004;51:889-908.

Faith, J. J., Guruge, J. L., Charbonneau, M., Subramanian, S., Seedorf, H., Goodman, A. L., & Rosenbaum, M. (2013). The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*, 341(6141), 1237439.

Fierer, N., Hamady, M., Lauber, C. L., & Knight, R. (2008). The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(46), 17994-17999.

Fitz-Gibbon, S., Tomida, S., Chiu, B. H., Nguyen, L., Du, C., Liu, M., ... & Modlin, R. L. (2013). *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *Journal of investigative dermatology*, 133(9), 2152-2160.

Fujimura, K. E., Slusher, N. A., Cabana, M. D., & Lynch, S. V. (2010). Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert review of anti-infective therapy*, 8(4), 435-454.

Fukuda, K., Ogawa, M., Taniguchi, H., & Saito, M. (2016). Molecular Approaches to Studying Microbial Communities: Targeting the 16S Ribosomal RNA Gene. *Journal of UOEH*, 38(3), 223-232.

Furr PM, Taylor-Robinson D, Webster AD. Mycoplasmas and ureaplasmas in patients with hypogammaglobulinaemia and their role in arthritis: microbiological observations over twenty years. *AnnRheumDis* 1994 Mar; 53(3):183-7.

Gary Cunningham, Kenneth L. Leveno, Steven L. Bloom, John C. Hauth, Larry C. Gilstrap III, Katharine D. Wenstrom. *Williams Obstetrics*. 22th ed. McGraw-Hill 2005; 342-348.

Gilbert RE, Peckham CS. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *J Med Screen*. 2002;9: 135-141.

Gilfillan GD, Sullivan DJ, Haynes K, Parkinson T, Coleman DC, Gow NA. *Candida dubliniensis*: phylogeny and putative virulence factors. *Microbiology*. 1998 Apr;144 (Pt 4):829-38.

Gouba, N., Raoult, D., & Drancourt, M. (2013). Plant and fungal diversity in gut microbiota as revealed by molecular and culture investigations. *PLoS One*, 8(3), e59474.

Grangeot-Keros L. Molecular diagnosis of viral materno-fetal infections. *Ann Pharm Fr* 2003, 61:259-64.

Gras L, Wallon M, Pollak A, Cortina-Borja M, Evengard B, Hayde M, Petersen E, Gilbert R, European Multicenter Study on Congenital Toxoplasmosis. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centers. *Acta Paediatrica Scandinavia* 2005; 94:1721-31.

Grice, E. A., Kong, H. H., Conlan, S., Deming, C. B., Davis, J., Young, A. C., ... & Turner, M. L. (2009). Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *science*, 324(5931), 1190-1192.

Guo, L., Hua, X., Zhang, W., Yang, S., Shen, Q., Hu, H., ... & Zhou, C. (2017). Viral metagenomics analysis of feces from coronary heart disease patients reveals the genetic diversity of the Microviridae. *Virologica Sinica*, 2(32), 130-138.

Haase, S. C. (2011). Systematic reviews and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg*, 127(2), 955-966.

Hajishengallis, G., Liang, S., Payne, M. A., Hashim, A., Jotwani, R., Eskandari, M. A., ... & Darveau, R. P. (2011). Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell host & microbe*, 10(5), 497-506.

Hansen, C. H. F., Krych, L., Buschard, K., Metzдорff, S. B., Nellesmann, C., Hansen, L. H., ... & Hansen, A. K. (2014). A maternal gluten-free diet reduces inflammation and diabetes incidence in the offspring of NOD mice. *Diabetes*, 63(8), 2821-2832.

Hauth, J.C., et al., Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med*, 1995. 333(26): p. 1732-6.

Heikkila A, Erkkola R. Review of beta-lactam antibiotics in pregnancy. The need for adjustment of dosage schedules. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27(1):49-62.

Heymann D, MD. *Control of Communicable Diseases Manual*, 19th Edition, 2008, American Public Health Association.

Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 105:18-23.

Hollister, E. B., Riehle, K., Luna, R. A., Weidler, E. M., Rubio-Gonzales, M., Mistretta, T. A., ... & Gibbs, R. A. (2015). Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome. *Microbiome*, 3(1), 36.

Huffnagle, G. B., & Noverr, M. C. (2013). The emerging world of the fungal microbiome. *Trends in microbiology*, 21(7), 334-341.

Imhann, F., Bonder, M. J., Vila, A. V., Fu, J., Mujagic, Z., Vork, L., ... & Dijkstra, G. (2016). Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*, 65(5), 740-748.

Jayaraman, R. (2009). Mutators and hypermutability in bacteria: the *Escherichia coli* paradigm. *Journal of genetics*, 88(3), 379-391.

Jeavons HS. Prevention and treatment of vulvovaginal candidiasis using exogenous *Lactobacillus*. 2003 May-Jun;32(3):287-96

Kazor, C. E., Mitchell, P. M., Lee, A. M., Stokes, L. N., Loesche, W. J., Dewhirst, F. E., & Paster, B. J. (2003). Diversity of bacterial populations on the tongue dorsa of patients with halitosis and healthy patients. *Journal of clinical microbiology*, 41(2), 55

Koumans, E.H., et al., The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis*, 2007. 34(11): p. 864-9.

Kurtzman CP. Molecular taxonomy of the yeasts. *Yeast*. 1994 Dec;10(13):1727-40.

Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, et al. β -Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and metaanalysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). *Clin Infect Dis*. 2012;54:633-43

Lazzarotto T, Gabrielli L., Fochini MP, Lanari M, Guerra B, Eusebi V, Landini MP. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancies: viral load in the amniotic fluid and pregnancy outcome. *Pediatrics* 2003, 112:e 153-7.

Lederberg, J., & McCray, A. T. (2001). OmeSweetOmics--A Genealogical Treasury of Words. *The Scientist*, 15(7), 8-8.

Lee, S. M., Han, H. W., & Yim, S. Y. (2015). Beneficial effects of soy milk and fiber on high cholesterol diet-induced alteration of gut microbiota and inflammatory gene expression in rats. *Food & function*, 6(2), 492-500.

Leung AK, Sauve RS, Davies HD. Congenital cytomegalovirus infection. *J Natl Med Assoc* 2003, 95:213-8.

Lewis RE. Overview of the changing epidemiology of candidemia. *Curr Med Res Opin.* 2009 Jul;25(7):1732-40.

Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge M, Rodesch F: Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *ObstetGynecol* 2000; 95: 881-8.

Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G., & Huttenhower, C. (2016). The healthy human microbiome. *Genome medicine*, 8(1), 51.

Luna, V. A., Heiken, M., Judge, K., Ulep, C., Van Kirk, N., Luis, H., & Roberts, M. C. (2002). Distribution of *mef* (A) in gram-positive bacteria from healthy Portuguese children. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 46(8), 2513-2517.

Mager, D. L., Haffajee, A. D., Devlin, P. M., Norris, C. M., Posner, M. R., & Goodson, J. M. (2005). The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: a descriptive, nonrandomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. *Journal of translational medicine*, 3(1), 27.

Manrique, P., Bolduc, B., Walk, S. T., van der Oost, J., de Vos, W. M., & Young, M. J. (2016). Healthy human gut phageome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201601060.

Markenson GR, Yancey MK: Parvovirus B19 infections in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998; 22:309-17.

Mathieu, A., Delmont, T. O., Vogel, T. M., Robe, P., Nalin, R., & Simonet, P. (2013). Life on human surfaces: skin metagenomics. *PloS one*, 8(6), e65288.

Matijasic, B.B., Obermajer, T., Lipoglavsek, L., Grabnar, I., Avgustin, G., & Rogelj, I. (2014). Association of dietary type with fecal microbiota in vegetarians and omnivores in Slovenia. *European journal of nutrition*, 53(4), 1051.

McAuley JB. Toxoplasmosis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:161-2.

McLeod R, Remington JS. Toxoplasmosis (*Toxoplasma Gondii*). In: Kliegman RM Behrman

RE, Jenson HB, Stanton BF eds. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007; p. 1486-1495.

Miller EL. The penicillins: a review and update. *J Midwifery Womens Health*. 2002; 47(6):426-434.

Montassier, E., Batard, E., Massart, S., Gastinne, T., Carton, T., Caillon, J., ... & Potel, G. (2014). 16S rRNA gene pyrosequencing reveals shift in patient faecal microbiota during high dose chemotherapy as conditioning regimen for bone marrow transplantation. *Microbial ecology*, 67(3), 690.

Montassier, E., Gastinne, T., Vangay, P., Al-Ghalith, G. A., Bruley des Varannes, S., Massart, S., & Knights, D. (2015). Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 42(5), 515-528.

Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 554-566.

Morales, W.J., S. Schorr, and J. Albritton, Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J ObstetGynecol*, 1994. 171(2): p. 345-7; discussion 348-9.

Moore, W. E., & Moore, L. H. (1995). Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer. *Applied and environmental microbiology*, 61(9), 3202-3207.

Moustafa, A., Xie, C., Kirkness, E., Biggs, W., Wong, E., Turpaz, Y., ... & Telenti, A. (2017). The blood DNA virome in 8,000 humans. *PLoS pathogens*, 13(3), e1006292.

Muller J, Melchinger W. [Ultrastructural characters defining the terms 'yeast cell', 'pseudomycelium' and 'true mycelium' in *Candida albicans*]. *Mycoses*. 2006;49Suppl 2:24-30.

Naessens A, Casteels A, Decatte L, Foulon W. A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2005;146:194-7.

Nebert, D. W., Zhang, G., & Vesell, E. S. (2008). From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics: past lessons, future directions. *Drug metabolism reviews*, 40(2), 187-224.

Nicolle LE (2008). «Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis». *Urol Clin North Am* 35 (1): 1–12,

- Nunn, K. L., & Forney, L. J. (2016). Focus: Microbiome: Unraveling the Dynamics of the Human Vaginal Microbiome. *The Yale journal of biology and medicine*, 89(3), 331.
- Ogunmodede F, et.al., Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease in Minnesota: Results from a Retrospective Cohort Study and New Prevention Guidelines. *Minn Med*,86, 2003.
- Palmer, C., Bik, E. M., DiGiulio, D. B., Relman, D. A., & Brown, P. O. (2007). Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS biology*, 5(7), e177.
- Paulino, L. C., Tseng, C. H., & Blaser, M. J. (2008). Analysis of *Malassezia* microbiota in healthy superficial human skin and in psoriatic lesions by multiplex real-time PCR. *FEMS yeast research*, 8(3), 460-471.
- Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F. F., Snijders, B., Kummeling, I., ... & Stobberingh, E. E. (2006). Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 118(2), 511-521.
- Petersen, C., & Round, J. L. (2014). Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cellular microbiology*, 16(7), 1024-1033.
- Pignanelli S. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection with direct and indirect diagnostic techniques. *Indian J Pathol Microbiol*. 2011 Oct-Dec;54(4):786-9.
- Piper, J.M., E.F. Mitchel, and W.A. Ray, Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. *ObstetGynecol*, 1993. 82(3): p. 348-52.
- Puopolo KM, Baker CJ. Group B Streptococcal Infection in Neonates and Young Infants. *UptoDate*, 2011.
- Queipo-Ortuño, M. I., Boto-Ordóñez, M., Murri, M., Gomez-Zumaquero, J. M., ClementePostigo, M., Estruch, R., ... & Tinahones, F. J. (2012). Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *The American journal of clinical nutrition*, 95(6), 1323-1334.
- Rampelli, S., Soverini, M., Turrone, S., Quercia, S., Biagi, E., Brigidi, P., & Candela, M. (2016). ViromeScan: a new tool for metagenomic viral community profiling. *BMC genomics*, 17(1), 165.
- Remington, JS, McLeod, R, Thulliez, P, Desmonts, G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein J, Wilson CB, Baker CJ eds. *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2011; p. 918-1028.
- Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, et al; CHIP Study Group. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1316-1326.

Rizkallah, M. R., Saad, R., & Aziz, R. K. (2010). The Human Microbiome Project, personalized medicine and the birth of pharmacomicrobiomics. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine (Formerly Current Pharmacogenomics)*, 8(3), 182-193.

Rodríguez-Martínez, J. M., Cano, M. E., Velasco, C., Martínez-Martínez, L., and Pascual, Á. (2011). Plasmid-mediated quinolone resistance: An update. *J. Infect. Chemother.* 17, 149– 182. doi:10.1007/s10156-010-0120-2.

Rogers, M. A., & Aronoff, D. M. (2016). The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(2), 178-e1.

Romani L. Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol.* 2004 Jan;4(1):1-23.
Royal College of Paediatrics and Child Health. Manual of childhood infections, 3rd edition. Sharland M ed. Oxford University Press 2011; p. 747-752.

Schaefer C. Drugs during pregnancy and lactation: Handbook of prescription drugs and comparative risk assessment. Publishers Elsevier Science B.V. The Netherlands, 2001. Chap. 2.1

Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur. J. Clin Invest* 2008, 38(Suppl 2):50-57.

Schwabe, R. F., & Jobin, C. (2013). The microbiome and cancer. *Nature Reviews Cancer*, 13(11), 800-812.

Schwebke, J.R., et al., Validity of the vaginal gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis. *ObstetGynecol*, 1996. 88(4 Pt 1): p. 573-6.

Screening for bacterial vaginosis in pregnancy to prevent preterm delivery: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2008. 148(3): p. 214-9

Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. M., & Finlay, B. B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiological reviews*, 90(3), 859-904.

Sharma P, Thapa L. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47:313-315.

Sheehan P. Hyperemesis gravidarum – assessment and management. *Aust Fam Physician* 2007; 36:698-701.

Shehata HA Nelson-Piercy C. Drugs to avoid in pregnancy. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2000; 10:44-52.

Shen, Q., Chen, Y. A., & Tuohy, K. M. (2010). A comparative in vitro investigation into the effects of cooked meats on the human faecal microbiota. *Anaerobe*, 16(6), 572-577.

Shi CY et.al.. Detection of Maternal Colonization of group B Streptococcus in Late Pregnancy by Real-time Polymerase Chain Reaction and its effect on Perinatal Outcome., 45, 2010.

Sokol, H., Leducq, V., Aschard, H., Pham, H. P., Jegou, S., Landman, C., ... & Cosnes, J. (2017). Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut*, 66(6), 1039-1048.

Sommer, M. O., Dantas, G., & Church, G. M. (2009). Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *science*, 325(5944), 1128-1131.

Song, S. J., Lauber, C., Costello, E. K., Lozupone, C. A., Humphrey, G., Berg-Lyons, D., ... & Gordon, J. I. (2013). Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. *Elife*, 2, e00458.

Sorenson HT, Nielsen GL, Olesen C, Larsen H, Steffensen FH, Sch0nheyder HC, et al. Risk of malformations and other outcomes in children exposed to fluconazole in utero. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48:234.

Szemraj, M., Kwaszewska, A., Pawlak, R., & Szewczyk, E. M. (2014). Macrolide, lincosamide, and streptogramin B resistance in lipophilic corynebacteria inhabiting healthy human skin. *Microbial Drug Resistance*, 20(5), 404-409.

Thalib L, Gras L, Romand S, Prusa A, Bessieres MH, Petersen E, Gilbert RE. Prediction congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid. *BJOG*. 2005;112: 567-574.

Taylor-Robinson D. Ureaplasma urealyticum (Tstrain) Mycoplasma and Mycoplasma hominis. In: Mandell, Douglas, Bennett, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. Vol 2. 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1995. p. 1713-7.

Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007; 369:115-22.

Toxoplasmosis - Recent advances, Open access book published in September 2012

Van Hoek, A. H., Mevius, D., Guerra, B., Mullany, P., Roberts, A. P., & Aarts, H. J. (2011). Acquired antibiotic resistance genes: an overview. *Frontiers in microbiology*, 2.

Vincent, J. L. (2003). Nosocomial infections in adult intensive-care units. *The lancet*, 361(9374), 2068-2077.

Vogel N, Kirisits M, Michael E, Bach H, Hostetter M, Boyer K, Simpson R, Holfels E, Hopkins J, Mack D, Mets MB, Swisher Cn, Patel D, Roizen N, Stein L, Styen M, Withers S, Mui E, Egwuagu C, Remington J, Dorfman R, McLeod R. Congenital toxoplasmosis transmitted from an immunologically competent mother infected before conception. *Clin Infect Dis* 2006; 23:1055-1060.

Vora S, Purimetla N, Brummer E, Stevens DA. Activity of voriconazole, a new triazole, combined with neutrophils or monocytes against *Candida albicans*: effect of granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 Apr;42(4):907-10.

Voreades, N., Kozil, A., & Weir, T. L. (2014). Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Frontiers in microbiology*, 5.

Wade, W. G. (2013). The oral microbiome in health and disease. *Pharmacological research*, 69(1), 137-143.

Waites KB, Sims PJ, Crouse DT, et al. Serum concentrations of erythromycin after intravenous infusion in preterm neonates treated for *Ureaplasma urealyticum* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1994 Apr; 13(4):287-93.

Waites KB, Bebear CM, Robertson JA, et al: Laboratory Diagnosis of Mycoplasmal Infections. In: Weissfeld AS, editor. *Cumulative Techniques and Procedures in Clinical Microbiology*. Vol 31. Houston, Tex; Microbiology Specialists Incorporated; 2001. p. 1-30.

Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Neonatal Mycoplasma and Ureaplasma infections. In: *Clinical Microbiology Reviews*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2005: In press.

Waites KB, Talkington DF. New developments in human diseases due to Mycoplasmas. In: Blanchard A, Browning G, editors. *Mycoplasmas: Pathogenesis, Molecular Biology, and Emerging Strategies for Control*. Norwich, United Kingdom: Horizon Bioscience; 2005: Chapter 9 (in press)

Weinstein M. Neonatal Resuscitation & Care of the Newborn at Risk. In: *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*. DeCherney AH, Nathan L. New York, Lange Medical Books, 2003.

Wing DA. Pyelonephritis. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41:515-526.

Wing DA. Pyelonephritis in pregnancy: treatment options for optimal outcomes. *Drugs* 2001; 61:2087-2096.

Woodford, HJ; George, J (February 2011). «Diagnosis and management of urinary infections in older people»

Yeo SF and Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:465-484

Yudin, M.H., et al., Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy: a randomized trial. *ObstetGynecol*, 2003. 102(3): p. 527-34.

Zeng W, Wen L, Chen S, Ling X. Evaluation on clinical application of three testing methods for human cytomegalovirus infection in pregnancy. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2003, 23:192-4.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Π1. ΛΙΣΤΑ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Κυριότερα γένη βακτηρίων ανθρώπινου μικροβιώματος

Πίνακας 2. Οι κατηγορίες FDA για την ασφάλεια φαρμάκων κατά την κύηση

Π2. ΛΙΣΤΑ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Ταξινόμηση βακτηρίων μικροβιώματος

Εικόνα 2. Δομή ουρεοπλάσματος

Εικόνα 3. Μυκόπλασμα

Εικόνα 4. Τοξοπλάσμωση

Εικόνα 5. Στρεπτόκοκκος

Εικόνα 6. E. Coli μορφολογία

Εικόνα 7. Candida Albicans

Εικόνα 8. Μέτρα πρόληψης