

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„IULIU HAȚIEGANU”  
CLUJ-NAPOCA  
CATEDRA DE BOLI INFECȚIOASE**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

**INFECȚIILE MATERNO-FETALE  
ȘI CONSECINȚELE LOR,  
PROBLEMĂ DE SĂNĂTATE PUBLICĂ**

**REZUMAT**

**Conducător științific:  
Prof. Dr. Dumitru Cârstina**

**Doctorand:  
Rodica Radu**

**Cluj-Napoca  
2010**

## CUPRINS

Index alfabetic de abrevieri / 6

### PARTEA I. CONSIDERAȚII TEORETICE

**Capitolul 1.** Stadiul cunoașterii infecțiilor materno-fetale la nivel mondial și național / 7

**Capitolul 2.** Epidemiologia și patogeniza infecțiilor materno-fetale / 15

**Capitolul 3.** Metode și mijloace de diagnostic / 29

**Capitolul 4.** Profilaxia și combaterea infecțiilor materno-fetale. Rolul epidemiologiei în prevenirea malformațiilor congenitale / 44

### PARTEA II. CERCETĂRI PERSONALE

**Capitolul 5.** Studiul retrospectiv al natalității și mortalității infantile din județul Cluj în perioada 2001-2007 / 52

**Capitolul 6.** Prevalența malformațiilor congenitale în județul Cluj între anii 2003-2007 / 79

**Capitolul 7.** Studiu retrospectiv de evaluare a incidenței rubeolei în teritoriul Institutului de Sănătate Publică Cluj, în perioada 1999-2009 / 104

**Capitolul 8.** Seroprevalența infecției anamnestice TORCH în populația generală și la femeile de vârstă fertilă din teritoriul Institutului de Sănătate Publică Cluj / 149

**Capitolul 9.** Riscul materno-fetal în infecțiile TORCH / 186

**Capitolul 10.** Screening neonatal TORCH la copii născuți din mame cu sarcini cu risc / 211

**Capitolul 11.** Concluzii generale / 231

**Bibliografie** / 234

**Anexe** / 251

**Cuvinte cheie: TORCH, sindrom rubeolic congenital, infecții materno-fetale**

#### Cuvânt înainte

Infecția congenitală este cauză de morbiditate și mortalitate infantilă în întreaga lume. Deși există un număr mare de germeni patogeni care pot fi, ocazional, dăunători pentru copilul nenăscut, unele boli infecțioase au un impact considerabil asupra sănătății publice, de exemplu rubeola, infecția cu citomegalovirus (CMV) sau cu virusul imunodeficienței umane (HIV), varicela, sifilisul, hepatita B, sau toxoplasmoza. Progresele în domeniul bolilor infecțioase, epidemiologiei și microbiologiei clinice au crescut opțiunile noastre în ceea ce privește strategiile de prevenire, diagnostic precoce, intervenții clinice și alternative terapeutice de combatere ale acestor infecții. Când impactul pentru sănătatea publică al unei infecții date este evident, pot fi discutate măsuri de prevenire, în ceea ce privește epidemiologia bolilor infecțioase, resursele disponibile și de acceptare în rândul populației.

Informații privind măsurile de igienă și alte mijloace de evitare ale infecțiilor reprezintă o altă piatră de temelie în munca de profilaxie. Imunizarea înainte de sarcină a persoanelor susceptibile este o opțiune pentru rubeolă, hepatită B, varicelă, etc. În cazurile unde acțiunea de prevenire a afectării copilul nenăscut este posibilă, pot fi organizate programe de screening în scopul identificării infecțiilor materne care altfel nu pot fi recunoscute din cauza simptomelor atipice sau subclinice.

Rubeola congenitală poate fi prevenită prin imunizarea femeilor susceptibile, de vârstă fertilă, înainte de a rămâne însărcinate. Identificarea unui nou-născut cu infecție cu CMV congenitală sau toxoplasmoza permite un tratament de reducere a efectelor nocive. Lipsa de resurse și o îngrijire maternă inadecvată stau în calea unor programe eficiente. Multe din aceste intervenții ar putea fi mai eficiente, nu numai printr-o mai bună înțelegere a epidemiologiei și a impactului bolilor, dar și printr-o îmbunătățire a diagnosticului și tratamentului, dezvoltarea de vaccinuri, dar și prin educația populației.

Vaccinuri sigure împotriva, de exemplu, rubeolei, există și sunt foarte eficiente în preveni-

rea infecției la mama. Este clar că rubeola congenitală poate fi eradicată prin programele de vaccinare, un obiectiv care a fost deja atins în țările scandinave și Statele Unite ale Americii (SUA). Vaccinarea cu două doze la copii, asociată cu vaccinarea postpartum a femeilor susceptibile a eliminat rubeola în decurs de un deceniu în unele țări. Oricare ar fi strategia, stricta respectare și eficacitate a programelor va fi decisivă pentru rezultatul final. Deși s-a discutat mult despre posibilitatea eliminării/eradicării rubeolei până în anul 2010, lucru considerat ca fiind perfect posibil cu ajutorul vaccinurilor existente, un prim obstacol în calea eradicării bolii este acumularea de copii susceptibili în timp, chiar și în țări cu programe de imunizare de rutină puternice și acoperire vaccinală înaltă. Un alt obstacol este reprezentat de schimbările în epidemiologia bolii. Există și alte câteva obstacole majore în eliminarea rubeolei, care nu sunt de natură tehnică ci de natură perceptivă, politică și financiară.

Ținând cont de toate cele amintite mai sus, am considerat că studierea dinamicii morbidității prin rubeolă, poate aduce contribuții clinice și epidemiologice la mai buna cunoaștere a acestei boli. Acest studiu este dedicat bolilor infecțioase (complexul TORCH) și sarcinii și conține o serie de capitole care evidențiază diferite aspecte ale epidemiologiei acestor boli infecțioase, diagnosticului și controlului și a eforturilor de prevenire ale acestor bolilor, cum ar fi toxoplasmoza, rubeolă, infecția cu citomegalovirus și herpes virus tip II.

În **partea I - CONSIDERAȚII TEORETICE** - se prezintă stadiul cunoașterii infecțiilor materno-fetale la nivel mondial și național, epidemiologia și patogeniza infecțiilor materno-fetale, metode și mijloace de diagnostic pentru sindromul rubeolic congenital (SRC), infecția cu citomegalovirus (CMV), infecția herpetică și pentru toxoplasmoză. În încheierea acestei părți se prezintă date actuale privitoare la profilaxia și combaterea infecțiilor materno-fetale precum și rolul epidemiologiei în prevenirea malformațiilor congenitale.

**Partea a II-a de CERCETĂRI PERSONALE** este structurată în 6 capitole de cercetări personale, la care se adaugă un ultim capitol de concluzii generale.

### **Capitolul 5. Studiul retrospectiv al natalității și mortalității infantile din județul Cluj în perioada 2001-2007**

**Introducere.** În ultimii 35 de ani în sănătatea populației de pe glob au fost obținute unele ameliorări. În lume, în perioada anilor 1960-1990 mortalitatea copiilor de vârstă până la 5 ani a fost redusă la jumătate. Rata de fertilitate a scăzut și continuă să scadă. Mortalitatea maternă în aceeași perioadă de timp nu a scăzut substanțial.

Deși în asistența medicală a mamei și copilului au fost obținute multe succese, mai rămân încă multe femei care prezintă riscuri în perioada sarcinii și nașterii, ale căror cauze au rămas practic neschimbate pe parcursul ultimelor decenii. Complicațiile materne rămân încă o problemă serioasă în asistența obstetricală, iar în lume multe cazuri de mortinatalitate și de deces neonatal precoce se produc în urma cauzelor evitabile.

România a realizat, la rândul său, progrese importante în reducerea semnificativă a mortalității infantile, în condițiile în care în 1990 rata acesteia a fost de 26,9%. În anul 1999 rata mortalității infantile ajunge sub pragul de 20‰ și continuă să scadă constant până la valoarea de 16,7‰ în anul 2003. [108] În ciuda acestei tendințe în general pozitive, țara noastră a continuat să aibă cele mai mari rate ale mortalității infantile dintre țările membre și țările candidate la UE, în condițiile unei mai bune raportări a mortalității infantile. Pentru a putea acționa în vederea reducerii mortalității infantile, este necesară evaluarea exactă a factorilor care o determină sau o influențează, urmată de identificarea și implementarea celor mai eficiente soluții de minimizare a efectului determinantilor identificați.

**Scop.** Pornindu-se de la premisele că mortalitatea maternă și infantilă este determinată de o multitudine de factori între care un rol aparte revine cauzelor legate de bolile infecțioase, studiul își propune identificarea și evaluarea factorilor de risc infecțios care afectează șansele de supraviețuire ale copilului.

**Material și metode.** Studiul este un studiu epidemiologic descriptiv al populației județului Cluj reprezentată de copii sub 1 an, născuți în perioada 2001-2007. Compararea s-a realizat cu datele de la nivel național.

**Rezultate și discuții.** În județul Cluj, pe parcursul anilor, numărul nașterilor s-a redus de la 9114 în 1990 până la 5936 în 2001 și 6277 în 2007. Rata mortalității infantile cunoaște o scădere

foarte mare față de anul 1990, mortalitatea infantilă (influențată și de creșterea natalității) coborând de la 26,9‰ la 13,9‰ în 2006. Tendința mortalității infantile este în scădere atât la nivelul României, cât și la nivelul județului Cluj, existând o corelație foarte bună și de același sens între cele două seturi de valori. În ciuda tendinței descrescătoare de după 1990, rata mortalității infantile în România este de trei ori mai mare decât media țărilor Uniunii Europene și de două ori mai mare decât în țările est-europene. Începând cu anul 1990 până în prezent rata mortalității infantile a avut un trend descendent, cu excepția unor vârfuri în anii 1993, 1996, 2002 și 2004, astfel încât în anul 2007 rata mortalității infantile a ajuns la 8,1‰.

Analiza mortalității infantile în funcție de cauzele de deces în perioada 1991-2007 a evidențiat o descreștere a deceselor cauzate de afecțiuni respiratorii, a mortalității cauzate de patologia perinatală, de boli infecțioase și parazitare, rămânând la nivel constant înalt rata deceselor prin malformații congenitale. Cei mai mulți copii sub 1 an au decedat la vârsta de o lună (25,9 %), iar aproape jumătate dintre copii au murit înainte de a împlini 3 luni. Specialiștii explică acest lucru prin faptul că în sistemul actual de înregistrare a acestor evenimente există și un grad mai mare de subraportare a deceselor neonatale [116].

Pe grupe de vârstă (0-6 zile, 0-27 zile și respectiv 28 de zile și peste) s-a remarcat scăderea indicelui de mortalitate neonatală precoce, a celui de mortalitate neonatală și a celui de mortalitate postneonatală, putându-se deci aprecia că tendința de scădere a mortalității infantile la toate subgrupele de vârstă în județul Cluj nu corespunde cu tendința de la nivelul țării unde apar oscilații ale indicilor de mortalitate neonatală și post neonatală de la un an la altul.

Rata mortalității neonatale precoce a avut o dinamică fluctuantă începând cu anul 2001. Din 2006 s-a observat descreșterea acestui indicator, care a atins valoarea de 3,8‰ în anul 2007. Rata mortalității neonatale a avut o dinamică similară cu cea a mortalității neonatale precoce, manifestând o tendință de descreștere. Îmbunătățirea asistenței gravidei și a sugarului din prima perioadă de după naștere a ameliorat mortalitatea precoce, dar a dus la o scădere mai puțin spectaculoasă în mortalitatea infantilă tardivă.

Printre cauzele de bază ale mortalității neonatale precoce în perioada anilor 2001-2007 infecțiile și anomaliile congenitale au deținut primele două locuri. În ordine descrescătoare, cauzele de deces au fost: infecții materno-fetale, traumatisme obstetricale, detresă fetală și asfixie a nou-născutului, malformații și sindrom al detresei respiratorii. Analiza dinamicii ratei mortalității perinatale (decese în perioada antenatală, în naștere și în primele 6 zile de viață) indică o dinamică practic constantă a indicatorului variind anual în limitele de 1-1,5/1000. [111]

În ceea ce privește dinamica mortalității infantile în județul Cluj, După mediul de proveniență, valorile din rural ale ratei mortalității infantile scad treptat (29,7‰ în anul 1990 față de 14,1‰ în anul 2007) dar rămân mult mai ridicate decât cele din urban (24,1‰ în anul 1990 față de 10,2‰ în anul 2007) din cauza deficiențelor din rețeaua sanitară, dar și a educației sanitare deficitare. S-a remarcat faptul că există diferențe mari între ponderea copiilor decedați de gen masculin, în raport cu genul feminin.

Mortalitatea infantilă prezintă unele particularități care conduc la concluzia că există un potențial important, insuficient exploatat, pentru reducerea acestui fenomen.

## **Capitolul 6. Prevalența malformațiilor congenitale în județul Cluj între anii 2003-2007**

**Introducere.** Anomaliile congenitale reprezintă o cauză semnificativă a nașterilor premature, a morbidității și mortalității infantile. Ele corespund unui spectru foarte larg de manifestări clinice, condiționate prenatal, indiferent de vârsta la care a survenit debutul clinic sau a fost precizat diagnosticul. Anomaliile congenitale majore apar în 2-3% din totalul nașterilor cu o frecvență variabilă cuprinsă între 1,07% în Japonia și 4,3% în Taiwan. În țara noastră frecvența malformațiilor congenitale a ajuns la 5% din totalul nașterilor, față de numai 4% în anul 2000. Estimarea aparține Centrului de statistică sanitară din Ministerul Sănătății. Pericolul este în creștere în cazul mamelor care aduc pe lume copii la vârste înaintate sau al celor care nu merg niciodată sau foarte rar la medic pe durata sarcinii.

**Scop.** Lucrarea își propune descrierea și determinarea prevalenței anomaliilor observate în general la nivelul județului Cluj, al teritoriului arondat Institutului de Sănătate Publică „Prof. Dr. Iuliu Moldovan” Cluj-Napoca (ISP Cluj) și al țării.

**Material și metode.** Studiul s-a întins pe o perioadă de 5 ani (2003-2007), cazurile înregistrate făcând obiectul unui studiu retrospectiv, bazat pe documente medicale (foi de observație), pre-

cum și pe rezultate obținute la diverse investigații realizate, în special cele ale screening-ului TORCH (toxoplasmoză, rubeolă, citomegalovirus, herpes virus).

În studiul nostru, termenul de anomalii congenitale (AC) include toate tipurile de anomalii structurale majore, cromozomiale, afecțiuni ereditare monogenice sau poligenice precum și alte anomalii neclasate. Singurul criteriu de includere în studiu a fost prezența unei malformații congenitale, cu sau fără malformații asociate. Anomaliile au fost codificate conform CID-10.

**Rezultate și discuții.** Prevalența la naștere a anomaliilor congenitale poate fi definită ca numărul de nou-născuți și prematuri cu anomalii congenitale, raportat la numărul total al născuților și prematurilor într-o anumită perioadă de timp și într-un anumit teritoriu. Am folosit prevalența la naștere în loc de incidența anomaliilor congenitale, pentru a exclude sarcinile la risc care se finalizează fie prin avort, fie prin întrerupere terapeutică. Datorită înregistrărilor incomplete în foile de observație ale pacienților, anomaliile „oculte” nu au fost incluse în studiu.

Anomaliile structurale majore au fost prezente la 39,51% (388 cazuri) din cei 982 de pacienți aflați în evidența Centrului de Patologie Genetică din Clinica Pediatrie I Cluj, în perioada 2003-2007. Anomaliile diagnosticate au inclus: malformații congenitale ale aparatului circulator, respirator, digestiv, ale sistemului nervos central, malformații congenitale ale sistemului osteo-articular, sindromul Down ceea ce este în conformitate cu rezultatele altor studii care arată că cele mai frecvente sunt anomaliile cordului (33,06%), urmate în ordinea descrescătoare a frecvenței de anomaliile sistemului osos, reno-urinare, genitale, ale SNC, cutanate, despicături oro-faciale și anomaliile digestive [129, 130, 131, 132, 133, 134, 135].

Repartiția anomaliilor structurale majore, pe genuri (global și pe diferite tipuri de anomalii) a fost în defavoarea sexului masculin, cu un raport M:F = 1,54:1, exceptând anomaliile sistemului genital și anomaliile cutanate care au predominat la sexul feminin. Studiul nostru a precizat tipurile de anomalii structurale congenitale întâlnite și prevalența lor în cadrul cazuisticii.

Anomaliile structurale majore au avut în ordinea descrescătoare a frecvenței următoarea localizare: cardiace (33,06%), osoase (15,60 %), reno-urinare (13,22%), genitale (11,37%), ale SNC (7,59%), cutanate (7,59%) despicături oro-faciale (6,87%) și digestive (4,49%). La peste 2/3 din cazuri diagnosticul s-a pus în primele 6 luni de viață și la 1/2 din aceștia în prima lună.

Studiul prezent, bazat pe datele statistice și clinice ale copiilor malformați și informațiile privind istoricul mamelor, demonstrează riscul expunerii materne la condițiile cu potențial teratogen. S-a putut defini un grup de mame care au prezentat un risc crescut în nașterea copilului cu deficiențe: avorturi anterioare, vârsta mamei, infecții acute virale și bacteriene în timpul sarcinii. Unele boli ale mamei pot duce la creșterea riscului anomaliilor congenitale. După unii autori diabetul, hipertensiunea arterială și hipotiroidismul sunt asociate cu anomaliile congenitale [138].

În acest studiu doar diabetul a fost boala maternă care a fost asociată cu anomaliile congenitale. După unii autori, această boală induce embriopatia din care pot rezulta malformații sau avorturi spontane în primul trimestru de sarcină [139]. Nu putem concluziona care dintre acești factori poate fi cel cauzal, sau poate reflecta consecința nefastă a dezvoltării anormale, dar putem spune, eventual, că a existat un efect combinat și însumat al acestor factori.

În cele 10,30% anomalii cromozomiale mamele au recunoscut tare genetice familiale cu prezența morfodisplaziilor în antecedentele heredo-congenitale sau în propria familie. Asociat cu acest factor intrinsec, vârsta mamei, mai mare de 35 ani, în procent de 5% scoate în evidență riscul crescut de a naște copii malformați pentru femeile care au depășit această vârstă, cauza fiind probabil, schimbul dereglat materno-fetal la nivelul endometrului.

De menționat procentul de 27% al mamelor cu antecedente ginecologice, avorturi repetate sau nașteri premature, în a căror cauzalitate ar putea fi implicați atât factori genetici cât și factorul pur ginecologic. Unele studii confirmă această constatare [42, 143, 144].

Interesant este că unele mame au afirmat că au trecut în diferite perioade ale sarcinii prin boli acute infecțioase virale sau bacteriene. Studiul s-a axat pe urmărirea bolilor infecțioase virale și bacteriene prin care a trecut mama în diferitele perioade ale sarcinii – factorul infecțios fiind primul din componentele de risc ale factorilor materni.

Din punct de vedere etiologic în 1/3 din cazuri s-au identificat factori etiologici de risc. Din totalul mamelor cu copii malformați, 92 au avut o infecție virală în timpul sarcinii și 20, infecții bacteriene. Complexul TORCH efectuat la prezentarea gravidelor la control a evidențiat trecere prin una sau mai multe infecții.

Rata anomaliilor congenitale la genul feminin a fost mai mare decât la genul masculin, diferența fiind statistic semnificativă. Constatarea este în contradicție cu unele studii, care nu au găsit

nici o corelație între gen și rata anomaliilor [147]. Pe de altă parte ea este susținută de un studiu efectuat în Iran, care a demonstrat, la rândul său, o rată a anomaliilor mai mare la nou-născuții de gen masculin. [148]

Cazurile de malformații congenitale care provin din mediul urban (52,68%) sunt mult mai numeroase decât cele care provin din mediul rural, la nivelul județului Cluj. La nivelul teritoriului ISP Cluj numărul cazurilor de anomalii congenitale este mai mare în rural față de urban. Ne-am așteptat să nu găsim o interrelație între rata anomaliilor congenitale și mediul de proveniență al cazurilor, diferențele fiind nesemnificative pe întreg teritoriul arondat ISP Cluj-Napoca, precum și în unele județe. Cu toate acestea, în alte județe (Alba, Bihor, Covasna, Mureș și Sibiu) ratele malformațiilor congenitale au prezentat diferențe statistic semnificative între mediile urban și rural. Aceste diferențe sunt menționate și în literatură, mai ales în ceea ce privește disponibilitatea și acuratețea diagnosticului, metodele folosite de depistare și diagnosticare. Diferențele pot apărea și dintr-o exagerare a diagnosticului postnatal, fapt consemnat și de alte studii. [149]

În perioada studiată s-a înregistrat o ușoară tendință de scădere a deceselor prin anomalii congenitale în teritoriul ISP Cluj până în anul 2007. Principalele cauze de deces la grupa de vârstă 0-1 an în această perioadă au fost afecțiunile din perioada perinatală, urmate de malformații congenitale. Cele mai frecvente anomalii au fost cele ale aparatului cardiovascular urmate de cele osoase, reno-urinare și genitale, situație care se regăsește și la nivel de țară.

Din punctul de vedere al structurii deceselor la grupa de vârstă < 1 an, 42,27% s-au datorat anomaliilor aparatului circulator, fiind urmate de cele ale aparatului digestiv și ale SNC.

### **Capitolul 7. Studiu retrospectiv de evaluare a incidenței rubeolei în teritoriul Institutului de Sănătate Publică Cluj, în perioada 1999-2009**

**Introducere.** Rubeola este o boală virală cu morbiditate scăzută și câteva complicații dacă aceasta nu este făcută de femeia gravidă. Infecția rubeolică este în general o boală a copilăriei asimptomatică dar în timpul primului trimestru de sarcină adesea duce la moarte fetală sau defecte congenitale severe (SRC). În timp ce introducerea vaccinării antirubeolice în calendarul de vaccinare al copiilor scade circulația virusului rubeolic printre copii și adolescenți, aceasta nu va avea și un impact imediat în transmiterea rubeolei printre adulți sau apariția SRC.

**Scop.** Acest studiu și-a propus analizarea dinamicii morbidității prin rubeolă într-un teritoriu bine determinat (11 județe din Transilvania), în perioada 1999-2009. Deoarece în anul 2004 s-a introdus vaccinarea antirubeolică, datele din anii 2003 și 2006 au inclus și genul cazurilor precum și mediul lor de proveniență. Studiul și-a propus evidențierea unora dintre eventualele modificări apărute în manifestarea procesului epidemiologic al acestei boli. Studiul s-a făcut pornind de la un obiectiv al Programului Național de Imunizări (PNI) pentru anii 1995-2000, care prevedea scăderea sub 1‰ a morbidității anuale prin rubeolă, începând cu anul 2000.

**Material și metode.** În studiu au fost incluse cele 11 județe care sunt arondate Institutului de Sănătate Publică „Prof. Dr. Iuliu Moldovan” Cluj-Napoca. De aceea în text, prin „Teritoriul ISP-CJ” vom înțelege cele 11 județe arondate Institutului. Au fost folosite datele referitoare la rubeolă provenite din dările de seamă privind bolile infecțioase, raportate lunar de către Direcțiile de Sănătate Publică județene.

**Rezultate și discuții.** În ultimii 11 ani (1999-2009) s-au constatat variații ale incidenței rubeolei; în intervalul 1999-2002, nivelurile morbidității prin rubeolă au scăzut considerabil comparativ cu anul de referință 1997, an epidemic, care a coincis cu epidemia de rujeolă și a avut o incidență de 192 cazuri raportate la 100 000 populație / țară.

În teritoriul ISP Cluj, incidența cazurilor noi de rubeolă a avut la limitele intervalului de timp studiat valori ce au oscilat între 30,60‰ și 35,11‰. Cele mai mari valori au fost înregistrate în 2003 (397,61‰) și 2004 (578,24‰), doi ani epidemici, în contextul absenței vaccinării sistematice a populației receptive. Cele mai mari valori ale incidenței au fost înregistrate în 2003 în județul Covasna (1788,45‰) iar în anul 2004 cele mai ridicate valori ale incidenței au fost observate în județele Cluj (1264,70‰) și Maramureș (1022,18‰).

În perioada epidemică grupele de vârstă afectate cel mai mult au fost: 5-9 ani și 10-14 ani, urmate de grupa de vârstă 15-19 ani, distribuție diferită de cea din perioada pre- și postepidemică, în care grupa de vârstă afectată preponderent a fost cea < 1 an.

Numărul cazurilor de rubeolă a scăzut substanțial după epidemia din anii 2003-2004. În aprilie 2003, a fost introdusă vaccinarea antirubeolică la fetele în vârstă de 13-14 ani (eleva clasa a-VIII-a) în campanii școlare. În mai 2004, în locul vaccinului rujeolic monovalent a fost introdus în

calendar vaccinul combinat rujeola – oreion – rubeola (ROR), la vârsta de 12-15 luni (prima doză) și, începând cu anul 2005, a doua doză de vaccin combinat a fost administrată copiilor în vârstă de 7 ani (elevi în clasa I-a). După introducerea vaccinării antirubeolice, rata de incidență a bolii a scăzut până la 3,93‰ în 2009. În intervalul de 5 ani (2005-2009), în teritoriul ISP Cluj, valorile incidenței rubeolei au avut un trend descrescător (de la 86,80‰ în 2005, la 3,9‰ în 2009).

Având în vedere că 47,26% din cazurile de rubeolă au aparținut genului feminin, rezultă existența unor proporții semnificative de femei care, la vârsta acceptării gravidității, vor fi receptive la infecția cu virus rubeolic și deci se vor afla în situația cu risc pentru o evoluție severă a bolii, inclusiv cea de a produce descendenți cu SRC.

Trendul descrescător al incidenței rubeolei a continuat până în 2009, grupa de vârstă cea mai afectată rămânând cea sub 1 an.

Distribuția pe județe a ratelor de incidență standardizată a rubeolei în anii 1999-2009 a evidențiat cele mai crescute incidențe au fost în județele Covasna (1999-2003, 2006, 2008 și 2009), Cluj (2004), Alba (2005) și Harghita (2007).

Formele de manifestare ale procesului epidemiologic al rubeolei variază în funcție de vârsta receptivilor, zona geografică și impactul programului vaccinal aplicat. [32]

Din analiza datelor centralizate la ISP Cluj, ratele de incidență specifică pe grupe de vârstă în perioada pre- și postepidemică indică faptul ca cea mai afectată rămâne grupa de vârstă < 1 an, apoi grupa de vârstă 1-4 ani, grupa de vârstă 5-9 ani, grupa de vârstă 10-14 ani și grupa de vârstă 15-19 ani. Creșterea incidenței rubeolei în rândul sugarilor se datorează creșterii numărului de mame care, fiind vaccinate în copilărie, nu au imunitate naturală contra rubeolei pe care să o transmită transplacentar nou-născutului. [32, 187, 188]

Pentru rubeolă, care nu au beneficiat până în anul 2003 de program de imunizare specifică, au fost semnalate creșteri anuale ale incidenței acesteia; în acest context, în anul 2003 România s-a confruntat cu o epidemie de rubeolă, a cărei evoluție a marcat și prima parte a anului 2004. [189]

Epidemia a început în ultimul trimestru al anului 2002, în partea de est a țării, s-a răspândit spre sud și apoi spre vest cuprinzând întreaga țară până în iunie 2003. În teritoriul ISP Cluj creșterea incidenței rubeolei s-a înregistrat în 2003, inițial în județele Covasna, Harghita, Sibiu, Mureș și Bistrița-Năsăud, valul epidemic deplasându-se spre județele vestice unde a atins un maxim al incidenței în anul 2004.

Pentru intervalul de studiu care a inclus 11 ani, distribuția pe trimestre a cazurilor de rubeolă a înregistrat incidențe variabile în raport cu situația epidemiologică anuală. Modificările sezonaliității sunt susținute și de datele referitoare la apariția cazurilor de rubeolă pe grupe de vârstă și luni ale anului. În intervalul de timp studiat, luând în considerare toate grupele de vârstă, au existat vârfuri ale numărului de cazuri de rubeolă în toate lunile anului, dar cele mai multe cazuri s-au înregistrat la sfârșitul începutului primăverii și începutul verii, iar cele mai puține la începutul iernii.

Analiza epidemiologică a evoluției pe grupuri de vârstă a cazurilor de rubeolă înregistrate în teritoriul ISP Cluj, în perioada a 11 ani (1999-2009) a evidențiat faptul că rubeola a determinat o afectare deosebită a copiilor din grupurile de vârstă 1-14 ani.

În anul epidemic 2003, nivelul morbidității prin rubeolă a fost mai crescut în urban decât în rural. Se poate aprecia că mediul urban, unde sunt concentrate cele mai numeroase colectivități de preșcolari și școlari, prin condițiile de aglomerație, inclusiv în mijloacele de transport în comun, creează condiții favorabile infecției cu virus rubeolic.

Analiza cazurilor de sindrom rubeolic congenital din teritoriul ISP Cluj a evidențiat faptul că din cele 83 cazuri suspecte de copii cu SRC doar 6 au fost confirmate. Mamele acestor copii aparțineau grupurilor de vârste 15-35 ani.

Vârsta copiilor cu SRC, evaluată în luni de zile, a situat pe primul loc, pe cei de 1-3 luni. Diagnosticul, în ordinea frecvenței, a fost: defecte cardiace, urmate în proporții egale de defectul ocular și, în cele din urmă, de defect auditiv. Sindromul plurimalformativ a fost semnalat la 2 cazuri. De remarcat este faptul că aceste cazuri au fost înregistrate între anul 2000 și 2002. Din anul 2003 nu s-a mai înregistrat nici un caz confirmat de sindrom rubeolic congenital.

## **Capitolul 8. Seroprevalența infecției anamnestică TORCH în populația generală și la femeile de vârstă fertilă din teritoriul Institutului de Sănătate Publică Cluj**

**Introducere.** Dintre toate infecțiile ce pot determina malformații congenitale, cele cu *Toxoplasma gondii*, virusul rubeolic și citomegalovirus par a fi cele mai importante. Herpesul poate

cauza și el defecte congenitale dar mai rar. Există presupuneri că și virusurile zonazosterian, rujeolic, urlian și hepatitice au influență asupra fătului dar un studiu de cohortă pentru malformațiile congenitale care a cuprins aceste infecții, conform datelor din literatură, nu au găsit nici o relație cauzală semnificativă. Termenul TORCH reprezintă acronimul de la: toxoplasmoza, rubeola, infecția cu citomegalovirus și infecția herpetică.

**Scopul** acestui studiu a fost determinarea seroprevalenței infecției TORCH în populația de vârstă fertilă din teritoriul arondat Institutului de Sănătate Publică „Prof. Dr. Iuliu Moldovan” Cluj comparativ cu prevalența infecțiilor TORCH în populația generală din teritoriul ISP Cluj și a riscului de infecție în populația feminină de vârstă fertilă.

**Material și metode.** A fost realizat un studiu epidemiologic transversal, care a urmărit seroprevalența anticorpilor IgG antitoxoplasma, antirubeolici, anticitomegalici și antiherpetici la populația din cele 11 județe din Transilvania, în funcție de varietatea unor factori epidemiologici ca vârsta, genul sau distribuția geografică.

S-a luat în considerare populația din teritoriul arondat ISP Cluj la 1 iulie 2007, pe baza căreia s-a calculat un eșantion reprezentativ de 973 de persoane care au fost testate pentru anticorpi pentru toxoplasmoza, rubeolă, citomegalie și infecție cu virus herpetic.

**Rezultate și discuții.** Distribuția anticorpilor TORCH a fost similară pentru cele două loturile, excepție făcând *Toxoplasma gondii*; frecvența acestor anticorpi a fost mai mare în populația generală, față de lotul femeilor fertile. Rata infecției pentru toxoplasma a fost mai mare la femeile fertile, comparativ cu aceleași grupe de vârstă din populația generală.

Din totalul lotului populațional (973), au fost pozitive 587 persoane pentru anticorpii IgG antitoxoplasma. Dintre aceștia, 275 persoane (59,14% seropozitivi) au fost din mediul urban și 312 persoane (61,42% seropozitivi) au fost din mediu rural, diferența dintre ele nefiind însă semnificativă statistic la nivelul lotului studiat. Analizând rezultatele serologice pozitive la lotul populațional și lotul de femei fertile, constatăm ca rata pozitivității variază între 35,62%-72,62% la lotul populațional și 25%-84,21% la lotul de femei fertile, constatându-se o creștere a numărului de cazuri pozitive odată cu vârsta.

Datele prezentate de noi nu constituie însă o imagine completă a prevalenței anticorpilor antitoxoplasma în populația generală și populația de femei fertile din zona noastră geografică, pentru aceasta fiind necesare o supraveghere epidemiologică și un program de screening.

Comparând populațiile de aceeași vârstă din rural și urban se constată o prevalență crescută a anticorpilor antitoxoplasma din zona rurală, creșterea seroprevalenței odată cu vârsta fiind în concordanță cu numeroase studii făcute în diverse țări [195, 199, 200] și probabil se datorează creșterii duratei de expunere la parazit. Vârful prevalenței apare peste 50 de ani și este observat în populația urbană. Rata seroprevalenței observată la grupa de vârstă 11-15 ani din rural este identică sau mai mică cu cea din zona urbană.

Riscul estimat anual de infecție în sublotul de femei de vârstă fertilă neimune este maxim ( $k = 5,72\%$ ) la femeile cu vârstă cuprinsă între 15-24 ani, valoarea pozitivă sugerând o susceptibilitate mai mare la îmbolnăvire la vârstele mai mici din această grupă de vârstă. Odată cu creșterea în vârstă, riscul estimat anual de infecție prezintă o scădere ( $k = 0,30\%$  la grupa de vârstă 25-34 ani) urmată de o ușoară creștere ( $k = -0,80\%$  la grupa de vârstă 35-44 ani), această ultimă valoare negativă a lui  $k$  putând sugera o susceptibilitate mai mare la infecție pentru femeile cu vârste mai mari din grupa de vârstă 35-44 ani.

Studiul nostru a găsit o seropozitivitate mai scăzută față de *Toxoplasma gondii* în populația ce locuiește în județul Harghita (35,63%). Studiile anterioare au indicat o incidență scăzută a infecției în zonele cu climă caldă și umedă și la altitudine [199, 200], în acest context, caracteristicile climatice și topografice ale Transilvaniei putând explica nivelul seroprevalenței față de toxoplasmoză, fără a face o extindere la nivelul întregii țări, deoarece nu cunoaștem seroprevalența în alte zone.

Nivelul anticorpilor IgG este mai crescut la femeile din zona rurală comparativ cu cel al femeilor din zona urbană. Rata seropozitivității anticorpilor IgG anti-toxoplasma în acest studiu (60,33%) este mai mare decât cea menționată în literatură (33%) [199, 200, 203, 204].

Vârsta este un factor care influențează prevalența anticorpilor IgG într-o comunitate. În studiul nostru s-a observat o creștere a seropozitivității odată cu creșterea vârstei, ajungând la o valoare de 73,00% la grupa de vârstă 55-64 ani.

Campaniile de imunizare față de *rubeolă* având ca țintă femeile de vârstă fertilă, au ridicat provocări logistice multiple și a fost ulterior complicată de dificultatea de a evita vaccinarea femeilor gravide. Rezultatele prezentului studiu indică un contingent semnificativ de femei susceptibile



la rubeolă (32,92% femei la risc în populația generală feminină). Riscul estimat anual de infecție în sublotul de femei de vârstă fertilă neimune este maxim ( $k = 8,39\%$ ) la femeile cu vârstă cuprinsă între 15-24 ani. Și în cazul infecției rubeolice, odată cu creșterea în vârstă riscul estimat anual de infecție prezintă o scădere ( $k = 5,40\%$  la grupa de vârstă 25-34 ani) urmată de o nouă creștere ( $k = -6,10\%$  la grupa de vârstă 35-44 ani).

Imunitatea la rubeolă depinde de un număr de factori [209]. Există o creștere a nivelului imunității față de rubeolă proporțională cu creșterea în vârstă. Frecvența prezenței anticorpilor antirubeolici nu a prezentat diferențe mari între femeile de vârstă fertilă comparativ cu populația generală feminină (67,08%, și, respectiv 66,20%).

Constatarea că anticorpii antirubeolici au fost prezenți la 67,08% dintre femeile fertile, corespunde cu datele din literatură, care arată că anticorpii antirubeolici au fost găsiți în peste 80% dintre femeile adulte din Europa, Anglia, SUA, Australia și Canada [210].

Pe de altă parte, analiza noastră privitoare la o posibilă asociere între grupele de vârstă din lotul femeilor fertile și frecvența apariției serologiei pozitive pentru rubeolă, a relevat că la femeile în vârstă de 30-39 ani, au apărut în mod semnificativ statistic mai multe cazuri de serologie pozitivă pentru rubeolă, comparativ cu femeile în vârstă de 15-19 ani, ceea ce ar sugera o imunitate mai scăzută la vârstele mari.

Unele studii au demonstrat că titrurile IgG antirubeolici scad cu creșterea vârstei dar sunt încă protective față de boală [210]. Deși după unii autori relația între seropozitivitate și grupele de vârstă nu este semnificativă [212, 213], în studiul nostru, rezultatele arată o creștere progresivă a serologiei pozitive pentru rubeolă până la grupa de vârstă 25-34 ani din cadrul femeilor de vârstă fertilă, după care prevalența scade ușor. Femeile seronegative aflate încă în perioada fertilă ar trebui incluse în programul de vaccinare [209, 215, 216, 217, 218, 219].

Rezultatele noastre indică faptul că screening-ul și programul de vaccinare care privește femeile de vârstă fertilă sunt necesare, fapt susținut și de datele din literatură. [221, 222, 223, 224]

Studiul prezent a fost inițiat pentru a determina prevalența anticorpilor IgG anti-*citomegalovirus* și varietatea factorilor care afectează populația generală, comparativ cu femeile de vârstă fertilă. În România, prevalența variază între 70-80% iar în studiul nostru rata prevalenței (72,76%) se pliază între aceste valori.

Vârsta este unul dintre factorii care afectează prevalența anticorpilor IgG anti-CMV într-o comunitate. În studiul nostru s-a observat o creștere pas cu pas a seropozitivității odată cu creșterea vârstei, atingând un maxim de 87,10% la grupa de vârstă 75-84 ani. Aceste constatări sunt în concordanță cu alte studii [225, 227, 228, 229]. Deși există diferențe între județe, acestea nu sunt semnificative statistic, așa cum tot fără semnificație statistică este și o rată a prevalenței mai ridicată în rural (74,61%) față de urban (70,75%).

Prevalența anticorpilor anti-CMV în perioada de vârstă fertilă variază în funcție de grupurile populaționale. Prezentul studiu arată că infecția CMV este răspândită printre femeile de vârstă fertilă în teritoriul nostru. Asocierea semnificativă între diverși factori epidemiologici (vârstă, mediu, status socio-economic) cu CMV sugerează că femeile de vârstă fertilă sunt cele mai expuse la aceasta infecție.

În populația feminină generală din teritoriul studiat, populația la risc este de 25,80%. Riscul estimat anual de infecție în sublotul de femei de vârstă fertilă neimune este mic ( $k = 0,64\%$ ) la femeile cu vârstă cuprinsă între 15-24 ani, odată cu creșterea în vârstă riscul estimat anual de infecție prezentând o creștere continuă ( $k = -1,70\%$  la grupa de vârstă 25-34 ani și  $k = -8,00\%$  la grupa de vârstă 35-44 ani), aceste din urmă două valori negative, sugerând o susceptibilitate mai mare pentru infecție la femeile fertile cu vârste mai mari.

Nivelul anticorpilor IgG a fost mai ridicat la femeile din zona rurală comparativ cu cele din zona urbană, condițiile grele de viață și igiena deficitară contribuind la creșterea probabilității contractării infecției. Observații similare au fost făcute și în alte studii. [230, 231, 234]

La noi în țară nu există studii privitoare la prevalența infecției cu *virus Herpes simplex tip II*, cu toate că există intenția de a introduce o strategie de screening după realizarea unui studiu pilot la femei nulipare sub 25 ani și care sunt la risc de a dezvolta ITS. În studiul nostru investigația populațională a demonstrat că ponderea reală a infecției cu virusul herpetic este de 25,80% ceea ce corespunde cu datele din literatură [236], cu diferențe în funcție de vârstă, mediul de proveniență și județ. Valori similare la femeile fertile cu vârsta peste 35 ani au fost găsite și de alți autori. [237]

## **Capitolul 9. Riscul materno-fetal în infecțiile TORCH**

**Introducere.** Sarcina cu risc crescut este acea sarcină în care mama, fătul sau nou-născutul se află sau se poate afla în pericol mărit, factorii de risc acționând în sarcină, în sarcină și travaliu sau numai în travaliu. Se apreciază că 10-30% din gravide pot fi clasificate în gravide cu risc, această clasă dând 75-80% din mortalitatea și morbiditatea prenatală. Identificarea lor ar duce la o scădere semnificativă a mortalității și a morbidității materno-fetale. [238, 239]

Cauzele sarcinii cu risc pot fi: vârsta mamei, tarele genetice familiale, antecedentele ginecologice sau expunerea gravidei la factori (teratogeni) care ar putea induce apariția de morfodisplazii. Infecțiile cu potențial teratogen (orice substanță sau agent patogen din mediu care poate determina malformații în timpul dezvoltării prenatale) includ rubeola, toxoplasmoza, herpesul de tip 2 și infecțiile cauzate de citomegalovirus cunoscute sub acronimul TORCH. [240, 241].

În această lucrare am încercat să luăm în considerare factorul matern, axându-ne în special pe bolile acute infecțioase, virale și parazitare prin care a trecut mama în diferite perioade ale sarcinii, factorul infecțios fiind primul din componentele de risc ale factorilor materni.

**Scop.** În studiul nostru am dorit să analizăm asocierea dintre infecțiile TORCH și factorii epidemiologici și demografici specifici care afectează femeile de vârstă fertilă.

Prezentul studiu, bazat pe datele obținute din Clinica de Ginecologie I din Cluj-Napoca unde viitoarele mame au fost luate în observație, a însumat două metode: colectarea datelor clinice și epidemiologice și a rezultatelor serologice de la gravidele luate în observație pentru crearea unei baze de date.

**Material și metode.** Studiul descriptiv a urmărit seroprevalența anticorpilor IgG și prezența anticorpilor IgM TORCH la gravidele cu risc obstetrical din județul Cluj în funcție de varietatea factorilor epidemiologici ca vârsta, distribuția geografică, statusul socio-economic, marital și paritatea. De asemenea am analizat existența sau absența asocierii dintre factorii epidemiologici menționați și rezultatele serologice.

A fost calculat un eșantion reprezentativ pentru populația județului Cluj care a cuprins 260 de gravide considerate la risc având ca antecedente obstetricale: pierderi de sarcini, moarte intrauterină a fătului, nașteri premature, întârziere în creștere intrauterină, moarte neonatală precoce sau malformații congenitale.

Pentru evidențierea asocierilor am folosit un lot martor care a cuprins un număr de 260 paciente, gravide sau nu, cu vârsta între 15-45 ani, care s-au prezentat la consult ginecologic și au acceptat recoltarea probelor biologice și completarea chestionarului de evaluare și investigare.

Au fost efectuate un examen clinic amănunțit, ancheta epidemiologică și investigații de laborator. Gravidele au fost urmărite de la luarea în evidență, când s-a recoltat prima probă de sânge și până la naștere. Colectarea probelor biologice s-a realizat pe perioada anului 2007. Pentru ambele loturi s-au determinat anticorpii de tip IgG și IgM față de virusul rubeolic, CMV, virusul herpetic și față de *Toxoplasma gondii* pentru a cunoaște starea de imunitate, susceptibilitatea la infecții și incidența infecțiilor TORCH. S-a folosit metoda ELISA cu truse de diagnostic de tip DiaSorin [243, 244]. Serurile pozitive pentru IgG, IgM și/sau IgA antitoxoplasma, s-au testat pentru aviditate IgG folosind truse Mikrogen.

**Rezultate și discuții.** Datele noastre demonstrează riscul expunerii materne la condiții cu potențial teratogen. S-a putut astfel defini un grup de mame care au prezentat un risc crescut la nașterea copilului cu deficiențe: avorturi în antecedente, vârsta mamei, paritate, mediu de proveniență, nivel socio-economic, precum și prezența anticorpilor față de unul sau mai multe tipuri de virusuri cu acțiune teratogenă.

Avorturile precoce, copiii deficienți născuți anterior și prematurii sunt factori ce denotă mai mult ca sigur tare genetice familiare. Vârsta mamei mai mare de 30 ani, în procent de 19% scoate în evidență riscul crescut de a naște copii malformați pentru gravidele care au depășit această vârstă, cauza fiind probabil, schimbul dereglat materno-fetal la nivelul endometriului.

În studiul prezent ne-a preocupat estimarea prevalenței anticorpilor specifici anti-TORCH la gravidele sănătoase comparativ cu cele cu risc, pentru a evalua starea de imunitate, profilul imunologic, susceptibilitatea la infecție, cunoașterea acestora aducând precizări privind riscul de contaminare și de boală congenitală la această categorie de populație.

Deci posibilitatea și abilitatea determinării cu acuratețe a momentului infecției este crucial.

S-a observat în lotul studiat că 62,30% au prezentat anticorpi IgG specifici antirubeolici și doar 5% au prezentat IgM specifici, ceea ce certifică infecția primară sau reinfecția rubeolică.

Rezultatele serologice au evidențiat anticorpi de tip IgG și anticorpi de tip IgM anti-rubeo-

lici în proporție de 66,5% și respectiv 1,33% în lotul compus din gravidele fără risc. Aceasta sugerează că pe de o parte epidemiile din anii anteriori și, respectiv, introducerea vaccinării antirubeolice au permis instalarea imunității într-o proporție crescută, neexcluzând o posibilă reinfecție în timpul sarcinii. Această situație este posibilă atunci când titrurile scăzute ale anticorpilor antirubeolici nu protejează împotriva rubeolei pe o perioadă lungă de timp după infecția inițială [207, 253, 254].

CMV, un agent ubiquitar, este una din cauzele importante ale infecțiilor intrauterine. O rată scăzută a prevalenței anticorpilor IgG CMV (40-69%) a fost observată în țările dezvoltate, și o rată crescută (90-100%) în țările în curs de dezvoltare, depinzând de circulația virusului și receptivitatea populației. Rezultatele studiului nostru se încadrează în aceste valori. Față de virusul citomegalic prezența anticorpilor IgG a fost în proporție de 85% la lotul gravidelor fără risc.

În lotul studiat seropozitivitatea la IgG CMV a fost găsită în 84,2% cazuri. Se remarcă o seropozitivitate mai mare la grupa de vârstă 40-45 ani (92%), față de grupa de vârstă 15-19 ani, unde seropozitivitatea a fost de 75%. O scădere a seropozitivității a fost observată în raport cu creșterea statusului socio-economic.

Rata prevalenței este mai mare la femeile din zona rurală (91,2%) comparativ cu cea a femeilor din zona urbană (82,9%). Seropozitivitatea nu este influențată de statusul marital – 87,7% la cele căsătorite și 86,7% la cele necăsătorite.

S-a observat o creștere a seropozitivității în funcție de creșterea parității. La nulipare a fost de 66,7%, comparativ cu 96% la femeile multipare (peste 3 nașteri).

Seropozitivitatea HSV în studiul prezent a fost de 7,66% pentru IgG și 5% pentru IgM în lotul gravidelor cu risc.

Toxoplasmoza este una din cele mai frecvente parazitoze umane și luând în considerație semnificația ei clinică cu evoluția cronică recidivantă, dezvoltarea frecventă a sechelelor grave, îndeosebi în forma ei congenitală, este o problemă actuală și importantă în patologia infecțioasă. Dacă femeia se infectează în timpul sarcinii, produsul de concepție este cu risc, independent de prezența sau absența simptomelor. Infecția congenitală este mai severă dacă se produce în primul trimestru de sarcină. [253, 254, 257]

La noi, datorită lipsei unei supravegherii serologice permanente și organizate, femeile ating vârsta reproducerii fără a se avea o evidență a seroimunității lor față de toxoplasmoză. Rata seropozitivității anticorpilor IgG anti-toxoplasma în acest studiu (37%) este similară cu datele din literatură - 33% [260]. Rata seronegativității (52,7%) reflectă un număr mare de gravide cu risc de seroconversie în timpul sarcinii. Anticorpul IgM negativi anti-toxoplasma și IgG pozitivi exclud cazurile de infecție recentă. Aceasta corespunde cu datele din literatură [261, 262].

În general, aceste valori ridicate ale ratei seropozitivității anticorpilor IgG și IgM (37% și 20,3%) se datorează probabil obiceiurilor alimentare și nivelului educațional. Rata seropozitivității anticorpilor IgM anti-toxoplasma este crescută statistic semnificativ la femeile din mediul rural în lotul studiat comparativ cu cele din mediul urban ( $p < 0,001$ ). În cazul lotului martor, situația este similară ( $p = 0,03$ ).

Detectarea anticorpilor specifici IgM, IgA, măsurarea activității IgG-urilor specifice fazei acute prin testul de aviditate s-au folosit ca metode suplimentare pentru determinarea statusului imun al femeii gravide, pentru stabilirea momentului infecției și aprecierea riscului toxoplasmozei congenitale.

În studiul întreprins, 178 de seruri din cele 260 testate au fost pozitive pentru unul sau mai mulți anticorpi specifici, reieșind o seropozitivitate generală de 68,46%.

În 82 de cazuri (31,54%) rezultatele serologice au fost negative, nedepistându-se anticorpi specifici anti-toxoplasma. Acest procent reprezintă segmentul de femei gravide care nu au trecut prin infecție, nu au imunitate și sunt susceptibile de a contracta o primo-infecție, cu consecințe grave pentru sarcină. În această situație se impune menținerea supravegherii prin repetarea testării la interval de 8-12 săptămâni, pe tot parcursul sarcinii.

În profilul imun al gravidei în primul trimestru de sarcină am constatat în lotul gravidelor la risc comparativ cu lotul gravidelor martor:

- anticorpi IgG neasociați cu alte clase de anticorpi, în 95/260 de cazuri, reprezentând 37% din serurile investigate față de 91/260, adică 34,90% Toxo IgG pozitiv și Toxo IgM negativ 14/260 comparativ cu 12/260 reprezintă existența unei infecții în antecedente (mai veche de 2 ani); totuși în unele situații de depresie imunitară, se poate produce o reactivare a toxoplasmozei cu creșterea a nivelului anticorpilor IgG;

- Toxo IgM pozitiv și Toxo IgG negativ în 50 cazuri, 19,2% - reprezintă posibilitatea unei infecții acute dar nu poate fi exclus un rezultat fals pozitiv, de aceea se recomandă testarea unei noi probe peste 2-3 săptămâni; dacă prima probă a fost recoltată foarte repede după infecție, a doua va prezenta nivel ridicat de anticorpi IgG și IgM; dacă aspectul imunologic rămâne neschimbat, IgM se consideră a fi fals pozitiv iar persoana trebuie considerată neinfectată; în lotul martor 3cazuri (1,03%)

- Toxo IgM și IgA pozitive, în lipsa IgG-urilor, 3 cazuri, 1,15% față de 2 cazuri (0,62), ca și IgA pozitiv fără asociere cu alți anticorpi specifici anti-toxoplasma, în 2 cazuri, 0,77% comparativ cu 1caz (0,41); se impune retestarea persoanelor respective după 1-2 săptămâni;

- Toxo IgG și IgM pozitive în 14 cazuri (5%) față de 12 cazuri (4,72%) - reprezintă posibilitatea unei infecții recente; anticorpii IgG se detectează la 1-2 săptămâni de la infecție, ating maximum la 2-3 luni și pot să persiste la nivel scăzut toată viața; IgM-urile se detectează după câteva zile de la infecție, ating nivel maxim în câteva săptămâni și devin nedetectabili după câteva luni, dar se pot menține și mai mult de 1-2 ani, motiv pentru care nu indică neapărat toxoplasmoză acută; de aceea am testat aceleași seruri și pentru aviditate IgG; am obținut un index scăzut în 2 cazuri, 0,41%, dovedind infecție recentă;

- Toxo IgG, IgM și IgA pozitive, respectiv IgA reactiv în 3 (1,15%) cazuri, față de 2 cazuri (0,62%); deoarece atât IgM-ul cât și IgA-ul nu prezintă o specificitate foarte ridicată, chiar dacă pot indica o infecție recentă, este necesară testarea avidității IgG; aviditate scăzută s-a produs în lotul de studiu în o singură situație (0,4%).

- Toxo IgG și IgA reactiv, IgM negativ în 3 cazuri, 1,15%, în două situații aviditate ridicată, deci infecție veche în care IgA-ul nu este un marker al primo infecției.

Din totalul serurilor testate din lotul de studiu, un procent de 23,08% ar putea prezenta o primoinfecție iar din totalul serurilor testate din lotul martor, procentul ar fi de 3,08%. Dacă prezența anticorpilor IgA și IgM nu sunt o certitudine a unei infecții recente, nivelul scăzut al avidității IgG este un marker mai sigur al acestei situații. În lotul martor în care am testat gravide, am întâlnit cazuri cu testul de aviditate IgG scăzut. Pe întreg lotul prevalența celor cu aviditate IgG scăzută este de 1,44% în lotul martor și 2% în lotul studiat.

Cunoscut fiind faptul că transmiterea transplacentară a infecției se produce în circa 50% din infecții, riscul toxoplasmozei congenitale reieșit din studiul nostru ar fi de 7%. Acest nivel se încadrează în cel descris în literatura de specialitate. [258]

Discuțiile purtate cu persoanelor cu serologie pozitivă ne-au adus informații despre sursa posibilă a infecției. Putem incrimina în special consumul de carne și preparate din carne, cârnați, mezeluri, insuficient prelucrate termic și produsele de tip fast-food. Contactul direct cu pisica nu a fost relevant în infecția cu *Toxoplasma gondii*. În literatură se discută despre rolul mediului contaminat cu fecale de pisică în transmiterea infecției [262]. Asocierea cu un asemenea factor de risc nu a fost de asemenea relevantă.

În prezentul studiu, nu există diferențe semnificative între gravidele cu antecedente obstetricale și cele fără antecedente obstetricale în ceea ce privește seropozitivitatea pentru IgG la toxoplasma, rubeolă și CMV. Asocierea semnificativă statistic între sarcina cu risc obstetrical și seropozitivitatea IgM față de cel puțin una din componentele TORCH indică un risc crescut în continuare de apariție a anomaliilor congenitale.

## **Capitolul 10. Screening neonatal TORCH la copii născuți din mame cu sarcini cu risc**

**Introducere.** Unul din principalele scopuri ale cercetării medicale este determinarea factorilor care pot afecta sănătatea mamei și a fetoșilor/nou-născuților lor. Malformațiile congenitale sunt cauze importante ale morbidității, mortalității și dizabilității. [266, 267, 268, 269] Ele au un impact direct asupra familiei și implică costuri sociale, financiare, medicale și educaționale [270, 271].

Malformațiile pot fi împărțite pe categorii de cauze, una din acestea fiind malformațiile determinate de factorii de mediu infecțioși [266, 267, 270, 275]. TORCH – *Toxoplasma gondii*, virusul rubeolic, citomegalovirus (CMV) și virusul herpes simplex (HSV) sunt cei mai importanți factori infecțioși care pot cauza malformații congenitale.

**Scopul** acestui studiu a fost estimarea prevalenței toxoplasmozei congenitale, a bolii cu citomegalovirus, și a rubeolei congenitale la nou-născuții mamelor cu sarcini la risc.

**Material și metode.** Acest studiu a fost făcut pe o perioadă de un an (2007), la copiii cu malformații congenitale, născuți din mame cu sarcini cu risc, luate în observație din momentul

prezentării la ginecolog. Studiul a inclus atât nou-născuții cât și mamele acestora.

Diagnosticul anomaliei congenitale s-a bazat pe examenul clinic și pe datele de laborator prenatale care au fost confirmate după naștere. Toate anomaliile congenitale suspectate în prima săptămână de viață au fost incluse în studiu. Nou-născuții cu anomalii tranzitorii ca de exemplu diformitatea minimală a piciorului și hidrocelul au fost excluse.

Eșantioanele de sânge au fost recoltate de la copiii afectați și mamele lor după ce s-a obținut acordul acestora. Serurile au fost decantate și pregătite pentru determinarea anticorpilor IgM față de virusul rubeolic, toxoplasma, CMV și HSV tip II cu teste ELISA.

Un nou-născut a fost clasificat ca infectat când a îndeplinit unul din următoarele criterii: anticorpi specifici IgM și IgG la nou-născut și mamă, anticorpi specifici IgM numai la nou-născut, anticorpi specifici IgM numai la mamă, sau creșterea valorii anticorpilor IgG la nou-născut. Datele despre mame au fost luate din fișa completată la luarea în evidență a lor.

**Rezultate și discuții.** *Citomegalia* este cea mai frecventă infecție congenitală virală din lume. Ambele infecții, primară și reactivarea, pot duce la infecții fetale. Prevalența la naștere a infecției congenitale cu virus citomegalic variază de la 0,3% la 2,4%, și cel puțin 90% din sugarii infectați congenital nu prezintă semne clinice. Boala are diverse forme de manifestare, de la nici un semn clinic la prematuritate, encefalită, surditate, tulburări hematologice și deces [283, 284, 285, 286].

Rezultatele acestui studiu arată că 3,58% din mame au fost negative sau cu nivel scăzut de anticorpi anti-CMV ceea ce înseamnă că ele sunt susceptibile la infecția CMV în sarcină. Datele din literatură arată că infecția intrauterină CMV și infecția prenatală CMV apare la 9,5%–22% din nou-născuți [284] ceea ce corespunde cu rezultatele studiului nostru (17,85%).

În acest studiu, 89,29% dintre nou-născuți au avut anticorpi IgG anti-CMV. Studii anterioare au arătat că infecția fetală apare la 5% din sarcini în cazul în care infecția primară cu CMV există și 10-15% din acești feteși infectați vor fi născuți cu malformații congenitale majore. Au fost raportați anticorpi CMV IgG de până la 96% din femeile gravide [287], iar în studiul nostru 96,43% din mame testate au fost pozitive. Un studiu efectuat în Tabriz a arătat că 3,08% dintre nou-născuții cu malformații congenitale au fost pozitivi la anticorpii CMV IgM [278], dar în studiul de față doar 6 cazuri (7,14%) cu malformații congenitale au fost pozitivi. Infecția simptomatică cu citomegalovirus poate să apară după infecția maternă recurentă, dar incidența acestor cazuri nu este încă stabilită [285]. Femeile seropozitive, reinfectate cu o tulpină diferită de citomegalovirus, pot transmite infecția la făt și să nască un copil simptomatic [294, 296]. În această lucrare, incidența de infecție congenitală de citomegalovirus a fost estimată a fi de 1 la 14.

Studiul nostru a găsit doi copii cu hipotrofie, un copil cu malformații osoase, un copil cu icter neonatal prelungit și hepatosplenomegalie la care serologia a fost pozitivă pentru IgM CMV. Vârsta mamelor acestor copii a fost cuprinsă între 10-14 ani (2 cazuri), 15-19 ani (un caz) și 25-34 ani (un caz) și au fost primipare.

O analiză a datelor, obținute prin supravegherea epidemiologică a *rubeolei*, arată că în perioada 2003-2007 nici un caz de boală nu a fost semnalat la femeile gravide expuse la rubeolă și nici un caz de SRC la copiii nu a fost confirmat în această perioadă în județul Cluj.

În studiul prezent, IgG specifice față de virusul rubeolic, au fost găsite la majoritatea cuplurilor, doar la 7 din ele mama fiind pozitivă iar copilul negativ.

Se știe că rubeola prezintă vârful sezonier în timpul primăverii și la începutul verii. Datele studiului confirmă că această stare de disconfort a apărut în aceste sezoane – femeile fiind atunci în primul trimestru de sarcină. Cele 7 cupluri mamă-copil la care s-a găsit doar la mamă IgG pozitiv, iar la copil IgG negativ ar sugera eventuale titruri scăzute de protecție ai anticorpilor mamei față de rubeolă, titruri care nu se mai regăsesc la copil [301].

Șase cupluri mamă-copil au avut IgM pozitiv rubeolice specifice. Malformațiile acestor copii au fost cardiace iar mamele acestor copii au avut vârstele cuprinse între 10-14 ani, 15-19 ani și 20-24 ani. Ele au confirmat că nu au fost vaccinate.

Prin testarea serologică pentru *toxoplasmoza congenitală*, 25 nou-născuți au avut IgM și IgG specific. Diagnosticul a cinci cazuri de toxoplasmoză congenitală (21%) a fost posibil doar prin monitorizarea nivelurilor specifice de IgG și IgA; 5 (25%) cazuri au fost supravegheate, din cauza IgM din serul mamei. Unele erori pot avea loc în evaluarea clinică la nou-născuții, în care IgM nu s-au detectat în ser. Un studiu prospectiv a arătat că o toxoplasmoză serologic tranzitorie a apărut la 15% din cazurile cu fiziopatologie necunoscută, conducând la un risc de diagnostic greșit și supraveghere inadecvate [304, 305, 306].

Decizia clinică de a nu monitoriza IgG la 11 copii pentru care IgM a fost detectată doar în serul mamei sugerează faptul că acest concept încă prevalează: în absența IgM la nou-născut, IgG este de la origine maternă. Mai multe cazuri (11) au fost diagnosticate greșit, în aceste situații.

La copii asimptomatici, serul specific IgG anti-toxoplasma este monitorizat lunar pentru detectarea anticorpilor posibil neosintetizați, indicativ al infecției acute sau alternativ, o metodă ce permite diferențierea între anticorpii IgG materni și cei proprii copilului. La evaluarea clinică a 5 copii aparent sănătoși la naștere, au fost depistați 2 copii cu leziuni oculare și cerebrale.

36,90% dintre mame și 50% dintre nou-născuți au fost testați pozitiv pentru anticorpi IgG anti-toxoplasma; 8,33% din nou-născuții cu malformații congenitale și 2,38% din mame au fost pozitivi pentru anticorpi IgM anti-toxoplasma. Toxoplasmoza poate fi transmisă la făt până la 6 luni de la infecția primară. Rata de transmitere este mai mare în trimestrul 3, ceea ce poate explica, în studiul de față rata mai mare de anticorpi anti-toxoplasma IgM la nou-născuți. Un studiu a raportat anticorpi anti-toxoplasma IgG la 100% din mamele și nou-născuții luați în studiu [278]. Această diferență față de studiul nostru s-ar putea datora diferențelor geografice în prevalența toxoplasmozei. Într-un alt studiu efectuat în India, s-a raportat IgG pozitiv pentru *Toxoplasma gondii* la 11,6% dintre mame și s-a recomandat ca testele de screening pentru TORCH să includă și toxoplasmoza [307, 308].

La nici un cuplu mamă-copil nu s-a înregistrat un rezultat pozitiv față de **virusul herpetic de tip II**, comparativ cu alți cercetători care au constatat pozitivitate pentru anticorpi IgG HSV tip I și II la toate mamele studiate (40 de cazuri) [278].

Rezultatele anamnestice asupra dezvoltării la naștere a pacienților din acest studiu, au arătat că 16,66% dintre aceștia au fost **hipotrofici** față de vârsta gestațională, datele noastre fiind în conformitate cu observațiile efectuate de alți autori care arată că riscul unei dezvoltări insuficiente la acești copii născuți din mame cu risc este de trei ori mai crescut comparativ cu nou-născuții sănătoși. [276]

### **Capitolul 11. Concluzii generale**

1. Studiul prezent, bazat pe rezultate prospective adunate în timpul sarcinii, pe anchete retrospective și pe probe serologice a dat rezultate asupra expunerii materne la condițiile cu potențial teratogen.

2. Prevalența medie a infecției anamnestice la populația feminină de vârstă fertilă din cele 11 județe studiate este de 63,14% pentru toxoplasma, 67,08% pentru rubeolă, 74,20% pentru CMV și 27,76% pentru infecția cu herpes virus.

3. În subplotul de femei de vârstă fertilă neimune riscul estimat anual de infecție este maxim la femeile cu vârstă cuprinsă între 15-24 ani pentru infecția toxoplasmică ( $k = 5,72\%$ ) și pentru rubeolă ( $k = 8,39\%$ ).

4. Pentru CMV riscul estimat anual de infecție în subplotul de femei de vârstă fertilă neimune este mic ( $k = 0,64\%$ ) la femeile cu vârstă cuprinsă între 15-24 ani, iar tendința de creștere este crescătoare în funcție de vârstă.

5. A fost definit un grup de mame cu risc crescut pentru nașterea unui copil cu deficiențe: avorturi anterioare, vârsta mamei și titrul de seroconversie pentru agenții TORCH, unul sau mai multe virusuri – toxoplasma, virusul rubeolic, citomegalovirus sau herpes simplex.

6. Diagnosticul de infecție TORCH în sarcină a fost stabilit la 36,92% dintre gravidele testate, acesta reprezentând în același timp și cauza majorității pierderilor de sarcină.

7. În lotul studiat, riscul unei primoinfecții (anticorpi IgM pozitiv) rubeolice a fost de 5%, de 6,2% pentru CMV și de 5% pentru HSV tip II.

8. Procentul gravidelor la risc susceptibile la infecția rubeolică a fost de 32,7%, pentru CMV de 9,6% și pentru herpes virus tip II de 5%.

9. Din 260 sarcini cu risc luate în observație, 96 gravide (36,92%) au avut ca și consecință pierderea sarcinii din diverse cauze, iar din cele 164 sarcini duse la capăt, 84 (32,31%) copii născuți au fost diagnosticați clinic cu malformații congenitale. 80 copii (30,77%) au fost clinic sănătoși la naștere. Vârsta medie a mamelor copiilor malformați a fost de  $26,57 \pm 6,11$  ani.

10. Seroconversiile titrurilor TORCH din timpul sarcinii sunt greu de explicat deși au fost înregistrate atât transmiterea transplacentară a virusurilor cât și distrugerea fătului.

11. Rezultatele noastre sugerează că infecția primară sau reinfecția și reactivarea, reflectate de titruri crescute de anticorpi, au loc mai târziu în sarcină, după terminarea organogenezei.

12. La 6% dintre copii a fost observată o patologie severă compatibilă cu sindromul rubeo-

lic congenital, incluzând și cataractă, defecte de auz și glaucom alături de alte simptome.

13. Din 84 de nou-născuți cu defecte congenitale, 39 (40,47%) au avut anticorpi IgM pozitivi față de unul dintre agenții etiologici TORCH: 6 dintre copiii examinați au avut titruri de anticorpi pozitivi IgM față de virusul rubeolic, 25 au avut titruri de anticorpi pozitivi IgM și IgG față de *Toxoplasma gondii* și 6 față de CMV.

14. În țara noastră, prevalența sindromului rubeolic congenital a scăzut după introducerea vaccinării antirubeolice.

15. Strategia de vaccinare selectivă antirubeolică ar trebui reconsiderată dacă se dorește atingerea țintei de 0,1 SRC la 1000 de născuți vii în anul 2010.

16. Seroprevalența infecției anamnestice CMV în populație este cuprinsă între 80 și 90%.

17. În prezent *Toxoplasma gondii* este agentul patogen care generează cele mai multe anomalii congenitale de etiologie infecțioasă.

18. Toxoplasmoza congenitală, defectele congenitale de cord, icterul, splenomegalia și dezvoltarea întârziată au fost prezente la 43%, 25%, 4% și respectiv 17% dintre copii.

19. Stâlpușul profilaxiei antirubeolice este imunizarea universală a tuturor copiilor și identificarea și imunizarea femeilor la risc.

20. Obstetricienii ar trebui să verifice statusul imunitar față de rubeolă al femeilor de vârstă fertilă, chiar dacă acestea susțin că au fost vaccinate.

21. Serologia TORCH ar trebui verificată la toate gravidele, chiar dacă ele au fost seropozitive în timpul sarcinilor anterioare.

22. Valoarea seroprevalenței TORCH și riscul anual de infecție în populația de vârstă fertilă ar justifica implementarea unui program de screening.

23. Deși există progrese foarte mari înregistrate în domeniul profilaxiei, există încă un procent însemnat de cazuri de anomalii fetale care scapă diagnosticului prenatal.

24. Diagnosticul prenatal permite optimizarea oportunităților terapeutice precum și ameliorarea impactului psihologic negativ pe care îl are nașterea unui copil malformat.

25. Datorită impactului deosebit al malformațiilor congenitale asupra sănătății publice, implementarea și evaluarea programelor de prevenire este de interes major la nivel național.

### **Bibliografie selectivă**

32. **Azoicăi D.** – Rubeola. În: *A. Ivan (sub red.) – Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*, Ed. Polirom Iași, 1999, 193-201.
42. \*\*\* – EUROCAT Working Group. EUROCAT Special Report: prenatal screening policies in Europe. EUROCAT Central Registry, University of Ulster, 2005. <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/Special-Report-Prenatal-Diagnosis.pdf>
108. \*\*\* – Anuar de Statistică Sanitară. Ministerul Sănătății, Centrul de Calcul, Statistică Sanitară și Documentare Medicală, București, 2003.
111. \*\*\* – Anuarul demografic al României, Institutul Național de Statistică București, 2001.
116. \*\*\* – Ordinul Nr. 791/17.11.1999 pentru aprobarea „Metodologiei privind raportarea și analiza profesională a cauzelor deceselor perinatale 0-1 an și 1-4 ani precum și a indicatorilor mortalității perinatale, infantile și 1-4 ani”. Ministerul Sănătății, București, 1999.
129. \*\*\* – Conotruncal heart malformations. OMIM (Online Mendelian Inheritance of Man). #217095, 2001, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=217095>
130. **Botto L.D., Lynberg M.C., Erickson J.D.** – Congenital heart defects, maternal febrile illness, and multivitamin use: a population-based study. *Epidemiol.*, 2001, 12: 485-90.
131. **Brackley K.J., Kilby M.D., Wright J.G. et al** – Outcome after prenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome: a case series. *Lancet*, 2000, 356:1143-7.
132. **Goldberg C.S., Schwartz E.M., Brunberg J.A. et al** – Neurodevelopmental outcome of patients after the Fontan operation: a comparison between children with hypoplastic left heart syndrome and other functional single ventricle lesions. *J. Pediatr.*, 2000, 137:646-52.
133. **Mossey P.A., Little J.** – Epidemiology of oral clefts: an international perspective. În: *Wyszinski D.F. (ed): Cleft Lip and Palate. From Origin to Treatment*, Oxford University Press, 2002.
134. **Rogers BT, Msall ME, Buck GM et al** – Neurodevelopmental outcome of infants with hypoplastic left heart syndrome. *J. Pediatr.*, 1995, 126:496-8.
135. **Sharland G., Rollings S., Simpson J., Anderson D.** – Letter to the Editor. Hypoplastic left heart syndrome. *Lancet*, 2001, 357:722.
138. **Ordóñez A.M.P., Nazer H.J., Aguila R.A., Cifuentes L.O.** – Malformaciones congénitas y patología crónica de la madre. Estudio ECLAMC 1971-1999. *Rev. Med. Chile*, 2003; 131:404-11.
139. **Castilla E.E., Lopez-Camelo J.S., Paz J.E., Orioli I.M.** – Prevención primaria de los defectos congénitos. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 1996.
143. **Garne E., Loane M., de Vigan C. et al** – Prenatal diagnostic procedures in pregnancies with congenital malformations in 14 regions of Europe. *Prenat. Diagn.*, 2004, 24:908-12.
144. **Garne E, Loane M, Dolk H. et al** – Prenatal diagnosis of congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet.*

- Gynecol., 2005, 25:6–11.
147. **Temtamy S.A., Abdel-Meguid N., Mazen I. et al** – A genetic epidemiological study of malformations at birth in Egypt. *East Mediterr. Health J.*, 1998, 4, 252-259.
  148. **Golalipour M.J., Ahmadvour-Kacho M., Vakili M.A.** – Congenital malformations at a referral hospital in Gorgan, Islamic Republic of Iran, *East Mediterr. Health J.*, 2005, 11, 707-715.
  149. **Rankin J., Pattenden S., Abramsky L.** – Prevalence of congenital anomalies in five British regions 1991-99. *Arch. Dis. Child Fetal Neonat. Ed.*, 2005, 90:F374-F379.
  187. **Bocşan I.S.** – Combaterea (controlul) în bolile transmisibile. În: **A. Ivan (sub red.)** – *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*, Ed. Polirom Iaşi, 2002, 119-130.
  188. **Cîrstoiu M., Vasiliu C., Horhoianu V., Bohaltea R.** – Infecţia rubeolică şi sarcina; *Puls Media Obstetrica*, 2007, 5-11.
  189. **Rafila A., Marin M., Pistol A. et al** – A large rubella outbreak, Romania, 2003- *Eurosurveillance*, Volume 9, Issue 4, 01 April 2004.
  195. **Remington J.S., McLeod R., Desmots G.** – Toxoplasmosis. În: **Remington J.S., Klein J.O. (eds.)**: *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 4th ed., (W.B. Saunders Co., Philadelphia), 1995:140-267.
  199. **Jones J.L., Kruszon-Moran D., Wilson M.** – Toxoplasma gondii infection in the United States, 1999–2000. *Emerg Infect Dis.*, 2003,9:1371-1374.
  200. **Jones J.L., Muccioli C., Belfort R. et al** – Recently acquired Toxoplasma gondii infection, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.*, 2006, 12:582-587.
  203. **Kortbeek L.M., De Melker H.E., Veldhuijzen I.K., Conyn-Van Spaendonck M.A.E.** – Population-based Toxoplasma seroprevalence study in the Netherlands. *Epidemiol. Infect.*, 2004, 132:839-845.
  204. **Studeníčová C., Benčaiová G., Holková R.** – Seroprevalence of Toxoplasma gondii antibodies in a healthy population from Slovakia. *Eur. J. Intern. Med.*, 2006, 17:470-473.
  207. **Leroy V., Raeber P.A., Petersen E. et al** – National public health policies and routines programs to prevent congenital Toxoplasmosis, Europe, 2005. Bordeaux, France: The Eurotoxo Group; 2005. Available at: [http://eurotoxo.isped.u-bordeaux2.fr/www\\_public/doc/Eurotoxo\\_R1\\_P3\\_European\\_national\\_policies\\_Dec2005.pdf](http://eurotoxo.isped.u-bordeaux2.fr/www_public/doc/Eurotoxo_R1_P3_European_national_policies_Dec2005.pdf)
  209. **Ustaçelebi Ş., Köksal İ., Cantürk H. et al** – Detection of antibodies against TORCH in pregnant. *Mikrobiol. Bul.*, 1986:20:1-8.
  210. **Robertson S.E., Featherstone D.A., Gacic-Dobo M., Hersh B.S.** – Rubella and congenital rubella syndrome: global update. *Rev Panam Salud Publica.* 2003;14(5):306-15.
  212. **Aksit S., Timocin A., Turpucu R.** – Rubella immunity in pregnant Turkish women. *Int. J. Gynecol. Obst.*, 1999: 66:33-34.
  213. **Aksit S., Egemen A., Ozacar T. et al** – Rubella seroprevalence in an unvaccinated population in İzmir: recommendations for rubella vaccination in Turkey. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1999:18: 577-80.
  215. **Taşçioğlu J.K.** – Rubella IgG antibodies in fertile women. Research study. Haydarpaşa Numune Hospital Infectious Diseases Department, 1991.
  216. **Güner H., Günay A., Rota S.** – Seroprevalence of rubella virus in Turkish pregnant women. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 1994:44:139-141.
  217. **Köksal İ., Aynacı M., Kardeş B., Aydemir V.** – Toxoplasma, rubella and CMV antibody seroprevalence in adults in East Black-Sea region. *Mikrobiol. Bult.*, 1994: 28: 58-66.
  218. **Caksen H., Ceylan A., Ceylan N.** – Rubella seroprevalence in adolescent girls in the eastern region of Turkey. *East Afr. Med. J.*, 2002 Nov;79(11):618.
  219. **Işık K., Köse Ş., Sivrel A., Esen N.** – Rubella seropositivity in adults. *Türk. Ekopatol. J.*, 1996:2 (1-2):25-27.
  221. **Murray C.J.L. et al** – The global burden of disease 2000 project: aims, methods, and data sources. Geneva, World Health Organization, 2001. (Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper No.36).
  222. **Spika J.S. et al** – Measles and rubella in the World Health Organization European Region: diversity creates challenges. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 187(suppl. 1): S191–S197.
  223. \*\*\* – Surveillance guidelines for measles and congenital rubella infection in the WHO European Region. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2003.
  224. \*\*\* – Strategic plan for measles and congenital rubella infection in the WHO European Region. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2003.
  225. **Mathur A., Jindal I., Chaturvedi U.C.** – A serological study of Cytomegalovirus infection at Lucknow. *Ind. J. Med. Res.*, 1981; 73:678-681.
  227. **Venkitaraman A.R., Seigneurin J.M., Lenoia G.M., John T.J.** – Infections due to the human herpes viruses in Southern India: A sero epidemiological survey. *Int. J. Epid.*, 1986; 16(4):561-566
  228. **Gambaroto K., Ranger R.S., Aubard Y. et al** – Primary cytomegalovirus infection and pregnant women: Epidemiological study on 1100 women at limoges. *Pathol. Biol.*, Paris, 1977; 45(6): 453-461.
  229. **Gratacap C.B., Bosson J.L., Morand P. et al** – Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women: Parity and place of birth as major predictive factors. *Eur. J. Epidemiol.*, 1998; 14(2):147-152.
  230. **Griffiths P.D., Babboonian C., Ruttea D., Peckham C.** – Congenital and maternal cytomegalovirus infections in a London population. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1991; 98:135-140.
  231. **De Jong M.D., Galasso G.J., Gazzad B. et al** – Spector SA. Summary of the II International symposium on cytomegalovirus. *Antiviral-Res.*, 1998;39(3): 141-162.
  234. **Mustakangas P., Sarna S., Ammälä P. et al** – Human cytomegalovirus seroprevalence in three socioeconomically different urban areas during the first trimester: a population-based cohort study. *Int. J. Epidemiol.*, 2000 Jun;29(3):587-91.
  236. **Brooks G.F., Butel J.S., Morse S.A.** – Herpes viruses. Chapter 33. În: **Brooks G.F., Butel J.S. Morse S.A. (eds)** -



- Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology*, 22<sup>nd</sup> ed. Lange Medical Books, McGraw-Hill, 2001: 385
237. **Page A., Taylor R., Richters J. et al** – Upstairs and downstairs: socio-economic and gender interactions in herpes simplex virus type 2 seroprevalence in Australia. *Sex. Transm. Dis.*, 2009 Jun;36(6):344-9.
  238. **Vlădăreanu R.** – Obstetrică și ginecologie clinică. Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2006
  239. **Marinescu B.** – Consultația în sarcina cu risc crescut. Editura Enciclopedică, București, 1999.
  240. **Cunningham F.G.** – Pregnancy planning and antepartum management. În: **Cunningham F., Leveno K., Bloom S. et al** – *Williams Obstetrics*. 22<sup>nd</sup> Edition, McGraw-Hill, 2005.
  241. \*\*\* – Perinatal viral and parasitic infections. *ACOG Pract Bull* 2000, 20:425-432.
  243. **Mookherjee N., Gogate A., Shah P.K.** – Microbiology evaluation of women with bad obstetric history. *Indian J. Med. Res.*, 1995;102:103-107.
  244. **Yashodhara P., Ramalakshmi B.A., Naidu A.N., Raman L.** – Prevalence of specific IgM due to Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus and C. trachomoatis infection during pregnancy. *Indian J. Med. Microbiol.*, 2001;19:79-82.
  253. **Becker J.U., Singh D., Sinert R.H.** – Toxoplasmosis. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/787505-overview>
  254. **Rosenzvit M., Angel S., Alvarez L. et al** – A simple and economic slide micro-immunoenzimatic (micro SIA) test for epidemiological studies of Toxoplasmosis. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 1994, 89 (1), 47-51.
  257. **Ashburn D., Davidson M.M., Joss A.W.** – Improved diagnosis of reactivated toxoplasmosis. *J. Clin. Pathol.*, 1998, 51, 105-109.
  258. **Jones J.L., Kruzon-Moran D., Wilson M. et al** – Toxoplasma gondii infection in the United States: Seroprevalence and risk factors. *Am. J. Epidemiol.*, 2001, 154, 4, 357-365.
  260. **Bobić B., Nikolić A., Djurković-Djaković O.** – Identification of risk factors for infection with Toxoplasma gondii in Serbia as a basis of a program for prevention of congenital toxoplasmosis. *Srp Arh Celok Lek.*, 2003, 131(3-4):162-7.
  261. **Nowakowska D., Stray-Pedersen B., Śpiwak E. et al** – Prevalence and estimated incidence of Toxoplasma infection among pregnant women in Poland: a decreasing trend in the younger population. *Clin Microbiol Infect.*, 2006, 12(9):913-7.
  262. **Cook A.J.C., Gilbert R.E., Buffolano W. et al** – Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. *BMJ*, 2000, 321:142-7.
  266. **Wallon M., Liou C., Garner P., Peyron F.** – Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ*. 1999;318:1511-4.
  267. **Chung C.S., Myriantopoulos N.C., Opitz J.M., Reynolds J.F.** – Congenital anomalies: mortality and morbidity, burden and classification. *Am J Med Genetics*, 2005, 27(3): 505-23.
  268. **Ornoy A.** – Intrauterine infections: introductory comments. *J Reprod Toxicol.*, 2006, 21:343-4.
  269. **Mladina N, Mehikić G, Pasić A.** – TORCH infekcije majki kao uzrok neonatalnog morbiditeta [TORCH infections in mothers as a cause of neonatal morbidity] *Medicinski arhiv*, 2000, 54:273-6.
  270. **Waitzman N.J., Romano P.S., Scheffler R.M.** – Estimates of the economic costs of birth defects. *Inquiry*, 1994, 31:188-205.
  271. **Khan N.A., Kazzi S.N.** – Yield and costs of screening growth-retarded infants for TORCH infections. *Am J Perinatol.*, 2000, 17:131-5.
  275. **Kalter H., Warkany J.** – Congenital malformations. Etiologic factors and their role in prevention (first of two parts). *New Engl J Med.*, 1983, 308(8):424-31.
  276. **Surpam R.B., Kamlakar U.P., RK Khadse R.K. et al** – Serological study for TORCH infection in women with bad obstetric history. *J Obstet Gynecol India*, 2006, 56:41-3.
  278. **Ebrahimpour S. et al** – The possible role of cytomegalovirus in induction of major congenital anomalies, stillbirth and intrauterine growth retardation. *Med J Tabriz Univ Med Sci Health Services*, 2000, 48:3-8.
  283. **Weber B.M., Born H.J.** – Laboratory diagnosis of congenital HCMV infections using polymerase chain reaction and shell viral culture. *Infection*, 1992, 30:45-7.
  284. **Trincado D.E., Rawlinson W.D.** – Congenital and perinatal infections with cytomegalovirus. *J Paediatr Child Health*, 2001, 37(2): 187-92.
  285. **Harris S., Ahlfors K., Ivarsson S. et al** – Congenital cytomegalovirus infection and sensorineural hearing loss. *Ear Hear.* 1984;5:352-5.
  286. **Damato E.G., Winnen C.W.** – Cytomegalovirus infection: perinatal implications. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2002;31:86-92.
  287. **Blackburn N.K., Besselar T.G., Schoub B.D.** – Differentiation of primary CMV infection from reactivation using the urea denaturation test for measuring antibody avidity. *J Med Virol.*, 1991, 33:6-9.
  - Boppana S.B., Rivera L.B., Fowler K.B. et al** – Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med.* 2001;344:1366-71.
  296. **Peckham C., Tookey P., Logan S., Giaquinto C.** – Screening options for prevention of congenital cytomegalovirus infection. *J Med Screen.*, 2001;8:119-24.
  301. **Ushida M., Katow S., Furukawa S.** – Congenital rubella syndrome due to infection after maternal antibody conversion with vaccine. *Jpn J Infect Dis.* 2003;56:68-9.
  304. **Jaisson-Hot I., Wallon M., Al Kurdi M. et al** – Congenital toxoplasmosis. Transitory negative serology. *Presse Med.* 2001;30:1001-4.
  305. **Neto E.C., Anele E., Rubin R. et al** – High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated from a three-years prospective neonatal screening. *Int J Epidemiol.* 2000;29:941-7.
  306. **Ambroise-Thomas P., Schweitzer M., Pinon J.M., Thiebaugeorges O.** – Prevention of congenital toxoplasmosis in France. Risk assessment. Results and perspectives of prenatal screening and newborn follow up. *Bull Acad Natl Med.* 2001;185:665-83.

307. Kaur R., Gupta N., Nair D. et al – Screening for TORCH infections in pregnant women: a report from Delhi. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1999; 30:284-6.
308. Mombro M., Perathoner C., Leone A. et al – Congenital toxoplasmosis: assessment of risk to newborns in confirmed and uncertain maternal infection. Eur J Pediatr., 2003; 162(10): 703-6.

## ***CURRICULUM VITAE***

**Dr. Radu Rodica**

**Studii:**

- 1976-1982 - Universitatea de Medicină și Farmacie, Cluj-Napoca, România, facultatea de medicină generală
- 1989-1997- ISP - Medic specialist epidemiologie și boli infecțioase, cercetător st.gr. III
- din 1997- în prezent - ISP Cluj-Napoca- Medic primar epidemiolog, medic specialist boli infecțioase, cercetător științific gr. III

**Titlul științific:** doctorand

**Experiența profesională**

- 1985-1989 – medic secundar boli infecțioase și epidemiologie, cercetător științific
- 1989- medic specialist boli infecțioase și epidemiologie
- 1995 – cercetător științific gr. III
- 1997 – medic primar epidemiolog, medic specialist boli infecțioase
- 1998 – șef Compartiment Evaluarea Stării de Sănătate, secția Epidemiologie și Sănătate Publică; locțiitor șef de secție
- 2001 – secretar general al Societății Române de Epidemiologie
- 2003 – doctorand boli infecțioase
- 2008 – șef de secție Epidemiologia bolilor transmisibile, ISP Cluj-Napoca

**Lucrări elaborate și / sau publicate:**

- **publicații:** 65 de articole publicate în reviste de specialitate, 106 lucrări comunicate în țară și străinătate
- **participări** la simpozioane, conferințe, congrese, mese rotunde, ateliere, în țară și străinătate ( Slovacia, Italia, Cipru, Franța în perioada 1998-2008).

**Membru al asociațiilor profesionale:** Societatea Română de Epidemiologie, secretar general

**Limbi străine cunoscute:** engleza, franceza

**Specializări și calificări:** epidemiologie de teren –tip EPIET 2004, în cadrul programului finanțat de Uniunea Europeană : “Asistența tehnică pentru îmbunătățirea sistemului românesc de supraveghere epidemiologică și control al bolilor transmisibile“

**Experiența acumulată în programe naționale/internaționale**

**Proiectul CEEEX Nr. 28 / 2005:** Rețea (platformă) integrată de patogenomică pentru transferarea rezultatelor cercetării în domeniul biomedical (microbiologia bolilor infecțioase)– Acronim PATGEN-NET-partener Institutul Cantacuzino București

Derulare:2005-2008

**Proiectul Phare:** Restructurarea Rețelei de Centre Regionale HIV/SIDA cu scopul de a îmbunătăți activitățile de prevenire și accesul la îngrijiri al persoanelor infectate HIV

Derulare:2002-2005,- partener Ministerul Sănătății

**Proiectul Phare:** Creșterea eficienței sistemului românesc de supraveghere epidemiologică și control al bolilor transmisibile- partener Ministerul Sănătății

Derulare:2002-2005,

**Programul Fondului Global de combatere a HIV/SIDA, TBC și malariei:** Întărirea implementării măsurilor de precauțiuni universale, partener Ministerul Sănătății

Derulare:2003-2005

**Proiectul CEEEX Nr. 78 / 2006 Modul III:** “Constituirea unei rețele naționale privind studiul unor zoonoze parazitare și implicațiile lor în siguranța alimentelor, partener Universitatea de științe agricole și medicină veterinară Cluj Napoca

Derulare:2006-2007

**Proiectul CEEEX Nr. 99 / 2006-** “Evaluarea și optimizarea interdisciplinară a metodelor de screening, diagnostic și tratament în trichineloză și echinococoza chistică umană și animală în centrul și nord-vestul României” – Acronim-TRICHID, partener Universitatea de științe agricole și medicină veterinară Cluj Napoca

Derulare:2006-2008

**Proiectul CEEEX Nr. 51–013 / 2007** “Optimizarea supravegherii infecției cu *Toxoplasma gondii* la unele specii de animale și la om, ca problemă de sănătate publică în centrul și vestul României”- Acronim-TOXANOM, partener Universitatea de științe agricole și medicină veterinară Cluj Napoca

Derulare: 2007-2010

**Proiectul CEEEX- Nr. 71-136 / 2007** ” Materiale fotocatalitice inovative aplicate la decontaminarea chimică și microbiologică a aerului din incinte” –Acronim MATDECON, partener Universitatea Babeș-Bolyai Cluj Napoca

Derulare: 2007-2010

**Date de contact:** Institutul de Sănătate Publică „ Prof. Dr. I. Moldovan”, Cluj-Napoca, str. Pasteur 6,RO-400349 CLUJ; mobil: 0723/224743;telefon / fax : +40-264-594 252

E-mail:[radu.rodica2005@yahoo.com](mailto:radu.rodica2005@yahoo.com),

**IULIU HAȚIEGANU  
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY  
CLUJ-NAPOCA  
DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES**

**THESIS**

**FOETAL-MATERNAL INFECTIONS  
AND THEIR CONSEQUENCES,  
A PUBLIC HEALTH PROBLEM**

**ABSTRACT**

**Supervisor:  
Prof. Dr. Dumitru Cârstina**

**PhD:  
Rodica Radu**

**Cluj-Napoca  
2010**

## CONTENTS

Alphabetical index of abbreviations / 6

### Part I. THEORETICAL CONSIDERATIONS

Chapter 1. State of knowledge about maternal-foetal infections worldwide and national / 7

Chapter 2. Epidemiology and pathogenesis of maternal-foetal infections / 15

Chapter 3. Methods and diagnostic / 29

Chapter 4. Prevention and control of maternal-foetal infections. Epidemiology and prevention of congenital malformations / 44

### Part II. PERSONAL RESEARCH

Chapter 5. Retrospective study of birth and infant mortality in Cluj County during 2001-2007 / 52

Chapter 6. The prevalence of congenital malformations in Cluj County during 2003-2007 / 79

Chapter 7. Retrospective study assessing the incidence of rubella in the territory of the Institute of Public Health Cluj, during 1999-2009 / 104

Chapter 8. Seroprevalence historical TORCH infection in the general population and in women of childbearing age in the territory of the Institute of Public Health Cluj / 149

Chapter 9. The risk of maternal-foetal TORCH infections / 186

Chapter 10. TORCH neonatal screening in children born to mothers with pregnancy at risk / 211

Chapter 11. General Conclusions / 231

Bibliography / 234

Attachments / 251

**Keywords: TORCH, congenital rubella syndrome, foetal-maternal infections**

### **Foreword**

Congenital infections are the cause of infant morbidity and mortality worldwide. Although there are a large number of pathogens that can be occasionally harmful to the unborn child, some infectious diseases such as rubella, cytomegalovirus infection (CMV) or human immunodeficiency virus (HIV), varicella, syphilis, hepatitis B, or toxoplasmosis have a considerable impact on the public health. Developments in infectious diseases, epidemiology and clinical microbiology increased our options regarding the prevention strategies, early diagnosis, clinical interventions and alternative therapies to fight off these infections. When the public health impact of a given infection is evident, preventive measures can be discussed in terms of infectious disease epidemiology, available resources and acceptance among the population.

Information on hygiene measures and other means of avoiding infection is another milestone in prevention work. Immunization for susceptible persons before pregnancy is an option for rubella, hepatitis B and varicella etc. When a newborn with congenital CMV infection or toxoplasmosis is identified, treatment is allowed in order to reduce harm. Lack of resources and an inadequate maternal care stand in the way of effective programs. Many of these interventions could be more effective, not only through better understanding of the epidemiology and impact of diseases, but also through improved diagnosis and treatment, vaccine development and also by educating people.

Safer vaccines against, for example, rubella, are highly effective at preventing mother's infection. It is clear that congenital rubella can be eradicated by vaccination programs, a goal already achieved in the Scandinavian countries and the United States of America (USA). Vaccination with two doses in children, associated with postpartum vaccination of susceptible women eliminated rubella within a decade in some countries. Whatever the strategy will be, the strict compliance and effectiveness of programs will be decisive for the outcome. Although there were many discussions about the possible elimination/eradication of rubella by 2010, something considered perfectly possible with the existing vaccines, a first obstacle to eradication of the disease is the accumulation of susceptible children over time, even in countries with high routine immunization programs and high vaccine coverage. Another obstacle is the change in the

epidemiology of the disease. There are several major obstacles in eliminating rubella, which are not technical in nature but perceptual, political and financial.

Given all those mentioned above, we considered that studying the dynamics of rubella's morbidity can bring contributions to a better clinical and epidemiological knowledge of the disease. This study is devoted to infectious diseases (TORCH complex) and pregnancy and contains a series of chapters that highlight different aspects of the epidemiology of these infectious diseases, diagnosis and control and prevention efforts for these diseases (toxoplasmosis, rubella infection, infections with cytomegalovirus and herpes virus type II).

**Part I – Theoretical considerations** – shows the up-to-day knowledge about the maternal-foetal infections, worldwide and national, the epidemiology and pathogenesis of maternal-foetal infection, the diagnostic methods for the congenital rubella syndrome (CRS), infection with cytomegalovirus (CMV), infection with herpes virus type II and toxoplasmosis. In conclusion of this part, current data regarding the prevention and control of maternal-foetal infection and the epidemiology and prevention of congenital malformations are presented.

**Part II – Personal researches** – is structured in six chapters of personal researches, plus a final chapter of general conclusions.

### **Chapter 5. Retrospective study of birth and infant mortality in Cluj County during 2001-2007**

**Introduction.** In the last four decades, around the globe there were obtained some improvements regarding the health of the population. All around the world, the mortality of children aged up to five years was reduced to half during the years 1970-2010. Fertility rate has decreased and continues to decline. Maternal mortality in the same period has decreased substantially.

Although maternal and child care have obtained many successes, there remain many women being at risk during pregnancy and birth, risks whose causes have remained virtually unchanged over recent decades. Maternal complications remain a serious problem in obstetric care, and all around the world many mortality cases of early neonatal death occur due to avoidable causes.

Romania has also made a significant progress in significantly reducing infant mortality, given that in 1990 this rate was 26.9 ‰. In 1999 the infant mortality rate was below 20‰ and continued to decline steadily to a value of 16.7‰ in 2003. [108] Despite this generally positive trend, our country continued to have the highest infant mortality rates between EU countries and EU candidate countries even in terms of a better reporting of infant mortality. To work towards reducing infant mortality requires accurate assessment of the determining or influencing factors, followed by identifying and implementing the most effective solutions to minimize the effect of determinants identified.

**Purpose.** Starting from the premises that maternal and infant mortality is caused by many factors, among which infectious diseases play a special role, the study aims to identify and assess disease risk factors affecting children's survival chances.

**Material and methods.** The study is a descriptive epidemiological study of Cluj County population represented by children less than 1 year, born during 2001-2007. The comparison was made with national data.

**Results and discussion.** In Cluj County, over the years, the number of births decreased from 9114 in 1990 to 5936 in 2001 and 6277 in 2007. Infant mortality rate experienced a large decrease compared to 1990, infant mortality (birth influenced by growth) decreasing from 26.9‰ to 13.9‰ in 2006. Infant mortality has a declining trend both at Romanian and Cluj County level, with a very good correlation and the same sense between the two sets of values. Despite the decreasing trend since 1990, infant mortality rate in Romania is three times higher than the average in EU countries and two times higher than in Eastern European countries.

Since 1990 the infant mortality rate had a downward trend, except for peaks in 1993, 1996, 2002 and 2004, so in 2007 the infant mortality rate reached 8.1‰.

Analysis of infant mortality according to causes of death in the period 1991-2007 showed a decrease in deaths caused by respiratory diseases, by the pathology of perinatal mortality and the infectious and parasitic diseases, remaining constant the high death rate due to congenital malformations. Most children under 1 year died at the age of one month (25.9%), and almost half of children died before reaching the age of 3 months. Experts explain this by the fact that in the

current system of registration of such events, there is a greater degree of under-reporting of neonatal deaths [116].

In age groups (0-6 days, 0-27 days and 28 days and over), there was observed the decrease of early neonatal mortality, the neonatal mortality and the mortality of the postneonatal indexes, and it may be therefore considered that the downward trend in infant mortality in all age subgroups in Cluj County does not match the trend in the country, where oscillations of neonatal and post neonatal mortality indices occur each year. Early neonatal mortality rate had a fluctuating dynamics since 2001. A decrease of this indicator was observed in 2006, reaching 3.8‰ in 2007. Neonatal mortality rate was similar to the dynamics of early neonatal mortality, with a tendency to decline. Improved pregnant women and infant care in the first period after birth has increased early mortality but resulted in a less dramatic decrease in late infant mortality.

Among the major causes of early neonatal mortality during the years 2001-2007, infections and congenital anomalies have occupied the first two places. In descending order, the causes of death were: maternal-foetal infection, obstetric trauma, foetal distress and asphyxia of the newborn, birth and respiratory distress syndrome. Dynamics analysis of perinatal mortality (deaths during antenatal, childbirth and the first six days of life) indicates a virtually constant dynamic indicator ranging within 1-1.5‰ yearly. [111]

Regarding the dynamics of infant mortality in Cluj County, by area of origin, the values of rural infant mortality rate decreases (29.7 ‰ in 1990 to 14.1‰ in 2007) but remains much higher than urban (24.1‰ in 1990 to 10.2‰ in 2007) because of deficiencies in the health network and also because of poor health education. It was noted that there are large differences between the percentages of male children death in relation to the feminine gender.

Infant mortality has some features that lead to the conclusion that there is an important unexploited potential to reduce this phenomenon.

## **Chapter 6. The prevalence of congenital malformations in Cluj County during 2003-2007**

**Introduction.** Congenital anomalies are a significant cause of premature births, infant morbidity and mortality. They correspond to a very broad spectrum of clinical prenatal conditioned manifestations, whatever the age at the clinical onset or at the moment of diagnosis. Major congenital anomalies occur in 2-3% of all births, with a variable frequency between 1.07% to 4.3% in Japan and Taiwan. Frequency of congenital malformations in our country reached 5% of all births, compared to only 4% in 2000. The estimation belongs to the Centre for Health Statistics in the Romanian Ministry of Health. The danger is higher when mothers give birth to children at old age or if they rarely or never go to a doctor during pregnancy.

**Purpose.** The paper proposes to describe and determine the prevalence of abnormalities generally observed in the Cluj County, in the territory subordinated to the Institute of Public Health "Prof. Iuliu Moldovan", Cluj-Napoca (IPH Cluj) and in Romania.

**Material and methods.** The study was extended over a period of five years (2003-2007), the recorded cases being subject to a retrospective study based on medical documents (sheets of observation) and on the results obtained in various investigations carried out, especially those of the screening for TORCH (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes virus).

In our study, the term "congenital anomalies" (CA) includes all types of major structural abnormalities, chromosomal, hereditary monogenic or polygenic diseases and other anomalies. The only criterion for inclusion in the study was the presence of congenital malformations, with or without associated malformations. Anomalies were coded according to IDC-10.

**Results and discussion.** Birth prevalence of congenital anomalies can be defined as the number of newborn and premature babies with birth defects, reported to the total number of newborn and premature births and in a certain time in a given territory. We used the prevalence at birth, rather than the incidence of congenital abnormalities, to exclude the pregnancy at risk that can be completed either by abortion or by the therapeutic interruption. Due to incomplete records of patient observation sheets, "occult" anomalies were not included in this study.

Major structural anomalies were present in 39.51% (388 cases) of the 982 patients, who were registered in the Centre for Genetics in Clinical Paediatric Pathology Cluj-Napoca during 2003-2007.

Diagnosed abnormalities included: congenital malformations of the circulatory, respiratory, digestive, central nervous system, congenital malformations of osteo-articular system, Down

syndrome. Our findings are consistent with results of other studies showing that the most common are heart abnormalities (33.06 %), followed in descending order of frequency of skeletal abnormalities, reno-urinary, genital, CNS, skin, oral-facial cleft anomalies and digestive [129, 130, 131, 132, 133, 134, 135].

Distribution of major structural anomalies, by gender (overall and by different types of abnormalities) was against males, with a ratio M: F = 1,54:1 except genital system anomalies and skin anomalies that prevailed in women. Our study indicated types of congenital structural anomalies encountered and their prevalence in casuistry.

Major structural anomalies were in descending order of frequency localized at: heart (33.06%), bone (15.60%), reno-urinary (13.22%), sex (11.37%), CNS (7.59%), skin (7.59%) Oral-facial cleft (6.87%) and digestive (4.49%).

Over two thirds of cases had the diagnosis within 6 months of life and half of them in the first month of life.

The present study based on statistical and clinical data of malformed children and information on maternal history, demonstrates the risk of maternal exposure to potentially teratogenic conditions. We could define a group of mothers who experienced an increased risk in childbirth with disabilities: previous abortions, the mother's age, and acute viral and bacterial infections during pregnancy. Some of the mother's illnesses may increase the risk of congenital anomalies. According to some authors, diabetes, hypertension and hypothyroidism are associated with congenital anomalies [138].

In this study, only diabetes as a maternal illness was associated with congenital anomalies. According to some authors, the disease may induce embriopatia which may generate malformations or spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy [139]. We cannot conclude which of these factors may be the causal or may reflect adverse consequences of abnormal development, but we can say, perhaps, that there was a combined effect of these factors and totalled.

In the 10.30% chromosomal abnormalities, mothers recognized the strong family presence of abnormalities in the family history or in their own family. Associated with this intrinsic factors, maternal age more than 35 years, in 5% of the cases, highlights the increased risk of malformed children born to women who have passed that age, owing probably disturbed maternal-foetal exchange in the endometrium.

Note the percentage of 27% of mothers with a history of gynaecological repeated miscarriages or premature births, in which causal factors may be involved both genetic and purely gynaecological factor. Some studies confirm this finding [42, 143, 144].

Interestingly, some mothers said that in different periods of pregnancy they suffered of acute infectious viral or bacterial illnesses.

The study focused on viral and bacterial infectious diseases that mother went through the various periods of pregnancy - as the first component of the infectious factor of maternal risk factors.

In terms of aetiology in one third of cases were identified etiological risk factors. Of the mothers with malformed children, 92 had a viral infection during pregnancy and 20 had bacterial infections. TORCH complex, made at the presentation to control of the pregnant women, showed passage through one or more infections.

In the present study, the rate of congenital anomalies in the feminine gender was higher than in the masculine gender, the difference being statistically significant. The finding contradicts some studies that found no correlation between gender and the rate of abnormalities [147]. Moreover, it is supported by a study in Iran which showed, in turn, a higher rate of abnormalities in male newborns. [148]

Cases of birth defects from urban areas (52.68%) are more numerous than those from rural areas in the county of Cluj. In the territory of IPH Cluj, number of cases of congenital anomalies is higher in rural areas to urban areas. We didn't expect to find an interrelation between the rate of congenital anomalies and environment origin of cases; the differences were insignificant throughout the territory of IPH Cluj, and in some counties. However, in other counties (Alba, Bihor, Covasna, Mures and Sibiu) rates of congenital malformations showed statistically significant differences between urban and rural areas. These differences are also mentioned in literature, especially in terms of availability and accuracy of diagnosis, screening and diagnostic



methods. Differences may arise also from a postnatal diagnosis exaggeration, actually recorded by other studies. [149]

In the studied period, there has been a slight decrease in deaths from congenital anomalies in Cluj IPH territory by 2007.

During 2003-2007, the main causes of death among 0-1 year age group were diseases of perinatal period, followed by congenital malformations. The most common abnormalities of the cardiovascular system were followed by bone, reno-urinary and genital systems; situation is reflected at the country level.

In terms of structure of deaths at the age group <1 year, 42.27% were due to circulatory abnormalities, followed by the digestive system and CNS.

### **Chapter 7. Retrospective study assessing the incidence of rubella in the territory of the Institute of Public Health Cluj, during 1999-2009**

**Introduction.** Rubella is a viral disease with low morbidity and few complications, unless it is taken by pregnant women. Rubella infection is usually asymptomatic but disease of childhood during the first trimester of pregnancy often leads to foetal death or severe birth defects (CRS). While introducing rubella vaccination of children decreases rubella virus circulation among children and adolescents, it has no immediately impact on transmission of rubella among adults or the occurrence of CRS.

**Purpose.** This study aims to the analysis of rubella morbidity dynamics in a well defined area (11 counties); data from 2003 and 2006 included the gender of the cases and their environment origin. The study aims to highlight some possible adjustments in the epidemiology of the disease manifestation process. The study was based on an objective of the Immunisation National Program (INP) for the years 1995-2000, which requested an annual decrease in morbidity by rubella under 1‰ since 2000.

**Material and methods.** The study included the 11 districts which are subordinated to Prof. Iuliu Moldovan Institute of Public Health, Cluj-Napoca. Therefore in the text, by the "Territory IPH-CJ" term we understand the 11 counties subordinated to the Institute. We used data from rubella statements available on infectious diseases, reported monthly by the Public Health Departments of the counties.

**Results and discussion.** In the past 11 years (1999-2009) we found variations in the incidence of rubella; during 1999 to 2002, rubella morbidity levels decreased significantly compared with base year 1997, year of epidemic, which coincided with the epidemic of measles and had an incidence of 192 reported cases per 100 000 population / country.

In the IPH Cluj territory, the new rubella incidence at the limits of this period of time, varied between 30,60‰ and 35,11‰. The highest values were recorded in 2003 (397,61‰) and 2004 (578,24‰), two epidemic years, in the context of lack of systematic vaccination of susceptible population.

The highest incidence values were recorded in 2003 in Covasna County (1788.45‰) and in 2004 the highest incidence values were observed in Cluj County (1264.70‰) and Maramureş County (1022.18‰).

During epidemic, age groups most affected were: 5-9 years and 10-14 years, followed by 15-19 years age group, different from the distribution of pre ~ and post epidemics, the age group affected was mainly the <1 year.

The number of rubella cases dropped substantially after the 2003-2004 epidemics. In April 2003, rubella vaccination was introduced to girls aged 13-14 years (eighth-grade girls). In May 2004, instead of monovalent measles vaccine, was introduced combined measles - mumps – rubella vaccine (MMR) at age 12-15 months (first dose) and, since 2005, the second dose of combined vaccine was administered to children aged 7 years. After introducing rubella vaccination, disease incidence rate decreased to 3,93‰ in 2009. During the five years (2005-2009), rubella incidence values in the IPH Cluj territory had a decreasing trend (from 86,80‰ in 2005 to 3,9‰ in 2009).

Since 47.26% of rubella cases belonged to the female gender, follows the existence of significant proportions of women who, at age pregnancy acceptance, will be susceptible to rubella infection and therefore will be at the risk situation for severe disease evolution, including the children born with CRS. Decreasing trend of rubella incidence continued until 2009, the age group most affected being the < 1 year age group.

Distribution by county of standardized incidence rates of rubella in the years 1999-2009 showed increased incidences in Covasna (1999-2003, 2006, 2008 and 2009), Cluj (2004), Alba (2005) and Harghita (2007).

Manifestations aspects of rubella epidemiological process vary according to age receptivity, geographical area and the impact of vaccination program implemented. [32]

From our centralized data analysis, specific incidence rates by age in pre ~ and post epidemic indicates that the most affected age group remains <1 year, then 1-4 years age group, age group 5-9 years, age groups 10-14 years and 15-19 years. Increased incidence of rubella among infants is due to mothers being vaccinated in childhood, with no natural immunity against rubella which could be transplacental forwarded to the newborn. [32, 187, 188]

For rubella, which did not benefit until 2003 of a specific immunization program, there were reported annual increases of the incidence; in this context, in 2003 Romania has experienced an epidemic of rubella, which marked a development in the first part of 2004. [189]

The epidemic started in the last quarter of 2002, in the east of the country, has spread to south and then to west covering the entire country in June 2003. In IPH Cluj territory the incidence of rubella has been increased in 2003, initially in the Covasna, Harghita, Sibiu, Mureş and Bistriţa-Năsăud counties, epidemic wave moving towards the western counties where the incidence peaked in 2004.

In our 11 years study, quarterly distribution of rubella cases had variable incidences in relation to the annual epidemiological situation.

Seasonality changes are supported also by data on the occurrence of rubella by age groups and months of the year. In the studied period, taking into account all age groups, there were peaks in the number of rubella cases in all the months of the year, but most cases were recorded at the end of the spring and early summer, and less to early winter.

Epidemiological analysis of progress on age groups of rubella cases recorded in the IPH Cluj territory during 1999-2009, showed that rubella caused a great damage to children in age groups 1-14 years.

In 2003, an epidemic year, rubella morbidity had more increased levels in urban areas than in rural areas. We can say that in urban areas, which concentrate most of preschool and school communities, by crowded conditions including means of transportation, are created favourable conditions rubella infection.

Analysis of cases of congenital rubella syndrome in the IPH Cluj territory showed that of the 83 children with suspected CRS, only six of them were confirmed. Mothers of these children belonged to age group 15-35 years.

Age of the children with CRS, measured in months, has ranked those of 1-3 months. Diagnosis, in order of frequency, was: heart defects, followed in equal proportions by eye defects and hearing defects. Multi-malformation syndrome was reported in two cases. Noteworthy is that these cases were recorded between 2000 and 2002. Since 2003 there was not reported any confirmed case of congenital rubella syndrome.

## **Chapter 8. Seroprevalence historical TORCH infection in the general population and in women of childbearing age in the territory of the Institute of Public Health Cluj**

**Introduction.** Of all infections that can cause birth defects, the *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus appear to be most important. Herpes virus can also cause birth defects, but it rarely does. There are assumptions that zoonotic viruses, measles, mumps and hepatitis have influence on the foetus but a cohort study on congenital malformations, which included those infections, according to data from the literature, found no significant causal relationship. TORCH is an acronym for the term: toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus infection and herpes infection.

The purpose of this study was to determine the seroprevalence of TORCH infection in the population of childbearing age in the territory of the Prof. Iuliu Moldovan Institute of Public Health Cluj, compared with TORCH infection prevalence in the general population of the IPH Cluj territory and risk of infection in females of childbearing age.

**Material and methods.** A transverse epidemiological study was made, following *Toxoplasma gondii*, rubella, cytomegalovirus and herpes virus IgG antibody seroprevalence at the population of the 11 counties in Transylvania, depending on the variety of epidemiological factors like age, gender or geographic distribution.

Based on the population of the territory in July 1, 2007, a representative sample of 973 persons was calculated; the subjects in this representative sample were tested for antibodies to toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes virus infection.

**Results and discussion.** TORCH antibody distribution was similar for both groups, except for *Toxoplasma gondii*; the frequency of these antibodies was higher in the general population to the fertile women group. For *Toxoplasma*, infection rate was higher in fertile women compared with same age group in the general population.

Of the total population group (973), 587 persons were positive for *Toxoplasma gondii* IgG antibodies. Among them, 275 persons (59.14% seropositive) were from urban areas and 312 persons (61.42% seropositive) were from rural areas, but the difference between them was not statistically significant in the study group. Analyzing the positive serological results in the representative sample group and in the group of fertile women, we found that the positivity rate varies between 35.62% -72.62% in the representative sample group and 25%-84.21% in the group of fertile women; we also found a rise of the number of positive cases with age.

Data presented by us cannot be considered a complete picture of the prevalence of antitoxoplasma antibodies in the general population and in the fertile women population of our geographical area, for a better knowledge being necessary epidemiological surveillance and screening programs.

The comparison of the populations of the same age in rural and urban areas shows a high prevalence of antitoxoplasma antibodies in rural areas; an increased seroprevalence with age is consistent with numerous studies done in different countries [195, 199, 200] and is probably due to increased duration of exposure to the parasite.

Peak prevalence appears over the age of 50 years and is observed in urban population. Seroprevalence rate observed in the age group 11-15 years in rural areas is less or identical to that in urban areas.

Estimated annual risk of infection in the subgroup of women of childbearing age is maximum ( $k = 5.72\%$ ) in women aged between 15 and 24 years, the positive value suggesting a greater susceptibility to disease at the lower ages of this age group. With increasing age, the estimated annual risk of infection has decreased ( $k = 0.30\%$  in age group 25-34 years) followed by a slight increase ( $k = -0.80\%$  in age group 35-44 years), the latter negative value of  $k$  could suggest a greater susceptibility to infection for older women in the age group 35-44 years.

Our study found a lower seropositivity to *Toxoplasma gondii* in the population living in Harghita County (35.63%). Previous studies have shown a low incidence of infection in hot and humid climates and at altitude [199, 200] and in this context, climatic and topographic characteristics of Transylvania could explain the seroprevalence of the *Toxoplasma gondii* infection, without an extension to the whole country, because we do not know the seroprevalence in other areas.

IgG antibody level is higher in rural women compared to women from urban areas. The seropositivity rate of *Toxoplasma gondii* IgG antibodies in this study (60.33%) is higher than that indicated in literature (33%) [199, 200, 203, 204].

Age is a factor influencing the prevalence of IgG antibodies in a community. In our study there was a seropositivity increase with increasing age, reaching a value of 73.00% in age group 55-64 years.

**Rubella** immunization campaigns targeting women of childbearing age raised many logistical challenges and were further complicated by the difficulty to avoid vaccination of pregnant women. The results of this study indicate a significant contingent of rubella susceptible women (32.92% women at risk in the general female population). Estimated annual risk of infection in women of childbearing age subgroup is maximum ( $k = 8.39\%$ ) in women aged 15-24 years. In rubella infection also, the estimated annual risk of infection has decreased with increasing age ( $k = 5.40\%$  in age group 25-34 years) followed by a further increase ( $k = -6.10\%$  in group age 35-44 years).

Rubella immunity depends on a number of factors [209]. There is an increase in immunity against rubella proportional to the increase in age. Frequency of rubella antibodies did not show large differences in women of childbearing age than in the general female population (67.08%, and 66.20% respectively).

Finding that rubella antibodies were present in 67.08% of the fertile women, is consistent with literature data showing that rubella antibodies were found in 80% of adult women from Europe, UK, USA, Australia and Canada [210].

Furthermore, our analysis regarding a possible association between the age groups of fertile women group and the frequency of positive serology for rubella, showed that in women aged 30-39 years occurred statistically significantly more cases compared to women aged 15-19 years, which would suggest a lower immunity to higher ages.

Some studies have shown that rubella IgG titres decline with increasing age but are still protective against the disease [210]. Although some authors showed that the relationship between seropositivity and age groups is not significant [212, 213], in our study, results showed a progressive increase of positive serology for rubella by age group 25-34 years in women of childbearing age, after which the prevalence decreased slightly. Seronegative women still in childbearing potential should be included in the vaccination program [209, 215, 216, 217, 218, 219].

Our results indicate that screening and vaccination programs for women of childbearing age are required, fact supported also by data in the literature. [221, 222, 223, 224]

The present study was initiated in order to determine the prevalence of *cytomegalovirus* IgG antibodies and the variety of factors affecting the general population, compared to women of childbearing age. In Romania, the prevalence varies between 70-80% and the prevalence rate in our study (72.76%) folds between these values.

Age is one of the factors affecting the prevalence of CMV IgG antibodies in a community. In our study there was an increase of seropositivity, step by step, with increasing age, reaching a maximum of 87.10% in age group 75-84 years. These findings are consistent with other studies [225, 227, 228, 229]. Although there are differences between counties, they are not statistically significant, as is also without statistical significance a higher prevalence rate in rural areas (74.61%) than in urban ones (70.75%).

Prevalence of CMV antibodies during childbearing age varies by population groups. This study shows that CMV infection is common among women of childbearing age in our territory. Significant association between CMV infection and epidemiological factors (age, environment, socioeconomic status) suggests that women of childbearing age are most vulnerable to this infection.

In the general female population of the studied territory, the population at risk is 25.80%. Estimated annual risk of infection in un-immune women of childbearing age subgroup is small ( $k = 0.64\%$ ) to women aged 15-24 years, and with increasing age the estimated annual risk of infection shows a continuous increase ( $k = -1.70\%$  in age group 25-34 years and  $k = -8.00\%$  in 35-44 years age group), the latter two negative values, suggesting a higher susceptibility to infection in older fertile women.

IgG antibody level was higher among rural women compared with those in urban areas, difficult living conditions and poor hygiene contributing to increased likelihood of contracting the infection. Similar observations were made in other studies. [230, 231, 234]

In our country there are no studies about the prevalence of infection with *herpes simplex virus type II*, although there is an intention to introduce a screening strategy after conducting a pilot study in nulliparous women less than 25 years which are at risk for STD. In our study, population investigation showed that the actual spread of herpes virus infection is 25.80% which corresponds with data in the literature [236], with differences according to age, environment origin and county. Similar values in fertile women aged 35 years were found by other authors. [237]

## **Chapter 9. The risk of maternal-foetal TORCH infections**

**Introduction.** High risk pregnancy means that the mother, foetus or newborn is or may be in increased danger, risk factors acting during pregnancy, during pregnancy and labour or in labour. It is estimated that 10-30% of pregnant women can be classified into risk pregnancies, this class giving 75-80% of the prenatal mortality and morbidity. Their identification would lead to a significant reduction in mortality and maternal-foetal morbidity. [238, 239]

Causes of risk pregnancy may be: maternal age, genetic family history, gynaecological diseases or pregnant women exposed to factors (teratogens) which could induce abnormalities. Potentially teratogenic infections (any substance or pathogen in the environment can cause birth

defects during prenatal development) include rubella, toxoplasmosis, herpes type II and cytomegalovirus infections, known under the acronym "TORCH". [240, 241].

In this paper we tried to consider the maternal factor, focusing particularly on viral and parasitic acute infectious diseases that mother went through in different periods of pregnancy; infectious factor is the first of the components of maternal risk factors.

**Purpose.** In our study we wanted to examine the association between TORCH infection and specific demographic and epidemiological factors affecting women of childbearing age.

This study, based on data obtained from the Gynaecology Clinic I of Cluj-Napoca where future mothers were taken into observation, summed up in two ways: clinical and epidemiological data collection and results of serological survey of pregnant women taken to create a database.

**Material and methods.** The descriptive study followed the seroprevalence of IgG antibodies and the presence of TORCH IgM antibodies in pregnant women with obstetrical risk in the Cluj County, depending on a variety of epidemiological factors like age, geographic distribution, socio-economic status, marital status and parity. We also examined the association between the presence or absence of these epidemiological factors and the serological results.

A representative sample of Cluj County population was calculated, which included 260 pregnant women considered at risk with the obstetric history: miscarriages, intrauterine foetal death, premature births, intrauterine growth delay, early neonatal death or congenital malformations.

In order to underline these associations, we used a control group which comprised 260 patients, pregnant or not, aged 15-45 years, who presented to gynaecological consultation and accepted the biological samples harvesting and which filled out the evaluation and investigation questionnaire.

Clinical examination, epidemiological investigation and laboratory investigations were performed. Pregnant women were followed since the record moment, when the first blood sample was collected and up to birth time. The harvesting of biological samples was achieved during 2007. For both groups IgG and IgM antibodies against rubella virus, CMV, herpes virus and to *Toxoplasma gondii* were determined, in order to know the state of immunity, susceptibility to infection and incidence of TORCH infections. We used ELISA with diagnostic kits, DiaSorin type [243, 244]. Positive sera for IgG, IgM and/or IgA antitoxoplasma were tested for IgG avidity using Mikrogen kits.

**Results and discussion.** Our data demonstrate the risk of maternal exposure to potentially teratogenic conditions. Thus we could define a group of mothers who experienced an increased risk in childbirth with disabilities: a history of miscarriages, maternal age, parity, urban/rural, socioeconomic level and presence of antibodies against one or more types of teratogenic viruses.

Precocious abortion, deficient children and premature births are factors indicating most likely genetic family problems. A 19% of mothers aged more than 30 years, highlights the increased risk of malformed children born to pregnant women who are over the age, the cause being probably the disturbed maternal-foetal exchange in the endometrium.

In the present study we have estimated the prevalence of specific TORCH antibody in healthy pregnant women compared to women at risk, in order to assess the state of immunity, immunological profile, susceptibility to infection, the knowledge of these data bringing us details of the risk of contamination and of congenital diseases in this population.

So the opportunity and ability to accurately determine the timing of infection is crucial. It was noted that in the study group, 62.30% had specific rubella IgG antibodies and only 5% had specific IgM, which certifies rubella primary infection or reinfection.

Serological results showed IgG antibodies and rubella IgM antibodies in a proportion of 66.5% and 1.33% in the group comprised of pregnant women without risk. This suggests that outbreaks in previous years and also the introduction of rubella vaccination allowed to install high proportion immunity, not excluding a possible reinfection during pregnancy. This is possible when low titres of antibodies against rubella do not protect a long time after the initial infection [207, 253, 254].

CMV, a ubiquitous agent, is one of the major causes of intrauterine infection. A low prevalence rate of CMV IgG antibodies (40-69%) was observed in developed countries, and a high rate (90-100%) in developing countries, depending on the virus circulation and sensitivity of population. Our results are within these values. Cytomegalovirus IgG antibodies was 85% in the group of pregnancies without risk.

CMV IgG seropositivity was found in 84.2% cases in the study group. There is a higher seropositivity in the age group 40-45 years (92%), compared to 15-19 years age group, which was 75% seropositive. A decrease of seropositivity was observed in relation with increasing socioeconomic status.

Prevalence rate is higher in rural women (91.2%) than in women from urban areas (82.9%). Seropositivity is not affected by marital status - 87.7% in those married and 86.7% to the unmarried.

Seropositivity increase was observed by increased parity. At nulliparous there were 66.7% seropositive, compared with 96% seropositive at multiparous women (over 3 births).

Seropositivity of HSV in the present study was 7.66% for IgG and 5% for IgM in the group of pregnant women at risk.

Toxoplasmosis is one of the most common human parasitosis and taking into account its clinical significance with the evolution of chronic relapsing, its clinical development of frequent serious sequelae notably in its congenital form, is a current and important issue in infectious pathology.

If a woman becomes infected during pregnancy, the newborn is at risk, irrespective of the presence or absence of symptoms. Congenital infection is more severe if it occurs in the first trimester of pregnancy. [253, 254, 257]

At us, in the absence of a permanent and organized serological surveillance, women reach reproductive age without having a record of their seroimmunity against toxoplasmosis. Toxoplasma IgG antibodies seropositivity in this study (37%) is similar to the literature - 33% [260]. The seronegative rate (52.7%) reflects a large number of pregnancies at risk of seroconversion during pregnancy. Negative IgM antibodies and Toxoplasma IgG positive cases exclude recent infection. This corresponds with literature data [261]. In general, these high values of IgG and IgM antibodies seropositivity rate (37% and 20.3%) is probably due to dietary habits and educational level. Seropositivity rates of Toxoplasma IgM antibodies is statistically significantly higher in rural women in the study group in comparison with those in urban areas ( $p < 0.001$ ). In the control group the situation is similar ( $p = 0.03$ ).

Detection of specific IgM, IgA antibodies and measurement of IgG activity specific in the acute phase through the avidity assay were used as additional methods for determining the immune status of pregnant women for timing of infection and for the risk assessment of the congenital toxoplasmosis.

In the study conducted, 178 of 260 tested sera were positive for one or more specific antibodies, based on an overall seropositivity of 68.46%.

In 82 cases (31.54%) were negative Toxoplasma serological results. This percentage represents the share of pregnant women who have experienced infection, immunity and are not likely to contract a primo-infection, with serious consequences for pregnancy. In this situation it is necessary to maintain surveillance by repeating the test every 8-12 weeks throughout pregnancy.

The immune profile of pregnant women in first trimester pregnancies found in the risk group compared with control group of pregnant women:

- IgG antibodies unrelated to other classes of antibodies in 95/260 cases, representing 37% of investigated sera from 91/260, i.e. 34.90% Toxo IgG and Toxo IgM positive compared with negative 14/260 12/260 is there is a history of infection (two years older), however in some cases of immune depression, can cause a reactivation of toxoplasmosis by increasing the level of IgG antibodies;

- Toxo IgG positive and IgM negative in 50 cases, 19.2% - is an acute infection but can not be ruled a false positive is therefore recommended to test a new sample in 2-3 weeks if the first sample harvested very quickly after infection, the second will present high level of IgG and IgM antibodies, if the immunological aspect remains unchanged, IgM is considered to be false positive and should be considered uninfected person, 3 cases in control group (1.03%)

- Toxo IgM and IgA positive in the absence of IgG, three cases, 1.15% from two cases (0.62), as no association with other positively IgA specific Toxoplasma antibodies in two cases (0.77%) compared with 1 case (0.41); required retesting those people after 1-2 weeks;

- Toxo IgG and IgM positive in 14 cases (5%) vs. 12 cases (4.72%) - is the possibility of recent infection, IgG antibodies are detected at 1-2 weeks after infection, reaching maximum at 2-3 months and may persist at low levels throughout life, IgM detected after several days of infection, peak by a few weeks and are detectable after a few months but can be maintained and more than 1-

2 years, so not necessarily indicate acute toxoplasmosis, so I tested the same serum and IgG avidity, we obtained an index declined in two cases, 0.41%, demonstrating recent infection;

- Toxo IgG, IgM and IgA positive, that reactive IgA in 3 (1.15%) cases, compared with 2 cases (0.62%), because both IgM and IgA does not provide a very high specificity, even though they may indicate a recent infection, IgG avidity testing is necessary, low avidity in the study group occurred in a single case (0.4%).

- Toxo IgG and IgA reactive, IgM negative in three cases (1.15%), in two cases high avidity, so that IgA-old infection is not a marker of primo-infection.

Of the total sera tested in the study group, a rate of 23.08% could present a primo-infection, and of all control group tested sera the percentage would be 3.08%. If IgA and IgM antibodies are not a certainty of a recent infection, low avidity IgG is a safer marker of this situation. In the control group in which we tested pregnant women, we encountered cases with low IgG avidity test. In the whole group, the prevalence of low IgG avidity is 1.44% in the control group and 2% in the studied group.

Knowing that transplacental transmission of infection occurs in about 50% of infections, risk of congenital toxoplasmosis had emerged from our study of seven cases in 1000. This level falls within that described in the literature. [258]

Discussions with people with positive serology brought us information about possible source of infection. We criminalize especially consumption of meat and meat preparations, poorly cooked sausages and fast food products. Direct contact with cats was not relevant to *Toxoplasma gondii* infection. The literature discusses the role of environment contaminated with cat faeces in the transmission of infection [262]. Association with such a risk factor was also not relevant.

In this study, there were no significant differences between pregnant women with an obstetric history and those without obstetric history regarding IgG seropositivity to toxoplasmosis, rubella and CMV. Statistically significant association between pregnancy with obstetrical risk and IgM seropositivity to at least one component TORCH, still indicate an increased risk of developing congenital abnormalities.

#### **Chapter 10. TORCH neonatal screening in children born to mothers with pregnancy at risk**

**Introduction.** One of the main purposes of medical research is to determine factors that may affect the health of mother and foetus / newborn. Congenital malformations are important causes of morbidity, mortality and disability. [266, 267, 268, 269] They have a direct impact on the family and social costs are involved – financial, medical and educational [270, 271].

Malformations can be categorized by causes, and one of these causes is represented by the malformations caused by infectious environmental factors [266, 267, 270, 275]. TORCH - *Toxoplasma gondii*, rubella, cytomegalovirus (CMV) and herpes simplex virus (HSV) are the most important infectious factors that may cause birth defects.

**The purpose** of this study was to estimate the prevalence of congenital toxoplasmosis, cytomegalovirus disease, and congenital rubella in babies of mothers with pregnancy at risk.

**Material and methods.** This study was conducted over a period of one year (2007), for children with birth defects born to mothers with pregnancy at risk, taken into surveillance at the time of referral to the gynecologist. The study included both newborns and their mothers.

Diagnosis of congenital anomalies based on clinical examination and laboratory data were confirmed after birth. All suspected congenital abnormalities in the first week of life were included in the study. Infants with transient faults such as minimal deformity of the foot and hydrocele were excluded.

Blood samples were harvested from affected children and their mothers, after obtaining the mothers consent. Sera were decanted and prepared for determination of IgM antibody against rubella, toxoplasma, CMV and HSV type II by ELISA.

A newborn was classified as infected when he met one of the following criteria: specific IgM and IgG antibodies in the newborn and mother, only IgM antibodies specific to the newborn, only IgM antibodies specific to the parent, or the increase of IgG antibodies value to the newborn. Data on mothers were taken from the sheet completed when they were taken into surveillance.

**Results and discussion.** *CMV infection* is the most common congenital viral infection in the world. Both infections, primary and reactivation, can lead to foetal infection. The prevalence of birth defects with cytomegalovirus infection ranges from 0.3% to 2.4%, and at least 90% of

congenitally infected infants show no clinical signs. The disease has various manifestations, from no clinical signs to prematurity, encephalitis, deafness, haematological disorders and death [283, 284, 285, 286].

The results of this study show that 3.58% of the mothers were negative or with low CMV antibodies, which means that they are susceptible to CMV infection in pregnancy. Literature data show that intrauterine infection of CMV and CMV antenatal infection occur in 9.5% -22% of newborns [284] which corresponds with the results of our study (17.85%).

In this study, 89.29% of infants had CMV IgG antibodies. Previous studies have shown that foetal infection occurs in 5% of pregnancies where there is primary infection with CMV and 10-15% of these infected foetuses will be born with major malformations. CMV IgG antibodies have been reported up to 96% of pregnant women [287] and in our study 96.43% of the tested mothers were positive. A study in Tabriz showed that 3.08% of newborns with congenital malformations were positive for CMV IgM antibodies [278], but in our study only 6 cases (7.14%) with congenital malformations were positive. Symptomatic cytomegalovirus infection may occur after recurrent maternal infection, but the incidence of such cases is not yet determined [285]. Seropositive women, reinfection with a different strain of cytomegalovirus, can transmit the infection to the foetus and give birth to a symptomatic child [294, 296]. In this work, the incidence of congenital cytomegalovirus infection was estimated to be 1 to 14.

Our study found two children with hypotrophy, a child with skeletal malformations, a child with prolonged neonatal jaundice and hepatosplenomegaly in which serology was positive for CMV IgM. Mothers of these children were aged between 10-14 years (two cases), 15 to 19 years (one case) and 25-34 years (one case) and were primiparous.

An analysis of data obtained by epidemiological surveillance of *rubella*, during the period 2003-2007 shows that no illness has been reported in pregnant women exposed to rubella and no cases of CRS in children have been confirmed during this period Cluj County.

In the present study, specific IgG against rubella virus were found in most couples, only in seven of them the mother being positive with a negative child.

It is known that rubella has seasonal peaks in spring and early summer. The data confirms that this discomfort occurred in these seasons, when mothers were in the first trimester of pregnancy. The seven parent-child pairs in which only the mother was found IgG positive and with negative IgG in children would suggest low protective titres of maternal antibodies against rubella, titres which are no longer found in children [301].

Six mother-infant pairs were specific rubella IgM positive. These children suffered of cardiac malformations and the mothers of these children were aged 10-14 years, 15-19 years and 20-24 years. They confirmed that they were not vaccinated.

At the serological testing for congenital *toxoplasmosis*, 25 infants had specific IgM and IgG antibodies. Diagnosis of five cases of congenital toxoplasmosis (21%) was possible only by monitoring specific levels of IgG and IgA, 5 (25%) cases were monitored, because of the IgM in maternal serum. Some errors may occur in the clinical evaluation in neonates when IgM are not detected in serum. A prospective study showed that a transient serological toxoplasmosis occurred in 15% of cases with unknown pathophysiology, leading to a risk of wrong diagnosis and inappropriate surveillance [304, 305, 306].

Clinical decision not to monitor IgG in 11 children for whom IgM was detected only in maternal serum suggests that this concept still prevails: in the absence of IgM in the newborn, IgG is of maternal origin. More cases (11) were incorrectly diagnosed in these situations.

In asymptomatic children, specific anti-toxoplasma IgG serum is monitored monthly, in order to detect the neo-synthesized antibodies, index of acute infection or alternatively, a method that allows differentiation between maternal IgG antibodies and the child's own. When clinical evaluation of five apparently healthy children at birth was made, two children were found with eye and brain injuries.

36.90% of mothers and 50% of infants were tested positive for Toxoplasma IgG antibodies; 8.33% of newborns with congenital malformations and 2.38% of mothers were positive for Toxoplasma IgM antibodies. Toxoplasmosis can be transmitted to the foetus up to six months from the primary infection. Transmission rate is higher in quarter three, which may explain, in this study higher rate of Toxoplasma IgM in neonates. One study reported Toxoplasma IgG in 100% of mothers and newborns in the study [278]. This difference from our study might be due to geographical differences in prevalence of toxoplasmosis. Another study made in India reported



positive *Toxoplasma gondii* IgG in 11.6% of mothers and it was recommended that screening tests for TORCH should include toxoplasmosis [307, 308].

No parent-child pair had a positive result against *herpes virus type II*, compared with other researchers who found positivity for IgG antibodies to HSV type I and II to all the mothers studied (40 cases) [278].

Historical results of development at birth of patients in this study showed that 16.66% of them presented *hypotrophy* judging by the gestational age; our data are in line with observations by other authors showing that the risk of poor development in these children born to mothers with risk is increased three times compared with healthy newborns. [276]

### **Chapter 11. General conclusions**

1. The present study based on prospectively results collected during pregnancy, on retrospective survey and on serological tests, gave results on maternal exposure to potentially teratogenic conditions.

2. Average prevalence of historical infection in females of childbearing age in the 11 counties studied for toxoplasma is 63.14%, 67.08% for rubella, 74.20% for CMV and 27.76% for herpes virus infection.

3. In the subgroup of un-immune women of childbearing age, the estimated annual risk of infection is greatest in women aged 15 to 24 years for toxoplasma infection ( $k = 5.72\%$ ) and rubella ( $k = 8.39\%$ ).

4. Estimated annual risk for CMV infection in un-immune women of childbearing age subgroup is small ( $k = 0.64\%$ ) in women aged 15-24 years and the increasing trend is increasing in age.

5. A group of mothers at risk for birth of a child with disabilities could be defined: previous abortions, maternal age and the seroconversion titre for TORCH agents, one or more viruses - toxoplasma, rubella, cytomegalovirus or herpes simplex.

6. Diagnosis of TORCH infection during pregnancy was established at 36.92% of the pregnant women tested, representing at the same time the major cause of pregnancy losses.

7. In the study group, the risk of primo-infection (IgM antibody positive) was 5% for rubella, 6.2% for CMV and 5% for HSV type II.

8. Percentage of pregnant women at risk susceptible to rubella infection was 32.7%, 9.6% for CMV and herpes virus type II 5%.

9. Of 260 pregnancies at risk, 96 pregnant women (36.92%) had a miscarriage as a result of various causes, and from the 164 pregnant women which delivered, 84 (32.31%) had children which were clinically diagnosed with congenital malformations. 80 children (30.77%) were clinically healthy at birth. The average age of mothers of malformed children was  $26.57 \pm 6.11$  years.

10. TORCH titres seroconversions during pregnancy are difficult to explain although there were both transplacental virus transmission and foetal damage.

11. Our results suggest that primary infection or reinfection and reactivation, as reflected by increased antibody titres, occur later during pregnancy, after organogenesis has been finished.

12. 6% of children had severe pathology consistent with congenital rubella syndrome, including cataract, glaucoma and hearing defects among other symptoms.

13. Of 84 infants with birth defects, 39 (40.47%) had positive IgM antibodies against one of the etiologic TORCH agents: six of the children examined had IgM antibody positive titres against rubella, 25 had positive titres of IgM and IgG antibodies against *Toxoplasma gondii* and six against CMV.

14. In our country, the prevalence of congenital rubella syndrome decreased after the introduction of rubella vaccination.

15. Rubella selective vaccination strategy should be reconsidered if we are to achieve the target of 0.1 per 1000 live births SRC 2010.

16. Seroprevalence of the historical CMV infection in the population is between 80-90%.

17. Today, *Toxoplasma gondii* is the pathogen agent generating most of the of congenital anomalies of infectious aetiology.

18. Congenital toxoplasmosis, congenital heart defects, jaundice, splenomegaly and delayed development were present in 43%, 25%, 4% and 17% of children.

19. The rubella prevention pillar is represented by the universal immunization of all children and the identification and immunization of women at risk.
20. Obstetricians should check against rubella immune status of women of childbearing age, even if they claim to have been vaccinated.
21. TORCH serology should be checked at all pregnant, even if they were seropositive during the previous pregnancies.
22. TORCH seroprevalence value and the annual risk of infection in the population of childbearing age would justify implementing a screening program.
23. Although great improvements have been made in prevention, there are still many cases of prenatal diagnosis of foetal abnormalities that escape.
24. Prenatal diagnosis allows optimization of therapeutic opportunities and improves the negative psychological impact represented by the birth of a malformed child.
25. Due to the impact of congenital malformations on public health, the implementation and evaluation of prevention programs is of national concern.

### **Selective bibliography**

32. **Azoică D.** – Rubeola. În: *A. Ivan (sub red.) – Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*, Ed. Polirom Iași, 1999, 193-201.
42. \*\*\* – EUROCAT Working Group. EUROCAT Special Report: prenatal screening policies in Europe. EUROCAT Central Registry, University of Ulster, 2005. <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/Special-Report-Prenatal-Diagnosis.pdf>
108. \*\*\* – Anuar de Statistică Sanitară. Ministerul Sănătății, Centrul de Calcul, Statistică Sanitară și Documentare Medicală, București, 2003.
111. \*\*\* – Anuarul demografic al României, Institutul Național de Statistică București, 2001.
116. \*\*\* – Ordinul Nr. 791/17.11.1999 pentru aprobarea „Metodologiei privind raportarea și analiza profesională a cauzelor deceselor perinatale 0-1 an și 1-4 ani precum și a indicatorilor mortalității perinatale, infantile și 1-4 ani”. Ministerul Sănătății, București, 1999.
129. \*\*\* – Conotruncal heart malformations. OMIM (Online Mendelian Inheritance of Man). #217095, 2001, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=217095>
130. **Botto L.D., Lynberg M.C., Erickson J.D.** – Congenital heart defects, maternal febrile illness, and multivitamin use: a population-based study. *Epidemiol.*, 2001, 12: 485-90.
131. **Brackley K.J., Kilby M.D., Wright J.G. et al** – Outcome after prenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome: a case series. *Lancet*, 2000, 356:1143-7.
132. **Goldberg C.S., Schwartz E.M., Brunberg J.A. et al** – Neurodevelopmental outcome of patients after the Fontan operation: a comparison between children with hypoplastic left heart syndrome and other functional single ventricle lesions. *J. Pediatr.*, 2000, 137:646-52.
133. **Mossey P.A., Little J.** – Epidemiology of oral clefts: an international perspective. În: *Wyszinski D.F. (ed): Cleft Lip and Palate. From Origin to Treatment*, Oxford University Press, 2002.
134. **Rogers BT, Msall ME, Buck GM et al** – Neurodevelopmental outcome of infants with hypoplastic left heart syndrome. *J. Pediatr.*, 1995, 126:496-8.
135. **Sharland G., Rollings S., Simpson J., Anderson D.** – Letter to the Editor. Hypoplastic left heart syndrome. *Lancet*, 2001, 357:722.
138. **Ordonez A.M.P., Nazer H.J., Aguila R.A., Cifuentes L.O.** – Malformaciones congénitas y patología crónica de la madre. Estudio ECLAMC 1971-1999. *Rev. Med. Chile*, 2003; 131:404-11.
139. **Castilla E.E., Lopez-Camelo J.S., Paz J.E., Orioli I.M.** – Prevención primaria de los defectos congénitos. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 1996.
143. **Garne E., Loane M., de Vigan C. et al** – Prenatal diagnostic procedures in pregnancies with congenital malformations in 14 regions of Europe. *Prenat. Diagn.*, 2004, 24:908-12.
144. **Garne E, Loane M, Dolk H. et al** – Prenatal diagnosis of congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2005, 25:6-11.
147. **Temamy S.A., Abdel-Meguid N., Mazen I. et al** – A genetic epidemiological study of malformations at birth in Egypt. *East Mediterr. Health J.*, 1998, 4, 252-259.
148. **Golalipour M.J., Ahmadvour-Kacho M., Vakili M.A.** – Congenital malformations at a referral hospital in Gorgan, Islamic Republic of Iran, East Mediterr. Health J., 2005, 11, 707-715.
149. **Rankin J., Pattenden S., Abramsky L.** – Prevalence of congenital anomalies in five British regions 1991-99. *Arch. Dis. Child Fetal Neonat. Ed.*, 2005, 90:F374-F379.
187. **Bocșan I.S.** – Combaterea (controlul) în bolile transmisibile. În: *A. Ivan (sub red.) – Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*, Ed. Polirom Iași, 2002, 119-130.
188. **Cîrstoiu M., Vasiliu C., Horhoianu V., Bohaltea R.** – Infecția rubeolică și sarcina; *Puls Media Obstetrica*, 2007, 5-11.
189. **Rafila A., Marin M., Pistol A. et al** – A large rubella outbreak, Romania, 2003- *Eurosurveillance*, Volume 9, Issue 4, 01 April 2004.
195. **Remington J.S., McLeod R., Desmots G.** – Toxoplasmosis. În: *Remington J.S., Klein J.O. (eds.): Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 4th ed., (W.B. Saunders Co., Philadelphia), 1995:140-267.
199. **Jones J.L., Kruszon-Moran D., Wilson M.** – Toxoplasma gondii infection in the United States, 1999-2000. *Emerg Infect Dis.*, 2003,9:1371-1374.

200. Jones J.L., Muccioli C., Belfort R. et al – Recently acquired *Toxoplasma gondii* infection, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.*, 2006, 12:582-587.
203. Kortbeek L.M., De Melker H.E., Veldhuijzen I.K., Conyn-Van Spaendonck M.A.E. – Population-based *Toxoplasma* seroprevalence study in the Netherlands. *Epidemiol. Infect.*, 2004, 132:839-845.
204. Studeničová C., Benčaiová G., Holková R. – Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in a healthy population from Slovakia. *Eur. J. Intern. Med.*, 2006, 17:470-473.
207. Leroy V., Raeber P.A., Petersen E. et al – National public health policies and routines programs to prevent congenital Toxoplasmosis, Europe, 2005. Bordeaux, France: The Eurotoxo Group; 2005. Available at: [http://eurotoxo.isped.u-bordeaux2.fr/www\\_public/doc/Eurotoxo\\_R1\\_P3\\_European\\_national\\_policies\\_Dec2005.pdf](http://eurotoxo.isped.u-bordeaux2.fr/www_public/doc/Eurotoxo_R1_P3_European_national_policies_Dec2005.pdf)
209. Ustaçelebi Ş., Köksal İ., Cantürk H. et al – Detection of antibodies against TORCH in pregnant. *Mikrobiol. Bul.*, 1986:20:1-8.
210. Robertson S.E., Featherstone D.A., Gacic-Dobo M., Hersh B.S. – Rubella and congenital rubella syndrome: global update. *Rev Panam Salud Publica.* 2003;14(5):306-15.
212. Aksit S., Timocin A., Turpulu R. – Rubella immunity in pregnant Turkish women. *Int. J. Gynecol. Obst.*, 1999: 66:33-34.
213. Aksit S., Egemen A., Ozacar T. et al – Rubella seroprevalence in an unvaccinated population in İzmir: recommendations for rubella vaccination in Turkey. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1999:18: 577-80.
215. Taşçıoğlu J.K. – Rubella IgG antibodies in fertile women. Research study. Haydarpaşa Numune Hospital Infectious Diseases Department, 1991.
216. Güner H., Günay A., Rota S. – Seroprevalence of rubella virus in Turkish pregnant women. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 1994:44:139-141.
217. Köksal İ., Aynacı M., Kardeş B., Aydemir V. – *Toxoplasma*, rubella and CMV antibody seroprevalence in adults in East Black-Sea region. *Mikrobiol. Bult.*, 1994: 28: 58-66.
218. Caksen H., Ceylan A., Ceylan N. – Rubella seroprevalence in adolescent girls in the eastern region of Turkey. *East Afr. Med. J.*, 2002 Nov;79(11):618.
219. Işık K., Köse Ş., Sivrel A., Esen N. – Rubella seropositivity in adults. *Türk. Ekopatol. J.*, 1996:2 (1-2):25-27.
221. Murray C.J.L. et al – The global burden of disease 2000 project: aims, methods, and data sources. Geneva, World Health Organization, 2001. (Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper No.36).
222. Spika J.S. et al – Measles and rubella in the World Health Organization European Region: diversity creates challenges. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 187(suppl. 1): S191–S197.
223. \*\*\* – Surveillance guidelines for measles and congenital rubella infection in the WHO European Region. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2003.
224. \*\*\* – Strategic plan for measles and congenital rubella infection in the WHO European Region. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2003.
225. Mathur A., Jindal I., Chaturvedi U.C. – A serological study of Cytomegalovirus infection at Lucknow. *Ind. J. Med. Res.*, 1981; 73:678-681.
227. Venkitaraman A.R., Seigneurin J.M., Lenoia G.M., John T.J. – Infections due to the human herpes viruses in Southern India: A sero epidemiological survey. *Int. J. Epid.*, 1986; 16(4):561-566
228. Gambarroto K., Ranger R.S., Aubard Y. et al – Primary cytomegalovirus infection and pregnant women: Epidemiological study on 1100 women at limoges. *Pathol. Biol.*, Paris, 1977; 45(6): 453-461.
229. Gratacap C.B., Bosson J.L., Morand P. et al – Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women: Parity and place of birth as major predictive factors. *Eur. J. Epidemiol.*, 1998; 14(2):147-152.
230. Griffiths P.D., Babboonian C., Ruttea D., Peckham C. – Congenital and maternal cytomegalovirus infections in a London population. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1991; 98:135-140.
231. De Jong M.D., Galasso G.J., Gazzad B. et al – Spector SA. Summary of the II International symposium on cytomegalovirus. *Antiviral-Res.*, 1998;39(3): 141-162.
234. Mustakangas P., Sarna S., Ammälä P. et al – Human cytomegalovirus seroprevalence in three socioeconomically different urban areas during the first trimester: a population-based cohort study. *Int. J. Epidemiol.*, 2000 Jun;29(3):587-91.
236. Brooks G.F., Butel J.S., Morse S.A. – Herpes viruses. Chapter 33. *În: Brooks G.F., Butel J.S. Morse S.A. (eds) - Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology*, 22<sup>nd</sup> ed. Lange Medical Books, McGraw-Hill, 2001: 385
237. Page A., Taylor R., Richters J. et al – Upstairs and downstairs: socio-economic and gender interactions in herpes simplex virus type 2 seroprevalence in Australia. *Sex. Transm. Dis.*, 2009 Jun;36(6):344-9.
238. Vlădăreanu R. – Obstetrică și ginecologie clinică. Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2006
239. Marinescu B. – Consultația în sarcina cu risc crescut. Editura Enciclopedică, București, 1999.
240. Cunningham F.G. – Pregnancy planning and antepartum management. *În: Cunningham F., Leveno K., Bloom S. et al – Williams Obstetrics*. 22<sup>nd</sup> Edition, McGraw-Hill, 2005.
241. \*\*\* – Perinatal viral and parasitic infections. *ACOG Pract Bull* 2000, 20:425-432.
243. Mookherjee N., Gogate A., Shah P.K. – Microbiology evaluation of women with bad obstetric history. *Indian J. Med. Res.*, 1995;102:103-107.
244. Yashodhara P., Ramalakshmi B.A., Naidu A.N., Raman L. – Prevalence of specific IgM due to *Toxoplasma*, Rubella, Cytomegalovirus and *C. trachomatis* infection during pregnancy. *Indian J. Med. Microbiol.*, 2001;19:79-82.
253. Becker J.U., Singh D., Sinert R.H. – Toxoplasmosis. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/787505-overview>
254. Rosenzvit M., Angel S., Alvarez L. et al – A simple and economic slide micro-immunoenzymatic (micro SIA) test

- for epidemiological studies of Toxoplasmosis. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 1994, 89 (1), 47-51.
257. Ashburn D., Davidson M.M., Joss A.W. – Improved diagnosis of reactivated toxoplasmosis. *J. Clin. Pathol.*, 1998, 51, 105-109.
  258. Jones J.L., Kruzon-Moran D., Wilson M. et al – Toxoplasma gondii infection in the United States: Seroprevalence and risk factors. *Am. J. Epidemiol.*, 2001, 154, 4, 357-365.
  260. Bobić B., Nikolić A., Djurković-Djaković O. – Identification of risk factors for infection with Toxoplasma gondii in Serbia as a basis of a program for prevention of congenital toxoplasmosis. *Srp Arh Celok Lek.*, 2003, 131(3-4):162-7.
  261. Nowakowska D., Stray-Pedersen B., Śpiewak E. et al – Prevalence and estimated incidence of Toxoplasma infection among pregnant women in Poland: a decreasing trend in the younger population. *Clin Microbiol Infect.*, 2006, 12(9):913-7.
  262. Cook A.J.C., Gilbert R.E., Buffolano W. et al – Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. *BMJ*, 2000, 321:142-7.
  266. Wallon M., Liou C., Garner P., Peyron F. – Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ*. 1999;318:1511-4.
  267. Chung C.S., Myriantopoulos N.C., Opitz J.M., Reynolds J.F. – Congenital anomalies: mortality and morbidity, burden and classification. *Am J Med Genetics*, 2005, 27(3): 505-23.
  268. Ornoy A. – Intrauterine infections: introductory comments. *J Reprod Toxicol.*, 2006, 21:343-4.
  269. Mladina N, Mehikić G, Pasić A. – TORCH infekcije majki kao uzrok neonatalnog morbiditeta [TORCH infections in mothers as a cause of neonatal morbidity] *Medicinski arhiv*, 2000, 54:273-6.
  270. Waitzman N.J., Romano P.S., Scheffler R.M. – Estimates of the economic costs of birth defects. *Inquiry*, 1994, 31:188-205.
  271. Khan N.A., Kazzi S.N. – Yield and costs of screening growth-retarded infants for TORCH infections. *Am J Perinatol.*, 2000, 17:131-5.
  275. Kalter H., Warkany J. – Congenital malformations. Etiologic factors and their role in prevention (first of two parts). *New Engl J Med.*, 1983, 308(8):424-31.
  276. Surpam R.B., Kamlakar U.P., RK Khadse R.K. et al – Serological study for TORCH infection in women with bad obstetric history. *J Obstet Gynecol India*, 2006, 56:41-3.
  278. Ebrahimipour S. et al – The possible role of cytomegalovirus in induction of major congenital anomalies, stillbirth and intrauterine growth retardation. *Med J Tabriz Univ Med Sci Health Services*, 2000, 48:3-8.
  283. Weber B.M., Born H.J. – Laboratory diagnosis of congenital HCMV infections using polymerase chain reaction and shell viral culture. *Infection*, 1992, 30:45-7.
  284. Trincado D.E., Rawlinson W.D. – Congenital and perinatal infections with cytomegalovirus. *J Paediatr Child Health*, 2001, 37(2): 187-92.
  285. Harris S., Ahlfors K., Ivarsson S. et al – Congenital cytomegalovirus infection and sensorineural hearing loss. *Ear Hear.* 1984;5:352-5.
  286. Damato E.G., Winnen C.W. – Cytomegalovirus infection: perinatal implications. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2002;31:86-92.
  287. Blackburn N.K., Besselar T.G., Schoub B.D. – Differentiation of primary CMV infection from reactivation using the urea denaturation test for measuring antibody avidity. *J Med Virol.*, 1991, 33:6-9.
  - Boppana S.B., Rivera L.B., Fowler K.B. et al – Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med.* 2001;344:1366-71.
  296. Peckham C., Tookey P., Logan S., Giaquinto C. – Screening options for prevention of congenital cytomegalovirus infection. *J Med Screen.*, 2001;8:119-24.
  301. Ushida M., Katow S., Furukawa S. – Congenital rubella syndrome due to infection after maternal antibody conversion with vaccine. *Jpn J Infect Dis.* 2003;56:68-9.
  304. Jaisson-Hot I., Wallon M., Al Kurdi M. et al – Congenital toxoplasmosis. Transitory negative serology. *Presse Med.* 2001;30:1001-4.
  305. Neto E.C., Anele E., Rubin R. et al – High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated from a three-years prospective neonatal screening. *Int J Epidemiol.* 2000;29:941-7.
  306. Ambroise-Thomas P., Schweitzer M., Pinon J.M., Thiebaugeorges O. – Prevention of congenital toxoplasmosis in France. Risk assessment. Results and perspectives of prenatal screening and newborn follow up. *Bull Acad Natl Med.* 2001;185:665-83.
  307. Kaur R., Gupta N., Nair D. et al – Screening for TORCH infections in pregnant women: a report from Delhi. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999; 30:284-6.
  308. Mombro M., Perathoner C., Leone A. et al – Congenital toxoplasmosis: assessment of risk to newborns in confirmed and uncertain maternal infection. *Eur J Pediatr.*, 2003; 162(10): 703-6.

## CURRICULUM VITAE

### **Dr. Radu Rodica**

#### **Education:**

- 1976-1982: University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania, faculty of medicine
- 1989-1997: the Prof. Dr. Iuliu Moldovan Institute of Public Health, Cluj-Napoca
  - Medical doctor, epidemiologist and infectious diseases specialist, researcher, level III
- since 1997: the Prof. Dr. Iuliu Moldovan Institute of Public Health, Cluj-Napoca
  - Cluj-Napoca-senior epidemiologist, infectious diseases specialist, researcher, 3rd level

**Scientific title:** Ph D student

#### **Professional experience**

- 1985-1989 - secondary physician and infectious disease epidemiology, researcher
- 1989 - Specialist infectious diseases and epidemiology, researcher
- 1995 – researcher, level III
- 1997 – senior epidemiologist, specialist infectious diseases
- 1998 – head of Health Status Assessment Compartment, Epidemiology and Public Health Department, Institute of Public Health „ Prof. Dr. I. Moldovan”, Cluj-Napoca
- 2001 – Secretary of Romanian Epidemiology Society
- 2003 – infectious diseases PhD student
- 2008 – head of Epidemiology Department, Institute of Public Health „ Prof. Dr. I. Moldovan”, Cluj-Napoca

**Scientific papers: 65 published, 106 oral presentations communicated at international and national conferences**

- **participation** to symposia, conferences, congresses, workshops in Romania and abroad

(Slovak Republic, Italy, Cipre, France, in between 1998-2008).

**Memberships:** Romanian Society of Epidemiology

**Languages skills :** Romanian (native language), English , French

**Post graduate training:** European Programme for Intervention Epidemiology Training–EPIET 2004: “Technical assistance for the improvement of the Romanian epidemiological surveillance and control of communicable diseases”

**National Research Projects partnerships:**

**CEEX Nr. 28 / 2005:** “PatGen—an integrated network for searching genetic patent sequences in order to transfer the results in biomedical domain (infectious diseases microbiology)– Acronim PATGEN-NET-2005-2008”,partner Cantacuzino Institute ,

**Phare:** “HIV/SIDA regional network restructure,a project having as goal to increase the access of victims to programs for preventing the transmission of the HIV infection,2002-2005”, partner Romanian Ministry of Health,

Phare: “The improvement of the Romanian system in the epidemiological surveillance and control of communicable diseases”-2005”, partner Romanian Ministry of Health,

Global Fund Grant: HIV/SIDA, TB and malaria: “The implementation of universal precautions”, 2003-2005, partner Romanian Ministry of Health,

**CEEX Nr. 78 / 2006 Modul III:** “National network constitution having as goal the study of parasitic zoonoses and their implications in food safety, 2006-2007”, partner University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine ,Cluj Napoca

**CEEX Nr. 99 / 2006-** “The evaluation of screening, diagnostic and treatment methods used in human and animal trichinelosis and echinococcosis, in the nord-west part of Romania” – Acronim-TRICHID, 2006-2008, partner University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine ,Cluj Napoca

**CEEX Nr. 51–013 / 2007** “The surveillance of *Toxoplasma gondii* infections in some animal species and humans:a public health problem in central and western part of Romania”- Acronim-TOXANOM,2007-2010, partner University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine, Cluj Napoca

**CEEX- Nr. 71-136 / 2007** ” Innovative fotocatalitic materials used in chemical and microbiological air decontamination in different enclosures” –Acronim MATDECON, partner University Babes-Bolyai ,Cluj Napoca,2007-2010

**Contact:** Professor Dr. Iuliu Moldovan Institute of Public Health,  
Cluj-Napoca, 6, L. Pasteur St. RO-400349 Cluj-Napoca, ROMANIA  
Phone: +40264-594274; Fax +40264-594274  
E-mail:[radu.rodica2005@yahoo.com](mailto:radu.rodica2005@yahoo.com)