

Καθ' ἑξιν Αποβολές και Λοιμώξεις

Βλησμάς Αντώνιος, Δρακάκης Πέτρος, Αντσακλής Αριστείδης

Α' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο "ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ"

Αλληλογραφία: Βλησμάς Αντώνιος, Θησέως 3, Πειραιάς
E-mail: antvlismas@hotmail.com
Τηλ.: 6974875516

Περίληψη

Οι αυτόματες αποβολές, δηλαδή αυτόματη διακοπή της κύησης πριν το έμβρυο καταφέρει να γίνει βιώσιμο, αποτελούν τη συχνότερη επιπλοκή της κύησης. Σε αντιδιαστολή, οι καθ' ἑξιν αποβολές, αποτελώντας μια σχετικά ετερογενή κατάσταση με πολλά πιθανά αίτια, εμφανίζονται σχετικά σπάνια.. Η σημασία των διαφόρων παραγόντων που εμπλέκονται στην αιτιολογία των καθ' ἑξιν αποβολών είναι δύσκολό να αποδειχθεί, καθώς ο μικρός σχετικά αριθμός ασθενών που περιλαμβάνουν οι διάφορες μελέτες δεν επιτρέπει να βγουν σαφή συμπεράσματα. Εκτός αυτού αιτιολογικός παράγοντας δεν ανευρίσκεται στο 50% των περιπτώσεων. Όσον αφορά τις λοιμώξεις ως αίτιο καθ' ἑξιν αποβολών, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να επιβεβαιώνουν αυτή τη συσχέτιση. Διάφορες θεωρίες έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τη δράση των λοιμωδών παραγόντων ως αίτιο καθ' ἑξιν αποβολών. Η έκθεση σε μικροοργανισμό που μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια λοίμωξη και που προκαλεί λοίμωξη στον πλακούντα σε ανοσοκατασταλμένο ασθενή ίσως να αποτελεί την πιο προφανή κατάσταση κινδύνου για καθ' ἑξιν αποβολές.

Λέξεις κλειδιά: εμβρυϊκή απώλεια, λοιμώξεις κύησης

Εισαγωγή

Η αυτόματη αποβολή ορίζεται ως η έξοδος των προϊόντων της σύλληψης πριν από την 20η εβδομάδα της εγκυμοσύνης, με βάρος εμβρύου μικρότερο των 500gr¹. Οι αποβολές αποτελούν δυστυχώς την πιο συχνή επιπλοκή της κύησης με επίπτωση γύρω στο 75% των γυναικών που προσπαθούν να συλλάβουν², αποτελώντας ένα ιδιαίτερο πρόβλημα με σωματικά αλλά και ψυχολογικά επακόλουθα για τις γυναίκες αυτές. Ένα μεγάλο όμως ποσοστό από αυτές τις εμβρυϊκές απώλειες παραμένει αδιάγνωστο καθώς επισυμβαίνει πριν ή τη χρονική στιγμή της επόμενης περιόδου. Έτσι οι κλινικά αναγνωρίσιμες εμβρυϊκές απώλειες (με εμφάνιση μετά την 6η εβδομάδα της κύησης) κυμαίνονται από 10 - 15%.

Η πιθανότητα να καταλήξει μια κύηση σε αποτυχία αυξάνεται μετά από κάθε επόμενη αποβολή. Δεδομένα από διάφορες μελέτες καταδεικνύουν ότι μετά από μια αυτόματη αποβολή ο συνολικός κίνδυνος να επισυμβεί άλλη μια αποβολή είναι 16%. Μετά όμως από δύο, τρεις και τέσσερις συνεχόμενες αυτόματες αποβολές το ποσοστό αυτό αυξάνει στο 25%, 45% και 54% αντίστοιχα³. Ο κίνδυνος αποβολής είναι ακόμα μεγαλύτερος σε γυναίκες που δεν είχαν στο παρελθόν καμία επιτυχή κύηση (πίνακας 1). Γυναίκες άνω των 35 ετών εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά αυτόματων αποβολών, αλλά τα σχετικά παρόμοια ποσοστά όσον αφορά στις επανειλημμένες αποβολές τόσο σε νέες όσο και σε

μεγαλύτερης ηλικίας γυναίκες δείχνουν πως ένας επιπρόσθετος παράγοντας κινδύνου μη εξαρτώμενος από την ηλικία ευθύνεται για τις καθ' εξίν αποβολές.

Οι καθ' εξίν αποβολές (επανελημμένες εκτρώσεις) ορίζονται ως η εμφάνιση τριών ή περισσότερων διαδοχικών εμβρυϊκών απωλειών πριν από την 20η εβδομάδα της κύησης. Οι επανελημμένες εκτρώσεις αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας. Ο θεωρητικός κίνδυνος για την εμφάνιση τους είναι 0,34%, στην πραγματικότητα όμως η επίπτωση των καθ' εξίν αποβολών είναι περίπου 1% στα ζευγάρια αναπαραγωγικής ηλικίας⁴.

Η αιτιολογία των καθ' εξίν αποβολών είναι ασαφής και συχνά πολυπαραγοντική, ενώ συγκεκριμένος αιτιολογικός παράγοντας ανευρίσκεται μόνο στο 50% των περιπτώσεων. Τα αίτια των καθ' εξίν αποβολών είναι διαφορετικά από αυτά των αυτόματων αποβολών. Έτσι σε αντίθεση με τις αυτόματες αποβολές όπου ένα από τα κυριότερα αίτια είναι οι χρωμοσωματικές ανωμαλίες, η επίπτωση των ανωμαλιών του καρυότυπου στις επανελημμένες αποβολές δεν ξεπερνά το 10%. Άλλοι σημαντικοί αιτιολογικοί παράγοντες των καθ' εξίν αποβολών είναι ανοσολογικοί (40%), ορμονικοί (29%), ανατομικοί (10%), λοιμώδεις (1%), διαταραχές πηκτικότητας και περιβαλλοντικοί¹.

Οι λοιμώξεις αποτελούν ένα σχετικά σπάνιο αίτιο καθ' εξίν αποβολών, χωρίς ωστόσο να έχει επιβεβαιωθεί σαφής συσχέτιση συγκεκριμένου μικροβιακού παράγοντα με αυτές. Βακτηριακές λοιμώξεις, ιοί και άλλοι μικροοργανισμοί όπως το *Toxoplasma* ενοχοποιούνται ως αίτια σποραδικών αποβολών και διάφορες θεωρίες έχουν διατυπωθεί προκειμένου να ερμηνεύσουν τη σχέση των διαφόρων λοιμογόνων παραγόντων με αυτές.

Πιθανοί λοιπόν μηχανισμοί δράσης που μπορούν να εξηγήσουν τη δράση των λοιμογόνων παραγόντων ως αίτιο καθ' εξίν αποβολών είναι οι ακόλουθοι:

- Τοξικά μεταβολικά βιοπροϊόντα, ενδοτοξίνες, εξωτοκίνες ή κυτοκίνες πιθανώς να έχουν άμεση δράση στη μήτρα και στην εμβρυοπλακουντιακή μονάδα.
- Εμβρυϊκές λοιμώξεις πιθανώς προκαλούν εμβρυϊκό θάνατο ή σοβαρές δυσπλασίες μη συμβατές με βιωσιμότητα του εμβρύου (ερυθρά, παρβοϊός B19, CMV, HSV, σύφιλη)
- Πλακουντιακή λοίμωξη πιθανώς προκαλεί πλακουντιακή ανεπάρκεια με συνακόλουθο εμβρυϊκό θάνατο.
- Χρόνια λοίμωξη του ενδομητρίου μετά από ανι-

ούσα λοίμωξη (*M. hominis*, Chlamydia, *Ureaplasma urealyticum*, HSV) πιθανώς να επηρεάζει την εμφύτευση του εμβρύου

- Η αμνιονίτιδα κατά το πρώτο τρίμηνο πιθανώς να έχει παρόμοια δράση με την χοριοαμνιονίτιδα κατά το τρίτο τρίμηνο (προκαλεί πρόωμο τοκετό). Ενοχοποιούνται διάφοροι μικροοργανισμοί με τέτοια δράση όπως είναι η *L. Monocytogenes*

- Πρόκληση γενετικών και ανατομικών αλλαγών στο έμβρυο υπό την επίδραση διαφόρων ιών (ερυθρά, παρνονίριος B19, CMV, coxsackievirus B, varicella - zoster, HSV, σύφιλη, Lyme) κατά τα πρώιμα στάδια της κύησης.

Σύμφωνα με τα έως τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα, ο ρόλος των λοιμωδών παραγόντων στις επανελημμένες αποβολές παραμένει αδιευκρίνιστος. Πρακτικά κάθε παράγοντας που οδηγεί σε βακτηριαιμία ή ιαιμία μπορεί να προκαλέσει αυτόματη αποβολή. Για να θεωρηθεί όμως ότι ένας λοιμώδης παράγοντας εμπλέκεται αιτιολογικά στις καθ' εξίν αποβολές, θα πρέπει να είναι ικανός να παραμένει στο γεννητικό σύστημα της γυναίκας για μακρόχρονο διάστημα και χωρίς να προκαλεί ιδιαίτερα συμπτώματα⁶.

Ήδη από το 1917 πρωτοπαρουσιάστηκε η θεωρία ότι μικροβιακές λοιμώξεις μπορούν να προκαλέσουν αποβολές, όταν ο DeForest παρατήρησε επανελημμένες αποβολές σε άτομα που είχαν επαφή με οικόσιτα ζώα (αγελάδες, πρόβατα, κατσίκες) που έπασχαν από βρουκέλλωση. Μετά από παρατήρηση των προϊόντων αποβολής κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα ίδια είδη βρουκέλλωσης που προκαλούν αποβολές στα ζώα ευθύνονται και για τις καθ' εξίν αποβολές στον άνθρωπο. Για αρκετά χρόνια διάφοροι μελετητές αμφισβήτησαν αυτή τη συσχέτιση. Μεταγενέστερα διατυπώθηκε η άποψη πως οξεία λοίμωξη από βρουκέλλωση σπάνια προκαλεί αποβολή στον άνθρωπο, πιθανώς λόγω έλλειψης ερυθριτόλης από τον ανθρώπινο πλακούντα⁷ (ο πλακούντας των ζώων περιέχει ερυθριτόλη, απαραίτητο υπόστρωμα για τοπική λοίμωξη με βρουκέλλα και συνακόλουθη μετάδοση της λοίμωξης στο έμβρυο). Το ποσοστό αποβολών λόγω βρουκέλλωσης στον άνθρωπο δεν διαφέρει από αυτό άλλων μικροοργανισμών, που προκαλούν βακτηριαιμία⁸. Συμπερασματικά αν και η αρχική διαπίστωση του DeForest ότι η βρουκέλλωση αποτελεί συχνό αίτιο για αποβολές ήταν λαθεμένη, έδωσε ωστόσο το έναυσμα να ξεκινήσουν έρευνες και για άλλους λοιμώδεις παράγοντες που μπορεί να εμπλέκονται στην αιτιολογία των καθ' εξίν αποβολών.

Καθώς η κύρια οδός της λοίμωξης στο πλακούντα

Πίνακας 1: Επίδραση της κατάληξης της προηγούμενης κύησης στο ποσοστό αποβολής³

| Κίνδυνος επανειλημμένης αποβολής σε σχέση με το αποτέλεσμα της προηγούμενης κύησης | | |
|---|-------------------------------------|---------------------|
| Προηγούμενη κατάληξη | Προηγούμενη εμβρυϊκή απώλεια | Κίνδυνος (%) |
| Επιτυχής κύηση | 0 | 12 |
| | 1 | 24 |
| | 2 | 26 |
| | 3 | 32 |
| | 4 | 26 |
| Αποβολή | 1 | 19 |
| | 2 | 35 |
| | 3 | 47 |
| | 4 | 54 |

και το έμβρυο είναι η ανιούσα λοίμωξη μέσω του κόλπου και του τραχήλου, οι περισσότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην ανεύρεση συσχέτισης μεταξύ αποβολών και μη φυσιολογικής βακτηριδιακής χλωρίδας του κατώτερου γεννητικού συστήματος, του κόλπου και του τραχήλου αντίστοιχα.

Πράγματι η γονόρροια σχετίζεται με πρόωρο τοκετό, πρόωρη ρήξη υμένων και χοριοαμνιονίτιδα⁹, ενώ τα χλαμύδια μπορούν να προκαλέσουν αποβολές εξαιτίας της ισχυρής ανοσολογικής αντίδρασης σε ειδική βακτηριδιακή πρωτεΐνη¹⁰. Επίσης τα χλαμύδια προκαλούν λοιμώξεις στο τράχηλο που ενοχοποιούνται για αποβολές δευτέρου τριμήνου και για πρόωρη ρήξη των υμένων¹¹, μελέτη εξάλλου *in vitro* έδειξε ότι τα *C.trachomatis* προσβάλλουν την τροφοβλάστη του πλακούντα¹². Σύμφωνα με έρευνα που διεξήχθη σε γυναίκες που θα υποβάλλονταν σε εξωσωματική γονιμοποίηση, παρατηρήθηκε ότι οι θετικές για χλαμύδια (υλικό από τον τράχηλο) με την μέθοδο της PCR είχαν μεγαλύτερα ποσοστά αποτυχίας εμφύτευσης και αυτόματων αποβολών¹³. Χρησιμοποιώντας ορολογικές μεθόδους απομόνωσης για χλαμύδια πιθανολογείται συσχέτιση μεταξύ αυξημένων τίτλων αντισωμάτων για χλαμύδια και επανειλημμένων αποβολών, συνεπώς έλεγχος ρουτίνας για χλαμύδια προτείνεται σε ασθενείς με ιστορικό υπογονιμότητας^{14,15}. Ωστόσο ο μικροβιολογικός έλεγχος για ενδοτραχηλική χλαμυδιακή λοίμωξη δεν μπόρεσε να επιβεβαιώσει συσχέτιση τους με επανειλημμένες αποβολές. Από την άλλη πλευρά υπάρχουν ερευνητές, που δεν σχετίζουν την παρουσία αντισωμάτων για χλαμύδια με τις καθ' έξιν αποβολές επισημαίνοντας πως το screening για τα χλαμύδια δεν είναι αναγκαίο^{16, 17, 18}.

Τα στοιχεία που αφορούν στην βακτηριακή κολπίτιδα ως αίτιο πρώιμης αποβολής λόγω ενδομητρίτιδας είναι αντιφατικά¹⁹. Η παρουσία βακτηριακής κολπίτιδας κατά το 1ο τρίμηνο της κύησης έχει επανειλημμένα αναφερθεί ως παράγοντας κινδύνου για αποβολή στο 2ο τρίμηνο, πρόωρη ρήξη υμένων και πρόωρο τοκετό^{20,21,22}. Δεν φαίνεται όμως να σχετίζεται με αποβολές πρώτου τριμήνου, αν και μία μελέτη συνδέει τη βακτηριδιακή κολπίτιδα με αυξημένο ποσοστό αποβολών πρώτου τριμήνου σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση²³. Ο έλεγχος και η θεραπεία όλων των εγκύων για βακτηριακή κολπίτιδα δεν φαίνεται να βελτιώνει τα ποσοστά πρόωρου τοκετού, αντίθετα πιθανολογείται κάποια βελτίωση όσον αφορά στη μείωση του κινδύνου για πρόωρη ρήξη υμένων καθώς και στη γέννηση νεογνών μικρού σωματικού βάρους μόνο όταν ο έλεγχος και η θεραπεία γίνεται σε έγκυες υψηλού κινδύνου (προηγούμενο ιστορικό αποβολής 2ου τριμήνου, ή αυτόματου πρόωρου τοκετού)^{4,24}.

Σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν και οι χρόνιες λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος καθώς φαίνεται ότι αποτελούν μια πρώιμη εκδήλωση ενός πιο γενικού προβλήματος. Έτσι η διάγνωση μιας λοίμωξης ίσως να οδηγήσει σε διάγνωση ενός σοβαρότερου συστηματικού νοσήματος. Πράγματι η χρόνια αιδιοκολπίτιδα σχετίζεται με σακχαρώδη διαβήτη και άλλες ενδοκρινοπάθειες, και πιθανώς και με συστηματικό ερυθματώδη λύκο. Λοίμωξη του γεννητικού συστήματος με ιό του ανθρώπινου θηλώματος σχετίζεται με τραχηλική δυσπλασία και με περιγεννητική μόλυνση, προκαλώντας θηλώματα στο λάρυγγα. Αυτές οι ασθένειες είναι σημαντι-

Στον **πίνακα 2** απεικονίζεται η συσχέτιση μεταξύ των πιθανών μηχανισμών αυτόματων αποβολών και συγκεκριμένων λοιμωδών παραγόντων⁵.

| Μηχανισμοί | Μικροοργανισμοί |
|------------------------------------|--|
| 1. Εμβρυοτοξικότητα | Ερυθρά, παρβοϊός B19, CMV, HSV, σύφιλη |
| 2. Πλακουντιακή ανεπάρκεια | Ελονοσία |
| 3. Ενδομητρίτιδα / ενδοτραχηλίτιδα | Χλαμύδια, μυκόπλασμα, ουρεάπλασμα |
| 4. Αμνιονίτιδα | Διάφοροι Gr-θετικοί ή αρνητικοί μικροοργανισμοί (L. monocytogenes) |

κές και θα πρέπει να αναγνωρίζονται και να ελέγχονται πριν την εγκυμοσύνη.

Λοιμώξεις του ενδοτραχήλου από χλαμύδια και μυκόπλασμα έχουν ενοχοποιηθεί ως αίτια καθ' ἑξίν αποβολών, αν και τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών είναι αντικρουόμενα. Αυτοί οι λοιμώδεις παράγοντες είναι αρκετά συχνοί, συγκεκριμένα το μυκόπλασμα ανευρίσκεται στο 1/3 των σεξουαλικά ενεργών γυναικών. Βιβλιογραφικά αναφέρεται ότι γυναίκες με επανειλημμένες αποβολές έχουν σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα ενδομητρίου αποικισμού με Ureaplasma, θέτοντας την υποψία ότι ο αποικισμός του ενδομητρίου και όχι του ενδοτραχήλου σχετίζεται με καθ' ἑξίν αποβολές^{25,26}. Επιπρόσθετα, αν και οι μικροοργανισμοί αυτοί απομονώνονται πιο συχνά από γυναίκες με ιστορικό καθ' ἑξίν αποβολών, οι υπάρχουσες μη τυχαιοποιημένες μελέτες σχετικά με τη χρησιμοποίηση αντιβιοτικών για την εκρίζωση τους φαίνεται να παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα²⁷. Επίσης έλεγχος ρουτίνας για το μυκόπλασμα και το ουρεάπλασμα (ορολογικός ή μικροβιολογικός) δεν θεωρείται ότι είναι ωφέλιμος σε υγιείς κατά τα άλλα ασθενείς με ιστορικό καθ' ἑξίν αποβολών. Αντιβιοτική θεραπεία εμπειρικά επί απουσίας επιβεβαιωμένης λοίμωξης δεν δικαιολογείται.

Όσον αφορά το τοξόπλασμα, αυτό δρα στον πλακούντα και στο έμβρυο προκαλώντας πρόωρο τοκετό, αποβολή ή εμβρυϊκό θάνατο²⁸, παρόλο που ο κίνδυνος είναι μικρότερος από 5% εάν η πρωτοπαθής λοίμωξη αναπτυχθεί κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Επίσης επαναλαμβανόμενη εμβρυϊκή λοίμωξη σε επόμενη εγκυμοσύνη είναι απίθανη, εκτός και αν εμφανιστεί χρόνια παρασιταμία στη μητέρα (όπως για παράδειγμα συμβαίνει στις ανοσοκατεσταλμένες έγκυες). Συνεπώς η τοξοπλάσωση μπορεί να θεωρηθεί ως μια πιθανή σπάνια αιτία καθ' ἑξίν αποβολών και ο έλεγχος ρουτίνας για την ανεύρεση αντισωμάτων δεν δικαιολογείται. Στην βιβλιογραφία φαίνεται να υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές για το πιθανό αιτιολογικό ρόλο του

τοξοπλάσματος στις καθ' ἑξίν αποβολές. Συγκεκριμένα σε μία πιο πρόσφατη μελέτη των Qublan et al²⁹ δεν βρέθηκε συσχέτιση, κάτι που ἔρχεται σε συμφωνία με προηγούμενες δημοσιεύσεις των Southern³⁰, Giorgino and Mega³¹, Zargar et al³². Άλλοι ερευνητές ωστόσο καταλήγουν στο ότι η τοξοπλάσωση παίζει σημαντικό ρόλο στις καθ' ἑξίν αποβολές (Sahwi et al³³).

Η διαπίστωση ιογενών λοιμωδών παραγόντων ως αίτιο αποβολών παρουσιάζεται διαγνωστικά δυσχερής, καθώς οι συνήθεις ορολογικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση τους, χαρακτηρίζονται από χαμηλή ευαισθησία και παρουσία διασταυρούμενων αντιδράσεων³⁴. Ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV), ο παρβοϊός B-19 και ο ιός της ανθρωπίνης θηλωμάτωσης (HPV) αποτελούν τους πιο συχνούς ιούς στον γυναικείο πληθυσμό.

Ο παρβοϊός B-19 αποτελεί γνωστό αίτιο εμβρυϊκού ὕδρωπα μη ανοσολογικής αιτιολογίας σε έγκυες γυναίκες³⁵. Χαρακτηριστικό αυτού του ιού είναι πως επηρεάζει κυρίως τα ταχέως διαιρούμενα κύτταρα³⁶. Στόχος του παρβοϊού B-19 είναι τα εμβρυϊκά κύτταρα που πολλαπλασιάζονται γρήγορα, ειδικότερα δε τα κύτταρα του ερυθροποιητικού ιστού του ξενιστή^{37,38}. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να τεκμηριώνουν τη σχέση των παρβοϊών με ανωμαλίες διάπλασης^{39,40}, ωστόσο θεωρείται δεδομένο πως λοίμωξη με παρβοϊό αποτελεί συχνό αίτιο εμβρυϊκού θανάτου⁴¹. Επιπρόσθετα, ενώ αρκετές μελέτες έχουν αναφερθεί στη συσχέτιση του ιού με αποβολές δευτέρου τριμήνου⁴²⁻⁴³, μόνο μεμονωμένα περιστατικά λοίμωξης έχουν περιγραφεί που φαίνεται να συνδέονται με εμβρυϊκή απώλεια στο πρώτο τρίμηνο της κύησης^{34,44-47}. Σε μια πρόσφατη μελέτη αναβρέθηκε μεγάλο ποσοστό εντοπισμού του παρβοϊού B-19 σε γυναίκες με ιστορικό καθ' ἑξίν αποβολών, ενισχύοντας την υπόθεση πως ο ιός ίσως να αποτελεί αίτιο πρώιμων καθ' ἑξίν αποβολών⁴⁸.

Η πρωτοπαθής λοίμωξη με HSV (ιός του απλού ἔρπη) έχει συνδεθεί με αυτόματες αποβολές⁴⁹⁻⁵¹, ενώ η χρόνια λοίμωξη με HSV πιθανώς να προκαλεί

Πίνακας 3. Διαγνωστική προσέγγιση των λοιμώξεων στις διάφορες κατηγορίες ασθενών με καθ' ἑξιν αποβολές⁵

| | |
|--|--|
| Κατηγορία I (υγιείς, χωρίς ευρήματα κατά την εξέταση, και απουσία ιστορικού σεξουαλικά μεταδιδόμενων ασθενειών) | Δεν χρειάζεται έλεγχος ρουτίνας |
| Κατηγορία II (υγιείς με ιστορικό σεξουαλικά) | Καλλιέργειες για χλαμύδια και μεταδιδόμενων ασθενειών) γονόρροια και έλεγχος για σύφιλη |
| Κατηγορία III (ανοσοκαταστολή) | Καλλιέργειες για HSV, CMV καθώς και για L. Monocytogenes, έλεγχος για τοξόπλασμα στα προϊόντα αποβολής |

καθ' ἑξιν αποβολές^{48,52} (ιδιαίτερα σε ανοσοκατεσταλμένες έγκυες). Ο σχετικός κίνδυνος μετάδοσης της λοίμωξης στο έμβρυο είναι πολύ μικρός⁵³ (1/200000 κήσεις), όταν η έγκυος παρουσιάζει υποτροπή χρόνιας λοίμωξης. Ειδικότερα μετάδοση της λοίμωξης στο έμβρυο διαπλακουντιακά πριν την 20η εβδομάδα της κύησης οδηγεί σε αποβολή σε πάνω από 25% των περιπτώσεων⁵⁴⁻⁵⁶. Ωστόσο μετάδοση μετά την 20η εβδομάδα δεν φαίνεται να συνδέεται με αύξηση του ποσοστού αποβολών^{56,57}. Σε άλλη μελέτη βρέθηκε πως λοίμωξη με HSV στην αρχή της κύησης δεν συνδέεται με συχνότερη εμφάνιση αυτόματων αποβολών, πρόωρων τοκετών ή καθυστέρηση ανάπτυξης⁵⁸. Τέλος σε πρόσφατη έρευνα υποστηρίζεται η πιθανή συσχέτιση της λοίμωξης με HSV με τις καθ' ἑξιν αποβολές και προτείνεται ο ορολογικός έλεγχος σε γυναίκες υψηλού κινδύνου⁴⁸. Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι η επίπτωση των καθ' ἑξιν αποβολών οφειλόμενες σε HSV είναι εξαιρετικά χαμηλή και πρακτικά δεν υπάρχει λόγος για έλεγχο ρουτίνας για HSV σε ασυμπτωματικές έγκυες με ιστορικό καθ' ἑξιν αποβολών.

Ο CMV (κυτταρομεγαλοϊός) αποτελεί την πιο συχνή περιγεννητική λοίμωξη (ανευρίσκεται στο 1% των νεογνών), ωστόσο δεν φαίνεται να υπάρχει ξεκάθαρη ένδειξη ως προς τη συσχέτιση του με τις καθ' ἑξιν αποβολές, παρόλο που έχει αναφερθεί ως πιθανό αίτιο αυτόματων αποβολών⁵⁹. Σε μία μεγάλη μελέτη, ο Stagno et al έλεγξαν 3712 έγκυες για CMV και βρήκαν 21 περιπτώσεις πρωτομόλυνσης με το CMV, ενώ μόνο 11 από τα 21 νεογνά παρουσίασαν νεογνική λοίμωξη και δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις αυτόματων αποβολών σε αυτή την ομάδα⁶⁰. Σε μια πρόσφατη μελέτη βρέθηκε αύξηση του ποσοστού αποβολών σε υγιείς έγκυες γυναίκες στις οποίες απομονώθηκε από τον κόλπο με τη μέθοδο της PCR το CMV DNA, εικάζοντας πως μη ενεργός CMV λοίμωξη του γεννητικού συστήματος της γυναίκας προδιαθέτει για δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα⁶¹. Καθώς δεν υπάρχει όμως καμία αποτελεσματική θεραπεία για αυτές τις χρόνιες υποτροπιάζουσες ιογενείς λοιμώξεις στην διάρκεια

της κύησης, πρακτικά δεν υπάρχει λόγος για έλεγχο των ιών αυτών σε ασυμπτωματικές γυναίκες με ιστορικό καθ' ἑξιν αποβολών.

Παλαιότερες μελέτες βρήκαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ μητρικής λοίμωξης από L. Monocytogenes και αυτόματων αποβολών, πρόωρου τοκετού και νεογνικής λοίμωξης^{62,63}. Παρ' όλα αυτά πιο πρόσφατη προοπτική έρευνα σε μεγάλο δείγμα ασθενών με ιστορικό καθ' ἑξιν αποβολών, δεν βρήκε καμία συσχέτιση μεταξύ τους⁶⁴. Η χρόνια λοίμωξη με L. Monocytogenes μπορεί να αποτελέσει αίτιο καθ' ἑξιν αποβολών, ιδιαίτερα σε ανοσοκατεσταλμένες εγκύους⁶⁵. Ωστόσο η απομόνωση αυτού του μικροοργανισμού δεν συνιστάται να περιλαμβάνεται στον έλεγχο ρουτίνας, καθώς χαρακτηρίζεται από χαμηλή επίπτωση στο γενικό πληθυσμό.

Το μικρόβιο της σύφιλης (T. Pallidum) μπορεί να προκαλέσει αποβολή δευτέρου τριμήνου και εμβρυϊκό θάνατο⁶⁶, αλλά δεν φαίνεται να σχετίζεται με καθ' ἑξιν αποβολές.

Παρόμοια η νόσος του Lyme σε έγκυες ίσως να σχετίζεται με εμβρυϊκή λοίμωξη⁶⁷ και εμβρυϊκό θάνατο. Θεωρητικά μπορεί να οδηγήσει σε καθ' ἑξιν αποβολή δευτέρου τριμήνου και γι' αυτό θα πρέπει έγκυες με ιστορικό ύποπτο για τη νόσο να ελέγχονται ορολογικά, παρόλο που η συνεισφορά τους στο γενικό πρόβλημα των επανειλημμένων αποβολών είναι αμελητέα.

Η ελονοσία κατά την κύηση μπορεί να προκαλέσει πρόωρο τοκετό, αυτόματες αποβολές, ενδομήτριο θάνατο ή χαμηλού βάρους νεογνά, αναιμία στην έγκυο και μητρικό ή νεογνικό θάνατο⁶⁸. Πλακουντιακή λοίμωξη με το Plasmodium falciparum το οποίο αναπτύσσεται στον μεσολάγχιο χώρο, προκαλεί πλακουντιακή συμφόρηση και συνακόλουθη υποξία, φλεγμονώδη αντίδραση και τελικά εμβρυϊκό θάνατο⁶⁹. Έλεγχος ρουτίνας ίσως να είναι απαραίτητος σε έγκυες περιοχών όπου η ασθένεια ενδημεί ή σε συμπτωματικές έγκυες που ταξίδεψαν σε τέτοιες περιοχές.

Ασυμπτωματικές γυναίκες με HIV δεν φαίνεται να

παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο αυτόματων αποβολών^{70,71}. Αντίθετα συμπτωματικές γυναίκες με HIV λοίμωξη έχουν αυξημένο κίνδυνο αυτόματων αποβολών πιθανότατα λόγω συνύπαρξης χρόνιων λοιμώξεων από ιούς και πρωτόζωα. Τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών όσον αφορά τη συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης HIV και αποβολών είναι αντικρουόμενα⁷²⁻⁷⁶. Σύμφωνα ωστόσο με μετανάλυση των Brocklehurst & French⁷⁷ ο κίνδυνος για αυτόματη αποβολή σε γυναίκες με HIV-1 λοίμωξη είναι αυξημένος κατά 1.8 έως 6 φορές. Επιπλέον φαίνεται πως θεραπεία των γυναικών αυτών με τα σύγχρονα αντιρετροϊκά φάρμακα μειώνει τα ποσοστά αποβολών⁷⁸.

Συμπεράσματα

Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι οι λοιμώξεις παράγοντες αποτελούν σποραδικό αίτιο αυτόματων αποβολών και σύμφωνα με τη στατιστική πιθανότητα, η συνεισφορά των λοιμώξεων ως αίτιο καθ' εξίν αποβολών είναι ακόμα πιο μικρή. Ως τώρα από τα στοιχεία που υπάρχουν ο ρόλος των λοιμώξεων στις επανειλημμένες αποβολές παραμένει ασαφής και γενικά δεν έχει αποδειχθεί με προοπτικές μελέτες. Αυτή η παρατήρηση ερμηνεύεται από την χαμηλή επίπτωση των λοιμώξεων ως αίτιο καθ' εξίν αποβολών. Πιθανοί παράγοντες που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο κίνδυνο επανειλημμένων αποβολών οφειλόμενων σε λοίμωξη θεωρούνται η πρωτοπαθής έκθεση κατά τα πρώιμα στάδια της κύησης, η ικανότητα του μικροοργανισμού να προκαλεί λοίμωξη του πλακούντα, η ανάπτυξη χρόνιας λοίμωξης καθώς και η ανοσοκαταστολή (εξαιτίας ανοσοκατασταλτικών, χημειοθεραπείας, κορτικοστεροειδών ή HIV). Συνεπώς δεν είναι απαραίτητο να γίνεται έλεγχος ρουτίνας για καταστάσεις με πολύ χαμηλή επίπτωση, αρκεί να έχει κανείς επίγνωση των σπάνιων αυτών πιθανοτήτων.

Η επίπτωση των σεξουαλικά μεταδιδόμενων ασθενειών καθώς και των διαφόρων λοιμώξεων του κατώτερου γεννητικού συστήματος διαφέρει ανάμεσα στις διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες. Έτσι τα οφέλη από έναν έλεγχο ρουτίνας σε ασθενείς με πρόβλημα υπογονιμότητας για παθογόνους μικροοργανισμούς, όπως είναι τα χλαμύδια και η γονόρροια, εξαρτάται αποκλειστικά από τον τρόπο ζωής του ασθενή. Συνεπώς ο ιατρός θα πρέπει να καθορίζει τον σχετικό κίνδυνο του κάθε ασθενή και μετά να αποφασίζει ποιος έλεγχος ρουτίνας είναι ο πιο κατάλληλος. Ανεξαιρέτα πάντως κάθε ασθενής με διαγνωσμένη κολπίτιδα ή τραχηλίτιδα θα πρέπει να εκτιμάται και να αντιμετωπίζεται κατάλληλα με

σκοπό να μειωθούν οι επιπλοκές της κύησης, που προκαλούνται από τον κάθε μικροοργανισμό.

Πράγματι οι περισσότεροι ασθενείς με ιστορικό καθ' εξίν αποβολών δεν θα ωφεληθούν από ένα συστηματικό και γενικευμένο έλεγχο για λοιμώξεις. Ωστόσο καλύτερο θα ήταν να κατηγοριοποιηθούν οι ασθενείς σε διάφορες ομάδες ανάλογα με τον προσωπικό τους κίνδυνο για λοίμωξη, βασιζόμενοι στο ιστορικό, τη κλινική εξέταση και κυρίως τη γυναικολογική εξέταση (πίνακας 3). Συγκεκριμένα καλλιέργεια κολπικού υγρού για ανεύρεση παθογόνων μικροοργανισμών (N. gonorrhoea και C. Trachomatis) θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο εφόσον οι πληροφορίες από το ιστορικό ή τη κλινική εξέταση συνηγορούν για πιθανή λοίμωξη ή σε περιπτώσεις που η συγκεκριμένη γυναίκα ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου. Επιπλέον ορολογικές δοκιμασίες για σύφιλη ή HIV λοίμωξη συνίσταται σε περιπτώσεις όπου οι πληροφορίες που λαμβάνονται από το ιστορικό της γυναίκας συνηγορούν για σεξουαλικό μεταδιδόμενο νόσημα.

Συμπερασματικά οι γυναίκες της κατηγορίας 1 (υγιείς, με φυσιολογική κλινική εξέταση, μονογαμικές και απουσία ιστορικού σεξουαλικών μεταδιδόμενων ασθενειών) του πίνακα 3 πιθανότατα δεν πρόκειται να ωφεληθούν ιδιαίτερα από ένα πλήρη έλεγχο για λοιμώξεις παράγοντες, καθώς χαρακτηρίζονται από χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης. Επιπλέον οι γυναίκες της κατηγορίας 2 (υγιείς, με ιστορικό σεξουαλικών μεταδιδόμενων ασθενειών) θα πρέπει να διερευνώνται για τυχόν ύπαρξη λοίμωξης, αν και δεν έχει αποδειχθεί έως τώρα σαφής συσχέτιση μεταξύ των λοιμωδών παραγόντων και των καθ' εξίν αποβολών. Τέλος κρίνεται σκόπιμο οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς να διερευνώνται για χρόνια HSV και CMV λοίμωξη, για τοξοπλάσμωση και για λοίμωξη από L. Monocytogenes.

Ανακεφαλιώνοντας η εξέταση για λοιμώξεις TORCH (τοξόπλασμα, άλλη - σύφιλη και ιοί, ερυθρά, κυτταρομεγαλοϊός και ιός του απλού έρπητα) δεν βοηθά στην διερεύνηση της αιτίας των αποβολών. Κάθε σοβαρή φλεγμονή που οδηγεί σε βακτηριαιμία ή ιαιμία μπορεί να προκαλέσει αποβολή, χωρίς ωστόσο να αποτελεί αιτία καθ' εξίν αποβολών και για αυτό δεν απαιτείται η διερεύνησή. Τέλος ο έλεγχος και η θεραπεία της βακτηριδιακής κολπίτιδας στην αρχή της κύησης μεταξύ των γυναικών που ανήκουν στην υψηλή ομάδα κινδύνου με προηγούμενο ιστορικό αποβολής 2ου τριμήνου, ή αυτόματο πρόωρο τοκετό μπορεί να ελαττώσουν τον κίνδυνο αποβολής και πρόωρου τοκετού.

Recurrent Abortion and Infectious Factors

Vlismas A., Drakakis P., Antsaklis A.

Alexandra Hospital, 1st Department of Obstetric and Gynecology, Athens University Medical School, Athens, Greece

Correspondence: Vlismas A., 3 Thiseos str., Piraeus
E-mail: antvlismas@hotmail.com
Tel.: +30 6974875516

Summary

Spontaneous miscarriages, which are termed as the spontaneous loss of pregnancy before the embryo becomes viable, are the most frequent complication of pregnancy. On the contrary, recurrent miscarriage, which is a relatively heterogeneous situation with many possible causes, is almost a rare condition. The possible role of the different factors, which are entangled in pathogenesis of the recurrent abortion, is difficult to be proved, such as the comparatively small number of patients in the different studies doesn't allow drawing the necessary conclusions. Except that a causal factor is not likely to be found in over 50% of cases. As far as the infections are concerned as a cause of the recurrent abortion, there is not enough evidence to support this correlation. Many theories are proposed to explain the effect of infectious factors as a cause of the recurrent miscarriage. The exposure to microorganisms, which can establish chronic infection and can cause infection of the placenta in an immunocompromised patient, may be the most obvious risk situation for recurrent abortion.

Key words: abortion infection, pregnancy miscarriages

Βιβλιογραφία

1. Δρακάκης ΠΕ. Επανειλημμένες εκπτώσεις. Επύομη Μαιευτική και Γυναικολογία. Μιχαλάς Σ. 2000: 197- 208.
2. Roberts CJ, Lowe CR. Where have all the conceptions gone? Lancet 1975; 498-499. Αναφέρεται από Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. Clinical Obstet Gynecol, 2000: Vol. 14, No 5, pp 839-854.
3. Knudsen UB, Hansen V, Juul S, Scher NJ. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. Eur J Obstet Gynecol Repr Biol 1991; 39: 31-36
4. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. RCOG, Guideline No. 17. London; 2003.
5. Summers PR: Microbiology relevant to Recurrent Miscarriage. Clinical Obstetrics and Gynecology 1994; 37(3): 722-729.

6. Regan L, Jivraj S: Infection and pregnancy loss. Infection and Pregnancy (London, RCOG Press) 2001: 291 - 304.
7. Mikolich DJ, Boyce JM: Brucella species. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone; 1990: 1739.
8. Young EJ: Human brucellosis. Rev Infect Dis 1983; 5: 821-42.
9. Alger LS, Lovchik JC, Hebel JR, et al: The association of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and group B streptococci with preterm rupture of the membranes and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 397.
10. Witkin SS, Sultan KM, Neal GS, Jeremias J, Grifo JA, Rosenwaks Z: Un-suspected Chlamydia trachomatis infection and in vitro fertilization outcome. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 1208-14.
11. Martin DH, Koutsky L, Eschenbach DA, Daling JR, Alexander ER, Benedetti JK, et al: Prematurity and perinatal mortality in pregnancies complicated by maternal Chlamydia trachomatis infections. JAMA 1982; 247: 1585-8.
12. Stokes GV, Isada NB: Albumin enhances chlamydial infectivity on human placental cells. Microbios 1991; 65: 179-86.
13. Witkin SS, Kligman I, Grifo JA, Rosenwaks Z: Chlamydia trachomatis detected by polymerase chain reaction in cervixes of culture-negative women correlates with adverse in vitro fertilization outcome. J Infect Dis 1995; 171: 1657-9.
14. Witkin SS and Ledger WJ: Antibodies to Chlamydia trachomatis in sera of women with recurrent spontaneous abortion. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 135 - 139.
15. Kishore J, Agarwal J, Agrawal S, Ayyagari A: Seroanalysis of Chlamydia trachomatis and S-TORCH agents in women with recurrent spontaneous abortions. Indian J Pathol Microbiol 2003; 46(4): 684-7.
16. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Nakanishi T, Kumamoto Y, Suzumori K: Pregnancy outcome in recurrent aborters is not influenced by Chlamydia IgA and / or G. Am J Reprod Immunol 2005; 53(1): 50-3.
17. Paukku M, Tulppala M, Puolakkainen M, Anttila T, Paavonen J: Lack of association between serum antibodies to Chlamydia trachomatis and a history of recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2000; 73 (3): 656-7.
18. Rae R, Smith IW, Liston WA, Kilpatrick DC: Chlamydial serologic studies and recurrent abortion. Am J Obstet Gynecol 1994; 170(3): 782-5.
19. Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD: Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. BMJ 1999; 319(7204): 220-3.
20. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J: Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. BMJ 1994; 308: 295 - 298.
21. Kurki T, Sinoven A., Renkonen OV, Savia E., Ylikorkala O: Bacterial vaginosis and pregnancy outcome. Obstet Gynecol 1992; 80: 173 - 177.
22. J.M. Llahi - Camp, R. Rai, C. Ison, L. Regan and D. Taylor - Robinson: Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage. Human Reproduction 1996; 11(7):1575 - 1578.
23. Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD: Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester (Cohort study). BMJ 1999; 319: 220 - 223.
24. Mc Donald H., Brocklehurst P, Parson J: Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2005; 25(1): CD000262.
25. Stray-Peterson B, Eng J, Turid MR: Uterine T-mycoplasma colonization in reproductive failure. Am J Obstet Gynecol 1978; 130: 307-311.
26. Naessens A., Foulon W, Canmu H: Epidemiology and pathogenesis of Ureaplasma urealyticum in spontaneous abortion and early preterm labor. Acta Obstet Gynecol Scand 1987; 66: 513-516.
27. ACOG practice bulletin: Management of recurrent early pregnancy loss. Number 24, February 2001. International Journal of Gynecology & Obstetrics 2002, 78; 179 - 190.
28. Foulon W, Naessens A, Mahler T, De Waele M, De Catte L and De Meuter F: Prenatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. Obstetrics & Gynecology 1990; 76: 769-772.
29. Qublan HS, Jumaian N, Abu-Salem A, Hamadelil FY, Mashagbeh M, Abdel-Ghani F : Toxoplasmosis and habitual abortion. Journal of Obstetrics and Gynaecology 2002 ; 22(3) : 296-298.

30. Southern PM: Habitual abortion and toxoplasmosis. Is there a relationship? *Obstetrics and Gynecology* 1972; 39: 45-47.
31. Giorgino FL and Mega M: Toxoplasmosis and habitual abortion. Our experience. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology* 1981; 8: 132-134.
32. Zargar AH, Wani AI, Masoodi SR, Laway BA, Kakroo DK, Thokar MA et al: Seroprevalence of toxoplasmosis in women with recurrent abortion/neonatal death and its treatment outcome. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 1999; 42: 483-486.
33. Sahwi SY, Zaki MS, Haiba NY, Elsaid OK, Anwar MY, AbdRabbo SA: Toxoplasmosis as a cause of repeated abortion. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1995; 21: 145-148.
34. Sifakis S, Ergazaki M, Sourvinos G, Koffa M, Koumantakis E, Spandidos DA. Evaluation of Parvo B19, CMV and HPV viruses in human aborted material using the polymerase chain reaction technique. *Eur J Obstet Gynecol* 1998; 76: 169-173.
35. Anand A, Gray E, Brown T, Clewley J, Cohen B. Human parvovirus infection in pregnancy and hydrops fetalis. *N Engl J Med* 1987; 316: 183-186.
36. Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *J Intern Medicine* 2006; 260 (4): 285-304.
37. Morey AL, Keeling JW, Porter HJ, Fleming KA. Clinical and histopathological features of parvovirus B19 infection in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:566-574.
38. Yaegashi N, Shiraishi H, Takeshita T, Nakamura M, Yajima A, Sugamura K. Propagation of human parvovirus B19 in primary culture of erythroid lineage cells derived from fetal liver. *J Virol.* 1989 Jun;63(6):2422-6.
39. Guidozzi F, Ballot D, Rothberg AD. Human B19 parvovirus infection in an obstetric population. A prospective study determining fetal outcome. *J Reprod Med* 1994; 39: 36-38.
40. Katz VL, McCoy MC, Kuller JA, Hansen WF. An association between fetal parvovirus B19 infection and fetal anomalies: a report of two cases. *Am J Perinatol* 1996; 13: 43-45.
41. Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Norbeck O, Petersson K, Broliden K. Frequency of human parvovirus B19 infection in intrauterine fetal death. *Lancet* 2001; 357: 1494-7.
42. Jordan JA. Identification of human parvovirus B19 in idiopathic nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 37-42.
43. Lowden E, Weinstein L. Unexpected second trimester pregnancy loss due to maternal parvovirus B19 infection. *Southern Med J* 1997; 90: 702-704.
44. Petrikovsky BM, Baker D, Schneider E. Fetal hydrops secondary to human parvovirus infection in early pregnancy. *Prenat Diagn* 1996; 16: 342-344.
45. Brandenburg H, Los FJ, Cohen-Overbeek TE. A case of early intrauterine parvovirus B19 infection. *Prenat Diagn* 1996; 16: 75-77.
46. de Krijger RR, van Elsacker-Niele AMW, Mulder-Stapel A, Salimans MM, Dreef E et al. Detection of parvovirus B19 infection in first and second trimester fetal loss. *Ped Pathol Lab Med* 1998; 18: 23-24.
47. Rogers BB, Singer DB, Mak SK, Gary GW, Fikrig MK, McMillan PN. Detection of human parvovirus B19 in early spontaneous abortuses using serology, histology, electron microscopy, and the polymerase chain reaction. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 402-408.
48. El-Sayed Zaki M, Goda H. Relevance of Parvovirus B19, Herpes Simplex Virus 2, and Cytomegalovirus virologic markers in maternal serum for diagnosis of unexplained recurrent abortions. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 956-960.
49. Nahmias AJ, Josey WE, Naib ZM. Perinatal risk associated with maternal genital herpes simplex virus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 825.
50. Naib ZM, Nahmias AJ, Josey WE. Association of maternal genital herpetic infection with spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 1970; 35: 260.
51. Sifakis S, Koumantakis E, Koffa M, Ergazaki M, Spandidos DA. Detection of Herpes simplex Virus (HSV) in Aborted Material Using the Polymerase Chain Reaction Technique. *Gynecol Obstet Invest.* 1998; 45(2): 109-115.
52. Rock JA, Zacur HA: The clinical management of repeated early pregnancy wastage. *Fertil Steril* 1983; 39(2): 123-140.
53. Hutto C, Arvin A, Jacobs R: Intrauterine herpes simplex virus infections. *J Pediatr* 1987; 110: 97-101.
54. Whitley RJ, Corey L, Arvin A et al. Changing presentation of neonatal herpes simplex virus infection. *J Infect Dis* 1988; 158: 109-116.
55. Young EJ, et al. Disseminated herpesvirus infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1996; 22(1): 51-58.
56. Moore DE, Ashley RL, Zarutskie PW et al. Transmission of genital herpes by donor insemination. *JAMA* 1989; 261: 3441-3443.
57. Koelle DM, Benedetti J, Langenberg A et al. Asymptomatic reactivation of herpes simplex virus in women after the first episode of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992; 116: 433-437.
58. Brown ZA, Selke S, Zeh J, Kopelman J, Maslow A, Ashley RL et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med.* 1997; 337(8): 509-515.
59. Kriel RL, Gates GA, Wulf H, Powell N, Poland JD, Chin TDY: Cytomegalovirus isolations associated with pregnancy wastage. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106: 885- 892.
60. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Henderson RE, Moore EG, Walton PD: Congenital cytomegalovirus infection: The relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med* 1982; 306: 945-949.
61. Tanaka K, Yamada H, Minami M, Kataoka S, Numazaki K, Minakami H, Tsutsumi H. Screening for vaginal shedding of cytomegalovirus in healthy pregnant women using real-time PCR: correlation of CMV in the vagina and adverse outcome of pregnancy. *J Med Virol.* 2006; 78(6): 757-9.
62. Rappaport F, Rabinovitz M, Toaff R, Krochik N: Genital listeriosis as a cause of repeated abortion. *Lancet* 1960; 1: 1273-5.
63. MacNaughton MC: *Listeria monocytogenes* in abortion. *Lancet* 1962; 2: 484.
64. Manganiello PD, Yearke RR: A 10-year prospective study of women with a history of recurrent fetal losses fails to identify *Listeria monocytogenes* in the genital tract. *Fertil Steril* 1991; 56(4): 781-2.
65. Dick JP, Palframmann A, Hamilton DV: Listeriosis and recurrent abortion in a renal transplant recipient. *J Infect* 1988; 16(3): 273-7.
66. Holder WR, Knox JM: Syphilis in pregnancy. *Med Clin North Am* 1972; 56: 1151-60.
67. Weber K, Bratzke HJ, Neubert U, Wilske B, Duray PH: *Borrelia burgdorferi* in a newborn despite oral penicillin for Lyme borreliosis during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 286-289.
68. Lewis R, Lauersen NH, Birnbaum S: Malaria associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1973; 42(5): 696-700.
69. Andrews KT, Lanzer M: Maternal malaria: *Plasmodium falciparum* sequestration in the placenta. *Parasitol Res* 2002; 88: 715-723.
70. Minkoff HL, Henderson C, Mendez H, Gail MH, Holman S, Willoughby A et al: Pregnancy outcomes among mothers infected with human immunodeficiency virus and uninfected control subjects. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(5): 1598-1604.
71. Selwyn PA, Schoenbaum EE, Davenny K, Robertson VJ, Feingold AR, Shulman JF et al: Prospective study of human immunodeficiency virus infection and pregnancy outcomes in intravenous drug users. *JAMA* 1989; 261(9): 1289-1294.
72. Braddick MR, Kreiss JK, Embree JE et al. Impact of maternal HIV infection on obstetrical and early neonatal outcome. *AIDS* 1990; 4: 1001-1005.
73. Miotti PG, Dallabetta G, Chipangwi JD et al. A retrospective study of childhood mortality and spontaneous abortion in HIV-1 infected women in urban Malawi. *Int J Epid* 1992; 21: 792-799.
74. Temmerman M, Chomba EN, Ndirya-Achola J et al. Maternal human immunodeficiency virus -1 infection and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 495-501.
75. D'Ubaldo C, Pezzotti P, Rezza G, Branca M, Ippolito G. Association between HIV-1 infection and miscarriage: a retrospective study. *AIDS* 1998;12(9): 1087-93.
76. Bakas C, Zarou DM, de Caprariis PJ. First-trimester spontaneous abortions and the incidence of human immunodeficiency virus seropositivity. *J Reprod Med* 1996; 41(1): 15-18.
77. Brocklehurst P, French R The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *BJOG* 1998; 105: 836-848.
78. Massad LS, Springer G, Jacobson L, Watts H, Anastos K, Korn A et al. Pregnancy rates and predictors of conception, miscarriage and abortion in US women with HIV. *AIDS.* 2004; 18(2): 281-286.