

# Znanje studenata medicine o kongenitalnoj citomegalovirusnoj infekciji

---

Šiftar, Silva

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:130152>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-06**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Silva Šiftar**

**Znanje studenata medicine o kongenitalnoj  
citomegalovirusnoj infekciji**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Silva Šiftar**

**Znanje studenata medicine o kongenitalnoj  
citomegalovirusnoj infekciji**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za infektivne bolesti „Dr.Fran Mihaljević“, pod vodstvom prof.dr.sc. Gorana Tešovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## POPIS KRATICA

ACV	aciklovir
AIDS	sindrom stečene imunodeficijencije <i>eng. Acquired immunodeficiency syndrome</i>
CID	cidofovir
CMV	citomegalovirus
CT	kompjuterizirana tomografija
EBV	Epstein-Barr virus
FDA	Agencija za hranu i lijekove <i>eng. Food and Drug Administration</i>
FOS	foskarnet
gB	glikoprotein B
GCV	ganciklovir
gH	glikoprotein H
gL	glikoprotein L
HAART	vrlo djelotvorno antiretrovirusno liječenje <i>eng. highly active antiretroviral treatment</i>
HHV	humani herpesvirus
HIG	hiperimunoglobulin
HIV	virus humane imunodeficijencije <i>eng. human immunodeficiency virus</i>
HSV	Herpes simplex virus
IFN- $\gamma$	interferon gama
IUGR	intrauterini zaostatak u rastu <i>eng. intrauterine growth retardation</i>
IVIG	intravenski imunoglobulini
LDH	laktat dehidrogenaza
MHC	glavni kompleks histokompatibilnosti <i>eng. major histocompatibility Complex</i>
MR	magnetna rezonancija
NK	prirodno-ubilačko <i>engl. natural killer</i>
PCR	lančana reakcija polimeraze <i>eng. polymerase chain reaction</i>
pp28	protein 28
pp65	protein 65
pp71	protein 71
pp150	protein 150
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
SŽS	središnji živčani sustav
TLR	toll like receptor
UZV	ultrazvuk
VACV	valaciklovir
VGCV	valganciklovir
VZV	Varicella-zoster virus

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. UVOD .....	1
1.1. CITOMEGALOVIRUS .....	1
1.2. EPIDEMIOLOGIJA .....	1
1.3. PATOGENEZA I PATOFIZIOLOGIJA .....	2
1.4. KLINIČKA SLIKA .....	3
1.5. DIJAGNOSTIKA .....	6
1.6. LIJEČENJE .....	7
1.7. KONGENITALNA CITOMEGALOVIRUSNA INFEKCIJA .....	11
1.7.1. EPIDEMIOLOGIJA .....	12
1.7.2. KLINIČKA SLIKA .....	13
1.7.3. DIJAGNOSTIKA U TRUDNICA .....	15
1.7.4. DIJAGNOSTIKA U FETUSA I NOVOROĐENČADI .....	17
1.7.5. LIJEČENJE .....	21
2. HIPOTEZA .....	23
3. CILJEVI RADA .....	23
4. ISPITANICI I METODE .....	23
5. REZULTATI .....	25
6. RASPRAVA .....	34
7. ZAKLJUČCI .....	34
ZAHVALE .....	36
LITERATURA .....	37
ŽIVOTOPIS .....	42

## SAŽETAK

Silva Šiftar

### **Znanje studenata medicine o kongenitalnoj citomegalovirusnoj infekciji**

Citomegalovirus pripadnik je obitelji herpesvirusa. Pokazuje visoku seroprevalenciju u cijelom svijetu i uzrokuje bolesti i u djece i u odraslih. Najčešći je uzročnik kongenitalnih infekcija. Cilj ovog istraživanja bio je analizirati znanje među studentima medicine viših godina u Republici Hrvatskoj o samoj kongenitalnoj infekciji. U istraživanje su uključena 602 studenta oba spola sa četiri Sveučilišta, a provedeno je putem upitnika. Upitnik se sastojao od demografskih podataka, pitanja s jednim točnim odgovorom i kategorijama pitanja s više točnih odgovora o citomegalovirusnoj infekciji. Najviše ispitanika čine studentice 6. godine sa Sveučilišta u Zagrebu. Prosječna razina znanja iznosila je 50.84% što upućuje na općenito nisko znanje studenata o ovoj infekciji. Uspoređivalo se znanje studenata prema spolu, godini studija, fakultetu, statusu ispita iz Infektologije i područjima interesa unutar medicine. U ukupnom broju bodova nije pronađena statistički značajna razlika prema ijednom od ovih parametara, a u pojedinim kategorijama u kojima je proveden upitnik (prijenos, simptomi, dijagnostika, terapija i prevencija) pronađene su statistički značajne razlike koje sveukupno ukazuju na najlošiju razinu znanja studenata Sveučilišta u Osijeku. Općenito, treba istaknuti važnost prevencije bolesti, a ovdje su rezultati pokazali vrlo nisko znanje. Za Republiku Hrvatsku 27.6% ispitanika zna da ne postoji metoda probira na cCMV, a 56.5% posto zna da ne postoji cjepivo.

Sveukupno, rezultati ovog istraživanja pokazuju nisku razinu znanja i osviještenosti o cCMV infekciji koja može imati teške i dugotrajne posljedice. Stoga je važno pravodobno educirati studente o ovoj bolesti kako bi ona u budućnosti bila na vrijeme prepoznata i liječena.

Ključne riječi: citomegalovirus; kongenitalne infekcije; educiranost studenata

## **SUMMARY**

Silva Šiftar

### **Medical students' knowledge on the congenital cytomegalovirus infection**

Cytomegalovirus is a member of the herpesviridae family. It shows a high seroprevalence worldwide and it causes disease in both children and adults. It is the most common cause of congenital infections. The aim of this study was to assess the knowledge among 4<sup>th</sup>, 5<sup>th</sup> and 6<sup>th</sup> year medical students in the Republic of Croatia about the congenital infection itself.

The study included 602 students of both sexes from four universities and was conducted through a questionnaire. The questionnaire consisted of demographic data, multiple choice questions and multiple response questions in various categories about the cytomegalovirus infection. Most of the respondents were female 6th year students from the University of Zagreb. The average level of knowledge was 50.84%, which indicates a generally low level of knowledge about this infection. Students' knowledge was compared by gender, year of study, faculty, exam status in the course of Infectious Diseases and interests in medical fields. No statistically significant difference was found in the total number of points according to any of these parameters, but in some categories in which the questionnaire was conducted (transmission, symptoms, diagnostics, therapy and prevention) statistically significant differences were found, which indicate the lowest level of knowledge in University of Osijek students. . In general, the importance of disease prevention should be emphasized, and here the results showed a very low level of knowledge. For the Republic of Croatia, 27.6% of the respondents knew that there was no screening method for cCMV, and 56.5% knew that there was no vaccine.

Overall, the results of this research show a low level of knowledge and awareness about the cCMV infection that can have severe and long-lasting consequences. This leads to a conclusion that it is important to educate students about this disease, so that it can be recognized and treated in time in the future.

Key words: cytomegalovirus; congenital infection; student education



## 1. UVOD

Infektivne bolesti jedne su od najčešćih bolesti u ljudi. Mikroorganizmi koji uzrokuju bolesti mogu biti bakterije, virusi, gljive i paraziti. Od ovih skupina, u ljudi se najčešće pojavljuju virusne bolesti. Veliku skupinu virusa čine herpesvirusi koji ovisno o tipu uzrokuju različite infektivne sindrome.

### 1.1. CITOMEGALOVIRUS

Porodica herpesvirusa patogena je i za ljude i za životinje. Radi se o dvolančanim DNA virusima koji se dijele u 3 potporodice : alfaherpesviridae, betaherpesviridae i gamaherpesviridae (1). Postoji ukupno 8 vrsta virusa koji su patogeni za čovjeka : Herpes simplex virus (HSV) tip 1 i 2, Varicella-zoster virus (VZV), Epstein-Barr virus (EBV), Citomegalovirus (CMV) te humani herpesvirusi (HHV) 6,7 i 8. Neki od herpesvirusa povezani su s razvojem određenih tumora, a karakteristično je da su uzročnici kronične latentne infekcije što znači da se nakon primoinfekcije uspostavlja kronična infekcija i da bilo kada može doći do reaktivacije virusa s pojavom ili bez pojave kliničkih simptoma (2). CMV pripada potporodici betaherpesviridae i najveći je u porodici humanih herpesvirusa, promjera oko 230 nm. Virus se sastoji od nukleokapside ikozaedarnog oblika, ovojnice sa 7 vrsta virusnih proteina te vanjske glikoproteinske ovojnice (3,4) . Virusni genom kodira ukupno oko 165 gena, a proteinska ovojnica sadrži proteine (najznačajniji su pp65, pp71, pp150 i pp28) koji imaju dvije različite uloge: održavanje građe virusa ili modulacija odgovora stanica domaćina na infekciju (5).

### 1.2 EPIDEMIOLOGIJA

Za razvoj simptoma kod infekcije citomegalovirusom bitno je stanje imunološkog sustava domaćina, s obzirom da u onih s normalnim imunološkim sustavom CMV rijetko uzrokuje pojavu manifestne bolesti (6). To zapravo znači da postoji određen broj seropozitivnih ljudi, odnosno onih s prisutnim antitijelima koji nikad nisu imali klinički manifestnu bolest. Virus pokazuje i značajnu geografsku varijabilnost, tako da je seroprevalencija veća u Južnoj Americi, Africi i Aziji, a niža u nekim dijelovima Europe, Sjeverne Amerike i u Australiji (7, 8). Najveća seroprevalencija od 90% je u Istočnomediteranskoj regiji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), a najmanja, od 66% u Europskoj regiji SZO-a (6). Ovakva

rasprostranjenost povezuje se sa socioekonomskim statusom i razvijenošću različitih dijelova svijeta (7). Općenito, prevalencija seropozitivnih u svijetu iznosi oko 83% (6). Seropozitivan nalaz češći je kod starijih dobnih skupina, kod žena u odnosu na muškarce, a rjeđi kod bijelaca naspram ostalih rasa (7). Podložniji razvoju same bolesti su skupine sa slabijim imunološkim sustavom, novorođenčad i bolesnici s transplantiranim organima. Tijekom života postoje dva vrhunca infekcije, u perinatalnom razdoblju te u doba seksualne zrelosti, a posebno rizične skupine su osobe s više seksualnih partnera, rana koitarhe i žene u pođmakloj trudnoći. Virurija je prisutna u 36-56% dojenčadi, ali se vrlo rijetko razvijaju klinički sindrom (8). Radi zaštite novorođenčadi važan je i podatak o seroprevalenciji CMV-a među ženama u reproduktivnoj dobi koji također pokazuje geografsku varijabilnost, a kreće se od 40% do preko 90% - u prosjeku visokih 86% Infekcija CMV-om najčešća je infekcija prenesena s majke na fetus (6,7).

Majka može prenijeti infekciju transplacentarno, perinatalno, dojenjem i slinom, a ostali načini prijenosa infekcije su seksualni kontakt, transfuzije krvi, transplantacija organa i transplantacija hematopoetskih matičnih stanica (2,5). CMV infekcija se javlja u obliku primarne infekcije, reaktivacije latentne infekcije kod seropozitivnih ili sekundarne infekcije (6).

### 1.3. PATOGENEZA I PATOFIZIOLOGIJA

Postoji puno načina prijenosa CMV-a, a najčešće ulazi u organizam preko sluznice respiratornog trakta ili genitalne sluznice. Inkubacija traje između 4 i 8 tjedana, a posljedica infekcije je viremija. (2). CMV se nakon ulaska u organizam može naći u raznim stanicama. U nekima se odvija aktivna replikacija virusa dok se u drugima DNA virusa nalazi kao posljedica fagocitoze. Virus je otkriven u stanicama monocitno-makrofagnog sustava, limfocitima, CD34<sup>+</sup> stanicama koštane srži, dendritičkim stanicama i endotelnim stanicama. Aktivna replikacija virusa moguća je samo u diferenciranim stanicama, kao što su epitelne stanice, endotelne stanice i stanice glatkih mišića (5).

Ulazak virusa u stanice baziran je na djelovanju 2 glikoproteina njegove ovojnice, glikoproteina B (gB) i dimeru H-L. Glikoprotein B veže se za stanice preko heparan sulfat glikozaminoglikana, a dimer potiče fuziju gB sa stanicama (9). Inficirane stanice se povećavaju, odnosno dolazi do citomegalije, a karakterističan je mikroskopski izgled „sovina oka“ kao posljedica nastanka intranuklearnih inkluzija (2,4). Mehanizam djelovanja CMV-a

sličan je svim ostalim herpesvirusima. Dolazi do niza reakcija pomoću kojih CMV regulira ekspresiju gena. Glavni mehanizam je inhibicija prezentacije antigena stanicama tako da inhibira vezanje virusnih peptida na molekule glavnog kompleksa histokompatibilnosti (engl. major histocompatibility complex-MHC) tipa 1 u čemu glavnu ulogu ima pp65 što onemogućava prezentaciju antigena citotoksičnim stanicama. Uz to, također ima sposobnost down-regulacije prirodno-ubilačkih (eng. *natural killer (NK)* stanica djelovanjem na ligande koji ih aktiviraju (5,9).

U odgovoru organizma na ulaz virusa, dominantnu ulogu imaju T-stanice. Nakon prodora u organizam virus prepoznaju toll-like receptori (TLR) koji aktiviraju signalne puteve koji dovode do lučenja proupalnih citokina i aktivacije prirodne imunosti, a uz to pojačavaju djelovanje CD80 i CD86 molekula koje su važne za aktivaciju stanične imunosti koja je i najvažnija za obranu od CMV-a i obustavljanje virusne replikacije (5).

Izuzev primarne infekcije, moguć je razvoj infekcije kao posljedica reaktivacije virusa s obzirom da uzrokuje kroničnu latentnu infekciju (2). Citomegalovirus ostaje u latentnom stanju u sekretornim žlijezdama, limforetikularnim stanicama i bubrežima (4). Do reaktivacije dolazi kada je organizam izložen psihičkim ili somatskim vrstama stresa ili u stanjima imunosupresije. Ovakva stanja uzrokuju upalu u organizmu i povećano lučenje upalnih čimbenika od kojih je za reaktivaciju CMV-a najvažniji čimbenik tumorske nekroze alfa ( $TNF\alpha$ ). On se veže za receptor na stanicama u kojima se nalazi virus i preko aktivacije protein kinaze C i NF- $\kappa$ B sustava dolazi do transkripcije virusnih gena i posljedične replikacije virusa. S obzirom na stresno stanje u organizmu koje je preduvjet za reaktivaciju virusa, važnu ulogu može imati i pojačano djelovanje hormona, u ovom slučaju katekolamina (5). CMV stvara veće opterećenje na imunološki sustav nego ijedan drugi virus. O tome govori podatak da je kod seropozitivnih ljudi više od 1% perifernih T limfocita specifično za neki od antigena CMV-a (9).

#### 1.4. KLINIČKA SLIKA

Seroprevalencija CMV infekcije kreće se od 60-100%. Primarna infekcija CMV-om česta je u populaciji, ali je obično asiptomatska (10). Zbog toga često prođe puno vremena do postavljanja dijagnoze, a tipični pacijenti koji su inače imunokompetentni žale se na dugotrajan umor, slabost, subfebrilitet, mialgije i artralgije (11). Nakon jednom stečene infekcije, CMV ostaje latentan u organizmu i moguće su intermitentne reaktivacije. Bolest

kao posljedica reaktivacije najčešće se pojavljuje kod osoba s imunodeficijencijama, sindromom stečene imunodeficijencije (*eng. Acquired immunodeficiency syndrome-AIDS*), transplantiranim organima, transplantiranom koštanom srži te kod onih na dugotrajnoj terapiji steroidima ili kemoterapiji (12).

S obzirom da CMV pokazuje tropizam prema raznim vrstama stanica i dolazi do hematogene diseminacije, moguće su patološke promjene u raznim organskim sustavima (9,10).

Najčešća klinička manifestacija CMV infekcije je sindrom mononukleoze (11).

Sindrom mononukleoze kod CMV-a klinički se ne može razlikovati od mononukleoze prouzročene EBV-om, a očituje se povišenom tjelesnom temperaturom, mialgijom, limfadenopatijom i hepatomegalijom. Za razliku od EBV mononukleoze, u CMV-u se rjeđe javljaju tonzilofaringitis i splenomegalija (5). U imunokompetentnih pojedinaca vrlo se rijetko razvija teža bolest, ali zabilježeni su i takvi slučajevi. Pod pojmom teške bolesti podrazumijevamo onu koja zahtijeva hospitalizaciju ili onu koja je životno ugrožavajuća. Ako izuzmemo sindrom mononukleoze kao najčešću manifestaciju bolesti, CMV redom pogađa gastrointestinalni sustav, središnji živčani sustav, hematološki sustav, oči, jetru, pluća i najrjeđe kardiovaskularni sustav (13).

Najčešći znak bolesti u gastrointestinalnom sustavu je kolitis. Uz to, mogući su i gastroenteritis, proktitis i egzacerbacija već postojeće upalne bolesti crijeva (13).

Pacijenti s gastrointestinalnom manifestacijom CMV infekcije žale se na bol u trbuhu, gubitak apetita, mučninu, povraćanje, proljeve i javljaju pojavu krvi u stolici (13). U slučaju sumnje na CMV gastrointestinalni sindrom važno je isključiti ostale patogene, a uz to se makroskopski na stijenci crijeva mogu vidjeti erozije i ulceracije, dok se histološki mogu prikazati inficirane stanice i vide se krvarenja u mukozu. Ovakve promjene stijenke odgovaraju simptomima koje javljaju pacijenti sa sumnjom na CMV infekciju (12).

Središnji živčani sustav je drugi najčešće pogođeni organski sustav. Mogu se razviti meningitis, meningoencefalitis, encefalitis, mijelitis i meningoradikulopatija. Ovisno o lokalizaciji bolesti, bolesnici imaju motoričke i senzoričke ispade, poremećaj svijesti, poremećaj vida i razvijaju inkontinenciju. Najčešće se razvija meningoencefalitis koji može biti paroksizmalni s fokalnim neurološkim ispadima ili monofazni s težom kliničkom slikom i češćim napadajima (13). U hematološkom sustavu dolazi do supresije hematopoeze.

Trombocitopenija je relativno čest nalaz kod pacijenata s CMV infekcijom, pogotovo kod novorođenčadi. Zbog supresije hematopoeze razvija ju se i anemija i leukopenija. Pacijenti s hematološkim očitovanjem bolesti prezentiraju se hemoragijskom dijatezom, pojačanim

umorom, slabošću i učestalim infekcijama. CMV pokazuje tropizam prema endotelnim stanicama i čini se da ima intrinzična prokoagulantna svojstva što može i potaknuti nastanak ugrušaka. Najopasniji su razvoj teške hemolitičke anemije i diseminirane intravaskularne koagulacije (13). Oftalmološke manifestacije najčešće su u imunokompromitiranih, pogotovo u pacijenata s AIDS-om, ali i u imunokompetentnih - mogu se javiti konjunktivitis, uveitis, retinitis, katarakta i oštećenje optičkog živca. Obično se vidi crvenilo očiju i bolesnici se žale na oslabljen vid (13,14). CMV može uzrokovati pojavu pneumonije i intersticijskog pneumonitisa, a najčešće se pojavljuje u skupinama bolesnika s transplantiranim bubrezima i onih koji su na terapiji imunosupresivnim ili citotoksičnim lijekovima. Pojava bolesti na plućima kod imunokompetentnih pojedinaca iznimno je rijetka. Simptomi su karakteristični upali pluća u smislu suhog kašlja, bolova u prsima i hemoptize (15). Od ostalih manifestacija bolesti vrlo rijetko se može javiti hepatitis i hepatosplenomegalija te miokarditis (10).

CMV infekcija izrazit je problem kod imunokompromitiranih osoba jer imaju neku vrstu oštećenja stanične imunosti tako da infekcija koja je bezazlena u imunokompetentnih kod njih može biti smrtonosna. (2) Kod pacijenata inficiranih virusom humane imunodeficijencije (engl. human immunodeficiency virus-HIV) CMV jedna je od najčešćih oportunističkih infekcija. Dodatni rizični čimbenik za razvoj bolesti je limfopenija (broj T-limfocita manji od  $100 /\mu\text{L}$ ), a bolest može ubrzati razvoj AIDS-a. Najčešća manifestacija bolesti u HIV pacijenata je retinitis karakteriziran hemoragijskom nekrozom retine čija je incidencija značajno smanjena nakon uvođenja vrlo djelotvornog antiretrovirusno liječenja (HAART eng. *highly active antiretroviral treatment*) (2,5).

CMV je najznačajniji infektivni patogen u pacijenata nakon transplantacije solidnih organa. Infekcija se javlja u više od 50% pacijenata od kojih 10-50% razvija simptomatsku bolest. Najveći rizik imaju seronegativni pacijenti koji primaju transplantat od seropozitivnih donora, tada je rizik za razvoj infekcije oko 80% (2,5). Ostali rizični čimbenici su koinfekcija s HHV6, vrsta transplantacije i vrsta imunosupresivne terapije. Bolest se manifestira povišenom tjelesnom temperaturom, malaksalošću, artralgijskim i makularnim osipom. Moguće su infekcije ciljnih organa u smislu hepatitisa, pneumonitisa, enterokolitisa, encefalitisa, korioretinitisa, nefritisa, cistitisa, miokarditisa i pankreatitisa (5).

Za razliku od pacijenata nakon transplantacije solidnih organa, nakon transplantacije koštane srži infekcija se razvija češće kao posljedica reaktivacije nego primarne infekcije. Primarna se infekcija javlja u oko 30% prethodno seronegativnih primatelja, a reaktivacija se događa u oko 80% prethodno seropozitivnih. Bolest ima ranu i kasnu manifestaciju. Rana bolest javlja

se unutar 100 dana od transplantacije, a očituje se enterokolitisom i pneumonitisom (5). Pneumonitis je najteži oblik bolesti i dovodi do smrti u 50-80% slučajeva (2). Kasna bolest, uz pluća i gastrointestinalni sustav, zahvaća retinu i središnji živčani sustav. Razvoj kasne bolesti očekuje se kod pacijenata s visokom viremijom, limfopenijom i T-staničnom imunodeficijencijom (5).

## 1.5 DIJAGNOSTIKA

CMV infekcija obično se očituje nespecifičnim simptomima koji imaju vrlo široku diferencijalnu dijagnozu. Zbog toga je važno kod sumnje na infekciju CMV-om postaviti i etiološku dijagnozu (2). U većini slučajeva laboratorijski se ne mogu razlikovati primarna i sekundarna infekcija. U laboratorijskim nalazima mogu se naći limfocitoza, povišen LDH (laktat dehidrogenaza), povišeni jetreni enzimi i povišena sedimentacija (11).

Postoji nekolicina laboratorijskih metoda za detekciju virusa. Najčešće se koriste detekcija antigena, serološki testovi i molekularne metode (polymerase chain reaction-PCR). Uz to, radi se i mikroskopska analiza uzorka (13). Jedna od laboratorijskih metoda je i kultivacija virusa, ali se danas iznimno rijetko koristi.

Karakterističan mikroskopski nalaz su intranuklearne inkluzije u obliku sovina oka. Češće su prisutne u stromalnim i endotelnim stanicama nego u makrofagima (13). Kada je moguće treba histološki potvrditi prisutnost CMV-a u određenim organskim sustavima pomoću biopsije, na primjer gastrointestinalnom sustavu gdje se bolest najčešće i manifestira izvan sindroma mononukleoze (12). Ovisno o zahvaćenom organskom sustavu, virus se može dokazati iz raznih tkiva i tjelesnih tekućina što uključuje krv, urin, cerebrospinalni likvor, slinu, mlijeko i bronhoalveolarni lavat. (2,16).

Najčešće korištene nemolekularne metode su primjena monoklonalnih protutijela za dokaz ranih antigena virusa ili antigenemije. U detekciji antigena najčešće se koristi pp65 u polimorfonuklearnim leukocitima, ali može se koristiti i IE-1 ili bilo koji drugi antigen ili epitop (5,16). Dokaz antigenemije radi se pomoću imunoflorescencije (17). Za detekciju protutijela koriste se različiti serološki testovi, ELISA imunoenzimski test ili indirektna hemaglutinacija. Većina IgG testova ima osjetljivost od 96-100% i specifičnost od 94-100%. IgM testovi imaju puno varijabilniju osjetljivost i specifičnost od IgG testova. Ta pojava nastaje zbog križne reaktivnosti CMV-a s EBV-om i reumatoidnim faktorom (16). IgM protutijela upućuju na aktivnu infekciju, a IgG se pojave 1-3 tjedna kasnije (2). Molekularni testovi otkrivaju virusnu DNA, a najčešće se i za kvantitativnu i kvalitativnu analizu koristi

PCR. Real-time PCR pokazao se boljim od konvencionalnih PCR metoda (17). PCR se koristi za analizu urina, krvi i tkiva (12). CMV DNA kvantitativno se određuje u leukocitima periferne krvi ili plazmi (2). U usporedbi s antigenemijom, PCR se može napraviti i kod pacijenata s neutropenijom.

Među novijim metodama moguća je kvantifikacija limfocita periferne krvi koje stimuliraju CMV antigeni. U testu se puna krv stimulira pomoću pp65 ili mješavine antigena i izloži 21 CMV epitopu. To dovodi do aktivacije limfocita gdje CD8<sup>+</sup> limfociti luče interferon gama (IFN- $\gamma$ ) koji se može kvantificirati pomoću ELISA testa što zapravo rezultira nalazom broja CD8<sup>+</sup> limfocita (5,18). U skupini imunokompromitiranih pacijenata preporučan je probir na CMV. Najčešće se upotrebljavaju kvantitativni real-time PCR i pp65 antigenemija. Ovi testovi otkrivaju reaktivaciju virusa i prije pojave bolesti. Pokazalo se da veću osjetljivost ima PCR test (19). Testiranje proba limfocita specifičnih za CMV nakon transplantacije može ukazati na pacijente s većim rizikom za razvoj bolesti (17).

## 1.6. LIJEČENJE

Za razvoj antivirusnih lijekova bilo je bitno otkriće enzima koji su neophodni za replikaciju virusa. Antiviralni lijekovi ciljaju proteine koje mogu inhibirati ili proteine koji aktiviraju lijek i time se inhibira virus. Antiviralni lijekovi za CMV infekciju djeluju pomoću protein kinaze koju kodira UL97 i fosforilira lijekove i pomoću CMV DNA polimeraze koju kodira UL54 gen (20). Lijekovi koji se koriste za liječenje CMV-a su ganciklovir (GCV), valganciklovir (VGCV), foskarnet (FOS) i cidofovir (CDV) i svi djeluju preko inhibicije DNA polimeraze (20) Među novijim odobrenim lijekovima nalazi se letermovir (21).

Kod imunokompetentnih osoba antiviralna terapija obično nije potrebna jer je infekcija ili asimptomatska ili samolimitirajuća i simptomi prođu bez liječenja (20).

Klasični antivirusni lijekovi aciklovir (ACV) i valaciklovir (VACV) su djelotvorni protiv HSV-1 (herpes simplex virus), HSV-2, VZV i EBV, ali je CMV rezistentan na ACV i VACV u klinički ostvarivoj dozi. To je posljedica toga što DNA polimeraze različitih herpes virusa imaju različitu podložnost inhibiciji od strane ACV (20). VACV u visokim dozama od 8g dnevno je odobren u nekim državama za profilaksu CMV infekcije u pacijenata nakon transplantacije bubrega ili srca (20).

GCV je prvi odobreni lijek za liječenje CMV infekcije. Djeluje i na HSV-1, HSV-2, EBV i HHV-6. GCV zahtijeva fosforilaciju do koje dolazi pomoću proteina koji kodira UL97 gen i ugrađuje se u virusnu DNA što dovodi do usporavanja, a na kraju i prestanka elongacije

virusne DNA. Dostupan je kao prah od 500 mg za pripremu intravenske formulacije i kao kapsule od 250 i 500 mg za peroralnu primjenu. Za liječenje se daje doza od 5mg/kg 2 puta dnevno, a za dozu održavanja i profilaksu 1 puta dnevno. VGCV dostupan je za oralnu administraciju kao tableta od 450mg i otopina od 50mg/mL. Za liječenje konatalne infekcije daje se 2 puta dnevno u dozi od 16-18 mg/kg. Za liječenje CMV retinitisa daje se 900 mg 2 puta dnevno, a 1 puta dnevno za terapiju održavanja. Za transplantirane pacijente daje se 900 mg jednom dnevno, najkasnije od 10. dana nakon transplantacije do 100 dana nakon transplantacije srca i gušterače i 200 dana nakon transplantacije bubrega (20).

U intravenskom obliku primjenjuje se za CMV retinitis u imunokompromitiranih pacijenata i kao prevencija nakon transplantacije solidnih organa (22). Postoji i intraokularni implantat koji otpušta GCV za liječenje retinitisa (20). VGCV daje se za CMV retinitis u pacijenata sa SIDA-om i za prevenciju u transplantiranih (22). GCV, ali ne i VGCV je preporučan kod razvoja teške CMV infekcije opasne po život (21).

Uz primjenu GCV-a i VGCV-a mogu se javiti povišena tjelesna temperatura, osip, mučnina, poremećeni nalazi jetrenih enzima i nefrotoksičnost. Najvažnija nuspojava vezana za primjenu GCV-a je mijelosupresija, koja se prvo očituje neutropenijom i to obično u drugom tjednu terapije. Trombocitopenija se javlja u oko 20% pacijenata. GCV je kontraindiciran ako je ukupan broj neutrofila manji od  $500 /\text{mm}^3$  ili ako je broj trombocita manji od 25000 po  $\text{mm}^3$  (20). VGCV uzrokuje veću mijelosupresiju, vjerojatno zbog većih koncentracija u plazmi i dužem zadržavanju. Nuspojave vezane za središnji živčani sustav javljaju se u oko 5-15% pacijenata. Oba lijeka smatraju se lijekovima kategorije C u trudnoći.

U trećine pacijenata mora se prilagoditi doza ili promijeniti način terapije radi mijelosupresije ili toksičnosti vezane za SŽS (20).

GCV ima sinergističku aktivnost protiv CMV-a sa FOS i CDV (20).

FOS je dostupan u intravenskom obliku. Indukcijska doza je 60 mg/kg svakih 8 sati ili 90 mg/kg svakih 12 sati, a za održavanje 90-120 mg/kg jednom dnevno. FOS je obično 2. linija terapije, a indiciran je u kombinaciji sa GCV nakon neuspjeha monoterapije. Prvi je lijek izbora kod rezistencije na GCV (20). Koristi se za retinitis u pacijenata sa AIDS-om (22).

Uz korištenje FOS-a javljaju se glavobolja, povišena tjelesna temperatura, mučnina, povraćanje i ulceracije. Najvažnija nuspojava je nefrotoksičnost, a može biti toksičan i za SŽS pa uzrokuje napadaje, tremor i poremećaj osjeta. Nefrotoksičnost pogoršavaju dehidracija, podležea bolest bubrega i paralelna upotreba drugih nefrotoksičnih lijekova. FOS uzrokuje metaboličke poremećaje u smislu hipokalcijemije i hiperkalcemije, hipomagnezijemije,



hipokalemije, hipofosfatemije i hiperfosfatemije. Smatra se lijekom kategorije C u trudnoći (20).

CDV je dostupan samo u intravenskom obliku kao otopina od 75 mg/mL. Uz svaku dozu moraju se dati probenecid per os i infuzija radi smanjenja nefrotoksičnosti. Indukcijska doza je 5 mg/kg jednom dnevno u trajanju od dva tjedna, a za održavanje 5mg/kg svaki drugi tjedan (20). Koristi se za retinitis u pacijenata sa AIDS-om i za liječenje CMV-a koji je rezistentan na GCV i FOS (22).

Nuspojave vezane za primjenu CDV su vrućica, mučnina, proljev i glavobolja. Neutropenija se javlja u oko 20% pacijenata, a najvažnija nuspojava je nefrotoksičnost. Pripada kategoriji C lijekova u trudnoći (20).

U tijeku je istraživanje brincidofovira koji je dostupan u obliku za oralnu primjenu i izgleda da ne uzrokuje nefrotoksičnost (23).

Letermovir je noviji lijek koji inhibira kompleks CMV DNA terminaze koji kodiraju UL51, UL56 i UL89 (23). Postoji u oralnom i intravenskom obliku (21,24). Eliminira se bilijarnom ekskrecijom (24). Koristi se za profilaksu nakon alogene transplantacije koštane srži kod seropozitivnih primatelja. Daje se 480 mg per os, a doza se prepolovi ukoliko su pacijenti usporedno liječeni ciklosporinom (21,24). Nuspojave vezane za letermovir su mučnina i povraćanje, proljev, bolovi u trbuhu, periferni edemi, kašalj i malaksalost. Važno je što za razliku od ostalih lijekova nije povezan s mijelosupresijom i nefrotoksičnošću (22).

Kontraindiciran je kod pacijenata koji uzimaju ergot alkaloida i neke statine uz ciklosporin. Dobro se tolerira kod blage i srednje insuficijencije jetre i bubrega, ali treba biti oprezan kod primjene u pacijenata s teškom insuficijencijom klase C prema Child Pugh klasifikaciji (24). U tijeku je kliničko istraživanje treće faze u kojem je cilj usporediti profilaksu letermovinom kroz 100 dana i 200 dana kod seropozitivnih primatelja koštane srži (24).

Najbolji način prevencije bolesti ciljnih organa u bolesnika s AIDS-om je održavanje broja CD4 stanica preko 100 po mm<sup>3</sup> pomoću HAART-a (20). Postoje 2 načina prevencije, profilaksa i preemtivna terapija.

U profilaksi se daju lijekovi pacijentima pod rizikom kod kojih ne postoje dokazi CMV DNA-emije i bolesti (22). Za profilaksu se koristi GCV, a jednako su učinkoviti oralni GCV i VGCV. S obzirom na mijelosupresiju uzrokovanu GCV-om, mogu se koristiti ACV i VACV (20). Istražuje se upotreba CMV specifičnih T-limfocita kao imunoterapija u profilaksi (21). Antivirusni lijekovi daju se nakon transplantacije 3 do 6 mjeseci. Kod seropozitivnih primatelja dovoljna je terapija u trajanju od 3 mjeseca. Oralna administracija GCV-a i VGCV-

a od 1000 mg 3 puta dnevno koristi se za profilaksu nakon transplantacije i za terapiju održavanja CMV retinitisa u pacijenata sa AIDS-om (20). Profilaksa smanjuje indirektno utjecaje kao što su odbacivanje presatka, bakterijske i protozoalne infekcije i smrtnost. Također, jedina smanjuje incidenciju bolesti ciljnih organa kod visokorizičnih pacijenata i kod onih koji su primili indukcijsku terapiju sa antilimfocitnim antitijelima (20,21). S druge strane, profilaksa je jako skupa, povećava izloženost toksičnim učincima lijekova i povećava vjerojatnost pojave rezistencije. CMV bolest sa kasnim početkom češće se javlja nakon profilakse nego preemtivne terapije (20).

Preemtivna terapija podrazumijeva liječenje pacijenata s dokazanom replikacijom CMV-a u krvi, a bez razvoja bolesti. Prate se preko PCR-a ili antigenemije pp65, a liječenje se započinje kada replikacije prijeđe određen prag, no prije početka simptoma (20,22).

Prema smjernicama, pacijente treba testirati jednom tjedno barem 3 mjeseca nakon transplantacije i započeti preemtivnu terapiju kada se otkrije replikacija CMV-a (21).

Prednost preemtivne terapije je smanjenje toksičnosti lijekova i manja cijena liječenja. Za razliku od profilakse, preemtivna terapija nije povezana sa smanjenjem indirektnih učinaka CMV-a (22).

Bez prevencije, bolest se razvija u 50-90% pacijenata nakon transplantacije (20). CMV infekcija češća je kod seronegativnih primalaca seropozitivnih organa (5). 1. linija terapije je intravenski GCV ili oralni VGCV. 2. linija su FOS i CDV kod rezistencije na GCV (21).

Prevenција nakon transplantacije organa uključuje profilaksu, preemtivnu terapiju ili kombinaciju oba pristupa. Problem je što i dalje nije sigurno koje je optimalno trajanje profilakse, koja traje minimalno 3 mjeseca, a nekada i do preko godinu dana. U trenutku prekida profilakse pacijenti i dalje mogu razviti CMV bolest. Uz to, povećan je rizik razvoja rezistencije na lijekove kod dugotrajne uporabe (18). Najčešće se u profilaksi daje VGCV od 900 mg jedan puta dnevno. Odobrena je i doza od 4 puta po 2 g dnevno nakon transplantacije bubrega. U preemtivnoj terapiji također se daje 900 mg VGCV-a 2 puta dnevno. Oni koji ne mogu oralno uzimati lijekove dobivaju 5 mg/kg GCV-a 2 puta dnevno. Preemtivna terapija traje najmanje 2 tjedna (20). Dodavanje intravenskih imunoglobulina (IVIG) antivirusnim lijekovima smanjuje mortalitet (21). Davanje CMV specifičnih IVIG nakon transplantacije bubrega smanjuje incidenciju indirektnih utjecaja CMV-a kao što su bakterijske ili gljivične superinfekcije, gubitak presatka, a također je i povećalo preživljenje nakon transplantacije jetre (5).

Svi pacijenti s rizikom nakon transplantacije koštane srži trebaju preventivnu terapiju do 100. dana nakon transplantacije. Za seronegativne primatelje preferira se preemtivna strategija.

Seropozitivnim primateljima se uvijek daje preemtivna terapija (20). Preemtivni pristup se općenito pokazao boljim od profilakse (9). Najčešća metoda prevencije je praćenje CMV DNAemije i preemtivna terapija GCV-om. Najčešće se koristi GCV u dozi od 5 mg/kg 2 puta dnevno ili VGCV u dozi od 900 mg 2 puta dnevno u trajanju od 2 tjedna. Alternativni lijek je FOS. Letermovir je najnoviji odobreni lijek za profilaksu kod alogene transplantacije koštane srži, ali ne i za preemtivnu terapiju. U profilaksi se intravenski GCV pokazao učinkovitim u sprječavanju razvoja bolesti, ali može se davati tek nakon primitka neutrofila od presatka s obzirom da uzrokuje neutropeniju. Trajanje profilakse je 100 dana nakon transplantacije (21). IVIG nije djelotvoran kao profilaksa nakon transplantacije koštane srži. Koristi se nakon transplantacije koštane srži uz antivirusnu terapiju za preemtivnu terapiju i terapiju refraktorne infekcije (24).

U sklopu CMV infekcije može se razviti bolest ciljnih organa. GCV i VGCV se koriste u liječenju CMV retinitisa u pacijenata sa SIDA-om (9). Pneumonitis se liječi intravenskim GCV 14 do 21 dan. Preporučeno je davati IVIG uz antivirusni lijek. Enteritis se liječi intravenskim GCV 3 tjedna sa IVIG ili duže bez njih (20). GCV je siguran za liječenje CMV pneumonije u imunokompetentne djece (10).

Kao i kod svakog lijeka, kod CMV infekcije može se pojaviti rezistencija na lijek.

Rezistencija se definira kao izostanak povlačenja kliničkih simptoma ili smanjenja količine virusa usprkos dvotjednoj terapiji punim dozama GCV-a ili VGCV-a (21). Rezistencija se razvija zbog produljene replikacije virusa u prisutnosti lijeka. Razvija se radi mutacije UL97 ili UL54 zbog čega ne dolazi do fosforilacije lijeka (20). Kod sumnje na rezistenciju radi se genotipski test na UL97 i UL54 mutacije. Rezistencija se najčešće javlja kod seronegativnih pacijenata sa CMV bolesti nakon transplantacije solidnih organa (21). Studije su pokazale da se u oko 30% pacijenata sa SIDA-om javlja rezistencija na GCV, na FOS u 2.4% i na CDV u 4.1% (16). Kod rezistencije na GCV je prva linija terapije FOS jer je GCV češće križno rezistentan sa CDV. Uz to se daju i IVIG (21).

## 1.7. KONGENITALNA CITOMEGALOVIRUSNA INFEKCIJA (cCMV)

CMV je najčešći oportunist u transplantiranih, povećava mortalitet kod oboljelih od AIDS-a, ali i kod opće populacije, povećava deterioraciju imunološkog sustava u starijih i najčešći je uzročnik kongenitalnih infekcija (9).

### 1.7.1. EPIDEMIOLOGIJA

U razvijenim zemljama cCMV ima prevalenciju od 0.2-2% što je u prosjeku 7 na 1000 poroda (25). Incidencija u zemljama u razvoju je 1-5% (26,27).

Rizični čimbenici povezani s većom prevalencijom su crna rasa, niži socioekonomski status, HIV infekcija majke, serokonverzija tokom trudnoće, prijevremeni porod i rana dob majke (28). Najviše djece sa CMV-om je crne rase, a slijede ih djeca miješane rase, Hispanoamerikanci, djeca bijele rase, a najmanji udio je u djece žute rase (29). cCMV infekcija je endemična i ne pokazuje varijacije kroz godišnja doba (27).

U razvijenim zemljama kongenitalna infekcija češće je posljedica primarne infekcije majke, dok je u zemljama u razvoju i u sredinama niskog socioekonomskog statusa češće posljedica reinfekcije s obzirom da se zbog istih razloga majke zaraze rano u životu pa je seroprevalencija vrlo visoka (30). U svakoj trudnoći postoji rizik od primarne infekcije kod seronegativnih majki i iznosi 1-4% (5). Oko 50% žena koje imaju primarnu CMV infekciju tokom trudnoće je simptomatsko (31). Kod primoinfekcije majke 32.3% novorođenčadi rađa se sa cCMV, dok novorođenčad rođena iz trudnoće sa sekundarnom infekcijom majke ima cCMV u 1.4% (28). Rizični čimbenici za razvoj cCMV-a su prisutnost abnormalnosti na prenatalnom UZV-u, višeploidna trudnoća, prijeteći pobačaj/ prijevremeni porod i simptomi slični gripi u trudnica (26).

cCMV je najčešća virusna bolest uzrok zaostatka u psihomotornom razvoju (27).

Oko 50 % djece s kliničkom manifestacijom bolesti nakon poroda imat će značajne poteškoće u razvoju (25). Uz to, cCMV je najčešća infektivna bolest uzrok gluhoće i najčešći je uzrok negenetskog sensorineuralnog gubitka sluha (5) (29). Oko 25% djece sa senzornineuralnim gubitkom sluha ima cCMV, a oko 10% naizgled asimptomatske djece prezentira se s oštećenjem sluha kao jedinim simptomom (25,32). Više djece živi s posljedicama cCMV-a nego drugih poznatijih bolesti kao što su Downov sindrom, fetalni alkoholni sindrom, spina bifida, HIV i kongenitalna rubeola (29). Mortalitet u simptomatske novorođenčadi je između 15 i 30% (33).

CMV se širi kontaktom s tjelesnim tekućinama kao što su urin i slina (28). Trudnice se obično zaraze preko kontakta s malom djecom koja izlučuju najveću količinu virusa ili seksualnim kontaktom (28). Pod visokim rizikom od zaraze su roditelji s djecom u dobi od 1-2 godine koja pohađaju vrtić (31). Virus se s majke na dijete može prenijeti transplacentarno, intrapartalno ili dojenjem (20).

Virus može doći u intervilozne prostore posteljice, može proći kroz invazivne placentalne citotrofoblastne stanice dok se ukopavaju u zid maternice ili ascendentno iz vagine ili cerviksa, ali to je vrlo rijedak način prijenosa na fetus (31). Ishod se razlikuje ovisno o tome je li dijete rođeno iz trudnoće s primarnom ili sekundarnom infekcijom majke (28). Prijenos s majke s primoinfekcijom na dijete je oko 30-40%, a kod onih sa sekundarnom infekcijom od 0.2-2%. To upućuje na vjerojatnost da prekonceptualna imunost ima ulogu u sprječavanju intrauterinog prijenosa (34). IgG, koji čine većinu svih imunoglobulina, jedini su koji prelaze posteljicu i zaslužni su za zaštitu tokom trudnoće (29). Nekoliko studija pokazalo je veći stupanj vertikalne transmisije kada se primarna infekcija pojavi kasnije u trudnoći, ali većina simptomatske novorođenčadi je infekciji bila izložena u prvoj polovici trudnoće (35). Virus se replicira u posteljici (36). Posteljica je važna za pohranu i kao barijera prema fetusu. Da bi uopće došlo do infekcije fetusa, nužna je prvo pojava placentitisa što se očituje zadebljanom heterogenom posteljicom s prisutnošću kalcifikacija (33). Disbalans u odgovoru T-limfocita i drugačiji obrazac citokina u posteljici mogu dovesti do pojava lezija u posteljici što omogućava prijelaz CMV-a na plod (34). Infekcija posteljice može dovesti i do njene insuficijencije i posljedično fetalne hipoksije što rezultira oštećenjem središnjeg živčanog sustava. Ovisno o stadiju trudnoće infekcija posteljice može rezultirati pobačajem u ranom stadiju trudnoće ili intrauterinim zaostatkom u rastu (*eng. Intrauterine growth retardation-IUGR*) u kasnijem stadiju (37). Jaki T<sub>H</sub>1 odgovor može olakšati diseminaciju virusa prema fetusu i smanjiti unos hranjivih tvari i promet plinova preko posteljice, što također dovodi do hipoksije tkiva i objašnjava neurološke deficite u simptomatske novorođenčadi (34). Posteljice fetusa ili novorođenčadi sa CMV-om značajno su deblje od onih bez infekcije (38). Dojenje nije kontraindicirano u žena koje su seropozitivne, ali novorođenčad s manje od 30 tjedana gestacije i porođajnom težinom manjom od 1500g koja dobije stečeni CMV od dojenja je pod rizikom od razvoja sindroma sličnog kasnoj sepsi (29).

### 1.7.2. KLINIČKA SLIKA

Kod trudnica je infekcija najčešće asimptomatska pa ostaje klinički neprimjetna. U slučaju pojave simptoma obično se radi o sindromu sličnom gripu ili mononukleozu s vrućicom, cervikalnom limfadenopatijom, bolnim grlom, mialgijom i malaksalošću (34). Klinički simptomi češće su prisutni u trudnica s primarnom nego sekundarnom infekcijom (39).

Kada se dokaže infekcija u fetusa, najvažnije je predvidjeti prognozu pri porodu. Raspon kliničkih manifestacija ide od asimptomatske bolesti do teških oštećenja više organskih sustava (33). 85-90% novorođenčadi je asimptomatsko (27).

Simptomatska novorođenčad dijeli se u tri skupine prema težini bolesti. Blaga bolest uključuje one s 1 ili 2 izolirana simptoma ili nalaza kao što su petehije, blaga hepatosplenomegalija, niska porođajna težina bez mikrocefalije ili poremećaji u laboratorijskim nalazima. Teška bolest uključuje one sa zahvaćenim središnjim živčanim sustavom ili sa životno ugrožavajućom bolešću. Također uključuje one s teškom bolešću jednog organa ili zahvaćenošću više organa. Umjereni bolest nije jasno definirana, uključuje djecu između blage i teške skupine, a može se definirati kao bolest s više od dvije umjerene manifestacije (25). Do 20% novorođenčadi sa cCMV-om ima simptomatsku bolest. Kliničke manifestacije bolesti su dosta nespecifične (36). Smatra se da cCMV zahvaća puno organskih sustava jer CMV ima veliki afinitet prema endotelnim stanicama (33). Novorođenčad ima IUGR, nisku porođajnu težinu, a bolest može zahvatiti središnji živčani sustav pa i druge organske sustave što se očituje petehijama, hepatosplenomegalijom, žuticom i pneumonijom (26). Ostale ekstracerebralne manifestacije su hiperehogena crijeva, izolirani pleuralni ili perikardijalni izljev, ascites ili hidrops i kardiomegalija (33). Neki od znakova koji se mogu vidjeti na novorođenčetu sa cCMV-om su porođajna težina manja za 2 standardne devijacije, mikrocefalija od najmanje 2 standardne devijacije i purpura (25). Rjeđe manifestacije cCMV-a su pneumonitis, oštećenja zubi, poremećaji vida u smislu korioretinitisa, strabizma, katarakte, mikroftalmije, kalcifikacija i sljepoće (33).

U 50% simptomatske novorođenčadi dolazi do diseminacije virusa u više organskih sustava i njihova oštećenja što se naziva citomegalična inkluzijska bolest (CIB). Klasičan oblik ove bolesti uključuje retikuloendotelni sustav i središnji živčani sustav. Novorođenčad se prezentira s hepatomegalijom, splenomegalijom, mikrocefalijom, žuticom, petehijama, hipotonijom, letargijom ili cerebralnim napadajima (33).

70-90% novorođenčadi sa simptomatskom bolešću razvije neurološke posljedice uključujući oštećenje sluha i vida, neuromišićne poremećaje, zaostajanje u psihomotornom i intelektualnom razvoju (26). Oko 13% djece s asimptomatskim infekcijama razvije kasne posljedice, s naglaskom na oštećenje sluha i neurološke deficite (34).

Senzorineuralni gubitak sluha posljedica je patologije unutarnjeg uha, vestibulokohlearnog živca ili oštećenja cerebralnog korteksa (40). Strukture unutarnjeg uha formiraju se u 10. tjednu, a osjetilne dlačice u 12. tjednu intrauterinog razvoja, što objašnjava zašto se senzorineuralni gubitak sluha pojavljuje samo kod djece čije su majke imale infekciju u

prvom trimestru trudnoće (37). Smatra se da senzorneuralni gubitak sluha najčešće nastaje kao posljedica infekcije osjetilnih struktura unutarnjeg uha (25).

Kod novorođenčadi s oštećenjem sluha i pozitivnim testom na CMV važno je nastaviti dijagnostičku obradu u smislu isključivanja genetskih uzroka gubitka sluha (32).

Većina djece s gubitkom sluha zbog cCMV-a ima unilateralni ili asimetrični gubitak sluha, a samo 2/10 000 poroda uključuju djecu s bilateralnim gubitkom sluha radi cCMV-a, što znači da je bilateralni gubitak sluha posljedica cCMV-a u samo 10% slučajeva. Općenito je gubitak sluha povezan s infekcijama češće asimetričan (32). 50% kongenitalnih simetričnih oštećenja sluha je posljedica genetskih poremećaja. Pacijenti s genetskim gubitkom sluha imaju istu prevalenciju cCMV-a kao i opća populacija. Novorođenčad koja ne prođe na probiru za sluh i uz to ima bilateralno oštećenje vjerojatnije ima genetsku bolest, a ne cCMV što je onda važno razmotriti u dijagnostičkoj obradi (32). Senzorneuralni gubitak sluha očituje se unutar prvih nekoliko godina života s medijanom početka u dobi od 33 mjeseca za prethodno simptomatsku novorođenčad i 44 mjeseca za prethodno asimptomatsku (37).

Oštećenje središnjeg živčanog sustava nastaje kao posljedica hematogenog širenja virusa i širenja u cerebrospinalnom likvoru zbog čega su endotelne stanice meningealnih žila i koroidni pleksus podložni kolonizaciji što dovodi do meningitisa, ventrikulitisa i koroidnog pleksitisa. U težim slučajevima virus se širi parenhimalno (37). 40-58% simptomatske novorođenčadi i 13.5% asimptomatskih razvije trajne neurološke posljedice (20). Prema studiji koju su proveli *Pass i sur.* senzorneuralni gubitak sluha pojavio se u 24% djece izložene u prvom trimestru i u 2.5% djece izložene kasnije. Oštećenja središnjeg živčanog sustava pojavila su se u 32% djece izložene u prvom trimestru, a u 15% djece izložene kasnije (35).

Novorođenčad koja umire od cCMV-a obično umire od teške insuficijencije jetre, krvarenja, diseminirane intravaskularne koagulacije i sekundarnih bakterijskih infekcija (33).

### 1.7.3. DIJAGNOSTIKA U TRUDNICA

U trudnica kod kojih postoji klinička sumnja na CMV infekciju može se provesti ciljana dijagnostika. Trudnica može biti seronegativna ili seropozitivna i može imati primarnu ili sekundarnu infekciju tokom trudnoće. Primarna infekcija definira se kao IgG serokonverzija tokom trudnoće ili prisutnost CMV specifičnih IgM s IgG niskog aviditeta. Sekundarna

infekcija definira se kao prisutnost IgG proutijela prije početka trudnoće ili pozitivna IgG bez IgM testa na prvom pregledu u trudnoći (28). CMV IgM prisutni su i u primarnoj i u sekundarnoj infekciji i mogu biti prisutni i do 6-9 mjeseci nakon infekcije (34). Zbog toga detekcija specifičnih IgM nije značajna u dijagnostici primarne infekcije, a njihova pojava također može biti i posljedica križne reaktivnosti u slučaju infekcije drugim virusom, najčešće EBV-om (33).

Zlatni standard u dijagnozi primarne infekcije je CMV serokonverzija, odnosno prisutnost IgG u trudnica za koje postoje podaci da prije trudnoće nisu bile imune (34).

Aviditet IgG je najpouzdaniji za određivanje vremena infekcije. To se bazira na činjenici da IgG aviditet raste s vremenom. Visok aviditet u prvom trimestru govori u prilog starih infekcija, a srednje do visoke vrijednosti nakon 21 tjedna gestacije ne mogu isključiti primarnu infekciju (34). Visok aviditet isključuje primarnu infekciju unutar zadnja 3 mjeseca (33). Veći je rizik vertikalne transmisije na fetus kod pojave ubrzanog porasta aviditeta u trudnica (41).

Jedna od metoda dijagnoze CMV replikacije je i analiza pomoću molekularnih metoda, a CMV DNA može se izolirati iz krvi, urina, sline, vaginalnog iscjetka i amnijske tekućine. Lučenje virusa u urin traje dugo nakon infekcije, dok se virus otkriva u krvi većinom kod trudnica s primarnom infekcijom (42). Najčešće korištena molekularna metoda je real-time PCR (34). Također, studije su analizirale i povezanost transmisije sa CMV specifičnim odgovorom T-limfocita u trudnica i pokazalo se da trudnice s primarnom infekcijom imaju znatno jači odgovor T-limfocita i da je u tom slučaju veći rizik vertikalne transmisije (34). Serološke i imunološke studije pokazale su da se cCMV pojavljuje u prisutnosti jakog  $T_H1$  odgovora i odgođenog  $T_H2$  odgovora. Taj nalaz upućuje na disbalans u  $T_H1/T_H2$  odgovoru u trudnica koji može dovesti do cCMV-a (34).

*Eggers i sur.* istraživali su razliku između primarne i sekundarne infekcije pomoću imunoblotske analize IgG-a specifičnih za epitope. Anti-gB ili anti-gH antitijela pojavila su se 10-17 tjedana nakon infekcije što može biti korisno u diferenciranju vrste infekcije. Ova metoda pokazala je osjetljivost od 93.6% i specifičnost od 100% za sekundarne infekcije. Uz to, pokazalo se da je kasnija pojava ovih antitijela povezana s manjim rizikom vertikalne transmisije (43). U laboratorijskim nalazima u trudnica može se naći limfocitoza i povišeni jetreni enzimi (34).



#### 1.7.4. DIJAGNOSTIKA U FETUSA I NOVOROĐENČADI

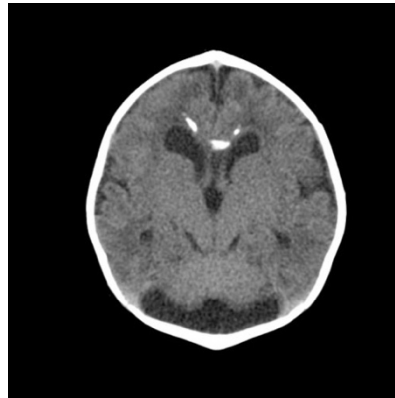
Uz to što se u trudnica mogu napraviti razni dijagnostički testovi, postoje i razni testovi koji se mogu napraviti u fetusa. Trenutno ni u jednoj državi ne postoji nacionalni probir na cCMV (36). Najteža bolest se razvija dok je plod zahvaćen još u embrionalnom razvoju što dokazuje činjenica da ta djeca imaju najviše i ranih i kasnih manifestacija (37).

Postoje neinvazivne i invazivne metode za dijagnozu CMV-a u fetusa. Neinvazivne metode uključuju ultrazvuk (UZV) i magnetsku rezonanciju (MR), a invazivne metode amniocentezu i kordocentezu (34). Neinvazivne pretrage omogućuju slikovne prikaze fetusa, što je korisno s obzirom da cCMV može uzrokovati ventrikulomegaliju, ciste, intrakranijalne kalcifikacije, mikrocefaliju i poremećaj u kortikalnoj migraciji. Što se tiče ekstrakranijalnih abnormalnosti cCMV se može prezentirati hiperehogenošću crijeva, hepatosplenomegalijom i IUGR-om (34).

UZV može pokazati abnormalnosti tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće što pobuđuje sumnju na cCMV (Slika 1). Ukoliko je infekcija već ustanovljena pomoću amniocenteze, preporuča se UZV pregled svakih 3-5 tjedana radi detekcije simptoma cCMV-a (34). Sam UZV može predvidjeti oko jedne trećine kongenitalnih infekcija (29). Prisutnost UZV anomalija najvažniji je prognostički čimbenik (44). Ventrikulomegalija i mikrocefalija vezuju se s lošijom prognozom (45). Lentikulostrijatalna vaskulopatija nađena je u 0.4-5.8% djece na UZV-u, a 5% tih nalaza vezuje se za cCMV (Slika 2) (25). Lisencefalija može ukazivati na oštećenje prije 16. tjedna gestacije dok je polimikrogirija odraz oštećenja mozga između 18. i 24. tjedna. Fetus s normalnim uzorkom girusa su vjerojatno pretrpili oštećenje u trećem trimestru i pokazuju difuznu heterogenost u bijeloj tvari (46). Ovisno o tome kakve abnormalnosti su nađene na UZV može se raspraviti s roditeljima i o prekidu trudnoće (31). MR se preporuča kada se otkriju abnormalnosti pomoću UZV-a i radi se u trećem trimestru trudnoće. MR se pokazala osjetljivijom od UZV-a (34). Radi se između 28. i 32. tjedna pomoću T<sub>1</sub> i T<sub>2</sub> sekvenci (33). Dogovoreno je da negativni nalaz MR-a uz negativan nalaz UZV-a vrlo vjerojatno isključuju lošu prognozu u zaraženih fetusa (34). MR je superiornija pretraga za promjene u bijeloj tvari (Slika 3) (37).

U ranijoj fazi trudnoće infekcija može uzrokovati destrukciju s teratogenim učinkom jer utječe na proliferaciju i migraciju neurona, što dovodi do lizencefalije, polimikrogirije, hipoplazije i kalcifikacija. Infekcije u trećem trimestru nakon što je dovršena migracija i organizacija neurona rezultiraju upalom bijele tvari i ventrikulitisom te pojavom cisti. Bolest je klasificirana kao blaga kod djece s abnormalnostima bijele tvari bez migracijskog

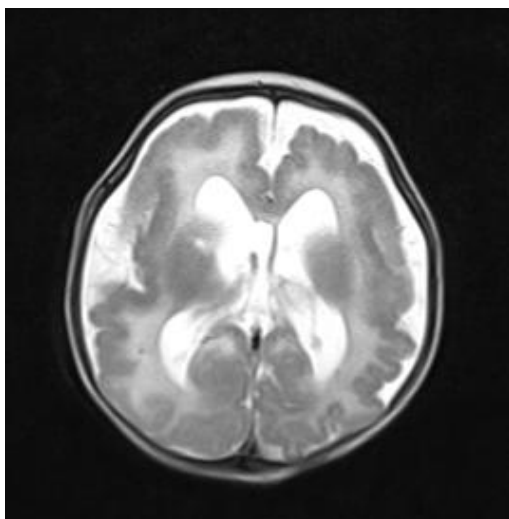
poremećaja, a teška ako postoje i migracijski poremećaji neurona. Infekcija u kasnoj fazi 2. trimestra povezana je s bolešću bijele tvari, a pogađa gotovo 72% simptomatskih pacijenata. Prednji dio temporalnog režnja i dilatacija prednjeg dijela donjeg roga lateralnog ventrikla su visoko indikativni za cCMV (37).



Slika 1. CT aksijalna slika bez kontrasta – ventrikulomegalija uz periventrikularne kalcifikacije (Case courtesy of Radswiki, Radiopaedia.org, rID: 11326)



Slika 2. UZV nalaz – granajuće ehogene pruge u području bazalnih ganglija (Case courtesy of Dr Zeinab Abloushi, Radiopaedia.org, rID: 57387)



Slika 3. MR T2 slika – Bilateralne periventrikularne kalcifikacije, polimikrogirija, hiperintenzivni signal bijele tvari (Case courtesy of Dr Vinay Shah, Radiopaedia.org, rID: 19787)

Invazivne metode dijagnostike uključuju amniocentezu i kordocentezu. Amniocenteza se smatra najboljom opcijom za prenatalnu dijagnozu CMV-a (47). Pomoću amniocenteze može se napraviti kultura ili detekcija CMV DNA u uzorku amniotske tekućine. Prednost ima PCR jer kao metoda ima osjetljivost od 90-100%. Amniocentezu bi trebalo provesti 6-8 tjedana nakon pretpostavljene infekcije majke i sa barem 20 tjedana gestacije s obzirom na detekciju virusa izlučenog iz fetalnog bubrega (42). Osjetljivost amniocenteze prije 21. tjedna gestacije je 45.4%- Pokazalo se da je najveća osjetljivost nakon 23. tjedna i iznosi 95.5% (48). Rizik od pobačaja kod amniocenteze iznosi 0.3% (31). Kordocenteza omogućuje analizu fetalne krvi, CMV IgM i drugih hematoloških i biokemijskih parametara. Nedostatak ove pretrage je veći rizik u usporedbi s amniocentezom, a uz to i manju osjetljivost (34).

Rivera i sur. su analizirali nespecifične parametre u fetalnoj krvi i pokazali da su trombocitopenija s brojem trombocita manjim od  $100\,000/\text{mm}^3$ , alanin aminotranferaza niža od 80 i.j/mL i direktni bilirubin veći od 4mg/dL povezane s većom pojavom simptoma pri porodu (49).

Na temelju prenatalne dijagnostike fetusi se dijele u tri kategorije. Prvu kategoriju čine asimptomatski fetusi što podrazumijeva normalne parametre u krvi, odsutnost abnormalnosti na UZV-u i MR-u. Drugu kategoriju čine fetusi s teškim simptomima, teškim abnormalnostima središnjeg živčanog sustava na UZV-u i trombocitopenijom. Treću kategoriju čine fetusi s blagim ili umjerenim simptomima što uključuje razne abnormalnosti,

ali bez abnormalnosti središnjeg živčanog sustava na UZV-u ili izolirane abnormalnosti koje mogu uključivati i središnji živčani sustav (33).

Na CMV treba testirati fetuse s abnormalnostima na UZV-u ili MR-u, novorođenčad gdje postoji sumnja da je postojala primarna infekcija kod majke za vrijeme trudnoće, a u slučaju da je za vrijeme trudnoće napravljena amniocenteza treba nakon poroda potvrditi dijagnozu cCMV-a. Također treba testirati novorođenčad sa znakovima ili simptomima CMV bolesti (25). Detekcija CMV-a u urinu kulturom ili PCR-om je zlatni standard za dijagnozu infekcije u novorođenčadi (50). Univerzalni probir urina novorođenčadi uz postupke liječenja cCMV-a u slučaju pozitivnog nalaza je vjerojatno učinkovit u poboljšanju prognoze, pogotovo neuroloških simptoma u novorođenčadi sa simptomatskom bolešću (26). Analizu urina treba napraviti u roku od 21 dana jer nakon toga pozitivan nalaz može upućivati na infekciju stečenu nakon poroda, a ne nužno cCMV (25). Negativan nalaz CMV-a u urinu u prvom tjednu života isključuje cCMV (16). Jednostavan način testiranja je i PCR testiranje uzorka sline koji mora biti uzet neposredno prije hranjenja u dojene djece i potvrđen nalazom urina (25). Uzorak sline je praktičniji za analizu nego urin, ali su češće greške i lažni rezultati. Analiza sline može dati lažno pozitivne rezultate ako je kontaminirana majčinim mlijekom ili tekućinama iz genitalnog trakta majke. PCR rezultati dobiveni analizom sline imaju pozitivnu prediktivnu vrijednost od 73% (50). Ako se testiranje ne napravi unutar preporučena 3 tjedna, može se testirati krv sa Guthrijeve kartice, ali ona ima manju osjetljivost, od 28.3-34.4%, a specifičnost od 99.9% (27,37). Pozitivan nalaz nakon analize suhe krvi retrogradno potvrđuje cCMV, ali negativan nalaz ga ne isključuje (27). Kasna intrauterina infekcija može biti uzrok niskog titra virusa u urinu, umbilikalnoj krvi i negativnog nalaza u slini (50).

CMV DNA u likvoru pozitivna je samo u djece sa kliničkim simptomima ili patološkim nalazu u laboratoriju (16). Titar virusa u krvi novorođenčeta znatno je veći u simptomatske djece (51).

Kod svakog djeteta kojem je potvrđena dijagnoza cCMV-a treba istražiti sve manifestacije bolesti pa se obavezno radi kompletna krvna slika, jetreni enzimi, konjugirani i ukupni bilirubin, analiza funkcije bubrega, audiološko testiranje i oftalmološki pregled. Ako su potrebne slikovne pretrage, uz kranijalni UZV radi se MR (25). UZV je prvi izbor za slikovnu pretragu i trijas koji čine ciste, periventrikularne kalcifikacije i ventrikulomegalija pojavljuje se u trećine onih sa cCMV-om. Intrakranijalne kalcifikacije nađu se u 58% simptomatske djece i povezane su s razvojnim poteškoćama i pojavom cerebralnih napadaja (37). U laboratorijskim nalazima mogu se naći anemija, trombocitopenija, leukopenija, povišeni jetreni enzimi i konjugirana hiperbilirubinemija (25). Uz to, pokazalo se da je u skupini

simptomatske djece s normalnim nalazom kompjuterizirane tomografije (CT) 56% imalo trombocitopeniju, dok je među onima s abnormalnim CT nalazom, 86% imalo trombocitopeniju (52). Povećanje lezija bijele tvari povezano je sa nižim kvocijentom inteligencije (53).

Audiološko testiranje trebalo bi napraviti unutar jednog mjeseca nakon rođenja (29).

Novorođenčad koja razvije gubitak sluha ima veći CMV titar u urinu nego ona sa urednim sluhom. Ovaj prediktivni parametar mogao bi se analizirati još u trudnoći pomoću amniocenteze (33). Povećana je vjerojatnost razvoja sensorineuralnog gubitka sluha kod djece koja su imala simptomatsku infekciju, kod djece čija je majka imala primarnu infekciju u trudnoći ili kod onih s abnormalnostima na UZV-u ili MR-u. Pregled sluha treba raditi svakih 3-6 mjeseci u prvoj godini, zatim svakih 6 mjeseci do treće godine života i zatim jednom godišnje do navršene 6. godine života (25).

#### 1.7.5. LIJEČENJE

Primarna prevencija CMV-a uključuje redovno pranje ruku, pogotovo nakon kontakta s malom djecom. Trebalo bi izbjegavati svaki kontakt s tjelesnim tekućinama male djece, a ukoliko je potreban važna je neposredna higijena ruku. Trenutno ne postoji cjepivo protiv CMV-a, a istražuju se živa cjepiva, atenuirana cjepiva i cjepiva koja ciljaju određene proteine CMV-a (29). Javnozdravstvena preporuka po pitanju primarne prevencije je pretpostaviti da svako dijete mlađe od 3 godine ima CMV u slini i urinu tako da svaki kontakt treba maksimalno izbjegavati, odnosno provesti higijenu nakon kontakta uz izbjegavanje spavanja u istom krevetu s djetetom (37). Prevencija cCMV-a uključuje prevenciju infekcije majke, prevenciju vertikalne transmisije, rano otkrivanje i antivirusnu terapiju (27).

GCV, VGCV, CDV i FOS su jako genotoksični i nisu dopušteni za upotrebu u trudnoći.

VACV ima slabiji učinak protiv CMV-a, ali je najsigurniji pa je lijek izbora u trudnoći (36).

Studije pokazuju da se VACV dobro podnosi do 8 g dnevno (31).

Jedna od terapijskih strategija osniva se na liječenju imunoglobulinima. Napravljena je randomizirana kontrolna studija za upotrebu hiperimunoglobulina (HIG) za primarnu infekciju trudnice. Jedna grupa se sastojala od trudnica čija je amniocenteza pokazala prisutnost CMV-a i dobivale su intravenski CMV HIG u dozi od 200 jedinica po kilogramu, a drugu grupu činile su trudnice s nedavnom primarnom infekcijom koje su odbile amniocentezu i primale 100 jedinica po kilogramu CMV HIG-a. Iz prve grupe, 3%

novorođenčadi rodilo se sa CMV bolešću dok ih se iz druge grupe rodilo 50% što je dovelo do zaključka da terapija HIG-om smanjuje rizik cCMV-a nakon primarne infekcije majke (54). Istražuju se novi lijekovi za liječenje majke koji bi prolazili posteljicu. Potencijalni kandidati su letermovir i maribavir. Nedavno napravljena studija pokazala je da ovi lijekovi prolaze placentu slabom ili umjerenom brzinom, a koncentracija lijeka u fetalnom dijelu posteljice veća je od polovine maksimalne efektivne koncentracije ( $EC_{50}$ ). Za liječenje fetusa koncentracija lijeka trebala bi biti veća od  $EC_{50}$  kroz cijeli dan. Srednje poluvrijeme eliminacije letermovira je 12 sati što znači da bi bila moguća administracija lijeka jednom dnevno u dozi od 480 mg. Maribavir još nije odobren od strane Američke administracije za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration – FDA), ali trenutno su u tijeku dvije studije treće faze (36). Prijevremeni porod nije indiciran kod CMV infekcije fetusa (33).

Nijedan lijek trenutno nije licenciran za liječenje cCMV-a (25). Terapiju bi trebala dobiti djeca sa manifestacijama u središnjem živčanom sustavu ili ona sa dokazanom životno ugrožavajućom bolešću ili zahvaćenošću više organa. Oralni VGCV je terapija izbora i to kroz 6 mjeseci (25). Napravljene su samo dvije randomizirane kontrolne studije. Prva je analizirala utjecaj terapije GCV-om kroz 6 tjedana u novorođenčadi s više od 32 tjedna gestacije i simptomatskom bolešću koja uključuje središnji živčani sustav. Pokazao se popravak sluha i poboljšanje poteškoća u razvoju. Novija studija usporedila je terapiju VGCV-om kroz 6 tjedana i 6 mjeseci i uključila djecu s bilo kakvom manifestacijom bolesti. Pokazalo se umjereno poboljšanje sluha i razvojnih poteškoća kroz 2 godine s terapijom u trajanju 6 mjeseci (25). Randomizirane studije pokazale su da liječenje intravenskim GCV u dozi od 12 mg/kg na dan u trajanju od 6 tjedana poboljšava sluh u 17% novorođenčadi sa simptomatskom bolešću koja uključuje i središnji živčani sustav (26). Pojava mikrocefalije povezana je s teškim posljedicama unatoč liječenju VGCV-om (26).

Izbjegava se liječenje djece s blažom bolešću zbog nuspojava liječenja. Često se javlja neutropenija, ali rjeđe sa VGCV-om nego GCV-om. Hepatotoksičnost i trombocitopenija javile su se u oko 30% liječenih sa GCV-om. Studije na životinjama pokazuju dugoročni rizik administracije ovih lijekova u smislu gonadotoksičnosti i karcinogenosti (25).

## 2. HIPOTEZA

Razina znanja o kongenitalnoj citomegalovirusnoj infekciji jednaka je među studentima medicine istog stupnja obrazovanja u Republici Hrvatskoj.

## 3. CILJEVI RADA

Opći cilj rada je odrediti:

- postoji li razlika u znanju ovisno o spolu ispitanika
- postoji li razlika u znanju ovisno o fakultetu koji ispitanik pohađa
- postoji li razlika u znanju ovisno o stupnju obrazovanja
- postoji li razlika u znanju ovisno o područjima interesa unutar medicine

Specifični ciljevi rada su odrediti razinu znanja o:

- prijenosu CMV infekcije
- simptomima i znakovima CMV infekcije
- dijagnostici CMV infekcije
- terapiji cCMV infekcije
- prevenciji CMV infekcije

## 4. ISPITANICI I METODE

### *Dizajn istraživanja*

Istraživanje je obuhvatilo studente medicine 4., 5. i 6. godine u Republici Hrvatskoj, a provedeno je putem upitnika koji je bio dostupan on-line u periodu od 8. ožujka 2020. do 28. lipnja 2020. Upitnik se sastojao od osnovnih demografsko-socioloških pitanja i pitanja vezanih za CMV infekciju u obliku pitanja s jednim ili više točnih odgovora.

### *Odabir ispitanika*

Ispitanici su podijeljeni prema:

-dobi

-spolu

-godini studija

-fakultetu na kojem studiraju

### *Analiza podataka*

Statistička analiza provedena je u paketu Statistical Product and Service Solutions (SPSS 26, IBM). Numeričke varijable prikazane su deskriptivno srednjom vrijednošću. Normalnost razdiobe pojedinih setova varijabli ispitana je Levenovim testom. Vrijednosti nisu značajno odstupale od normalne razdiobe. Korišteni statistički testovi su t-test nezavisnih varijabli za usporedbu dvije neovisne grupe i ovisne varijable, te One-way ANOVA test i Two-way ANOVA test za usporedbu ovisne varijable u više od dvije neovisne grupe. Razina statističke značajnosti postavljena je na 0,05.



## 5. REZULTATI

U istraživanje su uključena 602 studenta medicine oba spola, sa četiri Sveučilišta u Republici Hrvatskoj.

Tablica 1. Raspodjela ispitanika prema spolu

<b>Spol</b>	<b>Frekvencija (N)</b>	<b>Udio (%)</b>
<b>Žensko</b>	417	69.3
<b>Muško</b>	185	30.7
<b>Ukupno</b>	602	100

Tablica 2. Raspodjela ispitanika prema godini studija

<b>Godina studija</b>	<b>Frekvencija (N)</b>	<b>Udio (%)</b>
<b>4</b>	186	30.9
<b>5</b>	176	29.2
<b>6</b>	240	39.9
<b>Ukupno</b>	602	100

Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema Sveučilištu

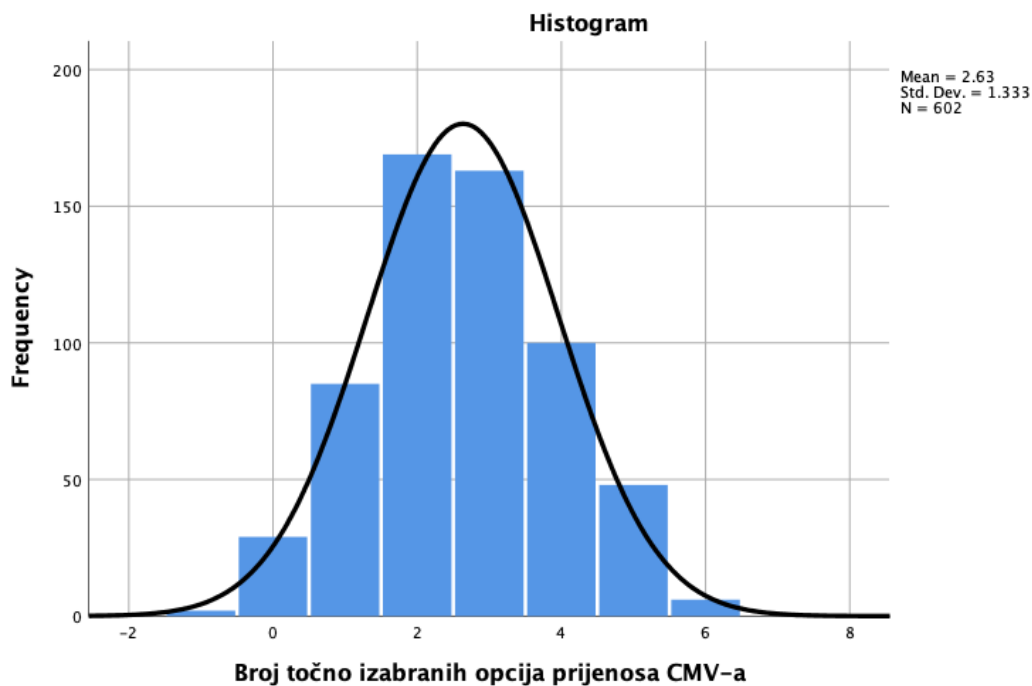
<b>Sveučilište</b>	<b>Frekvencija (N)</b>	<b>Udio (%)</b>
<b>Medicinski fakultet u Zagrebu</b>	379	63
<b>Medicinski fakultet u Splitu</b>	66	11
<b>Medicinski fakultet u Rijeci</b>	103	17.1
<b>Medicinski fakultet u Osijeku</b>	54	9
<b>Ukupno</b>	602	100

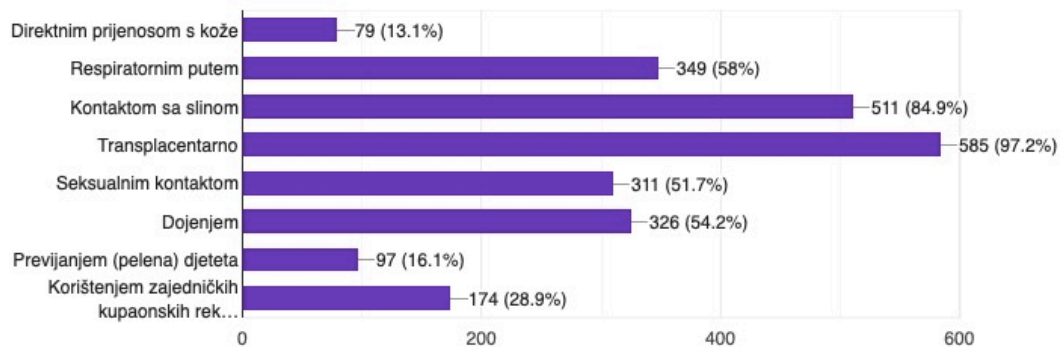
Najviše je ženskih ispitanika 6. godine sa Sveučilišta u Zagrebu. Od 602 studenta uključena u istraživanje, 480 ih je položilo ispit iz infektologije. Ukupno se 13 (2.2%) ispitanika izjasnilo da ima djecu, što nije dovoljno da bi se radile usporedbe znanja ispitanika sa i bez djece.

Promatralo se znanje ispitanika u 5 različitih kategorija: prijenos, simptomi/znakovi, dijagnostika, terapija i prevencija. Za svaku od ovih kategorija napravljeno je pitanje s više mogućih točnih odgovora. Za potrebe analize, znanje se kvantificiralo po sistemu da za svaki točan odgovor ispitanik dobiva 1 bod, a za svaki netočan označeni odgovor -1 bod.

Maksimalan broj bodova koji su ispitanici mogli postići u ovim kategorijama je: prijenos (6), simptomi (7), dijagnostika (4), terapija (4) i prevencija (5). Ostala pitanja napravljena su po sistemu samo jednog točnog odgovora.

Prvo, sudionici su pitani o mogućim načinima prijenosa CMV infekcije. Od 8 ponuđenih opcija, 6 ih je bilo točnih.

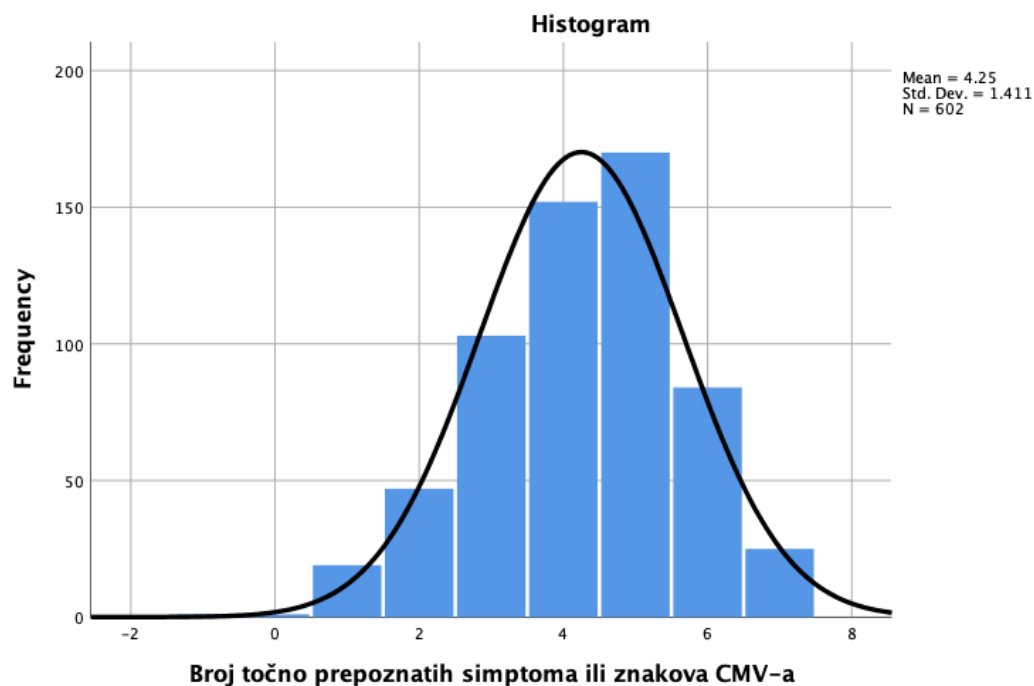


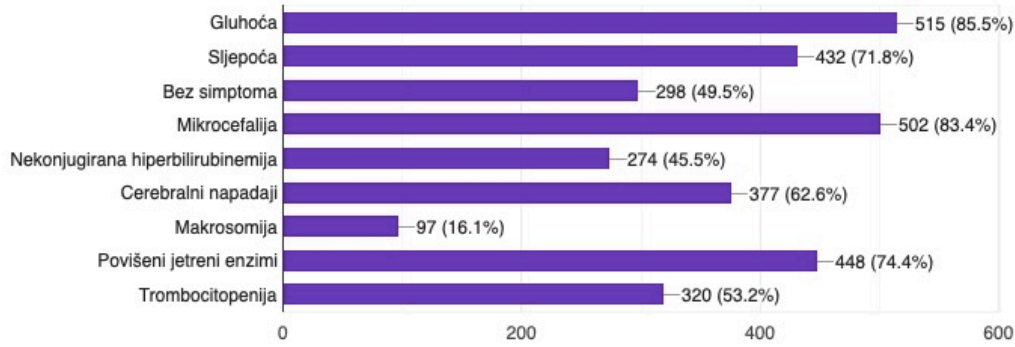


Slika 1. Raspodjela odgovora o prijenosu CMV-a

Najviše ispitanika dobilo je ukupno 2 boda od mogućih 6 (28.1%). Samo 6 (1%) ispitanika ostvarilo je svih 6 bodova. Srednja vrijednost bodova je 2.63.

Druga kategorija odnosila se na simptome i znakove koji mogu upućivati na CMV infekciju. Od 9 ponuđenih opcija, 7 je točnih odgovora.

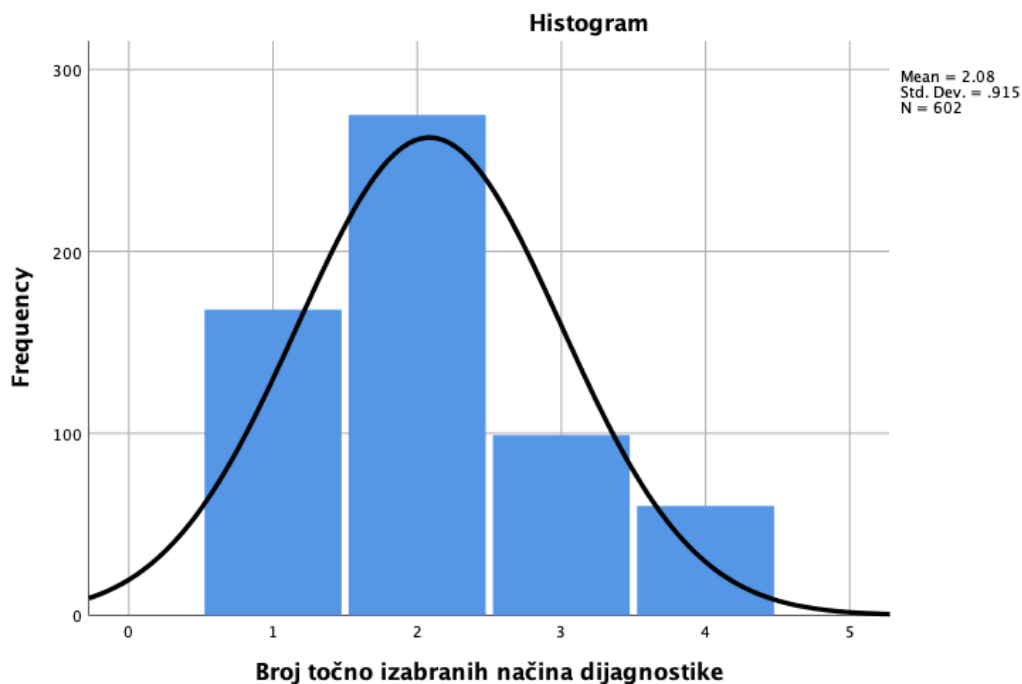


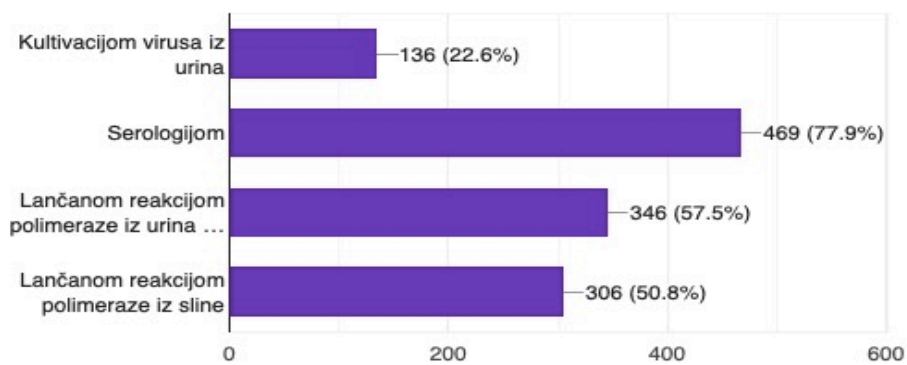


Slika 2. Raspodjela odgovora o simptomima/znakovima CMV-a

Najviše ispitanika ostvarilo je 5 od mogućih 7 bodova (28.2%). Sve točne odgovore dalo je ukupno 25 (4.2%) ispitanika. Srednja vrijednost bodova je 4.25.

U trećoj kategoriji ispitanicima je postavljeno pitanje o mogućim načinima dijagnostike cCMV infekcije. Ponuđene su 4 opcije koje su sve bile točne.

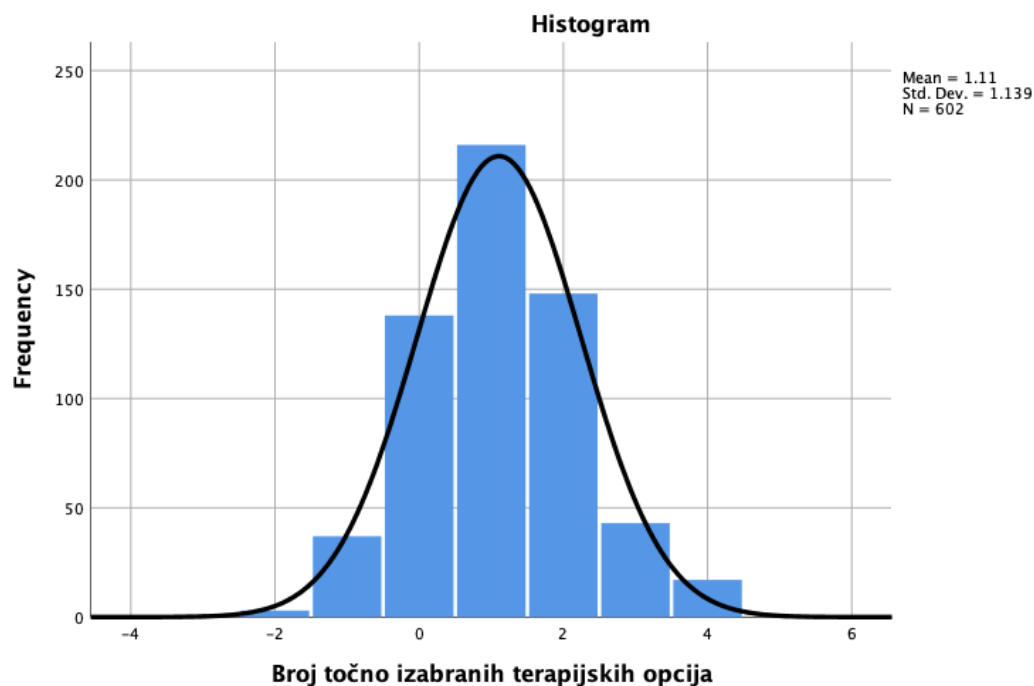


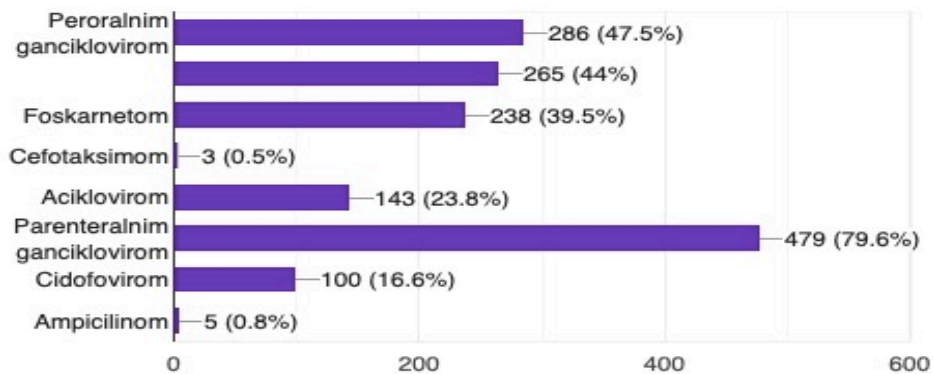


Slika 3. Raspodjela odgovora o načinima dijagnostike CMV-a

Najviše ispitanika ostvarilo je 2 od moguća 4 boda (45.7%). Ukupno 60 ispitanika (10%) dalo je sve točne odgovore. Srednja vrijednost iznosi 2.08.

Nakon dijagnostike, od ispitanika se tražilo da izaberu moguće terapijske opcije za cCMV infekciju. Od 8 ponuđenih opcija, 4 su točne.

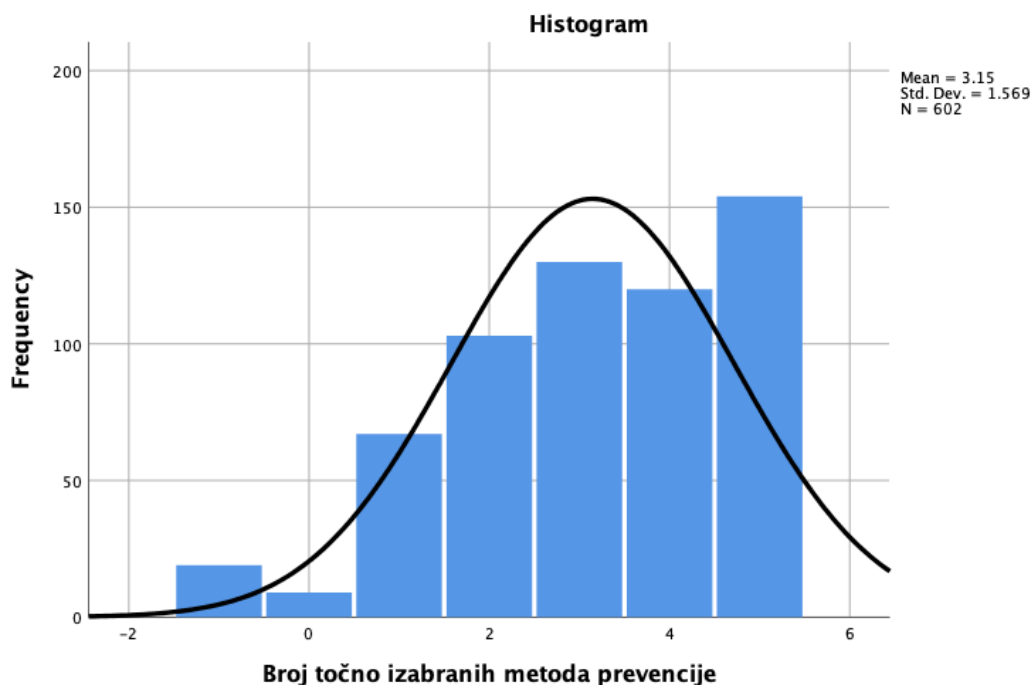


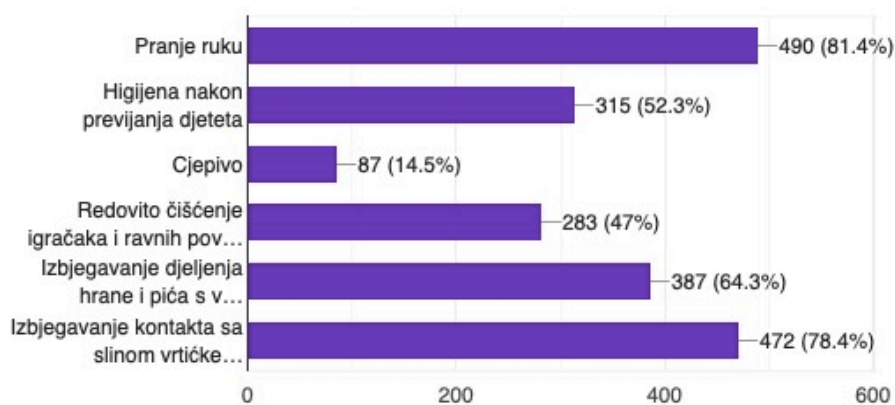


Slika 4. Raspodjela odgovora o mogućnostima terapije

Najviše ispitanika ostvarilo je 1 od moguća 4 boda (35.9%). Ukupno 17 (2.8%) ispitanika je ostvarilo maksimalan broj bodova. Srednja vrijednost bodova je 1.11.

Zadnja kategorija u kojoj je ispitano znanje je prevencija. U prvom pitanju ukupno je 6 ponuđenih odgovora od čega je 5 točnih.





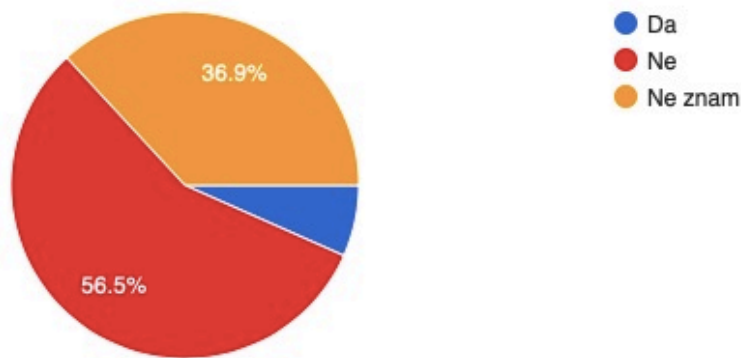
Slika 5. Raspodjela odgovora o metodama prevencije

Najveći broj ispitanika ostvario je 5 točnih odgovora (25.6%). Srednji broj bodova iznosi 3.15. Izuzev pitanja s više točnih odgovora, ponuđena su i 2 pitanja sa samo jednim točnim odgovorom gdje se ispitanike pita o postojanju probira u Republici Hrvatskoj i o postojanju cjepiva.



Slika 6. Postojanje probira na CMV u Republici Hrvatskoj

Ukupno 166 ispitanika (27.6%) izjasnilo se da probir ne postoji, dok 44.7% nije ponudilo odgovor, a ukupno 27.7% misli da postoji neki oblik probira.



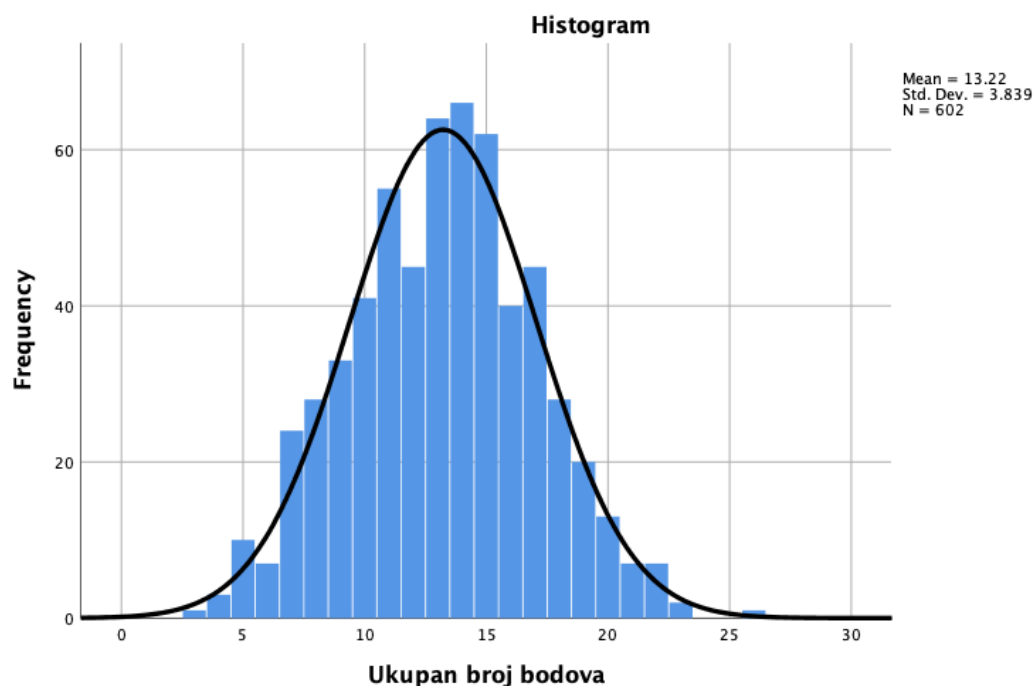
Slika 7. Postojanje cjepiva u Republici Hrvatskoj

Većina ispitanika (56.5%) smatra da ne postoji licencirano cjepivo, 36.9% nije se izjasnilo, a 6.6% smatra da cjepivo postoji.

U podjeli ispitanika s obzirom na spol nije pronađena statistički značajna razlika niti u jednoj kategoriji. U usporedbi odgovora ispitanika u pojedinim kategorijama s obzirom na mjesto studija, pokazalo se da postoji statistički značajna razlika vezano za dijagnostiku ( $p=0.048$ , One-way ANOVA), terapiju ( $p=0.005$ , One-way ANOVA) i prevenciju ( $p=0.007$ , One-way ANOVA). Usporedbom pojedinih kategorija s obzirom na godinu studija, nađena je statistički značajna razlika samo u kategoriji vezanoj za dijagnostiku ( $p=0.005$ , One-way ANOVA).

Bodovi iz ovih 5 kategorija zbrojeni su i svakom ispitaniku je određen ukupan broj bodova. U bodove su uračunata samo pitanja s više točnih odgovora. Ukupan broj bodova uzet je kao kvantifikacija razine znanja. Maksimalan broj bodova je 26. Najmanji postignuti broj bodova je 3, koji ima 1 ispitanik (0.16%), a također postoji samo 1 ispitanik s maksimalnim brojem bodova. Srednja vrijednost bodova iznosi 13.22 uz standardnu devijaciju od 3.839.





Slika 8. Raspodjela ukupnog broja bodova

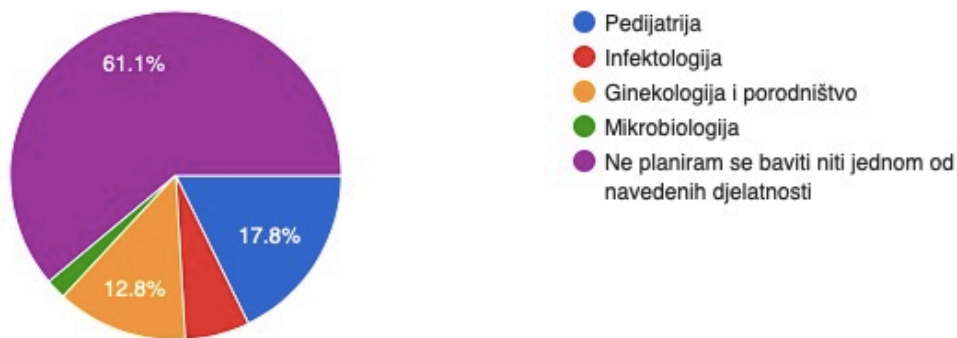
U istraživanje je uključeno 417 žena i 185 muškaraca. Prosječan broj bodova kod žena je 13.16, a kod muškaraca 13.36. Nije pronađena statistički značajna razlika u znanju između spolova ( $p=0.548$ , t-test nezavisnih uzoraka).

Sudjelovali su studenti s viših godina fakulteta. Uključeno je 186 studenata 4. godine, 176 studenata 5. godine i 240 studenata 6. godine. Bitna razlika ovih grupa je činjenica jesu li studenti u trenutku ispunjavanja upitnika položili ispit iz infektologije, koji se polaže na 4. godini na svim fakultetima. Ukupno je 480 (79.7%) studenata koji su položili ispit i 122 (20.3%) studenta koji nisu položili ispit.

Prosječan broj bodova studenata 4. godine iznosi 13.19, 5. godine 13.73 i 6. godine 12.87. Nije nađena statistički značajna razlika u znanju između studenata viših godina ( $p=0.075$ , One-way ANOVA). Usporedbom ispitanika koji su položili ispit iz infektologije (480) i onih koji nisu (122) nije pronađena statistički značajna razlika u znanju ( $p=0.527$ , t-test nezavisnih uzoraka).

U istraživanju je sudjelovalo 379 studenata Medicinskog fakulteta u Zagrebu, 66 Medicinskog fakulteta u Splitu, 103 Medicinskog fakulteta u Rijeci i 54 Medicinskog fakulteta u Osijeku. Fakulteti su uspoređeni međusobno pomoću t-testa nezavisnih uzoraka i nije nađena statistički značajna razlika ni u jednom paru. Najveća razlika nađena je između Sveučilišta u Rijeci i Sveučilišta u Osijeku ( $p=0.058$ , t-test nezavisnih uzoraka). U usporedbi sva 4 fakulteta nije nađena statistički značajna razlika u znanju ( $p=0.126$ , Oneway ANOVA).

Ispitanici su traženi da se izjasne o budućoj specijalizaciji, od kojih su ponuđene one koje mogu uključivati bolesnika sa cCMV-om i ostale.



Ukupno 367 ispitanika izjasnilo se da se u budućnosti ne planiraju baviti niti jednom od navedenih specijalizacija. Od onih koji bi specijalizirali neku od ponuđenih specijalizacija, najviše ih se opredijelilo za pedijatriju. Nije nađena statistički značajna razlika u ukupnom broju bodova ( $p=0.092$ , One-way ANOVA). Promatrajući pojedine kategorije, nije nađena statistički značajna razlika u broju bodova ( $p=0.092$ , One-way ANOVA), izuzev u kategoriji vezanoj za terapiju i prevenciju. U usporedbi onih koji su izabrali infektologiju s onima koji su izabrali pedijatriju ( $p=0.048$ , t-test nezavisnih uzoraka) i onih koji nisu izabrali nijednu od navedenih specijalizacija ( $p=0.047$ , t-test nezavisnih uzoraka) nađena je statistički značajna razlika vezano za terapiju. Također, u usporedbi onih koji su izabrali infektologiju s onima koji su izabrali ginekologiju u kategoriji prevencije ( $p=0.039$ , t-test nezavisnih uzoraka).

## 6. RASPRAVA

U istraživanju su sudjelovala 602 ispitanika, 69.3% žena i 30.7% muškaraca. Većina je ispitanika s Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (63%). U procjeni znanja studenata o cCMV infekciji analiziran je broj prikupljenih bodova vezano za prijenos, simptome, dijagnostiku, terapiju i prevenciju CMV infekcije. Ukupan broj bodova iznosio je 26. Najčešći postignuti rezultat je 14 bodova (11% ispitanika). Srednja vrijednost ukupnog broja bodova je 13.22 odnosno 50.8% ukupnog broja bodova, što se može interpretirati kao ocjena dovoljan. To znači da je ukupno 59% ispitanika prošlo test o CMV-u, dok čak 41% ispitanika nije zadovoljilo niti prolazni rezultat.

Ispitanici su podijeljeni u grupe ovisno o spolu, godini studija, fakultetu, statusu predmeta Infektologija i izboru specijalizacije te je njihovo znanje uspoređeno prema ukupnom broju bodova, a i u pojedinim kategorijama. Među ispitanicima dominirao je ženski spol, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, položen ispit iz infektologije i ostale specijalizacije. Prema ukupnom broju bodova nigdje nije nađena statistički značajna razlika, dok su neke nađene u pojedinim kategorijama prethodno opisane.

Gledajući rezultate pojedinih kategorija, pitanja vezana za prijenos i terapiju su najlošije riješena, jer srednje vrijednosti bodova (2.63, 1.11) ne iznose niti 50% mogućih bodova (43.8%, 27.8%). Prolaznu ocjenu vezano za prijenos bi dobilo 52.7%, za simptome 71.59%, za dijagnostiku 72.09%, za terapiju 34.55%, za prevenciju 67.10%. Također, pitanja vezana za probir i cjepivo pokazala su da manjina ispitanika zna da probir ne postoji (27.6%) dok većina (56.5%) zna da cjepivo ne postoji.

## 7. ZAKLJUČCI

Analizom razine znanja studenata medicine u Republici Hrvatskoj o cCMV infekciji pokazalo se da je prosječna razina znanja u rangu ocjene dovoljan u vrijednosti od 13.22 od mogućih 26 bodova, što ukazuje na općenito nisku razinu znanja. U Republici Hrvatskoj ispit iz infektologije polaže se na 4. godini fakulteta, ali nije se pokazala statistički značajna razlika u znanju studenata 5. i 6. godine u odnosu na studente 4. godine, odnosno onih koji su položili ispit u usporedbi s onima koji ga nisu položili. Također, nije se pokazala statistički značajna razlika u znanju ovisno o fakultetu, što može biti stvaran podatak ili posljedica toga što je većina ispitanika sa Sveučilišta u Zagrebu. Ipak postoje kategorije pitanja sa statistički

značajnim razlikama koje ukazuju na najlošiju razinu znanja studenata Sveučilišta u Osijeku. Nije se pokazala statistički značajna razlika između spolova ni u kojem aspektu.

Usporedbom ispitanika prema području interesa nije nađena statistički značajna razlika u ukupnom broju bodova, ali analiza pojedinih kategorija može uputiti na nešto bolje znanje onih koji pokazuju interes za infektologijom, sa statistički značajnim rezultatima u kategoriji terapije i prevencije. Znanje o probiru je izrazito nisko jer samo 27.6% ispitanika zna da on ne postoji, a makar je većina (56.5%) znala da cjepivo ne postoji, to i dalje pokazuje izrazito velik broj ispitanika koji nisu educirani o cijepljenju.

## ZAHVALE

Prije svega, želim zahvaliti svom mentoru prof.dr.sc. Goranu Tešoviću na prilici za izradu ovog rada, inspiraciji, vodstvu i pomoći te dr. Ivani Valenčak na pomoći i suradnji.

Veliko hvala svim profesorima koji su utjecali na moje obrazovanje i hvala Medicinskom Fakultetu na pruženoj edukaciji.

Hvala mojoj obitelji, a pogotovo mom ocu koji je vjerno pratio svaki moj životni pa tako i akademski uspjeh i uvijek mi pružao bezuvjetnu podršku u najljepšim i najtežim trenucima.

Hvala baki i djedu na svojoj pomoći od samog početka mog obrazovanja. Na kraju, hvala mojoj majci i bratu koji su dokazali da potpora ne mora uvijek dolaziti iz blizine, a vrijedi jako puno.

Veliko hvala Petri i Dori na razumijevanju i potpori na svakom koraku mog obrazovanja.

Hvala svim mojim prijateljima, ljudima koji su otišli, onima koji su tu i onima koji tek dolaze. Uljepšali ste i oblikovali ovaj put.

Tina, hvala ti.

## LITERATURA

1. Alba MM. *Genomewide Function Conservation and Phylogeny in the Herpesviridae*. Genome Res. 2001;11(1):43-54
2. Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A i sur. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska Naklada, 2019.
3. Gibson W. Structure and Formation of the Cytomegalovirus Virion. U: Stinski MF, Shenk TE. *Human cytomegalovirus*. Heidelberg: Springer Verlag Berlin;2008. Str. 187-204
4. Roizman B, Baines J. The diversity and unity of herpesviridae. 1991;14(2):63-79
5. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Faiz J, Smith C, Devleesschauwer B i sur. *Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus : A systematic review and meta-analysis*. Rev Med Virol. 2019:e2034
6. Cannon MJ, Scott Schmid D, Hyde TB. *Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection*. Rev Med Virol. 2010;20(4):202-213
7. Ho M. *Epidemiology of Cytomegalovirus Infections*. Rev Infect Dis. 1990;12:701-10.
8. Crough T, Khanna R. *Immunobiology of Human Cytomegalovirus: from Bench to Bedside*. Clin Microbiol Rev. 2009;22(1):76-98.
9. Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. *The pathogenesis of human cytomegalovirus*. J Pathol. 2015;235(2):288-297
10. Lancini D, Faddy HM, Flower R, Hogan C. *Cytomegalovirus disease in immunocompetent adults*. MJA. 2014;201(10):578-580.
11. Zedwitz-Liebenstein K, Diab-Elschahaw M, Frass M. *Human Cytomegalovirus Infection in Nonimmunocompromised Patients: A Retrospective Analysis and Review of the Literature*. Intervirology. 2016;59(3):159-162.
12. Goodgame RW. *Gastrointestinal Cytomegalovirus Disease*. Ann Intern Med. 1993;119(9):924-935.
13. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. *Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review*. Virol J. 2018;5(47)
14. Faith SC, Durrani AF, Jhanji V. *Cytomegalovirus keratitis*. Curr Opin Ophthalmol. 2018;29(4):373-377
15. Klemola E, Strestrom R, Von Essen R. *Pneumonia as a Clinical Manifestation of Cytomegalovirus Infection in Previously Healthy Adults*. Scand J Infect Dis. 1972;4(1):7-10

16. Halwachs-Baumann G. *Recent developments in human cytomegalovirus diagnosis*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5(3):427-439
17. Drew LW. *Laboratory diagnosis of cytomegalovirus infection and disease in immunocompromised patients*. *Cur Opin Infect Dis*. 2007;20(4):408-411
18. Rogers R, Saharia K, Chandrokar A, Weiss ZF, Vieira K, Koo S i sur. *Clinical experience with a novel assay measuring cytomegalovirus (CMV)-specific CD4+ and CD8+ T-cell immunity by flow cytometry and intracellular cytokine staining to predict clinically significant CMV events*. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):58-69
19. Eguchi H, Horita N, Ushio R, Kato I, Nakajima Y, Ota E i sur. *Diagnostic test accuracy of antigenemia assay for polymerase chain reaction proven cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis*. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(12):907-915.
20. Ahmed A. *Antiviral Treatment of Cytomegalovirus Infection*. *Infect Disord Drug Targets*. 2011;11(5):475-503
21. Meesing A, Razonable RR. *New Developments in the Management of Cytomegalovirus Infection After Transplantation*. *Drugs*. 2018;78(11):1085-103.
22. Hodowanec AC, Pikiš A, Singer ME. *The Development of Therapeutics for the Treatment and Prevention of CMV disease in the Transplant Population: A Regulatory Perspective*. *J Infect Dis*. 2020;221(1):109-12
23. Razonable RR. *Drug-resistant cytomegalovirus: clinical implications of specific mutations*. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23(4):388-94.
24. Hakki M. *Moving Past Ganciclovir and Foscarnet: Advances in CMV Therapy*. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020;15(2):90-102
25. Luck SE, Wieringa JW, Blazquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K i sur. *Congenital Cytomegalovirus: European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management*. *Pediatr Infect Dis J*, 2017;36(12):1205-13.
26. Yamada H, Tanimura K, Fukushima S, Fujioka K, Deguchi M, Sasagawa Y i sur. *A cohort study of the universal neonatal urine screening for congenital cytomegalovirus infection*. *J Infect Chemother*. 2020;26(8):790-794.
27. Marisco C, Kimberlin DW. *Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment*. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):38-45
28. Kenneson A, Cannon MJ. *Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection*. *Rev Med Virol*, 2007;17(4):253-76
29. Andronaco DW. *Congenital Cytomegalovirus and Hearing Loss*. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2020;49(3):293-304

30. Mussi Pinhata MM, Yamamoto AY, Moura Brito RM, de Lima Isaac M, de Carvalho e Oliveira PF, Boppana S i sur. *Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in highly seroimmune population*. Clin Infect Dis. 2009;49(4):522-28.
31. Bartlett A, Hamilton ST, Shand AW, Rawlinson WD. *Fetal therapies for cytomegalovirus: what we tell prospective parents*. Prenat Diagn. 2020 Apr 9. doi:10.1002/pd.5692 [Epub ahead of print]
32. Benoist G, Leruez-Ville M, Magny JF, Jacquemard F, Salomon LJ, Yves V. *Management of Pregnancies with Confirmed Cytomegalovirus Fetal Infection*. Fetal Diagn Ther. 2013;33(4):203-14.
33. Peterson J, Nishimura C, Smith RJ. *Genetic Testing for Congenital Bilateral Hearing Loss in the Context of Targeted Cytomegalovirus Screening*. Laryngoscope. 2020 Jan 27. doi:10.1002/lary.28536 [Epub ahead of print]
34. Saldan A, Forner G, Mengoli C, Gussetti N, Palù G, Abate D. Testing for Cytomegalovirus in Pregnancy. *J Clin Microbiol*. 2017;55(3):693-702.
35. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. *Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome*. J Clin Virol. 2006;35(2):216-20.
36. Faure Bardon V, Peytavin G, Lê MP, et al. Placental transfer of Letemovir & Maribavir in the ex vivo human cotyledon perfusion model. New perspectives for in utero treatment of congenital cytomegalovirus infection. *PLoS One*. 2020;15(4):e0232140
37. Gaur P, Ffrench-Constant S, Kachramanoglu C, Lyall H, Jan W. *Is it not time for international guidelines to combat congenital cytomegalovirus infection? A review of central nervous system manifestations*. Clin Radiol. 2020 Mar 23. doi:10.1016/j.crad.2020.02.009 [Epub ahead of print]
38. La Torre R, Nigro G, Mazzocco M, Best AM, Adler SP. *Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease*. Clin Infect Dis. 2006;43(8):994-1000.
39. Revello MG, Gerna G. *Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant*. Clin Microbiol Rev. 2002;15(4):680-715.
40. C, Jarvis. *Physical examination and health assessment*. 7.izdanje. St.Louis: Elsevier, 2016.
41. Ebina Y, Minematsu T, Morioka I, Deguchi M, Tairaku S, Tanimura K i sur. *Rapid increase in the serum 407 Cytomegalovirus IgG avidity index in women with a congenitally infected fetus*. ONLIN J Clin Virol. 2015;66(5):44-7



42. Ross SA, Novak Z, Pati S, Boppana SB. *Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection*. Infect Disord Drug Targets. 2011;11(5):466-74
43. Eggers M, Radsak K, Enders G, Reschke M. *Use of recombinant glycoprotein 416 antigens gB and gH for diagnosis of primary human cytomegalovirus infection during 417 pregnancy*. J Med Virol. 2001;63(2):135-42
44. Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, Daffos F, Ville Y. *The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus*. BJOG. 2008;115(7):823-29
45. Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T. *Imaging of fetal cytomegalovirus infection*. Fetaln Diagn Ther. 2011;29(2):117-26
46. Barkovich AJ, Lindan CE. *Congenital cytomegalovirus infection of the brain: imaging analysis and embryologic considerations*. AJNR Am J Neuroradiol. 1994;15(4):703-15
47. Enders M, Daiminger A, Exler S, Enders G. *Amniocentesis for prenatal diagnosis of cytomegalovirus infection: challenging the 21 weeks' threshold*. Prenat Diagn. 2017;37(9):940-42
48. Bodeus M, Hubinot C, Bernard P, Bouckaert A, Thomas K, Gobau P. *Prenatal diagnosis of human cytomegalovirus by culture and polymerase chain reaction: 98 pregnancies leading to congenital infection*. Prenat Diagn. 1999;19(4):314-17
49. Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. *Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection*. Pediatrics. 2012;110(4):762-67
50. Exler S, Daiminger A, Grothe M, Schalasta G, Enders G, Enders M. *Primary cytomegalovirus (CMV) infection in pregnancy: Diagnostic value of CMV PCR in saliva compared to urine at birth*. J Clin Virol. 2019;117(8):33-6
51. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, et al. *Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns* [published correction appears in Pediatrics. 2006 Apr;117(4):1467]. Pediatrics. 2006;117(1):e76-e83
52. Inaba Y, Motobayashi M, Nishioka M, Kaneko T, Yamauchi S, Kawasaki Y i sur. *Correlation Between White Matter Lesions and Intelligence Quotient in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection*. Pediatr Neurol. 2015;55(2):52-7
53. Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, Hedlund G, Stagno S, Britt WJ i sur. *Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection*. Pediatrics. 1997;99(3):409-14

54. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM. *Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection.* N Engl J Med. 2005;353(13):1350-62

## ŽIVOTOPIS

Silva Šiftar rođena je 13.listopada 1995. u Zagrebu gdje je pohađala osnovnu i srednju školu, te glazbenu i plesnu školu. 18. gimnaziju u Zagrebu završila je 2014. godine. Medicinski fakultet u Zagrebu upisuje u akademskoj godini 2014./2015 te je trenutno studentica šeste godine integriranog studija. Demonstrator je na kolegiju Patofiziologija od akademske godine 2017./2018. i aktivan član Studentske sekcije za infektologiju od akademske godine 2018./2019. Tečno govori engleski i španjolski jezik.