

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL I: ANATOMIE ȘI EMBRIOLOGIE**

GORUN ION-FLORIN



**SEROEPIDEMIOLOGIC EVALUATION OF
TOXOPLASMA GONDII, CYTOMEGALOVIRUS
AND RUBELLA VIRUS, AMONG WOMEN FROM
WESTERN ROMANIA**

REZUMAT

Conducător de doctorat
PROF. DR. MOTOC ANDREI

**Timișoara
2022**

CUPRINS

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE.....	VI
LISTĂ DE ABREVIERI ȘI SIMBOLURI.....	VII
LISTA DE FIGURI.....	VIII
INTRODUCERE.....	XIV
PARTEA GENERALĂ	- 1 -
CAPITOLUL 1. TOXOPLASMA GONDII	- 1 -
1.1. INTRODUCERE ȘI SCURT ISTORIC AL TOXOPLASMEI GONDII.....	- 1 -
1.2. PATOGENEZA ȘI FIZIOPATOLOGIA TOXOPLASMEI GONDII.....	- 2 -
1.3. TRANSMITEREA TOXOPLASMEI GONDII ȘI FACTORII DE RISC.....	- 4 -
1.4 INCIDENȚA TOXOPLASMOZEI.....	- 5 -
1.5. MANIFESTĂRI CLINICE ALE INFECȚIEI CU TOXOPLASMA GONDII.....	- 6 -
1.6. COMPLICAȚII FETALE/NEONATALE ALE INFECȚIEI CU TOXOPLASMA GONDII..	- 7 -
1.7. GESTIONAREA SARCINII.....	- 8 -
1.7.1 PREVENIRE ȘI DEPISTARE.....	- 8 -
1.7.3. TRATAMENTUL INFECȚIEI CU TOXOPLASMA GONDII.....	- 10 -
CAPITOLUL 2. CITOMEGALOVIRUSUL.....	- 11 -
2.1. PREZENTARE GENERALĂ ȘI UN SCURT ISTORIC.....	- 11 -
2.2. ETIOLOGIA ȘI FIZIOPATOLOGIA CITOMEGALOVIRUSULUI.....	- 12 -
2.3. SURSE DE INFECȚIE CU CITOMEGALOVIRUS ȘI FACTORI DE RISC.....	- 13 -
2.4. INCIDENȚA INFECȚIEI CU CITOMEGALOVIRUS.....	- 14 -
2.5 MANIFESTĂRI CLINICE ALE INFECȚIEI CU CITOMEGALOVIRUS.....	- 15 -
2.6. COMPLICAȚIILE FETALE ȘI NEONATALE ALE INFECȚIEI CU CITOMEGALOVIRUS-	16
2.7. DIAGNOSTICUL INFECȚIEI CU CITOMEGALOVIRUS	16 -
2.8. MANAGEMENTUL INFECȚIEI CU CITOMEGALOVIRUS.....	- 17 -
2.8.1. DEPISTAREA ȘI PREVENIREA INFECȚIEI CU CITOMEGALOVIRUS.....	- 17 -
2.8.2.2. TRATAMENT.....	- 19 -
CAPITOLUL 3. VIRUSUL RUBEOLEI.....	- 21 -
3.1. INTRODUCERE ȘI SCURT ISTORIC AL VIRUSULUI RUBEOLIC.....	- 21 -
3.2. PATOGENEZA ȘI FIZIOPATOLOGIA VIRUSULUI RUBEOLIC.....	- 22 -
3.3. TRANSMITEREA VIRUSULUI RUBEOLIC ȘI FACTORII DE RISC.....	- 23 -
3.4 INCIDENȚA INFECȚIEI CU VIRUSUL RUBEOLIC.....	- 23 -
3.5. MANIFESTĂRI CLINICE ALE RUBEOLEI.....	- 24 -
3.6. SINDROMUL RUBEOLIC CONGENITAL (CRS).....	- 25 -
3.7. MANAGEMENTUL PRECONCEPȚIEI ȘI AL SARCINII	- 25 -
3.7.1. DIAGNOSTICUL INFECȚIEI CU VIRUSUL RUBEOLIC.....	- 25 -
3.7.2. MANAGEMENTUL ȘI DEPISTAREA INFECȚIEI CU VIRUSUL RUBEOLIC	- 26 -

PARTEA SPECIALĂ.....	29 -
4. INTRODUCERE.....	29 -
4.1. IPOTEZA DE LUCRU.....	29 -
4.2. SCOPUL TEZEI.....	30 -
4.3. OBIECTIVE GENERALE.....	31 -
4.4. METODOLOGIA GENERALĂ.....	31 -
4.5. ASPECTE ETICE.....	32 -
5. STUDIUL 1. SEROEPIDEMIOLOGIA TOXOPLASMEI GONDII.....	33 -
5.1. INTRODUCERE. EPIDEMIOLOGIA TOXOPLASMEI GONDII.....	33 -
5.2. OBIECTIVELE STUDIULUI 1.....	33 -
5.3. STUDIUL 1- MATERIAL ȘI METODE.....	33 -
5.3.1. DESIGNUL STUDIULUI MEDII ȘI PARTICIPANȚI.....	34 -
5.3.2. VARIABLE.....	34 -
5.3.3. SURSE DE DATE/MĂSURARE.....	35 -
5.3.4. DIMENSIUNEA STUDIULUI.....	36 -
5.3.5. ANALIZA STATISTICĂ.....	37 -
5.4. REZULTATELE STUDIULUI 1.....	38 -
5.4.1. CARACTERISTICILE DEMOGRAFICE ALE POPULAȚIEI STUDIAȚE.....	38 -
5.4.2. ANALIZA TENDINȚEI SEROPREVALENȚEI TOXOPLASMA GONDII ÎN RÂNDUL FEMEILOR FERTILE DIN VESTUL ROMÂNIEI.....	40 -
5.4.3. SEROPREVALENȚA TOXOPLASMA GONDII ȘI EVOLUȚIA ACESTEIA ÎN RÂNDUL FEMEILOR GRAVIDE ÎN FUNCȚIE DE PARAMETRII DEMOGRAFICI: MEDIUL DE PROVENIENȚĂ, VÂRSTA ȘI ANUL NAȘTERII.....	41 -
5.4.3.1. SEROPREVALENȚA TOXOPLASMA GONDII ÎN FUNCȚIE DE MEDIUL DE PROVENIENȚĂ.....	41 -
5.4.3.2 ANALIZA SEROPREVALENȚEI TOXOPLASMA GONDII ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ.....	44 -
5.4.3.3 ANALIZA SEROPREVALENȚEI TOXOPLASMA GONDII ÎN FUNCȚIE DE ANUL NAȘTERII.....	47 -
5.4.3.4 ANALIZA MULTIVARIATULUI REZULTATULUI TOXOPLASMA GONDII IGG, VÂRSTA PARTICIPANȚILOR, ANUL NAȘTERII ȘI MEDIUL DE PROVENIENȚĂ AL PARTICIPANȚILOR...	49 -

5.5. STUDIU 1- DISCUȚII.....	51 -
5.6. STUDIUL 1-CONCLUZII.....	54 -
6. STUDIUL 2- SEROEPIDEMIOLOGIA CMV	55 -
6.1. INTRODUCERE. EPIDEMIOLOGIA CMV	55 -
6.2. OBIECTIVELE STUDIULUI 2.....	56 -
6.3. STUDIUL 2- MATERIAL ȘI METODE.....	56 -
6.3.1. PROIECTAREA STUDIULUI.....	56 -
6.3.2. VARIABILE.....	57 -
6.3.3. SURSE DE DATE/MĂSURARE.....	57 -
6.3.4. DIMENSIUNEA STUDIULUI.....	59 -
6.3.5. ANALIZA STATISTICĂ.....	59 -
6.4. REZULTATELE STUDIULUI 2.....	60 -
6.4.1. CARACTERISTICILE DEMOGRAFICE ALE POPULAȚIEI STUDIATE.....	60 -
6.4.2. ANALIZA TENDINȚEI SEROPREVALENȚEI CITOMEGALOVIRUSULUI ÎN RÂNDUL FEMEILOR FERTILE DIN VESTUL ROMÂNIEI.....	64-
6.4.3. SEROPREVALENȚA CMV ȘI EVOLUȚIA ACESTEIA ÎN FUNCȚIE DE PARAMETRII DEMOGRAFICI: MEDIUL DE PROVENIENȚĂ, VÂRSTA ȘI ANUL NAȘTERII.	65 -
6.4.3.1. SEROPREVALENȚA CMV ÎN FUNCȚIE DE MEDIUL DE PROVENIENȚĂ.	65 -
6.4.3.2. SEROPREVALENȚA CMV ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTA FEMEILOR.....	68 -.
6.4.3.3. ANALIZA SEROPREVALENȚEI CMV ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTA PARTICIPANȚILOR ȘI LOCUL DE ORIGINE.....	69 -
6.5. STUDIUL 2- DISCUȚII.....	72 -
6.6. STUDIUL 2- CONCLUZII.....	74 -
7. STUDIUL 3 - SEROEPIDEMIOLOGIA VIRUSULUI RUBEOLEI.....	75 -
7.1. INTRODUCERE. EPIDEMIOLOGIA VIRUSULUI RUBEOLIC.....	75 -
7.2. IPOTEZA ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI 3.....	76 -
7.3. MATERIALUL ȘI METODELE STUDIULUI 3.....	76 -
7.3.1. PROIECTAREA STUDIULUI.....	76 -
7.3.2. VARIABILE.....	77 -
7.3.3. SURSE DE DATE/ MĂSURARE.....	77 -

7.3.4. MĂRIMEA STUDIULUI.....	78 -
7.3.5 ANALIZA STATISTICĂ.....	79 -
7.4. STUDIUL 3- REZULTATE.....	80 -
7.4.1. CARACTERISTICILE DEMOGRAFICE ALE POPULAȚIEI STUDIAȚE.....	80 -
7.4.2. ANALIZA TENDINȚEI SEROPREVALENȚEI RUBEOLEI ÎN RÂNDUL FEMEILOR FERTILE DIN VESTUL ROMÂNIEI.....	82 -
7.4.3. SEROPREVALENȚA RUBEOLEI ȘI EVOLUȚIA ACESTEIA ÎN RÂNDUL FEMEILOR DE VÂRSTĂ FERTILĂ ÎN FUNCȚIE DE PARAMETRII DEMOGRAFICI: MEDIUL DE PROVENIENȚĂ, VÂRSTA ȘI ANUL NAȘTERII.....	83 -
7.4.3.1. ANALIZA SEROPREVALENȚEI RUBEOLEI ÎN FUNCȚIE DE MEDIUL DE PROVENIENȚĂ.....	83 -
7.4.3.2 ANALIZA SEROPREVALENȚEI RUBEOLEI ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ.....	86 -
7.4.3.3 ANALIZA SEROPREVALENȚEI RUBEOLEI ÎN FUNCȚIE DE ANUL DE NAȘTERE AL PARTICIPANȚILOR	89 -
7.4.3.4. ANALIZA MULTIVARIATULUI REZULTATULUI IGG PENTRU RUBEOLĂ, VÂRSTA PARTICIPANȚILOR, ANUL NAȘTERII ȘI MEDIUL DE PROVENIENȚĂ AL PARTICIPANȚILOR....	92 -
7.5. STUDIUL 3 - DISCUȚII	94-
7.6. STUDIUL 3- CONCLUZII.....	98 -
8. DISCUȚIE GENERALĂ.....	100 -
CONCLUZII FINALE.....	102 -
FINAL CONCLUSIONS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

REZUMAT

Bolile infecțioase în timpul sarcinii sunt un factor major de morbiditate și mortalitate prenatală, perinatală și postnatală și includ complexul TORCH. Organismele cauzatoare ale acestor infecții sunt *Toxoplasma gondii*, virusul rubeolei, citomegalovirusul (CMV), virusul herpes simplex (HSV 1 și 2) și altele, cum ar fi *Treponema pallidum*, virusul hepatitei B, parvovirusul, HIV sau virusul varicelo-zosterian. Infecția primară în timpul sarcinii cu unul dintre acești agenți patogeni și transmiterea intrauterină pot avea efecte grave asupra fătului, provocând avort spontan, moarte fetală intrauterină, malformații congenitale, retard de creștere intrauterină sau prematuritate.

Infecțiile cu agenți patogeni TORCH sunt cele mai frecvente cauze ale complicațiilor care afectează fătul, cum ar fi anomalii congenitale și malformații congenitale. Factorii de risc materni pentru o primă infecție cu acești agenți patogeni în timpul sarcinii includ infecțiile cu transmitere sexuală, expunerea la animale în timpul sarcinii și lipsa imunității la unele dintre aceste infecții. Astfel, istoricul epidemiologic și imunologic matern este un punct cheie de investigare în domeniu pentru a stabili riscul de infecții congenitale.

În prezent, în România, studiile epidemiologice privind agenții patogeni din complexul TORCH sunt puține și la scară redusă. În plus, există puține date privind evoluția ratei femeilor de vârstă reproductivă care sunt imune la infecția cu *Toxoplasma gondii*, CMV și rubeolă în timpul sarcinii.

În această lucrare, vom studia aspectele seroepidemiologice a trei agenți patogeni din complexul TORCH, mai exact *Toxoplasma gondii*, citomegalovirusul și virusul rubeolei. Acești trei agenți patogeni au o importanță deosebită la nivel mondial, *Toxoplasma gondii* fiind considerat de CDC drept principala cauză de deces atribuită bolilor de origine alimentară în Statele Unite, CMV fiind cea mai frecventă infecție intrauterină, iar rubeola fiind încă o cauză majoră de defecte congenitale, cum ar fi surditatea, în ciuda programelor de imunizare.

Această cercetare își propune să determine evoluția riscului de infecție primară cu *Toxoplasma gondii*, Cytomegalovirus și Rubeola în rândul femeilor din zona de vest a României și să identifice grupurile cu risc crescut de infecție primară în funcție de parametrii demografici, pentru a determina necesitatea implementării unor programe eficiente de screening, creșterea metodelor de prevenție și stabilirea țintirii programelor de vaccinare.

Argumentele epidemiologice pot conduce la dezvoltarea unor sisteme de sănătate care să intervină pentru creșterea screening-ului și prevenirea infecției primare cu acești agenți patogeni în timpul sarcinii la femeile din grupele cu risc crescut.

Această teză este structurată în două părți, respectiv partea generală care prezintă stadiul actual al cunoașterii și partea specială dedicată contribuțiilor personale.

Au fost efectuate trei studii transversale pe femei de vârstă reproductivă sau gravide care au fost supuse screeningului TORCH la Spitalul Municipal de Urgență Timișoara și la laboratorul medical privat BIOCLINICA SA.

Titrii anticorpilor IgG-anti și IgM-anti-*Toxoplasma gondii*, anti-CMV și anti-Rubella au fost determinați prin imunodozare prin chemiluminiscență (CLIA) și imunodozare cu microparticule chemiluminescente (CMIA). Rezultatele titrului IgG au fost clasificate în trei categorii în funcție de cut-off-ul recomandat de producător: titru negativ, titru neconcludent și titru pozitiv.

Datele participanților (locul de origine, vârsta și anul nașterii) au fost colectate din formularele completate de participanți în momentul prelevării de probe și centralizate în programele Microsoft Office Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, SUA) și Astraia (Astraia Software GmbH, Munchen, Germania).

Pentru analiza statistică au fost utilizate software-urile GraphPad Prism 8.0.2 (GraphPad Software, Inc. 2365 Northside Dr. Suite 560, San Diego, CA, SUA) și SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago, SUA).

Variabilele continue au fost testate pentru normalitatea distribuției folosind testul Shapiro-Wilk și prin evaluare vizuală. În funcție de normalitatea distribuției, acestea au fost prezentate ca medii sau mediane și au fost comparate cu ajutorul testului t pentru eșantioane independente sau al testului U Mann-Whitney. Variabilele categoriale au fost prezentate ca număr și procent și au fost comparate cu ajutorul testului exact Fisher. $p < 0,05$ a fost considerat semnificativ din punct de vedere statistic.

Au fost analizate următoarele rezultate:

- Seroprevalența (titru de anticorpi IgG peste valoarea limită) a celor trei agenți patogeni la femeile testate în perioada 2008-2010.
- Seroprevalența celor trei agenți patogeni la femeile testate în perioada 2015-2018.
- Evoluția seroprevalenței celor trei agenți patogeni între cele două perioade, prin comparație statistică
- Seroprevalența celor trei agenți patogeni în funcție de locul de origine al femeilor și diferența statistică între cele două cohorte (zone urbane vs. zone rurale)
- Seroprevalența celor trei agenți patogeni în funcție de vârsta femeilor la momentul testării
- Seroprevalența celor trei agenți patogeni în funcție de anul nașterii femeilor

Studiul 1 a fost conceput pentru a determina seroprevalența anticorpilor IgG la *Toxoplasma gondii* în rândul femeilor însărcinate în două perioade diferite (2008-2010 și, respectiv, 2015-2018) pentru a evalua evoluția riscului de infecție primară și pentru a evalua corelația seroprevalenței *Toxoplasma gondii* cu vârsta, anul nașterii și locul de origine. Astfel, a fost realizat un studiu transversal pe 6889 de femei adulte caucaziene. Populația țintă a fost reprezentată de femeile gravide care locuiesc într-unul din cele 5 județe din zona de vest a României (județul Timiș, județul Caraș-Severin, județul Arad, județul Hunedoara și județul Bihor).

S-a constatat o tendință de scădere a seroprevalenței *Toxoplasma gondii* la femeile fertile din vestul României. În prima perioadă de testare, s-a observat că seroprevalența a fost de 43,79%, comparativ cu 38,81% în a doua perioadă de testare (OR=1,22, 95%CI=1,09- 1,38; $P<0,001$).

În rândul femeilor testate în perioada 2008-2010, seroprevalența *Toxoplasma gondii* este semnificativ mai mică din punct de vedere statistic în zonele urbane comparativ cu cele rurale (40,53% vs. 52,22%; $p<0,0001$). În mod similar, în rândul femeilor gravide testate în perioada 2015-2018, seroprevalența *Toxoplasma gondii* este semnificativ statistic mai mică în mediul urban comparativ cu mediul rural (34,85% vs. 46,22%; $p<0,0001$) (Tabelul 3) (Tabelul 3). Comparând cele două grupe (2008-2010 vs. 2015-2018), pentru a evalua evoluția seroprevalenței *Toxoplasma gondii*, în mediul urban, respectiv rural, se poate observa o scădere semnificativă statistic a seroprevalenței, între cele două perioade, atât în mediul urban 40,53% vs. 34,85% ($p<0,001$), cât și în mediul rural 51,6% vs. 45,8% ($p=0,02$).

În funcție de vârsta participantelor, am constatat o tendință de creștere a seroprevalenței odată cu vârsta gravidelor. diferența a fost observată în ambele grupe, însă o valoare semnificativă a fost găsită doar în cea de-a doua grupă ($P=0,035$), în timp ce în prima grupă semnificația a fost la limită ($P=0,074$).

Nu a existat o corelație semnificativă statistic între anul nașterii și seroprevalența toxoplasmei în rândul femeilor incluse în grupul 1, $rs = -0,403$, $p=0,051$. Dimpotrivă, în rândul participantelor incluse în grupul 2, există o corelație semnificativă statistic între seroprevalența și anul nașterii femeilor. $rs = -0,461$, $p = 0,009$.

O regresie logistică binomială a fost concepută pentru a determina efectele vârstei, anului nașterii și mediului de origine asupra probabilității ca participanții să aibă un titru IgG *Toxoplasma gondii* pozitiv. În acest model, femeile din mediul rural au avut o probabilitate de 1,72 ori mai mare de a avea un rezultat pozitiv *Toxoplasma gondii* IgG decât femeile din mediul urban. De asemenea,

creșterea anului nașterii a fost asociată cu o probabilitate redusă de a avea un rezultat pozitiv IgG *Toxoplasma gondii*. Studiul 2 a fost conceput pentru a determina seroprevalența anticorpilor IgG pentru CMV în rândul femeilor gravide în două perioade diferite (2008-2010 și, respectiv, 2015-2018) pentru a evalua evoluția riscului de infecție primară și pentru a evalua corelația seroprevalenței CMV cu vârsta, anul nașterii și locul de origine. Astfel, a fost realizat un studiu transversal pe 8951 de gravide consecutive din Timișoara, România, în două intervale de timp succesive: 2008-2010 (1.466 de gravide testate la Spitalul Clinic de Urgență Orășenesc Timișoara) și 2015-2018 (7.485 de gravide testate la SC Bioclinica srl, Timișoara, România). Populația-țintă a fost reprezentată de femeile gravide cu domiciliul într-unul dintre cele 5 județe din zona de vest a României (județul Timiș, județul Caraș-Severin, județul Arad, județul Hunedoara și județul Bihor).

Zona de reședință a pacientelor din primul grup a fost urbană pentru 71,90% dintre participante, rurală pentru 27,76% dintre participante și nespecificată pentru 0,34% dintre cazuri, în timp ce dintre femeile care au fost incluse în cel de-al doilea grup 47,69% au fost originare din mediul urban, 25,78% din mediul rural și 26,51% nu și-au specificat originea. Compararea între grupuri a arătat că femeile incluse în primul grup erau mai tinere în momentul prelevării de probe în comparație cu femeile incluse în cel de-al doilea grup: $p < 0,0001$.

Seroprevalența Cytomegalovirus IgG în rândul participantelor din grupul 1 (testate între 2008-2010) a fost de 94,68%, în timp ce în rândul femeilor incluse în grupul 2 (testate în perioada 2008-2010) seroprevalența Cytomegalovirus IgG a fost de 91,80%. Rezultatele arată că seroprevalența anticorpilor Cytomegalovirus IgG în rândul femeilor însărcinate/de vârstă reproductivă din zona de vest a României a scăzut semnificativ statistic între 2008-2010 și 2015-2018: $p < 0,0001$; OR=1,59; 95% CI= 1,25- 2,02).

Stratificarea participanților incluși în primul grup în funcție de zona de reședință nu a arătat nicio diferență semnificativă pentru seroprevalența CMV:

urban vs. rural (94,5% vs. 95,33%; OR=0,8409; P=0,602; 95% CI, 0,4966-1,423) (Fig.12).

În rândul femeilor incluse în grupul 2 (testate în perioada 2015-2018) s-a observat o seroprevalență CMV de 89,08% în mediul urban și de 94,92% în mediul rural (OR=0,43; P<0,0001).

Seroprevalența CMV la femeile testate în cele două perioade a arătat o scădere în zona urbană (P<0,0001).

În ambele grupuri, testul de tendință Cochran-Armitage nu a evidențiat o tendință liniară semnificativă din punct de vedere statistic între vârstă și proporția de femei cu rezultat pozitiv la CMV-IgG ($p = 0,581$ și $p = 0,10$).

În rândul femeilor din prima grupă (testate între 2008 și 2010), cel mai mare risc de infecție primară cu CMV în timpul sarcinii se regăsește în rândul femeilor cu vârsta mai mică de 20 de ani, care provin din mediul rural, cu o seroprevalență a anticorpilor anti-CMV IgG de 92,5%, în timp ce în rândul femeilor testate între 2015 și 2018, cel mai mare risc de infecție primară cu CMV în timpul sarcinii a fost constatat tot la femeile din subgrupul 26-30 de ani, din mediul urban, cu o seroprevalență a anticorpilor anti-CMV IgG de 88,0%.

În mediul urban a existat o tendință de scădere a seroprevalenței cu vârsta, dar această diferență nu a fost semnificativă, în timp ce în mediul rural s-a constatat o tendință de creștere, dar nesemnificativă, a seroprevalenței CMV cu vârsta în ambele grupe.

Studiul 3 a fost conceput pentru a determina seroprevalența anticorpilor IgG împotriva rubeolei în rândul femeilor însărcinate în două perioade diferite (2008-2010 și, respectiv, 2015-2018) pentru a evalua evoluția riscului de infecție primară și pentru a evalua corelația seroprevalenței rubeolei cu anul nașterii (eligibilitatea la programele de imunizare) și locul de proveniență.

A fost realizat un studiu transversal pe 6914 femei fertile caucaziene (14-45 de ani). Populația țintă a fost reprezentată de femeile gravide care au

avut reședința într-unul din cele 5 județe din zona de vest a României (județul Timiș, județul Caraș-Severin, județul Arad, județul Hunedoara și județul Bihor). Dintre cei 1452 de participanți incluși în Grupul 1 (2008-2010), 72,0% provin din mediul urban și 28,0% din mediul rural. Dintre cele 5462 de femei incluse în Grupul 2 (2015-2018), 64,9% provin din mediul urban și 35,1% din mediul rural. Distribuțiile vârstei participanților au fost similare, așa cum au fost evaluate prin inspecție vizuală. Vârsta mediană a fost semnificativ diferită din punct de vedere statistic între grupul 1 și grupul 2, $U = 4,538$, $z = 8,48$, $p < 0,001$.

Seroprevalența rubeolei a fost de 94,1% în rândul femeilor incluse în primul grup și, respectiv, de 91,4% la femeile din al doilea grup.

Seroprevalența rubeolei în rândul femeilor fertile din vestul României a scăzut semnificativ statistic din 2008-2010 până în 2015-2018, $p = 0,0007$; $OR = 0,67$; $95\% CI = 0,47- 0,85$ (Fig. 18).

Nu s-a constatat nicio diferență semnificativă statistic între seroprevalența în cele două medii (urban/rural): $p = 0,80$, $OR = 0,94$ ($95\% CI = 0,58-1,50$) în grupul 1 și $p = 0,44$, $OR = 0,92$ ($95\% CI = 0,50-1,12$) în grupul 2 (Tabelul 16). Comparând cele două grupe (2008-2010 vs. 2015-2018), pentru a evalua evoluția seroprevalenței rubeolei, în mediul urban, respectiv rural, observăm o scădere semnificativă statistic a seroprevalenței, între cele două perioade, în mediul urban: 94,2 vs. 91,6% ($p=0,007$; $OR = 0,67$, $95\%CI = 0,50-0,90$). Cu toate acestea, în zona rurală, diferența de seroprevalență între cele două perioade de testare (93,8% vs. 91,0%) nu este semnificativă din punct de vedere statistic: $p=0,07$; $OR = 0,66$, $95\%CI = 0,43- 1,02$) (Tabelul 12).

Prin stratificarea participanților din ambele grupuri (testați 2008-20101 respectiv 2015-2018) în funcție de grupele de vârstă s-a observat că seroprevalența rubeolei a fost stabilă în fiecare subgrup de vârstă.

Atunci când a fost analizată independent de locul de reședință, cea mai mare seroprevalență a rubeolei a fost constatată la femeile născute între 1989-1994, care erau eligibile pentru vaccinul monovalent prin

intermediul programului școlar, urmate de femeile născute înainte de 1989, femeile născute în 1995-1996 (neeligibile pentru vaccinare) și femeile născute între 1997 și 2004, care erau eligibile pentru vaccinarea ROR efectuată prin intermediul medicului de familie. O tendință similară a fost constatată în rândul femeilor din mediul rural. În zonele urbane, ambele cohorte de femei neeligibile pentru programul național de vaccinare, născute înainte de 1989 și în 1995-1996, au avut rate de seroprevalență similare.

A fost concepută o regresie logistică binomială pentru a determina efectele vârstei, ale anului de naștere și ale mediului de origine asupra probabilității ca participanții să aibă un titru IgG pozitiv pentru rubeolă. Toate datele (2008-2010, respectiv 2015-2018) au fost comasate într-o singură analiză.

Femeile născute între 1990 și 1994 au avut o probabilitate de 2,39 ori mai mare de a avea un titru pozitiv de Rubella IgG decât femeile născute înainte de 1990. Dimpotrivă, femeile născute între 1995-1996 și născute după 1997 au avut o probabilitate mai mică de a avea rubeolă IgG pozitivă decât femeile născute înainte de 1989.

Studiile prezentate în această teză sunt cele mai mari investigații epidemiologice efectuate până în prezent în România.

Rezultatele prezentate în această teză evidențiază faptul că astfel de intervenții sunt necesare și pot fi folosite de instituțiile relevante pentru a implementa programe de intervenție în domeniul sănătății publice. În plus, evaluarea seroprevalenței virusului rubeolic arată necesitatea de a crește eficiența programului național de vaccinare ROR.