

# Fetal Enfeksiyonların Prenatal Tanısı

## Prenatal Diagnosis of Fetal Infections

Yasemin DOĞAN,<sup>a</sup>  
Gülseren YÜCESOY<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Perinatoloji BD,  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kocaeli

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Gülseren YÜCESOY  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Perinatoloji BD,  
Kocaeli, TÜRKİYE  
gulserene@superonline.com

**ÖZET** Fetal enfeksiyonlar gebelik takipleri sırasında karşımıza çıkan sorunlardan biridir. Prenatal tanısında ultrasonografi bulguları, maternal öykü ve seroloji yol göstericidir. Maternal seroloji doğru yorumlanmalı; yanlış negatif ve pozitiflik olabileceği akılda tutulmalı, gerektiği zaman belli aralıkla tekrarlanmalı ve bazı enfeksiyonların zamanı için avidite testi istenmelidir. Sonrasında fetüse geçişin ve fetal hastalığın araştırılması gereklidir. Fetal enfeksiyon tanısı için doğru gebelik haftasında amniosentez yapıp PCR veya kültür ile etken araştırılır. Etkenin varlığı her zaman fetal hasarı göstermez, ultrasonografi takibi yapılmalıdır ve bazı durumlarda magnetik rezonans görüntüleme yardımcı olabilir. Enfeksiyon ajanlarının fetüse etkileri gebelik haftasına ve etkenin özelliğine göre farklılık gösterebilir. Sitomegalovirüs ve toksoplazma enfeksiyonunda ultrasonografide kranial bulgularda anormallik ve fetüste enfeksiyonun varlığı gebelik terminasyonu endikasyonudur. Rubella da ilk 16. haftadaki maternal enfeksiyon fetüste risk oluştururken, Varisella zoster virüsü, ilk 20 haftada fetal etkilenme yapabilir ve ultrasonografik takip gereklidir. Sifilizde erken tedavi fetüsün enfeksiyonunu önler. Konjenital herpes simpleks enfeksiyonu nadirdir, annenin tedavisi ile neonatal herpes enfeksiyonu azaltılır. Parvovirüs B19; çoğunlukla nonimmün hidrops fetalis ve fetal anemi ile karşımıza çıkar, intrauterin transfüzyon gerekebilir. Zika virus ülkemiz için sorun olmamakla birlikte endemik bölgelere seyahat etmiş gebelerde aklımızda tutmalıyız ve mikrosefali riski nedeniyle seri ultrasonografik takip gerektiğini bilmeliyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Bulaşıcı hastalık geçişleri; dikey,toksoplazmozis; doğumsal; prenatal tanı; sitomegalovirüs; ultrasonografi; prenatal; amniosentez

**ABSTRACT** Fetal infections are one of the problems confronted during pregnancy follow up. Ultrasonographic findings, maternal history and serology guide prenatal diagnosis. Maternal serology must be interpreted cautiously; false negativities and false positivities must be kept in mind, tests should be repeated at certain intervals when necessary and avidity tests should be performed for detection of timing of certain infections. Thereafter, fetal exposure and fetal disease must be investigated. For detection of fetal infection, amniocentesis is performed for PCR and culture at the appropriate gestational age. Presence of a microorganism does not always indicate fetal insult, ultrasound follow up should be done and magnetic resonance imaging may be used as an adjunct in certain situations. The consequences of various infectious agents may differ according to the gestational age and the characteristics of the microorganism. Cranial anomalies in ultrasound and confirmed fetal infection is an indication for termination of pregnancy in cytomegalovirus and toxoplasma infections. Maternal rubella infection at first 16 weeks of pregnancy possesses a risk for the fetus while varicella zoster virus effects fetus at first 20 weeks and ultrasound follow up is required. Early treatment prevents fetal infection in syphilis. Congenital herpes simplex infection is rare, neonatal herpes infection decreases with the maternal treatment. Parvovirus B19 infection usually presents with nonimmune hydrops fetalis and fetal anemia, intrauterine transfusion may be required. Zika virus is not a threat for our country but we should keep in mind in pregnant women travelled to endemic regions and we should know serial ultrasonographic follow up is required for microcephaly risk.

**Key Words:** Infectious disease transmission; vertical; toxoplasmosis; congenital; prenatal diagnosis; cytomegalovirus; ultrasonography; prenatal; amniocentesis

**E**nfeksiyonlar gebe ve fetus için önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Fetus immunolojik kapasitesi nedeniyle enfeksiyonlara karşı hassastır. Gebelik döneminde geçirilen enfeksiyonların fetüse etkisi, etkenin tipine, gebelik haftasına ve bazı faktörlere bağlıdır. Gebelik dönemi enfeksiyonları hafiften ağıra kadar değişen şiddette bir klinik seyir gösterebilir. Anne ve fetüse hiçbir zarar vermeden geçirilebildiği gibi; düşük, konjenital anomali, hidrops fetalis, ölü doğum, erken doğum, intrauterin büyüme kısıtlılığı, konjenital enfeksiyon ve yenidoğanın enfeksiyonlarına neden olabilir. Bu hastalıklar uzun yıllardır TORCH adı altında incelenmiştir. Her bir hastalığın isimlerinin baş harflerini temsil eden TORCH; T:Toksoplazmoz; O:Other (Diğer): Parvovirüs, Sifiliz vs; R:Rubella (Kızamıkçık); C:Cytomegalovirus(CMV), H:Herpes Simpleks virüsü temsil etmektedir.

Gebelik döneminde TORCH taraması konusunda farklı uygulamalar mevcuttur. Hastalığın prevalansının düşük olması, serolojik testlerin yorumlanmasındaki zorluklar ve standardizasyonun olmaması, etkin tedavinin olmaması veya maliyet etkinlik gibi nedenlerle rehberlerin çoğu enfeksiyonlar için rutin tarama önermemektedir. Pratik uygulamada ultrasonografik incelemede fetal enfeksiyonu düşündürülen bulguların varlığı veya maternal enfeksiyon şüphesi olan durumlarda TORCH serolojisine bakılmaktadır.

Amerika Obstetri ve Jinekoloji Dernekleri (ACOG) gebelikte hepatit B (HbsAg), kızamıkçık ve sifiliz taramasını önerirken, CMV, toksoplazma, parvovirüs B19 taramasını önermemektedir.<sup>1</sup> Sağlık Bakanlığı 2014 Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberinde sadece HbsAg taraması önerilmektedir.<sup>2</sup>

## TOKSOPLAZMA ENFEKSİYONU

Toksoplazmozis, yaygın olarak görülen paraziter bir hastalıktır. Hastalığa *Toxoplasma gondii* (t. gondii) isimli protozoonun doku kistlerini içeren çiğ veya iyi pişirilmemiş etler ve oostiklerin bulaştığı yıkanmamış meyve ve sebzelerin yenmesi veya kedi dışısındaki oostiklerle bulaşmış toprak veya diğer eşyalara temas neden olur.<sup>3</sup> İnsanlarda T. gondii, iki değişik formda bulunmaktadır. Aktif olarak proliferen olan hücre içi formlar, virgül şeklinde olup, takizoit ismini almakta ve hemen tüm çekirdekli hücreleri enfekte edebildikleri için akciğer, kalp, lenfoid organlar ve santral sinir sistemini de içeren yaygın bir yerleşim göstermektedirler. Doku kisti formları ise vakuol içinde takizoitlerden daha yavaş çoğalan bradizoitlerdir. T. gondii'nin üçüncü formu olan oostikler

son konak olan kedinin barsağında gelişmekte ve dış ortama atıldıktan sonra sporcuklar halinde insan için enfektif hale gelmektedir.<sup>4</sup> Gebede akut enfeksiyon sırasında gelişen parazitemi ile t.gondii plasenta yoluyla fetusa bulaşabilir.

Dünyada toksoplazmozis seroprevalansı yaş, eğitim, hijyen, toplu yaşam, gelenek, beslenme alışkanlıkları gibi faktörlere bağlı olarak %22,5-73 arasında değişmektedir.<sup>5,6</sup> Ülkemizdeki sıklığı, farklı çalışmalara göre %28-%53 arasındadır.<sup>7-10</sup>

Gebelerde 4-21 günlük kuluçka dönemini takiben oluşan enfeksiyonların çoğu sessizdir ve bazen mononükleoz benzeri semptomlar; halsizlik, ateş, baş ağrısı, kırgınlık, miyalji ve bilateral posterio- servikal lenfadenopati gelişebilir.

Fetal toksoplazma enfeksiyonunun sıklığı ve şiddeti maternal enfeksiyonun meydana geldiği gebelik haftasına bağlıdır. Fetal enfeksiyon olasılığı ilk trimesterde %10-25, ikinci trimesterde %30-54, son trimesterde %60-65'tir.<sup>11</sup> Üçüncü trimesterde maternal enfeksiyonun fetusa bulaşma riski daha yüksek olsa da, ilk trimesterde geçirilen enfeksiyonlarda fetal hastalık daha ağır seyretmektedir.<sup>12</sup>

Toksoplazmoziste tanı sıklıkla serolojik testlerle koyulur. Bunlar başlıca; Sabin Feldman boya testi, IFAT, ELISA, capture ELISA, ISAGA ve IgG avidite testleridir. Bulaşmadan sonra, 10 ile 30 gün içinde serumda IgM ve IgA ortaya çıkar. Birinci ayda pik yapar ancak IgM antikoru sıklıkla 3-4 ay sonra negatifleşse de hastalık geçirildikten sonra 12-18 ay pozitif kalabilir.<sup>13-15</sup> Bu nedenle IgM pozitif gebelerde yeni bir enfeksiyon olduğuna artan IgG titreleri veya IgG avidite testi ile karar verilir.<sup>16</sup> IgG, enfeksiyondan 2 ile 3 hafta sonra yükselmeye başlar, immüniteyi sağlar ve uzun yıllar pozitif saptanır. Serolojik olarak toksoplazma IgM ve IgG negatifse, gebe enfeksiyona duyarlıdır, enfeksiyonun bulaşmasını önleyici tedbirler anlatılmalıdır. Toksoplazma IgG pozitif ve IgM negatif ise, geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. Annenin immün sistemini baskı altına alacak hastalık veya ilaç kullanımı olmadığı takdirde reenfeksiyon olasılığı yok denecek kadar azdır. Toksoplazma IgM pozitif ve IgG negatifse akut enfeksiyon düşünülmeli ve 2 hafta sonra serolojik olarak doğrulanmalıdır.<sup>15</sup> Toksoplazma IgM ve IgG pozitifse akut enfeksiyon, geçirilmiş enfeksiyon ya da yanlış pozitiflik olabilir. Kesin tanı için serolojik testler 2 hafta sonra tekrarlanmalı ya da IgG antikorunun yaşını hesaplayan avidite testi yapılmalıdır. Yüksek avidite testi üç aydan daha eski bir enfeksiyonu göstermektedir.<sup>17</sup>

Fetal enfeksiyon tanısı için 18. gebelik haftasından sonra amniyos sıvısında PCR yöntemi ile *T. gondii* parazitinin DNA parçacıklarının araştırılması önerilmektedir. Çok merkezli bir çalışmaya göre bu testin duyarlılığı %64, özgüllüğü %100, pozitif prediktif değeri %100'dür.<sup>18</sup>

Ultrasonografide(US) konjenital toksoplazmozis bulguları en erken 21.hafta saptanabilmektedir. Hidrosefali, korioretinit ve intrakraniyal kalsifikasyon triadı ciddi seyirli olgularda görülmektedir.<sup>11,19</sup> Ventrikülomegali, periventriküler kalsifikasyon, hepatosplenomegali, karaciğerde kalsifikasyonlar, asit, hidrops fetalis, mikrosefali ve korpus kallozum agenezisi görülebilir.<sup>1,14</sup> Kranial bulgular, ciddi nörolojik sekel için önemli prognostik faktördür. Gebelik terminasyonu ultrasonografik incelemede kranial bulgularda anormallik varsa endikedir.<sup>20</sup>

Enfekte yenidoğanların çoğunda, doğumda semptom ya da bulgu yoktur.<sup>13</sup> Etkilenmiş yenidoğanlarda beyin omurilik sıvısında pleositoz ve protein artışı, peteşi, hepatosplenomegali, sarılık, anemi, trombositopeni, nöbet, makülopapüler döküntü ve intersitisyel pnömoni de bildirilmiştir. Yenidoğan serolojik testler negatif çıkarsa da bir yıl takip (göz muayenesi) edilmelidir.<sup>1</sup>

Prevalansın düşük olması, serolojik testlerin standardizasyon güçlüğü ve maliyet etkin olmaması nedeniyle gebelere rutin toksoplazma taramasını ACOG önermemektedir.<sup>1,21</sup> Ancak seroprevalansın daha yüksek olduğu ülkelerde rutin tarama uygulanmaktadır.<sup>15</sup>

Akut toksoplazmoz tanısı koyulan gebelere spiramisin (1g, 3x1) başlanması önerilmektedir.<sup>22</sup> Yapılan çalışmalar, annenin tedavi edilmesinin fetal enfeksiyonu engellemeyeceğini ancak enfeksiyonun şiddetini azaltabileceğini ortaya koymaktadır.<sup>23,24</sup> Spiramisin enfekte olan fetusu tedavi edici etki göstermez, fetal enfeksiyon bulguları gelişmese bile doğuma kadar tedaviye devam edilmelidir. Serokonversiyon 18. haftadan sonra gerçekleşirse veya PCR ile doğrulanmış fetal enfeksiyon veya ultrasonografi bulgusu varsa, gebeliği devam eden olgularda, üç haftalık periodlar halinde, primetamin (25-100 mg /gün) ve sulfadiazin (1-1,5g /gün) ve folinik asit (10-25mg) tedavisi önerilmektedir.<sup>11</sup> Primetamin erken gebelikte teratojen olduğundan, ilk trimesterde kullanılmamalıdır. Konjenital toksoplazmoziste ciddi nörolojik sekeli önlemede prenatal tedavinin etkinliğini araştırılan 293 enfekte fetüsün incelendiği çok merkezli bir çalışmada, tedavinin ciddi nörolojik sekeli önemli oranda azalttığı ancak primetamin, sulfadiazin kombinasyonunun daha az toksik olan spiramisinden daha et-

kili olduğuna dair kanıt bulunmadığı bildirilmiştir.<sup>20</sup>

Koruyucu önlem olarak, bakım için kedilerle mümkünse temas edilmemeli, zorunluluk halinde eldiven giyerek temas edilmeli, eldivenler çıkarıldıktan sonra eller su ve sabunla yıkanmalıdır. Çiğ et veya iyi pişmemiş et yenmemelidir. Meyve ve sebzeler çok iyi yıkandıktan sonra yenmelidir. Et ürünleri, meyve ve sebzelere dokunulan ellerle mukozalara dokunmamalı; temas sonrası eller yıkanmalıdır. Çiğ yumurta ve pastörize olmayan süt kullanılmamalıdır.<sup>1</sup> Gözlemsel çalışmalar bu önerileri desteklese de, Cochrane derlemesi prenatal eğitimin etkin olduğuna dair güçlü kanıtlar sunmamaktadır.<sup>25</sup> Aşı çalışmaları devam etmektedir.

## SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYONU

Konjenital enfeksiyonların en sık nedeni olan CMV, herpesvirüs ailesinin bir üyesidir (HHV-5) ve zarflı DNA virüsüdür. Yenidoğanların %0,5-2,5'i sitomegalovirüs enfeksiyonu ile doğmaktadır.<sup>26</sup> Kısıtlı konak yapısı, tipik intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri ve uzun hayat siklusu ile karakterizedir. Onsan CMV'si tükürük, idrar gibi enfekte vücut sıvıları, cinsel temas, plental transfer, anne sütü, kan transfüzyonu ve solid organ transplantasyonu ya da kemik iliği nakliyle bulaşabilmektedir. Prevalans coğrafi bölge, sosyoekonomik durum ve etnisite ile değişir. Gelişmekte olan ülkelerde ve düşük sosyoekonomik düzeye sahip kalabalık toplumlarda daha fazladır. Dünyada sitomegalovirüs seroprevalansı %45-100 arasındadır.<sup>27-29</sup> Ülkemizde farklı çalışmalarda %99'a varan oranlarda seroprevalans bildirilmiştir.<sup>8-10,30</sup>

Gebede önceden seronegatif olanlarda primer enfeksiyon insidansı %0,7-4, sekonder enfeksiyon %13,5 dur. Vertikal geçiş; primer veya sekonder enfeksiyon sonrası transplasental, doğumda genital kanal akıntıları veya emzirme ile olur. Gebelik esnasında primer enfeksiyon, reaktivasyon veya reenfeksiyon görülebilir; her üç durum da konjenital enfeksiyona neden olabilir. Primer CMV enfeksiyonunun vertikal bulaşma oranı %30-40 dır, geçiş riski 3. trimesterde (1. trimester %30, 2. trimester %34-48, 3. trimester %40-72) daha fazla olmakla beraber, en ciddi fetal sekel 1. trimesterdedir. Tekrarlayan enfeksiyonda anneden fetusa bulaşma oranı %1-2'dir.<sup>31-33</sup>

Primer enfeksiyon sonrası yenidoğanların %10-15'i semptomatiktir.<sup>34,35</sup> Konjenital semptomlu CMV enfeksiyonu klinik bulguları; sarılık, peteşi, trombositopeni, hepatosplenomegali, IUGR, miyokardit, nonimmün hidrops fetalis, mikrosefalidir. Semptomatik olan bebek-

lerin %80'inde ciddi nörolojik morbidite görülür; mortalite oranı %20-30'dur. Asemptomatik olanların %5-15'inde geç başlangıçlı işitme kaybı, nörogelişimsel sorunlar ve zeka geriliği ortaya çıkmaktadır.<sup>36,37</sup> Herediter olmayan sensorinöral işitme kaybının en sık nedeni konjenital CMV enfeksiyonudur.<sup>38</sup> İlk trimester enfeksiyonlarında işitme kaybı ve diğer merkezi sinir sistemi problemleri daha siktir.<sup>32</sup>

Primer CMV enfeksiyonu gebe kadında hafif seyirli ateşli hastalık yapar ve sessiz seyredir.<sup>39</sup> Kuluçka dönemi 28-60 gün sürer. Primer enfeksiyondan 2-3 hafta sonra viremi olur. Çoğunlukla asemptomatiktir. Mononükleoza benzer sendrom; ateş, halsizlik, kırgınlık, myalji, üşüme, titreme olabilir. Lökositoz, lenfositoz, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, lenfadenopati olabilir. Primer enfeksiyon sonrası CMV latent kalır, rekürrent veya sekonder enfeksiyon(latent endojen CMV yapısının aktivasyonu veya farklı ekzojen suş ile reenfeksiyon) olabilir. Sitomegalovirüs plasental proinflatuvar sitokinler yoluyla ve doğrudan sitopatik etki ile plasenta ve fetusta önemli fonksiyonları etkileyebilir. Anne monositlerinde virüs kalır, sonra plasenta rezervuar ve bariyer olur; kalın heterojen plasenta kalsifikasyon plasentit fetal enfeksiyonun ilk basamağıdır, enfeksiyon daha sonra fetüse geçer. İmmün globülin G ve sonrasında M pozitif olur.<sup>40</sup>

Sitomegalovirüs enfeksiyonunda bağışıklık reenfeksiyon olasılığını ortadan kaldırmadığı için serolojinin yorumlanması zordur, etkin bir tedavisi yoktur. Bu nedenle rutin taranması rehberlerde önerilmemektedir.<sup>1,27</sup> IgM reaktivasyon ve reenfeksiyonda pozitif olabilir, primer enfeksiyondan aylar sonra da pozitif olarak kalabilir.<sup>41</sup> Bu yüzden İgM pozitifliğine dikkatli yaklaşmak gereklidir. Ayırıcı tanı önceden seroloji bilinmiyorsa zordur. Diğer virüslerle (Ebstein Barr..) çapraz reaksiyonda, immün sistemin poliklonal stimülasyonunda pozitif olabilir. Maternal kanda CMV spesifik IgG antikorlarının saptanması geçirilmiş bir enfeksiyonun belirtisi olabilir, fakat CMV latent kalabildiği için daha önce enfeksiyon geçirilmiş olması reenfeksiyon sırasında fetüsün enfekte olmayacağı anlamına gelmez. CMV IgM pozitifse, IgG serokonversiyonu ya da avidite testi primer enfeksiyon ve geçirilmiş enfeksiyonun ayırımında yardımcı olabilir.<sup>27,40</sup> İgG avidite düşük ise 3 ay içindeki enfeksiyonu, yüksek ise 3 ay içinde enfeksiyon olmadığını gösterir. Sekonder CMV(reenfeksiyon veya reaktivasyon) enfeksiyonu tanısı testleri tekrarlamadan zordur. İgG de artış immün sistemin nonspesifik poliklonal stimülasyonuna bağlı da olabilir.

Fetal enfeksiyon tanısı ultrasonda anormal bulgular gözlemlendiğinde veya gebelikte serokonversiyon olduğunda konulur. Serokonversiyon, reaktivasyondan ortalama 6-8 hf sonra fetal idrarla virüs salgılanır. Amniosentez 20. haftadan önce yapılmamalıdır. Fetal enfeksiyon şüphesi varsa, 21. gebelik haftasından sonra ya da maternal enfeksiyondan 7 hafta sonra amniyos sıvısında CMV DNA PCR analizi yapılması önerilmektedir. Amniyos sıvısı CMV DNA PCR analizinin duyarlılığı %76-%100, özgüllüğü %83-%100'dür.<sup>42,43</sup> Yanlış pozitiflik, sıvının anne kanı ile karışması, annede pozitif CMV DNA emi varsa görülür. İmmün sistemi sağlam olanların %50' sinde primer enfeksiyondan 3 ay sonrasına dek CMV DNA kanda bulunabilir. PCR testi sırasındaki laboratuvar kontaminasyonu olabilir. Yarı Otomatize real-time PCR bu sorunu çözer. Yanlış negatiflik, amniosentez zamanı uygun değilse olur. Zamanlama doğru olsa da (>20 hf, maternal enfeksiyondan 6-8hf sonra) virüsün geçişinin geç olmasına bağlı yanlış negatiflik olabilir. Bu durumda amniyon sıvısı CMV negatif, doğumda bebek pozitif saptanır. Prenatal tanı negatif olanların %8' inin doğumda CMV pozitif bulunduğu, bu çocukların herhangi bir semptom vermediği bildirilmiştir. Yenidoğanda idrar ve tükürük önemlidir. İlk iki haftada idrar CMV kültür, PCR CMV DNA tanıda altın standarttır.<sup>44</sup>

Rutin serolojik tarama yapılmadığından enfeksiyon tanısında prenatal ultrasonografinin önemi büyüktür. Sitomegalovirüs enfeksiyonunda, ultrasonografide kraniyal bulgular dikkat çekicidir.<sup>45</sup> Periventriküler hiperekojenite, ventrikülomegali, intrakraniyal kalsifikasyonlar, intraventriküler sineşi, talamik hiperekojenite, mega sisterna magna, lissensefali, vermiş agenezisi ve serebellar kist saptanabilir.<sup>46</sup> Lateral ventrikül oksipital hornlarda oluşan sineşi önemli bir bulgudur. Hiperekojen barsak, kardiyomegali, perikardiyal efüzyon, hepatosplenomegali, asit, hidrops fetalis ve intrauterin büyüme kısıtlılığı eşlik edebilir. Ultrasonografi bulgularının tanıma sensitivitesi düşüktür. Gebeliğin 6. haftasında maternal CMV enfeksiyonu saptanan bir olguda 20. hf da fetüste intraventriküler kanama görülmüş, annede enfeksiyon sonrası US bulgularının görülmesi için yaklaşık 14 hf zaman gerekli olduğu, perikonsepsiyonal (<6 hf) CMV enfeksiyonu mevcut, HIV pozitif bir kadında ise ancak 36. haftada US bulgusu verdiği bildirilmiştir. Bu da ultrasonografik takibin gebelik boyunca 3-4 haftada bir devam etmesi gerektiğini göstermektedir.<sup>40</sup> Ultrasonda beyin anormallikleri en önemli prognostik bulgudur (Resim 1-4). Seri nörosonografi, magnetik rezonans görüntüleme (MRI) takipte önerilir. MRI de lissensefali;

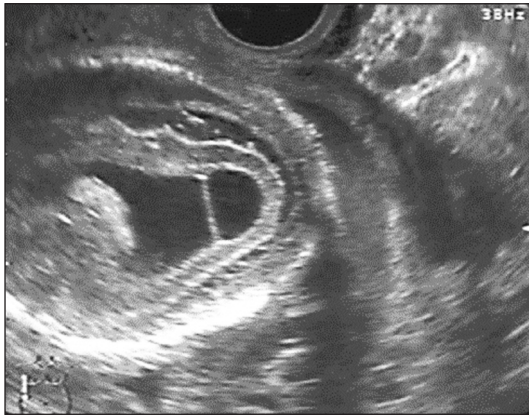


16-18 hf dan önce, polimikrogr; 18-24. hf daki hasarı gösterdiği, giral patern normale, muhtemelen 3. trimesterdeki enfeksiyon hasarına bağlı beyaz cevherde yaygın heterojenite görüldüğü bildirilmektedir. US ve MRI, 3. trimesterde CMV e bağlı lezyonların gösterilmesinde sensitivitesi %95 olarak bildirilmiştir.<sup>40,45</sup> MRI de beyaz cevher sinyal anormalliklerinin dikkatli yorumlanması gerektiği, yanlış pozitiflik olabileceği ve klinik ile ilişkisinin değişkenliği bilinmelidir. MRI (T1,T2 difüzyon sekansı); 28-32 haftada bazen 3-4 hafta sonrasında da istenebilir. İleride ortaya çıkabilecek işitme kaybı ve nörolojik sekel açısından bilgi verilebilir.<sup>47</sup>

Fetal kan örnekleme beyin dışı ultrasonografi bulguları olanlarda tartışılabilir. Gebenin fetüsün prognozu hakkında daha fazla bilgi istediği durumlarda yapılabilir. Fetal İgM, DNA emi, trombosit ve  $\beta_2$  mikroglobulin gibi bazı parametrelere bakılır. İşitme kaybı olanlarda idrarda CMV titresi çok yüksek bulunmuştur. Fetal, neonatal kan viral yük, DNA yükü prog-



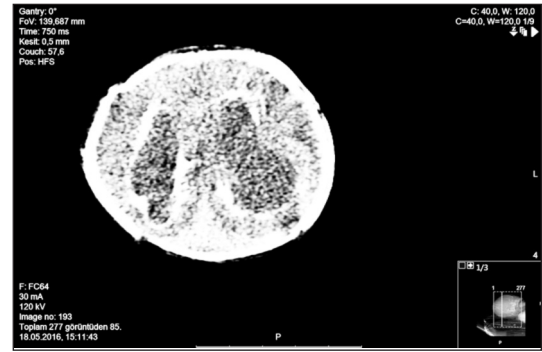
**RESİM 1:** Sitomegalovirüs ile enfekte 23 haftalık fetüste ultrasonografide periventriküler hiperekojenite.



**RESİM 2:** Sitomegalovirüs ile enfekte 29 haftalık fetüste ultrasonografide intraventriküler sineşi ve ventrikülomegali.



**RESİM 3:** Sitomegalovirüs ile enfekte 33 haftalık gebede ultrasonografide ventrikülomegali ve periventriküler kalsifikasyonlar.



**RESİM 4:** Sitomegalovirüs ile enfekte yenidoğanda bilgisayarlı tomografi de intrakraniyal kalsifikasyonlar.

nostik faktör olarak değerlendirilmiş, semptomatik fetüslerde viral yük fazla saptanmış, ancak amnion sıvısı viral yük ile prognoz açısından farklı sonuçlar bulunmuştur. Semptomatik olanlarda tek önemli parametre trombositopeni ancak klinik asemptomatik olanlarda da trombositopeni bildirilmiştir. US bulgusu, fetal kanda trombositopeni kötü prognoz belirteci olarak değerlendirilmiştir. Benoist G ve ark. enfekte fetüsleri 3 gruba ayırmışlardır.<sup>40</sup>

1) grup- Asemptomatik; fetal kan biyolojik parametreleri, ultrason ve MRI bulguları normal olup işitme kaybı riski taşıyan iyi prognozlu grup

2) grup- Semptomatik; ciddi ultrasonografi bulguları ve trombositopenisi olan ve anne isteğine bağlı terminasyon yapılabilecek grup

3) grup- Hafif, orta semptomatik grup; Ultrasonda beynin normal olduğu izole biyolojik parametre bozukluğu veya ventrikülomegali, kalsifikasyon, ekojen bar-

sak gibi izole ultrason bulgusu varlığı olan prognozun belirsiz olduğu grup

Sitomegalovirüs tedavisinde Gansiklovir (Valgansiklovir), Foskarnet Cidofovir olmak üzere 3 lisanslı ilaç mevcuttur.<sup>1,40,48</sup> Teratojenik etkileri, hematolojik ve renal sisteme toksisitesi nedeniyle gebelikte rutin kullanımını destekleyen görüş bulunmamaktadır.<sup>1</sup> Gebelikte tedavi ile ilgili ilk sonuçları yayınlanan çalışmalar vardır. Ultrason bulguları olan 21 olguda oral Valaccyclovir (8g/g, VACV) tedavisi ile fetal kanda viral yükün azaldığı bildirilmiştir.<sup>49</sup> Bu tedavi yaklaşımı ile ilgili bir Faz 2 çalışma (CYMEVAL) devam etmektedir. Diğer tedavi yaklaşımı ise CMV hiperimmünglobulin ile pasif bağışıklamadır, etkinliği ile ilgili farklı yayınlar mevcuttur ancak rutin kullanımı önerilmemektedir. Bu konuda yapılmış olan randomize kontrollü bir çalışma (CHIP) da faydası olmadığı gibi yan etkilerin de fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>1,50</sup> Benoist G ve ark., 3. gruptaki gebelerde VACV tedavi seçeneğinin araştırma amaçlı tartışılabilirliğini önermişlerdir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, enfekte yenidoğanlarda valgansiklovir kullanımının iştme fonksiyonlarında iyileşmeye yol açması umut vaat edicidir.<sup>51</sup> Aşı çalışmaları devam etmektedir. El yıkama ve sekresyon temas kontrol önlemleri başta olmak üzere, kişisel hijyen kurallarına özenle uyum gebeyi CMV enfeksiyonlarından koruyabilir.

## KIZAMIKÇIK ENFEKSİYONU

*Rubella*, Togavirüs ailesine bağlı rubivirüs sınıfından bir RNA virüsüdür. Çocuklarda ve erişkinlerde hafif seyirli bir enfeksiyona neden olan rubivirüs, gebelerde çok ciddi seyirli konjenital kızamıkçık sendromuna neden olmaktadır. Dünyada kızamıkçık antikor pozitifliği oranı %53-%99'dur.<sup>52</sup> Ülkemizde kızamıkçık seropozitifliği %94 ile %98 arasındadır.<sup>8-10,53</sup>

Bulaşma, enfeksiyonu geçirenlerle uzun süreli yakın temas sonrası olur. Hastalık damlacık yoluyla yayılır ve ilk olarak nazofarenkste yerleşir. Ardından virüs hızla bölgesel lenf nodlarına yayılır ve viremi gözlenir. İnokulasyondan sonra 7 gün içerisinde viremi başlar ve kuluçka süresi 14-21 gündür. Bulaşıcılık döküntülerden 7 gün önce başlar, 5 gün sonrasına kadar devam eder.<sup>54</sup>

Enfeksiyon, hafif ateş, konjunktivit, nezle, boğaz ağrısı, bazen öksürük, kırgınlık ve baş ağrısı ile başlar. Bu belirtilerden 1- 5 gün sonra ciltte küçük maküler kızamıkçık döküntüleri ortaya çıkar. Döküntüler tipik olarak yüzde ve başta başlar ve aşağıya doğru iner. Suboksipital ve posterior auriküler lenf nodu büyümesi tipik olarak

gözlenir. Nadir olarak artralji, tenosinovit veya miyalji gibi semptomlar gözlenebilir.

Şüpheli temas öyküsü varlığında, gebenin aşılanmış olup olmadığına bakılmaksızın serolojik testler yapılmaz. Cilt lezyonlarının gözlenmesinden 1 hafta sonra rubella IgM kanda saptanabilir ve tipik olarak iki aya kadar pozitif seyredir. Nazofarenks, idrar, kan, amniyotik sıvı, plasenta ve sinovial sıvıda kültür ile üretilebilir. Akut enfeksiyon tanısı ayrıca, IgG titrelerinde 3-4 hafta ara ile gözlenen artış veya avidite ile koyulabilir. Enfeksiyon şüphesi varsa, 21. gebelik haftasından sonra amniyos sıvısında PCR ile veya fetal kanda rubella antikorlarının taranması ile tespit edilebilir.<sup>55</sup> Ancak, negatif IgM değeri ile fetal enfeksiyon tanısı tam olarak dışlanamayacağı gibi, pozitif değerinde de fetal hasarın derecesi hakkında değerlendirme yapılamamaktadır.

Maternal enfeksiyon ilk 12 haftada geçirildiyse konjenital rubella sendromu riski %80, 13-14. haftalarda %54, ikinci trimester sonlarında %25'tir.<sup>56</sup> Gebeliğin 16. haftasından sonra fetal anomali oranı artış göstermektedir.<sup>55</sup>

Konjenital defektlerin nedeni, enfeksiyon nedeniyle azalan mitozla bağlı organogenezin bozulması ve oluşan skar dokusuna sekonder anomalilerdir. Konjenital rubella sendromunun bulguları, kardiyak anomaliler, ventriküler septal defekt (VSD), pulmoner stenoz, duktus arteriyosus açıklığı, mikrosefali, katarakt, intrauterin büyüme kısıtlılığı, hepatosplenomegalidir.<sup>57</sup> Yenidoğanlarda en sık defektler sağırılık, mental retardasyon, kardiyak ve oftalmolojik lezyonlardır. Katarakt ve kardiyak lezyonlar genelde enfeksiyon 8 haftadan önce olursa gözlenir. Geç başlangıçlı komplikasyonlar ise, genelde diyabet veya tiroid hastalıkları gibi endokrin bozukluklarla seyredir.<sup>58</sup>

Rubelladan primer korunma rubella aşısı ile sağlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün çalışmalarıyla bir çok ülkede aşılama programı uygulanmaktadır.<sup>59</sup> Aşılamalar sonucu, 2000-2012 yılları arasında kızamıkçık vakaları tüm dünyada %86 oranında azalmıştır.<sup>60</sup> Kızamıkçık ve konjenital rubella sendromu, Amerika kıtasındaki ülkelerde eradike edilmiştir.<sup>61</sup> Ülkemizde 2006 yılından itibaren genişletilmiş bağışıklama programı kapsamında kızamıkçık aşısı aşı takvimine eklenmiştir. Aşıya bağlı konjenital rubella sendromu hiç bildirilmemiş olmasına rağmen gebelik sırasında teorik olarak mümkün olduğundan aşı kontrendikedir. Emzirme aşı için kontrendikasyon değildir, aşılama sonrasında 1-3 ay gebelik önerilmemektedir.

## VARİSELLA ZOSTER ENFEKSİYONU

*Varisella zoster virüsü* (VZV), herpesvirüs ailesine ait bir DNA virüsüdür. Varisella enfeksiyonu, primer enfeksiyon (su çiçeği) ve sekonder enfeksiyon (herpes zoster, zona) şeklinde ortaya çıkabilir.<sup>1</sup> Su çiçeği, en bulaşıcı hastalıklardan biri olduğu için çocukluk çağında sık olarak gözlenir. Duyarlı kişilerde temas sonrası enfeksiyon oranı %60-90'dır.<sup>62</sup> Toplumda VZV antikor pozitifliği %94'tür.<sup>63</sup>

Bulaşma, damlacık yoluyla solunum sisteminden veya cilt lezyonlarında bulunan veziküller sıvı ile olur. Kuluçka süresi 10-20 gündür. Bulaşıcılık döküntülerin ortaya çıktığı dönemden iki gün önce başlar, son lezyonun kabuklanmasına kadar sürer. Primer enfeksiyon sonrası VZV sinir ganglionlarında uyur, reaktif olabilir (herpes, zona). Zona lezyonları su çiçeğinden daha az bulaştırıcıdır. Zona lezyonlarına temas eden seronegatif kişilere bulaşma olabilir.

Gebelikte prevalansı binde 0,4-0,7 dir. Akut VZV enfeksiyonunda tipik olarak yüzde ve başta başlayıp aşağı doğru inen ağrısız veziküller lezyonlar oluşur. Ardından veziküller patlar ve üzerinde kabuk oluşur. Bir kısmı iyileşirken başka yerde yeni lezyonlar ortaya çıkabilir. Kabuk oluşana kadar lezyonlardan virüs izole edilebilir. Primer enfeksiyon sonrası virüs dorsal kök ganglionlarında latent kalır ve aktive olduğunda o dermatomla sınırlı unilateral ağırlı veziküller lezyonlar oluşur. Latent enfeksiyon sırasında da veziküller lezyonlarda virüs bulunur. Su çiçeği enfeksiyonu gebelik döneminde ağır seyretmektedir, gebelerin %10-20'sinde pnömoni gelişebilir, mortalite oranı %40'tır.<sup>64,65</sup>

Gebelikte ilk 12 haftada su çiçeği geçirildiğinde konjenital varisella sendromu ortaya çıkma olasılığı %0,4, 13 ile 20. haftalar arasında ise %2'dir.<sup>66,67</sup>

Maternal akut enfeksiyonun zamanı klinik durumu belirler. Gebeliğin ilk 20 haftasında su çiçeği geçiren gebelerde fetusta konjenital varisella sendromu ortaya çıkabilir. En sık olarak ciltte skar oluşumu, koryoretinit, mikrotalmi, katarakt, optik sinir atrofi, kortikal atrofi, porenselali, mikrosefali, intrauterin büyüme kısıtlılığı, ekstremite defektleri, hipoplazi ve psikomotor gerilik gözlenmektedir.<sup>68</sup>

Anne doğumdan 5 gün önce ve 2 gün sonrasında su çiçeği geçirirse, neonatal ölüm riski artar. Yenidoğanların %30'unda dissemine varisella gelişebilir. Bunun nedeni, yenidoğanın bağışıklık sisteminin gelişmemiş olması ve anneden koruyucu antikor gelmemesidir.

Herpes ve zona enfeksiyonu olanlardan hassas gebelere teorik olarak bulaşma olabilir. Bunun için açık cilt lezyonu olması gerekir. Primer enfeksiyona göre bunlarda virüs yükü daha azdır. Gebelikte geçirilen zona, fetus için ciddi risk oluşturmaz ve ciddi yenidoğan enfeksiyonuna neden olmaz.

Varisella zoster nörotropik bir virüstür ve merkezi, periferik ya da otonom sinir sistemlerinin gelişimini engelleyebilir. Spinal kord ve gangliyonların tutulması ekstremite tomurcuklarının denervasyonuna neden olarak hipoplaziye yol açar.<sup>68</sup>

Tipik döküntülerin gözlenmesi hemen her zaman tanı koydurucudur. Döküntüler oluşuktan birkaç gün sonra IgM pozitifleşir. Varisella IgG'nin olması bağışıklığı gösterir. Kord kanında VZV spesifik IgM'nin gözlenmesi ile fetal enfeksiyon tanısı koyulur. Ayrıca, amniyotik sıvıda PCR ile VZV enfeksiyonu tanısı doğrulanabilir.

Su çiçeği geçiren gebelerde ağır maternal komplikasyonları önlemek amaçlı asiklovir kullanılsa da, konjenital varisella sendromunu önlememektedir.<sup>69</sup> İntravenöz asiklovir ciddi komplikasyonları olan varisellalı gebe kadınlarda mortalite ve morbiditeyi azaltabilir.

VZV temas öyküsü olan gebe kadınlara ilk 96 saat VZIG ya da IVIG başlanabilir.<sup>70</sup> VZIG alan gebelerin sadece %20'sinde primer enfeksiyon oluşur. Annede doğumdan 5 gün öncesine kadar olan sürede ya da doğumdan sonraki 48 saat içinde suçiçeği lezyonlarının ortaya çıkması halinde, yenidoğanlara VZIG profilaksisi uygulanmalıdır.<sup>1</sup>

Çocuklarda varisella aşısının koruyuculuğunun serokonversiyon sonrası %98 olduğu gösterilmiştir. Onüç yaş altındaki çocuklara ve seronegatif erişkinlere varisella aşısının 4-8 hafta arayla iki doz uygulanması önerilmektedir.<sup>71</sup> Ülkemizde 2013 yılı itibarıyla su çiçeği aşısı aşı takvimine alınmıştır.

## HERPES SİMPEKS ENFEKSİYONU

Erişkinlerde *Herpes simplex virüs* (HSV) dünya genelinde en sık gözlenen ve yayılan enfeksiyonlardandır. HSV çift sarmal DNA içeren zarflı bir virüstür. HSV tip 1 genelde (%80) vücut üst kısmında, HSV tip 2 genital bölgede hastalık yapmaktadır ve cinsel yolla bulaşmaktadır.<sup>72</sup> HSV virüsü nörotroftiktir ve primer enfeksiyon sonrasında dorsal kök gangliyonlarında latent olarak kalır.

Herpes simpleks bulaştıktan 3-7 gün sonra primer enfeksiyon gelişir. İnokülasyon bölgesinde çok sayıda ağ-

rılı veziküler lezyonlarla karakterizedir. Bu veziküller 2-3 günde patlar, ülsere hale gelir ve 3-4 hafta sonra tamamen iyileşir.<sup>73</sup> Lezyonlarla birlikte lenfadenopati veya sistemik semptomlar gözlenebilir. Bu primer lezyonlardan virüs kolaylıkla elde edilebilir. Asemptomatik kadın ve erkeklerde de viral dökülme olabilir.<sup>74</sup> Orofarengeal herpes, trigeminal gangliyonu etkilerken, genital herpes sakral gangliyona yönelmektedir. Retrograd aksonal yolla duyu gangliyonlarına giden HSV, latent hale geçerek varlığını sürdürmektedir ve reaktivasyon göstermektedir.

İntrauterin veya konjenital HSV enfeksiyonları nadirdir. Gebelikte primer HSV enfeksiyonu sırasındaki maternal viremiye veya alt genital sistemden asandan geçişe bağlı görülür. Primer enfeksiyona bağlı olarak plasentada infarkt, nekroz, göbek kordonunda inflamasyon, plazma hücreli desidüit, lenfoplazmatik villit, hidrops ve fetal ölüm görülebilir. Yaşayanlarda inutero enfeksiyona bağlı karakteristik triad (cilt, göz ve merkezi sinir sistemi lezyonları) olguların sadece üçte birinde olur. Doğum zamanı erken membran rüptürü olan aktif HSV enfeksiyonu olan gebelerden asandan yolla geçişde ise fetal enfeksiyon cilt lezyonu ve skarları ile giden hafif formdan, yaygın, fatal seyirli neonatal pnömoni formun da da görülebilir

Konjenital HSV enfeksiyonlarının %90'ından HSV-2 sorumludur.<sup>75</sup> Hem primer hem de rekürren enfeksiyonlar konjenital hastalığa yol açabilir. İlk 20 haftada fetusa bulaşma olduğunda konjenital enfeksiyon riski daha fazladır.<sup>76,77</sup> Konjenital HSV enfeksiyonunda bulgular; mikrosefali, periventriküler kalsifikasyonlar, ensefalomalasi, koryoretinit, mikroftalmi, katarakt, intrauterin büyüme kısıtlılığı ve veziküler döküntülerdir.<sup>77</sup>

Neonatal enfeksiyonların büyük bir kısmı, doğum kanalında virüse maruz kalınmasıyla ortaya çıkar. Transplasental geçiş tüm olguların %5'inden daha azında göz-

lenir.<sup>77</sup> Primer enfeksiyon sonrası bulaşma riski daha fazladır.<sup>78</sup> Neonatal HSV enfeksiyonlarının %75-80'inde HSV-2 bulunmaktadır.<sup>79</sup> HSV-2 nin neden olduğu enfeksiyonların prognozu kötüdür.<sup>80</sup> Yenidoğan döneminde, herpes simpleks virüsü ilişkili üç klinik tablo tanımlanmaktadır. Bunlar; cilt, göz ve ağız hastalığı, merkezi sinir sistemi hastalığı, ve yaygın hastalıktır. Olguların %50'sinde cilt, göz veya ağız tutulumu vardır, %33'ünde merkezi sinir sistemi hastalığı, %17'sinde yaygın hastalık bulunmaktadır.<sup>78</sup> Merkezi sinir sistemi tutulduğunda, hemorajik nekrotizan ensefalite bal1 letarji ve konvülsiyonlar izlenir. Ensefalitli olgularda mortalite %5'tir ancak olguların %50'sinden fazlasında nörolojik sekel gelişir.<sup>81</sup> Yaygın HSV enfeksiyonunda ağır çoklu organ bozukluğu gelişir ve tedavi edilmediği takdirde mortalitesi %80'in üzerindedir.<sup>73</sup> Özellikle karaciğer ve adrenal bezler tutulmaktadır, dissemine intravasküler koagülasyon ve şok bulguları olabilir. Diğer semptomlar, irritabilite, konvülsiyonlar, sarılık, respiratuvar distres ve veziküler döküntüdür.

Erişkinlerde tanı genelde klinik olarak koyulur. Taze lezyonlardan elde edilen vezikal sıvıda virüs izolasyonu en spesifik tanı yöntemidir.<sup>82</sup> HSV-2'ye özgü antikorların saptanması ile eski enfeksiyon varlığı gösterilebilir fakat HSV-1 ile çapraz reaksiyon verebileceği unutulmamalıdır.

Antiviral tedavinin primer enfeksiyonların süresini ve şiddetini azaltmada, rekürren enfeksiyon oluşumunu azaltmada ve dissemine fulminan HSV enfeksiyonlarının tedavisinde etkin olduğu gözlenmiştir (Tablo 1).<sup>83</sup> Yapılan çalışmalar, 36. gebelik haftasında asiklovir veya valasiklovir kullanımının doğumda HSV viral dökülmesini ve rekürrensi azalttığını ortaya koymaktadır.<sup>84</sup> Doğum esnasında invazif monitorizasyondan kaçınılmasının ve sezaryenle doğumun neonatal HSV enfeksiyonunu azalttığı gösterilmiştir.<sup>85</sup> ACOG aktif herpes

**TABLO 1:** Gebelikte herpes virüs enfeksiyonu tedavisi.

| Endikasyon          | Tedavi                                                                                                                                               |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Primer enfeksiyon   | Asiklovir 400 mg 3x1 po, 7-10 gün veya Valasiklovir 1 gr 2x1 po, 7-10 gün                                                                            |
| Rekürren enfeksiyon | Asiklovir 400 mg 3x1 po, 5 gün veya Asiklovir 800 mg 2x1 po, 5 gün<br>veya<br>Valasiklovir 500 mg 2x1 po, 3 gün veya Valasiklovir 1 gr 1x1 po, 5 gün |
| Günlük supresyon    | Asiklovir 400 mg 3x1 po, 36. haftadan doğuma kadar<br>veya<br>Valasiklovir 500 mg 2x1 po, 36. haftadan doğuma kadar                                  |



lezyonları olan gebelerin sezaryen ile doğurtulmasını önermektedir.<sup>86</sup>

## PARVOVİRÜS ENFEKSİYONU

*Parvovirüs*, Parvoviridae ailesinden küçük, zarfsız bir DNA virüsüdür. Sadece B19 insanlarda hastalığa neden olmaktadır. Parvovirüs B19 (PVB19) virüsünün etken olduğu eritema enfeksiyozum çocukluk çağında sıkça gözlenen ve "5. Hastalık" olarak da bilinen viral bir enfeksiyondur.<sup>1</sup>

Enfeksiyon genellikle solunum yoluyla bulaşır, kan ve kan ürünleri ile de geçiş mümkündür. Virüs çok bulaşıcı olduğu için epidemilere yol açabilir. Genellikle ilkbaharda artış görülür, bununla birlikte, yılın herhangi bir döneminde de oluşabilir. Toplumda parvovirüs B19 antikor pozitifliği %30 ile %60 arasında değişmektedir.<sup>87</sup> Seropozitiflik yaşla artar, üreme çağında %50-65 dir. Serokonversiyon evde %50, çocuk bakımevi ve yuvalarda %20-50 dir.

Viremi, virüs ile temastan yaklaşık 7 gün sonra başlar ve duyarlı bireylerde 1 hafta kadar sürer. Döküntüler çıkana dek 5-10 gün bulaşıcılığı var. Enfeksiyona yanıt IgM, Ig G üretilir. IgM yanıtı bir ile birkaç ay arasındadır, varlığı yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. IgG ömür boyu pozitifdir. IgM negatif ise enfeksiyon önceden olmuştur ve ömür boyu immunité var demektir.

Enfekte bir kişi semptomlar başlamadan önce bulaştırıcıdır. Olguların %20'si asemptomatiktir.<sup>88</sup> Erişkinlerde döküntü yerine aplastik krizlerle seyreden anemi tablosuna yol açabilir. Özellikle, orak hücreli anemi ya da talasemisi olanlarda ciddi aplastik krizlere sebep olabilir, tabloya artralji, artrit eşlik edebilir. Çoğu enfeksiyon hafiftir ve tamamen iyileşir, akut fazda sadece destek tedavisi gerekir.

Gebelikte akut Parvovirüs B19 enfeksiyonu oranı %3,3-3,8 arasındadır ve vertikal geçiş oranı % 33 olarak bildirilmiştir.<sup>89</sup> Gebelikteki Parvovirüs B19 enfeksiyonu, fetal anemi, hidrops fetalis ya da fetal ölüme yol açabilir. Gebelikte parvovirüs B19 ile ilişkili fetal ölüm oranı 20. gebelik haftasından önce % 8-17, 20.haftadan sonra %2-6 olarak bildirilmiştir.<sup>1,90</sup>

Parvovirüs B19 fetusun kırmızı kan hücre prekürsörleri üzerinde toksik etki gösterir. Fetal kırmızı kan hücrelerinin tahrip edilmesi nonimmün hidrops fetalise yol açar. Parvovirüs B19 ayrıca miyokard ve karaciğer hücrelerini de enfekte etmektedir.<sup>91</sup> Bu nedenle, bazı olgularda miyokardit ve hepatit, hidrops ve fetal ölüme

katkıda bulunabilir. Fetal hidrops ve anemi sıklığı gebeliğin ilk yarısında enfeksiyon geçiren gebelerde daha yüksek bulunmuştur. Enders ve ark.nın yaptığı çalışmaya göre, gebelikte parvovirüs B19 enfeksiyonu geçirildiğinde, hidrops fetalis riski %3.9'dur.<sup>90</sup> Hidrops hızla fetal ölüme ilerleyebileceği gibi kendi kendine iyileşebilir. Fetal enfeksiyon maternal enfeksiyondan sonraki 10 hafta içerisinde gelişmektedir ve hidrops olgularının çoğu ikinci trimesterde ortaya çıkmaktadır.<sup>92</sup>

Hidropsa yol açan maternal enfeksiyon için kritik dönemin 13 ile 16. haftalar arasında olduğu tahmin edilmektedir. Fetal hepatik hematopoezin en yüksek olduğu dönem, fetusun en duyarlı olduğu zamandır. Akut fazda maternofetal geçiş %17-33 dür, fetal enfeksiyonların çoğu spontan iyileşir. Spontan abortus, ölü doğum, nonimmünhidrops fetalis olabilir. Fetal kayıp 20 haftadan önce %8-17, sonra %2-6 dir. İmmun olmayan hidrops fetalis olgularının %8-10' u PVB19 a bağlıdır.

Gebelik sırasında maternal parvovirüs B19 enfeksiyonunun tanısı, IgM ve IgG antikorları ile koyulur. Dolayan IgM antikorları virüs ile karşılaştıktan 10 gün sonra belirlenebilir ve yaklaşık 3 ay boyunca yüksek kalır. IgG antikorları IgM pozitifleştikten 1 hafta kadar sonra saptanır ve yüksek kalır. IgG antikorları geçirilmiş enfeksiyonu gösterir.<sup>93</sup> Gebelikte serokonversiyon oranı az olduğundan ve fetal hasarı öngörmek mümkün olmadığı için rutin parvovirüs B19 taraması önerilmemektedir.<sup>1</sup> PCR küçük miktarlardaki parvovirüs B19 DNA'sını belirlemede oldukça kullanışlıdır. Tanı için amniosentez veya fetal kan örnekleme ile virüs taraması yapılabilir.<sup>94</sup>

Parvovirüs ile ilişkili hidrops olgularının büyük çoğunluğu enfeksiyon sonrası 10 hafta içinde geliştiğinden, yakın zamanda enfeksiyon geçiren gebeler 2 haftada bir ultrasonografi ile takip edilmelidir. Asit, kardiyomegali, hidrops, plasentomegali açısından değerlendirilmelidir. Anemi tespiti için orta serebral arter pik sistolik hız ölçümü yapılmalıdır.<sup>1</sup> Enfeksiyondan sonra 8-12 hafta içerisinde ultrasonografide fetal bulgular gelişmemişse, iyi prognoz beklenebilir. Hidrops varlığında aneminin derecesini tespit etmek için fetal kan örnekleme yapılması önerilmektedir. Ciddi anemili ve hidropik fetüslere yapılan kan transfüzyonu gebelik sonuçlarını iyileştirebilir.<sup>95</sup> Transfüzyon yapılmayan hidropslu olgularda mortalite %45 iken, fetal kan transfüzyonu sonrası mortalite %18 olarak bildirilmiştir.<sup>96</sup> Ciddi anemik (hct<15) fetüslerde beyinde iskemik lezyon riski yüksek bulunmuştur. İntrauterin transfüzyon yapılan fetüslerin uzun dönem takiplerinde nörogelişimsel etkilenme bildirilmiştir.<sup>1</sup>

## SİFİLİZ

Konjenital sifiliz, bir spiroket olan *Treponema pallidum* 'un gebeden fetusa geçmesiyle ortaya çıkar. Enfeksiyon sonucu ölü doğum, hidrops fetalis veya prematurite ve bunlara bağlı uzun dönem komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bulaştırıcı evredeki kişilerin erken tanısı ve tedavisi ile hastalığın yayılması, konjenital sifiliz ve geç dönem komplikasyonların morbiditesi azaltılabilir.

Amerika'da 2014 yılında konjenital sifiliz insidansı 100.000'de 11 olarak bildirilmiştir ve önceki yıllara göre artış göstermektedir.<sup>97</sup>

Etken mikroorganizma, enfekte müköz membranlar ya da hasarlı deriden direkt temas ile bulaşır. Sifiliz enfeksiyonunda, şüpheli temastan ortalama 9 gün- 3 ay sonra, temas bölgesinde çoğunlukla tek ve ağrısız bir ülser gelişir. Primer evre olarak adlandırılan bu evrede ülserle sıklıkla bölgesel lenfadenopati eşlik eder. Ülser 4 ila 6 haftada kendiliğinden iyileşir. Bunu 4 ila 10 hafta arası süren asemptomatik dönem takip eder. Ardından, yaygın makülopapüler döküntüler, kondiloma lata, generalize lenfadenopati gibi belirti ve bulguların geliştiği sekonder evre gelir. Sekonder evrenin lezyonları 3 ila 12 haftada kendiliğinden iyileşir. Bunu yıllar ya da hayat boyu sürebilecek asemptomatik latent dönem takip eder.<sup>98</sup> Geç dönem sifiliz ise tedavi edilmemiş hastaların %10-30'unda gelişmektedir ve benign sifiliz, kardiyovasküler sifiliz ve en sık olarak da nörosifiliz olarak karşımıza çıkmaktadır. Primer ve sekonder sifilizde fetusa bulaşma oranı latent enfeksiyona göre daha fazladır.<sup>99</sup>

Sifiliz, perinatal ölüm, erken doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek ve yenidoğanda aktif konjenital sifilize neden olur. Fetal hasar ve konjenital enfeksiyon bulguları 18-20. gebelik haftasından sonra görülür. Tedavi almayan gebelerde ölü doğum oranı %25'tir.<sup>100</sup> Erken konjenital belirtiler (<2 yaş) arasında oldukça bulaşıcı olan ise makülopapüler döküntüler, hepatosplenomegali, sarılık ve anemi gözlelenebilir. Geç belirtiler; frontal be-

lirginleşme, kısa maksilla, yüksek damak, hutchinson dişleri, interstisyel keratit, yassı burun ve perioral fis-sürlerdir.

Klinik bulgu varlığında kesin tanı mikroskopik olarak spiroketlerin gözlenmesi (karanlık saha veya direkt floresan) ile koyulur. İmmün yanıt özgül olan ve olmayan antikorların oluşumuyla gelişir Serolojik testler arasında VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) veya RPR (Rapid Plasma Reagin) testleri nontrepanomal testlerdir ve tarama veya tedaviye cevabın takibi amacıyla kullanılabilir.<sup>98</sup> Treponemal testler ise, T.pallidum mikrohemaglutinasyon testi (MHA-TP), floresan trepanoma antikor absorpsiyon testi (FTA-ABS), T. pallidum pasif partikül aglutinasyon testi (TP-PA) testleridir ve tanı koydurucu testlerdir. Özgül antitrepanomal IgM yanıtı 2. hafta, IgG yanıtı ise 4. haftanın sonunda oluşmaktadır. Ultrasonografide, hidrops, asit, hepatomegali, plasentomegali ve fetal anemi tespit edilebilir. T. pallidumun amniyos sıvısında üretilmesinde PCR tekniği yüksek özgüllükle kullanılabilir.<sup>101</sup>

Parenteral penisilin, enfeksiyonun her döneminde en etkin tedavi yöntemidir (Tablo 2).<sup>83</sup> Penisilin alerjisi olan olgulara desensitizasyon sonrası tedavi önerilir. Gebelik sırasında penisilin tedavisinin konjenital sifiliz riskini azalttığı gösterilmiştir.<sup>102</sup>

## ZİKA VİRÜS ENFEKSİYONU

Zika Virüs Hastalığı; flavivirüs grubundan bir RNA virüsü olan *Zika virüsü* 'nün neden olduğu ve insanlara Aedes cinsi sivrisinek sokması yoluyla bulaşan bir hastalıktır.<sup>103</sup> Virüs zarflı ikozahedral kapsid yapısında, pozitif polariteli tek iplikçikli bir RNA virüsüdür.

Zika virüsü(ZIKV) ilk kez 1947'de Uganda'da Zika ormanında rhesus maymunlarında saptanmış; 1952'de Uganda ve Tanzanyada insanlarda izole edilmiştir.<sup>104</sup> İlk salgınlar 2007 pasifik adalarında, 2013-2014 de Fransız polinezyası ve çevresindeki adalarda gözlenmiştir. 2015 yılı Mayıs ayında Dünya Sağlık Örgütü tarafından Bre-

**TABLO 2:** Gebelikte sifiliz tedavisi.

| Kategori            | Tedavi                                                                                                                                         |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erken sifiliz*      | Benzatin penisilin G 2,4 milyon ünite im tek doz                                                                                               |
| 1 yılı aşkın süreli | Benzatin penisilin G 2,4 milyon ünite im haftada bir, üç doz                                                                                   |
| Nörosifiliz         | Kristalize penisilin G 3-4 milyon ünite iv 6x1, 10-14 g<br>veya<br>Prokain penisilin 2,4 milyon ünite im 1x1 ve probenesid 500mg 4x1 Po,10-14g |

\*primer, sekonder ya da 1 yıldan kısa süreli latent sifiliz.

zilya'da ZVH salgını olduğu bildirilmiştir.<sup>105</sup> 2015 yılı sonunda Brezilya'nın kuzeydoğu kesimlerinde konjenital mikrosefali sıklığında belirgin artış yaşanmıştır.<sup>106</sup>

Sivrisinekler viremi dönemdeki insandan kan emerken enfekte olurlar. Enfekte sivrisinekler de insanları ısırarak virüsü bulaştırırlar, cinsel yolla bulaşma da bildirilmiştir.<sup>103</sup> Kuluçka süresi kesin olarak bilinmemekle birlikte birkaç günden iki haftaya kadar olabilir, genellikle 2-7 gün olarak kabul edilir. Hastalık genellikle orta şiddetli semptomlarla bir hafta kadar devam eder, genellikle hastaneye yatış gerekmez. Olguların %80'inde asemptomatik olarak seyretmektedir.<sup>107</sup> Kalan %20'sinde ise hafif ateş, makülopapüler döküntü, artralji, baş ağrısı, konjunktivit, miyalji, kaşıntı, kusma şeklinde semptomlar görülebilmektedir. Ciddi hastalık ve ölüm nadir görülür. Enfeksiyon sonrası Guillan -Barre sendromu da bildirilmiştir.<sup>105</sup>

Hastalık tanısı esas olarak klinik belirtiler ve seyahat öyküsüne dayanır. Laboratuvar teşhisi genellikle serum veya plazmada virüs nükleik asidi veya virüse spesifik IgM ve nötralizan antikorların bulunmasıyla koyulur. Semptomların başlangıcından itibaren bir hafta süresince serumda RT-PCR(revers transcription polymerase chain reaction) ile teşhis konulabilir.<sup>108</sup> Test bir hafta sonunda negatif olabilir. Virüs immunhistokimyasal boya testleri ile fetal dokuda gösterilebilir. Virüse spesifik IgM ve nötralizan antikorlar tipik olarak hastalığın ilk haftasının sonuna doğru (4 gün içinde) gelişirler.<sup>103</sup> Negatif olması hastalığı ekarte ettirmez. Yanlış pozitifliği olabilir; Dengue ateşi, sarı humma ve chikungunya ateşi gibi enfeksiyonlar, aşlar ile çapraz reaksiyon gözlenebilir.<sup>105</sup>

Gebelikte Zika virüs enfeksiyonunda fetuste mikrosefali geliştiği ve beyin gelişimi durduğu bildirilmektedir.<sup>109</sup> ZIKV endemik olan bölgelerde yaşayan veya oralara seyahat etmiş gebelerin bebeklerinde mikrosefali ve beyin anomalileri bir çok yayında rapor edilmiştir. Amnion sıvısı, plasenta ve fetüslerin postmortem beyin incelemesinde ZIKV saptanmakla birlikte virüs ile mikrosefali ilişkisi henüz net olarak ortaya konulmamıştır.<sup>110</sup> Ancak virusun mikrosefaliye neden olabileceği dünya sağlık örgütü, hastalıkları kontrol ve önleme merkezi (CDC) ve bir çok kuruluş tarafından kabul görmektedir.

Konjenital enfeksiyonlarda fetal anomalili oluşumu için belirli basamaklara ihtiyaç olduğu bilinmektedir.

Bunlar; annenin etkenle teması, maternal enfeksiyon, fetal enfeksiyon ve fetal etkilenmedir. ZIKV için bu basamakların nasıl ilerlediği bilinmemektedir.

Seroloji pozitif bulunan veya seroloji negatif olsa da semptomu olan gebelere detaylı ultrasonografi yapılmamıştır. Önce gebelik haftası doğrulanmalıdır. Konjenital enfeksiyonu düşündüren bulguların varlığı ve fetal anatomi değerlendirilmelidir. Seri ultrasonografi (3-4 haftada) yapılmalıdır.<sup>110</sup> Baş çevresi(BÇ) gebelik haftasına göre 2SD altında bulunursa takip 2-3 hf da bir olmalıdır. Fetal enfeksiyonu düşündüren bulgular; beyin içi kalsifikasyonlar, ventrikül duvarlarında düzensizlik, periventriküler ekojenite, ventrikül içi yapışıklıklar, küçük transserebral çap, kistik lezyonlar, korpus kallosum disgenезisi veya vermian disgenезi, geniş sisterna magna, ilk üç ayda şiddetli ventrikülomegali (>10mm), talamus agenezisi, beyin çevresinde sıvı artışı, katarakt ve intrakranial ve intraoküler kalsifikasyonlar olabilir.<sup>105,110,111</sup> Eğer BÇ, 3SD altında saptanırsa ultrasonda görülemeyen anormallikler için MRI istenebilir. Amniosentez ile ZIKV, RT PCR testinin avantaj ve risklerinin gebe ile konuşulması gerekir. Konjenital Zika virüs enfeksiyonu tanısında amniyos sıvısı ZIKV, RT PCR testinin duyarlılığı ve özgüllüğü bilinmemektedir, pozitif sonuçlar fetal hastalığın ağırlığını öngörmemektedir. Beyin anormallikleri ile birlikte amniosentezde pozitif sonuç varlığı fetüsün etkilenme olasılığını artırır. Amniosentez zamanı maternal enfeksiyondan 6-8 hafta sonrasında diğer enfeksiyonlar gibi 21. hafta sonrasında önerilmekle beraber pozitif test sonucunun süresi bilinmemektedir. Bu nedenlerle CDC amniosentezi Zika virüs tanı algoritmasından çıkarmıştır.<sup>103</sup> Amniosentez kararı ultrasonda mikrosefali(HC< 3SD) veya beyin anomalileri saptandığında veya maternal seroloji pozitif veya kuşkulu olduğu durumlarda olguya göre olmalıdır. ZVH'den korunmaya yönelik uygulanabilir aşı çalışmaları devam etmektedir, spesifik bir ilaç tedavisi yoktur. Tedavinin esası semptomatiktir. Aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanılması önerilmez, Dengue ateşinde kanamaya yol açar. Zika virüs hastalığına yakalanmamak için Zika virüs bulaşının halen sürdüğü bölgelere gebelerin seyahatlerini ertelemeleri önerilir. Güney Amerika, Orta Amerika ülkeleri, Pasifik adaları, Karayipler zika virüs geçişi açısından risklidir.<sup>103</sup> Bu bölgelere gitmiş olanlar, mümkün olduğunca sivrisinek sokmalarından korunmalı ve bunun için önlemler alınmalıdır. Cinsel yolla bulaşma riski nedeniyle partnerinde korunması gereklidir.

## KAYNAKLAR

- American College of O, Gynecologists. Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;125:1510-25.
- T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi 924. Ankara; 2014.
- Elmore SA, Jones JL, Conrad PA, et al. Toxoplasma gondii: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. *Trends Parasitol* 2010;26:190-6.
- Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of Toxoplasma gondii tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:267-99.
- Kravetz JD, Federman DG. Toxoplasmosis in pregnancy. *Am J Med* 2005;118:212-6.
- Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. Toxoplasma gondii: from animals to humans. *Int J Parasitol* 2000;30:1217-58.
- Mumcuoglu I, Toyran A, Cetin F, et al. [Evaluation of the toxoplasmosis seroprevalence in pregnant women and creating a diagnostic algorithm]. *Mikrobiyol Bul* 2014;48:283-91.
- Dogan K, Guraslan H, Ozel G, et al. [Seroprevalence rates of Toxoplasma gondii, rubella, cytomegalovirus, syphilis, and hepatitis B, seroprevalences rate in the pregnant population in Istanbul]. *Turkiye Parazit Derg* 2014;38:228-33.
- Ocak S, Zeteroglu S, Ozer C, et al. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in southern Turkey. *Scand J Infect Dis* 2007;39:231-4.
- Tamer GS, Dundar D, Caliskan E. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in western region of Turkey. *Clin Invest Med* 2009;32:E43-7.
- Rorman E, Zamir CS, Rilkis I, et al. Congenital toxoplasmosis--prenatal aspects of Toxoplasma gondii infection. *Reprod Toxicol* 2006;21:458-72.
- Holliman RE. Congenital toxoplasmosis: prevention, screening and treatment. *J Hosp Infect* 1995;30 Suppl:179-90.
- Petersen E, Pollak A, Reiter-Owona I. Recent trends in research on congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol* 2001;31:115-44.
- Montoya JG, Rosso F. Diagnosis and management of toxoplasmosis. *Clin Perinatol* 2005;32:705-26.
- Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, et al. Serological diagnosis of Toxoplasma gondii infection: Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016;84:22-33.
- Sensini A. Toxoplasma gondii infection in pregnancy: opportunities and pitfalls of serological diagnosis. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:504-12.
- Feldman DM, Keller R, Borgida AF. Toxoplasmosis, Parvovirus, and Cytomegalovirus in Pregnancy. *Clin Lab Med* 2016;36:407-19.
- Romand S, Wallon M, Franck J, et al. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 2001;97:296-300.
- Delhaes L, Aizenberg D, Sicot B, Bourgeot T, Darde ML, Dei-Cas E, et al. Severe congenital toxoplasmosis gondii strain with an atypical genotype: case report and review. *Prenat Diagn* 2010;30:902-5.
- Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: An observational prospective cohort study. The European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT) *Plos Med* 2010;7(10):e10000351.
- Paquet C, Yudin MH, Society of O, et al. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35:78-81.
- Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008;47:554-66.
- Peyron F, Wallon M, Liou C, et al. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001684.
- SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007;369:115-22.
- Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, et al. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD006171.
- Hagay ZJ, Biran G, Ornoy A, et al. Congenital cytomegalovirus infection: a long-standing problem still seeking a solution. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:241-5.
- Naing ZW, Scott GM, Shand A, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016;56:9-18.
- Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010;20:202-13.
- Staras SA, Dollard SC, Radford KW, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis* 2006;43:1143-51.
- Aynioglu A, Aynioglu O, Altunok ES. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, rubella and Cytomegalovirus among pregnant females in north-western Turkey. *Acta Clin Belg* 2015;70:321-4.
- Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S. Report on a long-term study of maternal and congenital cytomegalovirus infection in Sweden. Review of prospective studies available in the literature. *Scand J Infect Dis* 1999;31:443-57.
- Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, et al. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 2006;35:216-20.
- Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, et al. Congenital cytomegalovirus infection: The relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med* 1982;306:945-9.
- Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2003;289:1008-11.
- Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65:736-43.
- Foulon I, Naessens A, Foulon W, et al. A 10-year prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2008;153:84-8.
- Demmler GJ. Infectious Diseases Society of America and Centers for Disease Control. Summary of a workshop on surveillance for congenital cytomegalovirus disease. *Rev Infect Dis* 1991;13:315-29.
- Goderis J, De Leenheer E, Smets K, et al. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics* 2014;134:972-82.
- Adams Waldorf KM, McAdams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction* 2013;146:R151-62.
- Benoist G, Ville ML, Magny JF, Jacquemard F, Salomon LJ, Ville Y. Management of pregnancy with Cytomegalovirus fetal infection. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:203-14.
- Stagno S, Tinker MK, Elrod C, et al. Immunoglobulin M antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay and radioimmunoassay in the diagnosis of cytomegalovirus infections in pregnant women and newborn infants. *J Clin Microbiol* 1985;21:930-5.



42. Liesnard C, Donner C, Brancart F, et al. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol* 2000;95:881-8.
43. Lazzarotto T, Guerra B, Spezzacatena P, et al. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Microbiol* 1998;36:3540-4.
44. Ugrinovic GE, Gonce A, Garcia L, Marcos M-A, Lopez M, Nadal A, et al. Congenital cytomegalovirus infection among twin pairs. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;1-6.
45. Malinger G, Lev D, Lerman Sagie T. Imaging of fetal cytomegalovirus infections. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:117-26.
46. Dogan Y, Yuksel A, Kalelioglu IH, et al. Intracranial ultrasound abnormalities and fetal cytomegalovirus infection: report of 8 cases and review of the literature. *Fetal Diagn Ther* 2011;30:141-9.
47. Cannie MM, Devlieger R, Leyder M, et al. Congenital cytomegalovirus infection: contribution and best timing of prenatal MR imaging. *Eur Radiol* 2016.
48. Mareri A, Lasorella S, Lapadre G, Maresca M, Tambucci R, Nigro G. Anti-viral therapy for congenital cytomegalovirus infection: pharmacokinetics, efficacy and side effects. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(10):1657-64.
49. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jacz-Aigrain E, Daffos F, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG* 2007;114:1113-21.
50. Society for maternal-fetal-medicine(SMFM): Hughes BL, Bannerman CG. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(6):B5-B11.
51. Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015;372:933-43.
52. Dimech W, Mulders MN. A 16-year review of seroprevalence studies on measles and rubella. *Vaccine* 2016.
53. Uyar Y, Balci A, Akcali A, et al. Prevalence of rubella and cytomegalovirus antibodies among pregnant women in northern Turkey. *New Microbiol* 2008;31:451-5.
54. Best JM. Rubella. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:182-92.
55. Andrade JQ, Bunduki V, Curti SP, et al. Rubella in pregnancy: intrauterine transmission and perinatal outcome during a Brazilian epidemic. *J Clin Virol* 2006;35:285-91.
56. Miller E, Craddock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982;2:781-4.
57. Reef SE, Plotkin S, Cordero JF, et al. Preparing for elimination of congenital Rubella syndrome (CRS): summary of a workshop on CRS elimination in the United States. *Clin Infect Dis* 2000;31:85-95.
58. Sever JL, South MA, Shaver KA. Delayed manifestations of congenital rubella. *Rev Infect Dis* 1985;7 Suppl 1:S164-9.
59. WHO P. Rubella vaccines: WHO position paper--recommendations. *Vaccine* 2011;29:8767-8.
60. Centers for Disease C, Prevention. Rubella and congenital rubella syndrome control and elimination - global progress, 2000-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:983-6.
61. Lambert N, Strebel P, Orenstein W, et al. Rubella. *Lancet* 2015;385:2297-307.
62. Preblud SR, Orenstein WA, Bart KJ. Varicella: clinical manifestations, epidemiology and health impact in children. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:505-9.
63. Kose S, Mandiracioglu A, Senger SS, et al. Seroprevalence of varicella-zoster virus in the prevaccine era: a population-based study in Izmir, Turkey. *J Infect Public Health* 2013;6:115-9.
64. Paryani SG, Arvin AM. Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella. *N Engl J Med* 1986;314:1542-6.
65. Smego RA Jr, Asperilla MO. Use of acyclovir for varicella pneumonia during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:1112-6.
66. Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, et al. Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women. *Obstet Gynecol* 2002;100:260-5.
67. Smith CK, Arvin AM. Varicella in the fetus and newborn. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:209-17.
68. Mandelbrot L. Fetal varicella - diagnosis, management, and outcome. *Prenat Diagn* 2012;32:511-8.
69. Kesson AM, Grimwood K, Burgess MA, et al. Acyclovir for the prevention and treatment of varicella zoster in children, adolescents and pregnancy. *J Paediatr Child Health* 1996;32:211-7.
70. Centers for Disease C, Prevention. Updated recommendations for use of VariZIG--United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:574-6.
71. Marin M, Guris D, Chaves SS, et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56:1-40.
72. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA* 2006;296:964-73.
73. Anzivino E, Fioriti D, Mischitelli M, et al. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *Virol J* 2009;6:40.
74. Mertz GJ. Asymptomatic shedding of herpes simplex virus 1 and 2: implications for prevention of transmission. *J Infect Dis* 2008;198:1098-100.
75. Overall JC Jr. Herpes simplex virus infection of the fetus and newborn. *Pediatr Ann* 1994;23:131-6.
76. Hutto C, Arvin A, Jacobs R, et al. Intrauterine herpes simplex virus infections. *J Pediatr* 1987;110:97-101.
77. Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 1: herpes simplex virus infections. *Med Microbiol Immunol* 2007;196:89-94.
78. Kohl S. Neonatal herpes simplex virus infection. *Clin Perinatol* 1997;24:129-50.
79. Rudnick CM, Hoekzema GS. Neonatal herpes simplex virus infections. *Am Fam Physician* 2002;65:1138-42.
80. Whitley R, Arvin A, Prober C, et al. Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infections. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:450-4.
81. Whitley R. Neonatal herpes simplex virus infection. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:243-6.
82. Cusini M, Ghislanzoni M. The importance of diagnosing genital herpes. *J Antimicrob Chemother* 2001;47 Suppl T1:9-16.
83. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease C, et al. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-110.
84. Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, et al. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003;102:1396-403.
85. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003;289:203-9.
86. ACOG practice bulletin. Management of herpes in pregnancy. Number 8 October 1999. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;68:165-73.
87. Woolf AD, Champion GV, Chishick A, et al. Clinical manifestations of human parvovirus B19 in adults. *Arch Intern Med* 1989;149:1153-6.

88. Levy R, Weissman A, Blomberg G, et al. Infection by parvovirus B 19 during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:254-9.
89. Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. *BMJ* 1990;300:1166-70.
90. Enders M, Weidner A, Zoellner I, et al. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 2004;24:513-8.
91. Porter HJ, Khong TY, Evans MF, et al. Parvovirus as a cause of hydrops fetalis: detection by in situ DNA hybridisation. *J Clin Pathol* 1988;41:381-3.
92. Yaegashi N, Okamura K, Yajima A, et al. The frequency of human parvovirus B19 infection in nonimmune hydrops fetalis. *J Perinat Med* 1994;22:159-63.
93. Rotbart HA. Human parvovirus infections. *Annu Rev Med* 1990;41:25-34.
94. Yamakawa Y, Oka H, Hori S, et al. Detection of human parvovirus B19 DNA by nested polymerase chain reaction. *Obstet Gynecol* 1995;86:126-9.
95. Schild RL, Bald R, Plath H, et al. Intrauterine management of fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:161-6.
96. von Kaisenberg CS, Jonat W. Fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:280-8.
97. Bowen V, Su J, Torrone E, et al. Increase in incidence of congenital syphilis-United States, 2012-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:1241-5.
98. Nyatsanza F, Tipple C. Syphilis: presentations in general medicine. *Clin Med (Lond)* 2016;16:184-8.
99. Crino JP. Ultrasound and fetal diagnosis of perinatal infection. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:71-80.
100. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, et al. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2013;91:217-26.
101. Nathan L, Bohman VR, Sanchez PJ, et al. In utero infection with *Treponema pallidum* in early pregnancy. *Prenat Diagn* 1997;17:119-23.
102. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, et al. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93:5-8.
103. Petersen EE, Polen KN, Meaney-Delman D, et al. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure- United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:315-22.
104. Imperato PJ. The Convergence of a Virus, Mosquitoes, and Human Travel in Globalizing the Zika Epidemic. *J Community Health* 2016;41:674-9.
105. Meaney-Delman D, Rasmussen SA, Staples JE, Oduyebo T, Ellington SR, Petersen EE, et al. Zika virus and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016;127(4):642-8.
106. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly-Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:59-62.
107. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009;360: 2536-43.
108. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, et al. Zika Virus. *N Engl J Med* 2016;374:1552-63.
109. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet* 2016;387:2125-32.
110. Papageorgiou AT, Thilaganathan B, Bilardo CM, Ngu A, Malinger G, Herrera M, et al. ISUOG Interim Guidance on ultrasound for Zika virus infection in pregnancy: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016 DOI:10.1002/uog.15896.
111. Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2016.