

## BÖLÜM 4

### COVID 19 PANDEMİSİ GÖLGESİNDE KALAN ZİKAVİRÜS VE PRENATAL ENFEKSİYÖZ BEYİN HASARI

Özlem KAYACIK GÜNDAY<sup>1</sup>

#### TORCH VE ZKV: TORZİCH

1970' lerde Emory Üniversitesi ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri' ndeki (CDC) araştırmacılar, konjenital enfeksiyon etkenleri olan, toksoplazma gondii, RV, CMV ve HSV vurgulayan bir kısaltma olan TORCH terimini ortaya attılar (2). TORCH; konjenital mikrosefali, kalsifikasyonlar, sensorinöral işitme kaybı, oftalmolojik anormallikler ve beyin hasarı gibi intrakranial lezyonlara yol açabilen enfeksiyon ajanları grubudur. TORCH etkenleri; temelde sifiliz, toksoplazma gondii, RV, CMV, HSV yanısıra, diğerleri olarak eklenen parvovirüs B 19 (B19V), varisella- zoster virüs (VZV) gibi enfeksiyon etkenlerinden oluşan, bir grup konjenital enfeksiyonu simgeler. Bu etmenlere son dönemlerde ZKV' ün de eklenmesi düşünülmekte ve TORZİCH olarak ifade edilmektedir (3).

Enfeksiyöz viral prenatal beyin hasarı genellikle üç şekilde ortaya çıkar:

1. İntrakranial kalsifikasyonlar: ZKV, CMV, RV, B19V
2. Mikrosefali: ZKV, CMV, HSV, RV
3. Hidrosefali: CMV, HSV, B19V, RV

Fetal beyin hasarının yanısıra, işitme kaybı ve oküler lezyonlar da oluşabilir:

İşitme kaybı: ZKV, CMV, HSV, RV

Oküler lezyonlar: ZKV, VZV, CMV, HSV, RV, B19V

---

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., kayacikozlem@yahoo.com.tr

Mikrosefali, bir bebeğin eşdeğer yaş ve cinsiyetteki diğer bebeklerle kıyaslandığında, daha küçük bir kafaya sahip olması durumudur ve bebeğin gebelik veya postnatal dönemde oksipitofrontal çevresinin (HC), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yönergelerine göre, yaş ve cinsiyete göre ortalamanın 2 standart sapma ( $\leq 2$  SD) altında olması olarak tanımlanır. Baş çevresi intrakraniyal hacmi yansıtır ve bir çocuğun beyin büyümesini izlemek için önemli bir ölçümdür (4). Prematürite ve ebeveynin baş çevresi gibi faktörler de mikrosefali tanısı öncesi gözönünde bulundurulmalıdır (5)

Mikrosefali izole veya diğer anomalilerle (kromozomal veya sendromik durumlar) birlikte görülebilir. En sık kullanılan sınıflandırma, başlangıç zamanına dayanır: primer ve sekonder. Primer (konjenital) mikrosefali, doğumdan önce tespit edilirken, sekonder mikrosefali ise doğumdan sonra tespit edilir (6). Primer mikrosefali, genellikle nöronal mitoz ve projenitör hücre fonksiyonunun bozulması veya nöronal projenitörlerin ölümünden kaynaklanırken (7), sekonder mikrosefali, nöronların postnatal gelişimi ve olgunlaşması süreçleri olan, dendritik fonksiyon ve sinaptik bağlantılar ile ilgilidir (8). Mikrosefali motor, dil ve kognitif gelişimde gecikme, işitme ve görme bozukluğu ve epilepsi ile ilişkilidir (9). Etkilenen hastalarda hemen hemen her zaman zeka geriliği vardır. Ayrıca eğimli bir alın ve kepçe kulaklar genellikle bu vakalarda görülen klasik dismorfik özelliklerdir (10).

Primer mikrosefalinin genetik kaynaklı olduğu düşünülmektedir ve zaman içinde ilerleme göstermeyen zeka geriliğiyle ilişkilidir. Sekonder mikrosefali ise hipoksik-iskemik hasar, intrakranial enfeksiyon veya metabolik hastalıkla ilişkili beyin hasarından kaynaklanır ve kafa boyutu başlangıçta normaldir. Fakat beyin hasarının bir sonucu olarak, zamanla azalma göstermeye başlar. Konjenital enfeksiyonlar, hem primer hem de sekonder mikrosefaliye yolaçabilir. Almanya’ da yapılan çok merkezli retrospektif bir analizde, 403 mikrosefali vakasının sadece 25’ i (%6), gebelikte maternal enfeksiyonlara bağlı idi (11).

Mikrosefali tespiti için, referans aralıkları ve hangi popülasyondan alındığına göre önemli farklılıklar vardır. WHO, mikrosefali tanısı için, şu anda, gebelik yaşı biliniyorsa, Intergrowth Kriterleri’ ni, bilinmiyorsa, WHO Çocuk Büyüme Standartları’ nı önermektedir (12, 13).

Gebelik sırasında geçirilen TORCH enfeksiyonları ve son yıllarda, özellikle ZKV, sekonder mikrosefalinin önemli bir nedenidir. Konjenital ZKV enfeksi-

yonu ve diğer konjenital enfeksiyonlar ile ilişkili mikrosefalinin temel nedeni, bu enfeksiyonlar için, fetal merkezi sinir sistemi hücrelerine olan nörotropizmdir (14, 15).

ZKV, Uganda'da Rhesus maymunlarından ve Tanzanya'da insanlardan izole edilmiştir. ZKV, Fransız Polinezyası ve çevresindeki Pasifik adaları civarında, Brezilya ve Kolombiya'da salgınlar yapmıştır. Etkenin başlıca bulaş yolu vektör (sivrisinek) aracılıdır (*Aedes aegypti* ve *Ae. Albopictus*). Anneden fetusa geçiş cinsel yol, kan transfüzyonu ve vücut sıvıları ile temas yoluyla olur. Konjenital ZKV'de mikrosefali, kraniyofasiyal orantısızlık, spastisite, irritabilite, beyin sapı anormallikleri, artrogripozis, oküler anomaliler, serebral kalsifikasyon, kortikal bozukluklar ve ventrikülomegali görülür (16).

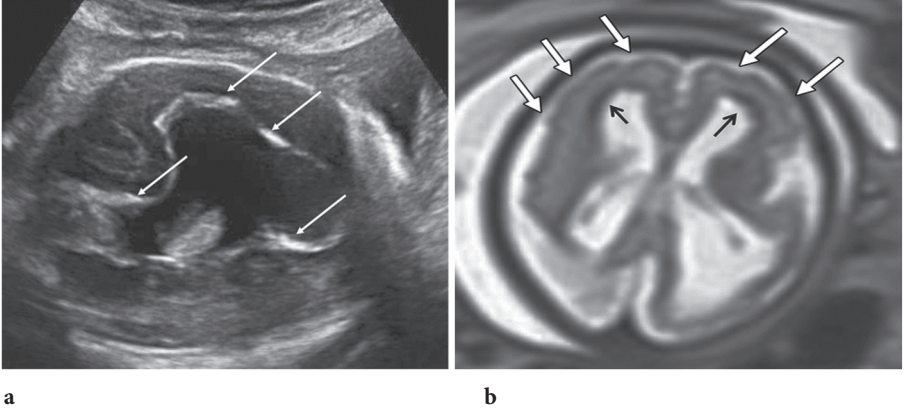
## **PATOGENEZ**

Embriyonik beyin, başta nöral tüp lümenini sınırlayan, ventriküler bölgedeki proliferatif nöral progenitörlerden oluşur. Bu nöral progenitörler gebeliğin ortasına kadar varlığını sürdürür ve serebrovasküler yolu kullanan patojenler için hedef olurlar. Deneysel kanıtlar, nöral progenitörlerin sayılarının beyin boyutunu ve morfolojisini belirleyen önemli faktörlerden biri olduğunu göstermiştir (17, 18). Ön beyindeki çok katmanlı nöron ve glia topluluğu, toplam beyin kütlelerinin % 80' ini oluşturur ve mikrosefalide nöron kaybı, en çok ön beyindeki serebral kortekste olur (19). Gebeliğin ilk 3 ayında nöral progenitörler aktif olarak çoğalır ve çok sayıda nöron üretilir (20). Bu nedenle, 16 ila 18. haftadan önce edinilen konjenital TORCH enfeksiyonları, germinal matriks içinde nöronlar oluştururlar. Oluşan nöronlar serebral korteksi oluşturmak için göç ederek, lizensefali ve küçük bir beyincik oluşumuna katılırlar. Fetüsün spontan abortusunun, 16-18. haftalar arasında sık görülen bir sonuç olduğu unutulmamalıdır. 18 ila 24 hafta arasında kortikal nöronlar organize olabilirler. Ancak beyin yapısı, bu süre zarfında tam olgunluğa ulaşamadığı için, beyin tam bir inflammatuar yanıt oluşturamaz. Bu zayıf inflammatuar cevap kaynaklı enfektif hasar, lokalize displastik korteks, polimikrogiri ve porenselaliye neden olabilir. Bu, ventriküler sistemle devamlılık içinde ve gliosis kanıtı olmaksızın, tüm sekanslarda, düz duvarlı bir izointensite olarak görülür. Üçüncü trimesterden itibaren hasar, gliozis, kistik değişim ve kalsifikasyonla birlikte asimetrik beyin hasarı ile sonuçlanır. Gelişmiş ülkelerde mikrosefali, genel olarak bulaşıcı olmayan (genetik veya nedeni bilinmeyen) etkenlere bağlıdır ve Almanya'da

bir tıp merkezinde yapılan retrospektif çalışmada, 403 mikrosefali vakasından yalnızca 25'inin (%6), gebelikte geçirilen maternal enfeksiyonlardan kaynaklandığı bulunmuştur (21). Mikrosefaliye neden olan enfeksiyöz ajanlar, fetüse ulaşmak için plasentanın yapısında bulunan, trofoblast hücrelerinin sağladığı savunma mekanizmalarının üstesinden gelmelidir (22).

İntrakranial kalsifikasyonlar, çok sayıda sebebi olan ve çok sık gözlenen lezyonlardan biridir ve en sık sebeplerinden biri de, TORCH enfeksiyonlarıdır (23). TORCH ve intrakranial kalsifikasyon ilişkisinin güçlü olduğunun gözlenmesi, mikrosefali üzerine araştırmalar yapılmasını sağlamıştır ve intrakraniyal kalsifikasyonların konjenital enfeksiyöz kaynaklı mikrosefaliye çok nadiren neden olduğu ortaya çıkmıştır (24).

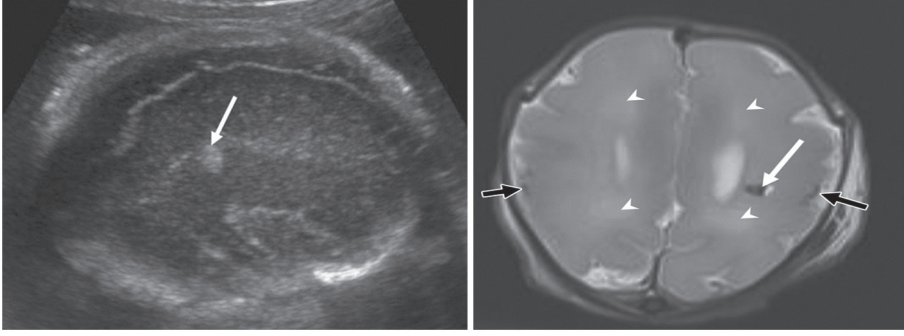
Mikrosefali patogeneğinde önemli rolü olan bir diğer enfeksiyon etkeni de CMV' dir ( Şekil 1). Nöronal farklılaşmayı olumsuz yönde etkilediği bilinen peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), CMV enfeksiyonu ile birlikte artış gösterir. Bu artış, en çok insan nöral kök hücreleri ve insan fetüslerinin beyinde meydana gelir. PPAR $\gamma$ ' yı inhibe eden bir madde verildiğinde, bu olumsuz yönde etkilenme düzeltilmektedir. Konjenital CMV ile enfekte olmuş fetusun beyinde, PPAR $\gamma$  tespit edilmiştir (25). Ayrıca yapılan bazı deneylerde, gen ekspresyonundaki farklılaşmaların önemszenmesi gerektiği, özellikle SRY- ilişkili HMG-box 4 (SOX4), yağ asidi bağlayıcı protein 7 (FABP7), DNA bağlama proteini 4 (ID4), mikroRNA 21 (MIR21), doublecortin (DCX), nestin (NES), SRY-ilişkili HMG-box 2 (SOX2) ve glial fibriller asidik protein (GFAP) gibi proteinlerin nöral diferansiyasyon ve korunmada önemli rol aldığı bildirilmiştir. CMV enfeksiyonunda, DCX, NES, SOX2 ve GFAP' nın, mRNA ve protein seviyelerinde azalma görüldüğü tespit edilmiştir. DCX, beyin gelişimi sırasında, nöron göç sinyallemede önemli bir rol oynar ve erken göç eden nöroblastların bir belirtecidir (26). NES, nöral projenitör hücre değişimlerinde, negatif yönlü regüle edilen bir ara filament yapıcı proteindir (27, 28). NES'in, nöral projenitör hücrelerdeki sitoplazmik sızıntılar ile ilgili olup, hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını regüle eden önemli hücresel faktörlerden biri olduğu bildirilmiştir. SOX2, embriyonik gelişim ve kök hücre yenilenmesinde rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür (29, 30).



**Şekil 1.** 36 haftalık gebede, konjenital CMV enfeksiyonuna bağlı a) fetal beyin aksiyal oblik transabdominal US görüntüsünde şiddetli ventrikülomegali ile birlikte periventriküler kalsifikasyonlar (oklar) görülmektedir (amniyotik sıvıda polimeraz zincir reaksiyonu testi ile kanıtlanmış CMV enfeksiyonu). b) Aksiyel T2 ağırlıklı MR görüntüsü: ciddi bilateral ventrikülomegali ve T2 hipointens sinyali gösterir (siyah oklar). Ön bölgelerde, düzensiz korteks bandı (beyaz oklar) ve oksipital bölgede atrofik beyin dokusu izleniyor. Bulgular, gebeliğin sonlandırılmasından sonra yapılan fetal otopside, doğrulanmıştır. Periventriküler kalsifikasyonlar ve ventrikülomegali bulguları spesifik olmamakla beraber, kalsifikasyonların yeri ZKV için klasik değildir (31).

TORCH grubunun önemli bir diğer etkeni olan, toksoplasma enfeksiyonu sırasında da mikrosefali görülebilir (Şekil 2). Enfekte hamile kadınlar tipik olarak hiçbir belirti göstermezken, konjenital enfeksiyon; fetal ölüm, görme ve işitme bozuklukları, bilişsel bozukluklar veya merkezi sinir sistemi lezyonlarına neden olabilir. Görme kaybı, intrakranial kalsifikasyon, hidrosefali ve mikrosefali doğumdan sonraki bir ay içinde ortaya çıkabilir (32). T. gondii enfeksiyonunun, nöromodülatör etkilerini açıklamaya yönelik, en ilgi çekici hipotezlerden biri, parazit kistlerinin dopamin metabolizmasını bozma kapasitesine dayanmaktadır. Parazit tarafından üretilen fazla miktarda dopamin, aracı konağın davranışını doğrudan etkileyerek, önemli beyin işlevi bozukluklarına yol açar (33, 34). Bununla birlikte IFN-  $\gamma$  (İnterferon gama) ve bir dizi doğal yanıt, hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1)' in, yukarı regülasyonu yoluyla, T. gondiinin transplasental aktarımını artırır. IFN- $\gamma$ , konjenital enfeksiyondan sonra T hücrelerinin beyne geçişinde önemli bir role sahip gibi görünmektedir (35). T. gondii enfeksiyonu, bazı dokularda apoptoza neden olur ve bu durum, IFN- $\gamma$  ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflama-

tuar sitokinler tarafından indüklenir. Yapılan bir çalışmada, T. gondii ile enfekte olmuş yenidoğanda, proinflatuar sitokinlerin (TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ ), kafatası apoptozundaki rolünü belirlemek amaçlanmıştır. İki gruba ayrılan gebe farelerden birinci grup, Toksoplasma gondii taşızoiti ile enfekte olmayan kontrol grubu, ikinci grup ise gebeliğin 11. gününde T. gondii taşızoiti ile enfekte olan farelerdi. İki grubun doğan yavrularından alınan örnekler karşılaştırıldığında, T. gondii ile enfekte olmuş farelerden doğan yavruların, kafatası apoptotik indeks sayısının ve TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  bulundurma düzeyinin, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Çalışmanın sonucunda, farelerde, konjenital toksoplazmoz enfeksiyonunda, IFN- $\gamma$  ekspresyonunun yükselmesi apoptozisi artırırken, TNF- $\alpha$  ile apoptoz arasında bir ilişki bulunamadı (36-38).



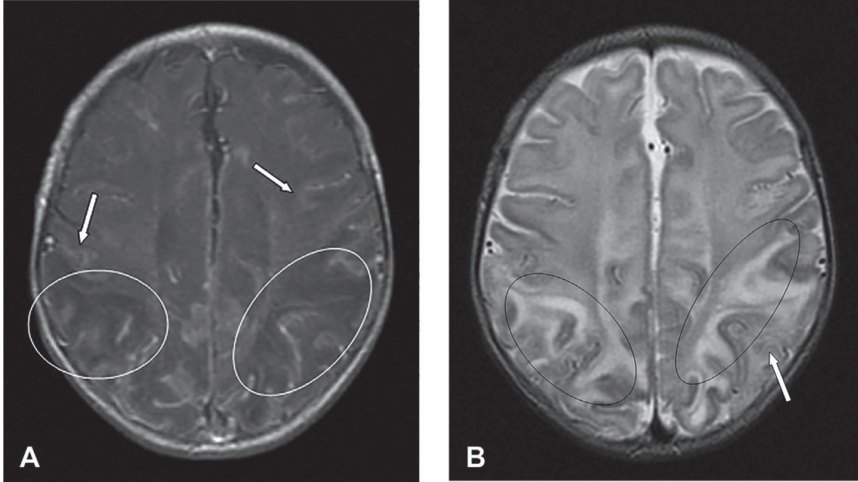
a

b

**Şekil 2.** 29 haftalık konjenital toksoplazmozis. (a) Beynin parasagittal transabdominal US görüntüsünde ekojenik nodül (ok) ve polimikrogiri ile uyumlu testere dişi görünümünde yaygın anormal giral patern görülmektedir. b) Aksiyal T2 ağırlıklı MR görüntüsü: parankimal kalsifiye nodül (beyaz ok), korteksin anormal sinyali (siyah oklar) ve iki taraflı anormal periventriküler beyaz cevher (ok başları) izleniyor (31).

Gebelik sırasında HSV enfeksiyonu intrauterin büyüme kısıtlılığı, spontan abortus, erken doğum, koryoretinit ve mikroftalmi ile ilişkilidir. Primer HSV enfeksiyonunun neden olduğu viremi, intrauterin enfeksiyon, plasental enfarktüs, nekrotizan kalsifiye mikoz (göbek kordonu iltihabı), plazma hücre infiltrasyonu, fetal hidrops ve hatta intrauterin ölüm ile ilişkilidir (39). İntrauterin HSV ile enfekte bebeklerde, tipik olarak kutanöz belirtiler (vezikül, ülser ve skar), oftalmolojik bulgular (mikrooftalmi, retinal displazi, optik atrofi ve/veya koryoretinit) ve nörolojik tutulum (mikrosefali, ensefalomalazi, hidranensefali ve/veya intrakraniyal kalsifikasyon) oluşabilir (40). Primer mikro-sefali, perinatal HSV enfeksiyonunun nispeten nadir bir komplikasyonudur

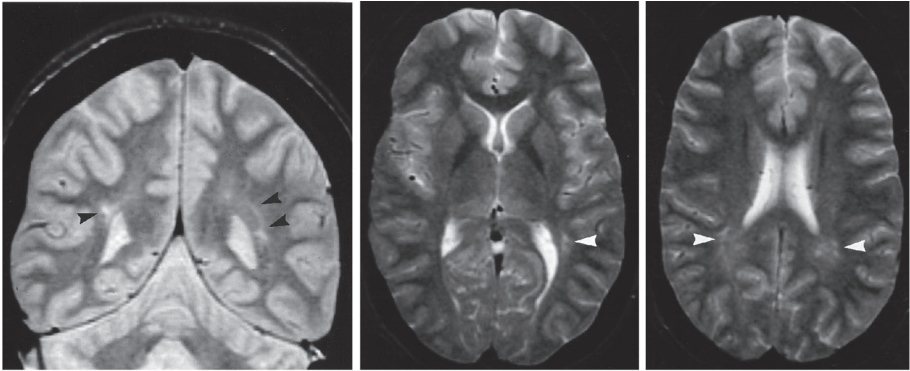
ve vakaların sadece %5 'ini oluşturan intrauterin enfeksiyonun sonucudur. Doğum sırasında, semptomatik genital enfeksiyonlu annelerden yenidoğan enfeksiyonu, intrauterin enfeksiyondan daha yaygındır; ancak primer mikrosefaliye neden olmaz (41). In vitro ve hayvan çalışmaları, HSV 'nin başlangıçta, nöral kök hücre proliferasyonunu uyaran bir bağışıklık stimülasyonuna yol açtığını düşündürmektedir. Daha sonra, CD8 T hücreleri tarafından beyin infiltrasyonu, IFN-  $\gamma$  'nin uyarılması yoluyla proliferasyonu sınırlar (42) (Şekil 3). HSV, plasentada HLA-G hücre içi taşınmasını bloke ederek, HLA-G kaybına neden olabilir (43). Ayrıca HSV-1, mRNA' nın stabilitesini azaltarak IFN-  $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12 ve RANTES dahil olmak üzere birçok proinflamatuvar sitokinin ekspresyonunu inhibe ederek, konağın enfeksiyona karşı antiviral yanıtını engelleyebilir (44). Ayrıca, HSV-2 enfeksiyonu, ZKV' ün, hücreye girişini kolaylaştıran TAM reseptörlerinin ekspresyonunu artırarak, ZKV' e plasental duyarlılığı artırır. Bu nedenle ilk trimesterde farklılaşan trofoblastın hasar görmesi, plasenta oluşumunu ve işlevini etkileyebileceğinden, HSV-2' nin dolaylı yoldan mikrosefali nedeni olabileceğini düşündürmektedir (45).



**Şekil 3.** (A) Yenidoğan HSV ensefalitli bir bebekte T1 ağırlıklı beyin MR görüntülemesi. Daireler: Parankimal hipodansite alanları. (B) (A)'daki gibi neonatal HSV ensefalitli bebeğin T2 ağırlıklı beyin MR görüntülemesi. Ok: HSV'nin neden olduğu nöronal nekrozun göstergesi olan normal kortikal şeridin bozulması. Daireler: HSV ile ilişkili beyin ödemi ile uyumlu sinyal alanları (46).

RV de önemli bir mikrosefali nedenidir (Şekil 4) ve RV ile ilişkili mikrosefali oluşumunun altında yatan nedenler ve mekanizmalar hala büyük ölçüde cevaplandırılmayı beklemektedir. Fakat bilinmezliklere rağmen, yapılan çalış-

malar sayesinde, potansiyel birkaç nörodejeneratif mekanizma gözlenmiştir. Maternal viremi sırasında RV, plasenta bariyerini geçebilir ve fetal dolaşıma girerek nekrotizan vaskülitte neden olur. Virüs muhtemelen, dokularda, kronik yaralanma ile sonuçlanan, enfekte endotel hücre embolisi olarak taşınır (47). Ayrıca, indirekt yolla, interferon ve diğer kemokinlerin salgılanmasına neden olarak, fetal gelişim ve farklılaşma mekanizmalarını bozar. Bu kronik yaralanma, rubella ile enfekte endotel hücrelerinde, artmış inflamatuvar kemokinlerin (CCL5, CXCL10 and CXCL11) bulunması ile doğrulanmıştır (48). Doğrudan kanıtlanmasa da, söz konusu gözlemler, RV' nün, mitoz mekanizmalarını yavaşlattığını ve inhibe ettiğini göstermektedir. Bahsedilen mitoz yavaşlamasının ve inhibisyonun kaynağı, RV' nün, fetüs üzerindeki aktin yapısını inhibe etmesidir. Diğer nörodejeneratif mekanizmayla, RV' nün, fetüste hücre apoptozunu ya da nekrozunu tetikleyebilme yeteneğidir (49, 50). Ayrıca, rubella enfeksiyonunu takiben serebrovasküler dejenerasyon tespit edilmiştir (51). Konakçı hücrelerde RV replikasyonu, duyu organlarının gelişiminde rol oynayan genlerin ekspresyonunu doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilir (52). RV' nün beyin tutulumunu hangi mekanizmalar üzerinden yürüttüğü hakkında yapılan 2016 tarihli bir çalışmada, virüsün serebral kortekste bulunan, granüler tabakanın progenitör hücrelerinde ve miyokardiyal fibroblastlarda, olumsuz etkilere sebep olduğu gözlenmiştir (50, 53).



A

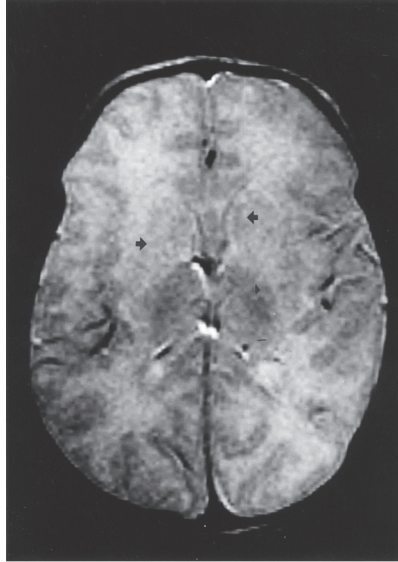
B

C

**Şekil 4.** Konjenital Rubellalı bir hastanın, beyaz cevher hiperintensite ölçeğinde, MR görüntülemesi. A) Koronal görüntüde, lateral ventriküllerin trigonlarına (ok başları) bitişik derin beyaz cevherde, çok sayıda doğrusal ve noktalı yüksek sinyal yoğunluğu odakları görülmektedir. B ve C) T2 ağırlıklı aksiyal görüntüler, lateral ventriküllerin trigonlarına bitişik derin beyaz cevherde (ok başları) çok sayıda yüksek sinyal yoğunluğu odakları göstermektedir (54).



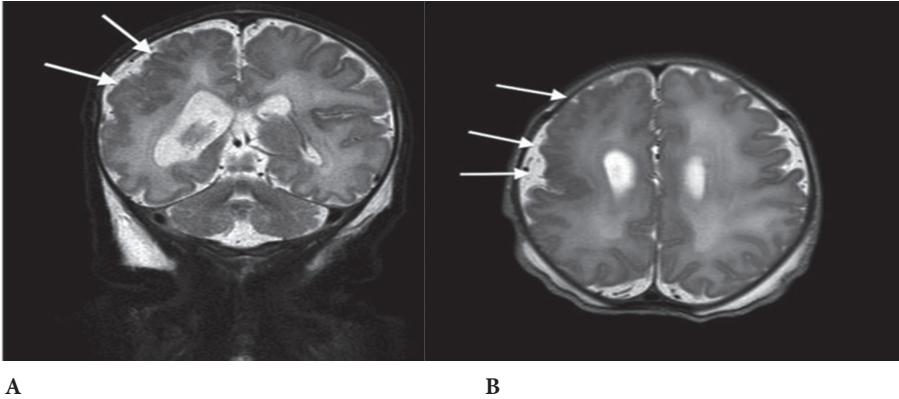
Gebelik sırasında primer VZV enfeksiyonu, vakaların %25' inde intrauterin enfeksiyonla sonuçlanabilir (55). Ancak gebelikte zona zoster (sekonder enfeksiyon) sonrasında, konjenital varisella sendromu (KVS) oluşmaz ve 2007 itibariyle, 1947' den beri, sadece 130 tane KVS vakası bildirilmiştir (56). Gebeliğin ilk 20 haftasında, maternal suçiçeği enfeksiyonu sonrası embriyopati ve fetopati insidansının yaklaşık %2 olduğu tahmin edilmektedir (57). KVS olan bebeklerde, dermatomal patern gösterebilen karakteristik bir “zikzak” sikatris olabilir (58). Diğer lezyonlar, mikrosefali gibi nörolojik defektler, korioretinit ve ekstremitte hipoplazisidir. (Şekil 5). Fetal enfeksiyon yolu transplasental olarak kabul edilir. Bununla birlikte, serviks uteri epitelinde assendan enfeksiyon da beklenebilir. VZV' ün nörotropik doğası, bir dizi organ yaralanmasına yol açan patojenik mekanizmalara yolaçar (59). Benirschke ve ark., 21. gebelik haftasında, maternal zostere bağlı infantil nörolojik defekt tanımladıkları vaka, plasentada VZV- DNA sı tespit ettiler (60). KVS' unda, kortikal nekroz, ventrikülomegali (61) ve ensefalit (62) gibi çeşitli nörolojik bozukluklar oluşabilir.



**Şekil 5.** Dört günlük KVS' lu bir yenidoğanda, MR görüntüleme, lentiform ve kaudat çekirdeklerin (oklar) bilateral simetrik hiperintensiteleri görülmektedir (63).

Parvovirüs B19' un teratojenik olmadığı bilinmekle beraber, intrauterin fetal anemiye bağlı komplikasyonların yanısıra, konjenital enfeksiyona bağ-

lı uzun süreli nörolojik sekeller de bildirilmiştir. Vaka raporlarında bildirilen merkezi sinir sistemi anomalileri, ventrikülomegali, polimikrogiri ve heterotopidir (64, 65). Hafif veya şiddetli bilişsel gecikmeden ince motor bozukluk ve ataksi, hipertoni ve serebral palsiye kadar, nörolojik bozukluklar tanımlanmış olmakla beraber, ciddi komplikasyonlar nadirdir (66). Nörogelişimsel anormalliklerin patogenezinin şiddetli fetal anemi, hipoksi/ iskemiyeye mi veya direkt viral etkiye mi bağlı olduğu veya intrauterin transfüzyon komplikasyonu mu olduğu henüz, açık değildir (67) (Şekil 6).



**Şekil 6.** Parvovirüs B 19 enfeksiyonu olan postnatal ikinci günündeki infantta, aksiyal (A) ve koronal (B) T2 ağırlıklı postnatal MR görüntüleme: sağ frontal, temporal ve parietal lobları içeren polimikrogiri gözleniyor (65).

## **ZKV**

Gebelik sırasında geçirilen ZKV enfeksiyonu, mikrosefali ve diğer beyin defekt ve kusurlarının önemli bir nedenidir ve ZKV, flavivirus cinsinde yer alan ve genellikle dişi Aedes aegypti sivrisinekleri yoluyla bulaşan bir arbovirüstür (68). Bu sinek türü, ayrıca, dang humması, sarı humma ve chikungunya virüsleri için de ana vektördür. Epidermal fibroblastlar, epidermal keratinositler ve olgunlaşmamış dendritik hücreler, ZKV enfeksiyonuna daha duyarlı hücrelerdir (69).

Brezilya ve diğer Latin Amerika ülkelerinde görülen, 2013-2016 salgın dalgalarından önce, ZKV enfeksiyonu, klinik olarak makülopapüler döküntü, baş ağrısı, ateş, pürülan olmayan konjonktivit ve/veya eklem ve kas ağrısı gibi, diğer arbovirüslerde de görülen semptomlarla karakterize, hafif bir hastalık ola-

rak biliniyordu (70). Ancak, Latin Amerika ülkelerine yayılan 2015-2016 ZKV salgını sırasında, ZKV' ün, mikrosefali ve diğer neonatal nörolojik durumlar ve Guillain-Barré Sendromu ve otoimmün nörolojik bozukluklara yol açtığı görüldü (71). Ayrıca ZKV' ün, meningoensefalit, fetal serebral kalsifikasyon, merkezi sinir sistemi değişiklikleri ve miyelit gibi diğer nörolojik bozukluklarla da bağlantısı bildirildi. Oldukça zararsız görünen bu virüs, hızlı bir şekilde, dünyanın en korkulan patojenlerinden birisine dönüştü ve 2016 yılında WHO, ZKV' ü, "Uluslararası Öne Sahip Halk Sağlığı Acil Durumu" olarak ilan etti. Yalnızca Brezilya'da Şubat 2016' ya kadar 500.000-1.500.000 arasında, şüpheli ZKV vakası doğrulanmıştır (72).

ZKV' ün birincil bulaşma yolu sivrisineklerdir. Ancak, nörogelişimsel bozukluklardan ZKV' ün sorumlu olduğu belirlendikten sonra, ZKV' ün hem cinsel yolla, hem de anneden fetüse dikey olarak bulaştığının keşfedilmesi, onu diğer flavivirüslerden ayırdı ve endişeyi daha da artırdı. Sivrisineklerle taşınan başka hiçbir virüsün, teratojenik olduğu ve cinsel yolla bulaştığı görülmemiştir (73). Virüs sertoli hücrelerine afinite gösterir ve testisler, virüs için rezervuar görevi görür. Bu nedenle, özellikle, enfekte erkeklerden kadınlara cinsel yolla bulaşır (74). Amniyotik sıvıda, plasentada, ZKV RNA ve antijenlerinin saptanması ve fetal beyin dokularında ZKV' ün gözlenmesiyle, transplasental geçiş doğrulansa da, plasental bariyeri geçmek için hangi mekanizmayı kullandığı, hala, bilinmemektedir (75, 76).

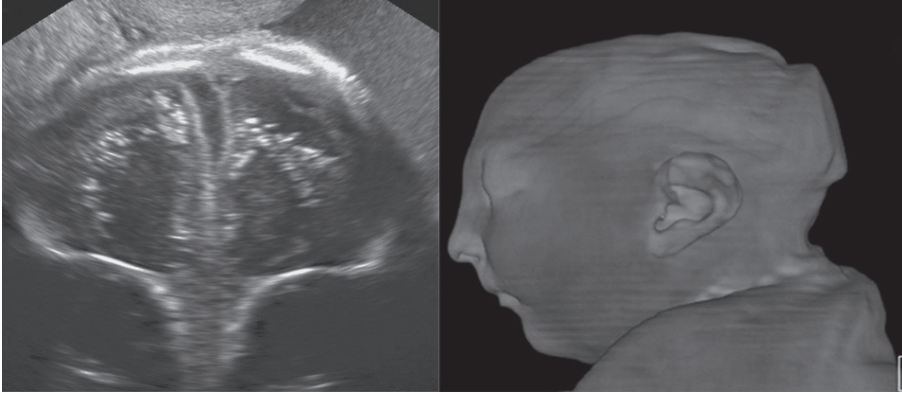
ZKV' ün, bu patolojik belirtilere yolaçmasının moleküler kanıtları büyük ölçüde bilinmemekle beraber, yapılan araştırmalarda hızlı gelişme kaydedilmiştir (77). ZKV' ün nöral progenitörlere girişinin, ZKV' ne ve Dang virüsünün insan deri hücrelerine girişine aracılık eden, viral reseptör AXL TAM [(Tirozin 3- Axl- Mer) reseptör ailesi] aracılığıyla gerçekleştiği öne sürülmüştür ve bu reseptör, ventriküler zon ve subventriküler zon nöral progenitörlerinde güçlü bir şekilde eksprese edilir (78). Ancak, AXL' nin tek başına genetik ablasyonunun, ZKV enfeksiyonunu önleyemediği gösterildi (79). Bu da hücreye giriş için, farklı faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Örneğin, insan plasentasında ve domuz beyinde bulunan glikozaminoglikanların, ZKV zarf proteinlerine yüksek afinite ile bağlanabilmesi nedeniyle, glikozaminoglikanların, viral bağlanma faktörleri olarak görev yapabileceği bildirildi (80).

Konjenital Zika Sendromu' nun en iyi bilinen özelliği mikrosefalidir ve fetal mikrosefali riski, ilk trimesterde meydana gelen enfeksiyonlar için en yük-

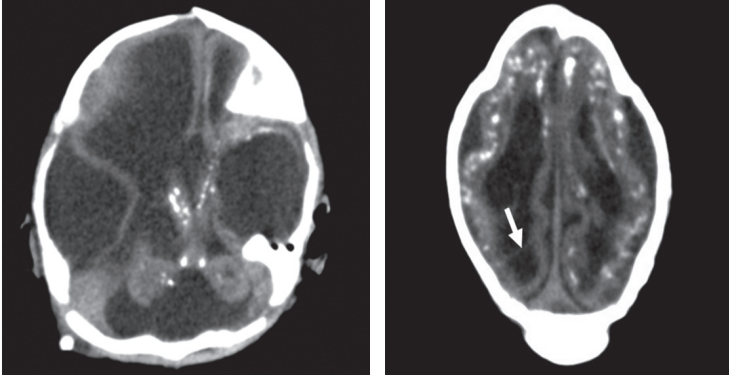
sektir (81). ZKV enfeksiyonu olan gebelikler arasında, olası ZKV ile ilişkili doğum kusurları, sırasıyla, birinci, ikinci ve üçüncü trimester enfeksiyonları sırasında, %8, %5 ve %4 olarak bildirilmiştir (82). Sendrom ayrıca şunları içerir: hareketi kısıtlayan artan kas tonusu, eklemlerin etrafındaki sınırlı hareket aralığı ve oküler hasar (CDC, 2019). Sendrom ciddi mental retardasyon, serebral palsi ve epilepsi ile ilişkilidir. Ayrıca fetal ZKV enfeksiyonunda, nörolojik anormallikler doğum sonrası da gelişebilir. Bu durum, 2015-2016 salgını sırasında Brezilya'da doğan, doğumda konjenital ZKV teşhisi konmamış ancak anneleri hamilelik sırasında ZKV' e maruz kalmış 13 bebek üzerinde yapılan bir çalışma ile doğrulandı (83). Konjenital ZKV enfeksiyonu bulgusu, sadece doğumda mikrosefali ile sınırlı değildir. Bu nedenle, ZKV' e maruz kalan annelerden doğan bebeklerin, yaşamın ilk birkaç yılında izlenmesi, çok önemlidir (84).

Konjenital ZKV ile ilişkili bazı bulgular diğer TORCH enfeksiyonları olan hastalarda da görülür. Ancak ZKV için iki karakteristik görüntüleme bulgusu vardır (Şekil 7) : 1. Kısmen çökmüş bir kafatası ve sütürlerde çukur görünüm ile beraber şiddetli mikrosefali; 2. Gri ve beyaz cevher birleşiminde kaba kalsifikasyonlar (31). Bu lezyonların, BT görünümünü özetlersek (Şekil 8 ve 9); üst üste binen kranial sütürler, posterior saçlı deri rugası ve intrakranial kalsifikasyonlar şeklindedir (85). ZKV ikinci veya üçüncü trimesterde, kafa içi hidrostatik basınçta dramatik bir azalmaya ve kafatası ve kafa derisinin üstünde çöküşe neden olur. Nöronal popülasyon kaybı; ZKV bulaşmış bebeklerde, mikrosefali, fetal hareketsizlik ve artrogripoza yol açmaktadır (86).

ZKV, ayrıca, beyin nöronlarında, mikroglia ve astrositlerde bulunan TLR3 (toll benzeri reseptör 3) genini aktive ederek, düzensiz nörojenesis, apoptoz ve anormal hücre farklılaşmasına yol açarak mikrosefaliye neden olabilir (87). ZKV erişkinlerde, konjonktivit ve üveit gibi nispeten hafif semptomatik göz hastalıklarına yolaçarken, bebeklerde, koriyoretinal atrofi, optik nörit, intraretinal kanama, bilateral iris koloboma ve hatta körlüğe neden olabilir (87).



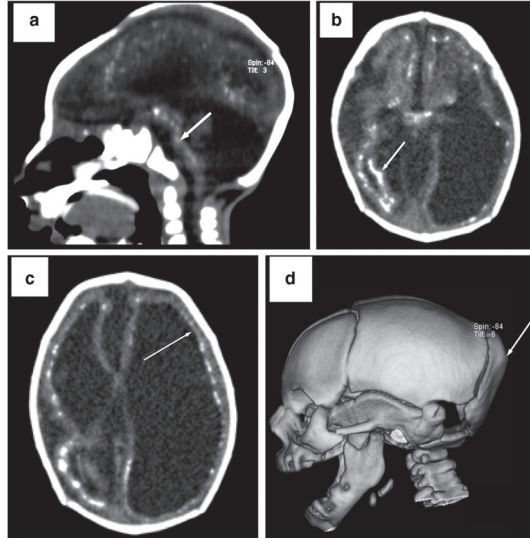
**Şekil 7.** ZKV enfeksiyonu doğrulanmış, 30 haftalık gebelikte koronal US görüntüleri: gri ve beyaz cevher kavşağında kalsifikasyonların yanı sıra bazal ganglion kalsifikasyonları (oklar) görülüyor (88).



**A**

**B**

**Şekil 8.** ZKV enfeksiyonu doğrulanmış, 20 yaşında hamile bir kadından doğan 6 haftalık bebeğin, aksiyal BT görüntüsünde periventriküler, orta beyin, talamik ve serebellar kalsifikasyonlar görülmektedir. b) konjenital ZKV vakası: Doğumda baş çevresi 27 cm olan 1 aylık yenidoğanın, aksiyal BT görüntüsü: Sağ oksipital boynuzda septasyon (ok) ve subkortikal kalsifikasyonlar ile ventrikülomegali izleniyor. Ayrıca kortikal ve periventriküler kalsifikasyonlar da vardır. Giral patern yaygın olarak anormaldir ve kafatası deforme olmuştur (88).



A

B

**Şekil 9.** Artrogripozis, gelişme geriliği ve mikrosefali olan 12 aylık konjenital ZKV' lü bir kız çocuğunun BT görüntüleri: a) kraniyofasiyal orantısızlığın yanı sıra kalsifikasyonlu beyin sapı atrofiksi (ok) ile belirgin mikrosefali izleniyor. b) Aksiyel BT görüntüsü bilateral parietal, oksipital ve frontal loblarda lineer ve yaygın subkortikal kalsifikasyonu gösteriyor (ok). c) Aksiyel BT görüntüsünde belirgin beyin sulkasyonu ve mikrolizensefali (ok) görülüyor. d) Sol lateral görüntüde kemik çökmesi, üstüste binmiş sütürler ve oksipital çıkıntı görülüyor (ok) (85).

## AYIRICI TANI

Ateş, döküntülü lezyon ve kızarıklık ile başvuran herhangi bir hamile kadın, fetüse potansiyel olarak bulaşabilecek enfeksiyon riski açısından değerlendirilmelidir. Döküntünün birçok bulaşıcı nedeni vardır, örneğin parvovirüs B19, kızamık ve suçiçeği gibi. Tanısal testlerin ne zaman yapılması gerektiğini açıklayan kapsamlı kılavuzlar mevcuttur (89).

Psödo-STORCH sendromu, otozomal resesif kalıtım paterni olan ve mikrosefali, mental retardasyon, intrakraniyal kalsifikasyonlar, trombositopeni, epileptik nöbetler ve hepatomegali varlığı ile karakterize nadir görülen bir klinik antitedir ve klinik bulguları TORCH enfeksiyonları ile örtüşür. Bu nedenle, ayırıcı tanı için, TORCH sendromu listesinde yer alan tüm enfeksiyöz ajanların dışlanması gerekir (90).

Toksoplazmoz kapma riski yüksek anneler, konjenital enfeksiyonu önlemek için, doğum öncesi taranmalıdır. Serolojik test mevcut ve geçmiş enfeksiyonları tespit etmede kullanılan, ilk tanı metodudur. Serum belirteçleri, maternal kan örneklerinde IgG ve IgM antikorlarının varlığını tanımlar. Bu antikor belirteçlerinin, birlikte bulunması enfeksiyonun kısa bir süre önce geçirildiğini gösterir (91). IgM titreleri, ilk maruziyetten beş gün ila haftalar sonra keskin bir şekilde yükselir. Bununla birlikte IgM antikorları, enfeksiyondan yıllar sonra bile tespit edilebilir seviyelerde kalabilir. Her iki antikor belirteci de yükselirse, yeni bir enfeksiyondan şüphelenilir. Akut enfeksiyon durumunda, ilk sonuçlardan iki ila üç hafta içinde tekrar serum testi yapılması önerilir. Serum IgG antikor titrelerinde, genellikle başlangıç seviyesinin en az dört katı kadar dramatik bir artış olması, akut enfeksiyonu gösterir. Yanlış pozitif sonuçlar oldukça yaygındır. Bu nedenle pozitif bir testin, laboratuvar sonuçlarıyla doğrulanması gereklidir. Akut enfeksiyondan şüphelenilen veya teşhis edilen kadınlar için USG ile muayene önerilir. Fetal USG; gelişen nörolojik, renal ve hepatik sistemlerdeki anormallikleri gösterir; hidrosefali, ventrikülomegali ve intraserebral kalsifikasyonlar gibi intrakraniyal anormallikleri de ortaya çıkarabilir. Ek olarak, USG' de, toksoplazma teşhisi konan fetüslerde, splenomegali, konjenital nefroz ve assit gözlenmiştir (92).

Gestasyonel sifilizin tanısı non-treponemal hızlı plazma geri kazanımı (RPR), zührevi hastalık laboratuvar testleri (VDRL) ve treponemal testleri (T. pallidum'un partikül aglütinasyonu, otomatize treponemal tetkik ve enzim immunoassay) birlikte içeren serolojik testlerle konulabilir (93). Tanı, lezyonlardan alınan örneklerle ve vücut sıvılarına, karanlık saha veya floresan antikor boyama yapılması sonrasında, T. Pallidum' un görülmesiyle de konulabilir(94).

RV' nün prenatal tanısı, USG'de gözlenen şüpheli durumlar sonrası önerilmektedir. Prenatal tanı, amniyotik sıvıda, RV- PCR' inin ve fetal serum IgM'nin (gebeliğin 22-24 haftasına kadar olan süre hariç) saptanarak fetal enfeksiyonun doğrulanması ile konur (95, 96). Konjenital rubella sendromu bulgularının tespiti ve tanısının doğrulanması için görüntüleme teknolojilerinden yararlanılmaktadır. Özellikle de rubella enfeksiyonuyla enfekte olduğundan şüphelenilen fetüsün varlığında, tespit ve değerlendirme için, detaylı fetal USG yapılması önerilmektedir. Gebeliğin ikinci trimesterinin sonu itibarıyla, beyaz cevher lezyonlarının belirlenmesi için, MR görüntüleme tekniği, duyarlılık açısından tercih edilmelidir (12).

Anne karnındaki CMV ile enfekte bebekte, mikrosefali görülme sıklığı %18,5 ile %27,8 arasındadır (97, 98). Tanı için MR veya USG kullanılabilir. CMV ile enfekte fetuslarda, mikrosefali ve intrakranial anomalilerin olması kötü prognoz göstergesidir (99, 100). USG, bilinen, şüphe edilen veya riskli olduğu bilinmeyen, fakat şüpheli belirti veren fetal enfeksiyonu olan bir hasta için, yararlı ancak sınırlı bilgi sağlar. CMV bulaşan fetüslerde 20 ile 22 hafta ve 30 ile 33 hafta arasında USG bulguları görülebilir (101). Annede, primer CMV tanısı koyabilmek için, serolojik test yapılır ve spesifik IgM ve IgG değerlerine bakarak tanı konur (102). Bugünkü şartlarda, fetüste, CMV ve HSV tanısı koymanın en iyi yolu amniyotik sıvıdan, etkenin DNA'sı için PCR testi yapmaktır. Fetüs, virüsü, amniyotik sıvıya, fetal idrar yolu ile attığı için, bu test faydalıdır (103).

Akut primer maternal HSV, genellikle sadece oral veya genital lezyonlar varlığında, viral PCR ve IgM antikorlarının varlığı ile teşhis edilebilir (104). Konjenital HSV enfeksiyonunda, bazen oldukça simetrik olarak, talamus ve bazal ganglionları içeren, belirgin kalsifikasyonlar görülebilir. Beyin kalsifikasyonları, gradient eko (GRE) ve duyarlılık ağırlıklı anjiyografi (SWAN) MR uygulamaları ile tespit edilebilir (105). Sonuç olarak, MR, başta CMV ve HSV olmak üzere, konjenital enfeksiyonlu bebekler için tercih edilebilen görüntüleme yöntemidir (106).

Eritema infeksiyozum ("Beşinci hastalık"), immün sistemi yeterli konakçılarda B19V enfeksiyonunun en yaygın klinik belirtisidir. Klasik olarak, "tokatlanmış yanak sendromu" da denen, düşük dereceli ateş, halsizlik ve yüz döküntüsü bulgularına neden olur ve okul çağındaki çocukları etkiler. Enfeksiyon normalde kendi kendini sınırlar ve 1 ila 2 hafta içinde düzeler. B19V enfeksiyonu, yetişkinlerde, kendi kendini sınırlayan simetrik artropatiye neden olabilir (107). B19V bağışıklık durumu için, rutin antenatal serolojik tarama önerilmez. Eğer temas öyküsü varsa veya US' de hidrops fetalis veya bilinmeyen bir nedene bağlı fetal anemi tespit edilirse antikor taraması yapılır (108).

VZV için, doğurganlık çağındaki kadınların seropozitif oranının yüksek olması nedeniyle rutin antenatal serolojik tarama önerilmemektedir. VZV' e maruz kalan ve negatif veya belirsiz suçiçeği öyküsü olan gebelerde, IgG antikorları ölçülmelidir. Maternal VZV enfeksiyonu ile fetal konjenital anomaliler arasında ilişki kurmak için, 1. gebelikte annede suçiçeği lezyonlarının görülmesi, 2. bebekte dermatomal dağılımda konjenital deri lezyonlarının varlığı



ve/veya nörolojik lezyonlar, göz problemleri ve ekstremitte hipoplazisi varlığı, 3. Viral DNA' nın saptandığı intrauterin enfeksiyon, spesifik IGM ve 7 ay boyunca kalıcı IGG antikorlarının varlığı ve/ veya infantil zoster görünümü gerekir (109). Fetal kanda VZV IgM ve plasental villus veya amniyotik sıvıda VZV DNA araştırılması, yalnızca US' de şüpheli fetal bulgular varsa, endikedir. Ancak, VZV DNA varlığı, mutlaka fetal hastalık ile ilişkili değildir (110).

ZKV tanısı, çoğu hastanın asemptomatik olması veya nonspesifik semptomlar izlenmesi, akut enfeksiyon tanısı için kısa pencere dönemi ve diğer flavivirus enfeksiyonları ile olan çapraz reaktivite nedeniyle bazı zorluklar taşır (111). HSV 'de olduğu gibi ZKV için de, IgM tespiti ve RT-PCR önem taşır. ZKV 'nin doğru teşhisi için, yöntemleri doğrudan birleştirmek, epitop özgüllüğünü arttırmak (örneğin avidite ve virüs nötralizasyonu) ve ZKV nötralize edici antikorlar için eşleştirilmiş anne-fetüs testi uygulamak önemlidir (112). Bu nedenle akut enfeksiyonlarda ve mikrosefalide ZKV tespiti için, RT-PCR bakılır. Yenidoğanlarda pozitiflik nadirdir. Kordon kanından veya bebeğin periferik kanından, serum veya plazma üzerinde de testler yapılabilir. Yenidoğanların beyin omurilik sıvısında IgM tespiti, oldukça özgül olarak kullanılmaktadır (113). Ayrıca gebelik sırasında, amniyotik sıvıda ZKV' ün varlığı, amniyotik sıvının, prenatal tanı için, değerli bir sıvı olduğunu gösterir. Bazı yenidoğanlarda, plasenta ve kordon kanında, ZKV sekanslarının bulunması, virüsün hamilelik sırasında dikey geçiş yaptığına dair ek kanıtlar sağlar (114, 115). Konjenital ZKV enfeksiyonuna bağlı beyin anomalileri şunları içerir: ventrikülomegali, yaygın subkortikal kalsifikasyonlar, korpus kallozum hipoplazisi veya aplazisi, polimikrogiri, belirgin kortikal incelleme, serebellar vermis hipoplazisi, mikroftalmi, iris koloboma, katarakt ve göz içi kalsifikasyonlar (116). ZKV ile ilişkili nörolojik komplikasyonların, doğrulanmış bir ZKV enfeksiyonu teşhisi olmadan veya virüs tespit edildikten çok sonra bile, gelişimin sonraki aşamalarında ortaya çıkma ihtimali endişe vericidir. Bu durum, intrauterin maruziyetten sonra çok uzun bir süre geçse bile, etkilenmiş, ancak tanınmayan bir çocuk popülasyonuna yolaçabilir ve gebelik sırasında enfekte olan annelerden doğan tüm çocukların uzun süre izlenmesini gerektirir (117).

## **KORUNMA**

Toksoplazma enfeksiyonlarının önlenmesi; hamilelik sırasında elleri yıkamak, az pişmiş et veya yıkanmamış sebzeleri yemekten kaçınmak ve en önemlisi kedi

dışkısına dokunmama gibi uygun hijyen kurallarına dayanmaktadır (118). Sistemik toksoplazma taraması, gebeliğin erken döneminde, tüm hamile kadınlar için önerilir ve *T. gondii* IgM antikorlarının varlığını değerlendirmek için serolojiye başvurulur. Enfeksiyon tespit edilirse, parazitin taşızoit aşamasını öldüren, primetamin ve sülfadiazin ile tedavi edilir. Primetamin, gebeliğin erken döneminde teratojenik olabileceğinden, yalnızca gebeliğin 18. haftasından sonra önerilmektedir. Bu tedaviler doğuştan *T. gondii* enfeksiyonunun önlenmesinde oldukça etkilidir ve tedavi edilmeyen kontrollere kıyasla, konjenital enfeksiyon insidansını %60' a kadar azalttığı gösterilmiştir (119). Parazitlerin çoklu yaşam evreleri, aşı tasarımı için karmaşıktır. Çünkü bu patojenler, enfeksiyon sırasında önemli ölçüde değişmektedir. Şimdiye kadar, parazitler hastalıkları önlemek için lisanslı aşılardan bulunmamaktadır. Tedaviler, viral ve bakteriyel patojenlere kıyasla, düşük mutasyon oranları göz önüne alındığında büyük ölçüde etkili olmuştur (120). Çiftlik hayvanlarını ve evcil hayvanları aşılama stratejisi, konjenital enfeksiyonları önlemeye yönelik yeni bir yaklaşımdır. Aşılammamış evcil hayvanlar ve çiftlik hayvanları, hamile kadınları ve yenidoğan sağlığını tehlikeye atabileceğinden, hayvanları aşılamanın yaygınlaşması önemlidir (121). Toksoplazma *gondii* enfeksiyonunun kontrolünde, veteriner hekimlere önemli roller düşmektedir. Bireyin hayvan sahibi olmadan önce, zoonoz hastalıklar ve korunma yöntemleri gibi konularda destek alması gereklidir (122). İnsanlarda toksoplazmoz insidansının azaltılması ise, özellikle sokak kedileri başta olmak üzere, hayvan popülasyonunda mevcut olan, toksoplazma prevalansının azaltılmasına bağlıdır (123). Gelecekteki araştırmalar aşı geliştirmeye de odaklanmalıdır. Bazı ülkelerde, koyunlar için bir aşı mevcuttur ancak diğer çiftlik hayvanları, insanlar veya yaban hayatı için aşı yoktur. Evcil kediler için bir aşı üretilmiştir, ancak uygulanması, yüksek üretim maliyetleri, kısa raf ömrü ve evcil kedi sahiplerinin ilgisizliği nedeniyle sınırlı kalmıştır. Bu tür araştırmalar, ayrıca toksoplazmoz nedeniyle ölüm riski altında olan, tehlike altındaki türlerin, vahşi doğadaki korunma çabalarına da fayda sağlayacaktır (124).

Sifilizde korunma; erken tanı ve yeterli tedaviye, kondom kullanımına, şüpheli ilişki sonrasında antibiyotik kullanımına ve enfekte kişilerin eşlerinin serolojik takibine bağlıdır. Birçok farklı enfeksiyonun, bazen eş zamanlı buluşabilmesinden dolayı, herhangi bir cinsel yolla bulaşan hastalık varlığında, sifiliz aranmalıdır. Konjenital sifiliz, annedeki enfeksiyonun, erken teşhisi ve doğumdan en az 30 gün önce tedavisi ile önenebilir. Sifilizli hamile kadınlar-

da, hastalıklarının evresine uygun şekilde, penisilin tedavisine, hemen başlanmalıdır. Pozitif serolojisi olan yeni doğanlar da tedavi edilmelidir. Sifilize karşı bir aşı üretilmemiştir (125).

RV' nün, anneden fetüse bulaşmasını önleyebilen ve rubella virüsü ile enfekte olan fetüsü tedavi edebilen, herhangi bir yöntem bulunamamıştır. Bu nedenle RV ile ilgili yapılacak en önemli hamle, önleme temelli olmalıdır. Bu önleme temelli çalışmaların en etkili yoluysa, tüm RV' ne duyarlı kadınları aşılaktır. RV' nün, canlı zayıflatılmış bir aşısı mevcuttur. Doğurganlık çağındaki veya ön konsültasyon için başvuran tüm kadınlara rubella IgG testi yapılmalıdır. İmmün değilse aşılama önerilmelidir. Eğer hamilelik sırasında, bağışık olmayan kadınlar tespit edildiyse, doğumdan hemen sonra aşılanmaları tamamlanmalıdır. Anneler rubella aşısının, emzirmeye engel oluşturmadığı hakkında bilgilendirilmelidir. Yaygın aşılama programlarına rağmen, tüm dünyada, hamile kadınların tahminen % 9,4' ü seronegatif olmaya devam etmekte ve bu nedenle enfeksiyona duyarlı kalmaktadır (126). Virüse karşı koruyucu antikorlar üretememe veya spesifik viral proteinlere karşı antikor eksikliği, bazı kadınları, yeniden enfeksiyona karşı, daha duyarlı hale getirebileceği düşünülmektedir. Bağışık olduğu görülen bir annede, yeniden enfeksiyon mekanizmaları hakkında, çok az şey anlaşılmıştır. Yani aşının yüzde yüz koruyuculuk sağlamadığı, nadir de olsa gözlenmiş olduğu için, anne adayının kendisini gebelik süresi boyunca koruması çok büyük önem taşımaktadır (127). Bu noktada, Covid-19 pandemisinin yaşandığı bu dönemde, solunum yolu ile bulaşan ve çoğu gebeler için risk arz eden hastalıklarda, maske ve mesafe ile el hijyeninin önemi daha da belirgin hale gelmiştir. Gebelerin özellikle immünsupresif olduğu dikkate alındığında, tüm solunum yolu ile bulaşan hastalıklara karşı kendilerini korumalarının önemi ve bu konuda bilgilendirilmelerinin gereği ortadadır.

CMV, henüz aşısı olmayan, gebelik sırasında ya da sonrasında etkin bir tedavisi olmayan bir virüstür. Ancak CMV bulaşı, vücut sıvıları ve direk temas ile olduğu için, korunma yolları da oldukça kolaydır. CMV enfeksiyonundan korunmanın temelini, kişisel hijyen oluşturur. Ayrıca, CMV ve özellikle de B19V, en çok, çevredeki küçük çocuklardan bulaştığı unutulmamalıdır. Bu yüzden, küçük çocuklar ile çatal, kaşık, pipet gibi nesnelere paylaşmamak, dudak ya da çevresinden öpmemek gereklidir. Sadece bu basit önlemlerle bile, hamilelikte CMV ve B19V enfeksiyonu riski, büyük ölçüde azaltılabilir. B19V son derece tedavi edilebilir bir enfeksiyondur ve şu anda, maternal seroloji, fetal US ve

zamanında yapılan intrauterin transfüzyon, konjenital B19V enfeksiyonunu yönetmek için altın standartlardır (67).

Düşük gelirli ülkelerin çoğunda, çocuk doğurma çağındaki kadınların çoğu CMV açısından seropozitifdir. Ancak gebelik ve immunsupresyon durumlarında viral reaktivasyon oluşabilir. Semptomatik CMV enfeksiyonu üç şekilde önlenabilir: 1) Hamile kadın IgM ve IgG' nin negatif olduğu durumlarda, hijyen kurallarına uyarak, kendisini koruyabilir. Bu virüs çoğunlukla asemptomatik seyrederek. Ana bulaş yolu, küçük çocuklardan damlacık yoluyla; 2) Enfeksiyonu yeni geçiren ve düşük IgG aviditesi olan bir hamile kadının, fetüse hastalığı geçirmesini önlemek ve doğumdan sonra oluşabilecek semptomatik olabilecek CMV enfeksiyon oranını azaltmak için, CMV hiperimmünglobulin (HIG) kullanılabilir (128). HIG' in amacı, 20. haftaya kadar bulaşı önlemektir ama bu konuda kesin bir bilgi yoktur. CMV HIG tedavisinde yapılan bir deneysel çalışmada, tedavi için, CMV geçirdiği kanıtlanmış gebelerin, bir kısmına intravenöz CMV HIG verildi. Bir kısmı bu tedaviyi reddetti ve gözlenen sonuçlara göre verilenlerin, verilmeyenlere göre, doğum sonrasında semptomatik bebek görülme oranında azalma olduğu gösterildi. Ancak bu randomize bir çalışma olmadığından, kesin sonuca varmak için, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (129). Enfeksiyon fetüse bulaştıktan sonra birkaç antiviral ilaç kullanılabilir. Ayrıca günümüzde, lisans onayı almış, konjenital CMV enfeksiyonunun önlenmesini sağlayan bir aşı yoktur; aşının geliştirilmesi için, klinik-preklinik çalışmalar, halen devam etmektedir (130).

Genital Herpes, kadınlar arasında, cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında, en sık görülenlerinden bir tanesidir. HSV enfeksiyonundan korunmak için, riskli cinsel ilişkilerden sakınmak başta gelir. HSV için, günümüze kadar, pek çok aşı denenmiştir, ancak virüse karşı tam etkinliği olan bir aşı bulunamamıştır. Semptomatik genital enfeksiyonu olan annelerden, doğum sırasındaki bulaş ile oluşan enfeksiyon, intrauterin enfeksiyona göre çok daha yaygındır ve primer mikrosefaliye neden olmaz. Doğumdan önce kapsamlı bir genital muayene, aktif genital herpes lezyonlarını ortaya çıkarabilir ve doğum sırasında bebeğe virüs bulaşmaması için, sezaryen yoluyla doğum yapılabilir (131). Doğum sırasında, asemptomatik HSV olan kadınlarda, amniyotomi gibi invaziv yöntemler, fetal kafa derisi elektrotları ve operatif vajinal doğumdan kaçınılmalıdır (132). İnvaziv fetal izlemiden kaçınmak, neonatal HSV enfeksiyonu riskini de azaltabilir (131). Antiviral profilaksi, gebeliğin 36. haftasından doğuma kadar, gebelik sırasında ilk veya tekrarlayan genital herpes atağı olan

kadınlara önerilmelidir. Genital Herpes öyküsü olan, ancak gebelik sırasında nöks etmeyen kadınlara, rutin profilaksi önerilmemektedir. Doğum başlangıcında, primer genital HSV' den şüpheleniliyorsa (veya doğrulanmışsa), sezaryenle doğum önerilir. Doğumdan 6 haftadan daha kısa bir süre önce meydana gelmişse veya erken membran rüptürü durumunda da, sezaryen önerilmelidir. Doğumun başlangıcında, bir genital herpes nöksü devam ederken, amniyon membranı sağlam olduğunda, sezaryen doğum önerilir. Uzun süreli membran rüptürü varsa, vajinal doğum düşünülmelidir (133). Gebeliğin son ayında, baskılayıcı antiviral tedavi; tekrarlayan lezyonlar için asemptomatik viral saçılmayı, klinik HSV nöksünü ve sezaryen doğum olasılığını azaltır (131).

VZV enfeksiyonunun aşılama yoluyla önlenmesi, yenidoğan komplikasyonlarının önlenmesinin birinci anahtarıdır. Seronegatif kadınların, hamilelikten önce aktif bağışıklanması, şiddetli suçüçeğinden tam korunmayı sağlar. Canlı attenüe aşı olduğu için, aşılamaı takiben 4 hafta gebelikten kaçınılmalıdır (134). Gebelikte suçüçeğine bağı ciddi komplikasyon riskinden dolayı, VZV' e maruz kalan hamile kadınların, virüse duyarlılıkları mümkün olan en kısa sürede genellikle serolojik testlerle belirlenmeli ve VZV ile temas sonrası ve ideal olarak, maruziyetten sonraki 72 ila 96 saat içinde, VZV-IG ile profilaksi yapılmalıdır. VZIG yoksa IVIG de düşünülebilir. VZIG' nin KVS veya neonatal varisellayı önlediğı kanıtlanmamıştır. Özellikle şiddetli hastalık veya suçüçeğı pnömonisi gelişirse, asiklovir ile antiviral tedavi de endike olabilir (135).

ZKV enfeksiyonundan korunmada, aşı olmadığı ve henüz etkili bir antiviral tedavisi bulunmadığı için öncelikli durum, vektör kontrolünün sağlanmasıdır. Bu nedenle, sivrisineklele istila edilmiş alanlardan kaçınmak önemlidir. Riskli ülkelerde, sivrisinek ısırıklarını önlemek için önleyici tedbirlerin alınması tavsiye edilir. Çevresel toksinlerin mikrosefali yapabilme riski nedeniyle (136), ) Latin Amerikalı çevreciler tarafından, ZKV salgını sırasında yaygın olarak kullanılan bir pestisid olan piriproksifene (*Aedes aegypti* sivrisineklerinin vektör kontrolünde kullanılan bir larvisit) bağı mikrosefali olabileceğı uyarısı yapılmış ancak kanıtlanmamıştır (137). İki aydan büyük çocuklar, hamile ve emziren anneler, sinek kovucular kullanmalıdır. Uygun giysiler (uzun kollu giysiler ve açık renkler) ve sineklik kullanmak önemlidir (138). ZKV, menide uzun süre kalabilir. Bu yüzden, kadınlar, Zika endemik bir bölgeye seyahat etmiş veya burada son 6 ay içinde yaşamış erkeklerle cinsel temastan kaçınmalıdır (55). Cinsel temasta kondom kullanımı da, bu açıdan, gereklidir. Hamile kadınlar ve hamilelik planlayan kadınlar, riskli ülkelere yolculukları

ertelemelidir (139). Kan bağıışı, riskli ülkeden döndükten sonra, ilk 28 gün kontrendikedir. Bu yüzden, riskli bölgelerde, kan bağıışçılarının test edilmesi de gereklidir. Anne sütünde, ZKV RNA' sının varlığı tespit edilmiş olmasına rağmen, emzirme yoluyla ZKV bulaşması, bugüne kadar belirlenememiştir. Bu nedenle anne emzirmeye teşvik edilmelidir (140). Devam etmekte olan bir dizi aşı çalışması olmasına rağmen (141), bir ZKV aşısının geliştirilmesi, aşının hamile kadınlarda test edilmesi gerekliliği, GBS gelişimi ile ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesi, bir arbovirüs aşısı geliştirmenin doğasında var olan zorluklar ve aşının ZKV ve DENV veya Batı Nil virüsü arasındaki çapraz reaktiviteyi gösteren in vivo çalışmalardan elde edilen bulgular nedeniyle karmaşık hale gelmektedir (141). Önlem ve korunma için, aşı önem taşımaktadır. Aşılarda test etmek için, popülasyona bulaş gerekir. Bu nedenle, aşı geliştirme çalışmalarına rehberlik edecek, optimal hayvan modellerinin test edilmesi ve gözlemsel kohort kullanımının önemi büyüktür (142).

Mikrosefali, bebekler ve çocuklar için talihsiz sonuçlara ek olarak, ebeveynlerin ve toplumun karşılaştığı, duygusal ve ekonomik yükleri de beraberinde getirmektedir (143). Mikrosefali için bilinen bir tedavi yoktur. Bundan dolayı, bu nörolojik bozukluktan korunmak için, doğum öncesi ve gebelik sırasında, bebeğin risk taşıyıp taşımadığını öğrenmek için, birtakım testler yapmak, aynı zamanda gebenin, TORCH enfeksiyonlarından korunması için bilgilendirmek büyük önem arz etmektedir. Ayrıca Halk Sağlığı, Aile Hekimliği gibi kurumlar tarafından, toplumun bilgilendirilmesi ve farkındalığın artırılması da önem arz etmektedir. Erken patojen tespiti ve antimikrobiyal tedavinin zamanında başlatılması, birçok konjenital veya perinatal enfeksiyonu olan bebekler için, sonuçları iyileştirebilir. Konjenital Rubella Sendromu, Dünya' nın pekçok ülkesinde aşılama yoluyla ortadan kaldırılmış olsa da, az gelişmiş ülkelerde hala problem olmaya devam etmekte (144), diğer patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar da, şu anda aşılama ile önlenememektedir. İmmün sistemin yeterince olgunlaşmadığı ve sinir sisteminin gelişmeye devam ettiği, prenatal ve postnatal dönemde, bu enfeksiyon etkenleri fetüs için ciddi risk oluşturmaktadır. Literatür TORCH patojenleri ile, ZKV arasındaki benzerlikler nedeniyle, Zikavirüsün TORCH enfeksiyonlarına dahil edilmesini desteklemektedir. ZKV, şu anda Güney Amerika' da yaygın görülen bir enfeksiyon olarak izlense de, tüm dünyaya yayılma potansiyeline karşı dikkatli olmak gerekir (138).

## **KAYNAKLAR**

1. Coyne CB, Lazear HM. Zika virus - reigniting the TORCH. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(11):707-15.
2. Nahmias AJ. The TORCH complex. *Hospital practice.* 1974;9(5):65-72.
3. Frenkel LD, Gomez F, Sabahi F. The pathogenesis of microcephaly resulting from congenital infections: why is my baby's head so small? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(2):209-26.
4. Organization WH. Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero. 2016.
5. Roche AF, Mukherjee D, Guo SM, Moore WM. Head circumference reference data: birth to 18 years. *Pediatrics.* 1987;79(5):706-12.
6. Woods CG, Parker A. Investigating microcephaly. *Arch Dis Child.* 2013;98(9):707-13.
7. Woods CG. Human microcephaly. *Curr Opin Neurobiol.* 2004;14(1):112-7.
8. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology.* 2005;65(12):1873-87.
9. Kaindl AM, Passemard S, Kumar P, Kraemer N, Issa L, Zwirner A, et al. Many roads lead to primary autosomal recessive microcephaly. *Prog Neurobiol.* 2010;90(3):363-83.
10. Alvarado-Socarras JL, Idrovo Á J, Contreras-García GA, Rodriguez-Morales AJ, Audcent TA, Mogollon-Mendoza AC, et al. Congenital microcephaly: A diagnostic challenge during Zika epidemics. *Travel Med Infect Dis.* 2018;23:14-20.
11. von der Hagen M, Pivarcsi M, Liebe J, von Bernuth H, Didonato N, Hennermann JB, et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(8):732-41.
12. Organization WH. Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero: rapid advice guideline. World Health Organization; 2016.
13. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014;384(9946):857-68.
14. Adachi Y, Poduri A, Kawaguch A, Yoon G, Salih MA, Yamashita F, et al. Congenital microcephaly with a simplified gyral pattern: associated findings and their significance. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(6):1123-9.
15. Mochida GH, Walsh CA. Molecular genetics of human microcephaly. *Curr Opin Neurol.* 2001;14(2):151-6.
16. Fellner C. Zika in America: The Year in Review. P t. 2016;41(12):778-91.
17. Chenn A, Walsh CA. Regulation of cerebral cortical size by control of cell cycle exit in neural precursors. *Science.* 2002;297(5580):365-9.
18. Sahara S, O'Leary DD. Fgf10 regulates transition period of cortical stem cell differentiation to radial glia controlling generation of neurons and basal progenitors. *Neuron.* 2009;63(1):48-62.
19. Azevedo FA, Carvalho LR, Grinberg LT, Farfel JM, Ferretti RE, Leite RE, et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol.* 2009;513(5):532-41.
20. Devakumar D, Bamford A, Ferreira MU, Broad J, Rosch RE, Groce N, et al. Infectious causes of microcephaly: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):e1-e13.
21. Passemard S, Kaindl AM, Verloes A. Microcephaly. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:129-41.

22. Miner JJ, Diamond MS. Understanding How Zika Virus Enters and Infects Neural Target Cells. *Cell Stem Cell*. 2016;18(5):559-60.
23. Gonçalves FG, Caschera L, Teixeira SR, Viaene AN, Pinelli L, Mankad K, et al. Intracranial calcifications in childhood: Part 1. *Pediatr Radiol*. 2020;50(10):1424-47.
24. Nakamura K, Kato M, Sasaki A, Kanai M, Hayasaka K. Congenital dysplastic microcephaly and hypoplasia of the brainstem and cerebellum with diffuse intracranial calcification. *J Child Neurol*. 2012;27(2):218-21.
25. Rolland M, Li X, Sellier Y, Martin H, Perez-Berezo T, Rauwel B, et al. PPAR $\gamma$  Is Activated during Congenital Cytomegalovirus Infection and Inhibits Neuronogenesis from Human Neural Stem Cells. *PLoS Pathog*. 2016;12(4):e1005547.
26. Luo MH, Hannemann H, Kulkarni AS, Schwartz PH, O'Dowd JM, Fortunato EA. Human cytomegalovirus infection causes premature and abnormal differentiation of human neural progenitor cells. *J Virol*. 2010;84(7):3528-41.
27. Lendahl U, Zimmerman LB, McKay RD. CNS stem cells express a new class of intermediate filament protein. *Cell*. 1990;60(4):585-95.
28. Sejersen T, Lendahl U. Transient expression of the intermediate filament nestin during skeletal muscle development. *J Cell Sci*. 1993;106 ( Pt 4):1291-300.
29. Michalczyk K, Ziman M. Nestin structure and predicted function in cellular cytoskeletal organisation. *Histol Histopathol*. 2005;20(2):665-71.
30. Sahlgren CM, Pallari HM, He T, Chou YH, Goldman RD, Eriksson JE. A nestin scaffold links Cdk5/p35 signaling to oxidant-induced cell death. *Embo j*. 2006;25(20):4808-19.
31. Levine D, Jani JC, Castro-Aragon I, Cannie M. How Does Imaging of Congenital Zika Compare with Imaging of Other TORCH Infections? *Radiology*. 2017;285(3):744-61.
32. McAuley J, Boyer KM, Patel D, Mets M, Swisher C, Roizen N, et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis*. 1994;18(1):38-72.
33. Gaskell EA, Smith JE, Pinney JW, Westhead DR, McConkey GA. A unique dual activity amino acid hydroxylase in *Toxoplasma gondii*. *PLoS One*. 2009;4(3):e4801.
34. Prandovszky E, Gaskell E, Martin H, Dubey JP, Webster JP, McConkey GA. The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism. *PLoS One*. 2011;6(9):e23866.
35. Guglietta S, Beghetto E, Spadoni A, Buffolano W, Del Porto P, Gargano N. Age-dependent impairment of functional helper T cell responses to immunodominant epitopes of *Toxoplasma gondii* antigens in congenitally infected individuals. *Microbes Infect*. 2007;9(2):127-33.
36. Denkers EY, Gazzinelli RT. Regulation and function of T-cell-mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infection. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11(4):569-88.
37. Gavrilescu LC, Denkers EY. IFN-gamma overproduction and high level apoptosis are associated with high but not low virulence *Toxoplasma gondii* infection. *J Immunol*. 2001;167(2):902-9.
38. Baxter GT, Kuo RC, Jupp OJ, Vandenebeele P, MacEwan DJ. Tumor necrosis factor-alpha mediates both apoptotic cell death and cell proliferation in a human hematopoietic cell line dependent on mitotic activity and receptor subtype expression. *J Biol Chem*. 1999;274(14):9539-47.
39. Hyde SR, Giacoia GP. Congenital herpes infection: placental and umbilical cord findings. *Obstet Gynecol*. 1993;81(5 ( Pt 2)):852-5.
40. Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(1):1-13.
41. Pinninti SG, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(2):351-65.
42. Hu S, Rotschafer JH, Lokensgard JR, Cheeran MC. Activated CD8+ T lymphocytes in-



- hibit neural stem/progenitor cell proliferation: role of interferon-gamma. *PLoS One*. 2014;9(8):e105219.
43. Schust DJ, Hill AB, Ploegh HL. Herpes simplex virus blocks intracellular transport of HLA-G in placentally derived human cells. *J Immunol*. 1996;157(8):3375-80.
  44. Mogensen TH, Melchjorsen J, Malmgaard L, Casola A, Paludan SR. Suppression of proinflammatory cytokine expression by herpes simplex virus type 1. *J Virol*. 2004;78(11):5883-90.
  45. Aldo P, You Y, Szigeti K, Horvath TL, Lindenbach B, Mor G. HSV-2 enhances ZIKV infection of the placenta and induces apoptosis in first-trimester trophoblast cells. *Am J Reprod Immunol*. 2016;76(5):348-57.
  46. Ostrander B, Bale JF. Chapter 6 - Congenital and perinatal infections. In: de Vries LS, Glass HC, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 162: Elsevier; 2019. p. 133-53.
  47. Banatvala JE, Brown DW. Rubella. *The Lancet*. 2004;363(9415):1127-37.
  48. Geyer H, Bauer M, Neumann J, Lüdde A, Rennert P, Friedrich N, et al. Gene expression profiling of rubella virus infected primary endothelial cells of fetal and adult origin. *Virol J*. 2016;13:21.
  49. Lee JY, Bowden DS. Rubella virus replication and links to teratogenicity. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(4):571-87.
  50. Gordon-Lipkin E, Hoon A, Pardo CA. Prenatal cytomegalovirus, rubella, and Zika virus infections associated with developmental disabilities: past, present, and future. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(2):135-43.
  51. Rorke LB, Fabiyi A, Elizan TS, Sever JL. Experimental cerebrovascular lesions in congenital and neonatal rubella-virus infections of ferrets. *Lancet*. 1968;2(7560):153-4.
  52. George S, Viswanathan R, Sapkal GN. Molecular aspects of the teratogenesis of rubella virus. *Biol Res*. 2019;52(1):47.
  53. Lazar M, Perelygina L, Martines R, Greer P, Paddock CD, Peltecu G, et al. Immunolocalization and Distribution of Rubella Antigen in Fatal Congenital Rubella Syndrome. *EBioMedicine*. 2016;3:86-92.
  54. Lane B, Sullivan EV, Lim KO, Beal DM, Harvey RL, Meyers T, et al. White matter MR hyperintensities in adult patients with congenital rubella. *American journal of neuroradiology*. 1996;17(1):99-103.
  55. Paryani SG, Arvin AM. Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella. *N Engl J Med*. 1986;314(24):1542-6.
  56. Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections. *Med Microbiol Immunol*. 2007;196(2):95-102.
  57. Pastuszak AL, Levy M, Schick B, Zuber C, Feldkamp M, Gladstone J, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med*. 1994;330(13):901-5.
  58. Grose C. Congenital infections caused by varicella zoster virus and herpes simplex virus. *Semin Pediatr Neurol*. 1994;1(1):43-9.
  59. Sauerbrei A, Wutzler P. The congenital varicella syndrome. *J Perinatol*. 2000;20(8 Pt 1):548-54.
  60. Benirschke K, Coen R, Patterson B, Key T. Villitis of known origin: varicella and toxoplasma. *Placenta*. 1999;20(5-6):395-9.
  61. Magliocco AM, Demetrick DJ, Sarnat HB, Hwang WS. Varicella embryopathy. *Arch Pathol Lab Med*. 1992;116(2):181-6.
  62. Bennet R, Forsgren M, Herin P. Herpes zoster in a 2-week-old premature infant with possible congenital varicella encephalitis. *Acta Paediatr Scand*. 1985;74(6):979-81.
  63. Mustonen K, Mustakangas P, Valanne L, Professor MH, Koskiniemi M. Congenital varicel-

- la-zoster virus infection after maternal subclinical infection: clinical and neuropathological findings. *J Perinatol.* 2001;21(2):141-6.
64. Pistorius LR, Smal J, de Haan TR, Page-Christiaens GC, Verboon-Macielek M, Oepkes D, et al. Disturbance of cerebral neuronal migration following congenital parvovirus B19 infection. *Fetal Diagn Ther.* 2008;24(4):491-4.
  65. Schulert GS, Walsh WF, Weitkamp JH. Polymicrogyria and congenital parvovirus b19 infection. *AJP Rep.* 2011;1(2):105-10.
  66. De Jong EP, Lindenburg IT, van Klink JM, Oepkes D, van Kamp IL, Walther FJ, et al. Intra-uterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(3):204.e1-5.
  67. Attwood LO, Holmes NE, Hui L. Identification and management of congenital parvovirus B19 infection. *Prenat Diagn.* 2020;40(13):1722-31.
  68. Krauer F, Riesen M, Reveiz L, Oladapo OT, Martínez-Vega R, Porgo TV, et al. Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain-Barré Syndrome: Systematic Review. *PLoS Med.* 2017;14(1):e1002203.
  69. Musso D, Gubler DJ. Zika Virus. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(3):487-524.
  70. Musso D, Cao-Lormeau VM, Gubler DJ. Zika virus: following the path of dengue and chikungunya? *Lancet.* 2015;386(9990):243-4.
  71. Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, Zea-Vera AF, González-Manrique G, Vargas J, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1513-23.
  72. Zika virus infection: global update on epidemiology and potentially associated clinical manifestations. *Wkly Epidemiol Rec.* 2016;91(7):73-81.
  73. D'Ortenzio E, Matheron S, de Lamballerie X, Hubert B, Piorkowski G, Maquart M, et al. Evidence of sexual transmission of Zika virus. *New England Journal of Medicine.* 2016;374(22):2195-8.
  74. Pierson TC, Diamond MS. The emergence of Zika virus and its new clinical syndromes. *Nature.* 2018;560(7720):573-81.
  75. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):653-60.
  76. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. *N Engl J Med.* 2016;374(16):1552-63.
  77. Zhou K, Wang L, Yu D, Huang H, Ji H, Mo X. Molecular and cellular insights into Zika virus-related neuropathies. *J Neurovirol.* 2017;23(3):341-6.
  78. Nowakowski TJ, Pollen AA, Di Lullo E, Sandoval-Espinosa C, Bershteyn M, Kriegstein AR. Expression Analysis Highlights AXL as a Candidate Zika Virus Entry Receptor in Neural Stem Cells. *Cell Stem Cell.* 2016;18(5):591-6.
  79. Wells MF, Salick MR, Wiskow O, Ho DJ, Worringer KA, Ihry RJ, et al. Genetic Ablation of AXL Does Not Protect Human Neural Progenitor Cells and Cerebral Organoids from Zika Virus Infection. *Cell Stem Cell.* 2016;19(6):703-8.
  80. Kim SY, Zhao J, Liu X, Fraser K, Lin L, Zhang X, et al. Interaction of Zika Virus Envelope Protein with Glycosaminoglycans. *Biochemistry.* 2017;56(8):1151-62.
  81. Brasil P, Pereira JB, Jr., Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2321-34.
  82. Honein MA, Dawson AL, Petersen EE, Jones AM, Lee EH, Yazdy MM, et al. Birth Defects Among Fetuses and Infants of US Women With Evidence of Possible Zika Virus Infection During Pregnancy. *Jama.* 2017;317(1):59-68.

83. Paul AM, Acharya D, Neupane B, Thompson EA, Gonzalez-Fernandez G, Copeland KM, et al. Congenital Zika Virus Infection in Immunocompetent Mice Causes Postnatal Growth Impediment and Neurobehavioral Deficits. *Front Microbiol.* 2018;9:2028.
84. van der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, Júnior HV, Filho EL, et al. Description of 13 Infants Born During October 2015-January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth - Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(47):1343-8.
85. de Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Sobral da Silva P, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *Bmj.* 2016;353:i1901.
86. Aragao M, Brainer-Lima AM, Holanda AC, van der Linden V, Vasco Aragão L, Silva Júnior MLM, et al. Spectrum of Spinal Cord, Spinal Root, and Brain MRI Abnormalities in Congenital Zika Syndrome with and without Arthrogyrposis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38(5):1045-53.
87. Dang J, Tiwari SK, Lichinchi G, Qin Y, Patil VS, Eroshkin AM, et al. Zika Virus Depletes Neural Progenitors in Human Cerebral Organoids through Activation of the Innate Immune Receptor TLR3. *Cell Stem Cell.* 2016;19(2):258-65.
88. Soares de Oliveira-Szejnfeld P, Levine D, Melo AS, Amorim MM, Batista AG, Chimelli L, et al. Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. *Radiology.* 2016;281(1):203-18.
89. Group HPARGW. Guidance on viral rash in pregnancy: investigation, diagnosis and management of viral rash illness, or exposure to viral rash illness, in pregnancy. Health Protection Agency, London. 2011.
90. Abdel-Salam GM, Zaki MS, Saleem SN, Gaber KR. Microcephaly, malformation of brain development and intracranial calcification in sibs: pseudo-TORCH or a new syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008;146a(22):2929-36.
91. Cantey PT, Montgomery SP, Straily A. Neglected parasitic infections: what family physicians need to know—a CDC update. *American Family Physician.* 2021;104(3):277-87.
92. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2008;47(4):554-66.
93. Kimberlin DW. RED BOOK, 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, David W. Kimberlin, MD, FAAP, American Academy of Pediatrics: American academy of pediatrics; 2015.
94. Burchell AN, Lisk R, Yeung A, Rana J, Bacon J, Brunetta J, et al. Community-directed bacterial sexually transmitted infection testing interventions among men who have sex with men: Protocol for an e-delphi study in Toronto, Canada. *JMIR research protocols.* 2019;8(7):e13801.
95. Singh C. Rubella in Pregnancy. *Journal of Fetal Medicine.* 2020;7(1):37-41.
96. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73(3):199-213.
97. Picone O, Simon I, Benachi A, Brunelle F, Sonigo P. Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn.* 2008;28(8):753-8.
98. Benoist G, Salomon LJ, Mohlo M, Suarez B, Jacquemard F, Ville Y. Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(7):900-5.
99. Ancora G, Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Tridapalli E, Sandri F, et al. Cranial ultra-

- sound scanning and prediction of outcome in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2007;150(2):157-61.
100. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2001;138(3):325-31.
  101. Crino JP, Driggers RW. Ultrasound Findings Associated With Antepartum Viral Infection. *Clin Obstet Gynecol.* 2018;61(1):106-21.
  102. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2017;38:97-107.
  103. Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S, Lanari M, Bovicelli L, Nicolosi A, et al. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(2):476-82.
  104. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Kuivanen S, Jääskeläinen AJ, Smura T, et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med.* 2016;374(22):2142-51.
  105. Azad R, Mittal P, Malhotra A, Gangrade S. Detection and Differentiation of Focal Intracranial Calcifications and Chronic Microbleeds Using MRI. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(5):Tc19-tc23.
  106. Oosterom N, Nijman J, Gunkel J, Wolfs TF, Groenendaal F, Verboon-Macielek MA, et al. Neuro-imaging findings in infants with congenital cytomegalovirus infection: relation to trimester of infection. *Neonatology.* 2015;107(4):289-96.
  107. Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *J Intern Med.* 2006;260(4):285-304.
  108. Dijkmans AC, de Jong EP, Dijkmans BA, Lopriore E, Vossen A, Walther FJ, et al. Parvovirus B19 in pregnancy: prenatal diagnosis and management of fetal complications. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24(2):95-101.
  109. Alkalay AL, Pomerance JJ, Rimoin DL. Fetal varicella syndrome. *J Pediatr.* 1987;111(3):320-3.
  110. Isada NB, Paar DP, Johnson MP, Evans MI, Holzgreve W, Qureshi F, et al. In utero diagnosis of congenital varicella zoster virus infection by chorionic villus sampling and polymerase chain reaction. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(6 Pt 1):1727-30.
  111. Castanha PMS, Nascimento EJM, Braga C, Cordeiro MT, de Carvalho OV, de Mendonça LR, et al. Dengue Virus-Specific Antibodies Enhance Brazilian Zika Virus Infection. *J Infect Dis.* 2017;215(5):781-5.
  112. Voordouw B, Rockx B, Jaenisch T, Fraaij P, Mayaud P, Vossen A, et al. Performance of Zika Assays in the Context of Toxoplasma gondii, Parvovirus B19, Rubella Virus, and Cytomegalovirus (TORCH) Diagnostic Assays. *Clin Microbiol Rev.* 2019;33(1).
  113. de Araújo TVB, Rodrigues LC, de Alencar Ximenes RA, de Barros Miranda-Filho D, Montarroyos UR, de Melo APL, et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(12):1356-63.
  114. Brasil P, Pereira Jr JP, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(24):2321-34.
  115. Melo AS, Aguiar RS, Amorim MM, Arruda MB, Melo FO, Ribeiro ST, et al. Congenital Zika Virus Infection: Beyond Neonatal Microcephaly. *JAMA Neurol.* 2016;73(12):1407-16.
  116. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EB, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr.* 2017;171(3):288-95.
  117. Christian KM, Song H, Ming GL. Pathophysiology and Mechanisms of Zika Virus Infection in the Nervous System. *Annu Rev Neurosci.* 2019;42:249-69.

118. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *Bmj*. 2000;321(7254):142-7.
119. Dunay IR, Gajurel K, Dhakal R, Liesenfeld O, Montoya JG. Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4).
120. Henriquez FL, Woods S, Cong H, McLeod R, Roberts CW. Immunogenetics of *Toxoplasma gondii* informs vaccine design. *Trends Parasitol*. 2010;26(11):550-5.
121. Karanja-Lumumba T, Mugambi J, Wesonga F. Adoption of east coast fever vaccine among smallholder dairy farmers in Kenya: the case of North Rift Kenya. *East African Agricultural and Forestry Journal*. 2015;81(1):34-9.
122. Rinaldi L, Scala A. Toxoplasmosis in livestock in Italy: an epidemiological update. *Parassitologia*. 2008;50(1-2):59-61.
123. Kim HY, Kim YA, Kang S, Lee HS, Rhie HG, Ahn HJ, et al. Prevalence of *Toxoplasma gondii* in stray cats of Gyeonggi-do, Korea. *Korean J Parasitol*. 2008;46(3):199-201.
124. Work TM, Verma SK, Su C, Medeiros J, Kaiakapu T, Kwok OC, et al. TOXOPLASMA GONDII ANTIBODY PREVALENCE AND TWO NEW GENOTYPES OF THE PARASITE IN ENDANGERED HAWAIIAN GEESE (NENE: BRANTA SANDVICENSIS). *J Wildl Dis*. 2016;52(2):253-7.
125. Congenital syphilis - United States, 2003-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(14):413-7.
126. Pandolfi E, Gesualdo F, Rizzo C, Bella A, Agricola E, Mastroiacovo P, et al. Global seroprevalence of rubella among pregnant and childbearing age women: a meta-analysis. *Eur J Public Health*. 2017;27(3):530-7.
127. Bouthry E, Picone O, Hamdi G, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Vauloup-Fellous C. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. *Prenat Diagn*. 2014;34(13):1246-53.
128. Kagan KO, Hamprecht K. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(1):15-26.
129. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2005;353(13):1350-62.
130. Institute of Medicine Committee to Study Priorities for Vaccine D. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Stratton KR, Durch JS, Lawrence RS, editors. *Vaccines for the 21st Century: A Tool for Decisionmaking*. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2000 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2000.
131. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *Jama*. 2003;289(2):203-9.
132. Kohelet D, Katz N, Sadan O, Somekh E. Herpes simplex virus infection after vacuum-assisted vaginally delivered infants of asymptomatic mothers. *J Perinatol*. 2004;24(3):147-9.
133. Picone O. [Genital herpes and pregnancy: Epidemiology, clinical manifestations, prevention and screening. Guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetrician (CNGOF)]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2017;45(12):642-54.
134. Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 1996;45(Rr-11):1-36.
135. Cobelli Kett J. Perinatal varicella. *Pediatr Rev*. 2013;34(1):49-51.
136. Dolk H, Vrijheid M. The impact of environmental pollution on congenital anomalies. *Br Med Bull*. 2003;68:25-45.

137. Albuquerque MF, Souza WV, Mendes AD, Lyra TM, Ximenes RA, Araújo TV, et al. Pyriproxyfen and the microcephaly epidemic in Brazil - an ecological approach to explore the hypothesis of their association. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2016;111(12):774-6.
138. Tahotná A, Brucknerová J, Brucknerová I. Zika virus infection from a newborn point of view. TORCH or TORZiCH? *Interdiscip Toxicol.* 2018;11(4):241-6.
139. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet.* 2016;387(10033):2125-32.
140. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(13).
141. Morabito KM, Graham BS. Zika Virus Vaccine Development. *J Infect Dis.* 2017;216(suppl\_10):S957-s63.
142. Singh T, Otero CE, Li K, Valencia SM, Nelson AN, Permar SR. Vaccines for Perinatal and Congenital Infections-How Close Are We? *Front Pediatr.* 2020;8:569.
143. Roberts T, Frenkel JK. Estimating income losses and other preventable costs caused by congenital toxoplasmosis in people in the United States. *J Am Vet Med Assoc.* 1990;196(2):249-56.
144. Lambert N, Strebel P, Orenstein W, Icenogle J, Poland GA. Rubella. *Lancet.* 2015;385(9984):2297-307.