

Fetal Anomali ve Hidrops Fetalis Tanısı Almış Gebelerde Real Time PCR Yöntemi ile Human Parvovirüs B19 Pozitifliğinin Araştırılması

Investigation of Human Parvovirus B19 Positivity by Real-Time PCR Method in Pregnant Women with Fetal Anomaly and Hydrops Fetalis

Meryem Çolak*[Ⓜ], Aylin Altay Koçak**[Ⓜ], Deniz Karçaaltıncaba***[Ⓜ], Işıl Fidan****[Ⓜ], Gülendam Bozdayı***[Ⓜ]

*Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

**Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

***Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

****Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Atf/Cite as: Çolak M, Altay Koçak A, Karçaaltıncaba D, Fidan I, Bozdayı G. Fetal anomali ve hidrops fetalis tanısı almış gebelerde real Time PCR yöntemi ile human parvovirüs B19 pozitifliğinin araştırılması, Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(2):126-31.

Öz

Amaç: Bu çalışmada, fetal anomali ve hidrops fetalis tanısı almış gebelerde Parvovirüs-B19 DNA pozitifliğini retrospektif olarak araştırarak; fetal enfeksiyon, virüs ve viral yük ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Temmuz 2014-Mart 2018 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilen on bir hastaya ait; on iki klinik örnek dâhil edildi. Parvovirüs B19 IgM/IgG antikorları ELISA yöntemi (NovaTec, Almanya) ile değerlendirildi ve Real-Time PCR yöntemi (LightMix® Kit Parvovirus B19, Roche, Almanya) ile Parvovirüs-B19 DNA varlığı kantitatif olarak araştırıldı.

Bulgular: Klinik örneklerde %16.7 (2/12) Parvovirüs-B19 DNA pozitifliği belirlendi. Fetal anomali saptanmış 22 haftalık gebeden eşzamanlı alınan amniyon sıvısı ve serum örneklerinden amniyon sıvısında 10⁶ kopya/ml, serum örneğinde 10³ kopya/ml Parvovirüs-B19 DNA saptandı, serolojik analizinde Parvovirüs-B19 IgM negatif olarak belirlendi. Parvovirüs-B19 DNA negatif üç gebede IgG pozitifken IgM negatif bulundu; bir hastada IgG ve IgM negatif bulundu; bir hastada IgG negatifken, IgM "grey zone" olarak değerlendirildi, bir hastaya ait serolojik analiz sonuçlarına ulaşılamadı. IgG negatifken IgM 2-4 hafta sonra testin yinelenmesi önerilerek, grey zone olarak değerlendirilen hastada 8. haftada düşük gerçekleşti. Parvovirüs-B19 DNA saptanan hastanın kromozom analizi sonucunun normal olarak değerlendirildiği ve bebeğin sağlıklı bir şekilde dünyaya geldiği görüldü. Çalışmaya dâhil edilen diğer gebelerden üçünün gebeliğinin fetal anomali nedeniyle sonlandırıldığı, iki hastanın hidrops fetalis, iki hastanın fetal distres, bir hastanın fetal hidrotoraks tanısı aldığı, iki hastada ise gebeliğin normal olarak sonlandığı görüldü.

Sonuç: Serolojik analiz sonuçları negatif olsa bile Real-Time-PCR yöntemi ile 10 kopya/ml'ye kadar Parvovirüs-B19 DNA'sı saptanabilmekte ve kantitatif sonuç verilebilir. Gebelerde Parvovirüs-B19 DNA varlığının ve miktarının Real-Time PCR yöntemi ile saptanmasının, fetal Parvovirüs-B19 enfeksiyonunun erken tanısı ve takibi açısından önemli olacağı unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Human Parvovirüs B19, gebe, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Real-Time PCR)

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to retrospectively investigate the presence of Parvovirus B19-DNA in pregnant women diagnosed with fetal anomaly and hydrops fetalis and its association with fetal infection and viral load.

Method: Twelve clinical samples of eleven patients referred to our laboratory between July 2014-March 2018 were included in the study. Parvovirus B19-IgM and IgG antibodies and were evaluated by ELISA (NovaTec, Germany) and the presence of Parvovirus-B19 DNA was quantitatively investigated by Real-Time PCR (LightMix® Kit Parvovirus B19, Roche, Germany).

Results: Parvovirus-B19 DNA-positivity was identified in 2 of 12 (16.7%) samples. Parvovirus-B19 DNA was detected in both amniotic fluid and serum samples, which were simultaneously taken from 22-week pregnant women with fetal anomalies with 10⁶ copies/ml and with 10³ copies/ml, respectively. Parvovirus-B19 was detected as IgM negative in serological analysis. When IgG was negative, serological test for IgM was recommended to be repeated 2-4 weeks later, and a miscarriage occurred in the 8th gestational week of a woman whose IgM was evaluated as being in "grey zone". Chromosome analysis of one of the patients, whom Parvovirus-B19 DNA was detected, was considered normal and a healthy baby was born. Pregnancy was terminated in three other pregnant included in the study due to the presence of fetal anomalies. The pregnancies were terminated due to the diagnosis of hydrops fetalis in 2, and fetal distress in 2, fetal hydrothorax in 1 patient, while two patients had term deliveries.

Conclusion: Even if the results of serological analysis were negative, Parvovirus B19-DNA can be quantitatively detected up to 10 copies/ml by Real-Time-PCR. It should not be forgotten that detection of the presence and viral load of Parvovirus B19-DNA by Real-Time PCR is quite important in terms of early diagnosis of fetal Parvovirus B19 infection in pregnancies.

Keywords: Human Parvovirus B19, Pregnant, Real-time polimerase chain reaction (Real Time PCR)

Alındığı tarih / Received:

01.06.2020 / 1.June.2020

Kabul tarihi / Accepted:

04.01.2021 / 04.January.2021

Yayın tarihi / Publication date:

01.06.2021 / 01.June.2021

ORCID Kayıtları

M. Çolak 0000-0001-9876-935X

A. Altay Koçak 0000-0002-0451-0142

D. Karçaaltıncaba 0000-0001-7834-3343

I. Fidan 0000-0001-6296-5017

G. Bozdayı 0000-0002-6036-6819

✉ gbozdayı@hotmail.com

© Telif hakkı Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Turkish Society of Microbiology. This journal published by Logos Medical Publishing. Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY)

GİRİŞ

Parvovirüs B19, Parvoviridae familyasının Erythrovirus genusunda yer alan zarfsız, ikozahedral kapsid simetrikli, küçük bir DNA virüsüdür. Parvovirus B19, Cossart ve ark.⁽¹⁾ tarafından 1975 yılında tanımlanmış, gebelerde prenatal tanısı Naides ve ark.⁽²⁾ tarafından 1989 yılında yapılmıştır.

Parvovirüs B19'un solunum sekresyonları, kan, kan ürünleri veya organ nakli ile bulaşması sonrasında, 4-14 gün içinde virüse karşı immün yanıt ve antijen-antikor kompleksleri ortaya çıkar. Hastalığın ikinci haftasında hâlsizlik, ateş, miyalji, artraljiler ve özellikle yüzde daha belirgin olan yaygın makülopapüler döküntüler görülür. Parvovirüs B19 asemptomatik enfeksiyon, eritema infeksiyozum; immünsüpre hastalarda ağır anemilerin yanı sıra aplastik kriz, pansitopeni, ensefalit, artrit ve gebelerde fetal enfeksiyonlara neden olabilir^(3,4).

Gebelik sırasında Parvovirüs B19 enfeksiyonu geçiren kadınların %50-84'ünde enfeksiyon asemptomatik seyrederek^(3,5). Semptomatik veya asemptomatik parvovirüs enfeksiyonunda Parvovirüs B19 plasenta aracılığıyla bebeğe geçerek konjenital enfeksiyona neden olabilir. Konjenital enfeksiyon sonucunda bebekte hidrops fetalis, fetal anemi, nonimmün hidrops, düşük ve ölü doğum görülebilir. Ancak, sıklıkla gebelik normal seyrinde devam eder ve sağlıklı bir bebek doğar^(6,7).

Virüsün plasenta yoluyla bebeğe geçişinin tüm gebelik süresince görülebildiği, ancak ilk trimesterde daha sık olduğu bildirilmiştir⁽⁵⁾. Parvovirüs B19 enfeksiyonunda fetüsün kliniği, bulaşmanın olduğu gebelik haftası ile ilişkili olarak değişiklik gösterir. Gebeliğin ilk trimesterında geçirilen enfeksiyonda fetal hidrops, fetal anemi, intrauterin fetüs ölümü görülebilir. İkinci ve üçüncü trimesterde geçirilen enfeksiyonlarda ise fetal enfeksiyon riski düşük olup, düzenli olarak, fetal hidrops bulguları, asit, kardiyomegali ve polihidramniosiz açısından bebeğin ultrason takipleri yapılmalıdır^(3,4). Gebelikte geçirilen Parvovirüs B19 enfeksiyonunda ilk 20 haftanın önemini vurgulayan çalışmalar mevcuttur. Etkilenen fetusların spontan

kayıp oranı gebeliğin 20. haftasından önce %14.8; 20. haftadan sonra %2.3 olarak bildirilmiştir^(8,9).

Gebelikte Parvovirüs B19 enfeksiyonunun serolojik tanısında serum ve fetal kanda IgM ve IgG antikorları aranır. Antikor yanıtta, IgG pozitifken IgM antikorlarının negatif olması geçirilmiş enfeksiyonu gösterir ve fetüs Parvovirüs B19 enfeksiyonuna karşı korunur. Akut enfeksiyonun göstergesi IgM pozitifliğidir, ancak yapılan çalışmalarda, akut Parvovirüs B19 enfeksiyonu geçiren gebelerde IgM antikorlarının %3-19'unda pozitifleştiği gösterilmiştir^(5,10). Fetusta immün yanıt (IgM) 22. haftadan itibaren saptanabildiği için fetal kanda IgM aranması Parvovirüs B19 enfeksiyonunun tanısı için uygun olmaz⁽¹¹⁾. Hızlı maternal klerens, yeterli immün yanıt oluşmaması veya geç oluşması nedeni ile maternal ve fetal IgM antikorlarının saptanamaması Parvovirüs B19 enfeksiyonunun serolojik tanısını güçleştirir.

Moleküler yöntemler ile serolojik analiz sonuçları negatif olsa bile Parvovirüs B19 DNA'sı tespit edilebilir. Günümüzde Real-Time PCR yöntemi ile 10 kopya/ml'ye kadar Parvovirüs B19 DNA'sı saptanabilmekte ve kantitatif sonuç verilebilir. Gebelerde Parvovirüs B19 DNA varlığının ve miktarının Real-Time PCR yöntemi ile saptanması, in-utero Parvovirüs B19 enfeksiyonunun erken tanısı ve takibi açısından oldukça önemlidir.

Bu çalışmada, retrospektif olarak, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinden, fetal anomali ve hidrops fetalis tanısı almış ve Parvovirüs B19 enfeksiyonu şüphesiyle laboratuvarımıza gönderilen örneklerde, Parvovirüs B19 DNA pozitifliğini Real Time-PCR yöntemi ile araştırarak; fetal enfeksiyonun, virüs ve viral yük ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Temmuz 2014–Mart 2018 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nden, moleküler mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen altı serum örneği, altı amniyon sıvısı olmak üzere, on bir gebeye ait; on iki klinik örnek çalışmaya dâhil edilmiştir. Bir

hastada ait amnion sıvısı ve serum örneği eş zamanlı olarak çalışılmıştır.

Serolojik Analizler: Serum örneklerinde; Parvovirüs B19 IgM ve IgG antikorları ELISA yöntemi ile (NovaTec, Almanya) üreticinin talimatları doğrultusunda çalışılmıştır. Çalışmanın sonunda mikropalak, spektrofotometrede (TECAN, İsviçre) 450 nm dalga boyunda okutularak elde edilen optik dansite (OD) sonuçları değerlendirilmiştir. Üreticinin talimatlarına göre, IgM ve IgG testleri için $0.15 < \text{cut-off kontrol OD} < 1.30$; negatif kontrol OD < 0.2 , pozitif kontrol OD $> \text{cut off}$ ise testin doğru çalıştığı kabul edilmiştir. Eşik değerin (cut-off) %10 altındaki değerler negatif, %10 üstündeki değerler pozitif olarak, %10 aralığındaki değerler ise 2-4 hafta sonra testin tekrarlanması önerilerek, "grey zone" olarak değerlendirilmiştir. Kit prospektüsünde, duyarlılığının ve özgüllüğünün $> 95\%$ olduğu belirtilir.

Nükleik Asit İzolasyonu ve Viral DNA Amplifikasyonu: Klinik örneklerde Parvovirüs B19 DNA varlığı Real-Time PCR yöntemi ile araştırılmıştır. Nükleik asit izolasyonu "MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kiti" (Roche, Almanya) kullanılarak "MagNA Pure Compact Instrument" (Roche, Almanya) cihazında yapılmıştır. Viral DNA eldesi, üretici firmanın protokolü doğrultusunda yapılmıştır. Elde edilen DNA'lar amplifikasyon yapılana kadar -80°C 'de korunmuştur. Amplifikasyon, Parvovirüs B19 genomunun ORF2 bölgesinin 184 bp'lik kısmını amplifiye eden primerleri içeren Light Mix® Kit Parvovirus B19 (TIB Molbiol GmbH, Almanya) kullanılarak LightCycler®2.0 (Roche Applied Science, Almanya) cihazında gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile yapılmıştır. Üretici firma tarafından kitin alt saptama sınırı 10 kopya/ml olarak belirtilmiştir.

Analizlerde kullanılan negatif kontrollere ait eğrilerde pik görülmemiştir. Negatif sonuçların değerlendirilmesi ve analizlerin doğruluğunun kontrolü internal kontrol ile LightCycler®2.0 (Roche Applied Science, Almanya) cihazının 705 kanalında "absolute quantification" ve "melting curve" analizi yapılarak sağlanmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nden laboratuvarımıza gönderilen, on bir gebeye ait; on iki klinik örnek Real-Time PCR yöntemi ile araştırılmıştır. Klinik örneklerin %50 (6/12)'si serum, %50 (6/12)'si amnion sıvısı olup, bir hastaya ait amnion sıvısı ve serum örneği eşzamanlı olarak çalışılmıştır. Çalışılan klinik örneklerin toplam %16.7 (2/12)'sinde Parvovirüs B19 DNA pozitifliği saptanmış, pozitif örneklerin %16.7 (1/6)'sinin serum, %16.7 (1/6)'sinin amnion sıvısı olduğu görülmüştür (Tablo 1).

Parvovirüs B19 enfeksiyonu şüphesi ile laboratuvarımıza gönderilen gebelerin tanımlanamayan ateş, kırgınlık, yorgunluk, ekstremitte ağrısı yakınmalarının olduğu ve polip, endometrium düzensizliği ve uterusun enflamatuvar olmayan hastalıkları, fetüslerin; hidrops fetalis, fetal anomali, fetal hidrotoraks, fetal distres ve polihidroamniyoz gibi tanılar aldıkları görülmüştür. Gebelerin hiçbirinde döküntü yakınması olmamıştır.

Çalışmamızda, beş hastaya ait Parvovirüs B19 IgM ve IgG antikor pozitifliği araştırılmış, bir hastaya ait serolojik analiz sonucuna ulaşılamamıştır. Üç hastada IgG pozitifken IgM negatif bulunmuş, bir hastada IgG ve IgM negatif bulunmuş; bir hastada IgG negatifken IgM 2-4 hafta sonra testin yinelenmesi önerilerek, grey zone olarak değerlendirilmiştir. Ancak, takiplerde hasta yine gelmemiş, 8. haftada düşük söz konusu olmuştur. Çalışmamızda, Parvovirüs B19 DNA pozitifliği saptanan gebelerde Parvovirüs B19 IgG pozitif olarak bulunurken, Parvovirüs B19 IgM negatif olarak belirlenmiştir (Tablo 1).

Fetal anomali saptanmış 22 haftalık bir gebeye Parvovirüs B19 enfeksiyonu şüphesi ile amniyosentez yapılmış, amnion sıvısı ve serum örneği eşzamanlı olarak çalışılmıştır. Hastadan alınan amnion sıvısı ve serum örneklerinde Parvovirüs B19 DNA pozitifliği saptanmış olup, amnion sıvısında 10^6 kopya/ml, serum örneğinde 10^3 kopya/ml Parvovirüs B19 DNA belirlenmiştir (Tablo 2). Eşzamanlı olarak araştırılan amnion sıvısı ve serum örneğinde saptanan Parvovirüs B19 DNA kopya sayısı incelendiğinde,

Tablo 1. Anne, fetal tanı ve Parvovirüs B19 laboratuvar sonuçları.

Yaş	Gebelik Haftası	Gebelik Sonlanması	Fetus	Fetal Tanı	Parvovirüs B19			Klinik Örnek	
					DNA	IgM	IgG		
Hasta 1	36	25	Sezaryen	IU EX	Hidrops fetalis	(-)	(-)	(+)	Serum
Hasta 2	23	22	Normal doğum	Sağlıklı	Fetal anomali riski*	(+)	(-)	(+)	Amniyon sıvısı/Serum
Hasta 3	28	8	Düşük	IU EX	UEOB, Polip, Endometrium düzensizliği	(-)	Gri zon	(-)	Serum
Hasta 4	26	25	Sezaryen	IU EX	Hidrops fetalis*	(-)	-	-	Amniyon sıvısı
Hasta 5	34	30	Sezaryen	Sağlıklı	Fetal hidrotoraks* Polihiidroamniyoz	(-)	-	-	Amniyon sıvısı
Hasta 6	37	14	Normal doğum	Sağlıklı	Fetal anomali riski	(-)	(-)	(+)	Serum
Hasta 7	24	22	Sezaryen	IU EX	Fetal anomali	(-)	-	-	Amniyon sıvısı
Hasta 8	29	12	Sezaryen	Sağlıklı	Fetal distres	(-)	(-)	(-)	Serum
Hasta 9	27	23	Sezaryen	IU EX	Fetal distres	(-)	-	-	Serum
Hasta 10	35	24	Sezaryen	IU EX	Fetal anomali	(-)	-	-	Amniyon sıvısı
Hasta 11	23	25	Normal doğum	Sağlıklı	Fetal anomali riski	(-)	-	-	Amniyon sıvısı

IU EX: Intrauterin eksitus

UEOB: Uterusun enflamatuvar olmayan bozuklukları

*Amniyosentez yapılmış, kromozom analizi sonucu normal olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 2. Parvovirüs B19 DNA pozitif örneklerde saptanan DNA miktarı ve klinik tanı.

Klinik Örnek	Parvovirüs B19 DNA (kopya/ml)	Klinik	Parvovirüs B19 IgM	Parvovirüs B19 IgG
Serum	10 ³	Fetal anomali	(-)	(+)
Amniyon sıvısı	10 ⁶	riski		

amniyon sıvısında seruma oranla daha yüksek miktarda Parvovirüs B19 DNA olduğu görülmüştür. Hastanın kromozom analizi istenmiş ve fetüsün kromozom analizi sonucu "normal" olarak değerlendirilmiştir. Parvovirüs B19 DNA pozitifliği saptanan fetüste gebelik süreci normal seyrinde ilerlemiş, bebek sağlıklı bir şekilde dünyaya gelmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen gebelerin üçünde fetal anomali nedeniyle gebelik sonlandırılmış, bir gebede 8. haftada düşük gerçekleşmiş, iki fetüs; hidrops fetalis, iki fetüs; fetal distres, bir fetüs; fetal hidrotoraks tanısı almış, üç gebede ise gebelik normal olarak sonlanmıştır.

TARTIŞMA

Human Parvovirüs B19 tüm dünyada ve tüm yaş gruplarında yaygın olarak görülür. Sağlıklı bireylerde %30-60 olan Parvovirüs B19 seroprevalansının hamilelerde gebeliğe bağlı immünsüpresyon nedeniyle

%85'e kadar yükseldiği belirtilmiştir^(12,13). Çalışmamızda, retrospektif olarak, kadın hastalıkları ve doğum kliniğinden laboratuvarımıza gönderilen gebelere ait klinik örneklerde Real-Time PCR yöntemiyle Parvovirüs B19 DNA varlığı araştırılmıştır.

Yapılan çalışmalarda, Parvovirüs B19 enfeksiyonunda fetüsün kliniğinin, bulaşmanın olduğu gebelik haftası ile ilişkili olarak değişiklik gösterdiği belirtilmekte, gebeliğin 20. haftasından sonra karşılaşılan Parvovirüs B19 enfeksiyonunda fetal kayıp oranı %2.3 olarak bildirilmektedir^(8,9). İsveç'te 33.759 gebe ile yapılan bir çalışmada, üçüncü trimesterdeki Parvovirüs B19 enfeksiyonuna bağlı fetal kayıp oranı %0.3 olarak belirtilmiştir⁽¹⁴⁾. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Parvovirüs B19 enfeksiyonuna bağlı gelişen ve spontan olarak düzelen bir hidrops fetalis tanısı almış fetüs olgusu bildirilmiştir⁽⁷⁾. Çalışmamızda, Parvovirüs B19 DNA saptadığımız 22 haftalık gebe hastada gebelik normal seyrinde sonlanmış ve sağlıklı bir bebek doğmuştur. Gebelerde Parvovirüs B19'un varlığından şüphelenildiğinde Real Time-PCR yöntemi ile Parvovirüs B19 DNA pozitifliği aranmalı ancak, gebeliğin 20. haftasından sonra karşılaşılan Parvovirüs B19 enfeksiyonunda fetüsün etkilene oranının düşük olduğu unutulmamalıdır.

Çalışmamızda, 7. gebelik haftasındaki bir gebede Parvovirüs B19 DNA'sı ve IgG'si negatifken IgM "grey

zone” olarak değerlendirilmiş, olası Parvovirüs B19 pozitifliği nedeniyle 2-4 hafta sonra testin yinelenmesi önerilmiştir. Ancak, 8. haftada düşük söz konusu olmuş ve hasta yine gelmemiştir. Hasta, yapılan ultrasonografik inceleme sonucunda, uterin polip ve endometrial düzensizlik tanısı almıştır. Gebelikte geçirilen Parvovirüs B19 enfeksiyonundan sonra fetal enfeksiyon riskinin yaklaşık %31 olduğu ve özellikle gebeliğin ilk trimesterında geçirilen enfeksiyonun bebekte fetal anemi, hidrops fetalis, düşük ve ölü doğuma neden olabileceği bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Enders ve ark.⁽⁶⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, Parvovirüs B19 enfeksiyonu saptanan gebelerde, %6.3 oranında fetal kayıp olduğu ve fetal kayıpların tamamının ilk 20 haftada gerçekleştiği belirtilmiştir. Çalışmamızda, serolojik analiz sonucu (Parvovirüs B19 IgM) grey zone olarak değerlendirilen gebede, 8. haftada düşük gerçekleşmesi, PCR sonucu negatif olmasına rağmen, Parvovirüs B19 enfeksiyonunu düşündürmüştür. Moleküler yöntemlerin güvenilirliğinin artmış olduğu bilinmektedir ancak, örnek transportu, laboratuvara ulaşması ve bu aradaki bekleme süresi vb. ile ilgili olarak negatif sonuç bulunulabileceği unutulmamalıdır.

Çalışmamızda, Parvovirüs B19 DNA pozitifliği saptanmamış, ancak hidrops fetalis, fetal distres ve fetal anomali tespit edilen ve intrauterin ölüm gerçekleşen beş gebede, gebelik çeşitli haftalarda sonlandırılmıştır. Ancak, fetal anomali, fetal hidrotoraks, fetal distres tanısı alan dört gebede ise, gebelik herhangi bir sıkıntı olmaksızın normal seyrinde devam etmiş ve sağlıklı bebekler doğmuştur. Parvovirüs şüphesi olan gebelerin yaklaşık yarısında herhangi bir sorun olmaksızın doğum söz konusu olmuştur. Gebelerin hiçbirinde döküntü olmamıştır.

Çalışmamızda eşzamanlı olarak Parvovirüs B19 DNA belirlenen gebede amniyon sıvısı örneğinde 10^6 kopya/ml, serum örneğinde 10^3 kopya/ml Parvovirüs B19 DNA saptanmıştır. Ishikawa ve ark.⁽¹⁶⁾ Parvovirüs B19 enfeksiyonu saptanan hamile kadınların serum ve amniyon sıvısında Parvovirüs B19 DNA miktarını araştırmış, serum örneklerinde 10^4 - 10^5 kopya/ml; amniyon sıvılarında 10^7 - 10^8 kopya/ml Parvovirüs B19 DNA belirlemişlerdir. Çalışmada eşzamanlı olarak test edilen amniyon sıvısı ve serum örneklerinden,

amniyon sıvısında daha yüksek miktarda Parvovirüs B19 DNA saptanmış ve fetal serum örneği yerine amniyon sıvısında PVB 19 DNA aranması önerilmiştir. Hastanemizde gebelikte Parvovirüs B19 enfeksiyonu saptanması fetustan alınan serum örneği yerine amniyon sıvısı örneği tercih edilmektedir.

Çalışmamızda, Parvovirüs B19 DNA pozitifliği saptanan serum örneğinde IgG pozitifken, IgM negatif bulunmuştur. Akut enfeksiyonun göstergesi IgM pozitifliğidir, ancak akut Parvovirüs B19 enfeksiyonu geçiren gebelerin %3-19’unda, IgM antikorlarının pozitifleştiği ve serolojik analiz sonuçlarının yanlış negatifliğe neden olabileceği bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Yozgat ve ark.⁽⁷⁾, IgM’si negatif olması nedeni ile önce Parvovirüs B19 enfeksiyonu tanısı koyamadıkları fakat annenin geçirilmiş enfeksiyon etiolojisine yönelik sorgulamasında eritema enfeksiyozum benzeri döküntü olması nedeni ile yine değerlendirdikleri ve PCR yöntemi ile Parvovirüs B19 DNA pozitifliği saptayarak tanı koyabildikleri bir fetüs olgusu bildirmişlerdir. Çalışmamızda, Parvovirüs B19 DNA pozitif hastada, akut enfeksiyon belirteci olan IgM antikorunun negatif bulunması, gebelerde Parvovirüs B19 enfeksiyonunun tanısında serolojik yöntemlerin kullanımının, Parvovirüs B19 enfeksiyonu tanısını dışlamayacağını destekler.

Sonuç olarak, gebelikte geçirilen parvovirüs enfeksiyonunda Parvovirüs B19 plasenta aracılığıyla bebeğe geçerek konjenital enfeksiyona neden olabilmekte ve bebekte hidrops fetalis, fetal anemi, nonimmün hidrops, düşük ve ölü doğum görülebilir. Gebeliğe bağlı immünsüpresyon nedeniyle Parvovirüs B19 enfeksiyonunda gebelere ait serolojik analiz sonuçları pozitif olmayabilir^(7,10). Dolayısıyla serolojik analiz sonuçları negatif olsa bile, anne ve fetustaki şüpheli durumlarda amniyon sıvısı veya serum örneğinde, tercihen fetal Parvovirüs B19 enfeksiyonunu belirleyebildiğimiz materyal amniyon sıvısı olduğu için amniyon sıvısında, Parvovirüs B19 DNA varlığının ve miktarının Real-Time PCR yöntemi ile aranması gerektiği mutlaka akılda tutulmalıdır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma, Gazi Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun,

25/06/2018 tarih ve 496 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Finansal destek bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by Gazi University non-invasive clinical ethical committee (06.25.2018/496).

Conflict of Interest: There is no conflict of interest between the authors.

Funding: Financial support is not declared.

KAYNAKLAR

1. Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet*. 1975;305(7898):72-3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(75\)91074-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(75)91074-0)
2. Naides SJ, Weiner CP. Antenatal diagnosis and palliative treatment of non-immune hydrops fetalis secondary to fetal parvovirus B19 infection. *Prenat Diagn*. 1989;9(2):105-14. <https://doi.org/10.1002/pd.1970090205>
3. Kaşifoğlu N, Us T. Parvovirus B19 infections in pregnant women and neonates. *J Gynecol Obst*. 2016;26(2):103-8. <https://doi.org/10.5336/gynobstet.2013-38434>
4. Nayeri UA, Bahtiyar MO. Parvovirus B19 infection during pregnancy. In: Copel J (ed) *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care*. New York: Elsevier, 2018:685-8.
5. Brkic S, Bogavac MA, Simin N, Hrnjakovic- Cvetkovic I, Milosevic V, Maric D. Unusual high rate of asymptomatic maternal parvovirus B19 infection associated with severe fetal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(4):647-9. <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.511330>
6. Enders M, Weidner A, Rosenthal T, et al. Improved diagnosis of gestational parvovirus B19 infection at the time of nonimmune fetal hydrops. *J Infect Dis*. 2008;197(1):58-62. <https://doi.org/10.1086/524302>
7. Yozgat Y, Kurtulmuş S, Öner T, et al. PZR metodu ile saptayabildiğimiz parvovirüs B19 enfeksiyonuna bağlı gelişen ve spontan olarak düzelen hidropslu fetüs. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst*. 2013;23(1):49-52. <https://www.jcog.com.tr/journal/issue/2013/23/1-0/en-index.html>
8. Goff M. Parvovirus B19 in pregnancy. *J Midwifery Womens Health*. 2005;50(6):536-8. <https://doi.org/10.1016/j.jmwh.2005.06.008>
9. Bonvicini F, Puccetti C, Salfi NC, et al. Gestational and fetal outcomes in B19 maternal infection: a problem of diagnosis. *J Clin Microbiol*. 2011;49(10):3514-8. <https://doi.org/10.1128/JCM.00854-11>
10. Kara M, Balcı M, Yapça ÖE, Yılmaz N. Gebelikte Parvovirus B 19 Enfeksiyonu: Klinik seyir ve prognoz. *JOPP Derg*. 2013;5(1):1-6. <https://doi.org/10.5222/JOPP.2013.001>
11. Ornoy A, Ergaz Z. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus. *Birth Defects Res*. 2017;109(5):311-23. <https://doi.org/10.1002/bdra.23588>
12. Chan LW, Lau TK, Chung TK. Fetal anaemia as a cause of fetal injury: diagnosis and management. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006;18(2):100-5. <https://doi.org/10.1097/01.gco.0000192981.69352.dc>
13. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(3):485-505. <https://doi.org/10.1128/CMR.15.3.485-505.2002>
14. Skjöldebrand SL, Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Wahren B, Broliden K, Nyman M. Parvovirus B19 infection: association with third-trimester intrauterine fetal death. *Br J Obstet Gynaecol*. 2000;107(4):476-80. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb13265.x>
15. Puccetti C, Contoli M, Bonvicini F, et al. Parvovirus B19 in pregnancy: possible consequences of vertical transmission. *Prenat Diagn*. 2012;32(9):897-902. <https://doi.org/10.1002/pd.3930>
16. Ishikawa A, Yoto Y, Asakura H, Tsutsumi H. Quantitative analysis of human parvovirus B19 DNA in maternal and fetal serum, and amniotic fluid during an early stage of pregnancy. *J Med Virol*. 2015;87(4):683-5. <https://doi.org/10.1002/jmv.24105>