

GEBELİKTE RUBELLA VE HUMAN PARVOVİRUS B-19 İNFEKSİYONLARI

Yakup Erkan ERATA

RUBELLA

Rubella dünyada endemik bir hastalıktır. İlk kez 1941 yılında Gregg maternal rubella infeksiyonunu takiben ortaya çıkan konjenital katarakt olgusunu bildirmiştir(17). Gregg'in bu raporundan sonra rubellanın embriyo, fetus ve yenidoğan üzerindeki etkileşri daha iyi anlaşılmıştır.

Rubella 58 nm uzunluğunda hemaglutinin antijenleri ihtiva eden tek bandlı RNA tagovirtis ailesindendir. Sadece insanları infekte edip respiratuvar sekresyonlarla bulaşır. Virüs respiratuvar sisteme replike olup daha sonra viremik fazaya girer. Plasenta ve fetus bu esnada infekte olur.

İnsidans

Rubella seroprevalansı yaşa bağlıdır. Çocuk doğurma yaşındaki beyazların %90'ından fazlasında rubella antikorları vardır. Total olarak duyarlı gebe kadınların her sene %0.5-2'si infekte olmaktadır. Konjenital hastalık her 1000 doğumun 0.2-0.5'inde olmaktadır. Lokalize epidemiler her 6-9 senede bir olup, epidemiler esnasında duyarlı gebelerde konjenital hastalık oranı %4-30'a varır(33).

Klinik Semptomlar ve Riskler

Maternal: Rubella gebelik haricinde geçirildiğinde hafif bir çocukluk infeksiyonudur. Primer infeksiyonların 1/3'ü subkliniktir. 1-5 günler arası ortaya çıkan karakteristik nokta şeklinde maküler döküntülerden önce başlığı, düşük ateş, koriza ve konjonktivit gibi prodromal şikayetler olur. Döküntüler virüsle temastan yaklaşık 16 gün sonra ortaya çıkıp önce yüzde ve kulakların arkasında başlayıp daha sonra vücut ve ekstremitelere yayılır. Bulaşıcı period döküntülerin ortaya çıkmasından önceki ve sonraki 8 gündür(16). Döküntüler ortaya çıktığında rubella antikorları oluşmuştur. Rubella'nın klinik tanısı diğer viral infeksiyonlarla (enterovirus, adenovirus, parvovirus B-19) benzer tablo oluşturduğu için güvenilir değildir.

Fetal: Semptomatik veya asemptomatik primer maternal viremi fetal infeksiyon için zorluktur. Fetal infeksiyonun oluşma olasılığı ve meydana getirebileceği hasar gebelik haftasına bağlıdır(13). Maternal infeksiyon organogenesis esnasında yani ilk 12 hafta içerisinde olursa kardiak, görme ve işitme defektleri oluşabilir fakat kaide değildir(7). 17. gebelik haftasına kadar işitme defektleri siktir. İlk trimesterden sonra rubella geçirilirse sağırlık tek semptom olabilir. Ortaya çıkıştı gecikebileceğinden ve progresif ve bilateral olabileceğinden klinik bulgusu olmayan fakat persiste rubella antikorları olan çocukların işitme kaybı açısından takip edilmelidirler. 17. haftadan sonra rubella defekti riski azdır fakat vardır. Gebeliğin herhangi bir safhasında fetusun tüm sistemlerinde progresif harabiyetle süren fetal infeksiyon olabilir.

Rubella infeksiyonunun fetusdeki etkileri infekte hücrelerdeki azalmış mitotik aktiviteye ve vasküler haraplanmaya bağlıdır. Gelişim geriliği siktir ve doğumdan sonra da düzelmeyecektir. Bazı bildirilmiş olgulara rağmen reinfeksiyon esnasında viremi nadirdir. Fakat olabilir ve fetusu infekte edebilir(1). Bu durumda fetal infeksiyon riski %10'un

altındadır, fakat özellikle aşı ile immünize edilmiş kadınlarda ihmal edilmemelidir(11,23). Reinfeksiyonun asemptomatik olduğu unutulmamalıdır. Rubella immun kadınlar infeksiyona maruz kalmışlarsa seri serolojik değerlendirmeye tabi tutulmalıdır(3).

Tanı

Maternal infeksiyonun laboratuvar tanısı

Seroloji:

a) Hemaglutinin-inhibisyon testi (HIA) ilk kullanılan test idi(4). Bu testte önce hatalı yalancı-negatif sonuca yol açabilecek hemaglutinasyonun nonspesifik inhibitörlerini elmine etmek için serumun bir ön işleme tabi tutulması gereklidir. Sonuçlar viral süspansiyonda hemaglutinasyonu tamamen inhibe eden en son dilüsyon olarak ifade edilir. 40 defa serum titrasyonu rubella immunitesini gösterir.

b) Radial hemoliz yöntemi: Sık kullanılmamaktadır.

c) Lateks aglütinasyon testi: Sık kullanılmamaktadır.

d) Rubella spesifik IgM antikorlarının saptanması: Günümüzde en duyarlı ve güvenilir olarak kabul edilen yöntemdir. "M antibody capture radioimmunoassay" (MAC-RIA) bu yöntemler içerisinde en sensitif olarak kabul edilmiştir(15). Bu yöntemle rubella spesifik IgM, döküntülerin ortaya çıkmasından sonraki 8 haftaya kadar gösterilebilir.

Virüsün saptanması: Kültür teknikleri insensitif ve oldukça yavaş yöntemler olup kullanılmamaktadır. Buna karşın PCR (polymerase chain reaction) yöntemi ile viral-spesifik nükleik asidlerin saptanması oldukça hızlı ve sensitif olup fetal rubella infeksiyonu tanısında kullanılabilir(32).

Prenatal tanı: Fetal infeksiyon tanısı spesifik aptirubella IgM'in 22. haftadan sonra fetal kanda saptanması ile konulur. 22. haftadan önce spesifik IgM saptanmayabilir. 22. haftadan sonra ise false-negatif neticeler elde edilebilir(10). Ayrıca fetal spesifik IgM üretiminin kordondan kan alınması esnasında durmuş olabileceği de bir olasılıktır. Ayrıca diğer birçok viral infeksiyonlarda olduğu gibi eritroblastemi gibi nonspesifik bir sendrom, hafif anemi, trombositopeni, artmış GGT ve asit labil interferon saptanması taniya yardımcı olabilir(22). PCR yöntemi ile amnion mayisi, korion villüsler ve fetal kandan da çalışma yapılmış ve çok erken dönemde fetal infeksiyonun tanısının yapılabileceği bildirilmiştir(32).

Prenatal tanıda dikkat edilmesi gereken 3 nokta vardır.

1- Plasental biopside rubella-spesifik抗原 ve RNA saptanması fetal infeksiyonu ispatlamaz.

2- Fetal infeksiyon her zaman fetal hasar demek değildir.

3- Negatif ultrason da her zaman hasar yok demek değildir.

Neonatal tanı: Konjenital rubella sendromlu yeniden doğanlar virus ekskrete ederler ve muhitemelen infektedirler. Diğer yeniden doğanlardan ve immün olmayan hastane personelinden izole edilmelidirler. Doğumda tanı kordon kanının test edilmesi ile yapılır. Konjenital infekte infantların çoğunda 3. ayın sonuna kadar neonatal serum spesifik IgM için pozitifdir.

Tedavi Seçenekleri

Gebelik öncesi ve sonrası korunma

Prenatal tarama: Çocuk doğurma yaşındaki tüm kadınlara serolojik rubella

taraması önerilmelidir. Duyarlı kişiler (HIA titrasyonu<40) gebelik öncesi ve sonrasında aşılanmalıdır. Daha önce seropozitif olan kadınlar eğer gebeliklerinin ilk trimesterde rubellaya maruz kalırlarsa reinfeksiyon için tekrar araştırılmalıdır. Reinfeksiyon tanısı rubella spesifik IgG'lerde belirgin (4 kat) artma ve negatif veya düşük IgM cevabı ile konulur(25).

Aşılama: Konjenital rubellanın önlenmesi aktif immünizasyonla sağlanır. RA 27/3 en sık kullanılan canlı atenüe rubella aşısıdır. Yalnız veya diğer aşılarla simultane olarak subkutan olarak uygulanır. Eğer yapılacak olan diğer aşı da canlı aşı ise farklı inkulasyon yerleri uygulanmalıdır. Aşı iyi tolere edilmekte birlikte aşılamanadan 15 gün sonra geçici döküntü, artralji ve lenfadenopati olabilir ve virus günler hatta haftalar boyu ekscrete edilebilir.

Aşılamada aşılananların yaklaşık %95'i serokonverte olur ve aşı-uyarımı antikorlar 10 seneden daha fazla 15000 IU/L'nin üzerinde persiste ederler(28). Rubella aşısı immünosüpresa hastalara veya gebelere yapılmamalıdır. Kural olarak herhangi bir kan transfüzyondan veya immünglobulin dozu uygulamasından sonra en az 3 ay aşı yapılmamalıdır.

Çocuk doğurma yaşındaki tüm kadınlar rubella antikorları için taranmalı ve aşılanmalıdır(37). Rubella veya diğer herhangi bir canlı aşının gebelikte uygulama ise kesin kontraindikasyondur. Çocuk doğurma yaşında yeni aşılanmış kadınlara en az 1 ay gebe kalmamaları söylenmelidir. Gebeliklerinin ilk üç ayında veya gebeliklerinin daha sonraki dönemlerinde aşılanmış ve terminasyonu kabul etmemiş 500 gebenin 372'sinde doğum takiben test yapılmış, bunların 9'unda (%2.4) fetal infeksiyon saptanmış fakat hiçbirisinde konjenital rubella ile uyumlu anormallik saptanmamıştır(12). Gebeliğin erken dönemlerinde konsepsiyon zamanında aşılanmışlarda major malformasyon oranı %1.2 olarak saptanmıştır. Bu rakam normal gebeliklerde beklenen %2-3 değerinin altında olduğundan bu hastalara düşük tavsiye edilmemektedir.

Prenatal Tanı

Maternal: Fetal rubella için değerlendirme rubellaya maruz kalmaktan hemen sonra veya rubella benzeri döküntüler ortaya çıktıktan hemen sonra yapılmalıdır. Değerlendirmede cevaplanması gereken en önemli soru maternal rubellanın serolojik bulgusunun olup olmadığıdır(24). Cevap evetse infeksiyona maruz kalındığı gebelik haftası saptanmalıdır.

Birinci serum örneği en kısa zamanda alınmalıdır. İkinci serum örneği eğer birinci serum HIA titrasyonu >20 ise 2 hafta sonra, <10 ise 4 hafta sonra alınmalıdır. Maternal döküntüler ortaya çıkarsa ikinci serum örneği döküntülerin ortaya çıkışından 2 hafta sonra alınmalıdır. Numunelerin ikisinin de aynı laboratuvar tarafından test edilmesi önemlidir. İmmün olmayan veya immünitesi bilinmeyen gebeler kısa süre infeksiyona maruz kalırlarsa ilk serolojinin sonucu bilinmeye kadar tekrar infeksiyona maruz kalılmaktan korunmalıdır. Seronegatif kadınlar son temastan 4 hafta sonra da test edilmelidirler.

Kordosentez: Kordosentezle güvenilir prenatal tanının geç gebelik haftalarında daha güvenilir yapılabildiğinin bilinmesi gözündede bulundurulduğunda, özellikle maternal infeksiyonun erken gebelik haftalarında olduğu olgularda kılmlere kordosentez önerilmesi gerektiği tartışılabılır. Daffos 18 haftadan önce rubellaya maruz kalmış 119 fetusu değerlendirmesinde 54 tanesinde 12 haftadan önce serokonversiyon olduğunu saptamıştır(14). Bu 54 fetusun ise sadece 31 (%57)'i serolojik olarak pozitif idi. Başka çalışmalarda daha yüksek oranlarda fetal hasar tesbit edilmiştir(26). Fetal

kan örneklemesi için uzun süre beklenmesi gerektiğinden ilk 12 hafta içerisinde serokonversiyon oluşmuşsa prenatal tanı yapılmadan gebeliğin sonlandırılması düşünülmelidir. Bu sebeplerden dolayı kordosentez, terminasyon kabul etmeyen gebelere, 12-18 haftalar arası serokonverte olanlara veya gebeliğin ilk 12 haftasında reinfekte olanlara önerilmelidir. Eğer fetus infekte ise kulak ve/veya göz hasarı ultrason ile ayırdedilemez ve gebeliğin sonlandırılması önerilebilir.

PARVOVIRUS B-19

İnsan parvovirus B-19'u ilk kez 1975'te Cossart tarafından bulundu(9). 1980'li yıllarda itibaren ise patojenitesi ve birçok klinik sendromla assosiasyonu yayımlanmaya başlandı(33). Gebelik üzerine olumsuz etkisi ilk kez 1984'te tanınmış, ilk kez prenatal tanı ise 1987'de Naides ve Weiner tarafından yapılmıştır(5,27).

B-19 parvovirida ailesine mensuptur. Küçük (20-25 nm), zarfsız, tek bandlı DNA virüsüdür. Sadece insanları solunum-damlacık yolu ile infekte eder. B-19 hücrede aktif DNA sentezinin S-fazında nükleus içinde replike olur(35).

İnsidans

B-19 seroprevalansı yaşa bağımlıdır; çocuk doğurma yaşındaki kadınların yaklaşık %50'si immündür(31). ABD'de yeni infeksiyon sıklığı B-19 IgM'in tayinine göre %1'dir. Okul öğretmenleri ve bakıcıılarda epidemî esnasında sekonder transmisyon oranı %20'dir. Fetal kayıp oranı ise yaklaşık %2'dir. Ev içindeki infekte çocuğa maruz kalmada sekonder transmisyon oranı %50'ye yükselmekte, fetal ölüm oranı ise %2.5'e ulaşmaktadır(6).

Klinik semptomlar ve riskler

Maternal: B-19 infeksiyonunun karakteristiği eritema infektiosum (EI) (beşinci hastalık) olup 4-10 yaş grubu arası çocukların etkileri; erişkinlerin ise %25'i asemptomatiktir(2). Diğer B-19 semptomları: özellikle orak hücreli veya kronik hemolitik anemisi olanlarda görülen geçici aplastik kriz, trombositopeni ve özellikle immün sistemi bozuk olan hastalarda persiste infeksiyona bağlı uzun süreli anemidir(21,34).

Viremi inokulasyondan sonraki 7-8 günde gelişip döküntülerin ortaya çıkması ile birlikte genellikle sonlanır. Erişkinlerde, özellikle kadınlarda yaklaşık %50 olguda 2 hafta içerisinde iyileşen akut simetrik periferal poliartralji oluşur.

Fetal: Fetal infeksiyon infekte gebe kadının uzun süreli viremiye maruz kalması sonucu oluşur. Annenin semptomatik veya asemptomatik infeksiyonundan sonra gebeliğin birinci, ikinci veya üçüncü trimesterinde fetal ölüm olabilir. Prospektif bir çalışmada serolojik olarak primer B-19 infeksiyonu saptanan 186 gebenin 30'unda olumsuz fetal etkilenme bildirilmiştir(31). Transplasental transmisyon oranı %33 olarak saptanmıştır. Bu çalışmadan çıkartılan sonuç intrauterin B-19 infeksiyonuna bağlı fetal kayıp oranı %9-10 olup en yüksek fetal risk oranı gebeliğin ilk 18 haftasındadır. Virüsün gebelik ürününe kesin transmisyon oranı ve gestasyonel yaşa bağımlı fetal duyarlılık henüz bilinmemektedir.

B-19 infeksiyonunun fetus üzerindeki etkisi, hiç etkilenmemeden kronik hepatitise, izole asit gelişimi ile nonimmün hidrops fetalis tablosuna kadar değişebilir. Nonimmün hidrops, aplastik anemi ve birlikte kardiak yetmezliğine veya viral miyokardite bağlı olabilir(5,32). Doğumdan sonra da bu çocuklar bir süre virus yaymaya devam ederler, bu nedenle diğer yenidoğanlardan ve riskli personelden ayrılmaları gereklidir(36).

Fetal infeksiyonun patofizyolojisi: B-19 bölünen hücreleri infekte eder. Erken gebelikte fetal hücrelerin çoğu hızla bölünmekte olduğundan sitopatik etki oluşur(35). Ayrıca yapısal anomaliliklerin de olabileceği bildirilmiştir. İnfeksiyona bağlı uzuvları

kısalmış veya görme anomalisi olan infantlar bildirilmiştir. Bununla birlikte B-19'un teratojenik olup olmadığına karar verebilecek yeterli data birikimi yoktur(18). Gebeliğin ikinci trimesterinde fetal dokuların diferansiasyonunun tamamlanmasından ve hepatik hematopoezin gelişiminden sonra B-19 sıkılıkla eritroid hücreleri infekte edip 72 saat içinde litik etki oluşturur(34). Sonuçta gelişen aplastik anemi hidropsa yol açabilir. Spesifik maternal IgG'lerin transplasental geçiş ve fetusun immun sisteminin gelişimi iyileşmeyi sağlayabilir ve sonuçta kord kanında B-19 IgM'leri olan veya hayatının ilk yılında kanında persiste B-19 IgG'leri olan normal bir infant doğabilir. Fakat maalesef fetal B-19 infeksiyonunun uzun süreli etkileri bilinmemektedir ve degeşebilir.

Tanı: Viral infeksiyonun tanısı ya virüsün veya onun protein komponentlerinin direkt tanısı veya infeksiyonun serolojik bulguları ile yapılır. İn-vitro virüsü üretmede zorluklar diyagnostik ortamların üretimini engellemektedir. Yakın gelecekte rekombinant veya sentetik B-19抗ijenleri ile serolojik tanı rutin tanıda daha kullanılır hale gelecektir.

B-19 serolojisi: ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) veya RIA (radio-immune assay) yöntemleri ile B-19 spesifik antikorları saptanabilir(33). Virüsün kapsidindeki viral proteinlere (VP1 ve VP2) karşı gelişen B-19 IgM antikorları inokulasyondan 14 gün sonra saptanabilir ve 3-4 ay mevcutturlar. IgM'in varlığı yeni primer infeksiyonu destekler, fetusde saptanamaması infeksiyon olasılığını bertaraf etmez. VP1 ve VP2'lere karşı gelişen IgG'ler 2-3. haftalarda ortaya çıkıp hayatı boyu persiste ederler.

Viral partiküllerin veya komponentlerinin saptanması: Geleneksel hücre kültür metodları B-19 için kullanılamaz. Örnekteki B-19 virüsünü saptamak için kullanılan teknikler, genellikle B-19抗ijenini ve nükleik asidi saptamak için yapılan yöntemlerdir.

Tedavi seçenekleri

İki durum mutlaka ayırdedilmelidir:

- B-19 infeksiyonuna maruz kalan gebe kadın
- B-19 infeksiyonunu düşündüren hastalığı olan gebe kadın.

Böyle kadınlar B-19 infeksiyonu için test edilmelidirler. IgG pozitif fakat IgM negatif olanlar en az 3 ay önce infekte olup fetal B-19 infeksiyonu için çok az risk altındadırlar(27).

IgM pozitif kadınlar yeni infekte olmuşlardır. Olumsuz fetal etkiler maternal infeksiyondan 4-12 hafta sonra ortaya çıkabilir. Fetal infeksiyon olasılığı haftalık ultraşonlarla aşırı amniotik sıvı varlığının, skalp ödeminin, asit, plevral efüzyon, hepatomegali ve ekojenik plasentomegalinin monitorize edilmesi ile takip edilir. Hidrops gelişiminden önce maternal serum AFP düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir(5). Anormal ultrasonografik bulgular saptanırsa tanıtı netleştirmek için kordosentez gereklidir. İnfekte fetusde negatif IgM serolojisi saptanabileceğinden tanı fetal kanda B-19抗ijen veya nükleik asit tayini ve/veya elektron mikroskopu ile B-19 virüsünün saptanması ile yapılır(8). İnfeksiyonu düşündüren çok basit bir test ışık mikroskopisinde eritroid hücrelerde eozinofilik inkluzyonların ve marjine olmuş kromatinin gösterilmesidir(20). Ciddi aplastik anemiye bağlı olarak fetus hidropik ise naturel iyileşme başlayıncaya kadar intrauterin kan transfüzyonu tavsiye edilmektedir(29). Buna karşın hidrops gelişip transfüzyon yapılmadan iyileşen olgular da bildirilmiştir(19).

Sonuçlar

Parvovirus B-19 infeksiyonu belirgin bir sağlık problemi olarak kabul edilmemektedir ve etkili tedavinin ne olduğu konusunda konsensus yoktur. Prenatal tarama gerek-

siz olup sadece hematolojik ve immün hastalıklarla uğraşan sağlık personeli için indirildir.

İş hayatlarında infekte çocuklara maruz kalan gebe kadınlar (öğretmenler, bakıcılar) B-19 infeksiyonu için artmış risk grubundadır. Eritema infeksiosum ortaya çıktıktan sonra infeksiyonu bulaştırma riski ortadan kalktılarından hastalıkli kişinin ortamdan uzaklaştırılması gereksizdir.

KAYNAKLAR

- 1- Aboudy Y, Fogel A, Barnea B et al: Subclinical rubella reinfection during pregnancy followed by transmission of virus to the fetus, *J Infect* 34:273 (1997).
- 2- Anderson LJ: Role of parvovirus B 19 in human diseases, *Pediatr Infect Dis J* 6:711 (1987).
- 3- Best JM, Banatvala J, Morgan-Chapner P et al: Fetal infection after maternal reinfection with rubella: Criteria for defining reinfection, *Br Med J* 299:773 (1989).
- 4- Bricout F: Interpretations des tests serologiques de la rubeola, *Lettre l'Infect* 9:243 (1986).
- 5- Carrington D, Gilmore DH, Whittle MJ et al: Maternal serum alpha-fetoprotein: A marker of fetal aplastic crisis during intrauterine human parvovirus infection, *Lancet* i:433 (1987).
- 6- Centers for Diseases Control: Risks associated with human parvovirus B 19 infection, *MMWR* 38:81 (1989).
- 7- Chapeau J, Fourmaintraux A: Rubella and pregnancy: fetal infection without embryonal or fetal pathology. A case report, *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 24:622 (1995).
- 8- Clewley JP, Cohen BJ, Field AM et al: Detection of parvovirus B 19 DNA, antigen and particles in the human fetus, *J Med Virol* 23:367 (1987).
- 9- Cossart YE, Field AM, Cant B et al: Parvovirus-like particles in human sera, *Lancet* i:72 (1975).
- 10- Daffos F, Forestier F, Grangeot-Keros L et al: Prenatal diagnosis of congenital rubella, *Lancet* i:1 (1984).
- 11- Das BD, Kurz JB, Hunter N et al: Congenital rubella after previous maternal immunity, *Arch Dis Childhood* 65:545 (1990).
- 12- Enders G: Rubella antibody titers in vaccinated and nonvaccinated women and results of vaccination during pregnancy, *Rev Infect Dis* 7 (Suppl 1): S.103 (1985).
- 13- Enders G, Nickerl-Pacher U, Miller E et al: Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella, *Lancet* i:1445 (1988).
- 14- Forestier F, Daffos F, Lynch L: Les foetopathies infectieuses: Prevention, diagnostic prenatal, attitude pratique, *Press Med* 20:1448 (1991).
- 15- Grangeot-Keros L, Pillot J, Daffos F: Prenatal and postnatal production of IgM and IgA antibodies to rubella virus studied by antibody capture immunoassay, *J Infect Dis* 158:138 (1988).
- 16- Green RH, Balsamo MR, Giles JP et al: Studies of naturel history and prevention of rubella, *Am J Dis Child* 110:348 (1965).
- 17- Gregg NM: Congenital cataract following German measles in the mother, *Transact Ophthal Soc Australia* 3:35 (1941).
- 18- Hatwig NG, Wermeij-Keers C, Van Elsacker-Niele AMW et al: Embryonic malformations in a case of intrauterine parvovirus B 19 infection, *Teratology* 39:295 (1989).
- 19- Humphrey W, Magoon M, O'Shaughnessy R: Severe non-immun hydrops secondary to parvovirus B 19 infection: Spontaneous reversal in utero and survival of a term infant, *Obstet Gynaecol* 78:900 (1991).
- 20- Kajigaya S, Fujita S, Ozawa K et al: A cell line that expresses B 19 parvovirus structural proteins and produces empty capsids, *Blood* 72:44 (1988).
- 21- Kumar ML: Human parvovirus B 19 and its associated diseases, *Clin Perinatol* 18:209 (1991).
- 22- Lebon P, Daffos F, Checoury A et al: Presence of an acid-labile alpha interferon in sera from fetuses and children with congenital rubella, *J Clin Microbiol* 21:755 (1985).

- 23- Miller E: Rubella reinfection, *Arch Dis Childhood* 65:820 (1990).
- 24- Morgan-Chapner P: Diagnosing rubella, *Brit Med J* 299:338 (1989).
- 25- Morgan-Chapner P, Hodgson J: Detection of rubella-specific IgM in subclinical rubella reinfection in pregnancy, *Lancet* i:244 (1985).
- 26- Munro ND, Sheppard S, Smithells RW et al: Temporal relations between maternal rubella and congenital defects, *Lancet* i:201 (1987).
- 27- Naides SJ, Weiner CP: Antenatal diagnosis and palliative treatment of non immune hydrops fetalis secondary to fetal parvovirus B 19 infection, *Prenat Diag* 9:105 (1989).
- 28- O-Shea S, Woodward S, Best JM et al: Rubella vaccination: Persistence of antibodies for 10-21 years, *Lancet* ii:909 (1988).
- 29- Peters MT, Nicolaides KH: Cordocentesis for the diagnosis and treatment of human fetal parvovirus B 19 infection, *Obstet Gynaecol* 75:501 (1990).
- 30- Porter HJ, Quantrill AM, Fleming KA: B 19 parvovirus infection of myocardial cells, *Lancet* i:535 (1988).
- 31- Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease: Prospective study of human parvovirus (B 19) infection in pregnancy, *Brit Med J* 300:1166 (1990).
- 32- Tanemura M, Suzumori K, Yagami Y, Katow S: Diagnosis of fetal rubella infection with reverse transcription and nested polymerase chain reaction: a study of 34 cases diagnosed in fetuses, *Am J Obstet Gynecol* 174:578 (1996).
- 33- Thurn J: Human parvovirus B 19: Historical and clinical review, *Rev Infect Dis* 10:1005 (1988).
- 34- Young N: Hematologic and hematopoietic consequences of B 19 parvovirus infection, *Seminars in Hematology* 25:159 (1988).
- 35- Young N, Harrison M, Moore J et al: Direct demonstration of the human parvovirus in erythroid progenitor cells infected in vitro, *J Clin Invest* 74:2024 (1984).
- 36- Wright IMR, Williams ML, Cohen BJ: Congenital parvovirus infection, *Arch Dis Childhood* 66:253 (1991).
- 37- Zglorniak-Nowosielska I, Zawilinska B, Szostek S: Rubella infection during pregnancy in the 1985-86 epidemic: follow up after 7 years, *Eur J Epidemiol* 12:303 (1996).