

SARS ve Gebelik

SARS AND PREGNANCY

Dr. Aydın KÖŞÜŞ,^a Dr. Nermin KÖŞÜŞ,^a Dr. Metin ÇAPAR^b

^aMüjde Hastanesi, MALATYA

^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, KONYA

Özet

SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) bir çeşit koronavirüsün (SARS-CoV) neden olduğu, hayatı tehdit eden atipik pnömoni şeklindedir. Mortalite %3 ile %15 arasında değişmekle birlikte etkilenen yaş grubuna göre %50'ye kadar çıkabilmektedir. Virüs izolasyonu ve antikor taraması ile teşhisi konabilir. Ancak klinik ve epidemiyolojik bulgularla teşhis desteklenmelidir. Tedavide en sık kullanılan ajanlar kortikosteroidler ve ribavirindir. Annenin ve bebeğin durumu, enfeksiyonun şiddeti ve gebelik haftasına göre takip yada doğum kararı verilebilir. Fakat bu karar hasta tüm yönleriyle değerlendirildikten sonra kadın doğum, pediatri ve anestezi uzmanından oluşan bir ekip tarafından verilmelidir. Annenin sağlığı öncelikli olduğundan verilecek tedavi, daha iyi bir alternatif bulunmadıkça kesin olmayan fetal risklerden dolayı ertelenmemelidir.

Anahtar Kelimeler: SARS virus; gebelik

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2006, 16:82-87

Abstract

Severe acute respiratory syndrome (SARS) is a potentially life-threatening, atypical pneumonia that results from infection with SARS-associated coronavirus (SARS-CoV). Mortality is between 3-15%, may well be as high as 50% depending on the age group affected. Diagnosis of SARS remains based on clinical and epidemiological findings. Virus isolation and antibody detection are also useful for strict diagnosis. Most frequent agents used in treatment are corticosteroids and ribavirin. The management of pregnant women with SARS will depend on the maternal condition, the gestational age, the fetal well-being, severity of infection and the maternal wish. A multidisciplinary approach involving obstetricians, neonatologists and anesthesiologists is very important. The primary concern should be the mother's safety and hence, any treatment considered to be useful should not be withheld because of uncertain fetal risk unless an alternative is available.

Key Words: SARS virus; pregnancy

Genel Bilgiler

SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) bir çeşit koronavirüsün (SARS-associated coronavirus: SARS-CoV) neden olduğu, hayatı tehdit eden atipik pnömoni şeklindedir.¹⁻³ İlk olarak 2002 yılında Güney Çin'de ortaya çıkmış, 2003'te Hong Kong'a kadar yayılmıştır. Oradan da başta Asya ülkeleri olmak üzere tüm dünyaya yayılma eğilimine girmiştir. Özellikle kadınlar olmak üzere tüm yaş gruplarını etkilemektedir. Sağlık çalışanları büyük risk altındadır. İleri yaş ve bera-

berinde diabet gibi sistemik bir hastalığın olması hastalığa bağlı ölüm riskini arttırmaktadır.⁴

Koronavirüs pozitif sarmallı bir RNA virüsüdür. Bu virüslerin büyük çoğunluğu insanlarda enfeksiyona neden olur. Bu hastalıkların başında özellikle respiratuvar ve gastrointestinal hastalıklar gelmektedir.⁵

SARS'a neden olan koronavirüs enfekte insanlardan damlacık enfeksiyonu yoluyla bulaşır. Fekal yolla bulaşımı daha nadirdir. Sadece semptomatik olan hastaların bulaştırıcı özelliği olduğu düşünülmektedir.⁶

SARS'ta en sık görülen semptom 38 °C'nin üzerinde olan ateştir. Fakat hastalığın erken dönemlerinde yada beraberinde mevcut olan hastalıklar nedeniyle ateş yükselmeyebilir. Ateşle birlikte üşüme, titreme, halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi ve

Geliş Tarihi/Received: 22.12.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12.04.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Aydın KÖŞÜŞ
Müjde Hastanesi,
MALATYA
aydinkosus@turkei.net

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

yaygın kas ağrıları gibi semptomlar da sıklıkla görülür. Hastalığın başlangıç semptomları legionella, salmonella ve mikoplazmanın oluşturduğu atipik pnomoninin başlangıç semptomlarına benzer. Balgam çıkarma, boğaz ağrısı, bulantı ve kusma gibi belirtiler daha az görülür. Akciğer bazillerinde raller duyulabilir.⁷

Mortalite %3 ile %15 arasında değişmekle birlikte etkilenen yaş grubuna göre %50'ye kadar çıkabilmektedir. 24 yaş altı grupta mortalite %1'den azdır. 25-44 yaşlarında %6, 45-64 yaşlarında %15, 65 yaş üzerinde ise %50'nin üzerindedir.⁸ Etkili bir ilacı veya aşısı olmadığı için enfeksiyonu kontrol altına almanın en iyi yolu erken teşhis yapılarak enfekte kişilerin izolasyonunun sağlanmasıdır.

Tanı ve Laboratuvar Testleri

Epidemiyolojik bir bağlantı kurulamadığı takdirde bulgular nonspesifik olduğu için SARS'ın teşhisini koymak oldukça güçtür. Virüsün ve anti-koron tesbit edilmesini sağlayan standardize edilmiş metodlar olmasına rağmen asıl teşhis klinik ve epidemiyolojik bulgulara göre konur. Günümüzde SARS'ın teşhisini koyduracak yada ekarte ettirecek kesin bir tanı kriteri yoktur. Hastayı incelerken öncelikle atipik pnömoneye neden olan diğer etkenler ekarte edilmelidir (Legionella, mycoplasma, vb). Ancak bu hastalık etkenlerinin bir arada olabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır. PCR tekniği ile SARS'a neden olan koronavirüsün RNA'sı kan, gayta, respiratuvar sekresyonlar gibi pek çok spesmenlerden elde edilebilir.

Virüs izolasyonu: Hastadan alınan kan, gayta yada respiratuvar sekresyonlardan alınan örneklerin uygun hücre kültürlerine ekilmesiyle virüs çoğaltılabilir. Virüs izolasyonu yapıldıktan sonra diğer teşhis yöntemleriyle tanı desteklenmelidir.

Antikor taraması: Immunofluorescence assay (IFA), ELİSA, Neutralization test (NT) gibi pek çok yöntemle virüse karşı oluşan antikorlar tesbit edilebilir. Ancak hastalığın erken dönemlerinde tesbit edilemeyecek düzeylerde olabilir. Hastalık düzelse bile Ig G tipi antikorlar uzun süre pozitif kalabilir.⁹

Akciğer grafisi: Ateşi olan hastaların %70-80'inde akciğer grafisinde anormal bulgular saptanabilir.⁸ Bulgular küçük, tek taraflı, yama şeklinde lezyonlarla başlar ancak birkaç gün içinde bilateral ve yaygın infiltrasyonlar haline gelir.

Tomografik görüntüleme: Hastalığın erken döneminde en sık görülen tablo subplevral fokal konsolidasyonlarla birlikte hava bronkogramı ve buzlu cam görüntüsüdür. Erken dönemde periferik yerleşen lezyonlar hastalık ilerledikçe tüm akciğeri kaplamaya başlar.¹⁰

Hematolojik Bulgular: Hastalık esnasında anormal hematolojik bulgular sıklıkla görülür. Lenfopeni ve trombositopeni en sık görülen bulgulardır. Progressif lenfopeni hastaların %98'inde görülür.¹¹ Hastaların çoğunda erken dönemde CD4 ve CD8 T hücrelerinde azalma olur. Geçici lökopeni ilk haftada hastaların %64'ünde görülür. Bununla birlikte ikinci ve üçüncü haftalarda hastaların %61'inde lökositoz gelişebilir. Hastaların %55'inde hafif trombositopeni oluşur. Genellikle hiçbir hastada major bir kanama oluşmaz ve platelet tranfüzyonuna gerek duyulmaz.¹² LDH, AST, ALT ve kreatin kinaz seviyeleri genellikle yükselir.¹¹

Gebelik ve SARS

Gebeliğin SARS üzerine etkisi: Gebeliğin SARS üzerine olan etkisi yeteri kadar bilinmemektedir. Gebelikte oluşan fizyolojik değişiklikler hastalar üzerinde ek stres oluşturur. Gebelikte ikinci trimesterde hücrel immünite azalmaktadır.^{13,14} Bunlara bağlı olarak maternal mortalite oranları (%24.4) artmaktadır.¹⁵ Gebelikte beraber SARS bulunan 26-32 haftalar arasındaki 5 hastadan 4 tanesinde yoğun bakım ihtiyacı oluşmuş, 2 tanesi septik şok ve respiratuvar yetmezlik nedeniyle kaybedilmiştir.

SARS'ın gebelik üzerine etkisi: Transplental geçiş ve perinatal enfeksiyon oluşumu hakkında yeterli bir bilgi birikimi yoktur. Hong Kong'ta SARS'lı 3 gebeden doğan hiçbir bebekte konjenital enfeksiyon tesbit edilmemiştir. Ancak konjenital enfeksiyon tanısını koymak genelde güçtür. Kullanılan testler enfeksiyonun ileri safhalarına kadar genelde pek sensitiv değildir. Eğer

bebek prematür ise bebekte oluşan solunum güçlüğünün prematüriteye mi yoksa SARS'a mı ait olduğunu tesbit etmek zor olabilir. Genelde bebekteki solunum sıkıntısı prematürite ve maternal asfiksiye bağlıdır. Ayrıca anneye verilen medikal tedavinin bebeğe muhtemel yan etkileri de olabilir.¹⁶

Tedavi

Hastalığıdaki pnömoni tablosundan dolayı SARS mevcut olan hastalara genellikle direkt antibiyotik tedavisi başlanmaktadır. Çünkü SARS'ın bulguları nonspesifiktir ve erken tanısını sağlayacak bir metod henüz yoktur. Bu yüzden SARS olabilecek hastalara aynı tabloya neden olabilen diğer patojenler ekarte edilene kadar ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.¹⁷ Kinolonlar ve makrolidler gibi, antibakteriyel etkileri yanında immünomodülatör etkisi olan antibiyotiklerin SARS üzerine olan etkileri henüz tam netlik kazanmamıştır.¹⁸⁻²⁰

Ribavirin: Ribavirin virüs replikasyonunu önleyen guanozinin nükleozid analogu olan antiviral bir ajandır. Gebelikte kullanımı açısından X kategorisindedir. Bu nedenle gebelikte kullanımı kontrendikedir. Yapılan hayvan deneylerinde belirgin embriyosidal ve teratojenik etkileri tesbit edilmiştir (Ekstremiteler, kraniofasial, nörolojik ve okuler anomaliler) Babunlarda yapılan çalışmalarda ise yüksek dozlarda bile fetal yan etki görülmemiştir.²¹⁻²⁴

Gebelikte insanlar üzerinde yapılmış çalışmalar çok azdır ancak kullanılan hastalarda neonatal herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. 33 haftalık influenza nedeniyle ribavirin tedavisi verilen gebenin doğum sonrasında 1 yaşına kadar bebek takip edilmiş ve herhangi bir anormallik tesbit edilmemiştir.²⁵ Yine 20-38 hafta arasındaki 9 gebeye kızamık nedeniyle ribavirin tedavisi verilmiş, bunlardan 1 tanesi annenin durumunun kötüleşmesi nedeniyle gebelik sonlandırılmıştır. Ribavirin 2 gebeye 23-24. haftada, 6 gebeye ise 32-38 haftada verilmiştir. Bu 8 gebenin doğum sonrası bebeklerinde herhangi bir anormallik gözlenmemiştir.²⁶

Kortikosteroidler: Yüksek doz kortikosteroidler (IV hidrokortizon 4 mg/kg/gün 3*1, oral prednizolon 1 mg/kg) kullanılmaktadır.^{27,28}

Hatta dirençli ateş ve akciğer bulgularında kötüleşme olursa puls metilprednizolon 500 mg/gün kullanılabilir.²⁸ Maternal ve fetal konsantrasyonları sırasıyla prednizolon için 10:1, hidrokortizon için 6:1, betametazon için 3:1 şeklindedir.²⁹ Ancak yüksek doz prednizolon kullanılırsa fetal kompartmanda önemli seviyede glukokortikoid aktivite oluşmaktadır. Eğer yüksek dozda uzun süreli kullanılacak olursa hafif IUGR, beyin gelişiminde yavaşlama ve fetal hipotalamo-hipofizer ve adrenal aksta bozukluklar oluşabilir.^{30,31} Ancak otoimmün hastalıklar nedeniyle steroid kullanılan hastaların bebeklerinde herhangi bir anormallik tesbit edilmemiştir. Yüksek doz steroid kullanımı sürfaktan sentezini arttırarak fetal akciğerlerin gelişimini hızlandırmaktadır.³²⁻³⁴

Antenatal Takip

Gebelikte SARS mevcudiyeti durumunda tedavi annenin sağlık durumu, gebelik haftası, bebeğin sağlık durumu ve annenin tercihinine göre planlanır. Gebelerin takibi kadın doğum uzmanı, pediatri ve anestezi uzmanının oluşturduğu bir ekip tarafından yapılmalıdır. Tedavide primer amaç annenin sağlığıdır. Mevcut fetal riskler aileye anlatılmalıdır. Bu nedenle kesinleşmiş fetal risk oluşturulan tedaviler haricindeki, mevcut olan en uygun tedavi rejimi uygulanmalıdır. Gebelik haftasına göre tedavi rejimleri farklılık gösterebilir.

24. haftadan küçük gebelik: Ribavirin kullanımını anne sağlığı açısından mecburi ise ilacın mevcut teratojenik etkileri konusunda aile bilgilendirilmelidir. Annenin hayati riski mevcut ise aile ile görüşülerek gebeliğin sonlandırılması yoluna gidilebilir. Birinci trimesterde ilacın teratojenik etkisi yüksektir. Birinci trimester sonrasındaki kullanımında da fonksiyonel defektler ve minör malformasyonlar oluşabileceği aileye anlatılmalıdır.

Genel görüş eğer gebelik terminasyonu düşünülüyorsa annedeki enfeksiyon tedavi edildikten sonra gerçekleştirilmesi yönündedir. Ancak hastaların iyileşmesi bazen haftalar alabilir, terminasyon 1.trimesterden 2. trimestere kadar uzayabilir. Bu genelde tercih edilmez. Bu nedenle özellikle 20 haftadan büyük gebeliklerde tedavi esnasında

terminasyon gerçekleştirilebilir. Bu yolla 24 hafta altında başarılı gebelik terminasyonları yapılabilir. SARS'ta tedavide en öncelikli amaç annenin hayatının kurtarılmasıdır. Bu amaçla terminasyon zamanı dikkatli bir şekilde seçilmelidir. Eğer annenin hayati açıdan kritik bir durumu yoksa terminasyon kararı ertelenir.

24-33. hafta arası gebelik: Gebelik 24 haftanın üzerinde ise yapılan tedavilere ek olarak doğum düşünülebilir. Doğuma karar verirken gebeliğin SARS üzerindeki etkileri, hastalığın ve tedavi amacıyla uygulanan ilaçların bebek üzerindeki potansiyel etkileri, doğum sonrası prematüriteye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar muhakkak göz önünde bulundurulmalıdır. 32 haftanın altında eğer tedaviye cevap iyi ise prematüriteye bağlı komplikasyonları azaltmak amacıyla gebeliğin takibi tercih edilir. Prematüriteye bağlı komplikasyonları azaltmak amacıyla fetal akciğer gelişimini hızlandırmak için betametazon ve deksametazon türü kortikosteroidler kullanılabilir. Rutin tedaviler sırasında oksijen saturasyonunun %95'in üzerinde olması, ateşin 38 °C'nin altında tutulması, fetal distres ve IUGR açısından takibi çok önemlidir.

34. hafta sonrası gebelik: 34 haftadan sonra doğum olursa neonatal riskler azalır. 34 haftanın üzerindeki gebeliklerde annenin durumu stabil ise hemen doğum yaptırılıp yaptırılmaması konusunda bazı görüş ayrılıkları vardır. Hemen yaptırılacak olan doğumun avantajları şunlardır:

- 1- Büyümüş uterusu bağlı olarak gelişen mekanik bası ortadan kaldırılmış olur.
- 2- Gebeliğe bağlı fizyolojik stres faktörlerinin azaltılması sağlanır.
- 3- Annenin ve bebeğin durumu kötüleşmeden doğum yaptırılmış olur.

Bazı durumlarda hemen doğum yönünde düşünülmez. Doğum induksiyonu, sezaryen veya bunlar sırasında uygulanacak anestezinin, annedeki mevcut hastalıktan dolayı annenin hayati riskini arttırması, doğum sırasında maternal sıvılardan bebeğe virüs bulaşma riskinin yüksek olması nedeniyle, annenin medikal tedaviye cevap verdiği durumlarda tedaviye devam edilir ve erken doğum

yönünde davranılmaz. Fakat bu kararı verirken anesteziolog ve pediatristlerin fikri alınmalı, durum hakkında aile bilgilendirilmelidir.

Doğum

Eğer gebeliğin sonlandırılması düşünülüyorsa 13 haftanın altında dilatasyon ve küretaj yöntemi uygulanır. 13 haftanın üzerindeki gebeliklerde ise prostoglandinlerle doğumun induksiyonu yönünde davranılmalıdır.

Eğer annenin durumu kötüleşecek olursa doğum yöntemi olarak sezaryen tercih edilir. Doğum induksiyonu bazen tutmayabilir. Özellikle prematür gebeliklerde serviksin henüz doğuma hazır olmamasından dolayı doğum gecikebilir. Bu sırada annenin durumu daha da kötüleşebilir. Bunlardan dolayı normal doğum induksiyonu tercih edilmez. Ancak doğum eylemi başladıysa ve annenin durumu ağır değil ise normal doğum denenebilir. Doğum sırasında hangi anestezi şeklinin tercih edilmesi gerektiği konusunda henüz tam bir görüş birliği yoktur. Doğum sonrası daha önceden mevcut olan respiratuvar bozukluğa, genel anestezide kullanılan ilaçlara ve postoperatif kesi yeri ağrısına bağlı olarak hastalarda uzun süreli solunum desteğine ihtiyaç duyulabilir. Genel anestezi sırasındaki trakeal entübasyona bağlı olarak ameliyathane personeline enfeksiyon bulaşma riski vardır.

Rejional anestezide, teorik olarak viral enfeksiyonun serebrospinal sıvıya yayılma ihtimali olsa da işlem öncesi genelde serebrospinal sıvıda zaten virüslerin görüldüğü tesbit edilmiştir. Bundan dolayı anestezi şekline vakaya göre karar verilmelidir. Vajinal doğum veya sezaryen sırasında özellikle sağlık çalışanları büyük risk altındadır. Doğum sırasında vücut sıvıları veya kan yoluyla bulaşma olabilir. Bulaşma riskini azaltmak için doğum özel dizayn edilmiş, özellikle negatif basınçlı ventilasyonun olduğu odalarda yaptırılmalıdır. Hastalar özel koridorlardan geçirilerek ameliyathaneye götürülmelidir. Ameliyathane personeli için de aynı önlemler alınmalıdır. Tek kullanımlık malzemeler tercih edilmelidir.

Perinatal enfeksiyonu azaltmak için doğum sırasında göbek kordonu hemen klemlenmeli ve bebek derhal annenin kanı ve vücut sıvılarından arındırılmalıdır. Pediatri hekimi hazırlıklı olması açısından hastalık konusunda bilgilendirilmelidir.

SARS olan annelerden doğan bebekler perinatal enfeksiyon konusunda daha fazla bilgi elde edilene kadar enfekte olarak kabul edilir ve diğer bebeklerden izole edilir.

Doğum Sonrası Takip

Hastalar iyileşene kadar bebekler ayrı tutulmalıdır. Virüs süte geçtiği için emzirmeden kaçınılmalıdır. Ribavirin uzun plazma yarılanma ömrüne sahiptir.³⁵ Ribavirin gonadlarda birikebilir. Bundan dolayı ribavirin kullanılan hastalarda iyileştikten sonra 6 ay boyunca kontrasepsiyon önerilir. Ancak ribavirin bırakıldıktan 3.5 ay sonra gebe kalan bir annenin bebeğinde herhangi bir anomali tesbit edilmemiştir.³⁶

KAYNAKLAR

- Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003;348:1995-2005.
- Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1953-66.
- Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1967-76.
- Yeung Mc, Xu Rh. Sars: *Epidemiology. Respirology* 2003;8:9.
- Navas-Martin S, Weiss SR. SARS: Lessons learned from other coronaviruses. *Viral Immunol* 2003;16:461-74.
4. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome-Singapore, 2003. *MMWR* 2003;52:405-11.
- Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003b;361:1767-72.
- WHO Update 49: SARS case fatality ratio, incubation period. May 7.2003.
- Li G, Chen X, Xu A. Profile of specific antibodies to the SARS associated coronavirus. *N Engl J Med* 2003;349:508-9.
- Wong KT, Antonio GE, Hui DS, et al. Thin-Section CT of Severe Acute Respiratory Syndrome: Evaluation of 73 Patients Exposed to or with the Disease. *Radiology* 2003;228:401-6.
- Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, et al. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1977-85.
- Wong R, Wu A, To KF, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ* 2003;326:1358-62.
- Ramsey PS, Ramin KD. Pneumonia in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:553-69.
- Lederman MM. Cell-mediated immunity and pregnancy. *Chest* 1984;86(Suppl 3):S6-9.
- Perry KG, Martin RW, Blake PG, Roberts WE, Martin JN. Maternal mortality associated with adult respiratory distress syndrome. *South Med J* 1998;91:441-4.
- Catanzarite V, Willms D, Wong D, Landers C, Cousins L, Schrimmer D. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy and the puerperium: causes, courses, and outcomes. *Obstet Gynecol* 2001;97(5 Pt 1):760-4.
- Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-54.
- Dalhoff A, Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 359-71.
- Labro MT, Abdelghaffar H. Immunomodulation by macrolide antibiotics. *J Chemother* 2001;13:3-8.
- Li G, Zhao ZX, Chen LB, Zhou YH. Mild severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1182-3.
- Ferm VH, Willhite C, Kilham L. Teratogenic effects of ribavirin on hamster and rat embryos. *Teratology* 1978;17:93-101.
- Kilham L, Ferm VH. Congenital anomalies induced in hamster embryos with ribavirin. *Science* 1977;195:413-4.
- Kochhar DM, Penner JD, Knudsen TB. Embryotoxic, teratogenic, and metabolic effects of ribavirin in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980;52:99-112.
- Krilov L. Safety issues related to the administration of ribavirin. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:479-81.
- Kirshon B, Faro S, Zurawin RK, Samo TC, Carpenter RJ. Favorable outcome after treatment with amantadine and ribavirin in a pregnancy complicated by influenza pneumonia. A case report. *J Reprod Med* 1988;33:399-401.
- Atmar RL, Englund JA, Hammill H. Complications of measles during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992;14:217-26.
- Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, et al. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1977-85.
- Lee N, Hui D, Wu A, et al. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1986-94.
- Ballard PL, Granberg P, Ballard RA. Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1975;56:1548-54.
- Clark PM. Programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the fetal origins of adult disease hypothesis. *Eur J Pediatr* 1998;157(Suppl 1):7-10.

31. Newnham JP, Moss TJ, Nitsos I, Sloboda DM. Antenatal corticosteroids: the good, the bad and the unknown. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:607-12.
32. Block MF, Kling OR, Crosby WM. Antenatal glucocorticoid therapy for the prevention of respiratory distress syndrome in the premature infant. *Obstet Gynecol* 1977;50:186-90.
33. Schmidt PL, Sims ME, Strassner HT, Paul RH, Mueller E, McCart D. Effect of antepartum glucocorticoid administration upon neonatal respiratory distress syndrome and perinatal infection. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:178-86.
34. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:254-62
35. Paroni R, Del Puppo M, Borghi C, Sirtori CR, Galli Kienle M. Pharmacokinetics of ribavirin and urinary excretion of the major metabolite 1,2,4-triazole-3-carboxamide in normal volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989;27:302-7
36. Mishkin D, Deschenes M. Conception soon after discontinuing interferon/ribavirin therapy: A successful outcome. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2285-6