

## Panduan Interim ISUOG tentang ultrasound untuk infeksi virus Zika pada kehamilan : informasi bagi profesional pelayanan kesehatan

Sebagai respons terhadap pernyataan dari Organisasi Kesehatan Dunia / World Health Organization (WHO) dan keprihatinan internasional tentang wabah virus Zika (ZIKV), ISUOG menerbitkan publikasi panduan berikut untuk ultrasound dalam kehamilan.

Dengan situasi saat ini yang belum jelas terkait banyak aspek diagnosis dan perjalanan klinik infeksi ZIKV pada kehamilan, informasi potensial yang berharga mungkin diperoleh dari para praktisi ultrasound yang dapat membantu konseling wanita hamil dan lebih lanjut meningkatkan pemahaman kita tentang patofisiologi dari infeksi ZIKV dalam kehamilan.

Pernyataan ini tidak bermaksud menggantikan publikasi panduan interim tentang evaluasi dan manajemen wanita hamil yang terpapar ZIKV. Panduan ini harus dipertimbangkan bersamaan dengan berbagai advis yang relevan dari organisasi-organisasi seperti :

WHO: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/en/>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC):

<http://www.cdc.gov/zika/pregnancy/index.html>

Pan American Health Organization (PAHO): <http://www.paho.org>

www.paho.org

European Centre for Disease Prevention and Control

(ECDC): [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika\\_virus\\_infection/Pages/index.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/Pages/index.aspx)

Public Health England: <https://www.gov.uk/guidance/zika-virus>

Public Health England: <https://www.gov.uk/guidance/zika-virus>

zika-virus

### LATAR BELAKANG

Terjadi wabah / outbreak infeksi ZIKV di Amerika, Kepulauan Caribbea dan Pasifik Selatan<sup>1,2</sup>. Infeksi tersebar terutama oleh nyamuk *Aedes*, meskipun sejumlah kecil kasus dari transmisi seksual juga telah dilaporkan<sup>3</sup>. Distribusi luas nyamuk tersebut, bersama dengan kurangnya imunitas pada populasi, menyebabkan evolusi yang sangat cepat dari wabah ini.

Kebanyakan kasus infeksi ZIKV adalah terbatas-sendiri / self-limiting dan tanpa akibat lanjut / sequelae, namun ada juga kasus-kasus dengan penyakit Guillain-Barre pasca-infeksi. Selanjutnya,

beberapa kelompok kasus dengan anomali otak dan microcephaly di beberapa area yang diketahui terdapat transmisi ZIKV juga telah dilaporkan. Peningkatan jumlah anak-anak dengan microcephaly telah menyebabkan kekhawatiran tingkat tinggi di antara para wanita hamil yang hidup di atau melakukan perjalanan ke area-area endemik. ZIKV dapat melintasi plasenta dan telah terdeteksi menggunakan polymerase chain reaction (PCR) dari cairan amnion kehamilan yang mengalami abnormalitas struktural otak janin dan microcephaly<sup>4</sup>, dan ZIKV telah diisolasi post-mortem dari otak seorang janin dengan microcephaly<sup>5</sup>. Suatu hubungan kausal antara paparan *in-utero* terhadap ZIKV dan microcephaly saat ini adalah mungkin, meskipun belum dipastikan dengan lengkap<sup>6</sup>.

Perlu diingat bahwa, untuk terjadinya abnormalitas janin akibat infeksi kongenital, diperlukan beberapa langkah : paparan ibu (maternal exposure) ; infeksi ibu (maternal infection) ; infeksi janin (fetal infection) ; dan pengaruh pada janin (fetal affection). Bagaimana langkah-langkah ini berkembang pada infeksi ZIKV belum diketahui : kita tidak tahu berapa banyak wanita yang terpapar pada kehamilan menjadi terinfeksi, berapa banyak dari yang terinfeksi akan terjadi transmisi kepada janin, dan berapa proporsi janin yang terinfeksi akan mengalami akibatnya. Juga penting dicatat bahwa, meskipun terdapat observasi microcephaly, hal ini mungkin representasi dari ujung yang berat dari spektrum akibat, dan adanya abnormalitas lain yang bersamaan (co-existence), meskipun belum diketahui, adalah mungkin. Usia kehamilan pada saat terjadi infeksi adalah penting pada infeksi-infeksi kongenital lainnya, seperti cytomegalovirus dan toxoplasmosis, dan mungkin juga bahwa infeksi ZIKV mengandung risiko terbesar pada kehamilan awal, meskipun efek-efek sepanjang kehamilan belum dapat dieksklusikan dengan jelas<sup>7</sup>.

Seiring dengan perkembangan situasi yang sangat cepat, panduan ini akan dilengkapi / update secara berkala.

### DIAGNOSIS

Panduan nasional tentang pemeriksaan / testing harus diikuti. Opini ahli harus diperoleh dari berbagai laboratorium rujukan nasional. Secara umum, pemeriksaan ZIKV mungkin dilakukan

pada serum darah maternal dengan reverse-transcription PCR (RT-PCR) atau deteksi dari antibodi IgM spesifik ZIKV<sup>8,9</sup>. Keterbatasan dari pemeriksaan RT-PCR adalah deteksi ZIKV hanya dapat pada selama, atau segera sesudah, infeksi akut. Pemeriksaan ZIKV IgM adalah problematik karena reaksi-silang / cross-reactivity dengan berbagai Flavivirus lainnya dan beberapa imunisasi. Hal ini mungkin menyebabkan tingkat positif palsu / false-positive rate yang tinggi dan sulit dipercaya dari pemeriksaan serologi ZIKV, namun hasil serologi yang negatif mungkin bernilai untuk eksklusi / 'ruling out' infeksi ZIKV yang telah berlalu. Interpretasi ahli dari keduanya adalah diperlukan dan di luar dari cakupan panduan ini.

## ALGORITMA MANAJEMEN YANG DIANJURKAN

Pada wanita hamil dengan paparan dan gejala ZIKV, serologi positif Flavivirus atau terbukti infeksi ZIKV, atau pada wanita dengan paparan dan/atau gejala namun tidak menunjukkan hasil serologi positif, rujukan untuk pemeriksaan ultrasound detail adalah diperlukan.

### 1. Estimasi akurat dari usia kehamilan

Estimasi akurat dari usia kehamilan / gestational age (GA) adalah yang paling penting untuk menempatkan / plot pertumbuhan janin dengan benar, terutama pertumbuhan lingkaran kepala / head circumference (HC). Karenanya, pemeriksaan teliti dari hasil-hasil scan yang ada harus dilakukan.

- Panjang kepala-bokong / crown-rump length (CRL) janin diukur sebelum 14 minggu adalah metode paling akurat untuk penilaian GA.
- Jika ini tidak tersedia, riwayat harus didapatkan dengan teliti untuk menentukan periode menstruasi terakhir dan reliabilitasnya, dan dibandingkan dengan ultrasound pertama yang reliabel.
- Penggunaan HC untuk estimasi GA, terutama pada trimester ketiga, harus dihindari.

### 2. Scan ultrasound dasar / baseline

Suatu scan ultrasound dasar / baseline harus dilakukan pada rujukan. Sebagai minimum, scan ini harus menyertakan hal-hal berikut.

Pada kasus yang dirujuk < 14 minggu :

- Pengukuran CRL, diameter biparietal (BPD) dan HC janin.
- Penilaian anatomi janin<sup>10</sup>.

Pada kasus yang dirujuk ≥ 14 minggu :

- Biometri janin, termasuk BPD, HC, lingkaran perut / abdominal circumference (AC) dan panjang femur / femur length (FL)<sup>10,11</sup>.
- Penilaian anatomi janin<sup>11</sup>.
- Pengukuran ventrikel-ventrikel lateral dan diameter transcerebellar (TCD)<sup>12</sup>.
- Sebagai tambahan, dan sampai diperoleh pemahaman yang lebih lanjut, penilaian terhadap penemuan intracerebral berhubungan dengan infeksi kongenital lainnya, termasuk adanya kalsifikasi, echogenisitas periventricular atau intraventricular dan bentuk iregular dari ventrikel lateral<sup>13</sup>.

### 3. Scan ultrasound lanjutan

Bila tidak diketahui jika, atau kapan, tanda-tanda pada janin muncul setelah infeksi maternal ZIKV. Dengan ketidakpastian tentang diagnosis, konsensus panel ISUOG adalah sebagai berikut:

- Pemeriksaan teliti dengan sumber daya yang tersedia harus dilakukan, dengan tujuan mencegah kehilangan pemeriksaan ultrasound rutin yang penting pada tingkat populasi terhadap wanita-wanita yang tidak terpapar dengan ZIKV.
- Dengan seimbang, pemeriksaan ultrasound seperti deskripsi di atas, harus dilakukan setiap 4-6 minggu, jika sumber daya lokal memungkinkan. Mengingat bahwa pertumbuhan interval adalah secara khusus relevan, suatu interval selama 6 minggu mungkin dapat menyediakan diagnosis yang jelas dan mengurangi false-positive rate, namun hal ini perlu disesuaikan dengan diagnosis lanjutan.

### 4. Deviasi dari normal

Jika pemeriksaan ultrasound menunjukkan fetal HC sebesar 2 SD di bawah nilai rata-rata yang diharapkan / expected mean untuk usia kehamilan, atau suatu abnormalitas otak janin (seperti kalsifikasi intracranial atau ventriculomegaly), rujukan kepada center spesialis untuk penilaian detail, termasuk neurosonografi dari otak janin, harus dilakukan<sup>12</sup>.

Sebagian besar janin dengan hanya ditemukan HC 2 SD di bawah mean diharapkan merupakan representasi dari batas bawah distribusi populasi normal. Suatu scan interval dalam waktu 2-3 minggu harus direncanakan<sup>14,15</sup>.

Dengan ketidakpastian saat ini, bukti yang ada dan pengalaman dari penemuan pemeriksaan imaging prenatal pada infeksi-infeksi lain harus dipertimbangkan; hal ini termasuk adanya pola bentuk tidak teratur / irregular dari batas-batas ventrikel / ventricular margins, peningkatan echogenisitas periventricular dengan atau tanpa lesi-lesi kistik, adhesi intraventricular, kalsifikasi, dysgenesis callosal atau vermian, ukuran TCD yang kecil, cisterna magna yang membesar dan/atau peningkatan jumlah cairan cerebrospinal di sekitar otak<sup>4,13</sup>.

Pada kasus-kasus di mana scan lanjutan menunjukkan penurunan lebih jauh pada pertumbuhan fetal HC, sampai di bawah -3 SD, atau dengan abnormalitas otak coexistent yang definitif, penilaian lanjutan harus menyertakan hal-hal berikut:

- Diskusi manfaat dan risiko dari suatu amniocentesis untuk pemeriksaan ZIKV RT-PCR. Advise ahli virologi harus diupayakan sebelum prosedur tersebut. Ibu harus dijelaskan bahwa sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan ini untuk deteksi infeksi kongenital adalah belum diketahui dan kemungkinan pengaruh pada janin juga belum diketahui. Namun, pada kasus dengan abnormalitas otak janin pada ultrasound dan hasil RT-PCR ZIKV positif, kemungkinan asosiasi keduanya adalah tinggi.
- Pertimbangan pemeriksaan magnetic resonance imaging (MRI) otak janin, jika tersedia, yang mungkin dapat mendeteksi abnormalitas yang tidak tampak pada ultrasound.

Sesuai dengan hukum setempat, terminasi kehamilan mungkin dapat dibahas, tergantung pada GA dan derajat beratnya penemuan. Ketidakpastian tentang kondisi ini harus dijelaskan.

## 5. Penilaian postnatal

Pengukuran HC standar harus dilakukan dan dipetakan / plot pada standar dengan memperhitungkan GA pada saat kelahiran dan jenis kelamin<sup>16,17</sup>. Penggunaan satu nilai potong / cut-off tanpa memperhitungkan GA adalah tidak direkomendasikan<sup>18</sup>.

Bila telah ada konfirmasi laboratorium tentang infeksi ZIKV maternal atau fetal<sup>8</sup>:

- Pemeriksaan histopatologi plasenta dan pemeriksaan ZIKV jaringan plasenta dan darah tali pusat harus dipertimbangkan.
- Bayi harus difollow-up sampai masa kanak-kanak terhadap adanya tanda-tanda efek yang tidak diharapkan / adverse effects dari infeksi ZIKV kongenital.

### ISUOG ZIKV RAPID RESPONSE GROUP

Panduan Interim ini disusun oleh ISUOG ZIKV Rapid Response Group, dengan anggota yaitu :

**A. T. Papageorghiou**, Fetal Medicine Unit, St George's University Foundation Hospitals NHS Trust, London, and Nuffield Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Oxford, Oxford, UK

**B. Thilaganathan**, Fetal Medicine Unit, St George's University Foundation Hospitals NHS Trust, London, UK

**C. M. Bilardo**, Department of Obstetrics, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

**A. Ngu**, East Melbourne Ultrasound, East Melbourne, VIC, Australia

**G. Malinger**, Division of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, Lis Maternity Hospital, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

**M. Herrera**, Maternal Fetal Medicine Department, Colombian University Clinic, Colsanitas Clinic, Bogota, Colombia

**L. J. Salomon**, Department of Obstetrics and Maternal-Fetal Medicine, Necker-Enfants Malades Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Descartes, Paris, France

**L. E. Riley**, Obstetrics and Gynecology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

**J. A. Copel**, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA

### CITATION

Panduan Interim ini disebutkan dalam citation sebagai : 'Papageorghiou AT, Thilaganathan B, Bilardo CM, Ngu A, Malinger G, Herrera M, Salomon LJ, Riley LE, Copel JA. ISUOG Interim Guidance on ultrasound for Zika virus infection in pregnancy: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 530–532.'

### DAFTAR PUSTAKA

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome – 10 December 2015. Stockholm: ECDC; 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-americas-association-with-microcephaly-rapid-risk-assessment.pdf> [Accessed 7 February 2016].
2. World Health Organization. Pregnancy management in the context of Zika virus. Interim guidance. <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika-pregnancymanagement/en/> [Accessed 11 March 2016].
3. Oster AM, Brooks JT, Stryker JE, Kachur RE, Mead P, Pesik NT, Petersen LR. Interim guidelines for prevention of sexual transmission of Zika virus - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; **65**: 120–121.
4. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 6–7.
5. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovič M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, Kolenc M, Resman Rus K, Vesnaver Vipotnik T, Fabjan Vodušek V, Vizjak A, Pižem J, Petrovec M, Avšič Zupanc T. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 2016 Feb 10. DOI: 10.1056/NEJMoa1600651. [Epub ahead of print].
6. Victora CG, Schuler-Faccini L, Matijasevich A, Ribeiro E, Pessoa A, Barros FC. Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers? *Lancet* 2016; **387**: 621–624.
7. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, Doriqui MJ, Neri JI, Neto JM, Wanderley HY, Cernach M, El-Husny AS, Pone MV, Seroa CL, Sanseverino MT; Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task Force. Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; **65**: 59–62.
8. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Interim RCOG/RCM/PHE/HPS clinical guidelines on Zika Virus Infection and Pregnancy: Information for Healthcare Professionals. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/news/zika-virus-interim-guidelines.pdf>.
9. <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/diagnostic.html> [Accessed 7 February 2016].
10. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorghiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 102–113.
11. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalache K, Leung KY, Malinger G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W; ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 116–126.
12. International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology Education Committee. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **29**: 109–116.
13. Malinger G, Lev D, Zahalka N, Ben Aroia Z, Waternberg N, Kidron D, Sira LB, Lerman-Sagie T. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *Am J Neuroradiol* 2003; **24**: 28–32.
14. Deloison B, Chalouhi GE, Bernard JP, Ville Y, Salomon LJ. Outcomes of fetuses with small head circumference on second-trimester ultrasonography. *Prenat Diagn* 2012; **32**: 869–874.
15. Leibovitz Z, Daniel-Spiegel E, Malinger G, Haratz K, Tamarkin M, Gindes L, Ben-Sira L, Lev D, Shapiro I, Bakry H, Weizman B, Zreik A, Egenburg S, Arad A, Tepper R, Kidron D, Lerman-Sagie T. Microcephaly at birth – the accuracy of three references for fetal head circumference. How can we improve prediction? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015 Oct 29. DOI: 10.1002/uo.15801. [Epub ahead of print].
16. World Health Organization. The WHO Child Growth Standards. <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>. [Accessed 26 February 2016].
17. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, Lambert A, Papageorghiou AT, Carvalho M, Jaffer YA, Gravett MG, Purwar M, Frederick IO, Noble AJ, Pang R, Barros FC, Chumlea C, Bhutta ZA, Kennedy SH; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). 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**: 857–868.
18. World Health Organization. Assessment of infants with microcephaly in the context of Zika virus. Interim guidance. <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/assessment-infants/en/> [Accessed 26 February 2016].