



Gebelikte Fetal Risk Oluřturan Enfeksiyonlar



Toksoplazmoz

Dr. Cumhuri ARTUK
SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.
10 Nisan 2019, EKMUD Ankara Günleri

GEBELİK ve İMMÜN SİSTEM

- İmmün sistemi etkileyen fizyolojik değişiklikler
- Hümmoral immünitede görülen değişiklikler
- Hüccresel immünitede görülen değişiklikler
- Fetusun anne immün sisteminde yaptığı değişiklikler

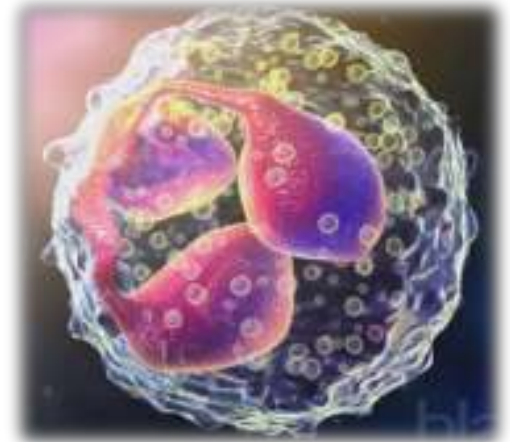
Gebede Dolařım Sistemi

- Kan hacmi %50 ↗
- Plazma volümü 1500 ml ↗
- Eritrosit volümü 500 ml ↗
- Serum proteinleri ↘ (albumin ↘ ↘)



Gebede İmmün Sistem

- Lökosit sayısı artar
 - 30. haftada 16000
 - Doğumda 25000 (granülositler...)
- Nötrofiller, kemotaksi ve fagositoz ↘
- İkinci ve üçüncü trimester
 - C 3 ve C 4 seviyesinde ↗




Hümmoral İmmünite

- İmmünglobulinler
 - IgG azalır (idrarla kayıp ve fetusa geçiş)
 - IgD artar
 - IgE ve IgM değişmez

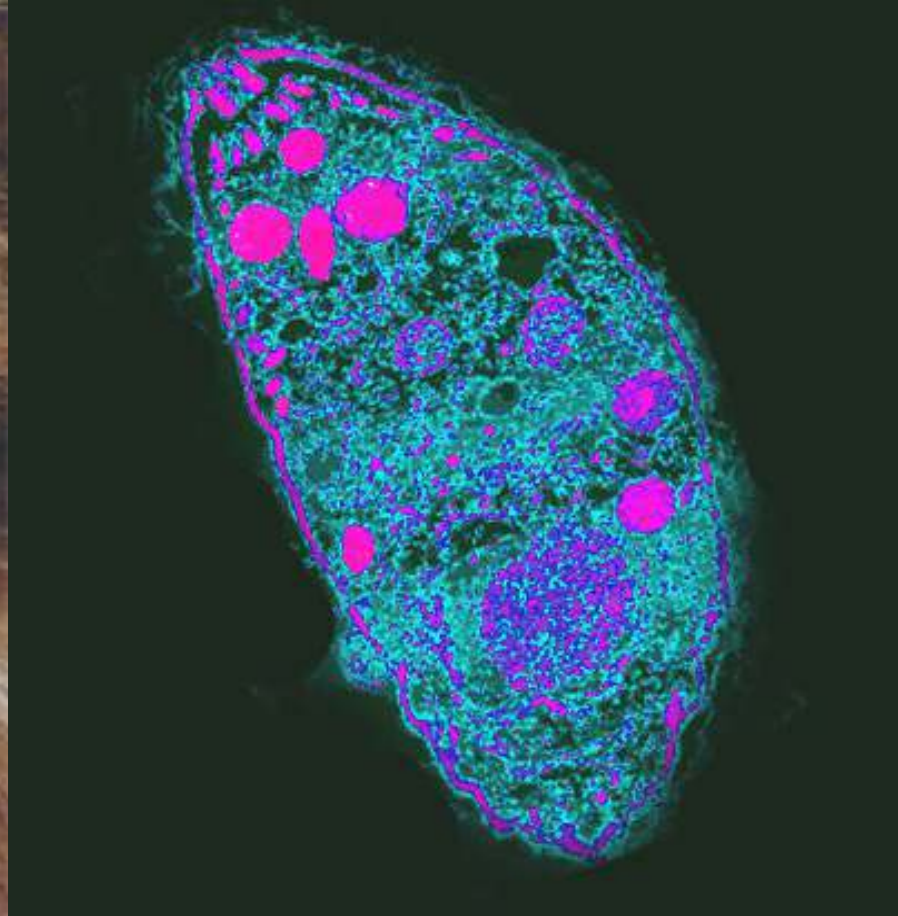
Hücresel İmmünite

T ve B lenfositler

- Total sayı değişmez (% 70 T, % 30 B)
- Gebelik boyunca helper lenfosit 
- Gebelikte helper/supressör oranı düşüktür.

TORCH

- Toksoplazma gondii
- Diğerleri "**O**thers":
 - Treponema pallidum(sifiliz)
 - Varisella Zoster
 - ParvovirusB19
 - Borrelia burgdoferi (Lymehastalığı),
 - Koksaki virüsü
 - Klamidya
 - HIV
 - HBV
- **R**ubella
- **S**itomegalovirüs(**CMV**)
- **H**erpes simpleks virüs (**HSV**)



TOKSOPLAZMA

TOKSOPLAZMA

- Hücre içi protozoan parazit
- Seksüel & aseksüel yaşam döngüsü
- Kediler son konak
- Enfekte diğer canlılar ara konak



Ülkemizde seropozitiflik oranları %33-%76

Perinataloji Dergisi 1993;1:165-9. Mikrobiyol Bult 1986;20:1-8

Ülkemizde Seroprevelans

| (19 makale) | Merkez/yıl | Olgu Sayısı | ELISA pozitifliği | | IFAT pozitifliği | Sabin-Feldman |
|-------------|---------------------|-------------|-------------------|---------------|------------------|---------------|
| | | | Ig G | Ig M | | |
| Kuk S | Elazığ 1999-2003 | 4908 | 1522 (31.01) | 38 (0.77) | - | - |
| Ertuğ S | İzmir 2000 | 546 | 232 (42.49) | - | | |
| Babür C | Ankara 2000 | 101 | | | | 38 (37.6) |
| Kayran İE | Manisa 2000-2001 | 295 | 91 (30.84) | 2 (0.68) | 91 (30.84) | |
| Demirci M | İsparta 2001 | 612 | 202 (33.3) | 17 (2.01) | | |
| Yaman S | Aydın 2002 | 483 | 144 (29.8) | 18 (2.6) | ** 79/263 | - |
| Dayangaç N | İzmir 2002-2003 | 3450 | 1585 (45.94) | 102 (2.9) | 1585 (45.94) | |
| Güleşçi E | Edirne 2002-2003 | 80 | 48 (60) | 0 | 52 (65) | |
| Türk M | İzmir 2003 | 1270 | 552 (43.46) | 49* (2.59) | - | - |
| Özbaş G | İzmir 2003-2004 | 1511 | 389 (25) | 11 (0.7) | | |
| Canpolat A | Hatay 2005 | 329 | 137 (41.64) | 9 (2.73) | | |

Ülkemizde Seroprevelans

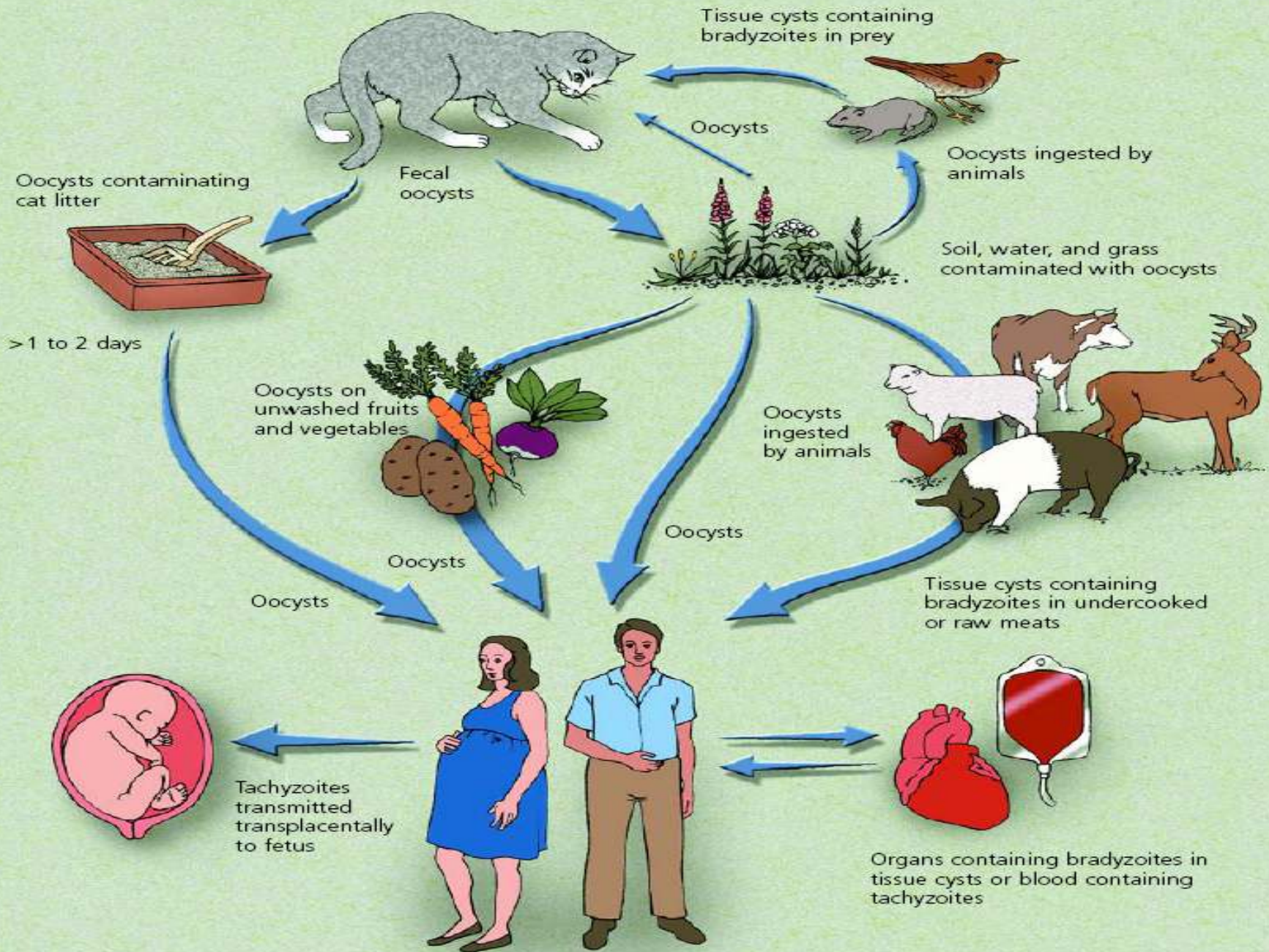
| | | | | | | |
|---------------|----------------------|--------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| Oğuztürk H | Sivas 2005 | 138 | 56 (40.57) | 0 | | |
| Aycan ÖM | Malatya 2001-2007 | 4132 | 1534 (37.1) | 54 (1.3) | 1534 (37.1) | |
| Korkmaz İ | Sivas 2006 | 142 | 56 (32.4) | 0 | | |
| Yazar S | Kayseri 2006 | 385 | 75 (19.5) | 9 (2.33) | 78 (20.25) | 9 (2.33) |
| Tamer GS | Kocaeli 2008 | 338 | 61 (18.04) | | | |
| Yaman O | Kayseri 2008 | 628 | - | - | 236 (37.58) | |
| Tansel Ö | Edirne 2008 | 96 | 33 (34.4) | - | | |
| Dirim D | İzmir 2007 | 4049 | 1445 (35.7) | 97 (2.4) | 1502 (37.1) | |
| Dirim D | İzmir 2008 | 3522 | 1269 (36) | 61 (1.7) | 1273 (36.1) | |
| TOPLAM | 1999-2009 | 27429 | 9431/26286 (35.87) | 456/23795 (1.91) | 4793/167 24 (28.65) | 223/900 (24.77) |

Doğurganlık çağındaki kadınlarda IgG seroprevelansı

| Bölge | Toksoplazma (%) |
|---------------|-----------------|
| Avrupa | 19-43 |
| Asya | 8 |
| ABD | 11 |
| Latin Amerika | 53 |
| Afrika | 72-89 |

İnsana Bulaş

- İnfekte gıdaların ve suyun tüketimi (oocysts)
- İyi pişmemiş et (cysts)
- Transplental (trophozoites)
- Kan tranfüzyonu (trophozoites)
- Organ nakli (trophozoite, cysts)
- Laboratuvar bulaşı (cysts, trophozoites, oocysts)



Fetal Enfeksiyon

- Gebe annede primer enfeksiyon
- Fetal enfeksiyon riski gebeliğin ilerlemesi ile ↗
- Fetustaki hasarın şiddeti gebelik haftası ile ↘
- Konsepsiyondan önce geçirilen akut enfeksiyon fetus açısından risk taşımaz.

Maternal serokonversiyon zamanı ile konjenital enfeksiyon ve klinik bulguların görülme oranları

| Maternal serokonversiyon haftası | Konjenital enfeksiyon riski % | Enfekte fetüste klinik bulguların görülmesi % |
|----------------------------------|-------------------------------|---|
| <13 | 6 (3-9) | 61 (34-85) |
| 13-26 | 40 (33-47) | 25 (18-33) |
| 26-36 | 72 (60-81) | 9 (4-17) |

KLİNİK

- **Primer Enfeksiyon**
- **Reaktivasyon**
 - AIDS
 - İmmün supresif tedavi alanlar
 - Organ transplant alıcıları
 - Maligniteliler
 - Kollajen doku hastalıkları

KLİNİK

- İmmün sistemi sađlam gebeler
 - % 85-90 asemptomatik seyir



Semptomatik Hastalarda Klinik

- % 10-15 mononükleoz benzeri sendrom
 - Kas ağrısı
 - LAP
 - Halsizlik
 - Ateş



Fetustaki Patolojiler

- Abortus
- Ölü doğum
- İntrauterin gelişme geriliği
- Konjenital enfeksiyon



Erken Komplikasyonlar

Santral

- Koryoretinit
- Hidrosefali
- İntrakraniyal kalsifikasyon
- BOS protein yüksekliği
- Konvülziyon
- Mikrosefali

Sistemik

- Anemi
- Sarılık
- Splenomegali
- Hepatomegali
- Lenfadenopati

Geç Komplikasyonlar

- Görme bozukluğu
- Mental retardasyon
- Konvülziyon
- Spastisite
- Paralizi
- Hidrosefali
- Mikrosefali
- Sağırlık

Laboratuvar Tanı



Tanı

Direkt tanı:

- Etkenin örnekten izolasyonu
- Etkenin DNA gibi genomik yapısının saptanması
- Dokuda etkenin gösterilmesi

İndirekt tanı:

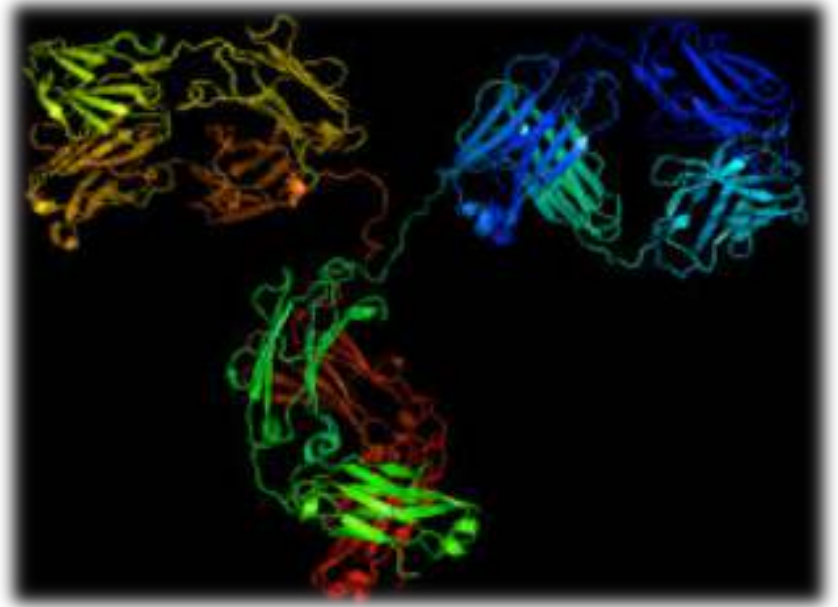
- Antikor saptamaya yönelik serolojik testler

Antikor Saptamaya Yönelik Serolojik Testler

- Sabin-Feldman Boya Testi (SF)
- İndirekt Fluoresan Antikor Testi (IFAT)
- Direkt Aglütinasyon Yöntemi
- Lateks Aglütinasyon Testi
- Immunosorbent agglutinasyon assay (ISAGA) IgM
- Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Seroloji

- IgM ve IgG türü antikorların gösterilmesi
- IgG avidite bakılması



Seroloji

- **IgM antikorları**

- Enfeksiyondan 10-14 gün sonra ➔
- 6-18 ay devam edebilir.
- Gebelik öncesi ve gebelikteki pozitif sonuç, her zaman akut enfeksiyonu göstermemektedir.

- **IgG antikorları**

- 1-2 hafta sonra ➔ yıllarca kalır.

Seroloji

- IgG avidite testi
 - Akut primer enfeksiyonda avidite ↘
 - Geçirilmiş enfeksiyonda (en az 3-5 ay geçmiş) avidite ↗

| Avidite | IgG/M + | IgM- IgG+ | IgG/IgM - | IgG/M İsteđi yok | Toplam |
|-------------|---------|-----------|-----------|------------------|-----------|
| Düşük | 10 | 1 | - | 2 | 13 (%15) |
| Yüksek | 20 | 25 | - | 16 | 61 (%72) |
| Ara deđer | - | 2 | - | - | 2 (%3) |
| Çalışılmadı | - | - | 8 | - | 8 (%10) |
| Toplam | 30 | 28 | 8 | 18 | 84 (%100) |

Güngör S, Gökmen A, Uzun B, Er HH, Pektaş B, Kilimciođlu A. Evaluation of the *Toxoplasma gondii* IgG Avidity request and results in a tertiary care hospital, *Journal of Clinical and Experimental Investigations* . 2014; 5 (2): 246-249

- Toksoplazmozis şüpheli olgularda öncelikle anti-T. gondii IgG ve IgM testi yapılması, bu test sonuçlarının hastanın klinik durumuna ve/veya gebelerin hamileliğin kaçınıcı haftasında olduğuna göre değerlendirilerek yalnız uygun olgulardan IgG avidite test istemi yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

- **IgG (-) Duyarlı**

- Korunma önlemleri, düzenli ziyaretlerde seroloji
- Seronegatif annede IgG (+) olursa;
 - 3 hafta sonra ikinci kan örneğinde IgG titresi ↗
konjenital toksoplazmoz riski

- **IgG (+), IgM (+)**

- Olası enfeksiyon → Tedavi
- Başka serolojik testler (avidite vb.) ve PCR ile akut enfeksiyon ?
- Fetus amniyon sıvısında PCR ve USG ile incelenmeli

- **IgG (+), IgM (+)**

- Fetus enfekte ise aileye danışmanlık
- Amniyon sıvısında PCR (+) ve USG ile fetusun etkilenmiş olduğu saptanırsa terapötik abortus ?
- Fetus enfekte değilse de gebeliğin sonuna kadar tedavi

Toksoplazma IgG/IgM Yorumlaması

IgG/IgM negatif

Geçirilmiş enfeksiyon kanıtı yok. Gebelikte enfeksiyon riski var. Korunma yöntemlerini anlat

Gebelikte serokonversiyon açısından takip et

Eğer IgG negatif/IgM pozitif veya IgG/IgM pozitif olursa

IgG Negatif/IgM pozitif
1-3 hafta sonra tekrar et

IgG pozitif/IgM pozitif

Serokonversiyon gelişmiş. Gebelikte oluşmuş enfeksiyon olarak değerlendir, fetüs konjenital toksoplazmozis açısından riskte, tedavi başlanmalıdır. PCR ve USG.

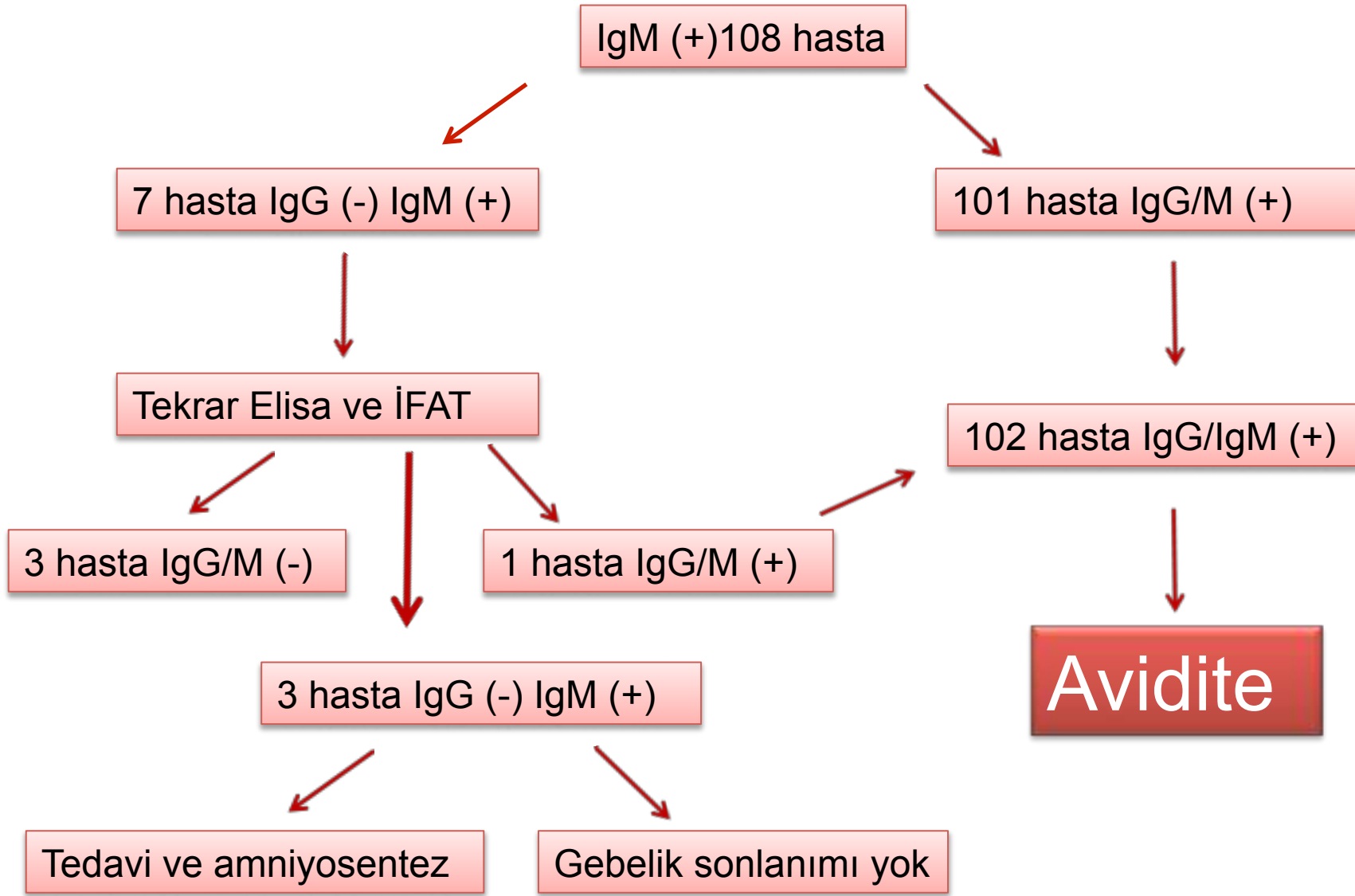
Toksoplazma IgG/IgM Yorumlaması

IgG pozitif/IgM negatif

- <18 hafta ise uzun süre önce
- İmmünkompetan kişide risk yok
- ≥18 hafta ise ???

IgG pozitif/IgM pozitif

Referans laboratuvarında
konfirme edilmelidir



Pullukçu H, Taşbakan M, Yamazhan T, Sipahi OR, Caner A, Döşkaya M, Erdoğan DD, Korkmaz M. Follow-up of the Toxoplasma IgM positive pregnant women: Is it a real infection? Should we treat them? Should the pregnancy be terminated? ICAAC, 2014.



Pullukçu H, Taşbakan M, Yamazhan T, Sipahi OR, Caner A, Döşkaya M, Erdoğan DD, Korkmaz M. Follow-up of the Toxoplasma IgM positive pregnant women: Is it a real infection? Should we treat them? Should the pregnancy be terminated? ICAAC, 2014.

Moleküler Tanı

- Amnion sıvısından toksoplazma DNA PCR
 - %98-100 oranında transplental geçiş.
 - Parazitin belirlenmesinde en etkili yöntem.
 - 24 saatte sonuç alınabilir.
 - Fetal kan örneklerine gerek kalmaz.
 - 18 gebelik haftasından önce etkinliği ?

Takip

USG

- Primer enfeksiyon şüpheli gebeler
- Fetal anomaliler
 - Hidrosefali
 - Beyin ve karaciğer kalsifikasyonu
 - Splenomegali
 - Asit

BT/MRG

- BT beyindeki kalsifikasyonlar
- MRG, diğer anomaliler ...

Müteakip Gebelik

- Akut toksoplazmozis enfeksiyonu tanısından 6 ay sonra gebe kalmakta sakınca yoktur. Olgu bazında tartışmakta yarar vardır.

Tedavi



Tedavi

- Amaç parazitin fetusa geçmesinin önlenmesi, eğer geçmiş ise infekte fetusta doku hasarını önlemektir.
- Tedaviye akut toksoplazmoz tanısı konar konmaz başlanmalı ve gebelik boyunca devam edilmelidir.

Tedavi

Parazitin fetusa geçmesini önlemek için

- Spiramisin (2-3 gram/ gün)

Tedavi amacıyla

- Primethamin (100 mg/gün 2 gün, sonra 50 mg/gün)
- Sulfadiyazin (75mg/kg 2gün sonra 100 mg/kg)
- Folinik asid (5-20 mg/gün)

Tedavi

- Gebelikten 6 ay önce alınmış enfeksiyonun konjenital toksoplazmozis riski olmadığı için, eğer gebe immünsupresif değilse herhangi bir öneride bulunulmuyor.
- Gebelikte akut toksoplazmozis tanısı veya şüphesi varsa spiramisin (3 g/gün) önerilmektedir.

Spiramisin

- Makrolid, vertikal geçişi azaltır.
- Şüpheli ve kanıtlanmış toksoplazmozis vakalarında 18. haftaya kadar...
- Plasentayı geçemez, fetal enfeksiyonda etkin deęil
- Teratojenik deęil
- Amniyon sıvısında PCR negatiflerde geçişi önlemek için doğuma kadar verilmelidir.

Primetamin + sülfadiazin + folinik asit

- PCR ile fetal enfeksiyon konfirme edilmişse,
- Özellikle PCR yapılamayan ya da 18. haftadan sonra gelişen enfeksiyonlarda kullanılır.

Primetamin güçlü bir teratojenik erken haftalarda verilmez. Kombinasyon tedavisi fetüsteki enfeksiyonu tedavi etmek ve fetüse geçişi önlemek amacıyla kullanılır.

| Hastalık formu | Tedavi | Doz | Süre |
|---|---------------|--|---|
| Akut toksoplazmozlu gebe ilk 18 hafta ya da fetus enfekte değilse doğuma kadar | Spiramisin | 3 gr/gün, 3 doza bölerek | Fetal enfeksiyon ekarte edilene ya da saptanana kadar |
| Fetal enfeksiyon saptandığında ve 18. gestasyon haftasından sonra | Primetamin | Yükleme: 100 mg/gün, 2 gün, 2 doza bölerek İdame: 50 mg/gün, tek doz | Doğuma kadar |
| | Sülfadiazin | Yükleme: 75 mg/kg/gün tek doz İdame: 100 mg/kg/gün 2 doza bölerek (maksimum 4 gr/gün) | |
| | Folinik asid | 10-20 mg /gün | |

Korunma



Korunma

- ✓ Et iyi pişirmelidir (iç ısı 67 °C).
- ✓ Eti tütsülemek, salamura yapmak ve kurutmak enfeksiyöz kabul edilmektedir.
- ✓ Çiğ ete mukoza temasında bulunmamalıdır.
- ✓ Çiğ et temasından sonra eller yıkanmalıdır.
- ✓ Çiğ etle temas etmiş yüzeyler eldivenle temizlenmelidir.



Korunma

- ✓ Hayvan kesmek, doğramak ve derisini yüzmekten kaçınmalıdır.
- ✓ Kedi pisliği ile bulaşmış cisimlerden uzak durmalı, gerekliyse eldiven kullanılmalıdır.
- ✓ Kedinin dışkısını yaptığı kaplar 5 dk. kaynatılmalıdır.
- ✓ Meyve ve sebze yıkandıktan sonra tüketmelidir.
- ✓ Ookist kontaminasyon riskli sular içilmemelidir.



Teřekk6rler