



# 9. TÜRKİYE EKMUD

## ULUSLARARASI BİLİMSEL PLATFORMU

20-23 Mayıs 2021 - Online Kongre -

[www.valortv.net](http://www.valortv.net) üzerinden canlı yayın



# Gebelik ve Enfeksiyonlar

## Toksoplazma

Dr. Gülden ERSÖZ

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

[gersoz@mersin.edu.tr](mailto:gersoz@mersin.edu.tr)



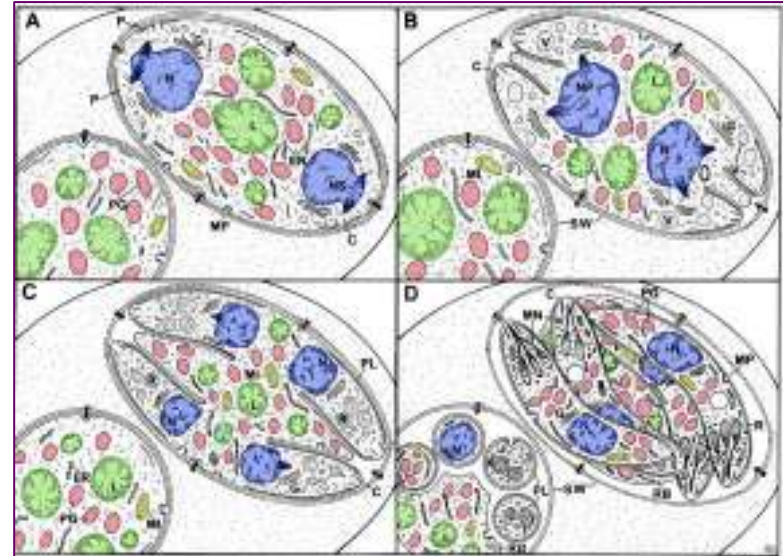
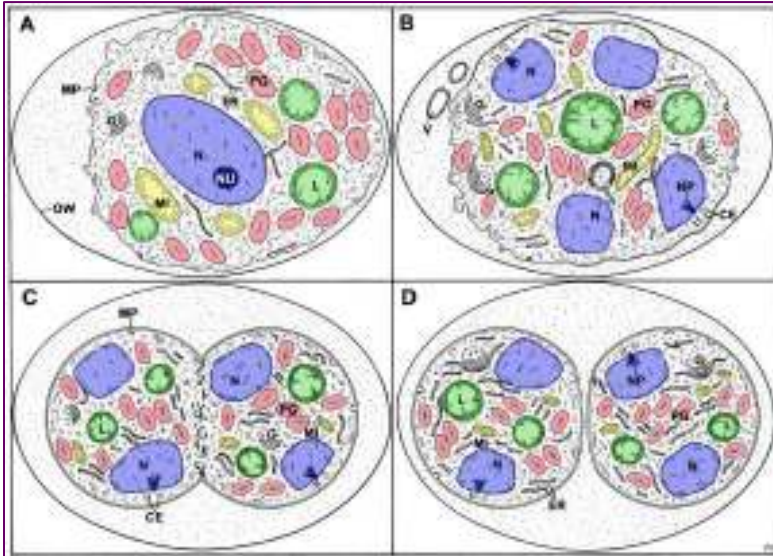
# Sunu planı

- Etken, yaşam siklusu ve epidemiyoloji
- Gebelik ve Toksoplazmoz
- Tanı
- Tedavi
- Korunma



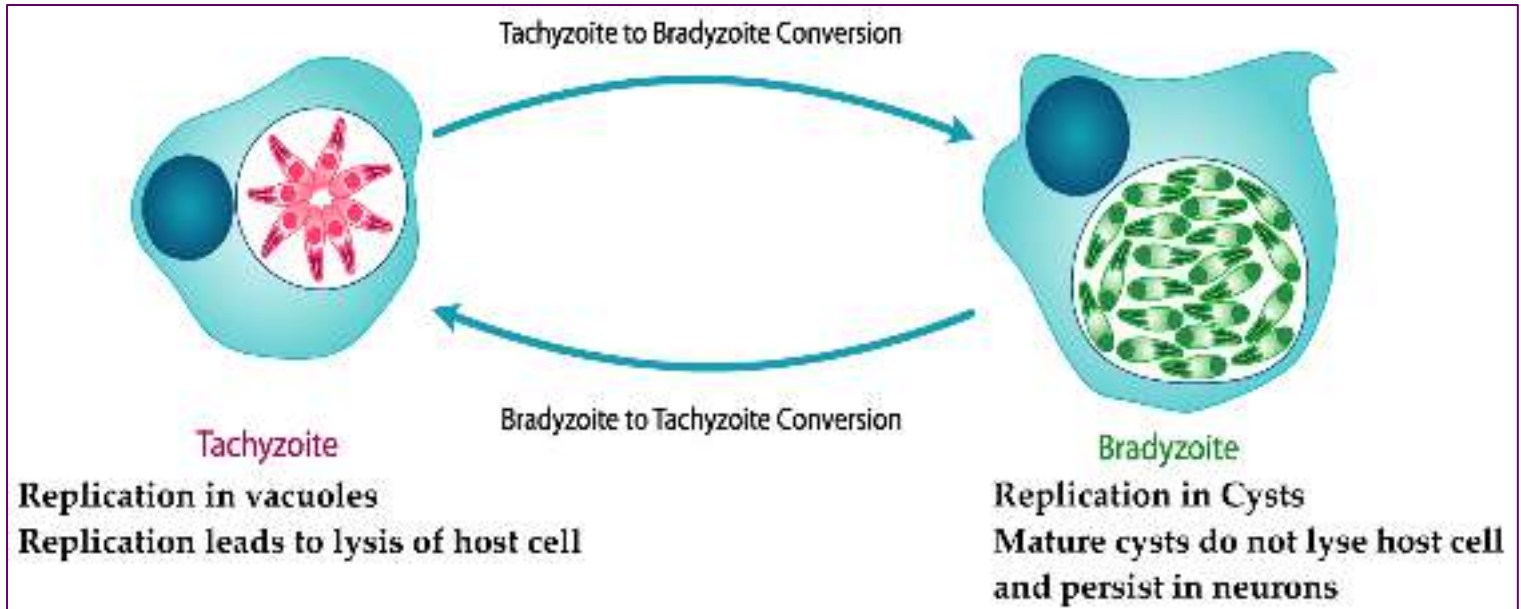
# Yaşam siklusu

- Toksoplazmoz protozoal bir enfeksiyon
- *T. gondii* bilenen konakçı, kedsigillerdir, pekçok ara konakçısı vardır (kuşlar ve kemirgenler dahil)
- Sporotif olmayan ookistler kedinin dışkısında dökülür (**1-3 hafta süreyle, günde  $10^7-10^9$  ookist**)
- Dış döngüsünde ookistlerin spor formuna geçer (1-5 gün)



# Yaşam siklusu

- Ookistlerle kirlenmiş toprak, su veya bitki ile alınır
- Vücutta kısa bir süre içinde taşzoitlere dönüşür, nöral ve kas dokusunda lokalize olur
- Doku kisti formu bradyzoitlere dönüşür



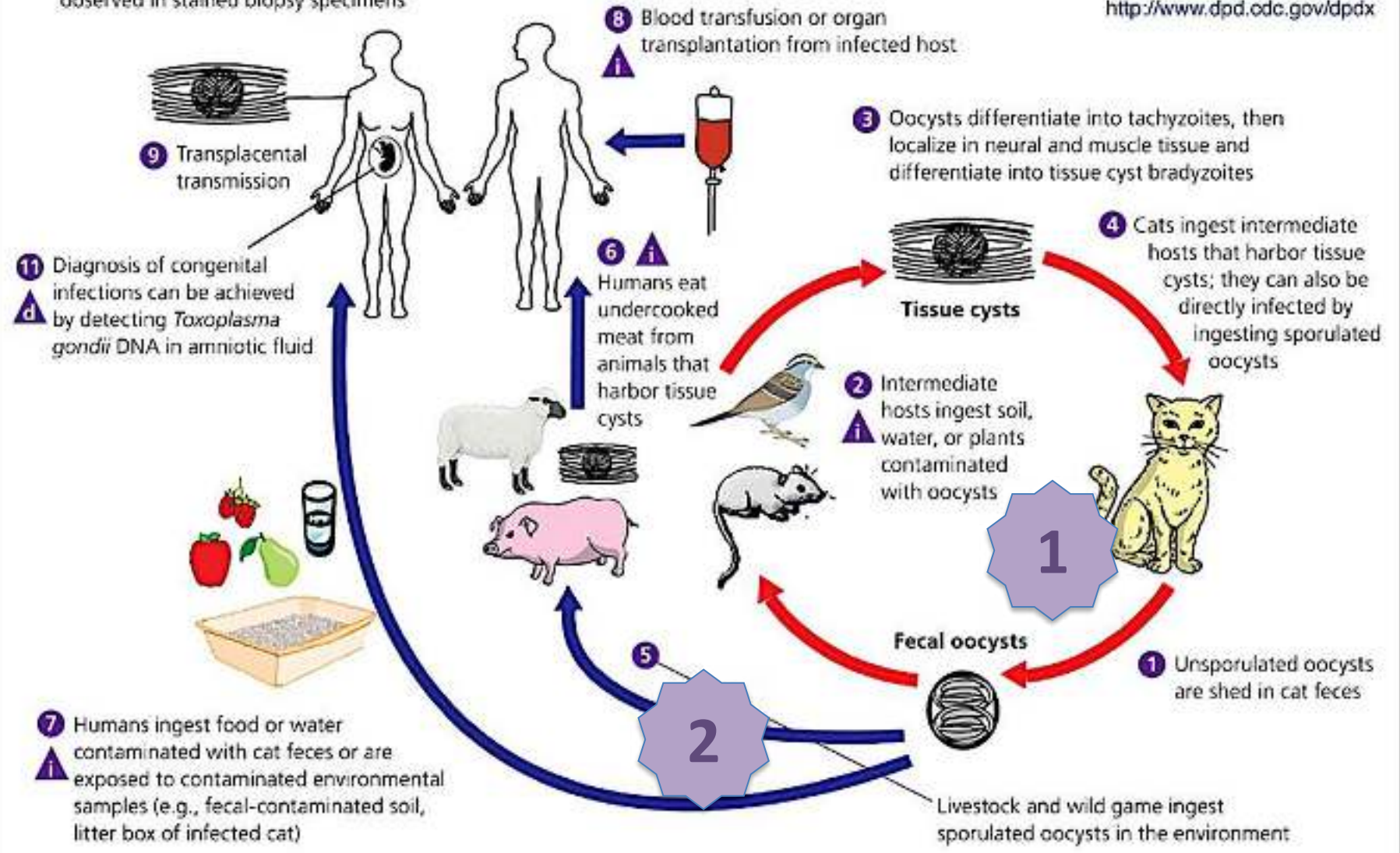
# *T. gondii*

- Antijenik yapıları birbirine çok benzeyen 25 farklı suş; Tip I, II, III, rekombinan ve atipik suşlar
  - Tip 1 ve atipik suşlar
    - Ağır olgular
    - İnvaziv seyirli konjenital enfeksiyon
  - Tip 2-3 (Avrupa, ABD)
    - Daha az invaziv seyirli konjenital enfeksiyon
    - Kronik olgular
    - HIV ieri devrede reaktivasyon olguları
  - Tip 4, 5, 8, 9, 10 (Güney ve Orta Amerika)
    - Daha ağır enfeksiyonla ilişkili



**10** In human hosts, the parasites form tissue cysts, most commonly in the skeletal muscle, myocardium, brain, and eyes; diagnosis is typically achieved by serology, although tissue cysts can be observed in stained biopsy specimens

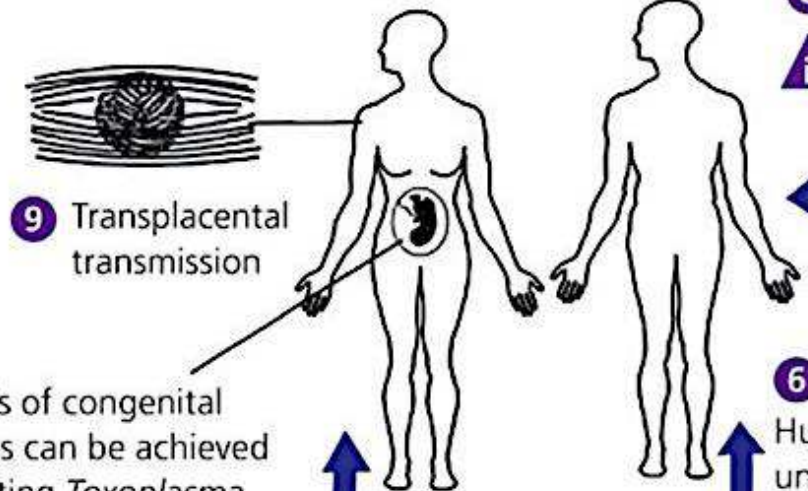
**i** = Infective stage  
**d** = Diagnostic stage



Cycle parasitaire de *Toxoplasma gondii*

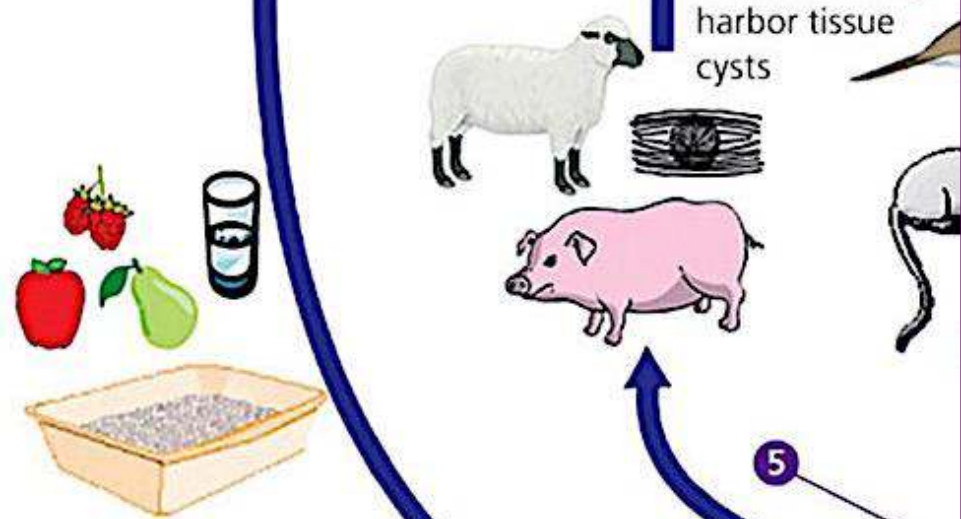
**10** In human hosts, the parasites form tissue cysts, most commonly in the skeletal muscle, myocardium, brain, and eyes; diagnosis is typically achieved by serology, although tissue cysts can be observed in stained biopsy specimens

**8** Blood transfusion/transplantation



**6** Humans eat undercooked meat from animals that harbor tissue cysts

**11** Diagnosis of congenital infections can be achieved by detecting *Toxoplasma gondii* DNA in amniotic fluid



zoites, then tissue and trophozoites  
 ingest intermediate hosts that harbor tissue cysts; they can also be directly infected by ingesting sporulated oocysts

Unsporulated oocysts are shed in cat feces

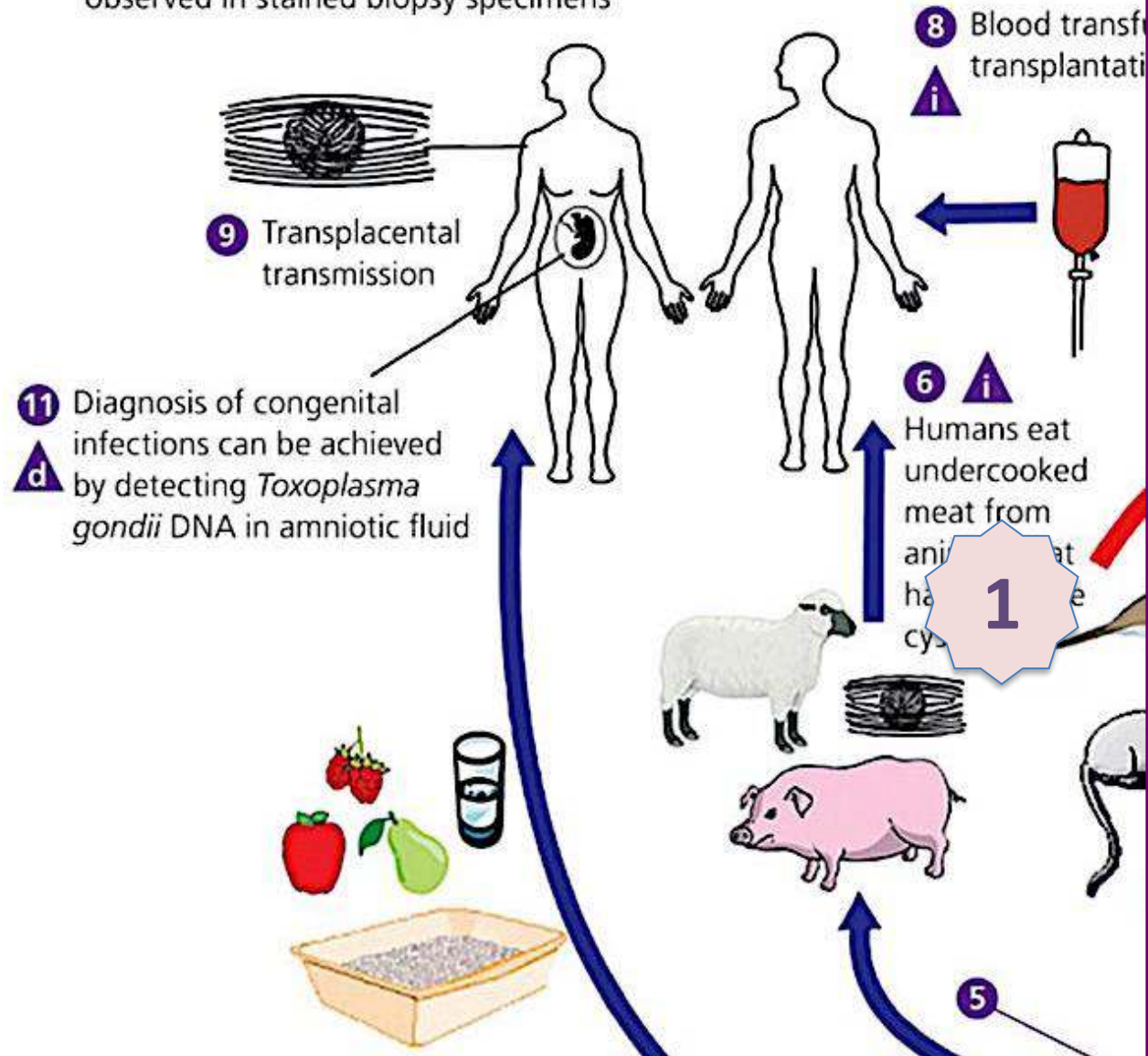
ingest environment

**10** In human hosts, tissue cysts, most commonly in the myocardium, are typically observed in stained biopsy specimens

**11** Diagnosis of congenital infections can be achieved by detecting *Toxoplasma gondii* DNA in amniotic fluid

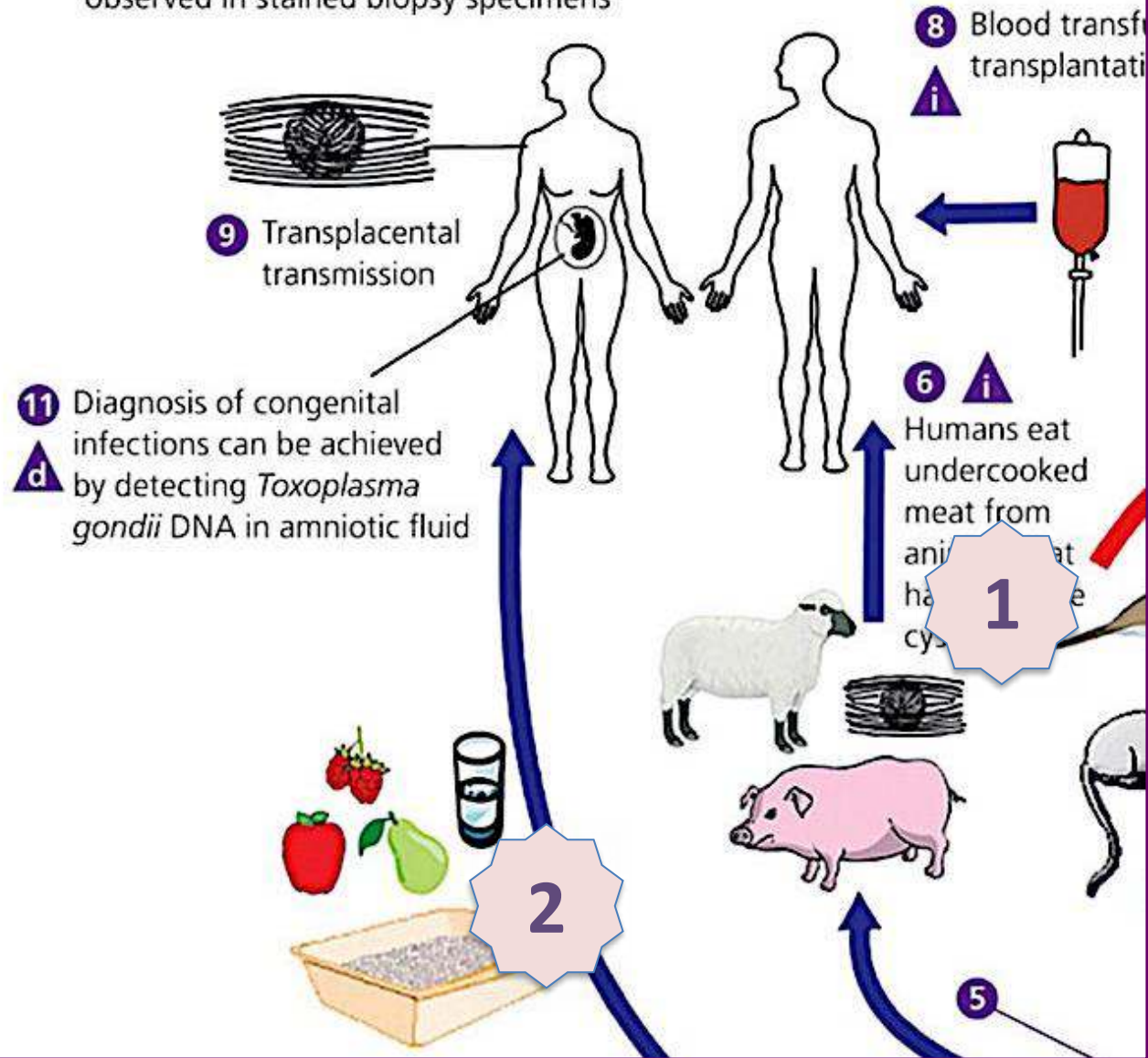
**7** Humans in contaminated environments are exposed to oocysts (e.g., litter box)

- 10 In human hosts, the parasites form tissue cysts, most commonly in the skeletal muscle, myocardium, brain, and eyes; diagnosis is typically achieved by serology, although tissue cysts can be observed in stained biopsy specimens
- d





- 10 In human hosts, the parasites form tissue cysts, most commonly in the skeletal muscle, myocardium, brain, and eyes; diagnosis is typically achieved by serology, although tissue cysts can be observed in stained biopsy specimens
- d



- 10 In human hosts, the parasites form tissue cysts, most commonly in the skeletal muscle, myocardium, brain, and eyes; diagnosis is typically achieved by serology, although tissue cysts can be observed in stained biopsy specimens



9 Transplacental transmission

- 11 Diagnosis of congenital infections can be achieved by detecting *Toxoplasma gondii* DNA in amniotic fluid



3

8 Blood transfusion/transplantation



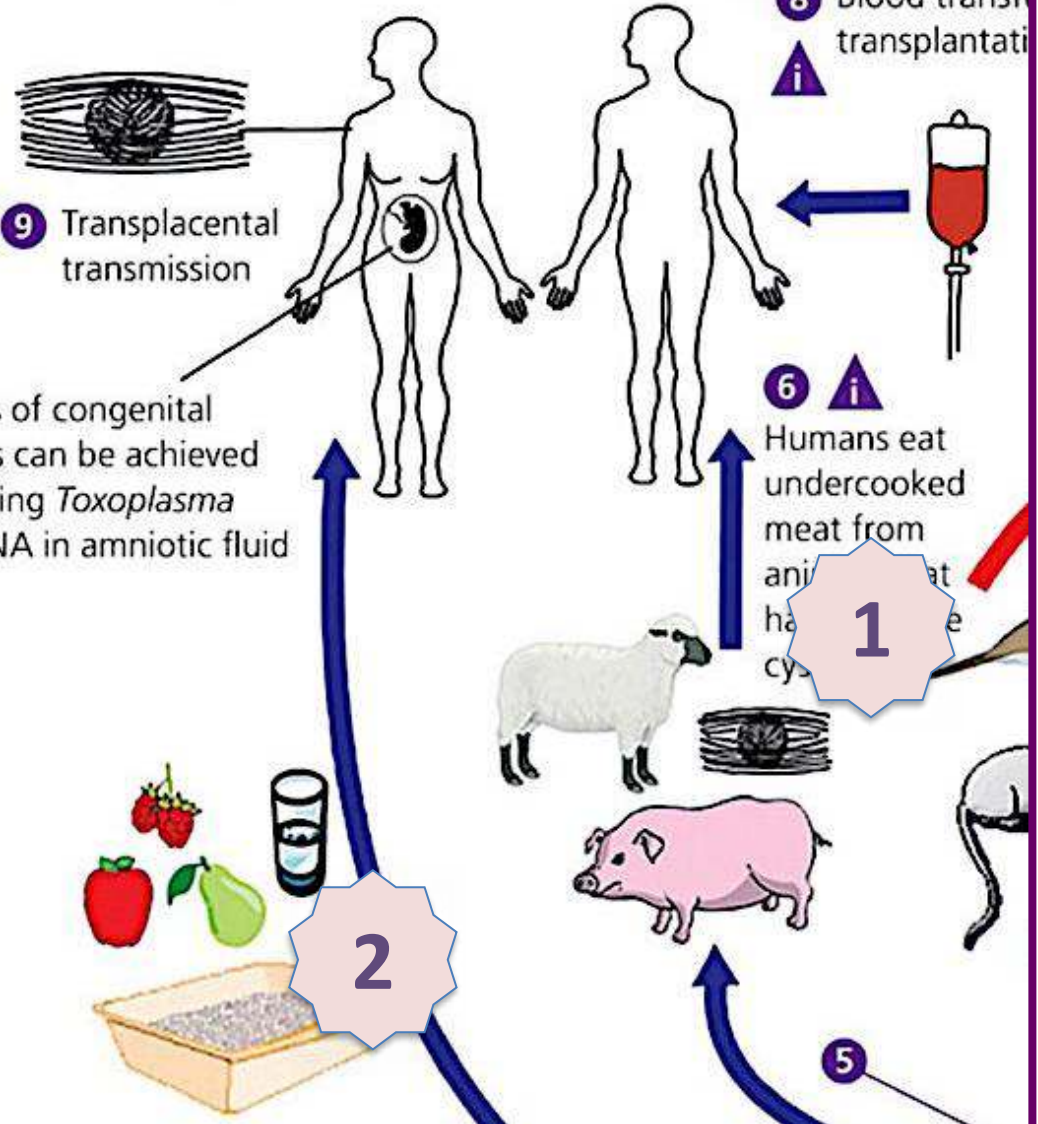
6

Humans eat undercooked meat from animals that have tissue cysts

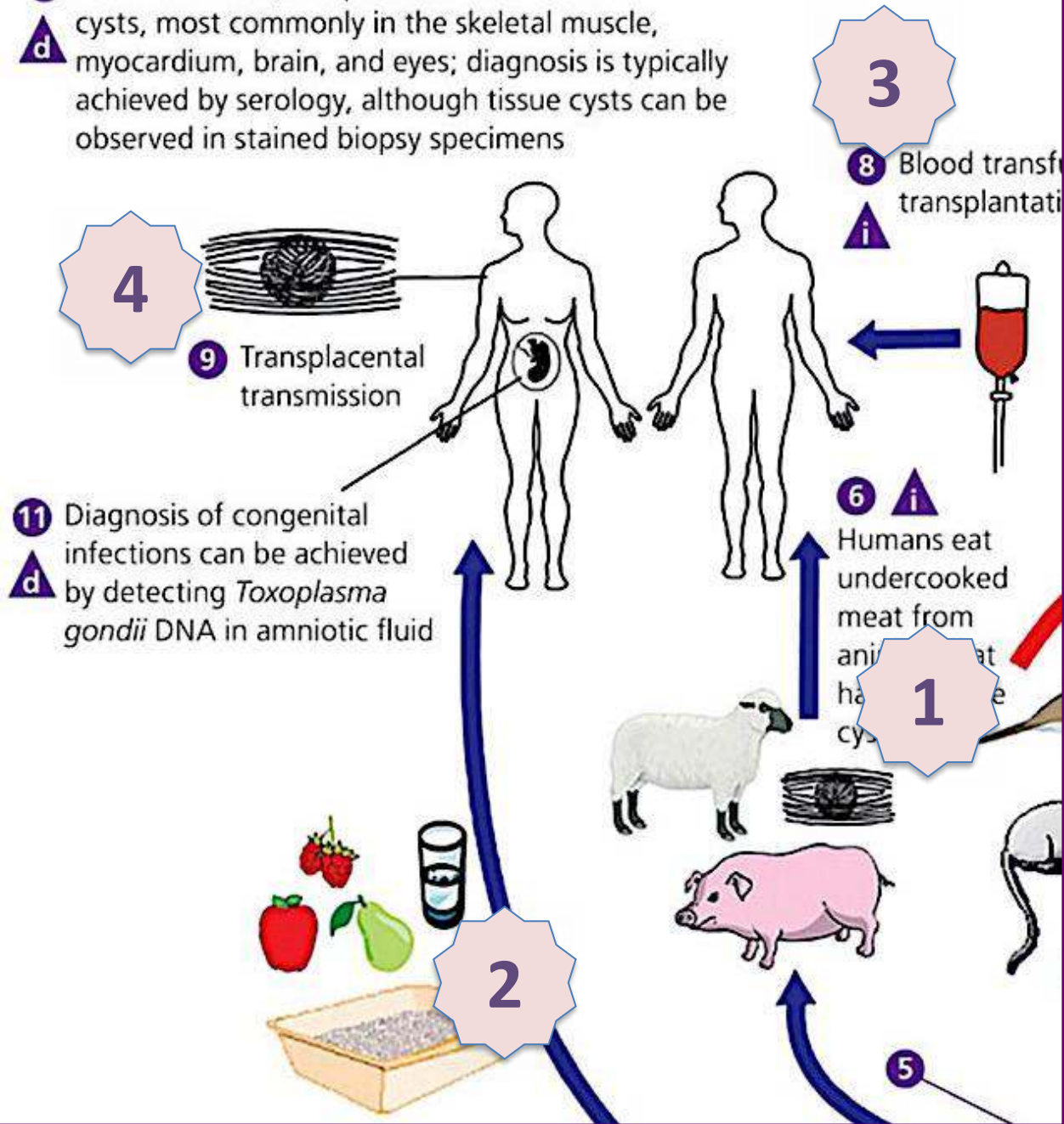
1

2

5



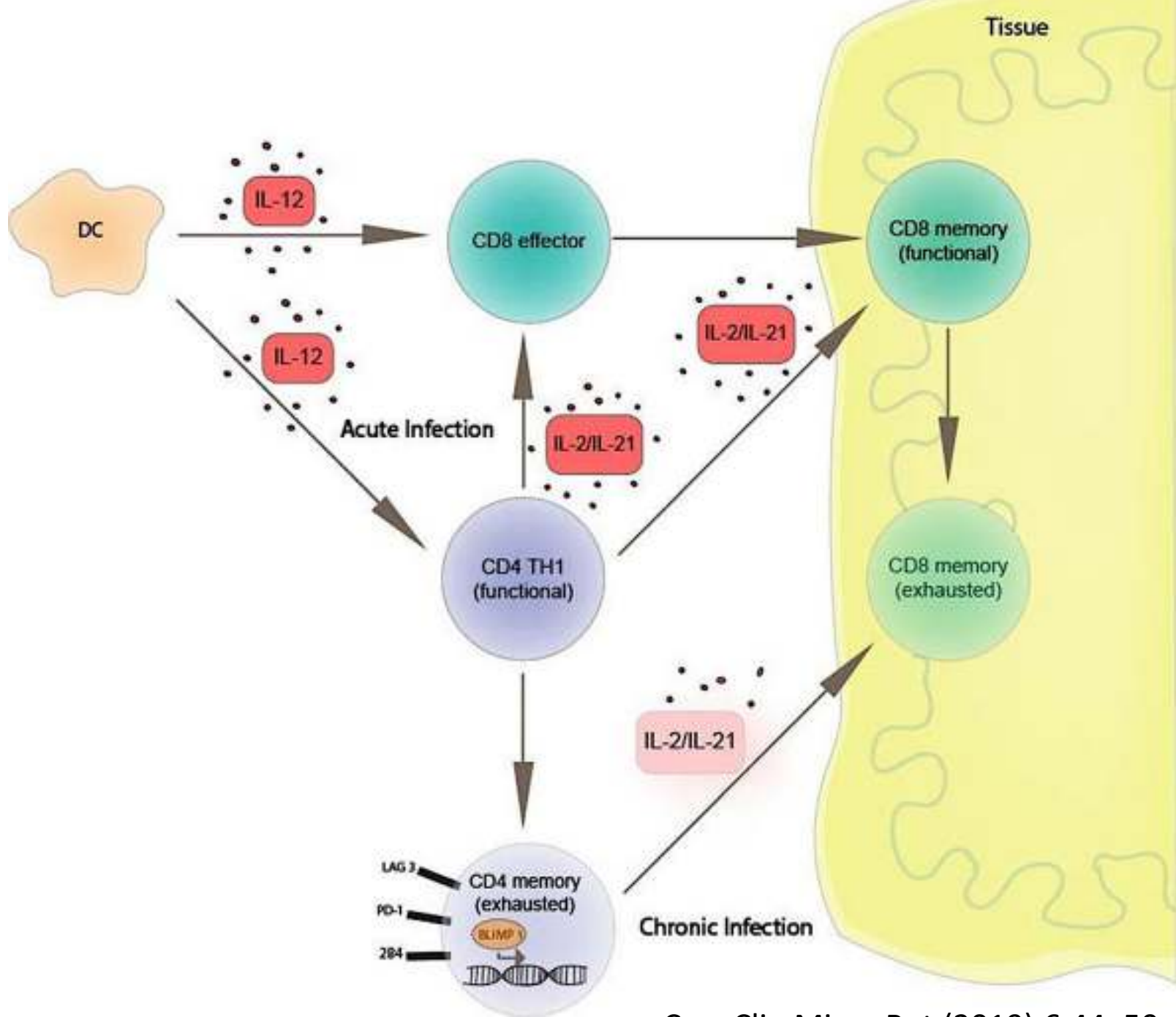
- 10 In human hosts, the parasites form tissue cysts, most commonly in the skeletal muscle, myocardium, brain, and eyes; diagnosis is typically achieved by serology, although tissue cysts can be observed in stained biopsy specimens



# Yerleşim ve patogenez

- İnsanda parazitler, en yaygın olarak iskelet kası, miyokardiyum, beyin ve gözde doku kistleri oluşur
- Kistler, konağın ömrü boyunca kalabilir
- Hücre içi patojen olması nedeniyle doğal bağışıklık yanıtı *T. gondii* enfeksiyonunun sınırlanmasında ilk basaktır
- Yayılımın kontrol altına alınması; TLR'lerin rolü vardır
  - Akut enfeksiyonun erken aşamalarında makrofajlar, dendritik hücreler ve NK hücreleri rol oynar
  - IL-12 sentezleyen dendritik hücreler aynı zamanda parazit enfeksiyonunun kontrolünde rol alır
  - CD4 T lenf., IFN $\gamma$  sentezleyerek akut enfeksiyonun erken evresini kontrolünde görev alır
  - CD8 T lenf. aktivasyon ve kronik enfeksiyonun kontrol altına alınması





# CD4 T lenfosit ile ilişkili

- Hem CD4 hem de CD8 T lenfositlerin tükenmesi latent Toksoplazmozun yeniden aktivasyonu ile sonuçlanır
- HIV ile enfekte kişilerde CD4 T hücre sayılarında CD8 T hücrelerinde bir eksikliğinde fonksiyon kaybı görüldüğünde geç dönem tedavi almamış kişilerde reaktivasyona neden olur



# Dünyada epidemiyoloji

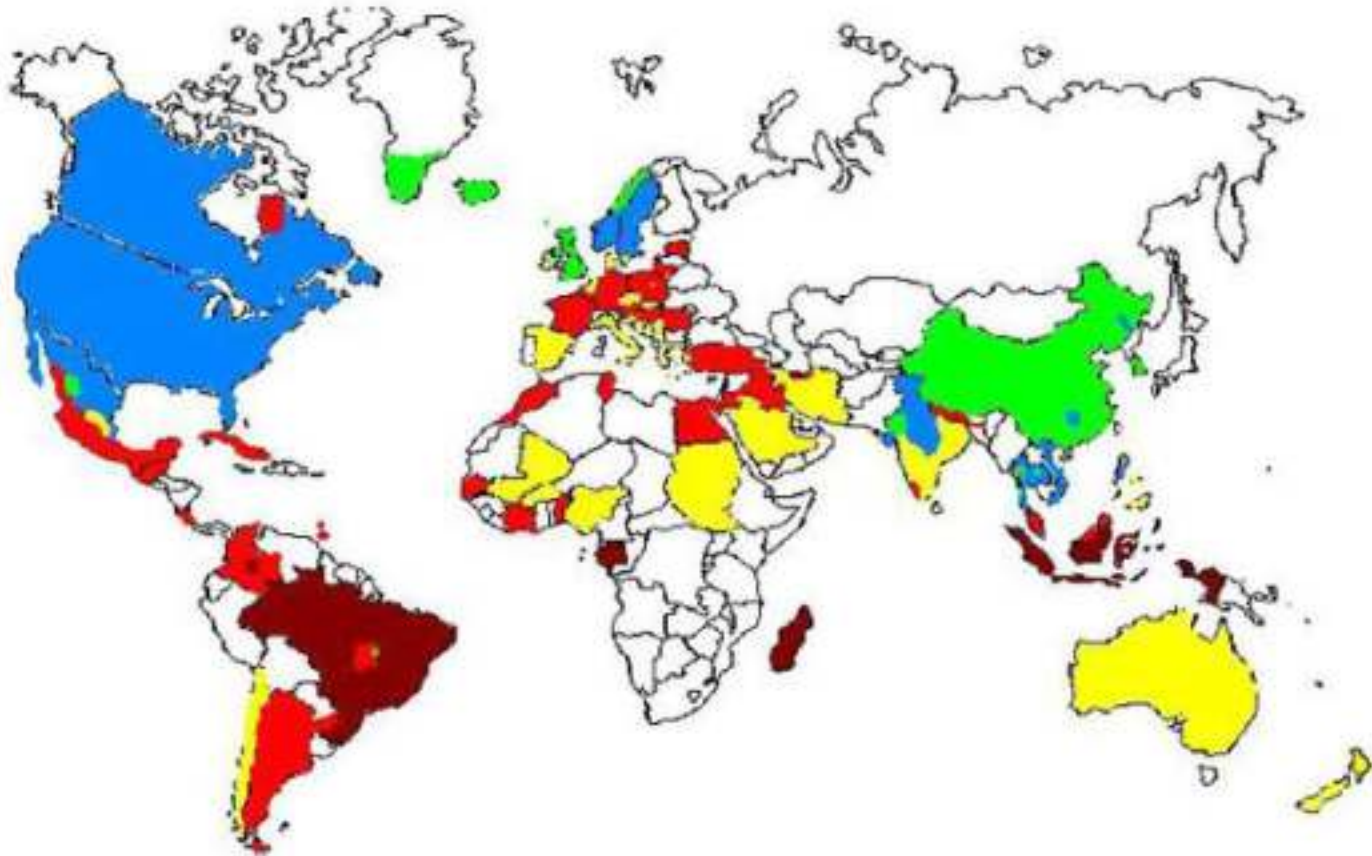


Fig. 1. Global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence. Dark red equals prevalence above 60%, light red equals 40–60%, yellow 20–40%, blue 10–20% and green equals prevalence <10%. White equals absence of data. Data as described in tables and text (Section 3).

# *T. gondii* seroprevalansı (IgG)

- ABD %9, İngiltere %10, Fransa'da %37-44, Slovenya'da %34, Avusturya'da %33, İspanya'da %32, İtalya'da %19, Norveç'te %7
- Ülkemizde anti-*T. gondii* IgG; %17,5 - 68,9





# Gebelikte toksoplazmoz

- Fetüse bulaşma, çoğunlukla primer enfeksiyon geçiren anneden olur
- Daha nadiren bağışıklık sistemi baskılanmış annede yeniden aktive olan kronik enfeksiyon ile bulaşır
- Maternal-fetal geçiş, taşıyıcıların plasentada kolonizasyonu ile 1-4 aylar arasında gerçekleşir
- Plasenta, hamilelik süresince enfekte kalır ve bu nedenle, hamilelik boyunca fetüse canlı organizmalar sağlayan bir rezervuar görevi yapar



# Gebelik döneminde serokonversiyon

- Dünyada yılda 190.000 konjenital enfeksiyon; 1.5/1000 canlı doğum
- Avrupa'da gebelik döneminde serokonversiyon; 0.5 - 8.0 / 1000 doğum
- Doğurganlık çağında kadınlar 24 makalenin değerlendirildiği 17195 olgu
  - IgG; %46.79
  - IgM; %2.53
- Gebenin akut enfeksiyonu;  $\geq$ %80 asemptomatik, hafif klinik; ateş, terleme, baş ağrısı, boğaz ağrısı, LAP, HSM, maküler döküntü- genelde 2-3 gün



# Bebeğe bulař

- Vertikal bulaş riski gebelik yaşıyla birlikte artar, en yüksek oranların % 60 – 81 oranıyla üçüncü trimesterde görülür
- SYROCOT study group Lancet 2007
  - 13. haftaya kadar– %15 (95% CI 13-17)
  - 26. hafta – %44 (95% CI 40-47)
  - 36. hafta – %71 (95% CI 61-76)



# Enfeksiyon gelişimi

- Fötüs ne kadar erken enfekte olursa, konjenital komplikasyonlar o kadar ağırdır
  - Birinci trimesterde % 75
    - Fetal ölüm veya majör sekel görülür
    - Gebelik haftasına göre terminasyon düşünülmeli
  - Son trimesterde % 0



# Enfeksiyon riskini arttıran faktörler

- Gebelik sırasında akut enfeksiyonundan kaynaklanan konjenital enfeksiyon riski, tedavi % 20 - 50 arasındadır
  - (1) Yüksek parazit yükü,
  - (2) Maternal parazit kaynağı (ookistlerde [kedi dışkısı] sporozoitler olduğunda doku kistlerinde [et] bradyzoitlere göre daha yüksektir),
  - (3) Yüksek virülanslı *T. gondii* suşu
  - (4) Annede immün yetmezlik



# Klasik konjenital toksoplazmoz

1942'de Sabin tarafından tanımlanan tetrad

- Korioretinit
- Hidrosefali
- İntrakraniyal kalsifikasyon
- Konvülsiyon



# Doğumda bulgular

- Ağır olgular %10
  - %85 beyin hasarı (hidrosefali, kalsifikasyonlar...)
- %70-90 doğumda bulgu yok
  - Bunların yaklaşık %40'ında
    - Santral sinir sistemi anormallikleri
      - BOS anormallikleri
      - Küçük serebral kalsifikasyonlar
    - Göz bulguları
      - Sıklıkla tek taraflı makuler retinal skarlar



# %10-30 bulgu olan grup

Bulgu	Yüzde	Bulgu	Yüzde
Koryoretinit	85 - 92	Hepatosplenomegali	30 - 40
Serebral kalsifikasyon	50 - 85	Lenfadenopati	30
Hidrocefali	30 - 68	Pnömoni	27
BOS anormallikleri	63	Döküntü	25
Sarılık	40 - 60	Epileptik nöbet	20 - 40
Trombositopeni	40	Mikroftalmi	20
Anemi	20 - 50	Mikrocefali	15
Ateş	40	Düşük veya ölüm	~ 10*





# USG bulguları

- İntrakraniyal hiperekojenik odaklar (kalsifikasyon / dansite artışı)
- Ventriküler genişleme / hidrosefali
- Ekojenik bağırsak
- Hepatosplenomegali
- İntrahepatik kalsifikasyonlar / hiperdansite
- Büyüme geriliği
- Asit
- Perikardiyal ve / veya plevral efüzyonlar
- Hidrops fetalis
- Fetal ölüm
- Plasental dansite ve / veya kalınlık artışı



# Gebelik sürecinde tanı

- Serolojik testler kolay olması nedeniyle tanıda ilk adımdır
  - Zor olan, primer ve kronik enfeksiyon arasında ayırım yapmak, IgG ve IgM sonuçlarının yorumlanması
  - Tanıyı doğrularken bu alanda bir uzmana danışılması önerilmekte
- Referans testler
- PZR

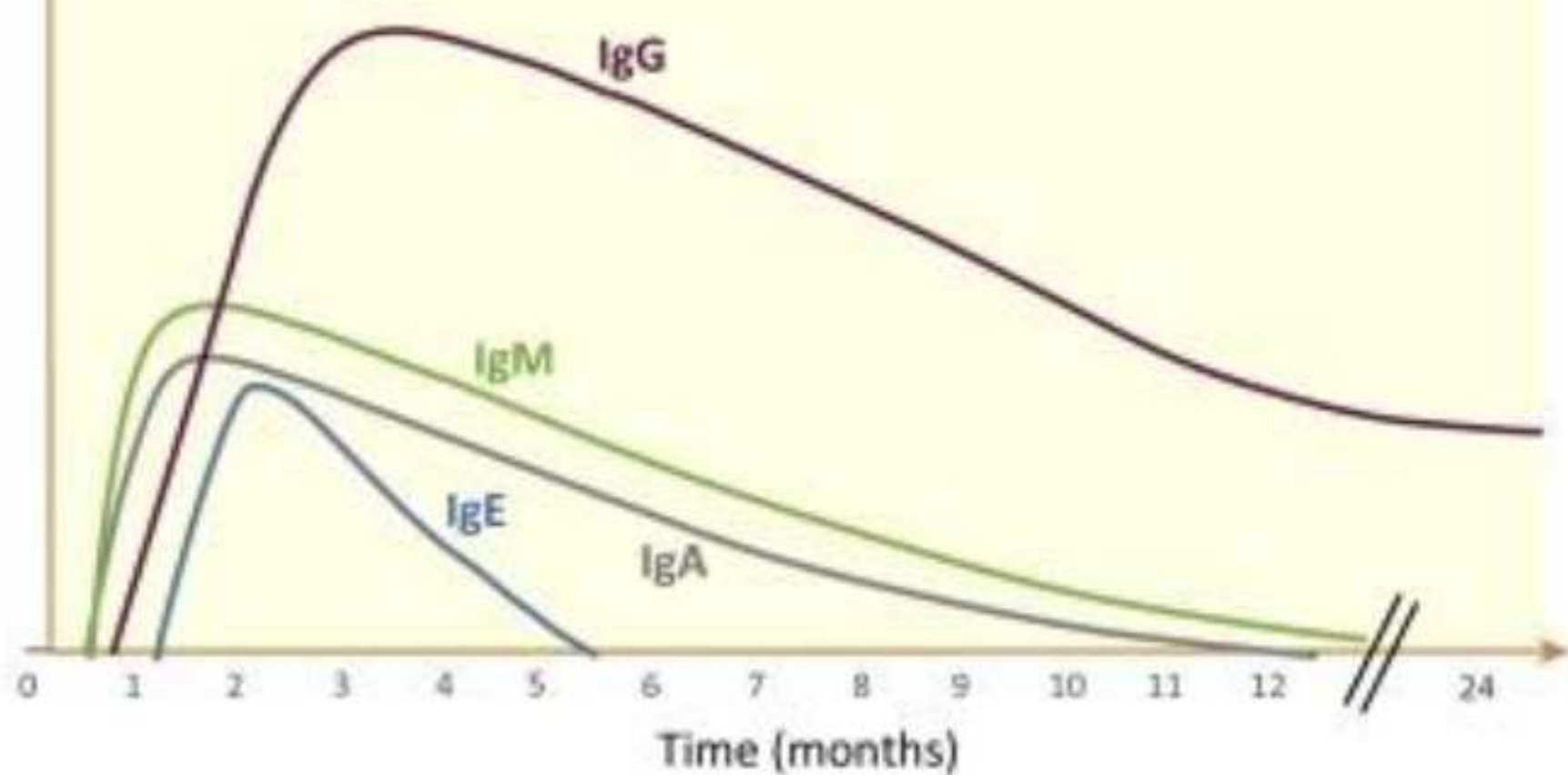


Ab levels

Primary infection

Acute infection

Chronic infection



# Serolojik tanı

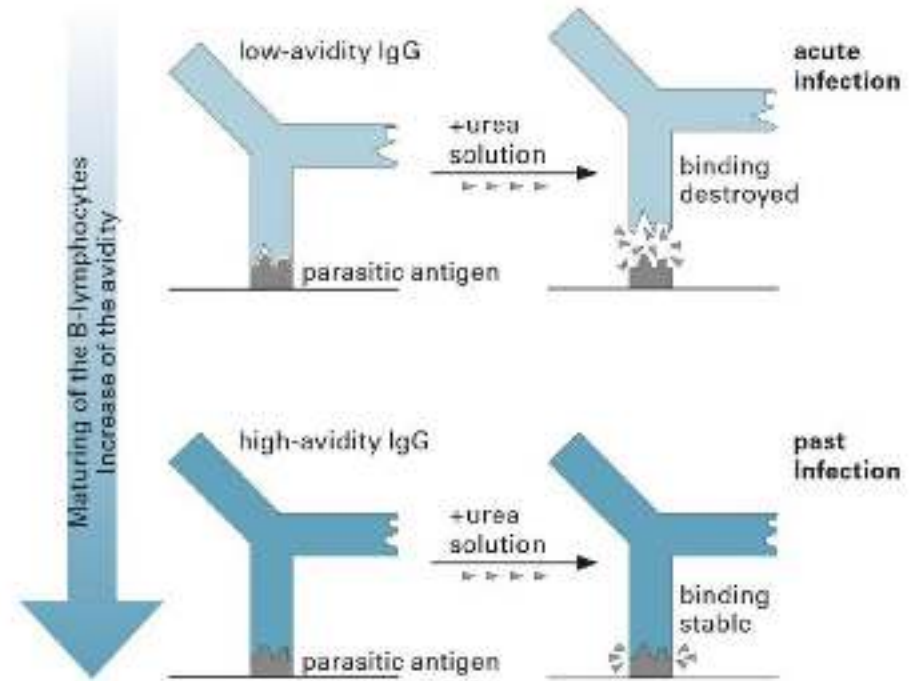
## ELISA IgG, IgM, IgA, IgE

- Tarama testleri
- Double sandwich
  - ANA ve RF pozitifliğindeki yalancı pozitiflikler görülmez
  - IgM yıllarca pozitif kalabilir
- IgA; Akut ve kronik olgularda IgM ve IgG antikoru ile birlikte (IgM'den daha erken kaybolur)
  - Fetüs ve yeni doğanda konjenital enfeksiyonu belirlemede IgM'ye göre duyarlılığı daha yüksek
- IgE; Akut enfeksiyon geçiren yetişkinlerde pozitif. IgM ve IgA'dan daha kısa bir süre için pozitif kalır
  - Toksoplazma ensefalitli hastada pozitif



# Avidite; IgG'nin bağlanma kuvveti

- Çok değerlikli antikorların çok değerlikli antijenlerle bağlanma kuvveti: avidite
  - Zayıf bağlanması **düşük avidite**
  - Kuvvetli bağlanması **yüksek avidite**



# Avidite; değerlendirme

- Düşük avidite 12-16 hafta
- Yüksek avidite ise en az 16 h.
  - Düşük veya sınırda avidite akut enfeksiyondan sonra uzun süre devam edebilir



# Referans testler

- Sabin-Feldman
  - Spesifik nötralizasyon testi; Toksoplasma Rh suşuna ait takizoitleri kompleman varlığında serumdaki total özgün antikörlerin takizoitleri eritmesi prensibine dayanır
  - Altın standart
  - Referans laboratuvarında kullanılır
- AC/HS aglütinasyon testi oranı
  - Erken dönemde AC (aseton ile muamele edilen antijen) yüksektir
  - Geç dönemde HS (formalin ile muamele edilen antijen) yükselir
    - Oransal değerlendirme yapılır

Diğer testlerle birlikte değerlendirilir, tarama testi olarak kullanılmaz



# Fetus PZR

- PZR, bebeğin enfekte olup olmadığını belirlemek için 18. gebelik haftasında amniyotik sıvıdan yapılır
  - Şüphe durumunda fetusun takibi gerekir
- Fötüs enfekte olduğunda 2-3. haftalarda böbrek tutulumu olur ve *T.gondii* DNA diürezle amnion sıvısına geçere





# İdeal tanı yöntemi

- Amnion sıvısında PZR, (real-time PZR)
  - Duyarlılık % 91,2-93, özgüllük % 99.5-100
  - Negatif prediktif değer % 98, pozitif prediktif değer % 100
- Plasentada PZR
  - Duyarlılık % 52, özgüllük % 99
- Kordon kanında IgG ve IgM
  - IgG: Duyarlılık % 53, özgüllük % 91
  - IgM: Duyarlılık % 64 , özgüllük % 92



# Fetus PZR ve USG

PZR, pozitifliđi olan bebekte

- Sonografik bulgular spesifik deđildir
  - Doğum öncesi bulgular konjenital toksoplazmoz, diğer konjenital enfeksiyonları (CMV, Zika virüsü) veya çeşitli genetik hastalıklar (hidrosefali, trizomi 21, kistik fibroz ile ilişkili ekojenik bağırsak) ile benzer olabilir
  - Uzman görüřü gereklidir



## Maternal seroloji

IgG (-)  
IgM (-)



Duyarlı



Eđitim  
Serolojik takip  
Her ay veya trimester



Serokonversiyon  
Spiramisin

## Maternal seroloji

IgG (+)  
IgM (-)



Bağışık



Rutin  
izlem

İmmün durum  
değerlendirilir  
2-3. trimesterde  
Önceki testler gözden  
geçirilir

\* Algoritma Dr. Yasemin Heper'in slaytlarından alınmıştır  
21 Ocak 2016, -Bursa

## Maternal seroloji

IgG (-)  
IgM (+)

Erken dönem primer enfeksiyon? Yalancı (+)?  
2-3 hafta sonra IgM ve IgG tekrarı

IgM (+), IgG (-)

Yalancı (+)  
Seronegatif gebe izlemi

IgM (+), IgG (+)

Serokonversiyon !! Tedavi başlanır  
18. hafta ve sonrasında Amniyosentez, PCR

2-3 hafta sonra 4 kat titre artışı

## Maternal seroloji

IgG (+)  
IgM (+)

IgG avidite  
IgA, IgE  
Titrede artış

Akut enfeksiyon?

18. hafta ve sonrasında  
Amniyosentez ve PCR

Spiramisin

Fetal enfeksiyon yoksa  
Spiramisin

Fetal enfeksiyon varsa  
Sulfadiazin+ Primetamin+ Folinik asit

# Maternal ve fetal enfeksiyon yönetimi

Tedavi veya korunma başlığı altında değerlendirilmeli

- Spiramisin, enfeksiyonları gebeliğin 18 haftasından **önce** edinilmiş, fetüsün enfeksiyonu tanı konulmamış veya şüphesi olmayan durumlarda anneye verilir
  - Tanı konulur konulmaz başlanmalıdır
  - Fetüse bulaşmayı azaltır ve serokonversiyonu takiben 8 hafta içinde başladığında en yüksek etkinliğe sahiptir
- Pirimetamin, sülfadiazin ve lökovorin, gebeliğin 18. **haftasında veya sonrasında** enfeksiyonlar veya fetüste enfeksiyon tanısı konulduğu veya şüphelenildiği durumlarda önerilir



# Tedavi

- **Pirimetamin** 100 mg / gün oral iki gün süreyle sonra günde 50-25 mg
- **Sulfadiazin** 75 mg / kg oral olarak ilk doz, ardından günde 100 mg / kg oral olarak iki doza bölünerek (maksimum sülfadiazin 4 g / gün)
- **Folinik asit** (lökovorin) Pirimetamin tedavisi sırasında ve bittikten bir hafta sonraya kadar oral 10 - 20 mg / gün pirimetamin kaynaklı hematolojik toksisiteyi önlemek için
  - 3 haftalık bir spiramisin ile dönüşümlü olarak 3 hafta pirimetamin (50 mg) -sülfadiazin
  - Doğuma kadar pirimetamin (25 mg / gün oral) -sülfadiazin
    - Kemik iliği supresyonu ve pansitopeniye neden olabilir



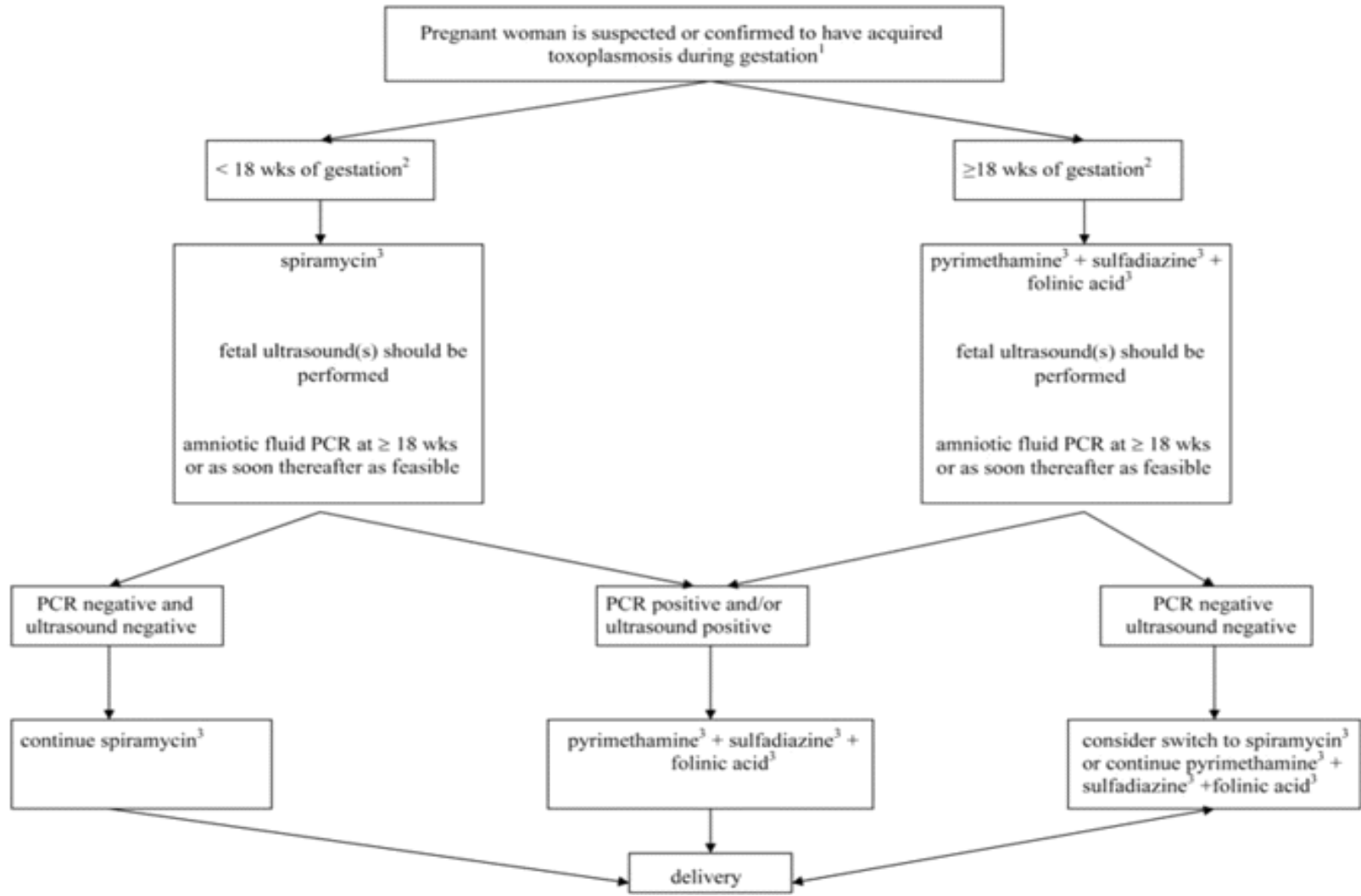
# Tedavi

- Pirimetamin veya sülfadiazin olmadığında, trimetoprim-sülfametoksazol kullanılabilir (160 mg trimetoprim ve 800 mg sülfametoksazol günde iki kez oral)
- Toksoplazmoz tedavisindeki etkinliği hakkında kesin bilgi olmamakla birlikte; Pirimetamin-klindamisin veya pirimetamin-azitromisin kullanılabilir





### Şekil 3 Gebelik sırasında edinilmiş toksoplazmoz olduğundan şüphelenilen veya doğrulanan hamile kadınlara yaklaşım



# İmmünkompetan Hastada Gebelikten 6 Ay Önce Edinilmiş *T. gondii* Enfeksiyonu

- Gebelikten önce enfekte olduğu bilinen veya serolojik test sonuçları pozitif olanlarda anne bağışıklığı baskılanmadıkça fetal enfeksiyonun tanısı yaklaşımı ve tedavi endikasyonu yoktur



# Bağıışıklığı Bozulmuş Hastalara Yaklaşım

- HIV ve *T. gondii* ile enfekte olma veya enfeksiyonun yeniden aktive olması, şiddetli toksoplazmoz geliştirme (toksoplazmik ensefalit, pnömoni) riski vardır
  - Düşük oranda.
- CD4 hücre sayısı 200 hücre / mm<sup>3</sup> olan Toksoplazma-seropozitif hamile kadınların trimetoprim-sülfametoksazol günde 1 tablet almasını önerilir
  - Pneumocystis'i ve Toksoplazma enfeksiyonlarının yeniden aktivasyonunu önler
- Takip; aylık ultrason



# Toksoplazmik Korioretinitli Gebe Kadınlara Yaklaşım

- Toksoplazmik korioretinit tanısı konan gebe kadınlar, enfeksiyonun yakın zamanda mı yoksa uzak geçmişte mi edinildiği belirlenmeli
- Latent enfeksiyonun (gebelikten önce edinilen) yeniden aktivasyonu sonucu toksoplazmik korioretiniti olduğunda bebeğe bulaşma riski yüksek görünmemekte
- Yakın zamanda edinilmiş enfeksiyonun bir belirtisi olduğu düşünülen toksoplazmik korioretiniti olanlara hem göz hastalığı hem de enfeksiyonun fetüse bulaşma riski için enfeksiyon tedavisi verilmelidir



# Rehber Önerileri I

1. Düşük risk altındaki gebe kadınlar için rutin tarama yapılmasına gerek yoktur. Serolojik tarama, yalnızca primer *T. gondii* enfeksiyonu riski yüksek olduğu düşünülen hamile kadınlara önerilmelidir
  - Ülkemiz bu açıdan riskli bölge olarak kabul edilebilir-bölgesel ve sosyo ekonomik farklılıklar gözetilmeli
2. Gebe bir kadında şüphelenilen yakın zamanda gelişmiş enfeksiyon varsa, toksoplazmoz referans laboratuvarlarında mümkün olduğunca doğru ve doğru yorumlanmış testler kullanılarak test edilmeli ve doğrulanmalıdır
3. Akut enfeksiyondan şüpheleniliyorsa, tekrar test 2 ila 3 hafta içinde yapılmalı ve tekrar test sonuçlarını beklemeden spiramisin ile tedaviye hemen başlanmalıdır



# Rehber Önerileri II

4. Amniyotik sıvıda *T. gondii* PZR için amniyosentez önerilmelidir
  - (a) Maternal primer enfeksiyon teşhis edilirse,
  - (b) Serolojik test akut enfeksiyonu doğrulayamaz veya dışlayamazsa
  - (c) Anormal ultrason bulguları varlığında;
    - İntrakraniyal kalsifikasyon, mikrosefali, hidrosefali, asit, hepatosplenomegali veya intrauterin büyüme geriliği
5. *T. gondii* enfeksiyonunun 18 haftadan daha küçük gebelikte belirlenmesi için amniyosentez önerilmemeli, yanlış negatif sonuçların olmaması için şüpheli akut maternal enfeksiyondan en az 4 hafta sonra önerilmelidir



# Rehber Önerileri III

6. Gebelik sırasında akut bir *T. gondii* enfeksiyonu geçirdiğinden şüphelenilen durumlarda toksoplazmoz yönetimi için bir uzmanla danışılması gerekir
7. Maternal enfeksiyon doğrulanmışsa ancak fetüsün enfekte olduğu henüz bilinmiyorsa, fetal profilaksi için spiramisin önerilmelidir
8. Fetal enfeksiyon doğrulanmış veya yoğun şüphe varsa (amniyotik sıvı pozitif PZR) tedavi olarak anneye pirimetamin, sülfadiazin ve folinik asit kombinasyonu önerilmelidir



# Rehber Önerileri IV

9. Daha önce *T. gondii* enfeksiyonu geçirmiş immün sistemi yeterli gebe kadınlarda tedaviye gerekli yoktur
10. Bağışıklık sistemi baskılanmış veya HIV pozitif olan kadınlara, reaktivasyon ve toksoplazmoz ensefaliti riski nedeniyle tarama önerilmelidir
11. Akut *T. gondii* enfeksiyonu teşhisi konmuş gebe olmayan bir kadına hamile kalmadan önce 6 ay beklemesi tavsiye edilmelidir
12. Gebelikte *T. gondii* enfeksiyonunun önlenmesine ilişkin bilgiler gebe veya gebe kalmayı planlayan tüm kadınlara verilir





# Gebelere ve gebe kalmayı düşünenlere öneriler I

- Kedi dışkılarıyla (kum, toprak, bahçe işleri) potansiyel olarak kontamine olmuş materyalleri tutarken eldiven giyin, sonrasında ellerinizi ve tırnaklarınızı iyice temizleyin
- Evcil kedileriniz varsa; (1) kedileri içeride tutmak (2) kedilerinize sadece pişmiş, konserve edilmiş veya kuru mama vererek risk azaltılır
- Kedi dışkısı olabilecek çöpü düzenli değiştirin (her 24 saatte bir)
- Kum değiştirirken boşaltılmış kedi kumu kabını sıcak su ile 5 dakika dezenfekte edin



# Gebelere ve gebe kalmayı düşünenlere öneriler II

- Yalnızca iyi pişmiş et yiyin ( $> 67^{\circ} \text{C}$ )
- Eti -  $20^{\circ} \text{C}$  dondurmak da *T. gondii* kistlerini öldürür
  - Eti marine etmek, tütsüleme veya kurutma işlemi, parazit kistleri öldürmez
  - Sadece soğutma paraziti yok etmez (+  $4^{\circ} \text{C}$ 'de 68 gün sonra hala yaşayabilir)
  - Mikrodalga fırında pişirme parazitleri yok etmez
- Çiğ etle temas eden yüzeyleri ve kapları temizleyin
- Çiğ yumurta veya çiğ süt tüketmeyin



# Gebelere ve gebe kalmayı düşünenlere öneriler III

- Pişmemiş meyve ve sebzeleri tüketmeden önce yıkayın
- Çapraz bulaşmayı önleyin: çiğ et veya sebzelere dokunduktan sonra ellerinizi ve mutfak aletlerini iyice temizleyin
- Potansiyel olarak ookistlerle kontamine olmuş olabilecek suları içmeyin



