



Gebelikte Toksoplazmosis

Doç. Dr. Şebnem ALANYA TOSUN
Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

T. Gondii ve gebelik

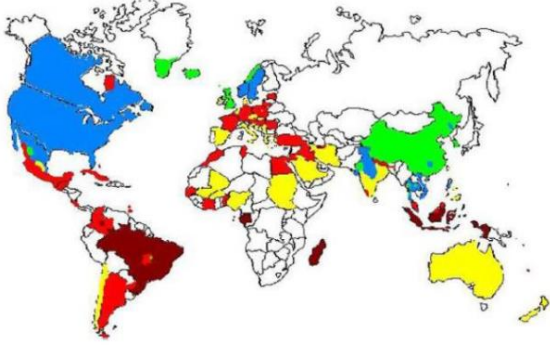


- *T. gondii*, genellikle çocukluk ve adölesan döneminde edinilir.
- Gebelik sırasında primer enfeksiyon geliştiğinde, parazitler anneden fetüse bulaşabilir ve **konjenital toksoplazmoz** ile sonuçlanabilir.
- Gebelik yaşı ile birlikte vertikal bulaş sıklığı artarken, enfekte bebekte klinik bulguların şiddeti azalmaktadır.
- Tedavi uygulanmadığında fetal enfeksiyon insidansı, ilk trimesterde %10-15, ikinci trimesterde %30 ve üçüncü trimesterde %60'dır.

Gebelikte akut primer enfeksiyon insidansı

- ABD'de, akut primer enfeksiyon insidansının 1000 gebede 0,2'dir.
- Endüstrileşmiş ve ılıman iklime sahip ülkelerde 15 ile 45 yaş doğurganlık çağındaki kadınların **%10-50'sinde *T. gondii* seropozitifliği** mevcut

Prevalans



- Prevalans farklılıklar göstermektedir:
 - ✓ Norveç (%7)
 - ✓ Birleşik Krallık (%10)
 - ✓ İtalya (%19)
 - ✓ İspanya (%32)
 - ✓ Fransa (%31)
- Ülkemizde %35-70
- **Tropik bölgelerde, kontamine toprağa temasın olduğu, az pişmiş et veya arıtılmamış su tüketen topluluklarda yüksek seroprevalans oranları (%80'e kadar) bulunur.**

Konjenital toksoplazmozda gebeliğin prognozu

- Seropozitif olan gebelerde abortus riski: %0,5



- Kanıtlanmış fetal enfeksiyonu olan gebeliklerde, fetal ölüm riski: %1,3-1,6



Maternal klinik belirtiler

Akut maternal enfeksiyon vakalarının ≤ 80 'i asemptomatik

Ateş, titreme, terleme, baş ağrısı, miyalji, farenjit, hepatosplenomegali ve/veya yaygın kaşıntısız makülopapüler döküntü başlıca semptomlar

Ateşli ataklar genellikle iki, üç gün sürer.

Lenfadenopati en sık görülen bulgudur.

Tipik olarak servikal bölgede hassasiyet içermeyen bilateral ve simetrik yapıdadır.

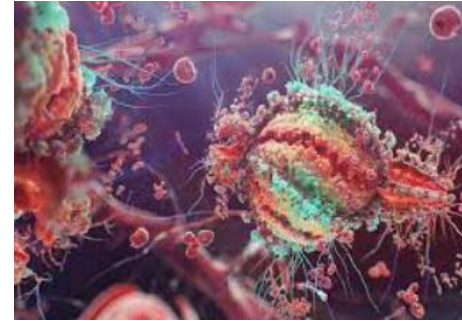
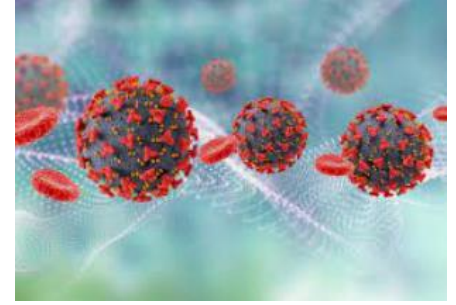
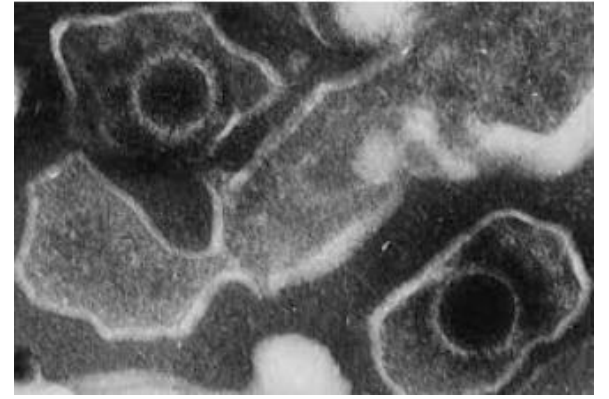
Lenf nodları genellikle 3 cm'den küçüktür ve fluktuasyon göstermez.

Birkaç gün süren ateşin aksine, lenfadenopati varlığı haftalarca sürebilir.

Oküler hastalık (koryoretinit [arka üveit]) akut hastalıkta ortaya çıkabilir, ancak reaktivasyonda daha sık görülür. Görme kaybı veya uçuşan cisimler ile belirti gösterir.

Ayırıcı Tanı

- EBV enfeksiyonu
- CMV enfeksiyonu
- HIV enfeksiyonu
- Sifiliz
- Zikavirüs enfeksiyonu
- Sarkoidoz
- Lenfoma



Gebelik sırasında akut toksoplazmoz şüphesi varsa maternal tanı testi yapalım

- Semptomlara dayalı olarak annede akut enfeksiyon şüphesi
- Fetusta konjenital toksoplazmozisi düşündüren ultrasonografik anormallikler
 - Intrakraniyal hiperekojen odaklar veya kalsifikasyonlarVe/veya
 - Serebral ventriküler dilatasyon

Tüm gebeler taramalı mı?

- Prenatal tarama/tedavinin risk ve yarar dengesi gözetilmeli
 - Ülkeler/kıtalar/bölgelere göre hastalık prevalansı değişir.
 - *T. gondii*'nin daha virülan suşlarının prevalansına bağlı olarak değişir.
- Seronegatif gebelerde, taramanın etkin olması için sık aralıklarla yapılmalıdır. Böylece asemptomatik maternal enfeksiyonda, fetal enfeksiyon ve hasarı önleyebilecek tedavinin erkenden (ideal olarak enfeksiyondan sonraki üç hafta içinde) verilmesi sağlanır.
- Rutin taramada
 - Maliyet artışı
 - Hasta için rahatsız edici

Tüm gebeler taramalı mı?

- ABD, Kanada, Birleşik Krallık ve Avrupa'nın bazı bölgelerindeki ulusal dernekler, gebelikte toksoplazmoz için rutin tarama yapılmasını **önermemektedir**.
- Sadece HIV pozitif gebeler gibi immün sistemi baskılanmış gebeler taranmaktadır.
- Hastalığın prevalansı ve maternal enfeksiyon insidansı çok düşüktür ve tarama maliyetlidir.
- Avrupa'nın diğer kısımları farklı bir yaklaşım benimsemiştir; tarama, rutin doğum öncesi bakımın bir parçası olarak **gebelik boyunca aylık, iki ayda bir veya üç ayda bir** yapılır. (ör. Fransa)
- Ülkemizde gebelerde yapılan çalışmalarda seroprevalans yüksek olduğu için toksoplazma açısından **tarama yapılması önerilir**. Ancak yapılan çalışmalarda vaka sayıları düşük olduğundan toksoplazma tarama testlerinin yapılması bölgeye göre karar verilmelidir.

Türkiye'den yapılmış yayınlarda gebe kadınlarda toksoplazma Ig M ve Ig G pozitifliği

	Toksoplazma IgM	Toksoplazma IgG	
<i>Aynioglu ve ark. (30)</i>	%2,50	%43,9	Kuzeybatı Türkiye
<i>Bakacak ve ark. (31)</i>	%2,34	%45,7	Kahramanmaraş
<i>Cetin ve ark. (32)</i>		%48,7	Hatay
<i>Cinar Tanriverdi ve ark. (33)</i>	%0,60	%31,0	Erzurum
<i>Dogan ve ark. (34)</i>	%0,80	%31,4	İstanbul
<i>Doğan ve ark. (35)</i>		%37,5	Malatya
<i>Ertuğ S ve ark. (36)</i>		%30,1	Aydın
<i>Gencer ve ark. (37)</i>	%2,70	%28,8	Çanakkale
<i>Mumcuoglu ve ark. (38)</i>	%0,20	%26,4	Ankara
<i>Sert ve ark. (39)</i>	%0,64	%22,3	Ankara
<i>Uysal ve ark. (40)</i>	%2,50	%39,9	İzmir


Tarama testi pozitif asemptomatik gebe

- **Enfeksiyonun gebe kalmadan önce mi yoksa gebelik sırasında mı meydana geldiğinin belirlenmesi gerekir.**
- Yanlış/yalancı pozitiflik yaygındır.
- IgM'ler 1-3 yıl düşük titrelerde pozitif kalabilir.
- **Seri testlerde** hem IgM hem de IgG **serokonversiyonu** belirlendiğinde, yeni enfeksiyon tanısı daha net konabilir.




Ig G negatif, Ig M negatif gebe

- Bulaş yolları ve hijyenik, diyetetik önleyici tedbirler açısından bilgilendirilmelidir.
- Ülkelerdeki görülme sıklığına göre farklı yaklaşımlar bulunmaktadır.
- Örneğin Fransa'da gebelikte aylık serolojik takip önerilmektedir.
- Ülkemizde seronegatif gebelerin takibi için standart bir fikir birliği olmamakla birlikte, olası akut enfeksiyonu saptamak için **her trimesterde en az bir kez olacak şekilde iki aylık aralıklarla** serolojik izlem uygulamaları bulunmaktadır


IgG negatif, IgM pozitif veya şüpheli gebe


- Spiramisin başlanmalı
- 2-3 hafta sonra test tekrarlanmalı
- Eğer Ig G (+) pozitifleşir, avidite düşük kalırsa  akut enfeksiyon
- 18. gebelik haftasında amniyon sıvısında toksoplazma DNA PCR bakılmalı
- IgG serokonversiyonu olmayanlarda IgM pozitifliğinin yalancı pozitiflik olabilir.
- Bu nedenle spiramisin sonlandırılmalı ve seronegatif olgular gibi gebe 2 aylık aralarla takip edilmeli

Ig G pozitif, Ig M pozitif

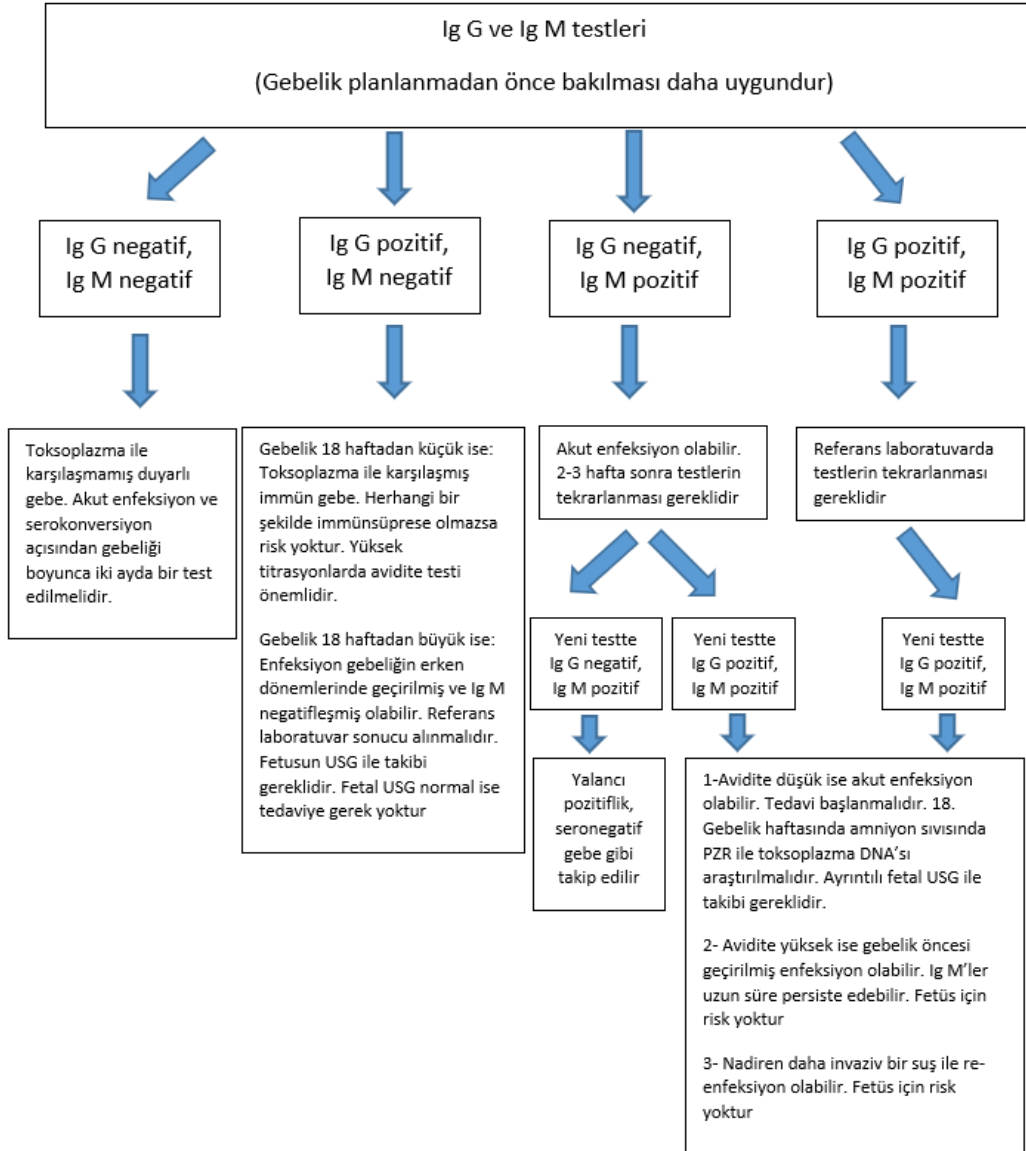
- Spiramisin başlanmalı
- Test referans laboratuvarda tekrar edilmeli
- Ig G aviditesi değerlendirilmeli
- Yüksek avidite testi  16. haftadan önce geçirilmiş enfeksiyon
- Düşük avidite testi  yeni enfeksiyon
- Aynı laboratuvarda üç hafta arayla Ig G titresinde 2 kat veya daha fazla artış  yeni enfeksiyon

Ig M negatif, Ig G pozitif gebe

Gebeliğin ilk trimesterinde ise  önceden geçirilmiş enfeksiyon / bağışıklık / doğrulayıcı test gerekmez

20. haftadan sonra ise  doğrulayıcı test ve fetal USG önerilir.

Gebelikte testlerin yorumlanması



Fetal Enfeksiyon- Patogenez

- Primer maternal enfeksiyonu takiben takizoitlerin transplasental geçişinden kaynaklanır.
- Bulaşma, parazitemi fazı sırasında, maternal enfeksiyondan sonraki günlerde ve maternal serolojik yanıt gelişmeden önce veya plasenta enfeksiyonunu takiben sekonder olarak meydana gelebilir.
- Takizoitler, özellikle beyin ve kasta konakçı hücreleri istila eder.
- Fetal enfeksiyon meydana geldiğinde, maternal IgG'nin üretimi ve plasental transferi fetal sekelleri hafifletmez.

Anneden fetusa bulaşma için risk faktörleri

- İleri gebelik haftası
- Yüksek parazit yükü
- Maternal parazit kaynağı (sporozoitlerin, bradizoitlere göre fetal enfeksiyon riski daha yüksektir)
- Yüksek virulanslı *T. gondii* suşu
- Maternal bağışıklık durumu

Fetal enfeksiyon sıklığı,
gebelik yaşı ileri ise artar.

Gebelik haftası	Konjenital enfeksiyon riski (%)	Enfekte fetüste klinik bulgu gelişme riski (%)
13	10-15	60
26	40	25
36	60-72	9

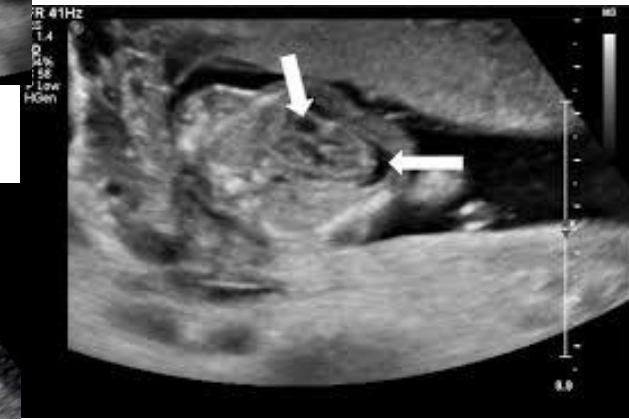
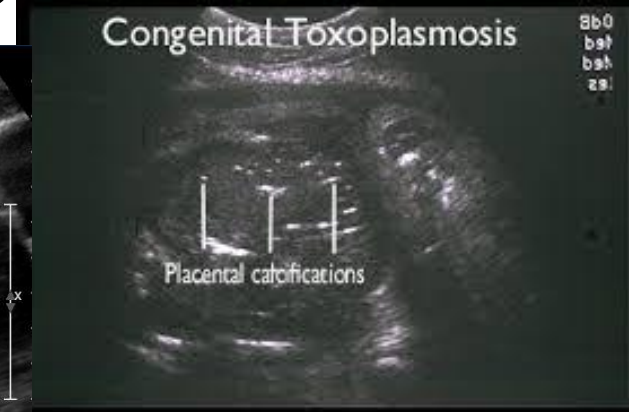
Fetal Enfeksiyon- Klinik sonuçları

- Fransa'da konjenital toksoplazmozlu doğan yenidoğanların yaklaşık %90'ı doğumda asemptomatiktir.
- Semptomatik yenidoğanların üçte ikisinde orta derecede hastalık (intrakraniyal kalsifikasyonlar, periferik retinokoroidit) ve üçte birinde ciddi hastalık (yaygın hastalık, hidrosefali veya maküler retinokoroidit) vardır.
- En yaygın üç semptom
 - retinokoroidit (% 15,5-26,0),
 - intrakraniyal kalsifikasyonlar (% 9-13)
 - hidrosefali (% 1,0-2,4).



Konjenital toksoplazmozda ultrasonografi bulguları

- İnttrakraniyal hiperekojen odaklar veya kalsifikasyonlar (en sık)
- Serebral ventriküler dilatasyon/hidrocefali (en sık) (sıklıkla bilateral ventrikülomegali)
- Diğer beyin bulguları (periventriküler apseler, periventriküler ekojenite, kortikal girasyon anomalileri, lentikülostriat vaskülit, kısalmış korpus kallozum, serebellar anomaliler ve subependimal kistler)
- Ekojenik bağırsak
- Hepatosplenomegali
- İntrahepatik kalsifikasyonlar
- İntrauterin gelişme geriliği
- Asit
- Perikardiyal ve/veya plevral efüzyonlar
- Hidrops fetalis
- Ölü fetüs
- Plasental dansiteler ve kalınlık artışı



Enfekte fetüslerde prognoz

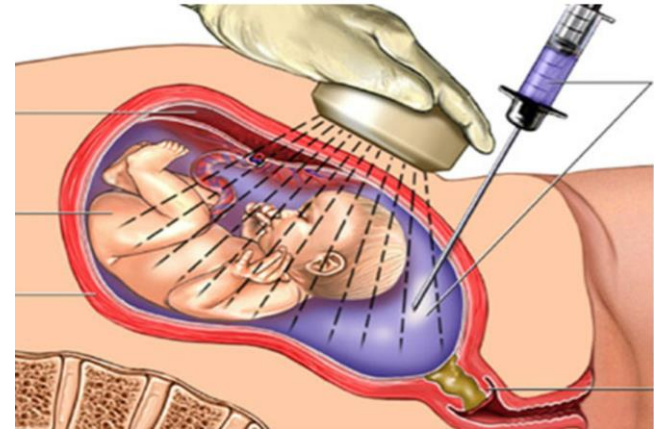
- Enfekte fetüslerde, **prognoz serebral hasarın ciddiyetine bağlıdır.**
- Kötü prognoz ilişkili ultrasonografi bulguları:
 - ventriküler dilatasyon (en yaygın)
 - büyük beyin apseleri
 - beyin nekrozu
 - girasyon bozuklukları
 - mikrosefali
- Ventriküler dilatasyon genellikle Sylvius akuaduktusunun veya foramen Monroe'nun obstrüksiyonundan kaynaklanır. Bununla birlikte, generalize periventriküler veya leptomeningeal inflamasyon nedeniyle beyin omurilik sıvısının anormal rezorpsiyonuna da bağlı olabilir.
- Ultrasonografi takibi, serebral bulguların gelişimini tespit etmek için önemlidir ve şüphe duyulduğunda bir ile iki hafta sonra tekrarlanmalıdır.

Reaktivasyon veya reenfeksiyondan kaynaklanan fetal enfeksiyon riski

- Farklı *T. gondii* suşları ile maternal reenfeksiyon sonrası konjenital toksoplazmoz çok nadirdir.
- Teorik olarak, ciddi şekilde bağışıklığı baskılanmış HIV ile enfekte gebelerde görülmesi mümkündür.
- Ancak, HIV ile enfekte kadınlardan doğan 1058 çocuğun prospektif bir çalışması olan European Collaborative Study'de, latent *toksoplazma* enfeksiyonu olan annelerden 71 bebeğin doğduğu ve hiçbirinde konjenital enfeksiyon serolojik kanıtı olmadığı tespit edilmiştir.

Prenatal tanı

- Fetal toksoplazmoz düşünülen gebelere **amniyosentez ile T. Gondii DNA- PCR** önerilmelidir.
 - Gebelik sırasında primer maternal enfeksiyon doğrulanmışsa
 - Primer maternal enfeksiyon şüphesi kuvvetli ise
 - Anormal usg bulguları varsa
- Amniyosentez ile fetal enfeksiyon tespitinin yararları:
 - Fetal hasarı azaltmak için **maternal ilaç tedavisi** başlanabilir.
 - **Gebeliğin terminasyonu** önerilebilir. Ancak enfekte olmuş bebeklerin çoğu iyi prognoza sahiptir ve enfekte olmayan çocuklar ile karşılaştırıldığında 3-4 yaş gelişiminde fark yoktur.
 - Fetal enfeksiyonun dışlanması, klinik toksoplazmozis belirtileri olmayan ve düşük konjenital enfeksiyon riski taşıyan bebeklerin **gereksiz ampirik postnatal tedavisini önleyebilir**.



Ne zaman amniyosentez ile PCR bakalım?

- Serokonversiyonun belgelenmesinden iki hafta sonra,
- Tahmini primer maternal enfeksiyon tarihinden dört hafta sonra,
- ≥ 18 . gebelik haftasında

yapıldığında sensitivite %90'dır.

- Amniyosentez yapılmadan önce **pirimetamin-sülfadiazin başlanmamalıdır**, maternal tedaviden kaynaklanan düşük parazit yükü nedeniyle PCR negatif olabilir.

Yönetim

- Konjenital toksoplazmoz–riskini azaltmak için gebelikte edinilmiş *T. gondii* enfeksiyonu teşhisi konulan semptomatik ve asemptomatik gebelere **tedavi önerilmektedir.**
- Tedavinin doğrudan anneye faydası yoktur.
- Maternal tedavi fetal enfeksiyondan korumaz ancak konjenital hastalığın ciddiyetini azaltabilir.
- Tedavi maternal-fetal tıp, enfeksiyon hastalıkları ve neonatoloji uzmanları tarafından gözden geçirilmelidir.
- Önceden toksoplazmozlu olan immünsüpresif gebeler için, reaktivasyon sırasında bulaşma olasılığı düşük olduğundan rutin antimikrobiyal tedavi kullanımını önerilmemektedir.
- Ancak HIV (+) bazı kadınlar, *Pneumocystis* pnömonisi ve toksoplazmoz profilaksisi için hali hazırda TMP-SMX kullanıyor olabilir.

İlaç rejimi zamanlaması

- Fetal serebral yıkımdan sorumlu olan parazit akut enfektif takizoit formundan doku kistlerine geçip kiste dönüştükten sonra, antibiyotiklere duyarlı değildir.
- Gebede akut maternal enfeksiyon varlığında transplasental parazitik geçişi azaltmak için tedaviye hemen başlanır.
- Konjenital toksoplazmoz riskini azaltmak için kullanılan iki antimikrobiyal rejim vardır:

spiramisin ve primetamin-sülfadiazin

İlaç rejimi seçimi

- İlaçların seçimi, tanı anındaki gebelik haftasına bağlıdır.
 - İlk trimesterde (<14 hafta) başlandığında spiramisin
 - ≥14 hafta pirimetamin-sülfadiazin
- Primetamin-sülfadiazin
 - Plasentada ve fetüste parazitin eradikasyonunda ve hastalığın ciddiyetini azaltmada Spiramisine üstün
 - Ancak ilk 14 hafta teratojenite riski !!
- Spiramisine 14 haftadan önce başlayan hastalar, 18. haftada amniyosentezden PZR sonuçları gelene kadar devam edebilir veya
- 14 haftada primetamin-sülfadiazine geçebilirler ve 18 haftada amniyosentezden PZR sonuçları çıkana kadar primetamin-sülfadiazine devam edebilirler.
- Primetamin- sülfadiazin mevcut değilse alternatif ilaç olarak 160 mg trimetoprim ve 800 mg sulfametaksazol oral yolla günde iki kez kullanılabilir.

Fetal tanı sonrası ilaç rejimi

PCR pozitif

- Amniyotik sıvıda toksoplazma DNA PCR (+) ve hasta gebeliği sürdürmeyi planlıyorsa, doğuma kadar primetamin-sülfadiazin ile tedavi edilir.
- Hasta profilaksi için spiramisin kullanıyorsa, konjenital enfeksiyonun tedavisinde daha etkili olan primetamin-sülfadiazine geçilmesi önerilmektedir.

Fetal tanı sonrası ilaç rejimi

PCR negatif

- **Serokonversiyon pozitif / Fetal usg normal / PCR negatif**

- Tedavi kesilebilir veya amniyosentezden sonra plasental geçişle ilgili endişeler nedeniyle tedaviye devam edebilir.
- Negatif PCR sonrası en iyi tedavi rejimi hakkında çok fazla veri yok.
- **Spiramisin** tercih edilebilir çünkü fetal enfeksiyon olasılığı çok düşüktür.

- **Serokonversiyon pozitif / Fetal usg normal / PCR için amniyosentezi reddeden hastalar**

- Fetal enfeksiyon dışlanamayacağından 14 haftadan büyük gebelerde doğuma kadar primetamin-sülfadiazin tedavisi önerilir.

- **Fetal usgde anormal bulgular nedeniyle tanı alan hastalar**

- Maternal serokonversiyonun zamanlaması genellikle kesin olarak belirlenemez.
- IgG pozitif (+), fetal usg bulguları (+), amniyotik sıvı PCR (-) ise, klinisyen benzer fetal bulgulara sahip diğer ayırıcı tanıları değerlendirmelidir.
- Antiparaziter tedavi endike değildir.

Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data

SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group¹; Rodolphe Thiébaud, Sandy Leproust, Geneviève Chêne, Ruth Gilbert

- SYROCOT çalışması, (20 Avrupa kohort çalışmasında 1438 kadına ait veri meta-analizi):
 - Serokonversiyondan sonra 3 hafta içinde başlanan tedavi, sekiz hafta veya daha geç başlanan tedaviye göre fetal bulaşı azaltmaktadır.
 - Tedavi üç haftadan geç ancak sekiz haftadan önce başladığında anneden çocuğa geçişte azalma gösterilmiştir.
- Fetal kan örneklerinde spiramisin seviyeleri, anne serumundaki düzeyin yarısı kadardır; bu nedenle, yakın zamanda geçirilmiş bir maternal enfeksiyondan sonra plasental enfeksiyonun önlenmesinde etkili olabilir, ancak plasental bulaşma meydana geldikten sonra fetal enfeksiyonun tedavisi için yetersiz olabilir.
- Primetamin-sülfadiazin kan-beyin bariyerini geçebilirken spiramisin beyine ulaşamaz.

Doğum öncesi bakım ve doğum

- Konjenital toksoplazmozis, doğum zamanlamasını veya doğum şeklini etkilemez.
- USG takip:
 - **PCR (+) ise, en az ayda bir fetal ultrasonografi** izlemi önerilir.
 - Sonografik anormallikler, fetal enfeksiyondan birkaç hafta sonra ortaya çıkabilir veya kötüleşebilir; örneğin, hafif ventriküler dilatasyon, daha kötü bir prognoza sahip olan periventriküler yıkıma ilerleyebilir. **Şiddetli lezyonlar gelişirse, hasta gebeliği sonlandırmayı isteyebilir.**
 - PCR (-) ise, fetal lezyon çok nadir görülür. Ancak yine de primer enfeksiyonlarda 4 ila 6 haftada bir usg izlem önerilir.
- Plasental histoloji:
 - Granülomatöz villit, kistler, plazma hücreli desiduit, villöz skleroz ve koryonik vasküler trombozlar
 - Villöz stroma, amniyotik epitel, koryon ve Wharton jölesinde serbest trofozoitler görülebilir.
 - Ancak postnatal tanıda sensitivite ve spesifite düşük olduğu için kullanımı önerilmez.



Maternal enfeksiyon sonrası ne zaman gebelik planlanmalı?

- Altı aylık bir erteleme önerilmiş olmasına karşın, parazitemi çok kısa sürelidir (Paquet et al. 2013).
- Akut enfeksiyondan en az 1-3 ay sonra gebe kalan bağışıklığı yeterli kadınların enfeksiyonu fetüse bulaştırma olasılığı son derece düşüktür.





Teşekkürler...