



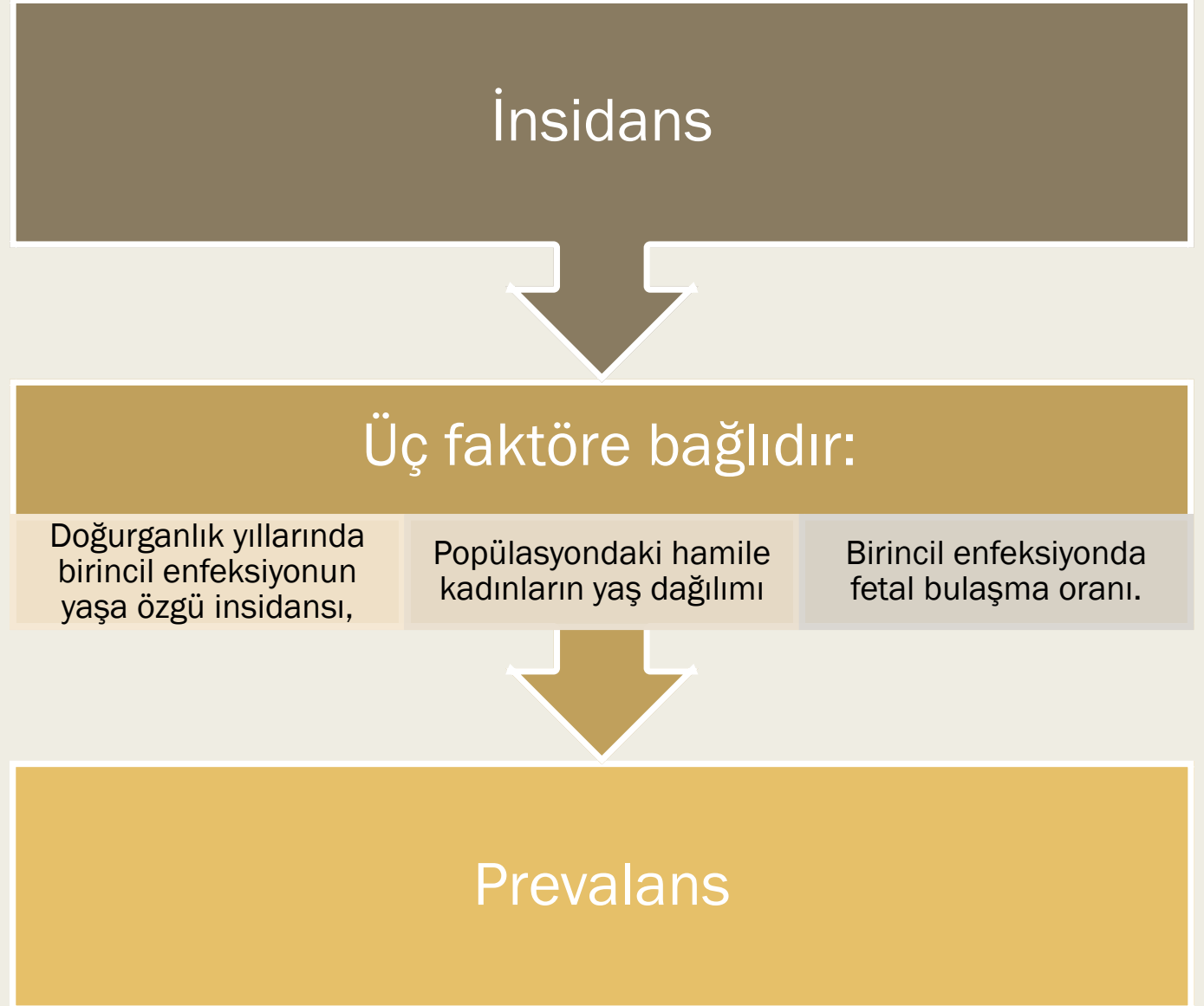
# FETAL VE KONJENİTAL TOXOPLAZMOSİS

*DR.ÖĞR.ÜYESİ HANDAN AYHAN AKOĞLU  
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI*

# GİRİŞ

- Seroprevalans ▼ Prevalans ▲
- Spektrum
- Ciddi seyir
  - *Bağışıklık baskılanmış hasta*
  - *Yenidoğan*
- Hamilelik riskli
  - *Enfeksiyonu ilk kez geçirmek*
  - *Fetal bulaş*

# EPİDEMİYOLOJİ



# EPİDEMİYOLOJİ

- Türkiye’de 84587 gebe kadında yapılan bir çalışmada\*,
  - *IgG seropozitifliği oranı %22.3,*
  - *IgM pozitifliği %0.64*
  - *Konjenital toksoplazma*
- Anti-T. gondii IgG pozitifliği %17,5 ile %69,5
- Anti-T. gondii IgM pozitifliği ise %0-5,4

# EPİDEMİYOLOJİ

Birleşik Devletler'de yıllık 500-5000

İngiltere'de 100000 canlı doğumda 3.4 (2002-2004)

Avusturya, İsveç ve Norveç'te 10000'de 1,

Polonya ve Brezilya'da 10000'de 2-3,

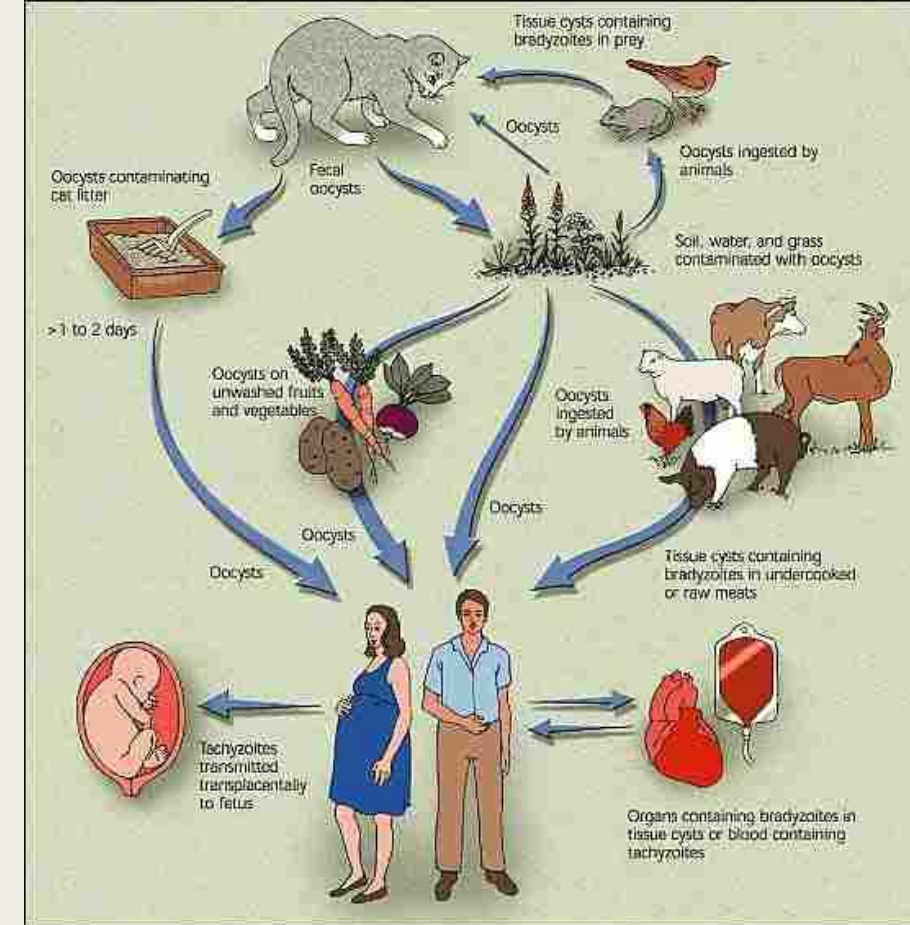
Fransa'da 1000'de 1

# EPİDEMİYOLOJİ

- Parazitin seroprevalansını etkileyen başlıca faktörler;
  - *Sosyoekonomik düzey,*
  - *Yemek alışkanlıkları,*
  - *Hijyen,*
  - *Konak duyarlılığı,*
  - *Coğrafik konum*
  - *Toprağın nem oranı*

# İNTRAUTERİN BULGULAR

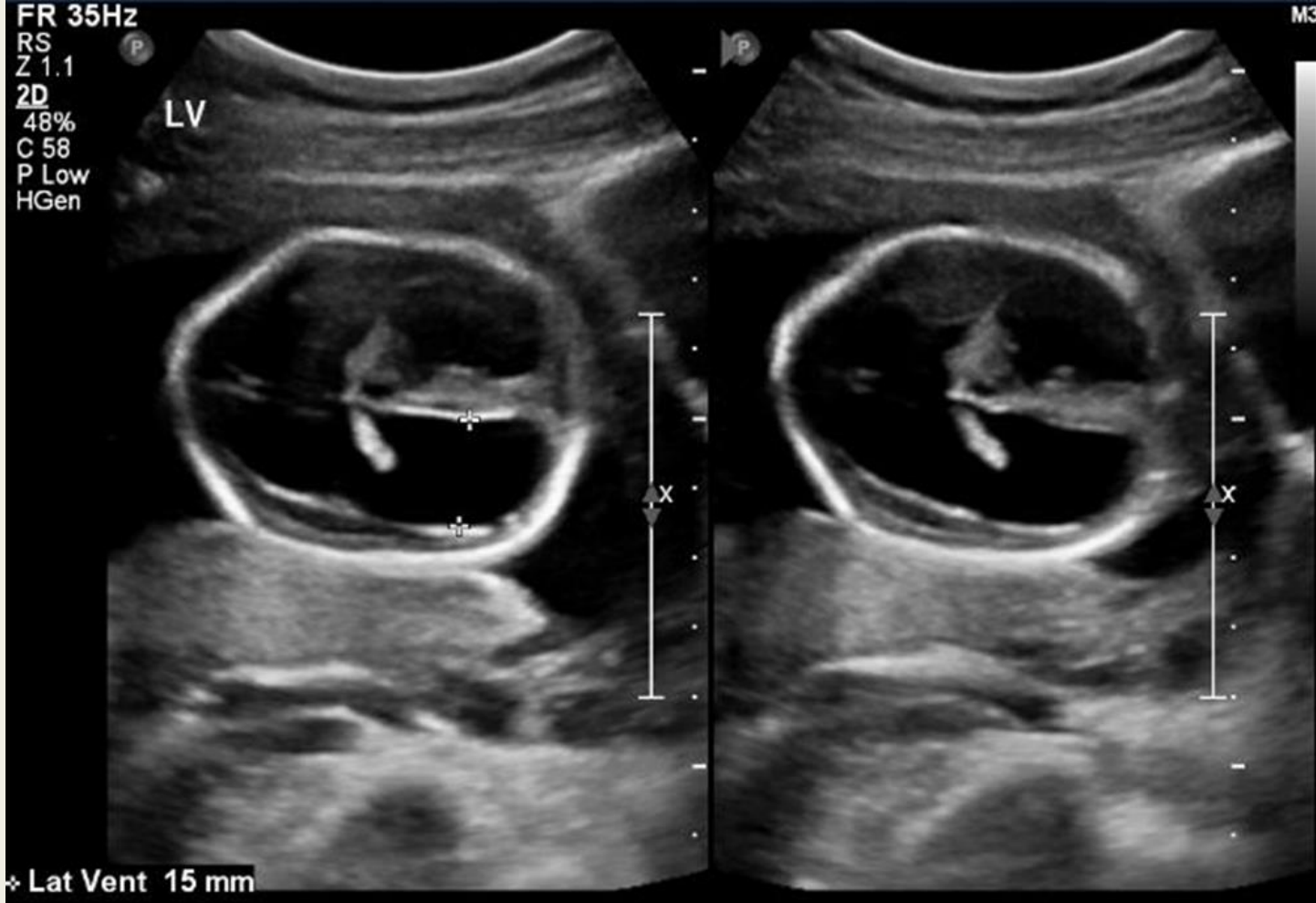
- Gebelik haftası ▲ Plasental geçiş ▲
- Gebelik dönemi ▲ Fetal enfeksiyon riski ▲  
Hastalık şiddeti ▼
- İlk ve ikinci trimesterde erken maternal enfeksiyon
- Ciddi konjenital toksoplazmozis veya fetal ölüm
  - İlk ve ikinci trimester
- Asemptomatik
  - Üçüncü trimester



# İNTRAUTERİN BULGULAR

- Ciddi multipl organ yetmezliği
- Vertikal geçiş ► Fetal ölüm
  - *Gebeliđin dönemi*
  - *Annenin bağışıklık sistemi*
- Konjenital toksoplazmozis ciddiyeti
  - *Konađın immün sistemi*
  - *T. gondii suřunun virölansı*

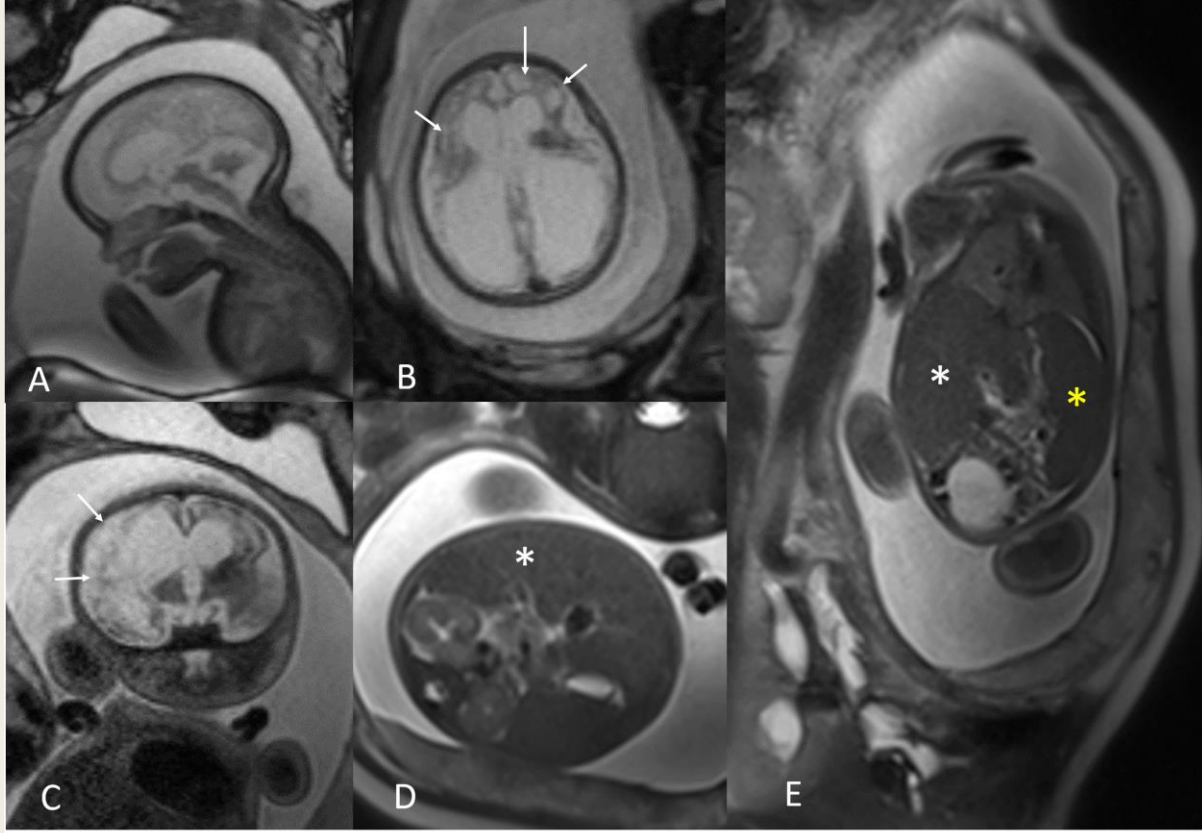




## İNTRAUTERİN BULGULAR

- USG
  - 2 haftada bir ve ya ayda bir
- En sık USG bulgusu
  - İnrakranial hiperekojenik odak veya kalsifikasyon,
  - Serebral ventriküler dilatasyon

# İNTRAUTERİN BULGULAR



## İntrauterin USG Bulguları

Asit

Ekojenik bağırsak

Fetal ölüm

Hidrocefali

Hidrops fetalis

Hepatosplenomegali

İntrakranial dansite/kalsifikasyon

İntrahepatik dansite/kalsifikasyon

İntrauterin gelişme geriliği

Perikardiyal veya plevral efüzyon

Plasenta hiperdensiteleri veya plasentanın artan kalınlığı

# KLİNİK ÖZELLİKLER

- Asemptomatik
  - %70 doğumda
- Semptomatik
  - %10-30'u doğumda veya erken bebeklik dönemi
  - Ağır klinik tablo
    - İlk trimesterde maternal enfeksiyon
  - Karakteristik tutulum
    - Göz
    - Santral sinir sistemi (SSS)
  - Klasik triadı: (<%10)
    - Koryoretinit,
    - Hidrosefali ve
    - İntrakraniyal kalsifikasyonlar
- Exitus

# KLİNİK ÖZELLİKLER



Ofthalmolojik Bulgular	Nörolojik Bulgular
Koryoretinit	Beyinde kitle
Katarakt	Meningoensefalit
Ambliyopi	BOS'da mononükleer pleositoz, lenfositoz, eozinofili, protein yüksekliği (bazen > 1 g / L;) glikoz düşüklüğü
Koryoretinal Skar	Gelişim basamaklarında gerilik
Koroidal neovasküler membranlar	Hidrosefali
Posterior hyaloid membran dekolman	Hipotoni
İrit	İntrakranial kalsifikasyon
Lökokori	Mikrosefali veya makrosefali
Maküler veya periferel retinal lezyonlar	Serebral palsy
Nistagmus	Sensorinöral işitme kaybı
Nekrotizan retinit	Nöbetler
Papilödem	Miyelit ile birlikte asendan flask paralizi
Optik sinir atrofisi	
Retinal dekolman	
Strabismus	
Vitrit	

Diğer Bulgular	
Anemi	Pnömoni
Yaygın damar içi koagülasyon	Preterm Doğum
Hepatit veya kolestaz	Miyokardit
Hepatik kalsifikasyon	Döküntü
Hepatomegali veya hepatosplenomegali	Lenfadenopati
Sarılık	Splenomegali
Döküntü (peteşi, ahududulu keke görünümü, purpura, makülopapüler)	Sepsis benzeri sendrom (DİK-çoklu organ yetmezliği, ARDS, DİK)
Sıcaklık dengesizliği (hipotermi veya hipertermi/ateş)	Trombositopeni
Anemi	Eritroblastozis benzeri tablo
Lenfositoz	Monositoz
Kanama diyatezi	Nefrotik sendrom

# TANI

Gebelikte T. gondii enfeksiyonu geçirmiş anneden doğan bebeklerde

İmmüsupresyonu olan ve geçirilmiş T. gondii enfeksiyonunun serolojik bulgusu olan anneden doğan bebeklerde

Uyumlu klinik bulguları olan (koryoretinit, hidrosefali ve intrakraniyal kalsifikasyonlar) bebeklerde

Toksoplazma IgM pozitif saptanan yenidoğanlarda

# TANIDA KULLANILAN TESTLER

Akut enfeksiyon, kandan veya vücut sıvılarından *T. gondii* izolasyonu

Vücut sıvılarının sitolojik incelemesinde veya doku örneklerinin histolojik kesitlerinde takizoitlerin gösterilmesi

Plasenta, fetüs veya yenidoğanda toksoplazma kistlerinin gösterilmesi

Vücut sıvılarında toksoplazma genomunun PZR ile tespiti veya karakteristik serolojik test sonuçları

Serolojik testler, tanıda en yaygın yöntem

# SEROLOJİK TESTLER

Periferik kandan;

Toksoplazma IgG,

- *Erken dönemde düşük*
- *Yüksek aviditeli antikor varlığı → geçirilmiş enfeksiyon >3ay*

Toksoplazma IgM,


- *Neonatal IgM, IgA olguların %20-%50'sinde negatif*
- *BOS da T. gondi IgM antikor pozitifliği tanısız*

Toksoplazma Ig A,

Toksoplazma IgE



# SEROLOJİK TESTLERİN YORUMLANMASI

- Bebek  
Anne  Kan örnekleri
- Gebelikte akut enfeksiyon
  - Toksoplazma IgG ve IgM antikorları pozitif
- Doğumdan sonrası en kısa süre
  - IgM antikorlarının yarı ömrü 2 gün
  - 7 günde kaybolur
- Yanlış pozitif
  - Yaşamın ilk 5 ila 10 günü, test tekrarı gerekli
  - Kan ürünleri transfüzyonu
  - İntravenöz immüoglobulin alımı

# SEROLOJİK TESTLERİN YORUMLANMASI

## ■ Tanısal

### - *Yenidoğanda*

- Serum toksoplazma IgG+ IgM pozitifliği (5 günlük)
- Ve/veya IgA pozitifliği (10 günlük)

## ■ IgM ve IgA antikor

- *pozitiflik ya da negatifliği ≠ ağır klinik prezentasyon*

# KLİNİK SENARYOLAR


*Şüphe VAR Serolojik tanı YOK → Testi tekrar et.*

- İlk bakılan IgM ve/veya IgA pozitif saptanan asemptomatik bebek:
  - *En az 10 gün sonra test tekrarı*
  - *Kan ürünü transfüzyonu yanlış pozitif*
  - *Son transfüzyondan en az yedi gün sonra tekrarlanmalı*

# KLİNİK SENARYOLAR

- İlk testte IgG pozitif, IgM ve IgA negatif olması:
  - *IgG antikorları tamamen kaybolana kadar*
  - *4 ila 6 haftalık aralıklarla IgG takibi*
  - *Enfekte olmayan bebek maternal toksoplazma-IgG*
    - Postnatal her ay %50 ▼
    - 6-12.hafta kaybolur.
  - *Enfekte bebekte*
    - Tedavi yok ise 3.ayda toxoplasma IgG ▲
    - Tanı kesin değilse tedavi kar-zarar
    - Serolojik rebound tanıda doğrulayıcı

# POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (PZR):

- PZR,
  - *Periferik kan,*
  - *İdrar,*
  - *Vitreus sıvısı (oküler toksoplazma),*
  - *Bronkoalveolar lavaj sıvısı,*
  - *Kordon kanı veya plasenta*
- Serolojik testler kesin değilse tanıda yardımcı
- Güçlü klinik şüphe
  - *Yenidoğanda en kısa sürede*
  - *BOS, idrar ve tam kanda toksoplazma PZR*
  - *Bebek ▲ Pozitiflik ▼*
- Amniotik sıvıda toksoplazma PZR pozitifliği  %100  
Yenidoğanda toksoplazma IgM pozitifliği

# PARAZİT İZOLASYONU

- Nadir
- Doku örneklerinin (örneğin plasenta) histolojik ve sitolojik incelemesi;
  - *Plasenta veya diğer dokularda parazitler (örneğin kistlerin veya takizoitlerin gösterilmesi)*
  - *Tanıda yardımcı*

# HİSTOLOJİ

- Akut enfeksiyon
  - *Doku örneklerinde ve vücut sıvısı yaymalarında*
  - *Takizoitlerin (kistlerin değil) gösterilmesi*
- Rutin boyalar ile tespit zor,
  - *Peoksidaz-antiperoksidaz boyama tekniđi*
- Tanısal
  - *Fetus ve yenidoğanda*
  - *Plasentada kistlerin gösterilmesi*

# DiğER TESTLER

- Tam kan sayımı
  - *anemi*,
  - *trombositopeni*
  - *eozinofili*
- KaraciĐer fonksiyon testleri
- Lomber ponksiyon
  - *yüksek BOS proteini (bazen >1 g/dL)*
  - *mononükleer BOS pleositozu*
- Abdominal ultrasonografi
- Göz muayenesi
- Diğer konjenital enfeksiyonlar için testler
  - *CMV*,
  - *maruziyet durumunda Zika*



# TEDAVİ

- Antiparaziter tedavi
  - *Tanısı doğrulanmış veya*
  - *Yüksek olasılıkla olan bebeklere (<12 aylık)*
- Doğum öncesi teşhis edilen bebekler:
  - *Doğum sonrası tedavi*
  - *Anne tedavi alsa da almasa da*
- Semptomatik enfeksiyon:
  - *Klinik bulguları olan bebeklerde,*
    - Tanı, seroloji veya PZR ile doğrulanmışsa,
    - Annenin yakın zamanda belgelenmiş *T. gondii* enfeksiyonu varlığında
    - İlk yenidoğan serolojisi şüpheliyse ve kesin testler beklenirken
- Asemptomatik veya preklitik enfeksiyon:
  - *Destekleyici klinik bulguları olmayan,*
  - *Doğrulanmış *T. gondii* enfeksiyonu olan*

# ÖNERİLEN TEDAVİ PROTOKOLU

## ■ Primetamin:

- İlk iki gün, günde bir kez, 2 mg/kg/doz (maks.50 mg/doz)
- Daha sonra 6 ay boyunca, günde bir kez, 1 mg/kg/doz (maks.25 mg/doz),
- Sonrasında 12 aya tamamlanacak şekilde, haftada üç kez,1 mg/kg/doz

Ve

## ■ Sülfadiazin:

- Bir yıl boyunca, hergün, günde 2 kez, 50 mg/kg/doz

Ve

## ■ Folinik asit (leucovorin):

- Haftada üç kez, 10 mg/doz;
- primetamin toksisitesini azaltmak için,
- primetamin tedavi süresince ve tedavi bittikten bir hafta sonrasına kadar

# TEDAVİDE DİKKATE EDİLECEK HUSUSLAR

- Tartı (haftalık), doz (kg)
- Primetamin kes (MNS<500/mm<sup>3</sup>), Folinik asit artır(MNS<1000mm<sup>3</sup>)
- Glukokortikoid ekle (prednisone 0.5 mg/kg/doz, günde iki kez, en fazla 20 mg/doz)
  - *BOS proteini ≥1 g/dL ise*
  - *Ciddi korioretinit varsa*
- Sülfadiazin,
  - *Böbrek yetmezliği olan bebeklerde doz ayarlanması*
  - *Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği olan bebeklerde hemoliz*
  - *G6PD eksikliği olan bebeklerde klindamisin (dört doza bölünerek 20-30 mg/kg/gün*
  - *Fenitoinin yarı ömrünü ▲*
  - *klonazepam atılım hızını ▼*
- Kombinasyon tedavi
  - *Pirimetamin ve sülfadiazin alamayan çocuklarda,*
  - *Klindamisine ek alternatif bir ajan seçilmelidir.*

# AYIRICI TANI

- Kızamıkçık
- Sitomegalovirüs
- Frengi
- Konjenital Zika virüsü enfeksiyonu
- Konjenital herpes simpleks enfeksiyonu
- Konjenital suçiçeği enfeksiyonu
- Konjenital retina anomalileri
- Retina pigmentli epitelin konjenital hipertrofisi

# GEBELER İÇİN ÖNLEME ÖNERİLERİ

Bulaş yolu	Öneriler
Et ve diğer besinler	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bütün kesilmiş etler (kümes hayvanlarının etleri hariç) en az 63 °C'ye kadar, kıyma et (kümes hayvanlarının etleri hariç) en az 71 °C'ye kadar ve tüm kümes hayvanlarının etleri en az 74 °C'ye kadar pişirilmelidir (Bir besin termometresi kullanılmalı, renk değişikliği ile karar verilmemelidir).</li><li>• Etler -20 °C'de en az 48 saat dondurulmalıdır</li><li>• Dondurma ve çözme işlemleri belirli sıcaklıklarda belirli sürede T gondii doku kistlerini öldürür.</li><li>• Enfekte etler tütsülenmiş, kurutulmuş, salamura edilmiş hallerinde hala enfeksiyöz olabilir.</li><li>• Çiğ etlerin çıplak elle ellenmesi gerektiğinde göz ile temastan kaçınılmalıdır.</li><li>• Çiğ etlerin ellenmesi gerekiyorsa eldiven giyilmeli ve eller sonrasında yıkanmalıdır.</li><li>• Çiğ etlerin ellenmesi sonrasında mutfak yüzeyleri ve malzemeleri güzel şekilde yıkanmalıdır.</li><li>• Pastörize edilmemiş keçi sütü içilmemelidir.</li><li>• Pişmemiş istiridyeye, midye, deniz tarağı yenmemelidir.</li><li>• Hayvanların eldivensiz olarak derilerinin soyulması ve etlerinin işlenmesinden kaçınılmalıdır.</li></ul>
İşlenmemiş su	<p>İşlenmemiş su (doğal kaynaklarda direk akan ve vahşi ve evcil bakılan kedilerin feçesleri ile kontamine olma ihtimali yüksek olan sular) tüketilmemelidir.</p>
Kedi feçesi ve toprak	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kedi feçesi ile potansiyel olarak enfekte olabilecek toprak ve kedi kumu ile temastan uzak durulmalıdır. Kaçınılmaz ise mutlaka eldiven giyilerek deri ile direk teması engellenmeli ve sonrasında sıcak su ve sabunla eller yıkanmalıdır.</li><li>• Evcil kediler evde tutulmalıdır. Sokak kedileri kadın gebe iken temas etmemeli ve sahiplenilmemelidir.</li><li>• Kedi kumu günlük değiştirilmelidir. T. gondii kedi tarafından bırakıldıktan sonra 1-5 güne kadar enfeksiyöz olmamaktadır.</li><li>• Kediler kutulanmış ve kurutulmuş ticari olarak üretilmiş mamalarla beslenmelidir, pişmemiş veya az pişmiş et ile beslenmemelidir.</li></ul>

TEŞEKKÜRLER