

OLGULARLA GEBELİKTE SORUNLU ENFEKSİYONLAR: TOKSOPLAZMOZ

Dr. Şafak Kaya

SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi





UK National
Screening Committee

Antenatal screening for Toxoplasmosis

e-ISBN: 978-605-4488-86-5



Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği

TOKSOPLAZMOZ TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU

Editörler

Canan Ağalar
Yasemin Çağ
Behice Kurtaran
Hüsnü Pullukçu
Meltem Işıkgöz Taşbakan



Genel bilgiler

- *Toxoplasma gondii*, toksoplazmoz hastalığının etkeni olan zorunlu hücre içi protozoon parazit
- İnsanları, tüm sıcak kanlı hayvanları ve kanatlıları enfekte edebilir.
- Son konak kedigiller
- Enfekte olan diğer tüm canlılar ara konak



Genel bilgiler

- T. gondii genellikle çocukluk ve adölesan döneminde edinilir.
- Gebelik sırasında primer enfeksiyon geliştiğinde , parazitler anneden fetüse bulaşabilir ve bu da konjenital toksoplazmozla sonuçlanabilir.
- Enfekte bebeklerin çoğunda doğumda klinik enfeksiyon belirtileri görülmez, ancak sekel gelişebilir.

OLGU

- 32 yaşında kadın hasta (2. gebelik, 2. doğum), 20+0 gebelik haftasında erken doğum tehdidi semptomlarıyla başvuruyor.
- Hastada gebelikte tanısı konulan hipotiroidi dışında herhangi bir ek hastalık yok. Tedavi almakta.
- Hasta düzenli olarak kadın doğum uzmanına gitmekte.
- İlk gebelik komplikasyonsuz ve vajinal doğumla gerçekleşmiş.
- Hastanın herhangi bir düşük yapma öyküsü yok.



İlk trimesterda yapılan testler

- HBsAg: (–)
- Anti-HCV: (–)
- Anti-HIV: (–)
- Toxo IgG: (–)
- Toxo IgM: (–)
- Rubella IgG: (+)
- Rubella IgM: (–)
- CMV IgG: (–)
- CMV IgM: (–)



Olgu

- Hamileliğinin ilk üç ayında toksoplazmoz testi negatif çıkan bir kadına, hamileliğinin sonraki dönemlerinde Toxoplazmoz için tekrar test yapılabilir.

Testi tekrarı ve **IgG: negatif, IgM: pozitif**

- Hastaya Rovamisin (spiramisin) (3x3 milyon IU) başlanıyor.
- **Üç hafta sonraki kontrolde Toxoplasma gondii IgG ve IgM pozitif.**
- Fetal USG normal
- Hastaya onam alınarak amniyosentez yapılıyor. Amnion sıvısında toksoplazma PCR negatif.
- Tedaviye doğuma kadar spiramisinle devam ve takip öneriliyor.



Maternal Enfeksiyon

Gebelikte Akut Primer Enfeksiyon İnsidansı

Henüz net veri yok!

ABD'de yapılan bir incelemede, hamilelerde akut primer enfeksiyon insidansı 0.2/1000

Endüstrileşmiş ve ılıman ülkelerde, 15-45 yaş arası doğurganlık çağındaki kadınların %10-50'sinde T. gondii 'ye bağlı seropozitiflik

Ülkemizde bölgelere göre değişmekle birlikte %35-70 arasındadır.

Tablo 1. Türkiye'den yapılmış yayınlarda gebe kadınlarda *Anti-Toxoplasma* IgM ve IgG pozitifliği

	<i>Anti-Toxoplasma</i> IgM	<i>Anti-Toxoplasma</i> IgG	
Aynioğlu ve ark. (30)	%2.50	%43.9	Kuzeybatı Türkiye
Bakacak ve ark. (31)	%2.34	%45.7	Kahramanmaraş
Çetin ve ark. (32)		%48.7	Hatay
Çınar Tanrıverdi ve ark. (33)	%0.60	%31.0	Erzurum
Doğan ve ark. (34)	%0.80	%31.4	İstanbul
Doğan ve ark. (35)		%37.5	Malatya
Ertuğ S ve ark. (36)		%30.1	Aydın
Gencer ve ark. (37)	%2.70	%28.8	Çanakkale
Mumcuoğlu ve ark. (38)	%0.20	%26.4	Ankara
Sert ve ark. (39)	%0.64	%22.3	Ankara
Uysal ve ark. (40)	%2.50	%39.9	İzmir

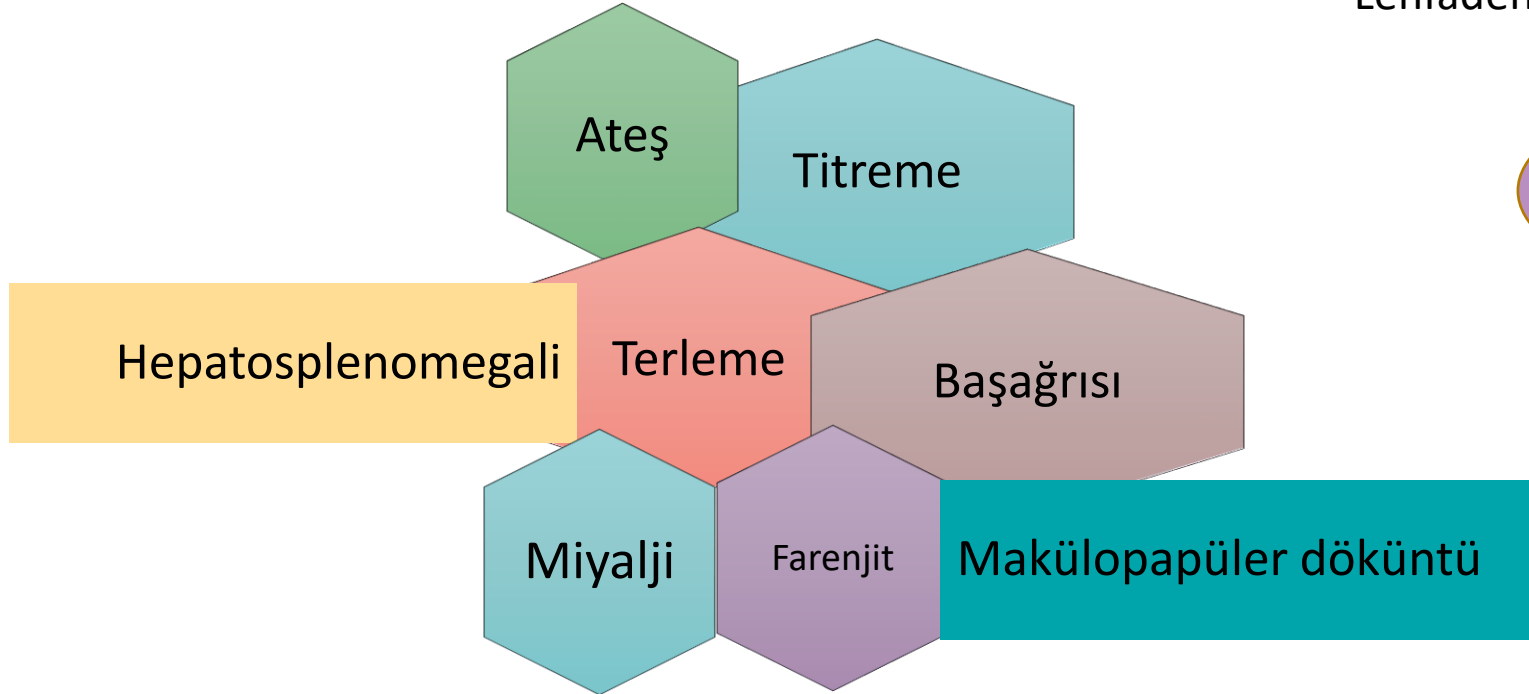
Klinik Belirtiler

❖ Akut maternal enfeksiyon genellikle asemptomatik

%80

❖ Nonspesifik ve hafif semptomlar

Lenfadenopati en sık görülen bulgu



Servikal bölgede
hassas olmayan
bilateral ve simetrik

❖ Oküler hastalık [koryoretinit (arka üveit)] reaktivasyonda daha sık!

Ayırıcı Tanı

- ❖ EBV enfeksiyonu, CMV enfeksiyonu, HIV enfeksiyonu, sifiliz, zikavirüs enfeksiyonu, sarkoidoz ve lenfoma

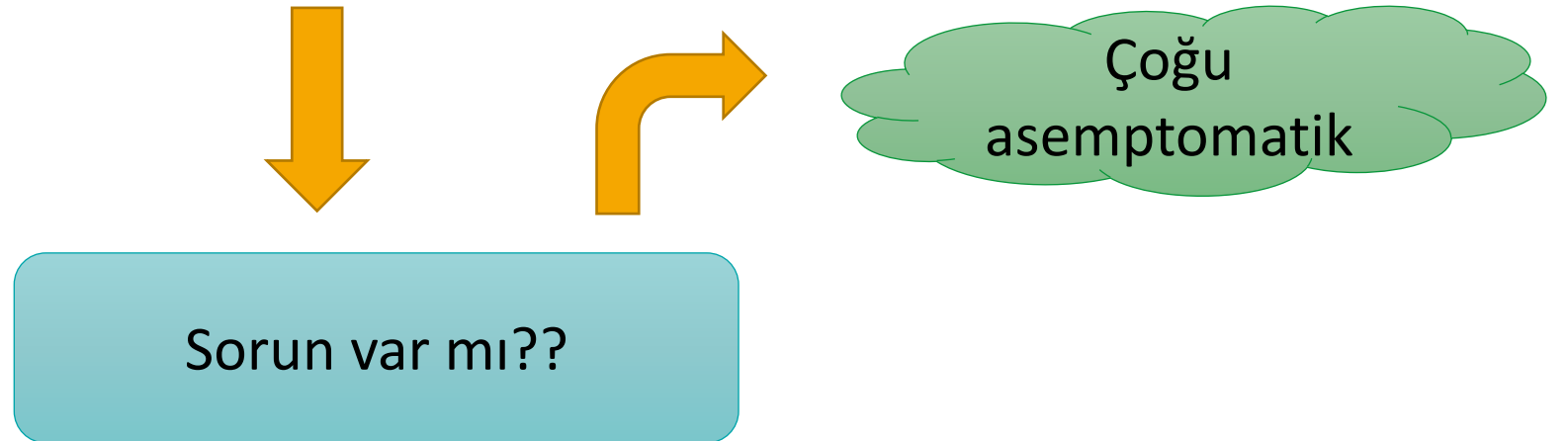
Gebelik Nasıl Sonuçlanabilir?

- ❖ Seropozitif olan kadınlarda genel düşük riski yaklaşık %0.5'
- ❖ Kanıtlanmış fetal enfeksiyonu olan gebeliklerde, fetal ölüm riski %1.3-1.6

Maternal Tanı Testi İçin Endikasyonlar

Hamilelik sırasında akut toksoplazmoz Őüphesi varsa,

- ✓ Semptomlara dayalı olarak annede akut enfeksiyon Őüphesi
- ✓ Fetüste konjenital toksoplazmozdu dŐşündüren ultrasonografik anormallikler (örneğin; intrakraniyal hiperekojen odaklar veya kalsifikasyonlar ve/veya serebral ventriküler dilatasyon).



Tüm hamile kadınlar taranmalı mı?

- ❖ Prenatal tarama/tedavinin risk ve yarar dengesi, tek tek ülkeler/ kıtalar/bölgeler
- ❖ Hastalık prevalansına ve T. gondii'nin daha virülan suşlarının prevalansına
- ❖ Seronegatif gebelerde, etkili olması için tarama sık aralıklarla yapılmalıdır.

Erken tanı ve tedavi



Maliyet ve hastalar için sıkıntı verici



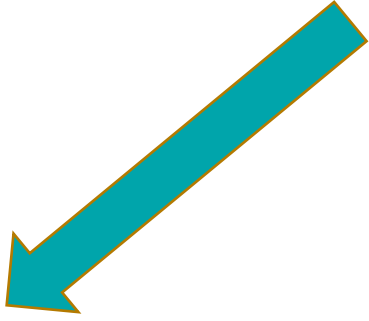
Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Birleşik Krallık ve Avrupa'nın bazı bölgelerinde rutin tarama yok!

Sadece HIV pozitif gibi immün sistemi baskılanmış gebeler

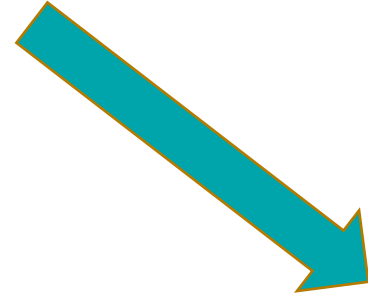
- ✓ Ülkemizde gebelerde yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır.
- ✓ Seroprevalans oranları bölgelere göre farklılık gösterdiğinden bölgeye göre karar verilmeli

Test sonuçlarının Yorumlanması

Test sonucu pozitif çıkan asemptomatik gebelerde toksoplazmoz tanısı karmaşık



Gebe kalmadan önce mi ?



Gebelik sırasında mı?

Gebelikte testlerin yorumlanması

IgG ve IgM testleri
(Gebelik planlanmadan önce bakılması daha uygundur)

IgG negatif,
IgM negatif

IgG pozitif,
IgM negatif

IgG negatif,
IgM pozitif

IgG pozitif,
IgM pozitif

Duyarlı gebe.
Gebelik boyunca takip

≤18 hafta ise geçirmiş.
> 18 hafta referans lab sonucu, fetal USG takibi

2-3 hafta sonra tekrarlar

Referans lab.da test tekrarı

Sonuç aynı

Her ikisi de poz.

Her ikisi de poz.

Yalancı poz.

Avidite düşük ise tdv başla. 18.gebelik hft A/S ve PCR Fetal USG takibi
Avidite yüksek ise gebelik öncesi geçirilmiş olabilir.

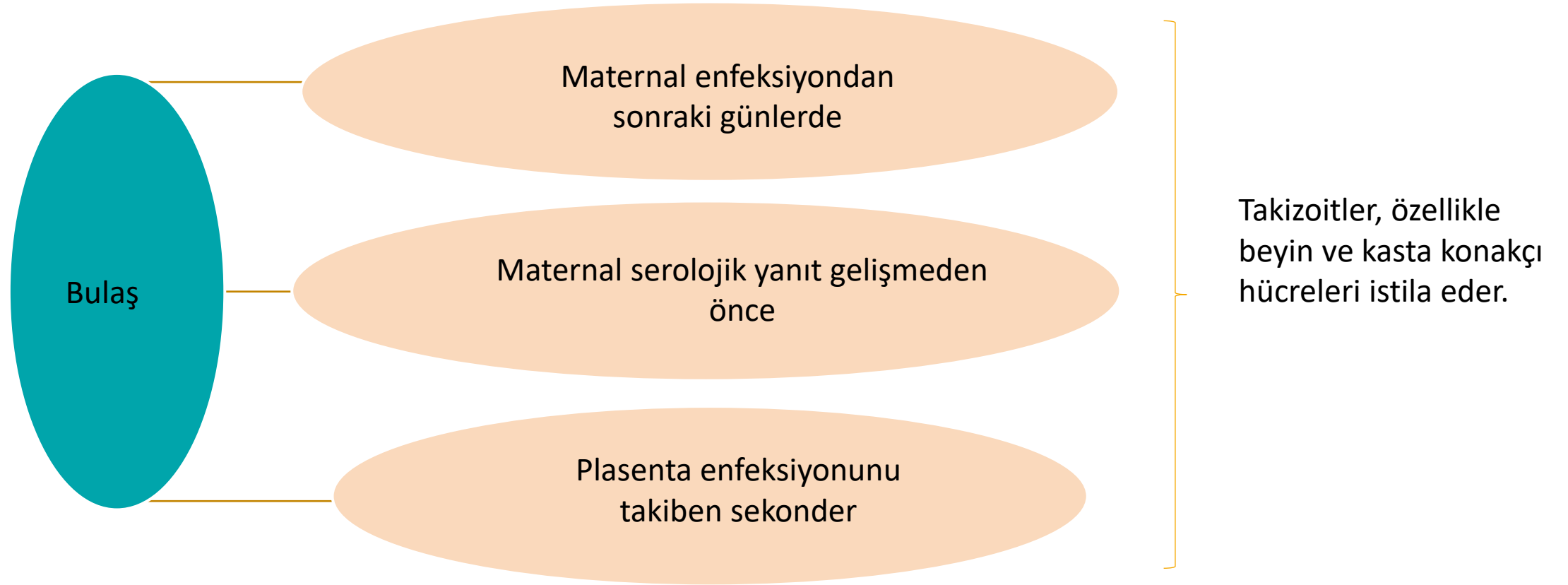
Gebelik 18 haftadan küçük ise: *Toxoplasma* ile karşılaşmış immün gebe. Herhangi bir şekilde immünleşmişse azsa...

Yalancı poz.

1-Avidite düşük ise akut enfeksiyon olabilir. Tedavi başlanabilir. Gebelik öncesi geçirilmiş olabilir.

Fetal Enfeksiyonun Patogenezi

Fetal enfeksiyon, primer maternal enfeksiyonu takiben takizoitlerin transplental geçişi ile oluşur.



Fetal Enfeksiyonun Sonuçları

- ❖ %90'ı doğumda asemptomatik
- ❖ Semptomatik yenidoğanların 2/3 'sinde orta derecede hastalık (**intrakraniyal kalsifikasyonlar, periferik retinokoroidit**) ve 1/3'inde ciddi hastalık (**yaygın hastalık, hidrosefali veya maküler retinokoroidit**)

✓ En yaygın üç semptom

Retinokoroidit, intrakraniyal
kalsifikasyonlar ve hidrosefali

Anneden Fetüse Bulaşma İçin Risk Faktörleri

İleri gebelik yaşı

Yüksek parazit yükü

Maternal parazit kaynağı

Yüksek virülanslı T.gondii suşu

Maternal bağışıklık durumu

› Lancet. 1999 May 29;353(9167):1829-33. doi: 10.1016/S0140-6736(98)08220-8.

Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling

D Dunn ¹, M Wallon, F Peyron, E Petersen, C Peckham, R Gilbert

Tablo 2. Gebelik yaşına göre konjenital enfeksiyon ve fetüste klinik bulgu gelişme riski

Gebelik Haftası	Konjenital Enfeksiyon Riski (%)	Enfekte Fetüste Klinik Bulgu Gelişme Riski (%)
13	10-15	60
26	40	25
36	60-72	9

Reaktivasyon veya Reenfeksiyondan Kaynaklanan Fetal Enfeksiyon Riski

- Maternal **reenfeksiyon** sonrası konjenital toksoplazmoz **çok nadir**
- Maternal reaktivasyon, ciddi şekilde bağışıklığı baskılanmış HIV ile enfekte gebelerde ortaya çıkabilir, ancak risk yok veya çok düşük gibi görünmektedir.

> Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996 Sep;68(1-2):93-6. doi: 10.1016/0301-2115(96)02497-9.

Low incidence of congenital toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus. European Collaborative Study and Research Network on Congenital Toxoplasmosis

- HIV ile enfekte kadınlardan doğan 1058 çocuğun prospektif bir çalışması
- Latent toxoplasma enfeksiyonu olan annelerden doğan 71 bebek ve hiçbirinde konjenital enfeksiyon serolojik kanıtı yok!

Konjenital Toksoplazmozda Ultrasonografi Bulguları

- ✓ Intrakraniyal hiperekojen odaklar, kalsifikasyonlar
- ✓ Ventriküler dilatasyon/hidrocefali
- ✓ Ekojenik bağırsak,
- ✓ Hepatosplenomegali,
- ✓ İntrahepatik kalsifikasyonlar,
- ✓ Gelişme geriliği,
- ✓ Asit,
- ✓ Perikardiyal ve/veya plevral efüzyonlar,
- ✓ Hidrops fetalis,
- ✓ Ölü fetüs,
- ✓ Plasental dansiteler ve kalınlık artışı

Kötü prognoz

Enfekte fetüslerde, prognoz muhtemelen serebral hasarın ciddiyetine bağlı

Kötü prognoz ventriküler dilatasyon, büyük beyin apseleri, beyin nekrozu, girasyon bozuklukları ve mikrosefali ile ilişkili

İki haftada bir USG takibi

Prenatal Tanının Yararları ve Riskleri

Fetal toksoplazmoz düşünölen gebelere amniyosentez yapılmalı



Amniyosentez ile fetal enfeksiyonun tespitinin yararları:

- Fetal enfeksiyon teşhisi konulursa, fetal hasarı azaltmak için maternal ilaç tedavisi kullanılabilir.
- Fetal enfeksiyon teşhisi konulması bazı kadınların gebeliği sonlandırmasına neden olabilir.
- Fetal enfeksiyonun dışlanması, klinik toksoplazmoz belirtileri olmayan ve düşük konjenital enfeksiyon riski taşıyan bebeklerin gereksiz ampirik postnatal tedavisini önleyebilir

Amniyosentez Ne Zaman Planlayalım?

Serokonversiyonun belgelenmesinden iki hafta sonrasına (veya tahmini primer maternal enfeksiyon tarihinden dört hafta sonra) kadar ertelenir

- ≥ 18 . gebelik haftasında ve
- Tahmini anne enfeksiyonu tarihinden en az dört hafta sonra yapıldığında genel duyarlılık yaklaşık **%90**

Yanlış negatiflik:

- ✓ Erken amniosentez
- ✓ Annenin önceden tdv alması

Maternal ve Fetal Toxoplasma Enfeksiyonlarının Yönetimi

Primer maternal Toxoplasma Enfeksiyonu tedavi edilmeli

Amaç konjenital hastalığın ciddiyetini azaltmak



Ne zaman ve Hangi İlaç?

- Mümkün olan en kısa sürede başla.
- On sekizinci gebelik haftasına yakın hastalarda bile amniyosentez öncesi tedaviye başlanır.

❖ İlaçların seçimi → anındaki gebelik haftasına göre

Spiramisin ve primetamin-
sülfadiazin.

❖ < 14 hafta ise spiramisin

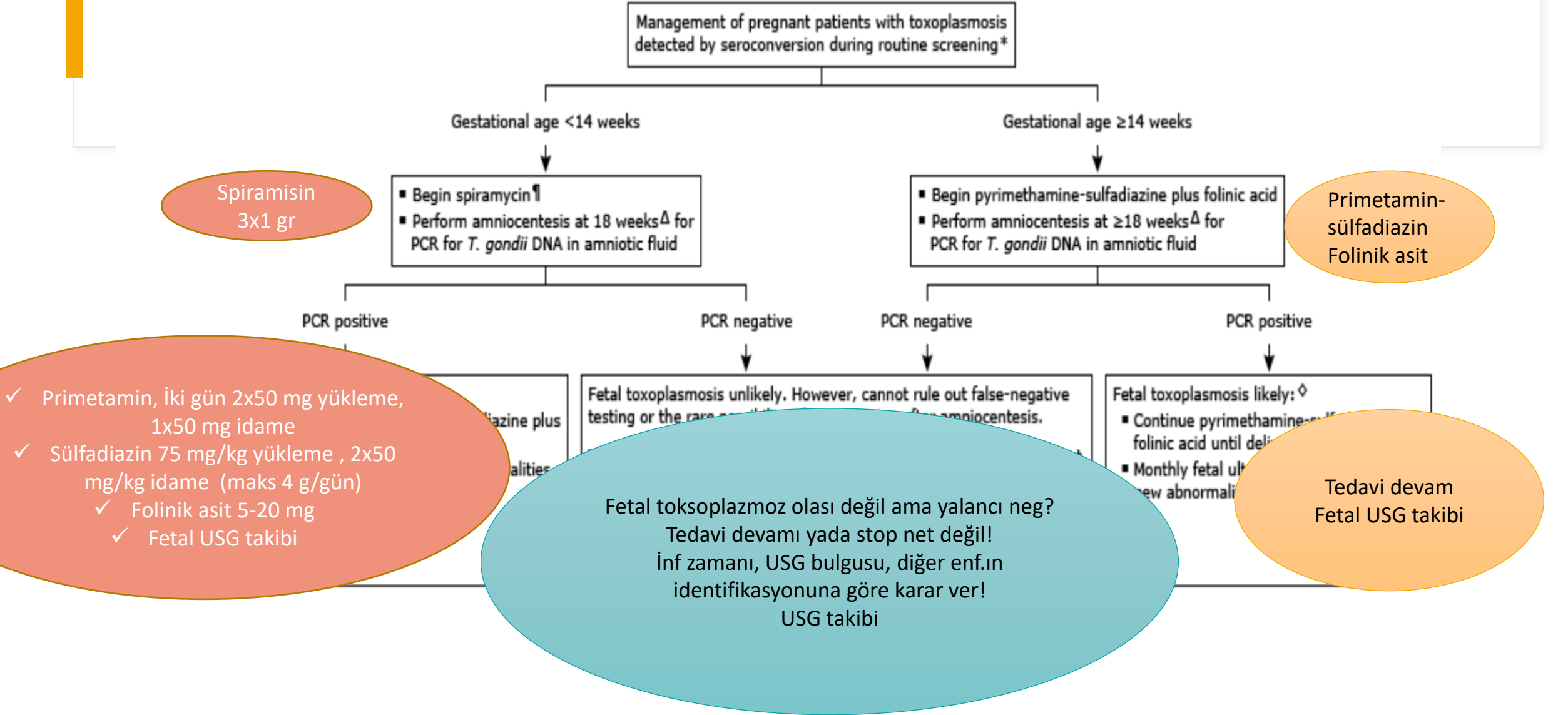
3x1 gr

❖ ≥ 14 hafta ise primetamin-sülfadiazin

- ✓ Primetamin, İki gün boyunca 2x50 mg yükleme, 1x50 mg idame
- ✓ Sülfadiazin 75 mg/kg yükleme dozu, 2x50 mg/kg idame (maks 4 g/gün)
- ✓ Folinik asit 5-20 mg

Spiramisine 14 haftadan önce başlayan hastalar, 18. haftada amniyosentezden PZR sonuçları gelene kadar bu ilaca devam edebilirler veya 14 haftada primetamin-sülfadiazine geçebilirler

GEBELİK ESNASINDA TOKSOPLAZMOZ TANIMLANAN GEBENİN YÖNETİMİ



Fetal Tanıdan Sonra İlaç Rejiminin Değiştirilmesi

Pozitif PCR

- Hasta gebeliği sürdürmeyi planlıyorsa doğuma kadar primetamin-sülfadiazin ile tdv

Negatif PCR

- Fetal USG normalse tedavi stop ya da spiramisinle sonuna kadar devam

➤ Serokonverte olan, fetal ultrasonografisi normal olan ve PCR için amniyosentezi reddeden hastalar

- ✓ Maternal enfeksiyon tanısını almış 14 haftadan büyük gebelerde fetal enfeksiyon dışlanamayacağından doğuma kadar primetamin-sülfadiazin tedavisi önerilir.

➤ Fetal sonografide anormal bulgular nedeniyle tanı alan hastalar

- ✓ Referans laboratuvarından elde edilen negatif amniyotik sıvı PCR sonucu gerekir.
- ✓ Klinisyen benzer fetal bulgulara sahip diğer tanıları değerlendirmelidir.

Maternal-fetal geçişi azaltmak için primetamin-sülfadiazin ile spiramisin karşılaştırması

- ❖ Maternal-fetal geçişi önlemek için primetamin-sülfadiazin spiramisine üstün
- ❖ Maternal serokonversiyonu takiben primetamin-sülfadiazin ile hızlı profilaktik tedavi konjenital toksoplazmoz riskini azaltır

SYROCOT çalışması,

Gebelikte toksoplazmoz için evrensel tarama yapan 20 Avrupa kohort çalışmasının (1438 kadın) verilerinin meta-analizi

Serokonversiyondan sonraki 3 hafta içinde başlanan tedavi, 8 hafta veya daha geç başlanan tedaviye oranla anneden çocuğa bulaşmayı azaltmış.

Tedavi üç haftadan geç ama sekiz haftadan önce başladığında anneden çocuğa geçişte azalma gösterilmiş

Spiramisin maternal enfeksiyondan sonra plasental enfeksiyonun önlenmesinde etkili olabilir, ancak plasental bulaşma meydana geldikten sonra fetal enfeksiyonun tedavisi için yetersiz olabilir.

Doğum Öncesi Bakım ve Doğum

- ❖ Konjenital toksoplazmoz, doğumun zamanlamasını veya yolunu etkilemez.
- ❖ PCR ile fetal enfeksiyon teşhisi konulduktan sonra, en az ayda bir fetal ultrasonografi izlemi önerilir
- ❖ Negatif bir PCR sonrasında ultrasonografide enfeksiyonu düşündüren fetal lezyonların görünümü istisnai!

Her 4 ile 6 haftada bir USG

- ❖ Plasental histoloji veya parazitoloji postnatal tanı için önerilmez.
- ❖ Akut toksoplazmoz enfeksiyonundan sonra gebeliğin ne kadar geciktirileceğine dair sınırlı veri

6 aylık bir erteleme

Önleme

- Hamile kalmayı planlayan veya hamile olan kadınlar, toprağa dokunduktan sonra (örneğin bahçecilik) sıkı el hijyenine uymalı
- Az pişmiş et, çiğ kabuklu deniz ürünleri, kontamine meyve ve sebzeler veya filtrelenmemiş su tüketmek gibi riskli davranışlardan kaçınmalıdır.
- Mümkünse başka birinden kedi kumu kutusunu her gün değiştirmesini istemeli



TEŐEKKÜRLER

**EKMUD YÖNETİM
KURULUNA**

DEĐERLİ KATILIMCILARA