

Gebelerde toksoplazmoz

Nasıl tanırım?

Nasıl tedavi ederim?

KLİMİK Ankara Toplantıları
24 Nisan 2013



Doç. Dr. Çiğdem Ataman Hatipoğlu

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Sunum planı



- Gebelikte toksoplazmoz
- Tanı testleri
- Tedavi
- Korunma

Toksoplazmoz - Bulaş

- Çiğ ya da az pişmiş etlerin yenmesi
- Enfekte kedinin dışkılarındaki ookistlerle temas
- Vertikal bulaş
- Gebelikte en sık bulaş;
 - Çiğ ya da az pişmiş et yenmesi, kontamine su içilmesi (%30-63)
 - Eldiveniz toprakla veya kedi kumu ile temas

Cook AJ. BMJ 2000

Toksoplazmoz - Bulaş

- İnsan enfeksiyonlarının gelişmesinde kedi beslemenin riski düşük
- 24106 kedide *T gondii* ookistlerinin oranı %0.11
Dubey JP. Int J Parasitol 2008
- Kedilerle ilişkili bulaş riski: Ookist çıkaran kedilerin dışkıları ile –kedi kumu ile- temas
Elmore SA. Trends Parasitol 2010

Gebelikte toksoplazmoz

- Fetüse bulaş daha çok gebelik sırasında geçirilen primer enfeksiyon nedeni ile

Montoya JG. Clin Infect Dis 2008

- Gebelik sırasında akut enfeksiyon geçiren kadınların çoğu belirgin belirti ve bulgu tarif etmiyor

Boyer KM. Am J Obstet Gynecol 2005

- Nadiren kronik enfeksiyonun gebelikte reaktivasyonu sonucu fetüse bulaş
 - HIV/AIDS
 - Yüksek doz immünsüpresif tedavi

Garweg JG. BJOG 2005

Gebelikte toksoplazmoz

- Maternal-fetal bulaş plasentanın takizoidlerle kolonizasyonunu takiben 1-4 ay içinde
- Plasenta tüm gebelik boyunca enfekte
 - Gebelik boyunca rezervuar

Dubey JP. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2009

- Gebelik sırasında akut toksoplazmoz gelişen ancak tedavi almayan hastalar
 - Tüm gebelik boyunca konjenital enfeksiyon riski: %20-50

Jones J. Am Fam Physicians 2003

Gebelikte toksoplazmoz

- Vertikal bulaş riski gebeliğin süresine bağlı olarak giderek artar
 - 1. trimesterde %6
 - 3. trimesterde %60-81
- Hastalığın ciddiyeti gebeliğin süresine bağlı olarak giderek azalır
 - 1. trimesterde fetal ölüm veya majör sekel %75
 - Son trimesterde %0

Foulon W. Am J Obstet Gynecol 1999

Chen KT. Am J Obstet Gynecol 2005

Gebelikte toksoplazmoz

- Tüm gebelerde ideal olarak ilk trimesterde *T. gondii* IgM ve IgG'nin taranması ve
- Seronegatif gebelerin her ay veya her trimester kontrolü optimaldir
- Böylece serokonversiyon saptanabilir
- Tedavi erken başlanabilir

Montoya JG. CID 2008

- İmmünsüprese veya HIV pozitif gebeler reaktivasyon ve toksoplazma ensefaliti riski nedeni ile mutlaka taranmalı

Paquet C. J Obstet Gynecol Can 2013

Gebelikte toksoplazmoz - Tarama

- Bazı Avrupa ülkelerinde tarama yapılıyor
 - Fransa, seropozitiflik oranı %87
 - Avusturya
- Amerika ve İngiltere’de rutin tarama yapılmıyor
 - Toksoplazma enfeksiyonu insidansı düşük
 - Yüksek riskli gebeler (immünsüprese, HIV pozitif vb)
 - Hidrosefali, intrakranial kalsifikasyon, mikrosefali, asit, hepatosplenomegali gibi USG bulguları olan gebeler taranması öneriliyor

Gebelikte toksoplazmoz - Tarama

- Danimarka'da ve Amerika'nın bazı eyaletlerinde enfekte yenidoğanları saptamak için tarama yapılıyor
 - Bazı subklinik enfekte bebekler saptanabilir
 - Konjenital enfeksiyon önlenemez

Montoya JG. Clin Infect Dis 2008

- Kanada'nın toksoplazmoz insidansı yüksek olan bazı bölgelerinde gebelik sırasında tarama yapılıyor

Messier V. Zoonoses Public Health 2009

Türkiye’de toksoplazmoz insidansı

- Ülkemizden bildirilen T. gondii seropozitiflik oranları **%30.1-60.4** arasında
- Bazı çalışmalarda bu oranların yüksek olduğu, tarama yapılması gerektiği belirtilmiş

Güngör Ç. Ankara Tıp Mec 2000

Kölgelir S. Dicle Tıp Dergisi 2009

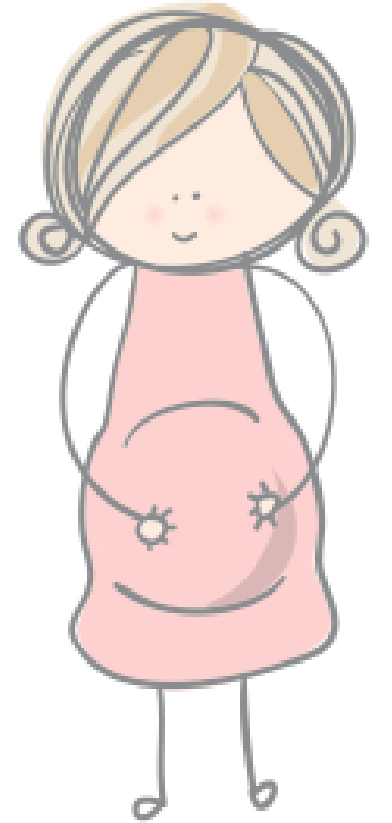
Türkiye’de gebelerde toksoplazma taraması

- Ülkemizde Sağlık Bakanlığı’nın gebelik sırasında toksoplazma taraması ile ilgili belirli bir politikası yok
- Türk Perinatoloji Derneği’nin gebelikte yapılmasını önerdiği serolojik testler arasında toksoplazma serolojisi yok

Müngen E. Perinatoloji Dergisi 2010

- Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi 2009 (T.C. Sağlık Bakanlığı, Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü)
 - Antenatal izlem sırasında TORCH enfeksiyonlarının taranması ile ilgili öneri yok

Nasıl Tanırım?



Toksoplazmoz tanısı

- Serolojik testler
- Amniyosentez
 - Amniyotik sıvıda PCR
- Anormal USG bulguları

Remington JS. 2006

Paquet C. J Obstet Gynecol Can 2013

Serolojik tanı

- Gebe enfekte mi?
- Enfeksiyonu ne zaman geçirmiş?

Montoya JG. Clin Infect Dis 2008

- IgM, IgG, IgA, IgE testleri
- IgG avidite
- AC/HS (Ayırt edici aglütinasyon testi)
- Akut ve kronik enfeksiyonu ayırt etmek gerek
- Her zaman kolay değil

Montoya JG. J Infect Dis 2002

Paquet C. J Obstet Gynecol Can 2013

Serolojik tanı

- Serolojik testler ideal olarak ilk trimesterde yapılmalı
- Gebeliğin geç dönemlerinde yapılan testlerde pozitif seroloji saptanırsa enfeksiyonun ne zaman alındığı ile ilgili yorum yapmak zor

IgM

- IGM pozitifliği akut toksoplazma enfeksiyonu tanısını koymada her zaman güvenilir değil
 - Enfeksiyondan sonra 5. günden itibaren yükselir
 - 1. 2. aylarda en yüksek değer
 - Sonra saptanamayacak düzeye iner

Ancak

Akut enfeksiyondan sonra 1 yıl boyunca bazen yıllarca pozitif kalabilir (kr. enf.)

Paquet C. J Obstet Gynecol Can 2013

IgG

- Enfeksiyonun 1. 2. haftasında ortaya çıkar
- 12. hafta – 6. ayda en yüksek değer
- Genellikle yaşam boyu pozitif kalır

Paquet C. J Obstet Gynecol Can 2013

IgM (-)

IgG (-)

Akut veya geçirilmiş
enfeksiyon kanıtı yok

Gebenin T. gondii temasından
kaçınması önerilir

Serokonversiyon açısından
takip

IgM (-)

IgG (+)

<18 haftalık gebelik
Enfeksiyon gebelikten önce alınmış
Konjenital toksoplazmoz riski yok

>18 haftalık gebelik
Enfeksiyon gebelik sırasında mı
gebelikten önce mi alındı?
karar vermek zor

Gebelik öncesi ve gebeliğin başında
yapılmış olan testlere bakarak
değerlendirmek gerekir

IgM (+)

IgG (-)

1-3 hafta sonra IgM ve IgG tekrar et

IgM (+) IgG (-)

IgM (+) IgG (+)

IgM pozitifliğinin klinik önemi yok
IgM (-) IgG (-) gebe gibi
takibe devam edilir

Serokonversiyon gelişmiş
Fetüs konjenital toksoplazmoz
açısından riskli
Tedavi başlanmalı
18 hafta ve sonrasında
amniyosentez ve PCR
Fetal USG

IgM (+)

IgG (+)

Yakın zamanda gelişen enfeksiyon
veya
Yanlış pozitif sonuç

2-3 hafta sonra test tekrarı

IgG antikor titresinde 4 kat artış
Yakın zamanda geçirilen enfeksiyon

Pozitif antikor
sonuçları
toksoplazma
referans
laboratuvarında
konfirme edilmeli

%40
akut
enfeksiyon

- Gebelik sırasında enfeksiyonun ne zaman meydana geldiğini bilmek
 - Fetal bulaş riskini değerlendirmek ve
 - Tedavi başlamak açısından önemli

Flori P. Ann Biol Clin 2009

IgG avidite

- IgG avidite testi enfeksiyonun zamanını belirlemek açısından yardımcı
- Avidite testi IgG'nin mikroorganizmaya bağlanma gücünü ölçer
- Enfeksiyondan en az 12-16 hafta sonra yüksek aviditeli antikörler ortaya çıkar
- Avidite testi yüksek ise enfeksiyonun 16 haftadan daha önce meydana geldiği düşünülür

Montoya JG. J Infect Dis 2002

Montoya JG. CID 2008

IgG avidite

- Gebeliğin ilk aylarında yüksek avidite saptanırsa
 - Konjenital toksoplazmoz açısından risk yok
- Gebeliğin 16. haftasından daha sonra yüksek avidite saptanırsa
 - Fetüse bulaş riski var ama düşük
 - Fetal hasar riski yüksek

IgG avidite

- Düşük veya belirsiz avidite sonucu aylarca hatta primer enfeksiyondan sonra 1 yıldan daha uzun süre saptanabilir
- Yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonu tanımlamada tek başına kullanılmamalı

Toksoplazma serolojik profili (TSP)

- Sabin-Feldman boya testi,
 - AC/HS test,
 - IgG avidite testi,
 - IgA,
 - IgE.
-
- Enfeksiyonun gebelik sırasında mı gebelikten önce mi alındığı başarıyla tanımlanır

TSP ile primer enfeksiyonun dışlanması

- Hasta izlemi ihtiyacını,
 - Amniyotik sıvıda PCR incelemesini,
 - Annede spiramisin tedavisini,
 - Hastanın anksiyetesini,
 - Maliyeti azaltmış
-
- Gereksiz gebelik terminasyonlarını %50 oranında azaltmış

Montoya JG. CID 2008

Liesenfeld O. J Infect Dis 2001

IgA

- Akut infeksiyonun gösterilmesinde,
- Fetüs ve yenidoğanda tanıda önemli,
- Duyarlılığı IgM testlerinden daha iyi.

IgE

- Akut infeksiyon tanısında önemli,
- IgM ve IgA'dan daha kısa süre pozitif kalır.

Sabin Feldman boya testi

- Nötralizasyon testi,
- Canlı mikroorganizmalar kullanılır,
- IgG antikorlar saptanır,
- Duyarlı ve özgül,
- Altın standart

Udonsom R. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2010

AC/HS testi

(Ayırt edici aglütinasyon testi)

- AC antijen: Aseton ile muamele edilmiş takizoidler
- HS antijen: Formalin ile muamele edilmiş takizoidler
- Bu antijenlere karşı gelişen farklı antikörlerin titrelerini karşılaştırır
- Akut dönemden kronik döneme ilerledikçe farklı IgG profillerinin gelişmesi
- Akut enfeksiyonu olan hasta serumları hem AC hem de HS ile aglütinasyon verir,
- Enfeksiyonun üzerinden zaman geçtikçe AC titreleri düşer, HS yükselir.
- Akut, sınırda, non-akut ve non-reaktif paternler

Amniyosentez

- Anneye primer toksoplazmoz tanısı konulduysa
- Serolojik testler tanıyı koydurmuyor veya dışlayamıyorsa
- Anormal USG bulguları varsa
- Gebede belirgin immünsüpresyon, dolayısı ile latent enfeksiyonun reaktivasyonu riski varsa
- Amniyotik sıvıda PCR ile *T. gondii* aranır
 - Sensitivite %81-90
 - Spesifite %96-100

Amniyosentez

- 18. gebelik haftasından önce yapılmamalı
 - 18. haftadan önce duyarlılık, özgüllük bilinmiyor
 - Fetüs için riskli*
- Akut maternal enfeksiyon şüphesinden sonra 4 hafta geçmeli
 - Yanlış negatif sonuç çıkmasını önlemek için

Romand S. Obstet Gynecol 2001

*% 0.5 (200 işlemde 1) oranında gebelik kaybı riski !!!

USG

- Gebelik sırasında veya gebelikten hemen önce akut enfeksiyon tanısı konulan gebelerde yapılmalı
- Hidrosefali
- Beyinde ve karaciğerde kalsifikasyon
- Splenomegali
- Asit

Remington JS. Toxoplasmosis. 2006

Nasıl Tedavi Ederim?



18. haftadan önce tanı konuldu ise

- Plasentadan fetüse bulaşı önlemek için (fetal profilaksi) **spiramisin**
- Makrolid antibiyotik
- Spiramisin plasentada konsantre olur ancak plasentayı geçmez
 - Fetüsü tedavi etmede güvenilir değil
- Doz: 8 saatte bir 1 g (3 milyon Ü) oral

Montoya JG. Clin Infect Dis 2008

- Amniyotik sıvıda PCR negatif olsa bile gebelik boyunca
- Fetal enfeksiyon şüphesi yüksek ise veya tanı konuldu ise (PCR pozitif ve/veya USG pozitif) primetamin sülfadiazin tedavisine geçilir

18. haftada veya daha sonra tanı konuldu ise (Fetüs enfekte veya enfeksiyon şüphesi yüksek)

- Tedavi için **primetamin** (2x50 mg/gün 2 gün yükleme, 50 mg/gün), **sülfadiazin** (75 mg/kg yükleme, 2x50 mg/gün)
- 1. trimesterde kullanılmaz
 - Potansiyel teratojenik etki nedeni ile
- **Folinik asit** ile kombine kullanım (10-20 mg/gün)
 - Reversible doza bağımlı kemik iliği depresyonu nedeni ile

Daha önce toksoplazma enfeksiyonu geçirmiş olan immünyokompetan gebe

- Tedaviye gerek yok

Gebelikten önce enfeksiyonu almış olan immüno Kompromize gebeler

- HIV ve toksoplazmoz koenfekte gebelerde ve HIV dışı immünsüpresif gebelerde
 - Reaktivasyon sonucu ciddi toksoplazmoz tablosu ve fetüse bulaş riski
- CD4 <200 hücre/mm³: TMP-SXT 1 tb
- Trimetoprim 1. trimesterde verilmez, folik asit antagonisti
- CD4 >200 hücre/mm³: gebelik boyunca spiramisin
- HIV enfeksiyonu olmayan immüno Kompromize gebelerde gebelik boyunca spiramisin

Montoya JG Clin Infect Dis 2008

- HIV enfekte gebelerde işlem sırasında fetüse HIV bulaşı riski nedeni ile amniyosentez önerilmez.
- Amniyosentez ve PCR: HIV enfeksiyonu olmayan immünsüprese gebelerde hem gebelikte kazanılan hem de daha önceden geçirilmiş toksoplazma enfeksiyonu varlığında yapılmalı
- Aylık USG takibi yapılmalı

Gebelikte toksoplazmik koriyoretinit

- Yeni enfeksiyon mu?, geçmiş enfeksiyon mu?
Serolojik değerlendirme gerek
- Latent enfeksiyonun reaktivasyonu sonucu koriyoretinit tablosu ise fetüse bulaş riski düşük
- Yeni geçirilen enfeksiyona bağlı koriyoretinit tablosunda hem göz bulguları hem de fetüse geçiş riski nedeni ile tedavi verilir

Montoya JG. Clin Infect Dis 1996

Tedavinin yararı

- Serokonversiyondan sonra 3 hafta içinde başlanan tedavi, bulaşı azaltmakta
- Gebelik sırasında tedavi edilen annelerin bebeklerinde ciddi nörolojik sekel ve postnatal ölümdede azalma

Lancet 2007

Yeni toksoplazma enfeksiyonu geçiren ve gebelik isteyen kadın

- Akut toksoplazma enfeksiyonu tanısı konulan kadına 6 ay gebe kalmaması önerilmeli

Paquet C. J Obstet Gynecol Can 2013

Korunma için ne öneririm?



Seronegatif gebelerin
toksoplazmozdan
korunması önemli



Gebelerin *T. gondii* enfeksiyonundan kaçınmaları için öneriler

Kedi bakımı ile ilgili öneriler:

- Kedi dışkısı ile kontamine olma olasılığı olan materyale dokunurken eldiven giy, elini yıka
- Kedilere ev dışında bak
- Kedilere pişirilmiş ya da kuru gıda ver
- Kedi kumunu eldiven giyerek değiştir
- Kedinin kumunu koyduğun kabı boşattıktan sonra yeniden doldurmadan önce kaynamış su ile yıkayarak dezenfekte et

Gebelerin *T. gondii* enfeksiyonundan kaçınmaları için diğer öneriler

- Eti iyi pişmiş olarak ye ($>67^{\circ}\text{C}$)
- Eti en az -20°C 'de dondur, (*T. gondii* trofozoidlerini öldürür)
- Çiğ et ile temas eden yüzeyleri ve aletleri temizle
- Çiğ süt içme, çiğ yumurta yeme
- Pişmemiş meyve ve sebzeleri yemeden önce yıka
- Çiğ et ve sebzelere dokunduktan sonra ellerini ve aletleri yıka
- Ookistlerle kontaminasyon olasılığı olan suları içme

Gebelerin *T. gondii* enfeksiyonundan kaçınmaları için öneriler

- Unutma!
 - Eti tütsülemek, kurutmak parazitin kistlerini öldürmeye yetmez
 - Buzdolabı parazitleri öldürmez (+4°C'de 68 gün sonra hala canlı parazit)
 - Mikrodalgada pişirmek parazitleri öldürmez

Paquet C. J Obstet Gynecol Can 2013

Sonuç olarak

- Gebelerde IgM pozitifliği her zaman yeni edinilmiş infeksiyon anlamına gelmez
- Düşük IgG aviditesi her zaman yeni edinilmiş infeksiyon anlamına gelmez
- 18. haftadan sonra amniosentez ve *T. gondii* DNA PCR ile USG izlemi önemli
- Yeni edinilmiş infeksiyonun dışlanamadığı gebelerde tedavi planlanmalı

TEŞEKKÜR EDERİM