

Gebelik ve İnfeksiyonlar

Prof.Dr.Levent GÖRENEK
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

KLİMİK BAHAR OKULU 2014,
İZMİR

TORCH infeksiyonları

- İntrauterin ve doğum sırasında oluşan infeksiyonlar fetus ve yenidoğan ölümlerinin önemli bir nedenidir
- **T**oxoplasmosis
- **O**ther
 - Sifiliz, Varicella -zoster virus, Parvovirus B 19
 - Enterovirus, *Borrelia burgdoferi* , HIV
- **R**ubella
- **C**ytomegalovirus
- **H**erpes simplex virus (HSV)

Serolojik tarama

- İlk vizitte TORCH serolojisinin taranması rutin hale gelmiştir
- Rutin taranması tartışmalı.....!
- Rutin tarama
 - ✓ Testlerin gereksiz aşırı kullanımı (maliyet)
 - ✓ Testlerin yorumu ve güvenilirliği konusunda tartışmalar var
 - ✓ Bazı merkezlerde eski teknoloji kullanılmakta
 - ✓ Pozitif testlerin referans merkezde doğrulanması gerekir

Serolojik tarama

- IgG pozitifliği önceden geçirilmiş enfeksiyonu göstermekte
- IgM pozitifliği enfeksiyonu geçirdikten aylar, yıllar sonra pozitif (Tokso plazmoz)
- Yenidoğanda IgG anneden kazanılabileceğinden anlamlı değil
- Yenidoğanda IgM pozitifliği doğumda bulaşa bağlı **yanlış pozitif** olabilir
- Yenidoğanda IgM negatifliği anneden geçen yoğun IgG baskısı nedeniyle **yanlış negatif** olabilir

Tanı testleri

- IgG avidite
- Amnion mayiinde genetik materyal aranması (PCR)
- Kordon kanından antikor aranması (IgM)
- US ile takip
- Koryon villüslerinden patolojik tanı

Serolojik tarama

- İntrauterin gelişme geriliklerinin belirlenmesinde TORCH serolojinin taranmasının maliyet-etkin değildir
- Bununla birlikte American Jinekoloji rehberi ilk perinatal ziyaret sırasında Rubella ve Sifiliz serolojisinin bakılmasını önermektedir

Patojen	Konjenital	Perinatal
<i>Toxoplasma gondii</i>	+++	+
<i>Treponema pallidum</i>	+++	+
Varicella-zoster virus	++	++
Parvovirus B 19	++++	0
Human immunodeficiency virus	+	+++
Rubella	+++	+
Cytomegalovirus	+	+++
Herpes Simplex virus	+	+++



Toksoplazmoz

- Tek hücreli bir protozoandır
- Ana konak kedigiller, insan tesadüfi konak
- İnsana bulaş;
 - İnfekte gıdaların sebze -meyve ve suyun tüketimi (oocysts)
 - İyi pişmemiş et (cysts)
 - Transplasental (trophozoites)
 - Kan tranfüzyonu (trophozoites)
 - Organ nakli (trophozoite, cysts)
 - Laboratuvar bulaşı (cysts, trophozoites, oocysts)
- Gebelikte primer infeksiyon.....konjenital infeksiyon
- Yetişkinlerde %50-90 seropozitiflik

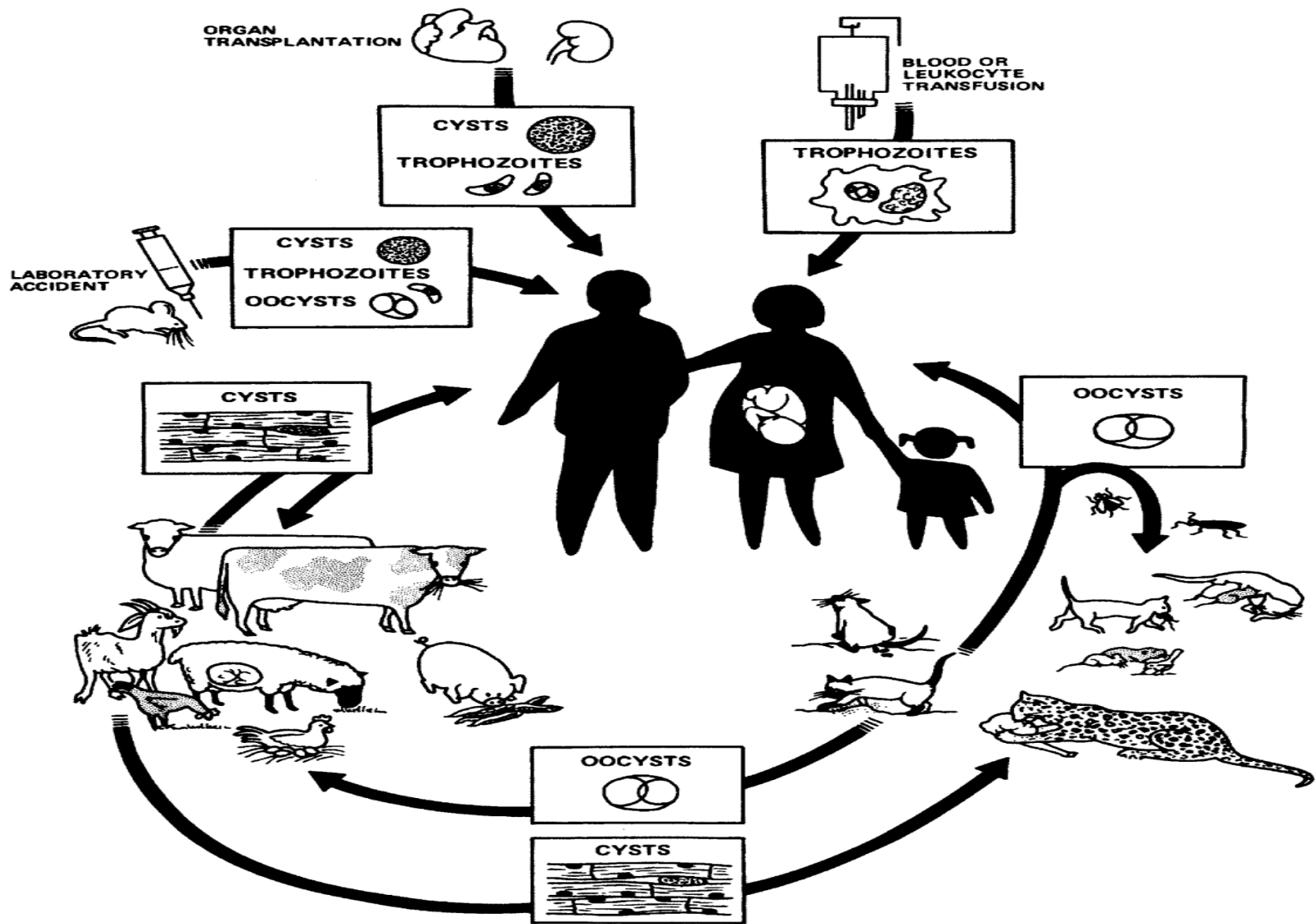


Fig 2. The life cycle of *Toxoplasma gondii*. (From Remington J, McLeod R, et al: Toxoplasmosis, in Remington J, Klein J (eds): Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant. Philadelphia, PA, Saunders, 2001, p 209).

Toksoplazmoz

- Fetal infeksiyon riski gebeliğin ilerlemesi ile birlikte artar;
 - 1. trimestrede.... %15
 - 2. trimestrede%44
 - 3. trimestrede %71
- Fetusun infeksiyon riski gebelik haftası ile birlikte artar, fetusdaki hasarın şiddeti azalır
- Konsepsiyondan önce geçirilen akut maternal infeksiyon fetus açısından risk taşımaz

Toksoplazmoz

- İmmün sistemi sağlam gebelerde..... (%85-90) Aseptomatik
- Semptomatik hastalar
 - Mononükleosis benzeri bulgular
 - Kas ağrısı
 - Uyuşukluk
 - LAP
- Konjenital infeksiyon:
 - Kororetinit, intrakraniyel kalsifikasyonlar, hidrocefali (klasik üçlü)
 - Hepatosplenomegali, mikrosefali

İmmünolojik cevap

- Geçirenlerde IgG, IgM, ve IgA tipi antikor cevabı
- İmmun sistemi;
 - Sağlamlarda ömür boyu koruyuculuk
 - Baskılanmış koruyucu immünite yok
- IgM antikorları;
 - Enfeksiyondan 10-14 gün sonra başlar **6-18 ay devam edebilir**
 - **%5 ömür boyu görülür,**
- IgG antikorları; 1-2 hafta sonra başlar..... Yıllarca kalır

Tanı

- Asemptomatik..... Laboratuvar ile konur
- Akut primer infeksiyonla, geçirilmiş infeksiyonu ayırt etmek zor
- Serolojik bulgular + Ultrasonografi

Laboratuvar tanı

1. IgM ve IgG türü antikorların gösterilmesi
 - ELISA, İFAT, WB
2. IgG avidite bakılması
3. Amnion sıvısından toksoplazma DNA PCR
 - %98-100 oranında transplasental geçiş belirlenir
 - PCR parazitin belirlenmesinde en etkili yöntem
 - 24 saatde sonuç alınabilir
 - Fetal kan örneklerine gerek kalmaz
 - 18 gebelik haftasından önce etkinliği belli değildir
4. Etkenin üretilmesi
5. Histopatolojik olarak dokuda parazitin gösterilmesi

Serolojik tanı

- IgM türü antikolar ;
 - Uzun ömürlü olup her zaman akut primer infeksiyonu göstermez
- Yeni enfeksiyon
 - Gebelikten önce IgG negatifken gebelikte IgG pozitif saptanması
 - IgM pozitif IgG negatif büyük olasılıkla yeni geçirilen enfeksiyon
 - IgG pozitifliğinde 2 hafta sonra 4 kat IgG titre artışı

Kordosentez ile serolojik tanı

- Prenatal tanıda 22. haftadan sonra bakılır
- IgG anneden pasif olarak geçer (8 ay pozitif kalır)
- Fetusta IgM 22. haftadan sonra üretilir
- Anneden geçen IgG antikorları IgM üretimini inhibe eder
- Ancak %10-15 IgM pozitifliği saptanabilir

IgG avidite

- Akut primer infeksiyonda avidite düşük (%15)
- Geçirilmiş infeksiyonlarda yüksek (> %30-80 ise 3- 5 aydan önce)

Antenatal tedavi

- Amaç parazitin fetusa geçmesinin önlenmesi,
- Eğer geçmiş ise infekte fetusda doku hasarını önlemektir.
- Tedaviye akut toksoplazmoz tanısı konar konmaz başlanmalı ve gebelik boyunca devam edilmelidir.
- Parazitin fetusa geçmesini önlemek için
 - Spiramisin (2-3 gram/ gün)
- Tedavi amacıyla;
 - Primethamin (100 mg/gün 2 gün, sonra 50 mg/gün)
 - Sulfadiyazin (75mg/kg 2gün sonra 100 mg/kg)
 - Folinik asid (5-20 mg/gün)

Antenatal tedavi

- Anne akut toksoplazmoz tanısı alırsa spiramisin ile tedaviye başlanır
- Prenatal tanı uygulanır
- Eğer fetus enfeksiyonu saptanırsa Primethamin +Sulfadiyazin+ Folinik asit tedavisine geçilir, gebelik boyunca devam edilir.
- Fetusda enfeksiyon saptanmaz ise spiramisin tedavisine gebelik boyunca devam edilir.
- Gebelikte akut toksoplazmoz geçiren annelerden doğan çocukların tedavilerine doğumdan sonra bir yıl devam edilir

Gebeliğin sonlandırılması

- ❑ Prenatal tanı ile fetusda infeksiyon saptanan olgularda düşünölmelidir
- ❑ 1. trimestirde geçirdiđi bilinen fetal enfeksiyonlarda önerilebilir
- ❑ Tedavi yapılan fakat US da patoloji saptanırsa önerilebilir



KLİMİK BAHAR OKULU 2014,
İZMİR

Rubella (kızamıkçık)

- Gebeye bulaşma;
 - Damlaçık yolu ile olur
 - Uzun süreli yakın temas gerekir
 - Bulaştırıcılık döküntülerden önceki 7 gün ile sonraki 2 günde olur

İnfeksiyonu geçiren biriyle temas

- Aşılama hikayesine bakılmadan temastan sonra serolojik test yapılmalıdır
- IgG pozitif ve temastan 10 gün geçmesine rağmen IgM negatif gebelere bir sorun olmadığı belirtilmelidir

Fetusa riskleri

- Gebeliğin ilk 12 haftasında %90 fetus enfekte olur ve %70-85'inde multisistem tutulumu
- Gebeliğin 13-16 haftasında fetus etkilenir ve %50 işitme kaybı
- 17. gebelik haftasından sonra virus fetusa geçmesine rağmen enfeksiyondan zarar görme riski çok düşüktür.
- 17. gebelik haftasından sonra anormal oranı genel popülasyondan farklı değildir

Gebelerde klinik bulgular

- Gebelerin %60'ında asemptomatik
- Semptomatik olgularda
 - Gribal enfeksiyonu taklit eden bulgular
 - Postauricular lenf nodlarında büyüme
 - Ateş
 - Makülopapüler doküntüler

Konjenital rubella sendromu

- Katarakt
- Trombositopeni kanamalar
- VSD
- Pulmoner arter stenozu
- Triküspit kapak anomalileri
- HSM
- Mikrosefali
- İşitme kaybı

Prenatal tanı önerilir mi ?

- Maternal infeksiyonun geçirildiği gebelik haftası bilinmiyorsa
prenatal tanı yapılmalı
- Gebeliğin 12-16. gebelik haftası arasında geçirilen infeksiyonda
prenatal tanı yapılmalı
- Gebeliğin 12 haftasından önce geçirilen enfeksiyonda
prenatal tanıya gerek yoktur
- Gebeliğin 17 haftası ve sonrasında geçirilen infeksiyonda
prenatal tanıya gerek yoktur

Prenatal tanı yöntemleri

- Kordon kanında özgül IgM saptanması
- Amnios mayiinde virusun PCR ile RNA sının belirlenmesi
- Elde edilen pozitif sonuç viral enfeksiyonu gösterir ancak fetus hasarı hakkında bilgi vermez
- Negatif sonuçda enfeksiyon tamamen dışlanamaz

Gebeliğin sonlandırılması

- İlk 12 haftada geçirilen infeksiyonlarda endikasyon vardır
- 16 haftadan sonra fetusun ciddi zarar görme riski düşüktür
- 12-16 haftalar arasında prenatal tanı uygulanır ve fetusda infeksiyon belirlenmiş ise olası riskler anlatılır ve gebeliğin sonlandırılması seçeneği de aileye sunulur



KLİMİK BAHAR OKULU 2014,
İZMİR

CMV infeksiyonu

- *Herpesviridea* ailesi üyesidir
- Akut veya latent infeksiyonlar görülebilir
- Düşük sosyoekonomik toplumlarda sık görülür
- Prevalansı 15-35 yaşları arasında yüksektir (%50-85)

CMV infeksiyonu

- CMV kişilerin vücut salgılarında bulunur. Kolay bulaşır
- Maternal bulaş
 - Transpleantal, maternal genital , anne sütü , kan ürünleri nakli
- Maternal primer infeksiyon.....Kongenital infeksiyon
- Maternal reaktivasyon.....Asemtomatik infeksiyon
- ABD' de mental retardasyon ve sensorinöral işitme kayıplarının en önemli sebebi

Gebelerde infeksiyon

- Gebede primer infeksiyon (%0.7-4), reenfeksiyon (%10-13)
- Fetusa geçiş Primer infeksiyonda % 40, reenfeksiyon da %0.2-1.8
- Gebede %90 asemptomatik geçirilir
- Semptomatik gebelerde mononükleosis benzeri semptomlar
 - Ateş, boğaz ağrısı, kas ağrıları
 - Bazen döküntüler, LAP, HSM

Yenidoğanda infeksiyon

- Yenidoğanda %90 asemptomatik
- Asemptomatiklerde eninde sonunda %10-20 SSS tutulumu gelişir
- İşitme kayıpları çocukluk çağında daha da belirgin hale gelir
- Yenidoğanda %10 semptomatik
 - Sensorinöral işitme kaybı, Mental retardasyon
 - Oküler hasar, Motor kayıp , Mikrosefali, intraserebral kalsifikasyon

Yenidoğanda infeksiyon

- SSS tutulumu olan yenidoğanların tedavisinde ;
 - 6 mg/kg /gün, iki eşit dozda, 6 hafta IV Gansiklovir kullanılmıştır,
 - Faz III çalışmaları bitmiştir.
- Asemptomatik yenidoğanların tedavisi tartışmalıdır ?
- CMV hiperimmunglobulin kullanımı konusunda deneyim azdır
- Valgansiklovir kolay kullanımı nedeniyle ümit vericidir.

Gebelik haftası ve CMV enfeksiyonu

- Gebeliğin erken ve geç döneminde fetusa geçiş oranı benzerdir
- İlk trimester da maternal enfeksiyonda fetal hasar daha fazladır.

İmmünoloji

- IgM ve IgG2-4 haftada pik yapar
- IgM aylar bazen yıllarca pozitif kalabilir
- IgG ömür boyu pozitif kalır
- IgM her zaman primer enfeksiyonu göstermez
- IgG'de 2 hafata sonra 4 kat artış akut enfeksiyonu gösterir
- Mutlaka primer enfeksiyon tanısı için IgG avidite yapılmalıdır.

Tanı

- Asemptomatik seyir.....klinik tanı zor
 - Amnios mayiinde PCR ile virüs DNA'sının gösterilmesi
 - Virus kültürü
 - Fetal kanda özgül IgM bakılması ile tanı konur
- PCR ile DNA belirlenmesi en değerli olandır
- Bu yöntemlerin hiçbirisi fetusta enfeksiyonun varlığını ve hasarı göstermez
- US takibi önemlidir

Gebeliğin sonlandırılması

- Akut CMV enfeksiyonu gebeliğin sonlandırma endikasyonu değildir.
- Prenatal tanı ile fetusda enfeksiyon yoksa gebelik devam ettirilir.
- Gebeliğin devam ettiği olgularda US ile fetus yakın takip edilir.
- Fetusda enfeksiyon saptandığında, US bulguları ile aile riskler anlatılmalı ve aile karar vermelidir
- Prenatal CMV enfeksiyonu saptananlarda %20-25'inde sekeller gelişir



KLİMİK BAHAR OKULU 2014,
İZMİR

Varicella-zoster virüs enfeksiyonu

- Varicella (Suçiçeği) ve Zona (Herpes zoster)
- Enfeksiyon insandan bulaşır
- En bulaşıcı enfeksiyonlardan biridir
- Aynı evde yaşama.... %90 bulaşır
- Geçici veya kısa temas.....%18 bulaşır
- Döküntü çıkmadan 2 gün önce ile lezyonlar kurutlanana kadar bulaştırıcı

Varicella-zoster virüs enfeksiyonu

- 1. ve 2. trimestre de %0.4-2 varicella embriyopatisi gelişebilir
- Doğumdan önceki 5 günde geçirilen enfeksiyonlarda %20-60 neonatal enfeksiyon riski vardır
- Herpes zoster (Zona) enfeksiyonu fetus açısından risk taşımaz

Prenatal tanı önerilir mi?

- Prenatal tanı için invazif girişimlere gerek yok
- Detaylı US ile anomaliler taranabilir
- Invazif prenatal tanı yöntemleri akademik amaçla yapılabilir
- Varicella infeksiyonunun prenatal tanısında yeterli deneyim yoktur
- *Gebeliğin sonlandırılmasına gerek yoktur*

Varicella-zoster virus ile temas etmiş gebe

- IgG pozitif.....önceden geçirmiş
- IgG negatif..... Duyarlı birey
 - VarZIG (24-72 saat) en geç 96 saate kadar

Maternal suçiçeği

- Birinci ve İkinci trimester
 - Konjenital infeksiyon riskinin %2 den az olduğunu aileye belirt
 - Aktif lezyonların varlığında kısa süreli asiklovir verilebilir
 - İlk 72 saat içinde, oral asiklovir: >40 kg: 800 mg günde 4 kez ,5 gün.
 - Anneyi varicella pnömonisi yönünden takip et
 - Pnömoni varlığında IV asiklovir 10 mg/kg her 8 saate bir.
 - Prenatal tanı yapılabilir
 - Umbilikal kandan IgM veya amniyosentez mayiinden PCR
 - US ile seri takip

Maternal suçiçeği

- 3. trimester

- Doğuma 5-12 gün varsa

- Asiklovir tedavisini düşün

- İlk 72 saat içinde, oral asiklovir: >40 kg: 800 mg günde 4 kez ,5 gün.

- Doğuma 4 gün var veya doğumdan 2 gün sonra

- Yenidoğana VarZIG ver

- Eğer lezyonlar varsa ...yeni doğanı ve anneyi izole et



KLİMİK BAHAR OKULU 2014,
İZMİR

Parvovirus B19

- Çocukluk çağında ekzantem ile giden 5 inci hastalık etkeni
- Yetişkinlerde asemptomatik seyreder, nadiren döküntü ve atralji
- Gebelik sırasında infeksiyonölü doğum veya hidrops fetalis
- Eritrosit yapımı bozulur.....derin anemi....kalp yetmezliği
- Plental infeksiyon riski %30,
- Fetal kayıp
 - Gebeliğin 20 haftasından önce %11 sonra %1
- Viral DNA nin amniyon sıvısında ve fetal kanda gösterilmesi
- Parvovirus B 19 ile infekte gebede optimal tedavi yaklaşımı tartışmalıdır
- US takip önerilmektedir



KLİMİK BAHAR OKULU 2014,
İZMİR

Herpes simpleks virüs infeksiyonu

- Fetus ve yenidoğa gelişme geriliği yapar
- Bulaş doğum sırasında olur
- Bulaş riski primer infeksiyonda daha fazla, reinfeksiyonda azdır
- Birçok yenidoğan doğumda normal görünümdeyir veya prematüre
- 3 klinik bulgunun biri ile seyreder
 - Lokalize deri, göz ve ağız tutulumu
 - Lokalize SSS tutulumu
 - Dissemine hastalık
- Prenatal tanının yeri yoktur

Herpes simpleks virüs infeksiyonu

- Gebeliğin sonlandırma endikasyonu yoktur
- Amaç doğum sırasında virüsün fetusa bulaşmasını engellemektir
- Doğum esnasında genital kanalda herpes lezyonu yoksa vajinal doğum
- Herpes lezyonları varsa sezeryan önerilebilir. Bulaş tamamen önlemez

Herpes simpleks virüs infeksiyonu

- Gebeliğin herhangi bir döneminde asiklovir kullanımı fetus açısından güvenli görülmektedir.
- Valasiklovir ile ilgili bilgiler azdır
- Gebelerde primer genital HSV infeksiyonunda veya ilk rekurrent genital infeksiyonda asiklovir kullanımı önerilmektedir.
- Asiklovir 3x400 mg/gün oral 7-10 gün önerilir.



Sifiliz

- Treponema pallidum
- Vertikal bulaş gebeliğin herhangi bir döneminde olabilir
- Transplasental veya genital lezyonlardan bulaş gelişir
- Erken dönem Sifilizde konjenital enfeksiyon riski daha fazla
- Konjenital sifiliz tüm vücut sistemlerini tutar
 - Düşük, intrauterin ölüm, yenidoğan ölümü, sekeller
 - **Erken dönem belirtileri:** Osteokondrit, deri döküntüsü anemi, HSM
 - **Geç dönem belirtileri:** SSS tutulumu, gelişme bozuklukları, koryoretinit, eyer burun, keratit, sarılık, sağırılık, diş bozuklukları
- Latent seyirli konjenital sifilizde ilerleyen yaşlarda vaskülit, artirit ve nörolojik bulgular ortaya çıkar

Sifiliz

- Tanı:
 - Nontreponemal test: VDRL, RPR
 - Treponemal testler:
 - MHA-TP (Micro Hemagglutination Assay antibodies -Treponema pallidum),
 - FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption)
- Enfekte anne ve bebekler tedavi edilmelidir
- Maternal Sy erken tedavisi yapılması gerekir
 - En azından doğumdan 30 gün önce yapılmalıdır
- Primer veya sekonder Sy
 - Benzatin penisilin G 2.4 milyon unite IM bir kez
- Latent Sy veya dönemi bilinmiyorsa
 - Benzatin penisilin G 2.4 milyon unite IM / haftada bir, üç kez
- Konjenital Sy
 - Penicillin G 50,000 ünite /kg her 8 -12 saate bir 10 -14 gün
 - Prokain penisilin G 50,000 ünite/kg IM, 10 -14 gün

TESEKKÜRLER

KLİMİK BAHAR OKULU 2014,
İZMİR