



Gebelikte Toksoplazmoz

Prof.Dr. Levent GÖRENEK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Gebelikte Toksoplazmoz

- Duygusal stres
- Panik
- İlave tetkikler
- Gereksiz girişimler
- Gereksiz tedaviler
- **Panik yok.....!**
- Gebelikte yönetimi kolay.....!

Gebelikte Toksoplazmoz

- İş birliği önemli
 - Enfeksiyon Hastalıkları ve Kl.Mik. uzmanı
 - Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı
 - Perinatoloji uzmanı, Fetal US konusunda deneyimli
 - Referans mikrobiyoloji laboratuvarı
- En önemli yardımcılarımız
 - Serolojik belirsizlik varsaSpiramisin
 - Toksoplazma DNA PCR

Toksoplazmoz

- *Toksoplasma gondii* zorunlu hücre içi paraziti
- Genellikle çocukluk çağı ve adolesan dönemde edinilir
- Kronik bir enfeksiyondur, yaşam boyu latent kalır
- Sinir ve kas dokularında yerleşir ve hiç kaybolmaz
- İmmunkompotent.....yayılım sınırlı
- İmmün yetmezlik durumunda aktive olur (HIV)
- Koryoretinit en çok görülen bulgusu

Epidemiyoloji

- Dünya nüfusunun 1/3 ü enfektedir
- Yaşla birlikte görülme oranı artar
- Gelişmiş ülkelerde prevelansı son 30 yılda azalmakta
 - 15 -45 yaş arasında %10-50
- Latin Amerika ve Sahra altı Afrika'da daha çok
- Tropik bölgelerde.....%80'lere seropozitiflik
- Avrupa ve kuzey amerikada %1 oranında koriooretinit
- Brezilya'da daha çok koriooretinit (%20)
 - (virulent parazit genotipi)

Seropozitiflik oranları

Ülke	Tokoplazma IgG (%)
Orta Afrika Cumhuriyeti	81
Tunus	46.5
Şili	60
İsveç	25
Almanya	36
Danimarka	27
İngiltere	30-50
Fransa	54
ABD	11
Avusturalya	35
Eskimo	0

Seropozitiflik oranları

- Ülkemizde (*);
 - Seroprevelans oranı %20-50
 - Doğurganlık çağındaki kadınlarda seropozitiflik %47
 - Ülkemizde doğurganlık çağında kadınlarda IgM pozitifliği % 2.5
- ABD; Doğurganlık çağındaki kadınlarda %15
- Kanada; Doğurganlık çağındaki kadınlarda %20-40
- Fransa'da; duyarlı gebelerde;
 - Maternal infeksiyon oranı % 0.2

(*) Pullukçu H. Toxoplasmosis (In: Pregnancy and infection (Ed. Arman D.) p: 324. ⁷

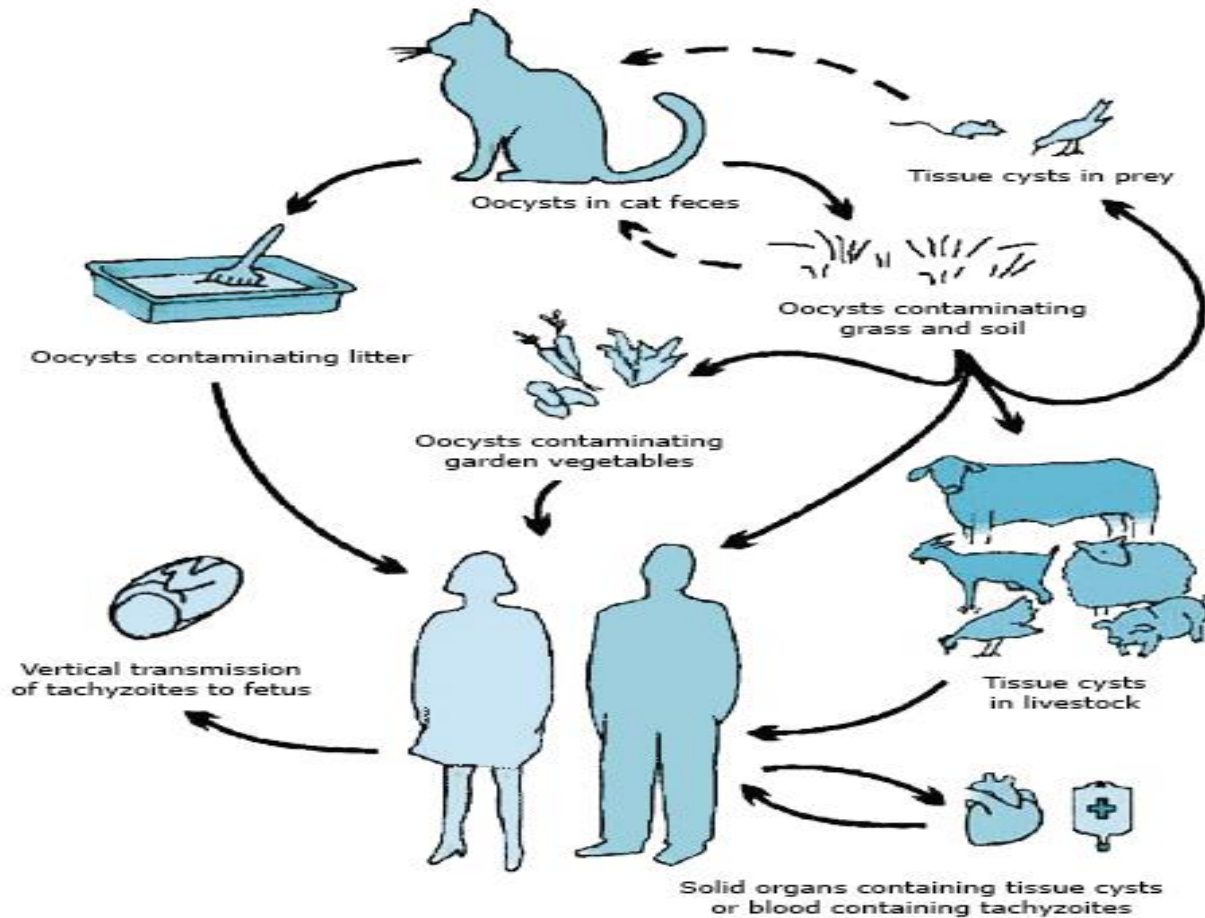
Seroloji yorumunda zorluklar

- IgM pozitifliği her zaman akut enfeksiyonu göstermez
 - Gebelikte bir çok Non-Spesifik antikor oluşabilir, IgM çapraz pozitifliği oluşabilir
 - IgM iki yıla kadar pozitif kalabilir, bazen yıllarca pozitif
 - Akut Enfeksiyonda %20 IgM oluşmaz
- Tanıda IgG daha değerlidir (iki hafta ara ile 4 kat titre artışı)
- Yenidoğanda;
 - IgG antikorları anneden kazanılabileceğinden anlamlı değil
- Yenidoğanda;
 - IgM pozitifliği doğumda kontaminasyona bağlı **yanlış pozitif** olabilir
 - IgM negatifliği anneden geçen yoğun IgG baskısı nedeniyle **yanlış negatif** olabilir

Rutin serolojik tarama ?

- Kanada, ABD ve İngiltere'de rutin tarama önerilmemektedir
 - Düşük seropozitiflik oranları
 - Maliyet-etkin olmaması
 - Yanlış pozitiflikler
 - Referans merkezlerin az olması
- Gebelerin hijyen ve diyet önerileri ile korunması önerilmektedir
- Kanada'da Quebec'de yüksek seroprevalans.....tarama önerilir

Yaşam döngüsü (*)



(*) Congenital toxoplasmosis; Clinical features and diagnosis-Up ToDate

www.uptodate.com

Seronegatif gebeye bulaş yolları

1. Çiğ veya az pişmiş et (doku kistleri)%30-63
 - Etli dolma iyi pişmeden tuzuna bakma, Çiğ köfte.....!
2. Ookist ile infekte kedi dışkısı ile karşılaşma
 - Toprakta 2-7 günde olgun hale gelir, 6-12 ay kalır
 - Kediden direk bulaş yoktur, kedi tüyünden bulaşmaz, kedi kumu ile bulaş var
 - Kediler ömürlerinde bir kez Ookist çıkarabilir, sonra bağışıklık kazanır
3. Topraktan bulaş (Eldivensiz Ookist bulaşmış toprağı elleme)
4. Kontamine su (Suların fitreden geçirilmesi)
5. Ookist bulaşmış sebze ve meyve
6. Çiğ yumurta, Çiğ süt, Pişmemiş kabuklu deniz ürünleri

Gebelerde akut toksoplazmoz

- İnkübasyon 5-18 gün
- %90 asemptomatik seyreder
- Semptomatik olgular influenza'ya benzer
 - Hafif ateş, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrıları, LAP
- Mononükleoz sendromları ile karışabilir
- **Mononükleoz bulgulu hetefofil antikor negatif gebeler... Dikkat !**

Akut toksoplazmozda ayırıcı tanı

1. EBV enfeksiyonu
2. CMV enfeksiyonu
3. HIV enfeksiyonu
4. Sifiliz
5. Sarkoidoz
6. Hodgkin hastalığı
7. Lenfoma

İntrauterin geçiş oranları

- 1. trimester: Bebeğe geçiş %15
- 2. trimester: Bebeğe geçiş %25
- 3. trimester: Bebeğe geçiş %75
- Gestasyonel yaş artıkça vertikal transmisyon artar
- Gestasyonel yaş ile hastalığın şiddeti azalır
- İlk trimesterde fetal kayıp ve majör sekeller oluşur
- Plesanta gebelik boyunca rezervuar olarak kalır

Intrauterin enfeksiyon

- İnterauterin fetüs ölümü
 - Abortus
 - Konjenital enfeksiyon
 - Koryoretinit
 - Hidrosefali, Mikrocefali
 - İnta serebral kalsifikasyon
 - Konvülsiyonlar
 - Mental retardasyon
 - Myokardit, hepatit, pnömoni,
Asemtomatik.....Koryoretinit???
- Konjenital Toksoplazma Triadı

Intrauterin US Bulguları

- Kranial Kalsifikasyonlar
- Mikrosefali
- Hidrosefali
- Assit
- HSM
- İntrauterin gelişme geriliği

Direkt tanı

- Etkenin örnekten izolasyonu
- Histopatoloji (dokuda etkenin gösterilmesi)
- Amniyo sentez mayiinde etken DNA saptanması

T.gondii B1 / AF146527 geni Real Time PCR

- ☐ Sensifitesi %81-90, Spesifitesi %96-100
- ☐ Amniyo sentez 18 (4.5 ay) haftadan önce yapılmamalı
- ☐ Akut enfeksiyondan 4 hafta sonra pozitifleşir
- ☐ 24 saatte sonuç alınabilir

Serolojik testler

- Sabin-Feldman Boya Testi (SF)
- Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)
- İndirekt Floresan Antikor Testi (IFAT)
- Anti-Toksoplazma IgM
- Anti-Toksoplazma IgG
- WB (Anti-Toksoplazma IgG)

Akut toksoplazmoz

- IgM pozitifliğinin meydana gelmesi
 - Non -spesifik IgM yanıtı ? Yalancı pozitiflik
- Seronegatif iken pozitifleşme olması
- İki-üç hafta içinde 4 kat IgG titre artışı
- Düşük IgG aviditesi (<30)

Akut Toksoplazmoz şüphesi varsa

- Üçü bir arada istenmeli
 - Anti-Toksoplazma IgM
 - Anti-Toksoplazma IgG
 - IgG Avidite
- İki-üç hafta sonra 4 kat IgG titre artışının takibi
 - Fetal US takibi

IgG avidite

- Kuyucuklarda Ag-Toxoplazma IgG birleştirilir
- Üre ile muamele edilir
 - Zayıf bağlanan yeni oluşmuş IgG'ler ortamdam kolayca ayrılır
 - Sağlam bağlanan eski IgG'ler ortamda kalır
- İlk bulunan / son bulunan değer
- >%30 avidite **yüksek avidite**.....Eski antikorlar
- %20-30 arası **orta avidite**.....Şüpheli değer
- <%20 avidite **düşük avidite**..... Yeni antikorlar
- **Yüksek avidite: 16 hafta (4 ay) önce geçirilmiş enfeksiyon**

Akut Toksoplazmoz şüpheli gebe

Serolojik testlerin (IgM, IgG) Pozitifliği

Spiramisin 3x1 gr (3 mü) tok

İki hafta sonra testleri
tekrarla,
IgG avidite bak

Yüksek avidite
Geçirilmiş enfeksiyon
Spiramisin kesilir

Düşük/şüpheli avidite

18. haftada
amniosentez
mayiinden
Toxoplasma DNA PCR

Akut Toksoplazmoz şüpheli gebe

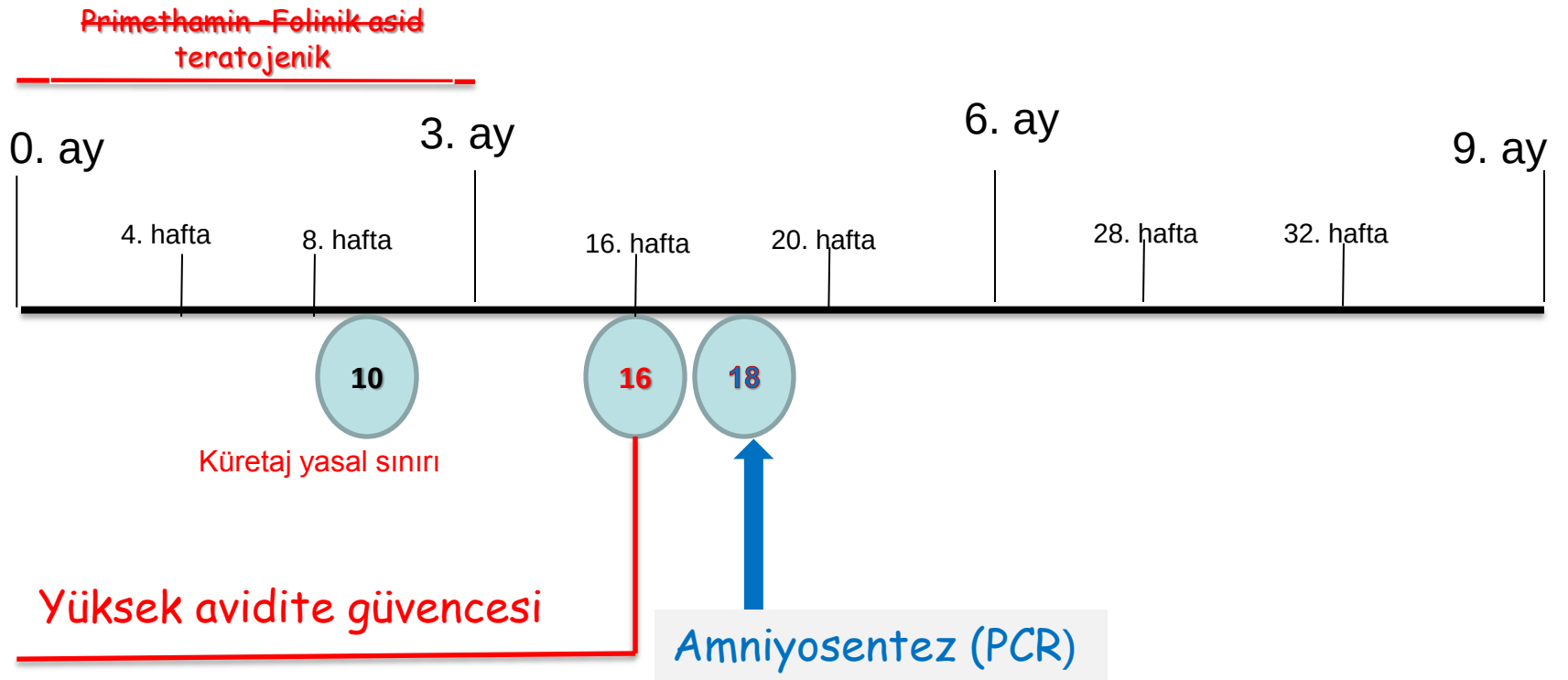
TOXOPLASMA DNA PCR

NEGATİF

POZİTİF

Doğuma kadar Spiramisin
3x1 gr (Tok)

- Gebelik sonlandırımı ?
- Primethamin-sulfadiyazin-folinik asit başla ve bebeği takip et, US takibi



Antenatal tedavi

Doğum olana kadar;

- **Primethamin:** (2x50 mg/gün 2 gün, sonra 1x50 mg/gün)
- **Sulfadiyazin:** (75mg/kg 2gün, sonra 2x50 mg/kg, maks. 4gr/gün)
- **Folinik asid:** (10-20 mg/gün)

(*) 12 haftaya kadar Primethamin -Folinik asid rejimi teratojenik

Enfekte yeni doğanda tedavi

12 ay süreyle;

- **Primethamin:** (2x1 mg/gün 2 gün, sonra 1 mg/gün 2-6 ay, sonra Pazartesi, Çarşamba ve Cuma günleri 1 mg/gün)
- **Sulfadiyazin:** (2x50 mg/kg/gün)
- **Folinik asid:** (10mg/gün haftada üç kez)

Gebeliğin sonlandırılması

- ❑ Prenatal tanı ile fetusda enfeksiyon saptanan olgularda
- ❑ 1. trimestirde fetal enfeksiyon geçirdiği bilinen olgularda
- ❑ US da patoloji saptan olgularda önerilebilir

Gebelere hijyen ve diyet önerileri

- Etleri iyi pişirin ($> 67\text{ }^{\circ}\text{C}$)
- Etlerin tuzlanması, kurutulması, tütsülenmesi ile parazit ölmez
- Mikrodalga ile pişirme ile parazit ölmez
- Buz dolabında parazit ölmez (68 gün $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ de canlı kalır)
- $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ etleri dondur, iki hafta beklet, ölür
- Pişmemiş sebze ve meyveyi iyi yıkayın

Gebelere hijyen ve diyet önerileri

- Muhtemel Ookist ile infekte suyu içmeyin (filitre yapın)
- Az pişmiş yumurta yemeyin , Çiğ süt içmeyin
- Çiğ kabuklu deniz ürünü tüketmeyin
- Kedi kumunu atarken eldiven giyin, sonra ellerinizi yıkayın
- Kedi kumunu 24 saate bir evden uzaklaştırın
- Kedinizi evde besleyin

Sonuç olarak

- Ülkemizde Toksoplazmoz yaygın olarak görülmektedir (%50)
- Gebelik öncesi taraması akılcı bir yaklaşım olacaktır
- Geçirilmiş enfeksiyonlarda takip ve tedaviye gerek yoktur
- Serogenatif gebeler iki ayda bir takip edilmelidir
- Hamilelere hijyen ve diyet önerileri yapılmalıdır
- Latent enfeksiyon immünsüpresyon durumunda (HIV) reaktif olabilir
Ensefalit, Myokardit, Pnömoni, Hepatit v.b
- Akut toksoplazma6 ay sonra, > %30 avidite varsa hamile kalabilirler



Teşekkürler

1. olgu

- 36 yaşında,
- Gebeliğinin 6 haftasında,
- Toksoplazma IgM (+) ve IgG (+)
- Tekrarlanan; Toksoplazma IgM (+) ve IgG (+)
- Yaklaşımınız ne şekilde olur ?

Öneri

- Spiramisin 3x1 gr (tok) başlanır
- IgG avidite bakılır
- Fetus US ile takibe alınır
- IgG avidite: Yüksek avidite (%80)
- 16 hafta ay önce geçirilmiş (gebelikten önce)
- Spiramisin kesilir

2. olgu

- 25 yaşında
 - Gebeliğinin 12 haftasında
 - Toksoplazma IgM (+) ve IgG (+)
 - Tekrarlanan; Toksoplazma IgM (+) ve IgG (+)
- Yaklaşımınız ne şekilde olur ?

İzlem

- Spiramisin 3x1 gr (tok) başlanır
- IgG avidite bakılır
- Fetus US ile takibe alınır
- IgG avidite: düşük avidite (%15)
- Akut enfeksiyon

Öneri

- Gebeliğin 18 haftasında Amniyosentez ile amniyon mayii de PCR ile parazit DNA'sı araştırılır
- Toksoplazma PCR Negatif
- Yeni geçirilen enfeksiyon fetus enfekte olmamış
- Spiramisin 3x1 gebelik boyunca kullanarak fetusun enfekte olmasını engellenir
- Fetusun US takibini yapmak

3. olgu

- 26 yaşında
 - Gebeliğinin 14 haftasında
 - Toksoplazma IgM (+) ve IgG (+)
 - Tekrarlanan; Toksoplazma IgM (+) ve IgG (+)
- Yaklaşımınız ne şekilde olur ?

İzlem

- Spiramisin 3x1 gr (tok) başlanır
- IgG avidite bakılır
- Fetus US ile takibe alınır
- IgG avidite: orta avidite (%25)
- Akut enfeksiyon ?

İzlem

- Gebeliğin 18 haftasında Amniyosentez ile amniyon mayii de PCR ile parazit DNA'sı araştırılır
- Toksoplazma PCR Pozitif
- Akut maternal enfeksiyon fetus etkilenmiş

Öneri

- Spiramisin yerine
- Pyrimethamine +Sulfadiazine + Folinik asit doğuma kadar
- Fetusun US ile takibi
- Doğumdan sonra yeni doğanın tedavisi

veya

Terminasyon için aile ile görüşülür

4. olgu

- Dört aylık bebek
- Billateral koryoretinit, serebral kalsifikasyon
- Gebelikte Toksoplazma takip edilmemiş
- Anne toksoplazma IgG pozitif, IgM negatif
 - Avidite % 40 (yüksek)
- Bebek toksoplazma IgG pozitif, IgM negatif
 - Avidite %35 (yüksek)
- WB (Tokoplazma IgG): bebek serum örneğinde anneden farklı fazladan bir bant belirlenmesi

Sonuç: Konjenital enfeksiyon



Teşekkürler