

GEBELİK VE TOKSOPLAZMOZ



Dr. Şua Sümer
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD
12 Nisan 2019 - suasumer@gmail.com

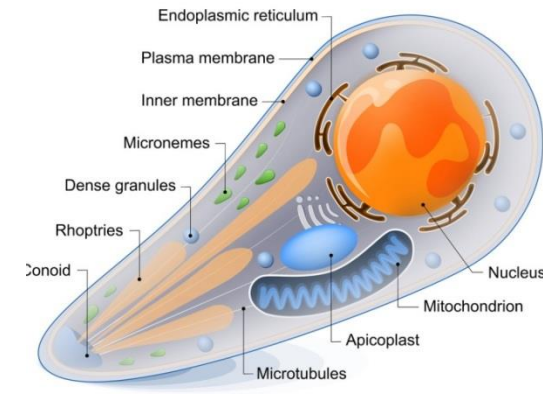
Toksoplazmozis

- Tüm Dünya'da yaygın - zoonotik bir enfeksiyon
- Gebelerde;
 - ✓ asemptomatik seyir %90
 - ✓ semptomatik seyir %10 (LAP, ateş, splenomegali, baş ağrısı, gece terlemesi)
- Risk grubu;
 - ✓ İmmünsüpresif gebeler (koryoretinit, meningoensefalit, üveit, LAP, döküntü, myokardit, polimiyozit ...)
 - ✓ Konjenital bulaşı olan yenidoğanlar

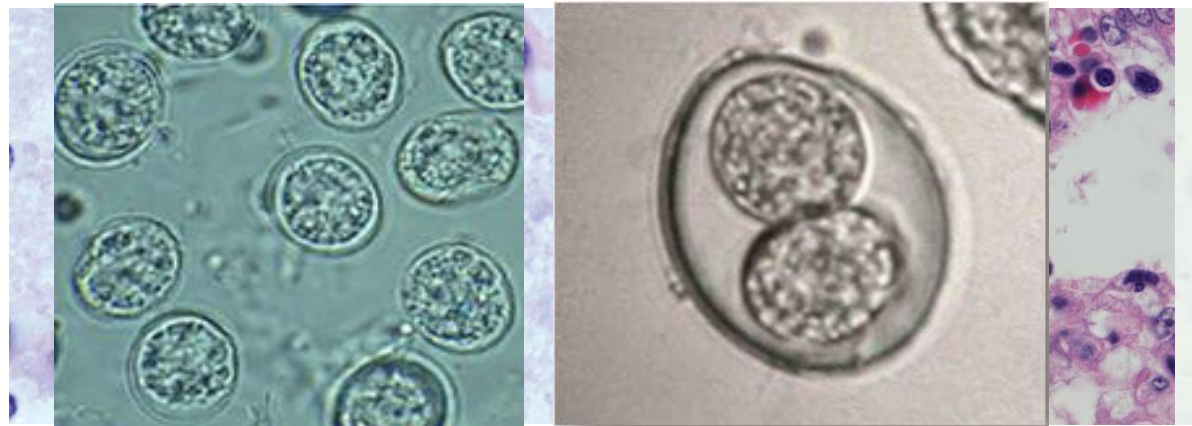
Etkeni hatırlayalım...



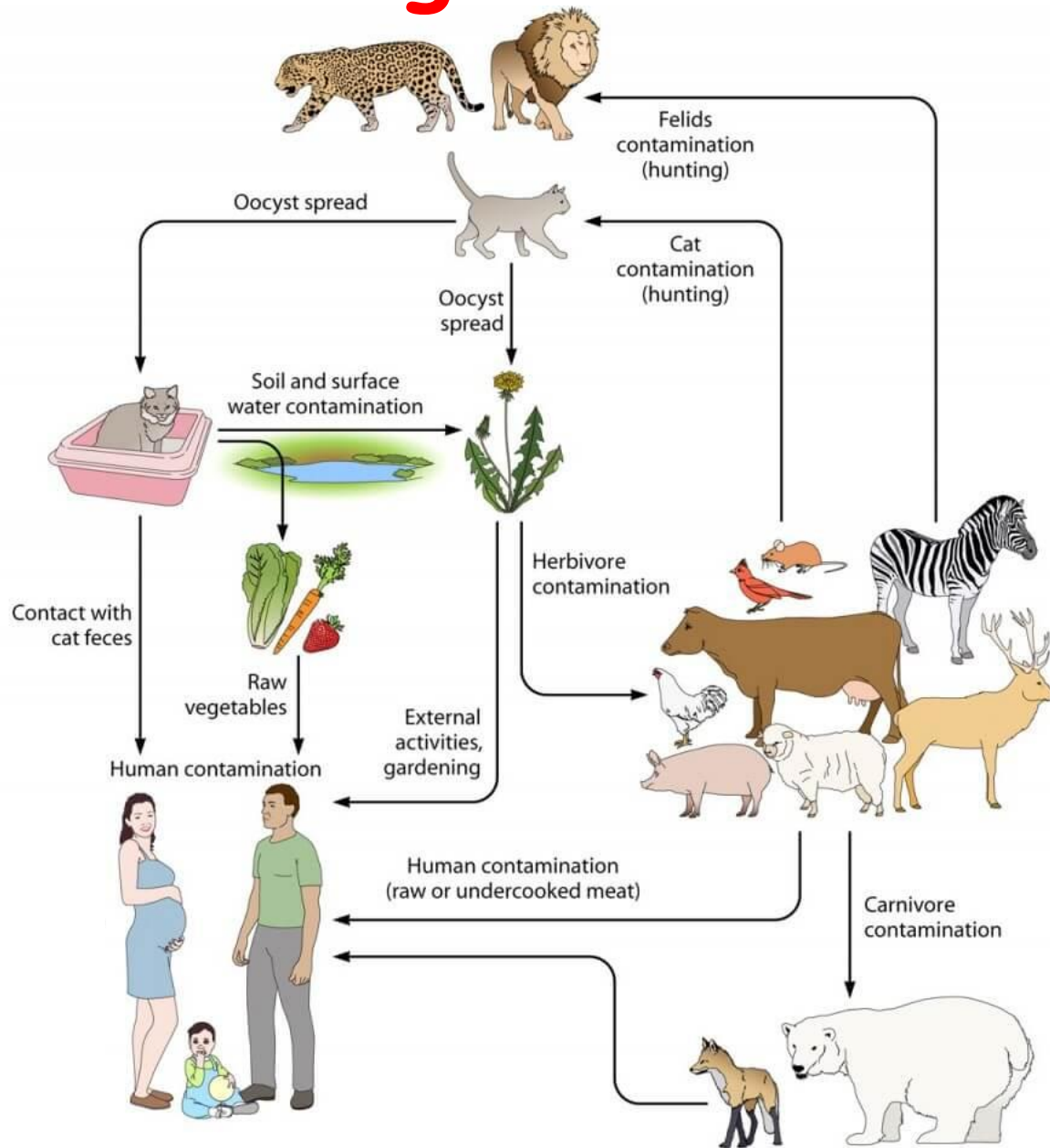
Etkenin Özellikleri



- *Toxoplasma gondii*; Apicomplexa grubundan bir protozoon
- 3 genotip ancak yaklaşık 15 haplogrup
- 3 farklı form;
 - ✓ Trofozoit
 - ✓ Doku kisti
 - ✓ Ookist



Patogeneez



Gebelere bulaş yolları nelerdir?



Bulaş Yolları



Çiğ et
Doku kisti



Enfekte kedi kumu
Ookist



Enfekte toprak
Ookist



Kan nakli
Trofozoit



Organ nakli
Trofozoit



Kontamine sular
Ookist

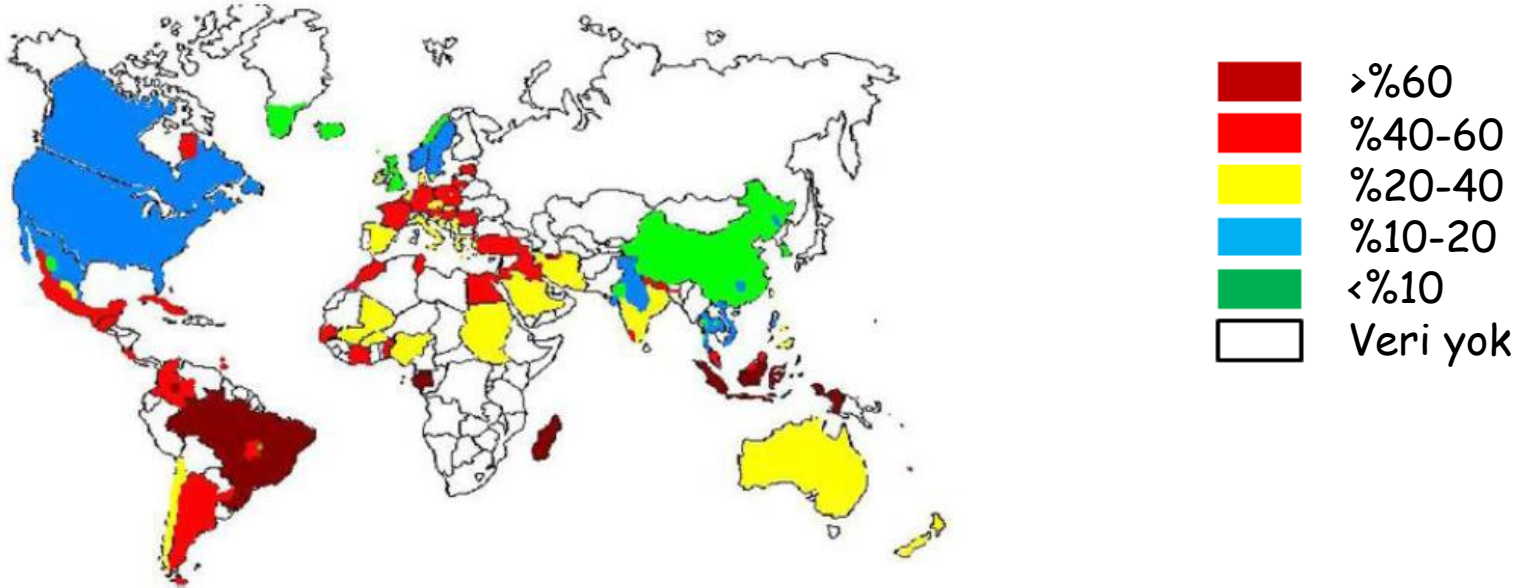


İyi yıkanmamış
Ookist

Gebelerde etkilenim ve görülme sıklığı



Epidemiyoloji



- Dünya nüfusunun yaklaşık 1/3'ü seropozitif (%10-90)
- Prevelans Coğrafik bölge, yeme alışkanlıkları, kadın cinsiyet
- Ülkemizde seropozitiflik %60'ın üzerinde
- Tip 2 Avrupa'da, Tip 2,3 Kuzey Amerika'da yaygın
- Gelişmiş ülkelerde prevelansta azalmalar mevcut

Gebelerde Epidemiyoloji

- Gebelerde seropozitiflik oranları;
 - ✓ Dünya'da İngiltere %9.1
Norveç %10.9
İspanya %25.2
Brezilya %65.8
Tayvan %75.2
 - ✓ Türkiye'de%30-70 (Ankara %29.3, Urfa %69.6)
 - Avrupa'da seropozitiflik oranı ABD'den fazla - az pişmiş et tüketimi
 - Fransa'da seropozitiflik;
 - 1960'larda%80
 - 2016'da%31
-  Bulaş yollarına dikkat edilmesi

Gebelerde Epidemiyoloji

- Gebelikte akut enfeksiyon insidansı;
 - ✓ Fransa'da 1-8/1.000 seronegatif gebe
 - ✓ ABD'de 0.2/1.000 seronegatif gebe

Am J Trop Med Hyg 2011; 85:243

- Toksoplazmozis gebede ağır hastalıkla ilişkili değil asıl problem fetal etkilenim
- Konjenital toksoplazmozis;
 - ✓ DSÖ 2013 verilerine göre 15/10.000 canlı doğum
 - ✓ Avrupa'da 1-10/10.000 canlı doğum
 - ✓ ABD'de 1-5/10.000 canlı doğum

Gebelerde tarama yapmalı mıyız?



Gebelikte Tarama

- Fransa; Kanunen zorunlu (1992)
- Belçika, İsviçre, Almanya, İtalya, Avusturya; Zorunlu değil/öneri
- Hollanda, Norveç, Kanada, Amerika, İngiltere; İmmünsüp. gebeler/
fetal USG'de bulgu

Danışmanlık
ile riski
azaltmak

Erken
tanı/tedavi

Önleme/sınırlama

Geç
komplikasyonları
önleme

Asemptomatik
konjenital
toksoplazmozisi
belirleme

Gebelikte Tarama

- Türkiye İlk izlemde HBsAg (aşılanmış bile olsa), AntiHIV bakılması öneriliyor.
- Prekonsepsiyonel başvuru; HBV (gerekirse aşıla), Rubella (gerekirse aşıla - 1 ay korunma), İnfluenza aşısı (influenza sezonunda)
- Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın gebelikte toksoplazma taraması ile ilgili belirli bir politikası yok
- TORCH grubu infeksiyonların taranması ile ilgili öneri yok

Gebelerde enfeksiyon seyri...



Maternal Enfeksiyon (Akut / Reaktivasyon)

- Bulaş sonrası inkübasyon1-3 hafta
- Akut infeksiyon;
 - ✓ Sağlıklı gebede %90 asemptomatik / tesadüfen
%10 semptomatik (LAP, ateş, SM, baş ağrısı, gece terlemesi)
 - ✓ İmmünsüpresif gebede%50'den fazla semptomatik (LAP, koryoretinit, meningoensefalit, üveit, döküntü, myokardit, polimiyozit ...)
- Reaktivasyon;
 - ✓ İmmünsüpresif gebede semptomatik / asemptomatik

Fetal etkilenim nasıl yorumlanmalıdır?



Toksoplazmozis Fetal Etkilenim

- Gebelikte veya gebelikten 4-8 hafta önce geçirilen akut enfeksiyon fetal etkilenime neden olabilir.
- Akut enfeksiyondan sorumlu olan trofozoitler plasentayı geçebilir.
- Maternal;
 - ✓ Akut enfeksiyon Yüksek parazitemi / plasental geçiş
 - ✓ Reaktivasyon Düşük parazitemi / plasental geçiş sifıra yakın
- Maternal enf.'nun semptomatik / asemptomatik / şiddetli olması bulaş riskini değiştirmez
- Fetal enfeksiyon riski gebelik yaşı arttıkça artar;
 - ✓ Parazitin olgun plasentadan geçiři daha kolay
 - ✓ Plaseenta boyutunun artması

Akut Maternal Toxoplasmosis

İlk Trimester

İkinci Trimester

Üçüncü Trimester

Konjenital Toxoplasmosis
(%10-15)

Bulaş riski az
Fetal hasar en fazla

Konjenital Toxoplasmosis
(%25)

Konjenital Toxoplasmosis
(%60)

Bulaş riski fazla
Fetal hasar en az

Toplamda
%50

Abortus
Ölü doğum
Toxoplazma spesifik
organ anomalisi (%75)
İntrauterin gelişme geriliği

Doğumda klinik hafif/yok
Sadece seroloji (+)
Toxoplazma spesifik
organ anomalisi (%5)
Semptomlar aylar yıllar sonra
açığa çıkabilir

Toksoplazmozis Fetal Etkilenim

İlk trimesterde enfeksiyon
(Fetusta şiddetli hastalık)

Genelde doğumda veya
postpartum birkaç ay içinde

Hepatosplenomegali
Anemi
Sağırılık
Deri döküntüsü
Mikrosefali
Hidrocefali
Konvulsiyon
İntrakranial kalsifikasyon
Koriyoretinit
Görme bozuklukları

Son trimesterde enfeksiyon
(Fetusda subklinik veya
asemptomatik hastalık)

Genelde doğumdan aylar
yıllar sonra

Koriyoretinite bağlı görme bozuklukları
İşitme kaybı
Gelişimsel bozukluklar
Mental retardasyon

Konjenital toxoplasmosisli
yenidoğanların %80-90'nı doğumda
asemptomatiktir.

Toksoplazmozis Fetal Etkilenim

- Ömür boyu takip gerektiren ve sonradan ortaya çıkabilen multisistemik tutulumlar...
- Konjenital toksoplazmozisde yenidoğan döneminde 1 yıllık tedavi
- Bebekler asemptomatik bile olsa tedavi verilmelidir (gecikmeli oküler lezyonların önlenmesi için)
- Oftalmolojik ve klinik kontroller;
 - ✓ İlk 2 yıl 3 ayda bir
 - ✓ Sonraki 3 yıl 6 ayda bir
 - ✓ Ömür boyu yılda bir

Gebe ve fetüste tanı için neler yapılabilir?



Toksoplazma Tanısı

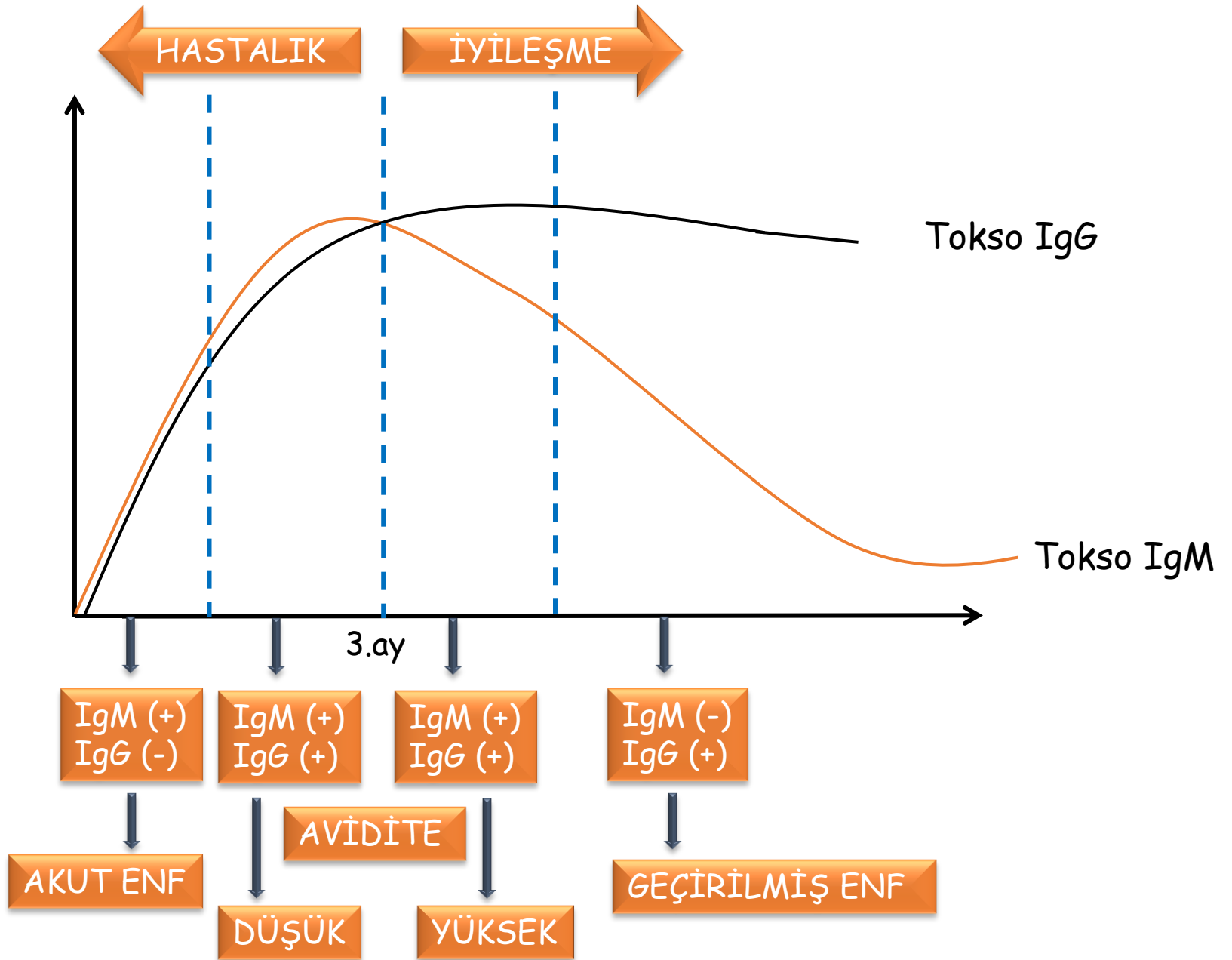
1. Direk tanı yöntemleri **Amniyosentez**, kordosentez
 - ✓ T. gondii izolasyonu (deney hayvanı inok., doku ve embriyonlu yumurta kültürü)
 - ✓ PCR
 - ✓ Histolojik yöntemler
2. İndirek tanı yöntemleri Gebede, fetal kanda, yenidoğanda
 - a. Antikor tarama
 - ✓ Sabin Feldman Dye Testi
 - ✓ **ELISA**
 - ✓ Kompleman fiksasyon testi
 - ✓ AC/HS testi (ayırt edici aggl testi) ...
 - b. Antijene özgül lenfosit transformasyon testi
3. Fetal USG

Amniyosentez

- Amniyosentezle PCR'da toksoplazma DNA
- Amniyosentez;
 - ✓ Akut maternal enfeksiyon
 - ✓ Anormal fetal USG
 - ✓ Serolojik tanı yetersiz
 - ✓ İmmünyetmezlikli gebe PCR duyarlılık %92, özgüllük %100
- Yalancı negatiflik riskini azaltmak için ideal yapılma zamanı;
 - ✓ 18.haftadan sonra
 - ✓ Maternal enfeksiyon tanısından 4 hafta sonra
- Amniyosentezde fetal kayıp/ileri gebelikte erken doğum riski ... %0.1
- (+) amniyosentez varlığı tek başına gebelikte medikal terminasyon endikasyonu değil

Toksoplazma Tanısı

- **ELISA;**
 - ✓ IgM; Akut enfeksiyon 18 aya kadar pozitiflik olabilir
RF/ANA ile çapraz reaksiyon
 - ✓ IgG; Akut enfeksiyondan 6-8 hafta sonra Ömür boyu
 - ✓ Avidite; IgG'nin araştırılan antijene bağlanma gücü
 - ✓ IgA/E; Akut enfeksiyon IgM'den önce kaybolur
Yenidoğan ve fetal enfeksiyon
Referans lab / diğer testlerle birlikte
- **Sabin Feldman Dye Testi;**
 - ✓ Referans testtir.
 - ✓ IgG varlığını gösterir.
 - ✓ Canlı trofozoitler kullanılır
 - ✓ 1/16 ve üzeri titreler pozitif kabul edilir.



Avidite ne kadar anlamlı ?

- Avidite testi - IgG'nin değerlendirilen antijene bağlanma gücünü gösterir.
- Hem IgM hem de IgG antikorlarının ikisinin birden pozitifliğinin olduğu durumlarda kullanılır.
- Enfeksiyon sonrası en az 12-16 hf sonra yükselir
- Düşük/belirsiz avidite akut enf'dan bir yıl sonra bile olabilir
- Primer/akut enfeksiyonu tek başına tanımlamaz
- Yüksek avidite negatif prediktif değeri yüksek

**AVIDİTE KESİN TANIDA KULLANILMAMALIDIR
DİĞER TESTLERLE BİRLİKTE YORUMLANMALIDIR**

Toksoplazma Tanısal Yaklaşım

Tokso IgM (-)
Tokso IgG (-)

Tokso IgM (-)
Tokso IgG (+)

Enfeksiyon yok
Korunma yöntemleri
Şüpheli temasta 2-3 hf sonra
tekrarla

(her trimesterde takip ??)

Gebe toksoplazmaya karşı bağışık
İmmünsüpresyon açısından sorgula
(reaktivasyon)

İmmünsüpresyon varsa (her
trimesterde takip)

Toksoplazma Tanısal Yaklaşım

Tokso IgM (+)
Tokso IgG (-)

IgM yalancı pozitif ?
RF / ANA çapraz reaksiyon?

Seroloji tekrarı

Tokso IgM (+)
Tokso IgG (-)

Primer maternal
toksoplazma enfeksiyonu

Tokso IgM (+)
Tokso IgG (+)

IgM yalancı pozitif ?
Yakın geçmişte geçirilmiş toksoplazma?
Uzak geçmişte geçirilmiş toksoplazma?

Seroloji tekrarı

Tokso IgM (+)
Tokso IgG (+)

Avidite

Yüksek
3 aydan
önce
geçirmiş

Düşük
Son 3
ayda
geçirmiş

Tedavi yaklaşımı nasıl olmalıdır?



Gebelikte Tedavi Yaklaşımı

- 2 farklı protokol mevcut;
- **PROTOKOL 1 SPIRAMİSİN TEDAVİSİ**
 - ✓ Akut maternal enfeksiyon sırasında fetal enfeksiyonun önlenmesi amacıyla profilakside kullanılır.
- **PROTOKOL 2 ... PRIMETAMİN + SÜLFONAMİD (PS) BİLEŞİKLERİ**
 - ✓ Amniyosentezle doğrulanmış fetal enfeksiyon tedavisinde ve bazı ülkelerde 3.TM akut maternal enfeksiyonda amniyosentez yapılamayan hastalarda ciddi fetal hasarın azaltılmasında kullanılır.

**HER 2 PROTOKOL DE TROFOZOİTLER ÜZERİNE
ETKİLİ OLUP KİSTLERE KARŞI ETKİSİZDİR.**

Protokol 1-Spiramisin Tedavisi

- Spiramisin 3x1 gr / 3x3 MÜ
- Gebede IgM (+) / şüpheli varlığında en kısa sürede başlanmalı
- Akut maternal enfeksiyonda fetal bulaşı engellemek amacıyla kullanılır
- Plasentadan geçemez ancak birikir fetal enfeksiyonu önler
- Konjenital toksoplazmozis tedavisinde etkisiz
- Toleransı iyi
- GIS yan etkileri olabilir
- Yemek sırasında alınması önerilir



Protokol 2-PS Kombinasyonu

- 2 farklı uygulama mevcut;

1.UYGULAMA;

- ✓ Primetamin Daraprim 25 mg tab - 1x2 tab
- ✓ Sülfadiyazin Sülfadiazin 500 mg tab - 2x3 tab
- ✓ Folik asit Folca 15 mg tab - 1x1 tab (haftada bir)

2.UYGULAMA;

Primetamin + Sülfadoksin 25 mg/500 mg (Fansidar) 1x2 kap/hf
+
Folik asit tab 5-20 mg/hf (Primetaminden 1 hafta sonra başla
doğuma kadar)

Protokol 2-PS Kombinasyonu

- 2 temel kullanım alanı mevcut;
 - ✓ Amniyosentezle doğrulanmış fetal enfeksiyon varlığı
 - ✓ 3.TM akut maternal enfeksiyon varlığı (bazı ülkelerde)
- Plasentayı geçermaternal tedavi ilk 4 haftasında fetal etki başlar.
- Gebelik ilk 14 haftasında kullanılmamalıdır.
- Genellikle tolerasyonu iyi
- G6PD eksikliğinde kontrendike Asya ve Afrika'da sık
- Primetamin yerine TMSM / sülfadiazin yerine ... azitro/klindamisin alternatif

Protokol 2-PS Kombinasyonu

- Günlük en az 2 litre su tüketimi
- İdrarın alkalileştirilmesi (narenciye bazlı ürün)
- Ciddi deri bulguları varlığında tedavi kesilir
- Hematolojik yan etkiler olabilir;
 - ✓ Tam kan sayımı 0. ve 15. gün kontrol et / normale aylık izlem
 - ✓ Nötropeni gelişirse (nötrofil $<800/\text{mm}^3$) tedavi durdur ancak folik asite devam edilir.
 - ✓ 1-2 haftada bir tam kan sayımı ile izle nötropeniden çıkınca tedaviye tekrar başla

Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial



Laurent Mandelbrot, MD; Francois Kieffer, MD; Rémi Sitta, MSc; Hélène Laurichesse-Delmas, MD; Norbert Winer, MD, PhD;

Louis

Yv

C

Yapılan çalışmalarda;

- ✓ Aynı tip toksoplazmozisle (tip 2) enfekte tedavi alan annelerin bebeklerinde hidrocefali görülme oranı %0.8 iken tedavi almayan annelerin bebeklerinde hidrocefali görülme oranı %31 bulunmuş.
- ✓ Spiramisin -PS karşılaştırmalı çalışmalarda profilakside etkinlik açısından istatistiksel fark olmamakla birlikte fetal USG serebral bulgular PS grubunda daha düşük saptanmış.

Mario Cortina-Borja¹, Hooi Kuan Tan¹, Martine Wallon², Malgorzata Paul³, Andrea Prusa⁴, Wilma Buffolano⁵, Gunilla Malm⁶, Alison Salt⁷, Katherine Freeman⁸, Eskild Petersen⁹, Ruth E. Gilbert^{1*},
for The European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT)¹

Akut toksoplazmozis enfeksiyonu olan gebe nasıl yönetilir ?



Akut Enfeksiyonlu Gebe Yönetimi

- **1.TM ENFEKSİYONU;**

- ✓ Fetal bulaş riski düşük ancak hasar ciddi
- ✓ Perikonsepsiyonel enfeksiyonlarda bulaş riski çok düşük
- ✓ En kısa sürede spiramisin başla (şüphe bile yeterli)
- ✓ Amniyosentez için çok erken
- ✓ Fetal USG yakın takip



2.TM'de amniyosentezde fetal etkilenim yoksa ve fetal USG'de etkilenim saptanmazsa doğuma kadar spiramisinle devam et / etkilenim saptanırsa PS kombinasyonuna geç

Akut Enfeksiyonlu Gebe Yönetimi

- **2.TM ENFEKSİYONU;**

- ✓ Fetal bulaş riski ve hasar orta düzeyde
- ✓ En kısa sürede spiramisin başla (şüphe bile yeterli)
- ✓ Fetal USG ile yakın takip
- ✓ Mutlaka amniyosentez yapılmalı
- ✓ Amniyosentez (-) spiramisinle doğuma kadar devam
- ✓ Amniyosentez (+) Spiramisin kes, primetamin+sülfadoksin kombinasyonu başla



DOĞUMA KADAR PS KOMBİNASYONU İLE DEVAM ET

Akut Enfeksiyonlu Gebe Yönetimi

- **3.TM ENFEKSİYONU;**

- ✓ Fetal bulaş riski yüksek ve hasar riski düşük
- ✓ En kısa sürede spiramisin başla (şüphe bile yeterli)
- ✓ En kısa sürede PS kombinasyonu başla/veremiyorsan spiramisin başla - bazı ülkelerde
(bulaş riski yüksek, amniyosentez düşünülmeli)
- ✓ Fetal USG ile yakın takip



**DOĞUMA KADAR PRİMETAMİN + SÜLFADOKSİN
KOMBİNASYONU / SİRİAMİSİN İLE DEVAM ET**

Akut Enfeksiyonlu Gebe Yönetimi

- Prenatal takip Aylık fetal USG
(+) amniyosentez varlığında 2 haftada bir fetal USG
- Gebelik sonlandırılması sadece ciddi ve ağır USG anomalileri olan
- Fransa'da yakın ve uygun takiple;
Maternal enfeksiyon vakalarının %79'unda fetal enfeksiyon
gelişmemiş ve %1'inden azında gebelik sonlandırılmış
- Toksoplazmanın emzirme ile geçişini gösteren bir çalışma yok Bu nedenle tokso geçiren anneler emzirebilir.
- Konjenital toksoplazma tedavisi alan bebekler emzirilebilir ve aşıları yapılabilir

Korunmada nelere dikkat edilmeli ?



Gebelikte Korunma

- Etler çiğ veya az pişmiş olarak tüketilmemeli (67°C 'nin üzerinde)
- Çiğ etle temas durumunda mukozal yüzeylere temas edilmemeli
- Kedi dışkısı ile temas edilmemeli, risk durumunda eldiven giyilmeli ve eller yıkanmalı
- Çiğ sebze ve meyveler iyi yıkanmadan tüketilmemeli
- Kontaminasyon riski olan sular içilmemeli
- Evcil kedilerin aşılammaları düzenli olarak yapılmalı
- Toksoplazmoz geçiren kadınlar en az 6 ay hamile kalmamalı

Gebelere bilgi verirken ve tedavi düzenlerken nelere dikkat edelim?



Bilgilendirme ve Tedavi Düzenlenmesi

- Hastalığın durumu (primer, reaktivasyon)
- Trimestere göre bebekte infeksiyon görülme oranı
- Yönlendirme yapılmamalı / yorum yapılmamalı
- Tedavi seçenekleri ve tedavi gerekliliğini belirle
- Kadın Doğum Uzmanına ayrıntılı bilgilendirme notu yazılmalı
- Bebekle ilgili hastalık seyri konusunda Kadın Doğum Uzmanı ile görüşülmesi önerilmeli
- **TEDAVİ KADIN DOĞUM UZMANI TARAFINDAN VERİLMELİ (ONAM FORMU)**



İlginiz için teşekkürler...