



Gebelik ve Toksoplazmozis

Doç.Dr.Burcu Kasap

MSKÜ Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

- Toksoplazmozis, *Toxoplasma Gondii* isimli bir protozoonla oluşan parazitik bir hastalıktır.
- İmmün sistemi sağlam hastalarda genellikle asemptomatik geçer
- Gebelik sırasında geçirilen primer maternal enfeksiyon fetusa geçebilir ve ciddi sekeller oluşabilir.

Giannoulis C, et al. Toxoplasmosis during pregnancy: a case report and review of the literature. Hippokratia 2008;12(3):139-43.

Montoya G, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet 2004;363:1965-76.

SIKLIK

- Toksoplazma seroprevalansı toplumdan topluma deęiřir.
- %15 ile %50 arasında yayınlanmıştır.
- Türkiye'de üreme çağındaki kadınlarda T. Gondii IgM pozitifliği %1,34 ve IgG pozitifliği %24,6 olarak yayınlanmıştır.

Tekkesin N. Diagnosis of toxoplasmosis in pregnancy: a review. HOAJ Biology 2012;1.

- **Toksoplazma IgG antikor seropozitivitesi %18,8 ve toksoplazma IgM antikor seropozitivitesi %3,7 bulundu.**

KASAP B, ÇAYLAK S. Muęla'daki gebelerin toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs ve hepatit prevalansının değerlendirilmesi. Tepecik Eęit Hast Derg. 2017;27(1):31-6

- 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
- Kölgeliler S. Dicle Tıp Dergisi 2009

- Maternal enfeksiyon riski 1-8/1000 gebelik olarak bildirilmiştir.
- Gebelik sırasında hastalığın fetusa geçme riski gebelik haftası ile birlikte artar.*
- Gebelikten önce enfekte olan hastalarda hastalık fetusa geçmez bunun istisnası ise AIDS ve immünosüpresan ilaç kullanımı gibi immün süpresif durumlardır.

* Gilbert RE, Peckham CS. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? J Med Screen 2002;9:135-141.
Thiebaut R, Leproust S, Chene G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patient's data. Lancet 2007;369:115-22.

TABLO 1: Gebelik yaşı ile birlikte vertikal geçiş ve fetusta morfolojik anormallik sıklığı.¹

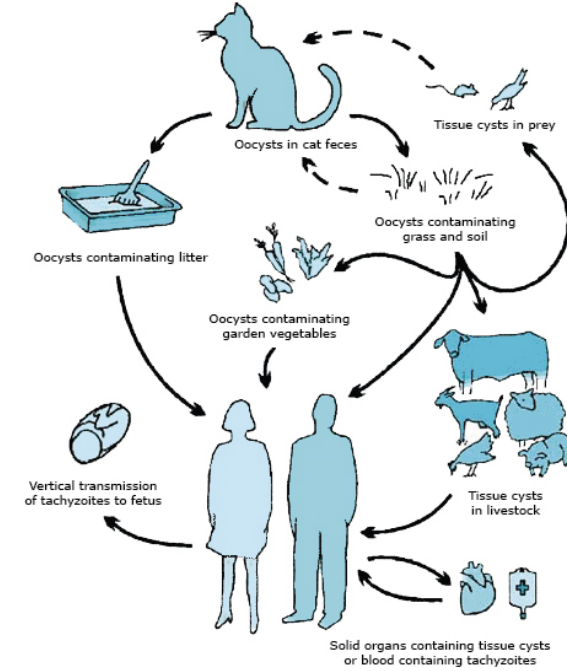
Gebelik Haftası	Vertikal geçiş (%)	Morfolojik anormallik (%)
6-20	21	11
21-30	63	4
>30	89	0

Singh S. Mother-to-child transmission and diagnosis of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Indian J Med Microbiol 2003;41:1-6.
Kravetz J, Federman D. Toxoplasmosis in pregnancy. Am J Med 2005;118:212-6.

PATOGENEZ

- Maternal enfeksiyon veya çevreden oositlerin alınması ile veya et ve et ürünlerinden bradizoit veya takizoidin alınması ile oluşur.

The *Toxoplasma gondii* life cycle and pathways for infection

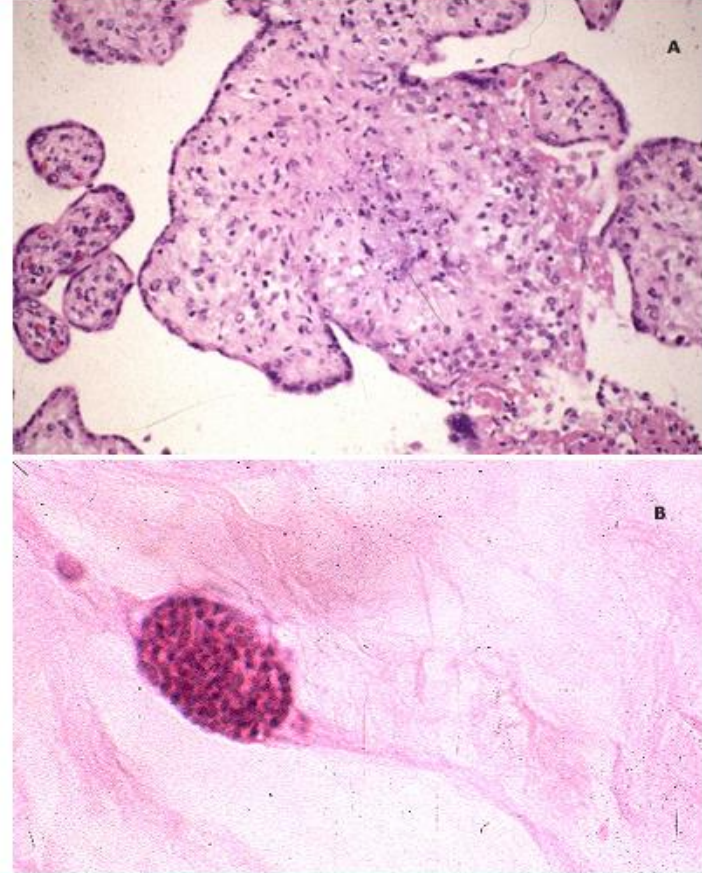


The only source for the production of *T. gondii* oocysts (sporozoites) is the feline intestinal tract. Acquired disease in humans occurs by direct ingestion of oocysts from contaminated sources (soil, cat litter, garden vegetables) or by ingestion of tissue cysts (bradyzoites) present in undercooked tissues from infected animals. Fetal infection most commonly occurs after acute maternal infection in pregnancy, but it can also occur after reactivation of latent infection in immunocompromised women. Pathways leading to human disease are indicated by solid arrows, and pathways leading to feline infection are indicated by broken arrows.

Reproduced with permission from *Pediatrics in Review*, Vol. 18, Pages 75-83, Copyright © 1997 by the AAP.

- Fetoplasental enfeksiyon hemen maternal enfeksiyondan sonra **hatta maternal serolojik yanıt gelişmeden önce oluşur.**

Toxoplasmosis of the placenta



(A) Granulomatous villitis (B) Trophozoites.
Courtesy of Drucilla J Roberts, MD.

KLİNİK BELİRTİLER

- Yetişkin kişilerde akut enfeksiyon %90 oranında tanınmaz, çünkü ya subkliniktir, semptomlar nonspesifiktir ve yanlışlıkla viral hastalık sanılabilir.
- En sık bulgular lenfadenopati, baş ağrısı, baş dönmesi halsizlik ve myaljidir.
- Hastalıkta genellikle tedavi gerekmez.

KLİNİK BELİRTİLER

- Birinci trimesterdeki enfeksiyonlarda ise düşük, ölü doğum veya yenidoğanda ciddi sekel olabilir.
- Konjenital toksoplazmozisli yenidoğanların %70-90'ı asemptomatiktir.
- **Ancak bazen ateş, makülopaüler rash, hepatosplenomegali, mikrosefali, havale, sarılık, trombositopeni ve nadiren jeneralize lenfadenopati olabilir.**
- Konjenital toksoplazmozisin klasik triadı :**koryoretinit, hidrosefali ve intrakranial kalsifikasyonlardır.**

TANI-Maternal enfeksiyon.

- Hastalığın tanısının konulmasında en çok kullanılanlar **serolojik testlerdir** .
- **IgG** antikoru enfeksiyondan bir veya iki hafta sonra oluşur, altı ile sekiz hafta sonra tepe noktasına ulaşır ve sonra iki yıl boyunca pozitif kalabilir.
- **IgM** antikoru ise ilk hafta pozitifleşir ve genellikle birkaç ayda düşer ama bazen yıllarca pozitif kalabilir.
- **Bu nedenle IgM pozitifliğinin her zaman yeni enfeksiyon bulgusu olmadığı bilinmelidir.**

IGG AVİDİTE TESTİ

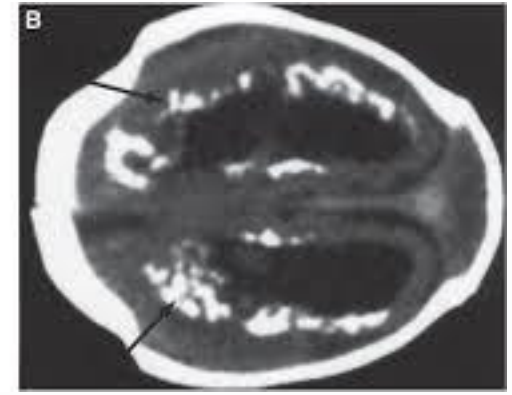
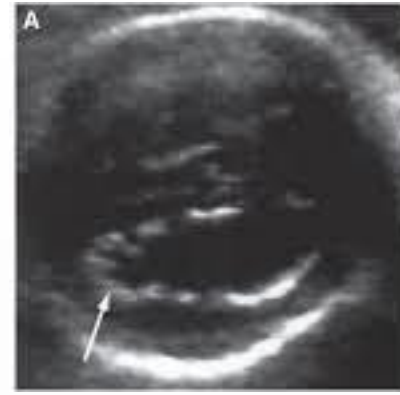
- Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration -FDA-) IgM pozitif olan hastaların kesinleştirici test olan T. gondii için spesifik olan IgG avidite Toksoplazma-spesifik IgG antikörlerinin testinin yapılmasını önermektedir.
- Böylece yeni ve eski enfeksiyon ayırt edilebilecektir.
- Sonuçlar Toksoplazmaya spesifik IgG antikor aviditesine (fonksiyonel afinitesine) dayanmaktadır.
- IgG aviditesi yani IgG nin T. gondii'ye bağlanma gücü enfeksiyondan 5 ay sonra düşük aviditeden yüksek aviditeye doğru değişmektedir.
- Gebeliğin ilk aylarında hem IgG hem de IgM antikörleri pozitif olan hastalarda önemlidir.
- Örneğin gebeliğin ilk trimesterinde yüksek avidite saptanan hastada endişe etmeye gerek yoktur, enfeksiyon 3 aydan önceki dönemde geçirilmiştir.
- Enfeksiyon gebelikten önce geçirildiğinden fetus risk altında değildir.

Montoya JG, Liesenfeld O, Kinney S, Press C, Remington JS. VIDAS test for avidity of Toxoplasma-specific immunoglobulin G for confirmatory testing of pregnant women. J Clin Microbiol 2002;40(7):2504-8.

Jenum PA, Stray-Pedersen B, Gundersen AG Improved diagnosis of primary Toxoplasma gondii infection in early pregnancy by determination of antitoxoplasma immunoglobulin G avidity. J Clin Microbiol 1997;35(8):1972-7.

Fetal enfeksiyon

- Maternal serolojiye veya ultrasonografi bulgularına (intrakranial dansiteler, plasental kalınlık artışı, ventriküler dilatasyon, intrahepatik dansite, hepatomegali, asit, perikardial/plevral efüzyon) bağlı olarak hastalıktan şüphelenilirse, fetal değerlendirme gereklidir.



Source: W.A. Hogge, B. Colman, J. Wilkins, Lyndon HSE



- Fetal kanda ya da amniyotik sıvıda Toksoplazma gondii parazitinin görülmesi ya da fetal kanda Toksoplazma gondii IgM antikorlarının gösterilmesi kullanılabilir, ancak tercih edilen ve en güvenli yöntem polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)'dur.
- Eğer ultrasonografi bulgusu yokken PCR sonucuna bağlı olarak gebelik sonlandırılması isteniyorsa, ikinci bir amniyosentez ile tanının teyidi önerilmektedir.

Noordhoek G, van Embden J, Kolk A. Reliability of nucleic acid amplification for detection of mycobacterium tuberculosis: an international collaborative quality control study among 30 laboratories. J Clin Microbiol 1996;34:2522-5.

Guy E, Pelloux H, Lappalainen M, et al. Interlaboratory comparison of polymerase chain reaction for the detection of Toxoplasma gondii DNA added to samples of amniotic fluid. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15:836-9.

Pelloux H, Guy E, Angelici MC, et al. A second European collaborative study on polymerase chain reaction for Toxoplasma gondii, involving 15 teams. FEMS Microbiol Lett 1998;165:231-7.

Yenidođan enfeksiyonu.

- Semptomatik yenidoğanlarda, konjenital toksoplazmozis tanısı öykü ve fizik muayeneye dayanır.
- Toksoplazma diğer TORCH enfeksiyonlarından ayırt edilmelidir.

Boyer K. Diagnostic testing for congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:59-60.

Congenital toxoplasmosis



Clinical manifestations. Hydrocephalus, lesions in the organs of the vision (chorioretinitis), cirrhosis of the liver and enlargement of the spleen.

ÖNLENMESİ

- Primer enfeksiyonun önlenmesi, kadınların Toksoplazma gondii'nin geçiş şekilleri ve riskli davranışlardan sakınılmasına dayanır.
- Sebze ve meyveler yenilmeden önce iyice yıkanmalıdır.
- Bıçaklar, nihaleler, lavabolar yemek hazırlandıktan sonra yıkanmalıdır.
- Yumurta çiğ yenmemelidir, pastörize olmamış süt içilmemelidir, filtre olmamış su içilmemelidir, yemek pişerken et tadılmamalıdır.
- Et iyi pişirilmelidir. Kedisi olan veya bahçe ile uğraşanlar eldiven giymelidir.
- **Gebelik öncesi danışmanlık ile hastalık %60 oranında azaltılabilmektedir.**
- **Tüm gebe kadınların serolojik taramaya girip girmemesi tartışmalıdır.**

Foulon W, Naessens A, Derde M. Evaluation of the possibilities for preventing congenital toxoplasmosis. Am J Perinatol 1994;11:57-62.

Boyer K, Holfels E, Roizen N, et al. Risk factors for Toxoplasma gondii infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: implications for prenatal management and screening. Am J Obstet Gynecol 2005;192:564-71.

TARAMA

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

TARAMA

Bazı Avrupa ülkelerinde tarama yapılıyor

–Fransa, seropozitiflik oranı %87

–Avusturya

•Amerika ve İngiltere’de rutin tarama yapılmıyor

–Tokso plazma enfeksiyonu insidansı düşük

–Yüksek riskli gebeler (immünsüprese, HIV pozitif vb)

–Hidrosefali, intrakranial kalsifikasyon, mikrosefali, asit, hepatosplenomegali gibi USG bulguları olan gebeler taranması öneriliyor

Montoya JG. Clin Infect Dis 2008

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



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

PRACTICE BULLETIN

CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETRICIAN—GYNECOLOGISTS

NUMBER 151, JUNE 2015

(Replaces Practice Bulletin Number 20, September 2000)

Cytomegalovirus, Parvovirus B19, Varicella Zoster, and Toxoplasmosis in Pregnancy

► *Should women be screened for toxoplasmosis before or during pregnancy?*

Routine serologic screening of pregnant women for toxoplasmosis is not recommended. There are many challenges involved in routine screening, including a relatively low seroprevalence (approximately 38% of pregnant women have evidence of prior toxoplasmosis infection), which means that most women are susceptible to infection; relatively low incidence of acute infection; lack of standardized serologic assays outside of reference laboratories; and cost (147, 157). In the United States, prenatal screening for toxoplasmosis should be limited to women who are immunosuppressed or human immunodeficiency virus (HIV) positive.

TEDAVİ

- Toksoplazma serolojisi ile saptanmış akut enfeksiyonda hemen, makrolid grubu spiramisin ile tedaviye başlanmalıdır (8 saatte bir 1 gr oral).
- **Spiramisin plasentada konsantre olur ve fetusa geçişi önler.**
- Ancak vertikal geçişi azaltması konusunda çelişkili görüşler vardır.
- Spiramisin plasentadan geçemez ve enfekte fetusun tedavisinde etkili değildir.
- Bu nedenle akut enfeksiyondan 4 hafta sonra ikinci trimesterde amniyosentez ve PCR testi önerilir.
- PCR negatif ise gebelik boyunca spiramisin tedavisine devam edilir.
- PCR pozitif ise alternatif tedaviler önerilir.

Couvreur J, Desmonts G, Thulliez P. Prophylaxis of congenital toxoplasmosis. Effects of spiramycin on placental infection. J Antimicrob Chemother 1988;(Suppl B):193-200.

Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. BMJ 1999;318:1511-4.

TEDAVİ

- Her ikisi de folik asid antagonisti olan primetamin ve sulfadiazin kombinasyonu konjenital enfeksiyonun şiddetini azaltmak ve doğum sırasında fetusun semptomlarını önlemek için kullanılır.
- **Terapötik abortus da bir başka seçenektir.**
- Ultrasonografik olarak hidrosefali görülmeyen tedavi edilmiş fetusların sonuçları genellikle iyidir.
- Hem primetamin hem de sulfadiazin her ikisi de hayvanlarda teratojeniktir, geçici akut böbrek yetmezliği ve kemik iliği depresyonu yapabilir, potansiyel riskleri nedeniyle ancak saptanmış fetal hastalık varsa kullanımları uygundur.

Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, et al. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. N Engl J Med 1988;318:271-5.

Hohlfeld P, Daffos F, Thulliez P, et al. Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. J Pediatr 1989;115:765-9.

Berrebi A, Kobuch W, Bessieres M, et al. Termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis. Lancet 1994;344:36-9.

TEDAVİ

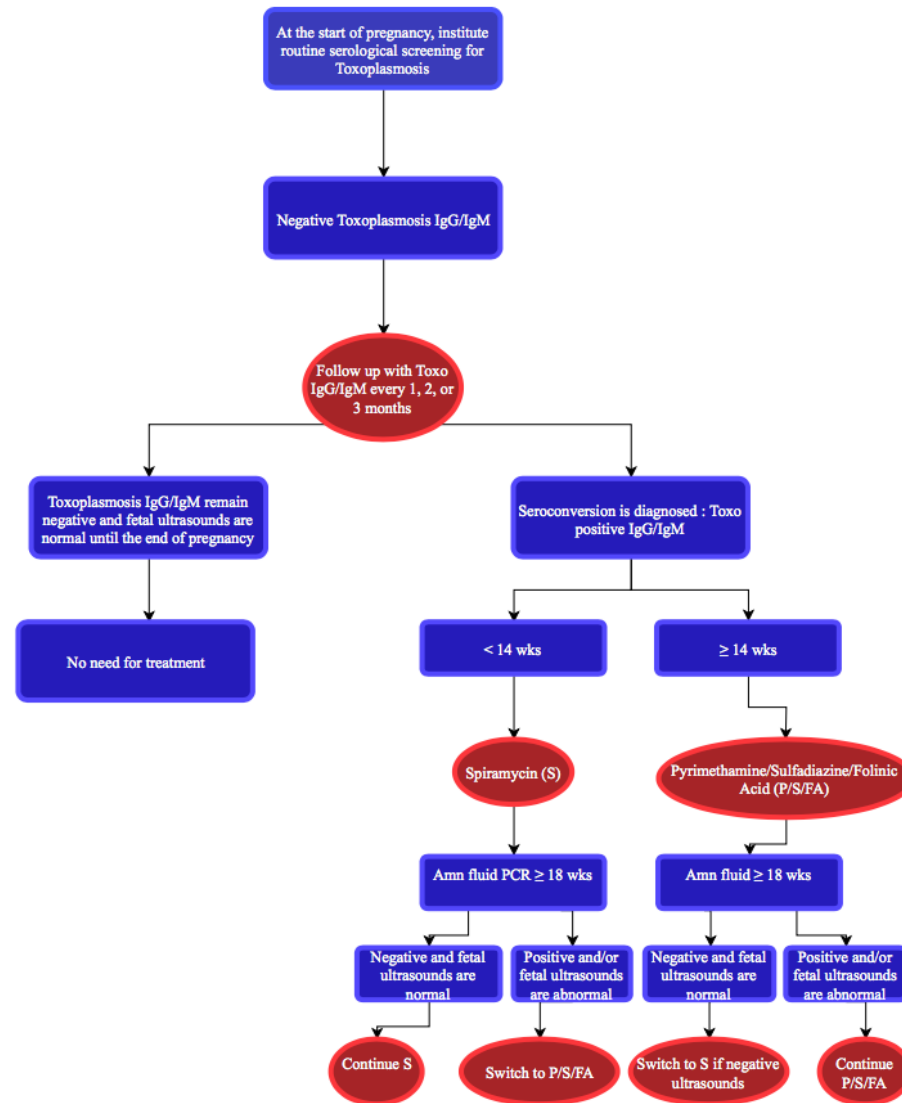
- Primetamin 25 mg/gün ve sulfadiazin 4 gr/gün günde 4 doz şeklinde uygulanır.
- Kemik iliği depresyonunu önlemek için Leucovorin (folinik asid) 10-25 mg/gün dozda ilave edilir .
- Haftalık tam kan sayımı ile takip edilir, değerlerde anormallik saptanırsa tedaviye ara verilir.

Hohlfeld P, Daffos F, Thulliez P, et al. Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. J Pediatr 1989;115:765-9.

- 3000 den fazla yayının metaanalizinin yapıldığı bir Cochrane derlemesinde maternal tedavinin fetal enfeksiyonu azaltmadığı ya da engellemediği ancak konjenital hastalığın ciddiyetini azaltabildiği belirtilmiştir.
- Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1511–4. (Level III)
- Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001684. DOI: 10.1002/14651858.CD001684. (Level III)
- ThiebautR, LeproustS, CheneG, GilbertR. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. *Lancet* 2007;369:115–22. (Meta-analysis)
- Annenin akut enfeksiyonu durumunda Perinatolog ve ya Enfeksiyon hastalıkları uzmanı konsültasyonu istenmelidir.

- ***The following recommendations and conclusions are based on good and consistent scientific evidence (Level A):***
- Pregnant women who are acutely infected with toxoplasmosis should be treated with spiramycin to reduce transplacental parasitic transfer.
- Fetal infection with toxoplasmosis should be treated with a combination of pyrimethamine, sulfadiazine, and folinic acid because this regimen more effectively eradicates parasites in the placenta and fetus than spiramycin alone and can lessen the severity of disease in the affected fetus.
- ***The following recommendations and conclusions are based on limited or inconsistent scientific evidence (Level B):***
- Routine serologic screening of pregnant women for toxoplasmosis is not recommended.

FIGURE
Proposed algorithm



Proposed algorithm for serologic screening and follow up of pregnant women who were identified to be at risk for seroconversion during gestation (negative for *Toxoplasma* immunoglobulin G and M).

Amn, amniotic; FA, folic acid; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; P, pyrimethamine; PCR, polymerase chain reaction; S, spiramycin; Toxo, toxoplasmosis.

Montoya. Systematic screening and treatment of toxoplasmosis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2018.



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

DOĞUM ÖNCESİ BAKIM YÖNETİM REHBERİ

ANKARA 2014



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

RİSKLİ GEBELİKLER YÖNETİM REHBERİ

ANKARA 2014

- Teşekkürler