

GEBELİKTE BAKTERİYEL ENFEKSİYONLAR

Dr. Yasemin HEPER

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

- Gebeler enfeksiyonlara daha mı duyarlı?
- Daha ağır seyir?
- Fetüse etkiler?
- Gebede ilaç kullanımı?

Table 1. Infections Associated with Increased Susceptibility or Severity among Pregnant Women, and Relevant Clinical Guidance, According to the Strength of the Evidence for an Association.

Infection	Increased Susceptibility	Increased Severity	Prevention Strategies	Management Strategies*
Stronger evidence				
Influenza	No	Yes	Influenza vaccination; antiviral prophylactic medication for selected patients	Early identification; early antiviral therapy; supportive care
Hepatitis E virus infection	No	Yes	Sanitation programs	High index of clinical suspicion; supportive care
Herpes simplex virus infection (dissemination with primary infection)	No	Yes	Protection from sexually transmitted infections during pregnancy	High index of clinical suspicion; antiviral therapy; supportive care; care of the newborn
Malaria (mainly due to <i>Plasmodium falciparum</i>)	Yes	Yes	Intermittent preventive therapy; insecticide-treated bed nets (for areas where malaria is endemic); appropriate prophylaxis (for travelers)	Early identification; appropriate antimalarial therapy; supportive care
Listeriosis	Yes	No	Dietary guidance	Early identification; appropriate antimicrobial therapy; care of the newborn
More limited evidence				
Measles	No	Yes	Vaccination	High index of clinical suspicion; supportive care
Smallpox	No	Yes	Vaccination	Very high index of clinical suspicion; supportive care
Human immunodeficiency virus type 1 infection	Yes	No	Consistent and correct condom use; protection from sexually transmitted diseases during pregnancy	Early identification; antiretroviral therapy
Varicella	No	Yes	Vaccination	Appropriate antiviral therapy; supportive care
Coccidioidomycosis	No	Yes	No proven methods of prevention	Early identification; appropriate antifungal therapy

* Infections for which there should be a higher or very high index of clinical suspicion are those that must be considered by the clinician despite being rare diagnoses in some areas.

**Bakteriyel enfeksiyonları etkileyen
immün değişiklikler var mı?**

Estriol

CD4 ve CD8 ↓

Proinf. sitokin ↓

Antiinf. sitokin ↑

Progesteron

Th2 yanıtı ↑

Estradiol

Treg ↑

Th1 yanıtı ↓

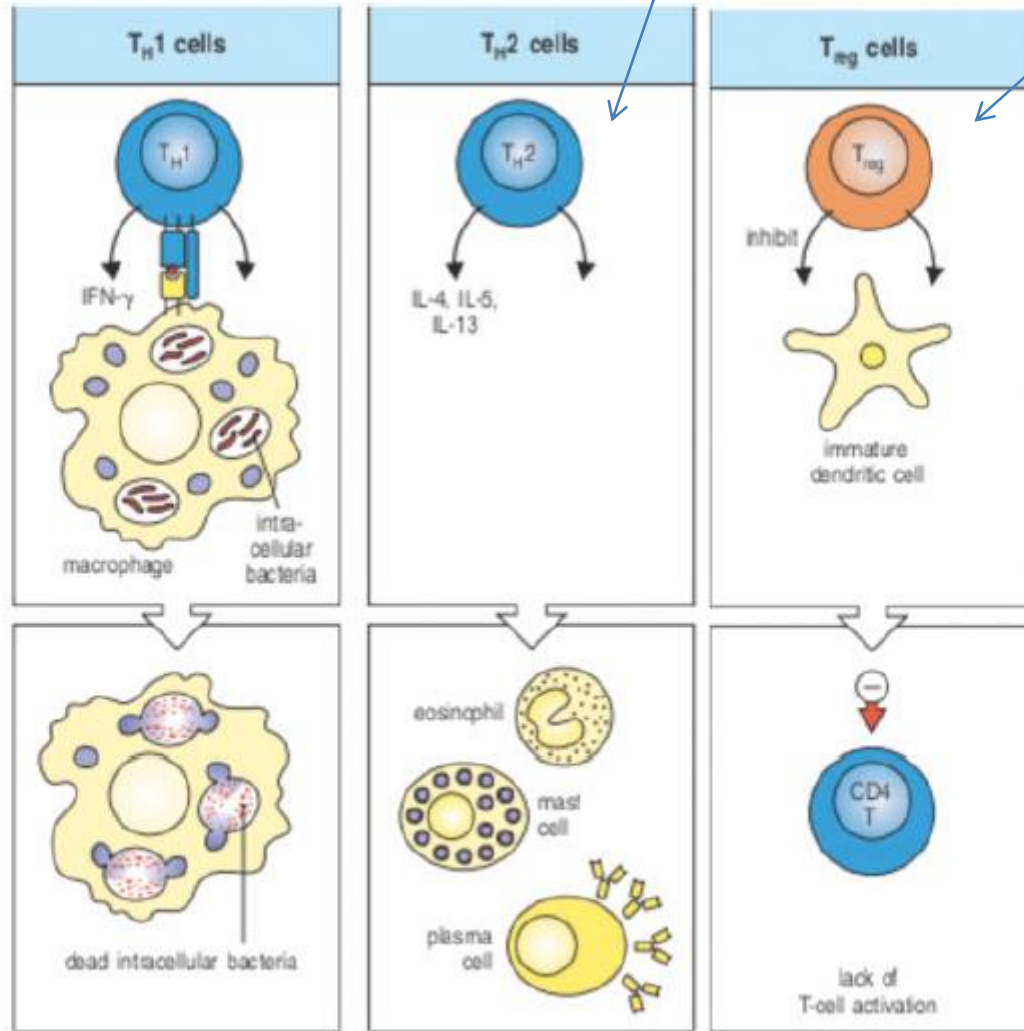


Fig. 2 Th1 cells produce proinflammatory cytokines that activate macrophages, allowing them to destroy intracellular organisms efficiently. Th2 produces anti-inflammatory cytokines that inhibit Th1 cells while activating eosinophils, mast cells, and plasma cells. Treg cells are a heterogeneous class of cells that suppress T-cell activation to prevent the development of autoimmunity during immune responses.¹² Th1, type 1 helper T cells; Treg, regulatory T cell.

Gebelikte anti-inflammatuar bir immün status vardır

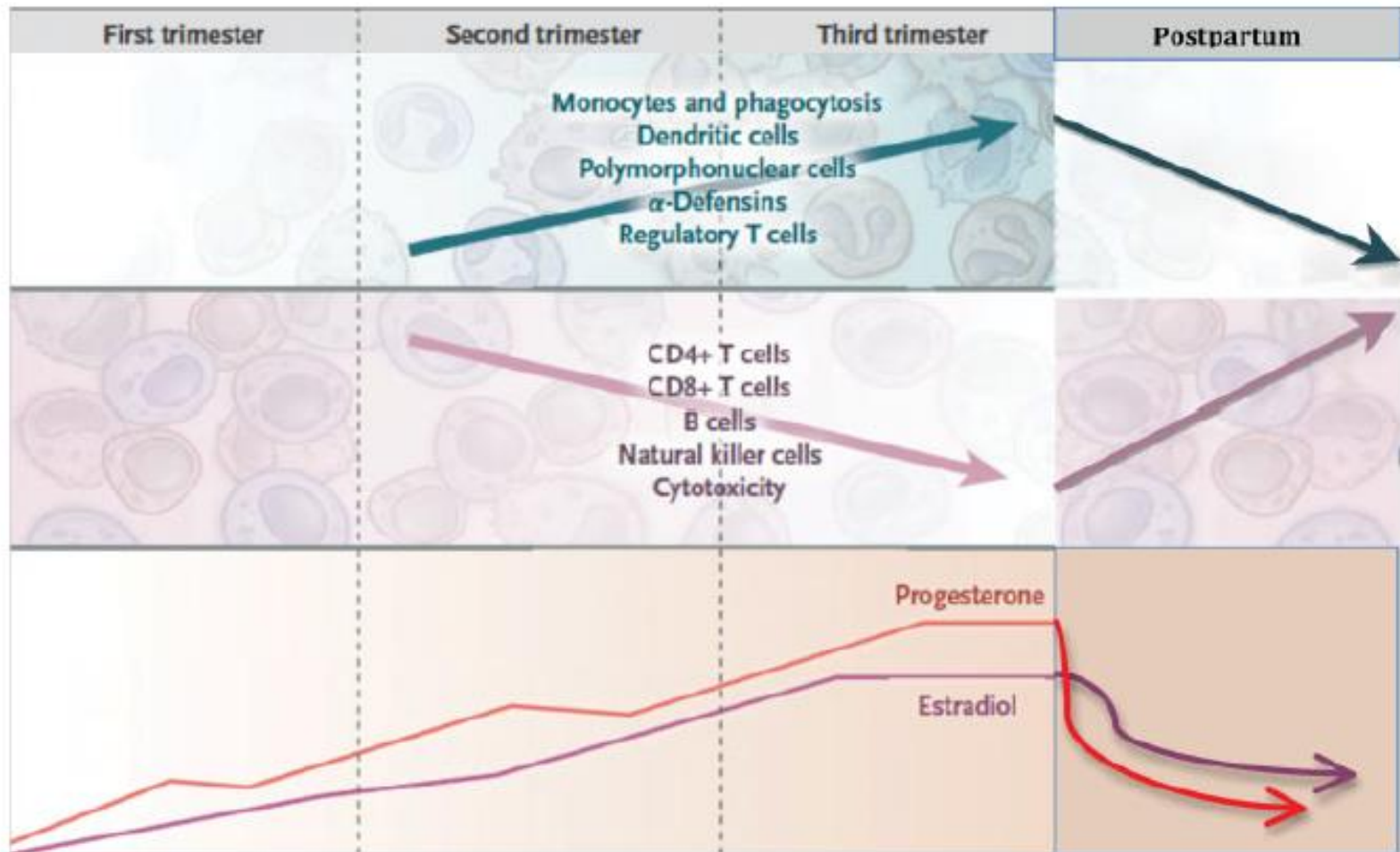


Fig. 1 During pregnancy, increased sex steroids correlate with decreased T-cell activity and natural killer cell activity, while α -defensin levels, monocyte, and polymorphonuclear-cell activity are increased.²

Gebelik ve ilaçlar

- 1980'den bu yana kullanımda olan ilaçların sadece %10'unun gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli veri var
- İlaç araştırmalarının çoğunluğu erkek ve hayvanlarda yapılmaktadır. Gebelerde çalışma son derece az
- Gebelikte ilaçlarla ilgili veriler genelde postmarketing sürveyanlarla

- Avrupa'da gebelerin %83'unun, ABD'de %60'ının gebelik sırasında ilaç kullanmakta
 - Fertilizasyonla ilgili ilaçlar, demir ve vitaminler hariç
- %40'ının erken gebelikte ilaç almış
- %1-4'üne de fetal zararları olduğu bilinen ilaçların (örneğin antiepileptikler) reçete edildiği
- Son 30 yılda gebelerin ilk trimestrede en fazla kullandığı 20 ilacın içinde **antibiyotik** ve **aşılar** var
- Bütün gebelik ele alındığında en sık reçete edilenler arasında antibiyotikler önde

- Majör doğumsal defektlerin %5'inin teratojenik ilaçlara bağlı
- Teratojenik etki tüm gebelik boyunca (hatta konsepsiyon öncesinde de)
 - Sonuçları gebelik haftasına göre değişir
- Teratojenik etki çocukluk yıllarında da ortaya çıkabilir.

FDA: Gebelik ve Laktasyon /2014

- Yapısal anomali
- Fetal / infant mortalitesi
- Fonksiyonel etkilenme
- Büyüme değişiklikleri

varsa

- Konjenital anomali ve düşük riskinin normal popülasyonla karşılaştırılması

Gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili bazı kitap ve web sayfaları

Kitaplar:

- Teratology primer, 2nd edn. <http://connection.teratology.org/p/cm/ld/fid=6>
- -Schaefer C, Peters PWJ, Miller RK, eds. Drugs during pregnancy and lactation, 3rd edn. Amsterdam: Elsevier, 2015

Teratoloji bilgi sayfaları:

- UK Teratology Information Service (UKTIS): <http://www.uktis.org> ve <http://www.medicinesinpregnancy.org>
- TOXBASE: <http://www.toxbase.org>
- European Network of Teratology Information Services: <https://www.entis-org.eu>
- Organization of Teratology Information Specialists (OTIS/Mother to baby): <http://mothertobaby.org>
- Motherisk (Canadian Teratology Information Service): <http://www.motherisk.org>

Hastalara yönelik:

- **bumps** - best use of medicines in pregnancy (İngiltere): <http://www.medicinesinpregnancy.org>
- MotherToBaby (ABD): <http://mothertobaby.org>
- Farklı dillerde bilgiler: <http://www.entis-org.eu>

**Gebelikte antibiyotikleri nasıl
seçelim?**

Antibiyotik	FDA (2014 öncesi)	Notlar
Aminoglikozidler	D	Yenidoğanda işitme kaybına yol açabildiğinden özel bir endikasyon olmadıkça Streptomisin kullanılmamalı. Diğer aminoglikozidler beklenen yarar risklerden fazla ise izlem altında kullanılabilir
Penisilinler, Beta-laktamaz inhibitörleri	B	Güvenli
Sefalosporinler	B	Termde kullanıldığında Seftriaksonun kernikterusa yol açabileceği unutulmamalı
Doripenem, Ertapenem, Meropenem	B	Penisilin ve sefalosporinlerin kullanılmadığı durumlarda dikkatle kullanılmalı
İmipenem-silastatin	C	
Aztreonam	B	Sadece ciddi beta-laktam alerjisi varsa kullanılmalı
Kinolonlar	C	Yarar-zarar hesabı yapılmalı, mümkün oldukça kullanımından sakınılmalı

Antibiyotik	FDA (2014 öncesi)	Notlar
Vankomisin	B-C	Güvenli
Telavansin, Dalbavansin, Oritavansin	C	Yarar-zarar hesabı yapılmalı, mümkün oldukça kullanımından sakınılmalı
Azitromisin	B	Güvenli
Klaritromisin, Telitromisin	C	Yarar-zarar hesabı yapılmalı, mümkün oldukça kullanımından sakınılmalı
Linezolid	C	Yararı olası risklerden fazla olacaksa kullanılabilir
Tetrasiklin, Minosiklin, Doksisiklin	D	Kullanılmamalı
Tigesiklin	D	Yarar-zarar hesabı yapılmalı, mümkünse kullanımından sakınılmalı

Antibiyotik	FDA (2014 öncesi)	Notlar
Klindamisin	B	Güvenli
Daptomisin	B	Yararı olası risklerden fazla olacaksa kullanılabilir
Fosfomisin	B	Güvenli
Metronidazol	B	Topikal vajinal preparatları kullanılmamalı
Nitrofurantoin	B	Güvenli
Polimiksim B ve E	C	Dikkatle ve yan etkiler açısından yakın izlemle kullanılmalı
Trimetoprim, Sulfametoksazol	C	İlk trimestrede kullanılmamalı. Kernikterus riski nedeniyle Sulfametoksazol 32. haftadan sonra kullanılmamalı

ilaç kullanımını etkileyen faktörler

- Mide asiditesi azalır: Absorbsiyonu etkileyebilir.
- İlk trimestrede bulantı-kusma
- Progesteronun etkisiyle intestinal motilite ↓, oroçekal transit süreleri ↑, absorbsiyon ↑
- 32.-34. haftalardan itibaren kan hacmi %40-45 (plazma volümü %50) ↑
 - Karaciğer kan akımı dakikada 1.8 litreye yükselir: ilacın ilk geçişine olan etkisi ↑

Dağılım hacmi etkilenir:

- Hipoalbüminemi ve albüminin bağlanma afinitesi ↓
 - İlaçların serbest fraksiyonları ↑
 -
- Renin-Angiotensin-Aldosteron sisteminin aktivitesi ↑, su ve tuz retansiyonu (su %20 ↑)
 - 6.-8. haftalarında 1200-1600 ml
 - 32. haftada 4700-5200 ml'ye ulaşır
- Kardiyak output hem atım hacminin hem de atım sayısının artmasına bağlı olarak %30-50 ↑, kan akımı kaslarda ↓ özellikle pelvik organlara yönlendirilir.
 - Uterus, böbrek, deri ve meme dokusunda kan akımı ↑
 - Reprodüktif organlara olan teması ↑
- Vücutta yağ artışı
 - Yağda eriyen ilaçlarda önemli olabilir

- Sitokrom P450 enzim aktiviteleri değişir
 - Bazılarının aktivitesi artarken (2A6, 3A4, 2C9, 2D9 gibi), bazılarının (1A2, 2C19) azalır. N-asetiltransferaz 2 aktivitesi azalır (substratı: INH)
 - Karaciğerdeki kan akımının artması ilaçların ilk geçişlerinde metabolizmalarını etkiler
- İlaçların eliminasyon hızları da ↑
 - Karaciğerde artan kan akımının etkileri
 - Renal vasküler direnç ↓, renal kan akımı ↑, klerens hızlanır
 - Glomerüler filtrasyon hızı %40-65 ↑
 - İleri gebelik haftalarında P-glikoprotein aracılığıyla renal tübüler sekresyonları da değişir
 - Artan solunum sayısı ve azalmış fonksiyonel rezerv kapasite nedeniyle kompanse respiratuvar bir alkaloz durumu söz konusudur. İnhalasyonla alınan ilaçların akciğerlerden atılımı da artar.

Farmakokinetiği en çok etkilenenler:

- Penisilinler
- Sefalosporinler
- Aminoglikozidler
- Florokinolonlar (değişken)

En sık hangi enfeksiyon görülür?

- Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE)
- En çok maternal / fetal morbidite-mortaliteye yol açan bakteriyel enfeksiyon
- Anemiden sonra en sık sağlık sorunu
- Gebelerin % 5-10'unda
 - Aemptomatik bakteriüri (ABÜ) %2-15
 - Semptomatik ÜSE %1-2

Çünkü:

- 7. haftadan itibaren progesteron etkisiyle düz kaslarda relaksasyon başlar: üreter ve renal kalikslerde dilatasyon → hidronefroz
 - Postpartum 6 hafta kadar devam eder
- 22-26. haftalardan itibaren uterusun basısı
- Üriner staz, üreterovezikal reflü
- Plazma hacmi ↑, idrar yoğunluğu ↓
- İdrar pH ve osmolaritesi değişir
- Gebeliğe bağlı glükozüri va aminoasidüri

Gebelikte ÜE'a yaklaşım farklı mı?

- Klinik bulgular ve tanısal testler aynı
- Yakınmalarda
- Fizik muayenede
- Ayırıcı tanıda
- Yaklaşım-tedavide farklılıklar var
 - Annede komplikasyonlar
 - Fetüse etki
 - Nüks (%30)

- Görülme sıklığı gebe olmayanlarla aynı
 - Asemptomatik bakteriüri (ABÜ) % 2-7 (15)
 - Semptomatik ÜSE: % 1-2
- Etken dağılımı aynı
 - *E. coli*, *S. saprophyticus*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Proteus* spp, *Enterococcus* spp, *Group B Streptococcus*
 - Nadiren: *Mycoplasma hominis*, *Ureoplasma parvum*, *Gardnarella vaginalis*, *Chlamidia trachomatis*

- Testlerde dikkat:
 - Lökosit esteraz erken dönemde negatif olabilir
 - Nitrit negatif ise uygun bakteriler akla gelmeli
 - Lökosit esteraz + Nitrit: duyarlılık %77, özgüllük %70
 - Mikroskopide >15-20 HPF skuamoz epitel varsa vajinal sekresyonla kontaminasyon
 - Kültürün sabah ilk idrardan alınması daha uygun
 - Hemogram: Gebelikte lökosit sayısı ↑

- Nüks ve komplikasyon riski ↑↑
 - ABÜ tedavi edilmezse 20-40 semptomatik ÜSE
 - Tedavi edilenlerde %3-4
 - %30 piyelonefrit
 - Piyelonefritlerde komplikasyon %40-50
 - Gebede septik şokun en sık nedeni piyelonefrit

Table 3. Studies with positive/negative association of UTI with complications in pregnancy.

Studies	Type of study	Cases, <i>n</i>	PE	Preterm birth	LBW	IUGR
Izadi et al. (2016) (19)	Cohort	239	+	Ø	Ø	Ø
Rezavand et al. (2015) (20)	Case-control	250	+	Ø	Ø	Ø
Easter et al. (2016) (21)	Prospective	2607	+	Ø	Ø	Ø
Bilano et al. (2014) (22)	Cross-sectional (multi-country)	276,388	+	Ø	Ø	Ø
Conde-Agudelo et al. (2008) (23)	Meta-analysis	49 studies	+	Ø	Ø	Ø
Shamsi et al. (2010) (24)	Case-control	393	-	Ø	Ø	Ø
Qureshi et al. (1994) (25)	Prospective	1579	-	Ø	Ø	Ø
Mittendorf et al. (1996) (26)	Case-control (nested)	2741	+	Ø	Ø	Ø
Lee et al. (2015) (27)	RCT (cluster)	24 clusters (each ~4000 population)	Ø	+	Ø	Ø
Romero et al. (1989) (30)	Meta-analysis		Ø	+	+	Ø
Smaill and Vazquez (2015) (31)	Meta-analysis	2000	Ø	+	+	Ø
Mazor-Dray et al. (2009) (32)	Retrospective	4742	+	+	+	+
Agger et al. (2014) (33)	Prospective	676	Ø	+	Ø	Ø
Alijahan et al. (2014) (34)	Case-control	935	Ø	+	Ø	Ø
Vogel et al. (2014) (35)	Cross-sectional (multi-country)	172,461	Ø	+	Ø	Ø
Chiabi et al. (2013) (36)	Cross-sectional	1066	Ø	+	Ø	Ø
Jain et al. (2013) (37)	Prospective	582	+	+	+	+
Kiss et al. (2004) (38)	RCT	4429	Ø	+	Ø	Ø
Mirzaie and Mohammah-Alizadeh (2007) (39)	Retrospective	988	Ø	-	Ø	Ø
Chen et al. (2010) (40)	Retrospective (cross-sectional)	85,484	Ø	-	-	Ø
Kazemier et al. (2015) (41)	Prospective	4283	Ø	-	Ø	Ø
Sheiner et al. (2009) (42)	Retrospective	199,093	Ø	+	+	+
Hantush Zadeh et al. (2013) (43)	Retrospective	163	Ø	Ø	+	+
Kessous et al. (2012) (44)	Retrospective	Positive vs negative GBS		Ø	+	+

(+): positive association of UTI with complicated pregnancy; (-): negative association of UTI with complicated pregnancy; Ø: not applicable; PE: preeclampsia; LBW: low birth weight; IUGR: *intra-uterine growth restriction*; RCT: randomised controlled trial; ASB: asymptomatic bacteriuria; GBS: group-B streptococcus.

Korioamniyonit, perinatal mortalite,
mental gerilik, çocukluk çağı epilepsisi, dikkat eksikliği-hiperaktivite,

ÜSE için risk faktörleri

- Düşük sosyoekonomik düzey
- Genç yaş, ileri yaş
- Yoğun cinsel aktivite
- Nulliparite, multiparite
- Diyabet
- Böbrek taşı, önceden olan üriner yapısal bozukluklar
- Orak hücreli anemi
- Sigara içmek
- **Önceden ÜSE geçirmiş olmak**

Asemptomatik bakteriüri

- Piyelonefrit gelişme olasılığı çok yüksek
 - Tedavi edilmezse %30, edilirse %2 piyelonefrit
- 12-16. hafta, ya da ilk başvuruda taranmalı
 - Her trimestrede tarama?
 - ABÜ veya ÜSE öyküsü olanlarda daha sık tarama

ABÜ'de kültür

- Tek veya iki kültür?
 - Tek kültürle tedavi (gereksiz tedaviler?)
 - Tek kültürle olguların %80'i, iki kültürle %96'sı yakalanır
- Bakteri miktarı?
 - 10^5 cfu/ml (daha düşükse de tedavi?)
 - Grup B Streptokok (GBS) için her miktarda üreme anlamlı
 - $> 10^4$ cfu/ml → genital traktta kolonize !

- Mutlaka tedavi verilmeli (Antibiyogram)
-
- Tek günlük tedavilerde nüks ↑, üç gün
- Tedavi sonrası kontrol kültürleri
 - Ne zaman, kaç kez?

Grup B Streptokok:

Annede puerperal, yenidoğanda erken (<7 gün) ve geç (7-90 gün) sepsis, erken membran rüptürü, erken doğum

- ABÜ'lerde %10 GBS
- Genital ve üriner kolonizasyon
 - Gebeler rektal ve vajinal örneklerle taranmalı (35-37. hafta)
 - Herhangi bir haftada idrar kültürü (+) ise, rektal-vajinal örneklerle gerek yok
- Tedavi edilse bile eradike edilemiyor
- Doğumda i.v. profilaksi (Penisilin G, Ampisilin, Sefazolin, Klindamisin, Vankomisin), doğumdan en az 4 saat önce
 - Penisilin G: 5 milyon Ü yükleme, dört saatte bir 2.5-3 milyon Ü
 - Ampisilin: 2 gr yükleme, dört saatte bir 1 gr
 - Sefazolin: 2 gr yükleme, sekiz saatte bir 1 gr
 - Klindamisin: sekiz saatte bir 900 mg
 - Vankomisin: on iki saatte bir 1 gr

Sistit

- Gebede sık idrara çıkma zaten vardır
- Yakınmaları varsa $<10^3$ cfu/ml ile de tedavi
- Tedavi süresi 3-7 gün
 - Fosfomisin 3 gr po tek doz (3 gün arayla iki kez?)
 - Nitrofurantoin*, ampisilin/amoksisilin*, sefalosporinler, kotrimoksazol*, *kinolon**
- Kontrol kültürleri
- Nüks / kronik enf / cinsel ilişki ile bağlantılı ise
 - Proflaktik tedavi (nitrofurantoin 1x50-100 mg)
 - Baskılayıcı tedavi (nitrofurantoin)
 - Cranberry (Gebelerde etkinliği ile ilgili çalışma yok)

Piyelonefrit

- ABÜ olanlarda %13-40, olmayanlarda %0.4
 - ABÜ'de erken tedavi %90 önler
- Komplikasyon sık
 - Akut böbrek hasarı, anemi (%25), arteriyel hipertansiyon, hemoliz, sepsis, septik şok, preeklamsi, ARDS (%10), nadiren renal apse
- %80-90 gebeliğin 2.-3. trimestresinde
- Sağ böbrek daha sık, %25 bilateral
- Nüks %25
- Erken doğum %10 (sıklıkla 33-36. haftalarda)

- Tanı
 - Kan kültürü % 20-30 pozitif, % 15-20'sinde tedavinin değişmesine yol açmakta
- Ayırıcı tanı
 - Apandisit, kolesistit, pankreatit
 - Erken doğum, abruptio plasenta, koryoamnionit
- Muayenede genital (Cx) muayene, kontraksiyon takibi, fetüs takibi

Tedavi

- Hastaneye yatırılmalı
- Parenteral tedavi
 - Sıklıkla 72 saatte düzelmekte
 - Ateş düştükten 48-72 saat sonra oral tedavi
 - Parenteral + oral tedavi süresi: 14 gün
- Takip
 - Tedavi bittikten 1-2 hafta sonra kontrol kültür
 - Aralıklarla idrar kültürleri (2-4 hafta?)
 - Gerekirse baskılayıcı tedavi
 - Sefalekssin 250-500 mg, yatmadan önce

- **Klavilunat**
 - 1. trimestre → Spina bifida ???
 - EMR'de → neonatal nekrozan enterokolit
- **Sefalosporinler**
 - Kardiyovasküler anomali, yarı damak-dudak ???
 - Seftriakson: 3. trimestrede kern ikterus
 - En fazla sefaleksim, sefazolin, sefuroksim, seftriakson kullanılmakta
- **Fosfomisin**
 - ABÜ ve sistitte ilk seçenek
 - Rekürren enf veya etken *Pseudomonas spp*, *Enterobacter spp*, indol-pozitif *Proteus spp* ise 24 saat sonra 2. doz verilmeli
- **Nitrofurantoin**
 - Aynı zamanda antifungal ve antiprotozoal
 - 1. trimestrede → hipoplastik sol kalp ???
 - 38-42. haftada yenidoğanda hemolitik anemi riski (G6PD eksikliğinde fazla)
- **Kotrimoksazol**
 - 1. ve 3. trimestrede kullanılmamalı
- **Vankomisin**
 - 1. trimestrede güvenirliliği ile ilgili veri yok

Bruselloz'a yaklaşım nasıl olmalı?

- İmmün sistemdeki değişiklikler Bruselloz için avantaj
- İnsan plasentasında eritritol yok, amniyon sıvısında anti-Brusellar aktivite var ???
- Abort fetüsten izole edilebiliyor, konjenital Bruselloz
- İnsandan insana Bruselloz bulaşlarının çoğu gebelikle ilgili



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



INTERNATIONAL
SOCIETY
FOR INFECTIOUS
DISEASES



Review

Consequences of brucellosis infection during pregnancy: A systematic review of the literature

Manal Alsaif^a, Kamal Dabelah^a, Robin Featherstone^b, Joan L. Robinson^{c,*}

^a Department of Pediatrics, King Abdulaziz Hospital, Ministry of National Guard Hospital, Al-Ahsa, Saudi Arabia

^b Alberta Research Centre for Health Evidence, Department of Pediatrics, University of Alberta, Alberta SPOR SUPPORT Unit Knowledge Translation Platform, Edmonton, Alberta, Canada

^c Stollery Children's Hospital and University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

Spontan abortus, IU fetal ölüm, termde doğum, preterm doğum, konjenital bruselloz

<10 olgulu serilerden **65 gebelik** (9 olgu serisi, 28 tek olgu yayını)

(Sayılır 2003, Özbay 2006, Cebesoy 2009, Karcaaltıncaba 2010, Elkıran 2010, Peker 2010, Nuri 2011, Ceylan 2012, Dilli 2013)

≥10 olgulu serilerden **735 gebelik** (14 olgu serisi)

(Karahocagil 2010, Kurdoğlu 2010, Gülsün 2011)

Kontrol grubu ile kıyaslayan 5 çalışma

(Karahocagil 2010, Gülsün 2011)

- Spontan abortus %25 (populasyon)

– 342 Bruselloz'lu gebede %24, 33.936 konjenital

ilk olgu serisi 1938'de İtalya'dan
59 olgu, spontan abortus: %78.6
(Vecchio)

- IU fetal ölüm %4

% 42

- Preterm doğum %13

- Konjenital Bruselloz %2

- Maternal ölüm (1 olgu)

-IU gelişme geriliği
-Erken membran rüptürü
-Koryoamniyonit
-Postpartum endometrit

- Spontan abortus ve IU fetal ölümün nedeni bakteriyemi, ateş, DİK...

- Karahocagil, 2010

- Kronik Brusellozda rekürren spontan abortusların nedeni alerjik mekanizmalar

- Kurdoğlu, 2015

- Brusella, trofoblasta yerleşerek üreyebilmekte

- Ben Amara, 2013)

- Brusella invazyonunda Laminin reseptör-1'e olan etkisi önemli...

- Kurdoğlu, 2015

BRUSELLOZ ABORTUSU TETİKLEMEKTE

- Normal popölasyondan farklı olarak gebede renal ve karaciğer tutulumu sık, anemi %72,3
- Komplikasyonlar tedavisi birkaç hafta gecikenlerde ortaya çıkmakta
 - 101 olgu, %65 gebelikte, %34 doğum/düşük sonrasında tedavi almış
- Rekküren abortuslarda Bruselloz araştırılmalı
- Nüks %10

G. Vilchez et al./International Journal of Infectious Diseases 38 (2015) 95–100

ERKEN TANI, ERKEN TEDAVİ

TEDAVİ

- Rifampisin
- İkinci ilaç: Aminoglikozid, Kotrimoksazol, Eritromisin
- **Rifampisin + Kotrimoksazol**
 - I. International Meeting on the Treatment of Human Brusellosis, 2006
- Kotrimoksazol monoterapi
- Rifampisin monoterapi
- Seftriakson + Rifampisin > Kotrimoksazol + Rifampisin
- Bir hafta aminoglikozid (Streptomisin?) + Rifampisin, sonra 6 hafta Ko-trimoksazol + Rifampisin

Vichez, 2015

- Endemik bölgelerde gebelerde gerçek insidans?
- Endemik bölgede risk gruplarında taranmalı
- Erken tanı, erken tedavi!
- Tekrarlayan düşüklerde taranmalı

Tüberküloz'da farklılık var mı?

- Her yıl 3.5 milyon kadın yeni Tbc tanısı almakta, 216.500'i gebe (WHO, 2016)
- 900 milyon kadın latent Tbc
- Aktif Tbc prevalansı
 - Düşük gelirli ülkelerde %0.06-0.25
 - Yüksek gelirli ülkelerde
 - HIV (-)'lerde %0.07-0.5
 - HIV (+)'lerde %0.7-11

Gebelik veya doğum sonrasında
Tbc nedeniyle ölenlerin >%50'si HIV (+)

- Latent Tbc →aktivasyonu riski
- Mortalite gebe olmayanlarla aynı
- Semptomlar değişik olabilir (anti-inflamatuvar status)
- AC dışı Tbc tanısı sıklıkla gecikmekte
- Daha ağır klinik seyir, gebelikle ilgili komplikasyonlar
 - Preeklamsi (x2), eklamsi, vaginal kanama, düşük (x10), antenatal hastaneye yatış (x12)
- Fetal-neonatal etkiler
 - Konjenital Tbc (nadir)
 - Düşük doğum ağırlığı
 - IU gelişme geriliği
 - Fetal ölüm, perinatal mortalite

Doğumdan sonra İRİS riski !!!

- HIV(-) gebenin rutin taranmasını öneren bir kılavuz yok
 - CDC: Latent Tbc saptanan gebelere postpartum 2-3. ay dahil INH verilmeli
 - WHO: HIV (-) gebelere latent Tbc taraması ve tedavisi önermemekte
- WHO: HIV (+) gebede dört bulgu varsa (öksürük, gece terlemesi, ateş, kilo kaybı) Tbc taranmalı, INH (preventiv tedavi) başlanmalı
- CDC: Aktif Tbc ile temas eden, uyuşturucu bağımlısı, immünsuprese, HIV(+), riskli bölgelerden gelen tüm gebeler aktif hastalık açısından taranmalı (IGRA), AC grafisi çekilmeli, şüphe varsa ileri tetkikler yapılmalı (ARB, kültür, biyopsi...), INH verilmeli
- Gebede en iyi tarama yöntemi???

Antibiyotik	FDA (2014 öncesi)	Notlar
INH	C	Karaciğer enzimleri tedavi süresince izlenmeli !! INH+ Pridoksin (B6) verilmeli
Etambutol	C	
Pirazinamid	C	
Rifampisin, Rifabutin, Rifapentin	C	

Standart tedavi aynı → CDC: HIV(-) gebede PZA önermemekte

Dirençli Tbc:

- Deneyimler çok sınırlı
- Her hasta ayrı değerlendirilmeli
- İkinci seçenek ilaçlar gebe ve bebek için daha riskli

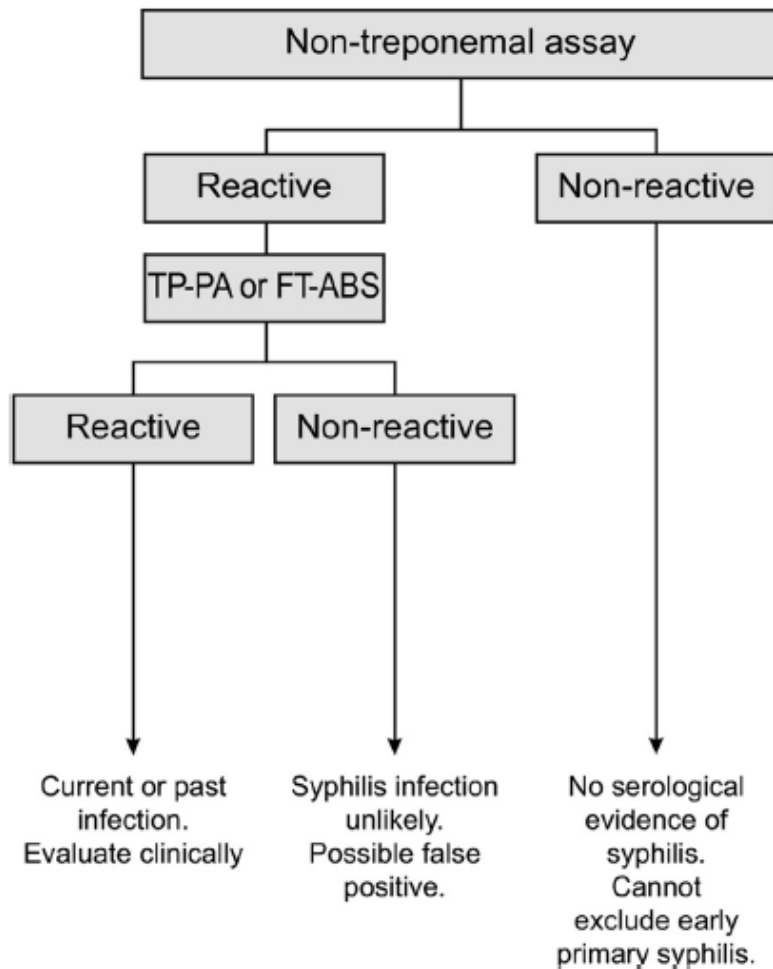
Sifiliz (Sy) taraması pozitif saptanan gebeye yaklaşım nasıl olmalı?

- Gebelik Sy etkilemez, Sy gebeliği çok etkiler
- Tedavi almayan Sy'li gebede herhangi bir gebelik komplikasyonu %77
 - Enfekte olmayan gebelerde %14
- Tedavisiz gebede komplikasyon riski, tedavi alana göre 12 misli ↑
- İnfantlarda etkilenme çok sık
 - Tedavisiz erken Sy'de %50, latent Sy'de %35
- Tedavi görenlerde de komplikasyon olabilir

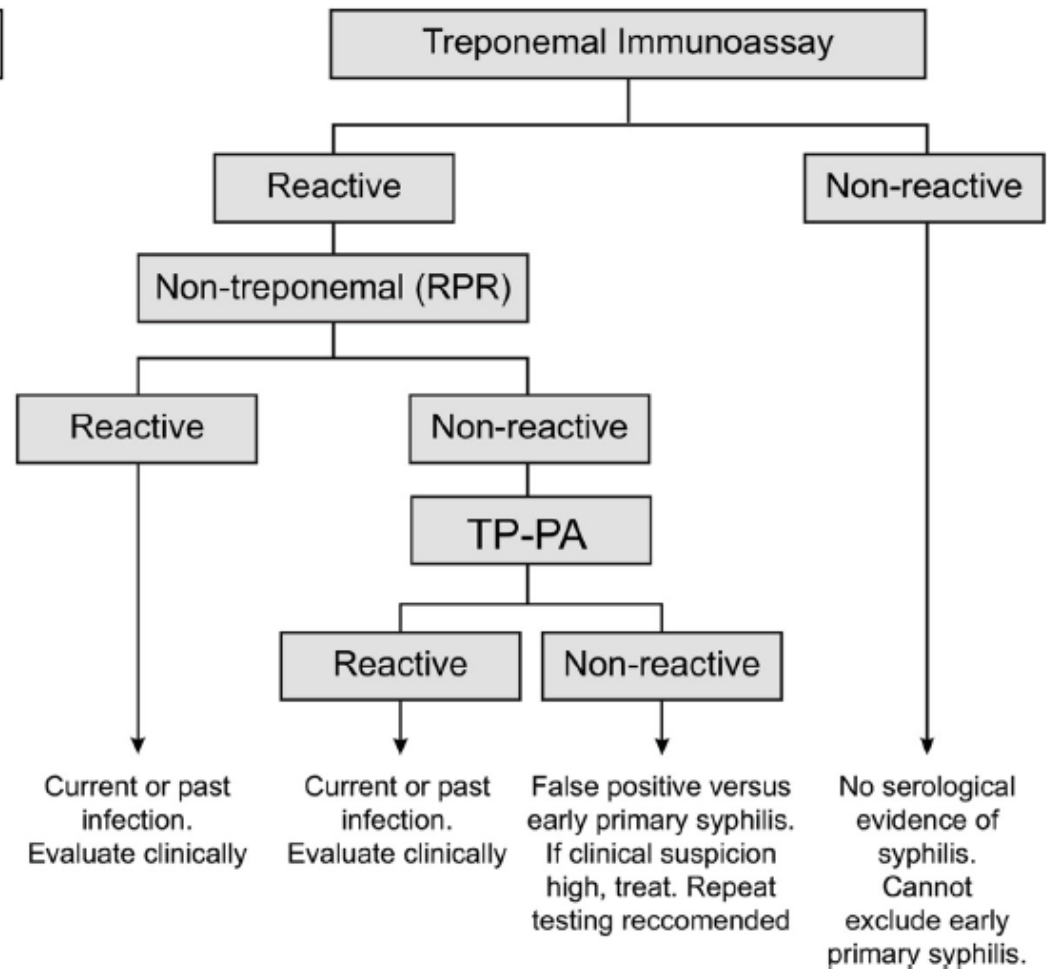
- Tüm gebeler ilk vizitte taranmalı, yüksek riskli gebe son trimestrede iki kez daha taranmalı (28-32. hafta ve doğumda)
 - Pozitif saptananlarda cinsel yolla bulaşan diğer enfeksiyonlar araştırılmalı
 - >20. haftada gelişen fetal ölümlerde Sy taranmalı!!
- NonTreponemal Test (NNT: VDRL, RPR) titreleri primer ve sekonder Sy'de daha ↑
 - Çok erken ve çok geç Sy'de sensitivite ↓
- Tedaviyle NTT titreleri düşer
- **Tedavi sonrası her ay NTT titreleri izlenmeli**
 - **Dört misli artış:** yetersiz tedavi veya reenfeksiyon
- Serofast: Persistan NTT < 1/8 (klinik bulgu olmaksızın) – sıklıkla latent Sy'de görülür

Screening Algorithms

Traditional



Reverse (2009)



- Fetal etkilenme Sy'in ve gebeliğin her döneminde!
- *Amniosentez, kordon kanı örnekleri...*
- **Ayrıntılı fetal US** (bulgular >20 haftada çıkar)
 - Hepatomegali (%80), MCA Doppler US'de anemi bulguları (%33), plasentomegali (%27), polihidramnion (%12), asit ve hidrops (%10)
- Fetal US (+) ise fetal prognoz daha kötü
- Tedavi sonrası Fetal US düzelmeye başlar
- Normal fetal US fetüsün etkilenmediği anlamına gelmez

Sy dönemi	Tedavi
Primer, sekonder, erken latent	Benzatin penisilin 2.4 milyon Ü, i.m. Bir defa *Uzman görüşü: Bir hafta sonra 2. doz
Geç latent, tersiyer, dönemi bilinmeyen,	Benzatin penisilin 2.4 milyon Ü, i.m. Birer hafta ara ile üç kez
Nörosifiliz	Kristalize penisilin G 18-24 milyon Ü, i.v. Sürekli infüzyon veya 6x3-4 milyon Ü 10-14 gün

- İlk doz hastanede yatırılarak (alerji ve Jarisch-Herxheimer riski nedeniyle)
- Tedavi aralıklarında 10 günü aşan gecikme olursa tedavi baştan alınır
- Penisilin alerjisi varsa oral veya parenteral desensitizasyon yapıp, yine Benzatin penisilin
- Seftriakson: Primer ve sekonder Sy <20 haftalık gebelerde başarılı.
Diğer gebelik ve Sy dönemleri için veri yetersiz

- Benzatin penisilin ile tedavi
 - Maternal Sy'i %99.7 eradike eder
 - Konjenital Sy'i %98.2 önler
- Tedavi zamanı annenin değil, bebeğin prognozunu etkiler
- Tedavi başarısızlığı
 - Erken Sy (< 1 yıl)
 - US'de fetal Sy bulguları varsa
 - Gebeliğin ileri haftalarında tedavi

Jarisch-Herxheimer reaksiyonu

- Spiroketlerin ani ölümü → endotoksin, lipopolisakkarit, prostoglandin, sitokinler → akut inflamatuvar yanıt
 - **Tedaviden 2-8 saat sonra başlar, 24 saatte düzelir**
 - Primer ve sekonder Sy'de %95, latent Sy'de nadir (bakteri az olduğu için), nörosifilizde %12-75
-
- **Gebelerde: Primer Sy'de %100, sekonder Sy'de %60, dönemi bilinmeyenlerde >%50**
 - Uterin kontraksiyonlar %56-67
 - Fetal hareketlerde azalma %67
 - Fetal kalp hızı değişiklikleri %50
 - Erken doğum
 - Ölü doğum (US normal olsa bile)
 - Hidrasyon, yakın fetal izlem, steroid???

Sepsis için tedavide neler seçelim?

Endometritis	Polymicrobial: Mixture of 2-3 genital tract aerobes and anaerobes	Broad-spectrum parenteral antibiotics that include coverage for β -lactamase producing anaerobes • Clindamycin 900 mg IV every 8 h + Gentamicin 5 mg/kg every 24 h or 1.5 mg/kg IV every 8 h
Intra-amniotic infection	Polymicrobial, primarily due to ascending colonization or infection	Broad-spectrum parenteral antibiotics with coverage for β -lactamase producing aerobes and anaerobes • Ampicillin 2 g every 6 h + Gentamicin 1.5 mg/kg every 8 h for patients with normal renal function • Add clindamycin 900 mg or metronidazole 500 mg to the primary antibiotic regimen if the patient is undergoing a cesarean delivery • Penicillin allergy: Substitute vancomycin 1 g every 12 h for ampicillin
Urinary tract infections	<i>E coli</i> , <i>Klebsiella</i> or <i>Enterobacter</i> , <i>Proteus</i> , and gram-positive organisms, including <i>Streptococcus agalactiae</i>	Parenteral β -lactams • Avoid fluoroquinolones • Ceftriaxone 1-2 g every 24 h or ampicillin 1-2 g every 6 h + Gentamicin 1.5 mg/kg every 8 h

Group A streptococcus	<i>S pyogenes</i>	Parenteral β -lactam + Clindamycin • Penicillin G 4 million units IV every 4 h + Clindamycin 900 mg IV every 8 h • Consider IV immune globulin with worsening
Community-acquired pneumonia	Bacterial: <i>S pneumonia</i> , <i>K pneumonia</i> , <i>Haemophilus influenza</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> Viral: Influenza	Parenteral antipneumococcal β -lactam + Advanced macrolide $\pm$ Antiviral • Avoid fluoroquinolones • Ceftriaxone 1-2 g daily, cefotaxime 1-2 g every 8 h, <i>or</i> ampicillin-sulbactam 1.5-3 g every 6 h + Azithromycin 500mg daily • Antiviral: Oseltamivir 75 mg PO every 12 h
Septic abortion	Polymicrobial	Parenteral broad-spectrum antibiotics • Clindamycin 900 mg every 8 h + Gentamicin 5 mg/kg daily $\pm$ Ampicillin 2 g every 4 h; <i>or</i> Ampicillin + Gentamicin + Metronidazole 500 mg every 8 h; <i>or</i> levofloxacin 500 mg daily and metronidazole; <i>or</i> single agents such as Ticarcillin-clavulanate 3.1 g every 4 h piperacillin-tazobactam 4.5 g every 6 h, <i>or</i> imipenem 500 mg every 6 h
Toxic shock syndrome	<i>S aureus</i>	• Clindamycin 600 mg IV every 8 h + Vancomycin 30 mg/kg/d IV in 2 divided doses • Unclear whether antibiotics alter the course, however, needed to eradicate organisms and prevent recurrence

Necrotizing fasciitis	Polymicrobial	Surgical debridement + Broad-spectrum antimicrobial therapy, including activity against gram-positive, gram-negative, and anaerobic organisms, with special consideration for group A streptococcus and <i>Clostridium</i> species • Carbapenem or β-lactam/β-lactamase inhibitor + clindamycin 600-900 mg every 8 h, for its antitoxin effects against toxin-elaborating strains of streptococci and staphylococci), as well as an agent with activity against methicillin-resistant <i>S aureus</i> (such as vancomycin, daptomycin, or linezolid) • Options for carbapenems: Imipenem, meropenem, or ertapenem • Options for β-lactam/β-lactamase inhibitors: Piperacillin/tazobactam, ampicillin/sulbactam, or ticarcillin/clavulanate • Patients with hypersensitivity to these agents may be treated either with an aminoglycoside or a fluoroquinolone, plus metronidazole
-----------------------	---------------	---

Listeriozis için ne yapabiliriz?

- Gebede hastalık riski x18 misli ↑
 - Plasentada desidual kolonizasyon!
- Sıklıkla asemptomatik veya influenza benzeri semptomlar, bazen diyare, nadiren menenjit
- Hastaların yarısı neonatal olgu nedeniyle tanı alır
 - Düşük, ölü doğum, erken doğum, koryoamniyonit, neonatal hastalık
 - Fetüse geçiş %96, majör fetal komplikasyon %83, perinatal mortalite %50
- İlk trimestrede nadir, sıklıkla 3. trimestrede
- DİKKAT: Çiğ-az pişmiş et ve sebzeler, çiğ süt, yumuşak peynir, dondurulmuş veya hazır gıdalar !!! El hijyeni.

Tanı

- Kan, vajinal, BOS, amnion sıvısı
 - Dışkı kültürü: Sensitivitesi düşük, intermittan fekal taşıyıcılık olabilir. Listeria salgınında, ailede etkilenen varsa anlamlı olabilir
- Amnion sıvısında Gram boyama
- Serolojik testler (lateks agl, EİA, ELİSA)

Tedavi

- 1. seçenek: Ampisilin / Amoksisilin (14 gün veya doğuma kadar) ± Gentamisin (3-5 gün)
- 2. seçenek: Eritromisin, Kotrimoksazol (14 gün veya doğuma kadar)
- 3. seçenek: Vankomisin (7-14 gün)
- 4. seçenek: Siprofloksasin (7-14 gün)

Gebeler aşılanabilir mi?

- Tabii ki!!!
- İmmünolojik değişikliklerin aşı yanıtına etkisi?
- Aşıda hedef anne ve/veya yenidoğan

- Polisakkarit aşılar → **IgG 2** tipi antikorlar
- Protein / proteinle konjuge aşılar → **IgG1**, IgG3 ve IgG4
- Fetal transfer: IgG'ler neonatal sinsityotrofoblastlardaki FcRn'ye bağlanır: FcRn+IgG → endositoz → fetal dolaşım
- FcRn gebeliğin 13. haftasından sonra ortaya çıkar. Bu nedenle fetal korunma hedeflenen aşılarda bu haftadan sonra uygulanması gerekir
- FcRn afinitesi: > **IgG1** > IgG4 ve IgG3 > en az IgG2
- Plasentadan geçen maternal antikor miktarı:
 - 17-22. haftalarında %10
 - 28-32. haftalarda %50
 - Termde %120-150
- Anne sütü
 - Doğumdan sonra %90'ı IgA, %10'u IgG
 - İlerleyen aylarda IgA ve IgG oranları arasındaki bu fark giderek azalır.
 - Mukozal immünite

- Aşı kaçınıcı haftalarda yapılsın?
 - Doğumdan uzun süre önce aşılama fetüste daha koruyucu antikorların varlığına yol açabilir (yüksek avidite)
 - Yarı ömrü kısa antikorlar açısından doğuma yakın aşılama avantajlı
 - Hedefin gebe mi, yenidoğan mı?
- Bebeklerde maternal antikorların varlığında aşı yanıtı daha zayıf
 - Antikor düzeyleri daha düşük, ancak klinik olumsuzluk saptanmamış

Ülkemizde: İnfluenza ve Td

- Çocukluk çağında aşılanmamış, aşılama durumu bilinmeyen, eksik aşılanmış veya tam aşılanmış, ancak son 10 yıl içerisinde pekiştirme dozu almamış olan tüm gebelere Td aşısı önerilir.
- Hiç aşılanmamış gebelerin 4 hafta ara ile en az iki doz Td aşısı alması sağlanmalıdır. İkinci doz doğumdan en az iki hafta önce tamamlanmalıdır (asi.saglik.gov.tr)
- Hedef yenidoğanı tetanozdan korumak

Boğmaca aşısı:

- Gelişmiş ülkelerde 2000'li yılların başından boğmaca salgınları
 - Yenidoğan ve küçük infantlarda yüksek mortalite
- Nedeni: Asellüler boğmaca aşısı
- Erişkinlerde boğmaca asemptomatik-semptomatik, nadiren komplikasyon
- Gebelikte geçirilen boğmacanın fetüse bir riski yok
- Yenidoğan ve infantları enfeksiyonu %36-60 ebeveynlerinden kapmış
- Boğmaca aşısı en erken 6. haftalık bebeklere uygulanabilmekte, tekrarlanan aşılarla 4. aydan sonra bağışık hale gelmektedirler.
- Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Arjantin, Avustralya ve pek çok Avrupa ülkesi gebelerde boğmaca aşısını (TdaP: Tetanoz, difteri, asellüler boğmaca) rutin gebelik aşısı olarak önermektedir
- **Her gebelikte, aşı/hastalık öyküsüne bakılmaksızın tek doz**
- **Uygulama haftası farklı**
 - İsviçre'de gebeliğin 13-26. haftalarında, Amerika Birleşik Devletleri'de 27-36., İngiltere'de 20-32. haftaları
- Boğmaca aşısı gebelikte güvenlidir ve gebeliğin her haftasında uygulanabilir. Adjuvan olarak alüminyum içerir, ancak dozu günlük gıda ile alınanın 1/10-25'i kadardır

Pnömonokok aşısı:

- PPSV23 (polisakkarit aşısı)
- PCV13 (proteinle konjuge aşısı)
- Gebelikle ilgili veriler yetersiz olduğundan sadece invaziv enfeksiyon açısından yüksek risk faktörü taşıyan gebelerde
 - PPSV23 ile ilgili bazı veriler var, PCV13'e ait bir data yok
 - **Gebelerde PPV23** tercih edilmekte
- Risk faktörleri:
 - **Aspleni**, kronik kalp ve akciğer hastalığı, astım, diyabet, alkolizm, sigara bağımlılığı, kronik karaciğer hastalığı, BOS kaçağı, kohlear implant, konjenital veya akkiz immün yetmezlikler, immünsüpresif tedaviler, sickle cell ve diğer hemoglobinopatiler olarak sıralanabilir.
- Hedef gebeyi korumak
 - Maternal antikorların yenidoğanı pnömokokal hastalıklardan koruyup korumadığı belirsizdir

Meningokok aşısı:

- A,B,C, W, X ve Y gruplarından X hariç, diğerlerine yönelik aşılar var
- Polisakkarit aşı, konjüge aşı, geçtiğimiz yıllarda ise MenB protein aşıları
- Protein aşılarla ilgili veri yoktur.
 - CDC gebelik ve laktasyonda protein aşısı önermemekte, risk faktörü taşıyan gebelerde (aspleni gibi) diğerlerini önermektedir.
- Risk faktörleri
 - Aspleni olmak üzere, kompleman eksiklikleri, askeri ortamlar gibi yoğun yerlerde yaşayanlar, hiperendemik bölgeye seyahat ve meningokoklarla uğraşan laboratuvar çalışanlar
- İnfantlarda Sahra altı Afrika'da Men A, diğer yerlerde Men B Gebelerin konjüge Men A ve Men B ile aşılınmalarının infantları koruyabileceği öngörülmektedir, ancak bazı çalışmalar bebeklerde antikor düzeylerinin hızla düştüğünü göstermiştir. Konuyla ilgili yeterli veri ve çalışma olmamakla birlikte DSÖ risk bölgelerinde kitlesel aşılama kampanyalarında gebelerin de Men A ile aşılınmalarını önermektedir

***Haemophilus influenzae* Tip B aşısı:**

- Aspleni, orak hücreli anemi, BOS kaçağı ve kök hücre nakli gibi risk faktörü taşıyan gebeye uygulanabilir, ancak gebelikte güvenilirliği ile ilgili veri yoktur.

Diğer aşılar:

- **Kolera** ve **tifo** aşılarının gebelikte kullanımları ile ilgili veri yoktur ve önerilmez.
- Özellikle canlı tifo aşısı ve **BCG** aşısı gebelikte kontrendike kabul edilmektedir.
- İnsanlarda kullanılan **şarbon** aşısı canlı aşı olmamakla birlikte (inaktif subünit aşı) gebelikte kullanımı ile ilgili veri olmadığından gebelerde sadece temas sonrası proflakside kullanılması önerilmektedir

Araştırma aşamasında

Grup B streptokok aşısı

- Gebenin taranması, antibiyotik kullanımı ve proflaksi ile yenidoğanda erken enfeksiyonlar (<1 hafta) önlense de, geç (bir hafta – 3 aylık dönem) enfeksiyonlar önlenememekte
- Hedef yenidoğanların korunması
- Üç ayrı firmanın faz 1 ve 2 klinik çalışmaları sürmekte, sonuçlar umut verici gözükmemektedir

Gebelik ve bakterilerle ilgili daha ilginç bir şey yok mu?

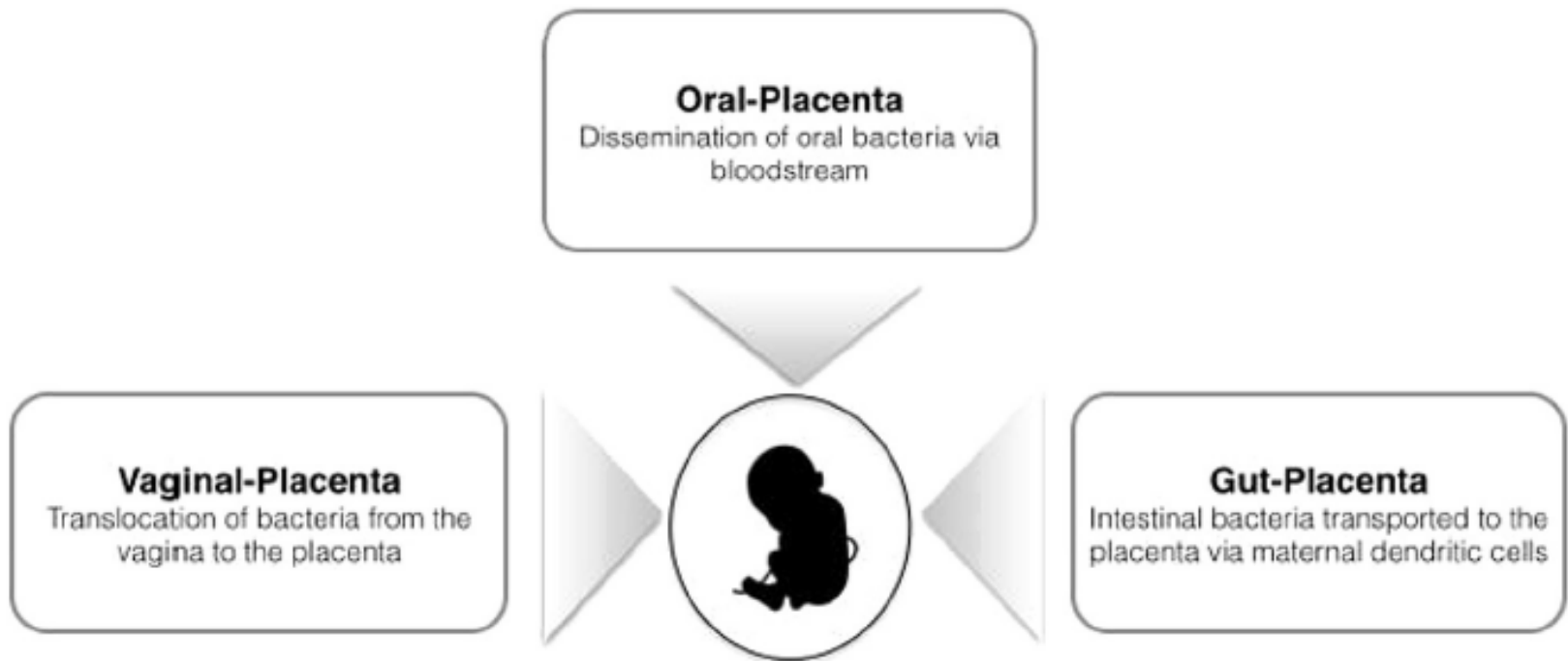


Fig. 1. Seeding of the placental microbiome.

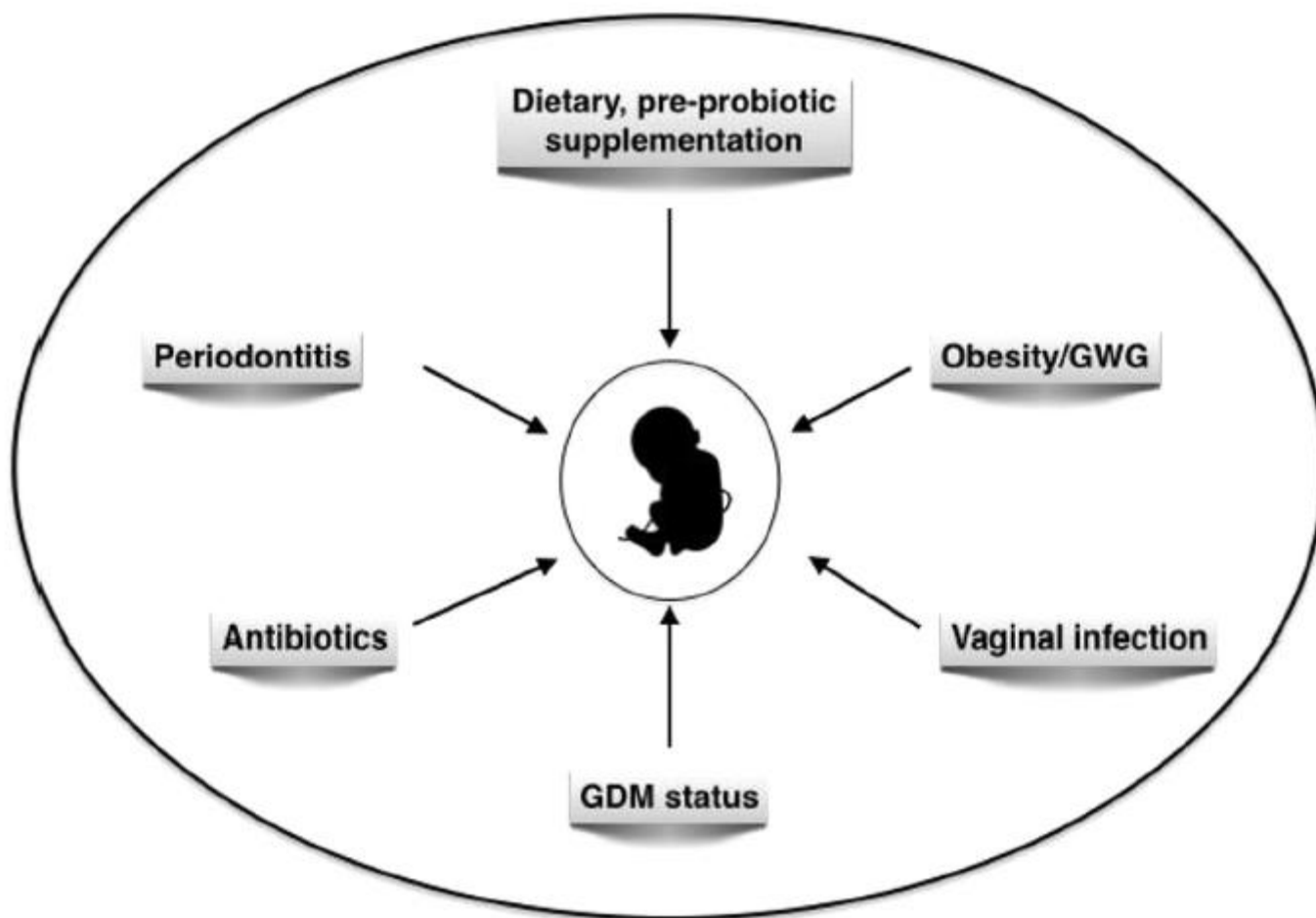


Fig. 2. Factors changing the composition of the placental microbiome.

		Site of detection		
		Amniotic fluid	Placenta membranes	Placenta
Detection method	Cultivation-dependent	<i>Caprocytophaga</i> sp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Klebsiella</i> sp. <i>Streptococcus intermedius</i> <i>Streptococcus sanguis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Coagulase-negative staphylococci <i>Prevotella</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Streptococcus agalactiae</i>	
	Detected by both methods	<i>Bacteroides</i> spp. <i>Candida albicans</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>Streptococcus viridans</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Actinomyces</i> spp. <i>Corynebacterium</i> sp. <i>Escherichia coli</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>Propionibacterium</i> spp. <i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Clostridium</i> <i>Corynebacterium</i> sp. <i>Enterococcus</i> spp. <i>Lactobacillus crispatus</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Staphylococcus</i> spp.
	Cultivation-independent	<i>Bergeyella</i> sp. <i>Campylobacter</i> sp. <i>Citrobacter</i> spp. <i>Clostridiales</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Leptotrichia amnionii</i> <i>Shigella</i> spp. <i>Sneathia</i> spp. <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Ureaplasma parvum</i>	<i>Acinetobacter</i> <i>Ananomyxobacter</i> sp. <i>Bacteroides</i> spp. <i>Burkholderia</i> sp. <i>Caprocytophaga</i> sp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Enterococcus</i> spp. <i>Haemophilus</i> sp. <i>Klebsiella</i> sp. <i>Leptotrichia</i> sp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Sneathia</i> spp. <i>Streptococcus intermedius</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus sanguis</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptosproangium</i> sp. <i>Veillonella</i> sp. <i>Xanthromonas</i> sp.	<i>Acinetobacter</i> spp. <i>Bacillus</i> <i>Bacteroidales</i> <i>Bifidobacterium</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Gardnerella</i> spp. <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Lachnospiraceae</i> <i>Lactococcus</i> <i>Lysinibacillus</i> <i>Neisseria</i> spp. <i>Nitrobacter</i> <i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Rhodococcus</i> <i>Solibacillus</i> <i>Sporosarcina</i> <i>Streptococcaceae</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> unclassified <i>Bacillales</i> <i>Ureaplasma parvum</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Veillonellaceae</i>

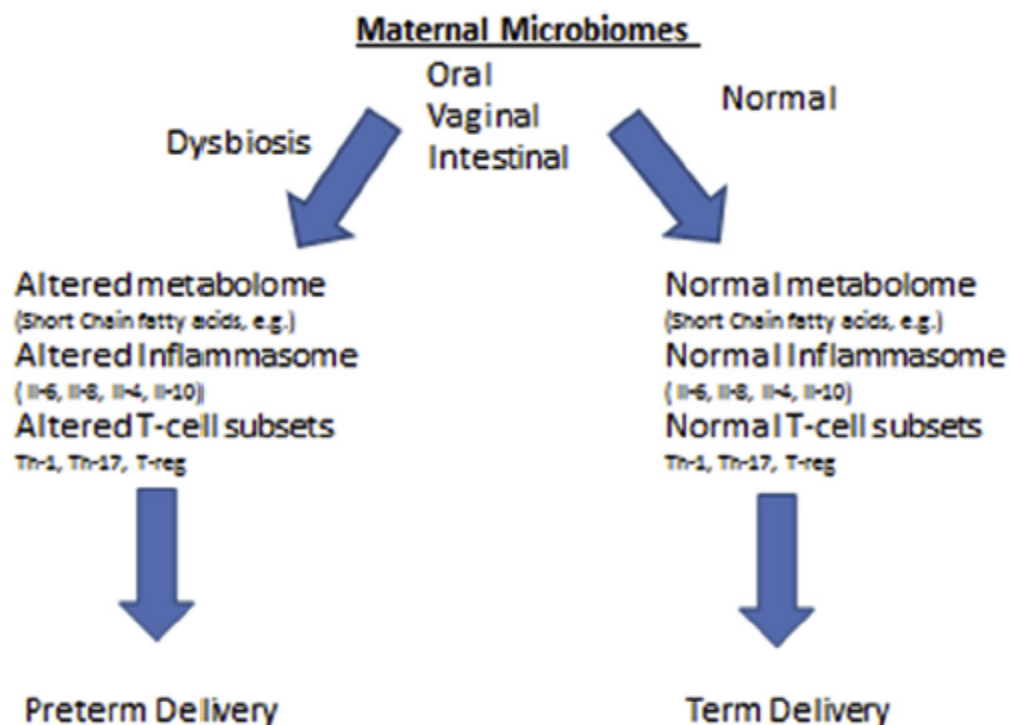


Fig. 2. Metabolic, inflammatory and immunologic responses to dysbiosis.

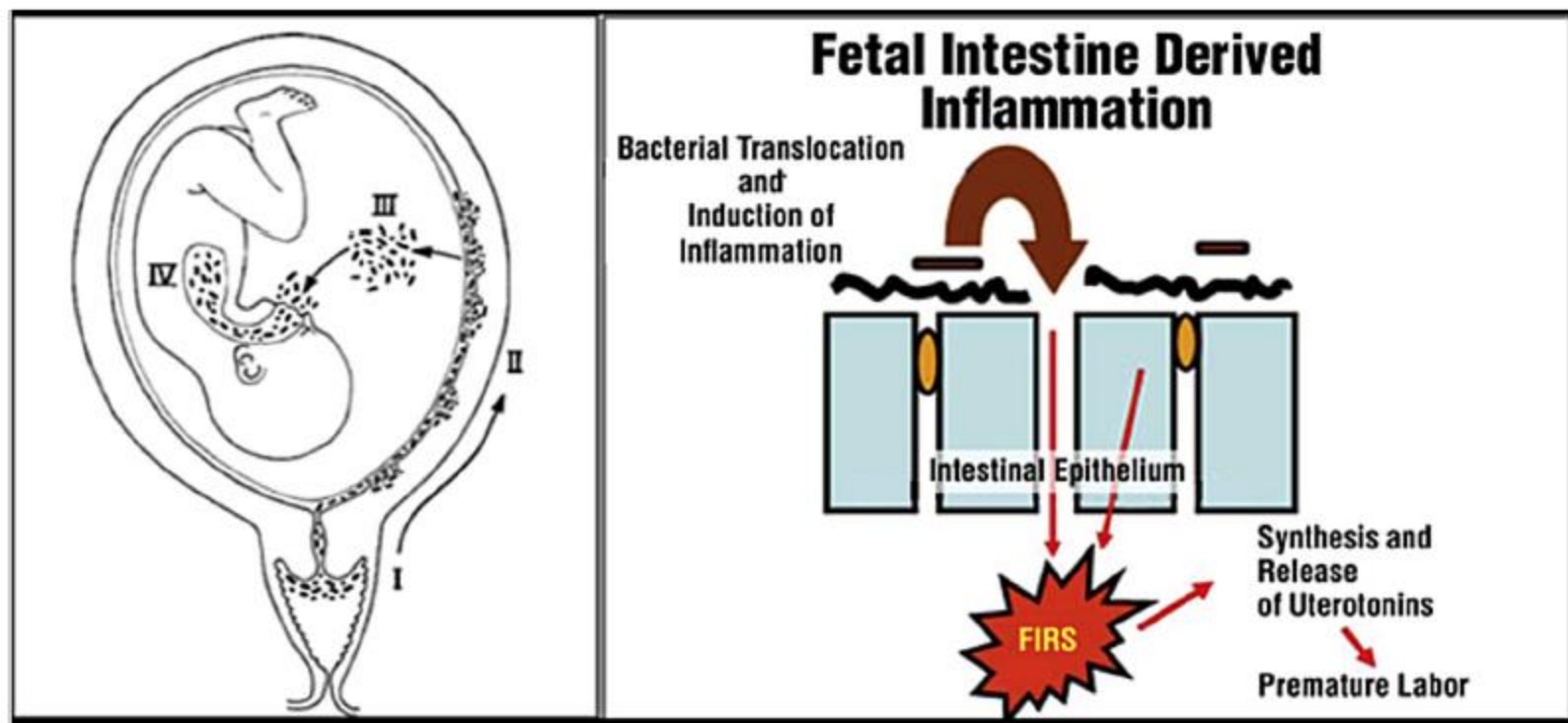


Fig. 3. Putative scheme of ascending microbes entering the amniotic fluid (right panel). FIRS, fetal inflammatory response syndrome.

BAKTERİLERE SAYGI GÖSTERELİM