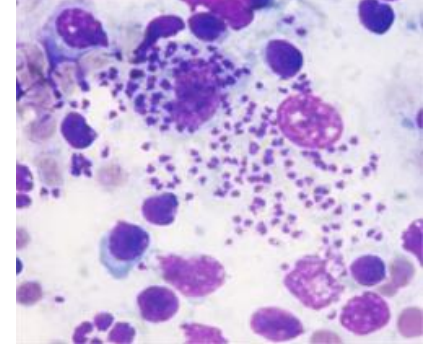




Gebelikte parazitler hastalıkları

Prof Dr Özlem Kandemir

MeÜ Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD



- ✓ T gondii
- ✓ Leishmania (kala azar, kutanöz)
- ✓ Malarya (P falciparum, P vivax, P ovale..)
- ✓ Entamoeba histolitica
- ✓ Giardia lamblia
- ✓ Trichomonas vaginalis
- ✓ Trypanosoma

✓ **intestinal nematod**

- Ascaris Lumbricoides
- Kancalı kurtlar (N americanus, A duodenale)
- Strengyloides stercoralis
- E vermicularis
- Trichuris trichiura
- doku yerleşimli kurtlar (Trichinella)
- W bancrofti, Brugia malayi, Onchocerca volvulus

.....

✓ **Trematod enfeksiyonları**

- Schistosoma
- Fasciolopsis
- Fasciola
- Paragonismus

.....

Çok çok fazla !!!!

ksiyonları

- Iaenia solium
- Taenia saginata
- Diphyllobothrium latum
- H nana
- Echinococcus granulosus

.....



Sunum planı

- ✓ Parazit immünolojisi ve gebelik
 - ✓ Fetal düzeyde gebeliğe
 - ✓ Plasental düzeyde
 - ✓ Maternal düzeyde
- } zarar veren



Önce sorular!!!

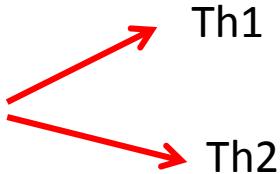
Ana sorular

- ✓ Önceliği **fetus** olan parazitler ?
- ✓ Önceliği **plasenta** olan parazitler?
- ✓ Önceliği **anne** olan parazitler?

Detaylar

- ✓ Neden önemli?
- ✓ Ne sıklıkta görüyoruz?
- ✓ Tarama yapalım mı?
- ✓ Nasıl tanırım?
- ✓ Nasıl tedavi ederim?
- ✓ Tedavi güvenli mi?
- ✓ Nasıl korunurum?

Parazit immunolojisi ve gebelik

- ✓ Gebelikte **immun değişiklikler** paraziter enfeksiyonlara karşı kompleks bir cevaba yol açar
- ✓ CD4T hücreleri 

```
graph LR; A[CD4T hücreleri] --> B[Th1]; A --> C[Th2];
```
- ✓ **Th1** hücreleri **sitokinler** aracılığı ile sitotoksik cevabı aktive eder (IFN gamma, TNF-alfa ve IL-12)
- ✓ **Th2** hücreleri **humoral immun** sistemi aktive eder ve aynı zamanda IL-4 ve IL-5 sekrete eder
 - IL-4 IgE üretimini stimüle eder, IL-5 eozinofillere sinyal verir

Parazitik enfeksiyonlara immün cevabın genel ilkeleri

“Gebelikte Th1 cevabı inhibe olur, TH2 cevabı dominant”

Helmintler

Th2 hücreleri; IL-4 ve IL-5 üretir, **IgE üretimi** uyarılır, IgE mast hücreleri ve **eozinofilleri** aktive eder

Protozoa

Th1 hücreleri; IFN gamma üretir, **makrofajları** aktive olur, intrasellüler parazitler yok edilir

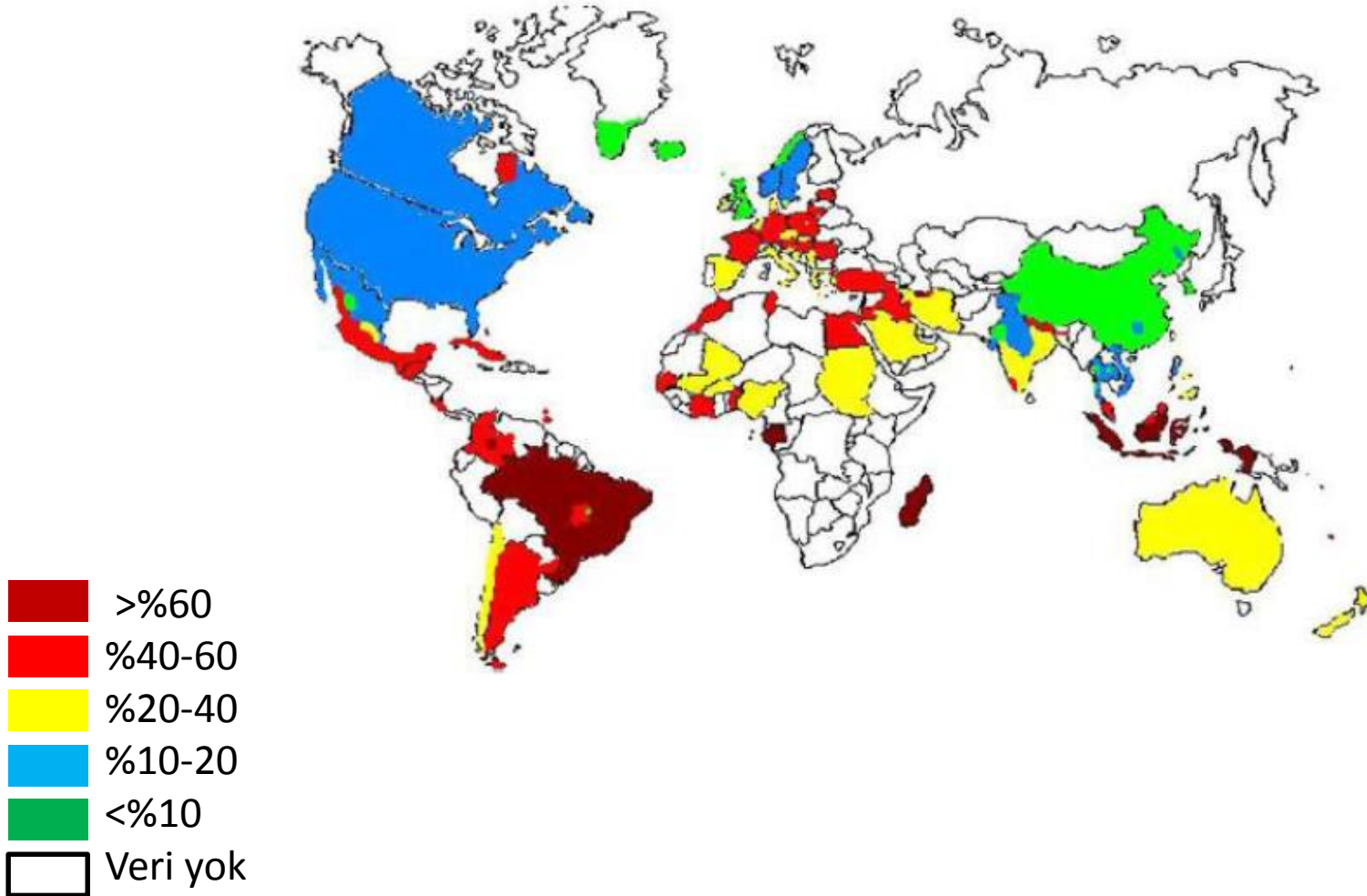
*“Helmintik enfeksiyonlar gebelikte tehlikeli olabilse de, şiddeti **protozoa** enfeksiyonları kadar fazla değildir”*

Öncelikli olarak fetüsü etkileyen parazitler

Parazit	Etki	Tedavi	Fetal komplikasyonlar
<i>Toxoplasma gondii</i>	Genellikle asemptomatik	Erken gebelikte spiramisin, primetamin ve sülfadiyazin	Korioretinal lezyonlar, öğrenme güçlüğü
<i>Leishmania (visseral)</i>	Ateş, kilo kaybı, anemi	Amphotericin B	Yd enfeksiyonu, sepsis, ölüm
Amerika Trypanosoma	Akut; ateş, halsizlik, LAP Kronik; megakolon, kardiyomyopati	Nifurtimox, benznidazol	Akut /kronik fetal enfeksiyon
Afrika Trypanosoma	Cilt nekrozu, ateş, halsizlik ve depresyon	Nifurtimox-eflomithine veya suramin	Yd sepsisi, koma
Wuchereria bancrofti	Lenfödem ve lenf obstrüksiyonu	Dietilkarbamezin	Plasentayı nadiren geçer
Babesia	Ateş, halsizlik, yorgunluk, kas ağrısı	Klindamisin ve kinin	Hemolitik anemi düşük trombosit, sarılık
Onchocerca volvulus	Asemptomatik-ciddi cilt lezyonu, körlük, spontan abortus	İvermektin	Plasentayı nadiren geçer
Loa loa	Genellikle asemptomatik, subkonjonktival göç yapabilir	İvermektin veya dietil karbamezin	Fetal immün sistemin sensitizasyonu üzerine veriler net değil

Toksoplazma global epidemiyoloji

Dünya nüfusunun 1/3'ü toksoplazmoz açısından seropozitif



Gebelerde seropozitiflik

- ✓ İngiltere % 9.1
- ✓ Norveç % 10.9
- ✓ İspanya % 25.2
- ✓ Brezilya % 65.8
- ✓ Tayvan % 75.2

- ✓ Türkiye % 42
 - Samsun % 18
 - Urfa % 69.5

Gebede önemli, çünkü;

- ✓ Beyin hasarı, koryoretinit, sensörinöral işitme kaybı vs bulgularla ortaya çıkan **konjenital toksoplazmoza** neden olur
- ✓ 2013 DSÖ verilerine göre global KT enfeksiyonu insidansı **yıllık 190.000 (1,5/1000 canlı doğum)**
- ✓ Fetüse bulaş **gebelik sırasında /gebelikten 4-8 hafta önce** geçirilen **primer** enfeksiyon ile
- ✓ **Nadiren** kronik enfeksiyonun gebelikte **reaktivasyonu** ile
 - HIV/AIDS
 - Yüksek doz immünsüpresif tedavi

Klinik

- ✓ Akut maternal enfeksiyon genellikle **asemptomatik**
- ✓ Hafif ateş, titreme, terleme, baş ağrısı, miyalji, farenjit, HSM ve/veya diffüz kaşıntısız makülopapüler döküntü olabilir
- ✓ Daha yaygın ve spesifik semptomları **bilateral, simetrik, hassas olmayan servikal LAP**
- ✓ Yaygın LAP **%20-30**

Semptomların varlığı / şiddeti geçiş oranını değiştirmez risk aynı

✓ Vertikal **bulaş riski** gebeliğin **süresine** bağlı olarak giderek artar

✓ Birinci timestre % 6-15

✓ İkinci trimestre % 30-50

✓ Üçüncü trimestre % 60-81

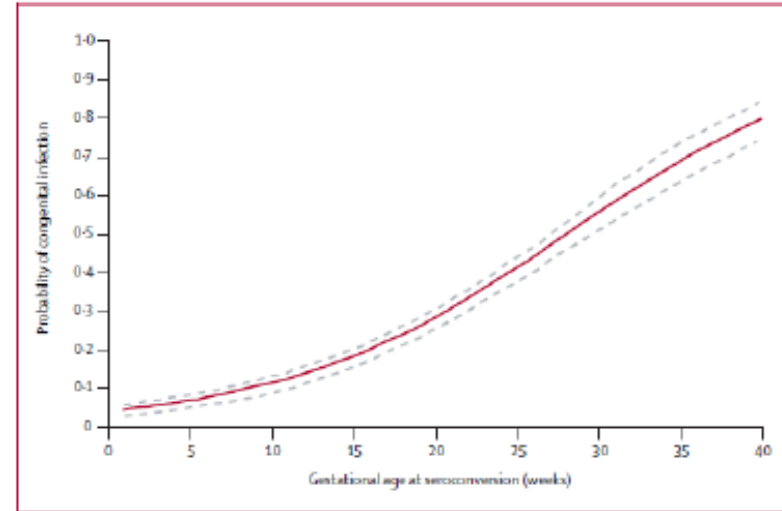
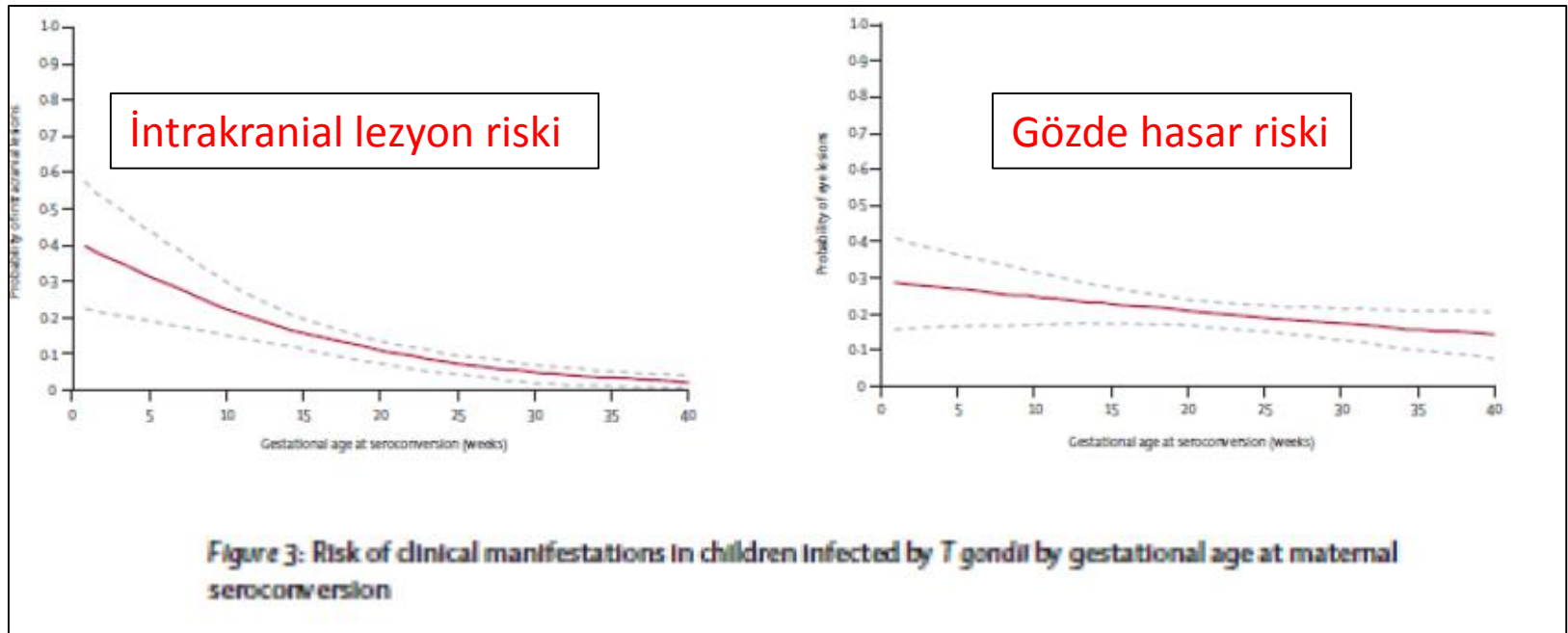


Figure 2: Risk of mother-to-child transmission of *T gondii* by gestational age at maternal seroconversion (n=1721)

✓ Plasenta **boyutu arttıkça** parazitin geçiş alanı ve sayısı artar

- ✓ Hastalığın **ciddiyeti** gebeliğin **süresine** bağlı olarak giderek **azalır**
 - Birinci trimesterde fetal ölüm/ major sekel **%75**
 - Son trimesterde **%0**
- ✓ Gebelik sırasında akut toksoplazmoz gelişen ancak tedavi almayan hastalarda **gebelik döneminden bağımsız** KT riski **%20-50**



*Bütün gebelerde toksoplazma için tarama
yapılmalı mı?*

Congenital Toxoplasmosis in France and the United States: One Parasite, Two Diverging Approaches

RESEARCH ARTICLE

Congenital toxoplasmosis screening for prevention i

Andrea-Romana Prusa¹, David C. Kasper², Larry S Michael Hayde¹, Eileen Stillwaggon^{5*}

¹ Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Texas

SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

No. 285, January 2013

Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment

Despite evidence from observational studies that prenatal education is effective in reducing congenital toxoplasmosis, this has not been confirmed with randomized controlled trials. Health education materials containing information

Authors' conclusions



Despite the large number of trials performed over the last three decades we still do not know whether antenatal treatment in women with presumed toxoplasmosis reduces the congenital transmission of *Toxoplasma gondii*. Screening is expensive, so we need to evaluate the effects of treatment, and the impact of screening programmes. In countries where screening or treatment is not routine, these technologies should not be introduced outside the context of a carefully controlled trial.

Treatments for toxoplasmosis in pregnancy (Review)

Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Toksoplazma için tarama

- ✓ İtalya, Avusturya, Fransa: Kanunen **zorunlu**
- ✓ Belçika, İsviçre, Almanya: Zorunlu değil - **önerilmekte**
- ✓ Hollanda, Norveç, Kanada, Amerika, İngiltere: **İmmünsuprese gebeler veya fetal USG'de bulguları** olanlar

- ✓ Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın gebelik sırasında toksoplazma taraması ile ilgili **belirli bir politikası yok**
- ✓ Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi 2014 (T.C. Sağlık Bakanlığı, Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü)
 - Antenatal izlem sırasında TORCH enfeksiyonlarının taranması ile ilgili **öneri yok**

Tarama gereksiz

- ✓ Hastalık prevalansım düşük
- ✓ Şüphe edersem bakarım
- ✓ Gebeyi hijyenik önlemlerle koruyabilirim
- ✓ Standardize testler mevcut değil (az sayıda referans lab hariç)
- ✓ Yüksek etkili tedavi mevcut değil ve tarama maliyetli
- ✓ Taramanın faydalarını gösteren randomize çalışmalar yok

Tarama gerekli

- ✓ Ciddi fetal enf'lar kaçırılabilir
- ✓ Erken tedavi fetal enfeksiyonu engeller
- ✓ Erken tedavi sekellerin oluşmasını engeller
- ✓ Prevalans hastalık oluşumunu etkilemez
- ✓ Sağlık organizasyonum yeterli

- ✓ Tüm gebelerde ideal olan **ilk trimesterde *T. gondii* IgM ve IgG'nin** taranması ve
 - Seronegatif gebelerin **her ay/her trimester** kontrolü yapılmalı
- ✓ Böylece **serokonversiyon saptanabilir**, tedavi erken başlanabilir
- ✓ **İmmünsüprese/ HIV pozitif gebeler** reaktivasyon ve toksoplazma ensefaliti riski nedeni ile mutlaka taranmalı

Nasıl tanırım?

Toksoplazmoz tanısı

- ✓ Direkt tanı (Amniyon sıvısı, plasenta...)
 - PCR
 - Histopatoloji
 - İzolasyon

- ✓ İndirekt tanı (Gebe, kord kanı, yenidoğan)
 - Serolojik testler

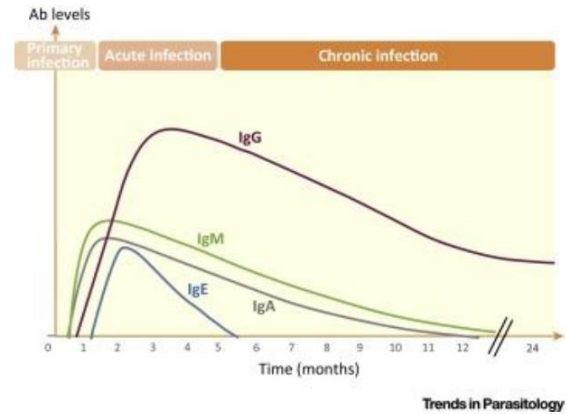
- ✓ Fetal USG

Serolojik tanı testleri

✓ ELISA IgM, IgG

–Tarama testleri

Tanı testleri. Doğal seyir



✓ Sabin Feldman boya testi

- Nötralizasyon testi
- Canlı mikroorganizmalar kullanılır
- IgG antikorlar saptanır
- Altın standart
- Referans laboratuvarlarında

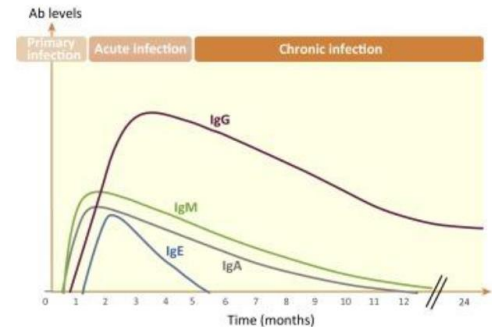
✓ IgA ELISA, ISAGA (aglutinasyon)

- Akut enfeksiyonlarda yükselir ve IgM'den önce kaybolur (3-6 ay)
- Özellikle yd ve fetal enfeksiyonlarda faydalı
- Gebelikteki enfeksiyonlarda diğer testlerle birlikte değerlendirilmeli
- Referans laboratuvarlarında

✓ IgE ELISA

- Akut ve konjenital enfeksiyonda yükselir
- Daha kısa pozitif kalır
- Diğer testlerle birlikte
- Referans laboratuvarlarında

Tanı testleri. Doğal seyir



✓ **Ayırt edici aglütinasyon testi (AC/HS)**

–*Erken dönemde AC antijen (aseton ile muamele edilen takizoitler) yüksektir*

–*Geç dönemde HS antijen (formalin ile muamele edilen takizoitler) yükselir*

✓ Bu antijenlere karşı gelişen farklı antikorların titrelerine bakar

✓ Zaman geçtikçe **AC titreleri düşer, HS yükselir**

–*Oranlarak değerlendirilir*

–*Diğer testlerle birlikte kullanılmalı*

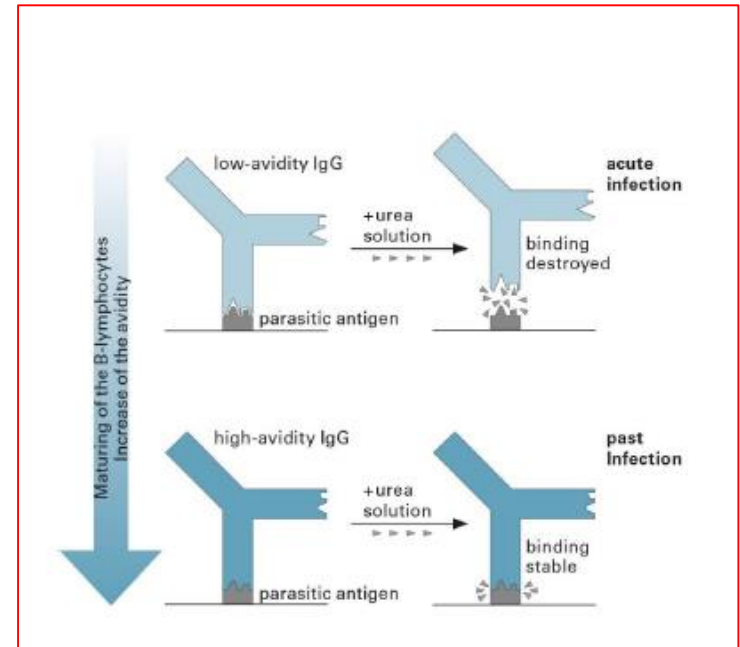
–*Referans laboratuvarlarında*

- ✓ Gebelikte enfeksiyonun **ne zaman** meydana geldiğini bilmek
 - Fetal **bulaş riskini** değerlendirmek
 - Tedavi başlamak** açısından önemli

IgG avidite testi

- ✓ Avidite testi IgG'nin mikroorganizmaya bağlanma gücünü ölçer
- ✓ Enfeksiyondan en az **12-16 hafta** sonra yüksek aviditeli antikorlar ortaya çıkar
- ✓ Avidite testi **yüksek** ise enfeksiyonun **16 haftadan daha önce** meydana geldiği düşünülür
- ✓ Yüksek avidite testinin PPD **latent** enfeksiyonda %100

Montoya JG. J Infect Dis 2002
Montoya JG. CID 2008



Avidite

*0,2 altında düşük
0,2-0,3 gri zon
0,4 üzeri yüksek*



Düşük veya belirsiz avidite;

- Primer enfeksiyondan **1 yıl sonra** bile olabilir
- Yeni enfeksiyonu tanımlamada tek başına kullanma



Diğer testlerle birlikte anlamlı
Referans laboratuvarlarında

IgM (-)

IgG (-)

Akut veya geçirilmiş
enfeksiyon kanıtı yok

Gebenin T. gondii temasından
kaçınması önerilir

Serokonversiyon açısından
takip

IgM (-)

IgG (+)

<18 haftalık gebelik
Enfeksiyon gebelikten önce alınmış
Konjenital toksoplazmoz riski yok

>18 haftalık gebelik
Enfeksiyon gebelik sırasında mı
gebelikten önce mi alındı?
karar vermek zor

Gebelik öncesi ve gebeliğin başında
yapılmış olan testlere bakarak
değerlendirmek gerekir

IgM (+)

IgG (-)

1-3 hafta sonra IgM ve IgG tekrar et

IgM (+) IgG (-)

IgM (+) IgG (+)

IgM pozitifliğinin klinik önemi yok
IgM (-) IgG (-) gebe gibi
takibe devam edilir

Serokonversiyon gelişmiş
Fetüs konjenital toksoplazmoz
açısından riskli
Tedavi başlanmalı
18 hafta ve sonrasında
amniyosentez ve PCR
Fetal USG

IgM (+)

IgG (+)

Yakın zamanda gelişen enfeksiyon
veya
Yanlış pozitif sonuç

2-3 hafta sonra test tekrarı

IgG antikor titresinde 4 kat artış
↓
Yakın zamanda geçirilen enfeksiyon

Pozitif antikor
sonuçları
toksoplazma
referans
laboratuvarında
konfirme edilmeli

%40
akut
enfeksiyon

Toksoplazma serolojik profili (TSP)



Sabin-Feldman boya testi
AC/HS test
IgG avidite testi
IgA, IgE

- ✓ Enfeksiyonun gebelik sırasında mı? gebelikten önce mi?
alındığını başarıyla tanımlanır



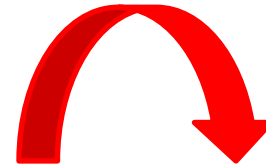
Amniyosentez ve PCR'ı
Gebeye tedavi başlanmasını
Maliyeti azaltır
Terminasyon kararlarını %50 azaltır

Fetüs enfekte mi?

- ✓ Amniyosentez → PCR (≥ 18 . hafta)
- ✓ Daha erken fetüs için zararlı (% 0.5 gebelik kaybı riski) ve duyarlılık, özgüllük bilinmiyor
- ✓ Hangi durumlarda yapılmalı?



-Gebede primer tokoplazmoz tanısı
-Serolojik testler ile tanı konamadıysa
-Anormal fetal USG
-İmmün yetmezliği olan gebeler



Sensitivite %81-90, spesifite %96-100

USG

- ✓ Gebelik sırasında/gebelikten hemen önce **akut enfeksiyon** tanısı konulan gebelerde yapılmalı
 - Hidrosefali
 - Beyinde ve karaciğerde kalsifikasyon
 - Splenomegali
 - Asit

Nasıl tedavi ederim?

Gebede tedavinin etkinliği

✓ Konjenital toksoplazmoz ne derece önlediği/ yararı **net değil**

- Tedavi ile ilgili çalışmalar **olgu serileri** şeklinde
- Gebelerde **randomize çalışma** hiç yok
- Meta-analizler: Gebeye tedavi vermenin **geçiş riskini azaltmadığı**, fakat konjenital toksoplazmoz **şiddetini azalttığını** göstermiş

Wallon M et all. BMJ, 1999

Thiebaut R et all. Lancet 2007

Cortina-Borja M et all. PLoS Med 2010

Rajapakse S et all. Pathogens and Global Health, 2013

Opsteegh M et all. CID 2015

Spiramisin

- Plasentayı geçmez ama plasentada konsantre olur
- Fetüsü tedavi etmede güvenilir değil

Sulfadiazin + primetamin

- Yüksek düzeyde teratojenik
- İlk trimesterde verilmez

Tedavi

- ✓ Tanı ilk trimesterde konmuşsa
- Spiramisin 3x1 gr
 - Fetüs enfekte değilse, doğuma kadar
 - Fetüs enfekte ise (PCR, USG) 18. haftadan sonra sulfadiyazin + primetamin + folinik asit(Kİ baskılaması)

✓ 16-18. haftadan sonra tanı konmuşsa

- Primetamin

–İki gün 2x50 mg/gün ile yükleme, sonra 50 mg/gün

- Sulfadiazin

–75 mg/kg ile yükleme, sonra 2x50 mg/gün

- Folinik asit

–10-20 mg/gün

Primetamin yerine TM/STX (tek başına) kullanılabilir
Sülfadiazin yerine azitromisin ve klindamisin kullanılabilir

Korunma için öneriler

*Akut toksoplazma enfeksiyonu tanısı konulan kadına 6
ay gebe kalmaması önerilmeli*

Seronegatif gebelerin toksoplazmozdan korunması önemli

✓ Kedi bakımı

- Dışkı temas riskinde eldiven, el hijyeni
- Kedi kumu kutuları kaynar suyla yıkanmalı
- Kuru ve pişmiş mama verilmeli

✓ Bahçe-toprak işleri

- Eldiven, el hijyeni

✓ Gıdalar

- Etler iyi pişmeli
- Derin dondurucuda dondurulup çözünmüş et tüketilmeli
- Çiğ sebzelere dikkat
- Et ve çiğ sebzeyle temasta eldiven, el hijyeni
- Çiğ süt ve yumurta yenmemeli
- İçilen sulara dikkat

Visseral leishmaniasis (VL)

- ✓ Gebede VL insidansı genel popülasyondan **farklı değil**
- ✓ Ateş, kilo kaybı, halsizlik, HSM ve pansitopeni sık
- ✓ **Plasentayı geçer**, anne tedavi edilmezse **spontan gebelik kaybı / aktif yd enfeksiyonu** olabilir.
- ✓ Fetal enfeksiyon sonuçları ciddi olduğundan **hafif olgularda bile** maternal **tedavi zorunlu**

Visseral leishmaniasis; tedavi

- ✓ Pentavalan antimon bileşikleri hayvan çalışmalarında ciddi **mental retardasyon** yaptığı gösterilmiş, gebelikte **kontrendike**
- ✓ **Amp B** 0.25-1mg/kg IV/gün/gün aşırı 8 hafta, **başarı %95-100**
- ✓ Amp B gebede **güvenli (kategori B)**

Öncelikle plasentayı etkileyen parazitler

Parazit	Maternal semptomlar	Tedavi	Gebeliğe etkileri
<i>Plasmodium falciparum</i>	Anemi, ciddi maternal hastalık, nöbet, koma, renal yetm, ölüm	Bölgeye bağlı	İntrauterin gelişme geriliği , düşük doğum ağırlığı, intrauterin fetal ölüm, erken doğum. Plasentayı geçebilir ve fetüsü enfekte edebilir
Schistosoma	Anemi, granülom oluşumu, pulmoner ve hepatik fibrozis	Praziquantel	Plasental enflamasyon ve enfeksiyon, intrauterin gelişme geriliği

Malarya (P falciparum ve P vivax)

- ✓ Malarya üzerinde **en fazla çalışılan** paraziter enfeksiyon
- ✓ Yaklaşık >2 milyar kişi malarya ile enfekte
- ✓ Sahra altı Afrika'da gebelerin **%66'sını etkiler** ve yılda **75 -200 bin** infant ölür
- ✓ Asya ve Latin Amerika gibi düşük geçiş bölgelerinde maternal malaryanın median prevalansı **%1,8-17**

“Gebelerde malaryanın etkisi türe göre değişir”

P falciparum

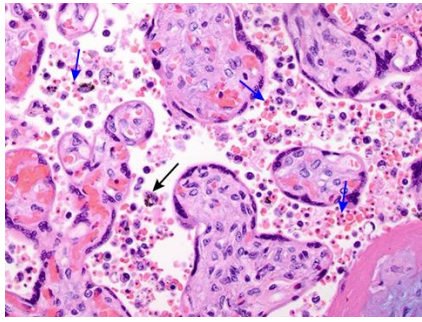
- ✓ Bütün yaşlardaki eritrositlere yayılır, yüksek düzey parazitemi, **plasenta sekestrasyonu** ve ciddi anne- fetus sekelleri ile ilişkili

P vivax

- ✓ Daha az anne- fetus advers olayları ile ilişkili, plasental sekestrasyon nadir

P ovale ve P malaria

- ✓ Gebelikte ciddi hastalıkla ilişkili değil, plasental değişiklik olmaz



Patogenez

- ✓ P falciparum enfekte eritrositler immunolojik olarak **gebe** olmayan kadınlardaki enfekte eritrositlerden farklı
 - Spesifik sınıf bir varyant yüzey antijeni sentezlerler (gebelik ilişkili malarya varyant yüzey antijeni=**VSA-PAM**)
 - Villöz alandaki sinsityotrofoblast üzerindeki kondroidin sülfat A'ya (CSA) enfekte eritrositlerin **adezyonuna** aracılık eder
- ✓ Aderans sonrası enflamatuvar cevap stimüle olur
- ✓ Monosit göçü ve intervillöz sirkülasyona **preterm doğumu** hızlandırabilen **sitokin salınımı** gerçekleşir (TNF alfa, IFN γ)

- ✓ Diğer bir sonuç **plasental sekestrasyon**
 - Çok sayıda parazitle enfekte eritrosit intervillöz alanda birikir, plasenta kalınlaşır ve fibrin depolanır
 - Utero-plasental **kan akımı, plasental besin ve O2 transportu azalır**

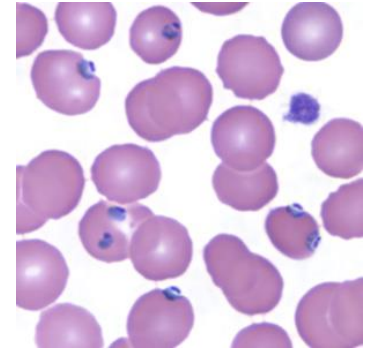
- ✓ Fetus gelişimi kısıtlanır **DDA bebek ve fetal ölüm** olabilir

- ✓ VSA-PAM' a karşı oluşan **antikorlar** enfekte eritrositlerin plasentaya sitoadazyonunu önler
- ✓ Holoendemik alanda komplikasyon gelişimi parite ile direkt ilişkili
 - primigravidalar** VSA-PAM Ab seviyeleri **yok/düşük** gebelik ilişkili **malarya komplikasyonları daha fazla**
- ✓ **Mezoendemik alanlarda** (düşük geçiş alanları) ve malaryanın **hemen tedavi** edildiği alanlarla bu ilişki saptanmamış
- ✓ **P vivax malaryasında** ise bu ilişki (plasenta değişiklikleri, komplikasyon) gösterilememiş

Klinik

- ✓ Konak **immünitesine** ve **enfekte eden parazite** göre değişir
- ✓ İmmun olmayanlarda
 - ateş, titreme, terleme, baş ağrısı, miyalji, iştahsızlık, bulantı, karın ağrısı, kusma, ishal, sarılık, öksürük, ciddi olgularda **hipoglisemi, mental durum** değişikliği
- ✓ Anemi gebelikte %60
- ✓ Splenomegali %10-23

Tanı



- ✓ Tanısal yaklaşım **gebe olmayanlarla aynı**
- ✓ **Ateş** (>37.5C) ve güvenilir **epidemiyolojik maruziyet** durumunda malaryadan şüphe edilmeli
- ✓ **Giemza ile kalın yaymadır** altın standart (ince yayma da sıklıkla kullanılmasına rağmen)
- ✓ PCR, negatif hızlı tanısal test ve/veya negatif mikroskopi olan hastalarda daha sensitif tanısal test

Korunma

Endemik alana gidecekler

Yolculuğu ertele

Mümkün değilse
kemoprofilaksi

Klorakin (duyarlı)
Meflokin (dirençli)

Endemik alanda yaşayanlar

Uzun süreli maruziyet var,
kemoprofilaksi faydalı
(Daha az DDA ve maternal anemi)

Gebelik boyunca intermittan (aralıklı)
koruyucu tedavi etkili ve pratik,
tercih edilmeli

Gebelikte intermittan koruyucu tedavi

- ✓ Malarya endemik alanda yaşayan 1/2. gebeliği olanlar için;
 - WHO gebelik döneminde **primetamin sülfadoksin (PS)** en az **3 doz öneriyor** (2 ve 3. trimesterde 3 antenatal ziyaret döneminde, 24-26, 32 ve 36-38 haftalarda)

<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>

Lancet 2015; 386:2507

N Engl J Med 2016; 374:928

Cochrane Database Syst Rev 2018; 3:CD011444

✓ Sivrisinekten korunma;

-Cibinlik kullanımı, açıkta kalan cildi örtmek ve insekt kovucu kullanmak. Böcek ilacı ile muamele edilen yatak ağları önlemede önemli

Tedavi

“Güvenilirlik ve etkililik çalışmaları rehber için sınırlı”

Gebede *P falciparum* enfeksiyonunun oral tedavisi

Enfeksiyon tipi	Trimester	İlaç ve doz
Chloroquine-dirençli <i>P. falciparum</i> enfeksiyonu	İlk trimester	Quinine + Clindamycin Quinine: 542 mg base (= 650 mg salt) po günde 3 kez 7 gün boyunca Clindamycin: 20 mg base/kg/day (up to 1.8 grams) po günde 3 kez, 7 gün boyunca Veya Artemisinin kombinasyon tedavisi ilk trimesterda alternatif olarak kullanılabilir (quinine + clindamycin bulunamıyor veya tedavi başarısızsa)
	İkinci veya üçüncü trimester	Artemisinin kombinasyon tedavisi (ACT) (3 gün) -Artemether-lumefantrine -Artesunate-amodiaquine -Artesunate-mefloquine -Dihydroartemisinin-piperaquine Veya -Artesunate+clindamycin 7 gün veya quinine+clindamycin 7 gün
Chloroquine-duyarlı <i>P. falciparum</i> enfeksiyonu	Herhangi bir trimester	Chloroquine 600 mg base (= 1000 mg salt) po hemen başa, ardından 300 mg base (= 500 mg tuz) po 6, 24, and 48. saatlerde devam. Total doz: 1500 mg base (= 2500 mg tuz) Veya Hydroxychloroquine 620 mg base (= 800 mg tuz) po hemen, ardından 310 mg base (= 400 mg tuz) po 6, 24, and 48. saatlerde devam. Total doz: 1550 mg base (= 2000 mg tuz)

- ✓ Kinin hipoglisemi yapar, KŞ takibi gerekir
- ✓ Artan veriler temelinde artemisininler gebelik döneminde malarya tedavisinde etkili

P falciparum dışı malaraya tedavisi

Enfeksiyon tipi	Trimester	İlaç ve doz
Chloroquine duyarlı enfeksiyon	Birinci trimester	Chloroquine: 600 mg base (= 1000 mg tuz) po başla, ardından 300 mg base (= 500 mg tuz) po 6, 24, and 48. saatlerde. Total doz: 1500 mg base (=2500 mg tuz).
	2 veya 3. trimester	Chloroquine Veya Artemisinin kombinasyon tedavisi -Dihydroartemisinin-piperaquine -Artesunate-mefloquine -Artemether-lumefantrine -Artesunate-amodiaquine
Chloroquine dirençli enfeksiyon	Birinci trimester	Quinine sulfate: 542 mg base (= 650 mg tuz) po günde 3 kez 3 veya 7 gün
	2 ve 3. trimester	Artemisinin kombinasyon tedavisi
Relaps tedavisi	Gebelikte ve emzirme dönemi (6 aydan küçük infant)	Chloroquine profilaksisi: 300 mg base (= 500 mg tuz) po haftada bir gebelik boyunca
	Doğum sonrası (> 6 ay infant) ve anne ve bebeğin G6PD normal olduğu kanıtlanmışsa	Primaquine: Tropikal alanlarda: 0.5 mg base/kg, maximum 30 mg base (= 0.9 mg tuz/kg, maximum 52.6 mg tuz) po/gün 14 gün. Ilıman alanlarda: 0.25 mg base/kg, maximum 15 mg base (= 0.45 mg tuz/kg, maximum 26.3 mg tuz) po/gün, 14 gün süreyle

- ✓ Gebe olmayanlar hipnozoid formun eradikasyonu için primakin alırlar (P vivax ve P ovale)
- ✓ G6PD eksikliği olanlarda hemolitik anemi yapar
- ✓ Fetusun G6PD durumu bilinmediğinden gebelikte **kontrendike**

Gebelikte antimalaryaların güvenliliği

*«Çoğu antimalaryalin farmakokinetiği gebelikte **iyi tanımlanmamıştır**»*

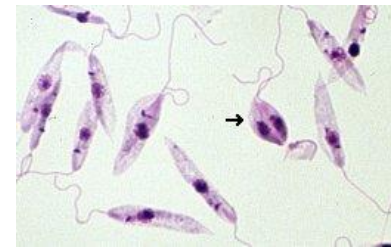
Gebelikte antimalaryaların güvenliliği

ilaç	Etki
Klorakin	İyi tolere edilir, gebelikte bilinen zararlı etkisi yok
Kinin	Güvenli ve etkili. Anne ve fetusta hipoglisemi yapar, takip edilmeli Önerilen terapötik dozda istenmeyen gebelik sonuçlarının arttırmaz
Artemisinin	Güvenlilik verileri sınırlı. WHO diğer antimalaryal ilaçlar kontrendike olmadıkça hafif malaryada ilk trimesterda sakınılmasını önerir
Meflokin	Diğer antimalaryallere göre gebelerde istenmeyen sonuç riski yüksek değil
Amodiaquine	Çok ilaca dirençli P falciparum malaryasında kullanılır. Erken doğum, ölü doğum veya konjenital anomaliler ile ilişkili bulunmamış. Agranülosto yapar (Amerika ve İngiltere kullanmıyor)
Tetrasiklin, primakin ve halofantrin	Gebelikte kontrendike

Ciddi maternal hastalık yapan parazitler

Parazit	Etki	Tedavi	Gebelik komplikasyonları
Leishmania (kutanöz) (plasentayı geçemez)	Koliform cilt lezyonu	Gebelik sonrası Sb+5 (pentostam) (C)	İntrauterin fetüs ölümü, preterm doğum, fetal enfeksiyon
Entamoeba histolitica	Ateş, terleme, bulantı, kusma, abdominal ağrı	Metranidazol (B), drenaj	Abse ve erken doğuma neden olabilir
Taenia solium (plasentayı geçemez)	Nörosistiserkoz	Albendazol (C)	Nöbetin iyi kontrol edilmesi ile fetus üzerine olumsuz etki yok
Echinococcus granulosus (plasentayı geçemez)	Abdominal ağrı, dolgunluk hissi, rüptür cerrahi aciliyet	Albendazol, cerrahi olarak çıkarma	Doğumu engeller /malpresentasyon yapar Valsalva yapılmamalı
Ascaris	Anemi, intestinal yıkanma, koagülopati	Albendazol veya mebendazol (C)	Ciddi anemi düşük doğum ağırlığına neden olabilir, intestinal tıkanma opereasyonu gerektirebilir.
Stongyloides (plasentayı geçemez)	Anemi, karınağrısı, abdominal distansiyon	Ivermektin (C)	Fetusa direkt etkisi yok
Trichuris trichiura (plasentayı geçemez)	Malnütrisyon, anemi, intestinal tıkanma	Mebendazol (C)	Fetusa direkt etkisi yok
Kancalı kurtlar (plasentayı geçemez)	Ciddi anemi, malnütrisyon	Albendazol, mebendazol	Düşük doğum ağırlıklı infant

Leishmaniasis (cilt)

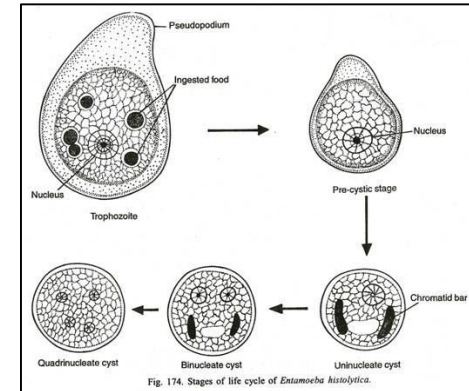
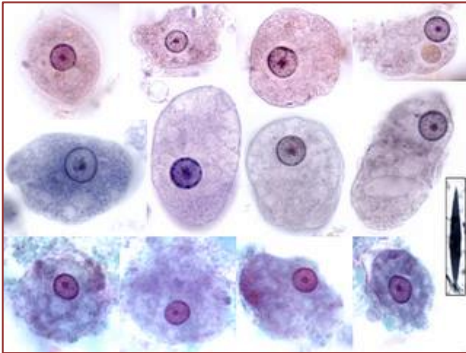


- ✓ Gebelik maternal immunité; Th1 cevabı ↓, Th2 ↑
- ✓ Bu KL kadınlarda duyarlılığı arttırır, gebelikte hastalık lezyonları alevlenir (parazit yükü artar)
- ✓ Doğum sonrası immunité düzelince hastalık **spontan** iyileşir
- ✓ KL 'da **vertikal geçiş gösterilmemiş**, gebelikte tedavi genellikle önerilmez
- ✓ Tedavi gerekiyorsa **Amphotericin B** seçilmeli
- ✓ Gebelik boyunca ve doğum sonrası yakın takip



Entamoeba histolytica

- ✓ Dünya nüfusunun %10'u (%2-5'i ABD ve %80 kadarı bazı tropikal ülkelerde) enfekte
- ✓ Gebelikte amebik hastalık daha şiddetli
- ✓ Tekrarlayan ataklar **ülseratif kolite** neden olabilir
- ✓ **Plasenta tutulumu ve fetusa geçiş bildirilmemiş**



Tanı

- ✓ Gaita veya biyopside etkeni görerek
- ✓ KC absesinde CT ve USG + seroloji (IHA $\geq 1/128$) ile

Tedavi

- ✓ Semptomları düzeltme ve antiparaziter tedavi

✓ **Asemptomatik** ve kistleri olanlarda tedavi gebeliğin **14.haftasından** sonraya /doğumdan sonraya ertelenmeli

- ✓ Barsağın **semptomatik** amebiyazisi
 - Metranidazol (**kategori B**) 3X750 mg/ 7-10 gün
 - Paromamisin lüminal amebisid, gebelikte güvenli 25-30mg/kg/gün 3 dozda 7 gün

Dehidroemetin ve iodoquinol gebelikte kontrendike

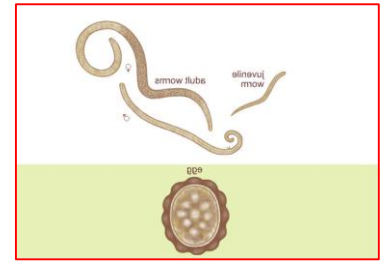
Echinococcus granulosus

- ✓ Kist hidatik hastalığından sorumlu, en sık KC tutulur
- ✓ Gebelerde **uterus volümü** büyüdüğünden hastalığın çeşitli komplikasyonları ortaya çıkabilir
- ✓ >10cm istenmeyen sonuçlar (hidronefroz, ABY, intestinal obstrüksiyon vb)
- ✓ Büyük kistler **doğum eylemini engelleyebilir** / fetusun **yanlış pozisyonda** gelmesine neden olabilir
- ✓ 2. trimesterde **>5cm** olan bütün kistlerin **çıkartılması** önerir

Echinococcus granulosus

- ✓ Medikal tedavi **albendazol/ mebendazol**
- ✓ Terme yakın hidatik kist olduğu bilinen bütün kadınlar **kemoprofilaksi** almalı (steroid veya antihistaminik)
- ✓ Doğumda valsalva manevrası kontrendike (artmış kist rüptür riski)
- ✓ Sezeryan sırasında uygunsa kist de çıkarılmalı
- ✓ Etken plasentadan geçmez

A. lumbricoides



- ✓ En yaygın helmintlerden, Dünya'da >1.2 milyar kişiyi etkiler
- ✓ Akut dönemde ateş, öksürük ve pulmoner konjesyon olur
- ✓ Enfeksiyon yükü arttıkça abdominal ağrı, pulmoner semptomlar ve anemi daha şiddetlenir
- ✓ **Gebelerde** biliyer obstrüksiyon, pankreatit ve intestinal tıkanma olabilir
- Progesteron oddi sfinkterinin motilitesini değiştirdiğinden

Keiser J et al. *JAMA*. 2008;299:1937–1948.

New Rochelle, NY: The Medical Letter, Inc., 2010.

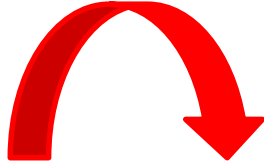
Shah OJ et al. *World J Surg*. 2005;29:1294–1298.

A lumbricoides

Tedavi

- ✓ Albendazol veya mebendazol
- ✓ İntestinal tıkanma olmuşsa cerrahi/ kolonoskopi bir seçenek
ERCP biliyer askariyazis tedavisinde etkili
- ✓ Ascaris plasentayı ve fetüsü enfekte etmez

Kancalı kurtlar (*A duedonale* ve *N americanus*)

- ✓ Kanca şeklinde dişlere sahip olmaları barsak mukozasına yapışmalarına, **kan ve gıda** çekmelerine neden olur
- ✓ Malnütrisyon ve anemi gelişir 
- ✓ İnfantlarda **gelişme geriliği ve düşük doğum ağırlığı**
- ✓ Parazit enfeksiyonları orta derecede anemi yapar, bunlar ciddi **maternal anemi** yapar (%64-75)

Larocque R et al. Trop Med Int Health. 2006;11:1485-95.

van Eijk AM et al. PLoS Negl Trop Dis. 2009;3:370

Christian P et al. Lancet 2004;364:981–83

Murray P et al, eds. Manual of Clinical Microbiology. 9th ed. Washington, DC: ASM, 2007.



Tedavi



- ✓ Tedavi; **Albendazol** kullanılır, **mebendazolden** daha etkili
- ✓ Mebendazol ve albendazolün gebelik **kategorisi C**
- ✓ Genellikle **2. ve 3. trimesterda** güvenli olduğu düşünülür

de Silva NR et al. *Lancet*. 1999;353:1145–49.

Keiser J et al *JAMA*. 2008;299:1937–1948.

Larocque R et al. *Trop Med Int Health*. 2006;11:1485–1495.

- ✓ DSÖ kancalı kurt prevalansı > %20-30 olan yerlerde rutin antenatal bakımda profilaktik antihelmintik ajanların kullanımını öneriyor
- ✓ Oral demir desteği de bu hastalarda önemli

Hafif/orta derecede maternal hastalık yapan parazitler

Parazit	Etki	Tedavi	Gebelik komplikasyonları
Cyclospora	Diyare,dehidratasyon	TM/SMX (3.trimester hariç)	Ciddi dehidratasyon preterm doğuma yol açar
Cryptosporidium	Diyare,dehidratasyon	Sıvı replasmanı, nitazoxanide (B)	Ciddi dehidratasyon preterm doğuma yol açar
Enterobius vermicularis	Akut kaşıntı	Mebendazol (C)	Prenatal sonuç üzerine etkisi yok
Giardia	Diyare, abdominal ağrı, ateş	Paromomycin Metranidazol (B)	Ciddi dehidratasyon preterm doğuma yol açar
Trichinella	Bulantı, kusma, kas ağrısı, ateş, dokulara larva migrasyonu	Mebendazol (C)	Çoğu plasentayı geçer (çalışmalar gebelik sonuçlarını olumsuz etkilemediğini göstermiş)
Trichomonas	Vajinal akıntı, disüri	Metranidazol (B)	Preterm doğum, EMR, düşük doğum ağırlığı
Diphylobothrium latum	Bulantı, kilo kaybı	Praziquantel (B)	Prenatal sonucu etkilemez
Taenia saginata	Asemptomatik, veya karın ağrısı, kilo kaybı	Praziquantel (B)	Prenatal sonucu etkilemez

Sonuç

- ✓ Parazitik enfeksiyonlar her yıl onlarca milyon gebeyi etkilemekte
- ✓ Gebelikte Th1 cevabı inhibe olur, TH2 cevabı dominant
- ✓ Helmintik enf şiddeti protozoa enf kadar fazla değil
- ✓ Bazı parazitler plasentayı enfekte etmeyi öncelerken, diğerleri fetüsü etkiler ve bazıları ciddi maternal hastalık nedenidir
- ✓ Gebelikte birçok anti-paraziter ilacın farmakokinetiği ve fetusa olası toksik etkileri çok iyi bilinmez
- ✓ Uygun olgularda tedavi doğum sonrasına veya en azından 2. trimester ve sonrasına ertelenmeli
- ✓ Hemen tedavi edilmesi gerekenler ise yakın izlemle tedavi edilmeli

TEŞEKKÜRLER.....