

# Gebelikte Paraziter İnfeksiyonlar

Dr. Recep TEKİN

D.Ü. Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji AD.



# Sunum planı

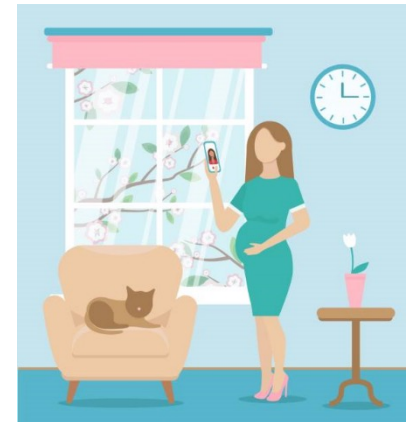
✓ Parazit immünolojisi ve gebelik

✓ Fetal düzeyde gebeliğe

✓ Plasental düzeyde

✓ Maternal düzeyde

zarar veren



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

✓ **İntestinal nematodlor**

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

**ÇOKKK FAZLA**

✓ **Trematod enfeksiyonları**

- Schistosoma
- Fasciolopsis
- Fasciola
- Paragonismus
- .....

✓ **cestode enfeksiyonları**

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



# Önce sorular!!!

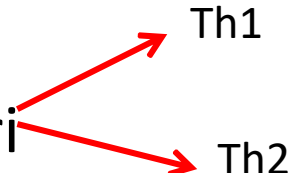
## Ana sorular

- ✓ Önceliđi **fetus** olan parazitler ?
- ✓ Önceliđi **plasenta** olan parazitler?
- ✓ Önceliđi **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
- ✓ CD4 T hücreleri 
  - Th1
  - 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 İnfeksiyonlara İmmun Cevabın Genel İlkeleri

“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

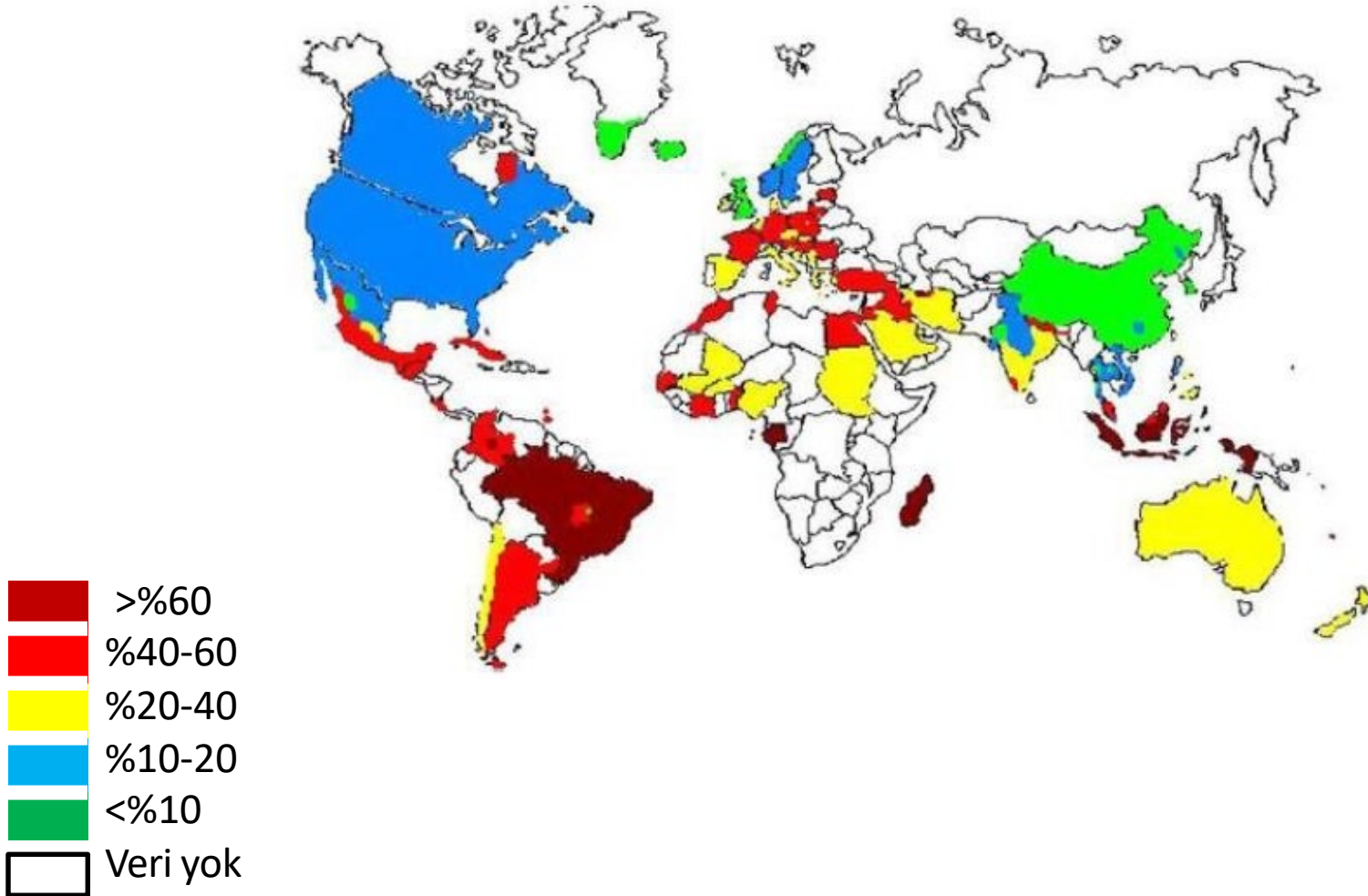
*“Helmintik enfeksiyonlar gebelikte tehlikeli olabilse de, şiddeti **protozoa** enfeksiyonları kadar fazla değildir”*

# 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
<i>Wuchereria bancrofti</i>	Lenfödem ve lenf obstrüksiyonu	Dietilkarbamezin	Plasentayı nadiren geçer
Babesia	Ateş, halsizlik, yorgunluk, kas ağrısı	Klindamisin ve kinin	Hemolitik anemi düşük trombosit, sarılık
<i>Onchocerca volvulus</i>	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

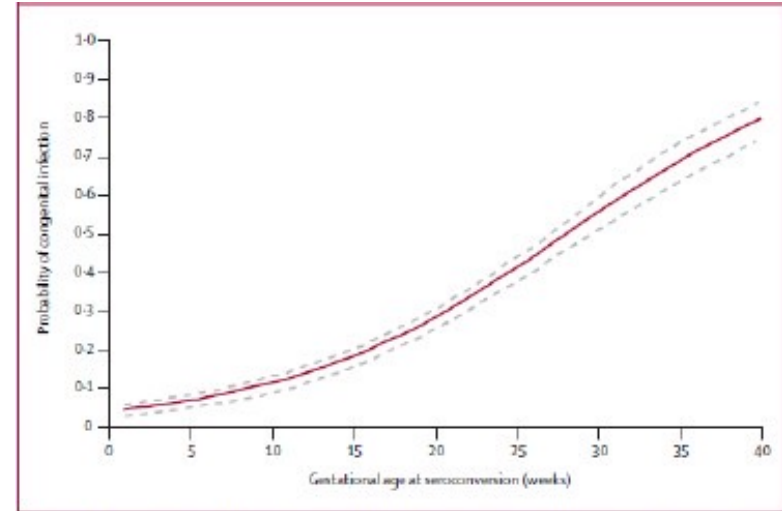
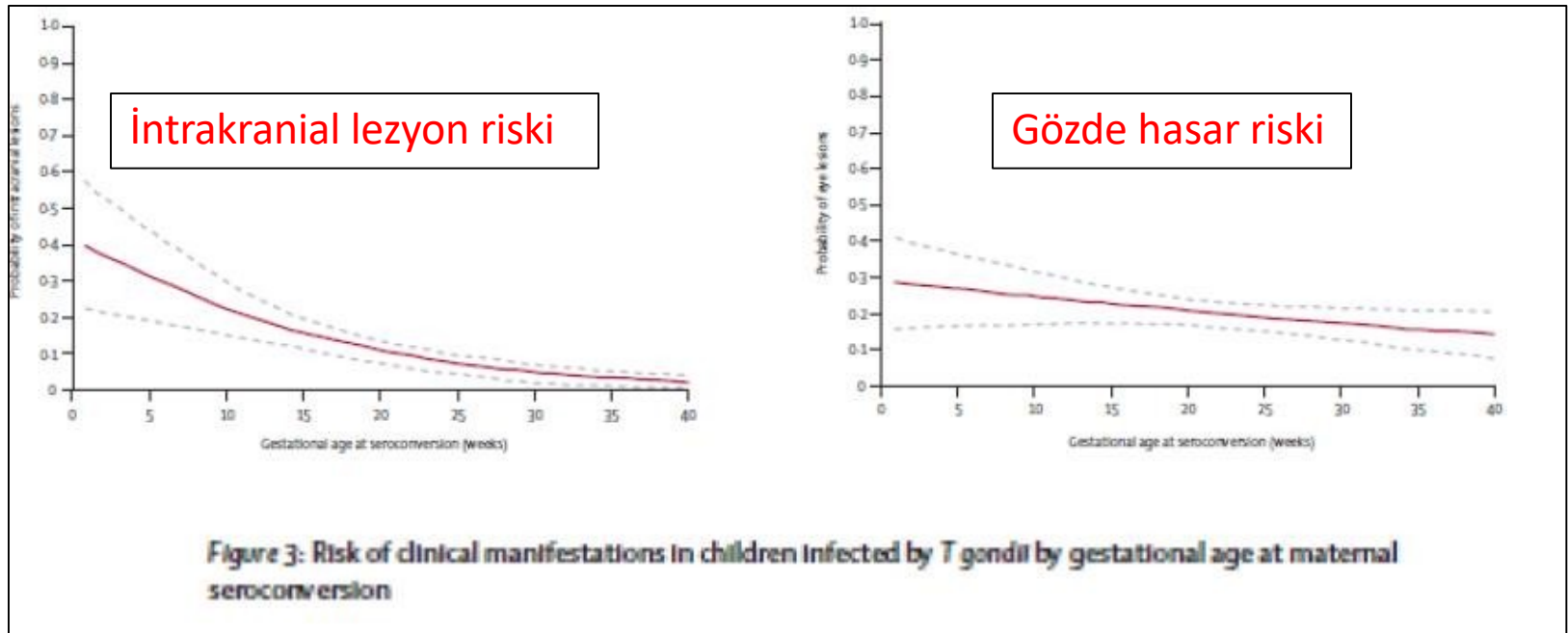


Figure 2: Risk of mother-to-child transmission of *T gondii* by gestational age at maternal seroconversion (n=1721)

✓ 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 in screening for prevention is

Andrea-Romana Prusa<sup>1</sup>, David C. Kasper<sup>2</sup>, Larry Saw Michael Hayde<sup>1</sup>, Eileen Stillwaggon<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatric and Adolescent Medicine, Toronto

## 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.

1

## Toksoplazma için tarama

- ✓ İtalya, Avusturya, Fransa: Kanunen **zorunlu**
- ✓ Belçika, İsviçre, Almanya: Zorunlu değil - **önerilmekte**
- ✓ Hollanda, Norveç, Kanada, Amerika, İngiltere: **İmmüsuprese 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 taraması ile ilgili **öneri yok**

## Tarama gereksiz

- ✓ Hastalık prevalansım düşük
- ✓ Şüphe edersen 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



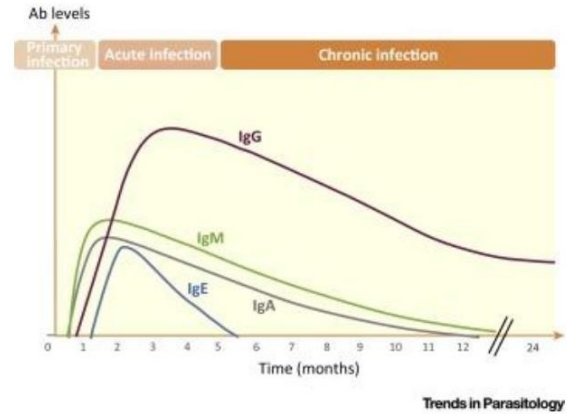
- ✓ Direkt tanı (Amniyon sıvısı, plasenta...)
  - PCR
  - Histopatoloji
  - İzolasyon
- ✓ İndirekt tanı (Gebe, kord kanı, yenidoğan)
  - Serolojik testler
- ✓ Fetal USG

# Serolojik tanı testleri

## ✓ ELISA IgM, IgG

-Tarama testleri

## Tanı testleri. Doğal seyir



## ✓ Sabin Feldman boya testi

-Nötralizasyon testi

-Canlı mikroorganizmalar kullanılır

-IgG antikolar saptanır

-Altın standart

-Referans laboratuvarlarında

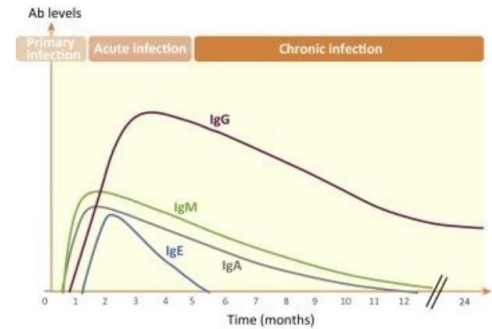
## ✓ IgA ELISA, ISAGA (aglutinasyon)

- 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

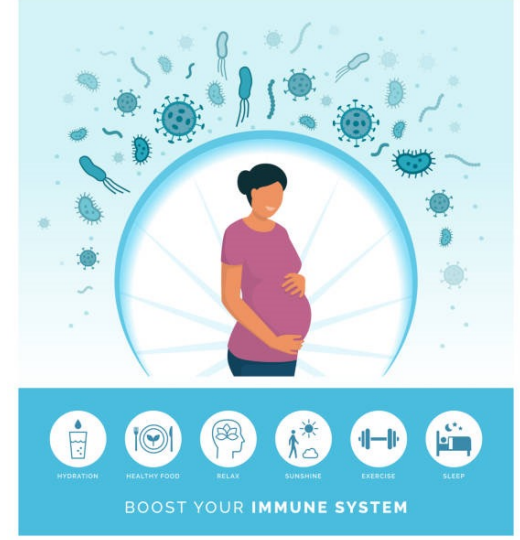
✓ Bu antijenlere karşı gelişen farklı antikörlerin titrelerine bakar

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

- Oranlarak değerlendirilir
- Diğer testlerle birlikte kullanılmalı
- Referans laboratuvarlarında

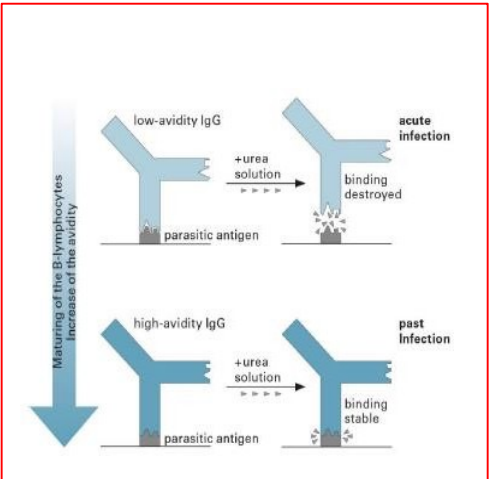


- ✓ Gebelikte enfeksiyonun **ne zaman** meydana geldiğini bilmek
  - Fetal **bulaş riskini** değerlendirmek
  - Tedavi başlamak** açısından önemli



# 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



## Avidite

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

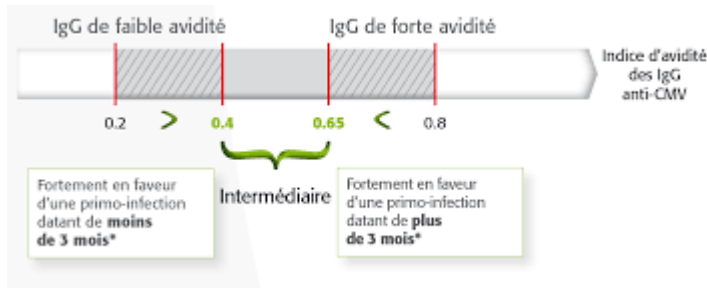


Düşük veya belirsiz avidite;

- 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

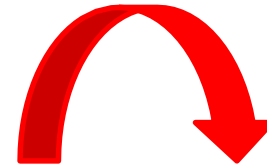


# Fetüs enfekte mi?

- ✓ Amniyosentez → PCR ( $\geq 18$ . 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

-Hidrocefali

-Beyinde ve karaciğerde kalsifikasyon

-Splenomegali

-Asit



*Nasıl tedavi ederim?*



# Gebede tedavinin etkinliđi

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

-Tedavi ile ilgili çalışmalar **olgu serileri** şeklinde

-Gebelerde **randomize çalıřma** 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

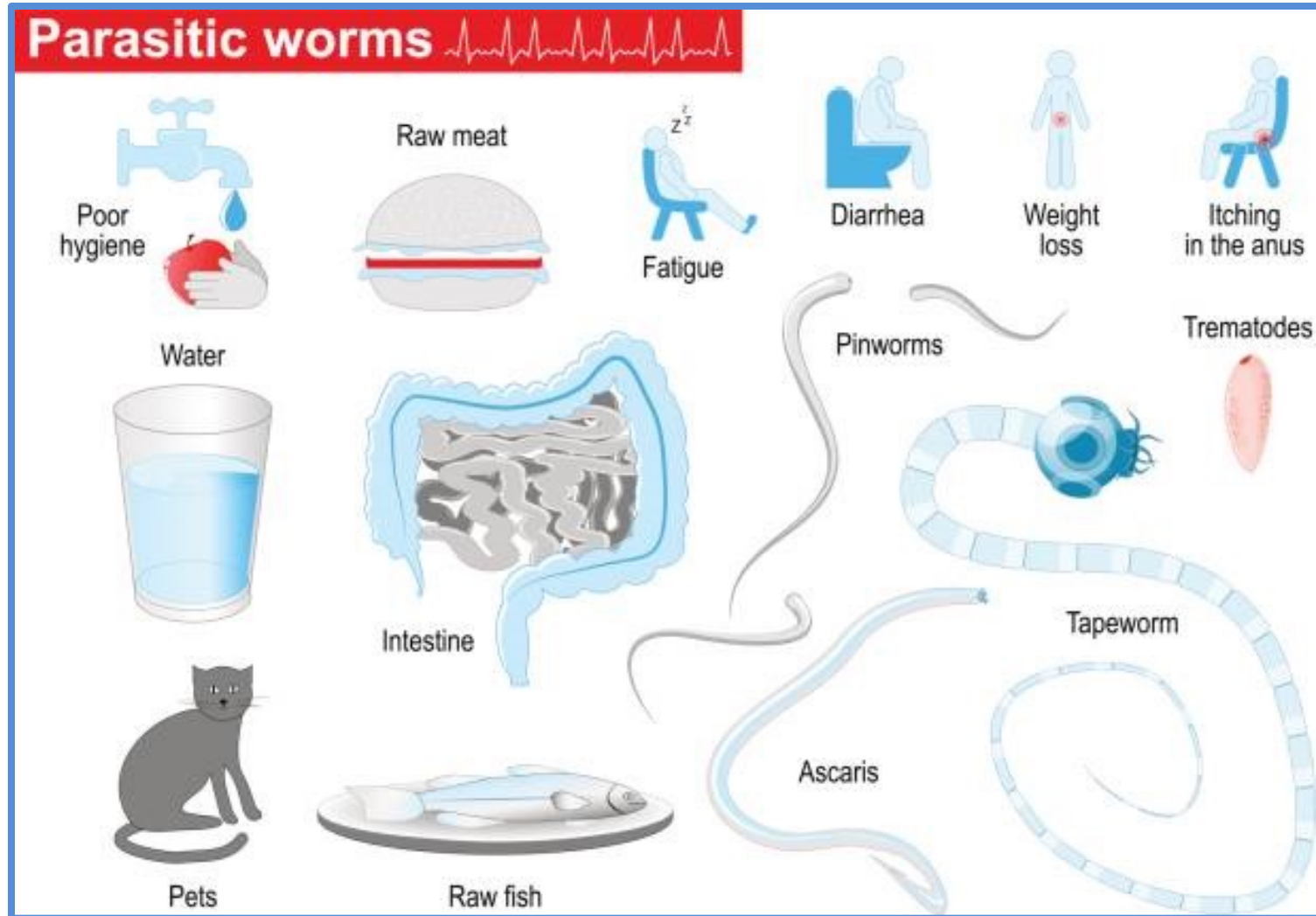
–75 mg/kg ile yükleme, sonra 2x50 mg/gün

- 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

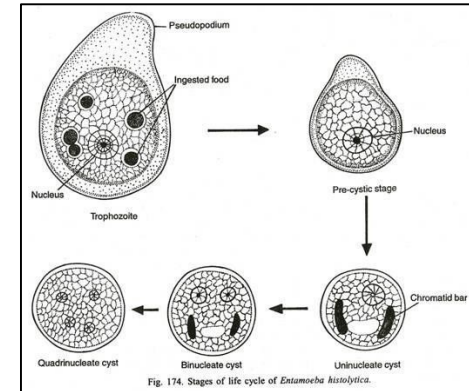
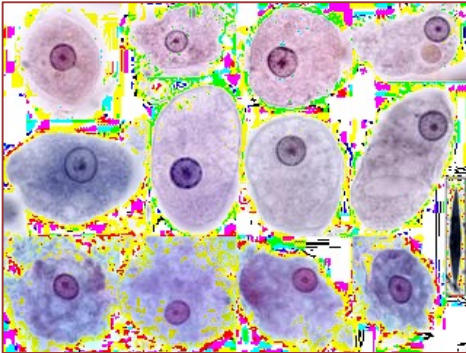
- Eldiven, el hijyeni

### ✓ 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

# 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 bildirilmemiştir**



## Tanı

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



## Tedavi

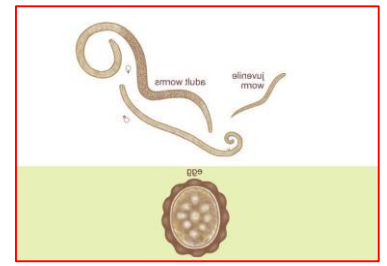
- ✓ Semptomları düzeltme ve antiparaziter tedavi

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

# Ascaris 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

## A. lumbricoides



### Tedavi

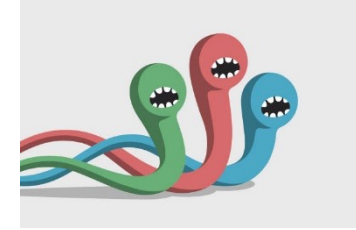
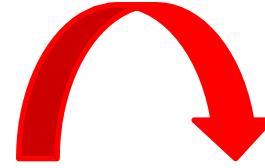
- ✓ Albendazol veya mebendazol
- ✓ İntestinal tıkanma olmuşsa cerrahi/ kolonoskopi bir seçenek ERCP biliyer askariyazis tedavisinde etkili
- ✓ Ascaris plasentayı ve fetüsü enfekte etmez

# Kancalı kurtlar

(*Ancylostoma duodenale* ve *Necator americanus*)

✓ Kanca şeklinde dişlere sahip olmaları barsak mukozasına yapışmalarına, **kan ve gıda** çekmelerine neden olur

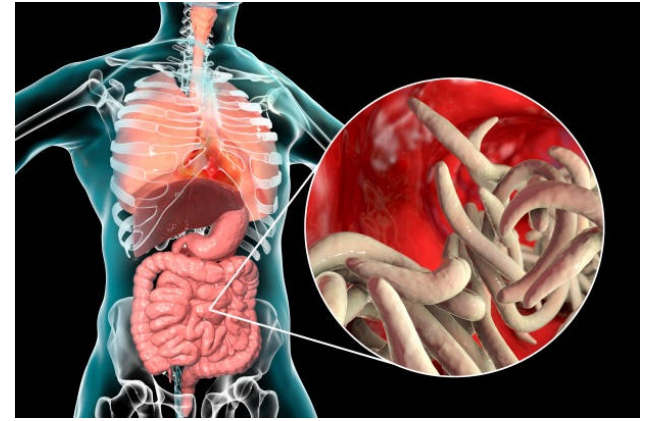
✓ Malnütrisyon ve anemi gelişir



✓ İnfantlarda **gelişme geriliği ve düşük doğum ağırlığı**

✓ Parazit enfeksiyonları orta derecede anemi yapar, bunlar ciddi **maternal anemi** yapar (%64-75)

## Tedavi



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



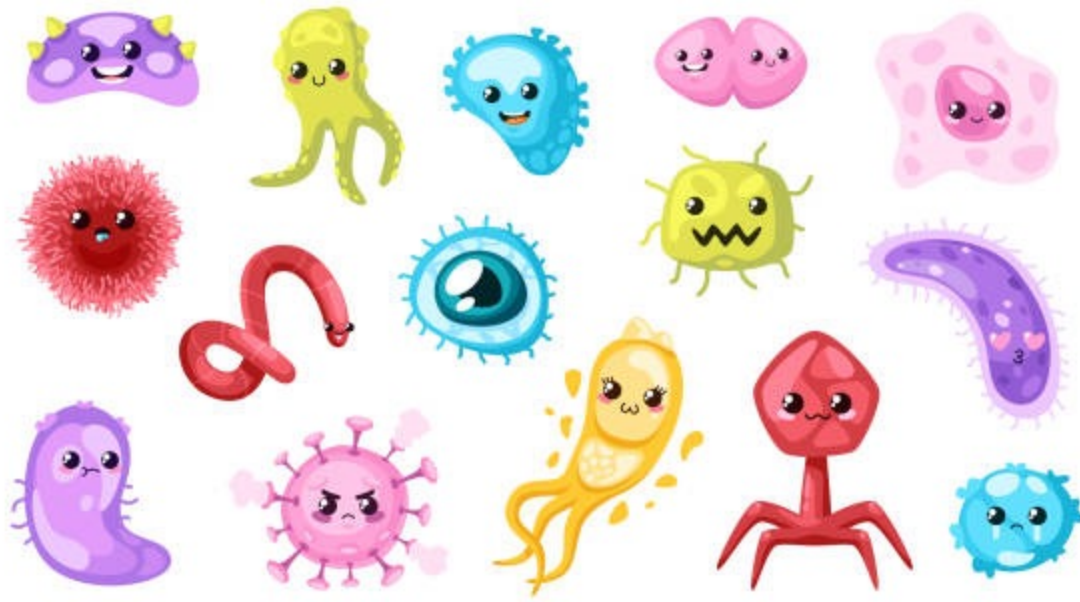
- ✓ DSÖ kancalı kurt prevalansı > %20-30 olan yerlerde rutin antenatal bakımda **profilaktik antihelmintik** ajanların kullanımını öneriyor
- ✓ Oral **demir desteđi** de bu hastalarda önemli

# 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
<b>Enterobius vermicularis</b>	Akut kaşıntı	Mebendazol (C)	Prenatal sonuç üzerine etkisi yok
<b>Giardia</b>	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
<b>Diphyllobothrium latum</b>	Bulantı, kilo kaybı	Praziquantel (B)	Prenatal sonucu etkilemez
<b>Taenia saginata</b>	Asemptomatik, veya karın ağrısı, kilo kaybı	Praziquantel (B)	Prenatal sonucu etkilemez

## ÖZETLE

- ✓ 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 izlemele tedavi edilmeli



TEŞEKKÜRLER..

