

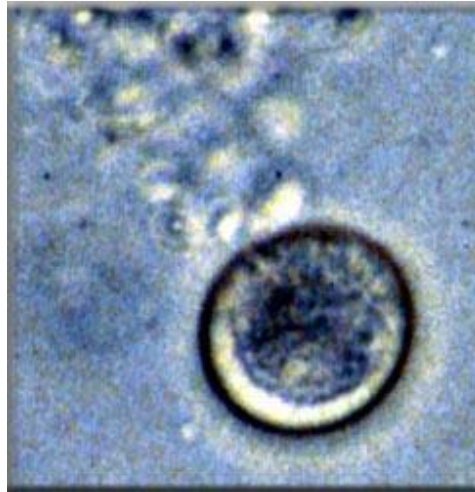
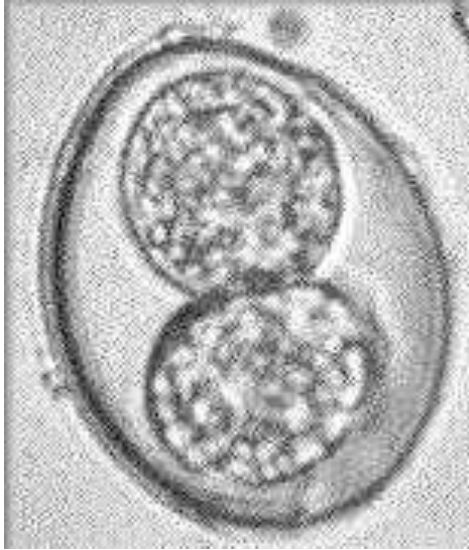
GEBELİK VE TOKSOPLAZMOZ

Dr. Yasemin Heper
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji



Toxoplasma gondii

- 25 farklı suş, antijenik yapıları çok benzer
 - Tip I, II, III, rekombinan ve atipik suşlar
- Tip I ve atipik suşlar
 - Ağır olgular
 - Konjenital toksoplazmoz (ağır)
- Tip II (Avrupa, ABD)
 - Konjenital Toksoplazmoz (letal, nöroküler, öküler tutulum)
 - Kronik olgular
 - AIDS'de reaktivasyon olgularının %65'i
- Tip III
 - Hayvanlarda

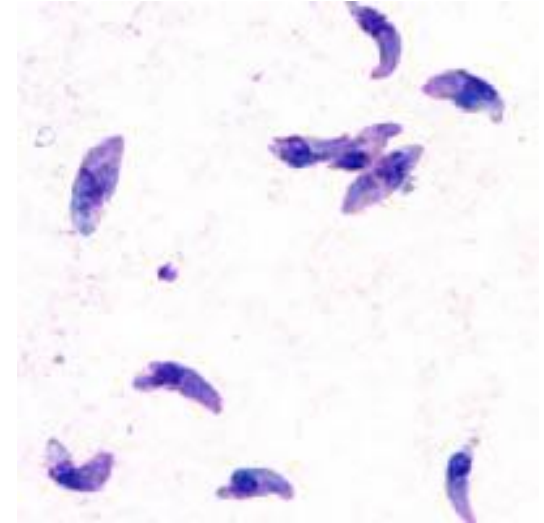


T gondii ookistleri (Sadece kedide!)

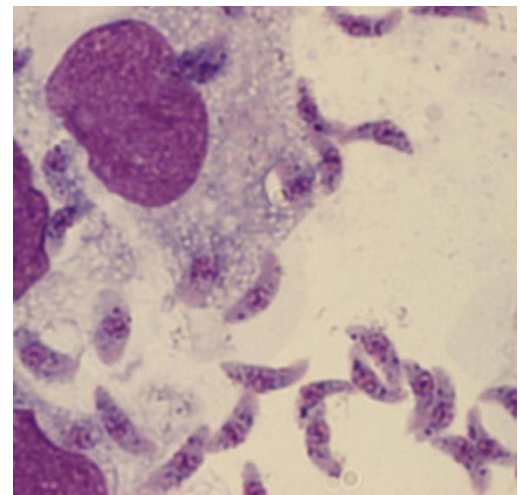
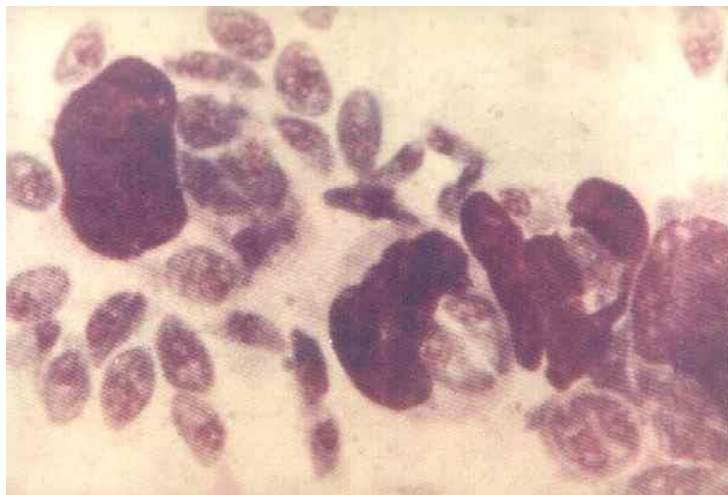


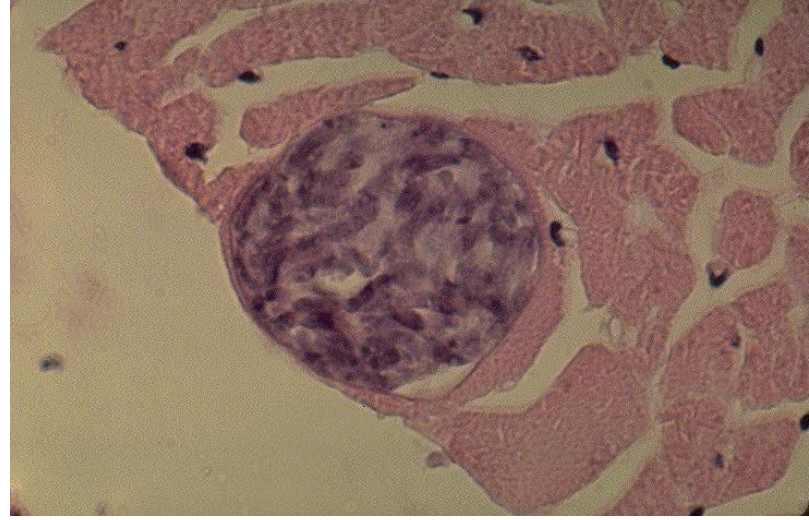
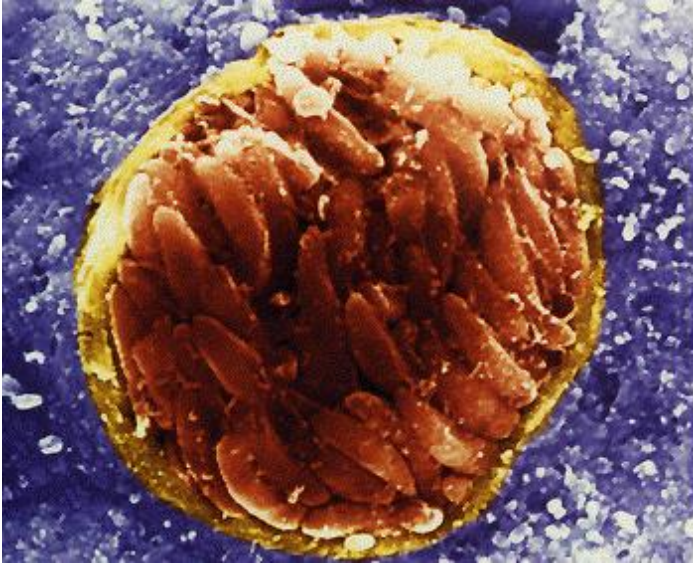
Ookistler :
Donmaya dayanıklı
Soğuk suda 54 ay
Toprakta 18 ay

Kedilerin %10'u enfekte
Kedilerin %1'i ookist saçıyor
1-3 hafta, günde 10^7-10^9 ookist
Sporulasyon 2-21 gün (4-37°C)

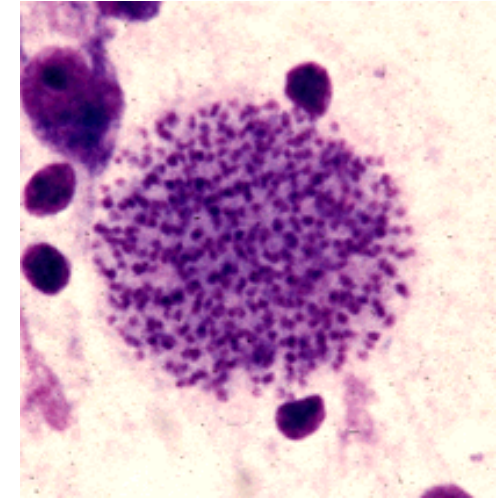


***T gondii* trofozoidleri (takizoid)**

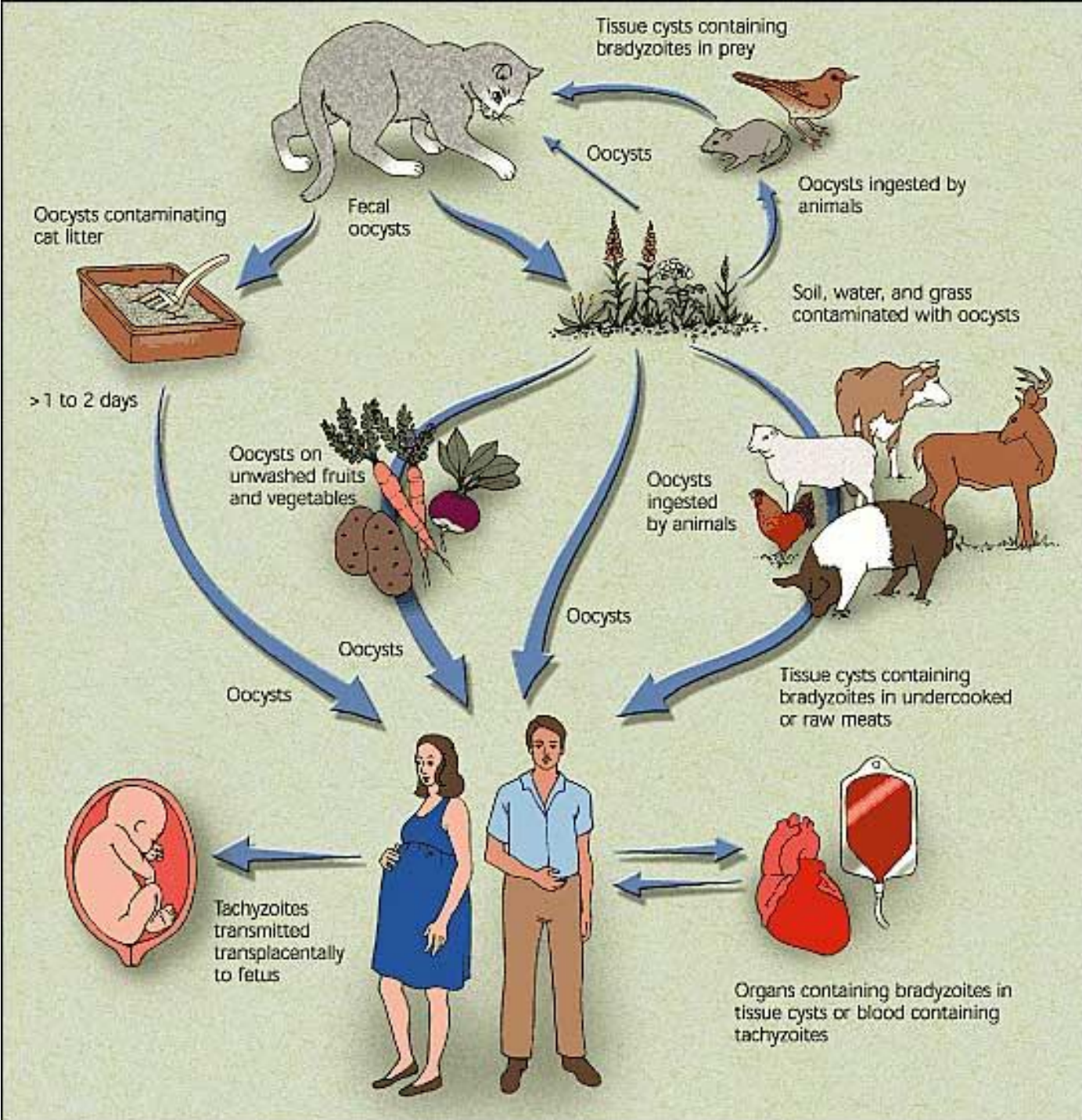




T gondii doku kistleri



**Enfeksiyonun 8. gününden itibaren
Ömür boyu canlı**



- Gebelerdeki yeni enfeksiyonların % 30-63'ü et, % 6-17's, toprak kaynaklı (Avrupa)
 - Cook AJ. MBJ, 2000
- İnsanlarda %50 yiyecek kaynaklı (ABD)
 - Scallan E. Emerg Infect Dis, 2011
- Yeni enfeksiyonların ABD'de %78'i, Şili'de %45'i ookist kaynaklı (*Ookist spesifik test*)
 - Boyer K. Clin Infect Dis, 2011

Toplumlarda Toksoplazma Seropozitifliği

- Yaşla birlikte artmakta
- Kadınlarda biraz daha fazla (yiyecek hazırlama)
- Dünya nüfusu: % 30'u (% 10-80)
- Ülkemizde: % 28.3 – 69.6

Gebelerde Toksoplazma Seropozitifliği

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

- IgM pozitifliğinin en yüksek saptandığı ülke
Brezilya % 8.6

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

- IgM pozitifliği % 0-3

Konjenital Toksoplazmoz

- Dünyada yılda 190.000
- 1.5/1000 canlı doğum
- **Gebelikte primer enfeksiyon ile !!!**
- Gebelikten 4-8 hafta önce gerçekleşen primer enfeksiyon ile de fetüse geçebilir
- İmmün yetmezlikli gebede reaktivasyon
- İmmün yetmezliği olmayan gebede reaktivasyon ile bulaş olasılığı dışlanamaz
 - Gebelikte zaten bir immünsupresyon olmakta...

Fetüse geçiş

- Birinci trimestre % 10-25
- İkinci trimestre % 30-50
- Üçüncü trimestre % 60-90
- Plasenta boyutu arttıkça parazitin geçiş alanı, parazit sayısı, doku kisti de artmakta. Bu kistlerden arada çıkan parazitler de kolayca fetüse geçebilmekte
- Fetal bulaş, plasentanın kolonizasyonundan 1-4 ay sonra
- Plasenta tüm gebelik boyunca enfekte ve rezervuar

Fetal komplikasyonlar

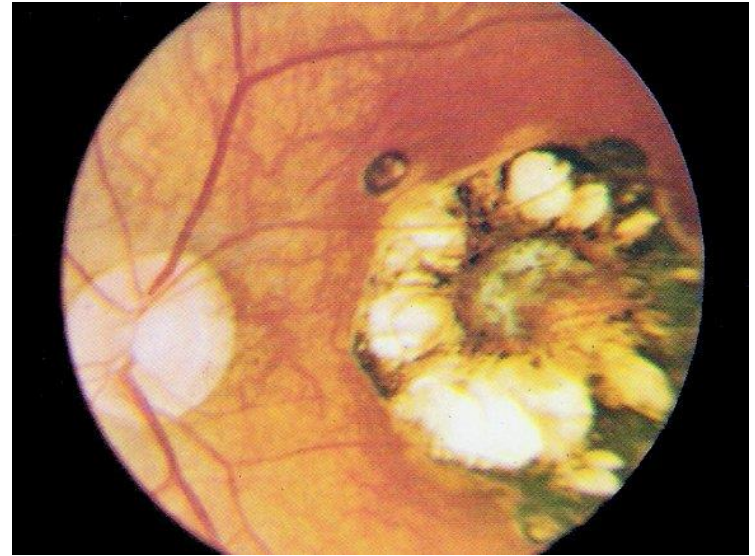
- Fetal enfeksiyon ne kadar erken olursa, konjenital komplikasyonlar o kadar ağır
- Gebelik haftasına göre terminasyon
- Fetal ölüm veya majör sekel
 - Birinci trimesterde % 75
 - Son trimesterde % 0

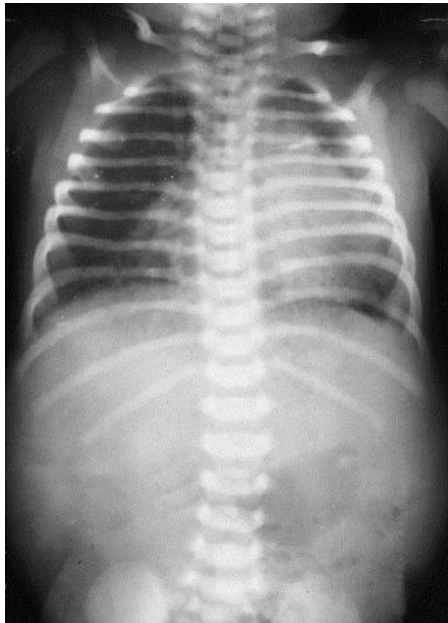
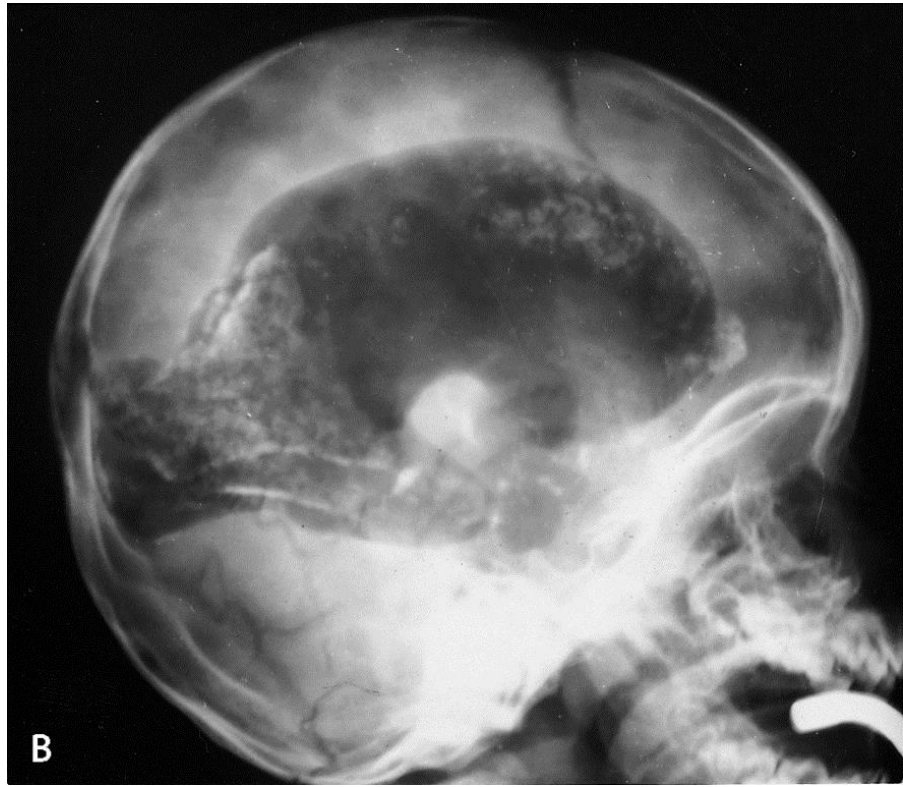
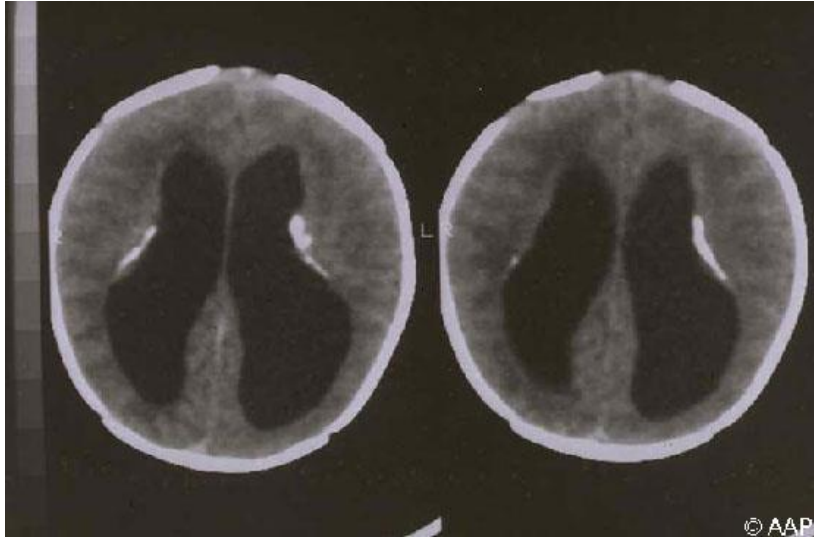
Foulon W et al. Am J Obstet Gynecol 1999

Chen KT et al. Am J J Obstet Gynecol 2005

Konjenital Toksoplazmoz

- Ağır olgular %10
 - %85 beyin hasarı (hidrosefali, kalsifikasyonlar...)
- Hafif olgular %15
 - %99 koryoretinit
 - %1 beyin hasarı
- Subklinik olgular %75 (Doğumda bulgu yok)
 - %85 koryoretinit
 - %15 hasar yok
 - Bebeklik ve oyun çocuğu çağında beyin, göz, sensörinöral işitme kaybı vs bulgular ortaya çıkar





Toksoplazmozda Tanı Yöntemleri

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

GEBE ENFEKTE Mİ ?
NE ZAMAN ENFEKTE OLDU ?
FETÜS ENFEKTE Mİ?

Seroloji

- *T. gondii* ile enfekte olduktan **7 - 30** gün sonra serumda **IgM ve IgA** antikorları ortaya çıkar.
 - Akut enfeksiyonda 1. haftanın sonunda beliren IgM antikorları, 2–3 haftada en yüksek düzeye ulaşır . IgM ve IgA seviyeleri 1-2 ayda düşer düşer.
 - **IgA** sıklıkla **3–6 ay arasında** kaybolur, **IgM ise 10-18. aya kadar** serumda saptanabilir.
- **IgG** antikorları **1. ayın sonuna doğru** yükselmeye başlar, 6–8 haftada en yüksek seviyeye ulaşır, 6–8 ay yüksek devam eder, 12–18 ay içinde düşük düzeylere iner. Bağışıklığın göstergesidir. **Yıllarca** pozitif kalabilmesi nedeniyle akut-kronik enfeksiyon ayrımı yapılamaz.

ELISA yöntemi de önem taşıyabilir:

- ELISA **IgM** testlerinin akut toksoplazmoz tanısında duyarlılığı yüksek
- Ancak serumda RF, ANA varlığında ve IgG'lerin yüksek seviyelerde
- Capture Double Sandwich ELISA ile duyarlılık ve özgüllük İndirekt IgM ELISA'ya göre daha yüksek ve RF/ANA varlığında ortaya çıkabilecek yalancı pozitiflikler de görülmez

- Fetüs ve yeni doğanda **IgA** testlerinin duyarlılığı IgM'e göre daha yüksektir
- Primer enfeksiyonda IgM'den daha önce kaybolması bir avantaj
- **IgA**
 - Fetüs ve yeni doğanda konjenital enfeksiyonu göstermede tek başına
 - Akut ve kronik olgularda ise IgM ve IgG antikorları ile birlikte kullanıldığında tanısal yarar sağlar (Gebe)

IgG AVİDİTE

- Çok değerlikli antikörlerin çok değerlikli antijenlerle bağlanma kuvveti: **avidite**
- **IgG'nin mikroorganizmaya bağlanma kuvveti**
 - Zayıf bağlanması **düşük avidite**
 - Kuvvetli bağlanması **yüksek avidite**
- Yüksek avidite gösteren antikörler enfeksiyondan 12-16 hafta sonra ortaya çıkar
- Düşük avidite 12-16 hafta içinde geçirilmiş enfeksiyonu (VIDAS: 16 hafta), yüksek avidite ise en az 16 hafta önce geçirilmiş bir enfeksiyonu gösterir
- Sınır değerleri yorumlamak zordur
- Düşük veya sınırda avidite akut enfeksiyondan sonra uzun süre devam edebilir (1 yıl...)

Serolojik testler

- Primer enfeksiyonun zamanının belirlenmesi için **IgM, IgA (\pm IgE), IgG** antikorları ve **IgG aviditenin** saptanması gerekir.
 - Bazı durumlarda WB ve PCR ile doğrulama gerekebilir

- **Toksoplazma Serolojik Profil**

- Sabin-Feldman Boya testi
- AC/HS Test
- IgA ve IgE

Hastanın toksoplazmoz açısından izlemine, amniyosentez ve PCR'ı
Gebeye spiramisin verilmesini, gebenin aksietesini, maliyeti azaltmış

Montoya JG. CID, 2008

Terminasyon kararlarını %50 azaltmış

Liesenfeld O. J Infect Dis, 2001

Fetüs enfekte mi?

Amniyosentez → PCR (18. hafta ve sonrasında)

T gondii, fetal enfeksiyonun 2-3. haftasında böbreklere kolonize olur ve fetal diürez ile DNA'sı amniyon sıvısına geçer

- Gebede primer tokoplazmoz tanısı
- Serolojik testler ile tanı konamadıysa
- Anormal fetal US
- İmmün yetmezliği olan gebelere amniyosentez yapılmalı

Toulouse Üniversitesi, Fransa

T. gondii ile enfekte 352 gebe

Konjenital Toksoplazmoz tanısı için:

- Amnion sıvısında PCR
 - Duyarlılık % 91, özgüllük % 99.5
- Plazentada PCR
 - Duyarlılık % 52, özgüllük % 99
- Kordon kanında IgG ve IgM
 - IgG: Duyarlılık % 53, özgüllük % 91
 - IgM: Duyarlılık % 64 , özgüllük % 92

- Üç merkez, prospektif, kohort
- Prenatal taramada Toksoplazmoz saptanan 261 gebede amniyon sıvısında **Real-Time PCR**'ın değeri araştırılmış
- Duyarlılık %92.2 (%95 CI:% 81-98)
- Negatif prediktif değer % 98.1 (%95 CI:% 95-99.5)
- Özgüllük ve pozitif prediktif değer üç trimestrede %100

Real-Time PCR, fetal enfeksiyon tanısında güvenilir bir yöntemdir

- Prospektif
- 146 Toxo-IgM pozitif gebe
- Avidite
- Amniyon sıvısı, anne kanı, kordon kanı → PCR
- Düşük avidite (<%30): 50 gebe (% 34)
 - Sadece 9 amniyosentezde PCR (+) (% 6.16)
 - Sadece 3 konjenital toksoplazmoz (% 2)
- Yüksek ve sınırda avidite: Tümünde PCR (-), hiç konjenital Toksoplazmoz saptanmamış.

Maternal seroloji

IgG (-)
IgM (-)

Duyarlı

Eđitim
Serolojik takip
Her ay veya trimester

Serokonversiyon
Spiramisin

Maternal seroloji

IgG (+)
IgM (-)



Bağışık



Rutin
izlem

İkinci veya üçüncü trimesterde bakıldı ise ???
Varsa, önceki testler

Maternal seroloji

IgG (-)
IgM (+)

Erken dönem primer enfeksiyon? Yalancı (+)?
2-3 hafta sonra IgM ve IgG tekrarı

IgM (+), IgG (-)

Yalancı (+)
Seronegatif gebe izlemi

IgM (+), IgG (+)

Serokonversiyon !! Tedavi başlanır
18. hafta ve sonrasında Amniyosentez, PCR

2-3 hafta sonra 4 kat titre artışı

Maternal seroloji

IgG (+)
IgM (+)



IgG avidite
IgA, IgE
Titrede artış



Akut enfeksiyon?



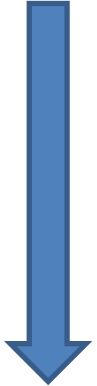
Spiramisin



18. hafta ve sonrasında
Amniyosentez ve PCR



Fetal enfeksiyon yoksa
Spiramisin



Fetal enfeksiyon varsa
Sulfadiazin+ Primetamin+ Folinik asit

Tokoplazmoz taraması

- **Gebede:**
 - İtalya, Avusturya, Fransa: Kanunen zorunlu
 - Belçika, İsviçre, Almanya: Zorunlu değil - önerilmekte
 - Hollanda, Norveç, Kanada, Amerika, İngiltere: İmmünsuprese gebeler veya fetal US'de bulguları olanlar
- **Yenidoğanda** (kurutulmuş kan damlasında IgM):
 - Brezilya, Polonya, bazı ABD eyaletleri, Danimarka
 - Hollanda yeni olarak bu uygulamadan vazgeçti

Türkiye’de gebelerde tarama

- Sağlık Bakanlığı’nın bir politikası yok. Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü’nün “Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi 2009”da TORCH taraması ile ilgili öneri yok
- Türk Perinatoloji Derneği’nin gebelerde önerdiği serolojik taramalar arasında yok

Gebede tedavinin etkinliđi

- Konjenital toksoplazmoz ne derece önlediđi veya yararı kesin olarak belli değil
- Tedavi ile ilgili çalıřmalar olgu serileri şeklinde
- Gebelerde rondonize çalıřma hiç yok
- Meta-analizler: Gebeye tedavi vermenin bir yararının olduğuna dair gcl bir kanıt yok

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

Prenatal Treatment for Serious Neurological Sequelae of Congenital Toxoplasmosis: An Observational Prospective Cohort Study

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

1 Centre for Pediatric Epidemiology and Biostatistics, UCL Institute of Child Health, London, United Kingdom, **2** Hospices Civils de Lyon, Service de Parasitologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France, **3** Department and Clinic of Tropical and Parasitic Diseases, University of Medical Sciences, Poznan, Poland, **4** Medical University of Vienna, Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Division of Paediatric Neonatology, Intensive Care and Neuropaediatrics, Vienna, Austria, **5** Perinatal Infection Unit, Department of Pediatrics, University of Naples Federico II, Naples, Italy, **6** Department of Clinical Science, Intervention and Technology, Karolinska Institutet, Division of Paediatrics, Karolinska University Hospital, Huddinge, Sweden, **7** Wolfson Centre, UCL Institute of Child Health, London, United Kingdom, **8** Department of Epidemiology and Population Health, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, United States of America, **9** Department of Infectious Diseases, Aarhus University Hospital, Skejby, Aarhus N, Denmark



Prenatal tedavinin gebeliğin erken döneminde başlanması, konjenital toksoplazmozun ciddi nörolojik sekellerini $\frac{3}{4}$ oranında önlüyor



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

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



Association between the risk of congenital toxoplasmosis and the classification of toxoplasmosis in pregnant women and prenatal treatment in Brazil, 1994–2009

Liú Campello Porto^{a,*}, Elisabeth Carmen Duarte^b

^a Hospital Regional da Asa Sul, Escola Superior de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, SMHN Q_3, conjunto A, BL 1, Ed. FEPECS, CEP 70710-907, Brasília (DF), Brazil

^b Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil

Prenatal tedavi almamış gebelerin bebeklerinde konjenital toksoplazmoz riski, tedavi alanlardan **üç kat** yüksek

Efficacy of Rapid Treatment Initiation Following Primary *Toxoplasma gondii* Infection During Pregnancy

Andrea Hotop,¹ Harald Hlobil,² and Uwe Groß¹

¹Institute for Medical Microbiology, German National Consulting Laboratory for Toxoplasmosis, University Medical Center Goettingen, and ²Advisory Laboratory for Toxoplasmosis, Sindelfingen, Germany

Treatment of Toxoplasmosis in Pregnancy • CID 2012:54 (1 June) • 1545

Tedavi ile fetüse enfeksiyon geçiş oranı % 4.8 (trimestreden bağımsız)
Klinik olarak semptomatik doğan bebek oranı %1.6

DİĞER YAYINLARA GÖRE DÜŞÜK (Alman protokolünün daha etkili olduğu ??)

Gebede tedavi

- İlaçların tümü sadece takizoidlere etkili, doku kistlerine değil
- Spiramisin:
 - Plasentayı geçmez ama plasentada konsantre olur
- Sulfadiazin + primetamin
 - Yüksek düzeyde teratojenik

Sulfadiyazin ve primetamin

- Fetal folik asit sentezini de inhibe eder
- Tetrahidrofolat redüktaz sentezi ↓
- Homosistein, methionine dönüşemez
- Homosistein birikir:
 - Sitotoksik, teratojenik → Fetüste yapısal anomaliler
- **İlk trimesterde verilmez**
- Üç haftalık döngüler şeklinde, spiramisin ile dönüşümlü
- Yanında haftada 2-3 kez 10-20 mg **folinik asit**
- Gebede kemik iliğini baskılayabilir: Haftalık hemogram

İlk trimesterde tanı konmuşsa

- Spiramisin 3x1 gr
 - Fetüs enfekte değilse, doğuma kadar
 - Fetüs enfekte ise (PCR, US) 18. haftadan sonra sulfadiyazin + primetamin + folinik asit

Almanya'da 16 . hafta sonuna kadar spiramisin, sonra 4 hafta sulfadiyazin+primetamin+folinik asit. Fetal enfeksiyon kanıtlanırsa tedavi doğuma kadar sürdürülüyor.

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

- Spiramisin + **kotrimoksazol** + folinik asit
 - Valentini P et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009

- **Azitromisin**, spiramisin, sulfadiazin, primetamin
 - Tamaru S et al. J Obst Gyn Res, 2011

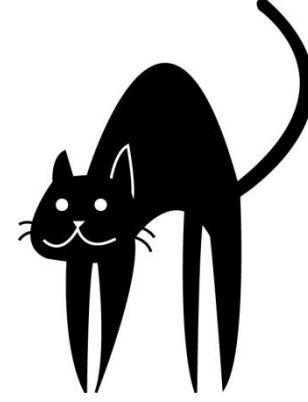
İmmün yetmezliği olan gebe

Toksoplazma serolojisi (+) → reaktivasyon

Seropozitif gebe:

- HIV dışı immün yetmezliklerde
 - Gebelik boyunca spiramisin
 - Amniyosentez+PCR, aylık fetal US
- HIV (+) gebede:
 - Amniyosentez kontrendike, aylık US
 - CD4 > 200 ise spiramisin
 - CD4 < 200 ise TMP-SMZ 1x1 tb (ilk trimesterde verilmez)

Korunma



- 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
 - Et ve çiğ sebze ile temas eden alet ve tezgahların temizliği
 - Ciğ süt ve yumurta yenmemeli
 - İçilen sulara dikkat

Primer Toksoplazma enfeksiyonu tanısı konan kadınlara 6 ay gebe kalmaması önerilmelidir

Paquet C. J Onstet Gynecol Can, 2013



Sonuç

- Gebeler birinci trimestrede taranmalı
- IgM pozitifliği her zaman primer enfeksiyon anlamına gelmez
- Düşük avidite her zaman primer enfeksiyon anlamına gelmez
- Fetal enfeksiyonun tanımlanması için amniyosentez-PCR önemlidir
- Spesifik IgA, IgE gibi ek testler yararlıdır
- Primer enfeksiyon düşünülen gebeye tedavi verilmeli

