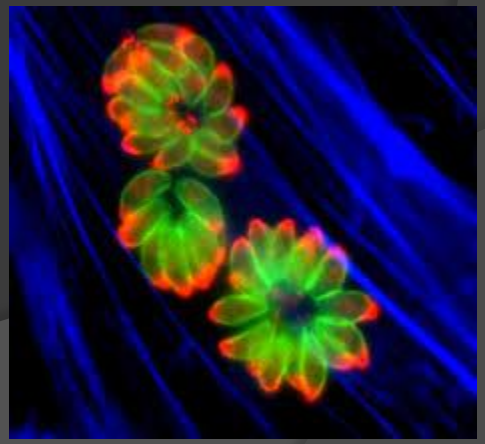
Klinik Mikrobiyoloji
Kongresi-2015
18-22 Kasım 2015
21.11.2015
17:48:01
GÜLAY ARAL
AKARSU

GEBELİKTE TOKSOPLAZMOZ

DOÇ. DR. GÜLAY ARAL AKARSU
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PARAZİTOLOJİ BD

Toxoplasma gondii ve toksoplazmoz

- Dünya nüfusunun yaklaşık 1/3'ü
- Avrupa'da prevalans düşmekte
- Türkiye'de de benzer?



Ankara'da;

1995-2000	2001	2010-2013	2015	2015
%37	**%38.1**	**%26.4**	**%20.5**	**%22.4**

Saraçoğlu ve ark., 2001
Babür ve ark., 2002
Mumcuoğlu ve ark., 2014
Aksu ve ark., 2015

Kimler için önemli?

- Edinsel toksoplazmoz
  - Immun yetmezliği olanlar
- Konjenital toksoplazmoz
  - Gebelikleri sırasında primer enfeksiyon geçiren gebelerin bebekleri

Günümüzde konjenital toksoplazmoz (KT);

- Fetal intrauterin enfeksiyonlar arasında ikinci en sık enfeksiyon
- Dünyada yıllık yaklaşık 190 000 vaka

Türkiye’de KT?

- Elimizde yeterli veri yok
- Paul R Torgerson & Pierpaolo Mastroiacovo. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. Bulletin of the World Health Organization 2013;91:501-508

Türkiye'de KT?

- Akarsu GA ve ark. Retrospective Evaluation of *Toxoplasma gondii* Seropositivity in Fertile and Infertile Women. Mikrobiyol. Bul. 2011;45:174–80
- Ertug S ve ark. Seroprevalence and risk factors for *Toxoplasma* infection among pregnant women in Aydin province, Turkey. BMC Public Health. 2005 Jun 15;5
- Akyar I. Seroprevalence and Co-infections of *Toxoplasma gondii* in Childbearing Age women in Turkey. Iran J. Public Health 2011;40:63–7
- Tamer GS ve ark. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in western region of Turkey. Clin. Invest. Med. 2009;32:E43–E47
- Karabulut A ve ark. Evaluation of rubella, *Toxoplasma gondii*, and cytomegalovirus seroprevalences among pregnant women in Denizli province. Turk. J. Med. Sci. 2011;41:159–64

.

The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review

Paul R Torgerson & Pierpaolo Mastroiacovo

Volume 91, Number 7, July 2013, 501-508

Table 2. Global incidence and burden of congenital toxoplasmosis, by region of the World Health Organization

Region	Incident cases (95% CI)	Incidence[a] (95% CI)	DALYs (95% CI)	DALYs[a] (95% CI)
AFR D	26 500 (24 300–30 100)	2.0 (1.8–2.3)	171 500 (92 300–294 500)	13 (6.9–22)
AFR E	37 000 (33 900–41 000)	2.4 (2.2–2.5)	235 900 (129 600–379 000)	15 (8.3–24)
AMR A	2940 (2360–3540)	0.6 (0.5–0.8)	19 700 (14 100–26 700)	4.2 (3.0–5.7)
AMR B	15 300 (13 100–17 800)	1.8 (1.5–2.0)	105 300 (82 500–127 500)	12 (9.4–15)
AMR C	5077 (4225–6792)	3.4 (2.5–4.1)	35 000 (24 400–41 200)	19 (13–22)
EMR B	8450 (6950–9530)	2.5 (2.1–2.9)	53 900 (27 800–84 800)	17 (8.5–26)
EMR D	26 300 (21 200–31 200)	2.2 (1.7–2.6)	164 900 (84 600–277 800)	14 (6.9–23)
EUR A	2170 (1900–2896)	0.5 (0.4–0.6)	13 600 (7 508–23 400)	2.8 (1.3–4.3)
EUR B	5200 (4500–6090)	1.5 (1.3–1.7)	32 200 (17 500–54 700)	9.2 (5.0–16)
EUR C	4200 (3700–4800)	1.6 (1.4–1.8)	26 400 (14 400–42 700)	10 (5.4–16)
SEAR B	6430 (4240–8600)	1.3 (0.9–1.7)	40 300 (18 700–71 800)	8.1 (3.8–14)
SEAR D	25 400 (20 700–30 700)	0.8 (0.7–1.0)	158 300 (85 900–275 400)	5.1 (2.8–8.9)
WPR A	960 (720–1200)	0.6 (0.5–0.8)	5950 (2900–10 100)	3.9 (1.9–6.6)
WPR B	24 200 (20 500–28100)	1.1 (0.9–1.3)	154 700 (81 200–253 000)	7.1 (3.7–12)
Total	**190 100 (179 300–206 300)**	**1.5 (1.4–1.6)**	**1 200 000 (760 000–1 900 000)**	**9.6 (5.8–15)**

AFR, African Region; AMR, Region of the Americas; CI, credible interval; DALY, disability-adjusted life year; EMR, Eastern Mediterranean Region; EUR, European Region; SEAR, South-East Asia Region; WPR, Western Pacific Region.

[a] Per 1000 live births.

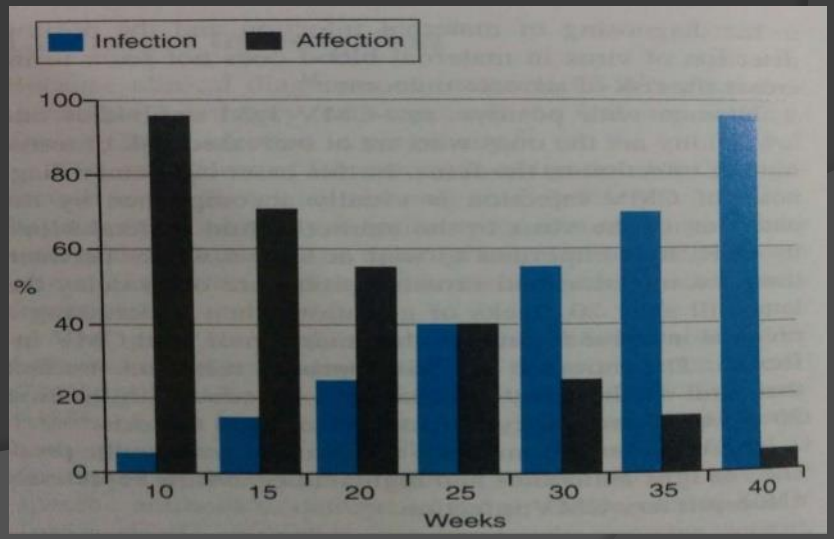
Konjenital toksoplazmoz

- Sağlıklı gebenin gebelik sırasında geçirdiği primer akut enfeksiyonu sonucu
- İmmun yetmezliği olan gebenin latent enfeksiyonunun gebelik sırasında reaktivasyonu sonucu

- *T. gondii*'nin dolaşım ve dokulardan ne kadar sürede temizlendiği kesin olarak bilinmemekle beraber, son altı ay içinde etkenin alındığı enfeksiyon akut enfeksiyon olarak kabul edilmektedir

Tedavi edilmeyen gebelerde fetusa bulaşma oranını etkileyen faktörler;

- Annedeki parazitemi düzeyi,
- Enfeksiyonun görüldüğü gestasyonel hafta
  - Bulaş, ilk trimesterde %10-15, ikinci trimesterde %25, üçüncü trimesterde ise %60'dan fazla
- Annenin bağışık yanıtı

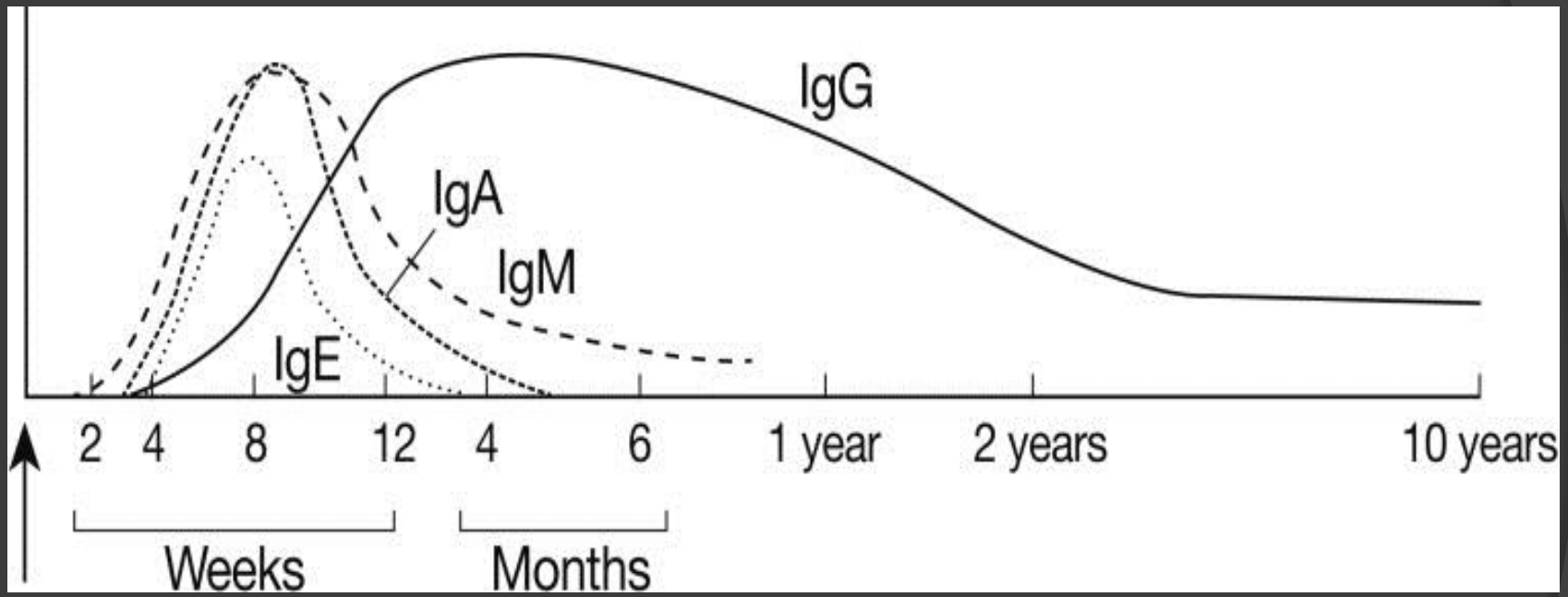


Tanı:

- Annede primer akut enfeksiyonun ve konjenital enfeksiyonun laboratuvar tanısında;
  - Serolojik yöntemler
  - Moleküler yöntemler

  - Mikroskopi
  - Kültür

Serolojik yanıt



Joynson DHM, Guy EC. In Joynson DHM, Wreghitt TG eds, Laboratory diagnosis of toxoplasma infection. Toxoplasmosis: a Comprehensive Clinical Guide. 2001, Cambridge, UK. Cambridge University Press. pp 296-318

Serolojik profil

Özellikle ilk trimesterde bakılması önerilir

IgG (-)
IgM (-)

→

Etkenle karşılaşılmamış

✓Gebelik boyunca primer enfeksiyon riski

IgG (+)
IgM (-)

→ Geçirilmiş enfeksiyon

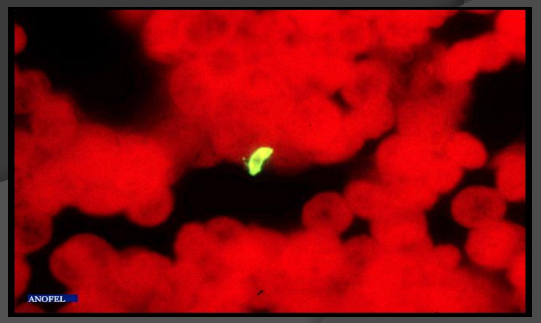
- ✓ Sağlıklı gebelerde rahatlatıcı
- ✓ İmmun yetmezlikli gebeler risk altında

IgG (+)
IgM (+)

Akut enfeksiyon

?

- Negatif IgM sonucu akut enfeksiyondan uzaklaştırır
- Pozitif IgM sonucu
  - Yanlış pozitiflik mi?
  - Gerçek pozitiflik mi?
    - Latent enfeksiyonun persistan pozitifliği mi?
    - Gerçek akut enfeksiyon mu?



Yanlış IgM pozitifliği

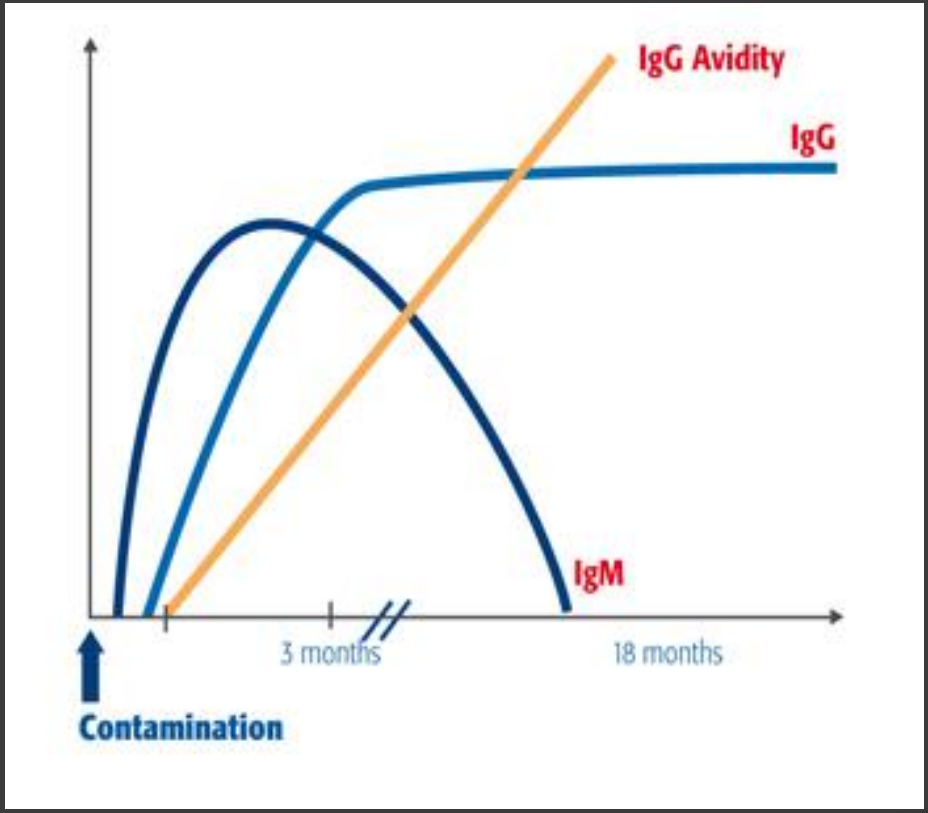
- IgM ELISA'da yanlış pozitiflikleri azaltmak amacı ile yakalama prensibi ile çalışan ELISA kitleri kullanılmalı
- Amerika'da kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının sadece %8'i IgM ile ilişkili olası yanlış pozitif sonuçların farkında

Amerikan ulusal *Toxoplasma* referans laboratuvarına doğrulama için gönderilen IgG ve IgM pozitif gebelerin

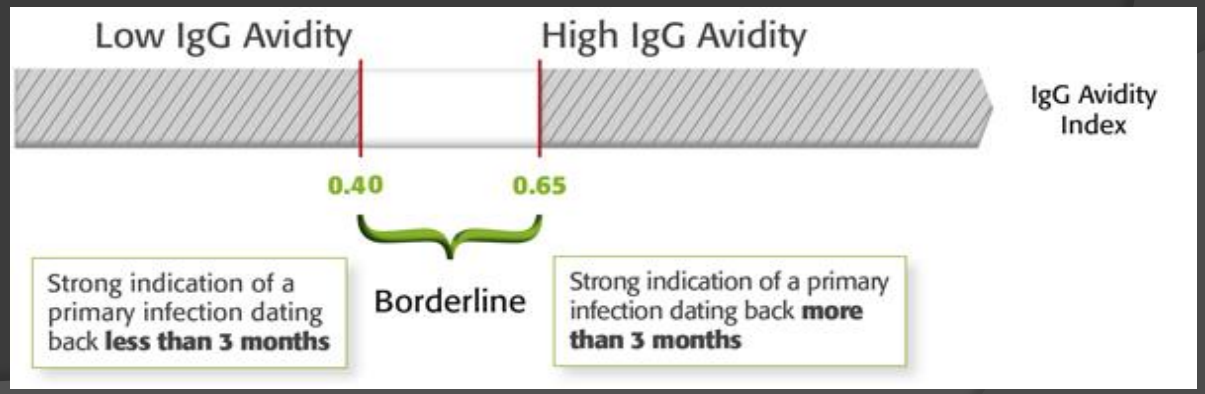
- %74'ü kronik enfeksiyon, sadece %22'si akut enfeksiyon
- IgM pozitifliklerinin yarısı doğrulanabilmiş, ancak bu doğrulanan IgM pozitifliklerinin bile %36'sının latent enfeksiyon olduğu saptanmıştır
- Sonuç olarak, referans olmayan laboratuvarlarda yapılan özgül IgM ELISA testlerinin pozitif prediktif değeri %6-40

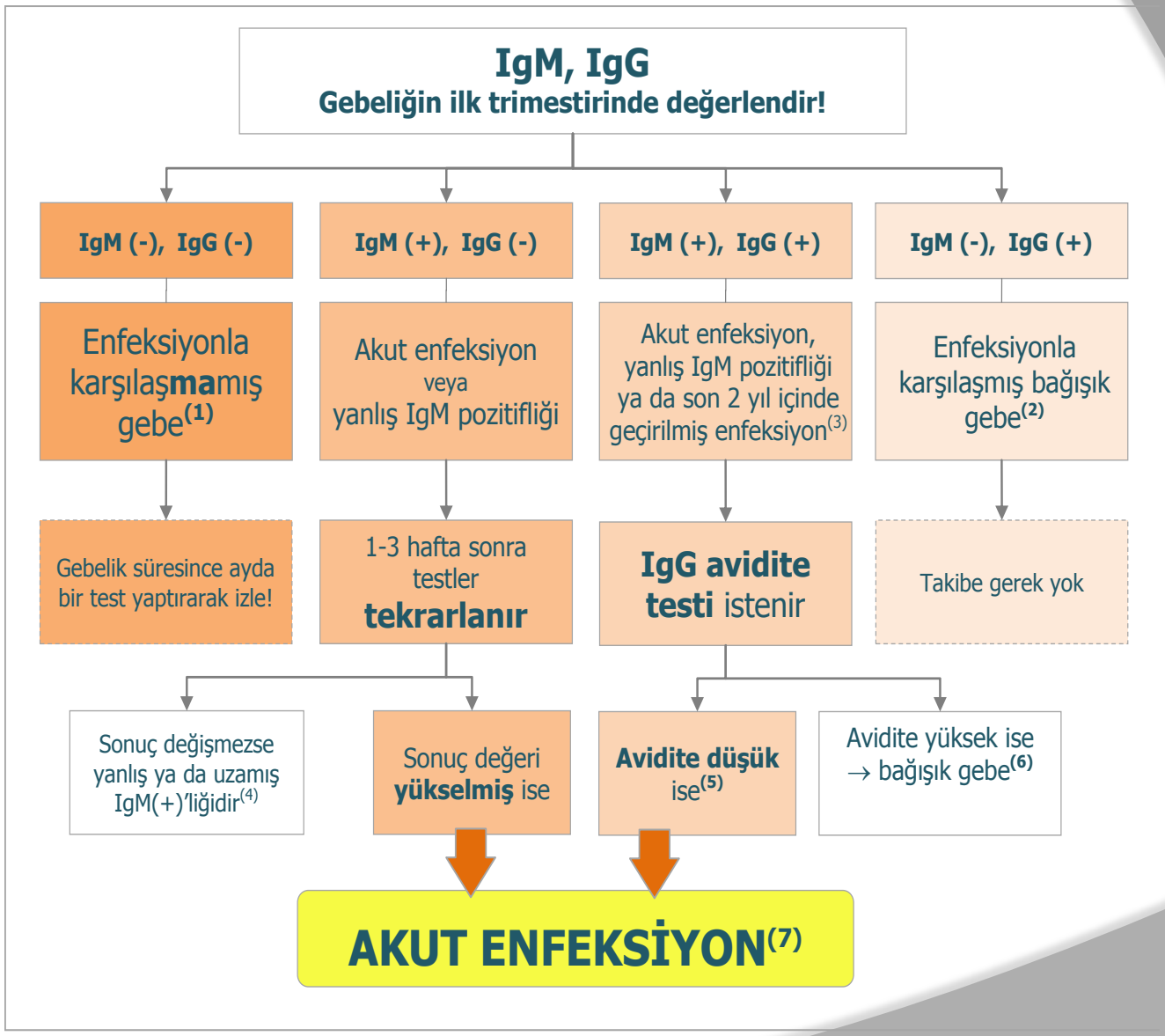
- Eğer yanlış pozitiflik yok ise;
  - 2-3 hafta sonra IgG artışı
    - ilk serum ile beraber ve aynı test ile tekrar
  - Sabin-Feldman testi (1024 ve üstündeki yüksek titre ve titre artışı)
  - Anti-*Toxoplasma* IgG avidite testi

Avidite=total fonksiyonel afinite



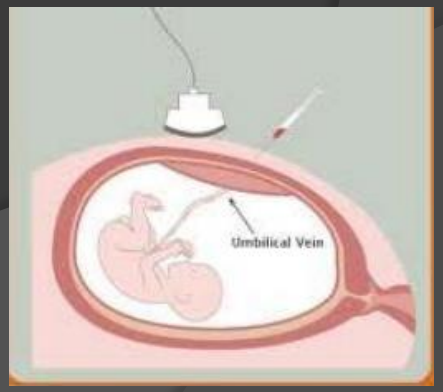
- Bazı hastalarda avidite matürasyonu da IgM pozitifliği gibi uzayabilmekte
- Bu nedenle, yüksek avidite indeksi, kesin olarak, 4 aydan önce geçirilmiş enfeksiyonu gösterirken; düşük aviditenin son 4 ay içerisinde kazanılmış akut bir enfeksiyona işaret ettiği kesin değil




IgM, IgG
Gebeliğin ilk trimestirinde değerlendir!
IgM (-), IgG (-)
IgM (+), IgG (-)
IgM (+), IgG (+)
IgM (-), IgG (+)
Enfeksiyonla karşılaşmamış gebe(1)
Akut enfeksiyon veya yanlış IgM pozitifliği
Akut enfeksiyon, yanlış IgM pozitifliği ya da son 2 yıl içinde geçirilmiş enfeksiyon(3)
Enfeksiyonla karşılaşmış bağışık gebe(2)
Gebelik süresince ayda bir test yaptırarak izle!
1-3 hafta sonra testler tekrarlanır
IgG avidite testi istenir
Takibe gerek yok
Sonuç değişmezse yanlış ya da uzamış IgM(+)'liğidir(4)
Sonuç değeri yükselmiş ise
Avidite düşük ise(5)
Avidite yüksek ise → bağışık gebe(6)
AKUT ENFEKSİYON(7)

Akut enfeksiyon tanısı konduktan sonra

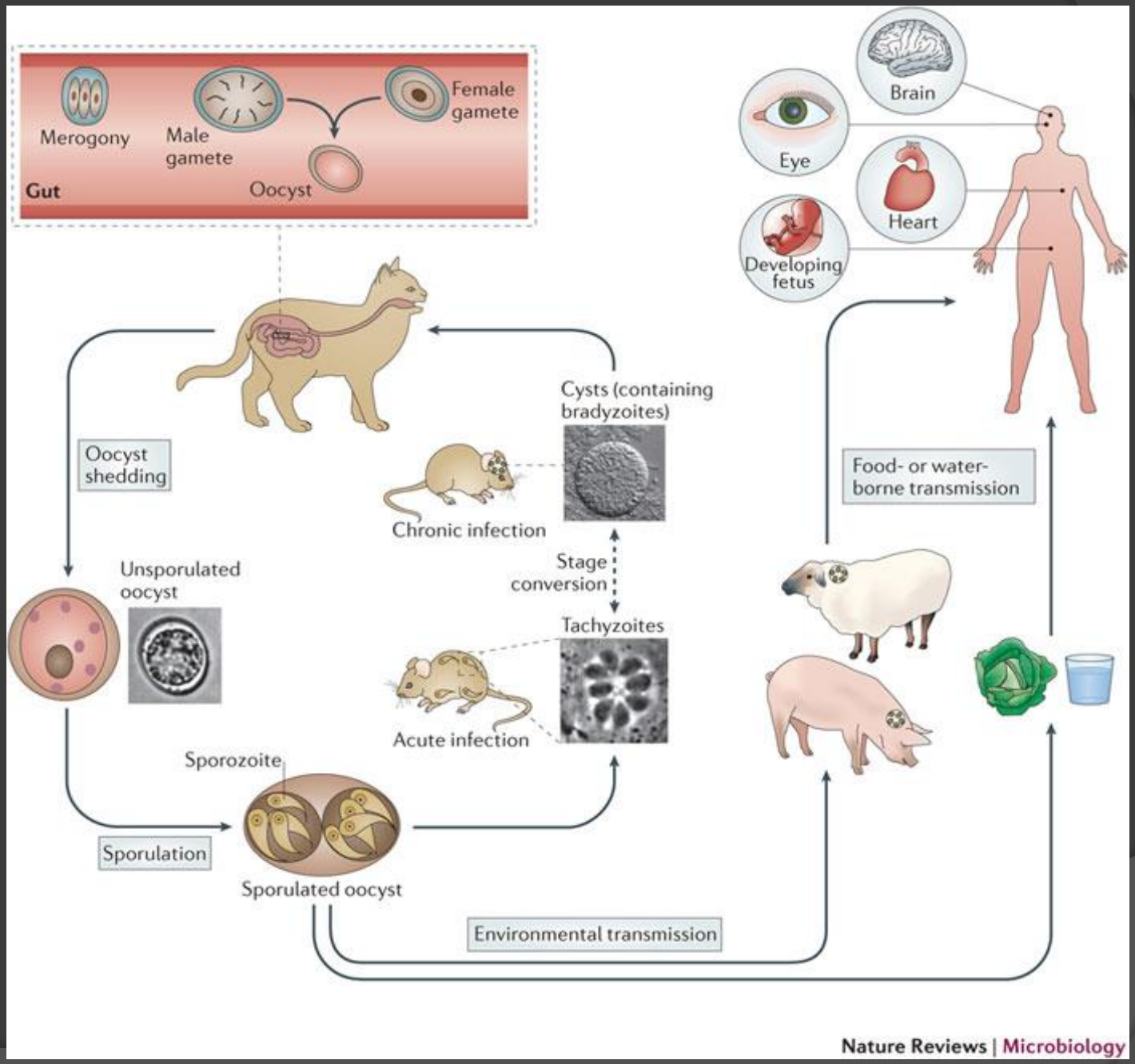
- Özellikle 18. haftadan sonra amniyosentez
- PCR'ın pozitif prediktif değeri %94.4 ve negatif prediktif değeri %99.3
- Gebeliğin geç döneminde geçirilen toksoplazmozda amniyon PCR'ının negatif bulunması durumunda yenidoğanda tedaviye gerek olmadığı bildirilmiştir



- Klinisyene danışmanlık verilmesi ile gereksiz gebelik sonlandırımlarının %50 oranında azaltılabilir

Korunma

- Birincil
  - enfeksiyon hakkında eğitsel çalışmalar
- İkincil
  - gebelerde prenatal taramalarla enfeksiyonun tanı ve tedavisinin gerçekleştirilmesi
- Üçüncül
  - yeni doğanda subklinik enfeksiyonların tedavi edilerek ileri sekel, komplikasyon ve reaktivasyonların önlenmesi


Merogony
Male gamete
Female gamete
Oocyst
Gut
Brain
Eye
Heart
Developing fetus
Cysts (containing bradyzoites)
Oocyst shedding
Chronic infection
Food- or water-borne transmission
Stage conversion
Unsporulated oocyst
Tachyzoites
Acute infection
Sporozoite
Sporulation
Sporulated oocyst
Environmental transmission
Nature Reviews | Microbiology

- Toksoplazmoz hakkında prenatal dönemde doğru bilgilendirme yapılmasının, gebelik sırasında primer enfeksiyonu % 63 oranında azalttığı bildirilmiştir

Tarama programına karar verirken;

- Her ülkenin kendi toksoplazmoz ve konjenital toksoplazmoz epidemiyolojik verilerinin ortaya koyulmalı
- Risk-maliyet analizleri yapılmalı

- Toksoplazmoz taramasının zorunlu olduğu ülkeler genellikle prevalansın yüksek olduğu Fransa gibi ülkeler
  - Gerekçe; toplumda *T. gondii* ile karşılaşma riskinin fazla olması
- Amerika'da prenatal tarama sadece riskin yüksek olduğu immun yetmezlikli hastalar ve HIV pozitif kadınlarla sınırlandırılmıştır
  - Gerekçe; insidansın göreceli düşük oluşu, referans laboratuvarlar dışında standardize serolojik yöntemlerin olmayışı ve maliyet

Tarama ile erken tedavi

- Metanaliz: 2013 yılına kadar yayımlanan makaleler toksoplazmozda dikey bulaş oranı %20
- Tedavi alanlarda %16'ya düşmüş ve değişik tedavi protokolleri arasında anlamlı bir fark bulunmamış

MAJOR ARTICLE

Congenital *Toxoplasma* Infection: Monthly Prenatal Screening Decreases Transmission Rate and Improves Clinical Outcome at Age 3 Years

M. Wallon,[1] F. Peyron,[1] C. Cornu,[2] S. Vinault,[3,4,5] M. Abrahamowicz,[6] C. Bonithon Kopp,[3,4,5] and C. Binquet[3,4,5]

[1]Hospices Civils de Lyon, Service de Parasitologie, [2]INSERM CIC 0201, Lyon, [3]INSERM, CIE1, [4]CHRU Dijon, Centre d'Investigation Clinique–Epidémiologie Clinique/Essais Cliniques, and [5]Université de Bourgogne, Dijon, France; and [6]Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal, Canada

Background. *Toxoplasma* infection during pregnancy exposes the fetus to risks of congenital infection and sequelae that depend heavily on gestational age (GA) at time of infection. Accurate risk estimates by GA are necessary to counsel parents and improve clinical decisions.

Methods. We analyzed data from pregnant women diagnosed with acute *Toxoplasma* infection in Lyon (France) from 1987 to 2008 and assessed how the risks of congenital toxoplasmosis and of clinical signs at age 3 years vary depending on GA at the time of maternal infection.

Results. Among 2048 mother-infant pairs, 93.2% of mothers received prenatal treatment and 513 (24.7%) fetuses were infected. Because of a significant reduction in risk since 1992 when monthly screening was introduced (59.4% vs 46.6% at 26 GA weeks; $P = .038$), probabilities of infection were estimated on the basis of maternal infections diagnosed after mid-1992 ($n = 1624$). Probabilities of congenital infection were <10% for maternal

Downloaded from http://cid.ox

- Annenin tedavisi konjenital hastalığın şiddetini azaltıyor
- Bebeklerde konjenital toksoplazmozun klinik belirtilerinin görülme riskinin ise amniyon sıvısında PCR kullanılmaya başlandıktan sonra (1995) anlamlı olarak azaldığı ve 3 yaş için %22.2 olduğu bulunmuştur

- Ancak gebelik taramalarında erken tanının konabilmesi için her trimesterde test yapılması bile yetmemekte, her ay test yapılması gerekmektedir
- Bu programı düzenli olarak uygulayan Fransa'da bile artık maliyet nedeni ile tarama tartışılmaya başlandı

Türkiye’de prenatal tarama programı olmalı mı?