

GEBELİKTE ENFEKSİYON HASTALIKLARI

Dr. Ali MERT, Dr. Recep ÖZTÜRK

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Bu yazıda gebelik döneminde anne ve/veya fetusu etkileyen enfeksiyon hastalıklarının epidemiyolojisi, kliniği, tanısı, tedavisi ve korunması ele alınacaktır. Ayrıca gebede antibiyotik kullanılması ve aşılama da özetlenecektir.

Fetus enfeksiyonlara çok duyarlıdır; özellikle organogenez (1. trimester) döneminde geçirilen enfeksiyonlar teratojen etki gösterebilir. Gebede oluşan bazı enfeksiyonlar (asemptomatik veya semptomatik) plasenta ile fetusa bulaşmakta ve gebeliğin dönemine göre değişmek üzere düşük, konjenital anomaliler, ölü doğum, erken doğum, düşük doğum tartılı bebek ve doğarken enfeksiyon hastalıklı olma gibi değişik klinik tablolara neden olabilmektedir. Bu hastalıklar uzun yıllardır TORCH kompleksi başlığı altında ele alınmıştır. Her bir hastalığın isimlerinin baş harflerini temsil eden TORCH; T:Toksoplazmoz, O: Others (Sifiliz, Parvovirus vs), R:Rubella (kızamıkçık), C: Cytomegalovirus, H:Herpes simpleks virusunu temsil etmektedir. Gebelik döneminde TORCH taraması konusunda değişik tartışmalar vardır. Daha önce rubella geçirmemiş ve aşı olmamışlarda bu hastalığın taranması önerilmektedir. Ayrıca HIV enfeksiyonu ve sifilizin de onam alınarak taranması önerilmektedir. Diğerlerinin rutin taranması maliyet-etkin bulunmamıştır.

Bir gebede semptomatik veya asemptomatik geçirilen bir enfeksiyonun saptanması durumunda aşağıdaki sorular cevaplanmalıdır:

1. İlgili enfeksiyonunun fetusa bulaşma riski ne kadardır?
2. Bulaştığı takdirde fetustaki riskler nelerdir?
3. Fetusa bulaşma ve risk oluşturma açısından gebelik haftasının önemi nedir?
4. Fetusta enfeksiyon tanısı (prenatal tanı) imkanı varmı ; tanı konması pratikte bir katkı sağlayacak mı?
5. Fetusa bulaşmayı önleyecek ve bulaşma olmuşsa fetusu tedavi edecek seçenekler varmı?
6. İlgili gebelik sonlandırılmalı mıdır?

Testlerin yanlış yorumlanması, perinatoloji konusunda tecrübeli hekimlerden konsültasyon istenmemesi gereksiz gebelik sonlandırmalarına neden olabilmektedir

TORCH tanısına genel yaklaşım

I- Gebede tanı→ Klinik + Serolojik tanı (ELISA ile IgM / IgG ve IgG avidite testi)

II- Fetusta tanı (12. haftadan sonra)

- 1- Amniosentez; 16. haftadan sonra yapılır (düşük riskli nedeniyle)→ PZR, viral kültür
- 2- Kordosentez (ümbilikal kan örneği / fetal kan örneği); 20. haftadan sonra→ELISA
- 3- USG

III- Yenidoğanda tanı→ Klinik + seroloji (ELISA) + BOS

Toksoplazmoz

Toxoplasma gondii isimli bir protozoonun doku kistlerinin veya ookistlerinin oral alınmasıyla bulaşmaktadır.

Toksoplazmoz sıklığı bölgelere (ülkelere) göre değişmektedir (<%90). Gebelik döneminde akut toksoplazmoz görülme sıklığı ~%0.1'dir. Gebelikte geçirilen primer enfeksiyon sonucu fetus ~%30 oranında enfekte olur.

Klinik

Gebeliğin akut toksoplazmozunu normal konaklarda olduğu gibi çoğunlukla asemptomatiktir. Bazen mononükleoz benzeri klinik tabloya veya asemptomatik servikal LAP'e yol açabilir. Fetusun enfekte olma olasılığı gebelik yaşı ilerledikçe artar ve üçüncü trimesterde en yüksektir. Bununla birlikte ciddi enfeksiyon ilk trimesterde daha fazladır. Gebeliğin geç döneminde ise enfekte fetus çoğunlukla asemptomatiktir. Etkilenmiş yenidoğanlarda; koriyoretinit, mikrosefali, serebral kalsifikasyonlar, hepatosplenomegali, sarılık, makülopapüler döküntü ve interstisyel pnömoni bildirilmiştir.

Gebede tanı

En sık başvuru serolojik tanı testi ELISA'dır. Toksoplazma IgM ve IgG antikorları ELISA ile araştırılır. IgM antikorları yeni bir enfeksiyona göstermekle birlikte, bu antikorlar <18 ay pozitif kalabilir. Bu nedenle IgM pozitif gebelerde olayın yeni bir enfeksiyon sonucu olduğuna, artan IgG titreleri veya IgG avidite testi ile karar verilir. Avidite testi ile belirli değerlerin üzerindeki titre üç aydan daha eski bir enfeksiyonu gösterir.

Fetusta tanı

Fetusun enfekte olduğu amniyosentezle alınan klinik örnekte PZR ile DNA araştırılarak saptanır. PZR duyarlılığı ~ %75 ve özgüllüğü >%95. Amniosentez akut maternal enfeksiyondan en az dört hafta sonra yapılmalıdır. Kordosentezle alınan kanda (fetal ümbilikal kan örneği) özgül IgM (immunsorbent aglütinasyon ile) bakılabilir (duyarlılık ~%50).

Yenidoğanda tanı

IgM antikorlarının saptanması ve yaşamın ilk 6 ayında IgG titrelerinde artış ile konabilir. Ayrıca yenidoğan kanı ve BOS'unda PZR analizi ile de tanı konabilir.

Tedavi

Akut toksoplazmoz tanısı konan gebelerde (fetal enfeksiyon yoksa) konjenital enfeksiyonu önlemek için spiramisin (3 g/gün; 1 g 8 saate bir) gebelik dönemi boyunca verilmelidir. Bu tedavi konjenital bulaşma olasılığını ~%60 oranında azaltmaktadır. Spiramisin plasentadan geçmediğinden enfekte olan fetusu tedavi edici etki göstermez. Eğer fetal enfeksiyon saptanırsa (kanıtlanırsa) ailenin istemi halinde gebelik sonlandırılabilir. Yasalar küretaja izin vermez ise veya anne çocuğu arzu ederse; primetamin (25 mg/gün) + sulfadiazin (4 g/gün-4 dozda) + folinik asit (5-15 mg/gün) kombinasyonu doğuma kadar sürekli uygulanır. Bu tedavide primetamin teratojenik olduğu için gebeliğin ilk trimesterinde verilmez. İlk trimesterde sadece sulfadiazin kullanılır. Ultrasonografik anomalisi

olmayan fetuslarda tedavi sonuçları daha başarılıdır. Diğer antibiyotik seçenekleri azitromisin, klaritromisin, kotrimokzasoldur. Klaritromisin spiramisine alternatif olarak kullanılabilir. Primetamin (100 mg yükleme dozu sonrası 25-50 mg/gün) + azitromisin (500 mg/gün) tedavide denenmiştir. Yenidoğan toksoplazmoz tedavisinde de primetamin (2 mg/kg/gün-2 gün, sonra 1 mg/kg/gün-6 ay, sonra 1 mg/kg/gün- haftada 3 kez) + sulfadiazin (50 mg/kg, günde 2 kez) + folinik asit (10 mg, haftada 3 kez) kombinasyonu en az 12 ay kullanılır. Tedavi edilmeyen yenidoğanlarda korioretinit, konvülsiyonlar, ciddi psikomotor gerilik görülebilir.

Korunma

Gebeler veya gebe kalacaklar kedilerle temas etmemelidir. Zorunluluk halinde eldiven giyerek temas edilmeli, eldivenler çıkarıldıktan sonra eller su ve sabunla yıkanmalıdır. Çiğ et veya iyi pişmemiş et yenmemelidir; etler en az 66 derece üzerinde pişirilmelidir. Meyve ve sebzeler çok iyi yıkandıktan sonra yenmelidir. Et ürünleri, meyve ve sebzelere dokunulan ellerle mukozalara dokunmamalı; temas sonrası eller yıkanmalıdır. Çiğ yumurta ve pastörize olmayan süt kullanılmamalıdır.

Kızamıkçık (Rubella)

Çocuklarda ve erişkinlerde hafif seyirli bir enfeksiyona yol açar. Gebelerde ise ilk trimesterde çok ciddi seyirli konjenital kızamıkçık hastalığına neden olmaktadır. Bulaşma enfeksiyonu geçirenlerle (genellikle kendi çocuklarıyla) uzun süreli yakın temas sonrası olur. Aşısız toplumlarda kızamıkçık seropozitifliği ~%90'dır. Ülkemiz gebelerinde kızamıkçık IgG %65-90, IgM ise %3 oranında pozitif saptanmıştır. Konjenital rubella hala önemli bir sağlık sorundur. Gestasyonun ilk 3 ayında gelişen fetal kızamıkçık enfeksiyonu teratogenez veya düşük ile sonuçlanmaktadır. Birinci trimesterden sonra geçirilen enfeksiyon ise yaygın hastalık nedenidir. Kızamıkçığın fetusa bulaşması gebeliğin ilk trimesterinde %90, 13-16 haftada %50'dir; 16. haftadan sonra bulaşma oranı azalır (%35). Konjenital kızamıkçıkta en sık görülen üçlü bulgu; katarakt, kalp anomalileri ve sağırliktir.

Gebede tanı

ELISA ile kızamıkçık IgM ve IgG antikorları araştırılır. Akut enfeksiyon tanısı klinik bulguların varlığı ve IgM pozitifliği ile konur. IgM yalancı pozitiflikleri olabilmektedir. Klinik bulgular yoksa IgG titre artışıyla, daha iyisi IgG avidite testiyle tanı konur. IgM pozitif, ama IgG avidite testi yüksek bulunursa hastalığın en az 3 ay önce bulaşmış olduğuna karar verilir.

Fetusda tanı

Fetusun enfekte olduğu perkütan umbilikal kan örneğinde (fetal kanda) ELISA ile IgM antikorlarının saptanmasıyla veya amniyosentezle alınan klinik örnekte PZR ile virus nükleik asidinin amplifiye edilmesiyle konur. Klinik örneklerde virusun üretilmesi de mümkündür, ama ülkemizde virus kültürü sistemleri tanı amacıyla kullanıma sokulamamıştır.

Tedavi ve korunma

Kızamıkçık virusu teratojeniktir. İlk trimesterde fetal anormal riski yüksektir, gebelik ilerledikçe risk ciddi biçimde azalır. Gebeliğin ilk 12 haftasında kızamıkçık geçiren gebelerde gebelik sonlandırılır. 12-16 haftalık dönemde prenatal tanı uygulanıp fetusun enfete olduğu kanıtlanırsa gebelik sonlandırılabilir. 16 haftadan sonra fetusun ciddi zarar görme riski

düşüktü. Tüm gebeler kızamıkçık açısından serolojik olarak taranmalıdır. Ayrıca tüm genç kızlar da evlilik öncesi taranmalı ve seronegatif olanlar aşılanmalıdır. Aşı olanlar üç ay gebe kalmamalıdır (son öneriler 28 gün). Enfekte yenidoğanlar virusu aylarca etrafa saçtıklarından izolasyon önlemlerine özenle uyulmalıdır.

Cytomegalovirus

Bölgelere göre seropozitiflik oranı %40-100 arasında değişmektedir. Gebe kadınlara ana bulaşma kaynağı çocuklarla temas ve cinsel ilişkidir. CMV enfeksiyonu en sık rastlanan konjenital enfeksiyondur. Gebeliklerin ~%1'inde primer CMV enfeksiyonuna rastlanır; fetus ~%30 oranında enfekte olur. Yenidoğanlarda en sık saptanan virus olup ana bulaş yolu transplasentaldır.

Klinik

İntrauterin CMV enfeksiyonu geçiren bebeklerin; ~%10'unun semptomatik, ~%90'ının ise asemptomatik olduğu sanılmaktadır. Semptomatik çocukların ~%10'u ölür. Asemptomatiklerde ise ~%10 geç nörolojik sekeller görülür. Yenidoğanda ciddi CMV hastalığı sıklıkla purpura, hepatosplenomegali ve sarılıkla karakterizedir. Ayrıca korioretinit, mikrosfeli, serebral kalsifikasyon, hepatit ve hemolitik anemi gözlemlenir.

Gebede tanı

Annede ELİSA ile CMV IgM, IgG bakılır. IgM pozitif olgularda IgG titre artışı yeni enfeksiyona işaret eder. IgG avidite testi de hastalığın son üç ay içinde gelişip gelişmediği hakkında kanaat uyandırır.

Fetusda tanı

Amniyon sıvısında virus kültürü veya PZR ile viral DNA araştırılması ile konur. Her iki test %75 duyarlı, %100 özgül bulunmuştur. Fetal kanda özgül IgM antikorları da tanıda kullanılır (duyarlılığı %94, özgüllüğü %96). Prenatal tanı için amniyos sıvısı matetal enfeksiyondan 4-6 hafta sonra alınmalıdır. Konjenital CMV enfeksiyonu tanısında ultrasonografik izlem yararlıdır (hidrosefali, mikrosefali, hiperekojenik fetal barsak, hepatosplenomegali, assit, intrakranial kalsifikasyonlar, fetal büyüme geriliği); belirtilenlerin görülemediği konjenital enfeksiyon tanısını dışlatmaz.

Tedavi ve korunma

Gebelik döneminde gelişen CMV enfeksiyonundan fetusu koruyan bir tedavi yoktur. El yıkama ve sekresyon temas kontrol önlemleri başta olmak üzere kişisel hijyen kurallarına özenle uyum gebeyi CMV olmak üzere diğer enfeksiyonlardan da korur.

Su çiçeği ve zona

Her iki enfeksiyon da varicella-zoster virusu (VZV) ile oluşur; zona su çiçeği sonrası latent hale gelen virusun yeniden aktive olmasıyla gelişir. Su çiçeği hava yoluyla bulaşır (seronegatif kişilere >%90) ve en çok bulaşıcı özelliği olan birkaç enfeksiyondan biridir. Bulaşma döküntülerin ortaya çıktığı dönemden iki gün önceden başlar, son lezyonun kabuklanmasına kadar sürer. Zona lezyonları su çiçeğinden daha az bulaştırıcıdır ve zona lezyonlarına temas eden seronegatif kişilere bulaşma olur.

Gebelik döneminde VZV 3 klinik tabloya yol açabilir; 1) gebede su çiçeği, 2) intrauterin enfeksiyon: düşük veya



konjenital varisella sendromuna (KVS) ve 3) neonatal su çiçeği (perinatal enfeksiyon). KVS genellikle ilk 2 trimesterde görülmektedir. Gebelikte su çiçeği; düşük veya KVS yol açar. KVS oranı düşüktür (~%1). KVS: sağrlık, psikomotor gerilik, mikroftalmi, korioretinit, ekstremitte hipoplazisi ve deride eskar. Aksine gebelikte zona geçirilmesinin ise fetal riski yoktur. Gebe peripartum dönemde (doğum öncesi ve doğum sonrası beş günlük dönemde) su çiçeği geçirirse <%30 oranında neonatal enfeksiyon gelişir ve mortalitesi yüksektir (~%30).

Gebede tanı

Su çiçeği tanısı genellikle kliniklidir. Tanıda; ELISA (IgM 3. günde saptanabilir ve IgG 7. günde saptanabilir) veya PZR (DNA amplifikasyonu) veya virus kültürü kullanılır. Prenatal tanı; amniyosentez yapılır veya perkütan umbilikal kan örneği (kordosentez) alınır; seroloji, nükleik asit amplifikasyonu ve virus kültürü yapılır. Ayrıca seri ultrason muayeneleri ile fetusun durumu izlenir.

Korunma ve tedavi

Seronegatif gebe suçiçeği geçirmekte olan hastayla temas ederse ilk iki trimesterde izlenir. Gebede suçiçeği gelişirse pnömoni gelişip gelişmediği yönünden izlenir. Erişkinlerin su çiçeğinde pnömoni görülme oranı ~%20'dir ve bu oran gebelerde de aynıdır. Yalnız gebelerde varisella pnömonisi daha ağır seyredebilir. Gebede su çiçeği pnömonisi tıbbi acillerdendir ve tedavisiz mortalitesi %40'ın üzerindedir (tedavi ile <%15). Hemen İV asiklovir ve destek tedavisi (hipoksemide oksijen desteği) başlanır. Asiklovir deri lezyonlarının da daha hızlı iyileşmesini sağlar. Gebede pnömoni gelişmemişse asiklovir önerilmez. Prenatal takip yapılır (KVS yönünden).

Varisella zoster immun globulin (VariZİG; pürifiye insan immün globulini): Bulaş sonrası korunmada kullanılır. Seronegatif anne su çiçeği veya zonası olan biriyle temas etmiş ise temas sonrası dönemde 24-72 saat içinde (96 saate kadar) VariZİG uygulanır. Gebe su çiçeği olmuş ise; 1. ve 2. trimesterde KVS yönünden değerlendirilir. 3. trimesterde ise: Su çiçeğini doğumdan ≥5-21 gün önce olmuş ise gebe varisella pnömonisi yönünden izlenir ve pnömoni gelişirse asiklovir verilir. Gebe doğuma 4 gün kala veya doğumdan sonraki 2 gün içinde suçiçekli ise yenidoğana VariZİG verilir. Yenidoğan ve annede lezyonlar gözlenirse negatif basınçlı özel odada izole edilerek izlenirler.

Aşılama: Varisella aşısı canlı atenüe aşıdır; 13 yaş altındaki çocuklara ve seronegatif erişkinlere 4-8 hafta arayla iki doz uygulanır. Çocuklarda koruyuculuğu yüksektir (~%90). Ayrıca gebe bakımı veren sağlık personelinin de aşı olması önerilmektedir. Gebelere aşı önerilmez. Gebe olmayanlar aşılanacaksa aşılamadan sonraki 1 aylık sürede gebe kalmamalıdır.

Zona tedavisi: 50 yaşın altında immünnormal erişkinlerde oftalmik tutulum olmadıkça tedavi önerilmez.

Herpes simpleks virus

Herpes simpleks (HSV) tip 1 genelde (%80) vücut üst kısmında, tip 2 ise genital bölgede hastalık yapar. Tip 2 çoğunlukla cinsel temasla bulaşmaktadır. Aktif lezyonu olanlarla temas edenlerde bulaşma riski daha fazladır. Gebelerin ~%2'sinde görülmektedir. HSV'de CMV gibi gebede primer veya sekonder enfeksiyona neden olur. Gebelikte herpes virus enfeksiyonun seyri normal kişilerdeki gibidir. Transplasental yolla bulaşma nadirdir; esas bulaşma doğum esnasında olmaktadır. Üçüncü

trimesterde aktif genital herpesi olan gebelerin vajinal doğumları sırasında ~%50 oranında neonatal herpes enfeksiyonu gelişir.

Klinik

HSV yenidoğanda 3 klinik tabloya neden olabilir; 1)deri, göz ve ağız hastalığı, 2)MSS hastalığı ve 3) yaygın hastalık (sarıklık, hepatomegali, pnömonit, kanama diyatezi ve MSS bulguları görülür; mortalite %80 olup yaşayanların büyük kısmında sekel gelişir). Yenidoğanda herpesvirus enfeksiyonu dissemine olarak ciddi seyredebilir ve MSS'ni tutup öldürebilir.

Gebede tanı

ELISA ile HSV tip 1 ve 2 IgM ve IgG antikorları araştırılır.

Yenidoğanda tanı

Tip 2 özgül IgM ve IgG antikorları ELISA ile araştırılır. Deri, nazofarenks, konjunktiva, idrar, dışkı ve BOS'un viral kültürü yapılır. BOS'da PZR ile herpes virus DNA araştırılır. Deri lezyonları Tzanck yaymasında sitolojik incelenme ile multinükleer dev hücrelerin varlığı tanıyı düşündürür.

Tedavi

Genital bölgede (en sık serviksde olur) aktif herpes lezyonu olanlarda antiviral tedavi (asiklovir veya valasiklovir) + sezer-yan; olmayanlar da ise doğum vajinal yolla yaptırılır. İlk kez genital herpes epizodu olanlara 7-10 gün süreyle oral asiklovir (400 mgx3/gün) veya valasiklovir (1g x2/gün) verilmelidir. Sık rekürren genital herpeslilerde (≥ 6 epizod veya rekürrens / her yıl) iki tedavi yaklaşımı vardır;

- 1) Süpressif tedavi: Oral asiklovir (400 mgx2/gün) veya valasiklovir (500 mg/gün) bir yıl süreyle verilebilir. Yıllık epizotlar %80 azalır.
- 2) Epizodik tedavi: Sürekli süpresyon yerine her epizotta kısa süreli tedavi yaklaşımıdır. Semptomların ilk günü başlanmalıdır; oral asiklovir (400 mgx3/gün-5 gün) veya valasiklovir (1 g /gün-5 gün) verilebilir. Asiklovir ve valasiklovir FDA risk kategorisinde B'de yer alır. Yani gebede kullanılabilir.

Korunma

HSV-2 ile enfekte olmamış gebeler, HSV-2 ile enfekte eşleriyle (aktif genital lezyonları olmasa da) gebeliğin 3. trimesterinde cinsel ilişkide bulunmamalıdır. Aynı yaklaşım HSV-1 içinde geçerlidir. Gebeliğinin 34. haftasından sonra ilk genital herpes epizodu olan bütün gebelere ve genital kanalda aktif herpes lezyonu saptananlara sezer-yan önerilmelidir. Tüm genital herpesliler lezyonlarının aktif olduğu dönemde enfekte olmamış (seronegatif) eşleriyle cinsel ilişkiye girmemelidirler. Aktif lezyonu olmayanlarda uygun ve doğru kullanılan lateks kondomlar bulaşma riskini azaltır.

Sifiliz

Etkeni *Treponema pallidum*'dur ve ana bulaş yolu cinsel ilişki olmakla birlikte, fetusa sıklıkla transplasental yolla bulaşır. Sifilizde cinsel yolla bulaşma her zaman enfeksiyonun ilk 2 yılında olmaktadır. Memede infeksiyöz lezyonlar olmadıkça, süt emzirmeyle bulaşmamaktadır. *T. pallidum* plasentayı kolayca geçer ve fetal enfeksiyona yol açar. Vertikal bulaşma; gebeliğin tüm dönemlerinde ve sifilizin tüm evrelerinde görülebilir. Bulaşma riski maternal sifiliz evresi ilerledikçe düşmektedir. Tedavi edilmemiş primer ve sekonder sifilizde vertikal bulaş-

ma oranı ~%80, erken latent sifilizde %40 ve geç latent sifilizde ise %10'dur. Tedavi edilen primer ve sekonder sifilizde bulaşma oranı %1 kadardır.

Klinik

Konjenital sifiliz; ölüm, erken doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek, konjenital anomaliler ve yenidoğanda aktif konjenital sifilize neden olur. Konjenital enfeksiyon bulguları 18. gebelik haftasından sonra görülür. Konjenital sifiliz 2 klinik sendroma ayrılır:

- 1) Erken konjenital sifiliz (doğum sonrası ilk 2 yıl) ve
- 2) Geç konjenital sifiliz (2 yaşından sonra; kliniği genellikle puberteye yakın ortaya çıkar).

Gebede tanı

Bütün gebeler, özellikle riskli olanlar onamları alınarak HIV ve sifiliz açısından taranmalıdır. Sifilizde tarama özgül olmayan serolojik testlerle (VDRL, RPR) yapılır. Pozitif sonuçlar özgül testlerle (TPHA, FTA-ABS) doğrulanır.

Yenidoğanda tanı

Serolojik inceleme ile yapılır. Maternal öykü, maternal seroloji veya fizik muayene bulguları nedeniyle konjenital sifiliz tanısından şüphe edilen tüm yenidoğanlar;

- a) sifilizin klinik bulguları açısından ayrıntılı fizik muayene,
- b) seroloji (mümkünse özgül IgM dahil),
- c) uzun kemiklerin radyolojik tetkiki ve
- d) lomber ponksiyon'la BOS'un hücre sayısı, proteini, karanlık alan incelemesi ve VDRL testi (RPR değil) değerlendirilmelidir. Plasenta, spiroketler açısından incelenmelidir.

Tedavi

Sifiliz erken tanınıp gebeliğin 18. haftasından önce tedavi edilebilirse fetusun zarar görmesi ve kongenital enfeksiyon bulgularının gelişmesi ~%100 oranında önlenir. İlk üç aydan sonra yani geç başlanan tedavi durumunda %15 oranında başarısızlık olur. Tarama ve doğrulama testleri pozitif olanlar ve sifilizli biriyle cinsel ilişkisi olanlar hemen tedavi programına alınır. Tedavide ilk tercih edilecek antibiyotik penisilindir. *T.pallidum*'da penisiline karşı henüz direnç gelişmemiştir. Primer, sekonder ve erken latent sifilizde benzatin penisilin G, 2.4 milyon Ü, IM tek doz (her iki kalçaya 1,2 milyon Ü şeklinde) kullanılır. Geç latent, tersiyer ve süresi bilinmeyen sifilizde benzatin penisilin G, toplam 7.2 milyon U (haftada bir 2.4 milyon Ü, IM, her iki kalçaya 1,2 m Ü şeklinde) uygulanır. Nörosifilizde ise kristalize penisilin G, 24 milyon Ü gün (4 milyon Ü İV infüzyon, her 4 saatte bir) 14 gün süreyle uygulanır. Seftriakson diğer bir seçenektir; 2 g /gün, IV/İM, 14 gün. Kuşku veya kanıtlanmış hastalığı olan çocuklara 10-14 gün süre ile kristalize penisilin G tedavisi uygulanır; 50,000 ünite/kg/doz 12 saatte bir yaşamın ilk haftasında, 7. günden sonra 8 saatte bir olacak şekilde 10-14 gün İV olarak verilir.

İzlem

Özgül olmayan antikor testleri (VDRL, RPR) tedavi sonrası 1, 3, 6, 12 ve 24. aylarda kontrol edilmelidir. Tedavi sonrası 6. aya kadar titre 4 kat düşmeli, 12-24 ay sonra negatif olmalıdır. Dört kat düşmeyen veya negatifleşmeyen testler, tedavi yetmezliği veya yeniden tekrarlayan enfeksiyona işaret eder. Bunlarda tedavi rejimi tekrarlanmalıdır. MSS tutulum ihtimalini değerlendirmek için lomber ponksiyon yapılması gerekebilir. Tedavi edilen bebekler 3 aylık iken ve daha sonra

RPR ve VDRL titreleri düşene kadar her 6 ayda bir görülmeli ve serolojik testler, BOS incelemesi (başlangıç BOS bulguları anormal ise) ve klinik değerlendirme yapılmalıdır. Tedavi edilmeyen olgular ise 1, 2, 4, 6 ve 12 aylık iken görülmelidir. RPR ve VDRL titreleri 3 aylık iken, FTA-ABS titreleri ise 6. aydan itibaren düşmeye başlamalıdır. Antikor titreleri yüksek kalırsa veya artış gösterirse yeniden değerlendirme ve tedavi şarttır.

B grubu streptokok enfeksiyonları

B grubu streptokoklar (BGS) vajinaya kolonize olurlar ve perinatal enfeksiyonlara yol açabilirler. Batı ülkelerinde ve ABD'de vaginal taşıyıcılık (kolonizasyon) oranları yüksektir (<%40). Ülkemizde vaginal kolonizasyon <%15 oranında saptanmıştır. Vajina kolonizasyonu gebelik döneminde sürekli veya geçici şekilde görülebilir. BGS vaginal kolonizasyonu olan annelerin yenidoğanlarında ~%1 oranında BGS enfeksiyonu (menenjit ve sepsis) gelişebilmektedir. Ayrıca gebelerde de enfeksiyonlara (endometrit, sepsis) yol açabilir.

Bütün gebelerin 35-37. haftada BGS kolonizasyonu açısından taranmasını (vaginal veya rektal sürüntü ile) önerilmektedir. Eğer taşıyıcılık saptanırsa doğum döneminde profilaksi önerilmektedir. Membranların uzun süreli yırtılmış durumda olması (≥18 saat) veya erken membran rüptürü BGS enfeksiyon riskini arttıran faktörlerdir.

Tedavi

Erişkinde ampisilin kullanılır. Gebelerin asemptomatik bakteriyürisinde 10 gün süreyle ampisilin veya sefalekssin verilir. Pyelonefrit, yenidoğan sepsis ve menenjitlerinde ampisilin + gentamisin önerilmektedir.

Korunma

Yenidoğan BGS enfeksiyonlarını önlemenin en etkin yol annede kolonizasyonu belirleyip, intrapartum antimikrobial profilaksi uygulamasıdır. Profilaksiste en sık önerilen antibiyotik ampisilindir. Etkili bir koruma için doğumdan en az dört saat önce antibiyotik başlanmış olmalıdır. Doğum başladığında İV infüzyonla 5 milyon ünite kristalize penisilin veya 2 g ampisilin başlanır; doğuma kadar dört saatte bir 2, 5 milyon ünite kristalize penisilin veya 1 g İV ampisilinle devam edilir. Penisiline alerjik olan ama anafilaksi riski düşük olanlarda başlangıçta sefazolin 2 g İV (sonra 8 saatte bir 1 g) verilir. Penisilin anafilaksi riski yüksek olanlara klindamisin (900 mg İV 8 saatte bir) veya eritromisin (500 mg IV 6 saatte bir; Türkiye'de yok, yerine azitromisin kullanılabilir).

HIV enfeksiyonu

Gebelerde HIV enfeksiyonu ile ilgili güncel ve ayrıntılı bilgiler AİDSinfo Web site (<http://aidsinfo.nih.gov/>)'dan alınabilir.

Antiretroviral (HAART) tedavi alan gebelerde, HIV enfeksiyonu normal konaktaki gibi seyredir. Gebeliğin HIV enfeksiyonu üzerine olumsuz bir etkisi yoktur. HAART içinde FDA risk kategorisi D'de yer alan tek ilaç efavirenz'dir. Diğerleri B veya C'de yer alır.

Yenidoğana bulaşma

HIV ile enfekte bir anneden fetusa / yenidoğana HIV 3 yolla bulaşabilir. Bu 3 yolla toplam HIV bulaşma oranı ~%30'dur;

- 1) inutero-transplasental yolla (gebelik döneminde) (~%25),
- 2) intrapartum - doğum sırasında (~%60) ve
- 3) postpartum (emzirmeye) (~%15).



Yenidoğanlara en sık doğum sırasında bulaşmaktadır. Bu yol ensik bulaşma yolu olsa da, Afrika'da anne sütü ile HIV bulaşma oranının da %30'lara vardığı gösterilmiştir. Bulaşmada en önemli faktör annenin viral yüküdür; HIV RNA <1000 kopya/ml ise bulaşma oranı düşük (<%1), viral yük > 100.000 kopya/ml ise bulaşma oranı yüksektir (%40). Bulaşma oranı viral yük artmasıyla paralel gitmektedir.

Anneden çocuğa HIV bulaşmasının azaltılması

3 önlem mevcuttur;

- 1) antiretroviral profilaksi,
- 2) sezeryan ile doğum ve
- 3) doğum sonrası anne sütünün verilmemesi. ABD'de bu 3 yöntemin uygulanmasıyla HIV enfeksiyonu bulaşması <%2 düşürülmüştür.

1-Antepartum tedavi

Perinatal HIV bulaşmasını önlemek için (CD4 sayısı ve HIV RNA yükü ne olursa olsun) antiretroviral profilaksi HIV ile enfekte tüm gebelere verilmelidir. Önce antiretroviral direnç testi yaptırılır ve gebeye ilk trimesterden sonra HAART (3'lü antiviral: 2 tane NRTI + 1 tane NNRTI veya 1 tane proteaz inhibitörü) başlanır. Tek başına zidovudin (ZDV) profilaksisi tartışmalı olsa da; önceden tedavi almamışlarda HIV RNA < 1.000 kopya /ml ise verilebilir. ZDV tek başına bulaşmayı %70 oranında azaltabilir. HAART ise bulaşma olasılığını < %2 indirmiştir.

2-İntrapartum tedavi

Doğuma yakın HIV RNA ≥ 1000 kopya/mL ise 38. haftada seksiyon yaptırılır. Doğum anında HAART sürdürülür; ZDV sürekli enfüzyon, diğerleri oral verilir.

3-Postpartum dönem

Anne için HAART'ın devamına veya kesilmesine karar verilir. Yenidoğana doğum sonrası 6-12 saat içinde başlamak koşuluyla 6 hafta süreyle ZDV verilir.

Gebeye HAART profilaksisi verilmemiş olsa bile bebeğe doğumdan sonra mümkün olan en erken dönemde ZDV başlanmalıdır. Yenidoğana doğumdan 2 gün sonra (48 saatten sonra) başlanacak olan ZDV profilaksisi bebekte bulaşmayı önlemekte yeterli olmayacaktır.

Anne sütü ile besleme

HIV ile enfekte olan annelerden bebeklerine anne sütü yolu ile HIV bulaşmaktadır. Özellikle Afrika ülkelerinde anne sütü ile geç postnatal HIV bulaşma olasılığı yüksektir. Alternatif güvenilir bebek beslenme yöntemlerinin uygulandığı gelişmiş ülkelerde, HIV ile enfekte kadınlara doğum sonrası bebeklerini süt vermeleri yasaklanmıştır.

Yenidoğanda tanı

HIV antikor testleri (ELISA, Western Blot) anneden geçen antikorlar nedeniyle 18 aya kadar bir değer taşımaz. Tanıda 1, 3 ve 6 aylarda PZR ile HIV RNA araştırılır.

Grip (influenza)

Virus tranplasenter yolla bulaşabilir, ama fetal enfeksiyon çok nadirdir. Salgınlar esnasında ikinci ve üçüncü trimesterdeki gebeler için grip aşısı önerilmektedir.

Gebelikte üriner sistem enfeksiyonları

Epidemiyoloji ve patogenezi

Gebelik döneminde en sık görülen enfeksiyonlar üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE)'dir (asemptomatik bakteriüri, akut sistit ve akut pyelonefrit). Gebelikte oluşan hormonal değişiklikler ve mekanik baskılar bu durumun en sık nedenleridir. Gebelikteki ÜSE'nin fetus üzerine olumsuz etkisi vardır (prematüre doğum ve düşük doğum tartılı bebek). Gebelikte asemptomatik bakteriüri, sistit ve pyelonefritin sık nedeni *E.coli*'dir (~%80). Diğer enterik bakteriler (*Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*), enterokoklar ve BGS'lar da etken olabilir.

Tanı

Klinik + piyüri (pozitif lökosit esteraz testi) + idrar kültürü ile konur.

Tedavi

Gebelerde penisilinler ve sefalosporinler genellikle güvenilir ilaçlar olarak kabul edilir. Fosfomisin de güvenlidir. Nitrofurantoin ve sulfonamidler (sülfametaksazol) ise doğuma yakın dönemde kullanılmaz. Bu dönemde dışında kullanılır. Nitrofurantoin doğuma yakın günlerde kullanıldığında özellikle G6PD eksikliği olan yenidoğanlarda hemolitik anemi yapabilmektedir. Yalnız bu risk çok düşüktür (%0.0004). Sulfonamidler ise doğuma yakın dönemde kullanıldığında yenidoğanda hiperbilirubinemi yapabilir. TMP folik asit eksikliği (folik asit antagonisti) yapar ve ilk trimesterde kullanılmaz. TMP-SMZ 2. trimesterde verilir, ilk ve son trimesterde kullanılmamalıdır. Florokinolonlar ise gebelikte kontrendikedir.

Aseptomatik bakteriüri

Epidemiyoloji

Gebelerin ~%5'inde saptanır ve tedavi edilmiyenlerde akut piyelonefrit (~%30), prematüre doğum (<37. hafta) ve düşük doğum tartılı bebek (olması gereken kilosundan <%10) doğma olasılığı artmaktadır. Gebelik piyelonefritlerinin ~%75'i tedavi edilmemiş aseptomatik bakteriüri sonucunda gelişmektedir.

Tanı

Aseptomatik (yakınmasız) gebede, ardışık 2 idrar kültüründe >100.000 cfu /ml aynı bakterinin üretilmesidir. Aseptomatik bakteriüri gebelerin ~%50'sinde piyüri'ye rastlanır. Tarayama genellikle ilk trimesterde (veya ilk prenatal vizitte) yapılır ve tedavi edilen olgularda tekrar tarama önerilmez.

Tedavi

Tedavi süresi 3-7 gündür ve oral verilir. Duyarlılık sonucuna göre gebelerde verilebilecek antibiyotiklerden biri seçilir. Amoksisilin (500 mg x3/gün), amoksisilin/ klavulanat (625 mgx2/gün), nitrofurantoin (100 mgx2/gün), sefalekssin (500 mg x3/gün) veya TMP-SMZ (960 mgx2/gün) kullanılabilir. Tek doz fosfomisin de (3 g PO tek doz) bir seçenektir.

İzleme

Tedaviyi tamamladıktan 1 hafta sonra kültür yapılır.

Supressif tedavi

En az 2 kez tedavi verilen gebede bakteriüri devam ederse doğuma kadar yatarken düşük doz oral tedavi (nitrofurantoin: 100 mg/gün veya sefalekssin: 500 mg/gün) sürdürülür.

Akut sistit

Epidemiyoloji

Gebe kadınların ~%1'inde görülür.

Tanı

Komplike ürner sistem enfeksiyonu kabul edilir ve tümünden idrar kültürü yapılmalıdır. Sistit yakınmaları ve piyürisi olan gebelerde idrar kültüründe ≥ 100 cfu /ml bakteri üretilmesi anlamlı kabul edilir.

Tedavi

Aseptomatik bakteriüri ile aynıdır. Bakteriürinin eradike olduğundan emin olmak için tedavi bitiminden 1 hafta sonra kültür yapılır.

Rekürren enfeksiyon

Doğuma kadar günlük veya postkoital (cinsel ilişki sonrası oluyorsa) düşük doz yatarken oral profilaksi (nitrofurantoin: 100 mg/gün veya sfalekssin: 500/gün) önerilir.

Akut piyelonefrit

Epidemiyoloji

Gebe kadınların ~%1'inde ve çoğunlukla (~%50) 2. trimesterde görülür.

Tanı

Klinik + piyüri+ idrara kültürü

Tedavi

Ampisilin + gentamisin, seftriakson, piperasilin / tazobaktam, imipenem kullanılabilir ve tedavi süresi 14 gündür. Yerel duyarlılık profiline göre önerilen antibiyotiklerden biri ampirik olarak başlanır. Nitrofurantoin ve fosfomisin pyelonefritte kullanılmaz. Seftriakson uygun bir seçenektir; klinik iyileşmeden sonra ardışık tedaviye (oral sefalekssin) geçilir. Bakteriürinin eradike olduğundan emin olmak için tedavi bitiminden bir hafta sonra kültür yapılır.

Rekürren enfeksiyon

Rekürren piyelonefrit gebelerin ~%7'sinde görülür Doğuma kadar günlük düşük doz yatarken oral profilaksi (nitrofurantoin: 100 mg/gün veya sfalekssin: 500/gün) önerilir.

Gebelikte tuberküloz

Gebelik PPD yanıtını değiştirmez. Akciğer tuberküloz (TB)'u kliniği olan gebelerde gebeliğin dönemine bakılmaksızın, akciğer grafisi çektilmelidir; grafi bulgusu TB ile uyumlu ise balgamın mikobakteri incelemesi (EZN ve TB kültürü) yapılmalıdır. TB'un transplental bulaşması enderdir ve çoğunlukla plasenta TB'u sonucu konjenital TB gelişir. Dissemine TB (milier TB) dışındaki TB klinik formlarında fetal bulaşma risk çok düşük olmasına karşın, dissemine TB'da yüksektir. Tedavi edilmeyen gebe TB'larında düşük doğum tartılı bebeğe ve ender de olsa yenidoğan konjenital TB'na rastlanılabilmektedir. Bu nedenle INH/RIF/EMB kombinasyonu 9

Tablo 3. Antimikrobik ilaçların gebelik için risk grupları

Antimikrobik	Risk grubu	Antimikrobik ilaç	Risk grubu
Penisilinler, Penisilin + beta-laktamaz inhibitörleri	B	Metronidazol	B
Sefalosporinler	B	Amfoterisin B	B
Meropenem, ertapenem	B	Flukonazol, Itrakonazol	C
İmipenem	C	Vorikonazol	D
Aztreonam	B	Terbinafin	B
Gentamisin	C	Kasprofungin	C
Amikasin-netilmisin-tobramisin	D	Asiklovir, Valasiklovir	B
Eritromisin-azitromisin	B	Foskarnet, Gansiklovir	C
Klaritromisin	C	Lamivudin	C
Telitromisin	C	Abakavir, Zalsitabin, Zidovudin, Delavirdin	C
Klindamisin	B	Efavirenz	D
Nitrofurantoin	B	Ritonavir, Sakünavir	B
Fosfomisin	B	Enfuvirtid	B
Florokinolonlar	C	Ribavirin	X
Tetrasiklin, tigesklin	D	Osetamivir	C
Kotrimoksazol vd sulfonamidler	C	Albendazol, Mebenazol	C
Vankomisin	C	Atovaküon/proküanil	C
Linezolid	C	Klorokin, Meflokin	C
Metronidazol	B	Kinidin	C
İNH, pirazinamid, rifampin	C	Kinin	X
Etambutol	Emniyetli	Primetamin	C



ay süreyle kullanılması önerilmektedir. Bu 3 ilaç plasentayı geçseler de teratojenik etkileri yoktur. Tedavi döneminde süt verme sürdürülür; süte düşük konsantrasyonlarda geçerler ve bu miktarda yenidoğanda toksik etkiler oluşturmaz. Süt veren anneye ve bebeğine (INH almıyor olsa da) piridoksin verilir. DSÖ PZA'ı gebelerde önerse de, teratojenik riski ile ilişkili ve-rilerinin yetersiz olması nedeniyle günlük kullanımda genellikle önerilmemektedir. SM olası fetal ototoksitesisi riski (%16) nedeniyle kullanılmaz. INH nörotoksiste riskini azaltmak için tedaviye genellikle piridoksin (25 mg/gün) eklenmesi önerilir. TB tedavisinde ≥ 15 yaş ve ≥ 40 kg'ne erişkin dozu verilir. INH 300 mg/gün, RİF 600 mg/gün, EMB için 40-55 kg arası 750 mg/gün, 56-75 kg arası 1250 mg/gün ve 76-90 kg arası 1500 mg/gün verilir. Erişkinlerde EMB 15-25 mg/kg dozunda verilir. Tedavinin ilk 2 ayında 25 mg/kg/gün, 2. aydan sonra ise 15 mg/kg/güne inilmelidir.

Gebelikte antibiyotiklerin kullanılmasında temel esaslar

Gebeler'de antibiyotik kullanımı FDA (ABD Gıda ve İlaç Kurumu) risk kategorilerine göre belirlenir. Buna göre 5 risk grubu (A,B,C,D ve X) oluşturulmuştur (Tablo 3). A: risk yok, yeterli çalışma ile doğrulanmış, B: hayvan çalışmaları yeterli, risk yok, C: hayvan çalışmalarında toksisite var, insan çalışmaları yetersiz, kullanım faydası > risk, D:insan için risk bulguları var, ama fayda zarardan fazla olabilir, X: insanda fetus anormallikleri saptanmış; risk>fayda . A grubunda ve B grubunda yer alan antibiyotikler rahatlıkla verilir. Yalnız A grubunda yer alan antibiyotik yok. C grubunda yer alan antibiyotik zorunlu ise verilir. D ve X grubunda yer alan antibiyotikleri kullanmıyoruz.

Gebelik döneminde aşılama

Gebelik döneminde canlı aşilar (kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği) kontrendikedir. İlk trimesterde diğer tüm ilaçlar gibi aşılardan da kaçınılır; ilk trimesterden sonra gereken inaktif aşilar uygulanabilir. Kızamıkçık (Rubella) aşısı yapılanlarda 3. aydan sonra gebe kalınabilir önerisi, son dönemlerde 28 güne indirilmiştir. Polio ve sarı humma riski yüksekse bu aşilar da uygulanabilir. Tetanoz-difteri toksoid aşısı (Td) daha önce aşılanmamış gebelere doğum öncesi 2 doz verilir. Bu uygulama neonatal tetanoz riskini minimale indirir (2. doz doğumdan en az 3 hafta önce yapılmalıdır; 3. doz ise doğum sonrası uygulanır). Td 10 yılda bir uygulanmaya (rapel) devam edilir. İnaktive aşilar risksizdir; ama annenin ateşlenmesi fetus için riskli olduğundan elden geldiğince bu aşılardan kaçınılır. Gerektiğinde influenza (gebeliğin 14. haftası ve sonrasında) ve riskli kişilere HBV, HAV, pnömokok ve meningokok aşiları uygulanabilir. Gebelikte immunglobulinler verilebilir. Emziren anneye canlı veya inaktif aşilar uygulanabilir.

Kaynaklar

- Öztürk R. Gebelikte enfeksiyon hastalıkları. Klinik Gelişim 2008; 21: 176-91.
- Madazlı R. Gebelikte maternal enfeksiyonlar. Tabak F, editör. Jinekoloji ve Obstetrik enfeksiyonlar, 2007:167-95.
- Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, Fujiwara P, Grzemska M, Hopewell PC, Iseman MD, Jasmer RM, Koppaka VR, Menzies RI, O'Brien RJ, Reves RR, Reichman LB, Simone PM, Starke JR, Vernon AA. American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 603-62.