

## Bölüm 30

# İNTRAUTERİN ENFEKSİYONLAR

Nuriye EMİROĞLU

### GİRİŞ

İntrauterin veya doğum sürecinde edinilen enfeksiyonlar fetal ve yenidoğan ölümlerinin önemli bir nedenidir ve erken ve sonraki çocukluk çağında önemli morbiditelere neden olabilir. Enfekte yenidoğan bebek anormal büyüme, gelişimsel anomaliler veya çoklu klinik ve laboratuvar anomalilikleri gösterebilir (1). TORCH gibi perinatal enfeksiyonlarının klinik prezentasyonu döküntü ve oküler bulgular dahil olmak üzere benzer klinik bulgular ile beş enfeksiyonu kapsar. Bu beş enfeksiyon:

- Toxoplasmosis
- Other (sifiliz)
- Rubella
- Cytomegalovirus (CMV)
- Herpes simplex virus (HSV)

TORCH kısaltması yenidoğan/perinatal tıp alanında iyi bilinmektedir. Bununla birlikte, enterovirüsler, varicella zoster virüsü ve parvovirus B19 dahil olmak üzere intrauterin enfeksiyonların iyi tanımlanmış başka nedenleri de vardır. Bu nedenle, “diğer” kategorisinin ek patojenleri içerecek şekilde genişletilmesi önerilmiştir (2). Perinatal yolla bulaşan enfeksiyonların zamanında teşhisi uygun tedavinin başlamasında çok önemlidir. Konjenital enfeksiyon için hastalıktan şüphelenilmesi ve en sık görülen konjenital enfeksiyonların belirgin özelliklerinin bilinmesi konjenital enfeksiyonun erken tanısını kolaylaştırmaya yardımcı olur.

### KONJENİTAL TOXOPLAZMOZ

Toxoplasma gondii, hayvanları ve insanları enfekte eden her yerde bulunan protozoan bir parazittir. Toksoplazma enfeksiyonu tipik olarak immüno-kompetan konaklarda asemptomatiktir. Bununla birlikte en sık immünosüpresyon veya konjenital enfeksiyon durumunda ciddi hastalıklar ortaya çıkarabilir. Konjenital Toxoplasma enfeksiyonu olan yenidoğan özellikle yetişkinlikte ortaya çıkabilecek retina hastalığı gibi enfeksiyonla ilişkili komplikasyon riski altındadır.

Konjenital toksoplazmoz, hücre içi protozoan parazit olan T. gondii'den kaynaklanır. Toksoplazma, yalnızca kedigillerde meydana gelen sexüel döngüden ve diğer hayvanlarda ve insanlarda meydana gelebilecek aseksüel döngüden oluşan bifazik yaşam döngüsüne sahiptir. T. gondii ookistlerinin (sporozoit) üretimi için tek kaynak, ince barsak sistemidir. İnsanlarda edinilen hastalık, ookistlerin kontamine olmuş kaynaklardan (toprak, kedi kumu, bahçe sebzeleri) doğrudan alınması veya enfekte hayvanların az pişmiş etlerinde bulunan doku kistlerinin (bradikozitler) alınması ile oluşur.

Konjenital toksoplazmoz tüm dünyada görülür. Çevre T. gondii'nin yaşam döngüsünü sürdürmede kilit bir rol oynar ve sıcak, nemli iklimler idealdir. Seropozitiflik, çocukların kirli toprakta oynamaya başladığı bir yaş civarında başlar ve ergenlik döneminde %50 ila 75'e ulaşır. Ayrıca az pişmiş etlerin yenilmesi yoluyla bulaşma gerçek-

<sup>1</sup> Dr Öğretim Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, nuriyetarakci@hotmail.com

Akciğer grafisi; Her iki akciğer alanının tamamen opaklaşması “pnömonia alba”, konjenital sifilizli bebeklerde pnömoninin klasik radyografik görüntüsüdür.

**Laboratuvar;** yenidoğan döneminde direk coombs negatif hemolitik anemi, yenidoğan dönemi dışında nonhemolitik anemi, trombositopeni, lökopeni veya lökositoz, reaktif BOS VDRL, BOS pleositoz, BOS protein yüksekliği gözlenebilir ancak spesifik değildir. BOS’un T. pallidum DNA’sının PCR ile incelenmesi konjenital nörosifilizin kesin tanısı için daha faydalı olabilir.

**Geç Konjenital Sifiliz;** klinik bulgular iki yıldan sonra başlar. Geç konjenital sifiliz erken enfeksiyondan kaynaklanan skarlarla ilişkilidir ve çeşitli dokularda gom kompleksi oluşumu ile karakterizedir. Geç konjenital sifiliz, hamilelik sırasında tedavi edilmeyen sifilizli kadınlardan doğan bebeklerin yaklaşık % 40’ında gelişir. Geç konjenital sifilizin bazı belirtileri, hamilelik sırasında annenin tedavisi veya bebeğin yaşamın ilk üç ayında tedavisi ile önlenemez.

Klinikte frontal bossing, semer burun, kısa maksilla, interstisyel keratit, 8 ila 10 yaşlarında aniden gelişen sensörinöral işitme kaybı, hutchinson dişleri (hipoplastik, çentikli, geniş aralıklı kalıcı dişler), perioral fissürler veya ağız çevresinde ragatlar, gom kompleksleri, entelektüel bozukluk görülebilir. Bu belirtiler arasında Hutchinson triad (Hutchinson dişleri, interstisyel keratit ve sensörinöral işitme kaybı) konjenital sifiliz için daha spesifiktir.

**Tanı;** T. pallidum’un karanlık saha mikroskopisinde veya flüoresan antikoru ile boyanan enfekte vücut sıvıları, lezyonları, plasenta veya göbek kordonunda direk görülmesi veya PCR ile T. pallidum DNA’sının tespiti ile konulabilir. Serolojik testler kanıtlanmış / yüksek olasılıkla muhtemel, riskli veya olası konjenital sifiliz enfeksiyonu tanısı koydurabilir. Serolojik testlerden nontreponemal testleri (rapid plasma reagin [RPR], VDRL) ve treponemal testler (örn., Flüoresan treponemal antikor absorpsiyonu [FTA-ABS], T. pallidum partikül aglütinasyon, enzim immunoassay, T. Pallidum için mikrohemagglütinasyon test [MHA-TP]) yapılabilir. Yenidoğan enfeksiyonunu kategorize etmek için eşzamanlı elde edilen maternal

sonuçlarla karşılaştırılabilen kantitatif sonuçlar verdikleri için, genellikle konjenital sifilizli yenidoğanların değerlendirilmesinde nontreponemal testler kullanılır (46).

**Tedavi;** Parenteral penisilin, konjenital sifiliz tedavisi için tercih edilen ilaçtır.

1 aydan küçük bebeklerde konjenital sifiliz tek doz tedavisi Benzatin Penisilin G (tek doz olarak im 50.000 ünite/kg) önerilir. Tek doz tedavisi, yetersiz/suboptimal tedavisi olan kadınlardan doğan asemptomatik bebekler için kontrendikedir. Kanıtlanmış veya yüksek olasılıkla konjenital sifiliz hastaları için 10 günlük parenteral penisilin ile tedavi önerilir. Prokain penisilin G 50,000 birim/kg/gün im 10 gün boyunca 1doz/gün olarak önerilir.

## SONUÇ

İntrauterin enfeksiyonların mortalitesi yüksek olup yaşayan hastalar ciddi morbiditelere sahiptir. Bu tür enfeksiyonlar nonspesifik klinik bulgular ile prezente olabilir. Tanı koyabilmek için hastalıktan şüphelenilmesi en önemli başlangıç basamağıdır. Kesin tanı koymak için yapılan testler yoruma açık olup sonucu etkileyebilecek pek çok durum söz konusu olduğundan bu konularda spesifikleşmiş ehil laboratuvarlarda yaptırmak gerekmektedir. Tanı almış hastaların tedavileri de kompleks, uzun süreli ve ciddi yan etkilere neden olabileceğinden hastaların pediatrik enfeksiyon uzmanları ile takibi önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İntrauterin enfeksiyonlar, yenidoğan

## KAYNAKÇA

1. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. Clin Perinatol. 201; 42(1): 77-103.
2. Stamos JK, Rowley AH. Timely diagnosis of congenital infections. Pediatr Clin North Am. 1994; 41(5): 1017-33.
3. Maldonado YA, Read JS; Commitee on infectious diseases. Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. Pediatrics. 2017; 139(2).
4. Dubey JP, Jones JL. Toxoplasma gondii infection in humans and animals in the United States. Int J Parasitol. 2008; 38(11): 1257-78.
5. Peyron F, Wallon M, Kieffer F, et al. 2016. Toxoplasmosis. Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, Remington JS, Klein JO (Eds), In: Remington and Klein’s Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant (p.949), Elsevier Saunders, Philadelphia.
6. Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2008; 15; 47(4):554-66.

7. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007; 13; 369(9556): 115-22.
8. Rico-Torres CP, Vargas-Villavicencio JA, Correa D. Is *Toxoplasma gondii* type related to clinical outcome in human congenital infection? Systematic and critical review *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016; 35(7): 1079-88.
9. Jamieson SE, de Roubaix LA, Cortina-Borja M, et al. Genetic and epigenetic factors at COL2A1 and ABCA4 influence clinical outcome in congenital toxoplasmosis. *PLoS One*. 2008; 4; 3(6): e2285
10. Tamma P. Toxoplasmosis. *Pediatr Rev*. 2007; 28(12): 470-1.
11. American Academy of Pediatrics 2015. *Toxoplasma gondii* infections (Toxoplasmosis). Kimberlin DW (Ed), In: Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th, American Academy of Pediatrics. (p.787), Elk Grove Village, IL 2015.
12. Couvreur J, Desmonts G, Tournier G, et al. A homogeneous series of 210 cases of congenital toxoplasmosis in 0 to 11-month-old infants detected prospectively. *Ann Pediatr*. 1984; 31(10): 815-9.
13. McLeod R, Boyer K, Karrison T, et al.; Toxoplasmosis Study Group. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis*. 2006; 15; 42(10): 1383-94.
14. Mets MB, Holfels E, Boyer KM, et al. Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 1997; 123(1): 1-16.
15. Setian N, Andrade RS, Kuperman H, et al. Precocious puberty: an endocrine manifestation in congenital toxoplasmosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002; 15(9): 1487-90.
16. McAuley J, Boyer KM, Patel D, et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 38.
17. Contopoulos-Ioannidis D, Montoya JG. *Toxoplasma gondii* (toxoplasmosis) 2012. Long SS, Pickering LK, Prober CG (Eds), In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (p.1308), Elsevier Saunders, Edinburgh.
18. Guerina NG. Congenital infection with *Toxoplasma gondii*. *Pediatr Ann* 1994; 23: 138.
19. Berrébi A, Assouline C, Bessières MH, et al. Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 552.
20. Wallon M, Garweg JG, Abrahamowicz M, et al. Ophthalmic outcomes of congenital toxoplasmosis followed until adolescence. *Pediatrics* 2014; 133: 601.
21. Harrison GJ. Cytomegalovirus 2014. Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al (Eds) In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases (p.1969), Elsevier Saunders, Philadelphia..
22. Waters A, Jennings K, Fitzpatrick E, et al. Incidence of congenital cytomegalovirus infection in Ireland: implications for screening and diagnosis. *J Clin Virol* 2014; 59: 156.
23. Tarakçı N, Bulut C, Çaksen C, et al. Comparison of Clinical and Neuroimaging Characteristics of Congenital and Possible Congenital Cytomegalovirus Infected Infants: A Retrospective Study. *J Pediatr Infect Dis* 2019; 14: 89-95.
24. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus infection 2015. Kimberlin DW (Ed), In: Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics (p.317), Elk Grove Village, IL.
25. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, et al. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics* 2014; 134:972.
26. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn* 2013; 33: 751.
27. Lopez AS, Ortega-Sanchez IR, Bialek SR. Congenital cytomegalovirus-related hospitalizations in infants <1 year of age, United States, 1997-2009. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 1119.
28. Sampath V, Narendran V, Donovan EF, et al. Nonimmune hydrops fetalis and fulminant fatal disease due to congenital cytomegalovirus infection in a premature infant. *J Perinatol* 2005; 25: 608.
29. Capretti MG, Lanari M, Tani G, et al. Role of cerebral ultrasound and magnetic resonance imaging in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Brain Dev* 2014; 36: 203.
30. Boudewyns A, Declau F, Smets K, et al. Cytomegalovirus DNA detection in Guthrie cards: role in the diagnostic work-up of childhood hearing loss. *Otol Neurotol* 2009; 30: 943.
31. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, et al. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: 1205.
32. Reef SE, Plotkin S, Cordero JE, et al. Preparing for elimination of congenital Rubella syndrome (CRS): summary of a workshop on CRS elimination in the United States. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 85.
33. Plotkin, SA, Reef, et al. Rubella 2011. Remington, JS, Klein, JO, Wilson, CB, et al (Eds), In: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant (p.861), Elsevier Saunders, Philadelphia.
34. Oster ME, Riehle-Colarusso T, Correa A. An update on cardiovascular malformations in congenital rubella syndrome. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88: 1.
35. Flagg EW, Weinstock H. Incidence of neonatal herpes simplex virus infections in the United States, 2006. *Pediatrics* 2011; 127.
36. Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 1.
37. Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of the newborn. *Semin Perinatol* 2007; 31: 19.
38. Marquez L, Levy ML, Munoz FM, et al. A report of three cases and review of intrauterine herpes simplex virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 153.
39. Jones CA, Raynes-Greenow C, Isaacs D, Neonatal HSV Study Investigators and Contributors to the Australian

Paediatric Surveillance Unit. Population-based surveillance of neonatal herpes simplex virus infection in Australia, 1997-2011. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 525.

40. American Academy of Pediatrics. Herpes simplex 2018. Kimberlin DW (Ed), In: *Red Book: 2018-2021 Report of the Committee on Infectious Diseases* (p.437), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village.
41. Toth C, Harder S, Yager J. Neonatal herpes encephalitis: a case series and review of clinical presentation. *Can J Neurol Sci* 2003; 30: 36.
42. Knezevic A, Martic J, Stanojevic M, et al. Disseminated neonatal herpes caused by herpes simplex virus types 1 and 2. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 302.
43. Woods CR. Syphilis in children: congenital and acquired. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 245.
44. Lago EG, Vaccari A, Fiori RM. Clinical features and follow-up of congenital syphilis. *Sex Transm Dis* 2013; 40: 85.
45. Herremans T, Kortbeek L, Notermans DW. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 495.
46. American Academy of Pediatrics. Syphilis (2018). Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), In: *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*, American Academy of Pediatrics (p.773), Itasca, IL.