

## KONJENİTAL TOKSOPLAZMOZ

Nilgün KÜLTÜRSAY

### *Congenital toxoplasmosis.*

*Toxoplasma gondii* son konağı kedi ya da *Felidae* ailesindeki diğerk hayvanlar, ara konağı kuş, sürüngen, insan ve diğerk memeliler olan bir protozoonudur. Toplumda çok yaygın olarak bulunur. İnfekte kedilerin dışkılarındaki ookistlerle kontamine olmuş sular ve sebze, meyvelerle; infekte bireylerdeki trofozoitleri taşıyan vücut salgıları ile; ya da infekte hayvanların iyi pişirilmeden yenen etlerindeki kistlerle insana hastalık bulaşır. Yani protozoonun vejetatif, ookist ve kist formları ile ve oral yolla, ciltteki defekttten ya da mukozal temasla ve hatta inhalasyonla parazit vücuda alınabilir (15, 18).

Vücuda giren parazit önce girdiğı yerdeki histiomonositer hücrelerde üreyerek inokülasyon şankrı oluşturur. Hücre içi üreyen parazit hücreyi çatlatarak çıkar, lenfatikler ve kan yoluyla (birincil parazitemi) viserlere yayılıp yeniden çoğalır. Retiküloendotelial sistemdeki üremesi sırasında antikorlar yükselir ve vejetatif formlar erir. Beyin, göz gibi antikordan fakir organlarda ise çoğalmaya devam eder. Üçüncü fazda ise olay kronikleşip oluşan kist formları içindeki parazit etkilenmeden kalır. Kistler doku tarafından çok iyi tolere edilebilirler ve antikor oluşturmazlar. Ancak immunitesi herhangi bir nedenle ağır şekilde bozulan kişilerde sekonder parazitemi olabilir (15, 18).

İmmun direnci iyi olan çocuk ve yetişkinde hastalık belirtisiz geçer veya ateş, lenfadenomegali gibi bulgular verir. Lenfadenomegali varlığında bile tedavi gerekmez. Ancak immün yanıtı yetersiz, AIDS'li, immün supresif ilaç kullanan kişilerde ve gebelikte infekte olan annenin bebeğinde çok ağır klinik bulgulara yol açar (15,18).

Konjenital toksoplazmoz gebeliğı sırasında semptomatik veya asemptomatik akut *Toxoplasma* infeksiyonu geçiren annelerin bebeklerinde birincil parazitemi ile veya immün eksikliği olan kronik infeksiyonlu kadınların hamilelikleri sırasında reaktivasyon ile oluşan sekonder parazitemi sonucunda ortaya çıkar (5,15,18).

Plasentaya parazitin yayılma olasılığı gebeliğın hemen öncesinde veya ilk haftalarda % 1'den az, gebeliğın geç döneminde % 90'dan fazladır. Gebelikten önce geçirilmiş infeksiyonda risk yoktur (18).

Transplasental geçiş erken ise ölü doğum veya çok ağır bulgular, geç ise subklinik veya hafif bulgular izlenir:

1-10. hafta: İnfeksiyon riski en az (% 1.8)

10-24. hafta: En yüksek risk (En ağır formlar)

24-40. hafta: Bulaş riski çok, infeksiyon hafif.

Çeşitli toplumlarda *Toxoplasma* infeksiyonu oranları farklıdır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda toplumda tesadüfen saptanan seropozitiflik oranı % 19-42 arasında verilmektedir (7,11,12). Yurt dışında yapılan bazı çalışmalarda ise Fransa'da bazı bölgelerde doğurganlık çağındaki kadınlarda % 84'e kadar çıktığı, Amerika'da % 35 oranında seropozitiflik ve 1000 canlı doğumda 1-7 konjenital toksoplazmozlu bebek olduğu bildirilmektedir (18). Finlandiya'da toplumun genel seropozitifliği % 20.3'dür (10). Çeşitli İskandinav ülkelerinde gebelerde yapılan çalışmalarda hamilelikte seropozitifleşme oranı % 0.1-4.5 olarak bulunmuştur (10, 13, 19). Hsu ve ark (8) Amerika'da Massachusetts'de yaptıkları çalışmada 530,000 bebeğin kordon kanında IgM pozitifliği ile gösterilen infeksiyon sıklığının 1/12,000 olduğunu bildirmişlerdir. Joss ve ark. (9) İskoçya'da yılda 73 yeni konjenital toksoplazmozlu olgu saptandığını belirtmiştir. Bornand ve Piquet (2) İsviçre'de Cenevre Bölgesinde konjenital toksoplazmoz oranını 1000 canlı doğumda 3.5 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde hamilelerde seropozitifleşme ve konjenital toksoplazmoz sıklığı bilinmemektedir.

Hamilelikte tarama testlerinin erken tanı ve tedavi ile sekellerin ortadan kaldırılabileceği düşünüldüğünde yararı fazladır (1, 2, 3, 6, 8, 9, 10, 13, 14, 17, 19, 20). Ancak öncelikle gebelerdeki seropozitifleşme oranı bilinmeli ve maliyet hesapları çıkarılmalıdır (9,20).

Yenidoğanda infeksiyonun tanısı zordur (15,18). Bunun nedenleri şunlardır:

1. Klinik tablo çok değişken olabilir.
2. Subklinik infeksiyon siktir.
3. Diğer yenidoğan infeksiyonları ile karışabilir.
4. Anneden geçen antikorlar tanıyı güçleştirebilirler.

Konjenital toksoplazmoz formları değişkendir (15,18):

1. Subklinik: Geç bulgular olabilir.
2. Hafif: İzole bulgular vardır.
3. Ağır: Alevli klinik gidiş.
4. Ölü doğum veya perinatal ölüm.

Konjenital toksoplazmoz triadı koriyoretinit, intrakraniyal kalsifikasyonlar ve hidrosefaliden oluşur. Ancak bu bulguların birlikteliği beklenildiği kadar sık değildir. Yenidoğanda tanının zor konulması nedeniyle hastaların mental retardasyon, motor gerilik, körlük gibi geç sekellerle karşımıza çıkması olasılığı vardır (15,18). Göz tutuluğu izole ve geç bir bulgu olarak puberte yaşlarında dahi ortaya çıkabilir (1,15,18).

Konjenital toksoplazmozun klinik bulguları şu şekilde özetlenebilir (15,18):

A. Sistemik bulgular:

İkter, hepatit, organomegali, makülopapüler döküntü, trombositopeni, anemi, eritroblastoz, eozinofili, yaygın lenfadenomegali.

B. SSS tutuluğu:

Hidrosefali, likörde pleositoz-protein artımı-ksantokromi, psikomotor gerilik, gri çekirdek kalsifikasyonu, konvülsiyon, mikrosefali.

C. Göz tutuluşu:

Koriyoretinit, şaşılık, iridosiklit, nistagmus, lens opasitesi, mikroftalmi.

#### GEBELİKTE TOKSOPLAZMOZ TANISI:

Gebelik başlangıcında seropozitif olan anne immundur, izlenmez. Yalnızca IgM pozitifliği veya kuşkulu klinik bulgular varsa izlenmesi gerekir.

Gebelik başlangıcında serolojik durumu bilinmeyen bir seropozitif gebede 3 hafta ara ile alınan titrelerde 4 misli yükselme olması ve IgM yüksekliği tanı koydurucudur. Hamilelik sırasında bir kez alınan titrede yüksek IgG bulunması aktivasyon kanıtı olarak kullanılamaz. Çünkü birçok kişide yıllar boyunca 1/4000 ve üzerinde titre pozitifliği olabilir (15, 18).

Gebelik başlangıcında seronegatif anne 1-2 ay, hiç değilse 20-22. hafta ve doğumda, mümkünse geç infeksiyonların da gösterilebilmesi için doğumdan 30 gün sonra birkez daha IgG tayinleri ile izlenir (14).

Bu durumda gebelikte geçirilen toksoplazmoz seropozitifleşme, IgG titresinde 4 misli artma, IgM IFAT > 1/80 ve IgM ELISA > 1/800 ya da double sandwich IgM ELISA > 2 ile tanımlanabilir. Gerekirse immunosorbent IgM ve IgA (ISAGA) tekniği ile tanı konur (15, 18).

Fetusta infeksiyonun tanısı 20-22. haftada amniyosentez ve kordosentez materyalinden fibroblast doku kültürü veya fareye inokülasyon testleri, fetal kanda IgM, IgA, IgE tayinleri, PCR teknolojisi ile protozoal genetik materyalin gösterilmesi ile konabilir. 2 hafta aralarla ultrasonografik incelemeler yapılarak malformasyon aranır (4, 14, 15, 16, 18).

Yenidoğanda tanı için annede mevcut serolojik bulgular ve plasentanın fibroblastlı doku kültürü veya fareye inokülasyonu ile toksoplazmanın gösterilmesi yanısıra bebekte klinik ve serolojik araştırmalar gereklidir. Bebekte gözde, nörolojik muayene, beyin tomografisi, tam kan, karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilir. Kanda IFAT, ELISA ve ISAGA tekniği ile IgG, IgM, IgA ve gerekirse altın standard olan Sabin Feldman boya testi ve inokülasyon testleri yapılır. Doku kültüründe 4 günde, fareye inokülasyonda 4-6 haftada sonuç alınır. Ancak fare inokülasyon testi daha duyarlıdır. Likör incelemeleri, likörde IgM ve IgG tayinleri Giemsa ve Wright boyaları ile trofozoitlerin aranması, fare inokülasyon testleri yapılır. Histolojik olarak beyin biyopsisi ve kemik iliğinde takizoitler aranır (15, 18).

Anneden geçen pasif IgG antikorların varlığına bağlı bebekteki IgG yüksekliği durumunda antikor titresinin 4 ay içinde düşmesi beklenir. Yenidoğanda IgM yüksekliği tanıyı doğrular, IgM negatifliği ise tanıyı redettirmez (15, 18).

İnfekte yenidoğan IgM negatifliği nedenleri:

1. Annedeki yüksek IgG ile antijenin bağlanması,
2. IFA IgM'de yalancı negatifliğin yüksek olması,
3. İnfeksiyonun gebeliğin son döneminde kazanılmış olmasıdır.

Tablo. Anne ve bebek serolojisinin birlikte değerlendirilmesi.

	Anne	Bebek	İnfeksiyon
IgG	Yüksek	Yüksek	Var
IgM	Yüksek	>1/2	
IgG	Yüksek	Yüksek	İzle
IgM	Negatif	Negatif	
IgG	Negatif	Negatif	Yok
IgM	Negatif	Negatif	
IgG	Düşük	Düşük/-	İzle
IgM	Yüksek	Negatif	(yeni inf. ?)

Ayrıca tanıda CMV, HSV, konjenital rubella, sifilis, viral ansefalit, hepatit-B, metabolik hastalık, hemolitik hastalık ve konjenital lösemi akla gelmelidir (15, 18).

#### YÖNETİM VE TEDAVİ (15, 18):

##### A. Gebelikte:

Gebelikte 16. haftadan önce infeksiyon varsa prenatal tanı ile fetus infekte bulunursa öncelikle terminasyon, ikinci olarak tedavi düşünülür. İnfeksiyon 16-28 hafta arasında olmuşsa öncelikle tedavi, ikinci olasılık olarak terminasyon değerlendirilir. 28. haftadan sonraki gebelikte mutlak tedavi endikasyonu konur.

Gebede infeksiyon varlığında spiramisin tedavisi (1.5 gx2/gün) uygulanır. Spiramisin parazitin plasental yayımını engeller. Ancak plasentayı geçip infekte fetusu tedavi edemez. Onun için prenatal olarak fetusun infekte olduğu kanıtlanmışsa 3 haftalık alterne kürler halinde spiramisin ile primetamin (100 mg/gün, 2 gün ardından 50 mg/gün idame)+sulfadiazin (150 mg/kg-maksimal 4 g, 2 gün ardından 100 mg/kg-maksimal 4 g) kombinasyonu uygulanır. Primetamin+sulfadiazin yanında kemik iliği inhibisyonunu önlemek için folinik asit (lökovorin) 5-20 mg/gün uygulanır. Fetus infekte değilse terme kadar spiramisin verilir. Teratojen etkisi nedeniyle primetamin 12-14 haftadan önce kullanılmaz. Tedavi ile konjenital infeksiyonun sıklığı ve ağırlığı azaltılır.

##### B. Yenidoğanda:

##### Kullanılan ilaçlar (15, 18):

###### a) Primetamin+sulfadiazin kürü

Primetamin 1 mg/kg/gün P.O. gün aşırı veya 3 günde bir (Dihidrofolat redüktazı inhibe eder. Kemik iliği depresyonu riski nedeniyle haftada bir nötrofil ve ayda bir hematokrit ve trombosit kontrolleri gerekir).

Sulfadiazin 50-100 mg/kg P.O. iki dozda (Kemik iliği depresyonu, raş, kristalüri, taş oluşumu riskleri var).

###### b) Spiramisin 100 mg/kg/gün P.O. iki dozda.

c) Kortikosteroidler (Prednizolon, metil prednizolon) 1-2 mg/kg/gün P.O. iki dozda.

###### d) Folinik asit 5 mikrogram 3 günde bir.

### **Endikasyonlar (15, 18):**

1. Belirgin konjenital toksoplazmoz: 1 yıl süre ile tedavi edilir. Primetamin-sulfadiazin-folinik asit 6 ay kullanılır. Spiramisin ile birer aylık alterne kürler halinde 6 ay daha verilir.

2. Enflamasyon bulguları (Koriyoretinit, BOS'ta yüksek protein, genel inf., sarılık): Kortikosteroidler tedaviye eklenir.

3. Subklinik, fakat kesin infeksiyon: Bir yıl süre ile alterne kürler uygulanır.

4. Sağlıklı yenidoğan, gebelikte kesin infeksiyon: Bir ay primetamin+sulfadiazin. Klinik, serolojik bulgulara göre tedavi devamına karar verilir.

5. Sağlıklı yenidoğan, annede yüksek IgG, infeksiyonun zamanı belli değil: Bir ay spiramisin ertesinde değerlendirilir.

### **Toksoplazmoz tedavisinde etkili yeni ilaçlar (15):**

Clindamisin (Oküler toksoplazmozda), naftokinon, yeni makrolidler (roksitromisin, klaritromisin, azitromisin), folik asit antagonistleri, pürin antagonistleri (aprinosid), 1-2-4 trioksanlar (pentatrioksan, hexatrioksan), immunomodülatörler (IL-2, gamma interferon).

(Altı çizili olarak belirtilen ilaçlar ankiste organizmaya da etkilidir).

### **KORUNMA:**

Toksoplazmozdan korunma için iki yöntem vardır. Birincisi eğitim ve ikincisi hamilelikte tarama testleridir. Yalnızca eğitim ile % 63 oranında konjenital toksoplazmoz sıklığında azalma sağlanabilmektedir (6). Ancak iki yöntemin kombine edilmesi maliyeti arttırmamakta, gereksiz testlerden kaçınılacağı için yararlı ve ucuz olmaktadır. 1000 canlı doğumda 1-1.5 konjenital toksoplazmoz saptanan ülkelerde tarama testleri ekonomiktir (3, 13, 19).

Toksoplazmozdan korunma için hamilelerin çiğ et yememeleri, çiğ yenen meyve ve sebzeleri iyi yıkamaları, kedilerden ve bunların oynadığı kumlardan uzak durmaları öğütlenmelidir. Bu yöntem birçok Avrupa ülkesinde yalnız başına veya tarama testleri ile birlikte çok başarılı olarak uygulanmaktadır (6, 10, 13, 15, 17, 18, 19).

### **Konjenital toksoplazmozdaki sorunlarımız**

1. Ankiste organizmaların yıllar boyu beyin, göz ve kas içinde canlı olarak kalabilmesi ve immun yanıtın zayıfladığı durumlarda aktive olabilmesi (Yeni ilaçlar bu konuda umut verici).

2. Akut infeksiyonun kronik infeksiyondan ayrılmasında laboratuvar verilerinin bilinçli kullanılamaması.

3. Yenidoğanda çoğunlukla asemptomatik seyri nedeniyle infekte bebeklerin geç sekellerle karışımına gelmesi.

4. Gebelerde gelişigüzel testler yapılması; sonuçların iyi irdelenmemesi (Seropozitif kadınlara defalarca gereksiz incelemeler yapılırken esas risk grubu olan seronegatiflerin gözden kaçması).

5. İnfekte fetusu göstermeye yönelik prenatal incelemelerin yetersiz yapılması.

6. Yalnızca spiramisin ile infekte fetus tedavisi ya da fetusun infekte olduğu belirlenmemiş durumlarda da yapılan yan etkileri yüksek ikili tedaviler.

7. Diğer nedenler araştırılmadan yalnızca IgG yüksekliği ile konjenital toksoplazmoza bağlanan abortuslar, özellikle de tekrarlayan abortuslar.

Sonuç olarak Türkiye'de konjenital *Toxoplasma* infeksiyonlarının gerçek sıklığının belirlenmesi ve önlenmesi için bir yandan etkin tarama testlerine başlanırken diğer yandan da hekimlerimize bu konuda yeterli güncel bilgiler ulaştırılmalı ve toplum eğitimine de önem verilmelidir. Güvenilir referans laboratuvarlarında yapılan sonuçlar gözönüne alınmalı, bazı laboratuvarlarda ucuzluğu nedeniyle tercih edilen hemaglutinasyon inhibisyon gibi testlerle tanı konulmamalıdır. Toksoplazmoza karşı aşı geliştirilmesi üzerinde de önemli çalışmalar yapılmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Bazard MC, Becker A, Berrod JP, Raspiller A: Chorioretinitis in congenital toxoplasmosis, *J Fr Ophthalmol* 13: 434 (1990).
2. Bornand JE, Piquet JD: Toxoplasma infestation: prevalans, risk of congenital infection and development in Geneva from 1973 to 1987, *Schweiz Med Wochenschr* 121: 21 (1991).
3. Conyn-van-Spaendonck MA, Van Knapen F, de Jong PT: Congenital toxoplasmosis, *Tijdschr Kindergeneesk* 58: 227 (1990).
4. Decoster A, Slizewicz B, Simon B, Bazin C, Darcy F, Vittu G, Boulanger C et al: Platelia-Toxo IgA, a new kit for early diagnosis of congenital toxoplasmosis by detection of anti-P30 immunoglobulin A antibodies, *J Clin Microbiol* 29: 2291 (1991).
5. Desmots G, Couvreur J, Thulliez P: Congenital toxoplasmosis. Five cases of mother to child transmission of pre-pregnancy infection, *Press Med* 19: 1445 (1990).
6. Foulon W: Congenital toxoplasmosis: is screening desirable?, *Scand J Infect Dis (Suppl 84)*: 11 (1992).
7. Gültan K: Toksoplazmosisin yurdumuzdaki durumu hakkında serolojik bir araştırma, *A Ü Tıp Fak Mec* 22: 415 (1969).
8. Hsu HW, Grady GF, Maguire JH, Weiblen BJ, Hoff R: Newborn screening for congenital Toxoplasma infection: Five years experience in Massachusetts-USA, *Scand J Infect Dis (Suppl 84)*: 59 (1992).
9. Joss AV, Chatterton JM, Ho-Yen DO: Congenital toxoplasmosis: to screen or not to screen?, *Public Health* 104: 9 (1990).
10. Koskiniemi M, Lappalainen M, Koskela P, Hedman K, Ammala P, Hiihesma V, Teramo K: The program for antenatal screening of toxoplasmosis in Finland: a prospective cohort study, *Scand J Infect Dis (Suppl 84)*: 70 (1992).
11. Kuman HA, Ak M, Altıntaş N, Üner A: Son 10 yılda Ege Bölgesinde toxoplazmosis olguları, *Türkiye Parazitol Derg* 11: 54 (1987).
12. Kuman HA, Bahar İH: Çukurova yöresinde son iki yıl içerisinde sıtma saptanan olgularda toxoplazmosis antikoru araştırılması, *Türkiye Parazitol Derg* 4: 77 (1981).
13. Lebech M, Petersen E: Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in Denmark: presentation of the design of a prospective study, *Scand J Infect Dis (Suppl 84)*: 75 (1992).
14. Marx-Chemla C, Puygauthier-Toubas D, Foudrinier F, Dorangeon PH, Leulier J, Quereux C, Leroux B, Pinon JM: Should immunologic monitoring seronegative pregnant women stop at delivery?, *Press Med* 19: 367 (1990).

15. McLeod R, Wisner J, Boyer K: Toxoplasmosis, "S Krugman, SL Katz, AA Gershon, CM Wilfert (eds): *Infectious Diseases of Children*" 9. baskı kitabında s.518, Mosby, Year Book Co, St. Louis (1992).
16. Pinon JM, Toubas D, Marx C, Mougeot G, Bonnin A, Bonhomme A, Villaume M, Foudrinier F, Yegan H: Detection of specific immunoglobulin E in patients with toxoplasmosis, *J Clin Microbiol* 28: 1739 (1990).
17. Pujol M, Mabruny B, Morel C, Exmelin L: Recall of the importance of serological monitoring of children with suspected congenital toxoplasmosis, *Pathol Biol* 40: 238 (1992).
18. Remington JS, Desmonts G: Toxoplasmosis, "JS Remington, JO Klein (eds): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*" 3. baskı kitabında s.89, W.B. Saunders Co, Philadelphia (1990).
19. Stray-Pedersen B, Jenum P: Economic evaluation of preventive programs against congenital toxoplasmosis, *Scand J Infect Dis (Suppl 84)*: 86 (1992).
20. Walpole IR, Hodgen N, Bower C: Congenital toxoplasmosis: a large survey in western Australia, *Med J Aust* 154: 720 (1991).