

OKÜLER TOKSOPLAZMOZİS

Turgut YILMAZ

Ahmet ERENŞOY

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ-TÜRKİYE

Ocular Toxoplasmosis

SUMMARY

Ocular toxoplasmosis is believed to be the most common infectious disease to involving the retina. The disease is caused by the intracellular protozoan *Toxoplasmosis gondii* (*T.gondii*), which is neurotrophilic and attacks the retina as well as other central nervous system tissues. The vast majority of cases of toxoplasmic uveitis in adults and children are recurrences of a congenital infection. We discussed the clinical presentations and therapy of the ocular toxoplasmosis in this paper.

Key Words: *Ocular toxoplasmosis, Uveitis*

ÖZET

Oküler toksoplazmozisin, retinanın en sık görülen infeksiyonu olduğuna inanılmaktadır. Hastalığın etkeni olan *Toxoplasmosis gondii* (*T.gondii*), nörotropik intrasellüler bir protozoan olup, diğer santral sinir sistemi dokularına olduğu gibi retinaya da yerleşmektedir. Yetişkin ve çocuklardaki toxoplazma üveitlerinin büyük çoğunluğu konjenital infeksiyonun rekürrensi şeklinde gelişmektedir. Bu makalede oküler toksoplazmozisin klinik özellikleri ve tedavileri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Oküler toksoplazmozis, Üveit.*

GİRİŞ

Oküler toksoplazmozis, enfeksiyöz retinitlerin en sık nedeni olup tüm arka üveit olgularının % 28' ini oluşturmaktadır (1,2). Hastalığın etkeni olan *T.gondii*, nörotropik intrasellüler bir protozoan olup, diğer santral sinir sistemi dokularına olduğu gibi retinaya da yerleşmektedir. Yetişkin ve çocuklardaki toxoplazma üveitlerinin büyük çoğunluğu konjenital infeksiyonun rekürrensi şeklinde gelişmektedir. AIDS hastalarında görülen ikincil enfeksiyonlar arasında ikinci sırayı alması yanısıra Fuch's heterokromik iridosiklit ile ilişkili olduğu da ileri sürülmüştür (3,4). Yetişkinlerde görülen granülatöz üveitlerde toxoplazmozis oranı değişken olmakla birlikte, %30 gibi yüksek rakamlar bildirilmektedir (5).

T.gondii, zorunlu bir hücre içi parazittir ve hem insanlarda hem de hayvanlarda yaşamını sürdürerek doğada geniş bir yayılım göstermektedir (6). Yetişkin popülasyonun yaklaşık %50' sinin hastalığın kronik asemptomatik formuna yakalandığı bildirilmektedir (7). Hastalığın sıklığı, iklim, çiğ et yeme alışkanlığı ve evcil kedi besleme oranına bağlı olarak ülkeden ülkeye değişmektedir.

Hastalığa gebelik sırasında yakalandığı en sık inanılan görüştür. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 2000-6000 kadın gebelik sırasında hastalığa yakalanmakta ve % 40 oranında da enfeksiyonu fetusa geçirmektedir (8).

Kedi ailesinin üyeleri *T.gondii* için asıl konak olup, parazitin üç şekli, trofozoit (*tachyzoites*), bradizoit (doku kisti) ve sporozoit (*ookist*)' tir (2). Hilal şeklindeki trofozoitler parazitin invaziv şekli olup akut enfeksiyon belirtilerinden sorumludur. Bradizoitler, doku kistlerinde bulunan parazitin kistleşmiş şeklidir. Bu kistler 50-3000 bradizoit barındırırlar. Bradizoitler, konakçının hücre vakuelleri içinde oluştuklarından ve kist membran ile çevrelendiğinden konakçının immün cevabından korunur ve enflamatuar cevap oluşturmaksızın birkaç yıl doku içinde kalabilirler. Doku kistleri herhangi bir organda gelişebilir ve latent enfeksiyonun sürekliliğinden sorumlu olurlar. Doku kistlerinin yırtılmaları latent enfeksiyonun yeniden alevlenmesinin ve gözde aktif retinitin nedenidir (6).

Ookist sadece kedilerde oluşur, kalın ve dirençli bir duvarı vardır. Kedinin doku kistleri veya ookistleri yemesinden sonra, organizmalar serbest

kalırlar ve kedi bağırsağının epitelial hücrelerine girerler. Bu organizmalar, enteroepitelial aseksüel bölünme siklusuna (sizogoni) girerler. Seksüel fazı takiben, milyonlarca ookist salıverirler. Ookistler, herbiri dört sporozoit oluşturacak olan, iki sporokiste ayrıldıktan sonra, enfeksiyöz hale gelirler. Ookistler, nemli kumlarda 2 yıla kadar canlı kalabilirler.

İnsanlarda *T.gondii* enfeksiyonu, kistler ile enfekte pişmemiş etlerin yenmesi, kontamine yiyeceklerin veya ellerden ookistlerin yenilmesi, trofozoitlerin ciltteki çatlaklardan inokülasyonu, çiğ sütlerin içilmesi, kan transfüzyonu veya organ nakli ve plasental yolla geçebilir (1-3).

İnsan ve hayvanlarda enfeksiyon, doku kistlerinin veya ookistlerin yenmesinden sonra ortaya çıkar. Sindirim enzimleri kist duvarını parçalayarak *T.gondii* salınımına neden olur. Bağırsak epiteline giren organizmalar, vücuda yayılır ve hücre içinde çoğalırlar. Bu olay konakçı hücrenin ölümüne ve hücre membranının parçalanmasıyla trofozoitlerin salınımına neden olur. Böylece trofozoitler komşu hücrelere invaze olur ve olay devam eder. Bu enfeksiyona karşı konakçının immün cevabı, trofozoitlerin yavaşça bradizoitlere bölünmelerine ve doku kistleri şekline çevrilmelerine neden olur. Bu kistler konakçının hayatı boyunca dokuda uyur durumda kalabilir. Uyku döneminde, bradizoitin yavaş bir hücre bölünmesi olabilir. Kist duvarı nihayetinde yırtılır ve organizmaların komşu dokulara saldırması klinik hastalığın nüksü ile sonlanır.

Klinik özellikleri

T.gondii ile edinsel enfeksiyon genellikle subklinik ve asemptomatiktir. Normal immün sisteme sahip bir konakçıda, baş ve boyun bölgesinde lenfoadenopiler asemptomatik edinsel toksoplazmozisin en sık görülen klinik bulgusudur (9). İmmunokompetan konakçıda, hastalık kendini sınırlar ve iyi huyludur. Ancak, AIDS'li bir hasta gibi immunokompromize bir konakçıda, ensefalit gibi ciddi ve yaşamı tehdit eden bir tablo gelişebilir. İmmunokompromize hastalarda oküler toksoplazmozis tipik görünümde olmayabilir. Lezyonlar tek retinokoroidit odağından bir veya her iki gözde çok sayıda lezyonlar ve diffüz retinal nekroz alanlarına kadar değişebilir. Lezyonların çoğu daha önceki skar alanlarından doğmazlar (10).

Konjenital toksoplazmozis

T.gondii enfeksiyonunun transplasental geçişi sonucudur. Konjenital enfeksiyonun ciddiyeti gebeliğin yaşı ile değişmektedir (11). Gebeliğin

birinci trimesterinde hastalığa yakalanma genellikle ölü doğum ve düşüklerle neden olmaktadır. Pek çok klinik olgu gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde hastalığa yakalanma sonucunda ortaya çıkmaktadır. Konjenital toksoplazmozisin klinik bulguları, retinokoroidit, hidrosefalus, mikrosefali, serebral kalsifikasyonlar, nöbetler, psikomotor retardasyon, organomegali, sarılık, döküntü ve ateştir. Oküler lezyonlar %76, nörolojik bulgular %51, intrakranial kalsifikasyon %32 ve hidrosefalus veya mikrosefali ise %26 oranında bildirilmiştir (12).

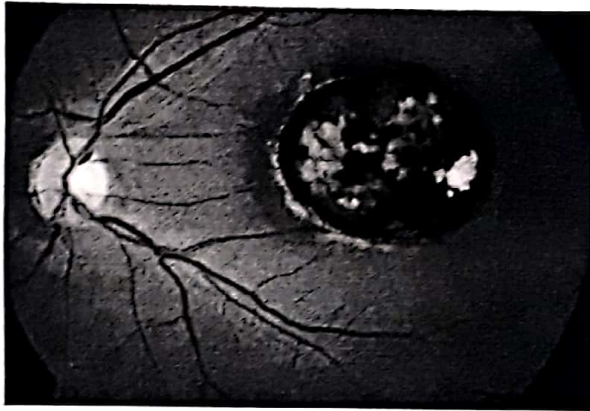
Oküler Toksoplazmozis

Oküler toksoplazmozis, sıklıkla fokal nekrotizan bir retinit olarak görülür. Genellikle vitritis ve sıklıkla da granümatöz bir üveit ile birlikte dir. Retinal lezyonlar karakteristik olarak inaktif bir retinokoroidal skara komşu aktif bir retinit alanıdır. Eğer retinit ilerlese, koroid ve sklera sekonder olarak tutulur. Oftalmolojik muayenede, sakın ve doğal bir ön segment bulguları olabileceği gibi, şiddetli iridosiklit bulguları olan ağrı, fotofobi, keratik presipitat, sineşi ve sekonder glokom ile karşılaşılabilir. Retinit lezyonlarının histopatolojik muayenesinde, retina ve koroidde aktif lezyon içinde retina dokusunun yıkımı ile birlikte nezrosis ve nekrotik-sağlam retina arasında kesin bir sınır izlenmektedir (13). Enflamatuvar cevap, lezyonun kenarında plazma hücreleri ile birlikte lenfositleri, makrofajları ve epiteloid hücreleri kapsar.

Oküler toksoplazmoziste vitreustaki hücreler sıklıkla aktif retinit odağı üzerinde yoğunlaşmıştır. Aktif retinit odağını çevreleyen ve indirekt oftalmoskopi ile daha rahat izlenen beyazımsı bir retinal ödem mevcuttur. Retinal skar ve satellit lezyonların çapı değişkendir. Küçük lezyonlar 50-100 µm çapında olabileceği gibi (Resim 1) büyük lezyonlar altı disk çapı büyüklüğünde olabilir (Resim 2). Aktif lezyon bölgesinde lokal antijen-antikor reaksiyonuna bağlı vasküler kılıflanma gözlenebilir. Vasküler kılıflanma, primer lezyonun iyileşmesi ile birlikte herhangi bir iskemik sekele yol açmadan kaybolur (14). FFA (Fundus Fluorescein Angiography)' da aktif lezyonlarda erken blokaj ve takip eden dönemde lezyon bölgesinde sızıntı gözlenir (15). Aktif lezyonun ortalama 6-12 haftada kendiliğinden gerilemesi ile gözde atrofik ve hiperpigmente bir skar kalır (Resim 2). FFA' da bu atrofik skarlar siyah zemin üzerinde floresein ile dolan geniş koroid damarlarının izlendiği ve kaçığın olmadığı bir lezyon olarak izlenir (15).



Resim 1. Makula bölgesinde toksoplazma skarı ve satelit lezyonlar.



Resim 2. Makula bölgesinde yaklaşık altı disk çapı büyüklüğünde, hiperpigmente toksoplazma skarı.

Oküler toksoplazma lezyonunun; geniş yıkıcı lezyon, punktat iç retinal lezyon ve punktat derin retinal lezyon olmak üzere 3 morfolojik tipi tanımlanmıştır (16). Geniş yıkıcı lezyonlar, 1 disk çapından büyük aktif retinit alanlarıdır. Bu lezyonlar yoğun, sarımsı beyaz, retinal ödemle çevrili ve ciddi vitritis ile birlikte. Oküler komplikasyonlar en sık bu gruptadır. Punktat iç retinal lezyonlar, aşırı olmayan bir retinal ödem ve etrafındaki vitreus reaksiyonu ile birlikte tek veya multifokal gri aktif retinit alanlarıdır. Periferde yerleşen bu tip lezyonlar genellikle kendiliğinden sınırlanır. Punktat dış retinal lezyonlar multifokaldır ve derin retina katlarında veya retina pigment epitelinde gri-beyaz olarak görülür. Etrafında vitreus reaksiyonu ya yoktur yada çok azdır.

Oküler toksoplazmozis hastalarının oldukça az bir bölümünde doğrudan optik sinir içerisinde veya çevresinde enflamasyon odağı gelişebilir. Bu hastalar ciddi tek taraflı papillit gösterirler ve ilk anda

toksoplazmadan şüphelenilmeye bilinir. Bu tür hastalarda genellikle eski bir toksoplazma skarının varlığı tanıya yardımcıdır (6,17).

Başlangıç atak ortalama 25 yaş civarında ortaya çıkarsa da 7-57 yaş arasında gözlenebilir (16). Her atak arasında, 1 hafta ile 2 yıl olmak üzere ortalama 4.2 ay geçer. Hastaların % 38' i sadece bir atak geçirirken dörtten fazla atak geçirenler %14' tür. Atak sıklığı 1-13 arasında olup, hasta başına ortalama atak sayısı 2.7' dir (6).

İmmünoکمpromize hastalarda toksoplazmozis önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu tip hastalarda gelişebilen toksoplazma koryoretiniti atipik ve ciddi nekrotizan tipte bir retinitir. AIDS' li hastaların % 1 'inde oküler toksoplazmozisin ortaya çıktığı bildirilmektedir (18).

Oküler toksoplazmozis komplikasyonları

Konplikasyonlar, olguların yaklaşık % 30' unda görülmektedir. Bunlar, kronik iridosiklit, katarakt oluşumu, sekonder glokom, band keratopati, kistoid maküler ödem, retina dekolmanı ve optik atrofidir. Daha nadir olarak ven dal tıkanıklıkları, periflebit, periarterit, ve koroidal neovaskülarizasyon görülebilir (19,20). Hastaların % 41' i maküler tutulum, geniş yıkıcı lezyon ve diğer nedenlerden ötürü 0.1 seviyesinden daha düşük bir görme azalmasına maruz kalır (16).

Oküler toksoplazmozis tanısı

Pratik uygulamalarda, oküler toksoplazmozis tanısı tipik fundus lezyonlarının görülmesi ve destekleyici olarak hasta serumunda anti-toksoplazma antikorlarının bulunması ile konulmaktadır. Anti-toksoplazma antikorları için serolojik testler, tanıya destekleyici olarak kullanılmaktadır. Toksoplazma spesifik IgG ve IgM antikorları oküler toksoplazmozisin akut ve kronik döneminde serum ve aköz hümorede saptanabilir. Bu antikorların saptanmasına yönelik testler, Sabin-Feldman boya testi, indirek floresan antikor testi, indirek hemaglutinasyon testi, kompleman fiksasyon testi ve ELISA testi olarak sayılabilir. Negatif sonuçlar oküler toksoplazmozisin dışlanmasını sağlarken, pozitif sonuçlar sadece tanıya destekler. Çoğu toplumlarda toksoplazma antikorlarının yaygınlığının yüksek olması, sağlıklı kişilerde uzun yıllar yüksek antikor titrelerinin sebat etmesi ve toksoplazma antikorlarına seropozitifliğin yaşla artması nedeni ile bu testlerin değerlendirilmesi çoğunlukla zordur (6). ELISA testi hem IgG hem de IgM antikorlarını tespit etmede son derece duyarlı bir testtir. Romatoid

faktörlere bağlı olarak hatalı pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir. Aktif olgularda bile IgG antikorlarına karşı reaktivite çok düşük olabilir ve enfeksiyonun kanıtlanması için dilüe edilmemiş serumla test gerekebilir (21). IgM üretimi rekürrent hastalıkta tutarlı olarak artmamakla birlikte reaktivasyonla düşük düzeyde üretim ortaya çıkabilir (22). Aköz hümör ve vitreustan saptanan serum anti-toksoplazma antikorlarının oranının Witmer-Desmouts katsayısı ile karşılaştırılması en duyarlı ve oküler toksoplazmozisin tanısında spesifik bir yöntem olarak şüpheli olgularda önerilmektedir (21,22). Aköz hümörde toksoplazmanın direk olarak saptanması veya polimeraz zincir reaksiyonu ile DNA' sının tespit edilmesi ise kesin tanı koydurucudur.

Tedavi

Tedavideki amaç, komplikasyon ve nüksleri engellemektir. Lezyonun yerleşimi ve yapısına göre farklı tedavi görüşleri mevcuttur. Punktat iç retinal toksoplazmozis gibi küçük periferik lezyonlar sekel bırakmadan kendiliğinden iyileşebilirler. Buna karşılık peripapiller, makulopapiller ve perifoveal yerleşen lezyonlar büyüklüklerine bakılmaksızın ve geniş yıkıcı lezyonlar ise yerleşimlerine bakılmaksızın, ciddi görme kaybına neden olacaklarından tedavi edilmelidir. Görme keskinliğini 0.1 ve altına düşüren lezyonlarda kesin tedavi endikasyonu vardır.

Klinik uygulamalarda en çok kullanılan ilaçlar, primetamin, sulfadiazin ve klindamisindir. Bunun yanı sıra, minosiklin, atovaquon, klaritromisin ve azitromisin de kullanılmaktadır. Oküler toksoplazmozisin klasik tedavi üçlüsü primetamin, sulfadiazin ve kortikosteroid üçlüsüdür. Primetamin ve sulfadiazin, parazitin folik asit metabolizmasını etkiler. Steroidlerin tedaviye eklenmesinin nedeni, enflamatuvar cevapla ortaya çıkacak oküler doku hasarını azaltmaktır. Kortikosteroid tedavisine başlanması için antimikrobiyal ilaçlar verildikten sonra 24-48 saat beklenmesi önerilmektedir (13). Sadece sistemik steroid ile tedavi edilen olgularda ciddi ve fulminan tablolar ortaya çıkabilmektedir (23).

Primetamin (Daraprim), günde tek 75 mg veya iki kez 50 mg yükleme dozu ile başlanır. Sonra günde iki kez 25 mg ile tedaviye devam edilir. Dozla ilişkili ciddi yan etkileri ortaya çıkabilir. Reversibl kemik iliği süpresyonu yaparak anemi, lökopeni veya trombositopeni ortaya çıkabilir. Haftada 2-3 kez oral 3-5 mg folinik asit eklenmesi ile bu yan etkiler

ortadan kalkabilir. Primetamin teratojen etkilerinden dolayı hamile kadınlarda kontrendikedir (24).

Sulfadiazin tek 2 gr oral yükleme dozu ile tedaviye başlanır. Tedavi, günde dörde bölünen 1 gr doz ile sürdürülür. En sık yan etkisi renal kristalizasyon olup, kristalüri ile kendini gösterir. Aşırı sıvı alınması veya günde üç kez bir çay kaşığı sodyum bikarbonat alınması kristalizasyonu engelleyebilir.

Klindamisin, tek başına veya sulfadiazin ile kombine olarak kullanılabilir. Retina pigment epitelinde konsantrite olduğundan, günde 300 mg 4 kez verilir. En ciddi yan etkisi psödomembranöz kolittir (23,24).

Kortikosteroid, eğer verilecekse enfeksiyon baskılandıktan sonra verilmelidir. Günde 20-100 mg prednizolon gibi değişik doz önerileri mevcuttur. Tüm bu tedaviler, hastanın klinik cevabına göre 3-4 hafta sürdürülmelidir.

Hamilelerde, yeni doğanlarda ve immunokompromize hastalarda tedavi farklılıkları ortaya çıkmaktadır. Hamilelerde aktif koryoretinit yanısıra eski skar varlığı, konjenital toksoplazmozis nüksünü düşündürür. Hamilelerde klasik tedavi teratojenik olabileceğinden, tedavide farklılıklar ortaya çıkar. Spiramisin çok az yan etkisi olduğu ve konjenital olarak enfekte infant insidansını azalttığı bilinmektedir. Bu nedenle konjenital toksoplazmozisin engellenmesi için hamilelik sırasında aktif lezyonu saptananlarda 1 gr spiramisin günde 3 kez önerilmektedir (25).

AIDS hastalarında kemik iliği depresyonu nedeni ile primetamin kaçınılmalıdır. En sık klindamisin ile başlanıp azaltılan dozlarda sulfonamidler kullanılmaktadır (3).

Diğer tedavi şekilleri olan fotokoagülasyon ve kriyoterapi, toksoplazmozisin oküler komplikasyonları için nadiren kullanılır (20,26). Fotokoagülasyon, aktif lezyonun çevrenmesi ve hücreden hücreye enfeksiyonun yayılmasını engellemek için kullanılmaktadır. Kriyoterapi ise medikal tedavi alamayan hastalarda periferik lezyonlar için kullanılmaktadır.

Korunma

Çiğ et, kediler ve kontamine toprağın elle teması sonucunda bulaşma olabileceğinden, etlerin iyi pişirilmesi, ellerin yıkanması ve özellikle hamilelerin kedilerle teması kesilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Henderly DE, Genstler AJ, Smith RE, Rao NA. Changing patterns of uveitis. *Am J Ophthalmology* 1987; 103: 131-136.
2. Quinlan P, Jabs DA. Ocular toxoplasmosis. In : Ryan JS, ed. *The Retina*, 2.St.Louis: Mosby, 1989: 563-574.
3. Holland GN, Ingstrom RE, Glasgow BJ. Ocular toxoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmology* 1988; 106: 653-667.
4. Schwab I. The epidemiologic association of Fuch's heterochromic iridocyclitis and ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmology* 1991; 111: 356-362.
5. Walker JD. Posterior parasitic uveitis. In: Yanoff M, Duker JS, editors. *Ophthalmology*. London: Mosby Int. Ltd. 1999; 10.15: 1-6.
6. Akbatur HH. Oküler toksoplazma, Toksokara, Sistiserkus enfestasyonları ve diffüz ünilateral subakut nöoretinit. *Türkiye Klinikleri Oftalmoloji* 1993; 2: 131-145.
7. King RE, Praeger DR. Amebic choroidosis. *Arch Ophthalmol* 1994; 72: 16-22.
8. Glasner PD, Silvira C, Huszon A. An unusually high prevalence of ocular toxoplasmosis in Southern Brazil. *Am J Ophthalmology* 1992; 114: 136-144.
9. Rothova A, van Krapen F, Baarsmer GS. Serology in ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmology* 1986; 70: 615-622.
10. Hausmann N, Richard G. Acquired ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 1991; 98: 1647-1651.
11. Jabs DA. Ocular toxoplasmosis. *Int Ophthalmol Clin* 1990; 30: 264-270.
12. Koppe JG, Rothova A. Congenital toxoplasmosis: a long term follow-up of 20 years. *Int Ophthalmol Clin* 1989; 13: 387-390.
13. Engstrom RE, Holland GN, Nussenblatt RB, Jabs DA. Current practices in the management of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 601-610.
14. O'Connor GR. The influence of hypersensitivity on the pathogenesis of ocular toxoplasmosis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1970; 68: 501-547.
15. Hausmann N, Richard G. Acquired ocular toxoplasmosis. A fluorescein angiography study. *Ophthalmology* 1991; 98: 1647-1651.
16. Friedmann CT, Knox DL. Variations in recurrent active toxoplasmic retinochoroiditis. *Arch Ophthalmol* 1969; 81: 481-493.
17. Dot BH, Gass JDH. Punctate outer retinal toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1332-1336.
18. Jabs DA, Green WR, Fox R. Ocular manifestations of acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmol* 1989; 96: 1092-1099.
19. Fine SL, Owens SL, Haller JA. Choroidal neovascularization as a late complication of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1981; 91: 318-322.
20. Atmaca L. Oküler toksoplazmozis. *T Oft Gaz* 1987; 17: 399-422.
21. Kijlstra A. The value of laboratory testing in uveitis. *Eye* 1990; 4: 732-736.
22. Holliman RE, Stevens PJ, Duffy KT, Johnson JD. Serological investigation of ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 353-355.
23. Sabates R, Pruett RC, Brockhurst RJ. Fulminant ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1981; 92: 362-371.
24. Ghosh M, Levy PN, Leopold IH. Therapy of toxoplasmosis uveitis. *Am J Ophthalmol* 1965; 59: 55-61.
25. Jeanel D, Costagliola D, Neal G. What is known about the prevention of congenital toxoplasmosis?. *Lancet* 1990; 336: 359.
26. Ghartey KN, Brockhurst RJ. Photocoagulation of active toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol* 1980; 89: 858-864.