

Toksoplazmoz

Ceyhun Varlı, İsmail Türköz, Serkan Aydemir, Salih Emre, Funda Şimşek, M. Taner Yıldırım

S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

ÖZ

Toksoplazmoz, toksoplasma gondiinin etken olduğu enfeksiyonun adı olup, bu parazit 1908 yılında keşfedilmiştir. Tüm dünyada yaygın olarak görülmekle birlikte, sağlıklı bireylerde genellikle asemptomatik seyrederek. Türkiye’de seropozitiflik oranları % 30-79 arasındadır. Parazit seksüel yaşam döngüsünü kedilerde tamamlayıp, aseksüel evrede insanlar dahil birçok memeliyi enfekte edebilir. İnsanlar enfekte yiyeceklerin tüketimi dışında transfüzyon yolu ve anneden bebeğe geçiş şeklinde de hastalığı edinebilir. Toksoplazmoz; semptomatik olduğunda lenfadenopati, döküntü, hepatosplenomegali, ateş ile prezente olup, özellikle immunsupresif bireylerde yaşamı tehdit eden ensefalit, pnömoni, perikardit gibi ağır formlarda da görülebilir. Annede aktif enfeksiyon varlığında transplental yolla bebeğe geçerek ölüdoğuma veya doğum sonrası koroyoretinit, hidrosefali, mental retardasyon gibi tablolara yol açabilir.

Tanımda en sık kullanılan yöntem ELISA ile IgM – IgG bakılması olup, tanının desteklenmesi veya kesinleştirilmesi için avidite testi, Sabin-Feldman boya testi, PCR, lateks aglutinasyon, histopatoloji yöntemleri de kullanılabilir. Tedavide primer ajanlar primetamin ve sulfadiazindir. Alternatif olarak klindamisin, TMP-SXT, azitromisin, atovaquon kullanılan diğer ajanlardır. Gebelerde primer olarak bebeği maternal enfeksiyondan korumak için spiramisin kullanılır.

Anahtar kelimeler: gebelik, parazit, toksoplazmoz

ABSTRACT

Toxoplasmosis

Toxoplasmosis is the name of an infectious disease and the causative agent is toxoplasma gondii parasite. This parasite had been discovered in 1908. It’s seen worldwide and course of disease in immunocompetent individuals is generally asymptomatic. The seropositivity rates in Turkey are between 30 and 79 percent. Parasite completes its sexual life cycle in the feline’s gastrointestinal system and can infect many mammals including humans in its asexual life cycle. Humans can acquire the disease via digestion of infected meals. Other possible ways of transmission are transfusions from infected blood products and transplacental way from infected mother to fetus. When the disease becomes symptomatic; lymphadenopathy, rashes, hepatosplenomegaly, fever may be seen and especially the immunosuppressive individuals can experience the mortal complications such as encephalopathy, pneumoniae, pericarditis. If the mother has active disease during her pregnancy period, the parasite can be transmitted to the fetus via placentary way and stillbirth can be seen, or it can cause conditions like chorioretinitis, hydrocephalus, mental retardation.

Testing for IgM and IgG via the ELISA is the most common method for diagnosis. The Avidity test, Sabin-Feldman dye test, PCR, latex agglutination and histopathology methods may be useful for supporting the diagnosis or making definitive diagnosis. The primer agents for treatment are pyrimethamine and sulfadiazine. Clindamycin, TMP-SXT, azithromycin and the atovaquone are the alternative agents for the therapy. Spiramycin is used in pregnant women for the protection of fetus from infection.

Keywords: parasıte, pregnancy, toxoplasmosis

GİRİŞ

Toksoplazmoz; zorunlu hücre içi paraziti olan toxoplasma gondii parazitinin etken olduğu enfeksiyon hastalığına verilen isimdir. 1908 yılında Nicolle ve Manceaux adlı iki bilim insanı, Tunus kentindeki Pasteur Enstitüsündeki laboratuvarlarında ctenodactylus gondii türü kemirgen üzerinde yürüttükleri çalışmalar sırasında, canlının dokularında bir parazite

rastladılar ⁽¹⁾. Başlangıçta bu parazitin bir leishmania türü olduğu düşünülse de, sonrasında yeni bir mikroorganizma olduğu anlaşılmış ve parazite toxoplasma gondii ismi verilmiştir. Parazitin ismi incelendiğinde, “toxo” yay anlamında, “plasma” ise yaşam anlamındadır. Konakçı kemirgenin ismi de parazitin isminin ikinci sözcüğünü oluşturur.

Sonraki 30 yıl boyunca T. gondii benzeri organizma-

Alındığı Tarih: 01.09.2016

Kabul Tarihi: 28.09.2016

Yazışma adresi: Dr. Ceyhun Varlı, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

e-posta: ceyhunenf@gmail.com

lar, özellikle kuş türlerinde olmak üzere çeşitli konakçılarda keşfedildi. Janku tarafından 1923 yılında hidrosefali, nöbet ve tek taraflı mikroftalmi olan bir infantın retinasında parazitik kiste rastlandığı raporlansa da insanlarda ilk izolasyon 1939 yılında Wolf ve ark. tarafından yapılmıştır. 1941 yılında ise Sabin, insan ve hayvanlardaki parazitin aynı olduğunu belirlemiştir.

EPİDEMİYOLOJİ

Ülkemizde çoğunluğu retrospektif olarak seropozitiflik oranlarını belirlemeye yönelik yapılan çalışmalarda %30 ile %79 arasında parazite ait IgG pozitiflikleri saptanmıştır (2-4). Dünyada ise Antartika kıtası dışındaki tüm kıtalarda varlığı gösterilmiştir. Hastalık sağlıklı bireylerde genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte mortalite ve hastalığa bağlı sekel görülebilecek başlıca gruplar ise immunsupresif bireyler, fetus ve yenidoğanlardır.

PARAZİTİN MORFOLOJİSİ ve YAŞAM DÖNGÜSÜ

Kediler, toxoplasma gondiinin yaşam döngüsünü tamamlamak için kullandığı tek konak olup, bu hayvanlarda görülen evreye “seksüel siklus” adı verilir ve canlının bağırsaklarında gerçekleşir. Kedilerde bu evrenin görülmesi için herhangi bir evredeki parazitin kedi tarafından yutulması yeterlidir (5). Sonraki seksüel evrelerin tamamlanması ile birlikte, toxoplasma paraziti ookist formunda kedinin dışkılarından dış ortama salınır.

Parazit, yaşam döngüsünün diğer yarısı olan “aseksüel siklus” evresini ise, aralarında insanların da bulunduğu diğer memeli gruplarında tamamlar. Ağızdan ookistlerin alınması sonrası gastrointestinal sistemde takizoit formuna dönüşen parazitler burada önce epitel hücrelerini invaze eder ve kan dolaşımı yolu ile birçok organa yayılır. Özellikle kas, karaciğer, dalak, lenf nodları ve santral sinir sisteminde invazyon yaparlar. Sonrasında bu dokularda latent forma dönüşerek bradizoit formuna dönerler. Bu evreden sonra hücrel immunitesi sağlam olan bireylerde toksoplazmoz reaktivasyonu engellenir.

İnsanlar, toxoplasma gondii tarafından 4 farklı şekilde enfekte olabilir, bunlar; infeksiyöz ookistlerin yu-

tulması (çoğunlukla kedi dışkısı ile kontamine olmuş toprak), doku kistlerinin bulunduğu kontamine etli besinlerin tüketimi, enfekte anneden bebeğe geçiş ve enfekte donörden kan/organ transplantasyonudur (5). Yapılmış birçok çalışmada, toksoplazmoz olgularının büyük çoğunluğu; yeterince pişirilmeden yenen besinlerle ilişkili bulunmuştur (6).

SEMPTOM ve BULGULAR

Toksoplazmoz dünyanın tamamına yakını etkilemekle birlikte, ender olarak klinik belirtilere neden olur. İmmunitesi sağlam olan erişkinlerin %80-90 kadarında asemptomatik seyrederken (7); anne karnında konjenital olarak geçirildiğinde veya yenidoğanlar ve immunitesi baskılanmış bireylerde görüldüğünde ağır seyrederek yaşamı tehdit edebilir ya da sekel nedeni olabilir.

Hastalığa bağlı semptomlar incelendiğinde en sık saptanan özellik bilateral servikal ağrısız lenfadenopatidir (8). Bu lenf nodları genelde 3 cm’den küçük ve fiks haldedir. Hastalığın diğer bir prezente olma şekli ise baş ağrısı myalji farenjit yakınmalarının olduğu mononükleoz benzeri sendromdur.

Semptomatik olanların %20-30 kadarında servikal lenfadenopati generalize haldedir. Eşlik eden ateş, üşüme, döküntü, terleme şeklinde sistemik semptomlar ve hepatosplenomegali varlığında dissemine enfeksiyon akla gelmelidir. Konjenital toxoplasmaya maruz kalan bebeklerin yaklaşık olarak 1/3’i bu hastalıktan sağ kurtulabilirse de bu bebeklerde doğum sonrasında strabismus, koryoretinite bağlı körlük, epilepsi, hidrosefali ve mental retardasyon sorunları görülebilir.

İmmunitesi sağlam olan bireylerde görülen semptomlar genelde kendini sınırlayacak biçimde birkaç haftadan birkaç aya kadar sürer ve ender olarak 1 yılı geçer (9). Lenfadenopatiler bazı bireylerde persiste olabilir. Hastalığa bağlı olgu bazında yaşamı tehdit eder nitelikte bildirimler de yapılmış olup, bunlar pnömoni (10) myokardit, perikardit (11) polimiyozit, hepatit ve ensefalit olgularındır.

Diğer yandan bu patojen koryoretinitin de en sık etkenlerinden biri olup, erişkinlerde bu şekilde prezente olduğunda genelde tek taraflı ve skar bırakma-

dan iyileşir. Bu enfeksiyon tipik olarak konjenital ve post natal dönemde görülür. İnfant döneminde veya çocuklukta reaktif olarak bilateral göz tutulumuna neden olabilir.

TANI

Kliniğin çok yönlü olması, özgül bulguların bulunmaması tanıda çoğu zaman ek yöntemlere gereksinim duyulmasına neden olmaktadır. Günümüzde tanıda ilk aşamada serolojik yöntemlere başvurulur. Bunlar T. gondii enfeksiyonunun indirekt olarak varlığını destekleyen yöntemlerdir. Ancak bize enfeksiyonun akut veya kronik olduğunu söyleyebilecek tek bir serolojik test yoktur. Çoğu kez bu ayrımı yapabilmek için birden fazla test bir arada yorumlanmalıdır ⁽¹²⁾. İmmunofloresan antikor (İFA) testi, ELISA, lateks aglütinasyon, IgG avidite ve Sabin-Feldman boya testleri bu yöntemler arasındadır.

Günümüzde IgM ve IgG titrelerini saptayan ELISA yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Yine İFA ve lateks aglütinasyon yöntemleri ile de toxoplazmaya spesifik antikorlar saptanabilir.

Akut enfeksiyonda IgM antikorları genellikle 1. haftada pozitifleşmeye başlar, 1. ayda pik yapar ve daha sonra düşme eğilimine girerek yaklaşık birkaç ay içinde kaybolur. Ancak bu düşüş hızı kişiden kişiye oldukça fazla değişiklik gösterir ⁽¹³⁾. IgG antikorları ise primer enfeksiyondan yaklaşık 2 hafta sonra belirir, 8 hafta sonra pik yapar ve genellikle yaşam boyu pozitif kalır.

Klinik semptomu olan bir hastada IgM antikor pozitifliği ile birlikte, IgG antikor negatifliği yüksek olasılıkla akut enfeksiyonu işaret eder. Takipte IgG antikor pozitifliğinin görülmesi tanıyı destekler. Ancak, takiplerde IgM pozitifliğinin 2-3 hafta sonrasında da devam etmesine rağmen, IgG pozitifliğinin görülmemesi durumunda RF, ANA gibi faktörlere bağlı olarak yanlış IgM pozitifliği olasılığı da akılda bulundurulmalıdır ⁽¹⁴⁾.

IgM ve IgG titrelerinin birlikte pozitifliği primer enfeksiyondan kısa bir süre sonra beliren IgG antikorlarına bağlı olarak akut enfeksiyon seyrinde görülebilir. Bununla birlikte, IgM antikorlarının primer enfeksiyondan sonra aylar, hatta yıllar boyu pozitif kalabile-

ceği de akılda bulundurulmalıdır. Bu nedenle klinik şüphe halinde avidite testleri gibi alternatif tanısal yöntemlere başvurulabilir.

Avidite testi, enfeksiyonun akut mu kronik mi olduğu hakkında karar vermemizi sağlayan yardımcı bir testtir. Bu testte antijen-antikor kompleksini ayırmak için denatüre ajanlar kullanılır. Akut dönemde IgG antikorları antijene zayıf bağlanırken, kronik dönemde antikorlar çok daha güçlü bağlanır. Düşük avidite yakın dönemde (4 ay içinde) geçirilmiş bir enfeksiyonu işaret ederken, yüksek avidite enfeksiyonun en az 3-5 ay önce başladığını gösterir.

Tanıda kullanılacak diğer yöntemler; PCR, histopatoloji, etkenin izolasyonu ve doku kültürleri olup, özellikle immunsupresif ve immünyetmezlikli hastalarda dissemine hastalıktan şüphelenildiğinde kan, BOS, aköz hümor ve BAL sıvısında parazit DNA sını saptamak amaçlı kullanılabilir ⁽¹⁵⁾. Bu hastalarda (AIDS, transplantasyon, hipogamaglobulinemi vs.) serolojik yöntemlerin yanlış negatif sonuçlanabileceği unutulmamalıdır.

Histopatolojik olarak doku kesitlerinde veya vücut sıvılarında takizoitlerin görülmesi akut enfeksiyon tanısı koydurur. Kistler ise reaktivasyon veya latent enfeksiyonda karşımıza çıkabilir. Doku kültüründe kan veya vücut sıvılarından inokülasyon sonucu etkenin üretilmesi yine akut enfeksiyon tanısı koydurur.

Sonuç olarak, toxoplazmozis tanısında tek bir test yeterli olmamaktadır. Destekleyici testler ve klinik bulgular birlikte değerlendirilmeli ve hastalar sıkı takip edilmelidir.

TEDAVİ

İmmunitesi sağlam olan bireyler ve gebe olmayan kadınlarda, genel olarak uzamış veya ağır semptomlar görülmemesi halinde terapötik ajanların kullanımına gerek yoktur. Tedavi verilenlerde bu süre yaklaşık 2-4 hafta olup, ilk seçenek olarak 2 rejim tanımlanmıştır.

1. Primetamin + sulfadiazin kombine tedavisi: primetamin 100 mg ile başlanıp 25-50 mg ile devam edilir, yanında sülfadiazin (2-4 g) 4 eşit doza bölünerek verilir.

2. Primetamin + klindamisin kombine tedavisi: Primetamin 100 mg ile başlanıp, 25-50 mg ile devam edilir, klindamisin 4x300 mg şeklinde kullanılır. Primetamin verilenlerde tedaviye ek olarak günlük 10-25 mg aralığında folinik asit eklenmelidir.

Belirtilen standart tedavi yöntemlerine ek olarak bu ajanları tolere edemeyen bireylerde klindamisin/sulfadiazin tedavileri yerine diğer alternatif ajanlara yönelinerek; azitromisin 500 mg 1x1 ve atovaquon 750 mg 2x1 kullanılabilir.

GEBELİKTE TOKSOPLAZMA TEDAVİSİ

Son 30 yıl içinde yayınlanan çok sayıda makalenin sonuçlarına göre gebelikte toxoplazma serolojisi pozitif hastalara verilen tedavi, fetüse enfeksiyonunun geçiş riskini azaltmamakla birlikte, konjenital toxoplazmoz kliniğini hafiflettiğini göstermiştir (16,17). Fetüsün enfekte olup olmamasına göre tedavi rejimi planlanır. Eğer hasta enfekte fetüs enfekte değilse fetal profilaksi için spiramisin kullanılır. Fetüsün enfekte olduğu kanıtlanmış veya enfekte olduğuna dair yüksek olasılık varsa primetamin ve sulfadiazin başlanır. Fakat bu ilaçların teratojenik etkilerinden dolayı ilk trimesterde önerilmez (18). Tedavi kararı alınırken tedavi etkinliğinin kesin olmayışı, yan etkileri hastaya anlatılmalıdır.

Gebelikte toxoplazma ile enfekte hastalar genellikle makrolid türevi olan spiramisin ile tedavi edilir. Teorik olarak spiramisinin plasentayı geçemeyip burada konsantre olması nedeni ile vertikal geçişi önlemede yardımcıdır ve yine plasentayı geçemediği için fetüs enfekte ise tercih edilmez (18).

Primetamin ve sulfadiazin ilaçları folik asit antagonistlerdir ve primetaminin teratojenik etkisi olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan sulfadiazin ek olarak kemik iliği süpresyonu ve reversibl akut böbrek yetmezliği yapabilir. Diğer bir folik asit antagonistidir. Bu ilaçların potansiyel yan etkilerinden dolayı teratojeniteleri de göz önüne alınarak, spiramisine üstünlükleri kanıtlanmış olmamakla birlikte, yalnızca fetüsün enfekte olduğu durumlarda kullanılmaları düşünülebilir.

HIV İLE ENFEKTE HASTALARDA TEDAVİ

HIV enfekte hastalarda başlanacak olan aktif toxop-

lazma enfeksiyonu tedavisi, antiretroviral tedavi kadar etkilidir. Bu hastalar başlangıç ve idame tedavileri olmak üzere 2 aşamada tedavi edilirler. Tedavi ve profilaksi ile birlikte, toxoplazma ensefalitinin yıllar içinde görülme oranı azalmıştır (19). Hastalar primetamin ve sulfadiazin ilaçları ile tedavi edildikten sonra yine bu ajanların düşük dozlarının idame şeklinde kullanılması ile takip edilir (20). Tedavi HIV-RNA düzeyi baskılanarak CD4+ T lenfosit sayıları 200 hc/mm³ üzerine çıktığında kesilir. Aynı hastalarda yeniden CD4+ T lenfosit sayıları 200 hc/mm³'ün altına indiğinde idame tedavi yine başlanır.

Primetamin ve sulfadiazin tedavilerinden yarar görmeyen hastalarda alternatif olarak klindamisin, TMP-SXT, atovaquone ilaçları tedavide denenebilir.

KAYNAKLAR

1. Dubey JP. The History of Toxoplasma gondii: The First 100 Years. *Journal of Eukaryotic Microbiology* 2008; pp.467-75. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1550-7408.2008.00345.x>
2. İnci M, Yağmur G, Aksebzeci T, Kaya E, Yazar S. Kayseri'de kadınlarda toxoplazma gondii seropozitifliğinin araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2009;33(3):191-4.
3. Kuk S, Özden M. Hastanemizde dört yıllık toxoplazma gondii seropozitifliğinin araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2007;31(1):1-3.
4. Sütçü A. ve ark. Konya ve çevresinde T. gondii IgM ve IgG seroprevalansı. *Türkiye Parazitoloji Derg* 1998;22(1):5-7.
5. Toxoplasma gondii: from animals to humans. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Int J Parasitol* 2000;30(12-13):1217-58. [http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7519\(00\)00124-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7519(00)00124-7)
6. Rai SK, Matsumura T, Ono K et al. High Toxoplasma seroprevalence associated with meat eating habits of locals in Nepal. *Asia Pac J Public Health* 1999;11(2):89-93. <http://dx.doi.org/10.1177/101053959901100207>
7. Remington JS. Toxoplasmosis in the adult. *Acad Med* 1974;50(2):211-27.
8. McCabe RE, Brooks RG, Dorfman RF, Remington JS. Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. *Rev Infect Dis* 1987;9(4):754-74. <http://dx.doi.org/10.1093/clinids/9.4.754>
9. O'Connell S, Guy EC, Dawson SJ, Francis JM, Joynson DH. Chronic active toxoplasmosis in an immunocompetent patient. *J Infect* 1993;27(3):305. [http://dx.doi.org/10.1016/0163-4453\(93\)92300-L](http://dx.doi.org/10.1016/0163-4453(93)92300-L)
10. Leal FE, Cavazzana CL, de Andrade HF Jr, Galisteo AJ Jr, de Mendonça JS, Kallas EG. Toxoplasma gondii pneumonia in immunocompetent subjects: case report and review. *Clin Infect Dis* 2007;44(6):e62. <http://dx.doi.org/10.1086/511871>
11. Cunningham T. Pancarditis in acute toxoplasmosis. *Am*

- J Clin Pathol* 1982;78(3):403.
<http://dx.doi.org/10.1093/ajcp/78.3.403>
12. Montoya JG, Remington JS. Studies on the serodiagnosis of toxoplasmic lymphadenitis. *Clin Infect Dis* 1995;20:781.
<http://dx.doi.org/10.1093/clinids/20.4.781>
 13. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2002;185(Suppl 1):S73.
<http://dx.doi.org/10.1086/338827>
 14. Liesenfeld O, Press C, Montoya JG, et al. False-positive results in immunoglobulin M toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia Toxo IgM test. *J Clin Microbiol* 1997;35:174.
 15. Dupouy-Camet J, de Souza SL, Maslo C, et al. Detection of *Toxoplasma gondii* in venous blood from AIDS patients by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1993;31:1866.
 16. Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* 1999;318(7197):1511-4.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.318.7197.1511>
 17. Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 1999; Issue 3. Art. No.: CD001684. DOI: 10.1002/14651858.CD001684
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001684>
 18. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008;47(4):554-66.
<http://dx.doi.org/10.1086/590149>
 19. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS et al. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses. 1992-1997. *MMWR CDC Surveill Summ* 1999;48(2):1-22.
<http://dx.doi.org/10.1001/archderm.135.8.897>
 20. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;22(2):268-75.
<http://dx.doi.org/10.1093/clinids/22.2.268>