

Konjenital Toxoplasmosis

ÖZET

Toxoplasma gondii adı verilen bir protozoerin neden olduğu ve son yirmi senede üzerinde ısrarla durulmuş olan toxoplasmosis enfeksiyonunun, insanlara bulaşması ve fetuse geçmesinin sonuçları gözden geçirilmiştir.

İnfeksiyonun açığa çıkarılması için kullanılan testler ve izlenecek yol belirlenmeye çalışılmış, bu gaye ile konuyla ilgili literatür araştırılması yapılmıştır.

SUMMARY

The results of the contamination and the transfer to the fetus of toxoplasmosis infection caused by a protozoa named Toxoplasma gondii which is an important infection for the last twenty years has been looked upon.

In order to find out the infection and for the follow up of the patient we tried to use the needed testing procedures and for this reason we made a thorough research upon the related literature.

Dr. Moşe BENHABİB

S.S.K. Bakırköy Doğumevi.

Dr. Selçuk EREZ

I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı.

1908'de *Toxoplasma gondii*'nin varlığının saptanmasından bu yana bu parazit konusunda bilgiler biriktikçe insanların da enfekte olabilecekleri ve bu enfeksiyonun insandan yavrusuna gebelikte geçebileceği anlaşılmıştır. Desmonts ve arkadaşlarının(3) Paris'te 1960'larda yaptıkları önemli çalışmalar zamanla Fransa'da gebelerde, bu parazite tepki olarak gelişen antikörlerin, rutin olarak aranmasının yasal olarak zorunlu kılınmasına yol açmıştır. Yerli literatürde (6,7,8,9) bu tarihi izleyen devrede konu yoğun bir şekilde incelenmiştir. Bugün Türkiye'de doğum öncesi devrede rutin toxoplasma antikoru aranmamakta ancak sporadik ve habitüel düşük vak'alarında deri testi ya da serumda antikor bakılmaktadır. Deri testinin ve antikor titresinin pozitif bulunduğu vak'alarda sülfonamid ve hatta Türkiye'de piyasada bulunmayan pyrimethamin getirilerek uzun süre tedavi edildiği sıklıkla görülmektedir.

Hastaları gereksiz endişelenmeye sevketmemek ve lüzumsuz yere ilaç kullanılmasına, zaman kaybedilmesine yol açmamak, ayrıca aklın bir izleme ve tedavi yolunun belirlenmesine katkıda bulunmak amacıyla toxoplasmanın konjenital edinilmesi ile ilgili güncel bilgileri zden geçirmek istedik.

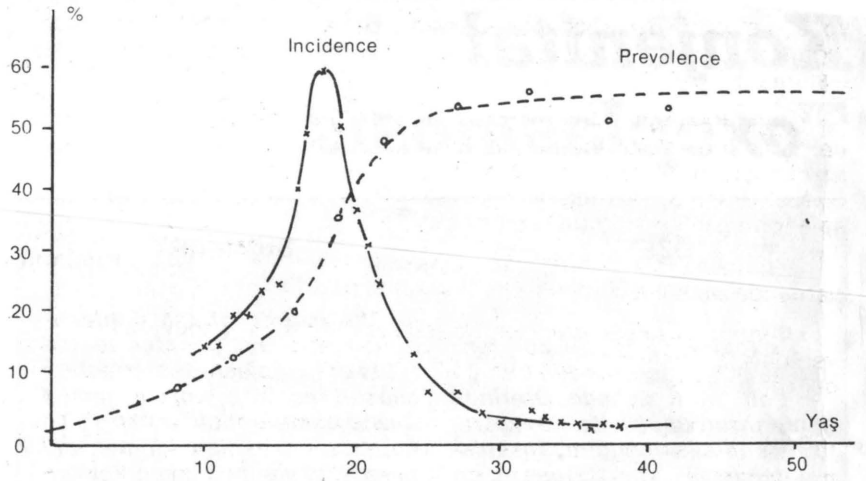
Desmonts ve arkadaşlarının(3,4) Fransa'da yapmış oldukları araştırmalarda hastaların % 8'inin gebelik sırasında toxoplasma gondii ile enfekte olduklarını ve bunlardan % 40'ında enfeksiyonun embriyo veya fetusa ulaştığını belirtmişlerdir.

Oran genellikle iklimi ılımlı yerlerde artmakta buna karşılık sert iklimli bölgelerde ise azalmaktadır. Macaristan'da yapılan bir araştırmada taze enfeksiyonların çoğunun 15-25 yaş grubu arasında olduğu en sık olarak da 18 yaşında rastlandığı gözlenmiştir.

Doğumdan sonra enfeksiyona yakalanma ve antikora sahip olmak ifade eden eğri yatay ve yüksek bir çizgi ile ileri yaşlara doğru eğilerek sürmektedir.(1) (Şekil 1)

YAYGINLIK

ŞEKİL 1



TOXOPLASMA'NIN İN UTERO GEÇİŞİ

Toxoplasmosun memeli hayvan türlerinden önemli bir bölümünü etkileyen bir zoonoz olduğu bilinir. İnsanlarda infeksiyonun oluşumu, kedi dışkısında bulunan çevre koşullarına dirençli ookist'in yutulması ya da infekte evcil hayvanların çığ etinin yenmesi sonucu geçen trofozoitlerden kaynaklanır.

Toxoplasmosun klinik tablosu, ateşli ve kırıklıkla bir arada görülen kısa süreli bir lenfadenit tablosu ile birlikte olabileceği gibi belirtilerin dikkati çekmeyecek kadar silik seyretmesi de olasıdır.

Bir protozoon olan *Toxoplasma gondii* zorunlu hücre içi paraziti olup en çok retikülo endotelial sistem, beyin, akciğer gibi organların hücrelerinde çoğalmaktadır.

Hücre içinde sayıları gittikçe artar, hücre zarını patlatan toxoplasmalar serbest kalırlar. Bunlara trofozoit veya "Proliferatif" şekil denir. Yüz kadarı bir araya gelerek, kendi salgıladıkları bir maddeden oluşan bir kist oluştururlar. Bu durumda trofozoit haline göre dış etkenlere karşı daha fazla dayanıklılık kazanır(16). Kistler her dokuda oluşabilir ve bu dokularda uzun yıllar kalabilirler. Herhangi bir nedenle kist parçalanırsa açığa çıkan parazitler vücuda yayılırlar ve gittikleri yerlerde yeni odaklar oluştururlar. İnfeksiyon bu tür kistleri içeren iyi pişmemiş etlerin yenmesi ile de bulaşabilir(2,12).

Vücutta yayılmaları kendilerine karşı belirli antikorların oluşmasına yol açar. Toxoplasmosis sırasında humoral ve hücrel bağışıklık cevapları erken oluşur. *Toxoplasma* antijenlerine karşı hücrel cevaplar, gecikmiş aşırı duyarlık, makrofaj migrasyon inhibisyonu ve lenfosit transformasyon testleri ile gösterilmiştir. Toxoplasmosis'de hücrel bağışıklık, antijenin spesifik duyarlı T lenfositlerine etkisi ile lenfokinlerin açığa çıkması ve bunların makrofajları aktive etmesi ile oluşmaktadır. Interferon ve makrofajların paraziti öldürdüğü ve çoğalmasını inhibe ettikleri gösterilmiştir(10,14).

Hümeral antikorlar parazitin kütükler (hücre duvarı) antijenini veya somatik antijenine karşı oluşurlar. Kütükler antikorlar infeksiyonun erken devrelerinde ortaya çıkarlar ve ilk haftalar içerisinde maksimum bir değere ulaşırlar. Somatik antikorların oluşumu daha uzun bir zaman alır. Bunların yoğunluğu yavaşça çoğalır ve 4.5 - 7 ay içerisinde en üst değerlerine ulaşırlar.

Bahis konusu antikorların parazitlerin sadece sınırlanmasına yol açtıkları ancak onları tam manasıyla ortadan kaldırarak kesin tahribata neden olmadıkları bilinir. Eichenwald'a göre bu antikorlar kan liquor seddini aşamadıklarından genellikle parazitlerin merkezi sinir sistemi uzantılarında yerleşip çoğalma şansları daha yüksektir(5).

Bu bilgilerin ışığında parazitin konjenital edinilmesi için ya annenin ilk defa paraziti vücuduna almış olması ya da bir infeksiyonun —belki de bağışıklık sistemindeki geçici bir yetmezlik sonucu— yeniden alevlenmesi gerektiğini kavrayabiliriz.

Bu infeksiyonun gebeliğin hangi evresinde oluşacağı önemlidir. Gebeliğin ilk üç ayında oluşan akut primer infeksiyon daha çok düşüğe

"Toxoplasmosis sırasında humoral ve hücrel bağışıklık cevapları erken oluşur."

yol açmaktadır. Bu infeksiyon gebeliğin daha geç bir bölümünde oluştuğunda fetusların bir kısmında konjenital infeksiyonun görüleceği anlaşılmıştır.

Konjenital infekte fetusların 1/3'ü doğum sırasında belirli bir klinik belirti verirler. Yeni doğanda mikrosefali, gebelik ayına göre ağırlığın az olması, hidrosefali, serebral kalsifikasyon, koryoretinit, ansefali, diyare, kusma, sarılık, konvülsiyonlar myokardit, hepatomegali, splenomegali görülebilir(13).

Geride kalan çocuklarda ise subklinik infeksiyon vardır. Bunların yarısında zamanla ciddi nörolojik sekeller görülecektir.

Uterusta veya vücudun başka yerindeki kistlerin gebelik esnasında yeniden faaliyete geçmesi sonucunda da bu gelişmelerin görülebileceği anlaşılmıştır(15).

Yapılan araştırmalarda infekte bebeklerin kordon kanındaki antikör titreri annelerinkine gibi yüksek veya annelerinkinden daha yüksek bulunmuştur. Ancak, gerçekten infekte olmayan çocukların antikör titreri yaklaşık olarak ayda % 50 oranında düşerek, bahis konusu yüksek seviyenin pasif transplasental transfer ile gerçekleştiğini göstermiştir(13).

TEŞHİS VE TEDAVİ YÖNTEMİNİN SAPTANMASI

Buraya kadar açıklanmış olan bilgilerin ışığında gebelerin ilk muayeneleri sırasında toxoplasmaya karşı antikör seviyelerinin ne olduğunun tespit edilmesinin uygun olacağını söyleyebiliriz. Bu amaçla kullanılan testlerden Sabin - Feldman boya testi, kompleman fiksasyon reaksiyonu, indirekt immüno fluoressan testi daha çok küti-küler antijenlerin, indirekt hemaglütinasyon testinin ise daha çok somatik antijenlerin varlığını yansıttığı kabul edilmektedir(11).

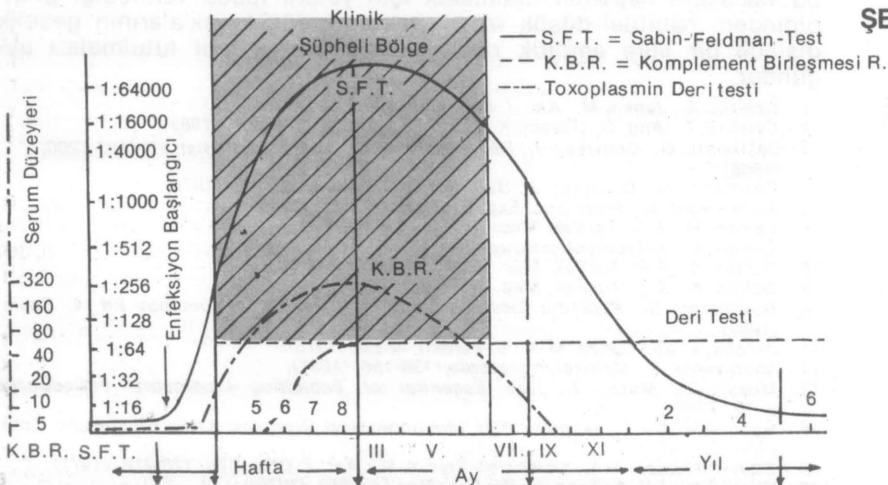
Eskiden beri bilinmekte olan Sabin-Feldman boya testi çok hassas ve spesifik olmakla beraber, canlı toxoplasmaları kullanma zorunluluğu ve insan serumu kullanma gerekliliği nedeni ile rağbetten düşmüş. günümüzde bu testin yerine daha çok indirekt immüno-fluoressan (IIFT) antikör testi kullanılmaktadır. IIFT'de ne canlı parazit ne de insan serumuna gereksinim vardır. Buna rağmen her iki testin verdiği sonuçlar her bakımdan eşdeğerdir.

Kompleman Birleşme Testi suda eriyen bir antijen sayesinde diğer serolojik testlere nazaran daha geç pozitif olmakta ve diğer testlerden daha çabuk negatif netice vermektedir.

Bu nedenle Kompleman Birleşme Reaksiyonu, Sabin-Feldman boya testi ve indirekt immünofluoressan testi bir arada yapıldığında vak'anın akut ya da kronik olduğunu anlama şansımız çoğalmaktadır. (Şekil 2)

Bu arada Mantoux testine benzer bir reaksiyon ile pozitif netice veren "deri testinin" sadece bir enfeksiyonun geçirilmiş olduğunu

ŞEKİL 2



yansıttığını, ancak, bu testin yapılmasının bilahare yapılacak serolojik testlerin yalancı pozitif cevap vermesine yol açacağını belirtmeliyiz.

Şu halde, sonuç olarak, şöyle bir izleme ve tedavi yöntemi önerilebilir:

a- Her gebenin ilk kontrol muayenesinde İndirekt İmmünofluoresan testi yapılmalıdır.

b- Test neticesi negatif çıkarsa, aynı testin muhtemel yeni bir infeksiyonu ortaya çıkarması açısından, gebeliğin 5. ve 8. ayda tekrarı uygun olacaktır.

c- İndirekt İmmünofluoresan testi 1/16 veya daha yüksek dilüsyonlarda pozitif ise bahis konusu antikor varlığının eski bir infeksiyonun ya da yeni oluşmuş bir infeksiyonun sonucu olup olmadığının anlaşılması gerekir. Bu amaçla üç hafta sonra İndirekt İmmünofluoresan testinin tekrarı önerilir. Üç hafta sonra yapılan testin sonucu bir evvelkinden iki misli fazla ise taze bir infeksiyonun varlığı düşünülür.

d- İndirekt İmmünofluoresan testi 1/1000'den daha yüksek ise aynı serumdan Kompleman Birleşmesi testinin de yapılması uygun olacaktır. Zira üç hafta sonraki tekrarlanan testte hem İndirekt İmmünofluoresan testinin hem de Kompleman Birleşmesi testinin yükselmemiş olması infeksiyonun akut olmadığını yansıtacak, böylece tahlili yenilemenin gereği kalmayacaktır. Diğer taraftan ikinci tahlilde İndirekt İmmünofluoresan ve/veya Kompleman Birleşmesi testlerinin iki misli artmış olmaları akut bir infeksiyonun varlığını yansıtacaktır. İndirekt İmmünofluoresan testinin 1/16.000 veya daha yüksek sulandırmada pozitif olması genellikle akut bir infeksiyonun belirtisidir.

e- Bulgular akut bir infeksiyonun varlığını düşündürmekte ise doğum sırasında yenidoğanın göbek kordon kanının tahlili ve bu örnekte Toxoplasmosis için spesifik IgM aranması gerekecektir.

Bu IgM, plasentadan fetuse büyük moleküllü olması nedeniyle geçemediğine göre, seviyesinin yüksek olması fetusun in utero infekte olduğunu yansıtır. Bu şıkta, yeni doğanın fizyolojik iktar krizini atlattıktan sonra, sülfonamidler ve diğer antitoxoplasma kemoterapötiklerle tedavisi gerekecektir.

f- Gebelik süresince yapılan serolojik testlerin, akut bir infeksiyonun varlığını yansıtmaları durumunda, anneye antitoxoplasma kemoterapötik ajanların uygulanması tartışma konusudur. Pyrimethamine'in teratojen potansiyelinin bahis konusu olması nedeniyle kullanılmaması, buna karşılık sülfonamid veya spiramycine'in bir süre uygulanmasının uygun olacağı düşünülebilir. Bu tür bir uygulamanın her vak'a'ya değil de daha önce habitüel veya sporadik sık düşük yapmış gebelere —antikor titresinin bir reaktivasyon nedeni ile yükseldiğini düşünüp— uygulanması belki daha akılcı bir yol olacaktır. Bu konudaki tutumun kesin olarak açıklığa kavuşması için araştırmalara ihtiyaç vardır.

Habitüel düşük ve sık sporadik düşük vak'alarının uterusu veya başka organlarda bulunan toxoplasma odaklarının reaktivasyonu sonucu gerçekleşebileceği kesinlikle anlaşılmıştır. Serolojik testlerin bu vak'aların hepsinin tanınması için yeterli ipucu vermediği bilindiğinden, habitüel düşük ve sık sporadik düşük vak'alarının gebelik dışında bir süre ampirik olarak kemoterapiye tabi tutulmaları uygundur.

“Habituel düşük ve sık sporadik düşük vak'alarının uterusu veya başka organlarda bulunan toxoplasma odaklarının reaktivasyonu sonucu gerçekleşebileceği kesinlikle anlaşılmıştır.”

KAYNAKLAR

- 1 - Czeisel, A., Janko, M., *Am. J. Obs. Gyn.* 106:776, (1970).
- 2 - Cetin, E.T., Ang, Ö., Töreci, K.: *Tıbbi Parazitoloji*, 3. Baskı, (1983).
- 3 - Desmonts, G., Couvreur, J., Ben Rachid, M.S.: *Archs. Fr. Pediat.* 22:1183-1200, (1965).
- 4 - Desmonts, G., Couvreur, J.: *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 50:146, (1974).
- 5 - Eichenwald, H.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 71:45, (1949).
- 6 - Ekmen, H.: *A.Ü. Tıp Fak. Mec.* 20:193, (1967).
- 7 - Ekmen, H.: *Mikrobiyoloji Bülteni* 4:1, (1970).
- 8 - Gültan, K.: *A.Ü. Tıp Fak. Mec.* 22:841, (1969).
- 9 - Gültan, K.: *A.Ü. Tıp Fak. Mec.* 22:415, (1969).
- 10 - Heyneman, D.: *Parasitic Disease. Basic and Clinical Immunology* Ed. 4. Baskı, (1983).
- 11 - Jacobs, L. and Lunda, M.N.: *J. Parasit.* 43:38, (1978).
- 11 - Merdivenci, A.: *Medikal Protozooloji* 138-156, (1981).
- 13 - Moss, A., Moss, T.: *The Essential of Pediatrics* Lippincort, Philadelphia s. 15, (1980).
- 15 - Robinson, J.A.: *Toxoplasmosis Immunological Diseases.* Little-Brown and Company, 3, (1978).
- 15 - Strey-Pedersen, B.S., Lorentzen-Styr. A.M.: *Am. J. Obs. Gyn.* 128:716, (1977).
- 16 - Unat, E.K.: *I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Mec.* 554:569, (1979).