

# Doğumsal Toksoplazmoz

Gülşay Can

Toksoplazmoz dünyada yaygın olarak görülen, genellikle asemptomatik klinik seyir gösteren, zorunlu hücre içi paraziti *Toxoplasma gondii* ile meydana gelen parazitik bir enfeksiyondur.

Yenidoğanda intrauterin enfeksiyonlar içinde yer alır. Rubella ve sitomegölik inklüzyon hastalığına kıyasla daha az sorun oluşturur.

Görülme sıklığı İngiltere'de 1/10.000 canlı doğumda olarak bildirilmektedir. Amerika'da her yıl 3.300 yeni konjenital toksoplazmozlu vaka saptandığı ve bu olguların mali külfetinin 222 milyon dolar civarında olduğu belirtilmektedir.

Amerikada çocuk doğurma yaşındaki antikor pozitifliği oranının % 38 olduğu bildirilmektedir.

Gebelik süresince maternal enfeksiyon-doğumsal enfeksiyon ilişkisi Tablo 1'de görülmektedir (1).

Bu sonuçlar incelendiğinde, annede enfeksiyon hamileliğin erken döneminde oluşursa fetusa geçişin daha az oranda olduğu, fakat enfeksiyonun ağır seyrettiği görülmektedir (yenidoğan ölümü veya ölü doğum gibi).

Latent enfeksiyonun düşüklerde rolü var mıdır? Bu konu çok tartışmalıdır. Tekrarlayan düşük nedeni olarak sadece çok az sayıda olguda *Toxoplasma* enfeksiyonunun varlığı saptanmıştır.

Bulaşma yolları şöyle sıralanabilir: Oral yol, plasenta yolu, diğer yollar.

Plasenta ile geçiş şekli en çok tartışmaya neden olmuştur. Hamilelik süresince annede enfeksiyon gelişmişse plasentada parazitin izolasyonu % 26 oranında iken, daha önce enfeksiyon geçirilirse % 2 oranındadır. Bu sonuç plasental transferin, özellikle enfeksiyon hamilelik esnasında geçirilirse mümkün olduğunu gösterir. Anne sütü ile geçiş gösterilememiştir.

Görülme sıklığına etki eden faktörler şunlardır:

1- Yeme alışkanlıkları: Az pişmiş veya çiğ et yeme,

2- Kedi dışkısı veya onunla kontamine materyelin oral yolla alınması,

3- Aracı hayvanların enfekte etmesi.

İnsandan insana geçiş, anneden yenidoğana transplasental geçiş dışında söz konusu değildir.

**Tablo 1. Gebelikte maternal-doğumsal enfeksiyon ilişkisi (1).**

	I. Trimestr	II. Trimestr	III. Trimestr
İnfekte olgu sayısı	126	246	128
Ölüdoğum veya yenidoğan ölümü	6	5	0
Konjenital toksoplazmoz			
Ağır	7	6	0
Hafif	1	13	8
Subklinik	3	49	68

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı-Neonatoloji Bilim Dalı, Çapa-İstanbul

## Patoloji

Doğumsal toksoplazmoz'da merkez sinir sistemi daima enfeksiyondan etkilenir. Parazit her tip çekirdekli hücreyi enfekte edebilir ve hücre içinde çoğalır. Enfekte hücrenin parçalanması ile serbest kalan parazit, çevredeki hücreleri enfekte eder veya kan yoluyla başka organlara taşınır. Geniş bir yayılım gösteren parazit kalp, akciğerler, adrenal bez, MSS, çizgili adalede nekroz ve fokal iltihabi lezyonlara neden olur. MSS'de ciddi bir meningoensefalit tablosu gelişebilir. Geniş iltihabi sahalar, nekroz, kalsifikasyon ve kist oluşur. Bu olaylar daha çok korteks, subkortikal beyaz cevher, pons, medulla spinalis ve ventriküller çevresinde gelişir. *Monro* ve *Aqueductus Silvii*'nin obstrüksiyonu ile internal hidrosefali gelişebilir.

## Klinik Bulgular

İnfeksiyon yenidoğanda genellikle asemptomatik seyreder. % 10 olguda bulgu verir. Bu oranın dikkatli bir fundoskopik muayene ile % 30'a çıkabileceği bildirilmektedir.

Toksoplazmoz, çeşitli klinik tablolar ile kendini gösterebilir:

### Doğumsal toksoplazmoz:

#### A- Semptomatik

1- Ağır form (MSS bulguları, sistemik enfeksiyon)

2- Hafif form (Sadece retinada hasar mevcut, Boya titresi artmış)

#### B- Asemptomatik (boya titresi artmış)

### Edinsel toksoplazmoz:

1- Selim lenfadenit

2- Ağır hastalık

3- Korioretinit

Genelde semptom veren doğumsal toksoplazmoz olgularında korioretinit, serebral kalsifikasyon, hidrosefali veya mikrosefali triadının varlığı bildirilmektedir. Klinik bulgular yönünden Eichenwald'ın serisi bu konuda en fazla aydınlatıcı çalışmadır (2). Bu seride klinik bulguların görülme sıklığı şöyle sıralanmaktadır:

- |                               |                          |
|-------------------------------|--------------------------|
| 1- Korioretinit               | 2- Anormal BOS bulguları |
| 3- Anemi                      | 4- Konvülsiyonlar        |
| 5- İntrakranial kalsifikasyon | 6- Sarılık               |
| 7- Hidrosefali                | 8- Ateş                  |
| 9- Splenomegali               | 10- Lenfadenopati        |
| 11- Hepatomegali              | 12- Kusma                |
| 13- Diare                     | 14- Hipotermi            |
| 15- Pnömoni                   | 16- Raş                  |

Bu listede de görüldüğü gibi, bazı bulgular sistemik enfeksiyonu yansıtırken bazı bulgular MSS tutulması ile ilgilidir.

Korioretinit en sık rastlanan göz bulgusu olup 2. ve 3. dekadta belirti verir. Bu dönemde boya testi titresi yüksek bulunmaz. Korioretinit doğumda görülebilir veya doğumu takiben bir-

kaç hafta içinde gelişir.

Diğer göz bulguları mikroftalmi, strabismus, niştagmus, anizometropi, kornea küçüklüğü, katarakt olarak özetlenebilir.

### Tanı

Toksoplazmoz tanısı özellikle yenidoğanda çok zordur. Tanı yöntemleri aşağıda özetlenmiştir:

1. **BOS muayenesi:** Sıklıkla saptanan ikinci bulgu, anormal BOS bulgularıdır. BOS ksantokromik olup eritrosit ve lökositten zengindir. Protein miktarı 2000 mg/dl'ye kadar yükselebilir. Parazit BOS'da Wright veya hematoksilen-eosin ile boyanarak gösterilebilir.

2. **Hematolojik bulgular:** Eozinofili, lökositoz (lenfositoz), lökopeni, trombositoz olabilir.

3. **Parazitin izolasyonu:** İskelet kası biyopsisinde veya otopsi materyelinde parazitin saptanması mümkündür. Sadece kisti gösterir. Plasentadan parazit izolasyonu genelde zayıf olasılıktır. Birçok çalışmada plasentada klinik infeksiyonunun varlığına rağmen parazitin görülmediği bildirilmiştir.

4. **Hücrel immünite testleri:** Toksoplazmin deri testi, *Toxoplasma gondii*'ye karşı gecikmiş aşırı duyarlık reaksiyonunu gösterir. İntradermal toksoplazmin verildikten 48-72 saat sonra 5 mm ve üstü endürasyon pozitif bulgu olarak kabul edilir. Aşırı duyarlık aylar sonra oluştuğundan kronik infeksiyonun tanısında yardımcıdır. Antijen spesifik lenfosit transformasyonu, diğer hücrel immünite testlerindedir.

5. Serum ve vücut sıvılarında antijen gösterilmesi

6. Serum ve vücut sıvılarında antikor gösterilmesi (Serolojik testler)

### Tedavi

Doku kistleri, özellikle MSS'de lokalize olanlar, kemoterapi-den etkilenmezler. Pirimetamin ve sulfonamidler doğumsal ve edinsel toksoplazmozun tedavisinde kullanılan temel ilaçlardır.

Pirimetamin (Daraprim) antimalaryal bir ilaçtır. BOS'a geçişi % 10-25 oranındadır. Bu uygulamada 2 mg/kg/gün (maksimal 25 mg) yükleme dozu 2 gün süreyle ve bunu takiben 1 mg/kg/gün veya 15 mg/m<sup>2</sup>/2 dozda haftada 2 defa 3-4 hafta süreyle verilir.

Erişkinde 25 mg/gün 3-4 hafta süreyle verilmelidir. Erişkinde yükleme dozu tavsiye edilmemektedir. Pirimetamin kemik iliği depresyonu, trombositopeni, megaloblastik anemi, lökopeniye neden olabilir. Takipte dikkatli olunmalıdır.

Sulfadiazin 100-150 mg/kg/gün 2 dozda oral yolla uygulanır. Pirimetamin ile sulfadiazin'in birlikte kullanımı sinerjistik etki yapar. Deneysel çalışmalar, pirimetaminin teratojenik etkili olabileceğini göstermiştir. Tedaviye folinik asid eklenmesinin teratojenik anormallikleri azalttığı görüşü de kabul edilmektedir.

Bir makrolid olan spiramisin'in annede kullanımı ile doğumsal infeksiyon sayısının azaldığı ve toksisitenin problem olmadığı gösterilmiştir. Gebe anneye 2. ve 3. trimesterde 50 mg/kg/gün 2 dozda 30-45 gün süreyle verilmesi önerilmektedir.

Pirimetamin + sulfadiazin + folinik asid kombinasyonu, genelde önerilen tedavi şeklidir.

Folinik asid 10 mg haftada 2 kez kullanılmalıdır. Yenidoğana 1 mg/kg JM her gün verilmelidir. Yenidoğanda aktif iltihabi lezyonlar mevcutsa (korioretinit, BOS proteininin yüksek olması) tedavi şemasına kortikosteroidler eklenmelidir.

### Tedavi şeması

#### Doğumsal Toksoplazmoz

1- Semptomatik toksoplazmoz:

Pirimetamin + sulfadiazin + folinik asid (21 günlük kür-ilk 1 yıl)

2- Semptomatik toksoplazmoz + inflamatuvar lezyonlar (Korioretinit, BOS proteini artmış):

Pirimetamin + sulfadiazin + folinik asid + kortikosteroid.

3- Asemptomatik toksoplazmoz: 1. gibi

4- Yenidoğanda infeksiyon bulgusu yok, fakat anne hamilelik süresince infekte ise: Pirimetamin + sulfadiazin + folinik asid ve serolojik testlerin tekrarı

5- Yenidoğanda infeksiyon bulgusu yok, annede yüksek anti-kor titresi var ise (süre bilinmiyor): Spiramisin ile yenidoğanın tedavisi ve laboratuvar sonuçlarının tekrarı (Spiramisin ile yenidoğanın tedavisi tartışmalıdır)

6- Klinik aktif oküler hastalık: 2. gibi

7- Klinik inaktif oküler hastalık. Tedaviye gerek yoktur.

8- Toksoplazmoz reaktivasyonu (immunosupresif konakta): 4. gibi

#### Edinsel Toksoplazmoz

1- Hamilelikte infeksiyon saptanırsa: 1. trimestirden sonra pirimetamin + sulfadiazin + folinik asid (tartışmalı) veya spiramisin

2- Klinik aktif infeksiyon varsa: pirimetamin + sulfadiazin + folinik asid

3- Klinik aktif oküler hastalıkta: pirimetamin + sulfadiazin + folinik asid + kortikosteroid

4- Klinik inaktif oküler hastalıkta tedaviye gerek yoktur.

5- Toksoplazmoz reaktivasyonu: pirimetamin + sulfadiazin + folinik asid

### Prognoz

Mortalite semptomatik olgularda % 3-12 arasındadır. Korioretinit uzun vadede en önemli sekeldir. Dört yıl veya daha uzun süreli takip edilen olgularda mental gerilik % 85 olarak bildirilmektedir. Sekellerin görülme oranı Tablo 2'de belirtilmiştir.

### Korunma

Hamile adayı veya hamile kadınlar gebeliğin erken döneminde tarama testine tabi tutulmalıdır. Çiğ et veya az pişmiş etin seronegatif hamile tarafından yenilmemesi uygundur. Çiğ eti çıplak elle tutmamalı veya tutmayı takiben eller çok iyi yıkanmalıdır.

Ev kedileri pişmiş gıdalarla beslenmelidir. Kedi dışkısı çevreye infekte etmemek için yakılmalı veya tuvaletle atılmalıdır.

Tablo 2. Konjenital toksoplazmozda sekel oranları

	%
Mental gerilik	85
Konvülsiyon	80
Spastisite	58
Ağır görme bozuklukları	42-68
Hidrosefali veya mikrosefali	44

### Kaynaklar

- Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 542 women who achieved toxoplasmosis during pregnancy. In: Thalhammer O, Baumgarten K, Pollak A eds. *Perinatal Medicine*, Stuttgart: Georg Thieme Publ, 1979: 51.
- Eichenwald HF. Congenital toxoplasmosis: A study of 150 cases. *Am J Dis Child* 1957; 91: 411.