

# Oküler Toksoplazmoz

Meri Urgancıoğlu

Oküler toksoplazmoz, Perkins'e göre bütün üveitlerin % 25'inde, O'Connor ve Hogan'a göre % 30-50'sinde, Woods'e göre % 55'inde, Cassady'e göre % 70'inde, Schlaegel'e göre % 16'sında görülür (1,2,3.). Kliniğimizde ise bütün üveitlerin % 4,6'sını toksoplazmoz teşkil etmektedir.

## Oküler Toksoplazmozda Genel Klinik Tablo

Toksoplazmoz, genellikle 11-40 yaşları arasında görülen nekrotizan retinokoroidite neden olur. Çoğunlukla tek taraflı, tek odaklı ve ekvatorun gerisine lokalizedir. Eski skarın kenarında taze, beyaz odak halinde gelişir (satellit lezyon). Vitreye kan hücrelerinin eksüdasyonu söz konusudur.

Toksoplazmozun dissemine koroidite yol açması enderdir. Bu vakalarda diğer etyolojik nedenler daha önce düşünülmelidir. Çoğu vakalarda ana damarlar boyunca görülür.

Maküler lezyonların daha ziyade konjenital, periferik lezyonların edinsel olduğu söylenebilir. Nadiren (% 0.3 oranında) maküler tutulmada, retinanın dissiform dekolmanı görülebilir.

Jukstapapiller retinokoroidit, sinir lifleri ile birlikte optik sinirin de tutulmasına neden olabileceğinden ciddi bir tablodur. Görme alanı defekti yapabilir.

## Oküler Toksoplazmozun Klinik Tipleri

**1- Papillit:** Çoğu vakalarda papillanın şişmesi, papilliten ziyade papilla ödemeine bağlıdır. Optik sinirin şişmesi, özellikle retinokoroiditin diske komşu olduğu durumlarda sıklıkla görülür. Klinikyenler, böyle bir süreç, vizyon kaybı olmadığından "ödem" diye nitelirken, aynı süreç patoloğ tarafından, inflamatuvar hücrelerin varlığı nedeni ile "papillit" olarak adlandırılır.

**2- Papilla ödemi:** Optik diskin şişmesi genellikle ödeme bağlıdır. Serebral kistlerin spontan rüptürleri, serebral ödeme, dolayısıyla intrakranyal basınç artmasına ve her iki gözde de gerçek papilla ödemeine neden olabilir.

**3- Vitre presipiteleri:** Toksoplazmik retinokoroiditte vitre dekolmanı sıklıkla görülür. Retinitis eksüdasyonu sonucu oluşan inflamatuvar hücreler, dekolman vitrenin arkasına yerleşirler ve vitre presipiteleri olarak isimlendirilirler.

**4- İridosiklit:** Sıklıkla toksoplazmik retinokoroidite eşlik eder. İris veya silyer cisimde *Toxoplasma gondii* görülmediğinden iridosiklit, antijen-antikör reaksiyonuna bağlanabilir. Genellikle granülomatöz iridosiklit görülür.

### 5- Retinal vasküler değişiklikler:

- Peteşiyel retinal hemorajiler
- Massif retinal hemorajiler
- Neovaskülarizasyonlar
- Ven anevrizmaları
- Hemorajik periflebit
- Vitreye ekstravazasyon ve sekonder glial değişiklikler.

**6- Segmental periarterit:** Genellikle taze veya rekürren retina koroidit alanlarında görülür. Aktivite yokluğunda asla görülmez. Bu mekanizma, Arthus fenomeni ile açıklanabilir. Antijen, sirküle eden antikörlerle temas halindeki damar duvarında veya yakınında ise, damar duvarında antijen-antikör presipiteleri oluşur, komplemanı bağlar. Bu kombinasyon lökotoksiktir, polimorf nüveli lökositleri bu alana çeker. Lökositler tarafından açığa çıkarılan litik enzimler, lokal nekroz ve vasküler sızıntıya neden olurlar; böylece segmental periarterit oluşur.

## Toksoplazmik Retinokoroiditin Sınıflandırılması

**1- Hafif vakalar (küçük lezyonlar):** Bir disk çapından daha küçük lezyonlardır. Tedaviyle 1-12 hafta içinde iyileşirler. Böyle hafif vakalarda toksoplazmoz teşhisini koymak güçtür. Koroidle kontrast halindeki beyazlaşmış retinit alanını görmek teşhise yardım eder.

Punktat retinal form, *Toxoplasma gondii*'nin özellikle sinir lifleri tabakasını tuttuğu kuralının nadir istisnalarından biridir. Bu formda, subretinal eksuda ile derin bir retinit söz konusudur. Derin olduğundan, maküler alanda lokalize olduklarında, sensoriel retina dekolmanına neden olabilir.

**2- Orta ağırlıktaki (büyüklükteki) vakalar:** En sık görülen toksoplazmik retinokoroiditler, 1-3 disk çapındadırlar. Orta derecede ağır vakalarda vitre bulanıklığı karakteristikdir. Süre genellikle 3-9 ay sürer.

**3- Ağır vakalar (büyük lezyonlar):** 3 disk çapından daha büyük lezyonlardır. Vitre bulanıklığı, oftalmoskopla lezyonun görülmesini engeller. Bulanıklık açılırken, lezyonda sarı-beyazdan griye renk değişimi görülür. Sürecin ağırlığı nedeni ile, glokom, vitre hemorajisi, retina dekolmanı ve katarakt sık karşılaşılan komplikasyonlardır. Lezyon, genellikle 9-24 ay içinde sakinleşir.

## Oküler Toksoplazmozun Patogenezi

Oküler toksoplazmozun belirli şahıslarda ortaya çıkması, oluşan nekrozun nedenleri, kistleşme, iridosiklit ve perivaskülitin patogenezi konusunda çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. Konağın *Toxoplasma gondii*'ye karşı major savunmasını hücrel immünite oluşturur. *T. gondii*, zorunlu hücre içi paraziti olduğundan, uzun süre ekstrasellüler kalamaz; dolayısı ile sirkülen antikörler (hümmoral immünite) parazite etkili olamaz. Parazitin retinaya girmesi ile, özellikle immün yetersizliği bulunan şahıslarda veya virülansı yüksek toksoplazma suşları söz konusu olduğunda toksoplazmik retinokoroidit gelişir.

Toksoplazmoz, nekrotizan retinokoroidite neden olur. Nekrozun muhtemel nedenleri şunlardır:

- T. gondii*'nin, paraziti hücrenin mekanik rüptürü sonucu çoğalması
- Hücrenin defans reaksiyonu
- Parazitin toksin veya litik enzim açığa çıkarması
- Parazite veya inflamasyon sırasında serbestleşen maddelere karşı aşırı duyarlılık

**Rüptür sonucu hücre ölümü:** *T. gondii*, konak hücre sitoplazmasının vaktiölünde yaşar. Çoğalma yeterli hacme ulaştığında, konak hücre duvarı aşırı derecede gerilir ve mekanik rüptür oluşur. Serbest organizmalar açığa çıkar. Bu süreç, *T. gondii* makrofajlar tarafından tamamen harap edilene ya da parazitler kalın duvarlı kistlere dönüşene kadar devam eder.

**Kistleşme:** Lezyonun sakinleştiği anda plazma hücreleri artmakta, bunların oluşturduğu antikor, komplemanı bağlayarak intrasellüler formda *T. gondii*'nin kistleşmesine neden olmaktadır. Toksoplazma, kalın duvarlı kist şeklinde, metabolizması yavaşlamış olarak, yıllarca canlı kalabilir. İntakt kaldığı sürece, bu kistler, inflamatuvar reaksiyona neden olmazlar. Rüptüre olduklarında ise, organizma açığa çıkar; retina ve koroidde inflamasyona yol açarlar. İntamatuvar hücreler, özellikle lenfosit ve makrofajlar doku destrüksiyonuna neden olurlar. Makrofajlar, lenfositotoksin veya litik enzimler açığa çıkarırlar ki bunlar oküler toksoplazmozda görülen doku destrüksiyonunun önemli bir bölümüne sebep olurlar.

**İridosiklit:** *T. gondii*, ön uveadan elde edilememiştir. Bu nedenle, iridosiklit patogenezinin hipersensitivite reaksiyonuna dayandığı düşünülmektedir.

**Perivaskülit:** Retina arter ve venlerinde oluşan genişlemeler, mononükleer hücrelerin irregüler araklıklarla yerleşmelerinden ileri gelir. Genellikle arterler, venlerden daha fazla tutulur. Etkilenmiş arterioller, taze veya rekürren retinokoroidit alanlarında bulunurlar. Eksuda alanlarında parazit elde edilemediğinden, reaksiyonun immünolojik olduğu düşünülmektedir.

Toksoplazmoz teşhisi lezyonun klinik görünümü ve laboratuvar testleri yardımı ile konur

#### Laboratuvar Testleri (4):

- ✓ Boya testi (Sabin-Feldman)
  - ✓ Deri testi (Toksoplazmin)
  - ✓ Ön kamara sıvısı ve serum antikorlarının karşılaştırılması
  - ✓ Nötralizasyon testi
  - ✓ Kompleman birleşmesi testi
  - ✓ Presipitasyon testi
  - ✓ İndirekt hemagglütinasyon testi
  - ✓ İndirekt fluoressan antikor testi
  - ✓ ELISA
- Toksoplazmoz teşhisinde diğer yardımcı muayene yöntemleri:

- ✓ *T. gondii*'nin izolasyonu
- ✓ Terapötik test
- ✓ İntrakranyal kalsifikasyonlar
- ✓ Fluoressans anjiyografisi
- ✓ Ultrasonografi

#### Tedavi

Kural olarak retinanın periferisinde yerleşen ve 1/4 papilla çapını geçmeyen ufak ve vitrede reaksiyon meydana getirmemiş lezyonlar kendi haline bırakılır. Bu nedenle tedavi kriterlerini şöyle sıralamak mümkündür:

- 1- 1/4 papilla çapından büyük lezyonları,
- 2- Arka kutupa yakın lezyonları,
- 3- Yaygın vitre reaksiyonuna neden olmuş lezyonları tedavi etmek gerekir.

Tedavide kullanılan ilaçların başarıya ulaşabilmesi için bazı kriterler söz konusudur. Bunlar:

- 1- İlacın yeterli retina konsantrasyonu sağlayabilmesi,

- 2- Çoğalan organizmaya etkili olabilmesi,

- 3- Ortamda vaskülarizasyonun varlığıdır.

Fakat nükslerin sık görülmesi ilaçların yetersizliğini ortaya çıkarmaktadır. Muhtemel nedenler ise şöyledir:

- 1- Yeterli retina konsantrasyonu sağlanmasına rağmen toksoplazmanın yavaş çoğalan serotipinin oküler hastalığa neden olması (şimdiki ilaçlar ancak hızlı çoğalan organizmaya etkilidir).

- 2- Avasküler kabarık grantüloma şeklindeki yapıya medikal ajanların ulaşamaması.

- 3- Medikal ajanların, çoğalmadığı zaman kist haline geçen toksoplazma kistlerine etkili olamaması.

#### Tedavide Kullanılan Ajanlar

*Toxoplasma gondii*, malarya paraziti olan *Plasmodium*'a çok benzer. Malaryaya karşı kullanılan bazı ajanlar toksoplazmozda karşı da kullanılırlar.

##### A) Medikal ajanlar:

- \* Sulfonamidler
- \* Pirimetamin
- \* Klindamisin
- \* Tetrasiklin
- \* Minosiklin
- \* Kortikosteroidler

##### B) Aşılama

##### C) Fizik ajanlar

- \* Fotokoagülasyon
- \* Kryokoagülasyon

**Sulfonamidler:** En etkili sulfadiazin'dir. Mikroorganizmanın direnç kazanmaması için üçlü sulfamid, yani sulfadiazin, sulfametazin, sulfamerazin kombinasyonunun kullanılması önerilmektedir.

Türkiye'de bulunan preparatlar: Sulfadiazin 0.5 gr. tablet, Ultradiazin 0.5 gr. tablet (sulfadiazin), Sulfatrim (sulfadiazin + trimetoprim). Erişkinlerde 4 gr yüklemeye dozu ile başlanır, sonra günde 1-2 gr, 4 doza bölünerek verilir.

Yan etkileri akut hemolitik anemi, agranülositöz, lökopeni, trombositopeni'dir.

**Pirimetamin (Daraprim):** Tatsız, suda çözülebilen bir tuzdur. Gastrointestinal sistemden kolayca absorbe edilir. DNA sentezine etki eder. Hızlı çoğalan mikroorganizmaya etkilidir. Hayvan deneylerinde etkili olan bu ajan, insanda göze o kadar etkili değildir.

75-150 mg yüklemeye dozu ile başlanır, sonra günde 25 mg ile devam edilir.

Yan etkileri oldukça fazladır. En sık bulantı ve kusmaya neden olur. Sonra sırasıyla iştahsızlık, kilo kaybı, eritrosit sayısında azalma, trombositopeni, lökopeni, allerjik rahatsızlıklar yapabilir. Tolerans gençlerde daha iyi, orta ve ileri yaş grubunda daha azdır. İlaç, yemekle birlikte alırsa daha iyi tolere edilir.

Kemik iliği inhibisyonuna yol açmasının nedeni, DNA sentezinde rol alan folik asidin kullanılmasına engel olmasıdır. Bunu önlemek amacıyla, birlikte folinik asit (Leucovorin) verilmelidir.

Trombosit sayısının 100.000'in altına düşmesi, folinik aside başlamak için indikasyondur. Fakat Daraprim verilen hastalarda, oluşacak kemik iliği inhibisyonunu beklemeden folinik aside başlanmalıdır. Folinik asit 3 mg (1 ampul) haftada 1-2 kez IM olarak veya ağızdan meyve suyu içinde verilir.

**Klindamisin:** Kimyasal bileşimi 7-kloro-linkomisin olan

klindamisin, *T. gondii* için öldürücüdür. Yan etkileri fazla olduğu için, pirimetamini tolere edemeyen ve ağır seyirli vakalarda kullanımı söz konusudur. Türkiye'de Cleocin 150 mg kapsül ve Cleocin 300 mg ampul olarak bulunmaktadır. 300 mg oral, 6 saatte bir verilmelidir.

Hastaların % 25'inde diareye neden olur. Çeşitli yazarlara göre % 10 veya 100.000'de 1 oranında psödomembranoz kolit gelişmektedir. Bunun nedeni, klindamisine rezistan olan bir toksin üreten *Clostridium difficile*'nin üremesidir. Bu olay fatal olabilir. Tedavisinde seçilecek ilaç, oral vankomisinidir. Klindamisin'in kesilmesine neden olabilecek iyi bir kriter de dışkılama sayısıdır. Günde 4 veya daha fazla dışkılama, tedavinin kesilmesini gerektirir.

Klindamisin subtenon kullanılacaksa yüksek dozlardan kaçınılmalıdır. Papillite neden olabilir. Bu şekil uygulamada 50 mg klindamisin, 5 gün ağızdan üçlü sulfamid ile birlikte oldukça etkili bulunmuştur.

**Tetrasiklinler:** En etkili klortetrasiklidir. 2 gr yükleme dozu ile başlanır. 250 mg, 6 saatte bir verilir.

**Spiramisin (Rovamycine 250-500 mg kapsül):** Avrupa'da kullanılan, fakat Amerika'da deneme safhasında olan bir ilaçtır. Bu ilaçla tedavide nüksler sıktır.

**Minosiklin:** Tetrasiklin türevi, semisentetik bir antimalaryal ilaçtır. Deneme safhasındadır.

**Kortikosteroidler:** Akut infeksiyon sırasında oluşan ödem azaltmak, ölü doku ve parazit artıklarının yaptığı toksik inflamatuvar reaksiyonu minimuma indirmek için kortikosteroidler kullanılmaktadır. İnsan vücudunun toksooplazmaya karşı savunma mekanizması esasen hücreli immun bir cevaptır. Bu yüzden bir immunosupressif olan kortikosteroidlerin kullanılmasına son derece dikkat göstermek gerekmektedir.

Lokal olarak ön kamara reaksiyonunu azaltmak amacıyla, atropinle birlikte kullanılırlar.

Sistemik olarak ise, antiparazitik bir veya birkaç drogla birlikte kullanılmalıdır. Yalnız başına kullanılması halinde vücudun immun savunma mekanizmasını kırarak, parazitini aşırı üremesine ve endoftalmiye neden olur.

Antiparazitik drogla birlikte, vizyonu tehdit eden aşağıdaki durumlarda kullanılır:

- ✓ Lezyon makulaya yakınsa,
- ✓ Papülomaküler bantta ise,
- ✓ Jukstapapiller yerleşimli ise,
- ✓ Yaygın vitre reaksiyonu söz konusu ise,
- ✓ Kistik makula ödemi varsa.

**Dozaj:** Kısa etkili kortikosteroidler seçilmelidir. Prednizon veya prednizolon 50-100 mg, gün aşırı veya günde 20-30 mg sabahları verilmelidir.

Retrolbulber uygulama konusunda yazarların görüşleri farklıdır. Kimi antiparazitik droglarla birlikte mümkün görünürken, kimi de kesinlikle kontrindike olduğunu bildirmektedir.

### Tedavi Şeması

1- Lezyon 1/4 papilla çapından küçük, periferik yerleşimli ve hafif seyirli ise tedavi gereksizdir.

2- Lezyon 1/4 papilla çapından daha büyük, hafif seyirli ise ilk seçenek üçlü sulfamid tedavisidir.

3- Lezyon bu tedaviye cevapsız kalıyorsa, pirimetamin eklenir.

4- Eğer bu iki ilaca karşı tolerans iyi değilse veya bir rezistans söz konusu ise veya daha ağır seyirli bir vaka ise, yukarıdaki tedaviyle birlikte veya yalnız başına klindamisin kullanılır.

5- Lezyon vizyonu tehdit ediyorsa, yukarıdaki ajanlara ilaveten kortikosteroid verilir.

### Tedavi Süresi

Genellikle 4-6 hafta olarak bildirilmektedir. Tedavinin etkili olabilmesi için olayın başlangıcından itibaren ilk 4-6 günde tedaviye başlanmalıdır. Yoksa çok etkili olunamamaktadır. Bunun nedeni, parazitini çoğalma hızının azalmasıdır. Tedavi süresi için diğer bir kriter ise lezyonun kabarıklığındaki azalmadır. Aynı görünümü sürdürdükçe tedaviye devam gereği ortaya çıkar. Yalnız bir nokta göz önünde bulundurulmalıdır: Tedaviye başlandıktan bir süre sonra vitre içi reaksiyon artar. Bu, ölen mikroorganizmanın antiijenlerine karşı oluşan bir reaksiyondur. Yanlış değerlendirilmemelidir.

Parazit retinada daima canlı olarak bulunur ve öldürmek için şimdilik bir yol yoktur. Dolayısı ile, atakları önlemenin bir çaresi yok gibidir. Sulfadiazin ve pirimetaminle tedavide % 13-16, spiramisinle ise % 30 oranında nüks görülmüştür. Klindamisinle bu oran % 6-7'ye düşmektedir. Yazarlar klindamisinin belirli konsantrasyonlarda kist duvarını geçerek paraziti öldürdüğünü iddia etmektedirler (5).

Genellikle hastaların çoğunda tek atak olur. Ancak bazılarında sayısız ataklar görülebilir. Etrafı kesin sınırlı, konjenital tipte skarlı olan toksooplazmozda nüks çok azdır. Bu da ancak vücut direnci kırıldığında söz konusu olabilir.

### Kaynaklar

- 1- O'Connor GR. Toxoplasmosis. In: Fraunfelder, FT Roy FH eds. *Current Ocular Therapy*. W. B. Saunders, 1980: 99-101.
- 2- Scshlaegel TF. Ocular Toxoplasmosis and Pars Planitis. Grune and Stratton. 1978: 1-377.
- 3- Schlaegel TF. Toxoplasmosis. In: Boyd BF. ed. *Highlights of Ophthalmology* Panama, 1981: 354-58.
- 4- Özcel MA, Semet I. Toksooplazmozisin laboratuvar tanısı. In: Yaşarol Ş ed. *Toksooplazmozis*. Türkiye Parazitoloji derneği Yayını, No. 3, 1983: 95-121.
- 5- Lakhnopal V, Schocket SS Nirankari VS. Clindamycin in the treatment of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol* 1983; 95: 606.