

Oküler Toksoplazmozis

Leyla S. ATMACA ¹, Tülay ŞİMŞEK ², Figen BATIOĞLU ³

ÖZET

Oküler toksoplazmozis gençlerde ciddi görme kaybının önemli nedenidir. Tüm arka üveitlerin %30-50'sini oluşturur. Konjenital toksoplazmozis, immunsupresiflerde görülen toksoplazmozis kadar ciddi bazan öldürücü bir hastalıktır. Bu makalede oküler toksoplazmozisin klinik görünümleri ayırıcı tanısı ve tedavi özellikleri tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Oküler toksoplazmozis, klinik görünümler, tanı, tedavi.

SUMMARY:

Ocular Toxoplasmosis

Ocular toxoplasmosis is a major and preventable cause of severe visual loss and blindness in young people. It accounts for 30-50 % of all posterior uveitis. Congenital toxoplasmosis as well as toxoplasmosis in immunocompromised patients, is as serious, sometimes fatal disease. In this article clinical features, diagnosis and treatment of ocular toxoplasmosis is discussed. *Ret-vit 1996;2:581-91*

Key Words : Ocular Toxoplasmosis, clinical features, diagnosis, treatment

Oküler toksoplazmozis gençlerde ciddi görme kaybına neden olup, arka üveitlerin 30-50'sini oluşturur. Enfeksiyon dünyada oldukça yaygındır ve insanların %70'i toksoplazmaya karşı seropozitifdir ^{1,2,3}.

İnsan ve hayvanlarda hastalık oluşturabilen toksoplazma gondii, zorunlu hücre içi paraziti-dir. Esas konakçı kedidir. Parazitin taşızoit, bradizoit ve ookist olmak üzere üç formu vardır. Taşızoit; çoğalabilen aktif form olup, doku yıkımı ve inflamasyondan sorumludur. Bradizoit; parazitin inaktif formudur ve doku kisti içinde bulunur. Sadece kedilerde bulunan ookist dışkı ile bol miktarda çevreye atılır. Ookist dış etkenlere karşı oldukça dirençli olup, bir yıldan uzun süre enfektif özelliğini korur ^{1,3}.

Enfeksiyon insanlara, en sık doku kisti içeren çiğ veya az pişmiş etlerin yenmesi sonucu bulaşır. Bunun dışında ookistin bulaştığı gıdaların yenmesi, direkt kedi dışkısı ile temas, plasenta ve inhalasyon yoluyla enfeksiyonunu geçişi mümkündür. Kan tranfüzyonu ve organ nakli sonrası da geçiş olabileceği bildirilmektedir ^{1,3}.

PATOGENEZ:

Normal bir konakta akut sistemik toksoplazmozis sıklıkla subklinik olup bazen hafif, grip benzeri klinik tablo ile görülür ². Eğer parazit göze ulaşırsa enfeksiyon retinit şeklinde başlar, ikincil olarak koroid tutulur. Organizma retinanın iç katlarında özellikle ganglion hücreleri tabakasında yerleşir ^{1-3,7}. Konağın immun sistemi parazitin invaziv şekli olan taşızoiti, kapsülle sarılı şekli olan bradizoite çevirir. Lezyonunun iyileşmesi akut enfeksiyonun kontrolü ve nedbe dokusu ileldir. Kist, nedbe dokusu veya buna komşu retinada yıllar boyunca inaktif kalabilir. Bu dönemde kist içinde bulunan bradizoitte yavaş bir çoğalma olur, sonunda kist duvarı yırtılır ve serbest kalan organizmalar çevre retinaya yayılarak yeni bir retinit odağı oluşturur ^{1,3}. Kist duvarının yırtılması ve buna bağlı gelişen retina nekrozunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Kist duvarının yırtılmasında etkili olduğu düşünülen faktörler ³.

-Hormonal etkiler

-Parazitin kist içinde giderek çoğalması sonucu, mekanik parçalanma.

-Parazit tarafından kist duvarını parçalayan litik enzim ve toksinlerin salınması,

-Hücreesel immüniteye bağlı gelişen bir savunma mekanizması,

1- Prof Dr. Ankara Üniv.Tıp Fak. Göz Hast.A.B.D.

2- Araş. Gör. Ankara Üniv.Tıp Fak. Göz Hast.A.B.D.

3- Öğr. Gör. Ankara Üniv.Tıp Fak. Göz Hast.A.B.D.

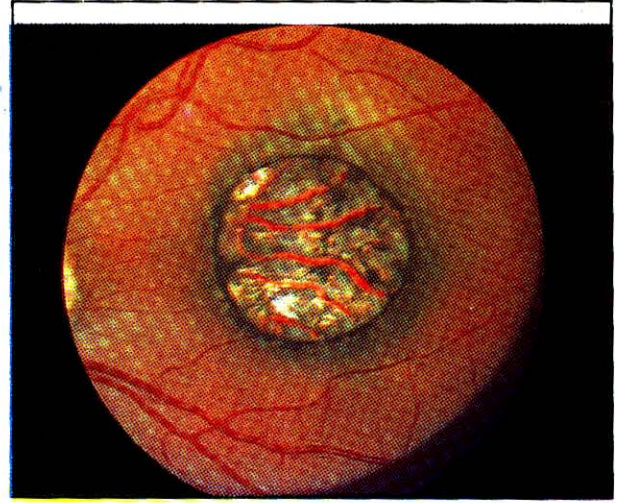
-Parazite karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu,
-İnflamatuvar hücrelerin salgıladığı ürünlerdir.

Retinada inflamatuvar cevabın oluşmasında, aktif olarak çoğalan trofozoidler dışında, çeşitli faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. Wyler ve arkadaşları, oküler toksoplazmozisi olan hastalardan elde edilen lenfositlerin, sadece toksoplazma antijenleri ile değil, aynı zamanda retina antijenleri ile de reaksiyona girdiğini göstermişlerdir. Abrahams ve Gregerson, toksoplazmozisli hastaların kanında retina antijenlerine karşı gelişmiş antikolar tesbit etmişlerdir⁸. Hayvan modellerindeki doğumsal oküler toksoplazmozisin histolojik incelemesinde, inflamatuvar cevabın toksoplazma kistine değil, retinanın fotoreseptör hücrelerine karşı olduğu ve retina hasarında otoimmün bir mekanizmanın rol oynadığı gösterilmiştir³. Ancak Kijlstra, aktif oküler toksoplazmozisli hastalar ile diğer tip üveitli hastalarda, insan retinası S antijeni ve interfotoreseptör retinoid bağlayıcı proteine karşı hümmoral ve hücreyel immün cevapta farklılık olmadığını bildirmiştir^{3,8}. Toksoplazma retinitini başlatan etkenler tam olarak bilinmediği gibi üveitin bu enfeksiyöz tipinde doku yıkımının patogeneğinde immünolojik bir olayın rolü olup olmadığı halen tam olarak açıklanmamıştır³.

PATOLOJİ:

Oküler toksoplazmozisin tipik fundus bulgusu, aktif olmayan korio retina nedbesine komşu aktif retinit odağıdır. Aktif lezyonda retina, ve koroidde koagülasyon nekrozu olup, retinanın yapısı bozulmuştur. Koroidde granulatöz inflamasyon bulguları vardır. Nekrotik ve nekrotik olmayan alanlar birbirinden keskin sınırlarla ayrılmıştır. İnflamatuvar cevapda mononükleer hücre hakimiyeti mevcut olup, lenfosit, makrofaj, epiteloid hücreler ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu görülür. Nekrozlu retinada ve/veya sağlam retina sınırında canlı kist, hücre dışı alanda ise bradizoit izlenebilir. Nekrozlu retinada retina pigment epitelinden kaynaklanan pigmentli granüller görülebilir¹⁻⁴.

Hastalıklı bölgeden uzaktaki retinanın incelenmesinde damar çevresinde lenfosit infiltrasyonu, ödem gliosis ve nöron dejenerasyonu gibi spesifik olmayan kronik inflamasyon bulguları görülür^{1,2,7}. Ön segmentin histolojik incelemesinde spesifik olmayan granulatöz veya granulatöz olmayan inflamasyon vardır⁸.



Resim-1: Doğumsal toksoplazmozisde korioretinit nedbesi.

Klinik Görünüm

İnsanlarda toksoplazmozis dört klinik formda incelenebilir;

1- Doğumsal Toksoplazmozis

2- Edinsel Toksoplazmozis

3- Oküler Toksoplazmozis

4- İmmüsupresiflerde görülen toksoplazmozis.

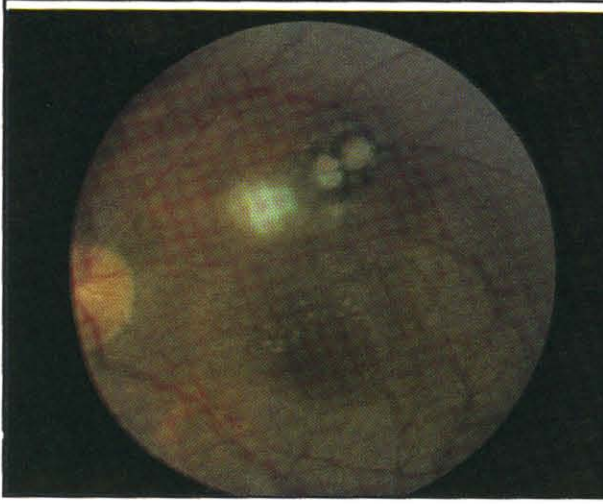
1. Doğumsal Toksoplazmozis:

Doğumsal toksoplazmozis *T.gondii* enfeksiyonunun plasenta yoluyla fetusa geçişi sonucu oluşur. Görülme sıklığı 1/1000 ile 1/10 000 arasında bildirilmektedir^{1,2,3}.

Doğumsal hastalığın insidansı ve ciddiyeti annenin enfeksiyonu geçirdiği zamana göre değişir. 1 trimesterde enfeksiyonun fetusa bulaşma riski %14, ikinci trimesterde %29 üçüncü trimesterde %59'dur. Enfeksiyon ne kadar erken bulaşır ise, fetusa etkisi de o derece ciddidir; düşük, ölü doğum ve teratojenik etkiler oluşur. Hamileliğin geç döneminde bulaşan enfeksiyonun fetusa etkileri daha hafiftir^{3,9}.

Enfekte bebeklerin küçük bir kısmında doğumdan hemen sonra klinik bulgular görülür. Fetusta veya yenidoğanda enfeksiyon santral sinir sistemi tutulumu veya göz tutulumu şeklindedir. Bazen her ikisi de birlikte görülebilir⁹. Doğumsal toksoplazmozisin klinik bulguları; retinokoroidit Resim 1, hidrosefali, mikrosefali, serebral kalsifikasyonlar ve konvülsyon ile karakterizedir. Hastalığın üç ana bulgusu; tıkaçıcı tipte hidrosefali, korioretinit ve kafa içi kalsifikasyonlardır. Hastaların %80'inde uzun süreli izlemde, oküler ve nörolojik sekel geliştiği bildirilmiştir^{3,9}.

Annede immünitinin gelişmesiyle daha



Resim-2: Nedbe dokusuna komşu fokal nekrotizan retinit.

sonra doğacak çocukların toksoplazma enfeksiyonuna karşı korunacağı düşünülmekle birlikte, toksoplazmik endometrite bağlı olarak diğer çocuklarda da doğumsal toksoplazmozisin gelişebileceği gösterilmiştir. Annede oküler toksoplazmozisin hamilelik sırasında tekrarlaması, doğumsal toksoplazmoze neden olabilmektedir^{3,4}.

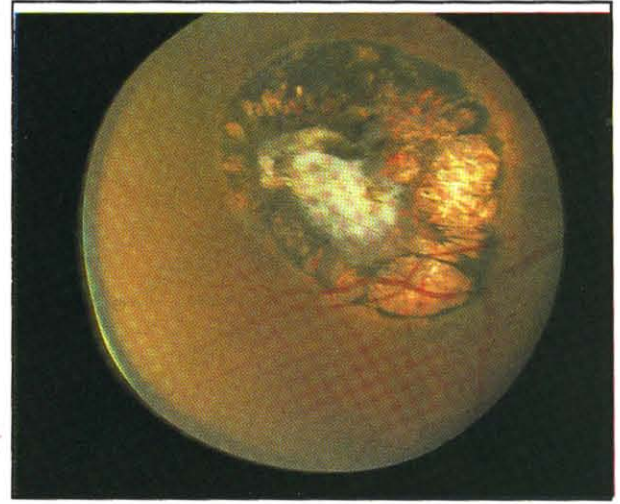
Son yılları kadar oküler toksoplazmozis, doğumsal hastalığın geç bulgusu olarak kabul edilmekteydi. 1973'de Perkins edinsel hastalığın %3 oranında göz tutulumuna yol açtığını, geriye kalan olguların çoğunun doğumsal hastalığa bağlı olarak geliştiğini bildirmiştir. Ancak 1992'de Brezilya'da yapılan bir çalışmada, çocuklarda oküler toksoplazmozis sıklığı %0.9 kord kanında antitoksoplazma IgM oranı %0.5-%0.6 olarak bulunurken erişkinlerde oküler toksoplazmozis sıklığı %17.7 olarak bulunmuştur. Bu verilere dayanarak oküler hastalığın daha çok edinsel toksoplazmoze bağlı olarak geliştiği hipotezi öne sürülmüş, ancak henüz tam bir görüş birliğine varılmamıştır^{3,4,5}.

2. Edinsel Toksoplazmozis:

Yetişkinlerde görülün formudur. Klinik seyir hafif olup, hastaların %90'ında lenfadenopati, ateş, halsizlik, boğaz ağrısı vardır. Kas, cilt, beyin, kalp ve böbrekleri tutan daha ağır tablo oluşabilir. Perkins edinsel hastalıkta %3.1 oranında üveit geliştiğini bildirmiştir. Ensefalitli olgularda üveit daha sık görülür^{1,3,8}.

3. Oküler Toksoplazmozis:

Oküler toksoplazmozis ilk kez 1923 yılında Janku tarafından tanımlanmıştır. Helenor



Resim-3: Makulada doğumsal toksoplazmozis

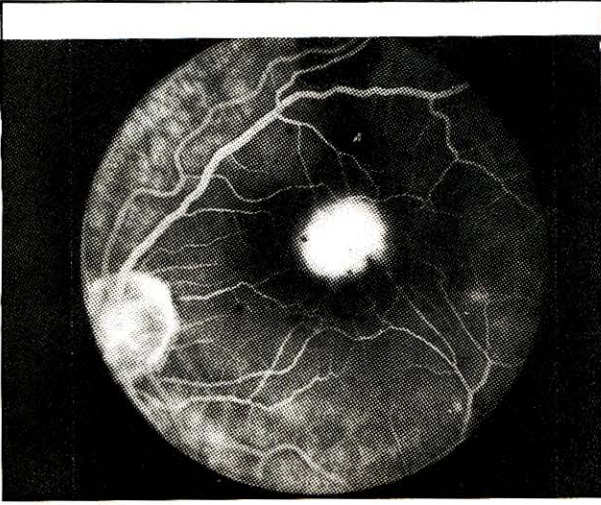
Wilder üveit nedeni ile enükle edilmiş bir gözde, toksoplazma parazitini göstermiştir. 1962'de Remky, parapapiller korioretinit olgularında, göz içinde antitoksoplazma antikorlarının geliştiğini bildirmiştir³⁻⁶. 1994'de Greven, tekrarlayan toksoplazmik retiniti bulunan bir olgunun vitrektomi materyalinde, sitolojik olarak toksoplazma kistini göstermiştir¹⁰.

Fundus Bulguları

1. Retinokoroidit

Oküler toksoplazmozis arka üveitlerin %50-75'ini oluşturur. Tipik lezyon eski atrofik nedbe dokusuna komşu satellit lezyon şeklindeki fokal nekrotizan retinittir Resim-2 Aktif evrede lezyon beyaz sarı renkli, sınırları belirsiz, hafif kabarıklıkta, yuvarlak veya oval şekilde olup, lezyon çevresindeki retina sıklıkla ödemlidir. Büyüklüğü 1/10 ile 5 disk çapı arasında değişir. Lezyon retinit şeklinde başlamakla birlikte, retinanın tüm katlarını tutarak retina pigment epiteli ve koroidi de etkiler. Retinit odakları retinanın değişik bölgelerinde ve özellikle doğumsal olanlarda makulada yerleşir Resim-3. Ayrıca papilla ve damarların etrafında çevre retinada da bulunabilir. Retinit oftalmoskopik olarak büyük destrüktif, iç ve dış retinada punktat şeklinde görülebilir^{1,2,4-6}.

Büyük destrüktif lezyon, aktif retinitin en sık görülen ve en şiddetli formudur. Bir disk çapından büyük olan aktif retinit odakları bu gruba girer. Genellikle beraberinde yoğun vitreus inflamasyonu vardır ve olguların yarısından fazlasında ön üveit izlenir. Vitreusda kondansasyon arka vitreus dekolmanı, arka hyaloid yüzeyde inflamatuvar birikintiler görülebilir. İmmüno komplekslerin vitreus içine birikmesi ile retinokoroidit nöksleri artar. Retinokoroidit



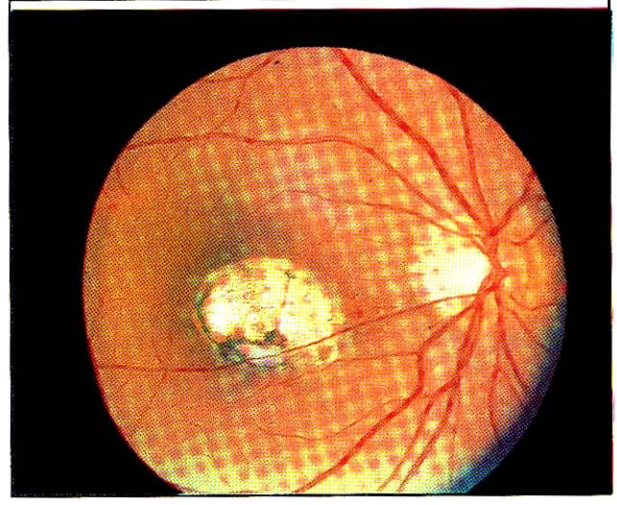
Resim-4: Arter-ven safhasında aktif lezyonda flöresein göllenmesi.

üzerinde ve buna komşu damarlarda, düzenli aralıklarla dağılmış, beyazımtırak eksudalar, retina içi kanamalar, perivaskülit görülebilir. Bu dönemde lezyonun aktivitesini göstermesi bakımından fundus flöresein anjiyografisi önemlidir. Lezyonun akut döneminde, arter safhasında retina ve koroid damarlarından sızıntı, ven safhasında ise flöresein göllenmesi izlenir Resim-4. Lezyon büyük retina damarları yakınında ise, retina arter veya ven dal tıkanıklıkları gelişebilir. Retinitin bu formunda, görme kaybı ve komplikasyon gelişme riski oldukça yüksektir. Bu nedenle lezyon, yerleşim yerine bakılmaksızın tedavi edilmelidir 1,3-6,8.

İç retinada punktata lezyon, tek veya çok sayıda olabilir, beraberinde hafif retina ödemi ve vitreus reaksiyonu vardır. Lezyon retina periferinde ise genellikle tedavi gerekmez, makulada ise görme kaybına yolaçağından mutlaka tedavi edilmelidir 1,3.

Dış retinada punktata lezyon, retinanın dış katları veya retina pigment epiteli seviyesinde çok sayıda gri, beyaz punktata retinit odakları ile karakterizedir. Vitreus reaksiyonu genellikle yoktur. Lezyonlar kendiliğinden geriler, ancak tekrarlama eğilimindedir. Lezyon akut multifokal plakoid pigment epiteliopati, serpiginöz koroidit ve diffüz subakut nöroretinit ile karışabilir 1.

Genellikle retinokoroidit, immunsupresyon olmayan normal kişilerde tedavi edilmezse 6-8 haftada kendiliğinden iyileşir. Kabarıklığın azalması, krem renkli lezyonun yerini beyaz, atrofik, sınırları daha belirgin nedbe dokusunun alması, iyileşme belirtisidir. Atrofik lezyonun etrafında, inflamasyon nedeniyle pig-

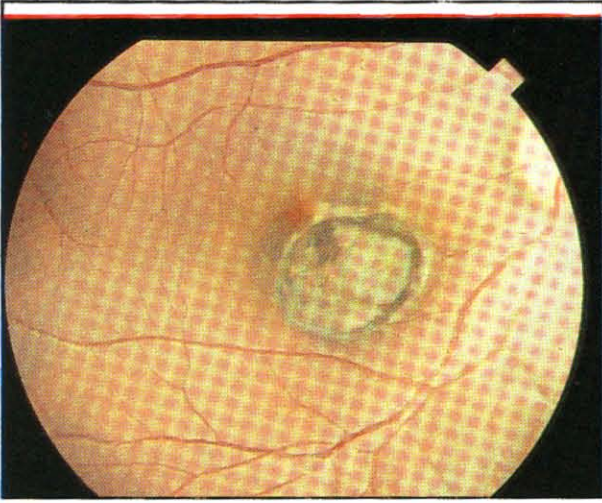


Resim-5: Atrofik lezyon çevresinde pigmentasyon artışı 1

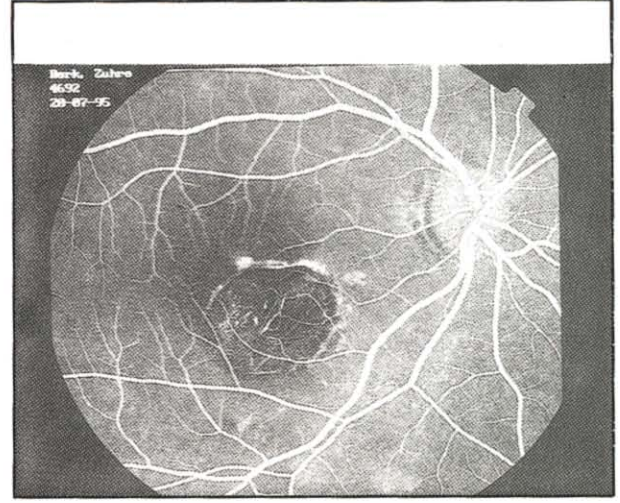


Resim-6: Doğumsal toksoplazmozis nedbesinde pigment artışı

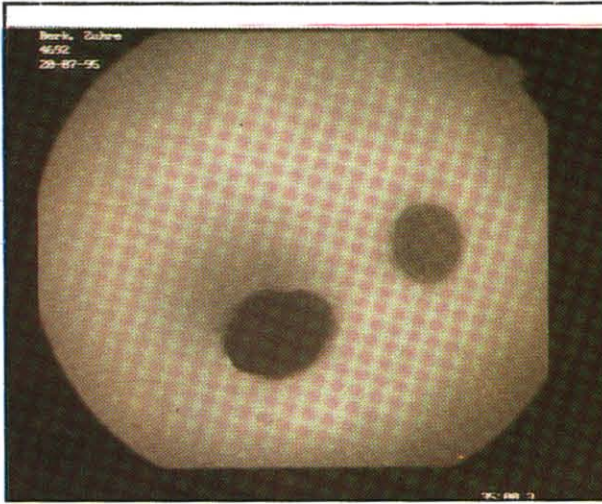
ment göçüne bağlı gelişen, halka şeklinde pigmentasyon görülür Resim-5. Doğumsal toksoplazmozisin nedbe dokusu daha büyük, atrofik ve pigmentlidir Resim-6. Bazen makula kolobomu ile karışabilir. Atrofiye bağlı olarak, retina sinir liflerinin kesintiye uğradığı bölge ile uyumlu görme alanı defektleri gelişir 1,3,4. Flöresein anjiyografide, korioretina nedbesinde retina pigment epiteli ve koriokapillaris kaybı nedeniyle siyah zemin üzerinde flöresein ile dolan geniş koroid damarları görülür 5. Indocyanine green anjiyografide ise, tüm safhalarda nedbe dokusunda hipoflöresans izlenir Resim 7A-B-C. Sık tekrarlayan kronik olguların flöresein anjiyografisinde optik disk ve retina neovaskülarizasyonu, bruch membranı ve koriokapillarinin ikincil harabiyeti sonucu oluşan reti-



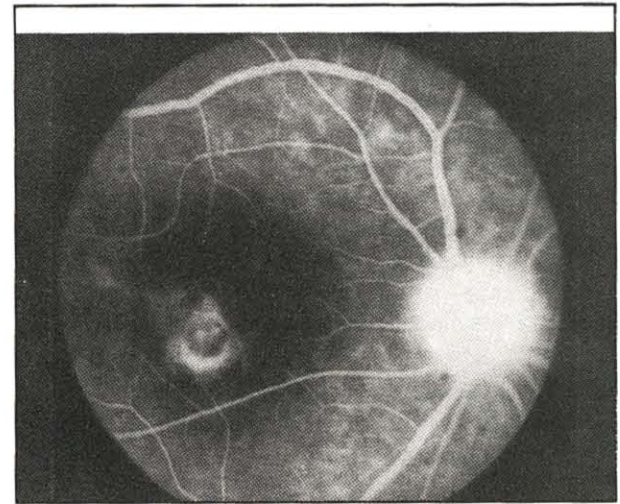
Resim-7 (a): Retinokoroidit nedbesi



Resim-7 (b): Aynı olgunun flörescin anjografik görünümü



Resim-7 (c): ICGA'nın geç safhasında nedbe dokusuna ait hipoflörans



Resim-8: Arter ven safhasında papillite ait hiperflörans

nokoroid anastomozları, retina altı neovasküler membranlar gösterilebilir 5.

Toksoplazma retinitisi olan hastaların %90'ı semptomatiktir. Hastaların büyük kısmının şikayeti, vitreusdaki inflamatuvar hücrelere bağlı olarak gelişen uçuşmalardır. Vitrite bağlı, ortam bulanıklığı, kistoid makula ödemi veya retinokoroiditin foveayı tutması nedeni ile santal görme azalır. Derin retina lezyonuna ikincil gelişen seröz makula dekolmanı, metamorfopsiye neden olur 3,4,8.

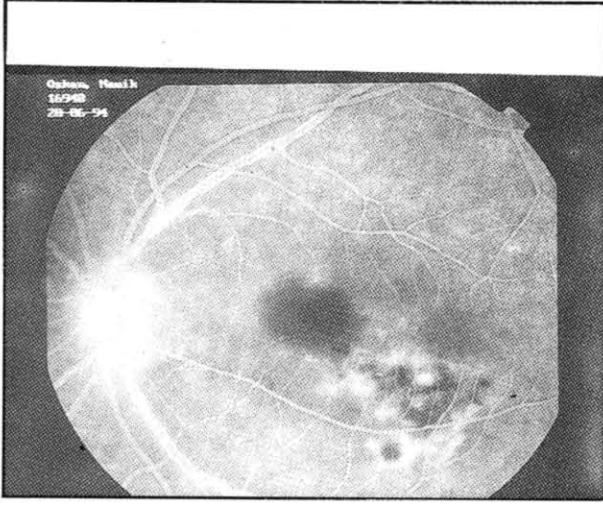
2. Papillit

Oküler toksoplazmozisli hastaların çok azından papillit görülebilir. Aktif korioretinit odağı olmaksızın, optik sinir başında inflamasyon ile karakterizedir Resim-8. Hastalar

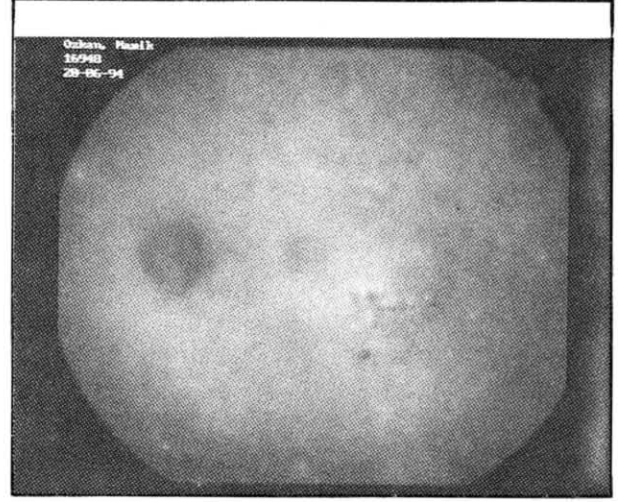
görmede azalma, göz hareketleri sırasında ağrı ve uçuşanlardan şikayetçidir. Çok yoğun vitreus inflamasyonu vardır. Optik sinir başında beyaz inflamatuvar kitle ve etrafında ödem izlenir. Papillitin gerilemesi ile optik atrofi gelişebilir. Hastalık optik nörit, anterior iskemik optik nöropati, sarkoidozis, optik sinir vaskülit, optik sinir başı tümörü ile karışabilir. Retinada aktif olmayan toksoplazma nedbesinin görülmesi ayırıcı tanıda yol göstericidir 1,4.

3. Jukstapapiller Korioretinit:

Jensen retinitisi de denir. Peripapiller bölgede korioretinal infiltrasyon, segmenter optik sinir ödemi ve lezyonla uyumlu görme alanı defekti ile karakterizedir. Nadiren makula ödemi eşlik edebilir 3,11.



Resim-9 (a): Arter-ven safhasında papillada hiperflöresans, nedbe dokusunda hipoflöresans



Resim-9(b): ICG'nin geç safhasında disk üzerinde hiperflöresans, makula çevresinde hipo ve hiperflöresan noktalar.

4. Nöroretinit:

Oküler toksoplazmozisin atipik formudur. Optik sinir ödemi, makula veya papillomakuler bölgede seröz dekolman, makulada yıldız şeklinde dağılmış sert eksuda ve vitreus inflamasyonu tipik bulgularıdır. Retinanın diğer bölgelerinde aktif korioretinit odağı görülmezken, daha önceden geçirilmiş hastalığa bağlı olarak aktif olmayan korioretina nedbesi izlenebilir Resim-9A-b. Toksoplazmik nöroretinit, kendiliğinden iyileşen ve prognozu daha iyi olan idyopatik nöroretinitten ayırılmalıdır. Oftalmoskopik olarak toksoplazmozise ait aktif olmayan korioretina nedbesi ön kamara inflamasyonu ve serolojik tesler ayırıcı tanıda yardımcıdır ¹¹.

5. Granülom:

Oküler toksoplazmozisin az görülen bir başka bulgusudur. Lezyon 6 disk çapından büyük, keskin sınırlı, homojen olmayan ve yoğun vitreus inflamasyonu ile birlikte ¹².

Oküler toksoplazmozisin az görülen ve atipik formları; retrobulber nevrit, pars planit, sklerit, regmatojen veya eksudatif retina dekolmanı seröz makula dekolmanı, aktif lezyondan uzakta retina damarlarında kıliflanma, Coat's hastalığına benzer klinik tablo şeklindedir ^{1,3,11}.

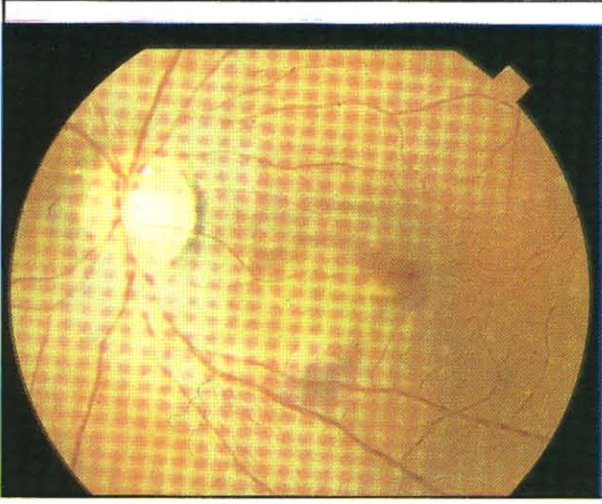
Ön Segment Bulguları:

Oküler toksoplazmozisde ön segment tutulumu %9-57 arasında bildirilmektedir. Ön üveit olgularının %3.3'ü toksoplazmozise bağlıdır ^{4,5,8}. İnflamasyon granülatöz veya non-granülatözdür. AIDS'li bir olgu dışında

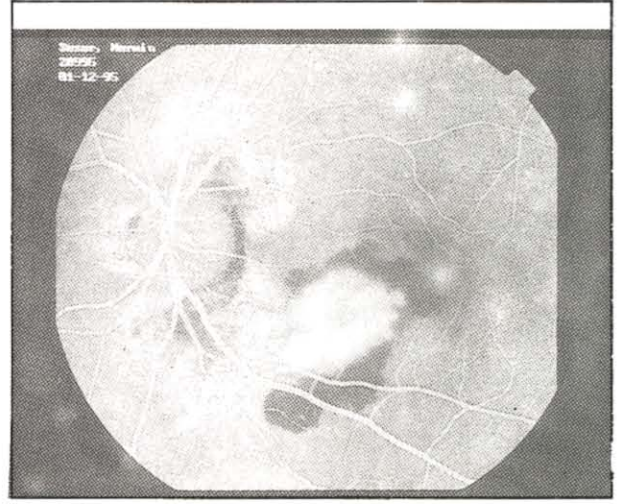
Toksoplazma gondii organizması ön kamarada gösterilmemiştir. Bu nedenle ön segment tutulumu, retinadan inflamatuvar hücrelerin yayılması veya arka segmentten serbestleşerek ön kamaraya geçen toksoplazma antijenlerine karşı immünolojik bir reaksiyon sonucu oluşur ^{3,5}. Ön segmentte inflamatuvar reaksiyon sadece retinada aktif toksoplazmik lezyon varsa görülür. Hastalarda konjonktivada hiperemi, fotofobi, ağrı ve görmeye azalma vardır. Ön üveitli tüm olguların, fundusu mutlaka ayrıntılı olarak muayene edilmelidir ⁴.

4. İmmüsupresiflerde Görülen Toksoplazmozis.

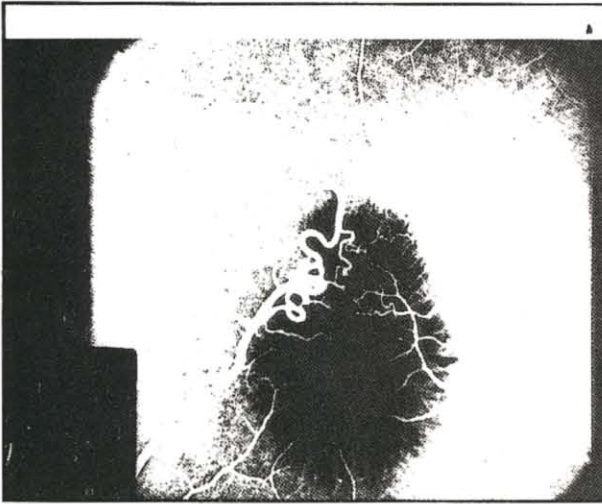
İmmüsuprese hastalarda toksoplazmozis, öldürücü dissemine toksoplazmozis veya toksoplazmik, öldürücü dissemine toksoplazmozis veya toksoplazmik ensefalit şeklinde seyrederek ^{1,3,4}. Klinik görünüm sağlıklı erişkinlerde görülenlerden oldukça farklıdır. Aktif lezyon genellikle iki taraflıdır ve çok sayıda odaklar halindedir. Hastalık genellikle eski korioretinit nedbesine komşu değildir. AIDS'li hastalarda görülen oküler toksoplazmozisin fundus görünümü sitomegalo virus retinitine çok benzer ¹¹⁻¹³. Heriki hastalık da tedavi edilebilir ancak tedavi yöntemleri farklıdır. Serolojik teslerin sınırlı değeri olduğundan, retina-vitreus biyopsilerinin çeşitli dezavantajları bulunduğu için ayırıcı tanı esas olarak klinik bulgulara göre konulur. Toksoplazmik retinitde ön kamara ve vitreusda yoğun inflamasyon olması, retina kanamalarının olmayışı ve ampirik primetamin tedavisine cevap alınması ayırıcı tanıda yardımcıdır ¹³.



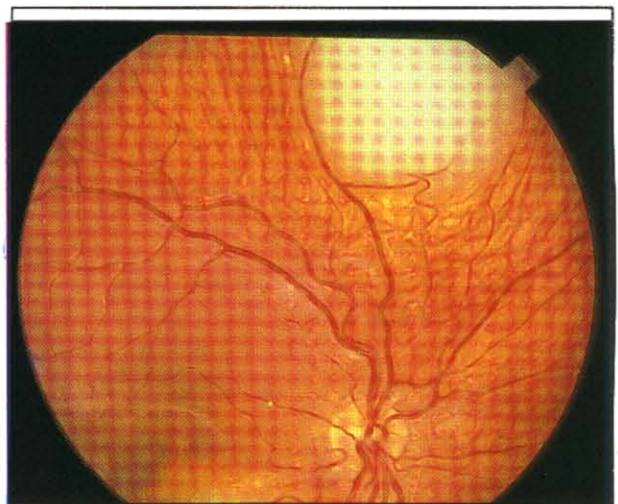
Resim-10 (a): Toksoplazmik retinokoroide bağlı retina altı neovasküler membran



Resim-10 (b): Aynı Olgunun flörescein anjiyografisi.



Resim-11: Toksoplazmozisde retinokoroid damar anastomozu



Resim-12: Retinoblastom

Klinik Seyir ve Komplikasyonlar

İyileşmenin hızı, organizmanın virulanstına, konağın immun sistemine ve kullanılan ilaca bağlı olarak değişir. Ön üveitin gerilemesi arka segment lezyonunun iyileştiğinin bir göstergesidir. Hastaların bazılarında, yoğun antimikrobial ve steroid tedavisine karşın inflamasyon iki yıla kadar uzayabilir. Fulminan inflamasyon sıklıkla immunsupresif hastalarda ve steroidin tek başına kullanıldığı olgularda gelişir. Hastalık genellikle nökslerle seyredir. İlk atak ortalama 25.3 yaşında izlenir. Hasta başına ortalama nöks sayısı 2.7'dir^{4,5}.

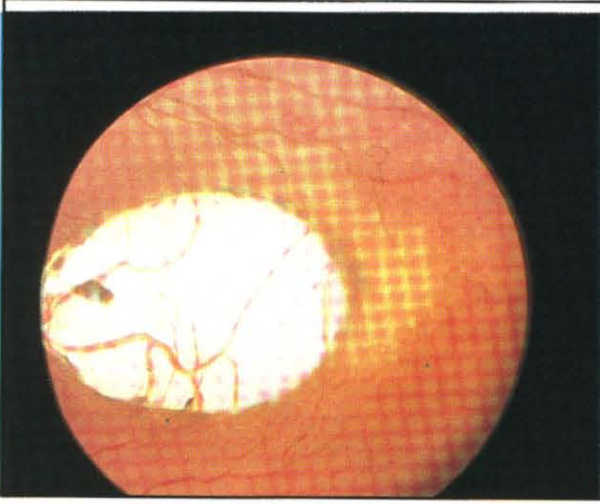
Oküler toksoplazmozisin en önemli komplikasyonu kalıcı görme kaybıdır. Freidman, olgularında %41 tek taraflı kalıcı görme kaybı ve 20/100 veya daha düşük görme keskinliği

bildirmiştir. Ciddi görme kaybı olanların %88'de lezyon makule bölgesindedir³. Görme kaybı atakların sayısına değil, süresine bağlıdır. Görme kaybı direk veya indirek nedenlere bağlı olabilir.

Direk nedenler; fovea veya papillomakuler bölgedeki lezyonlar optik sinir tutulumu.

İndirek nedenler fovea dışı lezyona bağlı gelişen kistoid makula ödemi, makuler pucker, retina altı kanama vitreus kanaması yoğun vitreous, fibrozisine bağlı traksiyonel retina dekolmanı, aktif retinit odağında delik ve buna ikincil gelişen retina dekolmanıdır¹².

Kronik iridosiklit, katarakt, sekonder glökom, band keratopati, kistoid makula ödemi, retina dekolmanı, retina neovaskularizasyonu, retina altı neovasküler membran Resim-10/



Resim-13: Makula kolobomu

A,B), retinokoroid damar anastomozları Resim-11, optik atrofi, retinitis pigmentosa benzeri pigmentler retinopati, diğer komplikasyonlardır. Doğumsal toksoplazmozisi olan olgularda mikroftalmi, nistagmus, şaşılık, vitreus organizasyonu ve optik atrofi görülebilir 4,13.

Ayırıcı Tanı

CMV retinitisi, fungal enfeksiyonlar, sifiliz, sarkoidoz, tüberküloz, konjenital retina pigment epiteli hipertrofisi, retinoblastom Resim-12, makula kolobomu Resim-13, doğumsal intrauterin enfeksiyonlar ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır 1,4.

Tanı

Oküler toksoplazmozisin tanısı tipik lezyonun görülmesi ile konulur. Serolojik testler tanını destekler. Ancak bu testler genel popülasyonun büyük kısmında pozitifdir. Toplumda toksoplazmaya karşı gelişen IgG antikorlarının yüksek titrede olması daha önceden geçirilmiş hastalığı gösterir. Bu nedenle IgG testinin pozitif olması oküler hastalık için ayırıcı değildir ve göz lezyonu ile ilgili olmayabilir. Bazen oküler hastalığın tanısı oldukça güç olabilir. Bu nedenle oftalmologlar serolojik testlerin dilue edilmemiş serumla yapılmasını önermektedirler. Doğumsal toksoplazmozis tanısı almış, hatta toksoplazmik retinit tanısı histolojik olarak konmuş olsa bile toksoplazmaya karşı serum antikor titrelerinin negatif olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle toksoplazmaya karşı dolaşan antikorların olmayışı oküler toksoplazmozisi ekarte ettirmez. Şüpheli vakalarda serolojik testlerin kombine edil-

mesi gerekmektedir. Toksoplazmaya karşı gelişen antikorların varlığını gösteren çeşitli serolojik testler vardır. Bunlar Sabin-Feldman boya, indirek flöresan antikor (IFA), indirek hemaglutinasyon, kompleman fiksasyon ve ELİSA testleridir 1,3,4.

Sabin Feldman Boya Testi: Canlı organizma normal serum ile karşılaştırıldığında metilen mavisini tuttuğu halde, antitoksoplazma antikorları içeren serum ile karşılaştırıldığında, boyayı tutamaz. Antikorlar enfeksiyonun ilk 1-2 haftasında ortaya çıkar, 6-8.haftalarda en yüksek titreye ulaşır ve 1-2 yıl içerisinde seviyesi giderek azalır. 1/4'ün üzerindeki titrelere pozitif olarak kabul edilir. Hastalığın şiddetli ve oküler hastalığın aktivitesi, boya testinin titresi ile bağlantılı değildir 1,12. 1980'de kliniğimizde yapılan bir çalışmada 300 korio-retinitli olgunun %18'de boya testi ile pozitif sonuç alınmıştır 14.

İndirek Flöresan Antikor Testi: Bu test ölü organizma kullanılarak yapıldığı için uygulanması daha kolaydır. Hasta serumundaki IgG ve IgM antikorları tesbit edilebilir. IgM antikorlarının tesbiti akut enfeksiyon ve doğumsal enfeksiyonun teşhisinde oldukça faydalıdır. Enfeksiyondan 5 gün sonra IgM titresi yükselmeye başlar, birkaç hafta ile ay arasında negatif olur. IgG'nin 1/1000 üzerinde, IgM'nin 1/64 üzerinde olması akut sistemik enfeksiyonu gösterir. Bir çalışmada klinik olarak oküler toksoplazmozis tanısı almış olguların %89.6'sında test sonuçları 1/64 ile 1/4096 olarak bulunmuştur 15.

İndirek Hemaglutinasyon Testi: Kırmızı kan hücreleri ile kaplanmış antijenler hasta serumu ile karşılaştırılır. Hasta serumunda antitoksoplazma antikorları varsa kırmızı kan hücreleri aglutinasyona uğrar. Aglutinasyon testi, toksoplazmozis tanısında fazla yardımcı değildir, ancak tarama testi olarak kullanılabilir 1,12.

Kompleman Fiksasyon Testi: Bu testin değeri sınırlıdır. Kompleman fikse eden antikorlar hastalıktan haftalar sonra ortaya çıkar. Test sonucunun negatif olması hastalık olmadığını göstermediği gibi, pozitif sonuç akut hastalığın olduğunu desteklemez. 1/4 üzerindeki titrelere pozitif olarak kabul edilir, 1/32'nin üzerindeki titrelere yeni geçirilmiş enfeksiyonu gösterir 1,2.

ELİSA Testi: Bu test ile anti-toksoplazma IgM ve IgG antikorlarını, serbest toksoplazma

antijenlerini ve toksoplazma antijeni içeren do-laşan immun kompleksleri göstermek müm-kündür. Aktif hastalığı göstermede oldukça duyarlı bir testtir 1,3.

Ön Kamara Sıvısında Ani-Toksoplazma Antikorlarının Gösterilmesi: Ön kamara sıvısındaki antikor seviyesinin serum antikor se-viyesine oranı 4 veya üzerinde ise, gözde spe-sifik anti-toksoplazma antikorunu üretildiğini, dolayısıyla aktif oküler toksoplazmozisi göste-rir. Testi yapmak için ön kamara parasentezi gerektiğinden yaygın olarak kullanılmaz, an-cak tanıda güçlük çekilen olgularda yapılması faydalıdır 3,4,16.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu İle Ön Ka-mara Sıvısında Toksoplazma Gondii'nin Tesbiti: Moleküler biyoloji esasına dayanan bu tanı yönteminde, ön kamara sıvısındaki toksoplazmaya ait DNA tesbit edilir. Buraya kadar anlatılan testler içerisinde oküler toksop-lazmozis teşhisinde en spesifik olanıdır 7,16-18. Bu yöntemde vitrektomi materyali de kullanı-labilir. Ön kamara sıvısında spesifik anti-toksoplazma antikor tesbitinden daha duyarlı bir yöntemdir.

Vitreus Sıvısında Toksoplazma Gon-di'nin Sitolojik Olarak Gösterilmesi: Vitrek-tomi yapılan olgularda vitreus sıvısının sitolo-jik incelenmesi ayırıcı tanıda faydalı bir yön-temdir 10.

Tedavi: Edinsel sistemik toksoplazmozis, normal bir konakta benign ve kendiliğinden iyileşen bir hastalık olduğu için genellikle te-davi gerektirmez. Ancak immunsupresiflerde ve doğumsal hastalığı olanlarda ciddi ve bazan hayatı tehdit edici bir seyir gösterdiği için te-davi gereklidir.

Oküler toksoplazmozisde her olguda tedavi gerekemeyebilir. Tedavinin esas amacı retino-koroiditin aktif evresinde parazitin çoğalmasın-ı durdurmaktır. Tedavide kullanılan ilaçların doku kistine etkisi olmadığı gibi, sistemik yan etkileri çok fazladır 1,3,4.

Oküler toksoplazmozisin tedavisi mutlak endikasyonlar;

- 1- Görmeyi tehdit eden makula veya papil-lomakuler bölgede yerleşen lezyonlar.
- 2- Yerleşim yerine bakılmaksızın, belirgin vitrit ile birlikte olan iki disk çapından büyük retina lezyonları.
- 3- İmmunsupresif hastalığı olanlarda görü-

len tüm göz lezyonları.

4- Retinada yaygın kanamaya neden olan ve büyük damarların yakınındaki lezyonlar.

Belirgin vitreus kondansasyonuna neden olan ve sık tekrarlayan olgular göreceli tedavi endikasyonu kapsamındadır. Periferdeki kü-çük lezyonlar genellikle kendiliğinden iyileşti-ği için tedavi gerektirmeyebilir 2,3,8,19.

Oküler Toksoplazmoziste İlaç Tedavisi:

Oküler toksoplazmozisin klasik tedavisi, primetamin, sulfadiazin, ve kortikosteroidden oluşan kombinasyondur. Oral steroidler infla-matuar cevabın göze vereceği hasarı azaltmak amacıyla verilir. Fransa'da yapılan bir çalış-mada, görmeyi tehdit eden oküler toksoplaz-mozisli hastalarda, üç gün intravenöz metil prednizolon enjeksiyonunun takiben oral pred-nizolon kullanımının görme keskinliğinde hız-lı bir düzelme sağladığı gösterilmiştir. Bu te-davi yönteminde antiparaziter ilaçlara intrave-nöz metil prednizolon enjeksiyonundan iki gün önce başlanmıştır. Toksoplazma retiniti, mik-ro organizmanın aktif çoğalmasına aktif çoğal-masına bağlı olduğu için kortikosteroidler tek başlarına kullanılmamalıdır. Aksi takdirde fulminan oküler toksoplazmozis gelişebilir. Perioküler steroid enjeksiyonları hastalığı akti-ve edebilmesi nedeniyle kontrendikedir 1-3,20. Retinokoroidite ön segment inflamasyonu eş-lik ediyorsa, sistemik tedaviye topikal korti-kosteroid ve sikloplejik ilave edilmelidir.

En Sık Kullanılan Tedavi Protokolleri

1,3,19 Primetamin Üçlü Tedavisi:

- Primetamin; ilk gün 100 mg yükleme do-zunu takiben 2x25 mg/gün

- Sulfadiazin; 2 gram yükleme dozunu taki-ben, 4x1 g/gün

- Kortikosteroid; 7 gün 60 mg/gün, daha sonra doz azaltılarak kesilir.

- Folinik asit; haftada iki defa 3 mg.

Klindamisin üçlü tedavisi:

- Klindamisin; 4x300 mg/gün

- Sulfadiazin; 4x1 g/gün

- Kortikosteroid; 7 gün 60 mg/gün daha sonra doz azaltılarak kesilir.

Ko-Trimoksazol üçlü ilaç tedavisi:

-Trimetoprim ve sulfametoksazol (Ko-trimaksazol; ilk iki hafta 2x960 mg/gün, daha sonra 2x380 mg/gün

- Kortikosteroid; 7 gün 60 mg/gün daha sonra doz azaltılarak kesilir.

Tedavi süresi genellikle dört haftadır. Kli-nik tabloya göre süre uzatılabilir. Primetamin üçlü tedavisinin oküler toksoplazmozisde en

etkili kombinasyon olduğu bildirilmiştir. Ancak primetaminin başta kemik iliği supresyonu olmak üzere oldukça fazla yan etkileri vardır. Tedavi sırasında hastalar mutlaka hematolojik yönden yakın takibe alınmalıdır. Ayrıca primetamin folik asit antagonisti olduğu için, parazit kullanmadığı folinik asit yan etkiyi azaltacaktır ^{1,3,19}.

Klindamisin primetamine göre hayvanlarda daha zayıf insanlarda ise belirgin antitoksoplazik etki göstermektedir. Bu ilacın yan etkileri primetamine göre daha azdır. En önemli yan etkisi Clostridium difficile'nin oluşturduğu toksine bağlı olarak gelişen, psödomembranöz enterokolittir. Oküler toksoplazmozisli hastalarda, klindamisin ile beraber sulfadiazin ve kortikosteroid kullanımının primetamin üçlü tedavisi kadar etkili olduğu belirtilmektedir ^{3,4,19}.

Spiramisin oküler toksoplazmozisde etkili olmamakla birlikte, hamilelik dönemindeki toksoplazmozisin, tedavisinde önerilir. Spiramisin enfekte annede plasenta enfeksiyonunun sıklığını azaltır, fetus dolaşımına geçer ancak teratojenik etkisi yoktur. Primetaminin teratojenik etkisi olduğu bilinmektedir ¹⁹.

Eritromisin derivesi bir ilaç olan azitromisin in vitro olarak toksoplazma kistine etkilidir. Azitromisin, primetamin ve sulfadiazin ile kontrollü çalışmalar başlatılmıştır.

Atovaquone, halen araştırma aşamasında olan yeni bir ilaç olup doku kistleri üzerinde de etkili olduğu düşünülmektedir ^{4,18,20}. İmmun suprese edilmiş hayvanlarda, uzun süre kullanılan atovaquone'ın toksoplazma retinitinin yeniden aktive olmasını önleyemediği gösterilmiştir ²⁰.

Toksoplazma retinitisi tedavisinde gamma interferonun etkileri araştırılmaktadır. Son yıllarda hayvan modellerinde yapılan bir çalışmada, toksoplazma gondii'nin retina pigment epiteli hücrelerinde çoğaldığı ve bu çoğalmanın gamma interferon ile inhibe edilebileceği gösterilmiştir ²⁰.

Oküler toksoplazmozis kendiliğinden iyileşen bir hastalık olduğu için tedavinin etkinliğini değerlendirmek güçtür. 1964 yılında yapılan bir çalışmada, primetamin ve plasebo kullanan hastalar arasında, klinik seyir açısından herhangi bir farklılık gösterilememiştir. Son olarak prospektif çok merkezli bir çalışmada, oküler toksoplazmozisli 149 hastada kullanılan tedavi yöntemlerinin etkinliği değerlendirilmiştir. Çevre retinada retinokoroiditi olan olgular, tedavi verilmeyerek kontrol grubu oluşturulmuş, diğer olgulara da daha önce açıkladığımız tedavi protokolleri uygulanmıştır.

Tedavi edilen hastalarla edilmeyen hastalar arasında inflamatuvar aktivitenin süresini belirleyen en önemli faktör tedaviden bağımsız olarak retinadaki lezyonun büyüklüğüdür. Büyük retina lezyonları, daha uzun süreli inflamatuvar aktiviteye neden olmaktadır. Primetamin üçlü tedavi gören hastalarda, hiç tedavi görmeyen veya diğer tedavi protokolleri uygulanan hastalara göre, retinadaki nedbe dokusu daha küçük bulunmuştur. Bu çalışmada daha önce yapılan çalışmaların aksine oküler toksoplazmozis tedavisi sonucunda nüks oranında azalma olmadığı gösterilmiştir ^{3,19}.

İmmunsuprese hastalardaki oküler toksoplazmosinin antiparaziter ilaçlarla tedavisi büyük önem taşır. Hastalık standart tedavi yöntemleri ile kontrol altına alındıktan sonra, nüksleri önlemek için bir ilaç ile idame tedavisi yapılmalıdır. Ancak özellikle AIDS'li hastalarda devamlı tedavinin çeşitli dezavantajları vardır. Primetamine bağlı kemik iliği supresyonu, sulfadiazine bağlı allerjik reaksiyonlar, klindamisine bağlı olarak da psödomembranöz enterokolit bu hasta grubunda önemli sorunlara neden olmaktadır ^{4,13}.

Cerrahi Tedavi

Oküler toksoplazmozis tedavisinde ışık koagülasyonu ve krioterapi uygulanabilir. Bu yöntemlerle toksoplazma kisti yok edildiği için nüksler azalmaktadır. Ancak aşırı kriyo uygulaması vitreus kondansasyonu ve membran oluşumuna neden olur. Laser kistlerin bulunduğu hastalıklı retina ve sağlam retina sınırına yapılır. Özellikle aktif hastalık sırasında fotokoagülasyon yapılırsa retina-vitreus kanamaları, retina dekolmanı gelişebilir. Laser ışık koagülasyonu, oküler toksoplazmozisin geç komplikasyonlarından olan koroid neovaskülarizasyonlarının tedavisinde de kullanılır ^{1,3,8}.

Katarakt ve vitreus kondansasyonu gelişen kronik olgularda pars plana vitrektomi ve lensektomi yapılabilir. Pars plana vitrektomi ile vitreusdaki immün kompleksler alındığı için atak oranında azalma olur. Cerrahi öncesinde hastalara antimikrobial tedavi başlanmalı ve cerrahi sonrası tedaviye bir süre daha devam edilmelidir ⁸.

Korunma

Oküler toksoplazmozisten korunmak için doğumsal ve edinsel hastalığın önlenmesi büyük önem taşımaktadır. Toksoplazmozise karşı koruyucu immünitenin gelişimini uyarmak için pürifiye parazit antijeni (p30) kullanımı,

etkili bir aşı geliştirilmesi konusunda önemli bir aşamadır. Ancak aşı henüz elde edilmediği için en önemli yaklaşım enfeksiyonun yayılmasını önlemek amacıyla insanların bilgilendirilmesi, yani birincil korunmadır. İkincil korunma hamilelik sırasında aktif enfeksiyonun teşhisi ve tedavisidir. Hastalık hamile kadına belirli aralıklarla serolojik testlerin yapılması ile teşhis edilebilir. Doğum öncesi tanı konması halinde annenin tedavisi veya gebeliğin sonlandırılmasına karar verilebilir. Ciddi fakat önlenabilir göz hastalığı olan oküler toksoplazmozisde birincil korumaya önem vermek ve bu konuda halkın bilgilendirilmesini sağlamak hastalığın yaygınlığını önemli ölçüde azaltacaktır 1,3,4.

KAYNAKLAR:

1. Quinlan P, Jabs DA: Ocular toxoplasmosis. In Ryan SJ ed. Retina. St. Louis, Mosby 1989;2:563-73
2. Atmaca LS: Retina ve koroidin paraziter hastalıkları. XXV. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongre Bülteni 1991;1:99-105
3. Rothova A: Ocular involvement in toxoplasmosis. Br J Ophthalmol 1993;77:371-7
4. Nussenblatt RB, Belfort R: Ocular toxoplasmosis. JAMA 1994; 271:304-7.
5. Atmaca LS: Oküler toksoplazmozis. Türk Oft Gaz 1987;17:399-406
6. Atmaca LS: Retino-choroidite toksoplazmozis. Türk Oft Gaz 1987;17:399-406.
7. Aoverate F, Cazenave J, Pirier L et al.: Detection of Toxoplasma gondii in aqueous humor by polymerase chain reaction. Br J Ophthalmol 1993;77:107-9
8. Nussenblatt RB: Ocular Toxoplasmosis in uveitis. Chicago Year Book Medical Publisher Inc. 1989:336-54
9. Gomella TL: Toxoplasmosis in Neonatology. Connecticut Lange; 1992:339-42
10. Grevon CM, Teot LA: Cytologic identification of Toxoplasma gondii from vitreous fluid. Arch Ophthalmol 1994;112:1086-8.
11. Fish RH, Hoskins JC, Kline LB: Toxoplasmosis neuroretinitis. Ophthalmology 1993; 100:1177-82
12. Kanski JJ: Clinical Ophthalmology. Butterworth-Heinemann London 1989;154-57.
13. Elkins BS, Holland GN, Opremeak ME et al.: Ocular toxoplasmosis misdiagnosed as Cytomegalovirus retinopathy in immunocompromised patients. Ophthalmology 1994; 101:500-7.
14. Atmaca LS, Kanpolat A, Altıntaş K: Toksoplazmozisde göz bulguları. XIV. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongre Bülteni 1980:197-206.
15. Phait C.S, Seah S, Guan OS et.al.: Anti toxoplasma serotiters in ocular toxoplasmosis. Eye 1991; 5:636-9
16. Manners RM, O'Connell S, Guy EC, Et al.: Use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of acquired ocular toxoplasmosis in an immunocompetent adult. Br J Ophthalmol 1994; 78:583-4.
17. Chan CC, Palestine A, Li Q et al: Diagnosis of ocular toxoplasmosis by the use of immunocytology and the polymerase chain reaction. Am J Ophthalmol 1994; 117:803-4.
18. Belfort J, Silveria C: Ocular toxoplasmosis. Third International Symposium on Ocular Inflammation Program and Abstract 1994; p:153.
19. Rothova A, Meenken C, Buihenluis HJ, et al. Therapy for ocular toxoplasmosis Am J Ophthalmol 1993; 115:517-23.
20. Nagineri C, Martins MC, Detrick MB, et al.: Interferon gamma inhibits toxoplasma gondii replication in human RPE cells by nitric oxide independent mechanism. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995; 36:787.