



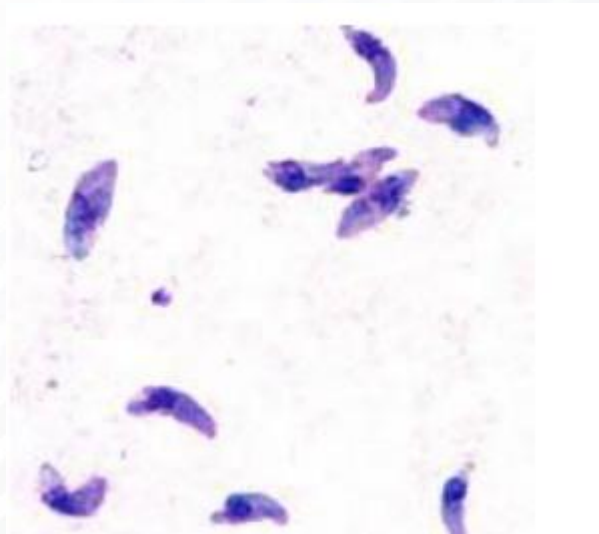
TOKSOPLAZMOZİS

Dr. Evrim GÜLDEREN KUŞCU

KSÜ Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Kln. Mikr.

Toxoplasma gondii

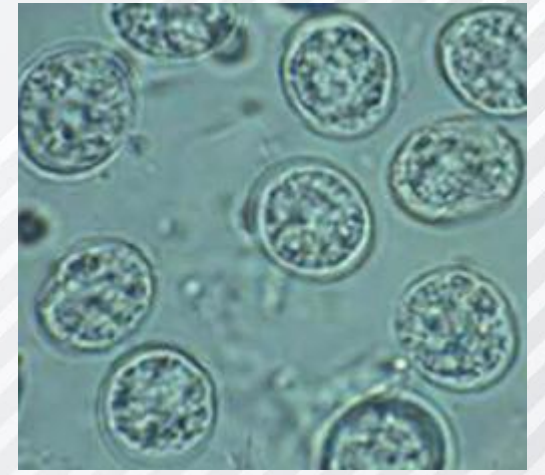
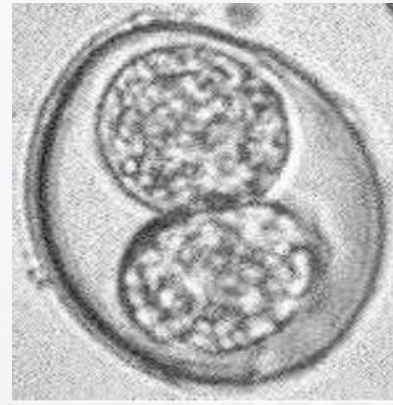
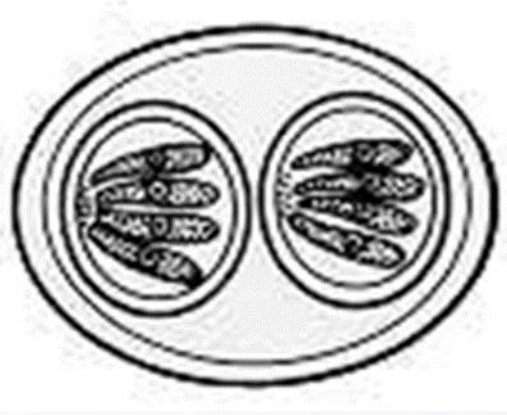
- Tokso+plazma (yay+yaşam)
- Gondi (ilk saptanan kemirgen, *ctenodactylus gondii*)
- Yay biçiminde, zorunlu hücre içi parazittir



ctenodactylus gondii

Toxoplasma gondii

- Tüm omurgalıları ve çekirdeği olan tüm hücreleri enfekte edebilir
- Günümüzde AIDS, organ transplantasyonları ve immunsupresif ilaçların kullanılması önemini artırmıştır

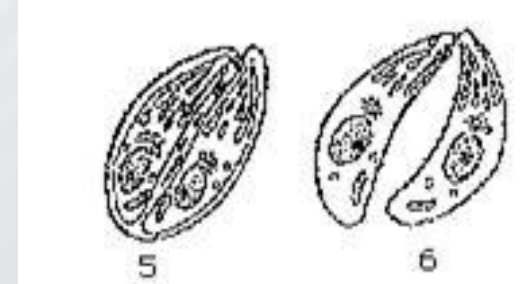
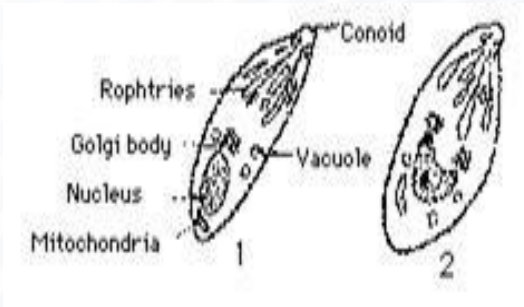
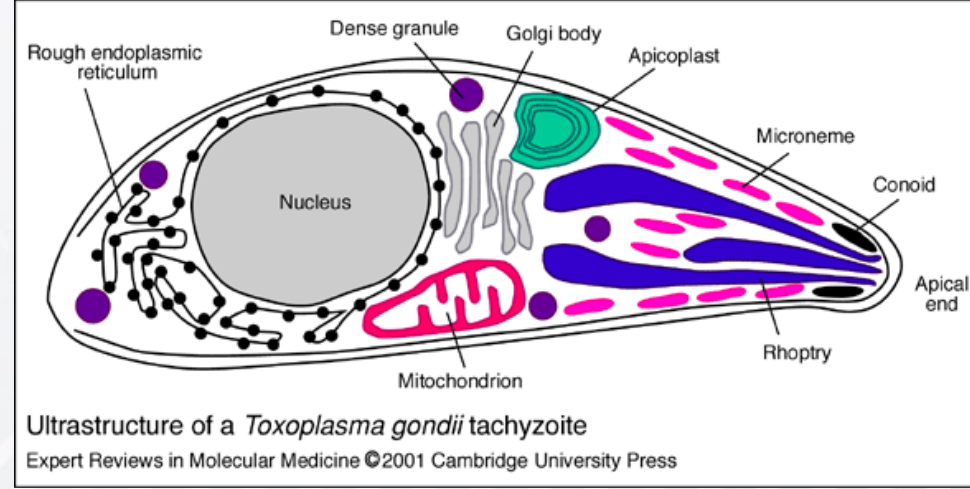


Ookist

- Yuvarlağımsı, sağlam bir zarf ile çevrili
- Kediler paraziti aldıktan sonra ookistleri dışkı ile atarlar
- 1 -3 hafta süresince, günde 100 milyon ookist atılır
- Ookist atıldığında unsporuledir. 1-5 gün içerisinde enfekte eden forma dönüşür (**Sporule ookist**)
- Ookist 18 ay nemli toprakta varlığını sürdürebilir
- **Ookist insanda bulunmaz**

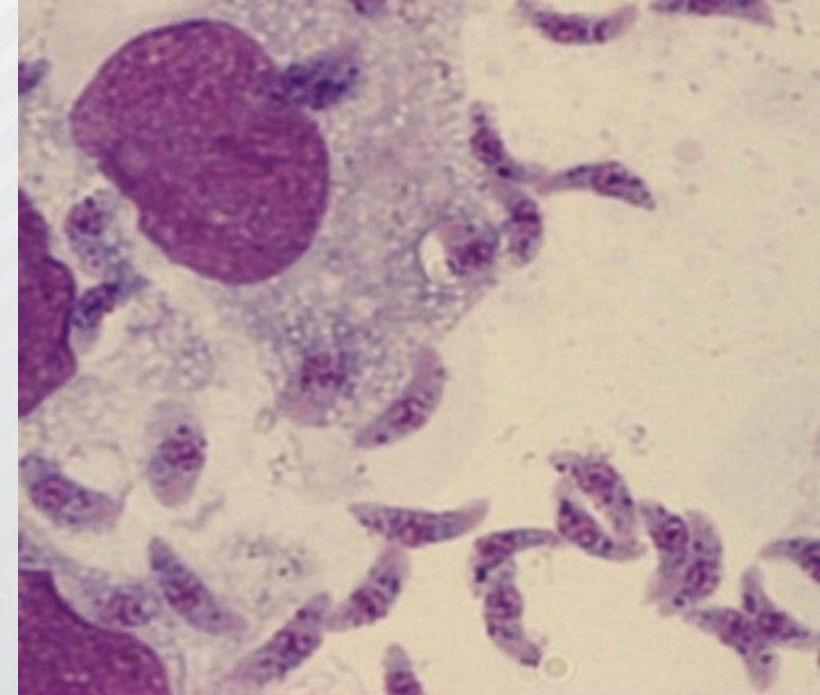
Takizoid

- Orak şeklinde
- İnvaziv formdur, **akut enfeksiyonda** bulunur
- Konağın **çekirdekli hücrelerinde** bulunur
- Parazit hücrede, **vakuol içindedir**, hızla çoğalır



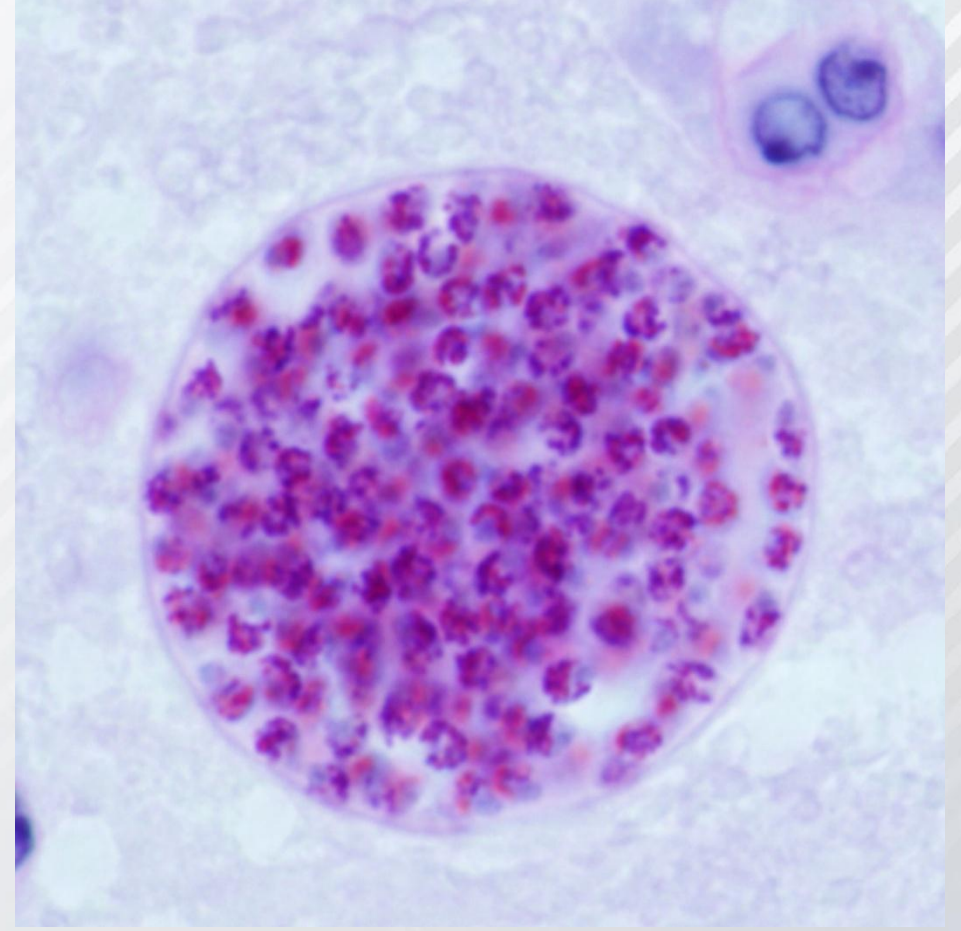
Takizoid

- Kurutmaya, dondurmaya, ısıtmaya ve sindirim enzimlerine **duyarlı**
- Hemen hemen tüm çekirdekli hücreleri enfekte eder
- Enfekte tüm canlılarda bulunur
- SSS, göz, kalp, iskelet kası ve plasentaya yerleşir



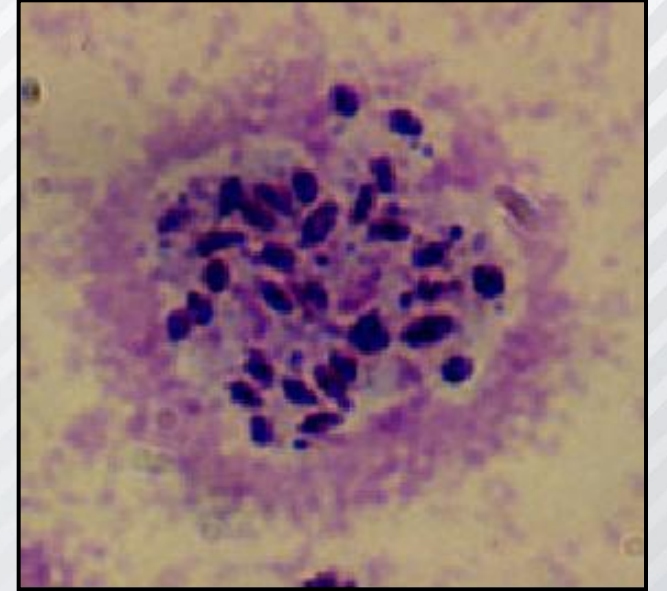
Bradizoid

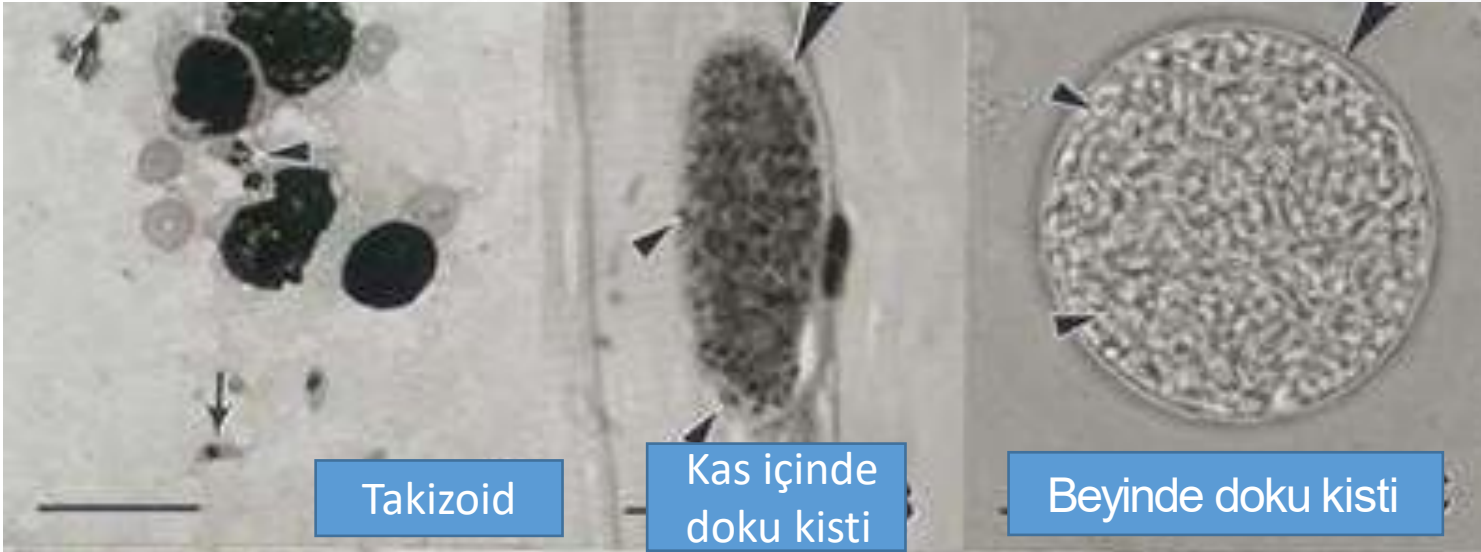
- 4-8 x 2-4 μm ,
- Kistin içindedir (Doku kisti)
- 60°C de 4 dk.da ölür,
- **Sindirim enzimlerine dirençli**
- Yavaş çoğalır



Doku kisti

- Çeşitli **dokularda** bulunur
- Dayanıklı bir duvar ile çevrilidir
- İçinde binlerce **kistozoit (bradizoit)** içerir (3000)
- 150 (100-300) μm büyüklüğe erişebilir
- Konakta uzun süre canlı kalabilir
- Sindirim enzimlerine dirençli





Takizoid

Kas içinde
doku kisti

Beyinde doku kisti



Ookist, sporlanmamış
halde atılır, son konakta

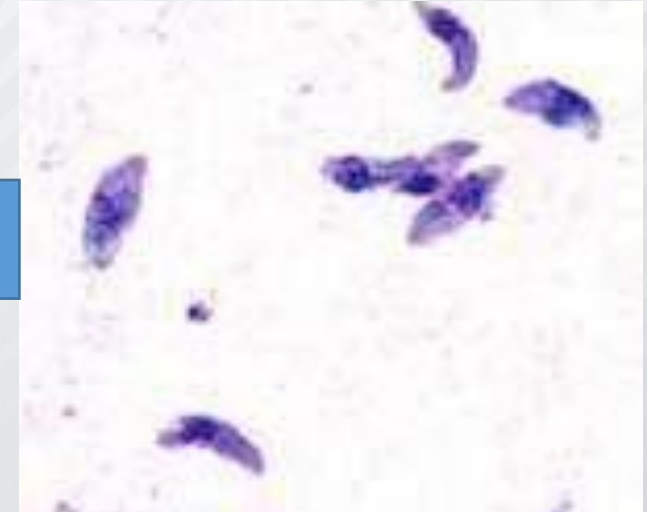


Kedi bağırsağında şizont

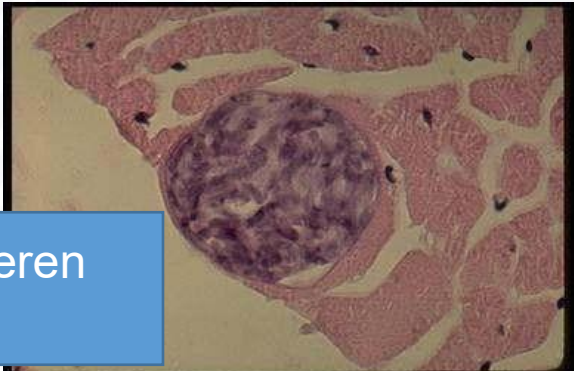
Erkek
gamet

Ookist

Sporlanmış
ookist



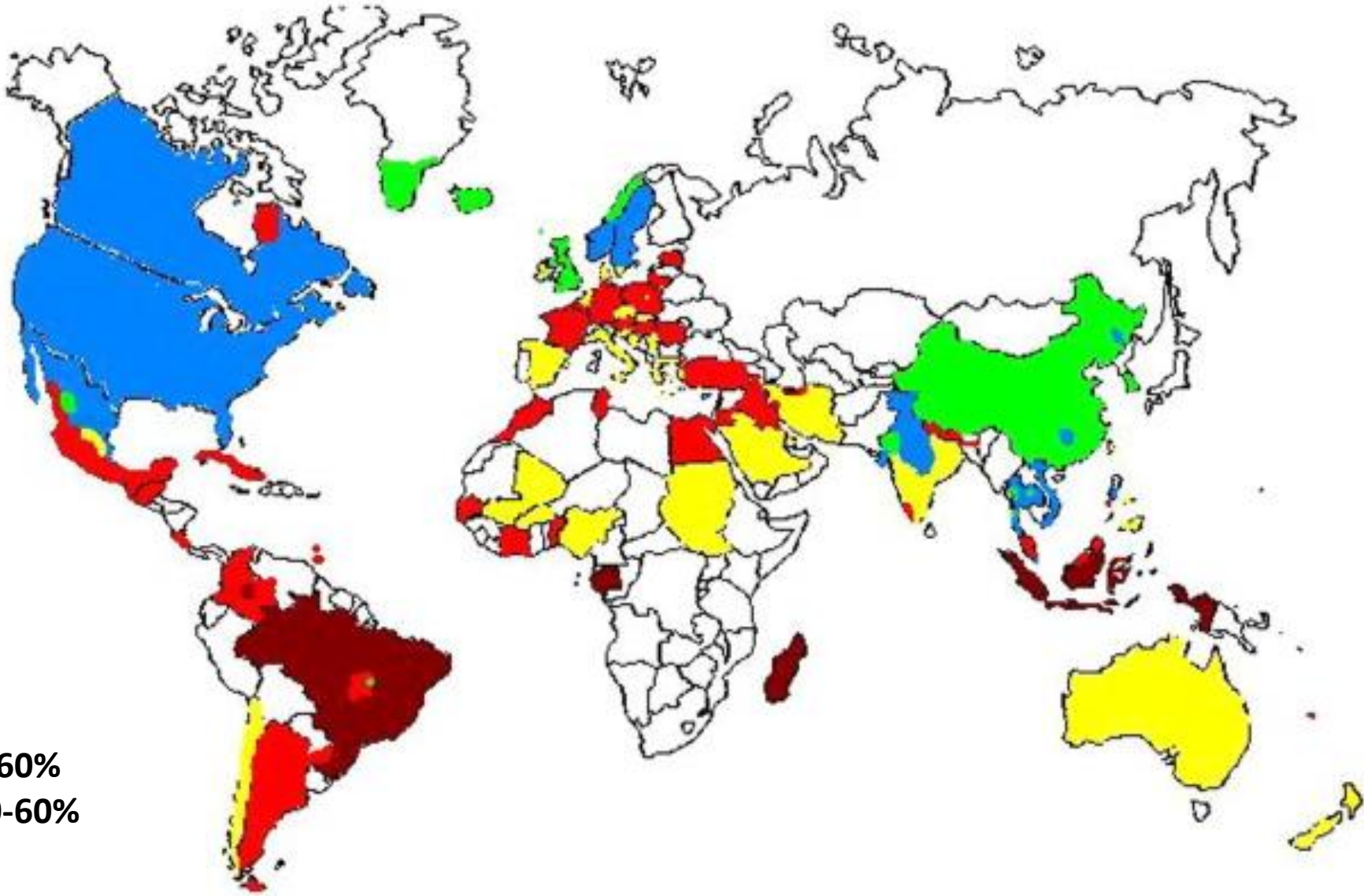
Takizoid,
kedi ve ara konakta, yarım ay, mekik



İçinde bradizoid içeren
doku kisti

Epidemiyoloji

- *Toxoplasma gondii* protozoonunun sebep olduğu hastalığın adına Toksoplazmozis denilmekte
- Sıcak, nemli ve daha düşük rakım bölgelerinde daha sık görülür
- ABD'deki nüfusun yaklaşık %11'i toksoplazma ile enfekte
- Dünya nüfusunun bazı bölgelerinde yaşayanların yaklaşık %60'ı toksoplazma ile enfekte

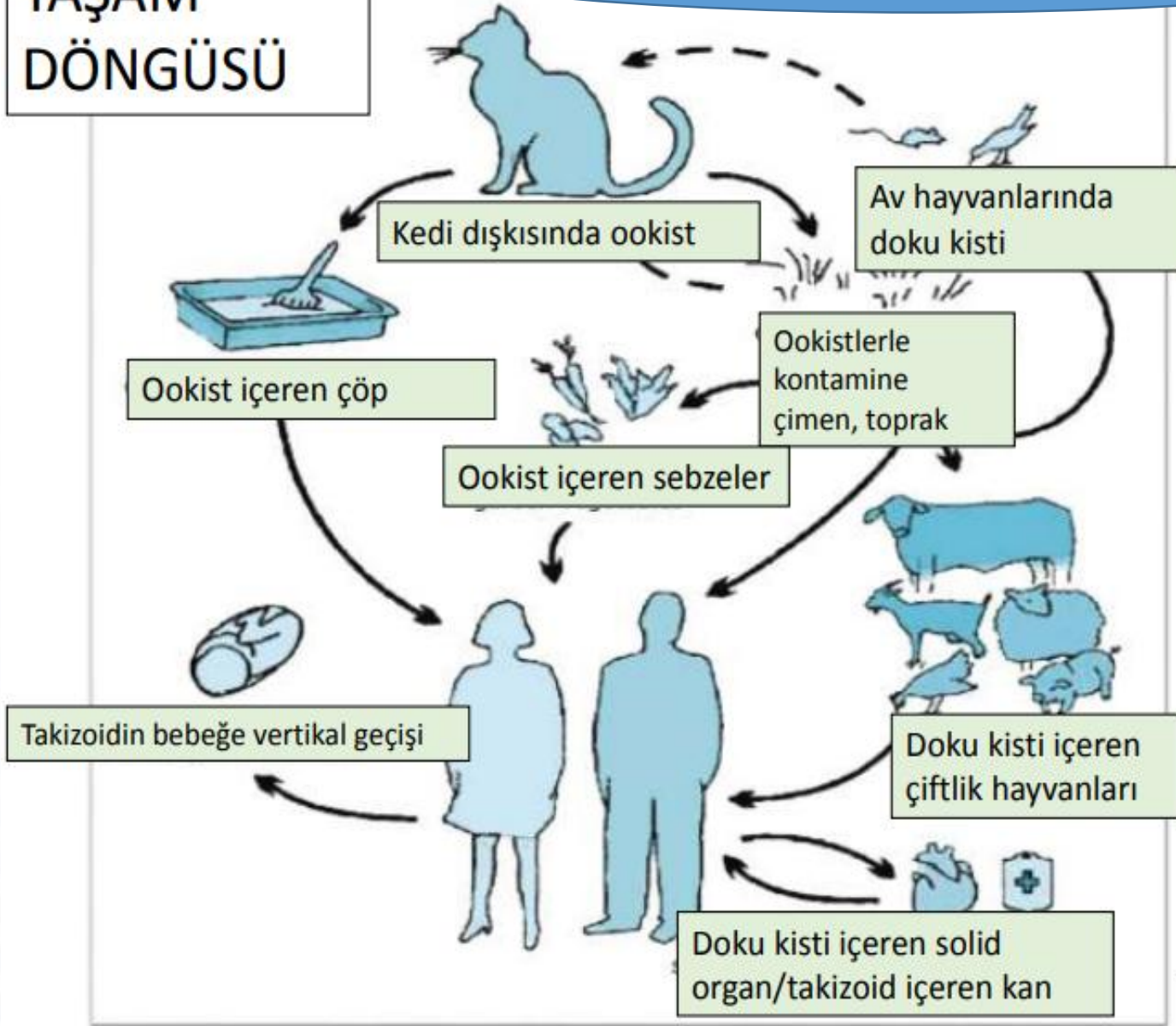


Koyu kırmızı: >60%
Açık kırmızı: 40-60%
Sarı: 20-40%
Mavi:10-20%
Yeşil: < 10%
Beyaz: veri yok

Dünya nüfusunun 1/3'ü, Amerika'da 40 milyon insan *Toxoplasma gondii* ile enfekte

Toxoplasma gondii için tanımlanmış tek konakçı Felidae ailesinin üyeleridir (evcil kediler ve akrabaları)

YAŞAM DÖNGÜSÜ



Parazitin enfektif formları

- Sporlanmış ookistler
- Takizoidler
- Doku kisti (bradizoid)

Parazitin seksüel üreme döngüsünü tamamladığı hayvanlar (son konak)

- Kedi
- Dağ aslanı
- Kaplan
- Vaşak

Ara konaklar

İNSAN (rastlantısal) ve tavuk, kuzu, keçi, domuz, kuşlar, kemirgenler

Klinik



- Akut
- Kronik

- **Semptomatik**
Özgül bir klinik bulgu yok
- **Asemptomatik**
İmmün sistemi normal olanların % 90'ı

İmmün Sistemi Normal Olanlarda Toksoplazmoz

- Lenfadenopati (%3-7)
 - % 20 servikal LAP (diğer bölgelerde de LAP olabilir)
 - LAP <3 cm, sert, hareketli, akıntısız, ağrısız (nadiren ağrılı ve yapışık)
- Ateş
- Halsizlik
- Gece terlemeleri
- Miyalji, artralji
- Boğaz ağrısı

'Flu like'
sendrom

- Makülopapüler döküntü
- HSM
- Atipik lenfosit (%1 den az)
- Karın ağrısı, diyare (retroperitoneal-mezenterik LAP)
- Koryoretinit
- Nörokognitve anormallikler
- Mononükleoz sendrom (%1den az)

İmmün Sistemi Normal Olanlarda Toksoplazmoz

- Semptom ve bulgular genellikle birkaç hafta-ayda **kendiliğinden** iyileşir,
- Nadiren 12 aya kadar uzayabilir,
- İyileşmeyen ve kronik olgularda çok nadiren **miyokardit** (aritmi, perikardit, kalp yetmezliği), **miyozit** (polimiyozit), **pnömoni**, **hepatit**, **korioretinit** ve **meningoensefalit** tablolarının gelişebileceği bilinmelidir,

İmmün Sistemi Baskılanmış Olanlarda Toksoplazmoz

- Ağır seyir gösterir
- Mortalitesi yüksek (tedavisiz ise %100)
- Ölüm nedenlerine bakıldığında
 - % 76 SSS (Nekrotizan ensefalit)
 - % 38 Miyokardit
 - % 23 Pulmoner tutulum
- AIDS, kanser, immunsupresif tedavi ve organ transplantasyonu olan hastalarda genellikle **reaktivasyon** şeklinde gelişir
 - Toksoplazma Ig G antikorları başlangıçta araştırılmalı

İmmün Sistemi Baskılanmış Olanlarda Toksoplazmoz

- MR görüntülemesinde beyinde **multiple halka biçiminde lezyonlar** ile beraber toksoplazma IgG antikor pozitifliği mevcut ise **ampirik tedavi** başlanabilir
- MR görüntülemesinde beyinde **tek bir lezyon** varsa ve **IgG antikoru negatif ise** beyin **biyopsi** planlanmalı
 - Biyopsi yapılamazsa, **BOS'tan PCR incelemesi** yapılabilir. **BOS'ta spesifik antikor** varlığı tanıyı doğrular

Oküler Toksoplazmoz

- **Üveitin** en sık nedenlerinden
 - Posterior üveit vakalarının çoğundan sorumlu
- Akut veya latent (kronik) evrede lezyonlar
- Görmede azalma, bulanık görme, ağrı (özellikle parlak ışığa), gözlerde kızarıklık ve sulanma
- Lezyonu görünüşüne, yerine, boyutuna göre tedavi verilir

Oküler Toksoplazmoz

- Ig M genellikle negatif, Ig G düşük pozitif
- Oküler sıvılardan, toksoplazma antikorlarının tespiti, parazitin izolasyonu ya da PCR ile DNA tespiti tanı için yardımcı
- Vitröz biyopsi en son tercih edilmeli

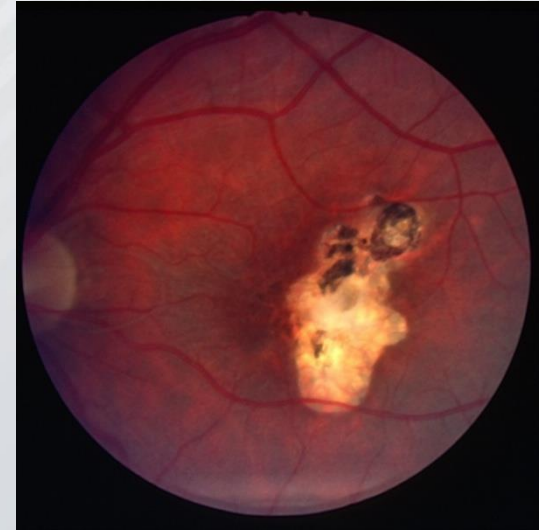
Oküler toksoplazmozis

- Fundoskopide
 - Retinada kenarları belirgin olmayan, kabarık, sarı-beyaz pamuksu lezyonlar (**nekrotizan retinit**)
 - Bazen hemoraji ve vaskülit
 - Lezyonlar çoğunlukla unilateral



Enfeksiyonun 'klasik' bulgusu olan pigmente koryoretinal skar kenarında tüysü beyaz, nekrotizan retinit ya da retinokoroidit odağı görülür

Geniş, tam kat lezyonlar **klasik 'sisteki far'** bulgusuna yol açarak daha ciddi vitreus inflamasyonuna yol açmaya meyillidir



Gebelikte Toksoplazmoz ve Konjenital Toksoplazmoz

- Anne genellikle asemptomatik
- Bebeğe geçiş
 - İlk trimesterde %10-25
 - İkinci trimesterde %30-54
 - Üçüncü trimesterde %**60-65**

Gebelikte Toksoplazmoz ve Konjenital Toksoplazmoz

- Gebelik haftası arttıkça fetüste konjenital enfeksiyon riski artmasına rağmen, fetüste oluşan hasar azalmakta
- Konjenital toksoplazmozis ilk trimesterde;
 - Spontan düşük
 - Ölü doğum
 - Erken doğum
- Annenin tedavi edilmesi konjenital enfeksiyon riskini % **60** oranında azaltmakta

Gebelikte Toksoplazmoz ve Konjenital Toksoplazmoz

- Erken tedavi edilmeyen olguların % 85'inde gelişme geriliği veya ileri yaşlarda koryoretinit gelişmekte
- Bebeklerin %75'i doğumda asemptomatik
- Yenidoğanda
 - **Hidrocefali**
 - **Intrakraniyal kalsifikasyonlar**
 - **Koryoretinit**

TRIAD

 - Ateş, hipotermi, kusma, anemi, sarılık, döküntü, trombositopeniye bağlı peteşiler, ensefalit, pnömoni, mikrosefali, mikroftalmi, şaşılık, sağırılık, LAP ve HSM,
- SSS belirtileri doğumdan haftalar hatta yıllar sonra ortaya çıkabilir

Konjenital Toksoplazmoz



Hidrocefali



Kalsifikasyon ve Hidrocefali

Konjenital Toksoplazmoz

Mikroftalmi



Tanı

- **Direkt tanı**

- Etkenin örnekten izolasyonu
- Etkenin genomik yapısının saptanması
- Dokuda etkenin gösterilmesi

- **İndirekt tanı**

- **Antikor saptamaya yönelik serolojik testler**
- Toxoplasmin deri testi
- Antijene özgül lenfosit transformasyonu ve lenfosit tiplendirmesi

Tanı

- **Serolojik testler ile konulur**
- Toksoplazma IgG, IgM, IgA ve IgE antikorları saptanabilir.
- Enfeksiyondan birkaç hafta sonra antikorları saptayabilen birkaç test var

Antikor saptamaya yönelik serolojik testler

- **Sabin-Feldman Boya Testi (Dye-test) (Referans testtir.)**
- İndirek Fluorasan Antikor Testi (IFAT)
- İndirekt Hemaglutinasyon Testi (IHAT)
- Kompleman Fiksasyon Testi (KFT)
- Lateks Aglutinasyon Testi
- Direkt Aglutinasyon Testi
- Presipitasyon
- IgM Immunsorbent Aglütinasyon Yöntemi (IgM-ISAGA)
- **Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)**
- **ELISA IgG Avidite**
- Enzyme Linked Immunofiltration Assay (ELIFA)
- Vitek Immuno Diagnostic Assay System (VIDAS)
- Western Blot

Tanı

- Enfekte olup olmadığını gösteren **Immunglobulin G (IgG)** ölçülmeli
- Enfeksiyonu zamanını tahmin etmek için (gebeler için önemli)
 - **Immunglobulin M istenmeli (Ig M) ve avidite** testi kullanılmalıdır
- Doku örneklerinde, kanda, BOS veya diğer biyopsi materyalinde parazitin doğrudan gözlenmesiyle yapılabilir (immunfloresans boyanma, zor)
- Okuler hastalığın tanısı lezyonu görünüşüne, semptomlara, hastalığın seyrine ve serolojik testlere dayanır

IgG Avidite

- Sonuç referans aralıkları her laboratuvarda farklı olabilir
- Sonuç verilirken
 - Düşük - Orta düzey- Yüksek avidite
- **Yüksek** avidite enfeksiyonun **en az 16 hafta önce** olduğunu gösterir
- **Düşük veya orta düzey** IgG avidite sonuçları her zaman yeni geçirilmiş enfeksiyonu göstermeyebilir
 - Düşük veya orta düzey avidite değerleri aylarca sebat edebilir

Gebelikte Tanı

- Serolojik testlerle (IgM, IgG, IgG Avidite) tüm gebeler değerlendirilmeli
- Seroloji negatif olan gebeler **gebelik boyunca ayda bir** serolojik açıdan incelenmeli!!!
- Akut toksoplazmoz şüphesinde (Toksoplazma IgM pozitif) hemen tedavi başlanmalı
- Şüpheli sonuçlar 2-3 hafta içinde tekrar edilmeli
- En az **üç hafta ara** ile alınmış, iki farklı serum örneğinde spesifik toksoplazma antikorlarında **dört kat** ve üzeri titre artışının gösterilmesi tanı koydurucu

Gebelikte Tanı

- Serolojik olarak şüpheli (Tokso plazma IgM pozitif) her hastaya IgG avidite testi yapılmalı,
- Düşük ve orta düzey IgG aviditeli hastalarda **18. gebelik haftasında** amniyosentez yapılmalı ve toksoplazma DNA PCR (%97.4 duyarlı *) çalışılmalı,

* Hohlfield P, Daffos F, Costa JM, et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a PCR test on amniotic fluid. N Engl J Med. 1994;331:695-699

Fetus ve Yenidoğanda Konjenital Toksoplazmoz Tanısı

- Kanıtlanmış maternal akut enfeksiyonda veya kuvvetle akut maternal enfeksiyondan şüphelenilen durumlarda fetüste toksoplazmaya yönelik inceleme yapılmalı
 - **USG ve amniosentez**
 - USG'de tespit edilmiş olan fetal hasar (hidrosefali, intrakranial kalsifikasyon gibi) durumlarında, amniotik sıvıda PCR ile DNA araştırılması yapılmalı
 - **18 ve üzeri haftalarda** amniotik sıvıda PCR incelemesi, **duyarlı, hızlı** ve kord kanı incelemesine göre daha **güvenilir** bir yöntem

Fetus ve Yenidoğanda Konjenital Toksoplazmoz Tanısı

- Yeni doğanda, toksoplazma IgG antikoru anlamsız (Maternal ?)
 - Maternal kaynaklı antikor titreleri 6-12 ayda kaybolur
 - Yeni doğanda özellikle IgM ve IgA antikorları bakılmalı
 - Maternal ve infant kaynaklı antijenleri ayırt edebilen Western blott incelemesi ve konvansiyonel serolojik testlerin (IgG, IgM, IgA) kombinasyonu (özellikle doğumda ve ilk üç ayda konjenital toksoplazmoz tanısında) daha duyarlı
- Konjenital Toksoplazmoz düşünülen her bebekte oftalmolojik inceleme, serebral kalsifikasyonlar için radyolojik görüntüleme ve BOS incelemesi yapılmalı

Tedavi

- Takizoit aşamasında etkili
- Doku kistlerine etki etmez
- En etkili ilaç **primetamin**
 - Folik asit antagonisti
 - Yan etkisi doza bağımlı kemik iliği supresyonu
 - Folinik asit (Leucovorin) eş zamanlı uygulaması ile kemik iliği primetaminin toksik etkilerinden korunur
- **Sulfadiyazin** veya **klindamisin** (sulfa ilaçlara hipersensitivite varsa) gibi ikincil bir ilaç kullanılabilir
- **Trimetoprim-sulfametoksazol** kullanılabilir
- **Atovakuan** ve **primetamin+azitromisin** alternatif ilaç olarak kullanılmış ama yeterince çalışma yok

Tedavi

İmmünolojik olarak normal hasta

- **Akut hastalık/LAP**

- Şiddetli/persistan semptomlar veya hayati organ hasarı olmadıkça tedavi verilmez
- Miyokardit, miyozit, hepatit, pnömoni, beyin lezyonları, cilt lezyonları ve LAP'ın uzun süre devam ettiği hastalarda tedavi düşünülmelidir

Primethamine 200 mg/gün 1. gün, sonra ilk 30 gün 50-75mg/gün, daha sonra 25 mg/gün +
Sulfadiazine 1000-1500 mg/gün veya

Sulfadiazine yerine **Klindamisin** 1200 mg/gün, 4-6 hafta, verilebilir

TMP/SMX, 2x80/400 mg, 3-4 hafta,
%65 kür sağlar

Tedavi

İmmünolojik olarak normal hasta

- **Koryoretinit, menenjit**

Primethamine 200 mg, PO, 1. gün, sonra 50–75 mg/gün +
Sulfadiazine 4 x 1–1.5 gr, PO +
Folinic acid 5–20 mg, haftada 3 kez

Bulgular düzeldikten sonra 1-2 hafta daha tedavi verilir

Folinic acid, Primethamine kesildikten sonra 1 hafta daha verilir.

BOS proteini düzelinceye kadar veya göz dibi ödemi düzelinceye kadar **prednisone** 2x0,5mg/kg/gün verilir.

Gebelikte Toksoplazmoz Tedavi

- 18 haftadan önceki gebelik durumunda **Spiramisin** 3x1 gr başlanır
- Toksoplazma DNA PCR sonucuna göre;
 - Negatif ise **doğuma kadar spiramisin**
 - Spiramisin, fetüse geçişi %60 oranında azaltır.
 - Pozitif ise
 - Gebelik sonlandırımı ???
 - **Primethamine/sulfadiazine** başlanıp fetüsün takibi.
 - Azitromisinin?? gebeliğin üçüncü trimesterinde primetamin sülfadiazin tedavisi kadar etkili olduğunu ve konjenital enfeksiyonun önlenmesinde alternatif bir ilaç olabilir

Korunma

- Eti iyi pişirmek (parça etler için 63°C ve 3 dakika dinlenmesini sağlamak, kıyma için ise 71°C, kümes hayvanları dahil bütün et ürünleri 74°C)
- Eti derin dondurucuda (0°C birkaç gün) tutmak
- Kedi kumu değişimini günlük yapmak (kedi dışkısı ile 1-5 gün içinde bulaştırmıcılık kazanır)
- Elleri yıkamak
- Yemeden önce sebze ve meyveleri yıkamak
- Pastörize olmayan keçi sütü tüketiminden kaçınmak
- Deniz ürünlerinin çiğ yenmemesi