



Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği

# TOKSOPLAZMOZ TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU

## Editörler

Canan Ağalar  
Yasemin Çağ  
Behice Kurtaran  
Hüsnü Pullukçu  
Meltem Işıkgöz Taşbakan



Türkiye Enfeksiyon  
Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji  
Uzmanlık Derneği



Klinik Mikrobiyoloji  
Uzmanlık Derneği



Türk Oftalmoloji Derneği



Çocuk Enfeksiyon  
Hastalıkları ve  
Bağışıklama Derneği



Türk Jinekoloji ve  
Obstetrik Derneği



## TÜRKİYE ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ UZMANLIK DERNEĞİ

# Toksoplazmoz Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu

### UZLAŞI RAPORUNUN OLUŞTURULMASINA KATKIDA BULUNAN DERNEKLER



Türkiye Enfeksiyon  
Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji  
Uzmanlık Derneği



Klinik Mikrobiyoloji  
Uzmanlık Derneği



Türk Oftalmoloji  
Derneği



Çocuk Enfeksiyon  
Hastalıkları ve  
Bağışıklama Derneği



Türk Jinekoloji ve  
Obstetrik  
Derneği

Yayıncı Kuruluş: BİLİMSEL TIP YAYINEVİ

Genel Koordinatör: Ecz. İbrahim ÇEVİK

“Tokso plazmoz Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu” kitabının basım ve yayın hakları BİLİMSEL TIP YAYINEVİ’ne aittir. Bu kitabın hiçbir bölümü yayıncının yazılı izni olmaksızın basılamaz, fotokopi, kayıt, tekrar çoğaltma gibi yöntemlerle elektronik ve mekanik bir şekilde çoğaltılamaz, ancak kaynak gösterilerek kısa alıntılar yapılabilir.

Ankara, 2022

e-ISBN: 978-605-4488-86-5

**bilimsel tıp**  
yayınevi  
[www.bilimseltipyayinevi.com](http://www.bilimseltipyayinevi.com)

Yayıncı Kuruluş: BİLİMSEL TIP YAYINEVİ  
Bükreş Sokak No: 3/20 Kavaklıdere/ANKARA  
Tel: 0312 426 47 47 • 0312 466 23 11  
Faks: 0312 426 93 93  
e-posta: [bilimsel@bilimseltipyayinevi.com](mailto:bilimsel@bilimseltipyayinevi.com)  
[www.bilimseltipyayinevi.com](http://www.bilimseltipyayinevi.com)

# Editörler ve Yazarlar

## EDİTÖRLER

### **Prof. Dr. Canan AĞALAR**

Medicana Ataşehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

### **Doç. Dr. Yasemin ÇAĞ**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

### **Prof. Dr. Behice KURTARAN**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

### **Prof. Dr. Hüsnü PULLUKÇU**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

### **Prof. Dr. Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

## YAZARLAR

### **Prof. Dr. Canan AĞALAR**

Medicana Ataşehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

### **Prof. Dr. Gülay ARAL AKARSU**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Bilim Dalı, Ankara

### **Doç. Dr. Ahu KARA AKSAY**

Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir

### **Doç. Dr. Sevgen TANIR BAŞARANOĞLU**

İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul

### **Doç. Dr. Gülsüm İclal BAYHAN**

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi Kliniği, Ankara

### **Doç. Dr. Yasemin ÇAĞ**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

### **Doç. Dr. Özgür DAĞLI**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bursa

### **Prof. Dr. Derya ÖZTÜRK ENGİN**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

### **Prof. Dr. Nurettin ERBEN**

Eskişehir Osman Gazi Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

### **Doç. Dr. Derya DİRİM ERDOĞAN**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir

**Doç. Dr. Belgin GÜLHAN**

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, Ankara

**Doç. Dr. Sirel GÜR GÜNGÖR**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

**Dr. Öğr. Üyesi Ayşe SEZA İNAL**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

**Prof. Dr. Ateş KARA**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

**Prof. Dr. Oğuz KARABAY**

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya

**Prof. Dr. İlkey KARAOĞLAN**

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

**Doç. Dr. Gülden ESER KARLIDAĞ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ

**Dr. Esra ERDEM KIVRAK**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa

**Prof. Dr. Behice KURTARAN**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

**Doç. Dr. İpek MUMCUOĞLU**

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

**Prof. Dr. Hüsnü PULLUKÇU**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

**Dr. Refaettin ŞAHİN**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara

**Prof. Dr. Seniha ŞENBAYRAK**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

**Doç. Dr. Gönül ÇİÇEK ŞENTÜRK**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

**Prof. Dr. Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

**Prof. Dr. Bahri TEKER**

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

**Prof. Dr. F. Nilüfer YALÇINDAĞ**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

**Prof. Dr. Meltem Arzu YETKİN**

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Giresun

**Prof. Dr. Aykan YÜCEL**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara

*\*Soyadlara göre alfabetik olarak sıralanmıştır.*

# İçindekiler

BÖLÜM 1. GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİ.....	1
BİYOLOJİ ve YAŞAM DÖNGÜSÜ.....	1
EPİDEMİYOLOJİ .....	3
TANI YÖNTEMLERİ .....	4
BÖLÜM 2. TOKSOPLAZMOZ: AKUT SİSTEMİK HASTALIK (AKUT SİSTEMİK TOKSOPLAZMOZ) .....	6
TANI.....	6
AYIRICI TANI.....	6
AKUT ENFEKSİYON TEDAVİSİ.....	6
BÖLÜM 3. TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR.....	8
GİRİŞ.....	8
SPİRAMİSİN.....	8
SÜLFONAMİDLER.....	8
PRİMETAMİN .....	9
TRİMETOPRİM.....	9
KLİNDAMİSİN .....	9
ATOVAKUON .....	10
AZİTROMİSİN .....	10
BÖLÜM 4. KORUNMA ve KONTROL.....	14
GENEL BİLGİLER .....	14
ÖNERİLER .....	14
BÖLÜM 5. GEBELİK ve YENİDOĞANDA TOKSOPLAZMOZ.....	16
GİRİŞ.....	16
MATERNAL ENFEKSİYON.....	16
FETAL ENFEKSİYON.....	17
MATERNAL ve FETAL TOXOPLAZMA ENFEKSİYONLARIN YÖNETİMİ .....	19
DOĞUM ÖNCESİ BAKIM ve DOĞUM .....	21
MATERNAL ENFEKSİYONDAN SONRA GEBELİĞİN ZAMANLAMASI .....	21
BÖLÜM 6. KONJENİTAL TOKSOPLAZMOZ.....	24
GİRİŞ.....	24

EPİDEMİYOLOJİ .....	24
İNTRAUTERİN BULGULAR .....	24
KLİNİK ÖZELLİKLER .....	24
CİLT BULGULARI .....	25
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ BULGULARI .....	25
GÖZ BULGULARI .....	25
KULAK ile İLGİLİ BULGULAR .....	25
TANI .....	27
BÖLÜM 7. KEMİK İLİĞİ ve HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE ALICILARINDA TOKSOPLAZMOZ .....	33
GİRİŞ .....	33
HKHN İŞLEMİNE BAĞLI ENFEKSİYONLAR İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ .....	33
HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA <i>TOXOPLASMA GONDII</i> ENFEKSİYONLARI .....	34
KORUNMA ve PROFİLAKSİ .....	35
BÖLÜM 8. HIV ile ENFEKTE KİŞİLERDE TOKSOPLAZMOZ .....	38
GİRİŞ .....	38
EPİDEMİYOLOJİ .....	38
KLİNİK TABLOLAR .....	38
TANI .....	39
AYIRICI TANI .....	40
TEDAVİ .....	40
ÖNLEME .....	42
BÖLÜM 9. OKÜLER TOKSOPLAZMOZ .....	46
GİRİŞ .....	46
KONJENİTAL OKÜLER TOKSOPLAZMOZ .....	49
REKÜRREN OKÜLER TOKSOPLAZMOZ .....	50
PRİMER OKÜLER TOKSOPLAZMOZ .....	50
İMMÜN SİSTEMİ BASKILANMIŞ KİŞİLERDE OKÜLER TOKSOPLAZMOZ .....	50
TANI .....	51
TEDAVİ .....	51
BÖLÜM 10. SOLİD ORGAN TRANSPLANTASYONUNDA TOKSOPLAZMOZ .....	55
GİRİŞ .....	55

# Ön söz

*Toksoplazmozis dünya çapında yaygın bir zoonozdur. Sağlıklı bireylerde ciddi hastalığa yol açmazken konjenital enfekte bebeklerde ve immün yetmezliği olan bireylerde ciddi sonuçlar doğurabilir. Hastalık oluşturduğu sonuçlar nedeniyle farklı kliniklerin bir arada takip ve tedavisini gerektirmektedir. Toksoplazmozis takibiyle ilgili farklı uzmanlık alanlarının farklı takip presedürleri olsa da birlikte takip gereken olgularda bireysel farklılıklar ortak takipte zorluklar, yanlış anlaşılmalara, farklı tedavilerin uygulanmasına yol açtığı bilinen bir gerçektir.*

*Toksoplazmozis takip eden tüm branşların ortak kararıyla oluşturulacak bir uzlaşma raporu, ülkemiz için hasta tanı, takip ve tedavisinde hem hekimlere kolaylık sağlayacağı hem de farklı uygulamaların önüne geçeceği düşüncesiyle ilgili branşlarla tüm uluslararası önerileri ve literatürü harmanlayarak bir uzlaşma raporu hazırlanmasına gerek duyulmuştur. Bu amaçla, konuyla ilgilenen tüm hekimlerin ortak kavramlarda buluşabileceği, klinik uygulamadaki farklılıkları giderebilecek, kaynak olarak kullanılacak bir metin hazırlamak hedeflenmiştir. Hedeflenen uzlaşma raporu hazırlığı için 2020 tarihinde yazışmalara başlandı. Yapılan görüşmeler sonucu Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği, Türk Oftalmoloji Derneği Genel Merkez (TOD), Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği, Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD) katılımıyla 27.07.2021 tarihinde ilk toplantı yapıldıysa da tüm dünyayı etkileyen pandeminin araya girmesi nedeniyle çalışma platformu çevrim içi olarak devam etti.*

*Bu çalışmalar süresince derneğin temsilcisi olarak çalışmalara katılan meslektaşımız Doç. Dr. Özgür Dağlı'yı zamansız kaybetmenin üzüntüsünü yaşadık. Bu uzlaşma raporunda adının yaşayacağını biliyoruz.*

*Ortak görüşte birleştiğimiz uzlaşma raporu tüm katkı sağlayan dernek temsilcilerinin özverili çalışmasıyla son halini aldı. Ülkemizde bir ilk olan uzlaşma raporunun, önemli bir eksikliği doldurarak sağlık çalışanlarına yol göstereceğini umuyoruz. Katkı sağlayan tüm uzmanlık derneklerine Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) adına teşekkür ederiz. Bu hastaları takip ve tedavi eden tüm hekimlere yol gösterici olması dileğimizle.*

Editör  
Canan Ağalar



# Kısaltmalar

**AIDS:** Edinilmiş immün yetersizlik sendromu

**ART:** Antiretroviral tedavi

**BAL:** Bronkoalveolar lavaj

**BOS:** Beyin omurilik sıvısı

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**CMV:** Sitomegalovirüs

**DHFR:** Dihidrofolat redüktaz

**DHPS:** Dihidropteroat sentetaz

**EBV:** Epstein-Barr virüs

**ELISA:** Enzim ilişkili immünosorbent test

**FA:** Flöresein anjiyografi

**G6PD:** Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz

**GVHD:** Graft versus Host hastalığı

**HKHN:** Hematopoitik kök hücre nakli

**HSV:** Herpes simpleks virüs

**IRIS:** İmmün rekonstitüsyon enflamatuvar sendrom

**ISAGA:** İmmünosorbent aglütinasyon test

**JCV:** Jacobs Creutzfeld virus

**KT:** Konjenital toksoplazmoz

**LDH:** Laktik dehidrojenaz

**MRI:** Manyetik rezonans görüntüleme

**MSS:** Merkezi sinir sistemi

**NK:** Doğal öldürücü

**PABA:** Para-aminobenzoik asit

**PCP:** Pnömosistis pnömonisi

**PET:** Pozitron emisyon tomografisi

**PML:** Progresif multifokal lökoensefalopati

**PZR:** Polimeraz zincir reaksiyonu

**RPE:** Retina pigment epiteli

**SD-OKT:** Spektral domain optik koherens tomografi

**SPECT:** Talyum teklin foton emisyon bilgisayarlı tomografisi

**TE:** Toksoplazma ensefaliti

**TMP-SMX:** Trimetoprim-sülfametoksazol

**VZV:** Varisella zoster virüs

# GİRİŞ

## GENEL BİLGİ

*Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), tokso plazmoz hastalığının etkeni olan zorunlu hücre içi protozoon parazittir. Tüm dünyada yaygın olarak bulunan bu zoonotik etken, insanların yanı sıra tüm sıcak kanlı hayvanları ve kanatlıları enfekte edebilir. Son (kesin) konak, parazitin seksüel çoğalmasının gerçekleştiği kedigillerlerdir. Enfekte olan diğer tüm canlılar ara konaktır.

*T. gondii*, apicomplexa şubesinde yer alan ve bu cins altında bulunan tek türdür. Hem kesin hem de ara konakları genellikle klinik belirti göstermeden enfekte eder. Enfeksiyonları lokal veya genel olabilir, bağışıklığı yeterli kişilerde nadiren şiddetlidir. Lenfadenit insanlarda en sık görülen belirtidir. En sık derin servikal lenf bezleri etkilenir. Lenf bezleri hassaslaşır ancak ağrılı değildir; enfeksiyon haftalar veya aylar içinde kendiliğinden düzeler. Lenfadenopatiye ateş, halsizlik, yorgunluk, kas ağrıları, boğaz ağrısı ve baş ağrısı eşlik edebilir.

İnsanlarda şiddetli hastalık genellikle sadece doğuştan enfekte çocuklarda ve immün yetmezlikli kişilerde görülür.

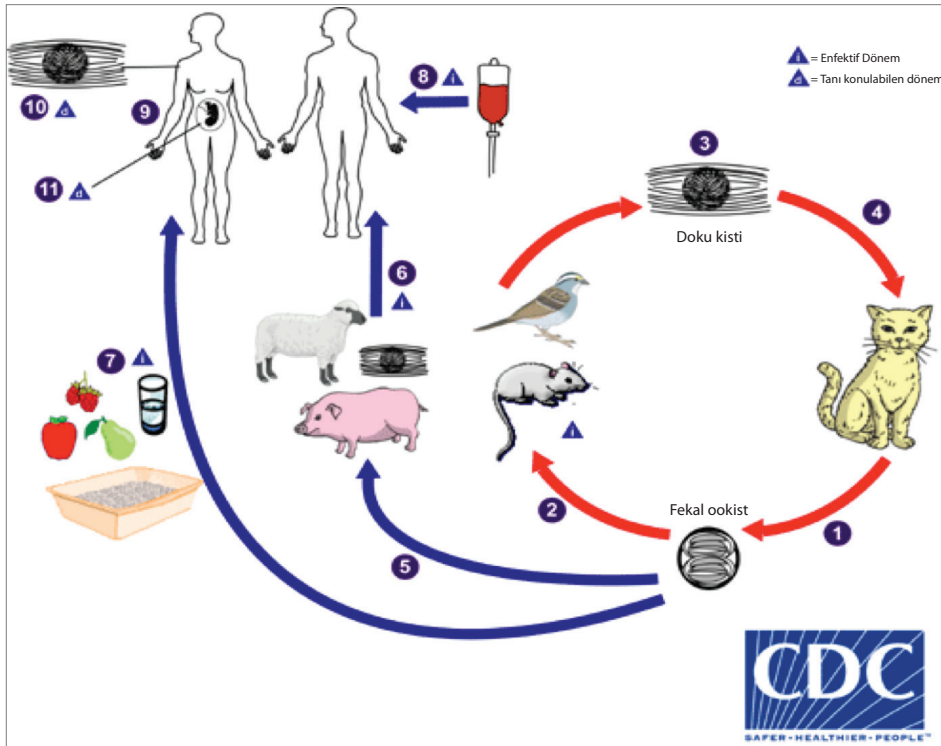
Prenatal olarak edinilen *T. gondii* sıklıkla beyni ve retina yı enfekte eder. Hafif hastalık, görmede hafif şiddette azalmaya neden olabilirken, ağır hastalıkli çocuklarda; retinokoroidit, hidrosefali, konvülsiyonlar ve intraserebral kalsifikasyonlar izlenir. Oküler hastalık en sık görülen sekeldir.

Özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalar tokso plazmaya bağlı ensefalit açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Semptomlar ve bulgular; baş ağrısı, oryantasyon bozukluğu, uyuşukluk, hemiparezi, refleks değişiklikleri ve kasılmaları içerebilir. Koma ve ölüm meydana gelebilir.

*T. gondii*, hayvanlarda da ciddi hastalıklara neden olabilir. Kediler, köpekler ve diğer birçok evcil hayvan, tokso plazmoz nedeniyle pnömoni, hepatit ve ensefalitten ölebilir.

## BİYOLOJİ VE YAŞAM DÖNGÜSÜ

*T. gondii*'nin üç bulaşıcı evresi vardır: takizoitler (trofozoitler), bradizoitler (doku kistleri) ve sporozoitler (ookist içinde). Bu aşamalar aşağıda şematize edilen karmaşık bir yaşam döngüsü içinde birbirine bağlıdır.



Şekil 1. Yaşam döngüsü.

CDC sayfasından alınmıştır. Erişim Tarihi: 05.11.2021 <https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html>

Şekil 1'de yaşam döngüsü basamakları numaralandırılarak, aşağıda açıklanmıştır: *T. gondii* için bilinen tek kesin konak, *Felidae* ailesinin üyeleridir (evcil kediler ve akrabaları). Sporsuz ookistler kedinin dışkı ile atılır (1). Ookistlerin atıldıkları çevrede sporlanması ve enfektif hale gelmesi 1-5 gün sürer. Doğadaki ara konaklar, ookistlerle kontamine olmuş toprak, su veya bitkileri yedikten sonra enfekte olurlar (2). Ookistler, yutulduktan kısa bir süre sonra takizoitlere dönüşür. Bu takizoitler nöral ve kas dokusunda yerleşir ve bradizoitlere (doku kisti) dönüşür (3). Kediler, bradizoitleri barındıran ara konakları yedikten sonra enfekte olurlar (4). Kediler ayrıca ookistlerin yutulmasıyla da enfekte olabilirler. Diğer hayvanlarda da ookistlerin yutulmasından sonra doku kistleri gelişir (5).

İnsanlar aşağıda sayılan yolların herhangi biriyle enfekte olabilir:

- Doku kistleri olan hayvanların az pişmiş etlerini yemek (6)
- Kedi dışkısı veya bununla kontamine olmuş yiyecek veya su tüketmek (dışkı ile kontamine olmuş toprak veya evcil bir kedinin kum kutusunu değiştirmek gibi) (7)
- Kan veya organ nakli (8)
- Anneden fetüse transplasental (9).

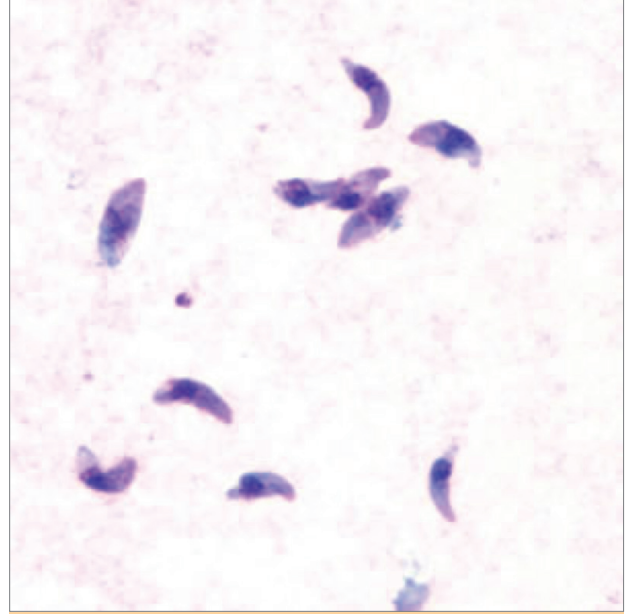
İnsanda parazitler, en yaygın olarak iskelet kası, miyokard, beyin ve gözlerde doku kistleri oluşturur (10). Bu kistler konağın ömrü boyunca kalabilir. Boyalı biyopsi örneklerinde doku kistleri gözlenebilse de tanı genellikle seroloji ile konulur. Amniyotik sıvıda *T. gondii* DNA'sının PZR gibi moleküler yöntemlerle saptanmasıyla konjenital enfeksiyonların tanısı konulabilir (11).

*T. gondii* yaşam döngüsünde takizoitler, merozoitler, bradizoitler ve sporozoitler (ookistlerde bulunur) yer alır.

**Takizoitler:** Hareketli olan ve hızla çoğalan takizoitler, konakçıda parazit popülasyonunun sayı olarak artmasından sorumludur. Bir konak; bir doku kisti veya bir ookist tükettiğinde, bradizoitler veya sporozoitler, konakçının bağırsak epitelini enfekte ettikten sonra aşamalı olarak takizoitlere dönüşür. Enfeksiyonun akut döneminde, takizoitler kan dolaşımı yoluyla tüm vücuda yayılır. Daha sonraki dönemlerde takizoitler, latent enfeksiyon evresi olan bradizoitlere dönüşür.

Takizoitler, özel bir üreme şekli olan tekrarlanan endodiogeni ile konak hücresi içinde aseksüel olarak çoğalır. Bu bölünme defalarca tekrarlanır ve konakçı hücre, takizoitlerin büyümesini destekleyemediğinde yırtılır. Yayılma ve büyüme oranları, *T. gondii* suşuna ve konak hücre tipine bağlı olarak değişir. *T. gondii* izolatları genetik olarak tip I, II ve III olarak sınıflandırılmış olsa da *T. gondii*'nin farklı izolatları arasında kayda değer yapısal farklılıklar yoktur.

**Merozoitler:** Takizoitler gibi, merozoitler de hızla bölünür ve seksüel çoğalmadan önce kedinin bağırsağında parazit popülasyonunun sayıca artmasından sorumludur. Kediler doku kistlerini yediğinde, doku kisti içindeki bradizoitler bağırsak epitel hücrelerinin içinde merozoitlere dönüşür. Bağırsak epitelinde



Şekil 2. Giemsa boyalı takizoitler.

CDC sayfasından alıntıdır. Erişim Tarihi: 05.11.2021 <https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html>

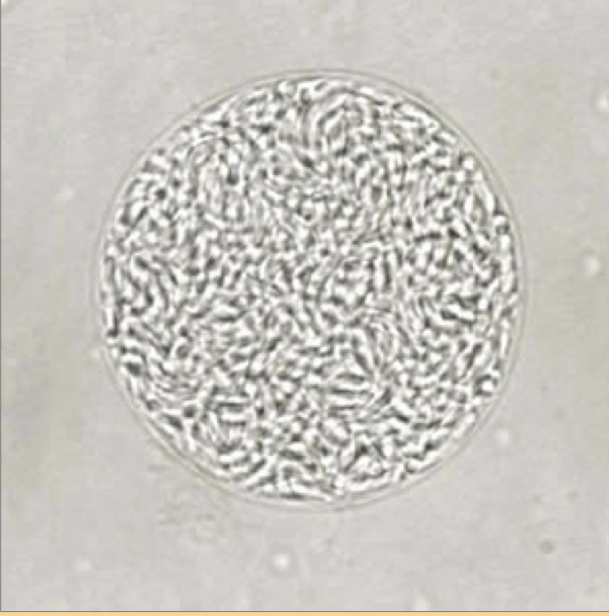
kısa bir hızlı sayı artışı periyodunun ardından merozoitler, parazitin bulaşıcı olmayan seksüel aşamalarına dönüşerek cinsel üremeye uğrar ve sonunda zigot içeren ookistler oluşur.

**Bradizoitler:** Parazitin yavaş bölünen ve doku kistlerini oluşturduğu aşamadır. Enfekte olmamış bir konakçı bir doku kisti yediğinde, kistten çıkan bradizoitler, bağırsak epitel hücrelerini enfekte ederek takizoitlere dönüşür. Konakçı vücutta ilk proliferasyon periyodunu takiben takizoitler bradizoitlere dönüşürler ve yeni konakçıda doku kistlerini oluşturmak için konakçı hücrelerin içinde çoğalırlar.

Doku kistleri, bradizoitler endodiogeni ile bölündükçe büyür ve hücre içinde kalır. Doku kistleri boyut olarak değişkendir; genç doku kistlerinin çapı 5 µm kadar küçük olabilir ve sadece iki bradizoit içerebilir, daha yaşlı olanlar ise yüzlerce organizma içerebilir. Beyindeki doku kistleri genellikle sferoidaldir ve 70 µm çapa kadar büyüyebilir. Kas içi kistler 100 µm uzunluğunda olabilir. Akciğerler, karaciğer ve böbrekler gibi iç organlarda doku kistleri geliştirebilse de beyin, göz, iskelet ve kalp kası dokularında daha sık görülürler. Bozulmamış doku kistleri muhtemelen herhangi bir zarara neden olmaz ve konakçıda enflamatuvar yanıtı neden olmadan konakçının yaşamı boyunca devam edebilir. Doku kisti duvarı elastik ve incedir (<0.5 µm).

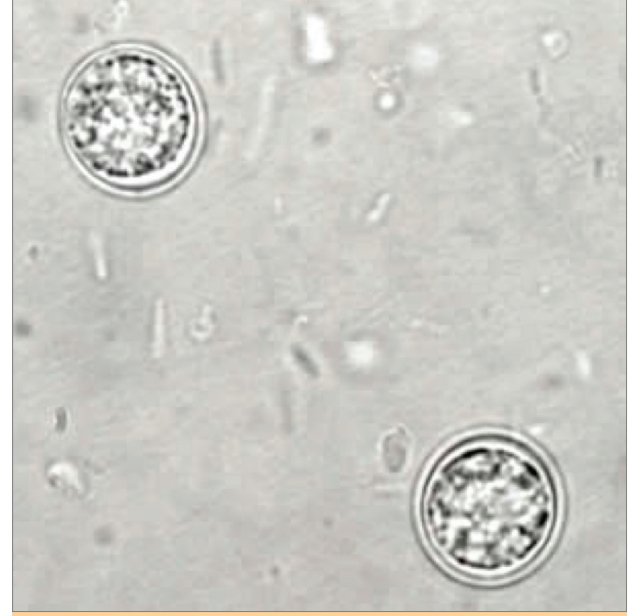
Bradizoitler yapısal olarak takizoitlere çok benzer. Takizoitlerdeki çekirdek daha merkezi iken bradizoitler arka uca doğru yerleştirilmiş bir çekirdeğe sahiptir. Bradizoitler, takizoitlerden daha incedir.

**Sporozoitler:** Sporozoitler, parazitin ookistlerin içinde yaşadığı aşamadır. Bir insan veya başka bir sıcakkanlı konakçı bir ookist yuttuğunda, içindeki sporozoitler salınır ve proliferatif takizoit aşamasına dönüşmeden önce epitel hücrelerini enfekte eder.



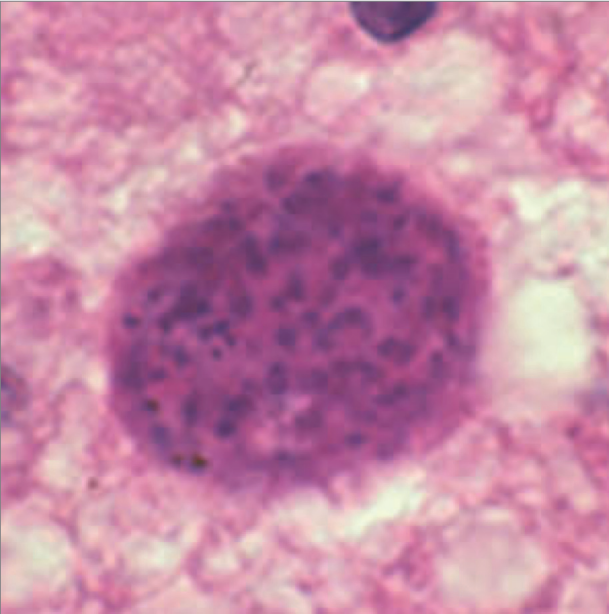
**Şekil 3.** Boyanmamış bradizoitleri içeren doku kisti.

CDC sayfasından alıntıdır. Erişim Tarihi: 05.11.2021 <https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html>



**Şekil 5.** Sporlanmamış *T. gondii* ookistleri.

CDC sayfasından alıntıdır. Erişim Tarihi: 05.11.2021 <https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html>



**Şekil 4.** Hematoksilen eozin ile boyanmış, bradizoitleri içeren doku kisti. Hematoksilen eozin boyama.

CDC sayfasından alıntıdır. Erişim Tarihi: 05.11.2021 <https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html>



**Şekil 6.** Sporlanmış *T. gondii* ookistleri.

CDC sayfasından alıntıdır. Erişim Tarihi: 05.11.2021 <https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html>

Sporlanmamış ookistler küreseldir ve çapları 10 x 12 µm'dir. Sporulasyon, havalandırma ve sıcaklığa bağlı olarak kedinin dışında 1 ile 5 gün içinde ortaya çıkar.

#### EPİDEMİYOLOJİ

İnsanlarda *T. gondii* enfeksiyonu tüm dünyada yaygındır. Dünya nüfusunun %30'dan fazlasının *T. gondii* ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. İnsanlarda insidans ülkelere ve bölgelere

göre %10-80 arasında değişmektedir. *T. gondii*'nin doğal yayılım derecesini belirleyen faktörler; çevresel koşullar, kültürel alışkanlıklar ve bölgede bulunan hayvan türleridir. Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda %28.3 ile %69.6 arasında değişen oranlar bildirilmektedir.

İnsanlarda konjenital enfeksiyon oranı %0.1'den azdır. Ancak bu konudaki çalışmalar çok kısıtlıdır ve daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.



Sağlıklı insanlarda enfeksiyon çoğunlukla asemptomatik geçirildiği için sıklık bilinmemektedir ve araştırılması güçtür. *T. gondii* enfeksiyonu, gıda için kullanılan birçok hayvanda (örneğin koyun, keçi, domuz ve tavşan) yaygın olarak görülür. Enfeksiyon sığırlarda, koyun veya domuzlara göre daha az yaygındır.

Ookistler tüm kedigillerden bulaşabilir, ancak evcil kedilerde risk en fazladır. Bir kedi birkaç doku kisti yuttuktan sonra milyonlarca ookist atabilir. Ookistler, sıradan çevre koşullarına karşı dirençlidir. Nemli koşullarda aylarca, hatta yıllarca hayatta kalabilirler. Sinekler, hamam böcekleri ve solucanlar gibi omurgasızlar ookistleri mekanik olarak yayabilir. Etlerin soğukta bekletilmesi parazitin ölmesini sağlar.

Farklı coğrafi bölgelerde yaygın olan ve *T. gondii* enfeksiyonunun klinik sunumunu etkileyebilen üç ana *T. gondii* genotipi (tip I, II ve III) vardır. Genotip II'nin mevcut olduğu Avrupa'da, enfekte olan bireylerin yüzde 80 ile 90'ı asemptomatiktir. Diğer genotipler Güney ve Orta Amerika'da yaygındır ve daha sık ve şiddetli enfeksiyon ile ilişkilidir. Kuzey Amerika'da en yaygın genotip I ve II karışımıdır.

### TANI YÖNTEMLERİ

*T. gondii* enfeksiyonu tanısında; serolojik testler, moleküler yöntemler, histolojik boyamalar ve organizmanın izolasyonu yöntemleri kullanılır.

#### Serolojik Testler

*T. gondii*'ye özgü antikorun gösterilmesi için serolojik testlerin kullanılması birincil tanı yöntemidir. Farklı serolojik testler, enfekte olmuş kişilerde zamanla yükselme ve düşme paternlerine sahip farklı antikorları ölçer. Bir kişinin geçmişte veya yakın zamanda enfekte olup olmadığını belirlemek için genellikle serolojik testlerin bir kombinasyonu gereklidir. Klinisyen ve klinik laboratuvarlar bu değerlendirmelere aşina olmalı ve ihtiyaç duyulursa referans laboratuvarlara başvurmalıdır.

**IgG antikorları:** IgG antikorları genellikle enfeksiyonun alınmasından 1-2 hafta sonra ortaya çıkar, 1-2 ay içinde zirve yapar, çeşitli oranlarda düşer ve genellikle yaşam boyu devam eder. IgG antikorunun ölçümü için en yaygın kullanılan testler ELISA, IFA ve Sabin-Feldman boya testleridir.

Spesifik IgG antikorlarının fonksiyonel afinitesinin başlangıçta düşük iken, takip eden haftalar ve aylar boyunca arttığı gözlemlenmiştir. IgG'lerin aviditesi; yakın zamanda edinilmiş ve eski enfeksiyon arasında ayırım yapılmasına yardımcı olmak için ölçülmektedir. Antikor-antijen kompleksini ayırmak için üre dahil olmak üzere protein denatüre edici reaktifler kullanılır. Avidite sonucu, üre ile muamele edilmiş ve muamele edilmemiş numunelerin antikor titrasyon eğrilerinin oranları kullanılarak belirlenir.

**IgM antikorları:** IgM antikorları, IgG antikorlarından daha erken ortaya çıkabilir ve daha hızlı düşebilir. IgM antikorunun ölçümü için en yaygın olarak kullanılan testler, ELISA, IFA testi ve immünosorbent aglütinasyon testidir (IgM-ISAGA). Bazı IgM-IFA testlerinde romatoid faktör ve antinükleer antikorlar

nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar olabilir. En yaygın olarak kullanılan ticari çift sandviç veya yakalama IgM-ELISA testlerinde bu antikorlar nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar oluşmaz. IgM antikorlarını ölçmek için ticari test kitlerinin geniş dağılımına rağmen, bu testler genellikle düşük özgüllüğe sahiptir ve bildirilen sonuçlar sıklıkla yanlış yorumlanır. Bir hastanın yakın zamanda mı yoksa uzak geçmişte mi enfekte olduğunu belirlemek için çoğu laboratuvar tarafından IgM testi hala kullanılmaktadır. Pozitif bir IgM testi sonucunun yorumlanmasında ortaya çıkan engeller nedeniyle, her zaman doğrulayıcı test yapılmalıdır. Yakın zamanda edinilmiş birincil enfeksiyonu olan hastalarda, başlangıçta *T. gondii*'ye özgü IgM antikorları saptanır ve çoğu durumda bu titreler birkaç ay içinde negatifleşir. Bununla birlikte, bazı hastalarda, enfeksiyonun kronik fazı sırasında pozitif *T. gondii*'ye özgü IgM titreleri hala gözlemlenebilir. IgM antikorlarının akut enfeksiyondan üç yıl sonrasına kadar tespit edilebileceği bildirilmiştir.

**IgA antikorları:** IgA antikorları, akut olarak enfekte olmuş yetişkinlerin ve konjenital olarak enfekte olmuş bebeklerin serumlarında ELISA veya ISAGA kullanılarak saptanabilir. Parazite karşı IgM antikorları için geçerli olduğu gibi, IgA antikor pozitifliği de aylarca veya bir yıldan fazla sürebilir. Bu nedenle yetişkinlerde akut enfeksiyon teşhisi için çok az ek yardım sağlarlar. Buna karşılık, konjenital toksoplazmoz teşhisi için IgA değerlerinin IgM değerlerine göre artmış duyarlılığı, fetüs ve yenidoğanda enfeksiyonun teşhisinde faydalı olabilir. Konjenital toksoplazmozlu ve negatif IgM antikorları olan bir dizi yenidoğanda, IgA ve IgG antikorlarının varlığı ile serolojik tanı konulabilir.

**IgE antikorları:** IgE antikorları, akut olarak enfekte olmuş yetişkinlerin, konjenital olarak enfekte olmuş bebeklerin ve konjenital toksoplazmik koryoretiniti olan çocukların serumlarında ELISA ile saptanabilir. Bunların gösterilmesi, IgA testleriyle karşılaştırıldığında fetüs veya yenidoğanda *T. gondii* enfeksiyonunun teşhisi için özellikle yararlı görünmemektedir. IgE seropozitifliğinin süresi, IgM veya IgA antikorlarına göre daha kısadır ve bu nedenle yakın zamanda edinilmiş enfeksiyonların tanımlanmasında faydalı görünmektedir.

#### Moleküler Testler

Vücut sıvılarında ve dokularında *T. gondii* DNA'sının saptanması için PZR amplifikasyonu, konjenital, oküler, serebral ve yaygın toksoplazmoz tanısında başarıyla kullanılmıştır. PZR erken teşhisin yapılmasını sağlayarak intrauterin *T. gondii* enfeksiyonunun teşhisinde devrim yaratmış ve aynı zamanda fetüs üzerinde daha invaziv prosedürlerin kullanılmasını önlemiştir. Buna ek olarak, PZR yöntemi, immünyetmezlikli hastalarda; beyin dokusunda, beyin omurilik sıvısında (BOS), vitreus ve diğer steril sıvılarda, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında ve kanda *T. gondii* DNA'sının saptanmasını sağlamıştır.

#### Histolojik Tanı

Doku kesitlerinde veya vücut sıvısı yaymalarında (örneğin; BOS, amniyon sıvısı, BAL) takizoitlerin gösterilmesi akut enfeksiyon tanısını koyar. Geleneksel olarak boyanmış doku ke-

sitlerinde takizoitleri göstermek genellikle zordur. *T. gondii*'ye karşı antiserum kullanan immünoperoksidaz tekniğinin hem duyarlı hem de özgül olduğu kanıtlanmıştır. AIDS hastalarının merkezi sinir sisteminde parazitin varlığını göstermek için başarıyla kullanılmıştır. İmmünoperoksidaz yöntemi, sabitlenmiş veya formalinle sabitlenmiş parafine gömülü doku kesitlerine uygulanabilir. Hızlı, teknik olarak basit ancak az kullanılan bir diğer yöntem ise; hava ile kurutulmuş, Wright-Giemsa ile boyanmış sitosantrifüjlenmiş örneklerde veya beyin aspiratının veya biyopsi dokusunun yaymalarında *T. gondii*'nin saptanmasıdır. Enflamatuvar nekrotik lezyonun yakınındaki çoklu doku kistleri muhtemelen akut enfeksiyon tanısını veya latent enfeksiyonun yeniden aktivasyonunu belirler.

### **T. gondii'nin İzolasyonu**

Parazitin izolasyonu; her türlü insan dokusu veya vücut sıvısı örneği kullanılarak, hücre kültürleri veya fare inokülasyonu ile yapılır. *T. gondii*'nin kan veya diğer steril vücut sıvılarından izolasyonu, enfeksiyonun akut olduğunu gösterir.

### **KAYNAKLAR**

1. CDC - *Toxoplasmosis - Biolog* (Erişim tarihi: 7.11.2021).
2. Montoya JG, Liesenfeld O. *Toxoplasmosis. Lancet* 2004;363:1965. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16412-X)
3. Centers for Disease Control and Prevention. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/biology.html>. (Erişim tarihi: 7.11.2021).

# TOKSOPLAZMOZ: AKUT SİSTEMİK HASTALIK (AKUT SİSTEMİK TOKSOPLAZMOZ)

Tokso plazmoz, en sık iyi pişmemiş veya çiğ etlerin yenilmesiyle alınan doku kistleriyle bulaşır. Diğer bulaş yolları bitkileri ve suları kontamine eden ookistlerin yutulması, plasentadan dikey geçiş ve daha nadir olarak kan transfüzyonu ve doku naklidir. Bağışıklığı yeterli insanlarda tedavi nadiren gerekirken, bağışıklığı baskılanmış hastalar ve şiddetli semptomları olan hastalar tedavi edilmelidir. Pirimetamin ve sülfadiazin kombinasyonu, tokso plazmozun terapötik yönetimi için tercih edilen rejimdir. Bu bölümde bağışıklığı yeterli kişilerde akut sistemik hastalığın klinik belirtilerinden bahsedilecek tanısı ve tedavisi ilgili bölümlerde tartışılacaktır (1).

Akut tokso plazmozlu hastalar tipik olarak ateş, üşüme ve terleme, vücut ağrıları, şişmiş lenf düğümleri, baş ağrısı, halsizlik gibi semptomlarla (mononükleoz sendromu) başvurur. Hastalık ortaya çıktığında klinik belirti ve bulgular genellikle hafiftir ve 2-3 gün kadar sürer. Kas ağrısı, farenjit, hepatosplenomegali ve/veya yaygın makülopapüler döküntü oluşabilir. Bazen haftalar hatta aylarca süren ve sonra kaybolan "grip benzeri" semptomlar görülebilir (2-11).

Akut tokso plazmozun en yaygın klinik belirtisi iki taraflı, simetrik, ağrısız servikal lenfadenopatidir (12). Yaklaşık %20-30'u jeneralize lenfadenopati şeklinde görülür. Lenfadenopati haftalarca sürebilir. Bazı olgularda diğer lenf bezlerinde de büyüme görülür. Nadir durumlarda, bağışıklığı yeterli hastalarda pnömoni, solunum sıkıntısı sendromu, miyokardit, perikardit, üveit, koryoretinit veya ensefalit şeklinde klinik tablolara neden olabilir (5-8).

## TANI

Tokso plazmozlu hastalarda laboratuvar bulguları spesifik değildir. Hastalarda atipik hücreli veya atipik hücresiz hafif bir lenfositoz olabilir. Atipik lenfositler varsa, genellikle toplam lökosit sayısının %10'undan azını oluştururlar. Karaciğer enzimlerinde ve C-reaktif proteinde orta düzeyde yükselme olabilir. Akut başlangıçlı ateş ve lenfadenopati ile başvuran bağışıklığı yeterli konakçılarda tokso plazmoz ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Klinik belirtilerin özgün olmaması nedeniyle, *T. gondii* enfeksiyonunun tanısı, klinik belirtilerin değerlendirilmesi yoluyla yapılmaz (2).

## Seroloji: Bakınız "Giriş Bölümü Tanı"

## Patoloji

Lenf düğümlerinin histopatolojik incelemesinde foliküler hiperplazi, monositer hücrelerle sinüslerin fokal genişlemesi ve

eozinofilik sitoplazmalı düzensiz doku makrofaj kümeleri görülür (12). Granülom ve apse olması beklenmez.

Tokso plazmik lenfadenitli hastalardan alınan ince iğne aspirasyon örneklerinde takizoitler görülebilir (12). Takizoitler standart boyalarla, immünoperoksidaz veya floresan antikor boyalarıyla gözlemlenebilir. Ayrıca, PZR ile de saptanabilir.

## AYIRICI TANI

Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, akut HIV enfeksiyonu, tularemi, kedi tırmığı hastalığı, tüberküloz gibi enfeksiyonlara ek olarak sarkoidoz, Hodgkin hastalığı ve lenfoma gibi enfeksiyöz olmayan hastalıklar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir (13).

## AKUT ENFEKSİYON TEDAVİSİ

### Kimi Tedavi Etmeli?

Akut tokso plazmoz tipik olarak kendi kendini sınırlar ve bağışıklığı yeterli, hamile olmayan yetişkinlerin çoğunda tedavi gerekmez (14). Bununla birlikte, şiddetli veya uzun (birkaç haftadan fazla) süreli belirtileri olan hastalar tedavi edilmelidir. Pnömoni, miyokardit, meningoensefalit, posterior üveit ve polimiyozit kanıtı olan hastalarda da tedavi önerilmektedir. Bağışıklık sistemi normal olan hastalarda sistemik enfeksiyonun tedavisinin yararını destekleyen sınırlı veri vardır. Bir ay boyunca trimetoprim-sülfametoksazol ile tedavi edilen hastaların klinik ve serolojik yanıt (yani, adenopatinin çözülmesi ve IgM'nin <6 uluslararası birimin altına inmesi) olasılığı %65'tir (15-17).

### Tedavi Seçimi

Bağışıklığı yeterli bireyleri tedavi etmek için kullanılan antimikrobiyal rejimler, bağışıklığı baskılanmış hastalarda kullanılanlarla aynıdır. Tedaviden ayrıntılı olarak "tedavide kullanılan ilaçlar" bölümünde bahsedilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. UpToDate. Erişim adresi: [https://www.uptodate.com/contents/toxoplasmosis-acute-systemic-disease?search=Toxoplasmosis:%20Acute%20systemic%20disease&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/toxoplasmosis-acute-systemic-disease?search=Toxoplasmosis:%20Acute%20systemic%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) (Erişim tarihi: 10.12.2021).
2. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: From animals to humans. *Int J Parasitol* 2000;30(12-13):1217-58. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(00\)00124-7](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(00)00124-7)
3. Liesenfeld O, Petersen E. *Toxoplasmosis*. *Oxford Textbook of Medicine* 2010:1090-7. [https://doi.org/10.1093/med/9780199204854.003.070804\\_update\\_005](https://doi.org/10.1093/med/9780199204854.003.070804_update_005)

4. Sacks JJ, Delgado DG, Lobel HO, Parker RL. Toxoplasmosis infection associated with eating undercooked venison. *Am J Epidemiol* 1983;118: 832-8. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113701>
5. England JH, Bailin SS, Gehlhausen JR, Rubin DH. Toxoplasmosis: The heart of the diagnosis. *Open Forum Infect Dis* 2019. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy338>
6. Costa WLG da, Barbosa IMFN, Prado DPG do, Domann N, Rezende HHA. A systematic review of *Toxoplasma gondii* genotypes in *Gallus gallus domesticus* worldwide: The focus is Brazil. *Transbound Emerg Dis* 2021. <https://doi.org/10.22541/au.161539619.96178491/v1>
7. Simon S, de Thoisy B, Mercier A, Nacher M, Demar M. Virulence of atypical *Toxoplasma gondii* strains isolated in French Guiana in a murine model. *Parasite* 2019;26:60. <https://doi.org/10.1051/parasite/2019048>
8. Karakullukçu S, Beyhun NE, Kaklıkkaya N, Köksal İ, Topbaş M, Buruk CK, et al. Seroprevalence of toxoplasmosis among 20 years and older individuals in Trabzon, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2021;55:233-47. <https://doi.org/10.5578/mb.20219909>
9. Özsan Ç. Hamilelerde toxoplasma IgM ve IG G antikor seropozitifliğinin araştırılması. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2000:1. [https://doi.org/10.1501/Tıpfak\\_0000000429](https://doi.org/10.1501/Tıpfak_0000000429)
10. Demar M, Hommel D, Djossou F, Peneau C, Boukhari R, Louvel D, et al. Acute toxoplasmoses in immunocompetent patients hospitalized in an intensive care unit in French Guiana. *Clin Microbiol Infect* 2012;E221-E231. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03648.x>
11. O'Connell S, Guy EC, Dawson SJ, Francis JM, Joyntson DHM. Chronic active toxoplasmosis in an immunocompetent patient. *J Infect* 1993;305-10. [https://doi.org/10.1016/0163-4453\(93\)92300-L](https://doi.org/10.1016/0163-4453(93)92300-L)
12. McCabe RE, Brooks RG, Dorfman RF, Remington JS. Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. *Rev Infect Dis* 1987;9:754-74. <https://doi.org/10.1093/clinids/9.4.754>
13. Karabay O, Kilic S, Gurcan S, Pelitli T, Karadenizli A, Bozkurt H, et al. Cervical lymphadenitis: Tuberculosis or tularaemia? *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E113-7. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12097>
14. Dunay IR, Gajurel K, Dhakal R, Liesenfeld O, Montoya JG. Treatment of toxoplasmosis: Historical perspective, animal models, and current clinical practice. *Clin Microbiol Rev* 2018;31. <https://doi.org/10.1128/CMR.00057-17>
15. Alavi SM, Alavi L. Treatment of toxoplasmic lymphadenitis with co-trimoxazole: Double-blind, randomized clinical trial. *Int J Infect Dis* 2010;14(Suppl 3):e67-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.11.015>
16. Ben-Harari RR, Goodwin E, Casoy J. Adverse event profile of pyrimethamine-based therapy in toxoplasmosis: A systematic review. *Drugs R D* 2017;17:523-44. <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0206-8>
17. Madireddy S, Rivas Chacon ED, Mangat R. Toxoplasmosis. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.*



# TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR

## GİRİŞ

Toksoplazmoz tedavisinde kullanılan ilaçlar, primer olarak trofozoitlere etkilidir. Mevcut terapötik ajanların doku kistlerini eradike edici etkisi bulunmamaktadır. Tedavinin temel amacı, parazitin çoğalmasını durdurmak ve organ hasarını engellemektir. Başlıca tedavi seçeneği olarak, primetamin, sülfadiazin ve folinik asit kombinasyonu önerilmektedir. Tedavi doz ve süresi konusunda tam bir netlik hala yoktur. Primetaminin doza bağlı oluşturduğu kemik iliği toksisitesini önlemek için folinik asitle birlikte kullanılması önerilmektedir (1).

## SPIRAMİSİN

Spiramisin, *Streptomyces ambofaciens*'ten izole edilen makrolid grubu bir antibiyotiktir. Antimikrobiyal spektrumu diğer makrolidlere benzerdir. Bakteri ribozomlarının 50S alt birimine bağlanarak, protein sentezi inhibitörü olarak etki etmektedir. Diğer makrolidler gibi bakteriyostatiktir. *T. gondii* enfeksiyonu olan hamile bireyler ve diğer anti-toksoplazma ilaçlarını kullanmayan hastalar başlıca kullanım alanlarıdır. Oral kapsül veya tablet olarak formüle edilmiştir. Avrupa'da rektal ve parenteral formülasyonları da mevcuttur. Spiramisin, %30 ile %40 arasında değişen bir biyoyararlanıma sahiptir. Yiyecekler biyoyararlanımını %50 azaltmakta ve doruk serum konsantrasyonunu geciktirmektedir. Bu nedenle yemeklerle beraber alınması önerilmektedir. Oral uygulamadan sonra ortalama yarı ömrü 5.5-8.0 saattir. İlaç plasentada seçici olarak konsantre olmasına ve maternal serum konsantrasyonunun beş katına ulaşmasına rağmen, plasentadan fetüse geçiş kısıtlıdır. Spiramisin plazmaya göre prostat, kas, lenf düğümleri ve akciğerde daha yüksek konsantrasyonlara ulaşır, süte geçer (2). Kan-beyin bariyerini geçmediğinden, toksoplazma ensefalitini tedavi etmek için kullanılmamalıdır (3).

Spiramisin gebelikte maternal toksoplazma enfeksiyonunu, plasenta enfeksiyonunu ve bununla ilişkili olarak fetal enfeksiyonu önlemektedir. Bu nedenle spiramisin tedavisinin amacı, fetal enfeksiyonu tedavi etmek yerine önlemektir. Kullanım, parazitin fetüse dikey geçişini önlemeyi amaçlar ve sadece fetal enfeksiyondan önce endikedir. Fetal enfeksiyon tespit edildikten sonra primetamin-sülfadiazin kullanılmalıdır. Maternal enfeksiyon mutlaka fetal enfeksiyonla sonuçlanmadığından, gebelik sırasında ultrasonografi veya serolojiye dayalı olarak şüphelenilen veya saptanan maternal enfeksiyon durumunda, amniyotik sıvının *T. gondii* için PZR incelenmesiyle doğum öncesi tanı doğrulanmalıdır. Bu testin genel olarak bildirilen duyarlılığı %64-98.8'dir. Gebe kadınlar gebeliğin 17. haftasına kadar spiramisin profilaksisi almalı ve gebelik süresince aylık ultrasonogra-

fiyle takip edilmelidir. Fetal enfeksiyonun önlenmesi (plasental profilaksi) için önerilen spiramisin dozu, günde üç kez 1 gr'dır. Amniyotik sıvıda PZR negatif rapor edilirse bile gebelik süresince tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Bazı çalışmalarda, yeni enfekte olmuş gebe kadınlarda bulaşmayı ilk trimesterde %68'e, ikinci trimesterde %65'e ve üçüncü trimesterde %32'ye kadar azalttığı gösterilmiştir. Diğer makrolid grubu antibiyotikler gibi yüksek dozlarda karın ağrısı, bulantı-kusma yapabilir. Psödomembranöz kolit ve kolestatik hepatite neden olabilir (2,4,5). Spiramisine bağlı karaciğer harabiyetinin mekanizması iyi bilinmemekle beraber mikrozomal enzim indüksiyonu yaptığı düşünülmektedir (6). Kalpte ritim bozukluğu, QT'de uzama, trombositopeni diğer yan etkileri arasındadır. Deri döküntüsü, ürtiker, anafilaktik reaksiyona neden olabilir (7).

Spiramisin, intravezikal BCG uygulamasında BCG'nin etkisini azaltabilir. Dihidroergotamin, ergoloid mesilatlar, ergonovin, ergotamin, levometadil, metilergonovin, metiserjit etkileşim yapabileceği diğer ilaçlardır (8).

## SÜLFONAMİDLER

Sülfonamidlerin, temel yapısı p-aminobenzoik asit (PABA) ile benzerdir. Sülfonamide duyarlı mikroorganizmalar membranları folik aside geçirgen olmadığından bu maddeyi dışarıdan alamamaktadır ve folatı PABA'dan sentezlemek zorundadır. Bu yol pürin ve nükleik asit sentezi için esastır. Bu yolaktaki enzim dihidropteroat sentetazdır (DHPS). Sülfonamidler bu enzimi inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterirler. Gram-pozitif, gram-negatif bazı bakteriler dışında plasmodium ve toksoplazma tedavisinde kombinasyon olarak kullanılmaktadır (9).

Sülfonamidler glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği ile ilişkili akut hemolitik anemi, aplastik anemi, agranülositoz, trombositopeni ve lökopeni yapabilirler. Gebeliğin son ayında uygulandığında, plazma albüminindeki bilirubin bağlama bölgeleri için rekabet eder ve konjuge olmayan bilirubinin fetal kan seviyelerini yükselterek kernikterus riskini artırır. Ayrıca, olgunlaşmamış fetal asetiltransferaz sistemi nedeniyle, serbest sülfonamidin kan seviyeleri artabilir, bu da kernikterus riskini daha da artırabilir. Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, ateş, baş ağrısı, depresyon, sarılık, karaciğer nekrozu, ilaca bağlı lupus, vertigo, hipoglisemi, nefrolitiazis ve serum hastalığı benzeri sendroma neden olabilir (10). İlaça bağlı olarak eritema nodozum, eritema multiforme, fiks ilaç döküntüsü, periarteritis nodozaya benzer vaskülit ve anafilaksi meydana gelebilir (11).

Warfarin, metotreksat, klorpropamid, tolbutamid, tiyopenal, tiyazid grubu diüretikler, fenitoin, indometazin, fenilbuta-

zon, salisilatlar, probenesid, sülfonpirazon, siklosporin ve oral kontraseptifler ile sülfonamidler etkileşim yapabilir (10).

### PRİMETAMİN

Altmış yılı aşkın süredir mevcut olan ve toksoplazmoz tedavisi için endike olan sentetik bir anti-paraziter ilaçtır. Başta albümin olmak üzere plazma proteinlerine yaklaşık %90 oranında bağlanır, yüksek lipid çözünürlüğü nedeniyle plasentayı geçer. İlaç anne sütüne de geçer, ancak konsantrasyonu doza bağlı yan etkilere neden olamayacak kadar düşük görünmektedir. Karaciğerde metabolize edilir, bu nedenle karaciğer hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Böbrek yetmezliğinde klirensi değişmez, fakat sülfonamidle birlikte kullanıldığından sülfonamidlerin kristalürüye indükleyebileceği hatırdta tutulmalı ve yeterli sıvı alımı önerilmelidir.

Primetamin, sülfadiazin ile birlikte folat metabolik yolunu inhibe ederek, *T. gondii* proliferasyonunu ve hayatta kalmasını engeller. Dihidrofolat redüktazı (DHFR) inhibe eder ve sonuç olarak parazitin DNA sentezi için ihtiyaç duyduğu tetrahidrofolat sentezini bloke eder. Primetamin konakta folik asit sentezini azalttığı için bu tedavi rejiminin en önemli bir yan etkisi kemik iliğinin baskılanması, nötropeni, anemi ve trombositopeniye neden olmasıdır. Bu yan etki, tedavinin kesilmesi, azaltılması, tedaviye folinik asit veya lökoverin eklenmesini takiben düzeltilmektedir. Lökoverin ve folinik asit, folik asidin indirgenmiş formlarıdır ve tetrahidrofolata dönüştürülerek DHFR'nin primetamin tarafından inhibisyonunu engeller. Bu önleyici tedbirlere rağmen kemik iliği baskılanabilmektedir. Hematolojik parametreler toksik olmayan bir aralıkta stabilize olana kadar haftada iki kez ve ardından iki ile dört haftada bir kez hemoglobin ve trombosit sayısının takibi önerilmektedir. Primetaminin daha az ciddi yan etkileri arasında gastrointestinal sistem intoleransı, deride kızarıklık şeklinde alerjik reaksiyon, baş ağrısı ve ağızda kötü bir tat bulunur.

Sülfadiazin ile ilişkili en yaygın yan etkiler, bazen yaşamı tehdit edebilecek düzeyde olabilen deri döküntüleridir. Primetamin toksoplazma tedavisinde, 200 mg yükleme dozu sonrası günlük 50-75 mg kullanılması önerilmektedir. Birlikte kullanılması önerilen sülfadiazin dozu altı saatte bir 1-1.5 gr'dır. Primetaminin yan etkisi olan kemik iliği supresyonunu azaltmak için lökoverinin ise 10 mg günlük kullanılması önerilmektedir (11-14). Primetamin tedavisine bağlı olarak karaciğer fonksiyon testlerinde ve pankreas enzimlerinde artma bildirilmektedir (15).

Artemeter-lumefantrin, klorpromazin, dapson, folik asit, lorazepam, metotreksat, proguanil, trimetoprim ve sulfanamid ile primetaminin etkileşim yapabileceği bildirilmektedir (16).

### TRİMETOPRİM

DHFR'yi inhibe ederek etki gösterir. Sülfonamidlerle birlikte kullanılır. Kombinasyon tedavisiyle, primetamin sülfonamid kombinasyonunda olduğu gibi folat sentezinde ardışık basamaklar inhibe edilerek, sinerjistik etki ortaya çıkmaktadır. Oral ve parenteral kullanım için formülasyonları mevcuttur (9). HIV ile ilişkili serebral toksoplazmoz tedavisinde primetamin-sülfadiazin ve trimetoprim sulfametaksazolü karşılaştıran çalış-

malarda iyileşme, ölüm ve ilaç yan etkileri değerlendirilmiş, gruplar arasında iyileşme ve ölüm açısından farklılık saptanmamış, primetamin-sülfadiazin kolunda daha yüksek yan etki saptanmıştır. Parenteral tedavi gerektiren veya primetamin kullanamayan hastalarda trimetoprim-sülfametaksazol kullanılabilmektedir (17,18).

TMP-SMX'in en sık yan etkisi bulantı-kusma ishal, halsizlik ve hipersensitivite reaksiyonudur (10). İlacın reaktif metabolitleri, T lenfosit aktivasyonu veya ilaca spesifik antikorlar nedeniyle idiosenkratik reaksiyonlara neden olabilmektedir. İlaça bağlı basit ekzantemler ve fiks ilaç erüpsiyonları oluşabileceği gibi, ilaca bağlı duyarlılık reaksiyonları da görülebilmektedir (19). Toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson sendromu da ortaya çıkabilir. Oral ilaçla desensitizasyon sonrasında başarılı sonuçlar bildirilmektedir (20). TMP-SMX kullanımı sonrasında ilaç ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar (DRESS sendromu) bildirilmektedir (21).

Uzun süreli TMP-SMX uygulamasında folat kullanımı bozulabilir ve megaloblastik anemiye neden olabilir. Yenidoğanda methemoglobinemi, lökopeni, trombositopeni, granülositopeni ve agranülositoza yol açabilir. Folat uygulaması, antifolat etkisini engellemektedir. İlaç ilişkili veya doza bağımlı kolestaz ve hepatosellüler yetersizlik gelişebilir. Karaciğer nakilli hastalarda pankreatit ve fulminan hepatik yetersizlik oluşabilir. Daha önce renal hastalığı olanlarda renal yetersizlik gelişebilir. Bu etki, doz azaltılmasıyla geri dönüşümlüdür. Renal yetmezliği olan hastalarda ve yüksek dozda hiperkalemi gelişebilir (10). Trimetoprim, muhtemelen idrarla potasyum atılımını azaltarak plazma potasyum konsantrasyonunu arttırır. İdrar ürik asit atılımını artırarak serum ürik asit düzeylerini düşürür. Bu ürikozürik etkinin, trimetoprimin proksimal tübüldeki ürat-anyon değiştirici tarafından üratın yeniden emilimini bozma yeteneğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (22).

TMP-SMX'e bağlı meningoensefalit ve aseptik menenjit tanımlanmıştır. Klinik olarak ilaca bağlı menenjit, diğer aseptik menenjit nedenlerinden ayırt edilememektedir. Deliryum, tremor ve yürüme bozuklukları diğer nörolojik yan etkilerdir. TMP-SMX'e bağlı nörolojik yan etkiler genellikle ilaç kesildiğinde geri dönüşümlüdür (23).

Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampin, rifapentin TMP-SMX'in düzeyini artırabilir. Amantadin, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiotensin reseptör antagonistleri, siklosporin, metotreksat, primetamin, süfanilüre ve warfarin toksik etkiye neden olabilir. Flukonazol TMP-SMX düzeyini azaltabilir. TMP-SMX amiodaron, bosentan, fluoksetin, dapson, glimepirid, glipizid, losartan, montelukast, nateglinid, paklitaksel, fenitoin, pioglitazon, repaglinid, rifampin, rosiglitazon, warfarin, zafirlukast ile etkileşim yapabilmektedir (10).

### KLİNDAMİSİN

*Streptomyces lincolnensis*'ten elde edilen linkozamid grubu linkomisin klor içeren yarı sentetik bir türevidir. Linkomisine kıyasla daha fazla lipofiliktir, daha kolay absorbe olur ve daha az toksiktir. Bakteri ribozomlarının 50S alt ünitesindeki klinda-

misin bağlanma bölgesine bağlanarak, protein sentezini inhibe etmektedir. Plazma proteinlerine %90 bağlanır. Karaciğerde metabolize edilerek safra ve idrar yoluyla atılır. Yarı ömrü sağlıklı bireylerde 2.5 saattir, karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanması gerekebilir. Oral ve parenteral formülasyonları mevcuttur (24). İmmüsuprese bireydeki toksoplazma ensefalitinde primetaminle kombinasyonu alternatif tedaviler arasındadır. Primetamin sülfadiazin, primetamin klindamisin etkinliğinin benzer olduğu, sülfadiazin kullanılmadığı durumlarda klindamisinli kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Kullanım dozu olarak oral veya IV altı saatte bir 600 mg'dır (25,26). Oküler toksoplazmozda, klindamisin intravitreal enjeksiyonları tek başına veya deksametazonla kombinasyon halinde diğer ilaçlara intolerans, yan etki ya da direnç durumlarında alternatif tedavi olarak kullanılabilir. Antibiyotik rejimlerinin güvenliği ve etkinliğini değerlendiren bir meta-analizde, oküler toksoplazmoz tanılı hastalar, intravitreal klindamisin, primetamin-sülfadiazin, trimetoprim-sülfametoksazol tedavisi alanlar olarak üç grupta değerlendirilmiştir. Bu meta-analizde, hiçbir antibiyotik şemasının diğerinden üstün olmadığı ve tedavi seçiminin bireyselleştirilmesi önerilmiştir (27).

Klindamisin intestinal mikrobiyotayı değiştirerek, *Clostridium difficile* enfeksiyonu riskini artırmaktadır (28). Hepatosellüler ve kolestatik tipte karaciğer toksisitesi yapabileceği bildirilmektedir (29). Klindamisinle ilişkili deri reaksiyonları arasında makulopapuler ekzantem, ürtiker, eritema multiforme, fiks ilaç erüpsiyonu, DRESS sendromu, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidemal nekroliz, akut generalize ekzantematöz püstülöz yer almaktadır (30). Nötropeni, trombositopeni ve agranülositöz diğer yan etkileridir. Hipotansiyon ve EKG değişiklikleri saptanabilir (31).

Klindamisin nöromusküler iletiyi bloke edebilir. Nöromusküler iletiyi bloke eden diğer ilaçların etkisini artırabilir. Siklosporin düzeyini azaltabilir. Solüsyon halindeki klindamisin ampisilin, difenilhidantoin, barbiturat, aminofilin, kalsiyum glukonat ve magnezyum sulfatla fiziksel olarak uyumsuz olduğu bildirilmektedir (31). Klindamisin, CYP3A4 tarafından karaciğerde metabolize edilir. Rifampisin gibi CYP3A4 metabolizmasının güçlü indükleyicileri, klindamisin serum konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltabilir. Klindamisin, makrolidler ve kloramfenikol aynı ribozomal bölgeye bağlandığından, bu ilaçların birlikte kullanılması önerilmez (32).

### ATOVAKUON

Başlangıçta dirençli *Plasmodium falciparum* suşlarına karşı antimalaryal ajan olarak geliştirilmiştir. Sitokrom-b kompleksindeki elektron taşıma sistemini inhibe eden hidroksinaftakinon türevidir. *T. gondii*'ye karşı aktif olan geniş spektrumlu bir antiparaziter ilaçtır. Sadece oral formülasyonu mevcuttur, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Sitokrom b üzerindeki atovakuon bağlanma bölgesinin mutasyonu bu ilaca karşı klinik dirençli vakalar bildirilmiştir, bu nedenle de toksoplazmoz için birinci basamak tedavi olmamıştır (33). HIV ile yaşayan bireylerde toksoplazma ensefaliti tedavisinde primer ilaçlara direnç ya da tolerans durumlarında primetaminin, lö-

kovorin veya sülfadiazinle kombinasyon halinde günde iki kez 1.500 mg PO kullanılması önerilmektedir. Kombinasyon tedavisine intolerans durumunda, monoterapi olarak atovakuon kullanılabilir (34,35). Romand ve arkadaşları, atovakuon ile klaritromisin, primetamin veya sülfadiazin kombinasyonunun, bu ilaçlardan herhangi biri ile monoterapiye kıyasla daha yüksek bir hayatta kalma oranıyla sonuçlandığını bildirmişlerdir. Tedavi süresi en az altı hafta olmalıdır; ancak klinik veya radyolojik olarak hastalık yaygınsa veya altıncı haftada yetersiz yanıt alınmışsa tedavi süresi uzatılabilir (36).

Atovakuon genelde iyi tolere edilir. Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, baş ağrısı, ateş yüksekliği, anksiyete ve artralji yapabileceği bildirilmektedir. Karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselmeler olabilir. Rifampisinle birlikte uygulandığında atovakuon plazma konsantrasyonunda anlamlı azalmalar görülebilir. Tetrasiklinler %40, metoklopramid %50 oranında atovakuon serum konsantrasyonunu azaltabilir (37). Amodiaquine, artemether ve lumefantrine, klorpromazin, dapson, efavirenz, etoposid, indinavir, metoklopramid, ritonavir, primetamin ve warfarin ile de etkileşim yapabileceği bildirilmektedir (38).

### AZİTROMİSİN

Azolidlerin makrolid alt grubuna ait yarı sentetik bir antibiyotiktir ve yapı olarak eritromisine benzer. Azitromisin, günde bir kez kullanılabilir ve eritromisine göre daha az gastrointestinal sistem intoleransına neden olur. Bakteri ribozomundaki 50S alt ünitesine bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Plazma proteinlerine %50 oranında bağlanır, serebrospinal sıvı hariç, geniş bir doku dağılımına sahiptir. Oral, parenteral ve göz için topikal formülasyonu mevcuttur (24). Azitromisin, muhtemelen protein sentezinin inhibisyonu ile *T. gondii* takizoidlerinin in vitro büyümesini inhibe etmektedir, ancak parazitteki etki ve fiksasyon yeri net olarak gösterilememiştir (39). Azitromisin, toksoplazma ensefaliti tedavisinde etkili olduğu gösterilememiş, fakat akut toksoplazmoz modellerinde, enfekte farelerin kan ve akciğer dokusunda paraziti ortadan kaldırdığı bildirilmiştir. Azitromisin, primetamin veya sülfadiazin ile kombine edildiğinde sinerjistik etki göstermektedir. Yakın tarihli yapılan çalışmalarda azitromisin, gebeliğin üçüncü trimesterinde primetamin sülfadiazin tedavisi kadar etkili olduğunu ve konjenital enfeksiyonun önlenmesinde alternatif bir ilaç olabileceğini düşündürmektedir (40,41).

Azitromisin genellikle iyi tolere edilir, ancak hastaların %1-5'inde karın ağrısı, bulantı, ishal, baş ağrısı ve baş dönmesi yapabilir. Transaminazlarda geçici artışlar görülebilir (42). Azitromisin kullanımına bağlı geri dönüşümsüz olabilen işitme kaybı ve işitme bozuklukları rapor edilmiştir (43). Azitromisin ciddi yan etkisi olarak belirgin QT aralığı uzaması, torsades de pointes ve ventriküler taşikardi bildirilmiştir (44).

Azitromisin QT aralığını uzatan diğer ilaçlar ile birlikte kullanıldığında dikkatli olmak gerekir. Warfarin, everolimus, digoksin, kolşişin, statinler ve alüminyum veya magnezyum içeren anti-asitler ile birlikte kullanıldığında da etkileşim yapabileceği bildirilmektedir (44).

**Tablo 1.** *T. gondii* tedavisi için kullanılan ilaç doz ve süreleri\*

Akut enfeksiyon	Tedavi önerilmez <sup>a</sup>		
18 haftalık gebelik öncesi gebelikte akut enfeksiyon <sup>b</sup>	Spiramisin	Üç bölünmüş dozda günde 3 g	Doğuma kadar veya fetal enfeksiyon kanıtlanana kadar
Belgelenmiş fetal enfeksiyon (17 haftalık gebelikten sonra) <sup>b</sup>	Primetamin	İki gün boyunca her 12 saatte bir 50 mg yükleme dozu, ardından günde 50 mg	Doğuma kadar
	+ sülfadiazin	75 mg/kg yükleme dozu, ardından her 12 saatte bir 50 mg/kg (günde maksimum 4 g)	Doğuma kadar
	+ folinik asit	Günde 5-20 mg	Pirimetamin tedavisi sırasında ve sonrasında bir hafta boyunca
Bebekte konjenital toksoplazmoz	Primetamin	İki gün boyunca 12 saatte bir 1 mg/kg yükleme dozu, ardından 2-6 ay boyunca günde 1 mg/kg, daha sonra bu doz her pazartesi, çarşamba, cuma	Bir yıl
	+ sülfadiazin	12 saatte bir 50 mg/kg	Bir yıl
	+ folinik asit	Haftada üç kez 10 mg	Pirimetamin tedavisi sırasında ve sonrasında bir hafta boyunca
	Kortikosteroidler prednizolon <sup>c</sup>	Günde 1 mg/kg (sabah)	Belirti ve semptomlar düzelene kadar
Yetişkinlerde toksoplazma retinokoroidit	Primetamin	200 mg yükleme dozu, ardından günlük 50-75 mg	Genellikle semptomların gerilemesinden 1-2 hafta sonra
	+ sülfadiazin	Altı saatte bir ağızdan 1-1.5 g	Genellikle semptomların gerilemesinden 1-2 hafta sonra
	+ folinik asit	5-20 mg haftada üç kez	Pirimetamin tedavisi sırasında ve sonrasında bir hafta boyunca
AIDS'li hastalarda TE'nin akut/primer tedavisi	Primetamin	Oral 200 mg yükleme dozu, ardından günde 50 ile 75 mg	Belirti ve semptomların gerilemesinden en az 4-6 hafta sonra
	+ folinik asit	Günde 10-20 mg oral, IV veya IM (günde 50 mg'a kadar)	Pirimetamin tedavisi sırasında ve sonrasında 1 hafta boyunca
	+ sülfadiazin	Altı saatte bir ağızdan 1-1.5 g	
	veya klindamisin	Oral veya IV 600 mg altı saatte bir (IV 1200 mg'a kadar altı saatte bir)	

\*13 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır. <sup>a</sup>Klinik bulgu ve belirtiler şiddetli ve süreliyse primetamin/sülfadiazin ve lökoverin başlanır. <sup>b</sup>Uygulamalar merkezler arasında büyük farklılıklar gösterir. <sup>c</sup>BOS proteini ≥ 1 g/dL olduğunda ve aktif retinokoroidit görmeyi tehdit ettiğinde.

Toksoplazmoz için daha etkili bir tedavi; kullanılan ilaçların doku kistlerinin eradike etmesi, yan etkilerin azaltılması, beyin ve gözde ilacın terapötik konsantrasyonlara ulaşması, tedavi sürelerinin kısalması, gebelikte güvenilir olması, maliyet etkin olması, doz ve formülasyonun kullanım kolaylığı sağlamasıyla mümkün olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Antczak M, Dzitko K, Długońska H. Human toxoplasmosis-searching for novel chemotherapeutics. *Biomed Pharmacother* 2016;82:677-84. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.05.041>
2. McCarthy JS, Wortmann GW, Kirchhoff LV. *Drugs for protozoal infections other than malaria. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Editors: John E. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Ninth Edition. Elsevier, Philadelphia. 2020; 42, pp. 535-543.*
3. Ruf B, Pohle HD. Role of clindamycin in the treatment of acute toxoplasmosis of the central nervous system. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:183-6. <https://doi.org/10.1007/BF01964457>
4. Paquet C, Yudin MH; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Toxoplasmosis in pregnancy: Prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(1):78-81. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)31053-7](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)31053-7)
5. Montoya JG, Remington JS. Management of toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008;47:554-66. <https://doi.org/10.1086/590149>
6. Saab YB, Mroueh MA. Spiramisin-induced liver injury. *Ann Pharmacother* 2002;36(12):1972. <https://doi.org/10.1345/aph.1C158>
7. Doğan FS, Ozaydin V. Drug-induced anaphylaxis in the emergency department: A prospective observational study. *North Clin Istanbul* 2021;8(6):595-600.



8. UptoDate. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/spiramin-united-states-available-via-fda-or-other-investigational-drug-ind-protocol-only-drug-information>. (Erişim tarihi: 09.05.2022).
9. Deck DH, Winston LG. Sulfonamides, Trimethoprim & Quinolones. Ed: Katzung BG. *Basic and Clinical Pharmacology*. 12<sup>th</sup> edition. The McGraw-Hill Companies. New York 2012;46, pp. 831-838
10. Zinner SH, Mayer KH. Sulfonamides and Trimethoprim; Trimethoprim-Sulfamethoxazole. Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Editors: John E. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Ninth Edition. Elsevier, Philadelphia. 2020; 34, pp. 416-425.
11. Choquet-Kastylevsky G, Vial T, Descotes J. Allergic adverse reactions to sulfonamides. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2(1):16-25. <https://doi.org/10.1007/s11882-002-0033-y>
12. Kaye A. J toxoplasmosis: Diagnosis, treatment, and prevention in congenitally exposed infants. *Pediatr Health Care* 2011;25(6):355-64. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2010.04.008>
13. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004;363(9425):1965-76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16412-X)
14. Ben-Harari RR, Goodwin E, Casoy J. Adverse event profile of pyrimethamine-based therapy in toxoplasmosis: A systematic review. *Drugs R D* 2017;17(4):523-44. <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0206-8>
15. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, Remington J, Andersen J, Bosler EM, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. *AIDS Clinical Trials Group 237/Agence Nationale de Recherche sur le SIDA, Essai 039*. *Clin Infect Dis* 2002;2002:1243-50. <https://doi.org/10.1086/339551>
16. UptoDate. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/pyrimethamine-drug-information?search=pyrimethamine> (Erişim tarihi: 04.06.2022).
17. Hernandez AV, Thota P, Pellegrino D, Pasupuleti V, Benites-Zapata VA, Deshpande A, et al. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: Is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option? *HIV Med* 2017;18(2):115-24. <https://doi.org/10.1111/hiv.12402>
18. Torre D, Casari S, Speranza F, Donisi A, Gregis G, Poggio A, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(6):1346-9. <https://doi.org/10.1128/AAC.42.6.1346>
19. Ho JM-W, Juurlink DN. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. *CMAJ* 2011;183:1851-7. <https://doi.org/10.1503/cmaj.111152>
20. Chastain DB, Hutzley VJ, Parekh J, Alegro JVG. Antimicrobial desensitization: A review of published protocols. *Pharmacy (Basel)*. 2019;7(3):112. <https://doi.org/10.3390/pharmacy7030112>
21. Antia C, Persad L, Alikhan A. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced drug eruption with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Drugs Dermatol* 2017;16(10):1043-6.
22. Don BR. The effect of trimethoprim on potassium and uric acid metabolism in normal human subjects. *Clin Nephrol* 2001;55(1):45-52.
23. Ho JM-W, Juurlink DN. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. *CMAJ* 2011;183:1851-7. <https://doi.org/10.1503/cmaj.111152>
24. Deck DH, Winston LG. Tetracyclines, Macrolides, Clindamycin, Chloramphenicol, Streptogramins, & Oxazolidinones. Ed: Katzung BG. *Basic and Clinical Pharmacology*. 12<sup>th</sup> edition. The McGraw-Hill Companies. New York. 2012; 44, pp. 809-819
25. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;22: pp. 268-275. <https://doi.org/10.1093/clinids/22.2.268>
26. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, Antoniskis D, Leport C, Luft B, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. *Ann Intern Med* 1992;116(1):33-43. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-116-1-33>
27. Feliciano-Alfonso JE, Muñoz-Ortiz J, Marín-Noriega MA, Vargas-Villanueva A, Triviño-Blanco L, Carvajal-Saiz N, et al. Safety and efficacy of different antibiotic regimens in patients with ocular toxoplasmosis: Systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2021;10(1):206. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01758-7>
28. Duffy CR, Huang Y, Andrikopoulou M, Stern-Ascher CN, Wright JD, Goffman D, et al. Clindamycin, gentamicin, and risk for Clostridium difficile infection and acute kidney injury during delivery hospitalizations. *Obstet Gynecol*. 2020;135(1):59-67. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003568>
29. Aygun C, Kocaman O, Gurbuz Y, Senturk O, Hulagu S. Clindamycin-induced acute cholestatic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13(40):5408-10. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i40.5408>
30. Yang Y, Chen S, Yang F, Zhang L, Alterovitz G, Zhu H, et al. HLA-B\*51:01 is strongly associated with clindamycin-related cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J* 2017;17(6):501-5. <https://doi.org/10.1038/tpj.2016.61>
31. Nesbitt WJ, Aronof DM. Macrolides and Clindamycin. Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Editors: John E. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Ninth Edition. Elsevier, Philadelphia. 2020; 34, pp. 359-374.
32. UptoDate. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/clindamycin-systemic-drug-information?search=clindamycin> (Erişim tarihi: 04.05.2022).
33. Montazeri M, Mehrzadi S, Sharif M, Sarvi S, Shahdin S, Daryani A. Activities of anti-toxoplasma drugs and compounds against tissue cysts in the last three decades (1987 to 2017), a systematic review. *Parasitol Res* 2018;117(10):3045-57. <https://doi.org/10.1007/s00436-018-6027-z>
34. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, Remington J, Andersen J, Bosler EM, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. *AIDS Clinical Trials Group 237/Agence Nationale de Recherche sur le SIDA, Essai 039*. *Clin Infect Dis* 2002;34(9):1243-50. <https://doi.org/10.1086/339551>
35. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Erişim adresi: [https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult\\_OI.pdf](https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult_OI.pdf) (Erişim tarihi: 6.12.2021).
36. Romand S, Pudney M, Derouin F. In vitro and in vivo activities of the hydroxynaphthoquinone atovaquone alone or combined with pyrimethamine, sulfadiazine, clarithromycin, or minocycline against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:2371-8. <https://doi.org/10.1128/AAC.37.11.2371>
37. McCarty JS, Price RN. Antimalarial drugs. Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Editors: John E. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Ninth Edition. Elsevier, Philadelphia. 2020; 34, pp. 519-533.

38. UptoDate. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/atovaquone-and-proguanil-drug-information>. (Erişim tarihi: 04.06.2022).
39. Derouin F. New pathogens and mode of action of azithromycin: *Toxoplasma gondii*. *Pathol Biol (Paris)* 1995;43(6):561-4.
40. Franco PS, Gois PSG, de Araújo TE, da Silva RJ, de Freitas Barbosa B, de Oliveira Gomes A, et al. Brazilian strains of *Toxoplasma gondii* are controlled by azithromycin and modulate cytokine production in human placental explants. *J Biomed Sci* 2019;26(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0503-3>
41. Ribeiro M, Franco PS, Lopes-Maria JB, Angeloni MB, Barbosa BF, Gomes AO, et al. Azithromycin treatment is able to control the infection by two genotypes of *Toxoplasma gondii* in human trophoblast BeWo cells. *Exp Parasitol* 2017;181:111-8. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2017.08.004>
42. Zuckerman JM, Qamar F, Bono BR. Macrolides, ketolides, and glycol-cyclines: Azithromycin, clarithromycin, telithromycin, tigecycline. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:997-1026. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.06.013>
43. McMullan BJ, Mostaghim M. Prescribing azithromycin. *Aust Prescr* 2015;38(3):87-9. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2015.030>
44. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366(20):1881-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003833>

## KORUNMA ve KONTROL

### GENEL BİLGİLER

Tokso plazmoz; dünya çapında dağılımı, tüm sıcak kanlı hayvanları enfekte edebilmesi ve insan nüfusunun üçte birini etkilemesi nedeniyle en başarılı parazit olarak kabul edilir. Bu hastalığın kontrol altına alınması ve korunmanın sağlanması için parazitin yaşam döngüsünün, bulaş yollarının ve risk gruplarının iyi bilinmesi gereklidir (1). Tokso plazmadan başlıca korunması gereken kişiler seronegatif gebe kadınlar ve immün sistemi baskılanmış hastalardır (2). Tokso plazmoz, kök hücre ve solid organ nakil alıcılarında hayatı tehdit eden fırsatçı bir enfeksiyondur. Bu hastalardaki insidans, genel popülasyonun tokso plazma prevalansı ile yakından ilişkilidir. Solid organ nakil alıcılarında tokso plazmoz esas olarak bir tokso plazma-seropozitif donörden bir tokso plazma-seronegatif alıcıya parazitin nakledilen organla bulaşmasından kaynaklanır. Bu risk, parazitin kalp gibi enkistasyon bölgeleri olarak tanınan organların transplantasyonu ile daha yüksektir. Kök hücre nakil alıcılarında başlıca tokso plazmoz riski, seropozitif alıcıda nakil öncesi latent enfeksiyonun reaktivasyonu kaynaklıdır. Donör ve alıcıların serolojik olarak taranması, reaktivasyona duyarlı ya da tokso plazmanın organla bulaşına maruz kalmış hastalarda kemoproflaksi ve yüksek riskli transplant alıcılarında moleküler yöntemler ile takibin tokso plazmoz gelişimini azaltmada etkili olduğu düşünülmektedir (3). AIDS hastalarında; tokso plazma IgG pozitif ve CD4 T lenfosit sayısı 100'ün altında ise kemoproflaksi önerilir (4).

Kişinin yeme alışkanlığı tokso plazmozun bulaşında en önemli rolü oynar. Çünkü dirençli enfektif formlar (ookistler) dışkıyla toprağı, meyve, sebze veya suyu kontamine ederler. Hayvanlar, özellikle evcilleştirilmiş et hayvanları (özellikle domuzlar, kuzular, daha az sıklıkla inekler) risk oluşturur. Parazitemi evresinde *T. gondii* plasentadan geçebilir; bu nedenle, gebelerde mümkün olduğunca erken tanı ve tedavi çok önemlidir (2).

Gıda ve su kaynaklı bulaş, *T. gondii* enfeksiyonunun önemli nedenlerinden biridir. Bulaşmada rol oynayan ana etkenler; çiğ veya az pişmiş etlerdeki doku kistleri ve ookistli çiğ sebze, meyve ve sudur. Ek olarak diğer bir bulaş yolu da fetüsün *T. gondii* takizoitlerinden etkilendiğı plasenta yoluyla bulaşma olan vertikal geçiştir (1).

Tokso plazmoz önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sokakta artan kedi popülasyonu dışkıda saçılan ookist salınımının da artmasına yol açmıştır. Sokak kedileri, çöp konteynırlarına veya dışarıya atılan çiğ etleri tüketmekte ve tükettikleri çiğ ette mevcut doku kistlerini alarak enfekte olan kedilerde, zamanla ookistler dışkı ile çevreye saçılmaktadır. Sonuç olarak, enfeksiyon zinciri

kırılmadan devam etmekte ve çevre sağlığı da olumsuz yönde etkilenmektedir. Özellikle de *T. gondii*'nin son konağı olan sokak kedileri şehirlerde, çiftliklerde diğer hayvanların kontamine olmasında başlıca rol oynamaktadır. İnsana bulaşın önlenmesinde kedi dışkısından saçılan ookist salınımının önlenmesi halk sağlığı açısından çok önemlidir. Hayvan besleyenler veteriner hekimler tarafından bilgilendirilmeli, hayvanların dış ortamdayken çevreye gelişigüzel dışkı bırakmaları engellenmelidir. Koyunlar oositlere temaslarının önlenmesinin zor olduğu hayvan grubudur, dış ortamda yetiştirildikleri için bu önemli bir sorundur (5). Kedi kumunun uygun bertarafı, vahşi kedi popülasyonunu azaltmak, kedileri içeride tutmak ve çocukların oyun alanlarının korunması ookist yükünü azaltabilir. Kediler genellikle avlanmaya ve enfekte kuş veya küçük memelilerle beslenmeye başladıklarında *T. gondii* ile enfekte olurlar (6,7). İnsanların doku kistlerini yutarak enfekte olmalarına ek olarak, *T. gondii* ookistlerini doğrudan inhale ederek ya da yutarak da enfekte olabilirler. Kedinin çöp kutusunu değiştirmek, bahçeye uğraşmak, kum havuzunda oynamak, yıkanmamış meyve veya sebze yemek, ookist içeren içme suyu, bu durumun nedenleri arasında sayılabilir. Çalışmalar hamam böceğı ve sineklerin, ookistleri kedi dışkısından alıp korunmasız yiyeceklere taşıyabileceğini göstermiştir (6,8). Kedi dışkısında yuvarlanan köpeklere bakım verip, besleyenler bile *T. gondii* ookistleri enfekte olabilir. Bu nedenle enfekte olmanın birçok nedeni vardır, doğrudan kedi ile temas olması beklenmemelidir (7).

### ÖNERİLER (9);

- Etler çiğ veya az pişmiş olarak tüketilmemelidir (67°C'nin üzerinde pişirmek veya füme yapmakla, -20°C'de dondurmakla etlerdeki kistlerin öleceğı bildirilmektedir).
- Çiğ etle temas durumunda mukozal yüzeylere temas edilmemesi ve eller mutlaka iyice yıkanmalıdır.
- Çiğ etle temas eden mutfak gereçleri (bıçak, kesme tahtası gibi) diğerlerinden ayrı olmalıdır.
- Kedi dışkısıyla temas edilmemesi, risk durumunda eldiven giyilmemesi ve eller yıkanmalıdır.
- Çiğ sebze ve meyveler iyi yıkanmadan tüketilmemelidir.
- Kontaminasyon riski olan sular içilmemelidir.
- Evcil kedilerin aşılmaları düzenli olarak yapılmalıdır.
- Evcil kedilerin dışkılarında atılabilecek ookistler, enfektif forma en az 24 saat sonra dönüştüğünden, dışkılarının atılması 24 saati geçmemelidir.

- Kedi dışkıları %10 formolle muamele edildikten sonra atılmıdır.
- Kedilerin içeceği sular beş dakika kaynatılmalı, toprakları her gün temizlenmelidir.
- Hayvan sahipleri veterinerler tarafından bilgilendirilmeli ve hayvan dışkıları gelişigüzel dış ortamda bırakılmamalıdır.
- Kedigillere çiğ et yedirilmemelidir.
- Bulaşmada sinek ve hamam böceği gibi artropodların da rol oynayabileceği düşünülerek bunlarla mücadele edilmeli ve besinler bu artropodların kontamine edeceği şekilde açıkta bırakılmamalıdır.
- Gebelik planlayan kadınlarda mümkünse gebelik öncesi toksoplazma serolojisine bakılmalı ve kadınlar hekimi tarafından bu enfeksiyon ve korunma yolları ile ilgili bilgilendirilmelidir.
- Toksoplazmoz geçiren kadınların en az altı ay hamile kalması sağlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Strang AGGF, Ferrari RG, do Rosário DK, Nishi L, Evangelista FF, Santana PL, et al. The congenital toxoplasmosis burden in Brazil: Systematic review and meta-analysis. *Acta Trop* 2020;211:105608.
2. Peyron F, Lollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, et al. Maternal and congenital toxoplasmosis: Diagnosis and treatment recommendations of a french multidisciplinary working group. *Pathogens* 2019;8(1):24.
3. Derouin F, Pelloux H; ESCMID Study Group on Clinical Parasitology. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(12):1089-101.
4. Furtado JM, Smith JR, Belfort R Jr, Gattey D, Winthrop KL. Toxoplasmosis: a global threat. *J Glob Infect Dis* 2011;3(3):281-4.
5. Cevizci S, Bakar C. Halk sağlığı bakışıyla *Toxoplasma gondii*. *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi* 2013;11(1):45-58.
6. Torrey EF, Yolken RH. *Toxoplasma* oocysts as a public health problem. *Trends Parasitol* 2013;29(8):380-4.
7. Hall, S. The epidemiology of *Toxoplasma* infection. In *Toxoplasmosis: A Comprehensive Clinical Guide* (Joynson, D.H.M. and Wreghitt, T.G., eds), Cambridge University Press 2001 p. 74.
8. Wallace GD. Experimental transmission of *Toxoplasma gondii* by cockroaches. *J Infect Dis* 1972;126(5):545-7.
9. Beder D, Esenkaya Taşbent F. General features and laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection. *Türkiye Parazit Derg* 2020;44(2):94-101.



# GEBELİK ve YENİDOĞANDA TOKSOPLAZMOZ

## GİRİŞ

*T. gondii* genellikle çocukluk ve adölesan döneminde edinilir (1). Gebelik sırasında ilk kez *Toxoplasma* enfeksiyonu geliştiğinde (primer enfeksiyon), parazitler anneden fetüse bulaşabilir ve bu da konjenital tokso plazmozla sonuçlanabilir. Enfekte bebeklerin çoğunda doğumda klinik enfeksiyon belirtileri görülmez, ancak %90 kadarında sekel gelişir.

Maternal enfeksiyon ileri gebelik haftasında konjenital tokso plazmoz-sıklığı artar, enfeksiyon gebeliğin erken döneminde ortaya çıktığında ise yenidoğanda şiddetli sekellerin görülme sıklığı daha fazladır (2,3).

## MATERNAL ENFEKSİYON

### a. Gebelikte Akut Primer Enfeksiyon İnsidansı

İnsidans verileri sınırlıdır ve çoğu zaman güncel değildir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir incelemede, akut primer enfeksiyon insidansının 1000 hamile kadında 0.2 olduğu bildirilmiştir (4). Endüstrileşmiş ve ılıman iklime sahip ülkelerde, 15 ile 45 yaş arasındaki doğurganlık çağındaki kadınların %10-50'sinde *T. gondii* enfeksiyonuna bağlı serolojik pozitiflik vardır (5). Prevalans Avrupa genelinde büyük farklılıklar göstermektedir. Norveç (%7), Birleşik Krallık (%10), İtalya (%19), İspanya (%32), Fransa (%31) (18,19). Ülkemizde bölgelere göre değişimle birlikte %35-70 arasındadır. Bazı tropik bölgelerde, özellikle kontamine toprağa temasin olduğu, az pişmiş et veya arıtılmamış su tüketen topluluklarda yüksek seroprevalans oranları (%80'e kadar) bulunur (6-8).

### b. Klinik Belirtiler

Akut maternal enfeksiyon genellikle asemptomatiktir (vakaların  $\geq$ %80'i). Enfeksiyon semptomları spesifik değildir ve hafiftir: ateş, titreme, terleme, baş ağrısı, miyalji, farenjit, hepatosplenomegali ve/veya yaygın kaşıntısız makülopapüler döküntü başlıca semptomlardır. Ateşli ataklar genellikle iki-üç gün sürer.

Lenfadenopati en sık görülen bulgudur. Prospektif bir Avrupa çalışmasında, enfekte gebelerin %7'sinde lenfadenopati tespit edilmiştir (9). Tipik olarak lenfadenopatiler servikal bölgede hassasiyet içermeyen bilateral ve simetrik yapıdadır. Lenf nodları genellikle 3 cm'den küçüktür ve fluktuasyon göstermez. Birkaç gün süren ateşin aksine, lenfadenopati varlığı haftalarca sürebilir.

Oküler hastalık [koryoretinit (arka üveit)] akut hastalıkta ortaya çıkabilir, ancak reaktivasyonda daha sık görülür. Görme kaybı veya uçan cisimlerle kendini gösterir.

### c. Ayırıcı Tanılar

EBV enfeksiyonu, CMV enfeksiyonu, HIV enfeksiyonu, sifiliz, zikavirüs enfeksiyonu, sarkoidoz ve lenfomayı içerir.

### d. Gebelik Sonucu

Seropozitif olan kadınlarda genel düşük riski yaklaşık %0.5'tir (10). Kanıtlanmış fetal enfeksiyonu olan gebeliklerde, fetal ölüm riskinin %1.3-1.6 olduğu tahmin edilmektedir.

### e. Maternal Tanı Testi İçin Endikasyonlar

Hamilelik sırasında akut tokso plazmoz şüphesi varsa, örneğin (4):

- Semptomlara dayalı olarak annede akut enfeksiyon şüphesi
- Fetüste konjenital tokso plazmozdu düşündüren ultrasonografik anormallikler (örneğin; intrakraniyal hiperekojen odaklar veya kalsifikasyonlar ve/veya serebral ventriküler dilatasyon).

### Tüm hamile kadınlar taranmalı mı?

Prenatal tarama/tedavinin risk ve yarar dengesi, tek tek ülkeler/kıtalar/bölgeler tarafından tahmin edilmelidir, çünkü hastalık prevalansına ve *T. gondii*'nin daha virülan suşlarının prevalansına bağlı olarak değişir (4).

Seronegatif gebelerde, etkili olması için tarama sık aralıklarla yapılmalıdır. Böylece asemptomatik maternal enfeksiyonda, fetal enfeksiyon ve hasarı önleyebilecek tedavinin erkenden (ideal olarak enfeksiyondan sonraki üç hafta içinde) verilmesi sağlanır (11). Bununla birlikte, taramalar maliyetleri artırır ve hastalar için rahatsız edicidir.

Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Birleşik Krallık ve Avrupa'nın bazı bölgelerindeki ulusal dernekler, gebelikte tokso plazmoz için rutin tarama yapılmasını önermemektedir. Sadece HIV pozitif gebeler gibi immün sistemi baskılanmış gebeler taranmaktadır. Çünkü hastalığın prevalansı ve maternal enfeksiyon insidansı çok düşüktür ve tarama maliyetlidir (12).

Avrupa'nın diğer kısımları farklı bir yaklaşım benimsemiştir; tarama, rutin doğum öncesi bakımın bir parçası olarak gebelik boyunca aylık, iki ayda bir veya üç ayda bir yapılmaktadır (9,13).

Ülkemizde gebelerde yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Seroprevalans oranları bölgelere göre farklılık göstermektedir. Ancak yapılan çalışmalarda vaka sayıları düşük olduğundan tokso plazmoz tarama testlerinin yapılmasına bölgeye göre karar

**Tablo 1.** Türkiye'den yapılmış yayınlarda gebe kadınlarda *Anti-Toxoplasma* IgM ve IgG pozitifliği

	<i>Anti-Toxoplasma</i> IgM	<i>Anti-Toxoplasma</i> IgG	
Aynioğlu ve ark. (30)	%2.50	%43.9	Kuzeybatı Türkiye
Bakacak ve ark. (31)	%2.34	%45.7	Kahramanmaraş
Çetin ve ark. (32)		%48.7	Hatay
Çınar Tanrıverdi ve ark. (33)	%0.60	%31.0	Erzurum
Doğan ve ark. (34)	%0.80	%31.4	İstanbul
Doğan ve ark. (35)		%37.5	Malatya
Ertuğ S ve ark. (36)		%30.1	Aydın
Gencer ve ark. (37)	%2.70	%28.8	Çanakkale
Mumcuoğlu ve ark. (38)	%0.20	%26.4	Ankara
Sert ve ark. (39)	%0.64	%22.3	Ankara
Uysal ve ark. (40)	%2.50	%39.9	İzmir

verilmelidir. Bu konuda daha geniş epidemiyolojik çalışmalar yapılmalıdır. Şu anki veriler ışığında tarama planlamak için her bölge kendi oranlarına göre planlama yapmalıdır. Türkiye'den yapılmış olan tarama sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

#### f. Test sonuçlarının Yorumlanması

Test sonucu pozitif çıkan asemptomatik gebelerde toksoplazmoz tanısı karmaşıktır, çünkü enfeksiyonun gebe kalmadan önce mi yoksa gebelik sırasında mı meydana geldiğinin belirlenmesi kritiktir ve yalancı pozitiflik yaygındır. Gebelikte serolojik test sonuçlarının yorumlanması Şekil 1'de özetlenmiştir.

- IgG negatif, IgM negatif gebeler akut toksoplazmoz açısından risk altındadır. Bulaş yolları ve hijyenik, diyetetik önleyici tedbirler açısından bilgilendirilmelidir.
- Hem IgM hem de IgG serokonversiyonu seri testlerde belgelendiğinde, yakın tarihli toksoplazmoz teşhisi büyük bir güvenle yapılabilir.
- Gebeliğin erken döneminde, özellikle ilk trimesterde tarama yapılırsa, negatif IgM ve pozitif IgG antikorları önceden bağışıklığı gösterir; doğrulayıcı test önerilmez. Uzak enfeksiyonun göstergesidir ve bağışıklığı yeterli bir gebede fetal geçiş için endişe yaratmamaktadır (14).
- İmmünoglobulin M (IgM) pozitif veya şüpheliyse (IgG'den bağımsız olarak), tanı deneyimli bir referans laboratuvarı tarafından doğrulanmalıdır.
- Tarama hamileliğin ilerleyen dönemlerinde, özellikle yaklaşık 20. haftadan sonra yapılırsa ve IgM negatif ve IgG pozitifse, enfeksiyonun zamanlaması daha az nettir ve deneyimli bir referans laboratuvar tarafından doğrulayıcı test ile birlikte IgG avidite testinin yapılması önerilir (4). Üçüncü trimesterde saptanan negatif IgM ve yüksek IgG avidite indeksi, muhtemelen geçmişteki enfeksiyonu yansıtır, ancak gebeliğin erken dönemindeki akut enfeksiyonu dışlamaz. Bu gebelerde spesifik IgM antikorları hızla azalır, negatifleşmiş olabilir (15). Fetal USG'de sorun saptanmıyorsa gebenin normal takibine devam edilmelidir.

- IgM antikorları enfeksiyondan en erken iki hafta sonra ortaya çıkar ve yıllarca persiste edebilir. IgG antikorları enfeksiyondan altı ila sekiz hafta sonra zirve yapar ve sonraki iki yıl içinde düşer, ancak pozitif kalır (14).
- Pozitif IgM ve IgG antikorlarının yakın zamanda veya kronik bir enfeksiyonu mu yansıttığını belirlemek için avidite testi yapılmalıdır. Yüksek IgG aviditesi, kronik enfeksiyonun (>4 aylık) kanıtıdır. Düşük IgG avidite değerleri akut enfeksiyon tanısını destekleyecektir. Ancak; bazı kadınlarda düşük IgG aviditesi yıllarca persiste edebileceğinden, yeni enfeksiyon tanısı kesin olmayabilir (16-18).
- Yükselen bir IgG titresini, olası yeni enfeksiyona karşı kronik enfeksiyon tanısı koymada dikkate alınması gereken başka bir faktördür. Üç hafta arayla alınan ve aynı laboratuvarda aynı teknikle aynı anda test edilen iki ardışık numunede IgG titresinde iki kat veya daha fazla artış da yeni enfeksiyonu düşündürülebilir.

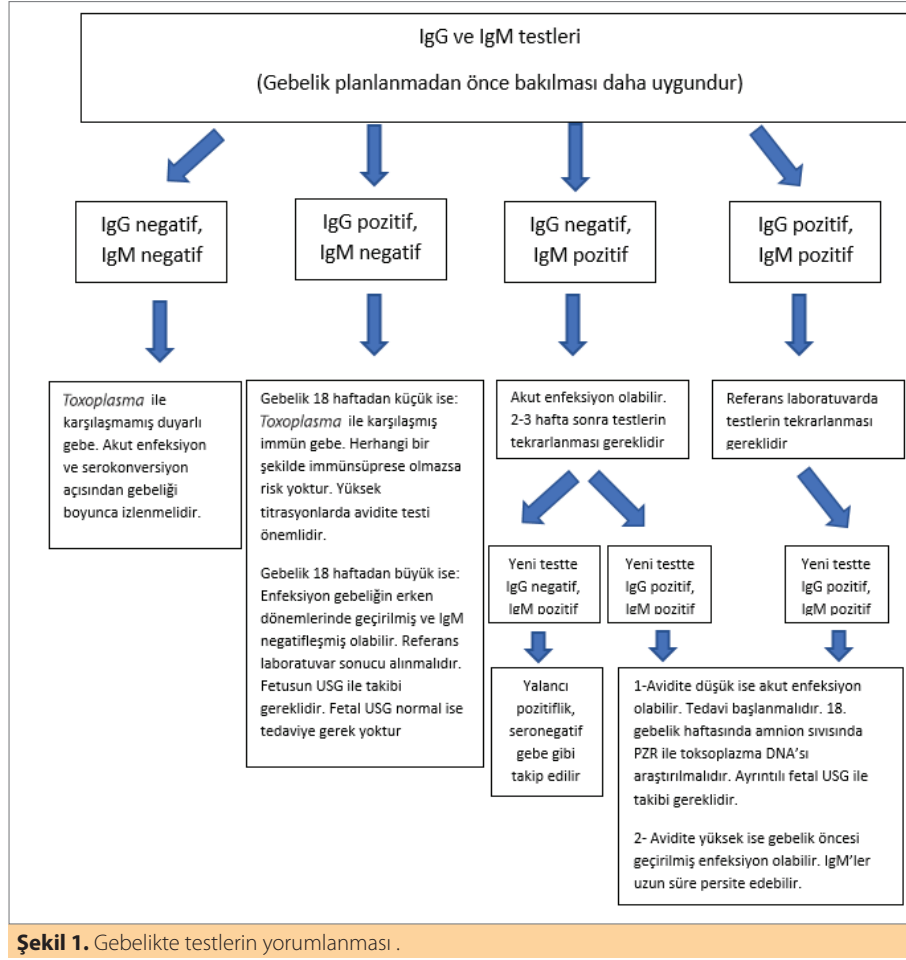
#### FETAL ENFEKSİYON

##### a. Fetal Enfeksiyonun Patogenezi

Fetal enfeksiyon, primer maternal enfeksiyonu takiben takizoitlerin transplasental geçişinden kaynaklanır. Bulaşma, parazitemi fazı sırasında, maternal enfeksiyondan sonraki günlerde ve maternal serolojik yanıt gelişmeden önce veya plasenta enfeksiyonunu takiben sekonder olarak meydana gelebilir (19). Takizoitler, özellikle beyin ve kasta konakçı hücreleri istila eder. Bağışıklığı yeterli hayvan modellerinde, enfeksiyondan sonraki bir hafta içinde nöral ve kas dokusunda doku kistleri oluşabilmektedir (20,21). İmmünolojik yanıtı immatür olan fetüste bu sürecin ne kadar sürdüğü bilinmemektedir. Fetal enfeksiyon meydana geldiğinde, maternal IgG'nin üretimi ve plasental transferi fetal sekelleri hafifletmez (22).

##### b. Fetal Enfeksiyonun Sonuçları

Fransa'da konjenital toksoplazmozlu doğan yenidoğanların yaklaşık %90'ı doğumda asemptomatiktir. Semptomatik yenidoğanların üçte ikisinde orta derecede hastalık (intrakraniyal



kalsifikasyonlar, periferik retinokoroidit) ve üçte birinde ciddi hastalık (yaygın hastalık, hidrosefali veya maküler retinokoroidit) vardır (10). En yaygın üç semptom retinokoroidit (%15.5-26.0), intrakraniyal kalsifikasyonlar (%9-13) ve hidrosefalidir (%1.0-2.4).

### c. Anneden Fetüse Bulaşma İçin Risk Faktörleri

Anneden fetüse bulaşma için risk faktörleri (4,23):

- İleri gebelik haftası
- Yüksek parazit yükü
- Maternal parazit kaynağı (sporozoitlerin, bradizoitlere göre fetal enfeksiyon riski daha yüksektir)
- Yüksek virülanslı *T. gondii* suşu
- Maternal bağışıklık durumu

### d. Gebelik Yaşının Etkisi

Fetal enfeksiyon sıklığı, maternal serokonversiyon sırasında gebelik yaşı ileri ise artar. Mevcut tüm kohortların bir meta-analizinde, belgelenmiş serokonversiyonda gebelik yaşına göre tahmini bulaşma olasılığı Tablo 2'de görülmektedir (24).

Enfeksiyon, gebelikte ne kadar geç ortaya çıkarsa, bulaşma riski o kadar yüksek olmaktadır. Enfeksiyonun ciddiyeti gebelik haftası ile ters orantılı olmaktadır. Serokonversiyon geç gestasyonel haftalarda olursa erken haftalara göre daha az intrakraniyal ve oküler lezyon görülür (24). Dunn D. ve arkadaşları 13, 26 ve 36. gebelik haftalarında seropozitivite saptanan çocukları üç yaşına kadar izlemişler ve sırasıyla %61, %25 ve %9 oranında semptomatik hastalık saptamışlardır (3). Konsepsiyondan önce enfekte olmuş kadınlarda neredeyse fetüse hiç geçiş olmaz, ancak enfeksiyon konsepsiyondan bir veya iki ay önce meydana geldiğinde nadir istisnalar rapor edilmiştir (25-29).

**Tablo 2.** Gebelik yaşına göre konjenital enfeksiyon ve fetüste klinik bulgu gelişme riski

Gebelik Haftası	Konjenital Enfeksiyon Riski (%)	Enfekte Fetüste Klinik Bulgu Gelişme Riski (%)
13	10-15	60
26	40	25
36	60-72	9

### e. Reaktivasyon veya Reenfeksiyondan Kaynaklanan Fetal Enfeksiyon Riski

Farklı *T. gondii* suşları ile maternal reenfeksiyon sonrası konjenital toksoplazmoz çok nadirdir (30). Teorik olarak, gebelik sırasında latent toksoplazmozun reaktivasyonu, konjenital enfeksiyona yol açarak ciddi şekilde bağımsızlığı baskılanmış HIV ile enfekte gebelerde ortaya çıkabilir, ancak risk yok veya çok düşük gibi görünmektedir. HIV ile enfekte kadınlardan doğan 1058 çocuğun prospektif bir çalışması olan European Collaborative Study'de, latent *Toxoplasma* enfeksiyonu olan annelerden 71 bebeğin doğduğu ve hiçbirinde konjenital enfeksiyon serolojik kanıtı olmadığı tespit edilmiştir (31).

### f. Konjenital Toksoplazmozda Ultrasonografi Bulguları (32,33):

Intrakraniyal hiperekojen odaklar, ventriküler dilatasyon/hidrocefali, ekojenik bağırsak, hepatosplenomegali, intrahepatik kalsifikasyonlar, gelişme geriliği, assit, perikardiyal ve/veya plevral efüzyonlar, hidrops fetalis, ölü fetüs, plasental dansite ve kalınlık artışıdır.

Fetal toksoplazmozda en sık görülen sonografik bulgular, sıklıkla birlikte ortaya çıkan intrakraniyal hiperekojen odak veya kalsifikasyonlar ve serebral ventriküler dilatasyondur (2,32). Ventriküler dilatasyon genellikle bilateraldir ve hızla birkaç gün veya hafta içinde gelişebilir (32). Enfekte fetüslerdeki diğer beyin bulguları arasında periventriküler apseler, periventriküler ekojenite, kortikal girasyon anomalileri, lentikülostriat vaskülit, kısalmış korpus kallozum, serebellar anomaliler ve subependimal kistler bulunur (34).

### g. Enfekte Fetüslerde Prognoz

Enfekte fetüslerde, prognoz muhtemelen serebral hasarın ciddiyetine bağlıdır (35).

Kötü prognozla açıkça ilişkili olan sonografik belirtiler ventriküler dilatasyon, büyük beyin apseleri, beyin nekrozu, girasyon bozuklukları ve mikrosefalidir.

Ventriküler dilatasyon en yaygın olanıdır. Ventriküler dilatasyon genellikle Sylvius akuaduktusunun veya foramen Monro'nun obstrüksiyonundan kaynaklanır. Bununla birlikte; generalize periventriküler veya leptomeningeal enflamasyon nedeniyle beyin omurilik sıvısının anormal rezorpsiyonuna da bağlı olabilir (36).

Diğer lezyonlarla ilişkisi olmayan izole intrakraniyal hiperekojen nodüler odaklar gelişimsel gecikme ile ilişkili değildir (37). Ultrasonografi takibi, serebral bulguların gelişimini tespit etmek için önemlidir ve şüphe duyulduğunda bir ile iki hafta sonra tekrarlanmalıdır.

### h. Prenatal Tanının Yararları ve Riskleri

Fetal toksoplazmoz düşünülen gebelere amniyosentez önerilmelidir.

- Gebelik sırasında primer maternal enfeksiyon doğrulanmışsa

- Primer maternal enfeksiyon şüphesi kuvvetli ise
- Anormal ultrasonografi bulguları varsa fetal enfeksiyonu tespit etmek için amniyosentez yapılabilir.

Amniyosentez ile fetal enfeksiyonun tespitinin yararları:

- Fetal enfeksiyon teşhisi konulursa, fetal hasarı azaltmak için maternal ilaç tedavisi kullanılabilir.
- Fetal enfeksiyon teşhisi konulması bazı kadınların gebeliği sonlandırmasına neden olabilir. Ancak enfekte olmuş bebeklerin çoğu iyi bir prognoza sahiptir ve ortalama olarak enfekte olmayan çocuklarla karşılaştırıldığında üç ile dört yaşlarındaki gelişimlerinde farklılık göstermezler (38-40).
- Fetal enfeksiyonun dışlanması, klinik toksoplazmoz belirtileri olmayan ve düşük konjenital enfeksiyon riski taşıyan bebeklerin gereksiz ampirik postnatal tedavisini önleyebilir (41).

### i. Amniyosentezin Zamanlaması

Amniyosentez ile fetal enfeksiyonun tespiti amniyon sıvı analizinde *T. gondii* DNA'sı için PZR ile yapılır. Tanı koyma gücünü artırmak için amniyosentez, serokonversiyonun belgelenmesinden iki hafta sonrasına (veya tahmini primer maternal enfeksiyon tarihinden dört hafta sonra) kadar ertelenir. Amniyosentez  $\geq 18$ . gebelik haftasında ve tahmini anne enfeksiyonu tarihinden en az dört hafta sonra yapıldığında genel duyarlılık yaklaşık %90'dır (42-44).

Yanlış negatiflikler genellikle amniyosentez tarihinden sonra plasentadan fetüse gerçekleşen bulaşmalardan kaynaklanır (45). Amniyosentezin serokonversiyondan sonra iki hafta, annede semptomların başlangıcından dört hafta sonra ertelenmesinin nedeni budur. Amniyosentez yapılmadan önce tedaviye (özellikle primetamin-sülfadiazin) başlanırsa, maternal tedaviden kaynaklanan düşük parazit yükü nedeniyle PZR testi negatif olabilir.

### MATERNAL VE FETAL TOXOPLASMA ENFEKSİYONLARININ YÖNETİMİ

Konjenital toksoplazmoz riskini azaltmak için hamilelik sırasında edinilmiş *T. gondii* enfeksiyonu teşhisi konulan semptomatik ve asemptomatik gebelere *T. gondii*'ye yönelik tedavi önerilmektedir (46). Tedavinin doğrudan anneye faydası yoktur. Maternal tedavi fetal enfeksiyondan korumaz ancak konjenital hastalığın ciddiyetini azaltabilir. Tedavi maternal-fetal tıp, enfeksiyon hastalıkları ve neonatoloji uzmanları tarafından gözden geçirilmelidir.

Önceden toksoplazmoz olan immünsupresif gebeler için, reaktivasyon sırasında bulaşma olasılığı düşük olduğundan konjenital enfeksiyonu önlemek için rutin antimikrobiyal tedavi kullanımını desteklemek için yeterli kanıt yoktur. Bununla birlikte, HIV ile yaşayan bazı kadınlar, *Pneumocystis* pnömonisi ve toksoplazmoz profilaksisi için hali hazırda TMP-SMX kullanıyor olabilir.

### a. İlaç Rejiminin Zamanlaması ve Seçimi

Yakın zamanda toksoplazmoz teşhisi konmuş gebelerin tedavisine mümkün olan en kısa sürede başlanır. On sekizinci gebelik haftasına yakın hastalarda bile amniyosentez öncesi tedaviye başlanır. İlaçların seçimi, tanı anındaki gebelik haftasına bağlıdır. Konjenital toksoplazmoz riskini azaltmak için tipik olarak kullanılan iki antimikrobiyal rejim vardır: Spiramisin ve primetamin-sülfadiazin.

Rehberlerde yer almamakla birlikte; tedaviye ilk trimesterde (<14 hafta) başlandığında spiramisin ve daha sonra başlandığında (≥14 hafta) primetamin-sülfadiazin kullanılması konusunda görüşler vardır (4,13).

Mevcut kanıtlar, primetamin-sülfadiazin'in spiramisine üstünlüğünü desteklemektedir (47).

Tedaviye 14 haftadan sonra başlamanın mantığı, ilk trimesterden sonra teratojenite riskinin düşük olmasıdır (48). Spiramisine 14 haftadan önce başlayan hastalar, 18. haftada amniyosentezden PZR sonuçları gelene kadar bu ilaca devam edebilirler veya 14 haftada primetamin-sülfadiazine geçebilirler ve 18 haftada amniyosentezden PZR sonuçları çıkana kadar primetamin-sülfadiazine devam edebilirler. Bazı klinisyenler, 14 haftada ilaç rejimlerini değiştirmenin herhangi bir yararı olup olmadığını değerlendiren hiçbir çalışma olmadığı için, bu durumda spiramisin devam etmeyi önerirken, diğer klinisyenler spiramisinden daha etkili olduğu gösterildiğinden, 14 haftada primetamin-sülfadiazine geçilmesini önermektedir.

### b. Fetal Tanıdan Sonra İlaç Rejiminin Değiştirilmesi

#### Pozitif PZR

Amniyotik sıvıda *Toxoplasma* DNA PZR testi pozitifse ve hasta gebeliği sürdürmeyi planlıyorsa, doğuma kadar kılavuzlara göre primetamin-sülfadiazin ile tedavi edilir (13,49). Hasta profilaksi için spiramisin kullanıyorsa, konjenital enfeksiyonun tedavisinde daha etkili olan primetamin-sülfadiazine geçilmesi önerilmektedir.

#### Negatif PZR

### 1. Fetal ultrasonografi muayenesi normal olup rutin prenatal tarama sırasında serokonversiyon nedeniyle tanı alan hastalar

Amniyotik sıvı PZR negatifse ve fetal ultrasonografi normalse, bazı otoriteler tedavinin kesilmesini önermekte, bazıları ise amniyosentezden sonra plasental geçişle ilgili endişeler nedeniyle tedaviye devam edilmesini savunmaktadır. Negatif bir amniyotik sıvı PZR testinden sonra tedaviye devam etmeyi seçen hastalara önerilecek en iyi tedavi rejimleri açısından klinisyenler arasında fikir birliği yoktur.

Perikonsepsiyonel veya ilk trimesterde serokonversiyon saptanan olgularda negatif amniyotik sıvı PZR sonrasında tedaviye devam etmek için spiramisin tercih edilir çünkü fetal enfeksiyon olasılığı çok düşüktür.

### 2. Serokonverte olan, fetal ultrasonografisi normal olan ve PZR için amniyosentezi reddeden hastalar

Rutin taramadan geçen bazı hastalar, özellikle fetal ultrasonografi muayenesi normal olduğunda, PZR için amniyosentez yaptırmayı reddedebilir. Maternal enfeksiyon tanısını almış 14 haftadan büyük ve amniyosentezi reddeden gebelerde fetal enfeksiyon dışlanamayacağından doğuma kadar primetamin-sülfadiazin tedavisi önerilir.

### 3. Fetal sonografide anormal bulgular nedeniyle tanı alan hastalar

Bu gibi durumlarda maternal serokonversiyonun zamanlaması genellikle kesin olarak belirlenemez. IgG pozitif olan bir hastada fetal ultrasonografi anomalileri nedeniyle amniyosentez yapıldığında konjenital toksoplazmozun ekarte edilmesi için referans laboratuvarından elde edilen negatif amniyotik sıvı PZR sonucu gerekir. Klinisyen benzer fetal bulgulara sahip diğer tanıları değerlendirmelidir. Antiparaziter tedavi endike değildir.

### c. Dozaj, Uygulama ve Yan Etkiler

#### Spiramisin

Gebede akut maternal enfeksiyon varlığında transplasental parazitik geçişi azaltmak için spiramisin (bakınız ilaçlar) kullanılmalıdır.

#### Primetamin-Sülfadiazin

Fetüste amniyon sıvısında PZR ile enfeksiyon saptandığında tedavi seçeneği primetamin, sülfadiazin ve folinik asit kombinasyonudur (bakınız ilaçlar). Bu kombinasyon plasentada ve fetüste parazitinin eradikasyonunda ve hastalığın ciddiyetini azaltmada spiramisinden daha üstündür.

Primetamin veya sülfadiazin mevcut değilse alternatif ilaç olarak 160 mg trimetoprim ve 800 mg sulfametaksazol oral yolla günde iki kez kullanılabilir (50).

Maternal-fetal geçişi azaltmak için primetamin-sülfadiazin ile spiramisin karşılaştırması

DeneySEL kanıtlar, maternal-fetal geçişi önlemek için primetamin-sülfadiazin tedavisinin spiramisine üstün olduğunu desteklemektedir. Maternal serokonversiyonu takiben primetamin-sülfadiazin ile hızlı profilaktik tedavi konjenital toksoplazmoz riskini azaltır (11,51).

SYROCOT çalışması, gebelikte toksoplazmoz için evrensel tarama yapan 20 Avrupa kohort çalışmasının (1438 kadın) verilerinin meta-analizidir (24). Başlıca bulgular şunlardır:

- Serokonversiyondan sonraki üç hafta içinde başlanan tedavi, sekiz hafta veya daha geç başlanan tedaviye oranla anneden çocuğa bulaşmayı azaltmıştır.
- Tedavi üç haftadan geç ama sekiz haftadan önce başladığında anneden çocuğa geçişte azalma gösterilmiştir.



- Farmakokinetik çalışmalarda, fetal kan örneklerinde spiramisin seviyeleri, anne serumundaki düzeyin yarısı kadardır; bu nedenle, yakın zamanda geçirilmiş bir maternal enfeksiyondan sonra plasental enfeksiyonun önlenmesinde etkili olabilir, ancak plasental bulaşma meydana geldikten sonra fetal enfeksiyonun tedavisi için yetersiz olabilir (12,52). Yine; primetamin-sülfadiazin kan-beyin bariyerini geçebilirken spiramisin beyine ulaşamaz.

## DOĞUM ÖNCESİ BAKIM VE DOĞUM

Doğum öncesi bakım rutindir. Konjenital toksoplazmoz, doğumun zamanlamasını veya yolunu etkilemez.

### a. Ultrasonografi Takibi

PZR ile fetal enfeksiyon teşhisi konulduktan sonra, en az ayda bir fetal ultrasonografi izlemi önerilir. Sonografik anormallikler, fetal enfeksiyondan birkaç hafta sonra ortaya çıkabilir veya kötüleşebilir; örneğin, hafif ventriküler dilatasyon, daha kötü bir prognoza sahip olan periventriküler yıkıma ilerleyebilir. Şiddetli lezyonlar gelişirse, hasta gebeliği sonlandırmayı isteyebilir.

Negatif bir PZR sonrasında ultrasonografide enfeksiyonu düşündüren fetal lezyonların görünümü istisnai bir durumdur. Bununla birlikte, negatif amniosenteze rağmen primer enfeksiyondan sonra kalan konjenital toksoplazmoz riski nedeniyle, her dört ile altı haftada bir ultrasonografi izlemi önerilir (53).

### b. Plasental Histoloji

Toksoplazmozun plasental bulguları granülatöz villit, kistler, plazma hücreli desiduit, villöz skleroz ve koryonik vasküler trombozları içerir. Villöz stroma, amniyotik epitel, koryon ve Wharton jölesinde serbest trofozoitler görülebilir. Ancak plasental histoloji veya parazitoloji postnatal tanı için önerilmez çünkü sensitivite ve spesifitesi konjenital toksoplazmozun güvenilir tanısını koymak için yetersizdir.

## ÖNLEME

(Bakınız korunma ve kontrol bölümü)

## MATERNAL ENFEKSİYONDAN SONRA GEBELİĞİN ZAMANLAMASI

Akut toksoplazmoz enfeksiyonundan sonra gebeliğin ne kadar geciktirileceğine dair sınırlı veri bulunur. Altı aylık bir erteleme önerilmiş olmasına karşın (12), parazitemi çok kısa sürelidir (54). Bu nedenle, akut enfeksiyondan en az bir ile üç ay sonra gebe kalan başışıklığı yeterli kadınların enfeksiyonu fetüse bulaştırma olasılığı son derece düşüktür.

## KAYNAKLAR

- Welton N, Ades A. A model of toxoplasmosis incidence in the UK: Evidence synthesis and consistency of evidence. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)* 2005;54(2):385-404. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9876.2005.00490.x>
- Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med* 2010;7(10):e1000351. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000351>
- Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: Risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999;353(9167):1829-33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08220-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08220-8)
- Maldonado YA, Read JS, Byington CL, Barnett ED, Davies H, Edwards KM, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of congenital toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics* 2017;139(2). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3860>
- Ambroise-Thomas P, Petersen E. *Congenital toxoplasmosis: Scientific background, clinical management and control*: Springer Science & Business Media; 2013.
- Gontijo da Silva M, Clare Vinaud M, de Castro AM. Prevalence of toxoplasmosis in pregnant women and vertical transmission of *Toxoplasma gondii* in patients from basic units of health from Gurupi, Tocantins, Brazil, from 2012 to 2014. *PLoS One*. 2015;10(11):e0141700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141700>
- van Enter BJ, Lau Y-L, Ling CL, Watthanaworawit W, Sukthana Y, Lee W-C, et al. Seroprevalence of toxoplasma gondii infection in refugee and migrant pregnant women along the thailand-myanmar border. *Am J Trop Med Hygiene* 2017;97(1):232. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0999>
- Bamba S, Cissé M, Sangaré I, Zida A, Ouattara S, Guiguemé RT. Seroprevalence and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women from Bobo Dioulasso, Burkina Faso. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):1-6. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2583-6>
- Toxoplasmosis EMSoc, 119 Palop. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG: J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2003;110(2):112-20. [https://doi.org/10.1016/S1470-0328\(02\)02325-X](https://doi.org/10.1016/S1470-0328(02)02325-X)
- Picone O, Fuchs F, Benoist G, Binquet C, Kieffer F, Wallon M, et al. Toxoplasmosis screening during pregnancy in France: Opinion of an expert panel for the CNGOF. *J Gynecol Obstet Hum* 2020;49(7):101814. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101814>
- Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, Winer N, Mesnard L, et al. Prenatal therapy with pyrimethamine+ sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219(4):386. e1-e9.
- Paquet C, Yudin MH, Allen VM, Bouchard C, Boucher M, Caddy S, et al. Toxoplasmosis in pregnancy: Prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2013;35(1):78-9. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)31053-7](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)31053-7)
- Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Kopp CB, et al. Congenital toxoplasma infection: Monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis* 2013;56(9):1223-31. <https://doi.org/10.1093/cid/cit032>
- Peyron F, Lollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, et al. Maternal and congenital toxoplasmosis: Diagnosis and treatment recommendations of a French multidisciplinary working group. *Pathogens* 2019;8(1):24. <https://doi.org/10.3390/pathogens8010024>
- Teimouri A, Mohtasebi S, Kazemirad E, Keshavarz H. 2020. Role of *Toxoplasma gondii* IgG avidity testing in discriminating between acute and chronic toxoplasmosis in pregnancy. *J Clin Microbiol* 58:e00505-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00505-20>.
- Gras L, Gilbert R, Wallon M, Peyron F, Cortina-Borja M. Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy: Implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. *Epidemiol Infection* 2004;132(3):541-8. <https://doi.org/10.1017/S0950268803001948>
- Meroni V, Genco F, Tinelli C, Lanzarini P, Bollani L, Stronati M, et al. Spiramycin treatment of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women impairs the production and the avidity maturation of T. gondii-specific immunoglobulin G antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16(10):1517-20. <https://doi.org/10.1128/CI.00253-09>

18. Villard O, Breit L, Cimon B, Franck J, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, et al. Comparison of four commercially available avidity tests for *Toxoplasma gondii*-specific IgG antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20(2):197-204. <https://doi.org/10.1128/CVI.00356-12>
19. Robert-Gangneux F, Murat J-B, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart M-P, Gangneux J-P, Pelloux H. The placenta: A main role in congenital toxoplasmosis? *Trends in Parasitology* 2011;27(12):530-6. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2011.09.005>
20. Denkers EY, Gazzinelli RT. Regulation and function of T-cell-mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infection. *Clin Microbiol Reviews* 1998;11(4):569-88. <https://doi.org/10.1128/CMR.11.4.569>
21. Lüder C, Gross U. Toxoplasmosis: From clinics to basic science. *Parasitology Today* 1998;14(2):43-5. [https://doi.org/10.1016/S0169-4758\(97\)01181-2](https://doi.org/10.1016/S0169-4758(97)01181-2)
22. Ferguson DJ, Bowker C, Jeffery KJ, Chamberlain P, Squier W. Congenital toxoplasmosis: Continued parasite proliferation in the fetal brain despite maternal immunological control in other tissues. *Clin Infect Dis* 2013;56(2):204-8. <https://doi.org/10.1093/cid/cis882>
23. Lefevre-Pettazzoni M, Le Cam S, Wallon M, Peyron F. Delayed maturation of immunoglobulin G avidity: Implication for the diagnosis of toxoplasmosis in pregnant women. *Europ J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(11):687-93. <https://doi.org/10.1007/s10096-006-0204-1>
24. Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: A meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007;369(9556):115-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60072-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60072-5)
25. Vogel N, Kirisits M, Michael E, Bach H, Hostetter M, Boyer K, et al. Congenital toxoplasmosis transmitted from an immunologically competent mother infected before conception. *Clin Infect Dis* 1996;23(5):1055-60. <https://doi.org/10.1093/clinids/23.5.1055>
26. Boumahni B, Randrianivo H, Flodrops H, Kauffmann E, Sauve F, Chauvet O, et al. Maternal toxoplasmosis before conception and chorioretinitis in twin sisters. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004;33(3):248-50. [https://doi.org/10.1016/S0368-2315\(04\)96447-2](https://doi.org/10.1016/S0368-2315(04)96447-2)
27. Chemla C, Villena I, Aubert D, Hornoy P, Dupouy D, Leroux B, et al. Preconception seroconversion and maternal seronegativity at delivery do not rule out the risk of congenital toxoplasmosis. *Clin Vaccine Immunol* 2002;9(2):489-90. <https://doi.org/10.1128/CDLI.9.2.489-490.2002>
28. Villena I, Chemla C, Quereux C, Dupouy D, Leroux B, Foudrinier F, et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis transmitted by an immunocompetent woman infected before conception. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. 1998;18(10):1079-81. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0223\(199810\)18:10<1079::AID-PD391>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0223(199810)18:10<1079::AID-PD391>3.0.CO;2-E)
29. Pons J, Sigrand C, Grangeot-Keros L, Frydman R, Thulliez P. Congenital toxoplasmosis: Transmission to the fetus of a pre-pregnancy maternal infection. *Presse Medicale (Paris, France)* 1995;24(3):179-82.
30. Desmots G, Couvreur J, Thulliez P. Congenital toxoplasmosis. 5 cases of mother-to-child transmission of pre-pregnancy infection. *Presse Medicale (Paris, France)* 1990;19(31):1445-9.
31. Study EC. Low incidence of congenital toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus. *Eur J Obstet Gynecol* 1996;68:93-6. [https://doi.org/10.1016/0301-2115\(96\)02497-9](https://doi.org/10.1016/0301-2115(96)02497-9)
32. Hohlfeld P, MacAleese J, Capella-Pavlovski M, Giovangrandi Y, Thulliez P, Forestier F, et al. Fetal toxoplasmosis: Ultrasonographic signs. *ISUOG* 1991;1(4):241-4. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1991.01040241.x>
33. Malinger G, Werner H, Rodriguez Leonel J, Rebollo M, Duque M, Mizyrycki S, et al. Prenatal brain imaging in congenital toxoplasmosis. *Prenatal Diagnosis* 2011;31(9):881-6. <https://doi.org/10.1002/pd.2795>
34. Codaccioni C, Picone O, Lambert V, Maurice P, Pomar L, Winer N, et al. Ultrasound features of fetal toxoplasmosis: A contemporary multicenter survey in 88 fetuses. *Prenatal Diagnosis* 2020;40(13):1741-52. <https://doi.org/10.1002/pd.5756>
35. McLeod R, Boyer K, Karrison T, Kasza K, Swisher C, Roizen N, et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: The national collaborative Chicago-based, congenital toxoplasmosis study. *Clin Infect Dis* 2006;42(10):1383-94. <https://doi.org/10.1086/501360>
36. Hutson SL, Wheeler KM, McLone D, Frim D, Penn R, Swisher CN, et al. Patterns of hydrocephalus caused by congenital *Toxoplasma gondii* infection associate with parasite genetics. *Clin Infect Dis* 2015;61(12):1831-4. <https://doi.org/10.1093/cid/civ720>
37. Dhombres F, Friszer S, Maurice P, Gonzales M, Kieffer F, Garel C, et al. Prognosis of fetal parenchymal cerebral lesions without ventriculomegaly in congenital toxoplasmosis infection. *Fetal Diagn Ther* 2017;41(1):8-14. <https://doi.org/10.1159/000445113>
38. Binquet C, Wallon M, Metral P, Gadreau M, Quantin C, Peyron F. Toxoplasmosis seroconversion in pregnant women. The differing attitudes in France. *Presse Medicale (Paris, France)* 2004;33(12 Pt 1):775-9. [https://doi.org/10.1016/S0755-4982\(04\)98742-8](https://doi.org/10.1016/S0755-4982(04)98742-8)
39. Berrebi A, Kobuch W, Sarramon M, Fournié A, Bessieres M, Roques C, et al. Termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis. *The Lancet* 1994;344(8914):36-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)91054-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91054-5)
40. Freeman K, Salt A, Prusa A, Malm G, Ferret N, Buffolano W, et al. Association between congenital toxoplasmosis and parent-reported developmental outcomes, concerns, and impairments, in 3 year old children. *BMC Pediatrics* 2005;5(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-5-23>
41. Thalib L, Gras L, Romand S, Prusa A, Bessieres MH, Petersen E, et al. Prediction of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid. *BJOG* 2005;112(5):567-74. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00486.x>
42. de Oliveira Azevedo CT, do Brasil PEA, Guida L, Lopes Moreira ME. Performance of polymerase chain reaction analysis of the amniotic fluid of pregnant women for diagnosis of congenital toxoplasmosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11(4):e0149938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149938>
43. Robert-Gangneux F, Dardé M-L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Reviews* 2012;25(2):264-96. <https://doi.org/10.1128/CMR.05013-11>
44. Sterkers Y, Pratlong F, Albaba S, Loubersac J, Picot M-C, Pretet V, et al. Novel interpretation of molecular diagnosis of congenital toxoplasmosis according to gestational age at the time of maternal infection. *J Clin Microbiol* 2012;50(12):3944-51. <https://doi.org/10.1128/JCM.00918-12>
45. Wallon M, Franck J, Thulliez P, Huissoud C, Peyron F, Garcia-Meric P, et al. Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Ob Gyn* 2010;115(4):727-33. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181d57b09>
46. Bahia-Oliveira LMG, Jones JL, Azevedo-Silva J, Alves CC, Oréfice F, Addiss DG. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. *EID* 2003;9(1):55. <https://doi.org/10.3201/eid0901.020160>
47. Mandelbrot L. Congenital toxoplasmosis: What is the evidence for chemoprophylaxis to prevent fetal infection? *Prenatal Diagnosis* 2020;40(13):1693-702. <https://doi.org/10.1002/pd.5758>
48. Goldstein EJ, Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008;47(4):554-66. <https://doi.org/10.1086/590149>
49. Paquet C, Yudin MH. No. 285-toxoplasmosis in pregnancy: Prevention, screening, and treatment. *JOGC* 2018;40(8):e687-e93. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.05.036>
50. Valentini P, Buonsenso D, Barone G, Serranti D, Calzedda R, Ceccarelli M, et al. Spiramycin/cotrimoxazole versus pyrimethamine/sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy. *J Perinatol* 2015;35(2):90-4. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.161>
51. Fa F, Laup L, Mandelbrot L, Sibiude J, Picone O. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital herpes simplex virus infection: A literature review. *Prenatal Diagnosis* 2020;40(4):408-14. <https://doi.org/10.1002/pd.5587>

52. Forestier F, Daffos F, Rainaut M, Desnottes J, Gaschard J. Fetomaternal therapeutic follow-up of spiramycin during pregnancy. *Arch Fr Pediatr* 1987;44(7):539-44.
53. Gay-Andrieu F, Marty P, Pialat J, Sournies G, de Laforte TD, Peyron F. Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis: Necessity of an ultrasound follow-up. *Prenatal Diagnosis* 2003;23(7):558-60. <https://doi.org/10.1002/pd.632>
54. Rico-Torres C, Vargas-Villavicencio J, Correa D. Is *Toxoplasma gondii* type related to clinical outcome in human congenital infection? Systematic and critical review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35(7):1079-88. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2656-2>
55. Guy EC, Joynton DH. Potential of the polymerase chain reaction in the diagnosis of active *Toxoplasma* infection by detection of parasite in blood. *J Infect Dis* 1995;172(1):319-22. <https://doi.org/10.1093/infdis/172.1.319>



# KONJENİTAL TOKSOPLAZMOZ

## GİRİŞ

*T. gondii*'nin neden oldu ğ u tokso plazmoz, tüm dünyada hem insanlarda hem de hayvanlarda yaygın olarak görülen zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Dünyadaki nüfusun üçte biri bu parazit ile enfektedir. Tokso plazmoz, her yaş tan insanda, özellikle bağ ışı klığı baskılanmış hastalarda ve yenidoğanlarda ciddi durumlara neden olmaktadır. Anneden çocu ğ a bulaş ma riski nedeniyle, bir kadının hamilelik sırasında, enfeksiyonu ilk kez geçirmesi, fetal bulaş aç ısından oldukça risklidir. Son yıllarda seroprevalans azalmakla birlikte, ço ğ u ülkede hala prevalansı yüksek olarak devam etmektedir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Bir popülasyonda konjenital tokso plazmoz insidansı, bir kadının hamileyken birincil enfeksiyon geçirme riskiyle belirlenir. Bu insidans üç faktöre bağ lıdır:

- 1) Doğ uranlık yıllarında birincil enfeksiyonun yaş a özgü insidansı,
- 2) Popülasyondaki hamile kadınların yaş dağılımı ve
- 3) Birincil enfeksiyonda fetal bulaş ma oranı.

Türkiye'de konjenital enfeksiyon prevalansı bilinmemekle birlikte, en son yapılan bir seroprevalans çalış masında, *Toxoplasma* serolojisinin incelendi ğ i 84.587 gebe kadında, IgG seropozitifliği oranı %22.3 iken, IgM pozitifliği %0.64 olarak bulunmuştur. Çalış mada bu gebelerden doğ an bebeklerde konjenital *Toxoplasma* görülmedi ğ i belirtilmiştir (1). Son yıllardaki veriler göz önüne alınd ığında anti-*T. gondii* IgG pozitifliği %17.5 ile %69.5 arasında, anti-*T. gondii* IgM pozitifliği ise %0-5.4 arasında rapor edilmiştir (2). Birleş ik Devletler'de yıllık 500-5.000 konjenital *Toxoplasma* vakası görülmektedir. İngiltere'de ise insidans, 2002-2004 yılları arasında 10.0000 canlı doğ umda 3.4 olarak belirtilmiştir. Avusturya, İsveç ve Norveç'te 10.000'de bir, Polonya ve Brezilya'da 10.000'de 2-3, Fransa'da 1.000'de bir sıklıkta görülmektedir. Parazitin seroprevalansını etkileyen baş lıca faktörler; sosyoekonomik düzey, yeme alış kanlıkları, hijyen, konak duyarlılığı, co ğ rafik konum ve topra ğ ın nem oranı olarak bildirilmiştir (3).

## İNTRAUTERİN BULGULAR (TABLO 1)

Tokso plazmoz geçiren bir gebede parazitemi oldu ğ unda, parazit plasentadan geçebilir ve fetüsü etkileyebilir. Plasentanın matürasyonunun gebeli ğ in ileri haftalarında artmasıyla parazit in plasentadan geçişi daha kolay hale gelmektedir. Gebelik dönemi ilerledikçe, fetüste enfeksiyon geliş me riski artar, ancak

**Tablo 1.** Konjenital *Toxoplasma* enfeksiyonunda fetal ultrason bulguları

Asit
Ekojenik bağ ırsak
Fetal ölüm
Hidrocefali
Hidrops fetalis
Hepatosplenomegali
İntrakraniyal dansite/kalsifikasyon
İntrahepatik dansite/kalsifikasyon
İntrauterin geliş me gerili ğ i
Perikardiyal veya plevral efüzyon
Plasenta hiperdensiteleri veya plasentanın artan kalınlığı

hastalığın ş iddeti azalır (4). İlk ve ikinci trimesterde erken maternal enfeksiyon ciddi konjenital tokso plazmoz veya fetüsün ölümüyle sonuçlanabilmektedir. Üçüncü trimesterdeki maternal enfeksiyon genellikle yenidoğanlarda asemptomatiktir (5). Enfeksiyon, ciddi multipl organ yetmezliğine neden olabilmekte ve vertikal geçiş durumunda bu parazit, gebeli ğ in dönemine ve annenin bağ ışı klık sisteminin genel durumuna bağ lı olarak fetal ölüme neden olabilmektedir (6). Bunlara ek olarak konjenital tokso plazmozun ciddiyeti kona ğ ın immün sistemine ve *T. gondii* suş unun virülansına bağ lıdır (4).

Maternal serokonversiyonun gebelikte gerçekleş ti ğ i durumlarda her iki haftada bir veya ayda bir fetal USG yapılmalıdır (7). Fetal tokso plazmozun en sık görülen ultrason bulgusu intrakraniyal hiperekojenik odak veya kalsifikasyon, serebral ventriküler dilatasyondur. Genellikle bu bulgular birlikte olur. Avrupa prospektif kohort çalış masında, enfekte fetüslerin %6'sında (218'in 14'ü) intrakraniyal kalsifikasyon veya ventriküler dilatasyon bulunmuştur. Ventriküler dilatasyon genellikle iki taraflıdır. Birkaç gün veya hafta içinde hızlı ilerleyebilir. Di ğ er beyin bulguları arasında, periventriküler apseler, periventriküler ekojenite, kortikal girasyon anomalileri, lentikülostriat damar vaskülit, serebellar anomaliler ve subependimal kistler bulunur. Ancak fetal USG'nin normal olması fetal enfeksiyonu ekarte ettirmektedir.

Enfekte olan fetüslerde prognoz serebral hasarın ağırlığına bağ lıdır (8).

## KLİNİK ÖZELLİKLER

Konjenital enfeksiyon, genellikle annenin gebelikte geçirdi ğ i asemptomatik enfeksiyona bağ lı olarak geliş mektedir. Vakala-

rın az bir kısmında spontan düşük, prematürite ve ölü doğumla sonuçlanmaktadır. Konjenital toksoplazmozda, geniş bir klinik çeşitlilik olmasına rağmen, %70 infant subklinikdir (8).

Göz ve santral sinir sistemi tutulumu hastalığın önemli belirtilerindedir. Koryoretinit, intrakraniyal kalsifikasyonlar ve hidrosefali, hastalığın klasik üçlüsünü oluşturur. Ateş, hidrosefali veya mikrosefali, hepatosplenomegali, sarılık, konvülsiyonlar, koryoretinit (genellikle iki taraflı), serebral kalsifikasyonlar ve beyin omurilik sıvısı (BOS) anormallikleri (belirgin şekilde artmış protein konsantrasyonu ve mononükleer pleositöz) şiddetli konjenital toksoplazmozun klasik özellikleri olarak kabul edilir. Diğer daha az görülen bulgular arasında döküntü (makülopapüller, peteşiyal veya her ikisi), miyokardit, pnömoni ve solunum sıkıntısı, işitme kusurları, eritroblastoz benzeri bir tablo, trombositopeni, lenfositöz, monositöz ve nefrotik sendrom yer alır. *Toxoplasma* iç kulakta ve mastoidde tespit edilmiştir ve buna bağlı enflamasyon sağırlıkla sonuçlanır. Miyelit ile birlikte artan flask paralizisi de bildirilmiştir (8,9).

### CİLT BULGULARI

Konjenital toksoplazmozlu yenidoğan bebeklerde cilt bulguları trombositopeniye ikincil döküntüler ve sarılık ve/veya peteşileri içerir, ancak trombositopeniye ikincil ekimozlar ve büyük kanamalar da görülür. Döküntüler ince noktalı, yaygın makülopapüller, lentiküler, koyu mavi-kırmızı, keskin sınırlı maküler veya yaygın mavi ve papüler olabilir. Avuç içi ve ayak tabanları dahil tüm vücudu tutan makula döküntüleri, ekfoliyatif dermatit ve kutanöz kalsifikasyonlar tanımlanmıştır. Karaciğer tutulumu ve/veya hemoliz ile seyreden sarılık, konjenital enfeksiyona bağlı interstisyel pnömoniye bağlı siyanoz ve miyokardit veya nefrotik sendroma sekonder ödem bulunabilir. Sarılık ve konjuge hiperbilirubinemi aylarca sürebilir (8,9).

### SANTRAL SİNİR SİSTEMİ BULGULARI

Konjenital toksoplazmozun nörolojik belirtileri, ağır akut ensefalopatiden gizli nörolojik sendromlara kadar değişir. Toksoplazmoz, özellikle retina lezyonları mevcutsa, <1 yaşındaki çocuklarda teşhis edilmemiş herhangi bir nörolojik hastalığın potansiyel nedeni olarak düşünülmelidir (8).

Hidrosefali, konjenital toksoplazmozun tek klinik nörolojik belirtisi olabilir ve şant yerleştirilmesini gerektirir. Hidrosefali doğum öncesi ortaya çıkabilir ve perinatal dönemde ilerleyebilir veya daha az sıklıkla yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilir. Nöbet tipleri değişikdir ve fokal motor nöbetler, küçük ve büyük mal nöbetler, kas seğirmesi, opistotonus ve hipsaritmi içerir. Omurilik veya bulbar tutulum ekstremitelerde felç, yutma güçlüğü ve solunum sıkıntısı ile kendini gösterebilir. Mikrosefali genellikle ciddi beyin hasarını yansıtır, ancak konjenital toksoplazmozun neden olduğu mikrosefalisi olan ve tedavi edilen bazı çocukların normal veya hatta üstün bilişsel işlevleri vardır. Yaşamın birinci yılında semptomatik olan tedavi edilmemiş konjenital toksoplazmoz, bilişsel işlevlerde önemli azalmaya ve gelişimsel gecikmeye neden olabilir. Subklinik enfeksiyonu olan bazı çocuklarda, primetamin ve

sülfonamidlerle tedavi olmaksızın veya tedaviye rağmen entelektüel bozulma da ortaya çıkar. Nöbetler ve fokal motor kusurlar, doğumda enfeksiyon subklinik olsa bile yenidoğan döneminden sonra belirgin hale gelebilir. Konjenital toksoplazmozlu bebeklerin en az %50'sinde BOS anormallikleri görülür. BOS protein seviyesi >1 g/dL şiddetli santral sinir sistemi toksoplazmozunun özelliğidir ve genellikle hidrosefali eşlik eder (8).

### GÖZ BULGULARI

Hemen hemen tedavi edilmeyen tüm doğuştan enfekte bebekler, yetişkinlik döneminde koryoretinal lezyonlar geliştirir ve ciddi görme bozukluğuna sahip olabilir. *T. gondii* ile doğuştan enfekte olan kişilerde fokal nekrotizan retinit gelişmektedir. Retina dekolmanı oluşabilir. Makula da dahil olmak üzere retinanın herhangi bir kısmı tek taraflı veya iki taraflı olarak tutulabilir. Aktif konjenital *Toxoplasma*da retina lezyonları genellikle iki taraflıdır (8). Konjenital lezyonların %58'i makulayı içerir. Optik sinir tutulabilir ve görme bozukluğuna yol açabilir. Şiddetli retina lezyonları ve vitritle birlikte ikincil ön üveit gelişebilir ve bazen dış gözde eriteme yol açabilir. Diğer oküler bulgular, ön kamarada hücreler ve protein, büyük keratik çökelti, arka sineşi, iris üzerinde nodüller ve iris yüzeyinde neovasküler oluşum, bazen artmış göz içi basıncı ve glokomdur. Nadiren ekstraoküler kaslar da doğrudan tutulabilir. Diğer belirtiler arasında şaşılık, nistagmus, görme bozukluğu ve mikroftalmi bulunur (8,9).

Dünyanın belirli bölgelerindeki bebeklerde daha şiddetli oküler hastalık görülür. Örneğin, Avrupa ile karşılaştırıldığında Brezilya'da doğuştan enfekte çocuklarda daha sık koryoretinit, çoklu ve daha büyük göz lezyonları, arka kutupta yer alan ve görme bozukluğuna neden olan ve görmeyi tehdit eden lezyonlar bulunur. Bu farklılıklar, bölgedeki daha virülan suşu, gebelikteki yüksek parazitemiye veya ulusal prenatal tarama ve tedavideki eksikliklere veya hepsine bağlı olarak görülüyor olabilir (8).

### KULAK İLE İLGİLİ BULGULAR

Hem hafif hem de şiddetli sensörinöral işitme kaybı meydana gelebilir. Bunun stabil mi, yoksa ilerleyici bir bozukluk mu olduğu bilinmemektedir. Yaşamın birinci yılında tedavi, işitme kaybı sıklığının azalmasıyla ilişkilidir (8).

Konjenital toksoplazmoz geniş bir klinik spektruma sahiptir. Konjenital toksoplazmozlu bebeklerin büyük bir kısmı doğumda asemptomatiktir; ancak %10-30'u doğumda veya erken bebeklik döneminde semptomatiktir (9,10). Ağır klinik tablo genellikle anne, gebeliğin ilk trimesterinde enfekte olduysa ortaya çıkar (10).

Konjenital toksoplazmozda göz ve santral sinir sistemi (SSS) tutulumu karakteristiktir (9). Klasik triadı koryoretinit, hidrosefali ve intrakraniyal kalsifikasyonlardır. Ancak bu klasik triad olguların %10'undan azında görülür (10). Ağır şekilde etkilenmiş dissemine toksoplazmoz enfeksiyonlu fetus/infant intrauterin dönemde ya da yaşamın ilk birkaç gününde içerisinde eksitus olabilir.

**Tablo 2.** Konjenital toksoplazma enfeksiyonunda klinik bulgular

Oftalmolojik Bulgular	Nörolojik Bulgular	Diğer Bulgular
Koryoretinit, korioretinal ödem	Beyinde kitle	Anemi
Katarakt	Meningoensefalit	Yaygın damar içi koagülasyon
Ambliyopi	BOS'ta mononükleer pleositoz, lenfositoz, eozinofili, protein yüksekliği (bazen >1 g/L;) glikoz	Hepatit veya kolestaz
Koryoretinal skar	düşüklüğü	Hepatik kalsifikasyon
Koroidal neovasküler membranlar	Gelişim basamaklarında gerilik	Hepatomegali veya hepatosplenomegali
Posterior hyaloid membran dekolmanı	Hidrosefali	Sarılık
İrit	Hipotoni	Lenfadenopati
Lökokori	İntrakranial kalsifikasyon	Miyokardit
Maküler veya periferel retinal lezyonlar	Mikrosefali veya makrosefali	Pnömoni
Nistagmus	Serebral palsy	Preterm doğum
Nekrotizan retinit	Sensorinöral işitme kaybı	Döküntü (peteşi, ahududulu keke görünümü, purpura, makülopapüler)
Papilödem	Nöbetler	Sepsis benzeri sendrom (DİK-çoklu organ yetmezliği, ARDS, DİK)
Optik sinir atrofi	Miyelit ile birlikte asendan flask paralizisi	Splenomegali
Retinal dekolman	Hipotoni	Sıcaklık dengesizliği (hipotermi veya hipertermi/ateş)
Strabismus		Trombositopeni
Görme azalması		Anemi
Vitrit		Eritroblastozis benzeri tablo
		Lenfositoz
		Monositoz
		Kanama diyatezi
		Nefrotik sendrom

### SUBKLİNİK ENFEKSİYON

Konjenital toksoplazmoz enfeksiyonu doğumda çoğunlukla subklınıktır (9,10). Bir başka ifadeyle yenidoğanların yarısından fazlasında fizik muayenede aşık bir bulgu saptanmazken, daha ayrıntılı incelemelerde bulgular saptanabilir. İki yüz on konjenital toksoplazmozlu yenidoğanı içeren bir çalışmada fizik muayenesi normal bulunan 116 bebeğin 22'sinde (%19) anormal BOS bulguları, 17'sinde (%15) koryoretinit, 10'unda (%9) intrakranial kalsifikasyonlar saptanmıştır (9).

Konjenital enfeksiyon şüphesi yüksek olduğunda BOS incelemesi, oftalmolojik muayene ve kraniyal görüntüleme dahil ek değerlendirmeler önerilir. Bu incelemeler sırasında (10);

- Retinal lezyonlar: En sık unilateral maküler retina skar
- Küçük, fokal serebral kalsifikasyonlar
- BOS incelemesinde protein yüksekliği (tipik olarak hafif ile orta derecede yüksek, ancak >1 g/dL olabilir) ve/veya mononükleer pleositoz saptanabilir.

### GEÇ BAŞLANGIÇLI BELİRTİLER

Konjenital toksoplazmoz olan ve tedavi almamış bebekler nadiren ciddi sekel gelişmeden kalabilir. Ancak bu bebeklerin çoğunluğunda, yenidoğan döneminde belirtisiz olanlar dahil, aylar veya yıllar sonra koryoretinit, şaşılık, körlük, hidrosefali veya mikrosefali, serebral kalsifikasyonlar, öğrenme güçlüğü, gelişme geriliği, epilepsi ve sağırılık ortaya çıkar (8,9,11).

En sık görülen geç başlangıçlı bulgusu koryoretinittir. Tedavi almamış çocukların %70-90'ında retinal lezyonlar ortaya çıkar (10,12). Retinal lezyonlar en sık geç çocukluk ve adölesan çağda görülür (10). Sıklıkla ağrı olmaksızın görmede bulanıklaşma şeklinde semptom verir. İnfantlarda ve küçük çocuklarda yeni başlangıçlı koryoretinitin belirgin bir semptomu olmayabilir (10). Tipik lezyonu fokal nekrotizan retinittir. *Toxoplasma* koryoretinit; görme kaybı, retina dekolmanı, retina ve optik sinirde neovaskülarizasyon ile neticelenebilir (10). Diğer ilişkili oftalmolojik bulgular mikroftalmi, strabismus, katarakt, glökom ve nistagmustur (11). Her yaşta şaşılık ve nistagmusu olan çocukta geçirilmiş konjenital toksoplazmozdan şüphe edilmelidir (9). Tedavi edilmiş olgularda da epizotik koryoretinit rekürrensleri olabilir (10). Bu reaktivasyonlar genellikle önceki lezyonların kenarından olur (9).

### Diğer Geç Başlangıçlı Belirtiler

- Motor ve serebellar disfonksiyon
- Mikrosefali
- Konvülsiyonlar
- Sensorinöral işitme kaybı
- Büyüme geriliği ve diğer endokrin anormallikler; örneğin puberte prekoks (10).

## TANI

Konjenital toksoplazmozdan maternal seroloji, yenidoğanın klinik bulguları ve serolojik incelemelerine dayanarak şüphe edilir (10). Gebelikte *T. gondii* enfeksiyonu geçirmiş anneden doğan bebeklerde; immünsupresyonu olan ve geçirilmiş *T. gondii* enfeksiyonunun serolojik bulgusu olan anneden doğan bebeklerde; uyumlu klinik bulguları olan (koryoretinit, hidro-sefali ve intrakraniyal kalsifikasyonlar) bebeklerde; *anti-Toxoplasma* IgM pozitif saptanan yenidoğanlarda konjenital toksoplazmozdan şüphe edilmelidir (10,11).

### Tanıda Kullanılan Testler

Akut enfeksiyon, kandan veya vücut sıvılarından *T. gondii* izolasyonu; vücut sıvılarının sitolojik incelemesinde veya doku örneklerinin histolojik kesitlerinde takizoitlerin gösterilmesi; plasenta, fetüs veya yenidoğanda *Toxoplasma* kistlerinin gösterilmesi; vücut sıvılarında *Toxoplasma* genomunun PZR ile tespiti veya karakteristik serolojik test sonuçları ile teşhis edilebilir (8,9). Serolojik testler, tanıyı koymak için en yaygın kullanılan yöntemlerdir.

**Serolojik Testler:** Yenidoğanda konjenital toksoplazmoz tanısında en yaygın kullanılan ve en ulaşılabilir testler serolojik testlerdir. Serolojik testler periferik kanda *anti-Toxoplasma* IgG, *anti-Toxoplasma* IgM, *anti-Toxoplasma* IgA ve *anti-Toxoplasma* IgE'yi içerir. Konjenital enfeksiyon tanısı için *Toxoplasma* IgA ve IgE her zaman gerekli değildir (9,10). Fetüste veya yenidoğanda IgA ve IgE antikorlarının konjenital toksoplazmozun teşhisinde sensitivitesi IgM antikoruna kıyaslanabilir seviyelerdedir (9).

**Anti-Toksoplazma IgG:** *Toxoplasma*'ya karşı IgG antikorlarının tespitinde kullanılan testler Sabin-Feldman dye testi (referans standartlarına göre), indirekt immüno Floresan antikor (IFA) testi, aglütinasyon testleri ve enzim bağlantılı immünosorbent testini (ELISA) içerir. Sabin-Feldman dye testi en güvenilir yöntem olmasına karşın sadece referans laboratuvarında çalışılmaktadır (9). Sabin-Feldman dye testi IgG titre takibi için de önerilen yöntemdir (13).

IFA testi ve ELISA en yaygın kullanılan testlerdir. Birçok laboratuvar piyasada bulunan kitleri kullanır; ancak ticari kitler ile elde edilen sonuçlar her zaman güvenilir olmayabilir. Antinükleer antikorlar pozitifliği yanlış pozitif IFA test sonucuna yol açar (9). Nadiren, trombosit transfüzyonları veya intravenöz immün globulin infüzyonları yanlış IgG pozitifliğine yol açabilir (11).

*T. gondii* antijeni için IgG antikorunun aviditesi primer enfeksiyondan sonra erken dönemde düşüktür. Yüksek aviditeli antikorların varlığı enfeksiyonun son üç aydan daha eski dönemde geçirildiğini gösterir. Yüksek avidite önceki üç ayda enfeksiyon kapma olasılığını dışladığı için gebeliğin ilk 12 haftasında yararlıdır (9).

### Anti-Toksoplazma IgM

IgM antikorları, en yaygın olarak IFA testi, immünosorbent aglütinasyon testi (ISAGA) veya ELISA ile çalışılmaktadır. IgM

ELISA ve IgM ISAGA, IgM IFA testinden çok daha hassastır. IgM IFA testi, kanıtlanmış konjenital enfeksiyonu olan bebeklerin sadece %25'inde spesifik IgM antikorunu tespit ederken, ELISA bu tür vakaların yaklaşık %75'ini tespit eder (9).

Romatoid faktör veya antinükleer antikorların varlığı, IgM IFA testinde yanlış pozitif sonuçlara neden olur (9). Birçok laboratuvar piyasada bulunan kitleri kullanır; ancak ticari ELISA kitleri ile yanlış pozitif IgM sonuçları mümkündür. Bu sonuçların referans laboratuvarında teyit edilmesi gerekir (12). "Sandviç" IgM ELISA, bebeğin intrauterin üretebileceği romatoid faktör varlığından kaynaklanan yanlış pozitif sonuçları ve annede meydana gelen yüksek seviyelerdeki maternal IgG antikorunun rekabetinden kaynaklanan yanlış negatif sonuçları önler. IgM ISAGA; IgM ELISA ile kıyaslanabilir sonuçlar verir, çalışılması daha basittir ve pahalı ekipman gerektirmez (9).

Nadiren, trombosit transfüzyonları veya intravenöz immün globulin infüzyonları IgM yanlış pozitifliğine yol açabilir (11). Neonatal IgM ve/veya IgA testleri konjenital toksoplazmozlu olguların %20-50'sinde negatiftir. Yanlış negatifliğin en sık nedenleri antepartum tedavi; erken gestasyonel dönemde fetal enfeksiyonun gerçekleşmesine bağlı olarak ilk başta pozitif olan IgM ve IgA'nın doğumda negatifleşmesi; antikorların geç başlangıçlı üretimleridir (13).

BOS örneğinde *T. gondii* IgM antikorunun pozitif saptanması konjenital toksoplazmoz için tanısaldır, ancak BOS örneğinde *T. gondii* polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testinin sensitivitesi çok daha yüksektir (14).

### Serolojik Testlerin Yorumlanması

Doğru bir serolojik tanı için hem bebekten hem de anneden alınan kan örneklerinin test edilmesi gerekir. Gebelikte akut toksoplazmoz enfeksiyonu geçiren immünojenik olarak normal kadınlarda tipik olarak *anti-Toxoplasma* IgG ve IgM antikorları pozitif bulunur (10).

Serolojik testler doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. Bununla birlikte, beş veya 10 günden önce pozitif sonuçlar, bebeğin kanının plasental sızıntı neticesinde maternal kan ile kontaminasyonundan kaynaklanan yanlış pozitif sonuçları gösterebilir. IgM antikorlarının yarı ömrü iki gündür, bu nedenle anneden geçen antikorların titresi giderek düşer ve genellikle yedi gün içinde kaybolur (8,11). Yaşamın ilk 5 ile 10 günü içinde test yapıldığında, yanlış pozitifleri dışlamak için tekrar test gerekebilir (10). Ayrıca, yanlış pozitif *anti-Toxoplasma* IgG ve IgM test sonuçları, yakın zamanda kan ürünleri transfüzyonu veya intravenöz immüno globulin alımından sonra da ortaya çıkabilir (11).

Maternal kanın kontaminasyon ihtimalinden dolayı yenidoğan 10 günlük olduktan sonra alınan örnekler daha güvenilirdir (9). Yenidoğanda serum *anti-Toxoplasma* IgG pozitifliği ile birlikte serum *anti-Toxoplasma* IgM (bebek beş günlük olduktan sonra) ve/veya IgA (bebek 10 günlük olduktan sonra) pozitif saptanması konjenital toksoplazmoz açısından tanısaldır kabul edilir (12). IgM ve IgA antikor pozitiflik ya da negatifliğinin ağır klinik prezentasyon ile korele olmadığı bildirilmiştir (15).



Yenidoğanda serolojik sonuçların yorumlanmasını güçleştiren bazı faktörler mevcuttur:

- Yenidoğandaki *anti-Toxoplasma* IgG, annedeki geçmiş veya mevcut enfeksiyonu yansıtabilir. Çünkü maternal *anti-Toxoplasma* IgG antikorları plasentayı geçer (10).
- *T. gondii*'ye fetal/yenidoğan antikor yanıtı değişkendir. Maternal enfeksiyonun zamanlamasına bağlı olarak, bebekte *anti-Toxoplasma* IgM doğumdan önce kaybolabilir, yaşamın ilk birkaç günü içinde saptanabilir veya *anti-Toxoplasma* IgM'in saptanabilir hale gelmesi aylar sonra olabilir (10).
- Doğum öncesi tedavi bebeğin serolojik profilini etkileyebilir. İntrauterin primetamin ve sülfadiazin tedavisine maruz kalan bebeklerde IgA titresi düşer ve IgM genellikle saptanamaz veya titresi düşer (10). Gebelik sırasında maternal tedavi ve/veya postnatal tedavi infantın IgG antikorlarının üretimini ve kinetiğini de etkiler (13,14).
- Maternal IgM ve IgA antikorları plasentayı geçmemesine rağmen, plasentadan küçük miktarlar "sızabilir", bu da doğumdan kısa bir süre sonra enfekte olmamış bir bebekte düşük pozitif IgM veya IgA ile sonuçlanabilir (10).

Serolojik Testlerin Değerlendirirken Karşılaşılabilecek Klinik Senaryolar:

Eğer toksoplazmozdan şüphe edildi ancak serolojik olarak tanı doğrulanmadı ise takipte serolojik testlerin tekrarlanması tanıda yardımcıdır.

• **İlk Bakılan IgM ve/veya IgA Pozitif Saptanan Asemptomatik Bebek:**

Bu pozitifliğin yanlış pozitiflik olup olmadığını belirlemek için doğumdan en az 10 gün sonra test tekrarlanmalıdır. Kan ürünü transfüzyonu yanlış pozitif IgM ve IgA titrelerine yol açabilir; testler son transfüzyondan en az yedi gün sonra tekrarlanmalıdır (10).

• **İlk Testte IgG Pozitif, IgM ve IgA Negatif Olması:**

Anneden geçen IgG antikorlar 6 ile 12 ay bazen daha uzun süre kalır. Anneden geçen antikor titresi ne kadar yüksekse, pozitiflik o kadar uzun süre devam eder (9). Konjenital toksoplazmoz açısından düşük şüphesi olan ancak başlangıçta IgG pozitif ancak IgM ve IgA negatif olan asemptomatik yenidoğan bebeklerde, IgG antikorları tamamen kaybolana kadar, 4 ile 6 haftalık aralıklarla IgG takibi yapılmalıdır. Bebek enfekte değilse transplasental olarak geçen maternal *anti-Toxoplasma*-IgG antikorlarının titresi doğumdan sonra her ay %50 oranında azalması ve yaşamın 6 ile 12 ayı arasında saptanamayan seviyelere düşmesi beklenir. Genellikle de 6 ile 12 hafta içinde kaybolur (10,12). Doğum sonrası toksoplazmoz tedavisi verilmeksizin, antikor üretebilen bir bebekte, 12. aydan önce IgG antikorlarının kaybolması, konjenital enfeksiyonu güvenli bir şekilde dışlar (12,13). Ancak tedavi almış bir be-

bekte IgG antikorunun kaybolması toksoplazmoz tanısını dışlamak için kullanılamaz (13).

Enfekte bebek, tedavi edilmediyse, yaşamın üçüncü ayında *anti-Toxoplasma*-IgG üretimi başlar ve bebekte *anti-Toxoplasma* IgG titresi yükselmeye başlar. Aylık kontrollerde sabit kalan ya da yükselen *anti-Toxoplasma* IgG titresi *Toxoplasma* enfeksiyonunu gösterir (9). Yaşamının 12. ayında *anti-Toxoplasma* IgG'nin halen pozitif kalması durumunda konjenital toksoplazmoz tanısı kesin olarak konulabilir (12,13). Bu gibi durumlarda kesin bir teşhis olmadan tedaviye başlamanın riskleri ve yararlarıyla teşhisin doğrulanmasını beklemek arasındaki kar-zarar durumuna göre tedavi kararı verilir (10).

Hayatın ilk bir yılı boyunca tedavi olan enfekte bebeklerde tedavi kesilmesini takiben *anti-Toxoplasma*-IgG titresinde belirgin bir yükselme saptanır (serolojik *rebound*). Bu fenomen kesin olmayan vakalarda geriye dönük olarak tanıyı doğrulayıcıdır (9).

• **İlk Testte IgG Pozitif, IgM Negatif Ancak Yüksek Klinik Şüpheli Durum:**

Western yöntemiyle anne ve yenidoğandan eş zamanlı alınan serum örneklerinde spesifik IgG antikorları karşılaştırılarak çalışılarak maternal ve neonatal IgG ayrımı yapılabilir. Yenidoğanın ardışık serumlarıyla serolojik izlemi yapılarak özellikle gebeliğin ilk trimesterinde edinilmiş olan konjenital toksoplazmoz tanısı doğrulanabilir (16)

• **Seroloji Negatif Ancak Yüksek Klinik Şüpheli Durum:**

Gecikmiş antikor üretimi veya doğum öncesi tedavi nedeniyle yanlış seroloji negatifliğini yansıtabilir. Bebek doğumdan iki ile dört hafta sonra ve üç aylık olana kadar dört haftada bir *anti-Toxoplasma* IgM (ve IgA) testleri tekrar edilmelidir (10,13).

**Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR):** PZR, periferik kan, idrar, vitreus sıvısı (oküler toksoplazmoz), bronkoalveolar lavaj sıvısı, kordon kanı veya plasenta dahil olmak üzere diğer numunelerde de çalışılabilir (10). PZR testi, serolojik testlerin sonuçları kesin olmadığında tanı koymaya yardımcı olabilir (10). Ayrıca, konjenital enfeksiyon tanısı seroloji ve klinik değerlendirmeye dayalı olarak olası görünse de PZR faydalı olabilir (10,15). Konjenital toksoplazmoz için güçlü klinik şüphesi varsa, yenidoğanda en kısa süre içerisinde BOS, idrar ve tam kan örneğinde *Toxoplasma* PZR çalışılmalıdır (10,12). Bu örneklerde PZR pozitif bulunması tanı koydurucudur (14). Ancak, konjenital toksoplazmoz şüpheli olduğunda rutin olarak PZR çalışılması imkanı her zaman olmayabilir (10).

Tanı amaçlı BOS PZR'nin neonatal dönemde mümkün olduğunca erken dönemde çalışılması önerilmektedir. Bebeklerin günü büyüdükçe pozitif sonuçların prevalansının azaldığı bildirilmiştir (17). Amniotik sıvıda *Toxoplasma* PZR pozitifliği ile birlikte yenidoğanda *anti-Toxoplasma* IgM pozitif saptanması durumunda çocuğun enfekte olmuş olma olasılığı %100'dür. Eğer her iki test de negatifse, halen %10 oranında enfekte ol-

muş olma olasılığı vardır (9). Plasentada, *T. gondii* PZR tetkiki çalışılabilir; bununla birlikte, pozitif plasental PZR sonucu konjenital toksoplazmozdu düşündürmekle birlikte tek başına konjenital toksoplazmoz için tanısal değildir (11,13).

#### Parazitin İzolasyonu:

Günümüzde nadiren kullanılan bir yöntemdir. Mevcut doku örneklerinin (örneğin; plasenta) histolojik ve sitolojik incelemesi; plasenta veya diğer dokularda parazitlerin (örneğin; kistlerin veya takizoitlerin gösterilmesi) gözlemlenmesi tanının konulmasına yardımcı olabilir (10).

Yenidoğanlarda plasentadan ya da infantın dokularından *Toxoplasma* izolasyonu konjenital enfeksiyon tanısı için yeterlidir. Plasentada *T. gondii* izolasyonunun sensitivitesi %25-67 olarak değişen oranlarda bildirilmiştir. Bu geniş aralığın sebebi enfeksiyonun kazanıldığı trimesterden kaynaklanmaktadır (9).

**Histoloji:** Doku örneklerinde ve vücut sıvısı yaymalarında takizoitlerin (kistlerin değil) gösterilmesi akut enfeksiyonu gösterir. Organizmanın rutin boyalarla tespiti zordur. Peoksidaz-anti-peroksidaz boyama tekniği bu amaçla kullanılır. Histopatolojik olarak, kistlerin gösterilmesi sadece plasenta, fetüs ve yenidoğanda toksoplazmoz için tanısaldır (9).

#### Diğer Testler:

Konjenital toksoplazmozdan şüphelenilen bebeklere aşağıda sıralanan testlerin yapılması önerilir:

- Tam kan sayımı; anemi, trombositopeni ve eozinofili, semptomatik bebeklerde sık görülen bulgulardır (10).
- Karaciğer fonksiyon testleri (aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, toplam ve direkt bilirubin); enfekte bebeklerde hem indirekt hiperbilirubinemi hem de kolestatik sarılık oluşabilir. Öncelikle tedaviye başlamadan önce bazal değerleri bilmek için karaciğer fonksiyon testlerine bakılması gerekir (10).
- Diğer konjenital enfeksiyonlar için testler; sitomegalovirüs, toksoplazmoz ile benzer klinik belirtiler ile seyredebilir. Bu nedenle semptomatik yenidoğanlarda rutin olarak sitomegalovirüse yönelik testlerin de (örneğin; idrar PZR) yapılması önerilir. Anne maruziyetine bağlı olarak zika virüsü için gerekli testler de uygun olabilir (10).
- Lomber ponksiyon; SSS tutulumu, yüksek BOS proteini (bazen >1 g/dL) veya mononükleer BOS pleositozu ile kendini gösterebilir (10). BOS glukozu düşük olabilir ve eozinofili saptanabilir (14). Ayrıca klinik şüphenin kuvvetli olan durumlarda BOS *T. gondii* PZR de çalışılmalıdır. BOS'ta *T. gondii* tespiti tanıyı doğrular (10).
- Abdominal ultrasonografi; hepatosplenomegali ve intrahepatik kalsifikasyonları değerlendirmek amacıyla çekilebilir (12).
- Göz muayenesi; koryoretinit tek klinik bulgu olabilir (10). Oftalmolojik muayeneye koryoretinitin yanı sıra mikrofthalmi, katarakt, maküler skar ve optik sinir atrofisi gibi

başka bulguları da saptayabilir (11). İnfantlar ve küçük çocuklar görme bozukluklarını ifade edemeyeceği için rutin oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Hayatın ilk iki yılında üç ayda bir; üçüncü yılında altı ayda bir, sonrasında yıllık olarak oftalmolojik muayene yapılmalıdır (10).

#### Kraniyal Görüntüleme:

Fokal beyin lezyonlarını ve hidrosefaliyi tespit etmek için kraniyal görüntüleme yapılmalıdır. Kalsifikasyonları ve diğer yapısal anomalileri (ventriküloomegali ve hidrosefali) göstermede sensitivitesi yüksek olduğu için kraniyal görüntülemede bilgisayarlı tomografinin (BT) tercih edilmesi önerilir. Transfontanel ultrasonografi ventriküloomegali ve hidrosefaliyi saptayabilir ancak kalsifikasyonları iyi gösteremeyebilir. MRI radyasyon vermediği için uygun bir alternatiftir; ancak uzun sürmesi ve sedasyon gerektirmesi önemli dezavantajlarıdır (10,12).

Kraniyal görüntülemede saptanabilecek anormallikler:

- Tek veya multipl, dağınık intrakraniyal kalsifikasyonlar
- Hidrosefali (karakteristik olarak periakvaduktal tutulumu sekonder)
- Kortikal atrofi

#### İşitmenin Değerlendirmesi:

Konjenital toksoplazmozdan şüphelenilen tüm yenidoğanlarda işitme değerlendirilmelidir. Eğer tanı doğrulanmışsa, takipte belli aralıklarla işitme değerlendirilmeye devam edilmelidir. Ülkemizde her yenidoğan bebeğe rutin otoakustik emisyon ile işitme taraması yapılmaktadır. Ancak "auditory brainstem response" (ABR) testi daha sensitif olduğu için semptomatik olgularda bu testin tercih edilmesi daha uygundur. İşitme bozukluğunun erken tespiti ve işitme kaybına erken müdahale ile işitme iyileştirilebilir (10).

#### TEDAVİ

**Kime tedavi verilmeli:** Antiparaziter tedavi konjenital toksoplazmoz tanısı doğrulanmış veya yüksek olasılıkla olan bebeklere (<12 aylık) verilmelidir (18):

1. **Doğum öncesi teşhis edilen bebekler:** Doğum öncesi konjenital toksoplazmoz teşhisi konan bebekler, annenin hamilelik sırasında tedavi görüp görmediğine bakılmaksızın doğum sonrası tedavi edilir.
2. **Semptomatik enfeksiyon:** Konjenital toksoplazmoz ile uyumlu klinik bulguları olan bebekler için (örneğin; koryoretinit, intrakraniyal kalsifikasyonlar, hidrosefali), aşağıdaki kriterlerden herhangi biri karşılanırsa tedavi endikedir:
  - Tanı, bir referans laboratuvarı tarafından gerçekleştirilen seroloji veya PZR ile doğrulanır.
  - Annenin yakın zamanda belgelenmiş *T. gondii* enfeksiyonu varsa; bu bebeklerde *T. gondii* enfeksiyonu doğrulanmalıdır (anne ve bebek serolojisi ve bebek BOS PZR ile) ve doğrulayıcı testlerin yokluğunda alternatif etiyolojiler dışlanmalıdır.

- İlk yenidoğan seroloji sonuçları şüpheliyse; aylar sürebilen kesin testler beklenirken, şüpheli serolojiye sahip semptomatik bebeklerde tedaviye başlamak mantıklıdır. Kesin testler *T. gondii* enfeksiyonunu doğrulamıyorsa, alternatif teşhisler dışlanmalıdır.

**3. Asemptomatik veya prelinik enfeksiyon:** Destekleyici klinik bulguları olmayan, doğrulanmış *T. gondii* enfeksiyonu olan (seroloji veya PZR ile bir referans laboratuvarı ile) bebekler için antiparaziter tedavi önerilmektedir. Ek olarak, kesin testler (aylar sürebilir) beklenirken, şüpheli yenidoğan serolojisi olan asemptomatik bebekleri tedavi etmek mantıklıdır (19). Bu grubu tedavi etmenin mantığı geç sekel riskini azaltmaktır. Gözlemsel veriler, asemptomatik bebeklerin erken ve uzun süreli tedavisinin uzun vadeli sekelleri azaltabileceğini düşündürmektedir.

#### Önerilen Tedavi Protokolü:

- Primetamin:** İlk iki gün, günde bir kez, 2 mg/kg/doz (maks. 50 mg/doz); daha sonra altı ay boyunca, günde bir kez, 1 mg/kg/doz (maks. 25 mg/doz), ve sonrasında 12 aya tamamlanacak şekilde, haftada üç kez, 1 mg/kg/doz
- Sülfadiazin:** Bir yıl boyunca, her gün, günde iki kez, 50 mg/kg/doz
- Folinik asit (leucovorin):** Haftada üç kez, 10 mg/doz; primetamin toksisitesini azaltmak için primetamin tedavi süresince ve tedavi bittikten bir hafta sonrasına kadar verilir.

Bazı merkezler tedaviyi iki yıla kadar uzatsa da birçok uzman tarafından bir yıllık tedavi önerilmektedir. Bazı merkezlerde asemptomatik bebeklerde üç ay, ılımlı semptomatik olanlarda altı ay ve şiddetli semptom olanlarda 12 ay önerilmektedir (9,12-14,18,19).

#### Tedavide Dikkat Edilecek Hususlar

Bebek haftalık olarak tartılmalı ve dozlar kiloya göre ayarlanmalıdır.

Mutlak nötrofil sayısı  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşerse primetamin geçici olarak kesilmelidir. MNS  $1000/\text{mm}^3$  altına düşerse folinik asit dozu gerektiği kadar artırılabilir.

BOS proteini  $\geq 1$  g/dL ise veya ciddi korioretinit varsa, glukokortikoidler (prednisone 0.5 mg/kg/doz, günde iki kez, en fazla 20 mg/doz) eklenir (16). Steroid endikasyonu varsa spesifik tedavi başladıktan 72 saat sonra tedaviye eklenmesi gerekir. Ciddi korioretinit düzelene veya BOS proteini  $< 1$  g/dL düşene kadar glukokortikoide devam edilir.

Sülfadiazin, böbrekte atılır ve böbrek yetmezliği olan bebeklerde dozun ayarlanması gerekebilir. Sülfadiazin, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği olan bebeklerde hemolize neden olabilir. G6PD eksikliği olan bebeklerde klindamisin (dört doza bölünerek 20-30 mg/kg/gün) sülfadiazin yerine kullanılabilir. Bununla birlikte, yüksek doz primetaminin G6PD eksikliği olan bazı hastalarda hemolitik anemiye neden olduğu bildirilmiştir ve bu tür hastalar yakından izlenmelidir. Sülfadiazin,

fenitoinin yarı ömrünü uzatabilir (hepatik mikrozomal enzimlerle etkileşim yoluyla) ve klonazepam atılım hızını azaltabilir. Bu ajanlar için doz ayarlamaları gerekli olabilir.

Tokso plazmoz tedavi etmek için kombinasyon tedavi önerilmektedir, bu nedenle hem primetamin hem de sülfadiazin alamayan çocuklarda, klindamisine ek alternatif bir ajan seçilmelidir.

Primetamin-sülfadiazin ile kombinasyon tedavisi sırasında ikinci bir sülfonamid ilacının (örneğin; trimetoprim-sülfometaksazol) uygulanmasından kaçınılmalıdır, çünkü sürekli kemik iliği baskılanmasına neden olabilir.

#### AYIRICI TANI

Tokso plazmoz, yenidoğanda benzer belirtileri olan diğer intrauterin enfeksiyonlardan ve retina lezyonlarına neden olan diğer durumlardan ayırt edilmelidir. Ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken hastalıklar ve bu hastalıkları düşündüren klinik belirtiler şunlardır (18):

- Kızamıkçık [katarakt, konjenital glokom, pigmenter retinopati, konjenital kalp hastalığı (en yaygın olarak patent duktus arteriyozus veya periferik pulmoner arter stenozu), radyolüsent kemik hastalığı, sensorinöral işitme kaybı]
- Sitomegalovirüs (trombositopeni, periventriküler intrakraniyal kalsifikasyonlar, mikrosefali, hepatosplenomegali, sensorinöral işitme kaybı)
- Frenji [iskelet anormallikleri (osteokondrit ve periostitis, psödoparaliz, kalıcı rinit, makülopapüler döküntü (özellikle avuç içi ve tabanlarda veya bebek bezi bölgesinde)]
- Konjenital zika virüsü enfeksiyonu (mikrosefali, intrakraniyal kalsifikasyonlar, artrogripozis, hipertoni/spastisite, oküler anormallikler, sensorinöral işitme kaybı)
- Konjenital herpes simpleks enfeksiyonu [mukokutanöz veziküller, BOS pleositozu, trombositopeni, yüksek karaciğer transaminazları, konjonktivit veya keratokonjonktivit, göz anormallikleri (örneğin, mikro-oftalmi), beyin anormallikleri (örneğin, hidranensefali, mikrosefali)]
- Konjenital suçıçeği enfeksiyonu (sikatriyel veya veziküler cilt lezyonları, mikrosefali)
- Konjenital lenfositik koriomenenjit virüs sendromu
- Konjenital retina anomalileri (örneğin; Coats hastalığı, Stargardt hastalığı, retina distrofileri)
- Retina pigmentli epitelin konjenital hipertrofisi

Seroloji, oftalmolojik değerlendirme ve merkezi sinir sistemi görüntüleme genellikle konjenital tokso plazmoz bu tanılardan ayırt edebilir.

#### ÖNLEME

Hijyenik önlemler enfeksiyonun engellenmesinde en önemli basamaktır. Tokso plazmozun önlenmesinde kritik olan bir dizi yaklaşım aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 3). Çiğ etle te-

**Tablo 3.** Gebeler için önleme önerileri

Bulaş Yolu	Öneriler
Et ve diğer besinler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bütün kesilmiş etler (kümes hayvanlarının etleri hariç) en az 63°C'ye kadar, kıyma et (kümes hayvanlarının etleri hariç) en az 71°C'ye kadar ve tüm kümes hayvanlarının etleri en az 74°C'ye kadar pişirilmelidir (Bir besin termometresi kullanılmalı, renk değişikliği ile karar verilmemelidir).</li> <li>• Etler -20°C'de en az 48 saat dondurulmalıdır.</li> <li>• Dondurma ve çözüme işlemleri belirli sıcaklıklarda belirli sürede <i>T. gondii</i> doku kistlerini öldürür.</li> <li>• Enfekte etler tütsülenmiş, kurutulmuş, salamura edilmiş hallerinde hala enfeksiyöz olabilir.</li> <li>• Çiğ etlerin çıplak elle ellenmesi, gerektiğinde gözle temastan kaçınılmalıdır.</li> <li>• Çiğ etlerin ellenmesi gerekiyorsa eldiven giyilmeli ve eller sonrasında yıkanmalıdır.</li> <li>• Çiğ etlerin ellenmesi sonrasında mutfak yüzeyleri ve malzemeleri güzel şekilde yıkanmalıdır.</li> <li>• Pastörize edilmemiş keçi sütü içilmemelidir.</li> <li>• Pişmemiş istiridye, midye, deniz tarağı yenmemelidir.</li> <li>• Hayvanların eldivensiz olarak derilerinin soyulması ve etlerinin işlenmesinden kaçınılmalıdır.</li> </ul>
İşlenmemiş su	İşlenmemiş su (doğal kaynaklarda direkt akan ve vahşi ve evcil bakılan kedilerin feçesleriyle kontamine olma ihtimali yüksek olan sular) tüketilmemelidir.
Kedi feçesi ve toprak	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Kedi feçesiyle potansiyel olarak enfekte olabilecek toprak ve kedi kumuyla temastan uzak durulmalıdır. Kaçınılmaz ise mutlaka eldiven giyilerek deriyle direkt teması engellenmeli ve sonrasında sıcak su ve sabunla eller yıkanmalıdır.</li> <li>•Evcil kediler evde tutulmalıdır. Sokak kedileriyle, kadın gebeyken temas etmemeli ve kediler sahiplenilmemelidir.</li> <li>•Kedi kumu günlük değiştirilmelidir. <i>T. gondii</i> kedi tarafından bırakıldıktan sonra 1-5 güne kadar enfeksiyöz olmamaktadır.</li> <li>• Kediler kutulanmış ve kurutulmuş ticari olarak üretilmiş mamalarla beslenmelidir, pişmemiş veya az pişmiş etle beslenmemelidir.</li> </ul>

mas sonrası, bahçe işleriyle uğraşma ve toprakla temas içeren dış ortam aktiviteleri ve kediyle temas sonrasında ellerin yıkanması konusunda bireyler uyarılmalıdır. Ek olarak, yenmeden önce meyve ve sebzelerin (özellikle toprakla temasla yetişenler) iyice yıkanması çok önemlidir. Kedi besleyen bireylerin kedi kumunu her iki günde bir değiştirmeleri gereklidir. Evde bakılan kedilerin sadece evde tutulmaları ve kuru mamayla beslenmeleri önem taşımaktadır. Koruyucu önlemlerin alınması gebe bireylerin enfeksiyonu almalarını önleyecek, bu yolla konjenital tokso plazmoz riski de düşecektir. Çocuk hastalara hizmet veren ilk basamak hekimlerin önlemler konusunda hem gebelere hem de ailelere bilgi vermesi koruyucu hekimliğin ilk basamağıdır. İyi pişmemiş etler özellikle gebelerde başta gelen risk faktörlerindedir. Bu sebeple iyi pişmiş et tüketimi veya iyi pişmiş et tüketiminden kaçınan bireyler için en az -20°C'de dondurulmuş et tüketimi (donmuş ette kistlerin ölmesi nedeniyle) önerilmelidir. İşlenmemiş veya filtre edilmemiş su tüketimiyle bulaş tartışmalıdır (20).

Özellikle konjenital tokso plazmoz riskinin azaltılması konusunda en önemli nokta eğitimidir ve bu dünya genelinde eksik kalan bir alandır. Bu konuda bölgesel ve ulusal epidemiyolojik çalışmaların devamlılığı ve farkındalığın artırılması yönetimlerin birincil görevi olmalıdır. Seronegatif gebe kadınlarda *T. gondii* enfeksiyonunun önlenmesi için CDC ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen önlem maddeleri Tablo 3'te verilmiştir.

Gebelerin rutin taranması birçok Avrupa ülkesince benimsenmiş olmakla birlikte, maliyet etkin olmaması nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri'nde tarama yapılmamaktadır. Risk faktörleri bilinen gebelerde veya sadece semptomları mevcut olan

gebelerde serolojik tarama yapılması primer *T. gondii* ile enfekte gebelerin %50'ye yakınının tespit edilememesine neden olacaktır (21). Büyük çapta gözlemsel çalışmalar, hem gebelikte tanı konan kadınların tedavi almasının, hem de postnatal tanı konan bebeklerin tedavi almasının konjenital tokso plazmoz sekellerinin azaltılmasında faydalı oldukları gösterilmiştir (13).

## KAYNAKLAR

1. Sert UY, Ozgu-Erdinc AS, Gokay S, Engin-Ustun Y. *Toxoplasma Screening Results of 84587 Pregnant Women in a Tertiary Referral Center in Turkey. Fetal Pediatr Pathol* 2019;38(4):307-316. <https://doi.org/10.1080/15513815.2019.1587122>
2. Malatyalı E, Yıldız İ, Tileklioğlu E, Ertaabklar H, Ertuğ S. *Retrospective Analysis of T.gondii serology results from Adnan Menderes University Faculty of Medicine parasitology laboratory from 2007 to 2017. Türkiye Parazitoloji Derg* 2019;43:1-4. <https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2018.6098>
3. Borkakoty B, Biswas D, Jakharia A, Mahanta J. *Seroprevalence of Toxoplasma gondii among pregnant women in Northeast India. J Assoc Physicians India* 2016;64:24-8
4. Yıldız Ç, Akkar ÖB, Karakuş S, Cetin A. *Congenital toxoplasmosis. Basic and Clinical Sciences* 2015;1:62-9.
5. Englander M, Young LHY. *Ocular toxoplasmosis: Advances in detection and treatment. Int Ophthalmol Clin* 2011;51:13-23. <https://doi.org/10.1097/IIO.0b013e31822d663b>
6. Maršolková K, Timkovič J, Lesková V, Němčanský J, Wiedermannová HJ. *Congenital central toxoplasmic chorioretinitis. Kazuistika* 2018;74:114. <https://doi.org/10.31348/2018/1/6-3-2018>
7. Peyron F, Wallon M, Kieffer F, Garweg J. *Toxoplasmosis. Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* 2019;31:949-1042.



8. McLeod R, Boyer KM. *Toxoplasmosis (Toxoplasma gondii)*. Nelson Textbook of Pediatrics, Chapter 316, 1865-1877.e2
9. Boyer KM, Nadipuram SM. *Toxoplasmosis*. In: Cherry J, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ (eds). Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:2208-23.
10. Guerina NG, Marquez L. *Congenital toxoplasmosis: Clinical features and diagnosis*. In: UpToDate, Kaplan SL, Weisman LE (Ed). (Erişim tarihi: 31.10.2021)
11. Bany-Mohammed F. *Toxoplasmosis*; In: Gomella TL, Eyal FG, Bany-Mohammed F editors. Gomella's Neonatology. 8th ed. Lange; 2020:1197-201
12. American Academy of Pediatrics. *Toxoplasma gondii Infections (Toxoplasmosis)*. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics 2021:767-75. <https://doi.org/10.1542/9781610025225>
13. Maldonado YA, Read JS, AAP Committee on Infectious Diseases. *Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States*. Pediatrics 2017;139:e20163860. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3860>
14. Contopoulos-Ioannidis D, Montoya JG. *Toxoplasma gondii and toxoplasmosis*. In: Long S, Pickering L, Prober C, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia, Elsevier; 2018:1352-1364.e2. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40181-4.00273-5>
15. Olariu TR, Remington JS, McLeod R, Alam A, Montoya JG. *Severe congenital toxoplasmosis in the United States: Clinical and serologic findings in untreated infants*. Pediatr Infect Dis J 2011;30:1056-61. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182343096>
16. Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, Houze S, et al. *Serological diagnosis of Toxoplasma gondii infection: recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis*. Diagn Microbiol Infect Dis 2016; 84: 22 -33
17. Olariu TR, Remington JS, Montoya JG. *Polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid for the diagnosis of congenital toxoplasmosis*. Pediatr Infect Dis J 2014;33:566-70. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000256>
18. Peyron F, Lollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, et al. *Maternal and congenital toxoplasmosis: Diagnosis and treatment recommendations of a French multidisciplinary working group*. Pathogens 2019;8.1:24. <https://doi.org/10.3390/pathogens8010024>
19. Peyron F, Wallon M, Kieffer F, Garweg J. *Toxoplasmosis*. In Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant; Remington, JS, Klein JO, Eds.; Elsevier Saunders: Philadelphia, PA, USA, 2016; pp. 949-1042.
20. Jones JL and Dubey JP. *Waterborne toxoplasmosis-recent developments*. Exp Parasitol 2010;124:10-25. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2009.03.013>
21. Boyer K, Hill D, Mui E, Wroblewski K, Karrison T, Dubey JP, Sautter M, et al. *Unrecognized ingestion of Toxoplasma gondii oocysts leads to congenital toxoplasmosis and causes epidemics in North America*. Clin Infect Dis 2011;53(11):1081-9. <https://doi.org/10.1093/cid/cir667>

# KEMİK İLİĞİ ve HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE ALICILARINDA TOKSOPLAZMOZ

## GİRİŞ

Tokso plazmoz immün sistemi sağlam olanlarda primer ve kronik (latent) enfeksiyon genellikle belirtisiz seyrederken, immün yetmezlikli kişilerde ölümcül olabilmektedir. Tokso plazmoz özellikle allojenik hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) alıcılarında hayatı tehdit eden parazitik bir enfeksiyondur (1,2).

Bu bölümde, ilk kısımda HKHN konusunda genel terminolojik bilgi verilecek, daha sonraki kısımda *T. gondii*'nin bu hastalarda yaptığı enfeksiyon ve hastalıktan bahsedilecektir.

Kemik iliği ve HKHN, malign hastalıklarda, primer immün yetmezliklerde, kemik iliği yetmezliği durumlarında ve bazı metabolik hastalıklar gibi birçok hastalıkta uygulanan bir tedavi biçimidir. Otolog HKHN'de kök hücre kaynağı hastanın kendisidir ve engrafman gerçekleşmeden önce enfeksiyon riski bulunmakla birlikte engrafman sonrası ciddi enfeksiyon riski düşüktür. Allojenik HKHN ise hastanın kendi hematopoietik sisteminin yok edilerek sağlıklı bir vericinin hematopoietik sisteminin alıcıda baştan kurulmasıdır (3).

Allojenik HKHN sonrası gelişebilecek ölümcül komplikasyonlardan biri olan "Graft versus Host" hastalığının (GVHD) önlenmesi amacıyla da hem hazırlık rejimi süresinde hem de kök hücre infüzyonu sonrasında immünsupresif ilaçlar kullanılmaktadır. Hazırlama rejiminde yaratılan miyelosupresyon, ortaya çıkan doku hasarı ve bariyer kaybı, hastaları bu süreç içinde çok ciddi enfeksiyöz komplikasyonlar açısından riskli duruma getirmektedir. Bu miyelosupresyon ve immünsupresyonun ağırlığı ve de bu süreçten iyileşme süresi ortaya çıkabilecek enfeksiyonlar için belirleyici faktörlerdir. HKHN sürecinde hastalar bakteri, mantar, virüs ve parazitlerden kaynaklanan enfeksiyöz hastalıklar için yüksek risk altındadır ve bu enfeksiyonların hepsi bağışıklık sistemi sağlam bireylere göre daha yüksek morbidite ve mortalite riski taşır (3,4).

## HKHN İŞLEMİNE BAĞLI ENFEKSİYONLAR İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

### a. HKHN Tipi

Kök hücre kaynağı olarak hastanın kendi kök hücresi kullanılırsa otolog, tek yumurta ikizi kullanılırsa singeneik, bunun dışında bir kaynaktan (kardeş, akraba, akraba dışı) kök hücre elde edilmiş ise allojenik nakil olarak isimlendirilir. Otolog nakillerde GVHD riski olmaması nedeniyle hastalara ek immünsupresyon uygulanmamaktadır (4).

1. **Kullanılan Vericiye Göre HKHN Tipi:** Allojenik nakiller verici tipine göre temel olarak ikiye ayrılır; akraba nakiller ve akraba dışı nakiller. Akrabadan yapılan nakiller uyumlu ve uyumsuz nakiller olarak sınıflandırılır. Bu grupta en tercih edilen akraba nakiller tam uyumlu kardeşten yapılan nakillerdir. Uyumsuz nakiller ise haploidantik nakiller olarak adlandırılır. Akrabada dışı nakiller ise erişkin vericiden yapılan nakiller ve kordon kanı nakilleridir (4).

2. **Kök Hücre Kaynağına Göre HKHN Tipi:** Kök hücrenin elde edilme yerine göre de (kemik iliği, kordon kanı, periferik kök hücre) HKHN farklı isimlerle anılır. Nötrofil engrafmanı en hızlı olarak periferik kök hücre, daha sonra kemik iliği ve en yavaş olarak da kordon kanı kaynaklı kök hücre nakillerinde gerçekleşir (4).

Yapılan nakil biçiminin enfeksiyon sıklığını etkilemesi engrafman süresi, GVHD görülme sıklığı, hastanın kendi kemik iliğinin ortadan kaldırılması işleminin türü (hazırlık rejimi) ile ilişkilidir. Engrafman süresi uzadıkça enfeksiyon riski artar.

3. **Üründe Yapılan Manipülasyona Göre HKHN Tipi:** Kemik iliği veya periferden toplanan kök hücre içeren ürünler işlemden geçirilmeksizin hastaya verilebileceği gibi istenen etkiye göre bazı işlemlerden geçirilerek şekillendirilebilir. GVHD gelişimini azaltmak amacıyla T hücre deplesyonu yapılması veya sadece CD34 pozitif seleksiyon yapılması uygulanan yöntemlerdendir. Ancak bu yöntemler her ne kadar GVHD görülme sıklığını ve GVHD ilişkili enfeksiyon riskini azaltsa da greft reddi, uzamış nötropeni, gecikmiş T ve B hücre yapılanmasına neden olarak her çeşit etken türü için enfeksiyon riskinde artışa neden olur (4).

### b. Hazırlık Rejiminin Ağırlık Derecesi

Hazırlık rejiminin ağırlık derecesi yapılan HKHN tipine, altta yatan hastalığa ve verici tipine göre değişiklik gösterir. Bazı durumlarda tam miyeloablasyon yapılırken bazı hastalık gruplarında tam miyeloablasyona gidilmez. Hazırlık rejiminin ağırlık derecesi yükseldiğinde oluşan mukoza/deri hasarı doğal savunma bariyerlerini daha fazla bozacağı ve immün yeniden yapılanma süresini etkileyeceği için enfeksiyon sıklığını artırır (4).

### c. İmmünsupresyonun Ağırlık Derecesi

HKHN için kullanılan hazırlama rejimi hem miyeloablatif kemo-terapötikleri hem de immünsupresif ajanları içerir. Hazırlama re-

jiminin immünsupresif etkisi altta yatan hastalığa ve alıcı-verici doku uyumu ve yakınlık derecesine göre değişkenlik gösterir. Malign hastalıklara göre bazı benign hastalıklarda daha ağır immünsupresyon uygulanırken, alıcı-verici doku tipi uyumsuzluğunda immünsupresyonu artırmayı gerektirir. Altta yatan hastalığın malign olduğu durumlarda daha önce alınmış olan kemoterapiler nedeniyle, primer immün yetmezlikte ise altta yatan hastalıkla direkt ilişkili olarak enfeksiyon riski daha yüksektir. GVHD oluşması durumunda ise uzun süreli ağır nötrope-ni ve lenfopeni oluştuğu için ciddi enfeksiyon riski yaratır (4).

## HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA *T. GONDII* ENFEKSİYONLARI

### a. Epidemiyoloji ve Patogenez

İmmünkompetan bireylerde doku kistlerine karşı koruyucu immünite oluşmakta ancak parazit tamamen eradike edilememektedir. İmmünsupresif bireylerde ise doku kistlerindeki bradizoitler yeniden aktive olmakta ve daha sonra yeniden çoğalan ve tüm vücuda yayılarak hayatı tehdit eden hastalığa neden olan takizoitlere dönüşmektedir. Bradizoit içindeki kistlerin reaktivasyonunun kontrolünde interferon-gamma salgılayan CD4 ve CD8 T hücreler ve doğal öldürücü (NK) hücreler önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle hücrel immün sistem bozuklukları ya da miyeloablative tedaviler *T. gondii*'nin enfeksiyon ve hastalık riskini artırmaktadır (2,5-7).

İmmün sistemi sağlam olanlarda primer ve kronik (latent) enfeksiyon genellikle belirtisiz seyrederken, immün yetmezlikli kişilerde ölümcül olabilmektedir.

### b. Risk Faktörleri

HKHN sonrası ilk toksoplazmozis vakası 1983 yılında Hollanda'dan bildirilmiştir. Bu tarihten sonra çalışmaların yapıldığı ülke, transplantasyonun tipi ve alıcının HKHN öncesi toksoplazma seropozitiflik durumuna göre değişen oranlarda toksoplazmoz-prevalansı bildirilmiştir (8).

Avrupa'da, 15 transplantasyon merkezinin katıldığı ve toksoplazmoz vakalarının değerlendirildiği bir çalışmada; 6.787 olog HKHN hastasında hiç vaka görülmez iken, 4.230 allojenik transplant hastalarının %0.97'sinde toplam 41 vaka bildirilmiştir. Bu çalışmada vaka sayısının düşük olması, allojenik HKHN hastalarının %91'ine *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi (PCP) profilaksisi için TMP-SMX verilmesi ile ilişkili bulunmuştur. Yine bu çalışmada toksoplazmoz gelişen ve transplantasyon öncesi serolojileri mevcut olan hastaların %94'ü *T. gondii* için seropozitif saptanmıştır ve GVHD %73'ünde toksoplazmozdan önce gelişmiştir. Ateş ile birlikte en sık nörolojik veya pulmoner semptomları gözlenmiştir; miyokardit otopsi sırasında saptanmıştır. Altı hastada organ tutulumu olmaksızın ateş kaydedilmiştir. 22'si (%63) toksoplazmozdan ölmüştür. Altı günden fazla veya daha uzun süre toksoplazmoz için spesifik tedavi alan 23 hastanın 11'inde (%48) tam yanıt ve diğer 3'ünde (%13) iyileşme olması dikkat çekmiştir (9).

Fransa'da 2006-2015 yılları arasında tek bir merkezdeki 588 nakil hastasının %3.9'unda ve İtalyan pediatrik HSCT hastalarının %2.1'inde (4/187) toksoplazmoz görülmüştür (9).

HKHN'lerde toksoplazmoz için başlıca risk faktörleri, alıcılarda transplantasyon öncesi *T. gondii* antikorlarının varlığı, TMP-SMX profilaksisi alıp almaması ve GVHD'nin gelişmesidir.

Allojenik HKHN hastalarında daha yoğun immünsupresif tedavi rejimleri kullanılması nedeniyle olog HKHN'ye göre risk daha yüksektir. HKHN alıcılarında toksoplazmoz gelişimi açısından insidansın ve riskin en yüksek olduğu grup pre-transplant dönemde seropozitiflik saptanan allojenik HKHN hastalarıdır. HKHN hastalarında TMP-SMX profilaksisinin kullanılmaması *T. gondii* reaktivasyonu için ana risk faktörü olarak görülmektedir. Profilaksi verilmeyen seropozitif allojenik HKHN alıcılarının %71'inde, profilaksi alanların ise %12'sinde toksoplazmoz geliştiği saptanmıştır. Miyeloablative hazırlayıcı rejim, yüksek doz total vücut ışınlaması, kordon kanından nakil, haploidentik nakil, tam uyumlu olmayan akraba dışı vericiden nakil, antitimosit globulin tedavisi uygulanan ve düşük CD4 T hücre sayısı (<200 hücre/ $\mu$ L) olan hastaların da *T. gondii* reaktivasyonu açısından riskli olabileceği bildirilmiştir. Transplantasyon öncesi alıcıda yüksek toksoplazma IgG titrelerinin saptanması da muhtemelen konakçıda yüksek parazit yükünü göstermesi nedeniyle, risk faktörü olarak görülmektedir (1).

### c. Klinik Bulgular

İmmün yetmezlikli hastalarda toksoplazmoz çok geniş ve farklı bulgularla klinisyenin karşısına çıkabilir. Klinik bulgular spesifik olmamakla birlikte hastalığın şiddeti hastanın immünsupresyon derecesine göre değişmektedir. Klinik bulgulara göre primer reaktivasyona bağlı enfeksiyon ayırımı yapılamamaktadır (6). HKHN hastalarında, hastalığın nedeni latent enfeksiyonun reaktivasyonudur ve tipik olarak nakilden sonraki ilk altı ayda ortaya çıkmaktadır. HKHN hastalarında toksoplazma enfeksiyon ve hastalık tanımları Tablo 1'de özetlenmiştir (1,5).

HKHN hastalarında toksoplazmozun klinik görünümü spesifik değildir. İlgili organa ve parazitin yayılmasına bağlı olarak literatürde çok çeşitli klinik formları tanımlanmıştır. Serebral toksoplazmoz, akut distres sendromlu pulmoner toksoplazmoz ve çoklu organ tutulumlu dissemine toksoplazmoz en sık tanımlanan formlarıdır. Görme bozukluğu ile birlikte oküler toksoplazmoz (retinokoroidit) ve daha nadiren çok sayıda eritematöz makül ve papülden oluşan ince makülopapüler lezyonlar veya değişken döküntülerle seyreden kutanöz toksoplazmoz gibi klinik formlarda ortaya çıkabilir. Spesifik olmamasına rağmen ateş, hastalığın en sık görülen klinik bulgusudur. Transplant alıcılarında nedeni açıklanamayan ateşle karşılaşıldığında toksoplazmoz olasılığı mutlaka düşünülmeli ve araştırılmalıdır (1).

Serebral, pulmoner veya oküler toksoplazmoz olduğunda radyolojik görüntüleme tanıya yardımcı olabilir. Serebral toksoplazmoz tanısı için bilgisayarlı tomografi (BT) veya tercihen daha duyarlı olan manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yapılmalıdır. Genellikle radyolojik görüntüleme beyin apsesi (homojen nodüller, halka şeklinde kontrast tutan, etrafı ödemli ve kitle etkisi yapan lezyonlar) veya diffüz ensefalit (nonfokal ve atipik lezyonlar) bulguları saptanabilir. Pulmoner toksoplazmozda, toraks BT'de genellikle diffüz veya lokalize infiltratlar veya alveolar ile interstisyel pnömoni ile retikülönodüler bir

patern vardır. Toksoplazmik korioretinit vakalarında fundoskopik muayenede, bir veya iki gözde vasküler olmayan dağılıma sahip pamuksu lezyonlar ve aktif retinit odakları görülebilir (1).

Seropozitif allojenik HKNH alıcıları, *T. gondii*'ye bağlı enfeksiyon ve hastalık gelişimi açısından en riskli hastalardır. Allojenik HKNH alıcılarında görülme sıklığına göre klinik formlar; dissemine (yaygın) hastalık (%25), serebral toksoplazmoz (%10), izole ateş (%4) ve oküler toksoplazmoz (%4) şeklindedir. Toksoplazmoz riskinin yüksek olduğu hastalar transplantasyon sonrası dönemde izlenmeli ve/veya kemoprofilaksi almalıdırlar (1).

#### d. Tanı

Hızlı spesifik tedavi, transplant alıcılarının prognozunu büyük ölçüde etkilediğinden, toksoplazmoz tanısı hızlı bir şekilde konulmalıdır. Bununla birlikte, transplant alıcılarında toksoplazmoz tanısı, spesifik olmayan klinik görünüm, bağışıklığı baskılanmış hastalarda laboratuvar tanı araçlarının düşük duyarlılığı ve latent bir enfeksiyonu diğerinden ayırt etmedeki güçlük nedeniyle hala zordur. Enfeksiyonun olağan biyolojik belirteçleri (yani C-reaktif protein ve prokalsitonin), toksoplazmozdan şüphelenen klinisyenlere yardımcı olamamaktadır (6). Ayrıca, sepsis, solunum yolu enfeksiyonları ve menenjit/ensefalit tanısında kullanılan moleküler temelli yeni test panellerinde *T. gondii* yer almadığı için tanı da moleküler testler kullanılmamaktadır (6). Kesin tanı için histolojik veya sitolojik inceleme yapılması gerekmektedir. *T. gondii* takizoitlerinin ilgili organlarda gösterilmesi, hematoksilen veya Giemsa ile boyanmış doku biyopsilerinin histopatolojik incelemesi (tercihen immünohistokimya kullanılarak) veya Giemsa ile boyanmış kemik aspiratları, sitosantrifüjlenmiş BAL (bronkoalveoler lavaj) sıvısı veya BOS'un doğrudan mikroskopik incelemeleri ile mümkündür. Hızlı ve ucuz olmasına rağmen, bu tekniklerin duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Aynı zamanda invaziv prosedürler gerektirdiğinden, yalnızca kritik hastalarda tercih edilmelidir (1). Yoğun immünosupresif tedavi, IgG, IgM ve/veya IgA'nın üretimini ve kinetiğini değiştirebileceğinden nakil alıcılarında toksoplazmozun serolojik analizi zordur. Ancak, serolojik testler transplantasyon öncesi donör ve alıcının serolojik durumunu saptayarak yüksek riskli hastaları belirlemede, ampirik tedavi yönetiminde ve daha nadiren, yakın zamanda gelişen birincil enfeksiyonun gösterilmesinde yararlıdır, transplantasyon sonrası izlem için uygun değildir. Klinik semptomlara göre transplant alıcılarında toksoplazmoz tanı stratejileri Tablo 2'de verilmiştir.

## KORUNMA VE PROFİLAKSİ

### a. Transplantasyon Öncesi İzlem

Verici ve alıcının serolojik durumunun bilinmesi, nakil sonrası dönemde toksoplazmozun önlenmesi ve yönetimi için önemlidir. Özellikle toksoplazmoz riski yüksek olan hastalar nakil sonrası izlenmeli ve/veya kemoprofilaksi almalıdır. Seronegatif hastalar ise transplantasyon sonrası enfeksiyondan korunmak için önleyici tedbirler konusunda bilgilendirilmelidir. Bu nedenle nakil öncesi *T. gondii* serolojisi her zaman reaktivasyon veya enfeksiyon riski altındaki bireyleri belirlemek için genel popülasyonda beklenen seroprevalansa bakılmaksızın hem donör hem de alıcıda test edilmelidir (1).

### b. Transplantasyon Sonrası İzlem

HKNH alıcılarında transplantasyon sonrası serolojik taramanın, bu hastalarda immünsupresyona bağlı antikor yanıtının değişebilmesi ve yorumlanmasındaki zorluklar nedeniyle yararlı bulunmamaktadır. *T. gondii*'ye spesifik IgG titrelerindeki geçici artış, kan transfüzyonu yoluyla geçen pasif antikorlara bağlı olabilmektedir. Bu durumlarda *T. gondii* kantitatif PZR testleri daha yararlı olabilmektedir. Yüksek riskli hastaların rutin periferik kan PZR testi ile izlemi, klinik bulguların gelişiminden önce dolaşımdaki DNA'yı tespit edebilmektedir. Preemptif strateji (rutin seri PZR testi bakılması ve pozitiflik saptandığında tedavinin başlatılması), profilaktik TMP/SMX tedavisinin engraftman öncesi miyelosupresif yan etkisi nedeniyle kullanılmadığı durumlarda faydalı olabilmektedir.

### c. Kemoprofilaksi

Transplant hastalarında kemoprofilaksi için çeşitli ilaçlar ve rejimler değerlendirilmiştir. TMP/SMX en yaygın kullanılan ve ilk tercih edilecek antimikrobiyaldir. Aynı zamanda *T. gondii*, *Pneumocystis*, *Listeria* ve *Nocardia*'ya karşı da etkilidir. Bununla birlikte, miyelosupresif etkisi nedeniyle sıklıkla HKNH hastalarına yalnızca engraftmandan sonra verilir. TMP/SMX (80/400 mg) günlük olarak verilebilir, ancak TMP/SMX (160/800 mg) genellikle haftada üç kez verilir (7).

Profilakside kullanılacak alternatif antimikrobiyaller, atovaquon (1500 mg/gün), dapson (50 mg/gün) + primetamin (50 mg/gün) + folinik asit (25 mg/hafta), primetamin/sülfadoksin + folinik asit, klindamisin veya azitromisin + primetamin (1,7).

**Tablo 1.** HKNH hastalarında *T. gondii* enfeksiyonu ve hastalık tanımları\*

Tanımlar	Kriterler
Toksoplazma enfeksiyonu	Organ tutulumu kanıtı olmaksızın kan toksoplazma PZR pozitifliği veya seronegatif olan hastada transplantasyon sonrası <i>T. gondii</i> için serokonversiyon gelişmesi (ateşli veya ateşsiz)
Toksoplazma hastalığı (Toksoplazma enfeksiyonu + organ tutulumu)	<b>Olası (possible) hastalık:</b> Radyolojik (BT veya MR) ve klinik olarak organ tutulumu ile uyumlu <b>Kuvvetle muhtemel (probable) hastalık:</b> Radyolojik ve klinik olarak organ tutulumu + <i>T. gondii</i> DNA'sının kan, doku biyopsisi veya vücut sıvılarında (BAL, BOS) PZR ile saptanması <b>Kesin hastalık:</b> Organ tutulumunun histolojik veya sitolojik kanıtı (doku biyopsisi, vücut sıvıları veya otopside takizoitlerin gösterilmesi).

\*: Kaynak 1'den uyarlanmıştır. HKNH: Hematopoietik kök hücre nakli; BT: Bilgisayarlı tomografi; MR: Manyetik rezonans; BAL: Bronkoalveolar lavaj; BOS: Beyin omurilik sıvısı; PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu.

**Tablo 2.** Klinik semptomlara göre transplant alıcılarında toksoplazmoz tanı stratejileri\*

Toksoplazmoz	Klinik Özellikler	Görüntüleme	Tanı Materyali	Tanı Yöntemi	Ayrırtıcı Tanı
Dissemine toksoplazmoz	Ateş + tutulan organlara ait klinik bulgular	Tutulan organa ait görüntüleme	Kan, Kemik iliği aspiratı, BAL, BOS, Biyopsi materyali	PZR PZR (Giemsa) PZR, histoloji	Diğer enfeksiyonlar: Viral enfeksiyonlar (HSV, VZV, CMV); bakteremi, fungemi; GVHD
Serebral toksoplazmoz	Beyin apsesi, ensefalit	MRI, BT	BOS Beyin biyopsi	PZR, (Giemsa) PZR, histoloji	Diğer enfeksiyonlar: Mikobakteriler, kriptokokal enfeksiyonlar, bakteriyel apse, Chagas hastalığı Maligniteler PML
Korioretinit (posterior üveit)	Göz ağrısı, görme kaybı, Vitreusta enflamasyon	Fundusoskopik muayene: Vasküler dağılım göstermeyen sarı-beyaz, pamuksu lezyonlar; bir veya iki gözde çoklu aktif retinit odakları	Humor aköz, vitreus mayi	PZR	Diğer enfeksiyonlar: HSV, VZV, CMV <i>T. pallidum</i> Toxacara türleri
Pnömoni	Ateş, dispne; non-produktif öksürük, akut distres sendromu, hipoksi	Toraks BT: Retikülönodüler, yaygın veya lokalize infiltratlar interstisyel pnömoni	BAL Kan	PZR (Giemsa) PZR	Diğer enfeksiyonlar: <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Mycoplasma pneumonia</i> , <i>Chlamydia pneumonia</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , virüsler Diffüz alveolar kanama Akut ilaç reaksiyonu

\*Kaynak 1'den uyarlanmıştır. HSV: Herpes simpleks virüs, VZV: Varisella zoster virüs, CMV: Sito-megalo virüs, PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu, BAL: Bronko alveoller lavaj, BOS: Beyin omirilik sıvısı, GVHD: Graft versus Host hastalığı.

Tüm seropozitif allojenik HKHN hastalarına profilaksi verilmelidir. Profilaksinin süresi engraftmandan sonra en az altı ay olmalıdır. Aktif hastalık tanısı koyulup tedavi edildikten sonra sekonder profilaksi verilmelidir. Sekonder profilaksi immünsupresyon hali düzeleneye kadar devam etmelidir (7).

## TEDAVİ

Transplantasyondan sonra gelişen toksoplazmozun optimal tedavisi net değildir. Toksoplazmoz için önerilen birincil tedavi, primetaminin (200 mg/gün oral yükleme, 50-100 mg/gün oral) sülfadiazin (4-6 g/gün, oral veya IV) ile kombinasyonudur. Primetaminin hematolojik yan etkileri nedeni ile tam kan sayımı takibi ve folinik asit veya lökovorin (5 ile 25 mg) ile birlikte verilmesi gerekebilir. Sülfadiazine karşı aşırı duyarlılık veya alerjik reaksiyonlar olması durumunda, primetamin, klindamisin (2.4 g/gün oral veya IV) veya azitromisin ile kombine edilebilir. Atovakuon, doksisisiklin ve dapson da alternatif ajanlardır, ancak toksoplazmoz için yeterli veri bulunmamaktadır. Tedavi süresi dört ile altı haftadır, ancak tedavi kesilirken hastanın durumuna göre karar verilmelidir. Bu hastalarda tedavi sonrası sekonder profi-

laksi standardize edilmemekle birlikte immünsupresyon devam ettiği sürece verilmelidir. Toksoplazmozun prognozu, tanının koyulması için geçen süreye, tedaviye yanıtı ve immünsupresyonun derecesine bağlıdır. Tanıyı erken koymak önemlidir (1).

## KAYNAKLAR

1. Dard C, Marty P, Brenier-Pinchart MP, Cécile garnaud, Fricker-Hidalgo H, Pelloux H, et al. Management of toxoplasmosis in transplant recipients: An update. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018;16(6):447-60. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1483721>
2. Sönmez Tamer ZG, Alkan MZ. *Toxoplasma gondii*. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Editörler: Willke Topçu, Söyletir, Doğanay. Nobel Tıp Kitabevleri, 4. Baskı, p.2224-38.
3. İnce E, İnce E. Çocuklarda hematopoietik kök hücre trasplantasyonu sonrası görülen enfeksiyonlara genel bakış. Belet N, Editör *Çocuk Hematopoietik Kök Hücre Alıcılarında Enfeksiyonlar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.1-11.
4. Laçinel Gürlevik S, Kara A. Hematopoietik kök hücre nakli bekleyen hasta ve vericilerinin enfeksiyon değerlendirilmesi. Belet N, Editör. *Çocuk Hematopoietik Kök Hücre Alıcılarında Enfeksiyonlar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.12-20.

5. José G. Montoya, John C. Boothroyd, Joseph A. Kovacs. *T.gondii*. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th Edition (2020): Part III, Chapter 278. p. 3355-87.
6. Polat M. *Toxoplasma gondii*. Belet N, Editör. Çocuk Hematopoietik Kök Hücre Alıcılarında Enfeksiyonlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.106-10.
7. Gajurel K, Dhakal R, Montoya JG. *Toxoplasma* prophylaxis in haematopoietic cell transplant recipients: A review of the literature and recommendations. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28(4):283-92. <https://doi.org/10.1097/QCO.000000000000169>
8. Lowenberg B, van Gijn J, Prins E, Polderman AM. Fatal cerebral toxoplasmosis in a bone marrow transplant recipient with leukemia. *Transplantation* 1983;35:30-4. <https://doi.org/10.1097/00007890-198301000-00007>
9. Conrad A, Le Maréchal M, Dupont D, Ducastelle-Leprêtre S, Balsat M, Labussière-Wallet H, et al. A matched case-control study of toxoplasmosis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: Still a devastating complication. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(7):636-41. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.04.025>



# HIV ile ENFEKTE KİŞİLERDE TOKSOPLAZMOZ

- CD4 sayısı <100 hücre/mL değerinin altında olan, tokso plazma seropozitif olan ve etkili profilaksi veya ART almayan AIDS hastalarında reaktif tokso plazmoz gelişme olasılığı %30 kadar yüksektir.
- Tokso plazmozunun reaktivasyonu en sık olarak, HIV ile yaşayan ve CD4 sayısı <100 hücre/mL olan kişilerdeki merkezi sinir sistemi (MSS) hastalığının belirtileri ve semptomlarıyla birlikte prezente olmaktadır. Ekstraserebral hastalık da meydana gelebilir ve birden fazla yerde prezente olabilir.
- Olası tanısı, hastanın CD4 sayısı <100 hücre/mL ise, hasta tokso plazma için efektif profilaksi almamışsa ve şunlardan tümüne sahipse koyulur.
  - o. Uygun bir klinik semptom
  - o. *T. gondii* IgG antikor
  - o. Tipik radyografik görünüm (örneğin; multipl halka geliştiren lezyonlar) sergileyen beyin görüntüleme (tercihen MRI)
- Sülfadiazin ve primetamin içeren bir başlangıç rejimi önerilmektedir. Daha yüksek bir kutanöz hipersensitivite reaksiyon insidansı ile ilişkili olmasına karşın, bu rejim alternatif seçeneklere kıyasla (örneğin; primetamin artı klindamisin); daha etkilidir. Primetamin hızlı bir şekilde temin edilemiyorsa TMX-SMZ kullanılmaktadır.
- Tokso plazmozlu çoğu hasta, tanı sırasında ART almamaktadır. ART tokso plazmoz tedavisinden itibaren iki hafta içerisinde, tipik olarak, hastanın tokso plazmoz tedavisini tolere ettiği netleştikten sonra başlatılmaktadır.

## GİRİŞ

Tokso plazmoz, uygun profilaksi almayan edinilmiş immün yetersizlik sendromlu (AIDS) hastalarda en sık görülen MSS enfeksiyonudur (1,2). Özellikle AIDS'li hastalar başta olmak üzere, immünsupresyonlu hastalarda parazit, genellikle CD4 sayısı 100 hücre/mL değerinin altına düştüğünde yeniden aktive olarak hastalığa yol açabilir (1,3,4).

## EPİDEMİYOLOJİ

CD4 sayısı <100 hücre/mL değerinin altında olan, tokso plazma seropozitif olan ve etkili profilaksi veya antiretroviral tedavi (ART) almayan AIDS hastalarında reaktif tokso plazmoz gelişme olasılığı %30'a varacak kadar yüksektir (5-8). Reaktivasyonun en yaygın olarak görüldüğü yer MSS'dir. Genel olarak,

HIV ile yaşayan kişilerde *T. gondii* antikorlarının seroprevalansı genel popülasyondaki oranla aynıdır ve evcil kedi sahibi olup olmamakla ilişkili değildir (9,10). Ancak, prevalans yaş ile ilişkili olabilir. Örneğin; ABD'de HIV ile yaşayan kadınlarla yürütülen bir çalışmada, ≥50 yaşındaki kadınların, genç kadınlara kıyasla seropozitif olma ihtimali daha yüksek çıkmıştır (9).

Etkili bir ART başlatılmasının öncesinde, AIDS hastalarında tokso plazmik ensefalitin (TE) insidansı bu popülasyondaki seropozitiflik oranları ile benzerdi (11). Ancak, etkili ART, TE insidansını azaltmıştır. Örnek olarak, ABD'deki HIV hastaları arasında, tokso plazmoz ile ilişkili hastaneye yatma vakalarının yıllık sayısı 1995'te 10.000'i aşarak zirve yaparken, 2001 yılında sert bir düşüşle 3.643 vakaya inmiş, sonrasında 2008 yılında 2.985'e düşmüştür (12).

Ekstraserebral tokso plazmoz, MSS hastalığına kıyasla daha az yaygındır. Bu durum, Fransa'da 116 tanesinde doğrulanmış, muhtemel veya olası tokso plazmoz olan 1.699 HIV ile yaşayan hastayla yürütülen bir seride gösterilmiştir (13). Serebral tokso plazmoz, ayırma hastaların %89'unda saptanmış, pulmoner, oküler ve dissemine enfeksiyon, olguların sırasıyla %6, %3.5 ve %1.7'sine yol açmıştır. Ekstraserebral tokso plazmozun gelişmesinde en öne çıkan risk faktörü ileri evre immünsupresyondur (örneğin; CD4 sayısı <100 hücre/mL) (13,14). Buna ek olarak eş zamanlı MSS hastalıkları da sıklıkla görülmektedir. Ekstraserebral tokso plazmozlu 199 hasta ile yürütülen bir seride, MSS hastalığı, çalışmadaki hastaların %41'inde mevcuttur (14).

## KLİNİK TABLOLAR

Tokso plazmozunun reaktivasyonu en sık olarak, HIV ile yaşayan ve CD4 sayısı <100 hücre/mL olan hastalardaki MSS hastalığının belirtileri ve semptomlarıyla birlikte prezente olmaktadır. Ekstraserebral hastalık da meydana gelebilir ve birden fazla yerde prezente olabilir (14). Tokso plazmoz için spesifik herhangi bir rutin laboratuvar bulgusu yoktur. Ancak, dissemine tokso plazmoz ve pulmoner hastalığı olan hastalarda LDH belirgin şekilde yükselir (15,16). BOS değerlendirmesinde tipik olarak hafif mononükleer pleositoz ve yükselmiş protein ortaya çıkarır.

**a. Tokso plazma ensefaliti:** Tokso plazma ensefaliti olan hastalar tipik olarak baş ağrısı ve/veya diğer nörolojik semptomlar ile prezente olmaktadır. Ateş genellikle görülmele birlikte, her zaman mevcut değildir. Örnek olarak, 115 vakanın retrospektif değerlendirmesinde, hastaların %55, %52 ve %47'si sırasıyla baş ağrısı, konfüzyon ve ateş ile prezente olmaktadır (1). Fokal nörolojik defektler veya nöbetler de yaygındır. Mental durum değişiklikleri apatiden konfüzyon ve komaya kadar uzanabilir

ve global ensefalit ve/veya intrakraniyal basınç artışından kaynaklanabilir.

**b. Ekstraserebral toksoplazmoz:** Dissemine hastalık da meydana gelebilmekle birlikte, pulmoner ve oküler bulgular en yaygın ekstraserebral belirtilerdir.

**c. Pnömoni:** Toksoplazma pnömonisi, ateş, dispne ve kuru öksürükle prezente olmaktadır (17). Göğüs radyografilerinde tipik olarak retikülönodüler infiltratlar yer almaktadır. Klinik görüntü PCP'den ayırt edilemeyebilir.

**d. Koryoretinit:** Toksoplazmik koryoretinit (bir tür posterior üveit) hastalar genellikle göz ağrısı ve görme keskinliğinde azalmayla prezente olmaktadır. Toksoplazmik koryoretinit non-vasküler yayımda yükselmiş, sarı ila beyazımsı renkteki pamuksu lezyonlar şeklinde (CMV retinitteki perivasküler eksüdalardan farklı olarak) görülmektedir. *T. gondii*'den kaynaklı koryoretinit, akut retinal nekrozu nadiren taklit etmektedir (18).

**e. Diğer tutulumlar:** Toksoplazmoz gastrointestinal kanal, karaciğer, muskuloskeletal sistem, kalp, kemik iliği, idrar kesesi, omurilik ve testisler de dahil olmak üzere, çeşitli yerlerde nadiren ortaya çıkmaktadır (14,19,20). Septik şok ile prezente olan dissemine hastalık da raporlanmıştır ve reaktivasyon hastalığından veya primer enfeksiyondan kaynaklanıyor olabilir (21). Bazı vakalarda, organ sistemlerinin tutulumu yalnızca otopside fark edilebilir (22).

## TANI

**a. Tanısal yaklaşım:** Hastaların çoğunluğunda, tedavi TE kesin tanısından ziyade, olası tanı sonrası başlatılır. TE'nin kesin tanısı için uygun bir klinik semptom (örneğin; baş ağrısı, nörolojik semptomlar, ateş), beyin görüntülemeyle bir veya daha fazla kitle lezyonun saptanması ve biyopsi örneğinde organizmanın saptanması gerekmektedir (23). Ancak, MSS hastalığıyla prezente olan çoğu hasta için, beyin biyopsisinin morbiditesi ve prosedürün mortalitesi göz önüne alındığında, olası TE tanısı, beyin biyopsisinden kaçınmak üzere yapılmaktadır. Hastanın CD4 sayısı <100 hücre/mL ise, hasta toksoplazmozunu önlemek için etkili profilaksi almamışsa ve şu koşulların tamamını karşılıyorsa, olası tanı konulabilir:

- Uygun klinik
- *T. gondii* IgG antikoru
- Tipik radyografik görünüm (örneğin; çoklu halka gelişti ren lezyonlar) sergileyen beyin görüntüleme (tercihen MRI)

Bu kriterler mevcutsa, tanı %90 ihtimalle TE'dir (4,24). Güvenilir bir şekilde lomber ponksiyon olabilecek hastalar için, *T. gondii*'nin varlığına ilişkin kanıtların yanı sıra, diğer MSS lezyonlarının diğer enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz sebeplerini değerlendirmek üzere BOS analizi de gerçekleştirilmelidir. Toksoplazmoz PZR kullanılarak saptanmışsa, TE tanısı daha da muhtemeldir.

Yukarıdaki kriterlerin tamamı karşılanmıyorsa, BOS değerlendirilmesinde alternatif bir tanı ortaya çıkmışsa veya hasta, başlangıç tedavisine yanıt vermemişse alternatif bir tanı daha olasıdır. Bu tür durumlarda, diğer tanısal testler ve/veya beyin biyopsisi yapılmalıdır. Örneğin; tek bir MSS lezyonu saptanmışsa, toksoplazma serolojisi pozitifse dahi, MSS lenfoması açısından değerlendirme yapılmalıdır (25). Hangi testlerin yaptırılacağı klinik tutulumla bağlıdır.

Ekstraserebral toksoplazmoz tanısını koymak da klinik tutulumla bağlıdır. Pulmoner hastalığı olanlar için, dokularda veya sıvılarda takizoit görülmesi (örneğin; BAL) genellikle gereklidir. Oküler bulguları olan hastalar için tanı, toksoplazmoz ile tutarlı olan klinik bulgulara göre yapılır.

## b. Seroloji

TE hastalarının büyük çoğunluğu anti-toksoplazma IgG antikoları bakımından seropozitifdir (26). Toksoplazma antikolarının yokluğu, tanı ihtimalini azaltmakla birlikte, TE varlığı ihtimalini tamamen dışlatmamaktadır (23). Anti-toksoplazma IgM antikoları genelde yoktur ve kantitatif IgG antikor titreleri bu durumda yardımcı olmamaktadır.

## c. Görüntüleme

MRI, TE hastası olması muhtemel bireyleri değerlendirmek için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. TE'li çoğu AIDS hastasında, genellikle ödem ile birlikte çok sayıda halka formunda beyin lezyonları vardır. Örneğin; BT veya MRI ile görüntülenmesi alınan 45 hastanın yer aldığı bir raporda, 31 hastada (%69) multipl lezyon, 14 hastada ise tekli lezyon görülmüştür (27). Bazal gangliyanın tutulumuna yönelik bir eğilim vardır (19). TE ile ilişkili lezyonları saptama konusunda MR, BT'ye kıyasla daha hassastır (28,29). Bu durum, TE'nin değerlendirilmesi hususunda MR ile BT'yi değerlendiren ve AIDS'li ve nörolojik semptomları olan 50 hastanın yer aldığı prospektif bir çalışmada gösterilmiştir (28). MR lezyonları BT tarafından karakterize edilmeyen 20 hastada (%40) tanı ve tedaviyi etkilemiştir. Ancak, MR'da, BT'de toksoplazmozunu diğer MSS lezyonlarından (örneğin; MSS lenfoması, kriptokok enfeksiyonu) yeterli şekilde ayırt edememektedir.

## d. Diğer Testler

**1. Nükleer görüntüleme:** Talyum teklin foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) MSS lenfoması TE'den veya diğer enfeksiyonlardan ayırt etme hususunda yardımcı olabilir. Lenfoma; TE veya diğer enfeksiyonlarla karşılaştırıldığında, SPECT'te daha yüksek talyum alımına, PET'te daha yüksek glukoz ve metiyonin metabolizmasına sahiptir (30-32). Bu görüntüleme yöntemleri, beyin biyopsisi için kötü adaylar olan tekli lezyonlu hastalar için özellikle kullanışlıdır (33,34).

**2. Organizmanın görülmesi:** TE'nin kesin tanısı, açık veya stereotaktik beyin biyopsisi yoluyla elde edilen beyin dokusunda organizmanın görülmesiyle koyulmaktadır. Organizmalar tipik olarak hematoksilen ve eozin boyalarında görülmektedir; ancak, immünoperoksidaz boyaması tanısal duyarlılığı artırabilir (35).

Takizoitler, sitosantifüjenmiş BOS örneklerinde ve BAL da dahil olmak üzere sıvı örneklerinde de görülebilir. Beyin biyopsisinin duyarlılığı %93 kadar yüksek oranlara ulaşmaktadır (36).

**3. Polimeraz zincir reaksiyonu:** *T. gondii*'nin PZR ile BOS içerisinde saptanması, kullanılan primerlere bağlı olarak, yüksek özgüllük (%96-100), ancak değişken duyarlılık (%50-98) göstermiştir (37-39). Tedavi, tanısal duyarlılığı de etkilememektedir. Bu bakımdan, pozitif bir PZR sonucu TE tanısı koydurmakla birlikte, negatif bir sonuç TE ihtimalini ortadan kaldırmamaktadır.

#### AYIRICI TANI

a. MSS hastalığı olanların ayırıcı tanısı MSS lenfomasını, mikobakteriyel enfeksiyonu, kriptokokkal enfeksiyonu, bakteriyel apseyi ve yaygın olmayan şekilde, PML'yi içermektedir. BOS'un bu hastalıklarla ilişkili patojenler (örneğin; EBV, JCV, *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans*) için test edilmesi enfeksiyonların alternatif sebeplerini saptamaya yardımcı olabilir (36).

b. Ekstraserebral hastalığı olan hastaların ayırıcı tanısı tutulu olan organ sistemlerine bağlıdır. Örnek olarak HIV ile yaşayan kişilerde pulmoner semptomların ayırıcı tanısı genişletir ve bakteriyel, viral, mikobakteriyel ve fungal patojenleri içerebilmektedir. Tokso plazmozun oküler bulguları, CMV kaynaklı retinit ve VZV kaynaklı akut retinal nekroz gibi HIV enfeksiyonundaki diğer enfeksiyonlar ile karıştırılabilir.

#### TEDAVİ

HIV ile yaşayanlarda tokso plazmozun tedavisinde, *T. gondii*'ye yönelik antimikrobiyal tedavinin yanı sıra, immün geri kazanımı için ART'de yer almaktadır. *T. gondii*'ye yönelik antimikrobiyal tedavi, ilk aşamada akut semptomların tedavisini, sonrasında ise rekürrens riskini azaltmak için idame tedaviyi içermektedir. Yanıt aynı derecede iyi olmasa da, ekstraserebral tokso plazmoz TE ile aynı rejimlerle tedavi edilmektedir (14).

#### a. Primer tedavi

**Tercih edilen rejimler:** Sülfadiazin ve primetamin içeren bir başlangıç rejimi tercih edilir. Daha yüksek bir hipersensivite reaksiyon sıklığı ile ilişkili olmasına karşın bu rejim alternatif seçeneklere kıyasla (örneğin; primetamin artı klindamisin); daha etkilidir (40). Sülfadiazin tedavisi alan hastalar, PCP'ye karşı profilaksi olarak ek TMP-SMX ihtiyaç duymamaktadır. Başlangıç ilaç rejimi oral olarak verilir ve şu şekilde dozlanmalıdır (23,27,40-42).

- Sülfadiazin (<60 kg hastalarda günde dört defa 1000 mg veya ≥60 kg hastalarda günde dört defa 1.500 mg). İlaç rejimine uyulmayacağı konusunda endişeler varsa, 2.000 mg sülfadiazin günde iki defa verilebilir; bir çalışmada, günde dört defa 1.000 mg dozlama programının, günde iki defa 2.000 mg dozlama programı ile denk farmakokinetik özelliklere sahip olduğu belgelendirilmiştir (43).
- Primetamin (<60 kg hastalarda 200 mg yükleme dozunun ardından günde 50 mg veya ≥60 kg hastalarda günde 75 mg).

- Lökovorin (günde 10 ile 25 mg). Bu ilaç, primetamin kaynaklı hematolojik toksisiteyi önlemek üzere verilmelidir.

Parenteral TMP-SMX, oral tedavi alamayan ağır hastalarda TE tedavisi için kullanılabilir (23). Sonrasında, hastalar daha stabil olduklarında yukarıdaki rejime geçiş yapabilir.

#### b. Alternatif tedaviler

Sülfadiazin alamayan hastalar için, klindamisin (günde dört defa intravenöz veya oral 600 mg) artı oral primetamin (200 mg yükleme dozu sonrasında <60 kg hastalarda günde 50 mg veya ≥60 kg hastalarda günde 75 mg) artı oral lökovorin (günde 10 ile 25 mg).

Sülfonamid alerjisi olmayan hastalarda, (TMP-SMX; 5 mg/kg trimetoprim ve 25 mg/kg sülfametoksazol günde iki defa oral veya intravenöz olarak verilir) bir diğer seçenektir. Yetmiş yedi hastanın yer aldığı randomize bir çalışmada, TMP-SMX primetamin-sülfadiazin kadar etkili olmuştur (44). Gözlemsel çalışmalar ve sistemik değerlendirme de primetaminin kullanılmadığı veya mevcut olmadığı durumlarda TMP-SMX tercihini desteklemektedir (45,46). Düşük maliyetinden ötürü, kaynakların sınırlı olduğu durumlarda TMP-SMX sıklıkla kullanılmaktadır (47). Daha yaygın şekilde kullanılan rejimleri tolere edemeyen hastalar için çeşitli başka alternatifler de kullanılmıştır (48-51). Bunların arasında şunlar yer almaktadır:

- Atovakuon (günde iki defa PO 1.500 mg) artı primetamin (200 mg yükleme dozu sonrasında <60 kg hastalarda günde 50 mg veya >60 kg hastalarda günde 75 mg) artı lökovorin (günde bir defa PO 10 ile 25 mg).
- Atovakuon (günde iki defa PO 1.500 mg) artı sülfadiazin (<60 kg hastalarda günde dört defa PO 1.000 mg veya >60 kg hastalarda günde dört defa 1.500 mg PO).
- Atovakuon (günde iki defa PO 1.500 mg).

Alternatif rejimde TMP-SMX veya atovakuon yer almıyorsa, *Pneumocystis* pnömonisini engellemek için ek bir ilaç verilmelidir.

**Primetamin mevcut değilse:** Tokso plazmozun tedavisi için tercih edilen ve alternatif rejimlerin çoğu primetamin içermektedir. Primetamin hızlı bir şekilde elde edilemiyorsa, yerine TMP-SMX veya atovakuon (sülfonamid alerjisi olan hastalarda) kullanılmalıdır (52).

Sülfonamid alerjisi olan hastalarda, şiddetli reaksiyonu geçmişi olmayan (örneğin; Stevens Johnson sendromu) kişilerde sülfadiazin desensitizasyonu denenmelidir; atovakuon hastalar terapötik dozda TMP-SMX alana kadar verilmelidir (23).

#### c. Yardımcı tedaviler

TE komplikasyonlarının yönetimine yardımcı olması için verilebilecek birkaç tedavi vardır. Bunların arasında şunlar yer almaktadır:

- **Kortikosteroidler:** Yalnızca fokal beyin lezyonları veya ödem ile ilişkili kitle etkisi olan hastalarda (örneğin; orta

hat kayması yönünde radyolojik kanıtı olan) kullanılmamıştır. Dekametazon (her altı saatte 4 mg) sıklıkla tercih edilmekte ve genellikle birkaç gün içerisinde azaltılmaktadır. Kortikosteroidler semptomlarda hızlı gelişmelere yol açtığından, kortikosteroid kullanılırken tedaviye yanıtı değerlendirmek zor olabilir. Kortikosteroidler halka lezyon artışını ve çevredeki ödem miktarını azaltacağından, radyografik değerlendirmeler de kortikosteroid kullanımından etkilenebilir. Hastalar, diğer fırsatçı enfeksiyonların gelişimi bakımından dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

- **Antikonvülsanlar:** Antikonvülsanlar, nöbetler ile başvuran hastalara verilmelidir. Bu ilaçlar, olası TE tanısı olan tüm hastalara profilaksi olarak rutin bir şekilde verilmemelidir (23). Herhangi bir potansiyel ilaç etkileşimine karşı dikkatli olunmalıdır.

#### d. Tedavinin izlemi

1. **Başlangıç tedavisinin izlenmesi:** TE'li hastaların izlenmesinde, advers ilaç reaksiyonlarının ve klinik gelişmenin değerlendirilmesinin yanı sıra, seri beyin görüntüleme de yer almaktadır. IgG toksoplazma antikor titrelerini takip etmenin değeri yoktur.

2. **Tedaviye yanıt:** TE'li hastalar için, tedavinin ilk iki haftasında klinik gelişme değerlendirilir. Klinik gelişme genellikle radyografik gelişmeden önce görülmektedir. Bu bakımdan, tedaviye ilk yanıt değerlendirirken dikkatli şekilde yürütülen günlük nörolojik değerlendirmeler, radyografiden daha önemlidir. Nörolojik görüntüleme tedavi başlangıcından 2-3 hafta veya hasta ilk hafta içerisinde klinik gelişme göstermemişse ya da herhangi bir kötüleşme sergilemişse daha erken bir süre içerisinde önerilmektedir. TE için empirik tedavinin başlatılmasından sonra 10-14 gün içerisinde klinik ve/veya radyografik gelişmenin olmaması alternatif bir tanı ihtimalini düşündürmelidir. Bu tür hastalarda beyin biyopsisi seçeneği değerlendirilmelidir.

TE için tedavi edilen hastaların yaklaşık %75-80'i klinik ve radyolojik gelişme göstermektedir (27,50). Örneğin, TE için primetamin artı klindamisin ile tedavi edilen 49 hastanın yer aldığı bir çalışmada, 35 hasta (%71) büyük bir çoğunluğu tedavinin 14. gününe gelindiğinde başlangıç noktasındaki anormalliklerde  $\geq$ %50 gelişme olacak şekilde tedaviye yanıt vermiştir (27). Ancak tedaviye olan yanıtta ilişkin literatürde olası tanılar, çapraz etkili tedaviler ve klinik yanıt eksikliğinden ziyade toksisiteden dolayı kesilen tedaviler yüzünden sıkıntılıdır.

3. **Başlangıç tedavisinin süresi:** Tedaviye yanıt veren hastalar için, başlangıç tedavisinin süresi tipik olarak yukarıda tavsiye edilen dozlarla altı haftadır. Bunun sonrasında, kronik idame tedavisi için (sekonder profilaksi olarak da ifade edilmektedir) daha düşük dozların verilmesi güvenlidir.
4. **Gebelik sırasındaki özel durumlar:** Bakınız gebelikte toksoplazmoz. HIV ile yaşayan kadınlardan fetüse *T. gondii*

bulaşının ciddi immünsupresyon varlığında ve toksoplazmozun semptomatik reaktivasyonu sırasında olduğu yönünde olgu raporları bildirilmiştir (54). HIV ile enfekte olan ve immünsupresyonu olmayan asemptomatik kadınlarda *T. gondii*'nin konjenital olarak bulaştığı yönünde raporlama yapılmamıştır (55-57).

#### e. İdame tedavi (sekonder profilaksi)

Başlangıç rejimi ile ilk altı hafta tedavi sonrasında çoğu hastada idame tedavisine geçilir. Buna hem TE'li hem de ekstraserebral hastalığı olan hastalar dahildir. İdame tedavisinin hedefi hastalığın relapsını önlemektir. TE'li hastalar için, yeni bir başlangıç değeri belirlemek için bu geçiş öncesinde nörogörüntüleme yapılır. Relaps veya immün rekonstitüsyon enflamatuvar sendromu (IRIS) yönünde bir şüphe varsa bu bilgi faydalı olabilir.

**İdame tedavisi için rejimler:** İdame tedavisi için, sülfadiazin ve primetamin den oluşan kombinasyon rejimi başlangıç tedavisi için kullanılan daha düşük dozda olacak şekilde devam ettirilmelidir. Kılavuzlar sülfadiazinin 2 ile 4'e bölünmüş dozlar halinde günde 2.000 ile 4.000 mg dozda ve günde 25 ile 50 mg primetamin ve günde 10 ile 25 mg lökovorin ile verilmesini önermektedir (23). Hastaya kolaylık olması için günde iki defa sülfadiazin dozlamasını tercih edilmekte ve tipik olarak <60 kg bireylere günde iki defa 1.000 mg,  $\geq$ 60 kg bireylere ise günde iki defa 1.500 mg ilaç verilmektedir.

Diğer alternatif oral rejimler arasında şunlar yer almaktadır (23):

- Klindamisin (sekiz saatte bir 600 mg) artı primetamin (günde 25-50 mg) artı lökovorin (günde 10-25 mg) (23,40). Bu rejim kullanılıyorsa, *Pneumocystis* pnömoniyi önlemek için ek bir ilaç verilmelidir.
- TMX-SMZ çift tablet, günde iki kez (44,58).
- Atovakuon (günde iki kez 750-1.500 mg) ve primetamin (günde 25 mg) artı lökovorin (günde 10 mg) (23,49,59).
- Atovakuon (günde iki defa 750 ile 1500 mg) ve sülfadiazin (2-4 doz halinde günde 2.000-4.000 mg).
- Atovakuon monoterapi (günde iki defa 750-1.500 mg), primetamin tolere edemeyen hastalara verilebilir; ancak bu tedavi ile bir yıllık relaps oranları daha yüksek (%26) olabilir (59).

#### f. İdame tedavisinin kesilmesi

TE için kronik idame tedavisi; ART alıyorsa, supresyonda HIV viral yükleri varsa ve en az altı ay boyunca CD4 sayısı >200 hücre/mL düzeyinde seyretmiş olan, başlangıç tedavisini tamamlamış asemptomatik hastalarda sonlandırılabilir (23). Çeşitli çalışmalar *T. gondii*'ye olan immün yanıtların bu tür hastalarda düzeldiğini göstermektedir (60,61). İdame tedavisini sonlandıran hastalar, bu tür durumlarda relapslar bildirildiğinden dolayı, tekrar eden semptomların görülmesi durumunda tıbbi destek almaları gerektiği hususunda eğitilmelidir (60,62-65). CD4 hücre sayısı <200 hücre/mL düzeyine inerse, idame tedavisi tekrar başlatılmalıdır.



Sekonder profilaksiyi ne zaman durduracağımız yönündeki karara rehberlik etmesi için nörolojik görüntüleme kullanılmamaktadır.

### g. Tokso plazmoz ve IRIS

IRIS, HIV ile yaşayan bireylerde etkili ART başlatılması sonrasında, var olan enfeksiyöz proseslerin paradoksal şekilde kötüleşmesi ile ilişkili enflamatuvar sorunlar topluluğudur (66-71).

IRIS, mikobakteriler ve kriptomakal enfeksiyonlarda iyi bir şekilde tanımlandığı üzere, MSS enfeksiyonlarını da komplike hale getirebilir. Ancak, MSS tokso plazmozuyla ilişkili az sayıda IRIS vakası raporlanmıştır (72,73). Tokso plazmoz ile ilişkili IRIS, CD4 hücre sayıları hızlı bir şekilde iyileşirken, beyin etrafındaki ödemlerin kötüleşmesiyle birlikte semptomların paradoksal bir şekilde kötüleşmesine yol açabilir (73). Yönetimi TE ve HIV için ART'nin devam ettirilmesini ve semptomların kontrolü için gerektiği durumda, steroidlerin dozunun artırılmasını içermektedir. IRIS tanısı kesin değilse, lenfoma gibi alternatif prosesleri elemek için biyopsi yapılması gerekebilir (73). IRIS önceden TE tanısı olmayan hastalarda var olan ancak immün geri kazanımının başlangıcına kadar tanısı konulamayan bir enfeksiyonun "gün yüzüne çıkması" şeklinde prezente olabilir. TE'li 65 hastadan oluşan bir olgu serisinde, üç hasta ancak ART'nin başlatılması sonrasında MSS hastalığı ile tanı almıştır (74). Bu tür hastalarda, semptomlar medyan olarak ART başlangıcından 41 gün sonra ve medyan olarak 222 hücre/mL CD4 sayısında meydana gelmiştir.

### h. ART'nin Başlama Zamanı

Tokso plazmozlu çoğu hasta, tanı sırasında ART almamaktadır. ART, tokso plazmoz tedavisinden itibaren iki hafta içerisinde, tipik olarak hastanın tokso plazmoz tedavisini tolere ettiği netleştikten sonra başlatılmaktadır. Tokso plazmozlu hastalarda ART başlatılması için optimal süreye ilişkin kesin çalışmalar olmamakla birlikte, erken başlatılan ART'nin faydaları (örneğin; hastalık progresyonunun ve ölümün azalması) bazılarında tokso plazmoz olan hastalar da dahil olmak üzere, çeşitli fırsatçı enfeksiyonları olan hastalarda ortaya koyulmuştur (23,75).

### i. Önleme

**a. Genel önlemler:** HIV ile yaşayan kişiler için tokso plazmoz gelişme riski patojene olan temasın azaltılması veya reaktivasyon riskini düşürmek üzere profilaktik antibiyotikler kullanılmasıyla azaltılabilir. HIV ile yaşayanların tamamı, ideal senaryoda HIV tanısının ilk koyulduğu zamanda, anti-tokso plazma IgG değerlerinin ölçülmesi yoluyla *T. gondii*'ye önceki temasları konusunda test edilmelidir (76). Tokso plazmoz ile önceden enfeksiyon yönünde kanıtı olmayan hastalar için, ilk enfeksiyon belirli önlemlerin alınmasıyla engellenebilir. Önceden tokso plazmoz olduğu yönünde kanıtı olan (yani, pozitif serolojili hastalar) kişiler için ise antimikrobiyal tedavi reaktivasyon hastalığı riskini azaltabilir. Bu primer profilaksi olarak adlandırılmaktadır ve aşağıda açıklanmıştır.

**b. Primer profilaksi:** *T. gondii* IgG pozitif olup CD4 sayısı <100 hücre/mL olan hastalar için endikedir. Tokso plazmozda primer

profilaksinin etkililiğine ilişkin verilerin çoğu, *Pneumocystis* enfeksiyonunu önlemek için antimikrobiyal tedaviye değerlendirilen çalışmaların retrospektif analizinden gelmektedir (77-80). Primer profilaksi kullanan AIDS'li hastaların TE geliştirme riski, TMP-SMX kullananlar için %0-2.4 iken, dapson-primetamin kullananlar için %0-11 arasındadır (81). Tokso plazmozun primer profilaksisi olarak atovakuon kullanımı üzerinde çalışma yapılmamıştır ve bu ilacın primer profilaksiye alternatif ilaç olarak kullanımı, ilacın TE tedavisindeki etkililiğine dayanmaktadır.

Reaktivasyona karşı primer profilaksi olarak TMP-SMX günde bir çift tablet (800 mg/160 mg) verilmektedir. Ancak, bu dozu tolere edemeyen hastalar için, TMP-SMX haftada üç defa bir çift tablet veya bir adet tek tablet (400 mg/80 mg) olarak verilebilir. Hasta TMP-SMX'i alamıyorsa, şu rejimlerden biri kullanılmaktadır (23):

- Dapson (günde bir defa 50 mg) artı primetamin (haftada 50 mg) artı lökoverin (haftada 25 mg)
- Dapson (haftada 200 mg) artı primetamin (haftada 75 mg) artı lökoverin (haftada 25 mg)
- Atovakuon (haftada 1.500 mg), primetamin ile veya primetamin olmaksızın (günde bir defa 25 mg); primetamin veriliyorsa, lökoverin (günde 10 mg) de kullanılmalıdır.

Dapson, primetamin, azitromisin veya klaritromisin ile monoterapi önerilmemektedir. CD4 hücre sayısı <100 hücre/mL olan gebe kadınlarda profilaksinin faydası, fetüsün karşılaşacağı risklere göre (hastalığın etkileri, ilaç yan etkileri) değerlendirilmelidir. Spesifik riskler kullanılan profilaksi tipine bağlıdır.

**Primer profilaksinin kesilmesi:** ART alan hastalar HIV viral yükleri supresyon altındaysa ve CD4 sayıları en az üç aydır >200 hücre/mikroL düzeyindeyse tokso plazmoz için primer profilaksi tedavisini güvenli bir şekilde kesebilirler (23,82,83). ART alırken >12 hafta boyunca CD4 sayılarının sürekli bir şekilde artması (>200 hücre/mikroL) sonrasında tokso plazmoz için primer profilaksisi kesilen 199 hasta üzerindeki bir çalışmada bu veri ortaya koyulmuştur (82). İki yüz yetmiş iki kişi-yıllık takip süresi boyunca hastaların hiçbirinde tokso plazmoz gelişmemiştir. CD4 sayısı <100 ile 200 hücre/mL düzeyine düşerse, profilaksi yeniden başlatılmalıdır (23).

### KAYNAKLAR

1. Porter SB, Sande MA. *Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome*. N Engl J Med 1992;327:1643. <https://doi.org/10.1056/NEJM199212033272306>
2. San-Andrés FJ, Rubio R, Castilla J, Pulido F, Palao G, de Pedro I, et al. *Incidence of acquired immunodeficiency syndrome-associated opportunistic diseases and the effect of treatment on a cohort of 1115 patients infected with human immunodeficiency virus, 1989-1997*. Clin Infect Dis 2003;36:1177-85. <https://doi.org/10.1086/374358>
3. Renold C, Sugar A, Chave JP, Perrin L, Delavelle J, Pizzolato G, et al. *Toxoplasma encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome*. Medicine 1992;71:224-39. <https://doi.org/10.1097/00005792-199207000-00005>

4. Luft BJ, Remington JS. Toxoplastic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 1992;15(2):211-22. <https://doi.org/10.1093/clinids/15.2.211>
5. Grant IH, Gold JW, Rosenblum M, Niedzwiecki D, Armstrong D. Toxoplasma gondii serology in HIV-infected patients: The development of central nervous system toxoplasmosis in AIDS. *AIDS* 1990;4(6):519-21. <https://doi.org/10.1097/00002030-199006000-00004>
6. Blaser MJ, Cohn DL. Opportunistic infections in patients with AIDS: Clues to the epidemiology of AIDS and the relative virulence of pathogens. *Rev Infect Dis* 1986;8:21-30. <https://doi.org/10.1093/clinids/8.1.21>
7. Leport C, Chêne G, Morlat P, Luft BJ, Rousseau F, Pueyo S, et al. Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplastic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: a double-blind, randomized trial. ANRS 005-ACTG 154 Group Members. *Agence Nationale de Recherche sur le SIDA. AIDS Clinical Trial Gr. J Infect Dis* 1996;173:91-7. <https://doi.org/10.1093/infdis/173.1.91>
8. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D. Incidence and risk factors for toxoplastic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 2001;33(10):1747-55. <https://doi.org/10.1086/322622>
9. Falusi O, French AL, Seaberg EC, Tien PC, Watts DH, Minkoff H, et al. Prevalence and predictors of Toxoplasma seropositivity in women with and at risk for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2002;35:1414-7. <https://doi.org/10.1086/344462>
10. Wallace MR, Rossetti RJ, Olson PE. Cats and Toxoplasmosis risk in HIV-infected adults. *JAMA* 1993;269:76-7. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03500010086037>
11. Levy RM, Janssen RS, Bush TJ, Rosenblum ML. Neuroepidemiology of acquired immunodeficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988;1:31.
12. Jones JL, Roberts JM. Toxoplasmosis Hospitalizations in the United States, 2008, and Trends, 1993-2008. *Clin Infect Dis* 2012;54:e58-61. <https://doi.org/10.1093/cid/cir990>
13. Belanger F, Derouin F, Grangeot-Keros L, Meyer L. Incidence and risk factors of toxoplasmosis in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: 1988-1995. *Clin Infect Dis* 1999;28:575-81. <https://doi.org/10.1086/515147>
14. Rabaud C, May T, Amiel C, Katlama C, Leport C, Ambroise-Thomas P, et al. Extracerebral toxoplasmosis in patients infected with HIV. A French National Survey. *Medicine* 1994;73:306-14. <https://doi.org/10.1097/00005792-199411000-00004>
15. Pugin J, Vanhems P, Hirschel B, Chave JP, Flepp M. Extreme elevations of serum lactate dehydrogenase differentiating pulmonary toxoplasmosis from Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med* 1992;326:1226-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199204303261815>
16. Butt AA, Michaels S, Kissinger P. The association of serum lactate dehydrogenase level with selected opportunistic infections and HIV progression. *Int J Infect Dis* 2002;6(3):178-81. [https://doi.org/10.1016/S1201-9712\(02\)90107-4](https://doi.org/10.1016/S1201-9712(02)90107-4)
17. Rabaud C, May T, Lucet JC, Leport C, Ambroise-Thomas P, Canton P. Pulmonary toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: A French National Survey. *Clin Infect Dis* 1996;23(6):1249-54. <https://doi.org/10.1093/clinids/23.6.1249>
18. Moshfeghi DM, Dodds EM, Couto CA, Santos CI, Nicholson DH, Lowder CY, et al. Diagnostic approaches to severe, atypical toxoplasmosis mimicking acute retinal necrosis. *Ophthalmol* 2004;111:716-25. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.07.004>
19. Montoya JG, Remington JS. Toxoplasma gondii. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th Edition*, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds), Churchill Livingstone, Philadelphia 2000. p.2858.
20. Vyas R, Ebright JR. Toxoplasmosis of the Spinal Cord in a Patient with AIDS: Case Report and Review. *Clin Infect Dis* 1996;23:1061-5. <https://doi.org/10.1093/clinids/23.5.1061>
21. Lucet JC, Bailly MP, Bedos JP, Wolff M, Gachot B, Vachon F. Septic shock due to toxoplasmosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *CHEST* 1993;104:1054-8. <https://doi.org/10.1378/chest.104.4.1054>
22. Hofman P, Bernard E, Michiels JF, Thyss A, le Fichoux Y, Loubière R. Extracerebral toxoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Pathology-Research and Practice* 1993;189:894-901. [https://doi.org/10.1016/S0344-0338\(11\)81101-5](https://doi.org/10.1016/S0344-0338(11)81101-5)
23. National Institutes of Health. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: Toxoplasma gondii Encephalitis. Erişim adresi: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/toxoplasma-gondii-encephalitis?view=full> (Erişim tarihi: 02.01.2022).
24. Cohn JA, McMeeking A, Cohen W, Jacobs J, Holzman RS. Evaluation of the policy of empiric treatment of suspected Toxoplasma encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;86:521-7. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(89\)90378-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(89)90378-1)
25. Andrews BT, Kenefick TP. Neurosurgical management of the acquired immunodeficiency syndrome. An update. *West J Med* 1993;158(3):249-53.
26. Luft BJ, Brooks RG, Conley FK, McCabe RE, Remington JS. Toxoplastic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1984;252:913-7. <https://doi.org/10.1001/jama.1984.03350070031018>
27. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, Leport C, Antoniskis D, Bosler EM, et al. Toxoplastic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. *N Engl J Med* 1993;329:995-1000. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291403>
28. Levy RM, Mills CM, Posin JP, Moore SG, Rosenblum ML, Bredesen DE. The efficacy and clinical impact of brain imaging in neurologically symptomatic AIDS patients: a prospective CT/MRI study. *J Acquir Immune Defic Syndr* (1988) 1990;3(5):461-71. <https://doi.org/10.1097/00126334-199005000-00001>
29. Ciricillo SF, Rosenblum ML. Use of CT and MR imaging to distinguish intracranial lesions and to define the need for biopsy in AIDS patients. *J Neurosurg* 1990 Nov;73(5):720-4. <https://doi.org/10.3171/jns.1990.73.5.0720>
30. Miller RF, Hall-Craggs MA, Costa DC, Brink NS, Scaravilli F, Lucas SB, et al. Magnetic resonance imaging, thallium-201 SPET scanning, and laboratory analyses for discrimination of cerebral lymphoma and toxoplasmosis in AIDS. *Sex Transm Infect* 1998;74:258-64. <https://doi.org/10.1136/sti.74.4.258>
31. Skiet DJ, Erdman W, Chang WE, Oz OK, Ware A, Fleckenstein J. SPECT thallium-201 combined with Toxoplasma serology for the presumptive diagnosis of focal central nervous system mass lesions in patients with AIDS. *J Infect* 2000;40:274-81. <https://doi.org/10.1053/jinf.2000.0664>
32. Westwood TD, Hogan C, Julian PJ, Coutts G, Bonington S, Carrington B, et al. Utility of FDG-PETCT and magnetic resonance spectroscopy in differentiating between cerebral lymphoma and non-malignant CNS lesions in HIV-infected patients. *Eur J Radiol* 2013;82(8):e374-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.03.008>
33. Lorberboym M, Wallach F, Estok L, Mosesson RE, Sacher M, Kim CK, et al. Thallium-201 retention in focal intracranial lesions for differential diagnosis of primary lymphoma and nonmalignant lesions in AIDS patients. *J Nucl Med* 1998;39.
34. O'Doherty M, Barrington SF, Campbell M, Lowe J, Bradbeer CS. PET scanning and the human immunodeficiency virus-positive patient. *J Nucl Med* 1997;38.
35. Conley FK, Jenkins KA, Remington JS. Toxoplasma gondii infection of the central nervous system. Use of the peroxidase-antiperoxidase method to demonstrate toxoplasma in formalin fixed, paraffin embedded tissue sections. *Hum Pathol* 1981;12:690-8. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(81\)80170-0](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(81)80170-0)



36. Antinori A, Ammassari A, de Luca A, Cingolani A, Murri R, Scoppettuolo G, et al. Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions: A decision-making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurol* 1997;48:687-94. <https://doi.org/10.1212/WNL.48.3.687>
37. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS (London, England)* 1997;11:1-17. <https://doi.org/10.1097/00002030-199701000-00003>
38. Nogui FL, Mattas S, Turcato Júnior G, Lewi DS. Neurotoxoplasmosis diagnosis for HIV-1 patients by real-time PCR of cerebrospinal fluid. *Braz J Infect Dis*. 2009 Feb;13(1):18-23. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702009000100006>
39. Mesquita RT, Ziegler ÂP, Hiramoto RM, Vidal JE, Pereira-Chioccola VL. Real-time quantitative PCR in cerebral toxoplasmosis diagnosis of Brazilian human immunodeficiency virus-infected patients. *J Med Microbiol* 2010;59(Pt 6):641-7. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.016261-0>
40. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;22(2):268-75. <https://doi.org/10.1093/clinids/22.2.268>
41. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, Antoniskis D, Leport C, Luft B, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. The California Collaborative Treatment Group. *Ann Intern Med* 1992;116(1):33-43. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-116-1-33>
42. Nath A, Sinai AP. Cerebral Toxoplasmosis. *Curr Treat Options Neurol* 2003 Jan;5(1):3-12. <https://doi.org/10.1007/s11940-003-0018-8>
43. Jordan MK, Burstein AH, Rock-Kress D, Alfaro RM, Pau AK, Kovacs JA, et al. Plasma pharmacokinetics of sulfadiazine administered twice daily versus four times daily are similar in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(2):635-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.2.635-637.2004>
44. Torre D, Casari S, Speranza F, Donisi A, Gregis G, Poggio A, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(6):1346-9. <https://doi.org/10.1128/AAC.42.6.1346>
45. Béraud G, Pierre-François S, Foltzer A, Abel S, Liautaud B, Smadja D, Cabié A. Cotrimoxazole for treatment of cerebral toxoplasmosis: an observational cohort study during 1994-2006. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80(4):583-7. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2009.80.583>
46. Hernandez A v., Thota P, Pellegrino D, Pasupuleti V, Benites-Zapata VA, Deshpande A, et al. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option? *HIV Medicine* 2017;18:115-24. <https://doi.org/10.1111/hiv.12402>
47. Dedicoat M, Livesley N. Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005420.pub2>
48. Jacobson JM, Hafner R, Remington J, Farthing C, Holden-Wiltse J, Bosler EM, et al. Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. *AIDS (London, England)* 2001;15:583-9. <https://doi.org/10.1097/00002030-200103300-00007>
49. Torres RA, Weinberg W, Stansell J, Leoung G, Kovacs J, Rogers M, et al. Atovaquone for salvage treatment and suppression of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Atovaquone/Toxoplasmic Encephalitis Study Group. *Clin Infect Dis* 1997;24:422-9. <https://doi.org/10.1093/clinids/24.3.422>
50. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, Remington J, Andersen J, Bosler EM, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. *AIDS Clinical Trials Group 237/Agence Nationale de Recherche sur le SIDA, Essai 039. Clin Infect Dis* 2002;34:1243-50. <https://doi.org/10.1086/339551>
51. Kovacs JA, The NIAID-Clinical Center Intramural AIDS Program. Efficacy of atovaquone in treatment of toxoplasmosis in patients with AIDS. The NIAID-Clinical Center Intramural AIDS Program. *Lancet (London, England)* 1992;340:637-8. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92172-C](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92172-C)
52. Department of Health and Human Services. Notice of availability of pyrimethamine. Available on: <https://aidsinfo.nih.gov/news/1604/notice-of-availability-of-pyrimethamine> (Erişim tarihi: 16.09.2015).
53. Deen JL, von Seidlein L, Pinder M, Walraven GE, Greenwood BM. The safety of the combination artesunate and pyrimethamine-sulfadoxine given during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001;95(4):424-8. [https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(01\)90204-4](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(01)90204-4)
54. Bachmeyer C, Mouchnino G, Thulliez P, Blum L. Congenital toxoplasmosis from an HIV-infected woman as a result of reactivation. *J Infect* 2006;52. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.05.004>
55. Lago EG, Conrado GS, Piccoli CS, Carvalho RL, Bender AL. Toxoplasma gondii antibody profile in HIV-infected pregnant women and the risk of congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:345-51. <https://doi.org/10.1007/s10096-008-0631-2>
56. Low incidence of congenital toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus. European Collaborative Study and Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;68(1-2):93-6. [https://doi.org/10.1016/0301-2115\(96\)02497-9](https://doi.org/10.1016/0301-2115(96)02497-9)
57. Minkoff H, Remington JS, Holman S, Ramirez R, Goodwin S, Landesman S. Vertical transmission of toxoplasma by human immunodeficiency virus-infected women. *AJOG* 1997;176:555-9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(97\)70547-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(97)70547-7)
58. Duval X, Pajot O, le Moing V, Longuet P, Ecobichon JL, Mentre F, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 2004;18:1342-4. <https://doi.org/10.1097/00002030-200406180-00016>
59. Katlama C, Moushous B, Gourdon D, et al. Atovaquone as long-term suppressive therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS and multiple drug intolerance. Atovaquone Expanded Access Group. *AIDS* 1996;10:1107.
60. Lejeune M, Miró JM, De Lazzari E, García F, Claramonte X, Martínez E, et al. Restoration of T cell responses to Toxoplasma gondii after successful combined antiretroviral therapy in patients with AIDS with previous toxoplasmic encephalitis. *Clin Infect Dis* 2011;52(5):662-70. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq197>
61. Furco A, Carmagnat M, Chevret S, Garin YJF, Pavie J, de Castro N, et al. Restoration of Toxoplasma gondii-specific immune responses in patients with AIDS starting HAART. *AIDS (London, England)* 2008;22:2087-96. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283136d68>
62. Guex AC, Radziwill AJ, Bucher HC. Discontinuation of secondary prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus infection after immune restoration with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30(3):602-3. <https://doi.org/10.1086/313733>
63. Soriano V, Dona C, Rodríguez-Rosado R, Barreiro P, González-Lahoz J. Discontinuation of secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 2000;14:383-6. <https://doi.org/10.1097/00002030-200003100-00011>
64. Zeller V, Truffot C, Agher R, Bossi P, Tubiana R, Caumes E, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex infection and toxoplasmic encephalitis. *Clin Infect Dis* 2002;34(5):662-7. <https://doi.org/10.1086/338816>

65. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, Bickel M, Gerstoft J, Pradier C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002;137:239-50. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-4-200208200-00008>
66. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;133:447-54. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-6-200009190-00013>
67. French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000;1:107-15. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1293.2000.00012.x>
68. Shelburne SA, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: Emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine* 2002;81:213-27. <https://doi.org/10.1097/00005792-200205000-00005>
69. Michelet C, Arvieux C, François C, Besnier JM, Rogez JP, Breux JP, et al. Opportunistic infections occurring during highly active antiretroviral treatment. *AIDS (London, England)* 1998;12:1815-22. <https://doi.org/10.1097/00002030-199814000-00013>
70. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004;38(8):1159-66. <https://doi.org/10.1086/383034>
71. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(2):167-70. <https://doi.org/10.1093/jac/dki444>
72. Lawn SD. Immune reconstitution disease associated with parasitic infections following initiation of antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20(5):482-8. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3282a6463d>
73. Tremont-Lukats IW, Garciaarena P, Juarbe R, El-Abassi RN. The immune inflammatory reconstitution syndrome and central nervous system toxoplasmosis. *Ann Intern Med* 2009;150(9):656-7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00025>
74. Martin-Blondel G, Alvarez M, Delobel P, Uro-Coste E, Cuzin L, Cuvinciu V, et al. Toxoplasmic encephalitis IRIS in HIV-infected patients: A case series and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(6):691-3. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.199919>
75. Zolopa AR, Andersen J, Komarow L, Sanne I, Sanchez A, Hogg E, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: A multicenter randomized strategy trial. *PloS One* 2009;4. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005575>
76. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;58(1):e1-34. <https://doi.org/10.1093/cid/cit665>
77. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, Powderly WG, He W, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1995 Mar 16;332(11):693-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199503163321101>
78. Schneider MME, Hoepelman AIM, Schattenkerk JKME, Nielsen TL, van der Graaf Y, Frissen JPHJ, et al. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. The Dutch AIDS Treatment Group. *N Engl J Med* 1992;327:1836-41. <https://doi.org/10.1056/NEJM199212243272603>
79. Antinori A, Murri R, Ammassari A, de Luca A, Linzalone A, Cingolani A, et al. Aerosolized pentamidine, cotrimoxazole and dapsone-pyrimethamine for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis. *AIDS (London, England)* 1995;9:1343-50. <https://doi.org/10.1097/00002030-199512000-00007>
80. Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M. Meta-analysis of prophylactic treatments against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;15(2):104-14. <https://doi.org/10.1097/00042560-199706010-00002>
81. Gallant JE, Moore RD, Chaisson RE. Prophylaxis for opportunistic infections in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1994;120(11):932-44. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00006>
82. Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, Telenti A, Egger M. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet (London, England)* 2000;355:2217-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02407-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02407-7)
83. Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, Borghi V, Antinori A, D'Arminio Monforte A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis* 2000;181:1635-42. <https://doi.org/10.1086/315471>

## OKÜLER TOKSOPLAZMOZ

- Tokso plazma retinokoroiditi tüm dünyada immünitesi yeterli kişilerde görülen arka üveitlerin tanımlanabilen sebepleri arasında en sık görülenidir. Tüm arka üveit olgularının yaklaşık %30-50'sini oluşturur.
- Tokso plazma retinokoroiditi görme kaybının önemli sebeplerinden biridir. Hastalığın karakteristik özelliği nekrotizan retinokoroidittir. Primer veya rekürren olabilir. Rekürren lezyonlar daha önceden var olan skarın bitişiğinde meydana gelir.
- Konjenital tokso plazmozda beyin, göz ve iç organlar tutulabilir ancak en belirgin patolojiler beyin ve retina tutulumu sonucu olur. Konjenital enfeksiyon, enfeksiyona yakalanan gebelik dönemine bağlı olarak değişik sonuçlara yol açar. Konjenital tokso plazmozun en yaygın bulgusu arka kutbu tutan retinokoroidittir.
- Oküler tokso plazmoz tanısı belirgin vitreus enflamasyonunun olduğu karakteristik fundus lezyonuna dayanılarak konur. *T. gondii* seropozitifliği dünya çapında yaygın olduğu için, IgG antikorları sadece hastanın parazitle karşılaşmış olduğunu doğrulamak için faydalı olmaktadır, tanıyı doğrulamak için kullanılamaz.
- Oküler tokso plazmozis immünitesi yeterli hastalarda kendi kendini sınırlayarak 6-8 hafta içerisinde tedavisiz iyileşir. Makulaya, optik diske veya büyük damarlara yakın yerleşen lezyonlar, vitritle beraber olan iki disk çapından büyük lezyonlar ve görmeyi iki sıra düşüren vitrite yol açan lezyonlarla immün yetmezlikli hastalarda görülen tüm göz lezyonları tedavi edilmelidir.

### GİRİŞ

Önceki yıllarda oküler tokso plazmozun konjenital geçiş sonucu olduğu kabul edilmekteydi. Ancak daha sonraki çalışmalar, edinsel enfeksiyonun oküler tokso plazmoz patogenezindeki önemini göstermiştir. Yüksek retina skarı prevalansı gösteren ailelerin saptanmasıyla elde edilen kanıtlar, oküler tokso plazmozun sanıldığından daha sık olarak edinsel enfeksiyon sonucu geliştiğini desteklemiştir. Ayrıca indirekt immüno floresans ile saptanan yüksek IgM titreleriyle kanıtlanmış akut edinsel tokso plazmozlu hastalarda retinokoroidit bildirilmiştir. Labalette ve arkadaşları tarafından yapılan bir insidans ve prevalans analizi, oküler hastalığın çoğunlukla doğumdan sonra edinilmiş enfeksiyon sonucu olduğu görüşünü doğrulamıştır.

Tokso plazma retinokoroiditi görme kaybının önemli sebeplerinden biridir. En sık belirtileri bulanık görme ve uçuşmalardır.

Ciddi iridosiklit durumunda ağrı, fotofobi ve kızarıklık şikayetleri ile de başvurulabilirler. Hastalığın karakteristik özelliği nekrotizan retinokoroidittir. Primer veya rekürren olabilir. Nekroz bölgesi retina ödeminde çevrelenen kabarık krem rengi bir lezyon olarak izlenir. Akut lezyonlar, lezyon sınırlarını belirsizleştiren ödemle çevrili krem rengi veya sarı retinit odakları şeklinde görülür (Resim 1-3). Enflamatuvar reaksiyonun ciddiyetine göre lezyon değişik boyutlarda olabilir.

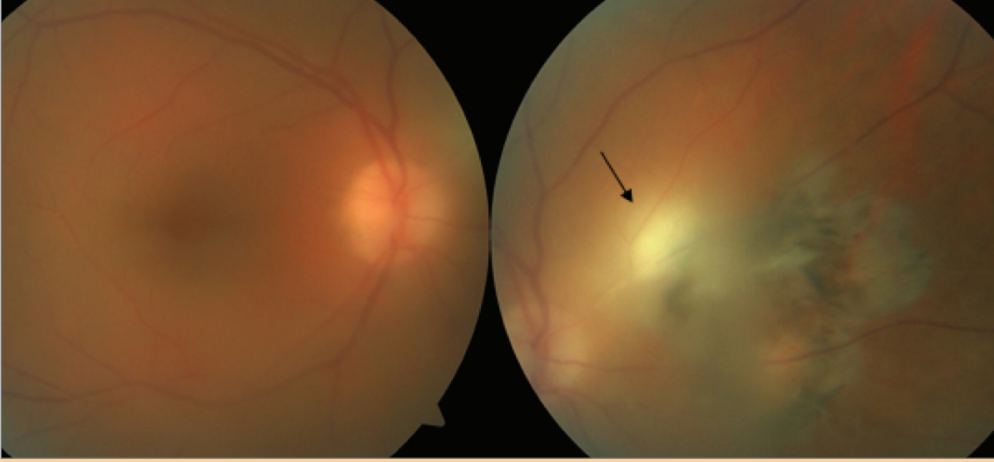
Lezyonlar arka kutupta veya periferde (Resim 3) yerleşebilirler. Aktif lezyonun iyileşme zamanı birkaç haftayla birkaç ay arasında değişir. Birkaç hafta sonra ödem gerilediğinden, lezyonun sınırları daha belirgin hale gelir. Lezyon iyileştiği zaman, altındaki beyaz sklerayı ortaya çıkaran kenarları hiperpigmente atrofik skar dokusu kalır (Resim 4). Skar dokusuna karşılık gelen görme alanı defekti izlenebilir. Aktif lezyonlar immünitesi yeterli kişilerde kendi kendini sınırlar fakat tedaviyle skarlaşma süreci hızlandırılabilir. Tedavi sonucu gelişen skarlar atipik görünümde olabilir.

Vitrit sık görülür ve özellikle aktif lezyon üzerindedir. Aşırı vitrit varsa lezyon sadece beyazımsı bir saha şeklinde görülebilir. Bu görünüm "siste far manzarası" olarak adlandırılır (Resim 5). Bazı olgularda dekole arka vitreus yüzeyinde keratik presipitatlara benzeyen hücre birikintileri görülebilir. Bu birikintiler "vitreus presipitatları" olarak adlandırılır. Uzun süren enflamasyon nedeniyle vitreus kontrakte olarak arka vitreus dekolmanı, hatta retina dekolmanına yol açabilir. Kalın vitreus iplikleri ve membranları nedeniyle vitrektomi gerekebilir.

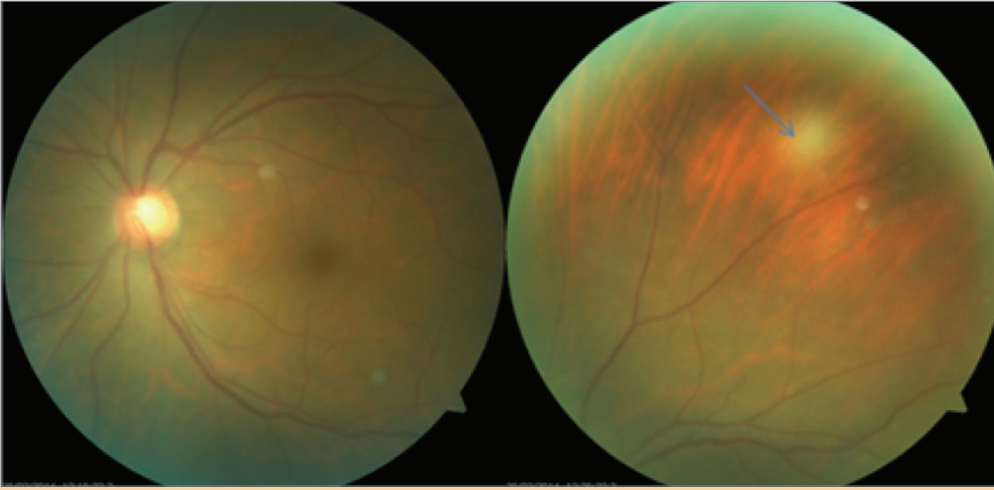


**Resim 1.** Eski koryoretinit skarının komşuluğunda yerleşmiş sınırları belirsiz, kabarık krem rengi aktif retinit odağı ve komşuluğundaki arterin yüzeyinde "Kyrieleis plakları". (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır.)

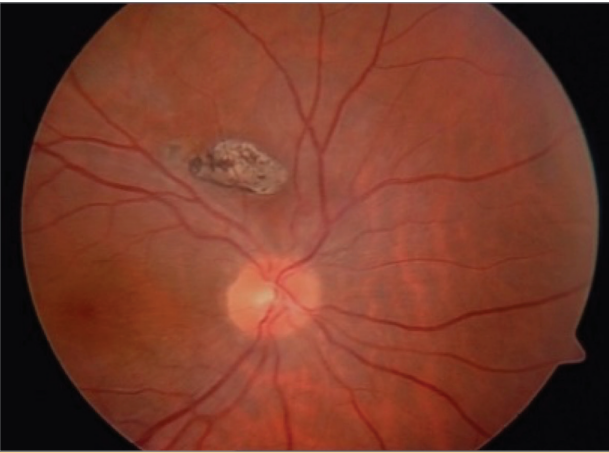




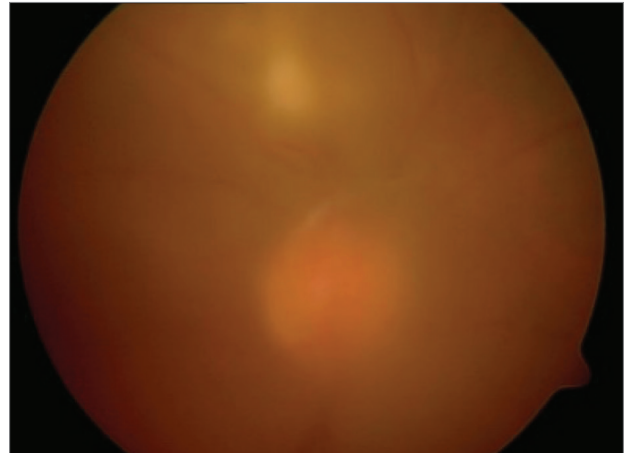
**Resim 2.** Sağ gözde yoğun vitritis (sol resim) ve optik disk nazalinde toksoplazma skarının komşuluğunda yeni aktif lezyon görülmektedir (Sağ resim, ok). (Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır.)



**Resim 3.** Primer oküler toksoplazma geçiren bir hastada sol gözde üst retinal alanda skar olmadan retinal infiltrat izlenmekte (Sağ resim, ok). (Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır.)



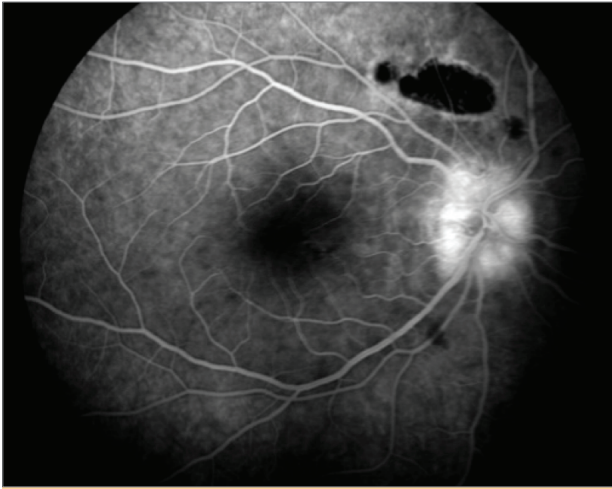
**Resim 4.** Geçirilmiş toksoplazma retinokoroidine bağlı atrofik skar dokusu. (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır.)



**Resim 5.** Siste far manzarası. (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır.)



**Resim 6.** A. Primer oküler tokso plazmozlu bir olguda nekrotizan retinit odağı. Komşuluğuunda eski koryoretinit skar ı olmadığına dikkat ediniz. B. Olgunun flöresein anjiografisinde lezyona uyan bölgede erken flöresein blokajı ve lezyonun içinden geçen retina arteriolünde tıkanıklığa bağlı arter dalında akış olmaması (ok). C. Altı ay sonraki flöresein anjiografide skar dokusunun boyanmasına bağlı hiperfloresans ve retina arteriolünde reperfüzyon izleniyor. (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır.)



**Resim 7.** Tokso plazmaya bağlı papillitli bir olgunun flöresein anjiografisinde papilla üzerindeki inaktif lezyona uyan bölgede hipofloresans ve kenarlarında hiperfloresans, papillada hiperfloresans ve flöresein sızıntısı izleniyor. (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır.)

Tokso plazma antijenlerine karşı hipersensitivite reaksiyonu olarak retinal vaskülit ve ön üveit görülebilir. Keratik presipitatlar klasik "Arlt üçgeni" şeklinde dağılırlar, granülatöz veya non-granülatöz olabilirler. Ön üveitli olgularda arka sineşi gelişebilir.

Damarlarda kılflanma oldukça sık görülen bir bulgudur, lezyon yakınındaki damarlarda daha sıktır ve lezyon iyileşince kaybolur. Lezyonlar büyük retina damarlarının yakınında yerleşmişlerse arter ve ven dal tıkanıklıklarına sebep olabilirler (Resim 6 a-b). Akut odağın komşuluğuundaki arterlerin yüzeyinde "Kyrieleis plakları" olarak adlandırılan küçük birikintiler görülebilir (Resim 1). Bu bulgu patognomonik olmamakla birlikte tokso plazmoz tanısını kuvvetle destekler.

Atipik prezentasyonlar; papillit (Resim 7), retinokoroidit olmaksızın göz içi enflamasyon, tek taraflı pigmenter retinopati, Fuchs benzeri ön üveit, sklerit, multifokal veya diffüz nekrotizan retinit, koroidal neovaskülarizasyondur. Serebral enfeksiyon

durumunda, optik sinir kılıfı parazitin optik sinir içine yayılımı için bir iletim hattı gibi davranarak optik nevrit veya papillite neden olabilir.

Bazı olgularda retina ve optik diskte neovaskülarizasyon gelişebilir. Retina neovaskülarizasyonu ciddi retina vaskülitine nedeniyle gelişen retina iskemisine ikincil olabileceği gibi tek başına enflamatuvar reaksiyon sonucu da olabilir (Resim 8).

Optik sinire komşu lezyonlar "Jensen retinitini" olarak adlandırılır ve tipik olarak arkuat görme alanı defektine neden olur. Papillit ve ikincil optik atrofi gelişebilir.

Bazı olgular disk ödemi ve makula yıldızıyla karakterize tipik nöroretinit tablosu ile karşımıza çıkabilir. Makula yıldızı gelişiminden 2-4 hafta önce seröz peripapiller ve/veya makuler dekolman da görülebilir. Ani ve ağır görme kaybı tipiktir. Çoğu olguda sonuçta görme düzelir fakat bazı hastalarda kalıcı görme alanı defektleri gelişir. Retinokoroidal skar yakınında orta derecede veya ağır vitreus enflamasyonu bulunması ve nükslerin olması tanıda yardımcı olabilir.

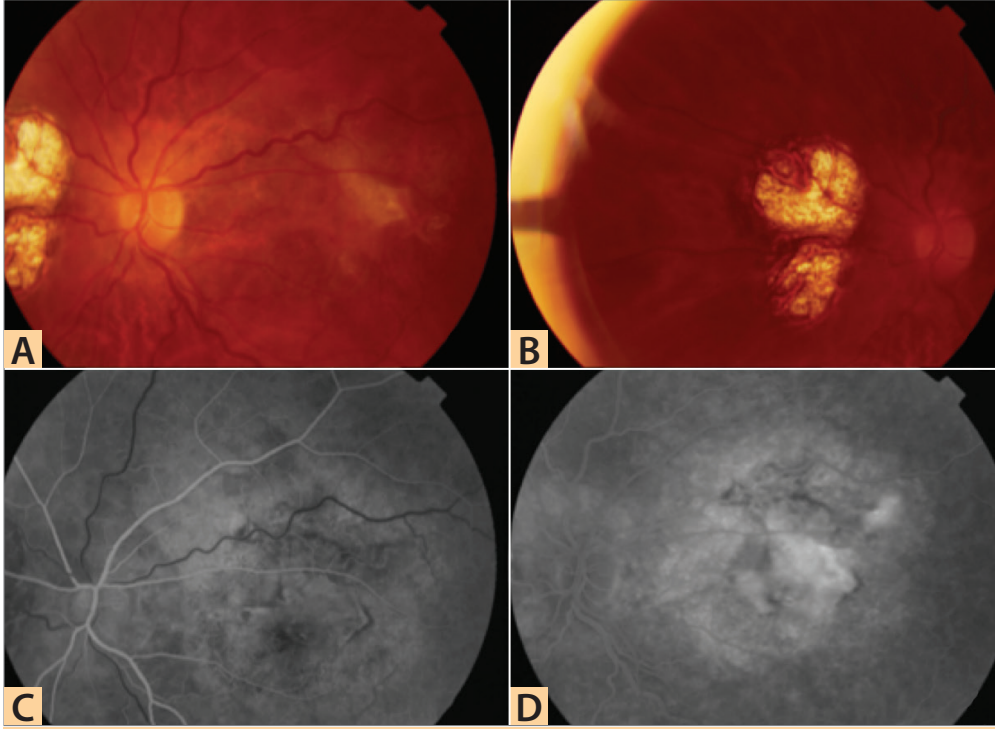
Noktasal dış retinal tokso plazmoz nadir görülür. Bu tabloda klasik geniş atrofik arka kutup lezyonları görülmez, retina pigment epiteli düzeyinde çok sayıda grimsi beyaz lezyonlarla karakterizedir. Hastalık bu şekilde seyrettiğinde beraberinde vitreus reaksiyonu olmaz.

Görme kaybının başlıca sebebi fovea, papillomakuler demet ve optik sinir başının direkt tutulumudur. Tek başına vitreus opasitesi de görmeyi azaltabilir. Makula ödemi enflamasyonun akut veya subakut evresinde görme azlığına sebep olabilir ve retinit odağı makuladan uzakta yerleştiğinde dahi gözlenebilir.

Oküler tokso plazmozda katarakt, ikincil glokom, band keratopati, kistik makula ödemi, retina dekolmanı ve optik atrofi komplikasyonları gelişebilir.

Ayrırcı tanıda CMV retinit, tüberküloz, sarkoidoz, sifiliz, retinoblastom, makula kolobomu ve konjenital retina pigment epitel hipertrofisi göz önünde bulundurulmalıdır.

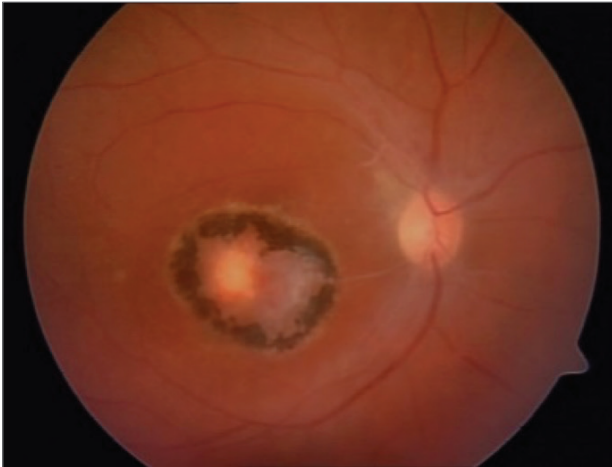




**Resim 8.** Sol gözde optik diskin nazalinde koryoretinal skar mevcut ve bu skara komşu bölgede optik diski de kapsayan yaklaşık beş disk çapında olan alanda subretinal sıvı izleniyor **A, B**. Yapılan fundus flöresein anjiyografide lezyonla uyumlu bölgede erken dönemde boyanma geç dönemde subretinal alana sızma tespit edildi, görüntü koroidal neovasküler membran ile uyumludur **C, D**. (Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır.) (Güngör SG, Akkoyun İ, Şimgar E, Yılmaz G. Intravitreal Bevacizumab Injection Therapy in a Case with Choroidal Neovascular Membrane Secondary to Toxoplasmosis Retinochoroiditis. Turk J Ophthalmol 2014;44:237-9).

### KONJENİTAL OKÜLER TOKSOPLAZMOZ

Konjenital toksoplazmozun klasik triadı retinokoroidit, serebral kalsifikasyonlar ve konvülsiyondur. Konjenital toksoplazmozun en yaygın bulgusu arka kutbu tutan retinokoroidittir (Resim 9). Olguların %75-80'inde görülür ve %85'inde tutulum iki taraflıdır (Resim 10). İmmatür immün sistem nedeniyle enflamatuvar reaksiyon olmadığı için vitreusta enflamasyon belirtisi yoktur.

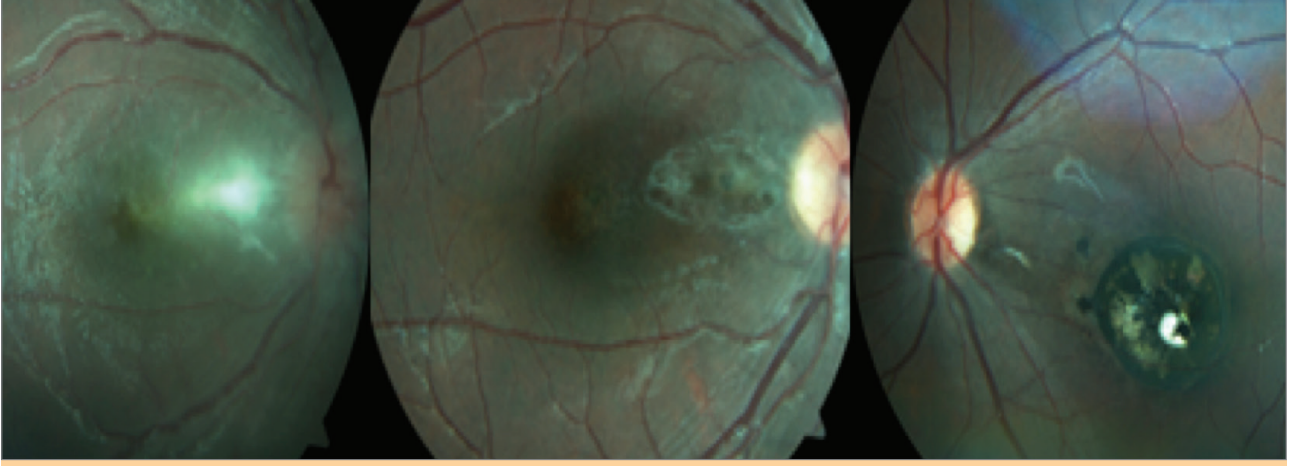


**Resim 9.** Konjenital toksoplazmozlu bir olguda makula yerleşimli retinokoroidal skar. (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır.)

Konjenital toksoplazmozda beyin, göz ve iç organlar tutulabilir ancak en belirgin patolojiler beyin ve retina tutulumu sonucu olur. Konjenital enfeksiyon, enfeksiyona yakalanılan gebelik dönemine bağlı olarak değişik sonuçlara yol açar. Eğer enfeksiyona gebeliğin erken evrelerinde yakalanılırsa fetüsün ölümü ve düşükle sonuçlanır. Enfeksiyon gebeliğin ikinci trimesterinde geçirilirse, fetüste mikroftalmi, hidrosefali veya mikrosefali gelişir. Mikroftalmi diğer gözde çeşitli bulgularla birlikte sadece tek bir gözde de görülebilir. Enfeksiyon gebeliğin son trimesterinde geçirilirse başlıca tutulum retinokoroidit olur.

Yenidoğanda etkilenmenin ciddiyeti, sadece enfeksiyonun geçirildiği gebelik dönemine değil, enfeksiyonun ağırlığına da bağlıdır. Örneğin; ilk trimesterdeki hafif bir enfeksiyon, yenidoğanda sadece retinokoroidite sebep olabilir.

Konjenital enfeksiyonun belirtileri ve saptanma yaşı, koryoretinal lezyonların boyutuna ve yerleşim yerine bağlı olarak değişmektedir. Bazen tüm göz küresi etkilenerek çocuk mikroftalmiyle doğabilir. Fundustaki büyük beyaz bir skarın sebep olduğu lökokori aile tarafından erken yaşta fark edilerek, çocuk doktora getirilebilir. Makulayı etkileyen küçük bir lezyon, şaşılığa yol açabilir. Eğer her iki gözün makulası da etkilenmiş ise, şaşılık yerine arayıcı nistagmus olabilir. Makula komşuluğundaki bir lezyon, çocuk okula başladığında görme azlığından şüphelenilerek göz muayenesine yönlendirildiğinde saptana-



**Resim 10.** Konjenital toksoplazmozlu hastanın sağ (sol ve ortadaki resim) ve sol fundus fotoğrafları (sağ resim) izlenmektedir. En soldaki resimde makula ile optik disk arasında aktif lezyonun tedavisi sonunda (orta resim) skar ile iyileştiği izlenmektedir. (Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır.)

bilir. Diğer lezyonlar reaktivasyon nedeniyle enflamasyon ve eşlik eden görme bulanıklığı oluşana kadar fark edilmeyebilir. Bazı lezyonlar ise presbiyopi yaşında ilk kez göz doktoruna gidip de oftalmoskopik muayene yapılanaya kadar fark edilmeden kalabilir.

#### REKÜRREN OKÜLER TOKSOPLAZMOZ

Bu olgularda parazitin kaynağı daha önce edinilmiş bir enfeksiyon olabilir, parazit retina dokusuna ulaşarak doku kisti oluşturmuştur ya da konjenital kaynaklı olabilir, parazit plasenta yoluyla anneden geçmiştir ve intrauterin veya postnatal olarak klinik hastalık oluşturmamıştır.

Rekürren hastalıkta başlatıcı olay için en çok kabul edilen açıklama kist rüptürüdür. Bununla birlikte, otoimmünite ve hipersensitivite reaksiyonu gibi diğer teoriler de öne sürülmüştür.

Lezyonların reaktivasyonu daha önceden var olan skarın bitişiğinde meydana gelir ve satellit lezyonlar olarak adlandırılır (Resim 1,2). Tipik lezyon önceden var olan retinokoroidal skarın kenarında yerleşmiş, üzerinde vitreus bulanıklığı bulunan sarı bir lezyondur. Skarların pigmentasyonu lezyonun yaşına bağlı olarak değişir, daha pigmente lezyon daha eskidir. Nükslerin ne zaman olacağı tahmin edilemez, orijinal lezyon geriledikten yıllar sonra meydana gelebilir.

Hastalık olguların %40'ında iki taraflıdır. Ancak immünitesi yeterli kişilerde hemen hiçbir zaman iki gözde aynı anda aktivasyon olmaz. Diğer gözde tipik skar varlığı tanı için yardımcı olabilir.

#### PRİMER OKÜLER TOKSOPLAZMOZ

Primer oküler toksoplazmozda, olguların yarısından fazlasında tek gözde arka kutupta bir nekrotizan retinit odağı vardır. Komşuluğunda eski koryoretinit skarı olmaması ile rekürren toksoplazmozdan ayırt edilir (Resim 3,6).

Nadiren edinsel toksoplazmozlu olgularda nekrotizan retinokoroidit olmaksızın retinal vaskülit, vitrit ve ön üveitle seyreden

göz içi enflamasyon gelişebilir. Bu hastalarda daha sonra enflamasyonun *T. gondii*'ye ikincil olduğunu destekleyecek retinokoroidal skarlar gelişebilir.

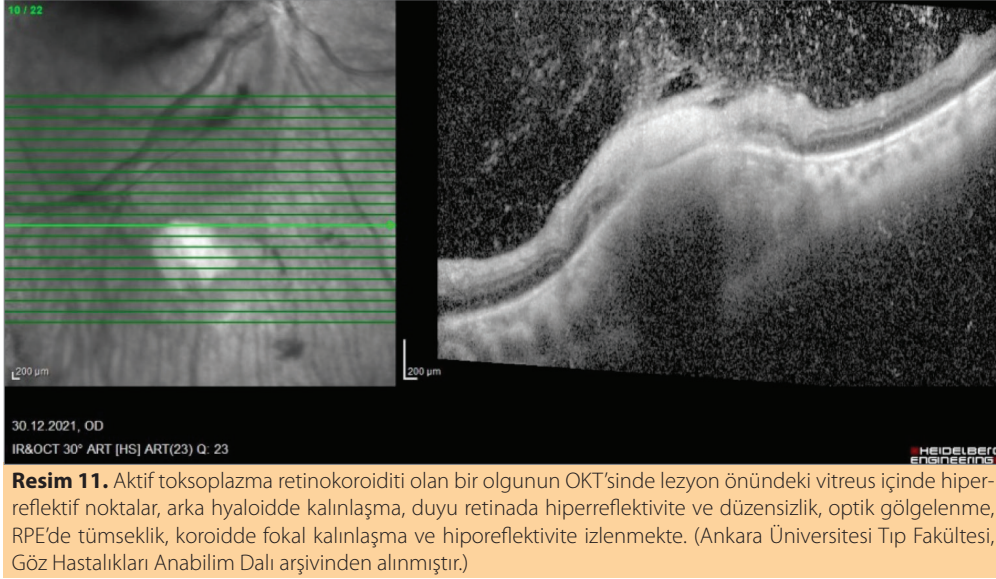
#### İMMÜN SİSTEMİ BASKILANMIŞ KİŞİLERDE OKÜLER TOKSOPLAZMOZ

Konağın immün sistemi toksoplazmozun seyrinde önemli bir rol oynar. Immün sistemi baskılanmış hastalarda pnömoni, miyokardit ve ensefalit gibi hayatı tehdit edici komplikasyonlar ve görmeyi tehdit eden ciddi atipik nekrotizan retinokoroidit gelişir.

Oküler toksoplazmoz, malignite nedeniyle veya organ transplantasyonu sonrası kemoterapi ve/veya radyoterapi alan kişilerde (iyatrojenik olarak immün sistemi baskılanmış kişilerde) nadiren görülmekle birlikte AIDS olan hastalarda sık görülür. Toksoplazmoz, AIDS'li hastalarda CMV ve herpes virüsten (Tip I ve Tip II) sonra üçüncü en sık göz içi enfeksiyonudur. İleri yaşlarda da muhtemelen azalan hücrel immünite nedeniyle atipik toksoplazmoz olguları daha sık bildirilmektedir.

İmmün sistemi baskılanmış olguların çoğunluğunda oküler toksoplazmozun edinsel olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Çünkü bu hastalarda oküler ve serebral hastalık oranı yüksektir. Ayrıca çoğu hastanın serumunda yüksek toksoplazma IgM antikorları gösterilmiştir. Bununla birlikte, bazı hastalarda retina dokusu içinde sessiz kalmış ve immün sistem baskılandıktan sonra reaktif olmuş bir konjenital enfeksiyon sorumlu olabilir.

İmmün sistemi baskılanmış kişilerde retina lezyonları iki taraflı, çok odaklı ve ilerleyicidir. Tam kalınlıkta retina nekrozu sonucu retina yırtıkları ve dekolman meydana gelebilir. İmmün sistem baskılanmış olduğu için enflamatuvar reaksiyonun baskılanması ve skar gelişimi zordur. Sitomegalovirus retinitisi ile karıştırılabilir fakat ön kamara ve vitreusta belirgin enflamatuvar reaksiyon olması toksoplazmoz olasılığı hakkında uyarıcı olmalıdır. Toksoplazmozun diğer retina enfeksiyonları ile birlikte aynı gözde görülebileceği de unutulmamalıdır.



**Resim 11.** Aktif toksoplazma retinokoroiditi olan bir olgunun OKT'sinde lezyon önündeki vitreus içinde hiperreflektif noktalar, arka hyaloidde kalınlaşma, duyu retinada hiperreflektivite ve düzensizlik, optik gölgelenme, RPE'de tümseklik, koroidde fokal kalınlaşma ve hiporeflektivite izlenmektedir. (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır.)

Oküler toksoplazmozun tanısı çoğunlukla karakteristik klinik bulgulara dayanarak konulduğu için, atipik olgularda tanı zorlaşmakta ve tedavi gecikmektedir. Bu hastalarda serolojik tanı koymak da zor olmaktadır.

#### TANI

*T. gondii* seropozitifliği dünya çapında yaygın olduğu için, IgG antikorları sadece hastanın parazitle karşılaşmış olduğunu doğrulamak için faydalı olmaktadır, tanıyı doğrulamak için kullanılamaz. Oküler toksoplazmoz tanısı belirgin vitreus enflemasyonunun olduğu karakteristik fundus lezyonuna dayanılarak konur. *T. gondii* serolojik tanısı için tanı bölümüne bakınız. Antikor titreleri oküler hastalıkla korelasyon göstermez. Anti-toksoplazma IgG antikorlarının olmayışı hastalığı ekarte ettirir ancak yanlış negatif sonuçlar alınabileceği de akılda tutulmalıdır. Anti-toksoplazma antikorları çok düşük olabileceğinden mümkünse seyreltilmemiş örneklerde çalışılmalıdır.

İmmün sistemi baskılanmış hastalar gibi atipik olgularda, göz içi sıvılarda antikor ölçümü yapılabilir veya PZR ile etken mikroorganizmanın DNA'sı gösterilebilir. Ön kamara sıvısındaki antikor seviyesinin serumdaki seviyesine oranı üç veya üzerinde ise göz içinde antikor üretildiğini gösterir (Goldman-Witmer katsayısı).

Çok atipik olgularda kesin tanı için retina biyopsisi gerekebilir. Histolojik kesitlerde takizoitler gösterilebilir. Koroid, retina ve üzerindeki vitreusta yoğun enflamatuvar reaksiyon vardır. Koroidde granülomatöz enflemasyon bulguları izlenir. Retina kısmen nekrotiktir ve sağlıklı retina ile arasında belirgin bir sınırdır.

Flöresein anjiyografide (FA) aktif lezyonlarda erken evrede hiperfloresans, geç evrede sızıntıya bağlı ilerleyici hiperfloresans izlenir. İndosiyanın yeşili anjiyografide aktif lezyonlar hipofloresandır. Ayrıca klinik muayenede ve FA'da görülmeyen hipofloresan satellit lezyonları da gösterir. Bu retinal lezyona yanıt olarak gelişen koroidal enflemasyon nedeniyledir. Skar ile ilişkili

koroid neovaskülarizasyonunun tanısında da yardımcı olabilir. Ultrasonografi ise arka sineşi veya vitreus opasitesi nedeniyle fundus iyi görüntülenemediğinde endikedir. Ultrasonografide vitreus opasiteleri, arka hyaloidde kalınlaşma, arka vitreus dekolmanı ve bölgesel retinokoroidal kalınlaşma saptanabilir. Spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT), epiretinal membran, kistik makula ödemi, vitreoretinal traksiyon ve koroid neovaskülarizasyonu gibi potansiyel komplikasyonların tanı ve takibinde faydalıdır. SD-OKT ile toksoplazma retinokoroiditinin bulguları detaylı olarak tanımlanmıştır. Aktif lezyonda SD-OKT'de; lezyon üzerinde hiperreflektif noktalar olarak izlenen yoğunlaşmış vitrit, arka hyaloidde kalınlaşma, arka vitreus dekolmanı, iç retina tabakalarında hiperreflektivite ve düzensizlik, lezyon altında optik gölgelenme, subretinal sıvı, retina pigment epitelinde (RPE) tümseklik, koroidde kalınlaşma ve hiporeflektivite izlenebilir. Skarlarda ise duyu retinada inceleme ve düzensizlik ve koroidde inceleme ve hiperreflektivite izlenebilir (Resim 11).

#### TEDAVİ

Oküler toksoplazmoz immünitesi yeterli hastalarda kendi kendini sınırlayarak 6-8 hafta içerisinde tedavisiz iyileşir. Literatürde akut toksoplazma koryoretinitinin rutin olarak tedavi edilmesini destekleyecek yeterince kanıt yoktur. Makulaya, optik diske veya büyük damarlara yakın yerleşen lezyonlar, vitrit ile beraber olan iki disk çapından büyük lezyonlar ve görmeyi iki sıra düşüren vitrite yol açan lezyonlar ile immün yetmezlikli hastalarda tüm göz lezyonları tedavi edilmelidir.

Olguların çok az bir kısmında enflemasyon tedaviye rağmen iki yıldan uzun sürebilir. İmmünitesi yeterli hastalarda göz hasarının çoğu yoğun enflamatuvar yanıt tarafından oluşturulduğu için, tedavi hem bölünen parazite hem de enflamatuvar cevaba karşı olmalıdır. Enflamatuvar yanıtın oküler yapıları hasarını azaltmak ayrıca parazit ve retina antijenlerine karşı oluşan reaksiyonları baskılamak amacıyla oral steroidler anti-toksoplazma tedavisi ile kombine kullanılmalıdır. Tek başı-



na steroidle tedavi edilen veya bağışıklığı baskılanmış kişilerde fulminan enflamasyon ortaya çıkar. Oral steroidlerin tek başına kullanılması sakıncalı olduğu için anti-paraziter ilaçlar başlandıktan 24-48 saat sonra eklenmeli (0.5-1 mg/kg/gün prednizolon) ve klinik cevaba göre doz azaltılarak anti-paraziter ilaçlar kesilmeden önce bırakılmalıdır. Enfeksiyonun kontrolsüz bir şekilde ilerlemesine sebep olacağı için perioküler ve intravitreal steroid enjeksiyonları kontrendikedir. Ön kamara reaksiyonu varsa topikal steroidler ve sikloplejiker kullanılır.

Lezyonlar tekli tedaviye yeterli cevap vermediği için üçlü veya dördü ilaç kombinasyonları tercih edilmektedir. Değişik rejimlerin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Genellikle üçlü tedavide primetamin, sülfadiazin ve prednizolon; dördü tedavide ise primetamin, sülfadiazin, klindamisin ve prednizolon kullanılır. Primetaminin hematolojik komplikasyonlarını önlemek için folik asitle kombine kullanılmalı ve hastalar tam kan sayımıyla takip edilmelidir. Ülkemizde primetamin ve sülfadiazin bulunmadığı için bu ilaçlar yerine TMX-SMZ kombinasyonu kullanılmaktadır. Bir çalışmada primetamin ve sülfadiazin ile TMX-SMZ tedavisi arasında belirgin bir fark olmadığı bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada TMX-SMZ ve azitromisin kombinasyonu ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

Diğer ilaç seçenekleri spiramisin, azitromisin, atovakuan ve diğer sülfonamid türevleridir. Spiramisin plasentayı geçemediği için gebelikte de kullanılabilir. Gebelerde klindamisin ve azitromisin de kullanılabilir ancak primetamin teratojenik olduğu için kullanılamaz. Primetaminin azitromisinle kombinasyonunun etkili ve toksisitesinin az olduğu bildirilmiştir.

Tedavinin süresi hastanın cevabına bağlı olarak değişmektedir. Genellikle 4-6 hafta sürer, fakat klinik duruma göre daha uzun süre kullanılabilir. Tedaviye yanıt alındığının göstergeleri vitrin azalması, retinal lezyonun düzleşmesi ve sınırlarının belirgin hale gelmesidir.

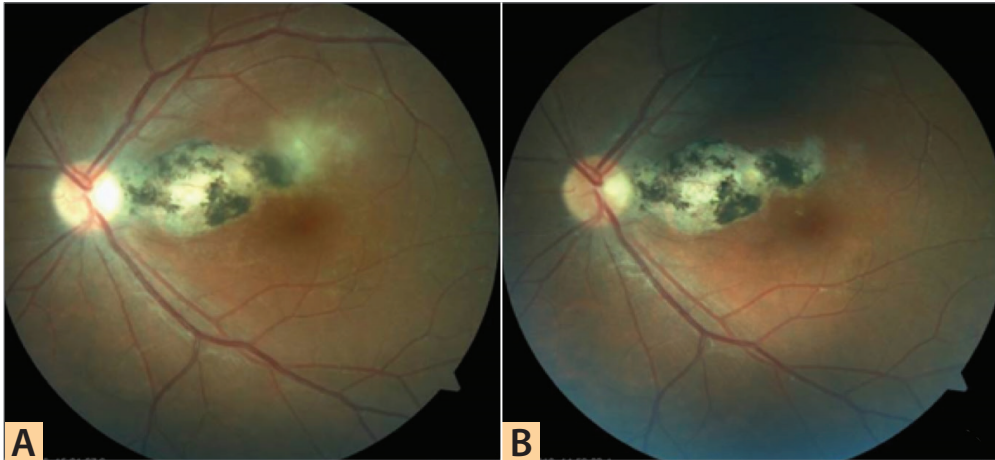
Kısa süreli tedavi ile enflamatuvar aktivitenin süresinin kısalmadığı ve nüksleri önlemede yetersiz kaldığı fakat sonuçta gelişecek olan skarın boyutunu küçülttüğü bildirilmiştir. Ancak bir çalışmada inaktivite dönemleri süresince uzun süre aralıklı trimetoprim/sülfametoksazol tedavisiyle uzun süre nükslerin önlediği bildirilmiştir. Bu yaklaşım özellikle sık nüks geçirenlerde ve yeni bir atağın oluşturabileceği görme kaybını önlemek amacıyla makula lezyonu olan olgularda tercih edilebilir.

Perioküler ve intraoküler klindamisin enjeksiyonları (Resim 12) ile başarılı sonuçlar bildirilmiş olmakla birlikte sistemik tedaviye alternatif olup olamayacakları konusunda henüz yeterli bilgi yoktur.

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda anti-toksoplazma ilaçlar steroid eklenmeksizin kullanılmalıdır. Yan etkileri az olduğu için bu hastalarda atovakuan tercih edilmektedir. CD4 + T lenfosit sayısı 100/mL'den az olanlarda toksoplazma ensefaliti için profilaktik tedavi önerilmektedir.

Kalıcı vitreus opasiteleri veya retina dekolmanı nedeniyle vitreoretinal cerrahi gerekli olabilir. Koroid neovaskülarizasyonu (KNV) oral steroidlere cevap verebilir fakat ilerleyici olursa diğer tedavi seçeneklerine başvurulmalıdır. Ekstrafoveal membranlarda argon laser, jukstafoveal veya subfoveal membranlarda ise fotodinamik tedavi veya cerrahi tedavi yapılabilir. Yeni bir yayında oküler toksoplazmoza ikincil KNV tedavisinde intravitreal bevacizumab enjeksiyonunun etkili olduğu gösterilmiştir.

Bir çalışmada katarakt ameliyatını takiben oküler toksoplazmozun nüks oranı yüksek bulunmuş ve görmesi risk altında olan hastalarda göz içi ameliyatlardan önce antiparaziter ilaçlarla profilaktik tedavi yapılmasının faydalı olacağı belirtilmiştir.



**Resim 12.** Gebeliğinde toksoplazma koryoretiniti geçiren ama tedavi kullanmayan hasta, doğumdan altı hafta sonra sol gözde bulanık görme nedeni ile kliniğimize başvurdu. Sol gözde optik disk ile fovea arasında koryoretinit skarı komşuluğunda fovea üzerine uzanan aktif koryoretinit odağı saptandı **A**. Emzirme nedeniyle sadece sistemik klindamisin kullanan hastaya intravitreal klindamisin enjeksiyonu yapıldı. Tedaviden sonra odak küçük bir hiperpigmente skar bırakarak iyileşti **B**. (Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır.)

## KAYNAKLAR

1. Akstein RB, Wilson LA, Teutsch SM. Acquired toxoplasmosis. *Ophthalmol* 1982;89:1299-302. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(82\)34629-1](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(82)34629-1)
2. Ammar F, Mahjoub A, Ben Abdesslam N, Knani L, Ghorbel M, Mahjoub H. Spectral optical coherence tomography findings in patients with ocular toxoplasmosis: A case series study. *Ann Med Surg (Lond)* 2020;24:54:125-8. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.04.008>
3. Awan KJ. Congenital toxoplasmosis: Chances of occurrence in subsequent siblings. *Ann Ophthalmol* 1978;10:459-65.
4. Ben Yahia S, Herbort CP, Jenzeri S, Hmidi K, Attia S, Messaoud R, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as primary and rescue treatment for choroidal neovascularization secondary to ocular toxoplasmosis. *Int Ophthalmol* 2008;28(4):311-6. <https://doi.org/10.1007/s10792-008-9218-2>
5. Ben Zina Z, Abid D, Kharrat W, Chaker N, Aloulou K, Chaabouni M. Interest in treatment with subconjunctival clindamycin in toxoplasmic retinochoroiditis. *Tunis Med* 2001;79:157-60.
6. BenEzra D. Toxoplasmosis. In *Ocular inflammation basic and clinical concepts* BenEzra D. ed. London Martin Dunitz Ltd 1999;393-411.
7. Beverley JKA. A new look at Infectious Diseases: Toxoplasmosis. *Br Med J* 1973;2:475-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5864.475>
8. Beverley JKA. Congenital Toxoplasma infections. *Proc Roy Soc Med* 1960;53:111. Fish RH, Hoskins JC, Kline LB. Toxoplasmosis neuroretinitis. *Ophthalmol* 1993;100:1177-82. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(13\)31511-5](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(13)31511-5)
9. Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttrop-Schulten MS, van Ruyven RL, Klok AM, Hoyng C. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002;134(1):34-40. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(02\)01537-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(02)01537-4)
10. Bosch-Driessen LE, Berendschot TT, Ongkosuwito JV, Rothova A. Ocular toxoplasmosis: Clinical features and prognosis of 154 patients. *Ophthalmol* 2002;109:869-78. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)00990-9](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)00990-9)
11. Bosch-Driessen LH, Plaisier MB, Stilma JS, Van der Lelij A, Rothova A. Reactivations of ocular toxoplasmosis after cataract extraction. *Ophthalmol* 2002;109:41-5. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(01\)00845-4](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(01)00845-4)
12. Bowie WR, King AS, Werker DH, Isaac-Renton JL, Bell A, Eng SB, et al. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. The BC Toxoplasma Investigation Team. *Lancet* 1997;350(9072):173-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)11105-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)11105-3)
13. Britt RH, Enzmann DR, Remington JS. Intracranial infection in cardiac transplant recipients. *Ann Neurol* 1981;9:107-19. <https://doi.org/10.1002/ana.410090203>
14. Desmots G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 1974;290:1110-6. <https://doi.org/10.1056/NEJM197405162902003>
15. Garweg JG, Kodjikian L, Peyron F, Binquet C, Fleury J, Grange JD, et al. Congenital ocular toxoplasmosis- ocular manifestations and prognosis after early diagnosis of infection. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005;222:721-7. <https://doi.org/10.1055/s-2005-858615>
16. Gump DW, Holden RA. Acquired chorioretinitis due to toxoplasmosis. *Ann Intern Med* 1979;90:58-60. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-90-1-58>
17. Güngör SG, Akkoyun İ, Şimşar E, Yılmaz G. Intravitreal bevacizumab injection therapy in a case with choroidal neovascular membrane secondary to toxoplasmosis retinochoroiditis. *Turk J Ophthalmol* 2014;44:237-9.
18. Holland GN, Engstrom RE Jr, Glasgow BJ, Berger BB, Daniels SA, Sidikaro Y, et al. Ocular toxoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1988;106(6):653-67. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(88\)90697-6](https://doi.org/10.1016/0002-9394(88)90697-6)
19. Jakobs L, Remington JS, Melton ML. The resistance of the encysted form of *Toxoplasma gondii*. *J Parasitol* 1960;46:11-21. <https://doi.org/10.2307/3275325>
20. Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, McQuillan G, Navin T, McAuley JB. *Toxoplasma gondii* infection in the United States: Seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol* 2001;154(4):357-65. <https://doi.org/10.1093/aje/154.4.357>
21. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;22:268-75. <https://doi.org/10.1093/clinids/22.2.268>
22. Kim P, Younan N, Coroneo MT. Hypersensitivity reaction to intravitreal clindamycin therapy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002;147-8. <https://doi.org/10.1046/j.1442-6404.2002.00502.x>
23. Kishore K, Conway MD, Peyman GA. Intravitreal clindamycin and dexamethasone for toxoplasmic retinochoroiditis. *Ophthalmic Surg Lasers* 2001;32:183-92. <https://doi.org/10.3928/1542-8877-20010501-03>
24. Labalette P, Delhaes L, Margaron F, Fortier B, Rouland JF. Ocular toxoplasmosis after the fifth decade. *Am J Ophthalmol* 2002;133(4):506-15. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(02\)01324-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(02)01324-7)
25. Langer H. Repeated congenital infection with *Toxoplasma gondii*. *Obstet Gynecol* 1963;21:318-23.
26. Levine ND, Nye RR. *Toxoplasma ranae* sp from the leopard frog *Rana pipiens* Linnaeus. *Protozool* 1976;23:488-90. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.1976.tb03821.x>
27. Masur H, Jones TC, Lempert JA, Cherubini TD. Outbreak of toxoplasmosis in a family and documentation of acquired retinochoroiditis. *Am J Med* 1978;64:396-402. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(78\)90218-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(78)90218-8)
28. Mirza GE. Paraziter uveitler. TOD Ankara Şubesi Akademik Eğitim Programı 23. Ulusal Oftalmoloji Kursu. Uvea hastalıkları ve tedavisi. Ankara Şen Matbaa 2003;190-6.
29. Moreno RJ, Weisman J, Waller S. Neuroretinitis: An unusual presentation of ocular toxoplasmosis. *Ann Ophthalmol* 1992;24:68-70.
30. Opremcak EM, Scales DK, Sharpe MR. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for ocular toxoplasmosis. *Ophthalmol* 1992;99:920-5. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(92\)31873-1](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(92)31873-1)
31. Pavesio CE, Lightman S. *Toxoplasma gondii* and ocular toxoplasmosis: Pathogenesis. *British J Ophthalmol* 1996;80:1099-107. <https://doi.org/10.1136/bjo.80.12.1099>
32. Pavesio C. Parasitic infections. In *Uveitis text and imaging* Gupta A, Gupta V, Herbort CP, Khairallah M. eds. New Delhi JAYPEE Brothers Medical Publishers Ltd 2009:661-72.
33. Perkins ES. Ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1973;57:1-17. <https://doi.org/10.1136/bjo.57.1.1>
34. Remington JS, Jacobs L, Melton ML, Kaufman HE. Chronic toxoplasma infection in a human uterus. *J Parasitol* 1958;44:587. <https://doi.org/10.2307/3274539>
35. Rothova A, Meenken C, Buitenhuis HJ, Brinkman CJ, Baarsma GS, Boen-Tan TN, et al. Therapy for ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1993;115:517-23. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)74456-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)74456-3)
36. Rothova A. Ocular manifestations of toxoplasmosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14:384-8. <https://doi.org/10.1097/00055735-200312000-00011>
37. Sari M, Vuorre I, Neiminen H. Acquired toxoplasmosis chorioretinitis. *Arch Ophthalmol* 1976;94:1485-8. <https://doi.org/10.1001/archophth.1976.03910040319005>
38. Siegel SE, Lunde MN, Gelderman AH, Halterman RH, Brown JA, Levine AS, et al. Transmission of toxoplasmosis by leukocyte transfusion. *Blood* 1971;37(4):388-94. <https://doi.org/10.1182/blood.V37.4.388.388>



39. Silveira CM, Belfort Jr R, Burnier Jr MNN, Nussenblatt R. Acquired toxoplasmic infection as the cause of toxoplasmic retinochoroiditis in families. *Am J Ophthalmol* 1988;106:362-4. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)76638-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)76638-3)
40. Silveira C, Belfort R Jr, Muccioli C, Abreu MT, Martins MC, Victora C, et al. A follow-up study of *Toxoplasma gondii* infection in southern Brazil. *Am J Ophthalmol* 2001;131(3):351-4. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(00\)00830-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(00)00830-8)
41. Silveira C, Belfort R Jr, Muccioli C, Holland GN, Victora CG, Horta BL, et al. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol* 2002;134(1):41-6. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(02\)01527-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(02)01527-1)
42. Soheilian M, Heidari K, Yazdani S, Shahsavari M, Ahmadi H, Dehghan M. Patterns of uveitis in a tertiary eye care center in Iran. *Ocul Immunol Inflamm* 2004;12:297-310. <https://doi.org/10.1080/092739490500174>
43. Stanford MR, See SE, Jones LV, Gilbert RE. Antibiotics for toxoplasmic retinochoroiditis: An evidence-based systematic review. *Ophthalmol* 2003;110:926-31. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00083-6](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00083-6)
44. Stanford MR, Gilbert RE. Treating ocular toxoplasmosis-current evidence. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104:312-5. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000200027>
45. Stone WB, Manwell RD. Toxoplasmosis in coldblooded hosts. *Protozool* 1969;16:99-102. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.1969.tb02239.x>
46. Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Survey Ophthalmol* 1988;32:219-38. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(88\)90172-5](https://doi.org/10.1016/0039-6257(88)90172-5)
47. Tabbara KF. Ocular Toxoplasmosis: Toxoplasmic retinochoroiditis. *Int Ophthalmol Clin* 1995;35:15-29. <https://doi.org/10.1097/00004397-199503520-00004>
48. Wilson CB, Remington JS, Stagno S. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics* 1980;66:767-74. <https://doi.org/10.1542/peds.66.5.767>
49. Yazıcı A, Ozdal PC, Taskintuna I, Kavuncu S, Koklu G. Trimethoprim/Sulfamethoxazole and azithromycin combination therapy for ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17:289-91. <https://doi.org/10.1080/09273940802687846>
50. Yukins RE, Winter FC. Ocular disease in congenital toxoplasmosis in non-identical twins. *Am J Ophthalmol* 1966;62:44-6. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(66\)91675-8](https://doi.org/10.1016/0002-9394(66)91675-8)

# SOLİD ORGAN TRANSPLANTASYONUNDA TOKSOPLAZMOZ

## GİRİŞ

-Organ nakli hastaları arasında hastalık, nakledilen organdan yeni edinilen enfeksiyondan veya hematopoietik hücre nakli ortamında gizli enfeksiyonun yeniden aktivasyonundan kaynaklanabilir.

-Biyolojik ajanların artmış kullanımı da reaktivasyona neden olabilir.

-İmmün yetmezliği olan hastalar ensefalopati, nöbetler, pnömoni ve ateşle baş vurur.

-Tanı, pozitif PZR veya histopatolojiye dayanır.

-Kalp ve akciğer nakli tokso plazmoz açısından en riskli gruptur.

*T. gondii* bağı şıklığı baskılanmış kişilerde ciddi fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilir, ancak tanı genellikle gecikir. Hematopoietik kök hücre nakli alıcıda nakil öncesi serolojik kontrol gerektirir; solid organ naklinde ise verici ve alıcıda nakil öncesi serolojik kontrol gerektirir. Solid organ nakli yapılan hastalarda, en yaygın olarak, seropozitif donörün (D+) allogrefti bir seronegatif alıcıya (R-) verildiğinde, nakledilen organ yoluyla *T. gondii* enfeksiyonunun bulaşmasının bir sonucu olarak tokso plazmoz gelişecektir ve bir D+/R- uyuşmazlığı ile sonuçlanacaktır (1).

Transplant alıcılarında tokso plazmoz, donör kaynaklı enfeksiyonun bir belirtisi, alıcıda gizli bir enfeksiyonun yeniden aktivasyonu veya nadiren birincil akut enfeksiyon olabilir. Hem solid organ nakli hem de hematopoietik kök hücre nakli alıcıları, pnömonit, meningoensefalit, koryoretinit, miyokardit veya çoklu organ tutulumu ile birlikte yayılmış tokso plazmoz enfeksiyonuna bağı lı ciddi hastalığa duyarlıdır (2). Donör kaynaklı enfeksiyon, seronegatif alıcılara seropozitif donör organları nakledildiğinde ortaya çıkabilir ve tipik olarak transplantasyonu takip eden ilk üç ay içinde ortaya çıkar (3). Tokso plazmoz, transplantasyon sonrası nadir görülen ancak oldukça morbid bir enfeksiyondur. Kistleri göz önüne alındığında *T. gondii* yaygın olarak kas dokularında (beyin ve fagositik hücrelerin yanı sıra) bulunurlar, tokso plazmoz için en büyük risk kardiyak transplantasyondan sonra ortaya çıkar. Semptomatik reaktivasyon hastalığı için en yüksek risk grubu, seropozitif donörlerden kalp nakli yapılan seronegatif alıcılardır. Profilaksi yokluğunda bu gruptaki risk yaklaşık %50 ila %75'tir (4). Tokso plazma enfeksiyonu sadece miyokardit veya kardiyomiyopati olarak değil, aynı zamanda beyin apsesi, pnömonit, ampiyem veya

yaygın enfeksiyon olarak da kendini gösterebilir. Hastalık nakilden sonra herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir ve bu süre nakil sonrası ortalama iki aydır. Nakil sonrası ilk ayda %10'a kadar yeniden aktivasyon görülebilir (5). Nadir olmakla birlikte, tokso plazmoz karaciğer, böbrek ve akciğer nakli yoluyla da bulaşmaktadır. Organ yoluyla bulaşan hastalık, alıcıdaki latent enfeksiyonun yeniden aktivasyonu nedeniyle genellikle daha şiddetlidir. Lenfosit fonksiyonlarını bozan biyolojik ajanla indüksiyon tedavisinin, hastalığın reaktivasyon riskini arttırdığı görülmektedir (6). Genel olarak, seropozitif kalp transplantlarının seronegatif alıcıları en az altı hafta ile altı ay arasında profilaksi alırlar (7). Aslında birçok merkezde ömür boyu profilaksi tercih edilmektedir. Retrospektif bir çalışma, kalp nakli alıcılarında haftada üç kez bir çift güçlü tablet dozunda TMP-SMX'in hem *Pneumocystis* hem de tokso plazmanın önlenmesi için yeterli olduğunu göstermektedir (8). Diğer merkezlerde yapılan çalışmalarda yüksek riskli (donör tokso plazma seropozitif ve alıcı seronegatif) gruplarda daha düşük doz rejimleri kullanılmış veya TMP-SMX'e primetamin eklenmiştir (9,10). Düşük doz rejimleri, özellikle endemik bölgelerden (Fransa, Karayip Adaları) seronegatif kalp nakli alıcılarında bu tür kombinasyonlarda daha az etkili koruma sağlar. Seropozitif donörlerden kalp nakli seropozitif alıcılarında hastalık riski belirsizdir, ancak günlük en az bir tek çift doz TMP-SMX (fort tablet) ile ömür boyu profilaksi faydalı olabilir. Alternatif rejimlerin çoğu (sülfadiazin, dapson, atovakuon, primetamin veya primakin ile kombinasyon halinde klindamisin) yüksek riskli transplant popülasyonlarında iyi çalışılmamıştır. Atovakuon ve dapson tek başına *Pneumocystis* ve tokso plazmanın önlenmesinde etkili olmuştur. Günde 50 mg'lık dapson dozları ile *breakthrough* enfeksiyonlar gözlenmiştir ve 100 mg'lık dozlar tercih edilebilir; glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği için test gereklidir (4). Klindamisin-primetamin rejimi, TMP-SMX'e karşı toleranssız olanlar için bir alternatif olarak da başarıyla kullanılmıştır.

Hasta bir solid organ nakli alıcısıysa, seropozitif verici (D+) veya seropozitif alıcı (R+) olarak sınıflandırılmışsa, nakil sırasında TMP-SMX'i başlatılmalıdır.

Tokso plazmoz, donörün serolojik durumundan bağımsız olarak, alıcıda önceden edinilmiş bir enfeksiyonun yeniden aktivasyonunun sonucu da olabilir. Ateş, transplant alıcılarında genellikle ilk belirtidir bunu beyin ve akciğerlere ait belirtiler takip eder. Bir popülasyonda tokso plazma antikorlarının genel prevalansının bilinmesi, D+/R- *T. gondii* uyumsuzluklarının yüz-

desini doğru bir şekilde öngörmez. Daha ziyade bu, donör ve alıcı popülasyonlarının yaş gruplarında *T. gondii* antikörlerinin prevalansına bağlı olacaktır.

Toxoplasma IgG antikörleri için test, transplantasyondan önce her solid organ nakli adayında ve her organ donöründen alınan serumda yapılmalıdır. 6 Nisan 2017'den bu yana, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki organ bağış merkezlerinde, tüm potansiyel organ bağışçılarının toksoplazmoz için test edilmesi zorunlu hale getirilmiştir (11). Bu önlem; transplantasyondan önce seronegatif oldukları ve seropozitif bir bireyden organ aldıkları için veya transplantasyondan önce seropozitif oldukları ve bu nedenle latent (kronik) toksoplazma enfeksiyonlarını yeniden etkinleştirme riski altında olmaları nedeniyle toksoplazmoz gelişme riski en yüksek olan alıcıların belirlenmesine olanak tanır. Nakil sonrası dönemde elde edilen toksoplazma serolojileri ne yazık ki ciddi toksoplazmoz varlığında bile çoğu zaman yardımcı olamamaktadır. Transplantasyon öncesi gösterilebilen *T. gondii* antikörleri, hayatı tehdit eden toksoplazmoza rağmen negatifleşebilir, yükselebilir veya nakil sonrası değişiklik göstermeyebilir (12).

İmmün yetmezliği olan seropozitif hastalarda görülen toksoplazmozun tedavi edilebilmesi için öncelikle merkezi sinir sistemi, kalp, karaciğer ve akciğerde fokal semptomları da içeren spesifik olmayan semptomların varlığında etken olarak *T. gondii*'nin akla gelmesi gerekmektedir. Bu hastalar toksoplazmoz sırasında güvenilir bir şekilde antikor oluşturamayacağı için laboratuvar tanıda serolojinin doğrudan tanı yöntemleri (mikroskopi, immünohistokimyasal yöntemler, özgül antijen veya DNA saptanması için kullanılacak yöntemler) ile desteklenmesi gerekmektedir. Toksoplazmozun kesin tanısı doğrudan tanı yöntemleri ile konulabilmektedir. Saptanan takizoitler aktif enfeksiyonu gösterirken, doku kistleri içerisindeki *T. gondii* bradizoitleri latent enfeksiyonu gösterecektir. PZR ile *T. gondii* DNA'sının saptanması ölü parazitleri ve bradizoitleri de saptayabileceğinden her durumda örneğin alınma zamanındaki aktif enfeksiyonu göstermeyebilmektedir. Ancak akut enfeksiyon semptomlarının bulunduğu zamanlarda belirli klinik örneklerde saptanacak özgül DNA akut enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir. Örneğin; ensefaliti bulunan bir hastada PZR örneği olarak kan, BOS ve beyin dokusu kullanılabilir. PZR duyarlılığı, kan örneği için %25 ile %80 arasında değişmekte iken, BOS için %35 ile %100 arasında saptanmıştır. Beyin dokusunda ise doku kistleri de pozitif PZR sonucuna neden olacağından aktif enfeksiyona karar vermek daha zordur. Akciğer toksoplazmozunu, kök hücre transplantasyonu olanlar veya HIV ile enfekte ve CD4 T hücre sayıları 100'den az olan hastalar gibi immün yetmezliği olan hastalarda görülebilmektedir. Duyarlılığı yüksek gerçek-zamanlı PZR ile yapılan bir çalışmada, HIV pozitif hastaların BAL sıvısı örneklerinde Toxoplasma PZR pozitifliği %2.1 oranında saptanmıştır. Bu hastaların hepsinde CD4 T hücre sayıları çok düşük olarak kaydedilmiştir. Kemik iliği nakledilmiş hastalarda da lokal semptom varlığına göre periferik kan, BAL sıvısı ve BOS örneklerinde PZR ile takip yapılması ve pozitif sonucu olan hastaların primetamin ile tedavi edilmesi mortaliteyi toksoplazmozun olmayan nakil hastalarının düze-

yine indirmiştir. Aynı strateji, toksoplazmoz riski taşıyan diğer immün yetmezlikli hasta gruplarında da uygulanabilir.

HIV/AIDS pozitif olan ve olmayan hastalarda tedavi endikasyonları da farklılık göstereceğinden ayrı olarak ele alınmalarında fayda bulunmaktadır.

İmmün yetmezliği olanlarda yapılması gereken incelemeler:

- Eğer merkezi sinir sistemi semptomları varsa BT veya MRG, eğer güvenli bir şekilde yapılabilirse BOS alınması, eğer ampirik tedaviye bir cevap alınamıyorsa da beyin biyopsi örneğine doğrudan tanı yöntemleri uygulanabilmektedir.
- Eğer oküler bulgular varsa; fundoskopik inceleme, serojik inceleme ve nadiren de vitreus alınarak doğrudan tanı yöntemleri ile incelenebilmektedir.
- Eğer pulmoner bulgular varsa; direkt film, bronkoalveoler lavaj sıvısı veya transbronşiyal veya açık akciğer biyopsi örneklerinde doğrudan tanı yöntemleri ile inceleme yapılabilir.
- Miyokardit bulguları olması durumunda ise; kardiyak enzimler, EKG sonrası endomyokardiyal biyopsi örneğinin laboratuvarında doğrudan tanı yöntemleriyle incelenmesi sonucu kesin tanı konulabilmektedir.

Aktif enfeksiyon sırasında spesifik IgM antikörlerinin saptanamayabildiği durumlar; oküler toksoplazmoz, reaktivasyon ve immün yetmezliği olan hastalar.

- Hem immün yetmezliği olan hastalarda hem oküler toksoplazmozda hem de gebelerde değişik örnekler kullanılarak *T. gondii*'nin in vivo ve in vitro kültürleri de yapılabilir. Doğrudan tanı yöntemi olup kesin tanı koydurmaktadır. Ancak bu yöntemler klinik laboratuvarların çoğunda uygulanmamaktadır. Ayrıca, monoklonal antikor temelli floresan boyalarla da dokuda *T. gondii*'nin kesin tanısı yapılabilir (13).

Toksoplazmoz insidansı, böbrek ve karaciğer alıcılarına kıyasla kalpte önemli ölçüde daha fazladır. Çok değişkenli analizde tanımlanan tek bağımsız risk faktörü, nakil öncesi serolojik durumdur. Otopside ölümlü vakalarda, en yaygın olarak beyin, kalp ve akciğerlerin yanı sıra gözler, karaciğer, pankreas, adrenal ve böbrek dahil olmak üzere çoklu organ tutulumunun histopatolojik kanıtları gözlenir (14). Transfüzyon, transplantasyon sonrası dönemde serolojik tanıda karşılaşılan güçlükleri daha da arttırabilir. Böbrek nakil hastalarında yapılan 31 toksoplazmoz vakasının gözden geçirildiği bir çalışmada; çoğunluğunun nakilden sonraki ilk üç ay içinde, üç vakanın transplantasyondan bir yıldan fazla bir süre sonra ve dokuz vakanın da bir organ red epizodu sırasında veya hemen sonrasında meydana geldiği saptanmıştır (15). En büyük risk D+/R- uyumsuzluklarında gözlenmiştir. Ateş, santral sinir sistemi semptom ve bulguları ve pnömoni ana klinik özellikler olarak kaydedilmiştir. Göğüs radyografilerinde çoğu vakada bilateral pnömoni saptanmıştır. Otopsi ile tanı konulan 15 vakada en sık tutulan organlar beyin, kalp ve akciğerler iken

böbreklerde *T. gondii* gösterilememiştir. Genel ölüm oranı %64 iken, tedavi edilen 11 hastanın 10'u hayatta kalmış ve erken tanı ile tedavinin önemi vurgulanmıştır. Böbrek nakli alıcılarında fulminan dissemine toksoplazmoz vakaları ne yazık ki, ölümden sonra beklenmedik bir şekilde teşhis edilmiştir (16). Aynı donörden böbrek allogreftlerinin iki alıcısında akut toksoplazmoz meydana geldiği gösterilirken, koryoretinit, böbrek nakli yapılan bir hastada toksoplazmozun ortaya çıkan belirtisi olarak rapor edilmiştir.

*Pneumocystis* pnömonisini önlemek için öncelikle transplantasyon ekipleri tarafından kullanılan TMP-SMX profilaksisi, toksoplazmozun önlenmesinde başarılı olmuştur. Profilaksiye geç başlamak, transplantasyondan hemen sonra yeterli profilaksiye başlanması durumu ile karşılaştırıldığında, beklenen çok daha fazla toksoplazmoz vakasıyla sonuçlanabilir. Bu sorun, risk altındaki hastaların PZR ile izlenmesinin ve bu hastalarda profilaksi için ek ilaçların belirlenmesinin önemini vurgulamaktadır (17).

## KAYNAKLAR

1. Montoya JG, Gomez CA. Toxoplasmosis after solid organ transplantation. *Transplant infections*: Springer; 2016; p. 781-93. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-28797-3\\_43](https://doi.org/10.1007/978-3-319-28797-3_43)
2. Khurana S, Batra N. Toxoplasmosis in organ transplant recipients: Evaluation, implication, and prevention. *Trop Parasitol* 2016;6(2):123. <https://doi.org/10.4103/2229-5070.190814>
3. Wolfe C, Wilk A, Tlusty S, Sifri C, Morris M, Mehta A, et al. editors. Donor-Derived Toxoplasmosis in Solid Organ Transplant 2008-2015: Opportunities for Improvement. *American Journal of Transplantation*; 2016.
4. Fishman JA. *Pneumocystis carinii* and parasitic infections in transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9(4):1005-44. [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(20\)30713-3](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(20)30713-3)
5. Derouin F, Pelloux H; ESCMID Study Group on Clinical Parasitology. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(12):1089-101. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02091.x>
6. Gallino A, Maggiorini M, Kiowski W, Martin X, Wunderli W, Schneider J, et al. Toxoplasmosis in heart transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15(5):389-93. <https://doi.org/10.1007/BF01690095>
7. Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, Stinson EB, Gamberg P, Hunt S, et al. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center. *Clin Infect Dis* 2001;33(5):629-40. <https://doi.org/10.1086/322733>
8. Baden LR, Katz JT, Franck L, Tsang S, Hall M, Rubin RH, et al. Successful toxoplasmosis prophylaxis after orthotopic cardiac transplantation with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Transplantation* 2003;75(3):339-43. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000044864.99398.F1>
9. Muñoz P, Arencibia J, Rodríguez C, Rivera M, Palomo J, Yañez J, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole as toxoplasmosis prophylaxis for heart transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2003;36(7):932-3; author reply 3. <https://doi.org/10.1086/368209>
10. Wreghitt TG, Gray JJ, Pavel P, Balfour A, Fabbri A, Sharples LD, et al. Efficacy of pyrimethamine for the prevention of donor-acquired *Toxoplasma gondii* infection in heart and heart-lung transplant patients. *Transpl Int* 1992;5(4):197-200. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.1992.tb01745.x>
11. Kauffman HM, McBride MA, Delmonico FL. First report of the United Network for Organ Sharing Transplant Tumor Registry: Donors with a history of cancer. *Transplantation* 2000;70(12):1747-51. <https://doi.org/10.1097/00007890-200012270-00014>
12. Luft BJ, Naot Y, Araujo FG, Stinson EB, Remington JS. Primary and reactivated toxoplasma infection in patients with cardiac transplants. *Clinical spectrum and problems in diagnosis in a defined population. Ann Intern Med* 1983;99(1):27-31. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-99-1-27>
13. Bouton TC, Chan PA, Fort GG. Toxoplasmosis. *Ferri's Clinical Advisor*. 1503-1507.e1, 2022.
14. Fernández-Sabé N, Cervera C, Fariñas MC, Bodro M, Muñoz P, Gurguí M, et al. Risk factors, clinical features, and outcomes of toxoplasmosis in solid-organ transplant recipients: A matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2012;54(3):355-61. <https://doi.org/10.1093/cid/cir806>
15. Renoult E, Georges E, Biava M-F, Hulin C, Frimat L, Hestin D, et al. Toxoplasmosis in kidney transplant recipients: Report of six cases and review. *Clin Infect Dis* 1997;24(4):625-34. <https://doi.org/10.1093/clind/24.4.625>
16. Hamza A, Anderson IJ, Al-Khafaji B. Respiratory distress of unknown etiology in a transplant recipient: Think toxoplasmosis! *Autops Case Rep* 2017;7(4):37-41. <https://doi.org/10.4322/acr.2017.038>
17. Gajurel K, Dhakal R, Montoya JG. Toxoplasma prophylaxis in hematopoietic cell transplant recipients: a review of the literature and recommendations. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28(4):283-92. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000169>

