

Toksoplazmozis

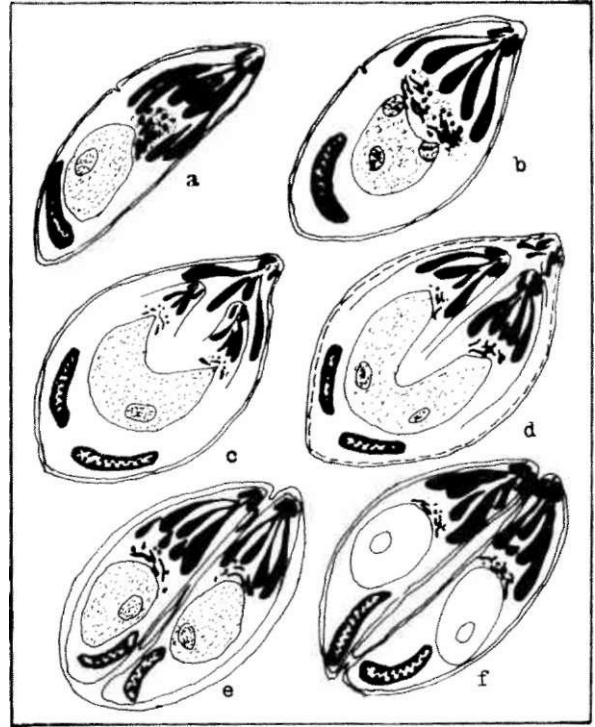
Kurşat ALTINTAŞ*

Toksoplazmosis etkeni olan *Toxoplasma gondii* 2-4 mikron eninde, 4-8 mikron boyunda portakal dilimi şeklinde bir protozondur (Şekil-1.a). Hareketini kayma ve burkulma ile sağlar. Bu nedenle kamçı, kirpik gibi bir hareket organeline gereksinmesi yoktur. Yapay besi yerlerinde üretilemeyen bu protozoonun biyolojisi yakın zamana kadar karanlık kalmıştır. Bu nedenle konak organizmada sadece ikiye bölünme ve çoğunlukla da endodiyogeni adı verilen iç tomurcuklanma (Şekil-1.b, c, d, e, f) şeklinde aseksüel bir çoğalma gösterdiği bilinmekte idi.

1970 yıllarından sonra parazitin biyolojisinde seksüel bir safha olduğu saptanmış, bu aşamada felide türlerinin (kedigiller) rol oynadığı, parazitin eşey hücrelerinin sadece bu kesin konakların barsağında geliştiği, sonuçta ookist adı verilen (Şekil-2) bir formun meydana geldiği saptanmıştır. Dışkı ile dış ortama atılan bu ookistler beş gün içinde sporlanarak (Şekil-3), enfektiv olmakta ve bu özelliğini 12-18 ay koruyabilmektedir.

Toksoplazma ile enfekte olan gerek insan, gerekse evcil ve yabani hayvanlarda antikorların teşekkülünü takiben parazitlerin Şekil-1.a'da görülen serbest (trofozoit) formları kaybolur. Ancak parazitemi devam eder. Zira lökositler içindeki parazitler antikorlardan korunurlar. Enfeksiyonun ilk haftasından sonra, dokularda kistlerin geliştiği görülmektedir (Şekil-4). Kistler, antikorlara karşı dirençlidir. Toksoplazmosisli hayvanların bu şekildeki kistleri bulunduran etleri veya bu etlerden yapılmış mamuller çiğ veya az pişmiş yenilirse enfeksiyon meydana gelir.

Toksoplazmosis bulaşında, ooksitlerden başka bulaştırıcı bir form da bu kistlerdir. Kistler aynı zamanda mide asiditesine karşı da dirençlidir. Peptik sindirimde 1-2 saat ve tripsinde 6 saat hayatiyetlerini korurlar. Bu süre içinde etkenler barsaklara geçerek enfeksiyona yol açarlar. Çiğ ete temas etmiş ellerin ağıza sürülmesi de bulaşta önemli bir yoldur. Kedile-



Şekil - 1. *Toxoplasma gondii* ve endodiyogeni ile (iç tomurcuklanma) çoğalması.

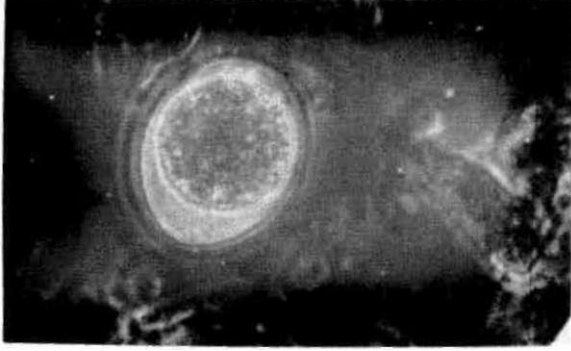
rin enfeksiyonları da bu şekilde kistli etlerin yenmesi ile meydana gelmiş ise, bulaştan 4-6 gün sonra bu son konakların ookist çıkardıkları görülmektedir.

Felidelerdeki evrim aydınlandıktan sonra, hem ot yiyicilerin enfeksiyonları izah edilebilmiş, hem de toksoplazmosisin neden bu kadar yaygın olduğu açıklık kazanabilmiştir (Şekil-5).

Toksoplazmosisde çok önemli bir bulaş şekli de, konjenital yolla oluşan enfeksiyondur. Bu olay bir takım şartların varlığında annedeki enfeksiyonun yavruya taşınması ile gelişebilmektedir. Bu bulaş şekilleri

*A.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim Üyesi

dışında, toksoplazmosisin akut safhada idrarla, sütle, çığ yumurta ile, tükrükle çıkartıldığı ve enfeksiyona yol açtığı konusunda yayınlar mevcuttur. Ayrıca bu- laşta, kan transfüzyonunun veya organ ve doku trans- plantasyonlarının önemi Dünya Sağlık Teşkilatı'nın raporlarında belirtilmiştir.



Şekil • 2. Enfekte kedi dışkıları ile atılan ookist formu-orişinal

Toksoplazmosisin sebep olduğu parazitoza dün- yanın her yerinde sıklıkla rastlanmaktadır. Yabancı kaynaklı yayınlarda bu sıklığın % 6'dan % 90'a kadar değiştiği görülmektedir. Ülkemizde yapılan epidemi- yolojik çalışmalarda alınan serolojik sonuçlar, pre- valansın % 11-60 arasında bir oran gösterdiğini orta- ya koymaktadır. Enfeksiyon büyük bir sıklık göste- rirken, hastalık olgusu parazitozun latent tabiatı ne- deniyle enderdir. Ancak bir takım faktörler bu fir- satçı patojeni harekete geçirmektedir.

Toksoplazmosisin sebep olduğu olgular, konjenital ve akiz olmak üzere iki ayrı klinik göstermektedir. Akiz (edinsel) toksoplazmosis konjenital yolla geçiş dışındaki bulaş şekilleri ile meydana gelmektedir. Vakaların büyük bir kısmında sessiz bir seyir gösterir. Teşhis, ancak serolojik ve immünolojik yöntemlerle yapılabilmektedir. Akiz toksoplazmosisde, erişkinler- de semptomsuz lenfadenopati görülebilir. Genellikle servikal, daha çok ta posteriyor servikal yerleşir. Böy- le vakalarda erken serolojik teşhis biyopsi gereksini- mini ortadan kaldıracaktır. Ancak başlangıçta titrenin negatif olduğunun bilinmesi ve sonraki titrenin 1/1000 ve üstü düzeyde olması gerekir. Lelong ve ar- kadaşları, çocuklarda akiz toksoplazmosis vakalarında % 11 oranında lokalize adenopati, % 51 oranında ise yaygın adenopati görüldüğünü bildirmektedirler. Len- fadenitis ile karakterize sebebi bilinmeyen vakaların % 13'ünde toksoplazmosis rol oynamaktadır. Dış kaynaklı bir yayında, aktif radyoterapi ve kemoterapi uygulanan hodgkinli ve nonhodgkinli hastalarda lenf nodul biyopsisinin toksoplazmosisi hatırlattığı ve bu hastalarda serolojik titrelerin 1/1000'in üstünde bir değer verdiğine dikkat çekilerek, toksoplazmosisin lenfadenopatik formu vakalarının, serolojik ve histo-

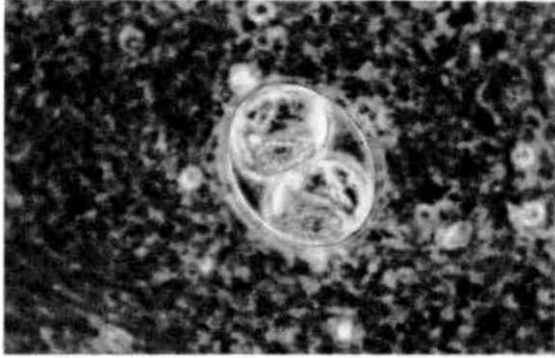
lojik kriterlerde teşhis edilebileceğine değinilmekte- dir.

Akiz toksoplazmosisde anafalamiyelitten miyo- kardite kadar çok çeşitli klinik sendromlar görülebil- mektedir. Kas ve eklem ağrıları, ateş, splenomegali ve döküntü klinik tablonun bir parçası olabilir. Has- talarda bu olgularla birlikte enfeksiyöz mononükleozu taklit eden ateş görülebilir. Bu durumda Paul-Bunnell testinin ayırıcı teşhis yönünden önemi vardır. Göz ol- gularının akiz şekilden çok konjenital bir toksoplas- mosisin geç bir sekeli olduğu kanısı hakimdir.

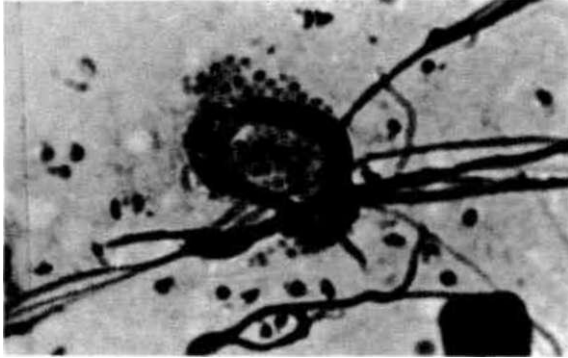
Toksoplazmosise karşı kazanılmış direnç gecik- miş aşın hassasiyetin varlığı ile ilgilidir. Malign has- talıklı şahıslarda böbrek ve kalp nakli yapılanlarda, gerek hastalığa bağlı olarak hücrese cevapta bir bo- zukluğun meydana gelmesi (Hodgkin hastalığında olduğu gibi), gerekse hastalığın sağıtımı amacı ile radyoterapi veya immünosupressiv tedavinin uygulan- ması, mevcut kronik —latent— toksoplazmosisin nüksüne yol açarak ciddi sonuçlar doğurabilir. Pek çok araştırmacı konjenital enfeksiyonun gebelikte annenin primer enfeksiyonuna bağlı olarak meydana geldiğine inanmaktadırlar. Onlara göre önceden en- fekte dişiler ne birinci gebeliklerinde abort yaparlar, ne de sonraki gebeliklerinde. Böyle durumlarda fötüs enfekte olmadığı gibi, sonraki gebeliklerin erken ve geç dönemlerinde reenfeksiyonlara karşı direnç gös- terirler. Sero-negatif dişilerin gebelik öncesi deneysel enfeksiyonlarında gebelik süreci içinde olabilecek doğal enfeksiyonlara karşı direnç sağlanacaktır. Fa- kat annenin enfeksiyonu, özellikle erken gebelik dö- neminde meydana gelmiş ise, ya düşük ve ölü do- ğum, ya da canlı doğumu takiben yavrunun beyin ve göz olgularının görülebileceği olaylara yol açabile- cektir. Klinik olguların şiddetinde parazitin virülansı ve enfeksiyonda gebeliğin dönemi önemlidir.

Ancak, kronik bir enfeksiyonun daha sonraki ge- beliklerde yavruyu kesinlikle koruyacağı fikrine karşı olan araştırmacılar da vardır. Bazı Alman ve pek çok Çekoslovak araştırmacı toksoplazmosisin, tekrarlayan abortların önde gelen sebebi olduğuna inanmaktadırlar. Onlar, endometriumda parazitlerin kalması sonu- cu gelişen tam olmayan bir immüntenin, tekrarlayan düşüklere önleyemediği kanaatini taşırlar. Örneğin İs- viçre'de Meylan beş vakalık bir seride kronik tokso- plazmosise bağlı olarak arka arkaya düşüklere olabile- ceğini ispat etmiş ve abortların nedeni olarak uterus duvarında saklanmış kistlerin hamilelikte serbest hale geçerek fötüsü enfekte ettiğini veya meydana gelen endometrit sebebi ile fetüs beslenemediği için düşü- ğün olduğunu ileri sürmüştür. Konjenital toksoplas- mosis olgularında gebelik sürecinde fötüsün hücrese immün mekanizması, annenin humoral antikorlarında bir düşüşe neden olmaktadır. Bu şekilde çeşitli fak- törlerin etkileri hamilelikten önce mevcut bin enfeksi- yonun, fötüsün transplantasyon enfeksiyonu ile, konjenital bir hastalığa yol açma olasılığına kuvvet

kazandırmaktadır, immün yetmezliğe yol açabilecek bu istisnalar dışında genel kanı, önceden toksoplazmosis yönünden seronegatif dişilerin hamilelik sırasında bu paraziti almaları ve meydana gelen akiz toksoplazmosisin yavruda konjenital bir toksoplazmosise sebep olmasıdır. Vandepitte'ye göre bu olasılık % 30 olup, konjenital bulaşlı bu çocuklardan % 11'i klinik göstermektedir.



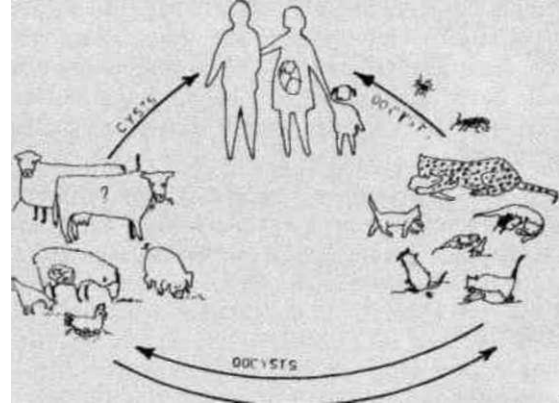
Şekil - 3. Dış ortamda sporlanarak enfektiv hale gelmiş oookist - Orijinal



Şekil - 4. Deneysel olarak enfekte edilmiş farelerin beyinlerinde serbest toksoplazmalar ve muhtemelen kist formu - Orijinal

Toksoplazmosiste enfektiv formun herhangi bir yolla konağa girip çoğalmağa başladığı anda parazit-konak ilişkileri başlar. Bu çoğalmanın kontrolü ancak konağın immün cevabı ile mümkün olabilmektedir. Konak organizmasında herhangi bir immün cevap oluşmaz ise, parazitin çoğalması konağın ölümüne kadar devam edebilir. Ancak parazit-konak ilişkisinde, konağın immün cevabı kadar, susun virülansı ve organizmaya giren miktarı da önemlidir.

İmmün cevabın varlığında, gerek T lenfositlerinin aktivasyonu sonucu makrofajların çoğalan parazitleri öldürmeğe başlaması, gerekse kanda ve vücut sıvılarında parazite karşı teşekkül etmiş serum antikorlarının etkisi ile toksoplazma trofozoitleri büyük bir



Şekil - 5. Toxoplasma gondii'nin biyolojik evrimi.

yıkıma uğramakta, bu etkilerden kurtulabilenler çeşitli organ ve dokularda kist haline dönüşerek latent yaşamını sürdürmektedir. Kistlenmiş parazitlerin serbest hale geçmeleri, yine kistte bulunan parazitlerin enzimatik aktiviteleri ile olabilmektedir. Kronik enfeksiyondaki aktivite, kistin açılmasını gerektiren önceden belirttiğimiz etkenlerin varlığında olabileceği gibi, daha çok ta hücre içinde kalabilen ve toksoplazmanın latent formunu oluşturan hücre içi lokalizasyonlar nedeni ile meydana gelebilmektedir. Hücre içi lokalizasyonlar suretiyle parazit, kısmen antikorlardan korunabildiği gibi, antikorların titre artışlarına da yol açarak organizmada yıkıma fırsat bulamazlar. Kronik toksoplazmalı farelerde serum protein fonksiyonlarına ait bir çalışmada en az 8 ay sonra hiperglobulinemi durumu gösterilebildi. Buna sebep, latent kronik bir seyire yol açan ve hücre içi lokalizasyon gösteren parazitlerdir.

Antikorların hücre içi bu etkinlikleri, in vitro olarak Lycke ve arkadaşları tarafından da doku kültürlerindeki toksoplazmalar üzerine humoral immün faktörlerin etkisi araştırılarak gösterildi. İmmün serumla karşılaştırılan parazitlerin hücrelere penetrasyonu mümkün olmadı. Aktivatör ilâvesi ile de bu önleyici etki iyice arttı. Yazarlara göre aktivatör yokluğunda bu önleyici etkinin meydana gelmesi ilginçtir.

Toksoplazmosise bağlı olarak gelişen antikorların sağladığı bu korunma, ayrıca T lenfositlerin aktivasyonuna bağlı olarak gelişen hücrel immünite toksoplazmosiste aşı uygulaması çalışmalarına yol açmıştır. Kedilerin T. gondii kistlerinin muhtemel yaygınlığında veya insanların etini tükettiği hayvanların mevcut toksoplazmosislerinin yaygın görüldüğü durumlarda, güvenilir bir aşı, yüksek risk taşıyan bölgelerde, özellikle hamile kalmak isteyen toksoplazmosis yönünden sero-negatif kadınların veya immüno-süpre hastaların korunması için değerli bir uygulama

ma olabilir. Yapılan çalışmalarda, öldürülmüş parazit aşularının canlı avirulan suşla yapılan aşılamalara göre daha az etkili olduğu görülmüştür. Tarafımızdan yapılan deneysel bir araştırmada, toksoplasma suşu irradiasyonla attenüe edilmiş ve bu suşla yapılan aşılamaların korunmada yararlı olacağı kanaatine varılmıştır.

Akut toksoplasmosisin sero-diagnozu hakkında pek çok literatür vardır. Bu şekildeki enfeksiyonu ortaya koyabilmek için değişik yöntemler mevcuttur. Normal populasyondaki toksoplasmosise bağlı yüksek antikor prevalansı aktif enfeksiyon yönünden bir açıklık getirmez. Aktif enfeksiyon için serolojik olarak kesin tanı, aşağıdaki durumlardan bir veya birkaçının varlığında konabilir:

- Toksoplasmosise bağlı yüksek bir antikor titresinin varlığı (1/1000 ve üstü SF, PHA, İFAT).
- tkinci kontrolde fitrede belirgin bir artış saptanması.
- Özellikle önceki testte sero-negatif bir değerin sero-pozitive dönüşmesi.
- IgM tipinde erken antikorların veya kısa süreli CF (kompleman fiksasyon) antikorlarının bulunuşu.

Yeni doğanlarda ve çocukta konjenital toksoplasmosisin teşhisinde özellikle spesifik IgM'lerin saptanmasının büyük değeri vardır. Böyle vakalar erken teşhis edilerek tedaviye alınmaz ise, dokularda daha sonra önlenmesi mümkün olmayan harabiyet gelişebilir.

Önceden sero-negatif olup da, 1. trimestrede toksoplasma ile enfekte olan kadınların bebekleri çok şiddetli etkilenebilir. Bunun sebebi, muhtemelen fütüsün immünolojik kompetansının düşük olmasıdır. Gebeliğin ortalannda enfeksiyon meydana gelmişse düşük olabilir veya yavru ölebilir. Enfeksiyonu son trimestrede alanlarda ise, büyük bir çoğunlukla subklinik enfekte çocuklar doğar. Bununla beraber, onların bazılarında 5-10 yıl içinde hastalık olguları görülebilir.

Görülüyor ki, toksoplasmosis yönünden gebelik öncesi serolojik kontrollerde negatif bulunan vakalar için gebelik sürecindeki bulaş büyük bir risk taşımaktadır. Bu kişilerin hamileliklerinde çiğ et yememeleri ve meskenlerinde kedi varsa ookist çıkarmasada dahi uzaklaştırılmaları önerilmelidir. Gebeliğin ilk trimestrindeki kontrolde, önceden sero-negatif bulunan değer 1/512 ve üstü fitreye çıkmış, ayrıca spesifik IgM antikorları saptanmış ise, bebekteki hasar riski % 8-10 civarında da olsa, son karar anneye ait olmak üzere hamileliği sonlandırmak düşünülmelidir. Bu şartlarda devam ettirilen gebeliklerde anneye üç hafta için 2-3 gr. spiramycin oral olarak verilmelidir. Gebeliğin 2. ve 3. trimestrinde, gebeliği sonlandırmamın imkânsız olduğu durumda, günde oral yolla 100 mg/kg spiramycin ve 100 mg/kg sulfadiazin 30 gün süre ile verilmelidir.

Korunmada yukarda değinildiği gibi özellikle sero-negatif gebelerin kedi dışkısı ile veya dışkı ile bulaşmış her türlü eşya ile temasın önlenmesi, kistlerden korunmak için etlerin artı 4°C'da en az üç hafta, -15°C'da üç günden fazla, -20°C'da iki günden fazla muhafaza edilmesi veya en az 65°C'nın üstünde her tarafı aynı ısıyı almak kaydı ile 4-5 dakika tutulması salık verilmektedir.

Gebelik öncesi toksoplasma ile enfekte olup olmadığı bilinmeyen hamile şahıslarda saptanan serolojik titrelere değenlendirilirken, testin belirli aralıklarla (en az bir hafta) tekrarlanması, titrelere arasındaki farkın gözlenmesi, ayrıca spesifik IgM antikorlarının saptanması, müdahale yönünden önem taşımaktadır.

Genelde hamilelik öncesi sero-negatif kadınlardan 1/100'inde, titrenin hamilelikte pozitive döndüğü ve hafif veya şiddetli toksoplasmosis riskinin bebek için 1/1000 olduğu düşünülür ise (1/700, 1/20000 arasında değişmektedir), konuyu abartmamak ve hamileler için psikolojik bir sorun haline getirmemek gerekir. Böyle durumlarda düşük ve ölü doğum etyolojisindeki diğer etkenleri de araştırmak ve toksoplasmosis pozitif sonucu ona göre değlendirmek en isabetli karardır.

KAYNAKLAR

- Altıntaş K: Haralarımız sığırlarında serolojik yöntemlerle toxoplasmosis araştırması, Mikrobiol. Bül. 11:2, 189, 1977.
- Altıntaş K: Doğumsal toxoplasmosisin tanısı amacı ile yeni doğanların kordon serumlarında IgM antikorlarının gösterilmesi ve önemi, Türkiye Parazitol. Derg. 2 : 2, 50, 1979.
- Altıntaş K: Devlet Üretim Çiftlikleri'ndeki koyun ve keçilerde toxoplasmosis araştırması, Türkiye Parazitol. Derg. 2 :87, 1981.
- Altıntaş K, N Düzgün, A Ata, H Çerçi: Toxoplasmosise karşı aşı uygulamasına temel deneysel araştırmalar, Doğa Bilim Dergisi, 9:113, 1985.
- Carey RM, AC Kimball, D Armstrong, PM Lieberman: Toxoplasmosis clinical experience in a cancer hospital, The Amer. Jour. of Med. 54 : 30, 1973.
- Desmots G, J Couvreur: Congenital toxoplasmosis, A prospective study of 278 pregnancies, The New England Jour. of Medicine, 290 : 1110, 1974.
- Dubay JP, NL Miller, JK Frenkel: The toxoplasma gondii oocyst from cat feces, J. Exp. Med. 132 : 636, 1970.
- Ekmen H: Ankara ve civarında yapılan 2193 toxoplasmin deri testi neticeleri ve enfeksiyonun yayılmasında rol oynayan faktörlerin muhtelif toplumlarda araştırılması, A.O. Tıp Fak. Mec. 20 : 193, 1967.

9. Ekmen H, G Altay, K Altıntaş: Konjenital toxoplazmosisli bir bebekten *Toxoplasma gondii* izolmanı, 16. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 291, 1974.
10. Feldman HA: The serological epidemiology of toxoplasmosis as determined in several new populations, Proceeding of the first int. conr. of parasitol. 1:196, 1964.
11. Fleck GD: Congenital infection due to toxoplasmosis. The Jour, of Hyg. 61:53, 1963.
12. Frenkel JK, JP Dubay, NM Miller: *Toxoplasma gondii* in cats. Fecal stages identified as coccidian oocysts, Science 167 :893, 1970.
13. Gill HS, OM Prkask: Prevalence of toxoplasma antibodies in Guatemale and Costa Rica, Amer. J. Trop. Med. Hyg. 7 : 3, 334, 1958.
14. Gültan K: Toxoplazmosisin yurdumuzdaki durumu hakkında serolojik araştırma, A.O. Tıp Fak. Mec. 22:3, 415, 1969.
15. Hutchison WM: Experimental transmission of *T. gondii*, Nature, 206 :961, 1965.
16. Hutchison WM, JF Dunachie, K Work: Transmissible toxoplasma Symp. Br. Soc. Parasit. 7 : 51, 1969.
17. Jacobs L: *Toxoplasma* and toxoplasmosis, Advance in parasitology 5 : 1, 1967.
18. Jones TC, L Len, JG Hirsth: Assessment in vitro of immunity against *Toxoplasma gondii*, Jour, of F.xp. Med. 141 :466, 1975.
19. Kean BH, et al.: Toxoplasmosis, Prog. Drug Res. 18: 205, 1974.
20. Meylan J: Toxoplasmosis as a cause of rereated abortion *Toxoplasmosis*, Hans. Huber. Publish, 51:158, 197L.
21. Miller TA: Persistence of immunity following double vaccination of pups with x-irradiated *Ancylostoma caninum* larvae, J. Parasitol. 51 : 705, 1965.
22. Remington JS, J Miller, I Brownies: IgM antibodies in acute toxoplasmosis II. Prevalence and significance in acquired, J. Lab. and Clin. Med. 71 : 885, 1968.
23. Remington JS: Toxoplasmosis: Recent developments, Annual Review of Medicine, 21 : 201, 1970.
24. Remington JS: Toxoplasmosis in the adult, Bull. N.Y. Acad. Med. 50 : 2, 211 , 1974.
25. Sum JC: Die evworbene Toxoplasmose, Sonderdruck, 12 :312, 1971.
26. Stogno S, E Thiermann: Acquisition of toxoplasma infected by children in a developing country, Bull. Org. Mond. Sante (WHO), 49 : 627, 1973.
27. Technical Report Series: Toxoplasmosis. Parasitic zoonoses. Report of a WHO Expert Committee with the participation of FAO, 637, WHO, Geneve, 1979.
28. Vandepitte J: How far to go with toxoplasmosis? Acta. Clinica Belgica, 30 : 2, 69, 1975.
29. Watson WA: Toxoplasmosis in human and veterinary medicine, Vet. Rec. 92 : 254, 1972.