

Oküler Toksoplazmosiste Problem Olgular

Mahmut Subaşı (*), Meral Or (**)

ÖZET

Amaç: Oküler toksoplazmosiste, klasik klinik görünüm dışındaki bulgularla başvuran hastalarda, kesin tanı için serolojik ve göz içi sıvıları muayene yöntemlerinin değerini ve ülkemiz şartlarında uygulanabilirliğini incelemektir.

Gereç-yöntem: Oküler toksoplazmosiste, eski bir retinokoroidit skarının yanından gelişen aktif retinit odağı ve kanda herhangi bir dilüsyon veya dilüe edilmemiş serumda toxoplasma antikorlarının pozitif bulunması genellikle tanı koydurur. Bu retinit genelde reaktive olmuş konjenital bir skardan gelişir (Resim 1). Ancak, vitritis, periferik retinit, retina vaskülit, yaygın intraretinal hemoraji gibi tipik toksoplazma retinitine benzemeyen bir tablo ile gelen, tedaviye cevap vermeyen, ve/veya immün yetmezlikleri olan kişilerde klinik görünüm karışabilir. Bu çalışmada, atipik bulgularla başvuran 3 olguda uygulanabilecek tanı yöntemleri ve ülkemiz şartlarında uygulanabilirliği incelenmiştir. Bu testlerin başlıcaları göz içi sıvılarının PCR ve serolojik yöntemlerle incelenmesidir. Toksoplazma serolojik profili, ELISA ile Ig G,A,E,M bakılması, IgE immünadsorban aglütinasyon testi, kan ve göz içi sıvılarının birlikte incelendiği Goldmann-Witmer katsayısı hesabı, diferansiyel aglütinasyon, avidite testi, Sabin Feldman boya testi olarak sıralanabilir. Bu yöntemlerin değeri, hastanın immün durumu, hastalığın süresi, kullanılan tanı yöntemlerinin hassasiyeti gibi sebeplerden etkilenmektedir.

Bulgular: Sunulan 3 atipik olguda, labaratuvar olanaksızlıkları sebebi ile, kesin toksoplazmosis tanısı konulamamış, ancak toksoplazmosis tedavisine cevap vermişlerdir.

Sonuç: Oküler toksoplazmosis genelde klinik bir tanıdır. Ancak tablonun tipik olmadığı durumlarda göz içi sıvılarının incelenmesi gerekebilir. Bu tetkikler, sık yapılan incelemeler olmadığı için, metodları kurulmuş kliniklerde bile göz içi sıvısı incelenmek istendiğinde ülkemiz şartlarında yöntemler yetersiz kalmaktadır.

SUMMARY

Problem Cases in Ocular Toxoplasmosis

Aim: The aim of this study is to investigate ocular toxoplasmosis cases presenting with atypical clinical findings and to determine if a definitive diagnosis can be made using serological laboratory methods and comparing them to laboratory examination of intraocular fluids.

Material and Methods: A diagnosis of ocular toxoplasmosis can be made if an active retinitis spot is observed in conjunction with an old chorioretinitis scar together with positive antibodies for toxoplasmosis even in undiluted blood samples. This retinitis generally arises from a reactivated scar. In some atypical cases such as presenting with vitritis, peripheral retinitis, retinal vasculitis, intraretinal hemorrhage and no visible old scar, cases not responding to therapy,

(*) Uzman Dr., Urfa Devlet Hastahanesi
(**) Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mecmuaya Geliş Tarihi: 24.01.2001
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 25.04.2003
Kabul Tarihi: 25.09.2003

and cases with immune deficiency, the diagnosis of toxoplasmosis needs to be confirmed. In this study, laboratory methods of diagnosis and their availability in our country is examined in 3 atypical cases. These tests comprise of examination of blood samples and intraocular fluids with PCR and serologic tests. These tests consist of toxoplasmosis serologic profile, Detection of immunoglobulins G,A,E,M with ELISA tests, IGE immunadsorbent agglutination test, Goldmann-Witmer ratio of immunoglobulins in blood samples and intraocular fluids, differential agglutination, avidity test, Sabin-Feldman dye test.

Results: In these 3 cases, because of the problems in laboratory methods, a definite diagnosis could not be established but they all responded to toxoplasmosis therapy. Generally ocular toxoplasmosis is a clinical diagnosis supported only with a positive serology. In atypical cases, examination of intraocular fluids and comparing them to blood samples using a battery of tests is needed. Since these tests are not needed frequently, even in well developed laboratories, in our country, methods to examine intraocular fluids may not be possible.

GİRİŞ

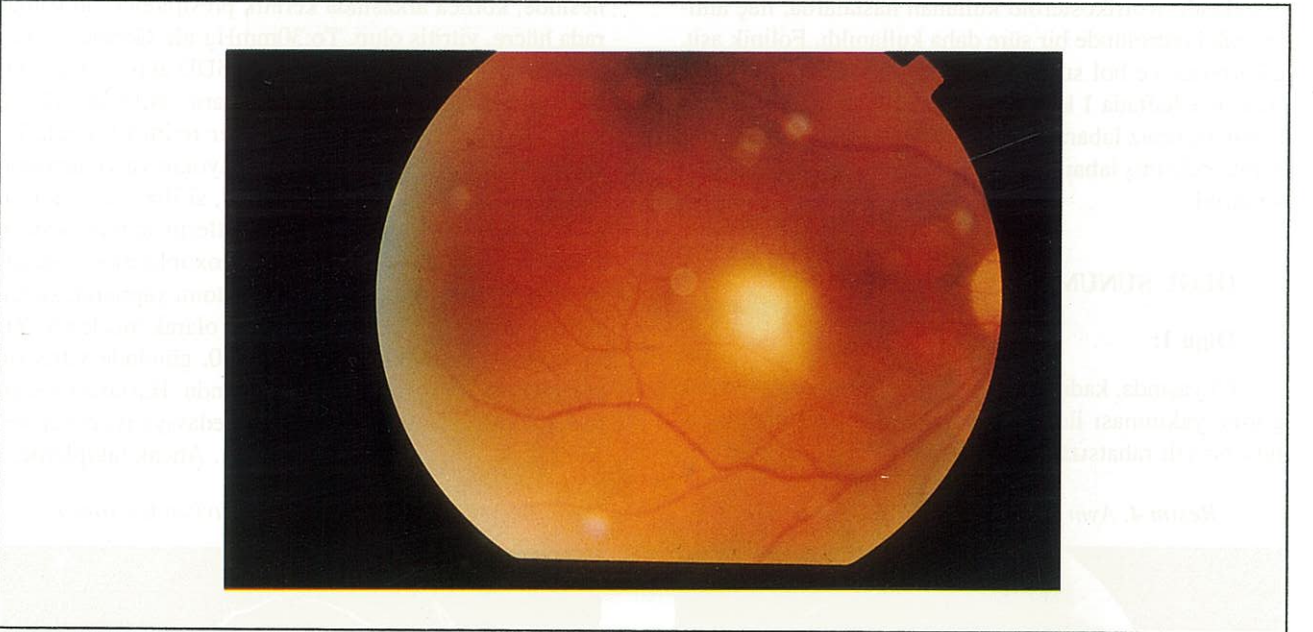
Sağlıklı insanlarda, en sık görülen fokal nekrotizan retinit sebebi toksoplazmosisdir. Toksoplazmosis, Sporozoa sınıfından zorunlu bir hücre içi paraziti olan Toksoplazma gondii tarafından oluşturulan bir enfeksiyondur. Çoğu toksoplazma enfeksiyonu, konjenital olarak alınarak retinada kistik formda kalan mikroorganizmalar tarafından oluşturulur. Toksoplazma mikroorganizmaları, kist halinde, koryoretinal skarın yanında veya uzak bir retina bölgesinde bulunurlar. Edinsel toksoplazmosiste, erken dönemde, retinal vaskülit, vitritis gibi inflamasyonlar ilk bulgu olabilir. Bazı edinsel olgularda retinokoroidit daha sonra gelişebilir (1).

Klinik olarak, retinada nekrotizan bir retinit ve sekonder granülomatöz inflamasyona bağlı koroidit görülür. Lezyonlar genelde tüm retina katlarını tutmakla beraber, iç veya dış katları da tutabilir. İç katlar tutulduğunda, üzerindeki vitreusta reaksiyon görülebilir. Dış katların tutulumunda ise, retinada seröz dekolman ortaya çıkabilir. Bazen genelde dış tabakaları tutan çok odaklı retinit odakları skar bırakmadan iyileşir. Birkaç nüksten sonra, tipik ve tüm retinayı tutan bir retinit şeklinde kendini gösterir. Bu bölgenin üzerindeki vitreusta da inflamasyon mevcut olup, "siste far ışıkları" adlı bir görüntü ortaya çıkar. Retina ven ve arter tıkanıklıkları oluşabilir. Fokal periarteriel eksudalar ve arterlerde aterom plakları (Kyrieleis'arterioliti) oluşabilir ve retinit geçtikten sonra da kalabilir. Bu durumda çekilecek bir anjiyografide arterde tıkanıklık veya sızıntı görülmez. Bazen ilk bulgu papillit şeklindedir. Şiddetli vitreus inflamasyonu ile birlikte olması, beyaz peripapiller lezyonlar, sinir lifi tabakası defektleri ve görmenin iyi olması tipik klinik bulgulardır. Değişiklikleri de Konjenital olarak alınmış enfeksiyonda, inaktif iyileşmiş bir skarın yanından aktif enfeksiyonun gelişmesi tipiktir. İmmün yetmezliği olan AIDS gibi hastalarda, genelde iki taraflı, çok odaklı, akut retina nekrozuna benzeyen yaygın retina nekrozu ve beraberinde en-

sefalit görülebilir. Vitritis daha azdır. Göz tutulumu olmadan da beyin tutulabilir. Toksoplazmosiste, eksudatif retina dekolmanı, ön üveit, sekonder glokom, retinal arterit, nöroretinit, kistoid makula ödemi, subretinal neovaskülarizasyon gibi komplikasyonlar oluşabilir. Aktif retinit odağı, 1-2 hafta genişledikten sonra, yerinde pigmentli bir atrofik skar bırakarak birkaç ay içinde iyileşir. Retinitin oluşturduğu sinir lifi tabakası atrofisi sebebi ile, kısmi optik atrofi meydana gelebilir (2-6).

Tanı tipik klinik görünümün yanısıra laboratuvar testleri ile konulur. Eski bir koryoretinit skarının yanından gelişen aktif retinit odağı, eğer kanda toksoplazma antikorları herhangi bir dilüsyonda, hatta dilüe edilmiş serumda bile pozitif olsa, toksoplazma koryoretinitini tanısını koydurabilir. Bu tipik retinit tablosu olmayan, eski koryoretinit skarına rastlanmayan, vitritis, periferik retinit, retina vaskülit, yaygın intraretinal hemoraji gibi tipik toksoplazma retinitine benzemeyen bir tablo ile gelen, tedaviye cevap vermeyen, ve/veya immün yetmezlikleri olan kişilerde ise klinik görünüm karışabilir. Bu gibi durumlarda göz içi sıvılarının değerlendirilmesi gerekir. Retinokoroidit sebebi olabilecek bakteri, riketsiya (örnek: piyojen bakteriler, kedi tırmığı hastalığı), virüs (örnek: nekrotizan viral retinit sebebi olabilecek herpes simpleks, varicella zoster, sitomegalovirüs), fungal (örnek: candida) gibi enfeksiyöz, veya enfeksiyöz olmayan diğer sebepler (örnek: iskemik retinopati, ve neoplaziler (örnek: büyük hücreli lenfoma, metastatik karsinoma). punktat iç koroidopati, diffüz unilateral subakut nöroretinit gibi hastalıklar ayırt edilmelidir (6).

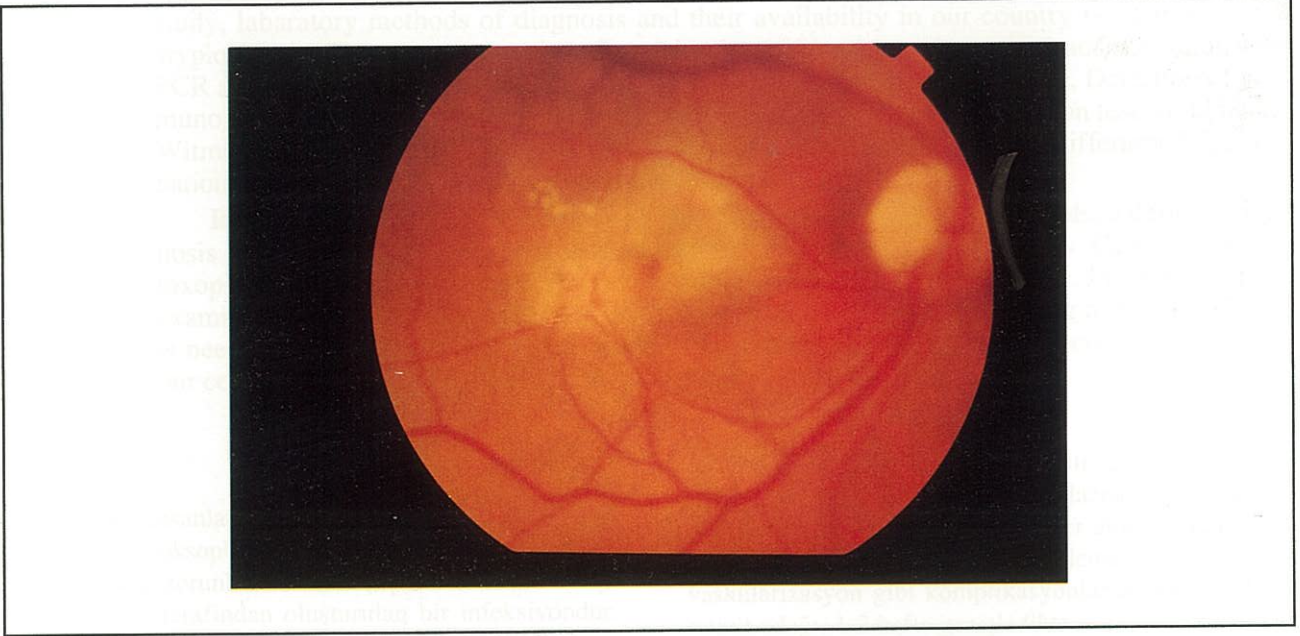
Tanıyı kesinleştirmek amacı ile, humor aköz veya vitreus, sitolojik, patolojik, immunohistokimyasal, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), antikor varlığı (IGM,G,A,E), hücre kültürü gibi çeşitli yöntemlerle incelenebilir. Testlerin sensitivite ve spesifitesi, hastanın immün durumu, hastalığın süresi, çeşitli laboratuvarlar ve uygulanan inceleme tekniklerine göre değişmektedir.

Resim 1. Eski skarın yakınından gelişen aktif retinit odağı, kanda toxo antikorları+ise anlamlıdır*Resim 2. Aktif retinitis odağı*

GEREÇ ve YÖNTEM

Atipik bulgularla başvuran ve ön tanı olarak toxoplasma düşünülen 3 olguda tanıları kesinleştirmek için göz içi sıvıların incelenmesi gerekti. Ancak, başvurduğumuz 3 labaratuvarında, PCR için toxoplasma kitinin bulunmadığı, ELISA testlerinin göz içi sıvıları ve Ig A,G,M incelemek için uygun olmadığı, IgA kitinin bulunmadığı, nefelometrenin göz içi sıvıları için firma ta-

rafından ayarlanması gerektiği sebepleri ile, tanı kesinleştirilemedi. Ancak 1 olgudan hastalığın 10. gününde aldığımız vitreus örneğinde, hemagglütinasyon testi ile toxoplasma 1/256+ bulundu. Bu değer serum değeri ile aynı idi. Diğer olgulardan bu şartlarda göz içi sıvısı alınmadı. Olguların tümü toxoplasmosis tedavisine yaklaşık 1 ay içinde cevap verdi. Uyguladığımız tedavi, şu anda bulunması çok zor olan pyrimethamin bulunana kadar kindamisin ve trimethoprim-sulfametaksazol, sonra te-

Resim 3. Retinit odağının yanından gelişen koroid neovasküler membran

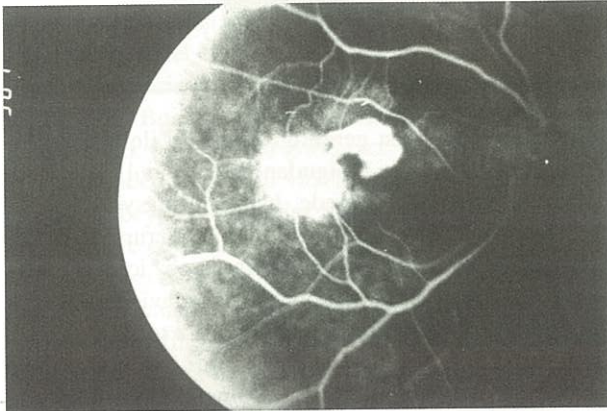
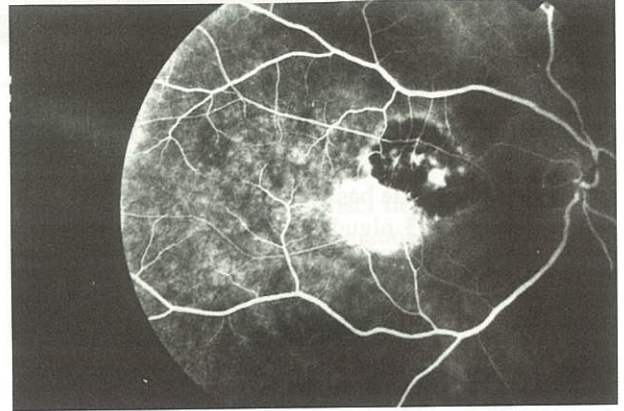
daviye pyrimethamin eklenmesi şeklinde ortalama 1 ay uygulandı. Kortikosteroid kullanan hastalarda, ilaç antibiyotik kontrolünde bir süre daha kullanıldı. Folinik asit, bikarbonat ve bol su içimi de tedaviye eklendi. Tedavi süresince haftada 1 kez kan sayımı yapıldı. Bu olgularda karşılaştığımız laboratuvar tanı zorlukları göz önüne alınarak, gelişmiş laboratuvarlardaki tanı yöntemleri değerlendirildi.

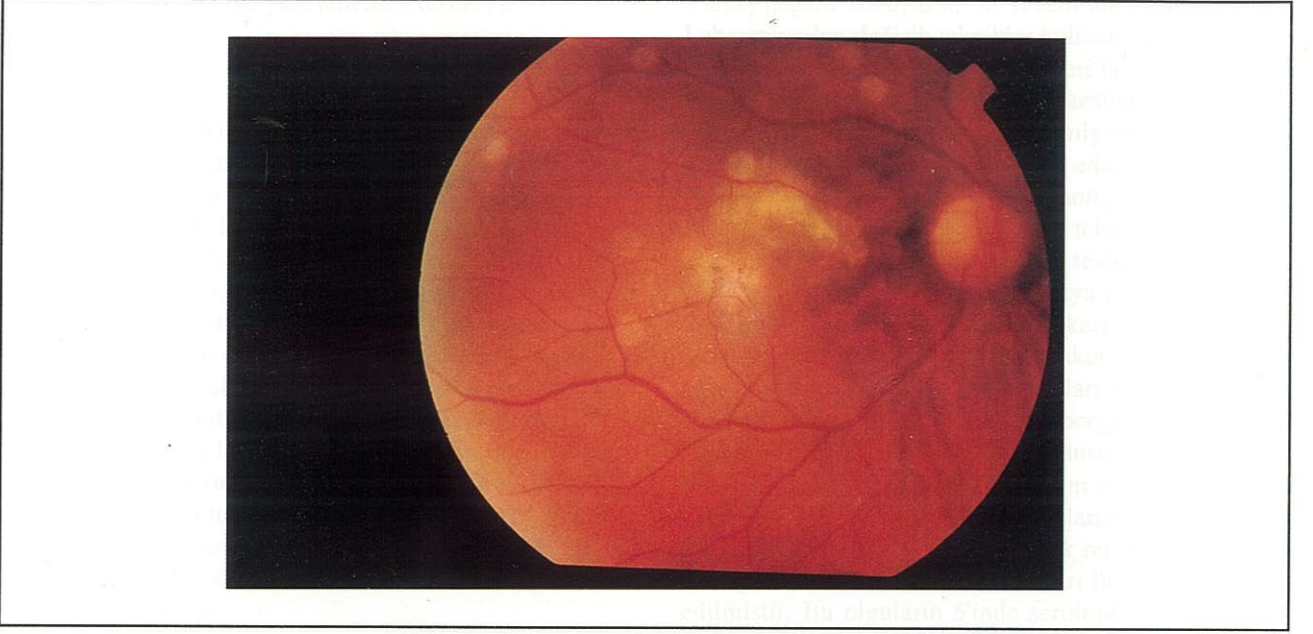
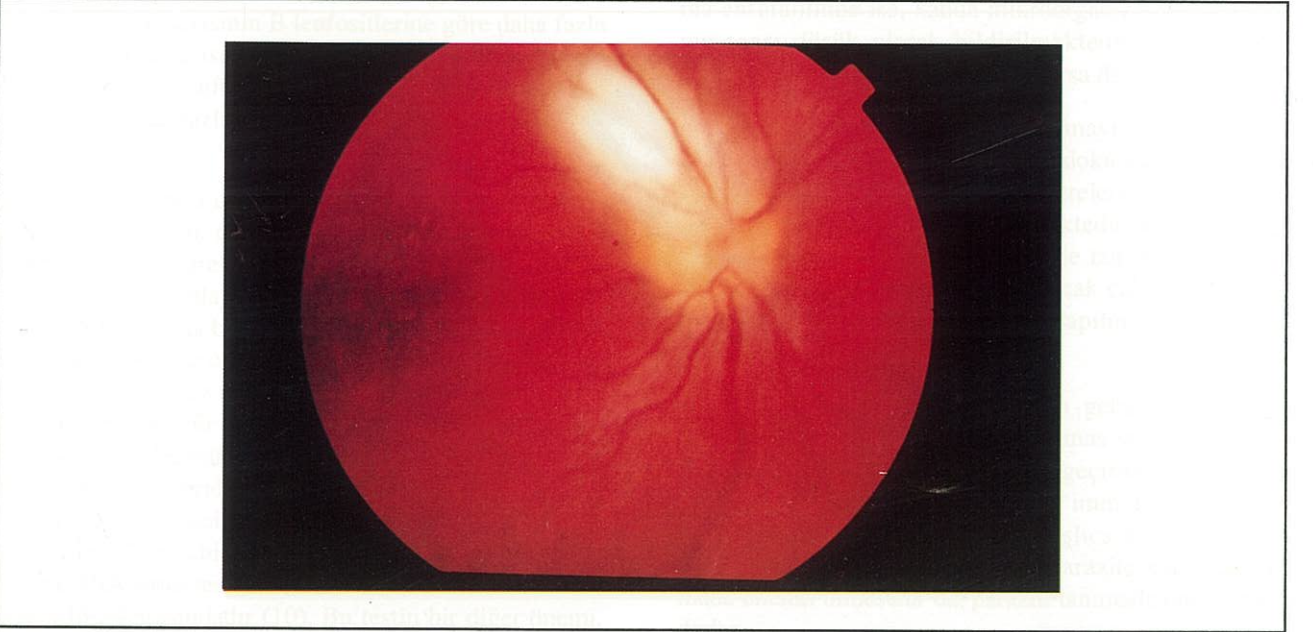
OLGU SUNUMLARI

Olgu 1:

65 yaşında, kadın hasta, sağ gözde 7 gündür bulanık görme yakınması ile başvurdu. Öyküsünde, pemfigoid türü bir cilt rahatsızlığı sebebi ile 2 yıldır oral kortikos-

teroid aldığı ve evde kediler beslediği öğrenildi. Muayenesinde, kornea arkasında keratik presipiteler, ön kamara hücre, vitritis olup, To:30mmHg idi. Görme 0.1 idi. Fundus muayenesinde makulada 1.5DD aktif retinit odağı saptandı (Resim 2). Eski bir skara rastlanmadığı ve kortikosteroid kullandığı için, diğer retinit sebeplerini ekarte etmek açısından, tam kan, biyokimya ve hematolojisi, sedimentasyon, akciğer filmi, sifiliz araştırılması, ve toksoplazmosis istendi. Bu testlerin içinde, sadece kanda hemagglütinasyonla yapılan toksoplazmosis araştırılması 1/256+ çıktı. Hastaya vitrektomi yapılarak alınan vitreus biyopsisi direkt ve serolojik olarak incelendi. Yine hemagglütinasyon ile, retinitin 10. gününde vitreusta toksoplasma antikorları 1/256+ bulundu. Hastaya toksoplazmosis tedavisi başlandı. Retinit tedaviye iyi cevap vererek 1 ay sonra görme 0.6 ya çıktı. Ancak takiplerde, I

Resim 4. Aynı olgunun flöresein anjiyografisi**Resim 5.** Aynı olgu, laser tedavisinden sonra

Resim 6. Aynı olgu, laser tedavisinden sonra*Resim 7. Optik sinir kenarında aktif retinit*

ay sonra görme azaldı. Flöresein anjiyografide, eski retinit odağının üst nazalinde Koroid neovasküler membran ortaya çıktı (Resim 3,4). Bu membrana laser uygulandı (Resim 5). Son durumda, 6 ay sonra retinit ve membran sakin olup görme 4m den p.s. düzeyinde idi (Resim 6).

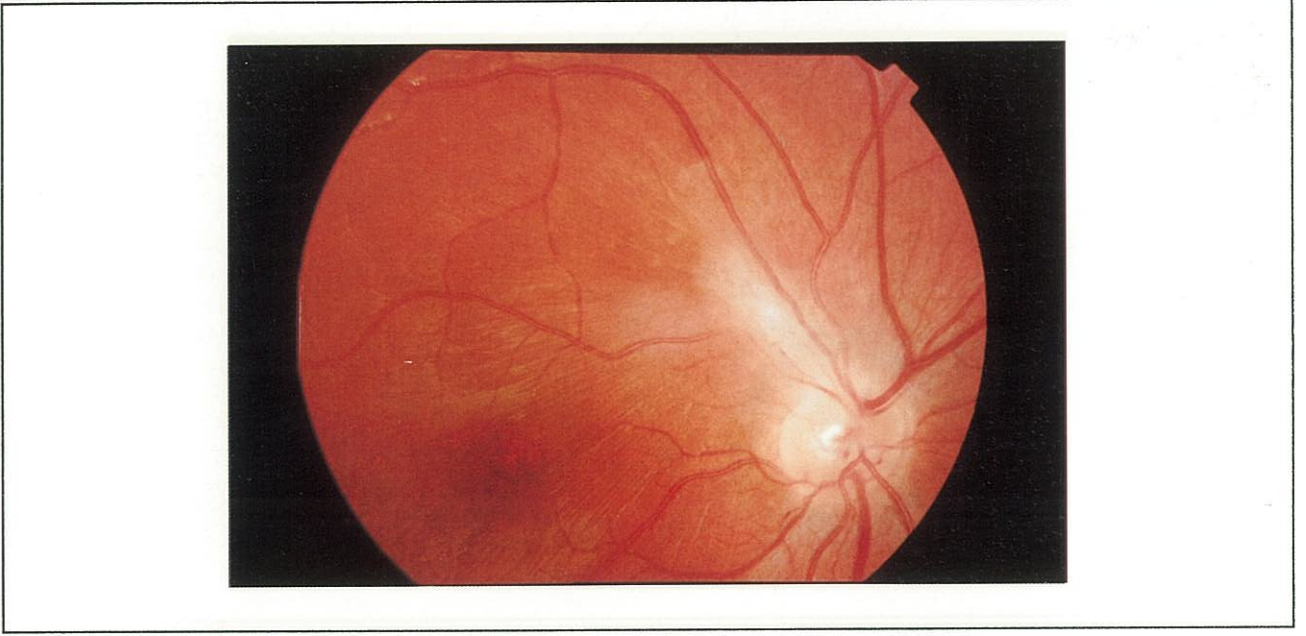
Olgu 2

14 yaşında erkek hasta, öyküsünde sağ göz 1 ay önce papillit tanısı almış olduğu, bu sebeple beyin MR

dahil tüm sistemik araştırmaların yapılmasından sonra ve yüksek doz oral kortikosteroidlerin başlanmış olduğu öğrenildi. Muayenesinde, ön segmente ait bir patoloji yoktu. Görme tam idi. Arkada retinada, optik sinirin üst temporal komşuluğunda, 1DD çapında aktif retinit odağı vardı (Resim 7).

Kanda ELISA testi ile araştırılan toxoplasma IgG antikorları 32Ü/l pozitif bulundu. Olgu toksoplazmosis kabul edilerek tedaviye alındı. Tedaviye, kısmi bir optik

Resim 8. Aynı olgu, 1 ay ve toksoplazmosis tedavisinden sonra



Resim 9. Tedaviye cevabı güç olan periferik toksoplazmosis, laser ve medikal tedaviden sonra, arka vitreus dekolmanı



atrofi ile 1 ay içinde cevap verdi (Resim 8). Tedaviden 3 ay sonra görme yine tam, ancak diğer göze göre daha karanlık idi.

Olgu 3

30 yaşında, erkek hasta, sağ gözde 1 aydır uçuşmalar yakınması ile başvurdu. Öyküsünden üveit tanısı ile oral kortikosteroid kullandığı öğrenildi. Muayenesinde,

ön segmentte bir patoloji olmayıp, vitritis ve periferik retinada, temporalde, retinit odağı mevcuttu. Görme tam idi. Hastanın tüm sistemik check-up tetkiklerinin yanı sıra ELISA testi ile toxoplazmosis bakıldı. IgM antikorları yüksek oranda pozitif bulundu.(1000U/l). Hastaya toksoplazmosis tedavisi verildi. Ancak hasta 1 ay sonra tedaviye cevap vermemiş ve retinitte bir miktar artış vardı. Retinitin etrafı laser ile sınırlandı.2. ayda tedaviye cevap alınmış, retinit yerinde skar bırakarak tümüyle geçmişti.

Vitreusta ise eski inflamasyona bağlı bir opasite geriye kaldı. 1 yıl sonra görme yine tam idi (Resim 9).

TARTIŞMA

Sunduğumuz 3 olgu da toksoplazma tanısı açısından problem arzemektedir. Olguların hiçbirinde eski bir retinokoroidit skarının yanından gelişen aktif retinit odağına rastlanmamıştır. 1. olgu muhtemelen uzun süreli kortikosteroid kullanımına ve evde kedi beslemesine bağlı olarak enfekte olmuştu. 2 ve 3. olgular yanlış tanı ve sadece steroid kullanımı sonucu ile retinitin artması ile sonlanmışlardır. Bu olgularda göz içi sıvıları ve özellikle vitreustan alınacak örneklerin tanı değeri çok önemli olacaktır. Uygun laboratuvar şartlarında, değerli olan araştırmalar, kanda IgG, M, A, E bakılması, IgG avidite testi, göz içi sıvılarında aynı testlere ek olarak sitolojik araştırma, doku kültürleri, PCR, göz içi sıvılarda lokal antikor yapımının araştırılması (Goldmann-Witmer katsayısı), ve klinik görünüm ile beraber tüm bu bulguların değerlendirilmesidir.

Sitolojik çalışmalarda, gerek enfeksiyöz, gerekse enfeksiyöz olmayan üveitlerde, en sık lenfositlere rastlandığı, T lenfosit sayısının B lenfositlerine göre daha fazla olduğu, vitreusta ise en fazla bulunan T hücrelerinin CD4+ olduğu ve enfeksiyöz üveitlerde nötrofil ve makrofajların daha fazla sayıda bulunduğu bilinmektedir (7,8).

PCR, T.gondii organizmalarını tanımlamak için en sensitif ve spesifik testtir. Bu testte, önce örnek, DNA parçalarını denatüre etmek için ısıtılır. Sonra T.gondii DNA'larını tamamlayan primerler eklenir. Bu primerler T.gondii DNA'sına bağlanırlar. Primerleri uzatmak için, DNA polimeraz ve oligonükleotidler ilave edilir. Sonuçta, ısı ile birçok kez denatüre olup amplifikasyona uğramış çift sarmallı bir DNA parçası elde edilir. Bu parça, işaretlenmiş oligonükleotid problemleri ile hedef T.gondii trofozoitlerine hibridize edilir. Etkili bir yöntem olduğu için, 10 tane trofozoit gibi az sayıda mikroorganizma olsa bile tanı konulabilir (9). Humor aközde ise, Toksoplazma DNA'larını tesbit ederek pozitif tanı koyma olasılığı %18-34 arasındadır (10). Bu testin bir diğer önemi, erken dönemde, daha göz içi sıvılarda antikor yükselmesi oluşmadan mikroorganizmanın tanınma olasılığıdır. Ancak AIDS gibi immünsüpresyon oluşturan hastalıklarda, göz içi antikor miktarı zayıf olacağı için PCR daha değerlidir. Bir çalışmada, AIDS'li hastalarda göz içi sıvılarda en değerli toxoplazmosis arama yönteminin PCR olduğu ve diğer immünsüpresyon ve immün sistemi normal olan hastalarda göz içi sıvılarından lokal antikor yapımı ile beraber, PCR kombinasyonunun daha doğru sonuç verdiği belirtilmektedir (7,11). PCR'da yan-

lış negatif veya yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir. Yanlış negatif sonuçların bir sebebi teknik ile ilgilidir. Laboratuvarlar, değişik teknikler kullanmaktadır. Nested PCR gibi daha hassas tanı yöntemleri her laboratuvarında yoktur. Kullanılan tekniğin sensitivitesinin zayıf olması, vitreusa mikroorganizmanın girmemiş olması, veya humor aköz ve vitreustaki PCR inhibe edici faktörler sebebi ile tanı konulamayabilir (12). Yanlış pozitif sonuçlar ise kontaminasyon sebebi ile, veya tekniğin çok hassas olması sonucu latent virüsleri de tesbit etmesi, veya DNA'sı benzer bir mikroorganizmaya çapraz reaksiyon yolu ile olur. İnaktif toksoplazma skarı ve örneğin sitomegalovirüs gibi başka bir virüsle akut enfeksiyon olursa, vitreusa giren toxoplazma DNA'ları yanlış pozitif sonuç verebilir (12-14). PCR'da mikroorganizmanın tesbit edilmesi için enfeksiyonun akut durumda olması, ve mümkünse vitreusta aranması uygun olur. Tedavi görmüş olmanın hastalığın erken safhalarında PCR tanısını etkilemediği bildirilmektedir. Atipik retinit ile başvuran 15 olgunun 7'sinde, vitreus örnekleri ile T.gondii tesbit edilmiştir. Bu olguların 5'inde serolojik testler eski, 2 sinde akut toksoplazma enfeksiyonunu düşündürmektedir (14). İmmünyetmezliği olan hastalardaki toksoplazma ensefalitinde ise, kanda mikroorganizmayı izole etme şansı düşük olarak bildirilmektedir. Sensitivitesi %25, spesifitesi %100 olup, bulunursa değerlidir (15).

Doku kültüründe mikroorganizmayı izole etmek de kesin tanı koydurur. Bir çalışmada doku kültürü ile tanı koyma oranı %91, göz içi antikor titreleri ile tanı koyma olasılığı ise %67 olarak bildirilmektedir. Humor aköz, alınan miktarın az olması sebebi ile tanı koydurmakta daha az güvenilir bulunmuştur. Ancak çalışma, şiddetli nekrotizan retiniti olan olgularla yapılmış olup, örnek sayısı azdır (16).

Serolojik antikor çalışmalarına gelince, bu değerleri incelerken, toksoplazma ile temas sonrası gelişen immünolojik reaksiyonları gözden geçirmek gereklidir. T.gondii ile ilk temas, hücresel bir immün cevap oluşturur. Bu cevap, parazite karşı başlıca savunma yöntemidir (17). Humoral cevaplar, parazite karşı savunmada önemli olmasalar da, paraziti tanımada önem arzederler.

Yeni bir toksoplazma enfeksiyonu, kanda, parazite özgü IgM ve A antikorlarının tayin edilmesi ile tanınır. IgM, enfeksiyonun ilk haftasında ortaya çıkmaya başlar, 1. ayda pik yapar, 9 ayda kaybolur. Fakat immünadsorban aglütinasyon testleri gibi çok hassas testler uygulanırsa, enfeksiyondan 1 yıl sonra bile tayin edilebilir. Konjenital olarak enfekte olmuş çocuklarda, anti-T IgM antikorlarının toksoplazmotic retinokoroidit reaktivasyonlarında, tekrar ortaya çıktığı sporadik olarak bildirilmiş-

tir. Anti-T.gondii IgA ise, primer infeksiyondan 2-4 hafta sonra ortaya çıkar, 2. ve 3. aylarda pik yapar, 7-9 ayda kaybolur. İmmünyetmezliği olan hastaların hastalıklarının reaktivasyonunda veya konjenital toksoplazmosisli çocuklarda tedavinin kesilmesi ile tekrar ortaya çıktığı bilinmesine rağmen, immünyetmezliği olmayan hastaların oküler toksoplazmosislerinin reaktivasyonunda oluşup oluşmadığını anlamak için ileri çalışmalara gerek vardır. Oküler toksoplazmosisin tanısı tipik klinik görünüm yanında, kanda anti-T.gondii antikorlarının tayin edilmesi ile kunulur. Ancak toplumda, çoğu kişi T.gondii ile temas etmiş olduğu için, oküler bulguları tipik olmayanlarda, diğer retinokoroidit sebepleri ile ayırıcı tanı yapmak gerekir.

Kliniğin şüpheli olduğu durumlarda, intraoküler IgG antikor yapımına (Goldmann-Witmer katsayısı) veya humor aköz ve/veya vitreusta PCR ile T.gondii tayini gerekebilir. Humor aközde, T.gondii retinokoroiditinde, ancak olguların üçte birinde PCR ile mikroorganizmaya rastlanmaktadır (10,19).

Göz içi sıvıların, özellikle vitreusun immünglobülinler ve lokal antikor yapımı teorisi açısından incelenmesi, özellikle antikor yapımının normal olduğu immün yetmezliği olmayan hastalarda ve antikor miktarının yükselmesinin beklendiği enfeksiyonun ilk 3 haftasından sonra değer kazanır. Bu testler, kanda ve göz içi sıvılarında uygulanabilir. Eğer gözdeki lezyon toksoplazmaya benziyor, ancak serum antikorları negatif ise, dilüe edilmiş serumda antikorlara bir kez daha bakılmalıdır. Sabin Feldman boya testi, ELISA testi ile IgG, IgM, IgA, IgE, diferensiyel aglütinasyon testi (AC/HS), avidite testi, IgE immünadsorban aglütinasyon testleri toksoplazma seroloji profilini oluşturur. AC/HS testi, formaldehit ile tesbit edilen taşıyıcıların (HS antijeni) aseton veya metanol ile tesbit edilen taşıyıcılara (AC antijeni) oranıdır. Sonuçlar uluslararası birim olarak belirtilir. Avidite testi bir enfeksiyonun akut veya nüks ve kronik olup olmadığını tayin eden bir yöntemdir. İnfeksiyon eskidikçe IgG aviditesi artar. IgM antikorlarının varlığının gösterilmesi, enfeksiyonun edinsel olduğunu göstermez, çünkü 1 yıl boyunca pozitif olabilir. Ayrıca yanlış pozitive de sıktır. Eğer IgM antikorları pozitif bulunursa, retinitin edinsel akut bir enfeksiyon olup olmadığını tayin etmek için Toxoplazma serolojik profili gerekir. Bir çalışmada, akut toksoplazma enfeksiyonundan 7 yıl sonra bile IgM nin pozitif olduğu ve yeni geçirilmiş toksoplazma enfeksiyonu olup olmadığının anlaşılması için IgG avidite testi yapılması gerektiği, pozitif bulunan IgM nin başka testlerle desteklenmesi veya titre artması durumunda akut enfeksiyondan bahsedilebileceği bildirilmektedir (19). Eğer, görmeyi tehdit eden bir lezyon varsa hemen tedaviye başlanır. İmmün yetmezliği olma-

yan kişilerde, kanda IgM'nin olmaması, edinsel bir enfeksiyon olmadığını gösterir (14).

Göz içi sıvılarda tesbit edilen antikorlar iki kaynaktan gelebilir. Birinci yol kan-retina bariyerinin bozulmasına bağlı olarak kan yoluyla, ikincisi veya intraoküler B hücreleri yolu ile dir. Goldmann ve Witmer, 1954 yılında göz içinde yapılan antikorların tesbiti için bir yöntem geliştirmişlerdir. Burada, aranan mikroorganizmaya ait olan humor aköz veya vitreus /ve serum antikorları, aynı sıvılardaki total immünglobülinler ile kıyaslanmaktadır.

Goldman-Witmer katsayısı:

$$C = \frac{\text{humor aköz veya vitreustaki antikor titresi}}{\text{serum antikor titresi}} \times \frac{\text{humor aköz veya vitreustaki total IgG}}{\text{total serum IgG}}$$

Total immünglobülinlere nefelometre ile bakılır. Bu katsayı 1 üzerinde olunca, teorik olarak göz içi antikor yapımı vardır. Ancak, değişik testlerdeki farklılıklar göz önüne alındığında, katsayı 3ü geçince göz içi antikor yapımından bahsedilebilir. İki farklı virüsün katsayıları farkına C' adı verilir ve poliklonal B hücresi aktivasyonu sonucu olabilecek yanlış pozitif sonuçlar, C ve C'değerlerinin kombinasyonu ile ortadan kaldırılabilir. C' değeri 4 ve 4 üzerinde ise C' oranı pozitif sayılabilir (7,11). Goldmann-Witmer katsayısı, bazı durumlarda yanlış negatif sonuçlar verebilir. Bu, durumlar, antikor yapımına başlanmadan, hastalığın erken döneminde örnek alınması, veya dolaşımında yüksek miktarda anti-T IgG titrasyonu varsa ortaya çıkar.

Lokal antikor yapımı ile ilgili olarak oküler sıvıların incelendiği bir çalışmada, oküler toksoplazmosiste, Ig G nin %65, IgA nın %52 oranında görüldüğü, olguların %37.5'unda hem IgG, hem de IgA olduğu, sadece 1 olguda IgM'nin yapımına rastlanıldığı, IgG'nin yanında IgA'ya bakıldığında ve tetkiklerin PCR ile kombine edildiğinde, sensitivitenin %77'den %91'e çıktığı bildirilmektedir (17). Bir diğer çalışmada, 3 haftanın altında klinik belirtileri olan hastaların humor aköz ve serum toplanarak değerlendirilmiştir. ELISA ile Ig G,M,A ya bakılmış, IgG aviditesi değerlendirilmiş, PCR çalışması yapılmıştır. Tanı, hastaların %73'ünde laboratuvar olarak doğrulanmış, daha sonra tekrar humor aköz incelemesi, ile %79.5'e çıkmıştır. Lokal antikor yapımı incelendiğinde, 3 haftadan önce tanı oranı %57, 3 hafta sonra %70 olarak bulunmuştur. Antikor avidite indeksi tanı açısından %19 hastada değerli bulunmuş, Toxoplazma DNA'sı humor aköz örneklerinin %16 sında tesbit edilebilmiştir. Anti-Toxo IgA örneklerin %26'sında bulunarak tanıya katkıda bulunmuştur (20).

Piyasada satılan ve *T. gondii* tanısı için kullanılan ELISA testleri ile ilgili çalışmalar da yapılmış olup, ara- larında, tanı açısından yetersizlik ve farklılıklar bulun- muştur (21,22).

Bir başka çalışmada, humor aközde lokal antikor yapımına bakılmış, sensitivite %75, spesifite ise %100 olarak bildirilmiştir (7). Goldmann Witmer katsayısı ye- rine antikor indeksi (AI) inceleyen çalışmalar da mevcut olup,göz içi antikor yapımı tayini için kullanılmaktadır (23).

Hamilelerde, toksoplasma tanısı koymak için IgM antikorları ve IgG antikor titrelerinde belirgin değişik- likleri izlemek gerekir. Konjenital toksoplazmosis, ge- nelde primer maternal infeksiyon sonucu ortaya çıkar. Fetal infeksiyonun tanısı için en faydalı testler, ultrason, kordosentez yapılarak IgM antikor araştırılması, PCR ile amnion sıvısında toksoplasma DNA'sı araştırılması- dır (24).

Olgularımızın 1.cisinde, labaratuvar olanaksızlıkları sebebi ile sadece total immünglobülinleri ölçen hemag- lütinasyon testi ile, hem kan, hem de göz içi sıvılarda 1/256 pozitif değer bulduk. Olgumuz, tedaviye cevap verdi, ancak komplikasyon olarak koroid neovasküler membran gelişti.

2. olgumuzda, IgG testinin düşük olması, bizden önce hastayı görenlerin önemsememesine sebep olmuş- tu. Ancak, toxoplasma antikorlarının herhangi bir dilü- syonda pozitif olması bile, tanı koydurur. Bu olgu muhte- melen optik sinir kenarından başladığı için, papillit yan- lış tanısı almıştı. Ancak yüksek doz kortikosteroidler ol- gunun durumunu ağırlaştırmıştı. Görmenin tam olması da toksoplazmosis lehine idi (2,3).

3. olgumuz tedaviye cevap vermediği için laser uy- gulandı. Bu olguda IgM yüksek bulundu. Ancak IgM nin yanlış pozitif sonuçlar verebileceği göz önüne alına- rak IgG avidite testi ve göz içi sıvıları değerlendirilmesi gibi yapılması gereken testler uygulanamadı.

Sonuç olarak eski bir retinokoroidit skarının yanın- dan gelişen aktif retinit ve beraberinde kanda herhangi bir dilüsyonda pozitif IgG tipik tablosu olmayan hasta- larda, göz bulguları atipik ise, hem kan, hem de göz içi sıvılarda PCR ve immünglobülin araştırılması tanıyı %90'a çıkaracaktır. Ancak, ülkemiz şartlarında kliniği karışık olguların çok olmaması ve göz, içi sıvılarının toksoplasma açısından araştırılmasına labaratuvarların teknik açıdan hazırlıklı olmaması sebebi ile, toksoplas- ma araştırma metodları olan kliniklerde bile göz içi sıvı- larında güvenilir sonuç elde etme olasılığı az olarak gö- rülmektedir.

KAYNAKLAR

- Holland GN, Muccioli C, Silveira C, Weisz JM, Belfort R, O'Connor GR: Intraocular inflammatory reactions without focal necrotizing retinochoroiditis in patients with acqui- red systemic toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol* 1999; 128: 413-20
- Fish RK, Hoskins JC, Kline LB: Toxoplasmosis neurore- tinitis. *Ophthalmology* 1993; 100: 1177-82
- Folk JC, Lobes LA: Presumed toxoplasmic papillitis *Ophthalmology* 1984; 91: 64-67
- Cotliar AM, Friedman AH: Subretinal neovascularisation in ocular toxoplasmosis *Br. J. Ophthalmol* 1982; 66:524-9
- Holland GN, Muccioli C, Silveira C, Weisz JM, Belfort R, O'Connor GR: Intraocular inflammatory reactions with- out focal necrotizing retinochoroiditis in patients with acquired systemic toxoplasmosis. *Am. J. Ophthalmol*; 1999; 128: 413-20
- Gass JDM: Toksoplazmosis retinitis. *Stereoscopic atlas of macular disease. Diagnosis and treatment. ed. 4, St Louis* 1997, CV Mosby, pp: 614-622
- deBoer JH, Luyendijk L, Rothova A, Kijlstra A: Analysis of ocular fluids for local antibody production in uveitis. *Br. J. Ophthalmol* 1995; 610-6
- Davis JL, Solomon D, Nussenblatt RB, Palastine AG, Chan CC: Immunocytochemical staining of vitreous cells. *Ophthalmology* 1992; 99: 250-6
- Brézin AP, Eqwuagu CE, Burnier M Jr, Silveira C, Mahdi RM, Gazzinelli RT, Belfort R Jr, Nussenblatt RB: Identifi- cation of *Toxoplasma Gondii* in paraffin embedded sec- tions by the polymerase chain reaction. *Am. J. Ophthal- mol* 1990; 110: 599-604
- Aouizerate F, Cazenave J, Poirier L, Verin P, Cheyrou A, Begueret J, Lagoutte F: Detection of *Toxoplasma gondii* in aqueous humour by the polymerase chain reaction. *Br. J. Ophthalmol* 1993;77:107-9
- deBoer JH, Verhagen C, Bruinenberg M, Rothova A, De Jong PTVM, Baarsma GS, Lelij AV, Ooyman FM, Bolle- meijer JG, Derhaag PJFM, Kijlstra A: Serologic and Polymerase chain reaction analysis of intraocular fluids in the diagnosis of infectious uveitis. *Am. J. Ophthalmol* 1996; 121: 650-8
- Limpens J, Kijlstra A: Human vitreous fluid contains a potent inhibitor of the polymerase chain reaction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34(suppl):1056
- Bhalla M, Johnson JD, Holliman RE, Savva D: Misdiag- nosis of toxoplasma infection by PCR:fears unfolded. *J Clin Pathol* 1999;52:468-70
- Montoya JG, Parmley S, Liesenfeld O, Jaffe GJ, Reming- ton JS: Use of the polymerase chain reaction for diagnosis of ocular toxoplasmosis *Ophthalmology* 1999; 106: 1554- 63
- Franzen C, Altfeld M, Hegener P, Hartmann P, Arendt G, Jablonowski H, Rockstroh J, Diehl V, Salzberger B, Fat- kenheuer G: Limited value of PCR for detection of *Toxoplasma gondii* in blood from human immunodeficiency virus infected patients *J Clin Microbiol* 1997;35:2639-41

16. Miller D, Davis J, ROSA R, Diaz M, Perez E: Utility of tissue culture for detection of toxoplasma gondii in vitreous humor of patients diagnosed with toxoplasmic retinochoroiditis, *Journal of Clinical Microbiology*, Oct 2000; 3840-42
17. Holland GN, O'Connor GR, Belfort R Jr, Remington JS: Toxoplasmosis In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, eds. *Ocular infection and immunology*. St.Louis Mosby, 21996:1183-1224
19. Ronday MJH, Ongkosuwito JV, Rothova A, Kijlstra A: Intraocular anti-Toxoplasma gondii IgA antibody production in patients with ocular toxoplasmosis *Am.J.Ophthalmol* 1999; 127: 294-300
18. Bertozzi LC, Suzuki LA, Rossi CL: Serological diagnosis of toxoplasmosis: Usefulness of IgA detection and IgG avidity determination in a patient with a persistent IgM antibody response to toxoplasma gondii *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1999; 41: 175-7
19. Garweg JG, Jacquier P, Bochnke M: Early aqueous humor analysis in patients with human ocular toxoplasmosis *J. Clin. Microbiol* 2000; 38: 996-1001
20. Hofgartner WT, Swanzy SR, Bacina, RM, Condon J, Gupta M, Matlock PE, Bergeron DL, Plorde JJ, Fritsche TR: Detection of immunoglobulin (IgG) and IgM antibodies to toxoplasma gondii: evaluation of four commercial immunoassay systems *J Clin Microbiol* 1997; 35: 3313-15
21. Singh S, Singh N, Dwivedi SN: Evaluation of seven commercially available ELISA kits for serodiagnosis of acute toxoplasmosis 1997; 105: 103-7
22. Quentin CD, Reiber H: Analysis of aqueous humor in intraocular toxoplasmosis *Ophthalmologie* 1997; 94: 728-31
23. Beazley DM, Eggerman RS: Toxoplasmosis *Semin Perinatol* 1998; 22: 332-8
24. Mai ELC, Green R, O'Brien TP: Update on therapy of parasitic retinal infection. *Ophthalmology Clinics of North America*, 1999; 12: 123-144
25. Desmonts G, Courvreur J: Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies *N Engl J Med* 1974; 290: 1110