

# İNTRAUTERİN ENFEKSİYONLAR ve GÖZ

Tülin BERK, Osman SAATÇI, Mehmet ERGİN

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

## ÖZET

*Bu literatür derlemesinde intrauterin enfeksiyonlardan toksoplazmosis, rubella, sitomegalovirus, herpes simpleks, sifiliz ve akkiz immün yetmezlik sendromundaki oküler bulgular gözden geçirilmiştir.*

*Anahtar sözcükler: Intrauterin enfeksiyon, TORCH, AIDS, oküler bulgular*

## SUMMARY

*This paper reviews the ocular manifestations of intrauterine infections due to toxoplasma gondi, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex, syphilis and acquired immune deficiency syndrome.*

*Key words: Intrauterin infection, TORCH, AIDS, ocular manifestations.*

Intrauterin enfeksiyonlar, yenidoğandaki oküler enfeksiyonun başlıca nedenlerinden biridir. Transplental yolla geçen enfeksiyonlar şu mekanizmalarla oküler malformasyonlara neden olurlar: 1) Enfeksiyöz ajanın doğrudan doku harabiyeti yapması, ör. sitomegalovirus (CMV), 2) Embriyogenesinin etkilenmesi, ör. rubella, 3) Postnatal dönemde enfeksiyonun devam etmesi, ör. sifiliz ve insan immün yetmezlik virüs (HIV) enfeksiyonu (1,2).

Bu derlemede, TORCH, (Toksoplazma gondi, diğer mikroorganizmalar [Other microorganisms], Rubella virus, Sitomegalovirus frozen-sectino [Cytomegalovirus], Herpes virus) grubu ve HIV enfeksiyonu gözden geçirilirken, göz hekimlerinin sistemik hastalığın tanısının konması ve oküler problemlerin yönlendirilmesindeki rolü vurgulanacaktır.

## TOKSOPLAZMOSİS

Toksoplazma gondi, zorunlu intrasellüler bir parazittir. Ookist, doku kisti ve trofozoit olmak üzere üç şekilde bulunur (2-4). Kon-

jenital toksoplazmosiste göz tutulumu daha siktir. Gebelik öncesi seronegatif olan anne gebeliği süresince enfekte olduğunda, ilk trimesterde anneden fetusa hastalığın geçme riski %15 iken, 3. trimesterde bu oran %68'e ulaşır ve gebelik ilerledikçe oluşan klinik tablo göreceli olarak daha selimdir(2,4,5).

Konjenital toksoplazmosiste, 300 olguluk bir seride oküler lezyonlar %76, nörolojik bozukluklar %51, intrakranial kalsifikasyon %32 ve hidrosefali veya mikrosefali %26 oranında tespit edilmiştir(6).

En önemli göz bulgusu retinokoroidittir. Oküler toksoplazmosis, sıklıkla kendini vitritis ve genellikle granülomatöz ön üveitin eşlik ettiği fokal nekrotizan retinit olarak gösterir. Retinal lezyonlar genellikle bilateraldir ve maküler bölge sıklıkla tutulur. Lezyonlar bazen doğum sonrası da gelişebilir. İlk görüldüğünde lezyonların çoğu inaktiftir. Tipik inaktif toksoplazma retinokoroiditi, çevresi yoğun pigmentasyon gösteren, merkezi atrofik düz skar şeklindedir. Satellit odaklar toksoplazma için karakteristiktir. Yeni

aktif lezyonlar atrofik odakların yanında, hudutları silik, kabarık, beyaz lezyonlar şeklinde, vitritisin de tabloya eşlik etmesi ile meydana çıkar. Aktivasyondan, retina içindeki trofozoitlerin herhangi bir nedenle çoğalması sorumlu tutulmaktadır(1,7). Nadiren, eski atrofik skarın yanından subretinal neovasküler membran da (SRNVM) gelişebilir.

Bazen enflamasyon odağı, optik sinir başının içinde veya hemen yanında lokalize olarak, ciddi unilateral papillite neden olabilir. Retinada eşlik eden tipik eski retinokoroidit odağı varsa, tanı daha kolay konabilir(3,8). Lezyonun gerilemesi ile optik sinirde sektöriyel atrofi gelişebilir.

### RUBELLA

Rubella, togavirus ailesinin bir üyesidir. Rubella enfeksiyonunun en önemli komplikasyonu, gebeliği sırasında bu virus ile enfekte olan annelerin bebeklerinde gelişen konjenital rubella sendromudur. Doğurganlık çağında olan kadınların yaklaşık %10-15'i tehdit altındadır(2). Gebeliğin ne kadar erken döneminde enfeksiyona maruz kalınırsa, fetus o kadar fazla risk altındadır. Fetusta enfeksiyon riski gebeliğin ilk trimesterinde hastalık kazanılırsa %80'dir (5). Bu bebeklerin büyük bir kısmı ağır malformasyonlara ve ölü doğum veya spontan abortuslara maruz kalır. 12.-16. haftalar arasında enfeksiyon riski azalarak %50'ye düşer ve bebeklerin üçte birinde sekel izlenir. 20. haftadan sonra oluşan enfeksiyonlarda genellikle fetusta konjenital defektler izlenmez(5,9).

Konjenital olarak enfekte olan bebekler, doğumdan sonra virusu nazofarengeal sekresyon, idrar, konjonktival sekresyon, feçes ve konjenital katarakt cerrahisi sırasında lens materyali ile çevreye yayarlar.

En sık görülen göz bulgusu pigmenter re-

tinopatidir(10,11). Genellikle bilateraldir. Tuz-biber görünümündedir. Retina damarları normal çaptadır. Hertzberg (12) konjenital rubella sendromu olan 50 olguda, yapmış olduğu 25 yıllık izlem sonucunda 19 hastada retinopati tespit etmiştir. Bunların 14'ü bilateral tutulum olmakla birlikte retinopatinin varlığının görme keskinliğini ciddi boyutlarda etkilemediğini göstermiştir. Nadir olarak geç dönemde gelişen SRNVM santral görme kaybına yol açabilir.

Eğer rubella enfeksiyonu gebeliğin 12. haftasından önce kazanılmışsa katarakt gelişme riski fazladır, zira lensin maksimum kanlanması gestasyonun 2-11. haftalarında olmaktadır(1). Rubella kataraktı, tipik olarak periferik saydam zondan ayrılan santralde inci beyazı opasite olarak görülür ve sıklıkla bilateraldir. Göz sıklıkla mikroftalmiktir. Eğer mikroftalmi bilateral ise gözden kaçabilir. Postoperatif üveit, posterior sineşi ve pupillobloğu glokomu gelişme riski diğer konjenital kataraktlara göre daha yüksektir. Lens materyalinde virüs izole edilebilir. İris stromasında ve dilatatör kasta hipoplazi olağan bulgudur, pupillanın midriyatik ve sikloplejilere cevabı yetersizdir ve bu durum cerrahi başarıyı olumsuz etkileyen bir faktördür. Hertberg'in (12) çalışmasında 50 olgudan 10'u konjenital katarakt nedeniyle opere edilmiş olup, bunların 7 tanesi bilateraldir ve cerrahi sonuçlar iyi değildir. 10 gözde düzeltilebilen en iyi postoperatif görme keskinliği 2.5/10 düzeyindedir. Gözlerden 4 tanesi tamamen dezorganizedir.

Diğer göz bulguları, konjenital glokom ve geçici korneal opasitelerdir. Juvenil glokom, buftalmus veya katarakt olmayan hastalarda gelişebilir. Korneal hidrops ile seyreden kerato-konus insidansı, yaşın artmasıyla yükselmektedir.

## SİFİLİZ

Sifilizin etkeni treponema pallidumdur. Tedavi edilmemiş sifilizli gebe kadın, hastalığın hangi evresinde olursa olsun fetusu enfekte etme olasılığı vardır. Bu olasılık latent sifilizde ne kadar düşükse (ortalama %30), sekonder sifilizde o kadar yüksektir (ortalama %90) ve bununla birlikte annenin hastalanması ile gebeliği arasında geçen süre uzadıkça fetusu enfekte olma olasılığı da o oranda azalmaktadır(5,11,13).

Lezyonlar, gestasyonun 4. ayından sonra fetal immün sisteminin enfeksiyona yanıt oluşturması ile meydana gelir. Lezyonların şiddetine göre abortus, ölü, doğum, neonatal dönemde ölüm, erken yada geç konjenital sifiliz gelişebilir.

Konjenital sifilizin erken bulguları aktif enfeksiyona bağlı olarak genellikle 5. haftadan sonra ve 2 yaşından önce ortaya çıkar (5,11,13). Bu dönemdeki oküler bulgular; tuzbiber manzarası şeklinde genellikle fundus periferine lokalize pigmenter değişikliklerdir. Ciddi olgularda pigmentasyonda artış ve yaygınlık, retina damarlarında incelmeye ve optik diskte solukluk ile karakterize psödotinitis pigmentosa tablosu izlenir. Bazen bu tablo doğumda mevcut olabilir. Akut iritis nadir olmakla birlikte genellikle 6. ayda bazen de doğumda izlenebilir(1,2).

Geç dönem bulguları, 2 yaşından sonra hipersensitiviteye bağlı olarak ortaya çıkar. Diş bulguları, intersitisyel keratit ve sağırılık klasik "Hutchinson triadını" teşkil eder(2,5).

Intersitisyel keratit, tedavi edilmemiş konjenital sifiliz olgularının %10-40'ında meydana gelir(11). Genellikle 5-20 yaşlarında ortaya çıkar. Başlangıçta sektöryel veya diffüz kornea ödemi oluşur, bunu Descemet katına yakın, periferden santrale doğru ilerleyen

derin vaskülarizasyon izler. Olguların %90'ında iridosiklit tabloya eşlik eder(14). Kornea belirgin vaskülarizasyona bağlı pembe görünümde (salmon patch) olabilir. Birkaç hafta veya aylar içinde santralden periferde doğru vaskülarizasyonda gerileme başlar, içi boş hayalet damarlar, korneada incelmeye ve skar dokusu sekel olarak kalır. Olay unilateral başlarsa da %80 oranında bilateraldir ve tedavi edilen olgularda %9 nüks izlenebilir(11). Tedavide primer olarak topikal kortikosteroidler kullanılır.

Geç dönemde korneadaki skara bağlı astigmatizma, katarakt, iris atrofi, posterior sineşi, trabeküler tahribat ve sineşiyle bağlı glokom ve nörosifilizli olgularda optik atrofi meydana gelebilir(11,14,15).

## SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYONU

Sitomegalovirus herpes grubundan bir DNA virusudur. CMV enfeksiyonları insanda en sık görülen konjenital enfeksiyon nedenidir. Değişik toplumlarda, yenidoğan bebeklerdeki insidansı %0.2-2.2 arasında değişmektedir (16). Annenin enfeksiyonu transplasental yolla geçirme oranı yaklaşık olarak %40'tur. Enfekte bebeklerin %90-95'i doğumda asemptomatiktir. Doğumda normal olan bebeklerin yaklaşık %5-15'i, semptomatik olan bebeklerin %90'ı ilk bir yıl içinde geniş bir spektruma dağılan klinik tablo oluştururlar. Genel olarak, gebelik sırasında primer enfeksiyon geçiren annelerin bebeklerinin konjenital enfeksiyon riski, rekürren enfeksiyon geçiren annelerinkine göre daha fazladır(16).

Ramsay'ın (17) çalışmasında, semptomatik çocukların %11'inde göz tutulumu tespit edilmiştir. Retinokoroidit ciddi etkilenmiş yenidoğanda %15-29 oranında görülmektedir (2). Akut retinit, fundus santral veya periferinde multipl beyaz odaklar şeklinde ve

genellikle bilateral olarak izlenir. Bu odaklar birleşme eğilimindedir. Hemoraji, arterlerde kıvrılma, perivasküler eksudalar tabloya eklenen diğer bulgulardır. Aktif lezyonlar, erken dönemde inaktive olurlar ve inaktif lezyonlardaki pigmentasyon toksoplazma skarına göre daha hafiftir.

Hastalığın özgün olmayan diğer oküler bulgular ise optik atrofi, optik disk malformasyonları, mikroftalmi, katarakt, strabismus, nistagmus, Peter anomalisidir. CMV çok sık görülen bir enfeksiyon olduğundan, bu bulgular belki de tesadüfidir.

### NEONATAL HERPES SİMPLEKS

Herpes simpleks virus (HSV) tip 1 ve 2 DNA virüsleri olup, insanlar arasında belli oranda morbidite ve mortalite yaratırlar. İki serotip yaklaşık olarak %50 oranında nukleotid homojenitesi gösterirler ve latent enfeksiyon oluşturabilme kapasitesi, periyodik olarak reaktivasyon göstererek mukokutenöz veya nörolojik hastalık oluşturabilme gibi çok önemli biyolojik özellikleri paylaşırlar(18).

HSV-1 seksüel olmayan yollarla bulaşır. HSV-2 ise tipik olarak seksüel yolla bulaşır. Her iki virus da yenidoğan enfekte edebilir.

Neonatal herpes enfeksiyonlarının 2/3'ünden HSV-2 sorumludur. Hastalık, annenin primer veya reküran enfeksiyonunun sonucudur. Bebekler, HSV enfeksiyonunu intrauterin, natal, veya postnatal kazanabilirler. Fakat neonatal enfeksiyonların büyük bir grubunu natal ve postnatal kazanılan enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Gebelikte primer enfeksiyon nadirdir. Ancak %5 oranında gerçekleşen transplental geçiş genellikle fataldir, fetus yaşarsa doğumda veya ilk 24 saat içinde semptomlar ortaya çıkar, fetusta ağır santral sinir sistemi (SSS) malformasyonları, göz bulgusu olarak mikroftalmi ve koryoretinit izlenir(5).

Neonatal HSV enfeksiyonunun akut dönemdeki göz bulguları, göz kapaklarında veziküller, konjonktivit ve sıklıkla buna eşlik eden keratittir. Yenidoğan konjonktivitinde follikül formasyonu görülmez, hafif bir hiperemi mevcuttur. Dendritik lezyonlar tedavi edilmezse stromal keratit gelişebilir(11).

Vitritisle beraber retinit oluştuğunda ağır seyrederek ve nekrotizan retinit tarzındadır. Sekonder katarakt gelişebilir. El Azazi (19) 32 çocukta neonatal herpes simpleks enfeksiyonunun geç oküler bulgularını gözden geçirmiş ve %60 oranında oküler tutulum tespit etmiştir. Ağır nörolojik hasar mevcut olan, mental retarde ve neonatal ensefalit geçirmiş çocuklarda oküler komplikasyonlar çok sık ve ağır seyretmektedir. Mevcut oküler bulgular; optik atrofi, strabismus, nistagmus, retinada çevresi pigmente atrofik koryoretinit odakları, kortikal görme kaybı, nekrotizan vitreoretinit şeklinde sıralanmaktadır.

Erken beyin hasarı olan çocuklarda yaşa bağımlı olarak ekzodeviyasyona eğilim olduğu görülmektedir. Ayrıca beyin hasarı olan çocuklarda nistagmus, disosiyeye vertikal deviyasyon (DVD) ve tonik bakış deviyasyonu tabloya eşlik etmektedir. Strabismus ve tonik bakış deviyasyonu kortikal okulomotor merkezlerin haraplanmasına bağlı oluşmaktadır(19).

Neonatal herpes virus enfeksiyonunda izlenen asemptomatik koryoretinal skar, genellikle ekvator ile ora serrata arasında, bilateral, çevresi pigmentasyon gösteren atrofik odaklar şeklindedir ve bundan genellikle HSV-2 sorumludur ve nörolojik olarak etkilenmiş kişilerde daha siktir(19).

Geç dönemde koryoretinal skar gözlenmesi

%28 oranında olup, erken dönemdeki testlere göre daha fazladır(19). Koryoretinal skarların geç dönemde yüksek oranda bulunması virusun retinada latent durumda kaldığını destekler. Bu asemptomatik koryoretinal lezyonlar yaşamın ilerleyen dönemlerinde çok ciddi ve ağır bir tablo olan, körlük ile sonuçlanan akut retina nekrozu sendromuna yol açabilmektedir(19). Bu yüzden uzun süreli oftalmolojik izlemler neonatal herpes enfeksiyonlarında kuraldır.

### AKUT İMMÜN YETMEZLİK SENDROMU

Akkiz immün yetmezlik sendromunun (AIDS) etkeni bir retrovirus olan HIV'dir.

Çocuklarda yetişkinlere göre virusun bulaşma yolları, inkubasyon dönemi, ve klinik seyri açısından farklılık mevcuttur. Erişkinlerdeki geçiş yollarından farklı olarak yenidoğan dönemindeki HIV enfeksiyonu, transplasental yolla, anne sütüyle veya %19 gibi düşük oranla kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile geçiş gösterir(20,21). Perinatal bulaşma hızı tam olarak bilinmemekle beraber seropozitif annelerin hastalığı bebeklerine bulaştırma risklerinin %45-50 oranında olduğu bildirilmiştir(22). Bununla birlikte, daha önceden enfekte bebeği olan annelerin bazılarının, daha sonra sağlıklı bebeğe sahip olabildikleri saptanmıştır(23).

İnkubasyon dönemi genelde erişkinlere göre çocuklarda daha kısadır. Perinatal dönemde enfekte olan çocuklarda, semptomlar ortalama 9. ayda, kan transfüzyonuna bağlı enfekte olan olgularda ortalama 14. ayda ortaya çıkmaktadır(24).

Klinik seyirde kötüleşme pediatrik grupta daha hızlı olmakta ve 1 yaşın altında tanı konan hastaların %50'si tanıyı takiben 6 ay içinde ölmektedir.

Göz tutulumu pediatrik grupta yetişkinlere

göre anlamlı olarak daha azdır. Yetişkinlerde hastalığın seyri sırasında göz tutulumu değişik serilerde %50-73 oranında (25,26) iken Dennehy ve arkadaşlarının(20) yapmış olduğu pediatrik yaş grubundaki çalışmada göz bulguları %20 oranında tespit edilmiştir.

Çocuklarda görülen Kaposi sarkomu lokalizasyonu yetişkinlerdeki deri yerleşimin-den farklı olarak lenf nodüllerini tutmuştur(20).

Retinada görülen yumuşak eksudalar çarpıcı olarak yetişkinlere göre daha az görülürken (çocuklarda %8, yetişkinlerde %25-53), çocuklarda görülen CMV retinitis yetişkinlerde görülme sıklığının alt düzeyi ile paralellik göstermektedir (çocuklarda %5, yetişkinlerde %6-26) (20). Dennehy ve arkadaşlarının(20) çalışmasında ilginç olarak retinal bulguların olduğu olguların tümünde, tanı 2 yaş altında konulmuş ve bu olguların tümü 25 ay civarında kaybedilmiştir. Dolayısı ile erken dönemde ortaya çıkan retina bulguları hastalığın hızlı seyreden ve kötüleşen seyrine, belirleyici bir faktör olabilir.

SSS disfonksiyonu pediatrik gruptaki olguların %50-90'ında gözlenir (27). Ensefalo-patisi olan çocukların %50'sinde retinal bulgular gözlendiği için, pediatrik hasta grubunda göz tutulumu az olmasına rağmen, SSS tutulumu olan tüm olguların göz hekimlerince muayenesinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır(20).

Sonuç olarak, intrauterin enfeksiyonlar, multidisipliner yaklaşım gerektiren, doğru tanısı için çoğu kez klinik bulgulara ilave laboratuvar yöntemlerine gereksinim duyulan hastalıklardır. Intrauterin enfeksiyonların önlenmesinde enfekte gebelerin takip ve tedavisi önemli yer tutmaktadır. Günümüzde, HIV enfeksiyonlarındaki artışa paralel olarak sifiliz ve CMV enfeksiyonlarında da artış olacağı dolayısıyla da bu hastalık gruplarının daha iyi gözlenmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Russell-Egitt I, Lightman S. Intrauterine infection and the eye. *Eye* 1992; 6: 205-10.
2. American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course. Section 6. Pediatric ophthalmology and Strabismus. San Francisco: CA, 1990-1991; 22-31.
3. Jabs AD. Ocular toxoplasmosis. *International Ophthalmology Clinics* 1990; 30: (4): 264-70.
4. Kanra G, Yurdakök M. Toksoplazmosis. *Katkı pediatri dergisi* 1988; 9 (4): 321-30
5. Bale FJ, Murph JR. Congenital infections and the nervous system. *Ped Clin North America* 1992; 39 (4): 669.
6. Couvreur J, Desmonts G. Congenital and maternal toxoplasmosis. A review of 300 congenital cases. *Dev Med Child Neurol* 1962; 4: 519-30.
7. Dutton GN. The causes of tissue damage in toxoplasmic retinochoroiditis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1986; 105: 404-11.
8. Willerson D, Aaberg T, Reeser F, et. al. Unusual ocular presentation of acute toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1977; 61: 693-701.
9. Kanra G, Çakır S. Konjenital rubella. *Katkı Pediatri Dergisi* 1988; 9 (4): 331-40.
10. Gass JDM. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases. Third Edition*. St Louis: CV Mosby Company, 1987; 498.
11. Lambert S, Hoyt C. Ocular manifestations in intrauterine infections. In: Taylor D. *Pediatric Ophthalmology*, first Edition. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1990; 91-102.
12. Hertzberg R. Twenty-five-year follow-up of ocular defects in congenital rubella. *Am J Ophthalmol* 1968; 66: (2), 269-71.
13. Kanra G, Çalikoğlu AS. Konjenital sifiliz. *Katkı Pediatri Dergisi* 1988; 9(4): 371-9.
14. Laibson RP, Waring OG. Interstitial keratitis of the cornea secondary to congenital syphilis. In: Nelson BL, Ed. *Pediatric Ophthalmology*, third Edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991; 228-9.
15. Bressler NM, Bressler SB. Ocular Syphilis. *Surv Ophthalmol* 1992; 37 (3): 203-18.
16. Stagno S, Pass RF, Cloud G, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy: incidence, transmission to fetus and clinical outcome. *JAMA* 1986; 256 (14): 1904-8.
17. Ramsey MEB, Miller E, Peckham CS. Outcome of confirmed symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1068-9.
18. Corey L, Spear PG. Infections with herpes simplex viruses. *N Eng J Med* 1986; 316: 686.
19. El Azizi M, Malm G, Forsgren M. Late ophthalmic manifestations of neonatal herpes simplex virus infection. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 1-7.
20. Dennehy PJ, Warman R, Flynn JT, et al. Ocular manifestations in pediatric patients with aquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 978-82.
21. Lapointe N, Michaud J. Transplacental transmission of HTLV-III virus. *N Eng J Med* 1985; 20: 1325-6.
22. Ersoy NF. Yenidoğanda Akkiz İmmun Yetmezlik Sendromu: Klinik yaklaşım. *Katkı Pediatri dergisi* 1988; 9 (4): 387-94.
23. Scott GB, Fischl MA, Klimas N, et al. Mothers of infants with aquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1985; 253: 363-6.
24. Rogers MF, Thomas PA, Starcher E et al. Aquired immunodeficiency syndrome in children. *Pediatrics* 1987; 79: 1008-14.
25. Freeman WR, Lerner CW, Mines JA, et al. A prospective study of the ophthalmologic findings in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 133-42.
26. Khadem M, Kalish SB, Goldsmith J, et al. Ophthalmic findings in acquired immune deficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 201-6.
27. Epstein LG, Sharer LR, Oleske JM, et al. Neurologic manifestations of human immunodeficiency virus infection in children. *Pediatrics* 1986; 78: 678-87.