



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



DOKTORA TEZİ

**TOKSOPLAZMOZ ŞÜPHEİ OLAN GEBE KADINLARIN AMNİYOSENTEZ
SIVISINDA PCR YÖNTEM İLE Toxoplasma gondii ARAŞTIRILMASI**

Elmas Pınar KAHRAMAN KILBAŞ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Erdal POLAT
II. DANIŞMAN
Dr. Seda EKİZOĞLU

Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

Mikrobiyoloji, Doktora Programı

Haziran, 2024

TEZ KABUL VE ONAYI

Elmas Pınar KAHRAMAN KILBAŞ tarafından, Prof. Dr. Erdal POLAT danışmanlığında hazırlanan "TOKSOPLAZMOZ ŞÜPHESİ OLAN GEBE KADINLARIN AMNİYOSENTEZ SIVISINDA PCR YÖNTEM ile Toxoplasma gondii ARAŞTIRILMASI" başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 26/06/2024 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi		İmza	Sonuç
DANIŞMAN	Prof. Dr. Erdal POLAT		
	İstanbul Üniversitesi		<input checked="" type="checkbox"/>
	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi		Kabul
	Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı		<input type="checkbox"/> Ret
ÜYE	Prof. Dr. Fatma KÖKSAL		
	ÇAKIRLAR		<input checked="" type="checkbox"/>
	İstanbul Üniversitesi		Kabul
	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi		<input type="checkbox"/> Ret
ÜYE	Prof. Dr. Müzeyyen MAMAL		
	TORUN		<input checked="" type="checkbox"/>
	Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi		Kabul
	Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı		<input type="checkbox"/> Ret

ÜYE	Doç. Dr. Ebru ALICI	
	DAVUTOĞLU	
	İstanbul Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>
	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>
	Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı	Kabul Ret
<hr/>		
ÜYE	Doç. Dr. Serhat	
	SİREKBASAN	
	Çankırı Karatekin Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>
	Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu	<input type="checkbox"/>
	Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü	Kabul Ret

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve bilimsel etik kuralları içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve her türlü hukuki sorumluluğu aldığımı kabul ederim.

Elmas Pınar KAHRAMAN KILBAŞ

(İmza)

Tezimi, geleceğine dair umutları her daim kalbinde taşıyan ve imkansızlıklar içinde olsa dahi kendini eğitime adayan tüm kız çocuklarına ithaf ediyorum...

BÜTÇE DESTEKLERİ

TOKSOPLAZMOZ ŞÜPHEİ OLAN GEBE KADINLARIN AMNİYOSENTEZ SIVISINDA PCR YÖNTEM ile Toxoplasma gondii ARAŞTIRILMASI

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: 36600

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Ömer KÜÇÜKBASMACI'ya,

Doktora eğitimim boyunca akademik bilgisini ve emeğini esirgemeyen, tez sürecinde göstermiş olduğu destekleyici ve sabırlı yaklaşımıyla kendisinden birçok şey öğrendiğim çok kıymetli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Erdal POLAT'a,

Tüm doktora eğitimim süresince desteğini esirgemeyen, teşvik edici tutumlarıyla beni yöreklendiren kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Hrisi BAHAR TOKMAN'a,

Tez süresinde desteğini ve deneyimlerini esirgemeyen, pozitif tutumlarıyla beni yöreklendiren, her aşamayı titizlikle takip eden ikinci danışmanım Sayın Dr. Seda EKİZOĞLU'na,

Yeterlik sınavı ve tez süresince desteklerini ve anlayışını hep hissettiren Sayın Doç. Dr. Serhat SİREKBASAN'a,

Doktora eğitimim boyunca yetişmemde emekleri olan hocalarım Sayın Prof. Dr. Bekir Sami KOCAZEYBEK, Prof. Dr. Arif KAYGUSUZ, Prof. Dr. Nevriye GÖNÜLLÜ, Prof. Dr. Gökhan AYGÜN, rahmetli hocam Prof. Dr. Kenan MİDİLLİ, Prof. Dr. Fatma Köksal ÇAKIRLAR, Prof. Dr. Sevgi ERGİN, Doç. Dr. Suat SARIBAŞ'a,

Hasta numunelerinin toplanmasında desteklerini aldığım İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Klinikleri hemşire, ebe ve sekreterlerine; Doç. Dr. Ebru ALICI DAVUTOĞLU, Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN, Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ, Dr. Asude ÖZGÜL ve M.Sc. Biyomühendis Merve GÜL'e ve pozitif kontrol DNA temini için Prof. Dr. Nurhan ERTAŞ'a,

Hayatım boyunca her zaman sevgi ve şefkatleriyle yanımda olan, kararlarımı destekleyen sevgili annem Ayşe KAHRAMAN, rahmetli babam Vahit KAHRAMAN'a ve yol arkadaşım, kıymetli eşim İmdat KILBAŞ'a teşekkür ederim.

Haziran 2024

Elmas Pınar KAHRAMAN KILBAŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ KABUL VE ONAYI	ii
BEYAN	iv
BÜTÇE DESTEKLERİ	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİL LİSTESİ	x
TABLO LİSTESİ	xi
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ	1
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE	3
2.1. TARİHÇE	3
2.2. <i>Toxoplasma gondii</i> MORFOLOJİSİ	3
2.2.1. Takizoit	3
2.2.2. Bradizoit	4
2.2.3. Ookist	5
2.3. YAŞAM DÖNGÜSÜ	6
2.4. PATOGENEZ	8
2.5. EPİDEMİYOLOJİ	9
2.5.1. Bulaş Yolları	9
2.6. KLİNİK BULGULAR	10
2.6.1. Sağlıklı Bireylerde Toksoplazmoz	11
2.6.2. İmmünsüpresif Bireylerde Toksoplazmoz	11
2.6.3. Gebelerde Toksoplazmoz	11
2.6.4. Konjenital Toksoplazmoz	11
2.6.5. Oküler Toksoplazmoz	11
2.7. TANI YÖNTEMLERİ	12
2.7.1. Serolojik Tanı	12

2.7.2. Histolojik Tanı.....	15
2.7.3. Moleküler Tanı.....	15
2.8. TEDAVİ.....	16
2.9. KORUNMA.....	18
2.9.1. Aşı.....	19
3. YÖNTEM.....	20
3.1. OLGULAR.....	20
3.2. KULLANILAN KİTLER.....	20
3.3. NUMUNELERİN ANALİZİ.....	21
3.3.1. Numunelerin Toplanması ve Saklama Koşulları.....	21
3.3.2. ELISA.....	21
3.3.3. Avidite Testi.....	22
3.3.4. DNA Ekstraksiyonu.....	23
3.3.5. Real Time PCR.....	24
3.4. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ.....	26
4. BULGULAR.....	28
4.1. ÇALIŞMAYA KATILANLARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	28
4.2. GEBELERİN RİSK FAKTÖRLERİNE İLİŞKİN BULGULAR.....	29
4.3. <i>Toxoplasma gondii</i> IgM ve IgG ELISA BULGULARI.....	30
4.4. AVİDİTE BULGULARI.....	32
4.5. REAL TIME PCR ile <i>Toxoplasma gondii</i> DNA'SI VARLIĞINA İLİŞKİN BULGULAR.....	32
4.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	33
4.6.1. Sosyodemografik özelliklere göre IgM ve IgG ELISA pozitifliğinin karşılaştırılması.....	33
4.6.2. Risk faktörlerine göre IgM ve IgG ELISA pozitifliğinin karşılaştırılması.....	36
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
KAYNAKLAR.....	49
EKLER.....	63
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	67
ETİK KURUL İZİN YAZISI.....	68
KURUM İZİNİ YAZILARI.....	69
ÖZGEÇMİŞ.....	70

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2.1: <i>T. gondii</i> takizoit morfolojisi.....	4
Şekil 2.2: <i>T. gondii</i> bradizoit morfolojisi	5
Şekil 2.3: <i>T. gondii</i> ookistinin ve sporozoitleri çevreleyen kist duvarların içeriği.....	6
Şekil 2.4: <i>T. gondii</i> seksüel ve aseksüel üreme döngüsü.....	7
Şekil 2.5: <i>T. gondii</i> yaşam döngüsü.....	8
Şekil 3.1: Seri dilüsyonlar ile yapılan PCR'dan elde edilen amplifikasyon eğrileri	26
Şekil 3.2: PCR verimliliği hesaplamasında kullanılan standart eğri	26
Şekil 4.1: Real Time PCR sonucunda elde edilen amplifikasyon eğrileri.....	33

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 2.1: Toksoplazmoz laboratuvar tanı algoritması	14
Tablo 3.1: Avidite sonuçlarının yorumlanması	23
Tablo 3.2: Real Time PCR koşulları	25
Tablo 3.3: PCR’da kullanılan <i>T. gondii</i> B1 dizisine ait nükleotid dizileri	25
Tablo 4.1: Hastaların demografik verileri	28
Tablo 4.2: Hastaların gebelikle ilgili verileri.....	29
Tablo 4.3: Gebelerin <i>T. gondii</i> potansiyel risk faktörleriyle ilgili sorulara verdikleri yanıtlar	29
Tablo 4.4: <i>T. gondii</i> IgM ve IgG ELISA sonuçları	30
Tablo 4.5: Gebelerin ELISA ve avidite sonuçları	32
Tablo 4.6: IgM ELISA pozitifliğinin çeşitli sosyodemografik değişkenlere bağlı olup olmadığını saptamak için yapılan ki-kare testi sonuçları	33
Tablo 4.7: IgG ELISA pozitifliğinin çeşitli sosyodemografik değişkenlere bağlı olup olmadığını saptamak için yapılan ki-kare testi sonuçları	35
Tablo 4.8: IgM ELISA pozitifliğinin çeşitli risk faktörlerine bağlı olup olmadığını saptamak için yapılan ki-kare testi sonuçları.....	36
Tablo 4.9: IgG ELISA pozitifliği için çeşitli risk faktörlerine ilişkin frekans dağılımları ve ki-kare testi sonuçları	38

SİMGE VE KISALTIMA LİSTESİ

Simgeler Açıklama

mL	: Mililitre
µl	: Mikrolitre

Kısaltmalar Açıklama

AIDS	: Acquired Immunodeficiency Syndrome (Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu)
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri)
CMIA	: Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (Kemilüminesan Mikropartikül İmmünoassay)
DAT	: Direct Antibody Test (Direkt Antikor Testi)
DNA	: Deoxyribonucleic Acid (Deoksiribonükleik Asit)
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)
IFAT	: Indirect Fluorescent Antibody Test (İndirekt Floresan Antikor Testi)
Ig	: İmmüoglobulin
IHA	: Indirect Hemagglutination Test (İndirekt Hemagglütinasyon Testi)
IU	: International Unit (Uluslararası Birim)
LA	: Latex Agglutination (Lateks Agglütinasyon)
mRNA	: Messenger Ribonucleic acid (Haberci Ribonükleik Asit)
PCR	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Tepkimesi)
RLU	: Relative Light Unit (Bağıl Işık Birimi)
<i>T. gondii</i>	: <i>Toxoplasma gondii</i>
TMP-SMX	: Trimethoprim-sulfamethoxazole (Trimetoprim/sülfametoksazol)

ÖZET

[DOKTORA TEZİ]

[TOKSOPLAZMOZ ŞÜPHESİ OLAN GEBE KADINLARIN AMNİYOSENTEZ
SIVISINDA PCR YÖNTEM ile *Toxoplasma gondii* ARAŞTIRILMASI]

[Elmas Pınar KAHRAMAN KILBAŞ]

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

Mikrobiyoloji, Doktora Programı

[Danışman : Prof. Dr. Erdal POLAT

II. Danışman : Dr. Seda EKİZOĞLU]

[Giriş ve Amaç: Toksoplazmoz, *Toxoplasma gondii*'nin (*T. gondii*) neden olduğu ve tüm organları etkileyebilen paraziter bir enfeksiyondur. Toksoplazmoz bağışıklık sistemi baskılanmış insanlarda ve gebelerde son derece önemli olup, gebelerde konjenital toksoplazmozun gelişmesine neden olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, gebelerin serumlarında *T. gondii* IgG ve IgM antikorlarının ELISA ile taranması, IgM ve IgG değerlerinin her ikisinin de pozitif/ara değer olarak saptandığı hastalara avidite testi uygulanması, amniyotik sıvı ve serum numunelerinde Real Time PCR ile parazit DNA'sının araştırılmasıdır. Ayrıca, gebelerde toksoplazmoz taramasında kullanılan ELISA testleri ile konjenital toksoplazmoz tanısında kullanılan Real Time PCR sonuçları arasındaki uyumun saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma için gerekli olan anne kanı ve amniyotik sıvı numuneleri İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı ve Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı perinatoloji kliniklerinde Haziran 2022-Mayıs 2024 tarihleri arasında toplandı. Anne kanı numunelerinde *T. gondii* IgM ve IgG antikorları ELISA metoduyla araştırıldı. IgG ve IgM pozitifliği olan serumlara avidite testi yapıldı. Serum ve amniyotik sıvı numunelerinden DNA ekstraksiyonu yapılarak, Real Time PCR tekniği ile *T. gondii* DNA'sının varlığı araştırıldı.

Bulgular: Araştırmaya katılan gebelerin yaş ortalaması $32,05 \pm 6,12$ ve hastaların %76,32'si 13-19. gestasyonel haftalar arasındadır. ELISA ile 38 gebenin 4'ü (%10,52) IgM pozitif, 1'i

(%2,63) ara değer, 33'ü (%86,85) negatif bulundu. IgG ise, 38 gebenin 16'sında (%42,11) pozitif, 22'sinde (%57,89) ise negatif bulundu. 3 gebede düşük avidite saptandı. Real Time PCR sonucunda, amniyotik sıvı ve anne serum numunelerinde *T. gondii* DNA'sı saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda, akut toksoplazmoz geçirdiği saptanan gebelerde dahi PCR pozitifliğine rastlanmadı. Akut toksoplazmozlu hastalarda IgM antikorlarının serumda uzun süre pozitif kalabildiği ve düşük avidite sonuçlarının da 1 yıl kadar uzun bir süre saptanabileceği bilinmektedir. Bu nedenle, konjenital toksoplazmozun prenatal tanısında, gebelerde yapılan serolojik tarama testlerine ek olarak, klinik bulgular ve ultrason ile desteklenerek amniyotik sıvı ile yapılacak PCR testinin güvenilir bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır.]

Haziran 2024 , [90] sayfa.

Anahtar kelimeler: [*Toxoplasma gondii*, konjenital toksoplazmoz, polimeraz zincir reaksiyonu, enzime bağlı immünosorbent deneyi, amniyon sıvısı]



ABSTRACT

[Ph.D. THESIS]

[INVESTIGATION of *Toxoplasma gondii* by PCR METHOD in AMNIOCENTESIS FLUID of PREGNANT WOMEN WITH SUSPECTED TOXOPLASMOSIS]

[Elmas Pinar KAHRAMAN KILBAŞ]

Istanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Medical Microbiology

Microbiology, Doctoral Program

[Supervisor : Prof. Dr. Erdal POLAT

Co-Supervisor: Dr. Seda EKIZOGLU]

[Introduction and Aim: Toxoplasmosis is a parasitic infection caused by *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) that can affect all organs. Toxoplasmosis is extremely important in people with suppressed immune systems and in pregnant women, and it can cause congenital toxoplasmosis in pregnant women. The aim of this study is to screen *T. gondii* IgG and IgM antibodies in the serum of pregnant women by ELISA, to apply avidity test to patients with both positive/intermediate IgM and IgG values, and to investigate parasite DNA in amniotic fluid and serum samples by Real Time PCR. In addition, we aimed to determine the compatibility between ELISA tests used in toxoplasmosis screening in pregnant women and Real Time PCR results used in the diagnosis of congenital toxoplasmosis.

Material and Methods: Maternal blood and amniotic fluid samples were collected at the perinatology clinics of Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, and Sakarya University Training and Research Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, between June 2022 and May 2024. *T. gondii* IgM and IgG antibodies were investigated in maternal serum samples by ELISA. Avidity test was performed to serums with IgG and IgM positivity. DNA was extracted from serum and amniotic fluid samples and the presence of *T. gondii* DNA was investigated using the Real Time PCR.

Results: The average age of the pregnant women participating in the study was 32.05 ± 6.12 and 76.32% of the patients were between 13-19th gestational weeks. Of the 38 pregnant women, four (10.52%) were IgM positive, one (2.63%) was intermediate, and 33 (86.85%) were negative. Of the 38 pregnant women whose *T. gondii* IgG antibody was investigated by ELISA, 16 (42.11%) were positive and 22 (57.89%) were negative. Low avidity was detected in three pregnant women. Using the Real Time PCR, no *T. gondii* DNA was detected both in the amniotic fluid and maternal serum samples.

Conclusion: In our study, no PCR positivity was found even in pregnant women who had acute toxoplasmosis. In patients with acute toxoplasmosis, IgM antibodies can remain positive in the serum for a long time and low avidity results can be detected for as long as one year. Therefore, we can suggest that PCR testing from amniotic fluid is a reliable method in the prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis when supported by clinical findings and ultrasound, in addition to serological screening tests performed in pregnant women.]

June 2024, [90] pages.

Keywords: [*Toxoplasma gondii*, congenital toxoplasmosis, polymerase chain reaction, enzyme-linked immunosorbent assay, amniotic fluid]

1. GİRİŞ

Toxoplasma gondii'nin (*T. gondii*) neden olduğu toksoplazmoz, dünyanın her yerinde görülebilen parazitik bir enfeksiyondur. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde ve konjenital olarak bebeklerde önemli klinik tablolar oluşturur. Bu parazitin, bradizoit, takizoit ve ookist olmak üzere 3 temel yaşam formu bulunur. Sadece kedilerde oluşan ookistler, dışkıyla dışarı atıldıktan sonra uygun şartlarda olgunlaşarak enfektif hale gelir. Olgunlaşmış ookistler, ağız yoluyla alındığında ara konakların (sıcak kanlı memeli canlılar) vücuduna girerek yaşam döngüsünü başlatır. Bulaş ayrıca, doku kisti içeren çiğ veya iyi pişmemiş etlerin yenmesi ile de gerçekleşebilir. Ookistler, bu konakların vücudunda takizoit ve bradizoitlere dönüşerek eşeysiz üreme geçirir. Parazitin eşeyli üremesi sadece son konak olan kedi ve kedigillerde gerçekleşir.

Toksoplazmoz akut ya da kronik, semptomatik ya da asemptomatik seyredebilmektedir. Enfeksiyon; bağışıklık sistemi sağlam çocuklar ve genç erişkinlerde %90 oranında asemptomatik seyreder. Hastaların %10-15'inde ise klinik semptomlar görülür. Edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu (AIDS; Acquired Immunodeficiency Syndrome) olan hastalar, kanser ve immünsüpresif tedavi gören organ nakli hastaları gibi bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde sistemik enfeksiyonlar gelişebilir. Bu hastalarda sıklıkla akut ensefalit görülür (Goldman, 2011; Bennett ve diğ., 2011; Çelebi ve Özal, 2004).

Gebelik sırasında gelişen akut toksoplazma enfeksiyonu, sağlıklı gebe kadınların çoğunda (>%80) asemptomatiktir. Yaklaşık %10-15'inde ise ateş, halsizlik, baş ağrısı, gece terlemesi, miyalji, farenjit, lenfadenopati ve kaşıntısız makülopapüler döküntü gibi semptomlar görülebilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış gebelerin %50'sinden fazlasında ise, koryoretinit, meningoensefalit, üveit, döküntü, myokardit, polimiyozit tabloları ortaya çıkabilir. Diğer bir yandan, gebelik sırasında toksoplazmoz gelişen ve tedavi edilmeyen olguların yaklaşık %40'ında enfeksiyon fetusa geçerek konjenital toksoplazmoza yol açabilir. Primer toksoplazmozun gebeliğin ilk trimesterinde oluşması halinde fetüse geçiş riski ortalama %25 iken, son trimesterde bu oran %65'e çıkar. Fetal enfeksiyon riski gebelik ilerledikçe artmaktadır (doğuma yakın %90-100), ancak klinik tablo gebeliğin erken dönemlerinde gelişen enfeksiyonlarda daha ağır seyreder (Çelebi ve Özal, 2004; Ahmed ve diğ., 2020; Poyraz ve diğ., 1992; Bayhan ve diğ., 1998).

Konjenital toksoplazmozun prenatal tanısında ultrasonografi ve serolojik yöntemler kullanılır. Gebelerde ELISA yöntemiyle *T. gondii* IgG ve IgM antikorları araştırılır. *T. gondii* IgM pozitifliği görülen gebelerin bir kısmı medikal abortus kararına varmaktadır. Ancak, IgM pozitifliğinin uzun sürmesi nedeniyle bu sonuç yanıltıcı olabilir. Akut ve kronik enfeksiyon ayırımının yapılması amacıyla gebeliğin ilk trimesterinde IgG avidite testi önerilir. Avidite indeksinin yüksek bulunması, gebelerin enfeksiyona en az 3-5 ay önce yakalandığını gösterir. Avidite indeksi düşük olan gebelerde yeni enfeksiyondan şüphelenildiğinden, konjenital toksoplazmoz tanısı için amniyosentez uygulanır. Amniyosentez uygulanan gebelerde, amniyotik sıvıdan yapılan PCR yöntemi ile parazit DNA'sı araştırılır. PCR pozitifliği ile konjenital toksoplazmozun laboratuvar tanısı kesinleştirilir (Liesenfeld ve diğ., 1997; Mumcuoğlu ve diğ., 2014).

Çok merkezli olarak yürütülen bir çalışmada, toksoplazmozlu olan 270 gebenin 75'inin bebeğinde konjenital toksoplazmoz geliştiği bildirilmiştir. Bu gebelerden alınan amniyotik sıvı numunelerinin 48'inde PCR yöntemi ile *T. gondii* DNA'sının pozitif olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada PCR duyarlılığı %64, özgüllüğü %100 olarak bildirilmiş olup, gebeliğin 17-21. haftaları arasında alınan amniyotik sıvıdan uygulanan PCR yöntemi duyarlılığının yüksek olduğu ifade edilmiştir (Romand ve diğ., 2001).

Bu çalışmanın amacı, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji kliniklerinde takibi yapılan ve amniyosentez uygulanan gebelerin serumlarında ELISA yöntemi ile IgM ve IgG antikorlarını saptamak, IgM ve IgG değerlerinin her ikisinin de pozitif/ara değer olarak saptandığı hastalara avidite testi uygulamak, amniyotik sıvı ve serum numunelerinde Real Time PCR yöntemi ile parazit DNA'sını araştırmaktır. Ayrıca, gebelerde toksoplazmoz taramasında kullanılan ELISA testleri ile konjenital toksoplazmoz tanısında kullanılan Real Time PCR sonuçları arasındaki uyumun saptanması amaçlanmıştır.

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. TARİHÇE

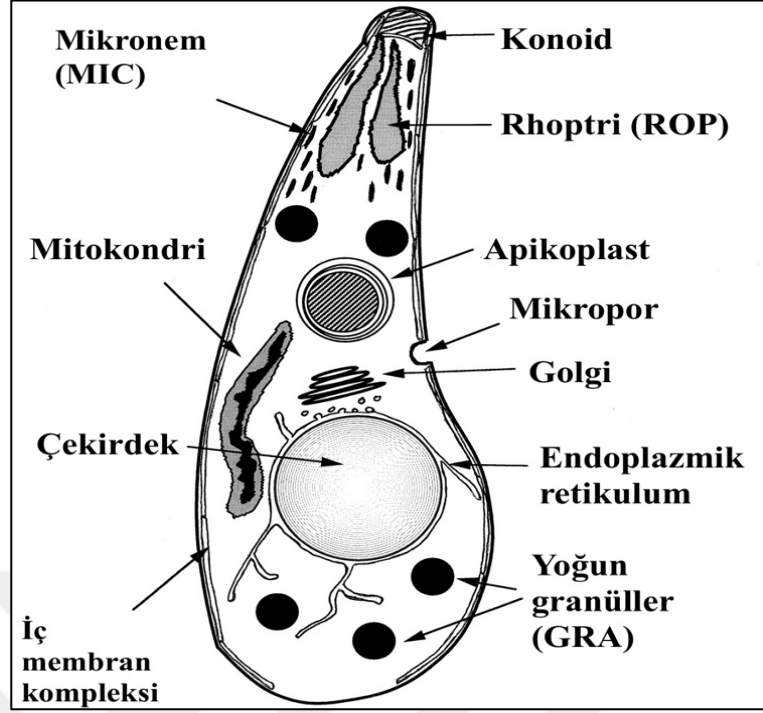
Toxoplasma gondii (*T. gondii*), ilk olarak 1908 yılında Nicole ve Manceaux tarafından *Ctenodactylus gundi* adı verilen kemirgende saptanmıştır (Nicolle ve Manceaux, 1908). İnsanlarda ilk olarak 1923'te Prag'da hidrosefalili bir bebekte bildirilmiştir. Türkiye'de ilk olgu 1953'te Unat ve diğ. tarafından saptanmıştır. Mikroorganizmanın plasentadan geçtiği ve yenidoğanlarda ensefalite yol açtığı 1937 yılında belirlenmiştir. 1960'ta enfekte hayvanların etlerinden bulaşabileceği ifade edilmiştir. Toksoplasma kedi dışkısında ilk kez 1965 yılında saptanmıştır. 1970'te ise son konağının kedigiller olduğu bildirilmiştir. *T. gondii*'nin eşeyli döngüsü ve çevreye dirençli formu olan ookistler ise 1970 yılında ortaya konmuştur (Ferguson, 2009; Frenkel ve diğ., 1970; Dubey, 2009).

2.2. *Toxoplasma gondii* MORFOLOJİSİ

T. gondii, *Apicomplexa* şubesinin *Sarcocystidae* ailesine ait hücre içi bir protozoondur. *T. gondii*'nin, trofozoit, bradizoit ve ookist olmak üzere 3 yaşam formu bulunur. İnsanlar ve diğer ara konaklarda yalnızca takizoit ve bradizoit formu görülür. *T. gondii*'nin son konağı olan kedi ve kedigiller zaman zaman bu parazite ara konaklık da yapabilirler (Sirmatel ve diğ., 2005; Saygı, 2002a; Parker ve diğ., 1991).

2.2.1. Takizoit

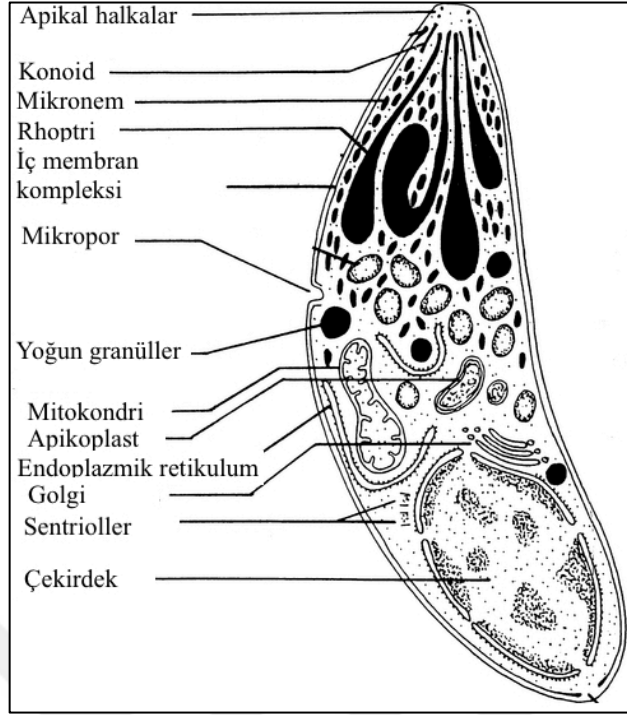
Takizoitler (trofozoit ya da endozoit), 2-4 µm genişliğinde, 4-8 µm uzunluğunda bir *T. gondii* formudur. Bir takizoit; dış zar, apikal halkalar, kutup halkaları, konoid, roptriler, mikronemler, mikropor, mitokondriler, subpelliküler mikrotübüller, golgi aygıtı, ribozomlar, granüllü ve granülsüz endoplazmik retikulum, çekirdek, granüller, apikoplast olarak adlandırılan çoklu membrana bağlı plastid benzeri organel ve mikrogözenekler dahil olmak üzere çeşitli organel ve inklüzyon cisimciklerinden oluşur. Çekirdek genellikle hücrenin merkezinde bulunur. Takizoitler, primer enfeksiyon ve reaktivasyon durumlarında görülebilir. Kedilerin lenf bezleri ve diğer organlarında saptanabilir. Memeli ve diğer omurgalılarından izole edilebilen tek formdur (Frenkel, 1973; de Melo, 1997; Vivier ve Petitprez, 1972; Montoya ve diğ., 2015; Dubey, 2010; Black ve Boothroyd, 2000) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: *T. gondii* takizoit morfolojisi

2.2.2. Bradizoit

Bradizoit (sitzoit) kelimesi, Yunanca “yavaş” anlamındaki “brady” sözcüğünden gelmektedir. Bradizoitlerin boyutları yaklaşık $1,5 \times 7 \mu\text{m}$ 'dir ve takizoitlerden daha fazla mikronem içerirler. Bu formda çekirdek, parazitin arka ucunda bulunur. Bradizoitlerin sitoplazmasında yüksek düzeyde biriken amilopektin granülleri, bradizoitlerin uygun koşullar altında hızla yeniden aktive olmasını sağlar. Bradizoitler, kist içerisinde yavaşça gelişir ve kist duvarı tarafından kapsülendir. Olgun bir kistin çapı yaklaşık $50-150 \mu\text{m}$ 'dir ve 1.000-2.000 arasında bradizoit içerir (Frenkel, 1973; Dubey ve diğ., 1998; Weiss ve Kim, 2000; Uboldi ve diğ., 2015; Sullivan ve Jeffers, 2012) (Şekil 2.2).

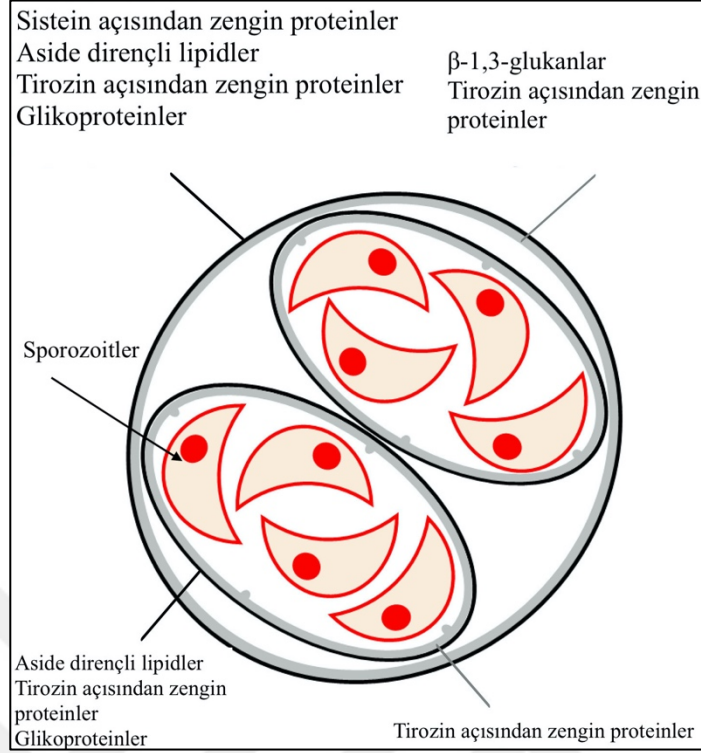


Şekil 2.2: *T. gondii* bradizoit morfolojisi

2.2.3. Ookist

Ookistler, sadece kedi ve kedigillerin vücudunda bulunur ve kedi dışkıyla birlikte dışarı atılır. Boyutları ortalama 10x12 µm ve oval biçimli bir form olup, çevresinde kalın ve sert bir duvar yer alır. Dışarı atılan ookistler uygun koşullarda ortalama 1-5 gün içerisinde olgunlaşarak enfeksiyöz forma geçerler. Ookistler, sporulasyon sonucunda enfektif forma dönüşür. Bu enfektif formlardan, her birinde dört sporozoit bulunan iki sporokist meydana gelir (Şekil 2.3) (Dubey ve Lappin, 2006; Shapiro ve diğ., 2019).

Ookistler, asitler, deterjanlar, ev tipi çamaşır suyu veya klor içerikli dezenfektanlar ve ozon türevlerine karşı dirençlidir. Bu nedenle, içme suyu sistemlerinde filtre kullanılmayıp yalnızca kimyasal dezenfeksiyon yapılan bölgelerde veya su arıtma tesislerindeki arızalar nedeniyle önemli sağlık sorunu oluşturabilirler (Dubey, 1998; Jones ve Dubey, 2010).

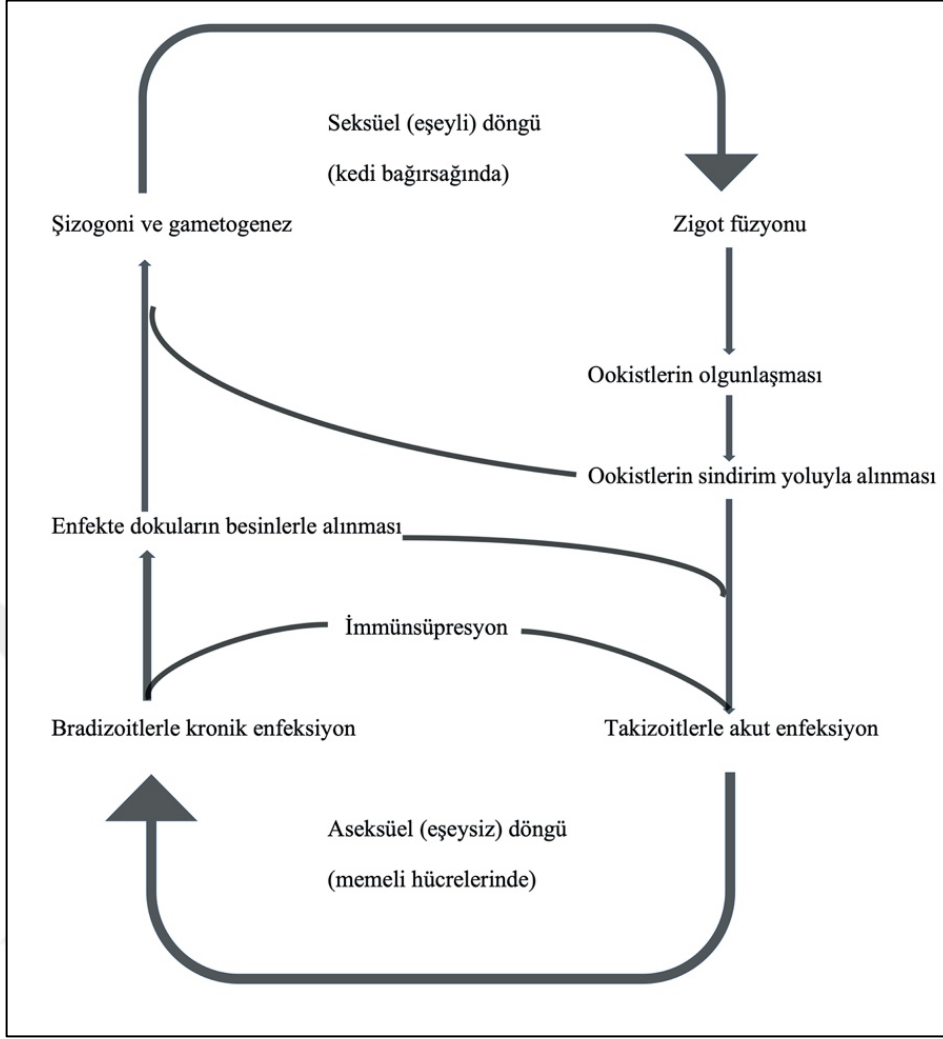


Şekil 2.3: *T. gondii* ookistinin ve sporozoitleri çevreleyen kist duvarlarının içeriği

2.3. YAŞAM DÖNGÜSÜ

Kediler, *T. gondii*'nin 3 bulaşıcı formundan herhangi birini oral yolla aldıktan sonra dışkı ile çevreye ookist saçar. İnkübasyon süresinin uzunluğu ve ookist atılma sıklığı, vücuda alınan *T. gondii*'nin yaşam formuna göre değişiklik gösterir. Bu süre, doku kistlerinin alınmasından sonra 3 ila 10 gün, ookistlerin alınmasından sonra ≥ 18 gün ve takizoitlerin alınmasından sonra ≥ 13 gün sürer (Dubey, 1996; Dubey, 1998).

T. gondii'nin yaşam döngüsü, seksüel (eşeyli) ve aseksüel (şizogoni) çoğalma olmak üzere iki aşamadan oluşur (Şekil 2.4). Parazit, kedilerin ince bağırsağında epitel hücrelere girdikten sonra şizogoni ile ortalama 10 ila 16 arasında merozoit oluşturur. Seksüel çoğalma ile gametositogenez ile mikrogametosit ve makrogametositler oluşur. Bu formlar, olgunlaşarak mikrogamet ve makrogametlere dönüşür. Mikrogametlerin makrogametlerle döllenmesi sonucunda zigot oluşur. Zigotlar, olgunlaşmamış ookist formuna geçerek dışkıyla atılır (Black ve Boothroyd, 2000; Remington ve Desmonts, 1990).

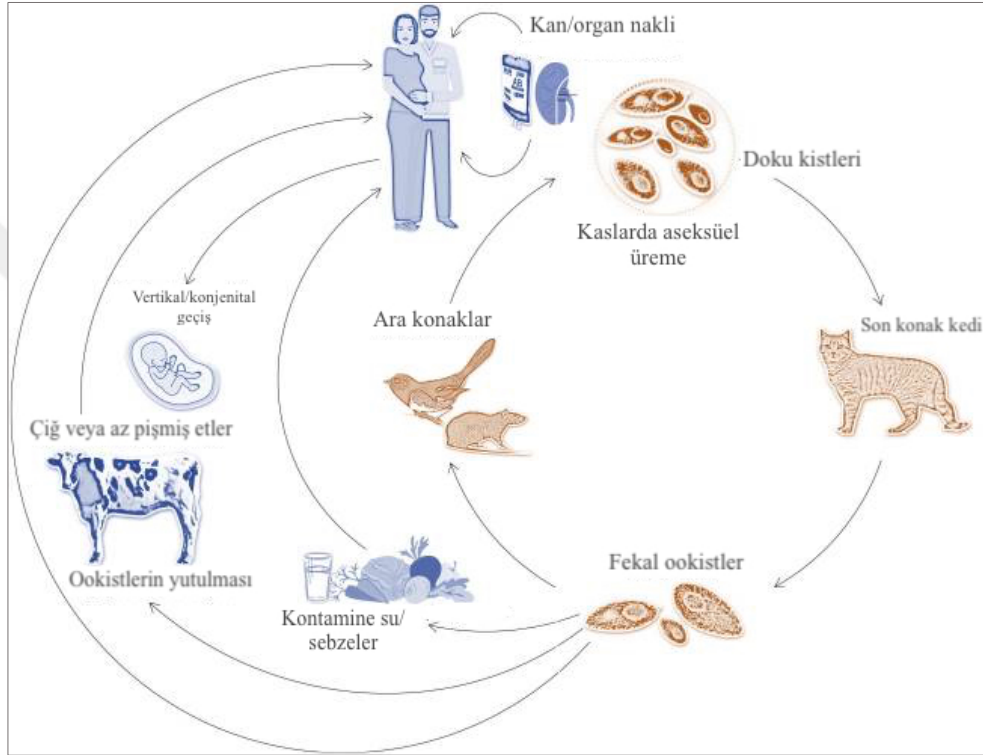


Şekil 2.4: *T. gondii* seksüel ve aseksüel üreme döngüsü

Olgunlaşmış ookistler veya doku kistleri alındıktan sonra, parazit ara konakların farklı dokularında aseksüel bir döngü geçirir. Ookistler ve doku kistleri alındıktan sonra, sindirim enzimleri ile ookistlerdeki 2 sporoblastın her birinin içinde bulunan 4 sporozoit ve doku kistlerinin dış duvarı eriyerek serbest hale gelir. Sporozoit ve bradizoidler bağırsak boşluğuna geçer. Ardından, çevredeki hücrelerin içine hızla girerek çoğalır ve takizoite dönüşür. Takizoitlerin çevre dokulara yayılımı, enfekte hücrelerin lizisiyle gerçekleşir (Dubey, 2010; Fuller Torrey ve Yolken, 2013; Tenter ve diğ., 2000).

Dokuların hasarına neden olan ookistler, kan, idrar, tükürük, süt gibi hemen hemen tüm vücut sıvıları ve dokularda bulunabilir. Vücut sıvıları yoluyla bulaşma riski düşük olsa da anneden bebeğe süt yoluyla bulaşma gerçekleşebilir. Takizoitler, gebelerde plasenta yoluyla

fetusu enfekte etme yeteneğine de sahiptir. Takizoitler kas ve sinir dokusunda lokalize olur ve daha sonra bradizoitlere dönüşür. Kistlerin içinde bulunan bradizoitler, konakta tekrar takizoitlere dönüşebilir (Şekil 2.5). Özellikle, bağışıklık sistemi baskılanmış ve/veya konjenital olarak enfekte bireylerin retinalarında hastalığın yeniden aktivasyonuna yol açabilir (Tenter ve diğ., 2000; Dass ve diğ., 2011; Singh ve Sehgal, 2010; Sibley ve diğ., 2009; Tenter, 2009; S Al Malki, 2021; Dubey, 2010).



Şekil 2.5: *T. gondii* yaşam döngüsü

2.4. PATOGENEZ

Parazitin, konak hücreye ilk tutunması yüzey antijenleri (surface antigen, SAG) aracılığıyla gerçekleşir. MIC ve ROP, parazitin apikal ucunda bulunur. Bu bölgeler, parazitin konak hücre tarafından tanınması ve konak hücreye tutunmasında görev alır (Şekil 2.1). ROP, parazitlerin lizozomal enzimlerden korunması için parazitofor vakuölü oluşturur. GRA, parazitin çoğalması ve intraselüler ortamda yaşamını sürdürebilmesi için vakuölün içine salgılanır. Bu ana proteinler haricinde parazit istilasını düzenleyen rhomboid ve parazitleri stres

faktörlerinden korumakta rol oynayan ısı şok proteinleri de bulunur (Zhang ve diğ., 2019; Rezaei ve diğ., 2019; Ajioka ve diğ., 2001; Rezaei ve diğ., 2019).

Hastalığın patogenezi, takizoitlerin hücrelere verdiği hasara bağlı olarak gelişir. Sistemik enfeksiyon tablolarında kalp, karaciğer, beyin, dalak ve akciğerler gibi organlarda nekroze olmuş bölgeler oluşur. Bu evreye akut toksoplazmoz denir ve hastalarda yüksek ateş, lenfadenopati gibi bulgular ile ortaya çıkabilir. Tüm olgularda hastalığın bu evresinde klinik belirtiler oluşmayabilir. Kronik toksoplazmoz adı verilen dönemde ise, bradiozitler kistlerin içerisinde olduğundan hücrelerde tahribata neden olmaz ve klinik belirtiler görülmez. Ancak, bağışıklık sistemi zayıflar ise kistler açılarak, bradizoitler takizoite dönüşür. Bu reenfeksiyon evresinde mortalite oranı yüksektir (Dubey, 1996; Tanyüksel ve diğ., 1994).

2.5. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya genelinde evcil kedilerde *T. gondii*'nin seroprevalansı %35; Avustralya, Afrika ve Asya'da sırasıyla %52, %51 ve %27'dir. Ülkemizde ise kedilerde pozitiflik oranı %41,5 olarak bildirilmiştir. Ek olarak, yabani kedilerdeki *T. gondii* seroprevalansı, evcil kedilere göre daha yüksektir (Montazeri ve diğ., 2020; Yücesan, 2023; Nutter ve diğ., 2004).

İnsanlarda *T. gondii* seroprevalans oranları, iklim ve sosyo-ekonomik koşulların çeşitliliğine bağlı olarak değişkenlik gösterir. ABD'de 1988-1994 yıllarında 12-49 yaş arası arasında yapılan çalışmada, *T. gondii* seroprevalansının %14,1 olduğu, aynı yaş grubunda 1999-2004 yılları arasında tekrardan yapılan çalışmada, bu oranın %9'a indiği rapor edilmiştir. Ülkemizde son yıllarda yayımlanan çalışmalarda; İzmir'de %29,58, Konya'da %28,30 oranında seropozitiflik bildirmiştir (Jones ve diğ., 2007; Elmore ve diğ., 2010; Ulusan Bağcı ve diğ., 2022; Ezer ve diğ., 2023).

2.5.1. Bulaş Yolları

Gıda kaynaklı bulaşma

T. gondii doku kistleri, çoğunlukla yenilebilen dokularda ömrü boyunca canlı kalır. İnsanlar, çiğ veya az pişmiş enfekte etlerin (domuz, keçi, koyun ve yabani av hayvanları gibi) yenmesi yoluyla enfekte olabilirler. Nadir de olsa, pastörize edilmemiş keçi sütü içenlerde de bulaş gösterilmiştir. Olgun ookistler ile kontamine olmuş çiğ gıdaların, özellikle iyi yıkanmamış sebze ve meyvelerin yenmesi ile bulaşın gerçekleşebilir. Ayrıca, enfekte çiğ etlerin kesildiği bıçaklar ve kesme tahtaları ile de bulaş meydana gelebilir. Bu etler ile temas sonucu

bulaşan ookistler ağız yoluyla da bulaşabilir. Yine, ookistlerin bulunduğu kedi dışkısı ile kirlenmiş içme suları ile de toksoplazmozun bulaştığı, hatta salgınlar oluşturduğu bildirilmiştir (Peng ve diğ., 2015).

Kedi dışkısı ile bulaşma

Enfekte kemirgenleri, kuşları veya diğer küçük hayvanları avlayarak *T. gondii* ile enfekte olan kediler, yaklaşık üç hafta boyunca milyonlarca ookisti dışkılarıyla dışarı atarlar. Kedi dışkısı ile dışarı atılan ookistler toprakta olgunlaştıktan sonra insanları enfekte edebilir. Bahçeyle uğraştıktan sonra, kirlenmiş ellerle ağza dokunmak, kedinin kum kabının temizlenmesi veya kedi dışkısıyla kontamine olan meyve veya sebze yenmesi bulaşma neden olabilir. Toprakla uğraşırken ve kedi kumunu temizlerken eldiven kullanımı ve bu faaliyetlerden sonra elleri yıkamak, ookistlere maruz kalma riskini en aza indirmenin yolları arasındadır (Dubey, 2010; Ahmad, 2020; Jones ve diğ., 2009).

Konjenital bulaşma

İnsanlarda, *T. gondii*'nin neden olduğu konjenital enfeksiyonlar genellikle daha önce *T. gondii*'ye maruz kalmamış ve gebelik sırasında etkenle karşılaşan kadınların bebeklerinde ortaya çıkar. Gebelerde genellikle belirti görülmemekle birlikte, fetüste ciddi klinik tablolar oluşabilir. Geçirilmiş *T. gondii* enfeksiyonu gebede koruma sağlar ve genellikle anne gebelik sırasında etkenle tekrar karşılaştığında bebeğe bulaş gerçekleşmez. Bununla birlikte, literatürde bazı atipik *T. gondii* genotiplerine karşı gebedeki bağışıklığın yeterli olmadığı ve tipik genotiplere karşı bağışıklığı olan gebelerin bebeklerinde fetal enfeksiyon ortaya çıkabildiği vurgulanmaktadır (Elbez-Rubinstein ve diğ., 2009; Lindsay ve Dubey, 2011).

Diğer bulaşma yolları

Organ nakli *T. gondii* enfeksiyonu için iyi bilinen bir bulaşma şeklidir. *T. gondii* ile enfekte organlardaki doku kistleri, bağışıklık sistemi baskılanmış alıcılarda yeniden aktifleşebilir (Derouin ve Pelloux, 2008).

2.6. KLİNİK BULGULAR

Toksoplazmoz klinik bulgularına göre beş kategoriye ayrılmaktadır. Ancak, tüm kategorilerde, klinik bulgular toksoplazmoza özgü olmayıp, mutlaka ayırıcı tanının yapılması gereklidir (Montoya, 2002).

2.6.1. Sağlıklı Bireylerde Toksoplazmoz

Sağlıklı bireylerde toksoplazmoz genellikle belirti vermez. Semptom ortaya çıkanlarda ise soğuk algınlığı, enfeksiyöz mononükleoz benzeri tablo şeklinde bulgular ortaya çıkabilir. Bazı olgularda ölüme dahi yol açabilir. Yetişkin hastaların bazılarında oküler toksoplazmoz görülebilir (Kuk, 2007; Liu, 2015).

2.6.2. İmmünsüpresif Bireylerde Toksoplazmoz

İmmünsüpresif hastalar sistemik enfeksiyonlar açısından yüksek risk grubunda yer alır. AIDS, kortikosteroid/sitotoksik ilaç kullanımı, organ nakli vb. nedenlerle bağışıklık sistemi baskılanan hastalarda, latent mikroorganizmaların yeniden aktive olmasıyla mortal toksoplazmik ensefalit, miyokardit ve pnömoni tabloları ortaya çıkabilir. *T. gondii* görülme sıklığı yüksek olan bazı ülkelerde toksoplazmik ensefalit insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV; Human Immunodeficiency Virus)/AIDS'li hastalarda en sık rastlanan serebral kitle lezyonu türüdür (Tenter ve diğ., 2000; Liu, 2015; Saadatnia ve Golkar, 2012).

2.6.3. Gebelerde Toksoplazmoz

Gebelerde toksoplazmoz genellikle belirti vermez. Ancak, gebedeki enfeksiyonun semptomatik veya asemptomatik olması konjenital toksoplazmoz riskini etkilemez. Ayrıca, gebelerde ortaya çıkan akut toksoplazmozda fetüsteki risklere ek olarak, gebelerde tromboflebit ve astım olasılığı artış gösterir (Montoya ve Remington, 2008; Lee, 1992).

2.6.4. Konjenital Toksoplazmoz

Konjenital toksoplazmoz, gebelik esnasında annenin akut enfeksiyonu sırasında takizoitlerin plasenta yoluyla geçişiyle ortaya çıkar. Gebeliğin ilk trimesterinde enfekte olup tedavi edilmeyen bebeklerin büyük bir kısmında doğmadan ya da doğduktan sonra ciddi nörolojik ve oftalmolojik sakatlık gelişebilir. Koryoretinit, hidrosefali ve kafa içi kalsifikasyon konjenital toksoplazmozun klasik bulgularıdır. Fakat, bu semptomlar hastaların %10'undan daha azında ortaya çıkar. Klinik belirtiler açısından şüpheli bebeklerde IgG pozitif, IgM ve IgA negatifse anne-bebek için IgG/IgM Western Blot testi yapılarak tanı kesinleştirilmelidir (Lynfield ve diğ., 2006; Maršolková ve diğ., 2018; Saygı, 2002b).

2.6.5. Oküler Toksoplazmoz

Toksoplazmik retinokoroidit, global olarak göz hastalıkları içerisinde önemli bir yer tutar. Oküler toksoplazmoz doğuştan ve kazanılmış enfeksiyonla ilişkili biçimde hastalığın akut/kronik seyri esnasında ortaya çıkabilir. Konjenital toksoplazmoz gelişen yenidoğanlarda

koryoretinit ya da büyüme/gelişme geriliği görülebilir. Primer oküler toksoplazmoz sırasında vaskülit, üveit ve retinit vb. semptomlar ortaya çıkabilir. Ancak, toksoplazmik koryoretinitin ayırıcı tanısında *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium leprae* ve *Histoplasma capsulatum*'a bağlı posterior üveit tablolarının da göz önünde bulundurulması gerekir (Saadatnia ve Golkar, 2012; Robert-Gangneux ve Dardé, 2012; Englander ve Young, 2011; Hökelek, 2006).

2.7. TANI YÖNTEMLERİ

2.7.1. Serolojik Tanı

T. gondii serolojik tanısında en sık ELISA yöntemi kullanılmakla beraber, farklı serolojik testler de mevcuttur. Sabin-Feldman boya testi ve indirekt floresan antikor testi (İFAT) gibi yöntemlerle, takizoitler mikroskop ile araştırılır. Direkt aglütinasyon testi (DAT), indirekt hemaglütinasyon testi (IHA) ve lateks aglütinasyon (LA) testi ise, *T. gondii* takizoitlerinin eritrosit veya lateks parçacıklarda aglütine olması prensibine dayanır (Dubey, 2008).

2.7.1.1. Sabin-Feldman Boya Testi

Sabin-Feldman boya testi, insanlarda *T. gondii* tanısı için “altın standart” olarak kabul edilir. Test, kompleman aracılı *T. gondii* takizoitlerinin sitolizi esasına dayanır. Serumda bulunan ve takizoitleri kompleman aracılığı ile öldürebilen toplam antikor miktarını ölçer. Bu yöntemde; hasta serumu takizoitler ve kompleman ile inkübe edilir. İnkübasyondan sonra örneğe metilen mavisi eklenir. Serumda spesifik antikor varsa, antikor-antijen kompleksi parazit membranını parçalamak için komplemanı aktive eder, membran parçalanır ve trofozoitler boyanmaz, renksiz görülür (pozitif sonuç); antikor yoksa, parçalanmayan takizoitler boyanır ve mikroskop altında mavi görünür (negatif sonuç). Bu test insanlarda *T. gondii* tanısı için spesifik ve hassas bir yöntem olup, canlı parazit kullanıldığı için potansiyel olarak tehlikeli kabul edilir. Ayrıca, pahalıdır ve teknik uzmanlık gerektirir. (Sabin ve Feldman, 1948; Owana, 1999; Reiter Owana ve diğ., 1999).

2.7.1.2. İndirekt Floresan Antikor Testi (İFAT)

İFAT, uygulaması kolay ve yaygın olarak kullanılan immünohistokimyasal bir yöntemdir. Bu test, *T. gondii*'ye karşı oluşan antikorları (IgG ve IgM) saptamak için kullanılır. Öncelikle, üzerinde inaktif *T. gondii* takizoitleri bulunan lam üzerine seyreltilmiş hasta serumu eklenerek inkübe edilir. İnkübasyon sonunda lam üzerine floresan işaretli anti-antikorlar

(ikincil antikorlar) ilave edilir ve lam floresan mikroskobu altında incelenir. Ancak, bu yöntem bir floresan mikroskobu gerektirir ve sonuçlar gözle okunduğu için bireysel farklılıklar oluşabilir. Diğer bir yandan, romatoid faktör ve anti-nükleer antikorlarla olası çapraz reaksiyon riski bulunur. Bu da yalancı pozitifliğe neden olabilir (Munday ve Corbould, 1971).

2.7.1.3. Direkt Aglütinasyon Testi (DAT)

DAT yönteminde formalinize edilmiş *T. gondii* takizoitleri U tabanlı mikroplyetlere konur ve üzerine test edilecek serum ilk kuyucuğa eklenir. İlk kuyucuktan diğer kuyucuklara bir seri seyreltme uygulanır. Pozitif numunelerin olduğu kuyucuklarda aglütinasyon meydana gelirken, negatif numunelerin bulunduğu kuyucukların dibinde çökelmiş takizoitlerden oluşan bir düğme şekli oluşur. Bu testin uygulaması basit ve kolaydır. Kitler ticari olarak mevcuttur. Ticari bir lateks aglütinasyon testi (LAT) de bulunmaktadır (Desmonts ve Remington, 1980).

2.7.1.4. ELISA

ELISA yönteminde, *T. gondii* takizoitlerinden elde edilen ve mikroplyet kuyucuklarına yerleştirilen çözünebilen bir antijen kullanılır. Öncelikle, kuyucuklara test serumları ve ardından üzerlerine horseradish peroksidaz etiketli bir konjugat eklenir. Konjugatların antikora ve substratların da konjugatlara bağlanması sonucunda oluşan renk değişikliği spektrofotometre ile okunur.

ELISA ile çok sayıda numune kolaylıkla test edilebilmekte olup, kitler ticari olarak mevcuttur. Geleneksel ELISA ile Toksoplazmaya özgü IgG ve IgM antikorlarının tespiti, akut ve kronik toksoplazmoz arasında ayırım yapılmasına olanak tanır. Ayrıca, enfeksiyonun başlangıç zamanının tespiti için avidite testleri de uygulanır. Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC; Centers for Disease Control and Prevention)'nin toksoplazmoz için önerdiği serolojik tanı algoritması Tablo 2.1'de gösterilmiştir (Voller ve diğ., 1976; CDC, 2022).

Tablo 2.1: Toksoplazmoz laboratuvar tanı algoritması

IgG Sonucu	IgM Sonucu	Yorumlama
Negatif	Negatif	Toksoplazma enfeksiyonuna dair serolojik kanıt yok.
Negatif	Şüpheli	Olası erken akut enfeksiyon veya yanlış pozitif IgM reaksiyonu. IgG ve IgM testi yeni bir serumla tekrarlanmalıdır. İkinci numunenin sonuçları aynı çıktığı durumda hasta muhtemelen toksoplazmoz negatiftir (yanlış pozitiflik).
Negatif	Pozitif	Olası akut enfeksiyon veya yanlış pozitif IgM sonucu. IgG ve IgM testi yeni bir serumla tekrarlanmalıdır. İkinci örneğin sonuçları aynı çıkarsa IgM reaksiyonu muhtemelen yanlış pozitiflik vermiştir.
Şüpheli	Negatif	Belirsiz: Test etmek için yeni bir serum alınmalı veya bu örnek IgG açısından tekrar test edilmelidir.
Şüpheli	Şüpheli	Belirsiz: Hem IgG hem de IgM testi için yeni bir serum alınmalıdır.
Şüpheli	Pozitif	Toksoplazma ile olası akut enfeksiyon. IgG ve IgM testi yeni bir serumla tekrarlanmalıdır. İkinci örneğin sonuçları aynı çıkarsa veya IgG pozitifleşirse, her iki örnek de ileri testler için toksoplazmoz tanısı konusunda deneyimli bir referans laboratuvara gönderilmelidir.
Pozitif	Negatif	Altı ay veya daha uzun süre öncesinde toksoplazmoz gelişimi.
Pozitif	Şüpheli	Muhtemelen bir yıldan uzun süredir Toksoplazma ile enfekte veya yanlış pozitif IgM reaksiyonu. IgM testi için yeni bir serum örneği alınmalıdır. İkinci numuneyle elde edilen sonuçlar aynı bulunursa, her iki numune de ileri testler için toksoplazmoz tanısında deneyimli bir referans laboratuvara gönderilmelidir.
Pozitif	Pozitif	Son 12 ay içinde olası yeni enfeksiyon veya yanlış pozitif IgM reaksiyonu. Örnek, daha ileri testler için toksoplazmoz tanısı konusunda deneyimli bir referans laboratuvara gönderilmelidir. Hasta gebeyse ve IgG/IgM pozitifse IgG avidite testi yapılmalıdır.

2.7.1.5. Avidite testi

İlk olarak Hedman ve diğ. (1989) tarafından tanımlanan IgG avidite testi, günümüzde akut ve kronik *T. gondii* enfeksiyonlarını ayırt etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemde serum numuneleri, üre veya diğer protein denatüre edici maddelerle işlenerek veya işlenmeden kullanılır. Serum titrelerindeki farklılıklar, enfeksiyonun başlangıç zamanını belirlemek için kullanılır. IgG, IgA ve IgE için ELISA ve Western Blot gibi farklı serolojik testler uygulanabilir. *T. gondii* antijenlerinin spesifik antikorlara karşı aviditesi, enfeksiyonun seyri sırasında değişebilir. Enfeksiyonun erken evresinde avidite indeksi düşüktür ve bu indeks

enfeksiyon süresi uzadıkça artış gösterir. Bu sayede, avidite testi ile akut ve kronik toksoplazmoz ayırımı yapılabilir. Ancak, gebelerde *T. gondii*'ye özgü düşük aviditeli IgG antikoları aylarca kalabilir ve uygulanan *T. gondii* tedavisi de gebelik sırasında avidite olgunlaşmasını geciktirebilir. (Hedman ve diğ., 1989; de Ory ve diğ., 1995; Gutierrez ve diğ., 1997; Ali-Heydari ve diğ., 2013; Deshpande ve diğ., 2013; Buffolano ve diğ., 2004; Meroni ve diğ., 2009; Lefevre-Pettazzoni ve diğ., 2007; Lefevre-Pettazzoni ve diğ., 2006).

Gebelerde üç hafta ara ile hastadan alınan kan numunelerinde spesifik IgG ve IgM için yapılan senkronize testler, *T. gondii* taramasında yapılan ilk aşamadır. IgG ve IgM antikolarının her ikisinin de pozitif olarak saptandığı durumlarda, gebelerde enfeksiyonun başlangıç zamanının saptanması için avidite testine başvurulur. Avidite indeksinin yüksek olması, son dört ay içerisinde geçirilen enfeksiyonu dışlar. Avidite indeksinin düşük olması durumunda ise, amniyotik sıvıda PCR ile *T. gondii* DNA'sının araştırılması konjenital enfeksiyonu saptamak için kullanılır (Sensini, 2006; Remington ve diğ., 2004; Sepúlveda-Arias ve diğ., 2014).

2.7.2. Histolojik Tanı

Doku kesitleri ya da vücut sıvısı (Beyin omurilik sıvısı (BOS), amniyotik sıvı, bronkoalveoler lavaj sıvısı vb.) yaymalarında takizoitlerin gösterilmesi akut enfeksiyonu ifade eder. Klasik yöntemlerle boyanan doku kesitlerinde takizoitlerin saptanması zordur. *T. gondii* antikolarına karşı enzim işaretli antikolar kullanılan immünoperoksidaz yönteminin duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olduğu bilinir. Wright-Giemsa ile boyanan, sitosantrifüj uygulanmış BOS, amniyotik sıvı, bronkoalveoler lavaj sıvısı gibi vücut sıvılarının yaymalarında ya da beyin aspiratı, biyopsi dokusu gibi numunelerin preparatlarında *T. gondii*'nin saptanması, hızlı, basit, fakat daha az kullanılan bir yöntemdir. Ek olarak, florasan antikor ve peroksidaz anti peroksidaz (PAP) boyama teknikleri de kullanılmaktadır (Montoya ve Liesenfeld, 2004; Conley ve diğ., 1981).

2.7.3. Moleküler Tanı

T. gondii DNA'sının tespiti için sıklıkla PCR yöntemi kullanılmaktadır. Moleküler tanıda kullanılan hedef gen bölgeleri; B1 geni, P30 (SAG1) geni ve 18S ribozomal RNA'dır (rRNA). Son zamanlarda, B1 gen bölgesinin araştırılmasına yönelik yöntemler kullanılmaktadır (Burg ve diğ., 1989; Savva ve diğ., 1990; Mahalakshima ve diğ., 2007).

Konvansiyonel PCR yöntemine ek olarak, *T. gondii* DNA'sının amplifikasyonu ile eşzamanlı olarak sonuçların okunmasını sağlayan Real Time PCR yöntemi de kullanılmaktadır. Bu yöntemde her bir amplifikasyon turundan sonra, floresan boyalar çift sarmallı DNA ile birleşir. Ayrıca, numunedeki parazit DNA'sının miktarı da ölçülebilir. Real Time PCR, akut toksoplazmoz geçiren gebelerin bebeklerinde konjenital enfeksiyon tanısı koymak amacıyla kullanılır. Böylece, amniyosentez ile elde edilen amniyotik sıvı numunelerinde parazit DNA'sının varlığı ve miktarı belirlenir (Costa ve diğ., 2000; Lin ve diğ., 2000; Nagy ve diğ., 2007).

2.8. TEDAVİ

Toksoplazmoz, sağlıklı bireylerin çoğunda asemptomatik veya hafif bulgularla geçirildiğinden bu hastalara genellikle antiparaziter tedavi uygulanmaz. Ancak, klinik semptomları oluşan ve oküler tutulumu gerçekleştiren hastalarda tedavi başlatılır. Tedavide; primetamin, sülfadiazin, folinik asit, klindamisin, atovakuon, azitromisin, TMP (Trimetoprim)-SMX (sülfametoksazol) gibi ilaçların farklı kombinasyonları kullanılır (Demar ve diğ., 2012; Dunay ve diğ., 2018).

Nadir de olsa, *T. gondii* ile çalışılan laboratuvarlarda, kontamine eller ile oral yolla veya enjeksiyon yaralanmaları ile bulaş sonucunda laboratuvar kaynaklı toksoplazmoz gelişebilir. 1950'lerde bu tür akut enfeksiyonlara ilişkin ciddi sistemik semptomları olan ve hatta ölümlerle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir. Bu nedenle, laboratuvar kaynaklı enfeksiyonlarda tedavi önerilmektedir. Tedavinin süresi tedaviye verilen cevaba bağlı olarak 4 ila 6 hafta arasında değişir (Kayhoe ve diğ., 1957; Wettingfeld ve diğ., 1956; Dunay ve diğ., 2018).

Mevcut ilaçlar sadece takizoitlere karşı etkilidir, doku kistlerindeki bradizoitlerin yok edilmesi için etkili bir tedavi mevcut değildir. Bu kistlerin içerisindeki bradizoitler, konağın bağışıklığı baskılandığında trofozoitlere dönüşerek reenfeksiyona neden olabilir. Doku kistlerinin tedavisi için azitromisin, trimetoprim, artemisin ve artemetherinin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur, ancak ciddi yan etkileri bulunmaktadır (Sutterland ve diğ., 2015; Chorlton, 2017).

Toksoplazmoz, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülen ciddi fırsatçı bir enfeksiyondur. Kronik enfeksiyonu olan hastalarda doku kistlerinin yeniden aktivasyonu nedeniyle bu hastalarda reenfeksiyonlar gelişebilir. Toksoplazmik ensefalit (TE), HIV ile

enfekte hastalarda gözlenen en yaygın klinik tablodur. Bu hastalarda, tedaviye rağmen mortalite oranı %38 ile %67 arasında değişir. Özellikle kemik iliği ve hematopoietik kök hücre nakli hastalarında önemli riskler oluşturur. Mevcut tedavi protokolleri 1980'lerde HIV ile enfekte hastalarda oluşturulmuştur. Kullanılan ilaçlar konjenital toksoplazmoz için kullanılanlarla aynıdır (Robert-Gangneux ve diğ., 2015; Gajurel ve diğ., 2015; Konstantinovic ve diğ., 2019).

Gebelerde konjenital toksoplazmoz gelişme riski nedeniyle, doğum öncesi tedavi vertikal bulaşmayı önlemek ve/veya fetüsün enfekte olması durumunda enfeksiyonun şiddetini azaltmak için önerilir. Gebelerle yürütülen bir çalışmada, spiramisin ile tedavi edilen gebelerin %22'sinde, tedavi edilmeyen gruptakilerin ise %45'inde konjenital toksoplazmoz geliştiği bildirilmiştir (Desmonts ve Couvreur, 1974).

Gebeliğin erken dönemlerinde uygulanan tedavilerin dikey bulaşmayı azalttığı, ancak konjenital toksoplazmoz ile doğanlarda gelişen klinik belirtiler üzerinde hiçbir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Avrupa'da konjenital toksoplazmoz vakalarını içeren 14 merkezli bir çalışmanın sonuçlarına göre, doğum öncesi tedavinin nörolojik sekel ve ölüm riskini önemli ölçüde azalttığı ve ilk trimesterde uygulanan tedavinin daha etkili olduğu bildirilmiştir (SYROCOT, 2007; Cortina-Borja ve diğ., 2010).

Annede enfeksiyon, gebeliğin 14. haftasından önce ortaya çıkarsa fetal enfeksiyonu önlemek için spiramisin başlanmalıdır. Fetal enfeksiyon doğrulandığında spiramisin, primetamin-sülfadiazin ile değiştirilmelidir. Primetamin teratojeniktir ve dolayısıyla gebeliğin erken döneminde kullanımından kaçınılır. Ancak, spiramisin yalnızca konjenital enfeksiyonu önleyebilmekte ve yerleşik enfeksiyonun tedavisinde etkisiz kalmaktadır. Annede enfeksiyon gebeliğin 14. haftasından sonra ortaya çıkarsa, amniyosentez yapılanaya kadar ampirik olarak folinik asit ile primetamin-sülfadiazin başlanmalıdır. Konjenital enfeksiyon doğrulandığında, doğuma kadar folinik asit ve primetamin-sülfadiazin kullanılmalıdır. Konjenital enfeksiyon ekarte edilirse, primetamin-sülfadiazin yerine spiramisine geçebilir. Ek olarak, TMP-SMX'in gebelikte kullanımı doğrulanmamıştır. Ancak, iyi tolere edildiği ve konjenital toksoplazmozun önlemede etkili olabileceği bildirilmiştir (Valentini ve diğ., 2015; Dunay ve diğ., 2018).

Konjenital toksoplazmozun tedavisi için tercih edilen ilk ilaç kombinasyonu, primetamin+sülfadiazin+folinik asittir. Spiramisin doku kistlerine etki edemediğinden, konjenital toksoplazmoz tedavisinde kullanımı önerilmemektedir (Teil ve diğ., 2016; Dunay ve diğ., 2018).

Konjenital toksoplazmozun erken tanısı ve tedavisi, ciddi klinik lezyon riskini azaltır. Gebelerde serokonversiyondan sonraki dört hafta içinde uygulanan tedavi sonucunda intrakranyal lezyon riskinin azaldığı bilinmektedir. Serokonversiyon ile tedavinin başlangıcı arasında sekiz haftadan fazla bir gecikmenin, bebeklerde iki yaşına retinokoroidit riskinin arttığı bildirilmiştir (Kieffer ve diğ., 2008; SYROCOT, 2007).

1981 ve 2004 yılları arasında yapılan bir çalışmada, konjenital toksoplazmozlu 120 yenidoğan 1 yıl boyunca primetamin+sülfadiazin ile tedavi edilmiştir. Doğum sonrasında ciddi belirtiler gösteren çocukların dahi %80'inin motor fonksiyonunun normal olduğu, %73'ünün IQ'sunun 70'in üzerinde olduğu, %64'ünde yeni göz lezyonları gelişmediği ve hiçbirinde işitme kaybı görülmediği bildirilmiştir (McLeod ve diğ., 2006).

Oküler toksoplazmoz tedavisinde ise, primetamin+sülfadiazin ile kortikosteroidlerin kombinasyonu klasik üçlü ilaç tedavisi olarak kullanılır. Diğer tedavi rejimlerini alan veya tedavi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, üçlü ilaç tedavisiyle tedavi edilen hastalarda retinal lezyonların boyutunun daha küçük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, 1992 yılında ilk kez, oküler toksoplazmoz için yeni bir tedavi seçeneği olan TMP-SMX ile hastalarda görme yeteneğinin düzelmesiyle birlikte aktif retinokoroiditin iyileşmesi sağlanmıştır (Ozgonul ve Besirli, 2017; Rothova ve diğ., 1993; Opremcak ve diğ., 1992).

2.9. KORUNMA

İmmünsüpresif hastalar ve seronegatif gebeler için *T. gondii*'den korunma oldukça önemlidir. Gıda kaynaklı bulaşmayı önlemek için, çiğ yumurta ve süt tüketilmemelidir. Etlerin yeterince pişirilmesi, çiğ meyve ve sebzelerin yıkanması, mutfak aletlerinin gıdalar ile çapraz kontaminasyonun engellenmesi gerekir. Etlerin 66°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda pişirilmesi ve -20°C'de bir gün bekletilmesi ile doku kistleri etkisiz hale gelir. Ayrıca, çiğ yumurta, sebze, meyve ve etlerle temas sonrası eller sabun ve su ile yıkanmalıdır (Beamen ve diğ., 1995; CDC, 2023; Mumcu, 1999).

Kedilerden *T. gondii* bulaşını engellemek için, dışkıları %10 formol ile muamele edildikten sonra bertaraf edilebilir. Kedilerin tüketeceği içme sularının temizliğinden emin olunması ve kumlarının günlük olarak temizlenmesi gerekir. Ayrıca, mezbaha ve ahırlardaki hayvan yemleri ve sulukların kedi dışkısıyla kontamine olması önlenmelidir. Bulaşta sinek ve hamamböceği gibi eklembacaklıların da görev alabileceği düşünülerek bunların da gıda ve sular

ile teması engellenmelidir. Ayrıca, konjenital toksoplazmozun önlenmesi için, gebelere *T. gondii* bulaş yolları ve hastalıktan korunma konularında eğitimler verilmesi faydalı olabilir (Kuman ve diğ., 1995; Guerina ve diğ., 1994; Garcia ve Bruckner, 1997; Unat ve diğ., 1995; İnci ve diğ., 2014).

2.9.1. Aşı

T. gondii'ye karşı hayvan ve insanlarda kullanılan onaylı bir aşı yoktur. Kolay üretilmesi, soğuk zincire ihtiyaç duymaması, sıvısal ve hücre sel bağışıklık yanıtı uyandırabilmesi gibi pek çok avantajı bulunan DNA aşıları, toksoplazmoza karşı umut vadetmektedir (Wang ve diğ., 2019; Hasson ve diğ., 2015).

Ayrıca, toksoplazmoza karşı haberci ribonükleik asit (mRNA) dizilerini kullanan aşıları geliştirmek için nanoteknoloji çalışmaları yürütülmektedir. Antijenlerin kodon optimizasyonu, adjuvan kullanımı, dentritik hücrelerin hedeflenmesi, iki farklı aşı türünün peş peşe uygulanması (prime boost aşı), gen tabancası, elektroporasyon, mikroiğne, mukoza yoluyla uygulama vb. teknikler aşılarda etkinliğin artırılması için çalışılan tekniklerdir (Assolini ve diğ., 2017; Duong ve diğ., 2018; Sefidi-Heris ve diğ., 2020; Liu, 2003; Chen ve diğ., 2016; Gary ve Weiner, 2020; Luxembourg ve diğ., 2007; Saade ve Petrovsky, 2012; Xie ve diğ., 2017).

3. YÖNTEM

Bu çalışmada, 38 gebenin serumlarında ELISA yöntemiyle *T. gondii* IgG ve IgM antikorları tarandı. IgM ve IgG değerlerinin her ikisinin de pozitif/ara değer olarak saptandığı hastalara IgG avidite testi uygulandı. Amniyosentez ile elde edilen amniyotik sıvı ve serum numunelerinde parazit DNA'sının varlığı Real Time PCR tekniği ile araştırıldı.

Serum numuneleri ile yapılan *T. gondii* IgG ve IgM ELISA testleri, “Architect Toxo IgM/IgG Reagent Kitleri (Abbott, Almanya)”; IgG avidite testi ise “Alinity i Toxo IgG Reagent Kit (Abbott, Almanya)” kullanılarak yapıldı. Amniyotik sıvı ve serum numunelerinden *T. gondii* DNA ekstraksiyonu İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı'nda “Ribospin™ vRD Kit (GeneAll Biotechnology Co., Ltd., Seul, Güney Kore)” kullanılarak yapıldı. Real Time PCR da Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı'nda bulunan “LightCycler 480-II System (Roche Diagnostics GmbH, Almanya)” cihazında yapıldı.

3.1. OLGULAR

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi perinatoloji kliniklerinde takip edilen, gebelik haftası 6-26 arasında olan 38 gebe dahil edilmiştir. Katılımcıların yaşları 19-44 yaş arasında değişmektedir.

Hastalarla perinatoloji kliniklerinde yüz yüze görüşme yapıp çalışmanın amacı ve kullanılacak yöntemler anlatıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden gebelere bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak yazılı onamları alındı. Aynı zamanda, hasta bilgilerini içeren ve literatürdeki araştırmalar sonucunda geliştirilen toksoplazmoz ile ilişkili risk faktörlerini (çiğ et, yıkanmamış sebze-meyve yenmesi, kedi sahibi olma durumu vb.) sorgulayan anket formu hastalara doldurtuldu (Ertuğ ve diğ., 2005; de Almeida Aloise ve diğ., 2018).

Çalışmamızın protokolü İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 31 Haziran 2022 tarihinde onaylanmış olup, kayıt numarası E-83045809-604.01.01-395799'dur.

3.2. KULLANILAN KİTLER

T. gondii IgG ve IgM ELISA kitleri;

- Architect Toxo IgM Reagent Kit (Abbott, Almanya)
- Architect Toxo IgG Reagent Kit (Abbott, Almanya)

T. gondii IgG avidite kiti;

- Alinity i Toxo IgG Reagent Kit (Abbott, Almanya)

DNA ekstraksiyon kiti;

- Ribospin™ vRD Kit (GeneAll Biotechnology Co., Ltd., Seul, Güney Kore)

3.3. NUMUNELERİN ANALİZİ

3.3.1. Numunelerin Toplanması ve Saklama Koşulları

Haziran 2022-Mayıs 2024 tarihleri arasında gebelerden kan ve amniyotik sıvı numuneleri toplandı. Hekim/hemşire tarafından gebelerden 8 ml'lik sarı kapaklı jelli kan alma tüplerine tam kan örnekleri alındı. Tüpler Elektromag M 4812 PII santrifüj cihazında 1200xg'de 10 dk santrifüjlenerek serum elde edildi. Serumlar 1,5 ml'lik steril mikrosantrifüj tüplerine aktarılarak Infrico Medcare ULT50086 -80°C derin dondurucuda muhafaza edildi. Hekim tarafından alınmış amniyotik sıvı numuneleri ise, her bir hasta için 3 adet olacak şekilde 1,5 ml'lik steril mikrosantrifüj tüplerine alınarak -80°C derin dondurucuda saklandı.

3.3.2. ELISA

Serum örneklerinde *T. gondii* antikorları olan IgM ve IgG'nin miktarları sırasıyla "Architect Toxo IgM Reagent Kit (Abbott, Almanya)" ve "Architect Toxo IgG Reagent Kit (Abbott, Almanya)" kullanılarak ELISA ile "ARCHITECT i1000SR Immunoassay Analyzer (Abbott, Almanya)" cihazında ölçüldü.

Prosedüre göre ELISA protokolü aşağıdaki gibidir:

1. Konsantrasyonları 0–200 IU/mL olacak şekilde tokso IgM veya tokso IgG kalibratörleri ve kontroller hazırlandı.
2. Numuneler 1:10 oranında seyreltildi.

3. Seyreltilmiş numune, assay diluent ve rekombinant *T. gondii* antijenleri P30(SAG1) ve P35(GRA8) kaplı paramanyetik mikropartiküller karıştırıldı. Örnekte bulunan *T. gondii*'ye özgü antikorlar mikropartiküller üzerindeki antijenlere bağlanır.
4. Yıkamadan sonra, murin akridinyum işaretli anti-insan IgM veya IgG konjugatı eklendi.
5. Tekrar yıkama yapıldı ve reaksiyon karışımına pre-trigger and trigger çözeltileri eklendi.
6. Ortaya çıkan kemilüminesan reaksiyonu bağıl ışık birimi (relative light unit, RLU) olarak ölçüldü. Numunedeki anti-tokso IgM veya anti-tokso IgG miktarı ile cihaz optikleri tarafından tespit edilen RLU'lar arasında doğrudan bir ilişki vardır.

3.3.3. Avidite Testi

T. gondii IgM ve IgG antikorlarının her ikisinin de ELISA ile pozitif/ara değer saptandığı hastaların serumlarına hastalığın gebelik öncesinde mi yoksa gebelik sırasında mı geliştiğini saptamak amacıyla avidite testi uygulandı. Bu amaçla “Alinity i Toxo IgG Reagent Kit (Abbott, Almanya)” kullanıldı ve test “Abbott Architect ci8200 Chemistry Analyzer (Abbott, Almanya)” cihazında gerçekleştirildi.

Kemilüminesan mikropartikül immünoassay (chemiluminescent microparticle immunoassay, CMIA) teknolojisi kullanan bu kit ile serumdaki anti-tokso IgG aviditesi RLU kullanılarak ölçüldü. Bu kit ile 2 ayrı test yapılır. 1. test için örnek pre-treatment reagent 2 (bloke edici reaktif) ile karıştırıldı. 2. test için aynı örnek pre-treatment reagent 1 (tampon) ile karıştırıldı. Hazırlanan 2 örnek de rekombinant *T. gondii* antijenleri P30(SAG1) ve P35(GRA8) kaplı paramanyetik mikropartiküller ile karıştırılarak inkübe edildi. Yıkamadan sonra, örneklerin üzerine murin akridinyum işaretli anti-insan IgG konjugatı eklenerek inkübe edildi. Tekrar yıkama yapıldı ve reaksiyon karışımına pre-trigger and trigger çözeltileri eklendi. Ortaya çıkan kemilüminesan reaksiyonu RLU olarak ölçüldü.

Avidite yüzdesi, bloke edici reaktif ile muamele edilen örnek (1. test) ile tampon ile karıştırılan örnekten (2. test) elde edilen RLU'lar kullanılarak Architect ci8200 Chemistry Analyzer cihazının yazılımı aşağıdaki formüle göre hesaplandı ve Tablo 3.1'de gösterildiği gibi sonuçlar değerlendirildi.

$$\text{Avidite (\%)} = 100 \times [1 - (\text{Tokso Avi2} / \text{Tokso Avi1})]$$

Tablo 3.1: Avidite sonuçlarının yorumlanması

Avidite sonucu (%)	Avidite değerlendirilmesi
<50	Düşük
50-59,9	Ara değer
≥60	Yüksek

3.3.4. DNA Ekstraksiyonu

Amniyotik sıvı ve serum örneklerinden “Ribospin™ vRD Kit (GeneAll Biotechnology Co., Ltd., Seul, Güney Kore)” kullanılarak parazit DNA ekstraksiyonu yapıldı.

Kit içeriği aşağıdaki gibidir:

- VL tamponu
- RB1 tamponu
- RBW tamponu
- RNW tamponu
- Nükleaz içermeyen su
- Spin kolon

Ekstraksiyon protokolü:

1. 1,5 ml mikrosantrifüj tüpüne 300 µl'ye kadar numune eklendi.
2. Tüpe 500 µl VL tamponu eklendi ve vortekslendi.
3. Lizat oda sıcaklığında 10 dk inkübe edildi.
4. Lizata 700 µl RB1 tamponu eklendi ve vortekslendi.
5. Karışımın 750 µl'sine kadar spin kolona aktarıldı.
6. Oda sıcaklığında 30 sn 10.000xg'de santrifüjlendi.

7. Numunenin geri kalanıyla beşinci ve altıncı adımlar tekrarlandı.
8. Spin kolona 500 µl RBW tamponu eklendi.
9. Oda sıcaklığında 30 sn 10.000xg'de santrifüjlendi.
10. Spin kolona 500 µl RNW tamponu eklendi.
11. Oda sıcaklığında 30 sn 10.000xg'de santrifüjlendi.
12. Oda sıcaklığında 1 dk 10.000xg'de santrifüjlendi. Spin kolon yeni bir 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı.
13. Spin kolondaki membranın merkezine 30~50 µl nükleaz içermeyen su eklendi.
14. Oda sıcaklığında 1 dk 10.000xg'de santrifüjlendi. Filtre atıldı.

3.3.5. Real Time PCR

Amniyotik sıvılar ve serumlardan elde edilen DNA örnekleri kullanılarak "LightCycler 480-II System (Roche Diagnostics GmbH, Almanya)" cihazında Real Time PCR yapıldı. Toplam hacim 20 µl olacak şekilde 1X master miks, 500'er nM ileri ve geri primer, 250 nM prob, ddH₂O ve DNA içeren PCR karışımı hazırlandı. PCR karışımı LightCycler 480-II cihazı ile uyumlu 96 kuyulu reaksiyon plakasına aktarıldı. Her koşumda 1 negatif (ddH₂O) ve 1 pozitif (*T. gondii* DNA'sı içeren örnek) kontrol kullanıldı. Real Time PCR koşulları ve PCR'da kullanılan primer-prob dizileri Tablo 3.2 ve Tablo 3.3'te gösterilmektedir. Kullanılan primerler *T. gondii*'nin B1 gen dizisine özgü tasarlandı. Problar ise 5' ucunda FAM ve 3' ucunda BHQ1 floroforları ile işaretlendi.

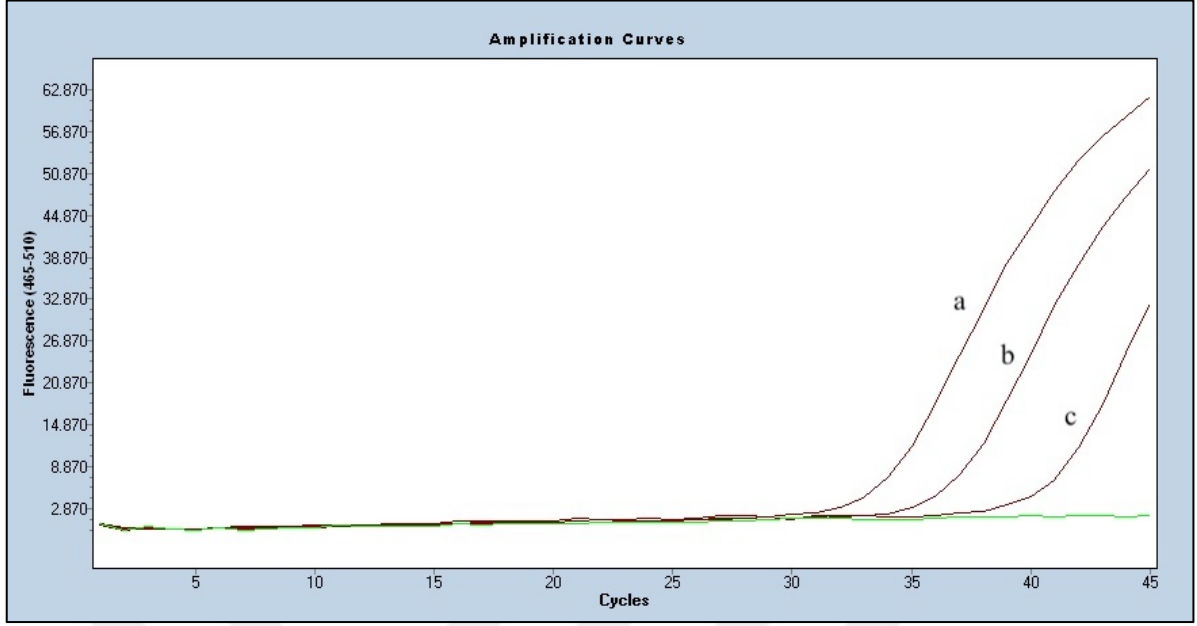
Tablo 3.2: Real Time PCR koşulları

Aşama	Sıcaklık	Zaman	Döngü sayısı
Enzim aktivasyonu	95°C	15 dk	
Denatürasyon	95°C	15 sn	45
Uzama	58°C	45 sn	45

Tablo 3.3: PCR’da kullanılan *T. gondii* B1 dizisine ait nükleotid dizileri

Primer/prob	Nükleotid dizisi
İleri primer	5'-TCCCCTCTGCTGGCGAAAAGT-3'
Geri primer	5'-AGCGTTCGTGGTCAACTATCGATTG-3'
Prob dizisi	5'- FAM-TCTGTGCAACTTTGGTGTATTTCGCAG-BHQ1-3'

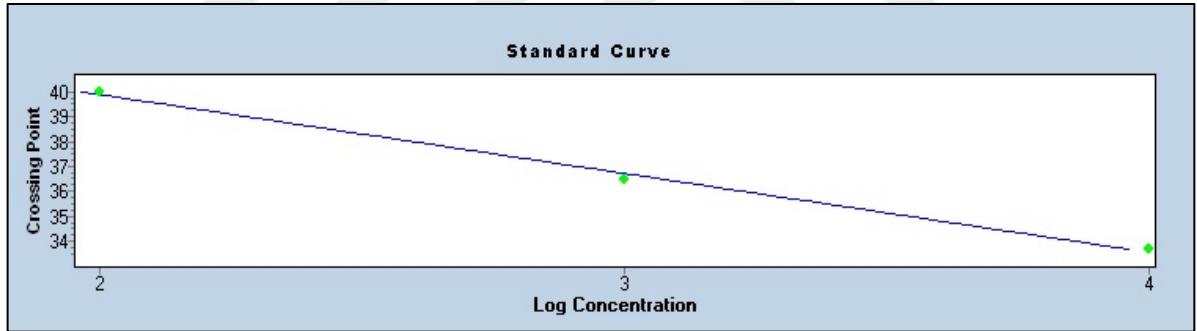
PCR verimliliğini saptamak için pozitif kontrol kullanılarak 1, 1/10 ve 1/100 oranlarında seri dilüsyonlar yapıldı ve 3 standart oluşturuldu. Bu 3 standart ve 1 negatif kontrol (ddH₂O) kullanılarak PCR yapıldı. Amplifikasyon eğrileri Şekil 3.1’de gösterilmektedir. Light Cycler 480 II cihazının yazılımı kullanılarak standart eğri çizildi (Şekil 3.2) ve PCR verimliliği hesaplandı. PCR verimlilik değeri 2,041; standart eğri için slope değeri ise -3,227 olarak tespit edildi.



Şekil 3.1: Seri dilüsyonlar ile yapılan PCR'dan elde edilen amplifikasyon eğrileri

a: Dilüe edilmemiş, b: 1/10 oranında dilüe edilmiş, c: 1/100 oranında dilüe edilmiş pozitif kontrol DNA örneği

Yeşil eğri, negatif kontrole ait amplifikasyon eğrisidir.



Şekil 3.2: PCR verimliliği hesaplamasında kullanılan standart eğri

3.4. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Çalışmada elde edilen bulgular “IBM Corp. Released 2023. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0.2.0 Armonk, NY: IBM Corp” paket programında analiz edildi. Sayısal veriler; frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma gibi betimleyici istatistikler şeklinde rapor edildi. ELISA ve PCR testlerinin nicel verilerinin karşılaştırılması amacıyla gruplar arası karşılaştırmalarda eşleştirilmiş örneklem t-testi kullanıldı. Verilerin karşılaştırılması için

Pearson Ki-Kare ve Fisher's Exact testleri kullanıldı. Testlerin sonuçları %95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık seviyesinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Bu çalışmada, perinatoloji kliniklerinde takip edilen 38 gebenin serumunda ELISA ile *T. gondii*'ye karşı oluşan IgG ve IgM antikorları tarandı. 5 hastada IgM ve IgG değerlerinin her ikisi de pozitif/ara değer olarak bulundu. Bu hastalara avidite testi uygulandı. Avidite değeri, 3 gebede düşük, 2 gebede yüksek bulundu. Tüm hastaların hem serum hem de amniyotik sıvı numunelerinde Real Time PCR ile *T. gondii* DNA'sının varlığı araştırıldı. Tüm numuneler PCR negatif olarak saptandı.

4.1. ÇALIŞMAYA KATILANLARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya katılan 38 gönüllü gebenin yaş ortalaması $32,05 \pm 6,12$ 'dir. Gebelerin yaşları, eğitim durumları, gelir düzeyleri, yaşadıkları yer ve meslekleri Tablo 4.1'de gösterilmektedir.

Tablo 4.1: Hastaların demografik verileri

Özellikler		Sayı (n)	Oran (%)
Yaş grubu	15-19	1	2,63
	20-24	4	10,53
	25-29	9	23,68
	30-34	11	28,95
	35 ve üzeri	13	34,21
Eğitim durumu	İlköğretim	7	18,42
	Lise	22	57,89
	Üniversite ve üzeri	9	23,68
Gelir düzeyi	İyi	16	42,11
	Orta	19	50,00
	Düşük	3	7,89
Yerleşim yeri	İlçe ve altı	6	15,79
	Şehir	2	5,26
	Büyükşehir	30	78,95
Meslek	Ev hanımı	23	60,53
	Kamu sektörü	3	7,89
	Özel sektör	12	31,58

Katılımcıların gebelik haftası ve gebelik sayısı ile ilişkili verileri Tablo 4.2’de gösterilmektedir.

Tablo 4.2: Hastaların gebelikle ilgili verileri

Özellikler		Sayı (n)	Oran (%)
Gebelik haftası	6-12	2	5,26
	13-19	29	76,32
	20-26	7	18,42
Gebelik sayısı	1-3	36	94,74
	4-6	2	5,26

4.2. GEBELERİN RİSK FAKTÖRLERİNE İLİŞKİN BULGULAR

Gebelerin toksoplazmoz risk faktörlerine maruziyetlerine dair veriler Tablo 4.3’te gösterilmektedir.

Tablo 4.3: Gebelerin *T. gondii* potansiyel risk faktörleriyle ilgili sorulan sorulara verdikleri yanıtlar

Sorular		Sayı (n)	Oran (%)
Evde kedi besleme	Evet	9	23,68
	Hayır	29	76,32
Bahçede kedi besleme	Evet	20	52,63
	Hayır	18	47,37
Evde/bahçede başka bir hayvan besleme	Evet	20	52,63
	Hayır	18	47,37
Hayvancılıkla uğraşma	Evet	4	10,53
	Hayır	34	89,47
Tarla/bahçe işleriyle uğraşma	Evet	8	21,05
	Hayır	30	78,95
İçme suyu kaynağı	Musluk	9	23,68
	Damacana	29	76,32
Yıkanmamış sebze/meyve tüketimi	Evet	2	5,26
	Hayır	36	94,74

Tablo 4.3: Gebelerin *T. gondii* potansiyel risk faktörleriyle ilgili sorulan sorulara verdikleri yanıtlar (devamı)

Çiğ et/et ürünleri tüketimi	Evet	9	23,68
	Hayır	29	76,32
Çiğ süt/süt ürünleri tüketimi	Hayır	38	100
Yemek yapmadan önce el yıkama alışkanlığı	Evet	36	94,74
	Hayır	2	5,26
Gebelik öncesinde kan alma öyküsü	Evet	7	18,42
	Hayır	31	81,58

4.3. *Toxoplasma gondii* IgM ve IgG ELISA BULGULARI

ELISA sonuçları kullanılan ticari kitlerin değerlendirme kriterlerine göre değerlendirildi. *T. gondii* IgM için indeks değerleri $<0,5$ IU/mL negatif, $0,5-0,6$ IU/mL ara değer ve $\geq 0,6$ IU/mL pozitif olarak belirlendi. *T. gondii* IgG için indeks değerleri $<1,6$ IU/mL negatif, $1,6-3,0$ IU/mL negatif ve $\geq 3,0$ IU/mL pozitif olarak değerlendirildi. Buna göre, *T. gondii* IgM antikoru araştırılan 38 gebenin 4'ü (%10,52) pozitif, 1'i (%2,63) ara değer, 33'ü (%86,85) negatif bulundu. ELISA ile *T. gondii* IgG antikoru araştırılan 38 gebenin 16'sı (%42,11) pozitif, 22'si (%57,89) negatif bulundu. IgM pozitif bulunan hastaların ortalama IgM değeri $1,09 \pm 0,57$ IU/mL, IgG pozitif bulunan hastaların ortalama IgG değeri ise $16,38 \pm 17,54$ IU/mL olarak hesaplandı. ELISA sonuçları Tablo 4.4'te gösterilmektedir.

Tablo 4.4: *T. gondii* IgM ve IgG ELISA sonuçları

Hasta no	IgM sonuçları	IgM değerleri (IU/mL)	IgG sonuçları	IgG değerleri (IU/mL)
1	Negatif	0,1	Pozitif	15,1
2	Pozitif	1,54	Pozitif	60
3	Negatif	0,07	Negatif	0,1
4	Pozitif	1,86	Pozitif	73,3
5	Negatif	0,08	Negatif	0,2
6	Negatif	0,13	Pozitif	8,2
7	Negatif	0,1	Negatif	0,1
8	Negatif	0,08	Negatif	0,1

Tablo 4.4: *T. gondii* IgM ve IgG ELISA sonuçları (devamı)

9	Negatif	0,08	Negatif	0,4
10	Negatif	0,07	Negatif	0,1
11	Negatif	0,06	Negatif	0,1
12	Negatif	0,06	Negatif	0,1
13	Negatif	0,06	Negatif	0,1
14	Negatif	0,09	Pozitif	3,8
15	Negatif	0,05	Negatif	0,1
16	Negatif	0,09	Negatif	0,1
17	Negatif	0,13	Negatif	0,1
18	Negatif	0,11	Negatif	0,3
19	Negatif	0,07	Negatif	0,8
20	Negatif	0,07	Negatif	0,1
21	Pozitif	0,73	Pozitif	24,4
22	Pozitif	0,75	Pozitif	18,2
23	Negatif	0,13	Pozitif	4,8
24	Negatif	0,06	Negatif	0,2
25	Negatif	0,08	Negatif	0,4
26	Negatif	0,07	Negatif	0,1
27	Ara değer	0,58	Pozitif	19,7
28	Negatif	0,22	Pozitif	7,3
29	Negatif	0,09	Pozitif	5,5
30	Negatif	0,21	Pozitif	7,1
31	Negatif	0,07	Pozitif	5,9
32	Negatif	0,16	Negatif	0,22
33	Negatif	0,03	Negatif	0,25
34	Negatif	0,27	Pozitif	17,23
35	Negatif	0,06	Pozitif	15,42
36	Negatif	0,12	Negatif	0,12
37	Negatif	0,01	Negatif	0,2
38	Negatif	0,28	Pozitif	7,2

4.4. AVIDİTE BULGULARI

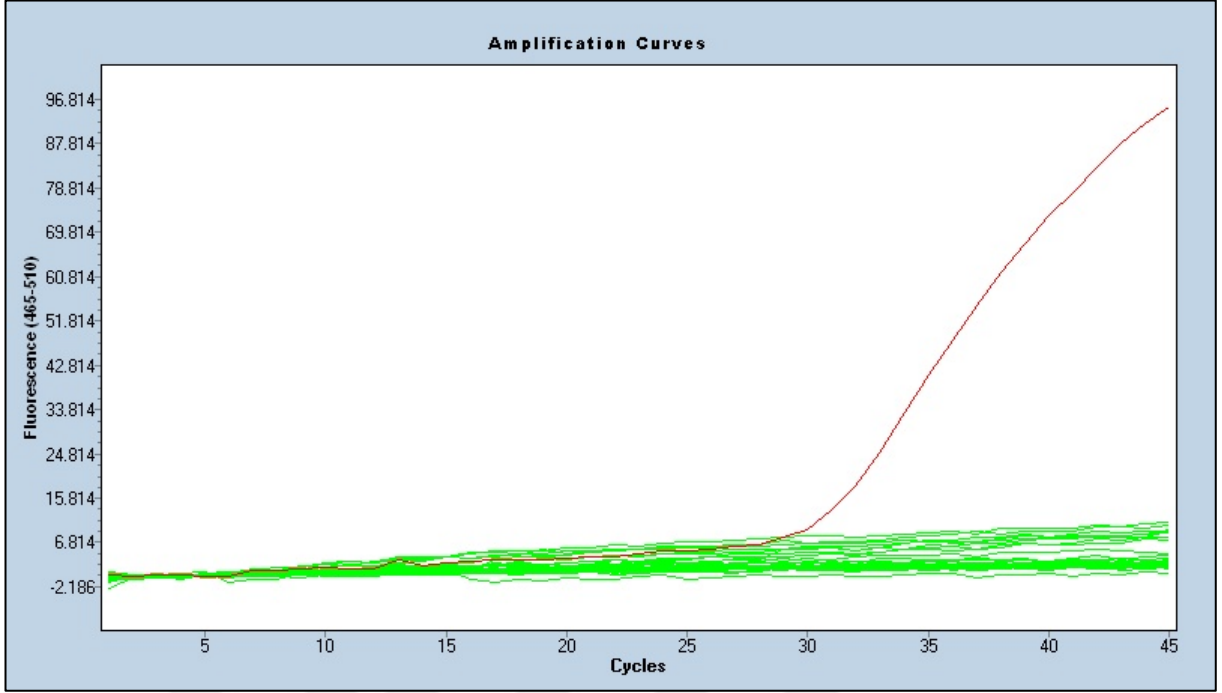
ELISA ile *T. gondii* IgM ve IgG pozitifliği saptanan 4 gebe ve IgM değeri ara değer ve IgG değeri pozitif bulunan 1 gebe olmak üzere toplam 5 gebenin serumlarına avidite testi uygulandı. Sonuçlar ticari kitlerin değerlendirme kriterlerine göre değerlendirildi. 2 hastada (%40) yüksek, 3 hastada (%60) düşük avidite saptandı. Bu hastaların avidite ve ELISA sonuçları Tablo 4.5’te gösterilmektedir.

Tablo 4.5: Gebelerin ELISA ve avidite sonuçları

ELISA		Avidite			
IgM	IgG	IgM miktarı (IU/mL)	IgG miktarı (IU/mL)	Avidite sonucu (%)	Avidite derecesi
Pozitif	Pozitif	1,54	60	60	Yüksek
Pozitif	Pozitif	1,86	73,3	35	Düşük
Pozitif	Pozitif	0,73	24,4	41	Düşük
Pozitif	Pozitif	0,75	18,2	60	Yüksek
Ara değer	Pozitif	0,58	19,7	40	Düşük

4.5. REAL TIME PCR ile *Toxoplasma gondii* DNA’SI VARLIĞINA İLİŞKİN BULGULAR

Tüm amniyotik sıvı numuneleri ve *T. gondii* IgG+IgM seropozitifliği bulunan serumlar da dahil olmak üzere tüm gebe serum örneklerinde yapılan Real Time PCR sonucunda *T. gondii* DNA’sı hiçbir örnekte saptanamadı. Bazı örneklere ait PCR sonucunda elde edilen amplifikasyon eğrileri Şekil 4.1’de gösterilmektedir.



Şekil 4.1: Real Time PCR sonucunda elde edilen amplifikasyon eğrileri

Kırmızı amplifikasyon eğrisi pozitif kontrole, yeşil çizgiler ise amniyotik sıvı ve serumlara aittir.

4.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

4.6.1. Sosyodemografik özelliklere göre IgM ve IgG ELISA pozitifliğinin karşılaştırılması

Tablo 4.6’da IgM pozitifliğinin çeşitli sosyodemografik değişkenlere göre farklılık gösterip göstermediğini saptamak için yapılan ki-kare testi sonuçları verilmiştir. Hastaların yaşadığı yer, yaş grubu, gelir düzeyi, eğitim durumu, çalışma durumu, gebelik haftası ve gebelik sayısı özelliklerinin grupları arasında IgM pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.6: IgM ELISA pozitifliğinin çeşitli sosyodemografik değişkenlere bağlı olup olmadığını saptamak için yapılan ki-kare testi sonuçları

Gruplar	IgM		Toplam	χ^2	SS	p
	Negatif (n)	Pozitif (n)				
Yaşadığı yer	İlçe ve altı	5	1	0,41	2	0,81
	Şehir	2	0			
	Büyükşehir	26	4			
Toplam		33	5			

Tablo 4.6: IgM ELISA pozitifliğinin çeşitli sosyodemografik değişkenlere bağlı olup olmadığını saptamak için yapılan ki-kare testi sonuçları (devamı)

Yaş	15-19	1	0	1	3,80	4	0,43
	20-24	3	1	4			
	25-29	6	2	8			
	30-34	9	2	11			
	35 ve üzeri	14	0	14			
Toplam		33	5	38			
Gelir düzeyi	İyi	13	2	15	0,81	2	0,66
	Orta	18	2	20			
	Düşük	2	1	3			
Toplam		33	5	38			
Eğitim durumu	İlköğretim	7	0	7	4,09	1	0,12
	Lise	20	2	22			
	Üniversite ve üzeri	6	3	9			
Toplam		33	5	38			
Çalışma durumu	Ev hanımı	21	2	23	2,33	2	0,37
	Kamu sektörü	5	0	5			
	Özel sektör	7	3	10			
Toplam		33	5	38			
Gebelik haftası	6-12	2	0	2	7,70	3	0,05
	13-19	26	2	28			
	20-26	5	2	7			
	27-32	0	1	1			
Toplam		33	5	38			
Gebelik sayısı	1-3	31	5	36	0,19	1	1,00
	4-6	2	0	2			
Toplam		33	5	38			

χ^2 : Ki-kare, SS: standart sapma, p<0,05.

Tablo 4.7’de IgG pozitifliğinin çeşitli sosyodemografik değişkenlere göre farklılık gösterip göstermediğini saptamak için yapılan ki-kare testi sonuçları verilmiştir. Hastaların yaşadığı yer, yaş grubu, gelir düzeyi, eğitim durumu, çalışma durumu, gebelik haftası ve gebelik

sayısı özelliklerinin grupları arasında IgG pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.7: IgG ELISA pozitifliğinin çeşitli sosyodemografik değişkenlere bağlı olup olmadığını saptamak için yapılan ki-kare testi sonuçları

Gruplar		IgG		Toplam	χ^2	SS	p
		Negatif (n)	Pozitif (n)				
Yaşadığı yer	İlçe ve altı	4	2	6	0,21	2	0,89
	Şehir	1	1	2			
	Büyükşehir	17	13	30			
Toplam		22	16	38			
Yaş	15-19	1	0	1	5,39	4	0,24
	20-24	1	3	4			
	25-29	6	2	8			
	30-34	5	7	12			
	35 ve üzeri	9	4	13			
Toplam		22	16	38			
Gelir düzeyi	İyi	8	7	15	0,54	2	0,76
	Orta	12	8	20			
	Düşük	2	1	3			
Toplam		22	16	38			
Eğitim durumu	İlköğretim	3	4	7	5,78	1	0,05
	Lise	16	5	21			
	Üniversite ve üzeri	3	7	10			
Toplam		22	16	38			
Çalışma durumu	Ev hanımı	14	9	23	0,42	2	0,80
	Kamu sektörü	2	1	3			
	Özel sektör	6	6	12			
Toplam		22	16	38			
Gebelik haftası	6-12	2	0	2	3,12	3	0,37
	13-19	15	14	29			
	20-26	5	2	7			
Toplam		22	16	38			

Tablo 4.7: IgM ELISA pozitifliğinin çeşitli sosyodemografik değişkenlere bağlı olup olmadığını saptamak için yapılan ki-kare testi sonuçları (devamı)

Gebelik sayısı	1-3	21	15	36	0,74	1	1,00
	4-6	1	1	2			
Toplam		22	16	38			

χ^2 : Ki-kare, SS: standart sapma, $p < 0,05$.

4.6.2. Risk faktörlerine göre IgM ve IgG ELISA pozitifliğinin karşılaştırılması

Tablo 4.8’de IgM pozitifliğinin çeşitli risk faktörlerine göre farklılık gösterip göstermediğini saptamak için yapılan ki-kare testi sonuçları verilmiştir. Kedi besleme, evde/bahçede kedi dışında başka bir hayvan besleme ve gebelikten önce kan nakli alma hikayesi ile IgM pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$; $p = 0,01$, $p = 0,04$, $p = 0,03$). Ancak, bahçede kedi besleme, hayvancılıkla uğraşma, bahçe/tarla işleriyle uğraşma, içme suyu kaynağı, yıkanmamış sebze/meyve ve çiğ et/et ürünleri tüketme ve yemek yapmadan önce el yıkama alışkanlığı özelliklerinde IgM pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.8: IgM ELISA pozitifliğinin çeşitli risk faktörlerine bağlı olup olmadığını saptamak için yapılan ki-kare testi sonuçları

Gruplar		IgM		Toplam	χ^2	SS	p
		Negatif (n)	Pozitif (n)				
Evde kedi besleme	Evet	5	4	9	9,14	1	0,01*
	Hayır	28	1	29			
Toplam		33	5	38			
Bahçede kedi besleme	Evet	15	4	19	1,92	1	0,33
	Hayır	18	1	19			
Toplam		33	5	38			
Evde/bahçede başka bir hayvan besleme	Evet	14	5	19	5,58	1	0,04*
	Hayır	19	0	19			
Toplam		33	5	38			
Hayvancılıkla uğraşma	Evet	3	1	4	0,26	1	0,52
	Hayır	30	4	34			
Toplam		33	5	38			

Tablo 4.8: IgM ELISA pozitifliğinin çeşitli risk faktörlerine bağlı olup olmadığını saptamak için yapılan ki-kare testi sonuçları (devamı)

Bahçe/tarla işleriyle uğraşma	Evet	7	1	8	0,10	1	1,00
	Hayır	26	4	30			
Toplam		33	5	38			
İçme suyu kaynağı	Musluk	9	0	9	1,73	1	0,56
	Damacana	24	5	29			
Toplam		33	5	38			
Yıkanmamış sebze/meyve tüketimi	Evet	2	0	2	0,41	1	1,00
	Hayır	31	5	36			
Toplam		33	5	38			
Çiğ et/et ürünleri tüketimi	Evet	8	1	9	0,00	1	1,00
	Hayır	24	4	29			
Toplam		32	5	38			
Yemek yapmadan önce el yıkama alışkanlığı	Evet	31	5	36	0,19	1	1,00
	Hayır	2	0	2			
Toplam		33	5	38			
Gebelikten önce kan alma öyküsü	Evet	4	3	7	6,31	1	0,03*
	Hayır	29	2	31			
Toplam		33	5	38			

χ^2 : Ki-kare, SS: standart sapma, *p<0,05.

Tablo 4.9’da IgG pozitifliğinin çeşitli risk faktörlerine göre farklılık gösterip göstermediğini saptamak için yapılan ki-kare testi sonuçları verilmiştir. Evde ve bahçede kedi besleme ve evde/bahçede kedi dışında başka bir hayvan besleme durumlarında IgG pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05; p=0,00, p=0,00, p=0,01). Ancak, hayvancılıkla uğraşma, bahçe/tarla işleriyle uğraşma, içme suyu kaynağı, yıkanmamış sebze/meyve ve çiğ et/et ürünleri tüketme ve yemek yapmadan önce el yıkama alışkanlığı özelliklerinde IgG pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 4.9: IgG ELISA pozitifliği için çeşitli risk faktörlerine ilişkin frekans dağılımları ve ki-kare testi sonuçları

Gruplar		IgG		Toplam	χ^2	SS	p
		Negatif (n)	Pozitif (n)				
Evde kedi besleme	Evet	2	7	9	9,19	1	0,00*
	Hayır	20	9	29			
Toplam		22	16	38			
Bahçede kedi besleme	Evet	6	14	20	7,62	1	0,00*
	Hayır	16	2	18			
Toplam		22	16	38			
Evde/bahçede başka bir hayvan besleme	Evet	7	13	20	6,47	1	0,01*
	Hayır	15	3	18			
Toplam		22	16	38			
Hayvancılıkla uğraşma	Evet	2	2	4	0,00	1	1,00
	Hayır	20	14	34			
Toplam		22	16	38			
Bahçe/tarla işleriyle uğraşma	Evet	5	3	8	0,03	1	1,00
	Hayır	17	13	30			
Toplam		22	16	38			
İçme suyu kaynağı	Musluk	8	1	9	4,27	1	0,05
	Damacana	14	15	29			
Toplam		22	16	38			
Yıkanmamış sebze/meyve tüketimi	Evet	2	0	2	1,44	1	0,5
	Hayır	20	16	36			
Toplam		22	16	38			
Çiğ et/et ürünleri tüketimi	Evet	21	15	36	0,07	1	1,00
	Hayır	1	1	2			
Toplam		22	16	38			
Yemek yapmadan önce el yıkama alışkanlığı	Evet	4	3	7	0,01	1	1,00
	Hayır	18	13	31			
Toplam		22	16	38			

Tablo 4.9: IgG ELISA pozitifliği için çeşitli risk faktörlerine ilişkin frekans dağılımları ve ki-kare testi sonuçları (devamı)

Çiğ et/et ürünleri tüketimi	Evet	6	3	9	0,25	1	0,71
	Hayır	16	13	29			
Toplam		22	16	38			

χ^2 : Ki-kare, SS: standart sapma, *p<0,05.

5. TARTIŞMA

Toksoplazmoz, dünyada yaygın olarak görülen, protozoon kaynaklı zoonotik bir hastalıktır. Toksoplazmozun prevalans oranları ülkeden ülkeye değişiklik göstermekle beraber, genel olarak %30-40 arasındadır. Gebelerdeki seroprevalans oranları ise %9,1-80 arasında değişmektedir. Genellikle, bağışıklık sistemi yeterli bireylerde asemptomatik seyirlidir. Ancak, immünsüpresif hastalar, gebeler, fetüs ve yenidoğan bebeklerde ciddi hastalık tablolarına yol açabilmektedir (Mustafa ve diğ., 2024; Jones ve diğ., 2014; Ayeah ve diğ., 2022; Liu ve diğ., 2015).

İlk trimesterde enfekte olan annelerin %12'sinin bebeklerinde transplasental yolla *T. gondii* geçişi görüldüğü bildirilmiştir. Gebeliğin ilk trimesterinde gelişen toksoplazmoz, fetüslerin yaklaşık %90'ında konjenital malformasyonlara neden olur. Son trimesterde enfekte olan annelerin bebeklerine ise bulaşma riski %90'ın üzerine çıkmaktadır ancak, bu dönemde sekel oluşma riski %0'dır. Gebelik öncesi dönemde kazanılan enfeksiyon ise bebekte genellikle sekel oluşturmaz (Linguissi ve diğ., 2012; Remington ve Desmonts, 1990).

Van'da yapılan bir çalışmada, çeşitli polikliniklere farklı semptomlarla başvuran toksoplazmoz şüpheli 300 hastanın serumları ELISA ile incelenmiş ve IgG ve IgM seropozitiflik oranları sırasıyla %28,33 ve %4,33 olarak bildirilmiştir (Özbay, 2000). Yıldırım ve Ataş (2023), 176 gebe ile yaptıkları seroprevalans araştırmasında, preeklampsili gebelerin %27,3'ünde ve normotansif gebelerin %20,5'inde IgG seropozitifliği bulmuşlardır. Ülkemizde yürütülmüş farklı çalışmalarda bildirilen *T. gondii* IgG seropozitiflik oranları ise, %18,8-28,7 arasında değişmektedir (Çubuk ve diğ., 2020; Gonca ve diğ., 2021; Kasap ve diğ., 2017). Çalışmamıza dahil olan gebelerin serumlarındaki IgM ve IgG antikor seviyeleri ELISA ile ölçüldü. *T. gondii* IgM antikoru seropozitiflik oranı %13,15; IgG seropozitiflik oranı ise %42,10 olarak bulundu. Çalışmamızdaki *T. gondii* IgM ve IgG seropozitiflik oranının literatürdeki benzer çalışmalara kıyasla yüksek bulunmasının sebebi, örneklem grubumuzun bir kısmının toksoplazmoz şüpheli gebelerden oluşmasıdır. Ayrıca, seropozitiflik oranları arasındaki farklılıklar, dahil edilen örneklem gruplarının klinik özellikleri, beslenme ve hijyen alışkanlıkları, evcil hayvan besleme durumları gibi faktörlerden de etkilenmektedir. Ancak, gebelerde akut toksoplazmoz tanısı için yalnızca *T. gondii* IgM varlığı kriter olarak

kullanıldığında gereksiz yere amniyosentez yapılabilmekte ve anti-paraziter tedaviye başlanabilmektedir. IgM antikorları primer enfeksiyondan sonra yıllarca pozitiflik verebilir. Bu nedenle, fetüste konjenital toksoplazmoz tanısı için, *T. gondii* IgM pozitifliği yeterli değildir (Liesenfeld ve diğ., 1997). IgM pozitifliği saptanan hastaların bebeklerinde konjenital toksoplazmoz tanısı için, IgG avidite testi, ultrason ve amniyotik sıvıdan yapılan PCR testleri kombine olarak kullanılmalıdır.

Sosyoekonomik koşullar *T. gondii* seropozitifliğine etki eden faktörlerden biridir. Çalışmamızda, katılımcıların %50'sinin gelir düzeyi orta olarak belirlendi. Gelir düzeyi ile hem IgM hem de IgG pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Düşük sosyoekonomik düzeye sahip bireylerde *T. gondii* seropozitiflik oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir. Almanya, Amerika ve Brezilya'da yürütülmüş olan araştırmalarda sosyoekonomik düzeyi yüksek olan bireylerde *T. gondii* seropozitifliğinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda ise sosyoekonomik düzey ve *T. gondii* seropozitifliği arasında anlamlı bir farklılık olmadığı ifade edilmiştir (Wilking ve diğ., 2016; Pearce ve diğ., 2012; Durdu ve Mutlu, 2017; Demiroğlu ve diğ., 2015). Sosyoekonomik düzeyi düşük olan insanlarda, hayvancılık ve tarımla uğraşma oranının daha fazla olması ve sağlık hizmetlerine ulaşmada yaşanan zorluklar gibi nedenler seropozitiflik oranlarının yüksek bulunmasını açıklayabilir.

Toksoplazmoz risk faktörlerinden biri de evde kedi beslemektir. Çalışmamızda, gebelerin evde kedi besleme durumu ile IgM ve IgG pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bahçede kedi besleme durumu ile *T. gondii* IgG pozitifliği arasında anlamlı fark görülürken; IgM pozitifliği ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Brezilya'da yapılan epidemiyolojik bir çalışmada evinde ve/veya bahçesinde kedi besleyen bireylerde beslemeyenlere göre 1,6 kat daha fazla toksoplazmoz seropozitifliği bildirilmiştir. Bu oran, Çin'de gebelerle yapılan bir olgu kontrol çalışmasında 3,5 kat, Gana'da yürütülen epidemiyolojik bir çalışmada ise 7,7 kat olarak saptanmıştır. İran'da yapılan bir meta analizde, kedilerle teması olan bireylerde seropozitiflik oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise, evde kedi besleme ve *T. gondii* seropozitifliği arasında bir ilişki olmadığı ifade edilmiştir (de Almeida Aloise ve diğ., 2018; Cong ve diğ., 2015; Abu ve diğ., 2015; Foroutan-Rad ve diğ., 2016; Demiroğlu ve diğ., 2015; Ertuğ ve diğ., 2005). *T. gondii* oookistlerinin asıl bulaş kaynağı kedi dışkısı olduğundan, evde ve bahçede kedilerle temas etme

durumu seropozitiflik oranı artışını açıklar. Çalışmamızın bulguları da, literatürdeki bu verileri destekler niteliktedir.

Bahçe ve tarla işleri ile ilgilenen, toprakla temas halinde olan bireyler toksoplazmoz açısından risk altındadır. Çalışmamızda, bahçe veya tarla işleriyle uğraşma ile *T. gondii* seropozitifliği (IgM ve IgG) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. Demirci ve Mor'un (2021) Kars'ta gebelerle yaptıkları seroprevalans çalışmasında da bahçe/tarla işleriyle uğraş ve *T. gondii* seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Marković-Denić ve diğ. (2023) Sırbistan'da gebelerle gerçekleştirdikleri araştırmada toprakla temas ile *T. gondii* seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadıklarını bildirmişlerdir. Kedi ve kemirgen dışkısıyla kontamine olan topraklarda yetişen sebzelerden bulaş riskinin daha fazla olması, toprağa çıplak elle temas edilmesi ve akabinde ellerin yıkanmaması bu risk artışının sebeplerindedir.

İçme sularına ookistlerin karışması yoluyla toksoplazmoz gelişebilmektedir. Çalışmamızda, içme suyunun sağlandığı kaynak ile IgM ve IgG pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Aydın'da yapılan bir çalışmada çeşme suyu tüketenlerde, damacana suyu tüketenlere kıyasla *T. gondii* seropozitifliğinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Ertuğ ve diğ., 2005). Rivera ve diğ. (2019) ise gebelerde içme suyu kaynağı ile *T. gondii* seropozitifliği arasında istatistiksel anlamda bir farklılık olmadığını ifade etmiştir. Şebeke sularının ookistlerle kontamine olması durumunda içme suyu kaynaklı bulaş gelişebilir. Ancak, yeterli sanitasyon koşullarının sağlandığı bölgelerde bu risk en aza indirilebilir.

Çiğ/az pişmiş et ve et ürünleri, iyi yıkanmamış sebze ve meyvelerin yenmesi *T. gondii* bulaşında rol oynayan başlıca risk faktörlerindedir. Demirci ve Mor (2021), çiğ et/et ürünleri veya yıkanmamış meyve/sebzelerle temas halinde olan mutfak gereçlerinin temizliğine dikkat etmeyen katılımcılarda *T. gondii* IgG seropozitifliğinin daha yüksek olduğunu, ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Ducrocq ve diğ. (2021), çiğ veya az pişmiş et tüketen bireylerde, tükettikleri hayvan türünden bağımsız olarak, eti iyice pişirenlere kıyasla 1,7-3,0 kat daha fazla *T. gondii* seropozitifliğinin görüldüğünü ifade etmişlerdir. Abu ve diğ. (2015) çiğ/az pişmiş et yenmesi ve *T. gondii* seropozitifliği arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Çalışmamızda, yıkanmamış sebze veya meyve tüketme durumu ile *T. gondii* IgM ve IgG seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptanmadı. *T. gondii* IgG seropozitifliği ile çiğ et/et ürünleri tüketme arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmezken; IgM pozitifliği saptanan hastaların hiçbirinde çiğ et/et ürünleri tüketimi olmadığından değerlendirme yapılmadı. Bu sonuçlar, etin yeterince pişirilmesinin paraziti etkisiz hale getirdiği ve bulaşma riskini azalttığı yönündeki mevcut anlayışla uyumludur.

Ellerin su ve sabunla yıkanması, gıdaların ve yemek yapımında kullanılan gereçlerin *T. gondii* ile çapraz kontaminasyonu önler (Innes ve Vermeulen, 2006). Bir surfaktan olan sabunların temizleme mekanizması temelde mekaniktir. Bu sayede ellerden, kist ve trofozoitler arındırılır (Jumaa, 2005). Abu ve diğ. (2015) Gana'da yürüttükleri popülasyon bazlı çalışmada, *T. gondii* seropozitifliği ile ellerin yıkanması arasında anlamlı bir ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir. Demirci ve Mor (2021), *T. gondii* seropozitifliği ile el yıkama alışkanlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadıklarını ifade etmişlerdir. Çalışmamızda, yemek yapmadan önce ellerin yıkanması durumu ile IgM ve IgG seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi.

T. gondii'nin kan transfüzyonu yoluyla bulaşma riski yüksektir. Farklı çalışmalarda, kan donörlerinde %7,4-28,8 arasında *T. gondii* seroprevalansı rapor edilmiştir. Ancak, bazı çalışmalarda, kan transfüzyonu alan ve almayan hastalarda *T. gondii* seropozitifliği arasında anlamlı bir farklılık olmadığı da bildirilmiştir (Sundar ve diğ., 2007; Alvarado-Esquivel ve diğ., 2018). Çalışmamızda gebelikten önce kan transfüzyonu öyküsü varlığı ile IgM seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. IgM değeri pozitif olan hastaların %60'ının gebelik öncesinde kan nakli yaptırdığı görüldü. Bu nedenle, özellikle gebelere ve/veya yakın zamanda gebelik planlayan kişilere verilecek kan numunelerinde, nakil öncesinde *T. gondii*'nin de taranması gerekir. Ayrıca, geçirilmiş bazı enfeksiyonlar, gebelerde toksoplazma antikorları açısından yalancı antikor pozitifliğine yol açabilmektedir. Viral enfeksiyonların *T. gondii* IgM seropozitifliği oluşturabileceği bilinse de, IgG seropozitifliği üzerindeki etkisine ilişkin literatürde herhangi bir veri yoktur (Pelloux ve diğ., 1999; Fricker Hidalgo ve diğ., 2013). Çalışmamıza dahil edilen hastaların tıbbi geçmipleri incelendiğinde aktif viral enfeksiyonları bulunmamaktadır. Buna rağmen, henüz tanı konulmayan asemptomatik viral enfeksiyonlar nedeniyle, kan transfüzyonu alan hastalarda yalancı IgM pozitifliğinin meydana gelmiş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Gebeliğin ilk trimesterinde, plasenta geçirgenliğinin az olmasına bağlı olarak amniyotik sıvıdaki parazit yükü düşük olabilir. Dolayısıyla bu durum da, yalancı negatif sonuçlara yol açabilir. Literatürde, PCR duyarlılığının gebelik trimesteriyle beraber artış gösterdiği ifade edilmektedir. En iyi duyarlılığın ise, gebeliğin 17 ila 21. haftaları arasında saptandığı bildirilmiştir. Daha önceki haftalarda, amniyotik sıvıdan yapılan PCR testinin güvenilirliği konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır. Buna ek olarak, amniyotik sıvıdan yapılacak PCR testi, enfekte anne parazitemik aşamadayken daha etkin sonuçlar vermektedir. (Rabilloud ve diğ., 2010; Bastien, 2002; Sterkers ve diğ., 2010; Thalib ve diğ., 2005; Remington ve diğ., 2004; Romand ve diğ., 2001; Rorman ve diğ., 2006). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %76,32'sine 13-19. haftalar arasında amniyosentez yapılmıştır. Tüm hastaların amniyotik sıvı örneklerinde saptanan PCR negatifliği, amniyosentezin 20. haftadan önce yapılmasından etkilenmiş olabilir. Ancak, hastaların %18,42'sine 20-26. haftalar arasında amniyosentez uygulanmış olup, bu hastaların da amniyotik sıvı numunelerinde negatif PCR sonucu saptanmıştır.

Tedavinin, annedeki enfeksiyonun fetüse bulaşmasını önlemek amacıyla, anne serokonversiyonundan sonraki 3 hafta içinde başlatılması önerilmektedir. Serum ve amniyotik sıvı gibi numunelerin farklı enfeksiyon dönemlerinde ve tedaviye başladıktan sonra alınmasının, parazit miktarına bağlı olarak, PCR'da DNA amplifikasyonunu etkilediğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Diğer bir yandan, amniyosentez yapılan 707 akut toksoplazmozlu olan gebenin yer aldığı bir kohort çalışmasında, hastaların 432'sine spiramisin tedavisine başladıktan sonra amniyosentez yapıldığı, bu durumun PCR'nin duyarlılığını veya özgüllüğünü etkilemediği de bildirilmiştir (SYROCOT, 2007; Prusa ve diğ., 2015). Çalışmamıza dahil olan ve *T. gondii* IgG ve IgM pozitifliği saptanan hastaların amniyotik sıvı ve serumlarının hiçbirinde pozitiflik görülmedi. Bu gebeler, amniyosentez yapılana kadar spiramisin tedavisi almışlardır. Spiramisinin plasentadan geçmediği bilindiğinden, amniyotik sıvıdan yapılan PCR sonuçlarını etkilemesi düşük bir olasılıktır. Ancak, verilen tedavi nedeniyle anne kanında yer alan trofozoitlerin elimine edilmesi, serum numunelerinde saptanan negatif PCR sonuçlarını açıklayabilir. Her iki durumda klinik açıdan potansiyel riskler göz önüne alındığında, tanı testlerinin duyarlılığını arttırmak için tedaviyi geciktirme durumu tartışmalıdır.

Ayrıca, Yamada ve diğ. (2011) Japonya'da yaptıkları bir çalışmada, amniyosentezle alınan amniyotik sıvıdan yapılan PCR sonuçları negatif iken doğumda pozitif dönen 3 vaka ve amniyotik sıvıdaki PCR sonuçları amniyosentezde pozitif iken doğumda negatif saptanan 1

vaka saptamışlardır. Yazarlar, amniyotik sıvıdan yapılan PCR sonuçlarındaki bu değişikliklerin, amniyosentezin erken dönemde yapılması, düşük *T. gondii* yükü, spiramisin tedavisinin fetüse etkisinin olmaması ve/veya PCR testleriyle ilgili sorunlardan kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir.

Ek olarak, anne kanındaki *T. gondii* DNA'sı için PCR pozitifliğinin literatürde bildirim olduğu azdır ve bu bulgunun klinik önemi belirsizdir. Serumdan saptanan PCR pozitifliği, yalnızca primer enfeksiyon ve gebelik sırasında *T. gondii* reaktivasyonu durumlarında oluşabilir (Yamada ve diğ., 2011). Akut toksoplazmozlu ve bağışıklık sistemi sağlam hastalarla yapılan bir çalışmada; ciddi semptomları olan ve semptomların başlangıcına yakın bir zamanda alınan kan örneklerinde dahi PCR ile pozitiflik saptanmamıştır (Neves ve diğ., 2021).

Düşük avidite sonuçları, bir yıl kadar uzun bir süre saptanabilir. Jenum ve diğ. (1997) primer enfeksiyondan sonra 20 haftadan uzun süre takip edilen 12 gebeden 5'inin serumunda gözlem süresi boyunca avidite değerinin çok düşük olarak kaldığını bildirmişlerdir. Bu nedenle, düşük IgG aviditesinin, gebelikten önceki 13-20. haftalar içinde gelişen akut enfeksiyonu doğru bir şekilde tanımlayamadığını ifade etmişlerdir. Benzer biçimde Ikuta ve diğ. (2023) avidite indeksinin 3 ay kadar düşük kalabildiğini raporlamışlardır. Fransız Ulusal Toksoplazmoz Referans Merkezi bünyesinde, 12 laboratuvardan toplanan 26 vakanın test edildiği bir araştırma yürütülmüştür. 26 gebenin 11'inde IgM pozitifliği ve hastaların 16'sında düşük avidite bildirilmiştir. Gebelerin 22'si, doğuma kadar spiramisin ile tedavi edilmiştir. 11 vakada amniyotik sıvı *T. gondii* DNA'sı PCR ile analiz edilmiş ve tüm vakalarda sonuç negatif saptanmıştır (Fricker Hidalgo ve diğ., 2013). Cezayir'de 143 gebe ile yapılan bir çalışmada hastaların 57'sinin *T. gondii* IgG yönünden pozitif olduğu, bu hastaların 27'sinde *T. gondii* IgG ve IgM pozitifliğinin birlikte görüldüğü, 9 hastanın düşük avidite, 3 hastanın orta derece aviditeye sahip olduğu bildirilmiştir. Düşük aviditeye sahip hastaların amniyosentez materyallerinden yapılan PCR testi sonucunda 4 gebede pozitiflik saptanmıştır (Berredjem ve diğ., 2017). Brezilya'da 116 seropozitif (IgG ve IgM pozitif) gebe ile yapılan bir çalışmada, hastaların 49'unun düşük aviditeye sahip olduğu, tüm gebelerin kanlarından yapılan PCR testi sonucunda yalnızca 1 gebede pozitiflik saptandığı bildirilmiştir. Ayrıca, 85 gebeye amniyosentez yapılmış olup, 3 vakanın amniyotik sıvısında PCR pozitifliğine rastanmıştır. Doğum sonrasında 6 bebeğe konjenital toksoplazmoz tanısı konulmuş olup, plasenta örneklerinden yapılan PCR sonucunda 1 vakada pozitiflik bildirilmiştir. Ancak, hiçbir kan örneğinde PCR pozitifliğine rastlanmamıştır (de La Fuente Villar ve diğ., 2023). Türkiye'de

gebelerle yapılan bir prevalans çalışmasında, avidite değeri düşük saptanan 112 gebeye amniyosentez yapıldığı ve amniyotik sıvıdan yapılan PCR testi sonucunda 1 hastada pozitiflik görüldüğü ve bu hastanın gebeliğinin sonlandırıldığı bildirilmiştir (Durukan ve Çevikoğlu Kılı, 2019). Koçak ve Kan'ın (2020) Çorum'da yaptıkları çalışmada, 26 gebe *T. gondii* IgM yönünden pozitif olarak saptanmış olup, 7 hastada düşük avidite tespit edilmiştir. Bu hastaların amniyosentez ile alınan amniyotik sıvılarında yapılan PCR testi sonucunda, hiçbir hastada pozitiflik saptanmamıştır. Ankara'da 9 yıllık *T. gondii* serolojik taraması sonucunda 142 düşük aviditeli hastanın 60'ına amniyotik sıvıdan PCR testi yapılmış olup, hastaların tamamı negatif bulunmuştur (Sert ve diğ., 2019). Çalışmamızda hem IgM hem de IgG seropozitifliği saptanan 5 hastanın 3'ünde düşük avidite saptandı ve bu hastaların tamamında hem annenin serumunda hem de amniyotik sıvı numunelerinde PCR sonucu negatif bulundu. Literatürdeki bilgiler ışığında, özellikle ilk trimesterdaki gebelerde avidite değerinin düşük veya sınırda saptanmasının, gebede akut enfeksiyon tanısını koymada yanıltıcı olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu hastalardan yapılan serolojik testlerin, 2-3 hafta sonra tekrarlanması gerekmektedir. Sürenin kısıtlı olduğu durumlarda, bu tarama testleri IFAT gibi testlerle doğrulanmalıdır.

Gebelerde ELISA ile yapılan tarama testinde *T. gondii* IgG ve IgM antikorlarının pozitif sonuç vermesi durumunda; IgG avidite testi yapılması, düşük avidite saptanan hastalara da amniyosentez ile alınan amniyotik sıvı numunelerinden PCR yapılması önerilir. Ancak, IgM pozitifliği ve düşük IgG avidite nedeniyle akut enfeksiyon geçirdiği düşünülen hastaların amniyotik sıvılarında çoğu zaman parazit DNA'sı saptanmamaktadır. Marin ve diğ.'nin (2017) gebelerde toksoplazmoz tanısında ELISA ve PCR yöntemlerinin uyumluluğunu araştırdıkları çalışmasında, gebelerin %4'ünde IgM, %43'ünde IgG ve %6,5'inde hem IgM hem de IgG pozitifliği bildirilmiştir. *T. gondii* DNA'sını tespit etmek için plasental numunelere PCR testi uygulanmış ve hastaların %10,5'inde pozitiflik saptanmıştır. PCR pozitifliği saptanan hastaların %23,8'inde IgM pozitif, %4,8'inde olgu IgG pozitif, %52,4'ünde ise hem IgM hem de IgG pozitif olarak bildirilmiştir. Ek olarak, 4 hastada (%19,0) ise antikorların hiçbirinde pozitiflik görülmemiştir. Sonuçta, PCR ve ELISA arasında orta düzeyde mantıksal uyum olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda ise IgM ve IgG pozitif hastaların hiçbirinde PCR pozitifliği saptanmadı. Bu nedenle, ELISA ve PCR yöntemlerinin farklı parametreleri saptadığı, ELISA'nın bir doğrulama testi değil, tarama testi olduğu ve her IgM pozitifliğinin akut

enfeksiyon anlamına gelmediği, her PCR negatifliğinin ise toksoplazmozun dışlamadığı akılda tutulmalıdır.

Konjenital toksoplazmozun etkin prenatal tanısı, gebeliğin erken dönemde sonlandırılmasına veya fetusun tedavisine başlanmasına karar verilmesine olanak sağlar. Prenatal tanı, kan ve amniyotik sıvı ile yapılan laboratuvar testleri ve fetüsün ultrasonografik muayenesi ile konur (Desmont ve diğ., 1985; Wong ve Remington, 1994). Assmar ve diğ. (2004) *T. gondii* serolojik taraması yaptıkları 200 gebenin 49'unda *T. gondii* IgG pozitifliği saptamışlardır. 49 hastanın 11'inde *T. gondii* IgG titresinde artış olduğunu ve bu vakaların 4'ünde IgM pozitifliği görüldüğünü bildirmişlerdir. 11 gebeden aldıkları amniyotik sıvıda PCR testi uygulanmış ve 4 vakada pozitiflik saptanmıştır. Bu gebelerden birinde gebelik sonlandırılmıştır (Assmar ve diğ., 2004). Türkiye dahil olmak üzere birçok ülkede medikal abortusa karar verme, hastanın amniyosentezi reddetmesi gibi nedenlerle, bazı durumlarda anne kanındaki serolojik bulgulara dayanarak gerçekleştirilebilmektedir. Bu da enfekte olmayan pek çok fetüsün gereksiz yere abort edilmesine yol açabilmektedir. Bu nedenle, bu karara varmadan önce amniyotik sıvıda yapılacak PCR ile konjenital toksoplazmoz tanısı şekillendirilmeli, hastalar PCR testinin önemi konusunda bilinçlendirilmelidir (Burg ve diğ., 1989).

PCR yöntemi, saatler içerisinde sonuç verebilen bir testtir. Ayrıca, konjenital toksoplazmoz tanısı için, hücre kültürü, deney hayvanlarına inokülasyon ve fetal kan serolojik testleri ile karşılaştırıldığında, en duyarlı yöntemdir. PCR testinin duyarlılık oranları %40-92 arasında değişmekte olup negatif prediktif değeri %96-98 arasındadır (Paquet ve Yudin, 2013; Thalib ve diğ., 2005; Wallon ve diğ., 2010). Bu nedenle, yanlış negatif sonuçların mutlaka göz önünde bulundurulması gerekmektedir (Avcı ve diğ., 2016). PCR'da yalancı pozitifliklerin en aza indirilmesi için; test yapılmadan önce uygulanan tedavi planlarının test performansını ne ölçüde etkilediğinin tartışılması, sonuçların annede enfeksiyonun meydana geldiği gebelik aşaması gibi klinik bilgilerle beraber yorumlanması ve *T. gondii* DNA'sında daha fazla tekrarlanan yeni gen hedeflerin araştırılması gerekmektedir. Gebelerin toksoplazmoz açısından taranması için kullanılan teknikler birbirini tamamlayıcı özellikte olmalıdır, ancak bazı araştırmacılar çoğu serolojik teknikten ziyade PCR yöntemini önermektedir (Kaiser ve diğ., 2007).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Toksoplazmoz taramasında kullanılan temel yöntemlerden biri serolojik testler olsa da bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Antikorlar, parazitemiden birkaç hafta sonrasına kadar saptanabilir düzeye gelmediğinden, bu yöntemler enfeksiyonun aktif fazı sırasında *T. gondii*'ye karşı oluşan antikorları tespit edemeyebilir. Ayrıca bu yöntem, antikor üretiminin yeterli olmadığı immünsüpresif bireylerde de antikor tespitinde başarısız olabilmektedir. Ek olarak, bazı viral enfeksiyonların *T. gondii* IgM açısından yalancı pozitiflik verdiği de bilinmektedir. Toksoplazmozun kesin tanısı için serolojik tarama yöntemlerine ek olarak PCR yönteminin de kullanılması bu sorunları ortadan kaldırabilir. Ancak, gebelik döneminde yalnızca PCR testi negatifliğine bağlı konulan tanı, her zaman konjenital enfeksiyon olasılığını dışlamayabilir ve pozitif PCR sonuçları da enfeksiyonu her zaman doğrulamayabilir (Abbas ve diğ., 2014).

Çalışmamıza dahil edilen 38 gebenin 3'ünde düşük avidite saptandı. Hastaların amniyosentez sıvıları ve serumlarından yapılan PCR sonucunda tüm hastalar negatif bulundu, hiçbir hastada fetüse geçiş görülmedi. Annede enfeksiyonun geliştiği zaman ile amniyosentez arasındaki sürenin kısa olması, anneden bebeğe geçişin amniyosentez sonrasında meydana gelmesi, numunelerdeki DNA'nın bozulma ihtimali, PCR'ın 1 mL'lik amniyotik sıvıda gerçekleştirilmesi nedeniyle parazit yükünün düşük olma olasılığı ve amniyotik sıvının kompleks içeriği gibi etkenler PCR reaksiyonunu etkileyebilir. Ek olarak, avidite değerinin aylarca düşük olarak kalabildiği göz önünde bulundurulduğunda, avidite indeksi düşük saptanan 3 gebeye konulan akut enfeksiyon tanısı da yanıltıcı olabilir. Bu nedenlerle, konjenital toksoplazmozun kesin tanısı; hastaların immünsüpresyon durumu, gebelerin gestasyonel özellikleri gibi klinik verileri akılda tutularak, serolojik ve PCR testlerinin kombinasyonlarıyla konulmalıdır. Toksoplazmoz tanısında serolojik ve moleküler tekniklerinin bir arada yapıldığı çalışmamız, ülkemizde sınırlı sayıdadır. Verilerimiz, ülke bazında kullanılan rutin tanı algoritmalarının geliştirilmesi konusunda yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

- Abbas, H.H., Alasadiy, Y.D., & Al-tememi, M.B., 2014, Detection *Toxoplasma gondii* by real-time PCR in abortive and pregnant women in Almuthanna province, *Journal of interdisciplinary academic research multidisciplinary*, 2, 310-317.
- Abu, E.K., Boampong, J.N., Ayi, I., Ghartey-Kwansah, G., Afoakwah, R., Nsiah, P., & Blay, E., 2015, Infection risk factors associated with seropositivity for *Toxoplasma gondii* in a population-based study in the Central Region, Ghana, *Epidemiology and infection*, 143 (9), 1904-1912.
- Ajioka, J.W., Fitzpatrick, J.M., & Reitter, C.P., 2001, *Toxoplasma gondii* genomics: shedding light on pathogenesis and chemotherapy, *Expert reviews in molecular medicine*, 2001, 1-19.
- Ali-Heydari, S., Keshavarz, H., Shojaee, S., & Mohebbali, M., 2013, Diagnosis of antigenic markers of acute toxoplasmosis by IgG avidity immunoblotting, *Parasite*, 20, 18-22.
- Alvarado-Esquivel, C., Sánchez-Anguiano, L. F., Hernández-Tinoco, J., Ramos-Nevarez, A., Estrada-Martínez, S., Cerrillo-Soto, S.M., Medina-Heredia, G.E., Guido-Arreola, C.A., Soto-Quintero, A.A., & Beristain-Garcia, I., 2018, Association between *Toxoplasma gondii* infection and history of blood transfusion: a case-control seroprevalence study, *The journal of international medical research*, 46 (4), 1626-1633.
- Assmar, M., Yassaei, F., Terhovanesian, A., Esmaeili, A.R., Hassan, N., Farzanehnezhad, Z., Naddaf, S.R., 2004, Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: Validity of PCR using amniotic fluid against indirect fluorescent antibody assay in mothers, *Iran journal of public health*, 33 (1), 1-4.
- Assolini, J.P., Concato, V.M., Gonçalves, M.D., Carloto, A.C.M., Conchon-Costa, I., Pavanelli, W.R., Melanda, F.N., & Costa, I.N., 2017, Nanomedicine advances in toxoplasmosis: diagnostic, treatment, and vaccine applications, *Parasitology research*, 116 (6), 1603-1615.
- Avcı, M.E., Arslan, F., Çiftçi, Ş., Ekiz, A., Tüten, A., Yildirim, G., & Madazli, R., 2016, Role of spiramycin in prevention of fetal toxoplasmosis, *The journal of maternal-fetal and neonatal medicine*, 29 (13), 2073-2076.
- Ayeh, J.N., Oladokun, A., Sumbele, I.U.N., Ilesanmi, A.O., & Bekindaka, O.N., 2022, Seroprevalence of Gestational and Neonatal Toxoplasmosis as well as Risk Factors in Yaoundé, Cameroon, *Journal of parasitology research*, 2022, 6406259.
- Bastien, P., 2002, Molecular diagnosis of toxoplasmosis, *Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene*, 96 (Suppl 1), 205-215.

- Bayhan, G., Suay, A., Atmaca, S., & Yayla, M., 1998, Gebelerde Toksoplazma seropozitifliği, *Türkiye parazitoloji dergisi*, 22 (4), 359-361.
- Beamen, B.H., McCabe, R.E., Wong, S., & Remington, J.S., 1995, *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of infectious diseases*. Livigstone: New York; 2455-2475.
- Berredjem, H., Aouras, H., Benlaifa, M., Bechecker, I., & Djebbar, M.R., 2017, Contribution of IgG avidity and PCR for the early diagnosis of toxoplasmosis in pregnant women from the North-Eastern region of Algeria, *African health sciences*, 17 (3), 647-656.
- Black, M.W., & Boothroyd, J.C., 2000, Lytic cycle of *Toxoplasma gondii*, *Microbiology and molecular biology reviews*, 64 (3), 607-623.
- Buffolano, W., Lappalainen, M., Hedman, L., Ciccimarra, F., Del Pezzo, M., Rescaldani, R., Gargano, N., & Hedman, K., 2004, Delayed maturation of IgG avidity in congenital toxoplasmosis, *European journal of clinical microbiology infectious diseases*, 23 (11), 825-830.
- Burg, J.L., Grover, C.M., Pouletty, P., & Boothroyd, J.C., 1989, Direct and sensitive detection of a pathogenic protozoan, *Toxoplasma gondii*, by polymerase chain reaction, *Journal of clinical microbiology*, 27 (8), 1787-1792.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2023, *Parasites-Toxoplasmosis (Toxoplasma infection)*, <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/index.html>, [Ziyaret tarihi: 1 Haziran 2023].
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), DPDx, 2022, *Laboratory identification of parasites of public health concern, toxoplasmosis*, <https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html#:~:text=Diagnosis%20is%20usually%20achieved%20by,molecular%20methods%20such%20as%20PCR%20>, [Ziyaret tarihi: 20 Kasım 2023]
- Chen, M.C., Lin, Z.W. ve Ling, M.H., 2016, Near-infrared light-activatable microneedle system for treating superficial tumors by combination of chemotherapy and photothermal therapy, *ACS nano*, 10, 93-101.
- Chorlton, S.D., 2017, *Toxoplasma gondii* and schizophrenia: a review of published RCTs, *Parasitology research*, 116, 1793-1799.
- Cong, W., Dong, X.Y., Meng, Q.F., Zhou, N., Wang, X.Y., Huang, S.Y., Zhu, X.Q., & Qian, A.D., 2015, *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: a seroprevalence and case-control study in eastern China, *BioMed research international*, 2015, 170278.
- Conley, F.K., Jenkins, K.A., & Remington, J.S., 1981, *Toxoplasma gondii* infection of the central nervous system. Use of the peroxidase-antiperoxidase method to demonstrate toxoplasma in formalin fixed, paraffin embedded tissue sections, *Human pathology*, 12 (8), 690-698.
- Cortina-Borja, M., Tan, H.K., Wallon, M., Paul, M., Prusa, A., Buffolano, W., Malm, G., Salt, A., Freeman, K., Petersen, E., Gilbert, R.E., & European Multicentre Study on

- Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT), 2010, Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study, *PLoS medicine*, 7, e1000351.
- Costa, J.M., Pautas, C., Ernault, P., Foulet, F., Cordonnier, C., & Bretagne, S., 2000, Real Time PCR for diagnosis and follow-up of *Toxoplasma* reactivation after allogeneic stem cell transplantation using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes, *Journal of clinical microbiology*, 38, 2929-2932.
- Çubuk, F., Hasbek, M., Taşkın Kafa, A.H., & Çelik, C., 2020, Hastanemize Başvuran Gebelerde Toksoplazma, Rubella Virüs ve Sitomegalovirus Enfeksiyonları İçin Serolojik Göstergelerin Değerlendirilmesi, *Türk mikrobiyoloji cemiyeti dergisi*, 50, 211-217.
- Dass, S.A., Vasudevan, A., Dutta, D., Soh, L.J., Sapolsky, R.M., & Vyas, A., 2011, Protozoan parasite *Toxoplasma gondii* manipulates mate choice in rats by enhancing attractiveness of males. *PloS one*, 6 (11), e27229.
- de Almeida Aloise, D., Coura-Vital, W., Carneiro, M. venâncio Rodrigues, M., Acácia da Silva Toscano, G., Bernardino da Silva, R., de Andrade Neto, V.F., & Almeida Vitor R.W., 2018, Seroprevalence and risk factors for human toxoplasmosis in northeastern Brazil. *Revista de patologia tropical*, 46 (4), 307-320.
- de La Fuente Villar, B.B., Gomes, L.H.F., Portari, E.A., Ramos, C.N.P., Rocha, D.N., Pereira, J.P., Neves, E.S., Guida, L.D.C., 2023, Real Time PCR in the diagnosis of congenital toxoplasmosis, *The Brazilian journal of infectious diseases*, 27 (5), 102804.
- de Melo, E.J., & de Souza, W., 1997, A cytochemistry study of the inner membrane complex of the pellicle of tachyzoites of *Toxoplasma gondii*, *Parasitology research*, 83 (3), 252-256.
- de Ory, F., Casas, I., Domingo, C.J., & Echevarría, J., 1995, Application of fluoroimmunoassay to the identification of low avidity specific IgG against pathogenic human viruses and *Toxoplasma gondii*, *Clinical and diagnostic virology*, 3 (4), 323-332.
- Demar, M., Hommel, D., Djossou, F., Peneau, C., Boukhari, R., Louvel, D., Bourbigot, A.M., Nasser, V., Ajzenberg, D., Darde, M.L., & Carme, B., 2012, Acute toxoplasmoses in immunocompetent patients hospitalized in an intensive care unit in French Guiana, *Clinical microbiology and infection*, 18, E221-E231.
- Demirci, F., & Mor, N., 2021, Kars yöresindeki gebelerde *Toxoplasma gondii*: Seroprevalans ve olası risk faktörleri, *Türk hijyen ve deneysel biyoloji dergisi*, 78 (2), 175-186.
- Demiroğlu, T., Polat, Z.A., & Çelik, C., 2015, Kilis Devlet Hastanesi Kadın Doğum Polikliniğine başvuran doğurgan çağıdaki kadınlarda *Toxoplasma gondii* seropozitifliğine etki eden risk faktörlerinin araştırılması, *Türkiye parazitoloji dergisi*, 39, 299-304.
- Derouin, F., Pelloux, H., & ESCMID Study Group on Clinical Parasitology, 2008, Prevention of toxoplasmosis in transplant patients, *Clinical microbiology and infection*, 14 (12), 1089-1101.

- Deshpande, P.S., Kotresha, D., Noordin, R., Yunus, M.H., Saadatnia, G., Golkar, M., Osman, S., Karim, I.Z., & Ghaffarifar, F., 2013, IgG avidity Western blot using *Toxoplasma gondii* rGRA-7 cloned from nucleotides 39-711 for serodiagnosis of acute toxoplasmosis, *Revista do instituto de medicina tropical de Sao Paulo*, 55 (2), 79-83.
- Desmonts, G., & Couvreur, J., 1974, Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus, *Bulletin of the New York academy of medicine*, 50, 146-159.
- Desmonts, G., & Remington, J.S., 1980, Direct agglutination test for diagnosis of Toxoplasma infection: method for increasing sensitivity and specificity, *Journal of clinical microbiology*, 11 (6), 562-568.
- Desmonts, G., Daffos, F., Forestier, F., Capella-Pavlovsky, M., Thulliez, P., & Chartier, M., 1985, Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis, *Lancet*, 1 (8427), 500-504.
- Dubey, J.P., & Lappin, M.R., 2006, *Toxoplasmosis and neosporosis*, Infectious disease of the dog and cat, In: Greene, C.E. (eds.), Philadelphia, Saunders, W.B, 754-775.
- Dubey, J.P., 1996, Infectivity and pathogenicity of *Toxoplasma gondii* oocysts for cats, *The journal of parasitology*, 82 (6), 957-961.
- Dubey, J.P., 1998, Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*, *International journal for parasitology*, 28 (7), 1019-1024.
- Dubey, J.P., 2008, The history of *Toxoplasma gondii*-the first 100 years, *The journal of eukaryotic microbiology*, 55 (6), 467-475.
- Dubey, J.P., 2009, History of the discovery of the life cycle of *Toxoplasma gondii*, *International journal for parasitology*, 39, 877-882.
- Dubey, J.P., 2010, *Toxoplasmosis in domestic cats and other felids*, Toxoplasmosis of animals and humans, In: Dubey, J.P. (ed.), Chapter 3, 2nd edition, CRC press, Boca Raton, Florida, 118.
- Dubey, J.P., Lindsay, D.S., & Speer, C.A., 1998, Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts, *Clinical microbiology reviews*, 11 (2), 267-299.
- Ducrocq, J., Simon, A., Lemire, M., De Serres, G., & Lévesque, B., 2021, Exposure to *Toxoplasma gondii* Through Consumption of Raw or Undercooked Meat: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Vector borne and zoonotic diseases*, 2 (1), 40-49.
- Dunay, I.R., Gajurel, K., Dhakal, R., Liesenfeld, O., & Montoya, J.G., 2018, Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice, *Clinical microbiology reviews*, 31 (4), e00057-17.
- Duong, H.T.T., Kim, N.W., Thambi, T., Phan, V.G., Lee, M.S., Yin, Y., Jeong, J.H., & Lee, D.S., 2018, Microneedle arrays coated with charge reversal pH-sensitive copolymers improve antigen presenting cells-homing DNA vaccine delivery and immune responses, *Journal of controlled release*, 269, 225-234.

- Durdu, B., & Mutlu, M., 2017, Sağlıklı gebelerde toksoplazma seroprevalansı ve IgG avidite değerlerinin incelenmesi, *Bakırköy tıp dergisi*, 13 (3), 140-144.
- Durukan, H., & Çevikoğlu Kılılı, M., 2019, Türkiye’de 2012-2017 yılları arasında üçüncü basamak sağlık kurumuna başvuran gebe kadınlarda toksoplazmozis seropozitiflik oranının ve klinik sonuçların retrospektif olarak değerlendirilmesi, *Türkiye parazitoloji dergisi*, 43 (3), 106-110.
- Elbez-Rubinstein, A., Ajzenberg, D., Dardé, M.L., Cohen, R., Dumètre, A., Yera, H., Gondon, E., Janaud, J.C., & Thulliez, P., 2009, Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review, *The journal of infectious diseases*, 199 (2), 280-285.
- Elmore, S.A., Jones, J.L., Conrad, P.A., Patton, S., Lindsay, D.S., & Dubey, J.P., 2010, *Toxoplasma gondii*: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention, *Trends in parasitology*, 26 (4), 190-196.
- Englander, M., & Young, L.H., 2011, Ocular toxoplasmosis: advances in detection and treatment, *International ophthalmology clinics*, 51 (4), 13-23.
- Ertug, S., Okyay, P., Turkmen, M., & Yuksel, H., 2005, Seroprevalence and risk factors for toxoplasma infection among pregnant women in Aydin province, Turkey. *BMC public health*, 5, 66-72.
- Ezer, B., Kaya, H., Kılıç, F., Özdemir, M., & Kaba, K., 2023, Konya ili Meram Tıp Fakültesi Hastanesi’ne başvuran hamilelerde Enzyme Linked Fluorescent Assay yöntemiyle tespit edilen *Toxoplasma gondii*, Rubella, Sitomegalovirüs seroprevalansı, *Türk mikrobiyoloji cemiyeti dergisi*, 53 (1), 28-34.
- Ferguson, D.J., 2009, *Toxoplasma gondii*: 1908-2008, homage to Nicolle, Manceaux and Splendore, *Memórias do instituto osvaldo cruz*, 104, 133-148.
- Foroutan-Rad, M., Khademvatan, S., Majidiani, H., Aryamand, S., Rahim, F., & Malehi, A.S., 2016, Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in the Iranian pregnant women: A systematic review and meta-analysis, *Acta tropica*, 158, 160-169.
- Foulon, W., Villena, I., Stray-Pedersen, B., Decoster, A., Lappalainen, M., Pinon, J. M., Jenum, P.A., Hedman, K., & Naessens, A., 1999, Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children’s sequelae at age 1 year, *American journal of obstetrics & gynecology*, 180, 410-415.
- Frenkel, J.K., 1973, Toxoplasma in and around us, *BioScience*, 23, 343-352.
- Frenkel, J.K., Dubey, J.P., & Miller, N.L., 1970, *Toxoplasma gondii* in cats: fecal stages identified as coccidian oocysts, *Science*, 167 (3919), 893-896.
- Fricke-Hidalgo, H., Cimon, B., Chemla, C., Darde, M.L., Delhaes, L., L’ollivier, C., Godineau, N., Houze, S., Paris, L., Quinio, D., Robert-Gangneux, F., Villard, O., Villena, I., Candolfi, E., & Pelloux, H., 2013, Toxoplasma seroconversion with negative or transient immunoglobulin M in pregnant women: Myth or reality? A French multicenter retrospective study, *Journal of clinical microbiology*, 51 (7), 2103-2111.

- Gajurel, K., Dhakal, R., & Montoya, J.G., 2015, Toxoplasma prophylaxis in haematopoietic cell transplant recipients: a review of the literature and recommendations, *Current opinion in infectious diseases*, 28 (4), 283-292.
- Garcia, L.S., & Bruckner, D.A., 1997, *Protozoa from Other Body Sites*, Diagnostic medical parasitology, In: Garcia L.S. (Ed.), III. Edition, American Society for Microbiology Press, Washington, 132-142.
- Gary, E.N., & Weiner, D.B., 2020, DNA vaccines: prime time is now, *Current opinion in immunology*, 65, 21-27.
- Gonca, S., Serin, M.S., Halepliler, S., & Erden Ertürk, S., 2021, Mersin’de Bir Devlet Hastanesine Başvuran Gebelerde *Toxoplasma gondii* Seroprevalansı, 2019, *Türkiye parazitoloji dergisi*, 45, 176-180.
- Guerina, N.G., Hsu, H.W., Meissner, H.C., Maguire, J.H., Lynfield, R., Stechenberg, B., Abroms, I., Pasternack, M.S., Hoff, R., & Eaton, R.B., 1994, Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *T. gondii* infection, *The new England journal of medicine*, 330, 1858-1863.
- Gutiérrez, J., Rodríguez, M., Piédrola, G., & del Carmen Maroto, M., 1997, Detection of IgA and low-avidity IgG antibodies for the diagnosis of recent active toxoplasmosis, *Clinical microbiology and infection*, 3 (6), 658-662.
- Hasson, S.S.A.A., Al-Busaidi, J.K.Z., & Sallam, T.A., 2015, The past, current and future trends in DNA vaccine immunisations, *Asian pacific journal of tropical biomedicine*, 5, 344-353.
- Hedman, K., Lappalainen, M., Seppäiä, I., & Mäkelä, O., 1989, Recent primary toxoplasma infection indicated by a low avidity of specific IgG, *The journal of infectious diseases*, 159 (4), 736-740.
- Hökelek, M., 2006, Toxoplazmoz, 1, *Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu*, 14-15 Kasım 2006, TOBB Konferans Salonu, Ankara.
- Ikuta, K., Kanno, R., Bessho, T., Koshizuka, T., & Suzutani, T., 2023, Evaluation of *Toxoplasma gondii* IgG avidity assays through a comparison of IgM serostatus. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 105 (4), 115901.
- Innes, E., & Vermeulen, A., 2006, Vaccination as a control strategy against the coccidial parasites *Eimeria*, *Toxoplasma* and *Neospora*, *Parasitology*, 133, 145-168.
- İnci, A., Yener, C., & Güven, D., 2014, Bir devlet hastanesinde gebe kadınlarda toxoplasma, rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansının araştırılması. *Pamukkale tıp dergisi*, 7, 143-146.
- Jenum, P.A., Stray Pedersen, B., & Gundersen, A.G., 1997, Improved diagnosis of primary *Toxoplasma gondii* infection in early pregnancy by determination of antitoxoplasma immunoglobulin G avidity, *Journal of clinical microbiology*, 35 (8), 1972-1977.

- Jones, J.L., Dargelas, V., Roberts, J., Press, C., Remington, J.S., & Montoya, J.G., 2009, Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States, *Clinical infectious diseases*, 49 (6), 878-884.
- Jones, J.L., Kruszon Moran, D., Rivera, H.N., Price, C., & Wilkins, P.P., 2014, *Toxoplasma gondii* seroprevalence in the United States 2009-2010 and comparison with the past two decades, *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 90 (6), 1135–1139.
- Jones, J.L., Kruszon-Moran, D., Sanders Lewis, K., & Wilson, M., 2007, *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999-2004, decline from the prior decade, *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 77 (3), 405-410.
- Jumaa, P.A., 2005, Hand hygiene: simple and complex, *International journal of infectious diseases*, 9 (1), 3–14.
- Kaiser, K., Van Loon, A.M., Pelloux, H., Ferrandiz, J., Picot, S., Wallace, P., & Peyron, F., 2007, Multicenter proficiency study for detection of *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid by nucleic acid amplification methods, *Clinical chimica acta*, 375 (1-2), 99-103.
- Kasap, B., Öner, G., Küçük, M., Öztürk Turhan, N., Akın, M.N., Arıkan, S., Çaylak, S.D., 2017, Muğla'daki gebelerin toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs ve hepatit prevalansının değerlendirilmesi, *Tepecik eğitim ve araştırma hastanesi dergisi*, 27 (1), 31-36.
- Kayhoe, D.E., Jacobs, L., Beye, H.K., & McCullough, N.B., 1957, Acquired toxoplasmosis. Observations on two parasitologically proved cases treated with pyrimethamine and triple sulfonamides. *New England journal of medicine*, 257, 1247-1254.
- Kieffer, F., Wallon, M., Garcia, P., Thulliez, P., Peyron, F., & Franck, J., 2008, Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis, *Pediatric infectious disease journal*, 27, 27-32.
- Konstantinovic, N., Guegan, H., Stäjner, T., Belaz, S., & Robert-Gangneux, F., 2019, Treatment of toxoplasmosis: current options and future perspectives, *Food and waterborne parasitology*, 15, e00036.
- Kuman H.A., Altıntaş N., Üstün Ş , Gürüz A.Y., 1995, *Toxoplazmoz*, İmmün yetmezlikte önemi artan parazit hastalıkları, In: Özcel, M.A. (ed.), *Türkiye parazitoloji derneği yayınları*, İzmir, 137-164.
- Lee, R.V., 1992, *Protozoon infection*, Principles and practice of medical therapy, In: Gleisher, N., (ed.), *Appleton-Angle*, New York.
- Lefevre-Pettazzoni, M., Bissery, A., Wallon, M., Cozon, G., Peyron, F., & Rabilloud, M., 2007, Impact of spiramycin treatment and gestational age on maturation of *Toxoplasma gondii* immunoglobulin G avidity in pregnant women, *Clinical and vaccine immunology*, 14 (2), 239-243.
- Lefevre-Pettazzoni, M., Le Cam, S., Wallon, M., & Peyron, F., 2006, Delayed maturation of immunoglobulin G avidity: implication for the diagnosis of toxoplasmosis in pregnant women, *European journal of clinical microbiology ve infectious diseases*, 25 (11), 687-693.

- Liesenfeld, O., Press, C., Montoya, J.G., Gill, R., Isaac-Renton, J.L., Hedman, K., & Remington, J.S., 1997, False-positive results in immunoglobulin M (IgM) toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia Toxo IgM test, *Journal of clinical microbiology*, 35 (1), 174-178.
- Lin, M.H., Chen, T.C., Kuo, T., Tseng, C.C., & Tseng, C.P., 2000, Real-Time PCR for quantitative detection of *Toxoplasma gondii*, *Journal of clinical microbiology*, 38, 4121-4125.
- Lindsay, D.S., & Dubey, J.P., 2011, *Toxoplasma gondii*: The changing paradigm of congenital toxoplasmosis, *Parasitology*, 138, 1829-1831.
- Liu, M.A., 2003, DNA vaccines: a review, *Journal of internal medicine*, 253, 402-410.
- Liu, Q., Wang, Z.D., Huang, S.Y., & Zhu, X.Q., 2015, Diagnosis of toxoplasmosis and typing of *Toxoplasma gondii*, *Parasites vectors*, 8, 292-306.
- Luxembourg, A., Evans, C.F., & Hannaman, D., 2007, Electroporation-based DNA immunisation: translation to the clinic, *Expert opinion on biological therapy*, 7, 1647-1664.
- Lynfield, R., Ogunmodede, F., & Guerina, N.G., 2006, *Toxoplasmosis*, Oski's Pediatrics principles and practice, In: McMillan, J.A., Feigin, R.D., DeAngelis, C.D., & Jones, M.D. (eds.), IV. edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1351.
- Mahalakshima, B., Therese, K.L., Shyamala, G., Devipriya, U., & Madhavan, H.N., 2007, *Toxoplasma gondii* detection by nested polymerase chain reaction in lens aspirate and peripheral blood leukocyte in congenital cataract patients: The first report from a tertiary eye hospital in India, *Current eye research*, 32, 653-657.
- Marković-Denić, L., Stopić, M., Bobić, B., Nikolić, V., Djilas, I., Srzentić, S.J., & Štajner, T., 2023, Factors Associated with *Toxoplasma gondii* Seroprevalence in Pregnant Women: A Cross-Sectional Study in Belgrade, Serbia, *Pathogens*, 12 (10), 1240.
- Maršolková, K., Timkovič, J., Lesková, V., Němčanský, J., & Wiedermannová, H., 2018, Congenital central toxoplasmic chorioretinitis-case study, *Ceska a slovenska oftalmologie*, 74 (3), 114-118.
- Matin, S., Shahbazi, G., Namin, S.T., Moradpour, R., Feizi, F., & Piri-Dogahe, H., 2017, Comparison of placenta PCR and maternal serology of aborted women for detection of *Toxoplasma gondii* in Ardabil, Iran, *The korean journal of parasitology*, 55 (6), 607-611.
- McLeod, R., Boyer, K., Karrison, T., Kasza, K., Swisher, C., Roizen, N., Jalbrzikowski, J., Remington, J., Heydemann, P., Noble, A.G., Mets, M., Holfels, E., Withers, S., Latkany, P., Meier, P., & Toxoplasmosis Study Group, 2006, Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the national collaborative Chicago-based, congenital toxoplasmosis study, *Clinical infectious diseases*, 42, 1383-1394.
- Meroni, V., Genco, F., Tinelli, C., Lanzarini, P., Bollani, L., Stronati, M., & Petersen, E., 2009, Spiramycin treatment of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women impairs the

- production and the avidity maturation of *T. gondii*-specific immunoglobulin G antibodies, *Clinical and Vaccine Immunology*, 16 (10), 1517-1520.
- Montazeri, M., Mikaeili Galeh, T., Moosazadeh, M., Sarvi, S., Dodangeh, S., Javidnia, J., & diğ., 2020, The global serological prevalence of *Toxoplasma gondii* in felids during the last five decades (1967-2017): a systematic review and meta-analysis, *Parasites and vectors*, 13 (1), 82-92.
- Montoya, J., & Liesenfeld, O., 2004, Toxoplasmosis, *The Lancet*, 363(9425), 1965-1976.
- Montoya, J.G., & Remington, J.S., 2008, Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy, *Clinical infectious diseases*, 47 (4), 554- 566.
- Montoya, J.G., 2002, Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis, *The journal of infectious diseases*, 185 (Suppl 1), 873-82.
- Montoya, J.G., Boothroyd, J.C., & Kovacs, J.A., 2015, *Toxoplasma gondii*, Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious disease, In: Bennett, J.E., Dolin, R., & Blaser, M.J. (eds.), 8nd edition, Elsevier, Philadelphia, 3122-3153.
- Mumcu, A., 1999, *Toxoplasma gondii*, Kadın Sağlığı ve Gebelik, Konjenital Hastalıklar, 399.
- Mumcuoğlu, I., Toyran, A., Çetin, F., Alaca Coşkun, F., Baran, I., Aksu, N., Aksoy, A., 2014, Gebelerde toksoplazmoz seroprevalansının değerlendirilmesi ve bir tanı algoritmasının oluşturulması, *Mikrobiyoloji bülteni*, 48 (2), 283-291.
- Munday, B.L., & Corbould, A., 1971, The application of the *Toxoplasma* indirect fluorescent-antibody test to sheep sera, *Australian journal of medical technology*, 2, 3-6.
- Mustafa, K.M., Mohammed, A.B., & Mero, W.M.S., 2024, Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* Antibodies and Associated Risk Factors Among Women in Zakho City, Iraq. *Cureus*, 16 (3), e56328.
- Nagy, B., Lázár, L., Nagy, G., Bán, Z., & Papp, Z., 2007, Detection of *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid using quantitative real-time PCR method, *Orvosi hetilap*, 148, 935-938.
- Neves, E.S., Espíndola, O.M., Curi, A., Amendoeira, M.R., Rocha, D.N., Gomes, L.H.F., & Guida, L.C., 2021, PCR-based diagnosis is not always useful in the acute acquired toxoplasmosis in immunocompetent individuals, *Parasitology research*, 120, 763-767.
- Nicolle, C., & Manceaux, L.H., 2009, On a leishman body infection (or related organisms) of the gondi 1908, *International journal for parasitology*, 39 (8), 863-864.
- Nutter, F.B., Dubey, J.P., Levine, J.F., Breitschwerdt, E.B., Ford, R.B., & Stoskopf, M.K., 2004, Seroprevalences of antibodies against *Bartonella henselae* and *Toxoplasma gondii* and fecal shedding of *Cryptosporidium* spp, *Giardia* spp, and *Toxocara cati* in feral and pet domestic cats, *Journal of the american veterinary medical association*, 225 (9), 1394-1398.
- Opremcak, E.M., Scales, D.K., & Sharpe, M.R., 1992, Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for ocular toxoplasmosis, *Ophthalmology*, 99, 920-925.

- Ozgonul, C., & Besirli, C.G., 2017, Recent developments in the diagnosis and treatment of ocular toxoplasmosis, *Ophthalmic research*, 57 (1), 1-12.
- Özbay, A., 2000, *Çeşitli obstetrik şikayetleri olan kadın hastalar ile chorioretinitis ve uveitis gibi göz sekelleri olan çeşitli yaş ve cinsiyetteki hastalarda anti Toxoplasma gondii antikorlarının araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Paquet, C., & Yudin, M.H., 2013, Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment, *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*, 35, 78-81.
- Parker, S.J., Roberts, C.W., & Alexander, J., 1991, CD8+ T cells are the major lymphocyte subpopulation involved in the protective immune response to *Toxoplasma gondii* in mice, *Clinical and experimental immunology*, 84 (2), 207-212.
- Pearce, B.D., Kruszon-Moran, D., & Jones, J.L., 2012, The relationship between *Toxoplasma gondii* infection and mood disorders in the third National Health and Nutrition Survey, *Biological psychiatry*, 72 (4), 290-295.
- Pelloux, H., Fricker-Hidalgo, H., Brochier, G., Goullier-Fleuret, A., & Ambroise-Thomas, P., 1999, Intravenous immunoglobulin therapy: Confounding effects on serological screening for toxoplasmosis during pregnancy, *Journal of clinical microbiology*, 37 (10), 3423-3424.
- Peng, H.J., Tan, F., & Lindsay, D.S., 2015, *Pathogenesis of Toxoplasma gondii in humans*, Human emerging and re-emerging infections, In: Singh, S.K. (eds.), John Wiley & Sons, Inc.: New York, 303-317.
- Poyraz, Ö., Gökoğlu, M., & Özçelik, S., 1992, Düşük, ölü doğum ve erken doğum olgularında Toxoplasma IgG ve IgM antikorlarının ELISA yöntemiyle araştırılması, *Türkiye parazitoloji dergisi*, 16 (3-4), 43-50.
- Prusa, A.R., Kasper, D.C., Pollak, A., Olischar, M., Gleiss, A., & Hayde, M., 2015, Amniocentesis for the detection of congenital toxoplasmosis: results from the nationwide Austrian prenatal screening program, *Clinical microbiology and infection*, 21, 191.e1-8.
- Rabilloud, M., Wallon, M., & Peyron, F., 2010, In utero and at birth diagnosis of congenital toxoplasmosis: use of likelihood ratios for clinical management, *Pediatric infectious disease journal*, 29, 421-425.
- Reiter-Owona, I., Petersen, E., Joynson, D., Aspöck, H., Dardé, M.L., Disko, R., Dreazen, O., Dumon, H., Grillo, R., Gross, U., Hayde, M., Holliman, R., Ho-Yen, D.O., Janitschke, K., Jenum, P.A., Naser, K., Olszewski, M., Thulliez, P., & Seitz, H.M., 1999, The past and present role of the Sabin-Feldman dye test in the serodiagnosis of toxoplasmosis, *Bulletin of the world health organization*, 77 (11), 929-935.
- Remington, J.S., & Desmonts, G., 1990, *Toxoplasmosis*, Infectious disease of fetus and newborn infant, In: Remington, J.S., & Lein, J.O. (eds), IV. edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 947-1091.

- Remington, J.S., Thulliez, F., & Montoya, J.G., 2004, Recent developments for diagnosis of Toxoplasmosis, *Journal of clinical microbiology*, 42 (3), 941-945.
- Rezaei, F., Sarvi, S., Sharif, M., Hejazi, S.H., Pagheh, A.S., Aghayan, S.A., & Daryani, A., 2019, A systematic review of *Toxoplasma gondii* antigens to find the best vaccine candidates for immunization, *Microbial pathogenesis*, 126, 172-184.
- Rivera, E.M., Lavayén, S.N., Sánchez, P., Martins, C.M.A., Gómez, E., Rodríguez, J.P., Arias, M.E., Silva, A.P., & Angel, S.O., 2019, *Toxoplasma gondii* seropositivity associated to peri-urban living places in pregnant women in a rural area of Buenos Aires province, Argentina, *Parasite epidemiology and control*, 7, e00121.
- Robert-Gangneux, F., & Dardé, M.L., 2012, Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis, *Clinical microbiology reviews*, 25 (2), 264-296.
- Robert-Gangneux, F., Sterkers, Y., Yera, H., Accoceberry, I., Menotti, J., Cassaing, S., Brenier-Pinchart, M.P., Hennequin, C., Delhaes, L., Bonhomme, J., Villena, I., Scherer, E., Dalle, F., Touafek, F., Filisetti, D., Varlet-Marie, E., Pelloux, H., & Bastien, P., 2015, Molecular diagnosis of toxoplasmosis in immunocompromised patients: a 3-year multicenter retrospective study, *Journal of clinical microbiology*, 53 (5), 1677-1684.
- Romand, S., Wallon, M., Franck, J., Thulliez, P., Peyron, F., & Dumon, H., 2001, Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstetrics and gynecology*, 97 (2), 296-300.
- Rorman, E., Zamir, C.S., Rilkis, I., & Ben-David, H., 2006, Congenital toxoplasmosis-prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. *Reproductive toxicology*, 21, 458-472.
- Rothova, A., Meenken, C., Buitenhuis, H.J., Brinkman, C.J., Baarsma, G.S., Boen-Tan, T.N., de Jong, P.T., Klaassen-Broekema, N., Schweitzer, C.M., & Timmerman, Z., 1993, Therapy for ocular toxoplasmosis, *American journal of ophthalmology*, 115 (4), 517-523.
- S Al-Malki, E., 2021, Toxoplasmosis: stages of the protozoan life cycle and risk assessment in humans and animals for an enhanced awareness and an improved socio-economic status. *Saudi journal of biological sciences*, 28 (1), 962-969.
- Saadatnia, G., & Golkar, M., 2012, A review on human toxoplasmosis. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 44 (11), 805-814.
- Saade, F., & Petrovsky, N., 2012, Technologies for enhanced efficacy of DNA vaccines, *Expert review of vaccines*, 11, 189-209.
- Sabin, A.B., & Feldman, H.A., 1948, Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoon parasite (*Toxoplasma*). *Science*, 108, 660-663.
- Savva, D., Morris, J.C., Johnson, J.D., & Holliman, R.E., 1990, Polymerase chain reaction for detection of *Toxoplasma gondii*, *Journal of medical microbiology*, 32, 25-31.
- Saygı, G., 2002a, *Toxoplasma gondii* ve *Toxoplazmoz*, Temel tıbbi parazitoloji, In: Miman, Ö., & Saygı, G. (eds.), II. Baskı, Esnaf Ofset Matbaası, Sivas, 71-77.

- Saygı, G., 2002b, *Toxoplasma gondii* ve *Toxoplazmoz*, Temel tıbbi parazitoloji, In: Miman, Ö. ve Saygı, G. (eds.), Karakış Basım Matbaacılık, İstanbul, 117.
- Sefidi-Heris, Y., Jahangiri, A., Mokhtarzadeh, A., Shahbazi, M.A., Khalili, S., Baradaran, B., Mosafer, J., Baghbanzadeh, A., Hejazi, M., Hashemzaei, M., Hamblin, M.R., & Santos, H.A., 2020, Recent progress in the design of DNA vaccines against tuberculosis. *Drug discovery today*, S1359-6446(20)30345-7.
- Sensini, A., 2006, *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy: Opportunities and pitfalls of serological diagnosis, *Clinical microbiology and infection*, 12 (6), 504-512.
- Sert, U.Y., Ozgu-Erdinc, A.S., Gokay, S., & Engin-Ustun, Y., 2019, Toxoplasma screening results of 84587 pregnant women in a tertiary referral center in Turkey. *Fetal and pediatric pathology*, 38 (4), 307-316.
- Shapiro, K., Bahia-Oliveira, L., Dixon, B., Dumètre, A., de Wit, L.A., VanWormer, E., & Villena, I., 2019, Environmental transmission of *Toxoplasma gondii*: Oocysts in water, soil and food. *Food and waterborne parasitology*, 15, e00049.
- Sibley, L.D., Khan, A., Ajioka, J.W., & Rosenthal, B.M., 2009, Genetic diversity of *Toxoplasma gondii* in animals and humans. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*, 364 (1530), 2749-2761.
- Singh, G., & Sehgal, R., 2010, Transfusion-transmitted parasitic infections, *Asian journal of transfusion science*, 4 (2), 73-77.
- Sirmatel, F., Sahin, N., Sirmatel, O., Telli, E., & Kececi, S., 2005, Chlamydia trachomatis antigen positivity in women in risk groups and its relationship with the use of antibiotics. *Japanese journal of infectious diseases*, 58 (1), 41-43.
- Sterkers, Y., Varlet-Marie, E., Marty, P., & Bastien, P., 2010, Diversity and evolution of methods and practices for the molecular diagnosis of congenital toxoplasmosis in France: a 4-year survey, *Clinical microbiology and infection*, 16, 1594-1602.
- Sullivan, W.J.J., & Jeffers, V., 2012, Mechanisms of *Toxoplasma gondii* persistence and latency, *FEMS microbiology reviews*, 36 (3), 717-733.
- Sundar, P., Mahadevan, A., Jayshree, R.S., Subbakrishna, D.K., & Shankar, S.K., 2007, Toxoplasma seroprevalence in healthy voluntary blood donors from urban Karnataka, *The Indian journal of medical research*, 126 (1), 50-55.
- Sutherland, A.L., Fond, G., Kuin, A., Koeter, M.W., Lutter, R., van Gool, T., Yolken, R., Szoke, A., Leboyer, M., & de Haan, L., 2015, Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis, *Acta psychiatrica scandinavica*, 132, 161-179.
- SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) Study Group, Thiebaut, R., Leproust, S., Chene, G., & Gilbert, R., 2007, Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data, *The Lancet*, 369, 115-122.

- Tanyüksel, M., Gün, H., Erdal, N., Haznedaroğlu, T., Babür, C., Baysallar, M., Başustaoğlu, A., 1994, Toksoplazmosis tanısında serolojik testlerin karşılaştırılması, *Türkiye parazitoloji dergisi*, 18, 266-276.
- Teil, J., Dupont, D., Charpiat, B., Corvaisier, S., Vial, T., Leboucher, G., Wallon, M., & Peyron, F., 2016, Treatment of congenital toxoplasmosis: safety of the sulfadoxine-pyrimethamine combination in children based on a method of causality assessment, *Pediatric infectious disease journal*, 35, 634-638.
- Tenter, A.M., 2009, *Toxoplasma gondii* in animals used for human consumption. *Memórias do instituto oswaldo cruz*, 104 (2), 364-369.
- Tenter, A.M., Heckeroth, A.R., & Weiss, L.M., 2000, *Toxoplasma gondii*: from animals to humans, *International journal for parasitology*, 30 (12-13), 1217-1258.
- Thalib, L., Gras, L., Romand, S., Prusa, A., Bessieres, M.H., Petersen, E., & Gilbert, R.E., 2005, Prediction of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid, *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 112 (5), 567-574.
- Torrey, E.F., & Yolken, R.H., 2013, *Toxoplasma* oocysts as a public health problem, *Trends in parasitology*, 29 (8), 380-384.
- Uboldi, A.D., McCoy, J.M., Blume, M., Gerlic, M., Ferguson, D.J., Dagley, L.F., Beahan, C. T., Stapleton, D.I., Gooley, P.R., Bacic, A., Masters, S.L., Webb, A.I., McConville, M.J., & Tonkin, C.J., 2015, Regulation of starch stores by a Ca²⁺-dependent protein kinase is essential for viable cyst development in *Toxoplasma gondii*, *Cell host microbe*, 18, 670-681.
- Ulusan Bağcı, Ö., Bayındır Bilman, F., Baran, N., Peker, B.O., Pektaş, B., Aksoy Gökmen, A., Er, H.H., Kaya, S., 2022, Bir eğitim ve araştırma hastanesine 2017-2021 yılları arasında başvuran hastalarda toxoplasma serolojisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi, *Türkiye parazitoloji dergisi*, 46, 235-241.
- Unat, E.K., Yücel, A., Altaş, K., Samastı, M., 1995, *Toksoplazmozis*, Unat'ın tıp parazitolojisi, In: Unat, E.K. (ed.), İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları, İstanbul, 206-208.
- Valentini, P., Buonsenso, D., Barone, G., Serranti, D., Calzedda, R., Ceccarelli, M., Speziale, D., Ricci, R., & Masini, L., 2015, Spiramycin/cotrimoxazole versus pyrimethamine/sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy, *Journal of perinatology*, 35, 90-94.
- Vivier, E., & Petitprez, A., 1972, Données ultrastructurales complémentaires, morphologiques et cytochimiques, sur *Toxoplasma gondii*, *Protistologica*, 8, 199-221.
- Voller, A., Bidwell, D.E., Bartlett, A., Fleck, D.G., Perkins, M., & Oladehin, B., 1976, A microplate enzyme-immunoassay for toxoplasma antibody, *Journal of clinical pathology*, 29 (2), 150-153.

- Wallon, M., Franck, J., Thulliez, P., Huissoud, C., Peyron, F., Garcia-Meric, P., & Kieffer, F., 2010, Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid, *Obstetrics and gynecology*, 115 (4), 727-733.
- Wang, J.L., Zhang, N.Z., Li, T.T., He, J.J., Elsheikha, H.M., & Zhu, X.Q., 2019, Advances in the development of anti-*Toxoplasma gondii* vaccines: challenges, opportunities, and perspectives, *Trends in parasitology*, 35, 239-253.
- Weiss, L.M., & Kim, K., 2000, The development and biology of bradyzoites of *Toxoplasma gondii*, *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, 5, D391-D405.
- Wettingfeld, R.F., Rowe, J., & Eyles, D.E. (1956). Treatment of toxoplasmosis with pyrimethamine (daraprim) and triple sulfonamide, *Annals of internal medicine*, 44, 557-564.
- Wilking, H., Thamm, M., Stark, K., Aebischer, T., & Seeber, F., 2016, Prevalence, incidence estimations, and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection in Germany: a representative, cross-sectional, serological study, *Scientific reports*, 6, 22551.
- Wong, S., & Remington, J., 1994, Toxoplasmosis in pregnancy, *Clinical infectious diseases*, 18, 853-861.
- Xie, X., Pascual, C., Lieu, C., Oh, S., Wang, J., Zou, B., Xie, J., Li, Z., Xie, J., Yeomans, D.C., Wu, M.X., & Xie, X.S., 2017, Analgesic microneedle patch for neuropathic pain therapy, *ACS nano*, 11, 395-406.
- Yamada, H., Nishikawa, A., Yamamoto, T., Mizue, Y., Yamada, T., Morizane, M., Tairaku, S., & Nishihira, J., 2011, Prospective study of congenital toxoplasmosis screening with use of IgG avidity and multiplex nested PCR methods, *Journal of clinical microbiology*, 49 (7), 2552-2556.
- Yıldırım, A., & Ataş, A.D., 2023, Preeklampsili Gebelerde *Toxoplasma gondii* Seroprevalansının Araştırılması, *Türkiye parazitoloji dergisi*, 47 (4), 209-213.
- Yücesan, B., 2023, Türkiye’de kedilerdeki *Toxoplasma gondii* araştırmaları, *Türk hijyen ve deneysel biyoloji dergisi*, 80 (2), 213-220.
- Zhang, Y., Lai, B.S., Juhas, M., & Zhang, Y., 2019, *Toxoplasma gondii* secretory proteins and their role in invasion and pathogenesis, *Microbiological research*, 227, 126293.

EKLER

EK 1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Tarih:

Sizi İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi merkezinde Doç. Dr. Erdal POLAT yürütücülüğünde gerçekleştirilecek olan “Tokso plazmoz Şüphesi Olan Gebe Kadınların Amniyosentez Sıvısında PCR Yöntem ile *Toxoplasma gondii* Araştırılması” başlıklı projeye davet ediyoruz. Siz bu araştırmanın 30 kişilik gönüllü grubu içinde yer alacaksınız. Hekim tarafından istenilen testler için sizden alınmış kan ve amniyosentez sıvısının bir kısmı araştırmamız için kullanılacaktır. Araştırmamızda gebelikte risk oluşturan *Toxoplasma gondii* enfeksiyon etkeninin saptanması için serolojik ve moleküler testler yapılacaktır. Bu araştırma doktora tezi için yapılmaktadır. Sizden ve diğer katılımcılardan elde edilecek bilgiler veya verilerle bilimsel bir sonuca ulaşılabilecektir. Kişisel verileriniz kesinlikle gizli tutulacak, adınız hiçbir yerde belirtilmeyecektir. Amniyosentez işlemi hakkında tetkiki isteyen hekim tarafından bilgilendirileceksiniz. Araştırmamız sağlığınız için herhangi bir risk taşımamaktadır. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce araştırmanın niçin, nasıl, ne yöntemle yapılacağı ve sizden ne istendiği katılmanın size getireceği faydaları, riskleri ve rahatsızlıkları bilmeniz gerekmektedir.

Bu nedenle, bu formun okunup anlaşılması önemlidir. Anlamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa açıklanmasını talep ediniz. Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra çıkma hakkına sahiptir. Proje ile ilgili olarak merak ettiğiniz konularda özellikle bilgi alınız.

Bu proje kapsamında yapılacak her türlü işlem için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Bu proje sizin sosyal güvenli kurumu veya diğer sağlık sigortası kuruluşlarıyla ilgili ödemelerinize herhangi bir yük getirmeyecektir. Sonuçlarınız ve kimliğiniz gizli tutulacaktır. Ancak istemeniz halinde elde edilen sonuçlar rapor halinde size verilecektir.

“Tokso plazmoz Şüphesi Olan Gebe Kadınların Amniyosentez Sıvısında PCR Yöntem ile *Toxoplasma gondii* Araştırılması” başlıklı projenin Gönüllü Onam Formunu okudum. Bana ayrıca İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi merkezindeki çalışma hakkında gerekli bilgiler sözlü olarak açıklanmış olup, açıklamaları tamamen anladım. Yapılacak çalışma ile ilgili soru sorma hakkım anlatıldı. Sorularına açıklayıcı ve anlaşılır yanıtlar verildi. Bana çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları da açıklandı. Çalışmaya katılmamam halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğim ve herhangi bir zamanda çalışmadan ayrılabilirim açıkça söylendi. Bu koşullar altında projeye kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum. Hekim tarafından halihazırda alınmış olan kan ve amniyosentez örneklerimin bu araştırma için kullanılmasını kabul ediyorum.

Çalışmadan elde edilen bilgilerin kimliğim gizli kalmak koşulu ile yayım ve arşivleme dahil bilimsel çalışmalarda kullanımına onay veriyorum.

Gönüllünün Adı - Soyadı

Adresi (varsa telefon no)

İmzası

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı - Soyadı

Adresi (varsa telefon no)

İmzası

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı - Soyadı

İmzası

Öğr. Gör. Elmas Pınar KAHRAMAN KILBAŞ

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık edenin

Adı - Soyadı

Görevi

İmzası



EK 2**KATILIMCI ANKETİ**

Sayın Katılımcı,

Bu çalışmanın amacı “Toksoplazmoz Şüphesi Olan Gebe Kadınların Amniyosentez Sırasında PCR Yöntem İle *Toxoplasma gondii* Araştırılması” konulu doktora tez araştırmasıdır. Sorulara vereceğiniz doğru bilgiler akademik amaçlarla kullanılacak olup kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır. Soruları, parantez içindeki boşluklara X işareti koyarak cevaplandırınız. Örnek: (X) Araştırmamıza göstereceğiniz ilgi ve ayırdığınız vakit için şimdiden teşekkür ederiz.

Akademik danışman**Doktora öğrencisi**

Prof. Dr. Erdal POLAT

Elmas Pınar KAHRAMAN KILBAŞ

Demografik Bilgilerin Araştırılmasına Yönelik Sorular

1- Ad-soyad

2- İkamet yeriniz 1. () İlçe ve Altı 2. () Şehir 3. () Büyükşehir

3- Yaşınız 1. () 18-19 yaş 2. () 20-24 yaş 3. () 25-29 yaş 4. () 30-34 yaş 5. () 35 yaş ve üzeri

4- Gelir Düzeyiniz 1. () İyi 2. () Orta 3. () Düşük

5- Eğitim Düzeyiniz 1. () Okuma yazma bilmiyor 2. () İlk Öğretim 3. () Lise 4. () Üniversite ve üzeri

6- Çalışma durumu 1. () Ev hanımı 2. () Kamu sektörü 3. () Özel sektör

Risk Faktörlerinin Araştırılmasına Yönelik Sorular

1- Gebelik haftanız 1. () 6-12 2. () 13-19 3. () 20-26 4. () 27-32 5. () 33 ve üzeri

2- Gebelik sayınız 1. () 1-3 2. () 4-6 3. () 7 ve üzeri

3- Canlı doğum sayınız 1. () 0-3 2. () 4-6 3. () 7 ve üzeri

4- Düşük sayınız 1. () 0-3 2. () 4-6 3. () 7 ve üzeri

5- Ölü doğum sayınız 1. () 0-3 2. () 4-6 3. () 7 ve üzeri

6- Erken doğum sayınız 1. () 0-3 2. () 4-6 3. () 7 ve üzeri

7- Evinizde kedi besliyor musunuz? 1. () Evet 2. () Hayır

8- Bahçenizde kedi besliyor musunuz? 1. () Evet 2. () Hayır

9- Evinizde veya bahçenizde hayvan besliyor musunuz? 1. () Evet 2. () Hayır

- 10- Hayvancılık yapıyor musunuz? 1. () Evet 2. () Hayır
- 11- Bahçe/tarla işleriyle uğraşılıyor musunuz? 1. () Evet 2. () Hayır
- 12- Suyu nereden içiyorsunuz? 1. () Musluk 2. () Damacana 3. () Kuyu 4. () Dere
- 13- Yıkanmamış sebze/meyve yiyor musunuz? 1. () Evet 2. () Hayır
- 14- Çiğ et ve et ürünleri (sisis, salam, çiğ köfte) yiyor musunuz? 1. () Evet 2. () Hayır
- 15- Çiğ süt/yumurta tüketiyor musunuz? 1. () Evet 2. () Hayır
- 16- Yemek yapmadan önce ve yemek yaptıktan sonra ellerinizi yıkıyor musunuz? 1. () Evet 2. () Hayır
- 17- Gebelikten önce size kan nakli/kan alma yapıldı mı? 1. () Evet 2. () Hayır
- 18- Hasta dosyası laboratuvar sonuçları (daha önce yapılmış ise) (Araştırmacı dolduracaktır).
- Toxoplasma IgG: IgM: IgG-avidite: Tarih:
- ANKETİMİZ BİTMİŞTİR. DOLDURDUĞUNUZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİZ.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

TOKSOPLAZMOZ ŞÜPHEİ OLAN GEBE KADINLARIN
AMNİYOSENTEZ SIVISINDA PCR YÖNTEM ile Toxoplasma
gondii ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

%8	%7	%5	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	%1
2	cms.galenos.com.tr İnternet Kaynağı	%1
3	pdffox.com İnternet Kaynağı	<%1
4	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<%1
6	acikerisim.uludag.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	www.turkiyeparazitolderg.org İnternet Kaynağı	<%1

ETİK KURUL İZİN YAZISI

- Etik Kurul izni gerekmektedir.
- Etik Kurul izni gerekmemektedir.

Elmas Pınar KAHRAMAN KILBAŞ
(İmza)

İÜC Tarih ve Sayı: 02.06.2022-395799

İÜC Tarih ve Sayı: 05.10.2022-499677



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
REKTÖRLÜĞÜ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
REKTÖRLÜĞÜ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-83045809-604.01.01-395799
Konu : Doktora öğrencisi Elmas Pınar
KAHRAMAN etik kurul kararı

02.06.2022

Sayı : E-83045809-604.01.01-499677
Konu : Elmas Pınar Kahraman Kılbaş'ın etik
kurul başvurusu hk.

05.10.2022

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 07.12.2021 tarihli 255143 sayılı yazınıza istinaden

Anabilim Dalımızda görevli öğretim Üyesi Doç.Dr.Erdal POLAT'ın danışmanlığında Doktora öğrencisi Elmas Pınar KAHRAMAN'ın yürürlüğe çıktığı "Tokso plazmoz Şüphesi Olan Gebe Kadınların Amniyosentez Sırasında PCR Yöntem ile Tokso plazmoz Gondii Araştırılması" başlıklı çalışma 31.06.2022 tarihli etik kurulumuzca müzakere edilmiş olup, etik açıdan uygun görülmüştür. Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Sarper ERDOĞAN
Başkan

Ek:01 Adet karar fiziki olarak teslim alınacaktır.

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Anabilim Dalımızda Doç.Dr.Erdal POLAT danışmanlığında Doktora öğrencisi Elmas Pınar Kahraman Kılbaş yürürlüğe çıktığında yapılan "Tokso plazmoz Şüphesi Olan Gebe Kadınların Amniyosentez Sırasında PCR Yöntem ile Tokso plazmoz Gondii Araştırılması" başlıklı çalışmada, Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı - Perinatoloji Bilim Dalının dahil edilerek çok merkezli araştırma olması 04.10.2022 tarihli etik kurul toplantımızda görüşülmüş olup, etik açıdan uygun görülmüştür. Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Sarper ERDOĞAN
Başkan

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: BSN1728842
Adres: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Rektörlüğü, 34320 Avcılar-İstanbul
Telefon: 0212 404 01 00 Faks: 0212 404 07 01
Web: <https://www.istanbul.edu.tr>
Kep Adresi: istanbul@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi: <https://www.natik.gov.tr/istanbul-universitesi-cerrahpaşa-ebys>

Bilgi için: Hakan CENGİZ



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: BSNM56182
Adres: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Rektörlüğü, 34320 Avcılar-İstanbul
Telefon: 0212 404 01 00 Faks: 0212 404 07 01
Web: <https://www.istanbul.edu.tr>
Kep Adresi: istanbul@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi: <https://www.natik.gov.tr/istanbul-universitesi-cerrahpaşa-ebys>

Bilgi için: Bırgül UÇAR



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.