

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TOKSOPLAZMA IgG VE IgM POZİTİF GEBELERDE IgG AVIDİTE
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Biyolog Mehtap KIRAK
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mustafa BERKTAŞ

VAN-2011

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TOKSOPLAZMA IgG VE IgM POZİTİF GEBELERDE IgG AVIDİTE
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Biyolog Mehtap KIRAK
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mustafa BERKTAŞ

VAN-2011

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TOKSOPLAZMA IgG VE IgM POZİTİF GEBELERDE IgG AVIDİTE
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Biyolog Mehtap KIRAK
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Mustafa BERKTAŞ
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Hasan YILMAZ

Üye

Yrd. Doç.Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU

Üye

TEZ KABUL TARİHİ

/ / 2011

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle desteğini esirgemeyen Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mustafa BERKTAŞ başta olmak üzere, bu çalışmanın hazırlanmasında ve tüm aşamalarında büyük destek ve katkıda bulunan Anabilim Dalı başkanı Yrd. Doç. Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU ve öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Görkem YAMAN'a ve tezimin hazırlanmasında emeği geçen sevgili eşim Mustafa Kubilay KIRAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
TABLolar	VIII
ŞEKİLLER	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tarihçe	4
2.2. Sınıflandırma	5
2.3. Morfolojisi	6
2.3.1. Trofozoid (takizoit)	7
2.3.2. Bradizoit	8
2.3.3. Ookistler	9
2.4. Formlar Arasındaki Değişim (siklus)	11
2.5. Epidemiyoloji	13
2.6. Patogenezi	16
2.7. İmmünoloji	16
2.8. Doğal Bağışıklık	17
2.9. Kazanılmış Bağışıklık	17
2.10. Toksoplazmoz Kliniği	20
2.10.1. İmmun sistemi sağlam kişilerde oluşan toksoplazmoz	20
2.10.2. İmmun yetmezlikli kişilerde oluşan toksoplazmoz	21
2.10.3. Oküler toksoplazmoz	21

2.10.4. Konjenital toksoplazmoz	22
2.11. Hayvanlarda Toksoplazmoz	22
2.12. Tanı	24
2.12.1. Direkt tanı yöntemleri	24
2.12.2. İndirekt tanı yöntemleri	25
2.13. Bazı Özel Klinik Durumlarda Tanı	31
2.13.1. İmmun yetmezlikli hastalarda tanı	31
2.13.2. Oküler toksoplazmozda tanı	32
2.13.3. Gebelerde toksoplazmoz tanısı	32
2.13.4. Fetus ve yenidoğanda konjenital toksoplazmoz tanısı	35
2.15. Tedavi	35
2.15.1. Pirimetamin (Daraprim)	36
2.15.2. Sülfadiazin	36
2.15.3. Klindamisin	36
2.15.4. Spiramisin	36
2.16. Bulaşma	36
2.16.1. İmmun sistemi sağlam hastada edinilmiş (lenfadenopatik) toksoplazmoz	36
2.16.2. İmmun yetmezlikli hastada edinilmiş veya reaktif olmuş toksoplazmoz	37
2.16.3. Oküler toksoplazmoz	37
2.16.4. Konjenital toksoplazmoz	37
2.17. Korunma	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Gereç	40
3.1.1. Çalışma grubu	40
3.1.2. Kullanılan araç ve gereçler	40
3.1.3. Kullanılan kitler	40

3.2. Yöntem	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	43
ÖZET	47
SUMMARY	48
KAYNAKLAR	49
ÖZGEÇMİŞ	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

cfu/ml	: Mililitredeki canlı hücre sayısı
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndnome
HIV	: Human Immune Deficiency Syndrome
T.E.	: Toksoplazma Ensefaliti
PZR / PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
ELISA	: Enzym – Linked Immunosorbent Assay
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
LAK	: Lenfokinle aktive olmuş öldürücü hücre
NK	: Doğal öldürücü hücre
SCID	: Ağır Kombine İmmün Yetmezlik Hastalığı
IFAT	: İndirekt Fluoresan Antikor Testi
IHAT	: İndirekt Hemaglutinasyon Testi
KFT	: Kompleman Fiksosyon Testi
ELIFA	: Enzyme Linked – Immunofiltration Assay
VIDAS	: Vitek Immuno Diagnostik Assay System

TABLÖLAR

Tablo 1. <i>T. gondii</i> 'nin taksonomik sınıflandırması	5
Tablo 2. Ülkemizde, coğrafi bölgelere göre seropozitiflik oranları	14
Tablo 3. Çeşitli ülkelerdeki seropozitiflik oranları	15
Tablo 4. Toksoplazmoz tanısında direkt ve indirek tanı yöntemlerinin yeri	34

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Boyanmamış <i>Toxoplasma gondii</i> kisti	5
Şekil 2.2. <i>Toxoplasma gondii</i> 'de endodiyojeni	7
Şekil 2.3. <i>Toxoplasma gondii</i> takizoiti (trofozoit)	8
Şekil 2.4. <i>Toxoplasma gondii</i> doku kisti	9
Şekil 2.5. <i>Toxoplasma gondii</i> ookisti	11
Şekil 2.6. <i>Toxoplasma gondii</i> 'nin yaşam siklusu	12
Şekil 2.7. Hayvan türlerine göre etlerde doku kistlerinin bulunma yoğunluğu	13

1. GİRİŞ

Gebelikte görülen enfeksiyonlar anne ve bebek için çok büyük sıkıntılar ortaya çıkarabilir. Enfeksiyon fetüste hiçbir sorun oluşturmayaabileceği gibi abortusa, intrauterin ölüme, konjenital anomalilere, yeni doğan döneminde enfeksiyonlara ve daha ileri yaşlarda sağırılık ve siroz gibi birçok hastalığa yol açabilir (Madazlı, 2003). Konjenital enfeksiyonlar doğumdan önce, annedeki enfeksiyon etkenlerinin plasenta yoluyla fetüse geçmesi sonucu oluşur. En sık karşılaşılan konjenital enfeksiyon etkenleri TORCH grubu olarak adlandırılan Toksoplazmosis, Rubella, Cytomegalovirüs ve Herpes Simplex'dir (Özsüt, 1994).

Toksoplazmosis, *Toxoplasma gondii* tarafından oluşturulan ve değişik klinik bulgularla seyreden parazitik bir enfeksiyondur (Yazar ve ark., 2005). Enfeksiyon etkeni, insanlara *T. gondii*'nin doku kistini içeren çiğ veya az pişmiş etlerin yenilmesiyle, kedigillerin ookistli dışkılarıyla kontamine olmuş su ve besinlerle bulaşabildiği gibi, enfekte anneden fetusa transplasental olarak da bulaşmaktadır. Ayrıca organ nakli ve kan transfüzyonu ile de bulaşma olabileceği bildirilmektedir (Montoya ve ark., 2000; Kuman ve ark., 2002).

Serolojik bulgulara bakarak insanların bu parazitte temasının yüksek oranda olduğu görülse de hastalık tablosunun oluşma sıklığı oldukça düşük orandadır. Primer enfeksiyon, sağlıklı erişkinlerde genellikle asemptomatik seyrederken, nadiren ateş, halsizlik, boğaz ağrısı, baş ağrısı, makülopapüler döküntü ve lenfadenopati ile karakterize bir tablo oluşturabilir (Altıntaş ve ark., 1998; Foulon ve ark., 1988; Garcia ve ark., 1993).

Toksoplazmoz dört ayrı klinik tabloda değerlendirilebilir. Bunlar; immünitese sağlam kişilerde oluşan toksoplazmoz, immün yetmezlikli kişilerde oluşan toksoplazmoz, oküler toksoplazmoz ve konjenital toksoplazmoz olarak sınıflandırılır. Konjenital toksoplazmoz, gebelik esnasında veya gebelikten 6–8 hafta önce akut enfeksiyon geçiren annelerin çocuklarında gelişen klinik bir tablodur. Bağışıklık sistemi zayıf olan ve kronik olarak enfekte annelerin çocuklarında da görülebilir. Fetüse anneden geçen toksoplazmanın bulaştığı trimester dönemine bağlı olarak hastalığın

şiddeti belirlenir. İlk trimesterde geçirilen toksoplazmozun fetüse geçme oranı %10–15 civarındayken, ikinci trimesterde %30–35 ve üçüncü trimesterde %60–65 olmaktadır. Gebeliğin ilk haftalarında enfeksiyonun bebeğe geçme riski az fakat hastalığın sonuçları daha şiddetli olur. Gebeliğin haftası ilerledikçe enfeksiyonun bebeğe geçme riski artarsa da oluşacak etki azalır. Anne erken tedavi edilirse konjenital enfeksiyon geçirme riski %60 oranında azalır. Eğer erken tedavi edilmezse bebeklerin %85’inde gelişme geriliği görülebilir. Ayrıca epilepsi, psikomotor veya mental gerilik gibi sekeller ortaya çıkabilir. Konjenital toksoplazmoz erken doğumlara, düşükklere, ölü doğumlara sebep olabilir. Tüm bu risklerin azaltılması, hasta ve hasta yakınlarının bilgilendirilip gerekli durumlarda erken tedaviye başlanabilmesi amacıyla toksoplazma serolojik belirleyiciler yanında toksoplazma IgG avidite testi yapılmaktadır (Özdemir ve ark., 2008; Töre ve ark., 1996).

İmmunglobulin M antikor pozitifliğinin infeksiyondan sonra uzun süre saptanabilmesi nedeniyle mevcut seropozitiflik yakın zamanda geçirilmiş bir infeksiyona bağlı olmayabilir. Anti- *T. gondii* antikor avidite değerlerinin özellikle gebeliğin ilk trimestrinde IgG ve IgM antikorları ile beraber belirlenmesinin eski veya yeni infeksiyon ayrımının yapılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (Yazar ve ark., 2005). Avidite terimi bir antikor molekülünün multivalan bir antijenle bağlanma kuvvetini ifade eder. Bir konağın antijenle ilk karşılaştığı primer infeksiyon sırasında oluşan IgG antikorları ilk haftalarda düşük avidite gösterirken giderek olgunlaşırlar ve yüksek avidite kazanırlar. Primer bir infeksiyonun geleneksel serolojik tanısı IgM pozitifliği ile birlikte IgG serokonversiyonunun gösterilmesine dayanmaktadır. Ancak, re-infeksiyonlar sırasında ya da primer infeksiyondan uzun süre sonra IgM’nin serumda saptanması yorum sıkıntılarına neden olmakta ve iki serum örneğinin alınması için uzun zaman geçmesi gerekmektedir. Son yıllarda pratik kullanıma giren IgG avidite testleri, tek bir serum örneği ile primer akut infeksiyonların, reaktivasyon ve/veya re-infeksiyonlardan güvenilir bir şekilde ayırt edilebilmesine olanak sağlamıştır. Bu ayırım özellikle gebe kadınlarda ve immünsupresif hastalarda klinik değer taşımaktadır (Us, 1999).

Bu çalışmada, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran 18–40 yaş

arası gebe hastalardan alınan numuneler kullanılarak bölgede toksoplazmoz sıklığının araştırılması amaçlandı. Böylece hastalarda serolojik belirleyiciler ile beraber toksoplazma IgG avidite testi de değerlendirilerek, gelen hastaların aktif infeksiyon, reaktivasyon/reinfeksiyon veya hastalığı geçirmiş olduğu tespit edilmeye çalışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Toksoplazmoz, hücre içi bir protozoon olan *Toxoplasma gondii*'nin meydana getirdiği zoonotik karakterli bir hastalık olup, bütün memeli hayvanlarda, insanlarda ve kanatlılarda görülebilmektedir. *T. gondii*, ilk kez 1908 yılında Nicole ve Manceaux tarafından Afrika'da *Cytenodactylus gondii* adı verilen bir yabani kemiriciden izole edilmiştir (Altıntaş 1996; Dubey ve ark., 1988; Gültan 1969).

1923 yılında Prag'da Janku tarafından 11 aylık bir bebekte ilk insan vakası (oküler toksoplazmoz) ile karşılaşmıştır. 1937'de, intrauterin bulaş ve yeni doğanda ensefalit yaptığı, Wolf ve Cowen tarafından bildirilmiştir. A. B. Sabin 1939'da, hayvanlarda saptanan enfeksiyonlara yalnız bir türün (*T. gondii*) sebep olduğunu bildirmiş, 1940'da Pinkerton ve Weinmann tarafından erişkinde ölüme sebep olabileceği gösterilmiştir. 1945'de Kean ve Grocott tarafından asemptomatik kişilerde *T. gondii* kistleri gösterilmiştir. A. B. Sabin ve H. A. Feldman 1949'da, toksoplazmoz erken tanısı için, bu parazit için duyarlı ve spesifik olan bir immünolojik testi (dye-test) uygulamaya başlamışlardır. 1953'de Eyles ve Summers, toksoplazmoz tedavisinde Sülfodiazin ile Primethamin arasında sinerjizm bulunduğunu tespit etmişlerdir. 1959'da Beverley, farelerde tekrarlayan konjenital bulaşı bildirmiştir. 1960'da Jacobs, Remington ve Melton enfekte hayvan etinin, toksoplazmozda bulaşma kaynağı olabileceğini, 1970'de Frenkel ve arkadaşları ise son konağın kedigiller olduğunu bildirmişlerdir. Geçen yıllarda insan enfeksiyonuna sebep olarak defalarca gösterilmiş olmasına rağmen 1968'te maligniteli kişilerde, Vietzke tarafından hayatı tehlikeye sokan bir enfeksiyon etkeni olarak tanımlanmıştır. Geçen süre zarfında 200'den fazla yayın maligniteli olgulardan bahsederken, AIDS epidemisi ile birlikte, HIV enfekte kişilerde artık intrakranial yer kaplayıcı lezyonların başlıca sebepleri arasında sayılmıştır (Montoya ve ark., 2000; Merdivenci 1981).

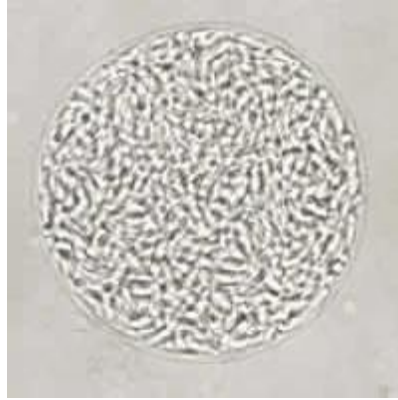
Ülkemizde, toksoplazmoz ilk kez 1950'de Akçay, Pamukçu ve Baran tarafından bir köpekte saptanmış olup, ilk insan enfeksiyonu ise 1953'de Unat ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (Onul, 1980).

2.2. Sınıflandırma

T. gondii'nin taksonomik sınıflandırması şu şekildedir (Brands, 2000).

Tablo 1. *T. gondii*'nin taksonomik sınıflandırması

Bölüm	Ökaryot
Âlem	<i>Protozoa</i>
Şube	<i>Mizozoa</i>
Alt Şube	<i>Apicomplexa</i>
Sınıf	<i>Conaidasida</i>
Alt Sınıf	<i>Coccidiasina</i>
Takım	<i>Eucoccidiasina</i>
Alt Takım	<i>Eimeriorina</i>
Aile	<i>Sarcocytidae</i>
Alt Aile	<i>Toxoplasmatinae</i>
Tür	<i>Toxoplasma gondii</i>



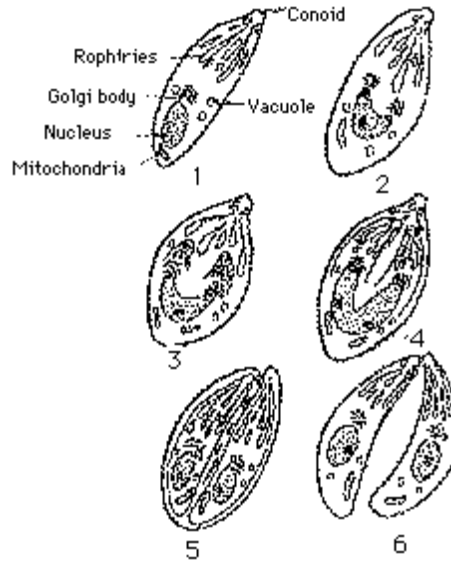
Şekil 2.1. Boyanmamış *Toxoplasma gondii* kisti

2.3. Morfolojisi

Toxoplasma gondii'nin doğada 3 enfektif formu vardır. 1. Trofozoit (eritrosit hariç tüm memeli hücrelerinde bulunur). 2. Doku kisti (hastalığın latent ve kronik döneminde içinde trofozoitleri bulunduran doku kisti). 3. Ookist (kedilerin barsak epitelyum hücrelerinde bulunur ve dışkıyla ile atılır. Son konak olan kedi ve kedigillerde şizogonik çoğalma döneminde görülen merozoitler; eşeyli çoğalmada görülen gametositler ve gametler olgunlaştıktan sonra bunların içinde gelişen sporozoit dönemleri vardır. İnsan ve diğer ara konakların vücudunda bunlardan sadece takizoit ve bradizoit şekilleri bulunur (Döngez 1988; Sırmatel 2005).

Parazit, ara konaklarda eşeysiz olarak çoğalırken, son konağın bağırsak epitelyum hücrelerinde ise birbirini izleyen dönemler halinde hem eşeyli hem de eşeysiz olarak çoğalır. Kedi ve kedigiller her zaman son konak olmazlar bazen ara konak da olabilirler (Saygı 2002; Parker ve ark., 1991).

Her birinin ookistleri 4 sporozoit bulunduran 2 sporokistlidir. Evrim tek konaklı veya çift konaklıdır. Bunların bağırsağında eşeysiz dönemi eşeyli dönem takip eder. Şizogoni ve gametogoni kedi bağırsağında olmaktadır. Sporogoni ise dışarıda olur. Olgun ookistleri yutan kedi ve kedigillerde eşeyli ve eşeysiz üreme devam eder. Ookistleri yutan diğer canlıların vücudunda hücreler içinde gelişen ve hızla endodiyojeniyle (hücre içi tomurcuklanma) çoğalan şekillere yani takizoitlere her organda rastlanır. Buna karşılık içinde bradizoitler bulunan kistler, beyin başta olmak üzere birçok organda bulunur. Takizoitler ve bradizoitler de paraziti ookistler gibi bir konaktan ötekine bulaştırabilirler. Birçok memelide ve kanatlıda yalnız eşeysiz üreme vardır (Nielsen ve ark., 2005; Unat 1995).



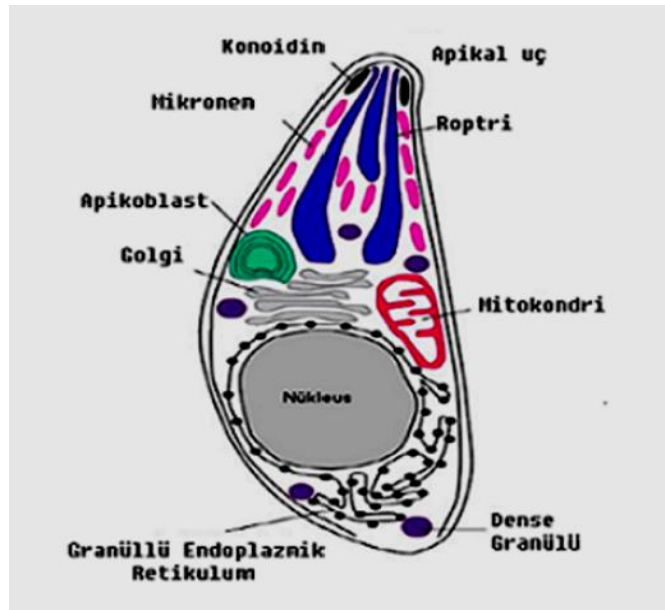
Şekil 2.2. *Toxoplasma gondii* 'de endodiyojeni

2.3.1. Trofozoit (takizoit)

Takizoit formu, parazitin invazif formudur (Kuman ve ark., 1987). Hilal veya muz şeklindedir; uzunluğu 4- 8 μm , eni 2-3 μm 'dir. Uçlarından biri yuvarlak, diğeri ise daha incedir. İnce kısım sivri bir şekilde değil künt, düz bir şekilde sonlanır (Saygı, 2002). Giemsa yöntemiyle boyanan preparasyonlarda sitoplazma soluk mavi, kromatin koyu kırmızı menekşe renginde gözükür. Çekirdek yuvarlak veya söbemsidir. Parazit, içinde iki yavru şekil geliştikçe eni artar ve yuvarlak bir hal alır (Unat ve ark., 1985). *Apicomplexa* şubesi parazitleri elektron mikroskobu ile görülebilen apikal kompleksinin varlığı ile karakteristiktir. Apikal kompleksinde dışta bir zar (pelikül), golgi aygıtı, endoplazmik retikulum, mitokondri, pelikülatı borucuklar, mikropor, çekirdek, en önde konoid halkası, sarmal halka, tepe halkası rhoptri ve mikronemler bulunmaktadır. Apikal kompleksin, kesin kanıtlanmış olmamakla beraber, parazitin konak hücreyi tanınmasında, ona tutunmasında, konak hücreye girişinde ve hücre içinde parazitofor vakuolun organizasyonunda görev aldığı kabul edilmektedir (Unat 1995; Hökelek 2006).

Hastalığın akut döneminde görülen proliferatif formu, hızla üreme yeteneğindedir. Hücre içine girdikten sonra bir vakuole yerleşir ve endodiyogeni adı verilen ikiye bölünme ile çoğalarak, konak hücreyi doldurur, eritir ve ortama dökülerek yeni hücreleri infekte eder veya doku kisti oluşturur (Kılıçturgay ve ark., 1996).

Parazitin çoğalması sonucunda konak hücre takizoitlerle dolar; bu döneme yalancı kist denir. Çünkü parazitlerin etrafı konak tarafından bir vakuolle çevrilmiştir. Yalancı kist içindeki takizoitler periyodik asit schiff (PAS) boyası ile zayıf pozitif reaksiyon verirler (Saygı, 2002).



Şekil 2.3. *Toxoplasma gondii* takizoit

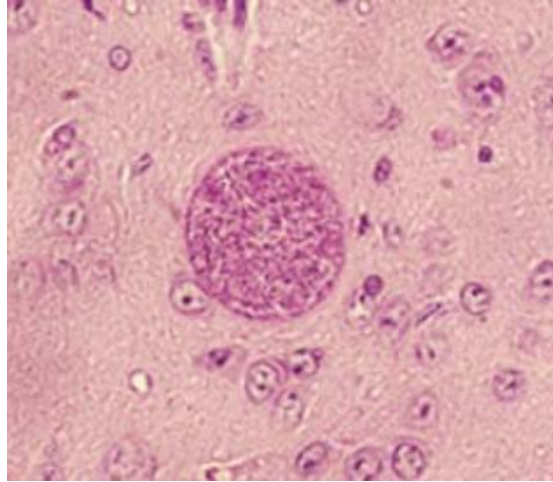
2.3.2. Bradizoit

Doku kisti ve kistozoid adları da verilen bu form, 10–200 µm boyutlarında ve sayısı 3000'e varan parazit içeren keselerden oluşurlar ve çoğu, konağın yaşamı boyunca canlılıklarını sürdürürler. Doku kistleri oluşumu bizzat parazit tarafından başlatılır, fakat bağışıklığın gelişmesi ile bu süreç hızlanır (41). Bunlar Periodic Acid Fast, Wright, Giemsa, Gomori'nin metamin gümüşleme boyası ve immünoperoksidaz boyaları ile çok iyi boyanırlar (Töre ve ark., 2002).

Bu kistler en sık beyin, göz, iskelet ve kalp kaslarında bulunur (Saygı 2002; Unat ve ark., 1995). Kistin etrafı kalın ve elastik bir duvarla çevrilidir; içindeki parazite

bradizoit denir. Bradizoitler bazı yönlerden takizoitlerden ayrılırlar. Bradizoitlerin çekirdeği arka uca yakındır ve bunlar kuvvetli PAS pozitifler. Birçok glikojen taneciği vardır, fakat takizoitlerde bunlar ya belirsizdir ya da yoktur. Bradizoitler, proteolitik enzimlere takizoitlerden daha çok dirençlidirler (Topçu ve ark., 1993; Özgüven 2002). Parazitin bu formu enfeksiyonun kronik fazı ve bulaşması ile yakından ilgilidir. Kist içinde parazit canlılığını sürdürür ve endodiyogeni ile üreyebilir. Fakat üreme hızı çok yavaştır (Kılıçturgay ve ark., 1996).

Mide asidine ve diğer dış koşullara kısmen dayanıklıdır; bu nedenle çiğ veya az pişmiş etler başlıca bulaş kaynağıdır (Us, 1999). Ancak 61°C'nin üstünde 4 dakikada, ısınlama ile 20°C'de 18–24 saatte dondurularak öldüğü, 4°C'de ise 2 ay canlılığını koruduğu bildirilmektedir (Kuman, 1996).



Şekil 2.4. *Toxoplasma gondii* doku kisti

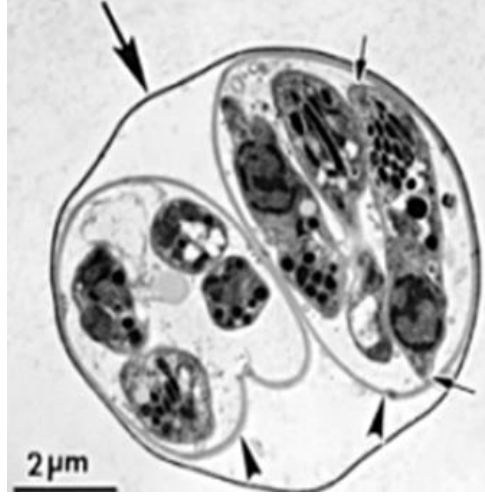
2.3.3. Ookistler

Parazitin yalnızca kedigillerde bulunan formudur. 10x12 µm boyutlarında, oval bir şekle sahip olup kalın ve dayanıklı duvarı mevcuttur. Kedi dışkısı ile dış ortama çıktığında henüz enfeksiyöz olmayan ookistler, uygun ısı ve nem varlığında olgunlaşarak (sporulasyon) enfeksiyöz hale gelir (Töre, 2002).

Sporulasyon süresi, ortamın ısı ve oksijenine bağlı olarak değişmektedir. 24°C'de 23 gün, 15°C'de 8 gün, 11°C'de 14–21 gün sürdüğü; 4°C'nin altında ve 37°C'nin üstünde sporulasyon oluşmadığı gösterilmiştir (Kuman ve ark., 2002).

Bir ookist içerisinde her biri 4 sporozoit içeren 2 sporokist bulunur. Parazitin doğadaki evrimi vertebralılarla kedigiller arasında gelişir (Topçu ve ark., 1996). Kedigiller doğal koşullarda, parazitin ookist ve doku kisti şekilleri ile ağız yolundan infekte olurlar. Bu enfeksiyon, kedigillerin ince barsak mukoza hücrelerinin parazit tarafından işgal edilmesi ve parazitin şizont veya gametosit oluşturması ile devam eder. Daha sonra gametlerin füzyonu ile de ookistler gelişir. Ookistler konak hücresinden barsak lümenine geçer ve dışkı ile dışarı atılırlar (Serter ve ark., 1999). Olgun ookistler nemli toprakta 18 ay canlı kalabilir. Sindirim kanalına gelen ookist açılır ve serbest kalan sporozoitler barsak epitelyumundaki ilk üremeden sonra parazitemi yaparak tüm vücuda yayılır. Akut toksoplazmozun geliştiği bu dönemden sonra doku kistleri oluşur ve parazit dorman hale geçer (Töre, 1992).

Kediler doku kisti içeren etleri (kuş, fare, otobur) yediklerinde, aldıkları doku kistleri barsakta açılır ve sonuç olarak *Toxoplasma gondii*'nin doğal yaşam siklusu devam eder (Töre, 1992). Ookistlerle bulaşmış otu yiyen sığır ve koyun gibi hayvanlarda da enfeksiyon oluşur ve bu hayvanların kaslarında oluşan doku kistleri, insanlara bu hayvanların etini yemekle bulaşır (Kılıçturgay ve ark., 1996). Kedinin aldığı parazitin evrimini tamamlaması için geçen süre hayvanın aldığı parazitin formuna bağlıdır. Deneysel çalışmalar göstermiştir ki kedi, olgun kistleri sindirim yoluyla aldığı 3 hafta, kist bulunan fareleri yediğinde 3-5 gün, takizoit bulunan fareleri yediğinde 10 gün sonra dışkısı ile ookist çıkarmaya başlar ve ookist atımı 1-2 hafta sürer. Aynı kedi *Toxoplasma gondii*'yi tekrar sindirim yoluyla alsada artık ookist çıkarmaz. Hareketli bir protozoon olan *Toxoplasma gondii*, hücre içine girme yeteneğine sahip olup, bu amaçla bir madde salgılamaktadır (Taşan, 2008).



Şekil 2.5. *Toxoplasma gondii* ookisti

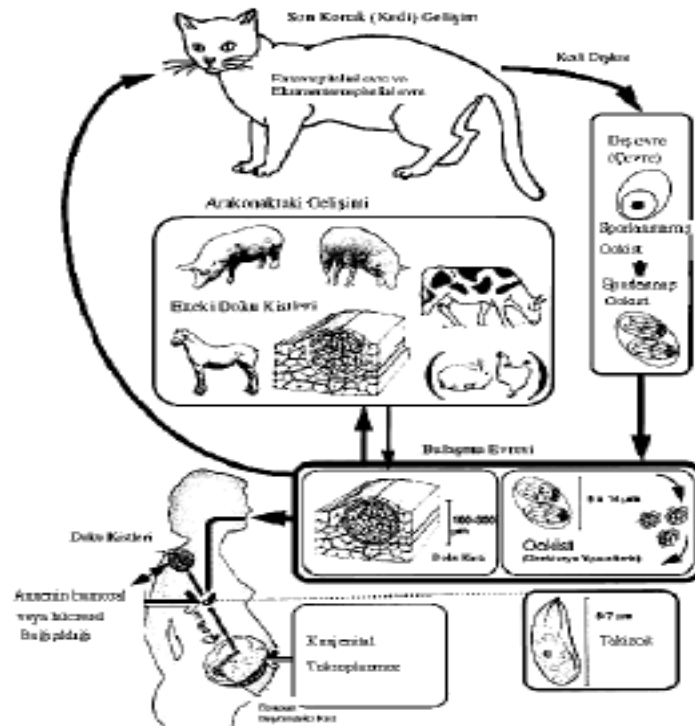
2.4. Formlar Arasındaki Değişim (Siklus)

Bugüne kadar yirmibeş kadar suşu bildirilmiş olup bütün suşların ana antijenik yapıları benzer karakterdedir. Ancak kompleks bir antijen yapısına sahip olan parazitte virölansı etkileyen özel antijenlerin varlığı monoklonal antikorlarla yapılan fare deneyleriyle gösterilmiştir (Bohne ve ark., 1993).

Trofozoit ve bradizoitler son konak olan kedi de dâhil, *T. gondii* ile enfekte olabilen bütün canlılarda bulunurlar. Parazitin sporogonik (seksüel çoğalma) çoğalması yalnızca kedigillerde (*Felidae* ailesinde) meydana gelmektedir. En önemli kesin konak kedidir. Kedi, fare ve sıçan gibi hayvanları yiyerek *T. gondii*'nin herhangi bir formunu sindirim yolundan alır. Parazit ince barsak epitel hücrelerine girer. Burada şizogoni (aseksüel çoğalma) sonucu ortalama 10–16, hatta 2–40 merozoit oluşur. Sporogoni (seksüel çoğalma) sonucu ookistler meydana gelir. Bu olayda önce 3–15 günde gametositogenezis ile makrogametosit ve mikrogametositler oluşur, bunlar olgunlaşarak makrogamet ve mikrogamet haline geçerler. Mikrogametinin makrogameti döllemesi ile zigot oluşur. Zigot, 4 günde içerisinde olgunlaşmamış ookistlere dönüşüp önce barsak boşluğuna, buradan da dışkı ile dışarı atılırlar. Ookistlerde önce iki sporoblast oluşur,

sonra bunlar 1–5 günde 4 haploid sporozoitli sporokistlere dönüşürler (Unat 1979; Kuman ve ark., 2002).

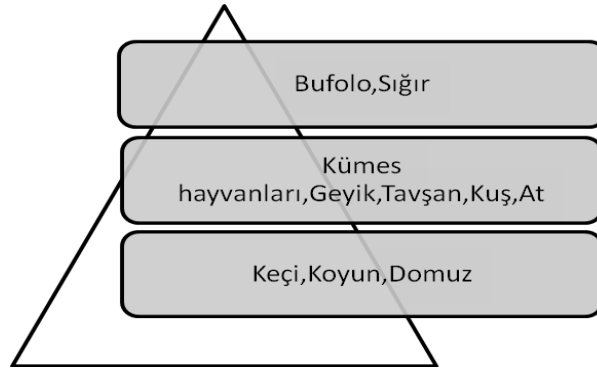
Kedi olgun ookistleri sindirim yolundan aldığında yaklaşık üç hafta, trofozoit bulunan fareleri yediğinde 10 gün, kist (bradizoit) bulunan fareleri yediğinde 3–5 gün sonra dışkısı ile olgunlaşmamış ookist atmaya başlar ve ookist atılımı 1–2 hafta sürer. İlk 1–3 haftalık dönemde akut bir şekilde enfekte olan bir kedi günde 10^7 – 10^9 ookist çıkarabilmektedir. Olgun ookistteki sporozoitler, enfekte hayvandaki trofozoitler ve kişilerdeki bradizoitler, kedi için olduğu gibi diğer konaklar ve insan için de enfeksiyözdür. Ookistler toprakta 18 ay enfektif kalırlar (Unat 1979; Kuman 2002; Kuman ve ark., 1996).



Şekil 2.6. *Toxoplasma gondii*'nin yaşam siklusu

2.5. Epidemiyoloji

T. gondii enfeksiyonu dünyada yaygın bir zoonozdur. Sıcak ve nemli yerlerde, kuru yerlere oranla daha sık görülmektedir (Kölgelien ve ark., 2009). *T. gondii* kozmopolit bir dağılıma sahiptir, kedi bulunmayan bölgelerde de yaygındır. Kedilerin herkes tarafından bilinen dışkılama alışkanlıkları da ookistlerin direkt güneş ışığına maruz kalmasını, kurumasını önlediğinden, parazitin neslinin doğada devamına katkıda bulunmaktadır (Saygı, 2002). Dünyanın farklı bölgelerinde kedilerin yaklaşık %1'inin ookist çıkardıkları bildirilmektedir (Durdur, 2008). Kuzuların %10 ve domuzların yaklaşık %25'nin doku kisti içerdiği gösterilmiştir. Dana etinde ise nadiren doku kistine rastlanmaktadır. Pastörize edilmemiş keçi sütü ve yumurta ile de bulaşma olabileceği bildirilmiştir. Doku kisti içeren et, sebze ve diğer besinlerin yenmesi (ookist içeren sebze ve diğer besinler) *T. gondii*'nin insana geçişinde en önemli yol olarak görülmektedir. Akut enfeksiyonlu insanların sekresyonundan trofozoitler izole edilmesine rağmen, toksoplazma enfeksiyonu esnasında insandan insana geçiş tanımlanmamıştır (Avcı 2005; Batioğlu ve ark.,1992).



Şekil 2.7. Hayvan türlerine göre etlerde doku kistlerinin bulunma yoğunluğu (Tenter ve ark., 2000).

Ayrıca hamam böcekleri, karasinek gibi eklembacaklılar da, kedi dışkısında bulunan ookistlerin çevreye yayılmasını sağlar. İnsan toksoplazmozunu için kaynaklar şunlardır:

1. Dışkıları ile ookist atan kediler,
2. Parazitin takizoit ve bradizoit formlarını içeren etler,
3. Vücudunda paraziti barındıran anne,

4. Toksoplazmozlu kişiden nakledilen doku.

Buna göre insan, toksoplazmoza yaşamının iki döneminde yakalanabilir; doğumdan önce (konjenital olarak) ve doğumdan sonra (akkiz) (Taşan, 2008).

Çocukların kontamine toprakla oynamaya başladığı ilk yaşlarda seropozitiflik başlamakta ve adölesan çağda %50-75'e çıkmaktadır (54). *T. gondii* enfeksiyonu seroprevalansı dünyanın çeşitli bölgelerinde değişkenlik gösterir. Fransa'da gebe kadınların %80'inde, Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de ise gebe kadınların %16-40'ında antikor pozitifliği bildirilmektedir (Adler ve ark., 2002). Türkiye'de seroprevalans %30,1 ile %60,4 arasında değişmektedir (Pappas ve ark., 2009). Seroprevalans artışına yaşın artması olumlu yönde etki eder (Ertuğ ve ark., 2005).

Tablo 2. Ülkemizde, coğrafi bölgelere göre seropozitiflik oranları (Toksoplazmoz Paneli, 2002).

Bölge	Seropozitiflik (%)
İç Anadolu	82,2
Güneydoğu Anadolu	80
Doğu Anadolu	72,7
Marmara	50
Ege	42,9
Akdeniz	42,9
Karadeniz	33,3

Ülkemizde yapılan çok sayıda seroprevalans araştırması, 40 yaşın üstündeki popülasyonda %60'ın üzerinde seropozitiflik bulunduğunu göstermektedir. Sadece hamileler incelendiğinde, IgG pozitifliğinin %34–70 arasında değiştiği, düşük, ölü doğum, erken doğum yapmış olanlarda ise %37–84 arasında oranlar bulunduğu bildirilmiştir (Kuman 1996; Kılıçturgay ve ark., 1989; Altıntaş ve ark. 1998). Ülkemizde, toksoplazma seropozitifliği sıcaklık, nem, kalkınmışlık ve bireylerin beslenme alışkanlıklarına göre bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir (Tablo 1). El

Salvador, Tahiti ve Fransa’da seropozitiflik, 40’lı yaşlardan sonra %90’ın üstünde görülmektedir. Amerika’da yapılan bir serolojik araştırma, sağlıklı insanların %3–70 oranında toksoplazma ile enfekte olduklarını ortaya koymuştur. Genellikle enfeksiyonun insidansı popülasyon grupları ve coğrafik lokalizasyona göre farklılık göstermektedir (Tablo2) (Montoya ve ark., 2000; Kuman ve ark., 2002).

Toksoplazma ensefalitinin (TE) insidansı direkt olarak toplumdaki toksoplazma antikorlarının prevalansı ve o toplumdaki HIV ile enfekte kişi sayısına bağlıdır. HIV ile enfekte hastalar arasındaki toksoplazma seroprevalansı ABD’de %10–45 arasındayken, Batı Avrupa ve Afrika’nın belirli bölgelerinde %96’ya kadar çıkmaktadır (Montoya ve ark., 2000). Bu da enfekte kedi dışkılarına maruz kalma ve/veya çiğ ya da az pişmiş etin tüketim oranına göre farklılık göstermektedir. HIV ile enfekte toksoplazma seropozitif kişilerde %47’ye varan oranda TE gelişebileceği, AIDS’lilerdeki TE riskinin genel olarak %25–50 arasında olduğu bildirilmektedir. A.B.D.’ndeki AIDS’lilerin %15’inde TE gelişirken, farklı etnik toplumlarda TE riski önemli değişiklikler göstermektedir (Montoya ve ark., 2000; Kuman ve ark., 2002). Hem HIV hem de *T. gondii*’ye karşı antikor bulunduran hastalarda toksoplazma ensefaliti riski CD4+ T hücre sayısı düştükçe belirgin şekilde artmaktadır. CD4+ T hücre sayısı 100/mm³’ün altına inince bu risk en üst noktaya çıkmaktadır (Avcı 2005, Montoya ve ark., 2000).

Tablo 3. Çeşitli ülkelerdeki seropozitiflik oranları.

Ülkeler	Seropozitiflik (%)
Fransa	80
Türkiye	39–75
Avusturya	62
İngiltere	50
ABD	30–40
Pakistan	15–40
İsveç	25–36
Finlandiya	35
Eskimolar	0

2.6. Patogenez

T. gondii'nin son konakçıları kedilerdir. Doku kistleri ve ookistlerin sindirim yoluyla alınmasından sonra canlı organizmalar, kedinin intestinal epitelyum hücrelerine girer. Burada şizogoni evresini geçirerek aseksüel bir çoğalma sonucu merozoitleri oluştururlar. Bunu sporogoni evresi takip eder. Seksüel çoğalma sonucu ookistler oluşur. Bu evrede gametositogenezis ile mikrogametosit ve makrogametositler oluşur. Erkek hücresi olan mikrogamet, dişi hücresi olan makrogameti döller ve zigot oluşur. Zigottan oluşan ookistler dışarı atılır. Bunlar enfektif olmayan, olgunlaşmamış ookistlerdir. Enfekte kediler 1-3 hafta boyunca her gün dışkılarıyla ookistler çıkarırlar. Dışkı ile atılan ookistler yaklaşık 10X12 µm boyutlarında hafif oval bir şekle sahiptir. Bu dönemde kist enfeksiyöz değildir. Bu kistler bulundukları ortamın nem ve ısı koşullarına bağlı olarak 1-5 gün arasında değişen bir süre içinde olgunlaşırlar. Bu sırada ookist içinde iki sporoblast oluşur ve sonra bu sporoblastlar sporokist haline dönüşürler. Daha sonra her bir sporokistin içinde dört tane sporozoit meydana gelir. İçinde sporozoit olmuş bu olgun ookistler uygun ısı ve nem koşullarında bir yıldan fazla enfeksiyöz kalırlar. Vücut dışındaki ookistler, örneğin 24°C ortam ısısında, 2-3 gün içinde sporüle olarak (her ookist içinde 8 sporozoit oluşur) enfeksiyöz hale geçerler. Sporulasyon için ortamın nemli, ısının 4-37 °C arasında olması gereklidir, ısı düştükçe sporulasyon süresi uzar (Kılıçturgay ve ark., 1996).

Kedigiller yaşamları boyunca birçok kez re-enfekte olurlar ve her seferinde, 1-3 hafta süre ile her gün milyonlarca enfeksiyöz olmayan, nonsporüle ookisti dışkıları ile çevreye yayarlar (Güleşçi ve ark., 2005). Sporsuz, olgun olmayan, non-enfeksiyöz bu ookistler sporulasyon safhasından sonra enfektif hale gelirler (Avcı, 2005).

2.7. İmmünoloji

Toksoplazmozise karşı doğal ve kazanılmış olmak üzere iki temel bağışıklık söz konusudur. Doğal bağışıklık, bir canlının, *T. gondii* ya da antijenleri ile hiç karşılaşmadan ve ona karşı hiçbir aktif bağışıklık geliştirmeden parazitin yerleşmesini engelleyici karşı bir direnç göstermesidir. Kazanılmış bağışıklıkta ise canlı, *T. gondii* ya da antijenleri ile yaşamının bir döneminde karşılaşmıştır. Bu karşılaşma sonucunda da

vücudunda parazite karşı aktif bir savunma mekanizması oluşmuştur (Unat ve ark., 1991; Saygı 1998; Aktaş 2003).

2.8. Doğal Bağışıklık

Bu tip dirençte yaş faktörü önemlidir. *T. gondii* enfeksiyonuna karşı fetus çok duyarlıyken ileri yaşlarda duyarlılık azalır. İleri yaşlarda parazit vücuda yerleşemez ya da vücuda yerleşebilen etkenler sessiz bir enfeksiyon oluşturur veya kendiliğinden iyileşme görülür. Bir diğer önemli nokta ise özgül olmayan hücresel bağışıklık mekanizmasıdır. Çünkü immun sistemi baskılanmış hastalarda *T. gondii*'nin kolayca yerleştiği ve ölümlere neden olduğu görülmüştür (Levine 1985; Unat ve ark., 1991; Saygı 1998).

2.9. Kazanılmış Bağışıklık

T. gondii'nin vücutta yerleşmesi sonucu enfekte kişilerde antikor yapımı görülür. Toksoplazmozis'te parazitin bulaşmasından birkaç gün sonra IgM tipinde antikorlar oluşur. IgM tipindeki bu antikorlar iki-üç ay içinde en üst seviyeye ulaşır ve daha sonra titre düşmeye başlar. Bu nedenle IgM tipindeki antikorların yeni başlamış enfeksiyonun teşhisinde önemi büyüktür. IgG tipi antikorlar ise daha geç oluşur, IgM antikorlarının tersine yavaş bir yükseliş sonra da yavaş bir düşüş gösterir. IgG'nin yaşam boyu düşük bir titrede pozitif kaldığı sanılmaktadır.

Toksoplazmozis olan kişilerde oluşan antikor titresi yüksek olsa da tek başına koruyucu değildir. Bu antikorlar pasif bağışıklıkta da etkisizdir. Buna karşın özgül hücresel bağışıklık koruyucu bir fonksiyona sahiptir. Hücresel bağışıklık, yüzey reseptörlerine sahip T-lenfositler tarafından oluşturulur. Hücresel bağışıklıkta, fagositozda görevli hücreler de önemli rol oynarlar (Unat ve ark., 1991, Saygı 1998, Montaya and Liesefeld 2004).

Makrofajların trofozoitlerle aktif invazyonu sonrasında meydana gelen ve içerisinde paraziti bulunduran vakuoller, lizozomal füzyon ve bunun sonucunda gelişen asidifikasyonu önleyerek parazitin fagosite edilmesini engellemektedir. Bunun aksine antikorlarla kaplanmış trofozoitler, Fc reseptörleri yardımıyla pasif olarak hücre içine

alınabilmekte, sonuçta fagolizozom oluşumu ve asidifikasyon önlenememektedir (Avcı 2005; Töre ve ark., 2002). İntrasellüler ortama giren organizma her 5–12 saatte bir bölünerek çoğalır ve sayıları 16–32'ye ulaşınca hücreyi lizise uğrattırıp serbestleştirir. Serbestleşen trofozoitler, komşu hücrelere saldırırlar, lenfatikler ve kan dolaşımı sayesinde diğer dokulara yayılabilir ve bradizoitleri oluşturan doku kistlerini oluşturabilirler (Avcı 2005; Töre ve ark., 2002; Merdivenci 1981; Kırağı 1997).

Trofozoitlerin hücreleri invaze etmeleri sonucunda dokuda bozulmalar meydana gelir. Trofozoitler tarafından invaze edilen mononükleer hücreler dalakta tutulur, dalakta yaygın üreme odakları gelişir ve pulpada konjesyon gelişimine bağlı olarak dalak büyür. Lenf gangliyonlarında da büyüme olur, süpürasyon yoktur. Lenf gangliyonlarından alınan biyopsilerin histolojik incelemesinde, hiperplazi ile birlikte germinal bölgede bulanık folliküler kümeler halinde toplanan epiteloid histiositlerin görülmesi toksoplazmoz açısından önemlidir. Bu arada parazit de görülebilir. Trofozoidlerin proliferasyonu, genellikle girdikleri hücrenin ölümü ile sonlanır ve şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonu ile çevrili nekroz odakları gelişir. Daha sonraki aşamada humoral cevap ve hücresel bağışıklığın gelişimi, akut enfeksiyonu geriletir ve parazitlerin çoğu harap olurken bir kısım trofozoit, membranla kaplanmış kistler içinde toplanırlar. İnaktif olmalarına rağmen bu kistler içinde haftalar veya yıllar boyunca canlı kalabilirler. Genellikle sonuçta bu kistler bütünlüklerini kaybedip hyalin bir skar dokusu içinde hapsolür veya kalsifiye olurlar (Avcı 2005; Töre ve ark.,2002; Helvacı ve ark., 1992; Onul 1980).

T. gondii enfeksiyonunda oluşan humoral cevapta parazitin çeşitli antijenlerine karşı IgG, IgM, IgA ve IgE yapısında antikorlar oluşur ve antikorlar komplemanla birlikte hücre dışında bulunan trofozoitleri lizise uğrattırır. Ancak hücre içine yerleşmiş olan parazit ile mücadelede etkisizdirler ve bu durum ağır kombine immün yetmezlikli (SCID) farelerde, trofozoit inokülasyonundan sonra verilen antikorların, hayvanı koruması ile gösterilmiştir. İntrasellüler yerleşimli parazit ile mücadelede asıl görevi hücresel bağışıklık üstlenmiştir. CD4+ ve CD8+ T lenfositler, makrofajlar, doğal öldürücü (NK) ve lenfokinle aktive olmuş öldürücü (LAK) hücrelerle birlikte hareket ederek, koruyucu mekanizmaları oluştururlar. CD8+ T lenfositler *T. gondii* ile enfekte hücrelere karşı sitotoksik etki gösterirler ve sitokin salınmasında rol oynarlar.

Sitokinlerden interferon gama (IFN- γ), *T. gondii*'ye karşı konak savunmasında en etkin rolü oynar. CD4+ T lenfositler etkene karşı gelişen hücresel ve humoral immüniteden sorumludurlar (Avcı 2005; Montoya ve ark., 2000; Peterson ve ark., 1993; Denkers ve ark., 1998).

İlk karşılaşmada doğal immunitenin elemanları olan NK hücreleri, makrofajlardan salınan IL-12, TNF- α , IL-1 β ve IL-15 tarafından aktive edilirler. Bu hücreler tarafından lenfositlerden bağımsız sentez edilen IFN- γ , makrofajlarda bir yandan TNF- α aracılığı ile reaktif nitrojen metabolitlerinin oluşumunu indüklerken diğer yandan parazitin replikasyonu için gerekli olan hücre içi triptofanın degrade edilmesi yoluyla mikrobisidal fonksiyonu kolaylaştırır. Trofozoitlerin ölümü ile birlikte onların bradizoitlere dönüşmesine de yol açar. Bunun sonucu T hücre aracılıklı immunité oluşmadan önce trofozoit replikasyonu sınırlandırılmış olur. Bunlara karşılık IL-6, IFN- γ 'nın makrofajlar üzerindeki aktive edici etkisini engelleyerek, trofozoitlerin replikasyonunu arttırır, IL-10 ise doğrudan makrofajların aktivasyonunu önleyerek *T. gondii*'ye karşı olan konak savunma mekanizmaları üzerine olumsuz etki gösterir (Avcı 2005; Töre ve ark., 2002).

Sonuç olarak, immün sistemdeki bu etkileşimler sonucu, immünitesi yeterli kişilerde dahi toksoplazmozun akut döneminde, T lenfosit alt gruplarında fonksiyonel ve sayısal değişiklikler oluşabilir ve *T.gondii*'ye karşı spesifik hücresel bağışıklıkta, CD4/CD8 oranında tersine dönerek geçici baskılanma ortaya çıkabilir ve bu baskılanma uzun süreli olabilir. İnsan toksoplazmozunda prognozu belirleyen faktör, bu iki grup sitokin arasındaki dengedir. Buna göre Tip 1 sitokin cevabının (IFN- γ , IL-12, TNF- α) zayıf olması durumunda, kontrolsüz parazit üremesi sonucu veya abartılı Tip 1 sitokin cevabı sonucu sitokin aracılıklı patolojilere bağlı olarak ölüm olabilir. Bu cevapla parazit arasındaki denge ise hem konağın hem de parazitin yaşamını sürdürmesi ile sürer gider. Yukarıda sayılan baskılayıcı sitokinlere bağlı olarak zaman zaman oluşan kist rüptürleri, hücresel immünitenin stimülasyonu sonucu bir anlamda adjuvan etki yaparak konak immünitesinin güçlü bir şekilde devamını sağlarlar ve açığa çıkan trofozoitler hızla imha edilirler (Töre ve ark., 2002).

2.10. Toksoplazmoz Kliniği

Toksoplazmoz 4 ayrı klinik kategoride değerlendirilebilir;

- 1) İmmun sistemi sağlam kişilerde oluşan toksoplazmoz
- 2) İmmun yetmezlikli kişilerde oluşan toksoplazmoz
- 3) Oküler toksoplazmoz
- 4) Konjenital toksoplazmoz

Bu klinik kategorilerin hiç biri toksoplazmoz için spesifik değildir (Durdu, 2008).

2.10.1. İmmun sistemi sağlam kişilerde oluşan toksoplazmoz

Çoğunlukla selim seyirlidir. Asemptomatik bilateral servikal lenfadenopati vardır. Koltukaltı, kasık ve kulak arkasında da lenfadenopati olabilir (Hökelek ve ark., 2000). En sık izole servikal veya oksipital lenf nodları tutulur, ancak diğer tüm lenf nodları da tutulabilir. LAP'lar ağrısız, değişken sertlikte ve genellikle 3 cm'den küçüktür. LAP'lar süpüre olmaz ve genellikle 4–6 haftada kendiliğinden küçülürler. Ancak bazen LAP'lar kronikleşerek aylarca, hatta bir yılı aşan sürelerde bulunabilir. (Durdu, 2008). Ateş, kırgınlık, gece terlemesi, makülopapüler raş, hepatosplenomegali, kas ağrıları, baş ağrısı ve atipik lenfositoz da görülebilir. Semptomlar genellikle bir kaç ayda kaybolur. İmmün sistemi sağlıklı olanlarda göz olgularının büyük çoğunluğu konjenital enfeksiyonun ileri yaşlarda ortaya çıkmasının sonucudur. Semptomatik bulgular hayatın ikinci ve üçüncü on yılında en yüksek insidanstadır. Klinik olarak 40 yaş üzerinde görülür. Karakteristik lezyon fokal nekrotizan retinittir. Akut enfeksiyonda unilateral koryoretinit görülebilir (Hökelek ve ark., 2000).

Makülopapüler döküntü ile seyreden bazı olgularda olaya pnömoni de eşlik edebilir ve çok ağır seyirli olan bu olgular, başlangıçtan 2–4 hafta sonra davranış bozuklukları, dalgınlık gibi belirtiler göstererek ölümle sonuçlanabilir. Klinik tabloya miyokardit, perikardit, hepatit, polimiyozit gibi patolojilerin de eklendiği olgular bildirilmiştir. Nadiren sağlıklı görünen kişilerde, akut meningoensefalit tablosu oluşabilir. Tedavi edilmeyen olgular fatal seyreder veya tekrarlayan konvülsiyonlar ve kişilik değişiklikleriyle kendini gösteren kalıcı beyin hasarı gibi sekeller kalabilir.

Herhangi bir beyin hasarı olmaksızın iyileşen olgular da bildirilmiştir ve erken tanı ve tedavi ile prognoz oldukça iyidir (Avcı 2005; Montoya ve ark., 2000; Helvacı ve ark., 1992; Montoya ve ark., 2004). Ayırıcı tanıda en önemli karışıklık toksoplazmik LAP ile Hodgkin hastalığı ve lenfomalar arasında ortaya çıkmaktadır. Toksoplazmozun klinik olarak anlamlı LAP olgularının yalnızca %3-7'sinden sorumlu olduğu göz önüne alınarak LAP etiolojisinde ilk sırada düşünülmemelidir (Avcı, 2005).

Ayırıcı tanıda infeksiyöz mononükleoz, kedi tırmığı hastalığı, sarkoidoz, tüberküloz lenfadeniti, tularemi, metastatik karsinom veya lösemi akla gelmelidir (Hökelek ve ark., 2000).

2.10.2. İmmün yetmezlikli kişilerde oluşan toksoplazmoz

Hodgkin'li hastalar, hematolojik malignansiler, kollajen vasküler bozukluğu olanlar, organ nakli yapılanlar, homoseksüeller, ilaç bağımlıları, AIDS'liler toksoplazmoz açısından risk gruplarıdır. Bunlarda prognoz son derece kötüdür. A.B.D.'deki AIDS'li hastaların %5-10'unda, Batı Avrupa'daki AIDS hastalarının %25'inde toksoplazmik ensefalit geliştiği öne sürülmektedir. Serolojik çalışmalar toksoplazmik ensefalitin kronik latent infeksiyonun aktivasyonuna bağlı olduğunu düşündürmektedir. Klinik olarak; hemipleji, görme güçlükleri, bilinç kaybı, letarji, ateş ve ense sertliği gibi semptomlar ile ortaya çıkmaktadır (Hökelek ve ark., 2000). AIDS dışında bir nedenden kaynaklanan immünsupresif hastalarda da toksoplazmik ensefalit genellikle latent enfeksiyonun reaktivasyonu sonucunda meydana gelir. Kalp ve böbrek transplantasyonu yapılan olgularda, seronegatif hastaya seropozitif kişiye ait organın nakledilmesi sonucunda toksoplazma ensefaliti veya dissemine toksoplazmoz meydana gelebilir (Durdu, 2008). Toksoplazmik pnömoninin ayırıcı tanısında PCP, *M. tuberculosis*, *C. neoformans*, *C. immitis* ve *H. capsulatum* enfeksiyonları göz önünde bulundurulmalıdır (Yazar ve ark., 2005).

2.10.3. Oküler toksoplazmoz

Doğum sonrası edinsel veya konjenital toksoplazmoza bağlı gelişebilir. Akut koryoretinite bağlı olarak görmede bulanıklık, görme alanı kaybı, ağrı, fotofobi ve göz yaşarması meydana gelebilir. İmmün sistemi sağlam kişilerde edinsel toksoplazmoza

bağlı gelişen oküler tutulumda, klinik seyir beningdir ve semptomlar birkaç ay içinde kendiliğinden kaybolur. Konjenital toksoplazmozda görülenden farklı olarak genellikle tek taraflıdır ve genellikle hayatın 4. ve 6. dekadları arasında görülür. Konjenital toksoplazmoz sonrası gelişen koryoretinit, hayatın 2. ve 3. dekadlarında bilateral tutulumla karşımıza çıkar. Enflamasyonun kaybolması ile birlikte görme düzelir ancak genellikle görme keskinliği eski haline gelmez. Tedaviden sonra tekrarlama oranı yüksektir. Toksoplazmik koryoretinitin ayırıcı tanısında tüberküloz, sifilis, lepra ve oküler histoplazmoza bağlı posterior üveitler akılda tutulmalıdır (Hökelek ve ark., 2000; Töre ve ark., 2002; Helvacı ve ark., 1992).

2.10.4. Konjenital toksoplazmoz

Konjenital toksoplazmoz, çoğu kez gebelik esnasında annenin enfekte olması ile oluşmaktadır. Genellikle asemptomatik seyreder. Hamilelik öncesi 6-8 hafta içinde annenin enfekte olması da konjenital toksoplazmozise yol açabilir (Hökelek ve ark., 2000). Fetüste enfeksiyon gelişme riski ve şiddeti, enfeksiyonun geliştiği trimestere bağlıdır. İlk trimesterde geçirilen toksoplazmozisin fetüse geçme oranı %10-25 civarındayken, 2. trimesterde %30-54 ve 3. trimesterde %60-65 civarındadır. Gebelik haftası arttıkça fetüste konjenital enfeksiyon riski artmasına rağmen, oluşan patolojilerin şiddeti azalmaktadır. Annenin tedavi edilmesi durumunda konjenital enfeksiyon gelişme riski %60 oranında azalmaktadır. Erken tedavi edilmeyen vakaların %85'inde gelişme geriliği veya ileri yaşlarda koryoretinit gelişmektedir (Montoya ve ark., 2000; Montoya ve ark., 2004).

Konjenital toksoplazmoziste, bebekte ensefalit, hidrosefalus, göz bozuklukları, deride kırmızı lekeler, sarılık ve hepatomegali görülür. Nöral doku yıkımı sonucu intrakranial kalsifikasyonlar oluşur. Doğumdan sonra ölüm oranı yüksektir. Genellikle zekâ geriliği ve daha sonra göz bozuklukları görülebilir (Soulsby, 1986).

2.11. Hayvanlarda Toksoplazmozis

Epidemiyolojik etkilerine bağlı olarak kedilerde toksoplazmozis ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, kedilerde toksoplazmozisin çok yaygın olduğu ortaya konulmuştur. Bununla birlikte kedilerde klinik enfeksiyonlar çok

seyrektilir. Başlıca görülen semptomlar enterit ve ülserasyonlar, mezenterik lenf düğümlerinde büyüme, pnömoni, ensefalit ve kronik interstitial nefrittir. Ölen hayvanların beyin ve kalp gibi organları ile lenf düğümlerinde yaygın lezyonlar görüldüğü bildirilmiştir (Kaufmann 1996; Tuzer ve Toparlak 1999; Dumanlı 2002).

Köpeklerde akut toksoplazmozis vakalarında zaman zaman ölümler bildirilmiştir. Köpek toksoplazmozis vakalarının yaklaşık yarısı solunumla ilgili semptomlar göstermektedir. Diğ r önemli belirtiler sinir sistemi veya sindirim sistemiyle ilgilidir. Köpeklerde ateş, iştahsızlık, zayıflama, pnömoni ve diyare görülür (Kaufmann 1996; Dumanlı 2002). Toksoplazmozis yeni doğan veya üç haftalık domuzlarda çok patojendir. Klinik semptomlar ateş, titreme, zayıflama, öksürük ve ishaldir. Ensefalit, pnömoni ve abortus gözlenir. Atlarda genellikle toksoplazmozise bağlı klinik enfeksiyonlar çok nadir olarak gözlenmektedir. Evcil kanatlılarda ise akut enfeksiyona bağlı ani ölümler görülmüş, sağ kalanlarda ise anoreksi, zayıflama, diyare ve körlük gibi semptomlar belirlenmiştir (Kaufmann 1996; Tüzer ve Toparlak 1999; Dumanlı 2002).

Sığırlarda toksoplazmozis ile ilgili araştırmalar azdır. Sporadik olarak klinik enfeksiyonların meydana geldiği bildirilmiştir. Bu hayvanlarda öksürük, hırıltılı solunum, burun akıntısı, titreme ve vücut ısısında artma görülmektedir (Kaufmann 1996; Dumanlı 2002).

Koyunlarda toksoplazmozis diğ r hayvanlardaki gibi subklinik seyreder. Bazı akut olaylarda vücut ısısının artışı, iştahsızlık, durgunluk ve solunum güçlüğü ile bazen ishal gibi hastalık için karakteristik olmayan genel bozukluklar ortaya çıkabilir (Karatepe ve ark., 2001). Koyunlarda toksoplazmozise bağlı konjenital enfeksiyonların şiddeti enfeksiyonun oluştuğu andaki gebelik dönemine bağlıdır. Gebeliğin 45–55. günlerine kadarki dönemlerinde oluşan enfeksiyonlarda fetüs ölür. Buna bağlı olarak koyun sürülerinde yaygın yavru atma görülebilmektedir. Gebeliğin 120. gününe kadar oluşan enfeksiyonlarda ise fetüs enfekte olur, fakat  lmez. Ancak bu yavru­lar çok cılız kalırlar veya bir süre sonra ölürlür (Kaufmann 1996; Tuzer ve Toparlak 1999; Dumanlı 2002).

Koyunlarda yavru atma olaylarında en yaygın ve en önemli enfeksiyonun toksoplazmoz olduğu ve kuzu kayıplarının büyük ekonomik önem taşıdığı bildirilmektedir (Aktas ve ark., 2000).

Ülkemizde toksoplazmozun evcil hayvanlarda neden olduğu ekonomik kayıplara yönelik değerlendirme elde edilememiştir.

2.12. Tanı

Toksoplazmozdaki klinik bulgular çok değişken ve non-spesifik olduğundan birçok klinik tablo ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır ve çoğu zaman klinik bulgular tanı için yetersiz kalmaktadır (Töre ve ark., 2002). Bu nedenle karşılaşılan her tablo ayırıcı tanı ile birlikte değerlendirilmelidir (Avcı, 2005). Örneğin; doğumdan önce bulaşan toksoplazmoz hidrops fetalis’li eritroblastosis ile kızamıkçık, herpesvirüs, citomegalovirüs, *Treponema pallidum* enfeksiyonlarıyla karışabilir. Tanı konulurken karşılaşılan her tablo ayırıcı tanı ile birlikte değerlendirilmelidir (Unat, 1982). Toksoplazmozda tanı direkt veya indirekt yollarla konulabilmektedir. İndirekt tanı yöntemleri immün sistemi normal hastalarda kullanılırken, immün sistemi yetersiz hastalarda kesin teşhis için direkt tanı yöntemleri kullanılır.

2.12.1. Direkt tanı yöntemleri

a) *T. gondii* izolasyonu

Etkenin kan veya diğer vücut sıvılarından izolasyonu akut enfeksiyon tanısı koydurur (Avcı, 2005). Toksoplazmozda parazit beyin–omurilik sıvısından, derideki lezyondan, lenf bezlerinden, kandan, beyin ve kemik iliğinin ponksiyonu ile elde edilen materyalden, balgamdan, idrardan ve biyopsi örneğinden tespit edilebilir. Bunun yanında, akut enfeksiyon ve konjenital enfeksiyonda CD4/CD8 oranının belirlenmesi tanıya yardımcı olabilir (Unat, 1982). Bir hastanın kan veya damar dışı sıvılarından *T. gondii* izole edilmesi, hastalığın büyük bir olasılıkla akut dönemde olduğunu gösterir. Buna karşın, kas, akciğer, beyin ve göz gibi dokulardan biyopsi veya otopsi sonrası *T. gondii* izolasyonu, bu dokularda parazitin doku kistlerinin mevcut olması anlamına geldiğinden, hastalığın kronik dönemde olduğuna işaret eder (Durmaz ve ark., 1991).

b) Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR/PCR)

Serolojiye alternatif bir yöntem olarak akut veya konjenital toksoplazmoziste dokularda ve vücut sıvılarında *T. gondii* DNA'sı saptamasına dayanan bir tanı yöntemidir. Alınan örnekteki etken sayısı çok az da olsa bunların DNA'larının belirlenmiş kısımlarını çoğaltarak parazitin saptanabilmesini sağlar. PZR, DNA polimeraz enzimi kullanılarak özgül bir nükleik asit parçasının in vitro koşullarda arka arkaya defalarca sentez edilmesidir. Bu yöntemle *T. gondii* DNA'sı beyin dokusunda, beyin omurilik sıvısı (BOS), amnion sıvısı, her türlü doku örneğinde ve kanda saptanabilir. Yalancı pozitif sonuçları önlemek için, PZR'de kullanılacak gen bölgesinin seçimi çok dikkatli yapılmalıdır. PZR'de *T. gondii* tanısında, rDNA, SAG-1, B1 ve B30 genleri kullanılmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda görülmüştür ki PZR'nin *T. gondii*'nin tanısında tek başına kullanılması yeterli değildir. Çünkü enfeksiyonun akut dönemi dışında etkenlere çok yoğun rastlanamaması ve özellikle doku kistleri çok fazla olsa dahi alınan örneklerde doku kisti içeren bölgelerin örnekleme ihtimalinin düşüklüğü negatif sonuçlar alınmasına neden olmaktadır (Kuman ve ark., 1995; Kuman ve ark., 1996; Montaya 2002; Aktas 2003).

c) Histolojik yöntemler

Histopatolojik inceleme ile doku kesitlerindeki bradizoitlerin gösterilmesi veya vücut sıvılarından yapılan yayma preparatlarda trakizoitlerin tespiti ile akut enfeksiyon tanısı konabilir. Dokuların histopatolojik kesitlerinde ve yangısal nekrotik lezyonların çevresinde çok sayıda kistler görülmesi ile kesin teşhis konulmaktadır (Töre ve ark., 2002; Kuman ve ark., 1996).

2.12.1. İndirekt tanı yöntemleri

1. Antikor gösterilmesi

a) Sabin-Feldman boya testi (Dye-test)

1948 yılında tarif edilen bu yöntem, günümüzde bazı modifikasyonlarla halen kullanılmaktadır. Özgüllüğü ve duyarlılığı yüksektir. Bu test antikorlar ve komplemana benzeyen yardımcı faktörler ile 37°C'de 1 saat muamele edilen parazitlerin metilen

mavisiyle boyanması esasına dayanmaktadır. Seri sulandırma yapılan serum titresi boyayı alanlarla almayanlara göre değerlendirilir. Nötralizan bir testtir. IgG tipi antikorların varlığını gösterir. Bu antikorlar enfeksiyonun edinilmesinden 1–2 hafta sonra görülürler, 6–8 hafta sonra en yüksek değerine ulaşırlar ve 1–2 yılın sonunda yavaşça azalır. Düşük titrelerde ömür boyu saptanırlar. Bazı hastalarda yüksek titrede kalabilirler. Ancak titrasyon hastalığın derecesini belirlemez (Avcı 2005; Töre ve ark., 2002; Unat 1995; Kuman ve ark., 1996).

b) İndirek Floresan Antikor Testi (IFAT)

Bu test IgG antikor düzeyini ölçmektedir. Titreleri Sabin-Feldman Dye Testi ile paralellik göstermektedir. Test, IgG ve IgM'e karşı hazırlanan floresan işaretli antiserum kullanılarak yapılır (Kuman ve ark., 1996). Ölü trofozoitler antijen olarak kullanılarak preparatlar hazırlanır. Uygulaması kolay, güvenli ve ekonomik olduğu için yaygın olarak kullanılmaktadır. IgG tipi antikorları gösterir. Tek başına bu yöntem ile tanı konulabilmesi için, çift serumla çalışılması ve serokonversiyonun saptanması gereklidir. (Unat, 1985). Floresan mikroskopunda incelendiğinde pozitif bir reaksiyon, parazitin çevresinde sarı-yeşil parlaklık şeklinde saptanabilir. IFAT IgG sonucu negatif olan olgular toksoplazmozun ve edinsel immünitenin yokluğunu gösterirken, yüksek pozitif olan olgular, yeni geçirilmiş veya geçirilmekte olan bir toksoplazmozunu göstermektedir (Özcel ve ark., 1997).

c) İndirekt Hemaglutinasyon Testi (IHAT)

IHAT, geçmiş dönemlerde çok kullanılmış, ucuz ve çabuk sonuç veren bir testtir. Alyuvar yüzeyine antijen proteinlerin kimyasal maddeler yardımı ile yapıştırılması ve antikorlar ile reaksiyona sokulması esasına dayanır. Şüpheli hastalardan elde edilen alyuvarların Tannik asit ile muamelesi sonrasında üzerlerine *T. gondii*'nin eriyebilen antijenleri yapıştırılır. *T. gondii* antikorlu serum ile muamele edildiğinde antijen-antikor reaksiyonlarına bağlı olarak alyuvarların çökmesi prensibine dayanan önemli bir yöntemdir (Kuman ve ark., 1995; Altıntaş 1997; Gürüz ve ark., 1997). Ancak bu yöntemle saptanan antikorlar geç oluşurlar ve bu sebepten akut enfeksiyonlarda yalancı negatif sonuçlar alınmasına yol açabilirler (Sharif ve Ajami

2000). Bu nedenle gebelerde ve toksoplazmozis rutin tanısında kullanılması tercih edilmemektedir.

d) Kompleman Fiksasyon Testi (KFT)

Serum antikorlarının toksoplazma eriyik antijenleri ile birleşirken ortamda bulunan komplemanı kullanması esasına dayanır. Reaksiyon sonucunun kolay görünür hale gelmesi için özel indikatör sisteminden (%3 koyun eritrosit süspansiyonu) yararlanılmaktadır (Kuman ve ark., 1996). Bu test fazla kullanılan bir test değildir. Çünkü hem yalancı pozitiflik verebilir hem de akut enfeksiyonu göstermez. Ayrıca Sabin Feldman Dye Testi kadar da duyarlı değildir (Unat, 1985).

e) Lateks Aglutinasyon Testi

Formalin ile muamele edilmiş trofozoitler özgül antikorlar ile karşılaştıklarında aglutinasyon oluşturması esasına dayanmaktadır. IgG tipi antikorları tespit etmek için kullanılır. Serumda bulunan doğal IgM yapılı antikorlar yalancı pozitif sonuç verebileceği için test kitine 2-merkaptotanol eklenmiştir. Sabin Feldman Dye testi ile birlikte hamile kadınlarda toksoplazma IgG düzeyi belirlemek için kullanılabilir. Ancak hassasiyeti düşük olduğundan pek fazla tercih edilmez (Kuman ve ark., 1996; Gürüz ve ark., 1997; Avcı 2005).

f) Direkt Aglutinasyon Testi

Bu testte, antijen olarak formalinle muamele edilmiş toksoplazmalar, seri serum dilüsyonları ile karşılaştırılır. *T. gondii*'ye karşı oluşan antikorların varlığında aglutinasyon oluşur. IgM ve IgG'yi araştıran bir yöntemdir. IgM'e daha duyarlı olduğu için konjenital ve akut edinsel toksoplazmoz tanısında oldukça kullanışlıdır (Avcı, 2005).

g) Presipitasyon

Serum veya gözyaşı kullanılarak agar jelde çift yönlü yayılım yapılır. Özellikle oküler toksoplazmozda ve bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaç kullananlarda değerli

olabilir. Ancak bu yöntem çok uzun çalışma zamanı aldığından daha çok antijen ve antikorların çeşitli özelliklerinin araştırılmasında kullanılır (Avcı 2005; Taşan 2008).

h) IgM Immunsorbent Aglütinasyon Yöntemi (IgM-ISAGA)

1981 yılında Desmont ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ve IgM antikorlarının araştırılmasında yararlanılmıştır. Özgüllük ve duyarlılığı IFAT'tan daha yüksektir. Aynı teknikle IgA ve IgE tipi antikorlar da saptanabilir (Taşan, 2008). Monoklonal antikorlarla kaplanmış plakların üzerine test edilecek serumlar ilave edildikten sonra IgM'in bağlanması için bir süre inkübe edilmektedir. Negatif reaksiyonlarda toksoplazmalar çökerken, pozitif olgularda toksoplazmalar bulut şeklinde çukurun kenarlarına yapışık bir aglütinasyon göstermektedir.

Plağın hasta örneğine ait çukurlardaki oluşan düğme şeklindeki sedimentasyonun büyüklüğüne göre 0–4 arası bir değer verilir. Üç çukurun toplamına göre elde edilen değerler toparlanarak ISAGA indeksi elde edilir. ISAGA indeksinde; 0–5 negatif, 6–8 sınır, 9–12 pozitif olarak değerlendirilir. ISAGA ile tespit edilen IgM düzeyi ya rezidüeldir veya yeni enfeksiyona bağlıdır. Aktif enfeksiyonun desteklenmesi için 3 hafta ara ile alınmış serum örneklerinde özgün IgG düzeylerinde anlamlı artış gözlemlenmelidir (Özcel ve ark., 1997).

ı) Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

ELISA, hazırdaki antijen-antikor kompleksine, enzim ile işaretli antiglobulin ve substrat eklenerek örnekteki antikor varlığına bağlı şekillenecek renk değişiminin gözlenmesi esasına dayanmaktadır. Kimyasal bir olay olan renk oluşumu enzim aktivitesine bağlıdır. Günümüzde uygulama kolaylığı ve düşük maliyetinin yanında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeni ile laboratuvarlarda *T. gondii* taramaları için en sık ELISA yöntemi kullanılmaktadır (Özcel ve ark., 1997; Avcı 2005).

T. gondii ile enfekte olan bireylerde bulaşmadan sonraki 10. ile 30. günler arasında serumda IgM ve IgA antikorları ortaya çıkar. Akut enfeksiyon geçiren kişilerde 1. haftanın sonunda gözlenen IgM antikorları, 2–3 haftada en yüksek düzeye ulaşır, 1–2

ay içerisinde IgM ve IgA seviyeleri düşerek önce IgA 3–6 ay arasında kaybolur, IgM ise 10. aya kadar serumda saptanabilir. IgG antikorları 1. ayın sonuna doğru yükselmeye başlar, 6–8 haftada en yüksek seviyeye ulaşır ve 6–8 ay yüksek devam eden titre, 12–18 ay içinde düşük düzeylere iner. IgG antikorları bağışıklığın göstergesidir. *T gondii*'ye özgül IgG antikorları, yıllarca pozitif kalabilmesi nedeniyle enfeksiyonun akut veya kronik olduğunu göstermez. Wong ve Remington, IgG ELISA'nın duyarlılığının ve özgüllüğünün %100 olduğunu ancak gebelerde pozitif IgG sonucunun, IgM, IgG avidite, IgA veya IgE antikorlarının araştırılmasından sonra yorumlanması gerektiğini bildirmişlerdir. Enfeksiyonun zamanının belirlenmesi için IgM, IgA, IgG antikorları ve aviditenin saptanması gerekir (Aktaş 2006; Wong ve ark., 1994).

Dolaylı IgM ELISA yöntemlerinin dışında, antikorları yakaladıktan sonra antijenle birleşmesine dayanan yakalama (Capture Double Sandwich) ELISA yöntemleri de IgM tanısında kullanılabilir. Hassasiyetinin dolaylı IgM ELISA'ya göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Yakalama ilkesine dayanan yöntemler ile RF ve ANA varlığında ortaya çıkabilecek yalancı pozitifliklerin önlenilebileceği bildirilmiştir (Aktaş 2006; Kuman ve ark., 1999).

ELISA veya ISAGA kullanılarak IgA antikorları ile erişkinlerde enfeksiyonun akut dönemi, yeni doğanda ise konjenital enfeksiyonu belirlemede kullanılabilir. Konjenital toksoplazmozda IgA ile IgM birlikte kullanıldığında özellikle erken tanıda yararlıdır. Toksoplazmaya özgün IgA antikorları fetüs ve yeni doğanda konjenital enfeksiyonu göstermede tek başına, akut ve kronik olgularda ise IgM ve IgG antikorları ile birlikte kullanıldığında tanısız yarar sağlamaktadır (Aktaş, 2006).

Bazı çalışmalarda IgM antikorlarının belirlenmesinin, neonatal tanıda duyarlılığı yükseltmede yararlı olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte Lebech ve arkadaşları, toksoplazmaya özgül IgA antikorlarının yeni doğanda test edilmesiyle, %5–10 enfekte yenidoğanın identifiye edilebileceğini bildirmişlerdir (Aktaş 2006; Kuman ve ark., 1999). Konjenital toksoplazmoz tanısında iki engel ortaya çıkmaktadır. Bunlardan birincisi yenidoğanda toksoplazma antikor düzeylerinin az olması, ikincisi ise tanıyı yorumlamayı zorlaştıran, anneden bebeğe geçebilen maternal antikorlardır. Anneden bebeğe pasif olarak geçen IgG antikorları veya plasentadan sızıntı yolu ile geçebilen IgM ve IgA antikorları yeni doğanda enfeksiyonu belirlemede ELISA veya ISAGA

kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle ELISA veya ISAGA ile IgM veya IgA antikorları bebekte 10 gün sonra bakılmaktadır (Aktaş, 2006).

j) ELISA IgG Avidite

1988 yılında İlk kez Hedman tarafından rubellanın akut-kronik ayırımı için kullanılan yöntem, yine Hedman tarafından 1989 yılında toksoplazmozun akut kronik ayırımında kullanılmıştır. Çok değerlikli antikorların çok değerlikli antiijenlerle bağlanma kuvvetine avidite denilmektedir. Bağlanma kuvvetine göre yüksek ya da düşük olarak nitelendirilmektedir. Toksoplazmozda IgM ve IgA antikorlarının serumda aylarca hatta yıllarca kalabilmesi nedeni ile mevcudiyet her zaman akut enfeksiyonu göstermez. Bu nedenle IgG avidite testinin yapılması akut enfeksiyon tanısı için yararlı olabilmektedir. Yapılan çalışmalar ile düşük aviditenin 3–4 ay içinde geçirilmiş enfeksiyonu, yüksek aviditenin ise en az 6 ay önce geçirilmiş bir kronik enfeksiyonu ifade ettiği anlaşılmıştır (Aktaş 2006; Us 1999; Hedman 1989).

k) Enzyme Linked Immunofiltration Assay (ELIFA)

Bu yöntemle, mikropor membran kullanarak immünopresipitasyon ile antikor özgünlüğü, enzimle işaretli antikorlar kullanılarak immünofiltrasyon ile antikor izotiplerinin belirlenmesi ve maternal ve neonatal antikorların ayırımı olasıdır. Konjenital olguların %85'inin hayatının ilk günlerinde bile bu yöntemle tespit edilebileceği iddia edilmektedir (Özcel ve ark., 1997).

l) Vitek Immuno Diagnostic Assay System (VIDAS)

T.gondii'ye karşı serumda oluşan toksoplazma antikorlarını kantitatif olarak ölçebilen enzime bağlı bir floresan yöntemidir (Avcı, 2005).

m) Western Blot

Kord kanındaki toksoplazma IgG antikorlarının varlığı, maternal kaynaklı antikorların pasif taşınmasına bağlı olarak, doğumdan sonra yanlış pozitif değerlendirmelere neden olabilir. Kord kanında, IgM ve IgA antikorlarının saptanması

ise yanlış negatif değerlendirmelere neden olabilir. Bu nedenle kord kanındaki IgM ve IgA antikorlarının varlığı spesifik değildir. Maternal antikorların muhtemel pasif geçişine bağlı olduğu düşünülerek 10 gün sonra şüpheli kişinin, periferik kanından doğrulama gerektirir. Western blot yöntemi ile tanımlanan özgül bantlar, konjenital ve neonatal toksoplazmoz tanısında çok yararlıdır. Western blot yönteminde, pasif taşıyan antikorlar, anne serumu ile karşılaştırılarak elimine edilebilmekte ve sadece bebekte oluşan spesifik antikor bantları gözlenebilmektedir (Montoya ve ark., 2005).

2. Toksoplazmin deri testi

Toksoplazmoz alerjisi geç reaksiyon veren bir alerji olduğundan reaksiyon antijenin deri içine verilmesinden 24 saat ve 48 saat sonra incelenir. Cilt testleri toplumdaki kronik infeksiyon prevalansını saptamada kullanılır. Yalancı pozitif sonuç nadirdir. Test deri içine iki yere 0,1 ml antijen (Toksoplazmin ve kontrol antijen) verilerek yapılır. Kontrol antijenin verildiği yerde reaksiyon olmadığı halde toksoplazmalı antijenin verildiği deride 48 saat sonraki muayenede, sertlikle beraber eritemin 10 mm ve daha büyük olarak bulunması pozitif sonucu gösterir (Özcel ve ark., 1997; Durdu 2008).

3. Antijene özgül lenfosit transformasyonu ve lenfosit tiplendirmesi

Toksoplazma antijenlerine lenfosit transformasyonunun, yetişkinlerdeki geçirilmiş toksoplazmoz tanısında etkin ve spesifik bir test olduğu aynı zamanda iki aydan büyük bebeklerde konjenital toksoplazmoz tanısında da kullanılabileceği bildirilmiştir (Özcel ve ark., 1997).

2.13. Bazı Özel Klinik Durumlarda Tanı

2.13.1. İmmün yetmezlikli hastalarda tanı

AIDS, kanser veya organ transplantasyonu yapılan hastalarda olduğu gibi immün sistemi zayıflamış hastalarda toksoplazmoz genellikle reaktivasyon şeklinde gelişir. Bu sebeple, toksoplazma IgG antikorları başlangıçta araştırılmalıdır.

İmmün yetmezlikli hastalarda toksoplazmozun kesin tanısı için parazitin histolojik olarak gösterilmesi, PZR ile parazitin DNA'sının tespiti veya parazitin direk izolasyonu ile mümkündür. Trofozoitin varlığının gösterilmesi, aktif enfeksiyonun varlığının kanıtıdır. Ağır immün yetmezlikli hastalarda, MR görüntülemeye beyinde multiple halka biçiminde lezyonlar ile beraber toksoplazma IgG antikor pozitifliği mevcut ise toksoplazmoza yönelik ampirik tedavi başlanabilir. MR görüntülemeye, beyinde tek bir lezyon varsa ve IgG antikoru negatif ise beyin biyopsi planlanmalıdır. Biyopsi yapılamayan durumlarda, BOS'dan PZR incelemesi yapılabilir. BOS'da spesifik antikor varlığı da tanıyı doğrular (Montoya ve ark., 2005).

2.13.2. Oküler toksoplazmozda tanı

Konjenital toksoplazmoza bağlı oküler toksoplazmozda, IgG düşük titrede pozitifdir, IgM ise genellikle negatiftir. Toksoplazmik korioretinit tanısı, oftalmolojik inceleme ile konulabilir. Ancak birçok hastada, retinal lezyonların morfolojisi tanı koymak için yeterli olmayabilir. Bu gibi durumlarda, oküler sıvılardan, toksoplazma antikorlarının tespiti ve parazitin izolasyonu, tanı için yardımcıdır. PZR ile DNA tespiti, tanıyı doğrular. Vitroz biyopsi, diğer metotlarla tanı konulamayan durumlarda, en son başvurulması gereken yöntemdir (Montoya ve ark., 2005).

2.13.3. Gebelerde toksoplazma tanısı:

Toksoplazmoza yönelik antikor incelemeleri, mümkün olduğu kadar, gebeliğin erken dönemlerinde yapılmalıdır. IgG ve IgM antikorlarının negatif olması, hastalığın olmadığı anlamına gelir. Ancak bu kişiler, parazitlerle karşılaşmaları halinde, toksoplazmoz açısından, risk altındadır (Montoya ve ark., 2005).

Gebeliğin ilk iki trimesterinde sadece IgG antikorunun pozitif olması, her zaman kronik enfeksiyonu gösterirken fetus için risk oluşturmaz (ağır immün yetmezlikli gebeler hariç). Üçüncü trimesterde yapılan testlerde, IgG pozitif ve IgM negatif tespit edilen gebelerde, genellikle kronik enfeksiyon vardır, ancak bu durum, gebeliğin başlarında geçirilmiş akut enfeksiyonu dışlamaz (Montoya ve ark., 2005). Gebeliğinde IgM pozitifliği tespit edilen kişilerde hemen medikal abortusa başvurulması gerektiği

düşünülür fakat IgM pozitifliği her zaman akut enfeksiyonu göstermez. Bu sebeple bu hastaların, doğrulayıcı testler için, referans laboratuvarlarına yönlendirilmesi önerilir.

Gebeliğinde toksoplazma serokonversiyonu tespit edilen kişilerde, yüksek avidite değerine rastlanması, enfeksiyonun en az 3-5 ay önce geçirilmiş olduğunu gösterir. Avidite değerinin incelenmesi, hastalığın ne zaman geçirildiği hakkında bilgi vermesi sebebi ile teşhis ve tedavide oldukça yararlıdır. Örneğin; gebeliğinin, 14. haftasında pozitif IgM değeri olup, yüksek IgG avidite tespit edilen hamilede, konjenital toksoplazmoz açısından risk yoktur. Bu gebelerde, düşük veya şüpheli değerlerde, IgG avidite sonuçları da her zaman yeni geçirilmiş, enfeksiyonu göstermeyebilir, çünkü düşük veya şüpheli avidite değerleri, aylarca sebat edebilmektedir.

Avidite testinin, gebeliğin ilk 16 haftasında doğrulayıcı bir test olarak kullanılması, yüksek maliyeti, amniyotik sıvıda PZR incelenmesi ihtiyacını, gebenin spiramisin ile tedavisini, gereksiz yere abortus yapılmasını ve ailede oluşabilecek kaygıları engellemek açısından önemlidir. (Montoya ve ark., 2005).

Tablo 4. Toksoplazmoz tanısında direkt, indirek tanı yöntemlerinin yeri (Montoya JG and Liesendfel O)

İnceleme	Tarama	Gebelik	Yeni Doğan	Göz Tutulumu	İmmün Yetmezlik
IgG	(+)	(+) risk altındaki kadınların ve korunan hastaların	(+) materyal antikorlar, bebekte 12. aya kadar kaldırılabilir; maternal veya fetal IgG ayrımının WB ile yapılması	(+) düşük titrede pozitifler genelde konj. enfeksiyonun reaktivasyonunda saptanır, göz içi antikor üretimi (göz ve kan antikor titresi oranı)	(+) reaktivasyon riski olan hastaların tanısında AIDS ve Kİ transplantasyon hastaları
IgG Av	(-)	(+) yüksek avidite: 3-4 ay öncesine kadar enfeksiyon düşündürmez, düşük avidite antikorları artırılabilir	(-)	(+) yüksek avidite: 3-4 ay öncesine kadar enfeksiyon düşündürmez, düşük avidite antikorları kalabilir	(-)
IgG M	(-)	(+) IgM pozitifliği uzun sürebilir. İlk 2 trimesterde (-) ise enfeksiyon olmadığını gösterir	(+) ISAGA, ELİSA'dan daha duyarlıdır, maternal / fetal IgG ayrımı, WB ile yapılmalıdır	(+) yüksek titrede (+) ise kazanılmış enfeksiyon (-) ise konjenital enfeksiyon reaktivasyonu olabilir	(+) IgM sonucunda değeri düşüktür, aktif veya latent enfeksiyon olabilir / olmayabilir
IgG A	(-)	(+) IgA antikorları uzun süre kalabilir	(+) IgM'e göre daha değerlidir	(-)	(-)
IgG E	(-)	(+) yüksek spesifite , düşük sensitivite	(-)	(-)	(-)
PZR	(-)	(+) amniyotik sıvı	(+) kan, idrar	(+) atipik lezyonlu veya tedaviye suboptimal cevap veren hastalarda önemli (vitröz veya aköz sıvı, tercihen vitröz sıvı)	(+) BOS, BAL, göz, plevra, periton sıvıları, Kİ, kan ve / veya doku
Histoloji	(-)	(+) fetal kayıp durumunda plesanta ve fetal dokular	(-)	(-)	(+) etkilenmiş herhangi bir doku
Tavsiye Amaç	Seroprevalans tespiti için	Erken gebelikte , tarama için IgM ve IgG birlikte aranır	IgM ve IgA birlikte aranması sensitiviteyi artırır	Konjenital ve yeni enfeksiyon arasında serolojik ayırım yapılabilir	Direkt tanı yöntemleri indirekt yöntemlerden daha duyarlıdır

2.13.4. Fetus ve yenidoğanda konjenital toksoplazmoz tanısı

Fetüste, toksoplazmaya yönelik prenatal inceleme, maternal akut enfeksiyonda veya kuvvetle akut maternal enfeksiyondan şüphelenilen durumlarda yapılmalıdır. Konjenital toksoplazmozun prenatal tanısı, USG ve amniosentez incelemesi ile yapılmaktadır. Amniotik sıvıda PZR ile DNA araştırılması, kesinleşmiş akut maternal enfeksiyon veya kuvvetle şüphelenilen akut maternal enfeksiyon varlığında ve USG’de tespit edilmiş olan fetal hasar (hidrosefali ve/veya intrakranial kalsifikasyon gibi) durumlarında mutlaka yapılmalıdır. Kord kanı incelemesi, sıklıkla yalancı negatifliklere neden olmakta ve fetüsü gereksiz risklere maruz bırakmaktadır. Bu nedenle bu inceleme, artık terk edilmeye başlanmıştır.

Yenidoğanda, toksoplazma IgG antikoruna bakılmasının tanıda yararı yoktur. Çünkü IgG pozitifliği maternal kaynaklı olabilir. Maternal kaynaklı antikor titreleri, 6-12 ayda düşer ve kaybolur Bu sebeple IgG antikoruna bakılmasının bir yararı yoktur. Yenidoğanda özellikle IgA ve IgM antikorları bakılır. Konjenital toksoplazmozlu yeni doğanda, Western Blot incelemesi en uygundur çünkü maternal veya infant kaynaklı antijenleri ayırt edebilir. Western blot incelemesi ve konvansiyonel serolojik testlerin (IgG, IgM, IgA) kombinasyonunun doğum ve sonrasında ilk üç ayda konjenital toksoplazmoz tanısında yararlı olduğu görülmüştür. Ayrıca konjenital toksoplazmoz düşünülen her bebekte oftalmolojik inceleme, serebral kalsifikasyonlar için radyolojik görüntüleme ve BOS incelemesi yapılmalıdır (Montoya ve ark., 2005).

2.15. Tedavi

Uygulanacak tedavi şekli hastanın kliniğine ve immun sistem yeterliliğine göre belirlenir. Yalnızca lenfadenopati formu görülen, semptomları şiddetli olmayan immünkompetan erişkinlerde tedaviye gerek duyulmayabildiği gibi, immun yetmezlik durumlarında da tedavi 6 ay veya daha uzun sürebilir.

Bugün kullanılan tüm kemoterapötikler sadece takizoitler üzerinde etkilidir. Doku kistleri bu ilaçlara direnç göstermektedir. Bu kemoterapötiklerin en önemlileri Primetamin, Sülfadiazin, Klindamisin ve Spiramisin’dir (Taşan 2008; Gürüz 2005; Montoya ve ark., 2000).

2.15.1. Primetamin (Daraprim)

Pirimetamin, diaminopirimidin sınıfından bir kemoterapötiktir. Daraprim adlı ticari biçimi vardır. Ayrıca bir sıtma ilacı da olan sülfonamidler ile beraber kullanıldıklarında, trofozoitlere olan etkilerinde sinerjizm görülür (Montoya ve ark., 2000).

2.15.2. Sülfadiazin

Eşit oranda sülfadiyazin, sülfamerazin ve sülfametazin karışımından oluşan trisülfapirimidindir. Pirimetamin ile birlikte kullanıldığında sinerjistik etki gösterdiklerinden kombine kullanılabilirler (Montoya ve ark., 2000; Sharif 2000).

2.15.3. Klindamisin

Klindamisin, diğerlerine göre, göz içinde en yüksek yoğunluğa ulaşabildiği için oküler toksoplazmoz tedavisinde çok kullanılmaktadır (4x600 mg/gün) (Serter ve ark., 1999).

2.15.4. Spiramisin

Toksoplazmoziste kullanılan diğer bir antibiyotiktir. Ancak sülfonamid + primetamin kombinasyonu kadar etkili değildir. Hamilelerde kullanılabilen spiramisin'in bebek enfekte olmuşsa hastalığın şiddetini azaltmadığı ancak, parazitin anneden bebeğe geçişini %60 önlediği gösterilmiştir. Ayrıca yenidoğan konjenital infeksiyonlarında da etkili olduğu görülmüştür (Saygı 2002; Hökelek 2006).

2.16. Bulaşma

2.16.1. İmmün sistemi sağlam hastada edinilmiş (lenfadenopatik) toksoplazmoz

İmmün sistemi sağlam hastalarda belirli bir organ veya sistem lokalizasyonu ve persistan veya ağır hastalık tablosu olmadıkça tedavi gerekli değildir. Hastalık sonrası oluşan tablo, hayati organlara hasar veriyorsa ve semptomlar şiddetli ise tedavi

başlanmalıdır. Tedavide primethamin, sulfadiazin ve folinik asit kombinasyonu kullanılır. Alternatif olarak, trimetoprim-sulfametoksazol kombinasyonu kullanılabilir (Töre 1992; Gürüz 2005; Montoya ve ark., 2000).

2.16.2. İmmun yetmezlikli hastada edinilmiş veya reaktif olmuş toksoplazmoz

İmmun sistemi zayıflamış transplant alıcılarında, AIDS hastalarında ve akut toksoplazmoz klinik şüphesi olan tüm seropozitif hastalarda tedavi başlanmalıdır. İmmun sistemi zayıflamış transplant alıcılarında veya AIDS hastalarında, toksoplazmaya bağlı oluşan ensefalitde standart tedavi, primethamin, sulfadiazin ve folinik asit kombinasyonudur. Bu tedaviden sonuç alınamayan hastalarda alternatif tedavi başlanır. Ancak alternatif tedavi standart tedavi kadar etkili değildir. İndüksiyon tedavisinden sonra olguların %80'inde tekrarlama olduğu için yaşam boyu idame tedavisi yapılmalıdır. İndüksiyon tedavisi en az üç hafta sürmeli, ağır olgularda altı hafta veya daha uzun süre devam etmelidir (Montoya ve ark., 2000; Kuman ve ark., 2002; Gürüz 2005; Avcı 2005).

2.16.3. Oküler toksoplazmoz

Oküler toksoplazmozda tedaviye başlamak için lezyonun görmeyi tehdit eden makula ve papillomaküler bölgede yerleşmesi veya retinada iki disk çapında ve belirgin vitrit ile birlikte olması, immunosüpresif hastalığı olanlarda görülen tüm göz lezyonlarını bulundurması veya retinada yaygın kanamaya neden olan büyük damarların yakınında lezyonların olması gerekir. Standart tedavi primethamin, sulfadiazin ve folinik asit kombinasyonu ile yapılır. Bazı hastalarda vitrektomi ve lentektomi gerekebilir (Gürüz 2005; Montoya ve ark., 2000). Oküler toksoplazmoz epizodlarının büyük bir çoğunluğu kendiliğinden iyileşirler (Serter ve ark., 1999).

2.16.4. Konjenital toksoplazmoz

Akut toksoplazmoz tanısı alan gebelerde tedavi spiramisin ile başlar ve gebelik sonuna kadar devam eder. Spiramisin plasentayı geçemez, bu sebeple, fetüste enfeksiyon tanısı kesinleşmiş ise, primethamin, sulfadiazin ve folinik asit

kombinasyonu tercih edilmelidir. Ancak gebeliğin ilk 16 haftasında teratojenitesi nedeniyle primetamin kullanılmamalı, bu dönemde tek başına sülfadiazin verilmelidir. Genellikle gebelikte ilk trimester ve ikinci trimesterin geç döneminde saptanan veya şüpheli akut toksoplazmoz olgularında spiramisin, ikinci trimester geç dönemde veya üçüncü trimesterdeki benzer olgularda ise primetamin, sülfadiazin ve folinik asit kombinasyonu tavsiye edilmektedir (Montoya ve ark., 2000; Töre 1992; Gürüz 2005).

2.17. Korunma

Toksoplazmoza yakalanmada ve korunmada, kişinin beslenme alışkanlığı büyük önem taşımaktadır (Saygı 2002). Özellikle de immün yetmezlikli hastalarda ve seronegatif hamile kadınlarda korunma çok daha büyük önem taşır. Çiğ veya az pişmiş et ve et ürünlerinin tüketilmesi kesinlikle sakıncalıdır. Etler, 70°C'nin üzerinde pişirilmeli ya da -15°C'de üç gün dondurulmalıdır. Ancak bu şekilde *T. gondii* doku kistlerinin öldürülebileceği bildirilmektedir. Çiğ yumurta yemekten ve çiğ süt içmekten kaçınılmalıdır. Öyle ki beş dakikadan daha kısa süre kaynatılmış veya 3 dakika sahanda pişirilmiş yumurtalarda canlı parazit saptanmıştır. Ayrıca çiğ yenen yeşillikler, sebzeler ve meyvelerin temizliğine dikkat edilmeli, bol su ile yıkandıktan sonra tüketilmelidir. Tüm bunlarla temas eden bıçak, kesme tahtası gibi tüm mutfak eşyası ve sonra eller iyice yıkanmalıdır.

Kedi dışkıları ile kirlenme ihtimali bulunan yüzeylerden uzak durmalı, kedilerle sıkı ilişkiden kaçınılmalıdır. Kedi dışkısıyla, kasaplık hayvanların yemlerinin, suluklarının, su, sebze ve meyvelerin kirlenmesi önlenmelidir (Hökelek, 2006).

Hamileler mümkün olduğunca kedi ile temastan kaçınmalı, eğer evde kedi besliyorlarsa kumunu değiştirmemeli ayrıca kedinin kumunun 24 saatte değiştirilmesini ve çiğ et yedirilmemesini sağlamalıdır (Mumcu 1999; Unat 1995).

Bulaşmada sinek ve hamamböceği gibi artropotların da rol oynayabileceği düşünülerek bunlarla da temastan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (Unat ve ark., 1991).

Organ transplantasyonlarında toksoplazma seropozitif kişiler verici kabul edilmemelidir. Tüm hamile kadınlarda en az 10-12. gebelik haftasında serolojik testler

uygulanmalı ve 20-22. haftada tekrar edilmelidir (McLeod ve ark., 1997; Remington ve ark., 1990).

Türkiye’de konjenital toksoplazma infeksiyonlarının sıklığının ve sebeplerinin belirlenmesi ve önlenmesi için bir yandan etkin tarama testlerine başlanılırken diğer yandan da toplum eğitime de önem verilmelidir (İftihar, 2003).

Türkiye milli zoonoz komitesinin 2000 yılında almış olduğu kararlarının bir kısmı şöyledir: Kadınlar hamile kalmadan önce bir toksoplazma testi yaptırmalı, çocuk park ve bahçelerindeki kum havuzlarına sokak kedilerinin girmeleri engellenmeli, kedilerin fare, kuş v.s. avlanması önlenmeli, hayvan yemlerinin bulunduğu yerlerde kedi bulundurulmamalı, hayvan yem ve sularına kedi dışkısı karışması engellenmeli, et yiyen hayvanlara çiğ et ve sakatat grubu yedirilmemeli, bir çok AB ülkesinde olduğu gibi evlilik öncesi çiftlerin kan grubu tayininde olduğu gibi toksoplazma testi de yaptırılmasının daha sağlıklı nesiller için önemli olduğunun, nikah işlemleri esnasında tavsiye edilmeli ve aşı konusunda çalışmalar desteklenmelidir (Nalbantoğlu, 2004).

Toksoplazmozun, kişilerin sağlığını olumsuz etkilemesinin yanında, konjenital bulaşma yoluyla, nesillerin geleceğini de tehlikeye soktuğu, muazzam iş gücü ve ekonomik kayıplara yol açtığı, mental retardasyona, sekellere ve körlüğe neden olabildiği unutulmamalıdır (Saygı, 2002).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Çalışma grubu

Çalışmamızda, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi, Kadın ve Doğum Hastalıkları Polikliniğine, 01.07.2009-01.07.2010 tarihleri arasında gelen, toplam 104 gebeden alınan kan örnekleri kullanılmıştır.

3.1.2. Kullanılan araç ve gereçler

Çalışmamızda Clot Activator with Gel markalı 5 ml'lik biyokimya tüpü, santrifüj, gode ve Architect i2000 cihazı kullanılmıştır.

3.1.3. Kullanılan kitler

Çalışmamızda kullandığımız Architect i2000 cihazında toksoplazma IgM, toksoplazma IgG ve avidite kitleri (Architect, Abbott, Almanya) kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen kan numuneleri 6000 devirde 15 dakika santrifüj edilip serumlarına ayrıldıktan sonra Architect i2000 cihazında makro-ELISA yöntemi ile toksoplazma IgM ve toksoplazma IgG (Architect, Abbott, Almanya) testleri çalışıldı. Sonuçlar, kullanılan kitin prosedürüne uygun olarak değerlendirildi ve >0.99 çıkan sonuçlar pozitif kabul edildi. Pozitif olan serumlar Toksoplazma IgG avidite için tekrar çalışmaya alındı ve elde edilen değerler kitin prosedürüne uygun olarak değerlendirildi. Buna göre toksoplazma IgG avidite değeri %50'den küçük olanlar pozitif, %50-60 arası olanlar şüpheli, %60'dan büyük olanlar ise negatif olarak nitelendirildi.

4. BULGULAR

Toplam 104 gebeden alınan kan örneğinin 21'i (%20) toxoplasma IgG negatif, 83'ü (%80) ise IgG pozitif çıkmıştır. Klinik durumu değerlendirebilmek için değerlendirmeye alınan toplam 83 toxoplasma IgG pozitif hastanın, 15'inde toksoplazma IgM pozitif bulunmuştur. 73 hastada avidite yüksek (negatif), altı hastada avidite düşük (pozitif) saptanırken, dört hastanın avidite değerleri şüpheli olarak saptanmıştır. Hastaların IgM, IgG ve avidite sonuçları birlikte değerlendirilerek hastalık açısından risk durumları belirlenmiştir.

Hastaların 65'inde (%78) toksoplazma IgM negatif, IgG pozitif ve avidite değeri negatif (yüksek) çıkmıştır. Bu tablo, toksoplazma ile daha önceden karşılaşıldığını ve hastalığın geçirilerek immunité kazanıldığını göstermektedir. Bu sebeple bu grupta bulunan hastalara herhangi bir öneride bulunulmamıştır.

Hastaların dördünde (%5) toksoplazma IgM, IgG ve avidite değeri pozitif çıkmıştır. IgM ve IgG pozitifliği ile beraber düşük avidite değerinin saptanması muhtemel aktif infeksiyon veya son 3-5 ay içerisinde geçirilmiş bir infeksiyona işaret ettiğinden bu hastaların yakından takip edilmeleri gerekmektedir. Nitekim bu dört hastanın üçünde iki hafta sonra tekrar edilen testlerle IgM'lerin negatifleştiği ve avidite değerlerinin yükseldiği görülerek ileri tetkikler önerilmemiştir. Bir hastada ise tekrarlanan testlerle de aynı sonuçlar elde edilmiş olup, hasta için amnion sıvısında PCR ile toxoplasma DNA araştırılması önerilmiştir. Bu hastada yapılan ileri tetkikler ve muayene bulguları sonucunda konjenital hastalık riski yüksek bulunduğundan gebelik, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından sona erdirilmiştir.

Hastaların ikisinde (%2) toksoplazma IgM negatif, IgG pozitifken avidite değeri de pozitif, bir hastada (%1) ise yine IgM negatif, IgG pozitif, avidite değeri ise şüpheli olarak saptanmıştır. IgM'lerin negatif olması ve düşük avidite değerlerinin hastalık geçirildikten sonra birçok ay hatta birkaç yıl devam edebilmesi sebebiyle bu hastaların akut toksoplazmoz döneminde olmadıkları sonucuna varılmış ve herhangi bir ileri tetkik önerilmemiştir.

Hastaların sekizinde (%10) toksoplazma IgM pozitif, IgG pozitif ve avidite değeri negatif tespit edilmiştir. Yüksek avidite değerinin geçmiş 3-5 aylık dönemde geçirilen bir infeksiyonu saf dışı bırakabilmesi ile beraber IgM pozitifliğinin uzun süre devam edebilmesi sebebiyle bu hastaların herhangi bir risk taşımadığına karar verilmiştir.

Kalan üç (%4) hastada ise toksoplazma IgM pozitif, IgG pozitif ve avidite değeri şüpheli saptanmış olup, bu hastaların testleri 15 gün sonra tekrar edilmiştir. Tekrar edilen test sonuçlarının aynı çıkması sonucunda kliniğe haber verilerek hastaların yakından takip edilmesi önerilmiş ve ileri tetkiklerden amnion sıvısında toxoplasma DNA çalışılması önerilmiştir. İleri tetkikleri yapılan ve sonuçları negatif çıkan hastalar yakından takip edilerek gebelik dönemleri izlenmiş ve üç gebe de sağlıklı doğum yapmışlardır.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bütün dünyada yaygın olan Toksoplazmoz, genel olarak çiğ ya da iyi pişmemiş kist taşıyan etlerin yenmesiyle, kedi ve kedigillerden olan hayvanların dışkılarıyla dış ortama atılan ookistlerle kontamine olmuş sebze meyve gibi besin maddelerinin tüketilmesiyle, nadir olarak da takizoit bulunan kan ürünlerinin transfüzyonu ve kist taşıyan organların transplantasyonu ile bulaşmaktadır. Enfekte anneden bebeğe plasenta yoluyla geçerek çocukta konjenital toksoplazmoza neden olması sebebiyle horizontal bulaş yolu da önemlidir (Durdu, 2005).

Dünyada yaygın olarak görülen toksoplazma enfeksiyonunun sıklığı ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye değişmektedir. Ülkemizde prevalans %40–80 arasında değişmektedir (Hökelek ve ark., 2000). 1986–1999 yılları arasında, 53 ülkede doğurganlık çağındaki kadınlarda toksoplazma seroprevalansının araştırıldığı 127 çalışmanın verilerinin ortak değerlendirildiği bir araştırmada, genel seroprevalans %42 bulunmuştur ve dünyada yaklaşık 2,5 milyar insanın *T. gondii* ile enfekte olduğu belirtilmiştir (Durdu, 2005).

Gebelikte toksoplazmoz, fetüse geçebilmesi ve enfeksiyon oluşturmaları riski nedeniyle oldukça önemlidir. Fetüse anneden geçen toksoplazmozun bulaştığı trimester dönemine bağlı olarak hastalığın şiddeti değişir. İlk trimesterde geçirilen toksoplazmozun fetüse geçme oranı %10-15 civarındayken, ikinci trimesterde %30-35 ve üçüncü trimesterde %60-65 olmaktadır. Gebeliğin ilk haftalarında enfeksiyonun bebeğe geçme riski az fakat hastalığın sonuçları daha şiddetli olur. Gebeliğin haftası ilerledikçe enfeksiyonun bebeğe geçme riski artarsa da oluşacak etki azalır. Anne erken tedavi edilirse konjenital enfeksiyon geçirme riski %60 oranında azalır. Eğer erken tedavi edilmezse bebeklerin %85’inde gelişme geriliği görülebilir. Ayrıca epilepsi, psikomotor veya mental gerilik gibi sekeller ortaya çıkabilir. Konjenital toksoplazmoz erken doğumlara, düşükklere, ölü doğumlara sebep olabilir. Tüm bu risklerin azaltılması, hasta ve hasta yakınlarının bilgilendirilip gerekli durumlarda erken tedaviye başlanabilmesi amacıyla toksoplazma serolojik belirleyiciler yanında toksoplazma IgG avidite testi yapılmaktadır (Özdemir ve ark., 2008; Töre ve ark., 1996).

Bu çalışmada, gebelikte düşüklere, ölü doğumlara veya daha sonra mental retardasyon ve gelişim geriliği gibi önemli defektlere sahip bebek doğumlarına sebep olan toksoplazmoz enfeksiyonunun bölgemizdeki prevalansı ile gebelik döneminde serolojik belirteçlerle beraber avidite sonuçlarını inceleyerek hastaların akut toksoplazmoz açısından durumu değerlendirildi.

Yaptığımız çalışmada 104 gebe hastadan alınan numuneler kullanılmıştır. Bu numunelerle yapılan çalışmada 83 (%80) hastada IgG pozitif, 15 (%14) hastada ise IgM pozitif olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalardan elde edilen sonuçlar ise şu şekildedir. Ankara’da Ustaçelebi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 301 gebe kadının %47.8’inde ELISA ile toksoplazma IgG seropozitifliğine rastlanmıştır (Polat ve ark., 2002). Yine Ankara’da yapılan başka bir çalışmada 245 gebe kadının %41.6’sında ELISA ile Toksoplazma IgG seropozitifliği saptandığı belirtilmiştir (Hökelek ve ark., 2000). Türkmen’in yaptığı çalışmada 204 gebe kadında ELISA ile Toksoplazma IgG seropozitifliğini %43.6 oranında tespit etmiştir. Polat ve arkadaşları ise 428 gebe ile yaptıkları araştırmada %43’ünde ELISA ile Toksoplazma IgG seropozitifliği tespit etmişlerdir (Polat ve ark., 2002). Çalışmamıza dahil edilen hasta grubu sadece gebe kadınlardan oluşup sayı da nispeten az olmasına rağmen hastaların %80’inde toksoplazma IgG pozitifliğinin görülmesi bölgemiz açısından toksoplazma enfeksiyonunun endemik olduğunu göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda Toksoplazma IgG seropozitifliğinin kadın ve erkekler arasındaki dağılımını amaçlayan bazı çalışmaların sonuçları ise şu şekildedir. Samsun’da yapılan bir çalışmada Toksoplazma IgG seropozitifliği kadınlarda %18 erkeklerde %15 iken, toksoplazma IgM seropozitifliği kadınlarda %1 erkeklerde ise %0.7 bulunmuştur (Hökelek ve ark., 2000). Kayseri’de toksoplazma IgG seropozitifliği kadınlarda %38, erkeklerde %31 olarak tespit edilmiş ve kadınlardaki yüksek seropozitifliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (Yazar ve ark., 2000).

Ülkemizdeki seropozitiflik bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda Toksoplazma IgG seropozitifliği Erzurum’da %24, Kayseri’de %36, Konya’da %44, İzmir’de %43, Ankara’da %31, Şanlıurfa’da %69.5, Manisa’da %30, Adana’da ise %48 olarak tespit edilmiştir (Sütçü ve ark., 1998; Yazar ve ark., 2000; Yiğit ve ark., 2000; Kayran ve ark., 2000; Yücel ve ark., 2002; Türk ve ark., 2004;

Taşan, 2008). Bölgeler arasında seropozitiflik farkını araştıran başka bir çalışmada Karadeniz bölgesinde seropozitiflik oranı en düşük iken güneydoğuda ise en yüksek olduğu görülmüştür (Tokso plazmoz Paneli, 2002). Doğu Anadolu bölgesi'nde bulunan ilimizde ise toksoplazma IgG seropozitifliği %80 gibi oldukça yüksek bir oranda saptanmıştır.

Günümüzde dünya nüfusunun %40'ının *T. gondii* ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (Akarsu ve Tekeli 2002; Babür ve ark., 2002). Tokso plazmozun genel anlamda prevalansı Amerika Birleşik Devletlerin'de %30-42, İngiltere'de %16-40, Avustralya'da %23, Polanya'da %26, Belçika'da %53 ve Fransa'da %50-60 olarak bildirilmektedir (Falusi ve ark., 2002; Hill ve Dubey 2002; Avelino ve ark., 2003). Yunanistan'da yapılan bir çalışmada son 20 yıldaki toksoplazma IgG seroprevalansı değerlendirilmiştir. Buna göre Yunanistan'da 1984 yılında %37 olarak tespit edilen IgG seroprevalansı, 1997 yılında %29 ve 2004 yılında %24 olarak bildirilmiştir. Seroprevalanstaki bu düşüş eğilimini, ülkelerindeki sosyoekonomik düzeyin iyileşmesine bağlamışlardır (Diza ve ark., 2005). Bu çalışmada da görüldüğü gibi ülkelerin hatta bölgelerin ekonomik düzeyleri ve beslenme alışkanlıklarının toksoplazmoz üzerinde büyük etkisi vardır.

Yazar ve arkadaşlarının 695 hasatada yaptıkları çalışmada, %70.8 yüksek avidite, %4.7 düşük avidite ve %24.5 şüpheli sınırlarda avidite değeri tespit etmişlerdir (Yazar S ve ark., 2005). Karaşahin'in 879 gebede yaptığı araştırmada 159 gebede ELISA ile IgM negatif, IgG pozitif tespit edilmiş ve bunlardan 156 gebede yüksek avidite (%98.1), iki gebede sınırda avidite (%1.3) ve bir gebede düşük avidite (%0.6) bulmuştur (Karaşahin Ö, 2003). Lazaric ve arkadaşları Hırvatistan'da 937 gebe kadında yaptıkları çalışmada IgM pozitif dört gebede, yüksek avidite tespit etmişler ve akut enfeksiyondan uzaklaşmışlardır. Diğer üç gebeden birisinin gebeliği sonlandırılmış, iki gebeye de spiramisin tedavisi başlanmıştır. Araştırmacılar, avidite testlerinin akut enfeksiyonun dışlanması yararlı olduğu ve hastaların en az %50'sinde gereksiz tedaviyi önlediğini bildirmişlerdir (Lazaric L, 2000).

Ekonomik düzeyi iyileşen toplumlarda, kırsal yaşamın azalması dolayısıyla kentleşmenin artmasıyla hijyen koşullarında iyileşme ve hayvanlarla temasta azalma görülür. Böylelikle toksoplazmoz'un görüldüğü vakalarda da bir azalma görülmektedir.

Bölgemizde kırsal yaşamın çokluğu ve hijyen kurallarına uyulmaması sebebiyle gebelerde toksoplazma seropozitifliği %80 gibi oldukça yüksek bir oranda bulunarak bu infeksiyon açısından yüksek endemik bir bölge olduğu sonucuna varılmıştır. Bunun dışında gebelik döneminde toksoplazmaya karşı serolojik göstergelerin yanında avidite değerinin de bilinmesi özellikle IgM pozitifliğinin uzun süre devam edebilmesi sebebiyle akut toksoplazmozun dışlanabilmesi açısından önemlidir.

ÖZET

Kırak M, Toksoplasma IgG ve IgM pozitif gebelerde IgG avidite sonuçlarının değerlendirilmesi, Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2011. Bu çalışmada, Temmuz 2009–2010 döneminde Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na toksoplazmoz şüphesi ile gönderilen toplam 104 kan örneği alınarak makroELISA yöntemi ile Architect i2000 cihazında Toksoplazma IgG ve IgM testleri çalışılmış, pozitiflik saptanan 83 hastada avidite testi yapılmış ve toksoplazmoz prevalansı ile gebelerin klinik durumu araştırılmıştır. Araştırılan 83 hastadan 76'sında IgG pozitifliği ile beraber avidite değeri negatif tespit edilmiş olup, akut toksoplazmoz açısından risk taşımadıkları düşünülerek hastalara herhangi bir üst tetkik önerilmemiştir. Sonuçları değerlendirilen hastalardan dördünde IgM ve IgG pozitifliği ile beraber avidite değeri pozitif olarak saptanmış ve bunlardan üçünde yapılan tekrar sonucu avidite değerlerinin negatif olduğu görülmüş ve akut toksoplazmozdan uzaklaşarak yine bir üst tetkik önerilmemiştir. Ancak bir gebede seroloji ile beraber avidite pozitifliğinin sürmesi neticesinde ileri tetkikler ve muayene bulguları sonucunda gebeliği sonlandırılmıştır. Son olarak 3 hastada ise avidite sonucu şüpheli bulunarak ileri tetkikler ve muayene bulguları sonucunda bir risk saptanmamış ve yakından takip edilen gebeler sağlıklı doğumlar yapmışlardır. Bir yıllık süre içinde laboratuvarımıza gönderilen toplam 104 gebeye ait kan örneğinde yapılan serolojik çalışmalar sonucunda toxoplasma IgG seropozitifliğinin %80 olduğu görülmüş ve hastalığın bölgemiz için yüksek endemik olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla beraber toksoplazma enfeksiyonu sonucunda IgM pozitifliğinin ve düşük avidite değerlerinin uzun süre devam edebilmesi gebelik döneminde akut toksoplazmozun ekarte edilebilmesini güçleştirdiği için serolojik olarak IgM ve IgG ile beraber aviditenin değerlendirilmesi doğru tanı açısından önemlidir.

Anahtar sözcükler: *Toxoplasma gondii*, toksoplazmozis, avidite, seroloji.

SUMMARY

Kırak M, Evaluation of IgG avidity results of pregnant with positive toxoplasma IgG and IgM, Y.Y.Ü. Institute of Health Sciences, Department of Medical Microbiology, Master Thesis, Van, 2011. In this study, a total of 104 blood specimens sent to Yüzüncü Yıl University, Faculty of Medicine, Microbiology laboratory between July 2009 and 2010 with suspicion of toxoplasmosis were obtained and 83 serologically positive specimens for toxoplasma IgM and IgG were tested for avidity with Architect i2000 instrument, macroELISA assay and toxoplasmosis prevalence and clinical conditions of these pregnant were investigated. From the total 83 patients, in 76, toxoplasma IgG were positive with high avidity results which indicates that these patients are not at risk for acute toxoplasmosis and no additional suggestions were made. In four patients both IgM and IgG were detected positive for toxoplasmosis with low avidity values indicating acute or recently passed toxoplasmosis. In three patients the tests were repeated and avidity values were detected to increase and IgM to be negative so acute toxoplasmosis was eliminated however in one patient among persistence of serological positivity and low avidity, advanced tests and physical examinations were performed and finally the pregnancy was terminated. In three patients avidity results were indecisive so advanced tests and physical examinations were done and the pregnant were closely followed up and at the end they delivered healthy babies. As a result of toxoplasma serological studies conducted on a total of 104 blood specimens from pregnant in one year period, toxoplasma IgG seropositivity was detected to be 80% which indicates that toxoplasmosis is highly endemic in our region. Additionally it was concluded that evaluation of avidity results along with serological IgM and IgG for toxoplasmosis is important to rule out acute toxoplasmosis in pregnancy because of the difficulty caused by the persistence of IgM positivity and low avidity values for many months.

Keywords: *Toxoplasma gondii*, toxoplasmosis, avidity, serology.

KAYNAKLAR

- Adler SP (2002). *Toxoplasma gondii*. Pediatric Infectious Diseases, 2nd edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 114–17.
- Aktaş S (2006). Toksoplazmoz tanısında IgG avidite ve IgA antikorlarının değeri ve western blott yöntemi ile IgM pozitifliğinin Double Sandwich ELISA IgM yöntemi ile karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul.
- Aktaş M, Dumanlı N, Babür C, Karaer Z ve Öngör H (2000). Elazığ yöresinde gebe ve yavru atmış koyunlarda Sabin-Feldman (SF) testi ile *Toxoplasma gondii* yönünden seropozitiflik oranının belirlenmesi. *J Vet Anim Sci*, 24, 239–241.
- Altıntaş N, Yolasığmaz A, Yazar S ve Şakru N (1998). İzmir ve çevresindeki yerleşim bölgelerinde yaşayan insanlarda Toksoplazma antikorlarının araştırılması. *Türkiye Parazit Derg*, 22 (3), 229–232.
- Altıntaş K (1996). Türkiye’de hayvanlarda *Toxoplasma gondii* enfeksiyonları. *Türkiye Parazit Derg*, 20, 479–487.
- Aycan Ö, Miman Ö, Atambay M, Karaman Ü, Çelik T ve Daldal N (2008). Hastanemizde son yedi yıllık *Toxoplasma gondii* seropozitifliğinin araştırılması. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*, 15 (3), 199–201.
- Aydoğan S, Doğruman A F, Eren A, Kalkancı A, Kuştımur S ve Biri A (2005). *Toxoplasma gondii* enfeksiyonu tanısında iki türlü gerçek zamanlı (Real-Time) polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin kullanılması. *Türkiye Parazitoloji Derg*, 29 (2), 80–84.
- Bahar İH, Karaman M, Kırdar S, Yılmaz Ö, Celiloğlu M ve Mutlu D (2005). Gebelikte toksoplazmozis tanısında Anti-*Toxoplasma gondii* IgM, IgG, IgA antikor ve IgG avidite testlerinin birlikteliği ve önemi. *Türkiye Parazitoloji Derg*, 9 (2), 76–79.
- Batioğlu S, Bozkır H, Beritan M, Camcı A (1992). Toksoplazma görülme sıklığı. *Türkiye Klinik Jinekoloji Obstetrik Derg*, 2, 104–106.
- Bohne W, Gross U and Heesemann J (1993). Differentiation between mousevirulent and avirulent strains of *Toxoplasma gondii* by amonoconal antibody recognosis 27 kilodalton antigen. *J Clin Microbiol*, 31, 1641.
- Brands, S.J. (comp.) 1989-2005. *Systema Naturae 2000*. Amsterdam, The Netherlands.
- Denkers EY, Gazzinelli RT (1998). Regulation of T celi mediated immunity during *Toxoplasma* infection. *Clin Microbiol Rew*, 11, 569.
- Döngöz J (1988). *Parazitologie*. George Thime Verlag Stuttgart. New York. 95–97.
- Dubey JP, Beattie CP (1988). *Toksoplazmozis of Animals and Man*. CRC Pres. Boca Raton, FL, 107–115.

- Durdu B (2005). Sağlıklı gebelerde toksoplazma seropozitifliği, IgG avidite değerlerinin incelenmesi ve seropozitifliğe etki eden çeşitli risk faktörlerinin araştırılması. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği. Uzmanlık Tezi. İstanbul
- Dumanlı N (2002). Veteriner Parazitoloji Ders Notları. Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Ders Teksiri No, 54, 1.
- Durmaz B ve Durmaz R (1991). Hayvanlarla ilişkisi olan kişilerde *Toxoplasma gondii*'ye karşı oluşmuş IgG ve IgM antikorlarının araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Derg*, 15(1), 29–34.
- Ertuğ S, Okyay P, Turkmen M ve Yüksel H (2005). Seroprevalence and risk factors for toxoplasma infection among pregnant women in Aydın province, Turkey. *BMC public health*, 5, 66.
- Foulon W, Naessens A, Leuwers S, Meuter F ve Amy JJ (1988). Impact of primary prevention on the incidence of toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 363–366.
- Garcia LS ve Bruckner DA (1993). *Diagnostic Medical Parasitology*. Second edition. Washington, American Society for Microbiology, 92.
- Güleşçi E ve Oktun MT (2005). Hematolojik maligniteli hastalarda anti- Toksoplazma antikorlarının araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Derg*, 29 (1), 10–12.
- Gültan K (1969). Toksoplazmozisin yurdumuzdaki durumu hakkında serolojik bir araştırma. *Ankara Üniv Tıp Fak Mec*, 22, 415–428.
- Gürüz Y (2005). Toksoplazmozis tedavisi, tıbbi parazitolojide tedavi. *Türkiye Parazitoloji Derg*, 50–64.
- Gürüz Y ve Korkmaz M (1997). Özellikle tanı yöntemleri. *Parazit Hastalıklarında Tanı. Türkiye Parazitoloji Derg*, 5, 293–319.
- Hedman K, Lappalainen M, Seppala I and Makela O (1989). Recent primary Toksoplazma infection indicated by a low avidity of specific IgG. *J Infect Dis*, 159, 736–740.
- Helvacı S, Akdiş C, Mıstık R, Töre O ve Kılıçturgay K (1992). İmmün yetersizliği olmayan bir toksoplazma meningoensefaliti olgusu. *Türkiye Parazitoloji Derg*, 16, 65.
- Hill D ve Dubey JP (2002). Transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbial Infect*, 8, 634–640.
- Hökelek M, Uyar Y, Günaydın M, Çetin M (2000). Toksoplazma antikorlarının samsun yöresinde seroprevalansının araştırılması. *OMÜ Tıp Derg*, 17 (1), 50–55.
- Hökelek M (2006). Toksoplazmoz. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Samsun.

İnce T (2006). Oküler Toksoplazma Lyme hastalığı ve Toksokariasis. KTÜ Tıp Fakültesi Ders Notları. Trabzon.

İnci M, Yağmur G, Aksebzeci T, Kaya E ve Yazar S (2009). Kayseri de kadınlarda Toxoplasma gondii seropozitifliğinin araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Derg*, 33 (3), 191–194.

Karatepe M, Babür C ve Karatepe B (2001). Gümüşhacıköy (Amasya) yöresi koyunlarında Toxoplasma gondii'nin Sabin-Feldman boya testi ile seroprevalansı. *Türkiye Parazit Derg*, 25 (2), 110–112.

Kuman HA, Altıntaş N, Yolasıgırmaz A, Akısü Ç, Şakrû N, Yazar S (1999). Akut Toksoplazmozis tanısında yararlanılmak üzere antitoksoplazmozis IgM antikorlarının çeşitli ticari kitlerle araştırılması. *Türkiye Parazit Derg*, 23, 227–232

Kaufmann J (1996). Parasitic Infections of Domestic Animals. A Diagnostic Manual. Birkhauser Verlag. Basel. Boston. Berlin.

Kılıçturgay K, Göral G, Gökırmak F ve ark., (1989). Bursa yöresinde toksoplazma antikor araştırılması. *Türkiye Parazit Derg*, 13, 23.

Kılıçturgay K, Gökırmak F, Töre O, Gedikoğlu S, Göral G ve Helvacı S (1996). Temel Mikrobiyoloji ve Parazitoloji. Bursa Güneş & Nobel Tıp kitapçıları, 2.Baskı, Bursa.

Kuk S ve Özden M (2007). Hastanemizde dört yıllık Toxoplasma gondii seropozitifliğinin araştırılması. *Türkiye Parazit Derg*, 31 (1), 1–3.

Kuman HA ve Altıntaş N (1996). Protozoan Hastalıkları. Ege Üniversitesi Basımevi. Bornova-İzmir.

Topçu AW, Söyletir G ve Doğanay M (1987). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitapevleri. Ankara.

Kuman HA, Altıntaş N ve Ak M (1987). Ege bölgesinde Toksoplazmozis rastlanma sıklığı. *Türkiye Parazit Derg*, 11, 49–63.

Kırağı D (1997). Doğurganlık çağı kadınlarda antitoksoplazma IgG ve IgM antikorlarının araştırılması. Trakya Üniversitesi. Uzmanlık Tezi. Edirne.

Köksal İ (2003). Hamilelikte kedi beslemek güvenli midir? Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Yayını.

Kölgelien S, Demiraslan H, Ktaş B ve Güler D (2009). Gebelerde Toxoplasma gondii seroprevalansı. 82.Yıl Devlet Hastanesi ve Adıyaman Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Adıyaman. *Dicle Tıp Derg*, 36 (3), 170–174.

Remington JS and Desmonts G (1990). Toxoplazmozis. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 89–174.

- Lazaric L, Pfeifer D. IgG avidity test for acute toxoplasmosis in pregnant women in country of Istria. *Clin Microbiol and Infect*, 2000, 9 (supplement), 336.
- Lynfield R, Guerina NG (1999). Toxoplasmosis. Oski's Pediatrics Principles and Practice, 3rd edition. Philadelphia, Lippincott Williams Company, 1184–93.
- Madazlı R (2003). Gebelik döneminde infeksiyonların takibi, sorunlar ve çözümler. Türk Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 127–9.
- McLeod R, Wisner J ve Boyer K (1992). Toxoplasmosis. Infectious Diseases of Children, Edition 9, St. Louis, Mosby Year Book Company, 518–550.
- Merdivenci A (1981). Medikal Protozooloji. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. İstanbul.
- Montoya JG, Remington JS, Mandell GL, Bennett JE and Dolin R (2000). Principles and Practice of Infectious Diseases, Churchill Livingstone, fifth edition, volume 2, 2294–2310.
- Montoya JG and Liesendfel O (2004). Toxoplasmosis, Lancet, 363, 1965–1976.
- Nalbantoğlu S, Kar S ve Karaer Z (2004). Ankara'da Toksoplazmozis'in seroprevalansı, *Türkiye Parazitol Derg*, 21 (4), 413–416.
- Onul B (1980). Enfeksiyon Hastalıkları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını. Ankara. 391, 6.
- Öncel T, Vural G, Babür C ve Kılıç S (2005). Yalova ili koyunlarında Toxoplasma gondii seropozitifliğinin Sabin Feldman Dye testi ile Lateks Aglutinasyon testi ile saptanması. *Türkiye Parazitol Derg*, 29 (1), 10–12.
- Özcel A ve Altıntaş N (1997). Parazit hastalıklarında tanı. Türkiye Parazitoloji Derneği. İzmir. 15, 400–401.
- Özgüven V (2002). Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. Ankara. 205.
- Özdemir R, Er H, Baran N, Vural A ve Kurultay N (2008). Toxoplasma gondii IgG-IgM antikorları pozitif gebelerde IgG avidite sonuçlarının değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg*, 22 (4), 219–222.
- Özsüt H (1994). Direnci azalmış konaklarda görülen infeksiyonlar, perinatal dönemde ve yaşlılarda görülen infeksiyonlar. *Klinik Derg*, 7 (2), 57–59.
- Parker SJ, Roberts CW ve Alexander J (1991). CD8+ T cells are the major lymphocyte subpopulation involved in the protective immune response to T.gondii in mice. *Clin Exp Immunol*, 84, 207–212.
- Pappas G, Roussos N, Falagas ME (2009). Toksoplazmozis snapshots, global status of Toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol*, 39, 1385-94.

Peterson PK, Gekker G, Hu S ve Chao CC (1993). Intracellular survival and multiplication of *Toxoplasma gondii* in astrocytes. *J Infect Dis*, 168, 1472.

Saygı G (2002). *Toxoplasma gondii* ve Toksoplazmoz. Temel Tıbbi Parazitoloji. Esnaf Ofset Matbacılık. Sivas.

Serter D, Ertem E ve Gökengin D (1999). *Toxoplasma gondii* ve Toksoplazmoz. Başlıca Bakteriyel, Paraziter ve Mikotik Enfeksiyon Hastalıkları. 431–439.

Sütçü A. ve ark (1998). Konya ve çevresinde *T.gondii* IgM ve IgG seroprevalansı. *Türkiye Parazitoloji Derg*, 22(1), 5–7.

Sharif and Ajami(2000). Serological study of Toksoplazmozis in women with previous history of abortion or stillbirth referred to sari. *Medical Centers Sciences*, 200, 13–18.

Sırmatel F (2005). Toksoplazmozis. *Yüzüncü Yıl Üniv Vet Fak Derg*, 16 (1), 67–70.

Soulsby EJL (1986). *Helminths, Arthropods and Protozoa of Domesticated Animals*. Seventh edition. Bailliere Tindall, London.

Taşan M (2008). Düşük yapan hastalarda *Toxoplasma gondii* antikorları dağılımının makroelisa tekniği ile araştırılması. Harran Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. Şanlıurfa.

Töre O, Kılıçturgay K (1992). *Toxoplasma gondii* Temel Mikrobiyoloji ve Parazitoloji. Onur Yayıncılık, Bursa.

Tüzer E ve Toparlak M (1999). Veteriner Parazitoloji. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayını Ders Notu:105.

Toksoplazmoz Paneli, Elazığ 2002.

Topçu AW, Söyletin G ve Doğanay M (1996). Toksoplazmoz. *İnfeksiyon Hastalıkları*. Nobel Kitapevi.

Topçu S, Şen M, Özçelik S ve Saygı G (1993). Lösemi veya Lenfomalı hastalarda Anti-*Toxoplasma gondii* antikorlarının araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 17(3–4), 16–20.

Töre O (1992). *Toxoplasma gondii*. Temel Mikrobiyoloji ve Parazitoloji. Onur Yayıncılık. Bursa.

Töre O, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (2002). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Nobel Tıp Kitapevleri. Ankara.

Töre O, Topçu AW, Söyletir G ve Doğanay M (1996). *Enfeksiyon Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul.

Türk M, Güngör S, Bayram D, Bilgin N, Er H, Kurultay N ve Türker M (2004). İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesine Bir Yılda Başvuran Toksoplazmozis Şüpheli Hastaların ELISA Yöntemiyle Taranması. *Türkiye Parazitol Derg*, 28 (2), 80–82.

Unat EK, Atası T (1985). Toksoplazmozis in Toksoplazmoz ve Gebelik. Başkent Ofset. İstanbul.

Unat EK (1982). Tıp Parazitolojisi. İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. İstanbul.

Unat EK (1979). İnsanın Ökoryatlı Parazitleri ve Bunlarla Oluşan Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. İstanbul.

Unat EK (1995). Unat' ın Prazitolojisi. İstanbul. 607–620.

Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M (1985). Unat'ın Tıp Parazitolojisi. İnsanın Ökoryonlu Parazitleri ve Bunlarla Oluşan Hastalıkları. 601–628.

Yaman O, Yazar S, Çetinkaya Ü, Özcan Temel H, Balcı E, Pehlivan İ ve Şahin İ (2009). Kayseri Kapalı Cezaevi mahkumlarında *Toxoplasma gondii* seroprevalansı. *Türkiye Parazitol Derg*, 33 (1), 14–19.

Yazar S, Yaman O ve Şahin İ (2005). *Toxoplasma gondii* seropozitif gebelerde IgG avidite sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitol Derg*, 29,221–223.

Yaylı G ve Selçuk S (1990). Abortus yapan kadınlarda *Toxoplasma gondii* antikorlarının araştırılması. *Klinik Derg*, 3 (1), 14–16.

Wong SY, Remington JS (1994). Toksoplazmozis in pregnancy. *Clin Infect Dis*, 18.

ÖZGEÇMİŞ

10.07.1982 yılında İstanbul'da doğdu. İzzet Ünver Lisesi'nden 1998 yılında mezun oldu. 1999 yılında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümünü kazandı. 2004 yılında üniversiteden mezun oldu. 2008 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans programına başladı. Halen bu programa devam etmektedir.