

SİNEM AKTAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2006

SİNEM AKTAŞ

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS DOKTORA
TEZİ

İSTANBUL-2006

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS)

**TOKSOPLAZMOZ TANISINDA IgG AVİDİTE VE IgA
ANTİKORLARININ DEĞERİ VE WESTERN BLOT
YÖNTEMİ İLE IgM POZİTİFLİĞİNİN DOUBLE-
SANDWICH ELISA IgM YÖNTEMİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

SİNEM AKTAŞ

DANIŞMAN

Doç. Dr. ÖZDEN BÜYÜKBABA- BORAL


**MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

İSTANBUL-2006

TEZ ONAYI

TEZ ONAYI






Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.


28.09.2006
Prof. Dr. Emine Kökoğlu
Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : Mikrobiyoloji
Programın seviyesi : Yüksek Lisans Doktora
Anabilim Dalı : Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD
Tez Sahibi : Sinem Aktaş
Tez Başlığı : Toksoplazmoz Tanısında IgG Avidite ve IgA Antikorlarının Değeri ve Western Blot Yöntemi İle IgM Pozitifliğinin Double-Sandwich ELISA IgM Yöntemi İle Karşılaştırılması
Sınav Yeri : Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD.
Sınav Tarihi : 28 / 06 / 2006

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı

- | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 1. Prof. Dr. Emel Bozkaya |  | İstanbul Tıp Fak. Mikrobiyoloji AD |
| 2. Prof. Dr. Şengül Derbentli |  | İstanbul Tıp Fak. Mikrobiyoloji AD. |
| 3. Prof. Dr. Müzeyyen Mamal Torun |  | Cerrahpaşa Tıp Fak. Mikrobiyoloji AD |
| 4. Prof. Dr. Mine Küçükler |  | İstanbul Tıp Fak. Mikrobiyoloji AD. |
| 5. Doç. Dr. Nevriye Gönüllü |  | Cerrahpaşa Tıp Fak. Mikrobiyoloji AD. |

BEYAN**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Sinem Aktaş (İmza)



TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez hocam Doç. Dr. Özden Büyükbaba-Boral ' a teşekkürlerimi sunarım.

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emel Bozkaya'ya, yüksek lisans eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda bana yardımcı olan Dr. Hayriye Uysal'a, çok sevdiğim arkadaşlarım Pınar Artun ve Kevser Karaman'a teşekkürlerimi sunarım.

İ.Ü. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan Prof. Dr. Asuman Çoban'a, asistan arkadaşlara ve hemşirelere teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca her konuda bana destek olan, çok sevdiğim değerli aileme ve Dr. Meriç Çağrı Ağır 'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından T682 / 30062005 nolu proje olarak desteklemiştir.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN	İİİ
TEŞEKKÜR.....	İV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar LİSTESİ	Vİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	Vİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Vİİİ
ÖZET	İX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.TARİHÇE	3
2.2.SINIFLANDIRMA.....	4
2.3.MORFOLOJİ.....	5
2.4. <i>T.GONDII</i> ' NİN VİRULANSI VE VİRULANSA ETKİ EDEN FAKTÖRLER ..	9
2.5. KLİNİK.....	11
2.6.TANI.....	13
2.7. EPİDEMİYOLOJİ, KORUNMA VE TEDAVİ.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA.....	29
KAYNAKLAR	37
ETİK KURUL KARARI.....	48
ÖZGEÇMİŞ.....	49

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2-1: Fetusa Vertikal Geçiş	12
Tablo 2-2: Hamilelerde Toksoplazmozun Serolojik Tanısı	17
Tablo 2-3: <i>Toxoplasma gondii</i> İnfeksiyonlarının Serolojik Testler ile Tanısı.....	18
Tablo 2-4: <i>Toxoplasma gondii</i> İnfeksiyonunda IgG, IgM, IgA ve IgE Antikorlarının Durumu	19
Tablo 4-1: Annelerde <i>T.gondii</i> 'ye Özgün Antikorların Dağılımı (n : 22).....	25
Tablo 4-2: Annelerde <i>T.gondii</i> 'ye Özgün Antikorların Dağılımı ve Farklı Kombinasyonları	26
Tablo 4-3: Bebeklerde ELISA IgM, IgA ve W. B IgM Antikorlarının Dağılımı (n:12)	27

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: <i>Toxoplasma gondii</i> 'nin Yaşam Döngüsü	8
Şekil 4-1: W.B İle Pozitif IgM Sonucu	28

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- ark. : arkadaş
av. : avidite
IU : International Unit (İnternasyonel Ünite)
inf. : infeksiyon
K.T. : Konjenital Toksoplazmoz
reak. : reaksiyon

ÖZET

Aktaş S. Toksoplazmoz Tanısında IgG Avidite Ve IgA Antikorlarının Değeri ve Western Blot Yöntemi ile IgM Pozitifliğinin Double-Sandwich ELISA IgM Yöntemi ile Karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2006.

Anahtar Kelimeler : Toxoplasma gondii, preterm , ELISA , Western Blot

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından T682 / 30062005 no'lu proje olarak desteklemiştir.

Erken doğum olgularında *Toxoplasma gondii* 'nin anneden bebeğe geçiş oranını ve rutin incelemelerde konjenital ve akut toksoplazmozun belirlenmesinde hangi antikor kombinasyonlarının yararlı olabileceğini belirlemek amacı ile bu çalışma planlanmıştır.

48 preterm yenidoğandan (3 'ü ikiz bebektir) ve annelerinden olmak üzere 93 hastadan serum örnekleri alınmıştır. *T. gondii*'ye özgün IgM, IgG, IgA ve IgG avidite antikorları ELISA ile araştırılmış ve IgM pozitifliğini doğrulama amacı ile Western Blot testi kullanılmıştır.

45 annenin 7'sinde (% 15.5) IgG antikorları düşük aviditeli bulunmuştur, 18 'inde (% 40) IgM antikorları pozitif sonuç vermiş ve bu 18 annenin sadece 2'sinde Western Blot (W. B.) ile IgM antikorları doğrulanmıştır. W.B. ile pozitifliği doğrulanan annelerin 1'inin IgG antikorlarının aviditesi düşük bulurken, diğerinin IgG antikorları yüksek aviditeli sonuç vermiştir ve annelerin tümünde IgA antikorları negatif bulunmuştur.

48 bebeğin ise 8 'inde (% 16.6) IgA antikorları ve 4'ünde (% 8.33) ELISA ile IgM pozitifliği saptanmıştır. Bebeklerden 2'sinde W.B. ile IgM antikorlarının varlığı doğrulanmıştır, bu bebeklerin annelerinde de W. B. ile IgM antikorlarının varlığının doğrulandığı gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak erken doğum yapan annelerde *T. gondii* infeksiyonunun bebeğe geçiş oranı % 4.44 oranında bulunmuş ve akut infeksiyonun belirlenmesinde IgG avidite antikorlarının bakılmasının, bebeklerde ise ELISA IgM ve IgA varlığında sonuçların mutlaka W.B. testi ile doğrulanmasının yararlı olacağı sunucuna varılmıştır.

ABSTRACT

Aktaş S. Evaluation of IgG avidity and specific IgA antibodies in the diagnosis of toxoplasmosis and comparison of Double-Sandwich ELISA and Western Blot methods for the detection of IgM antibodies. İstanbul University, Institute Of Health Science, Microbiology and Clinical Microbiology. Msc thesis. İstanbul. 2006.

Key Words: *Toxoplasma gondii*, preterm , ELISA ,Western Blot

This study was supported by The Research Support Unit of İstanbul University as the project no T682 / 30062005

These studies were made to decide in the preterm birth events for *Toxoplasma gondii*'s passing from mother to newborn and for congenital and acute toxoplasmosis in the routine observations which antibody combinations are more useful.

From 48 newborn and their mothers (there were 3 twins), totally 93 serum samples were taken and in these serum samples, *T. gondii* spesific IgM,IgG IgA and IgG avidity antibodies were searched with ELISA and for the purpose of confirming IgM positivity with Western Blot test was used.

Seven of the 45 mother (%15.5) IgG antibodies have low avidity, 18 (%40) of IgM antibodies gave us positive result. Among 18 mother- who have got IgM positive- for only 2 mother IgM antibodies were confirmed with W.B. 1 of the 2 mothers have low IgG avidity , the other have high IgG avidity. All mothers IgA antibodies gave us negative result.

For babies (n:48) we can say 8 (% 16.6) IgA positive and 4(% 8.33) IgM positive result were observed with ELISA. Among 4 babies for only 2 babies this result was confirmed. These 2 babies's mother 'results were the same (IgM positive with W. B)

The result, we found the mother- newborn transmission was % 4.44 and for diagnosis of acute infection , detection of IgG antibodies avidity are useful, and for babies positive ELISA IgM and IgA antibody results should be confirmed by Western blot .

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Toksoplazmoz etkeni olan *Toxoplasma gondii* dünyada yaygın olarak bulunan, zorunlu hücre içi protozoondur ve nükleusu olan her hücreyi tutabilir. İnsan dahil olmak üzere tüm memelileri, kuşları infekte edebilir.

Son konağı kedigiller, ara konağı ise bütün memeli hayvanlar olabilir. Seksüel ve aseksüel olmak üzere iki evreli yaşam döngüsüne sahiptirler. İnsanlara bulaşma, infekte hayvan etlerinde bulunan kistlerin çiğ ya da az pişmiş yenmesi ve/veya son konak olan kedilerin dışkıları ile atılan ookistler ile kontamine olmuş su ve gıdaların sindirim yolundan alınması ile meydana gelmektedir. *T. gondii* infekte ettiği insanda ilk tercih olarak retiküloendotelial sistem hücreleri içinde çoğalır, kas, göz ve beyin olmak üzere birçok dokuda kistler oluşturabilir. İnfekte anneden fetusa geçebilir. Bir başka geçiş yolu ise kan transfüzyonu ve organ transplantasyonudur (1).

Toksoplazmoz olgularının % 90'ının asemptomatik olması özellikle hamile kadınlarda fetus için önemli risk faktörü oluşturmaktadır.

T. gondii'nin akut ve kronik döneminin belirlenmesi hastalığın tedavisi için önemlidir. Bu amaçla sıklıkla indirekt tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Rutin olarak pratikte en sık uygulanan serolojik yöntem ELISA'dır. Bu yöntem ile IgG, IgM, IgA IgG avidite ve IgE antikorları araştırılabilir.

İnfeksiyonun sıklığı coğrafik olarak değişkenlik göstermekle birlikte dünyada yaklaşık 500 milyon insanın anti-*Toxoplasma* antikorlarına sahip oldukları sanılmaktadır. Toksoplazmoz prevalansı bütün dünyada olduğu gibi Türkiye'de de oldukça yüksektir. Bu konuda yapılan çalışmalarda seroprevalansın % 30-65 arasında olduğu bildirilmiştir (2-5). A.B.D ve İngiltere'de yaklaşık *T. gondii* prevalansı %16-40, Merkez, Doğu Amerika ve tüm Avrupa'da %50-80 oranlarında olduğu bildirilmiştir (6).

Çalışmamızda İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Üniteleri ile birlikte yürütülen çalışma ile 48 preterm yenidoğandan (gestasyon süresi $\leq 36^{6/7}$ hafta) ve annelerinden olmak üzere 93 hastadan kan örnekleri alınmıştır. Maternal endikasyonlu preterm doğumlar çalışma dışı bırakılırken, çalışmaya sadece preterm eylem sonucu doğan bebekler alınmıştır.

Amacımız, yurdumuzda erken doğum yapan anne ve bebek serumlarının *T. gondii* antikorları açısından birlikte araştırıldığı kısıtlı çalışma olduğundan, bebeklerde ve annelerinde *T. gondii* antikorlarının varlığını, erken doğan bebeklerdeki sıklığını araştırmak ve çeşitli testlerin *T.gondii* tanısındaki değerini, hangi testlerin tanıyı koymada daha yarar sağlayacağını ve rutinde uygulanabilecek en uygun kombinasyonu belirleyebilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

Toxoplasma gondii ilk olarak 1908 yılında Nicolle ve Manceaux tarafından Kuzey Afrika kemiricisi *Cytenodactylus gondii*'nin karaciğer mononükleer hücrelerinde bulunmuştur.

Organizma *Leishmania*'ya benzerliğinden dolayı önce *L. gondii* olarak isimlendirilmiş. Bir yıl sonra morfolojik kriterleri göze alınarak yunanca kavis – taxon – anlamına gelen *Toxoplasma gondii* adını almıştır. İlk insan olgusu 1923 'te Prag'lı oftalmolojist Janku (7) tarafından, 11 aylık konjenital hidrosefali ve mikroftalmisi olan bebeğin retinasında parazitik kistlerin bulunmasıyla belirlenmiştir. 1928' de Janku' dan sonra Levaditi'de konjenital hidrosefali ve toksoplazmoz arasındaki ilişkiyi saptamıştır. 1948 yılında Sabin ve Feldman serolojik bir test olan DYE testi geliştirmişlerdir. Bu test ile yapılan epidemiyolojik ve klinik araştırmalar, insanlarda *T.gondii*' nin yüksek prevalansta olduğunu ve tüm dünyada oldukça yaygın infeksiyon yapabileceğini göstermiştir. 1969'da toksoplazmozun bulunuşundan yaklaşık olarak 60 yıl sonra bir *Coccidian* paraziti olduğu ve kesin konağının kedigiller (*Felidae*) olduğu keşfedilmiştir (7).

Yurdumuzda ilk kez Akçay ve ark. (8) 1950 yılında bir köpekte, Unat ve ark. (9) bir erişkinin lenf bezi biyopsisinde *T.gondii*' ye rastlamışlardır.

2.2.SINIFLANDIRMA

Toxoplasma cinsi aşağıdaki şekillerde sınıflandırılmıştır (10).

- Bölüm : Ökaryot (Goldfuss ,1818)
Alem : Protozoa (Owen, 1958)
Şube : Mizozoa
Alt Şube : Apikomplexa (Levire , 1870)
Sınıf : Conoidasida (Leucort , 1879)
Alt sınıf : Coccidiasina (Leucort , 1879)
Takım : Eucoccidiasina (Leger ve Dubescg ,1910)
Alt takım : Eimeriorina (Leger , 1911)
Aile : Sarcocytidae (Poche , 1913)
Alt aile : Toxoplasmatinae (Biocca , 1957)
Tür :*Toxoplasma gondii* (Nicolle ve Manceaux , 1909)

2.3.MORFOLOJİ

T.gondii 'nin insanlarda ve diğer ara konaklarda trofozoit (takizoit , endozoit) ve doku kisti (bradizoit, kistozoit) olarak adlandırılan iki farklı formu bulunurken, son konak olan kedigillerde ise bu iki forma ek olarak sporozoitleri içeren ookist formu bulunur (7).

Seksüel ve aseksüel olmak üzere iki evreli yaşam döngüsü vardır. Kedilerde seksüel çoğalma dışında genomu haploittir ve 8×10^7 baz çifti içerir (11).

Kediler inkefsiyonu üç farklı formdaki *T.gondii* 'leri sindirim yolundan aldıklarında kazanırlar. Takizoit ve ookistleri sindirim yolundan aldıklarında kedilerin % 50'den azı dışkı ile ookist atarken, doku kistlerini sindirim yolu ile alan kedilerin ise tümü dışkı ile ookist çıkarırlar. Kedi doku kisti içeren eti yediğinde midedeki proteolitik enzimlerin yardımı ile kist duvarı açılır ve ince barsakta bradizoitler açığa çıkar, bradizoitler yavaş bölünme fazındadırlar, ince barsak duvarına penetre olurlar ve seksüel faza başlamadan önce aseksüel olarak çoğalırlar. Seksüel fazda erkek gamet, dişi gameti döyledikten sonra ileum epitelinde zigot meydana gelir. Fertilize zigotun çevresine duvar örülür ve ookist forma döner (12).

- **Ookist form** : Yaklaşık olarak 10 ile 12 μm boyutlarındaki ookistler dışkı ile sporule olmamış şekilde atılırlar, ookistin dışkıya geçmesi ile ookist üretimi 5- 8 gün arasında pik yapar .Ookistlerin dışkı ile atımı 7-21 gün boyunca devam eder (11). Günde yaklaşık on milyon ookist dışkı ile dış ortama atılır. Sporulasyon vücudun dışında gerçekleşir, ookist atımdan sonraki 1-5 gün içerisinde infeksiyöz hale gelir. Her sporule ookist, 2 sporokist ($8,5 \times 6\mu\text{m}$) ve her sporokist, 4 sporozoit ($8 \times 2 \mu\text{m}$) içerir (7,13). Sindirim yolundan alınan sporule ookistler ekstraintestinal formlara döner ve kedide enteroepitelyal siklus meydana gelir. Ookistler yuvarlaktır, sporulasyondan sonra şekilleri oval olur ve boyutları 10-12 μm 'den 9-11 μm 'ye döner. Genel olarak kedilerin sadece % 1 'i her zaman dışkı ile ookist atımını gerçekleştirir, ookistler kedinin hayatı boyunca 1-2 haftalık kısa periyotlarla atılır (6).

Sıcaklığa ve oksijene bağlı olarak sporulasyon 1-21 günde meydana gelebilir. (24 °C 'de 2-3 gün, 15 °C 'de 5-8 gün, 11 °C 'de 14-21 gün). Ookistler 4 °C 'nin altında ve 37 °C 'nin üzerindeki sıcaklıklarda sporule olmazlar. Atılan ookistler nemli toprakta 18 ay kadar canlı kalabilirler ve etken için önemli bir rezervuar oluştururlar (7,13).

Ev kedilerinin ve *Felidae* ailesinin diğer üyelerinin dışkıları ile atılan ookistler çevrenin ookist ile kontaminasyonunun en önemli nedenlerindedir (6). Ookistler toprakta oldukları yerde kalmazlar, omurgasızlar (böcekler, kurtlar, hamamböcekleri v.s) ile mekanik olarak dağılırlar ve yiyeceklerin üzerine taşınırlar.

Kediler de konjenital enfeksiyon meydana gelebilir ve konjenital olarak enfekte olan kedi yavruları da ookist atabilir ve çevre kirlenmesine olanak sağlarlar. Enfekte kedilerin oranları o bölgedeki kuş ve kemirgen populasyonunun enfekte olma oranı ile paralellik gösterir. Çünkü kediler onları avlayarak enfekte olurlar. Akvatik memelilerin *T. gondii* ile enfekte olması, deniz suyunun kontaminasyonunu ve ookistlerin deniz suyunda canlı kalabildiğini gösterir (14).

▪ **Takizoit form** : Takizoitler 2-4 µm eninde, 4-8 µm boyutundadırlar. Konsentrik ya da oval şekilli olup parazitin çabuk çoğalan formudur. Doku kesitlerinde Hematoksilen–Eozin, Wright, Giemsa ve İmmunoperoksidaz boyaları ile iyi boyanırlar.

T.gondii'nin bu formu serolojik testlerin çalışılabileceği formdur. Örneğin DYE Test, İmmun Floresan Antikor testi (IFA) (13).

Hareket, kayma ya da vücudun bükülmesi ile meydana gelir. Takizoit canlı kalmak ve çoğalmak için hücre içine girmek zorundadır. Kurulukta, soğukta ve sıcakta canlılıklarını yitirirler. Aynı şekilde midedeki sindirim sıvıları da *T.gondii*' yi öldürür . Bu form triptik sindirim sıvısına en az 3, en fazla 6 saat dayanabilir. *T.gondii* laboratuvarında, fare peritonunda, memeli hücre kültüründe ve embriyonlu tavuk yumurtasında üretilebilir. Her türlü nukleuslu hücreye invazyon ile girerek, hücrenin içinde vakuol oluşturur ve burada çoğalırlar. Dokudaki çoğalma ana hücreden iki kardeş hücrenin meydana gelmesiyle olan endodiyogoni ile meydana gelir (7) .

Konak hücreye invazyondan sonra *T.gondii* kendi vakuolünün içerisinde yaklaşık olarak her 4-8 saatte bir çoğalır ve rozet formu oluşturur. Sitoplazma takizoitlerle dolmaya başlar, bu da hücreyi harap eder, takizoitler serbest kalarak diğer hücrelere invaze olurlar ya da fagosite edilirler (7).

Takizoit form güçlü inflamatuvar cevaba neden olur, doku yıkılır ve bu da hastalığın klinik bulgularının ortaya çıkmasına neden olur. Takizoitler immun cevabın baskısı altında bradizoitlere dönüşerek, kist formu oluştururlar (11).

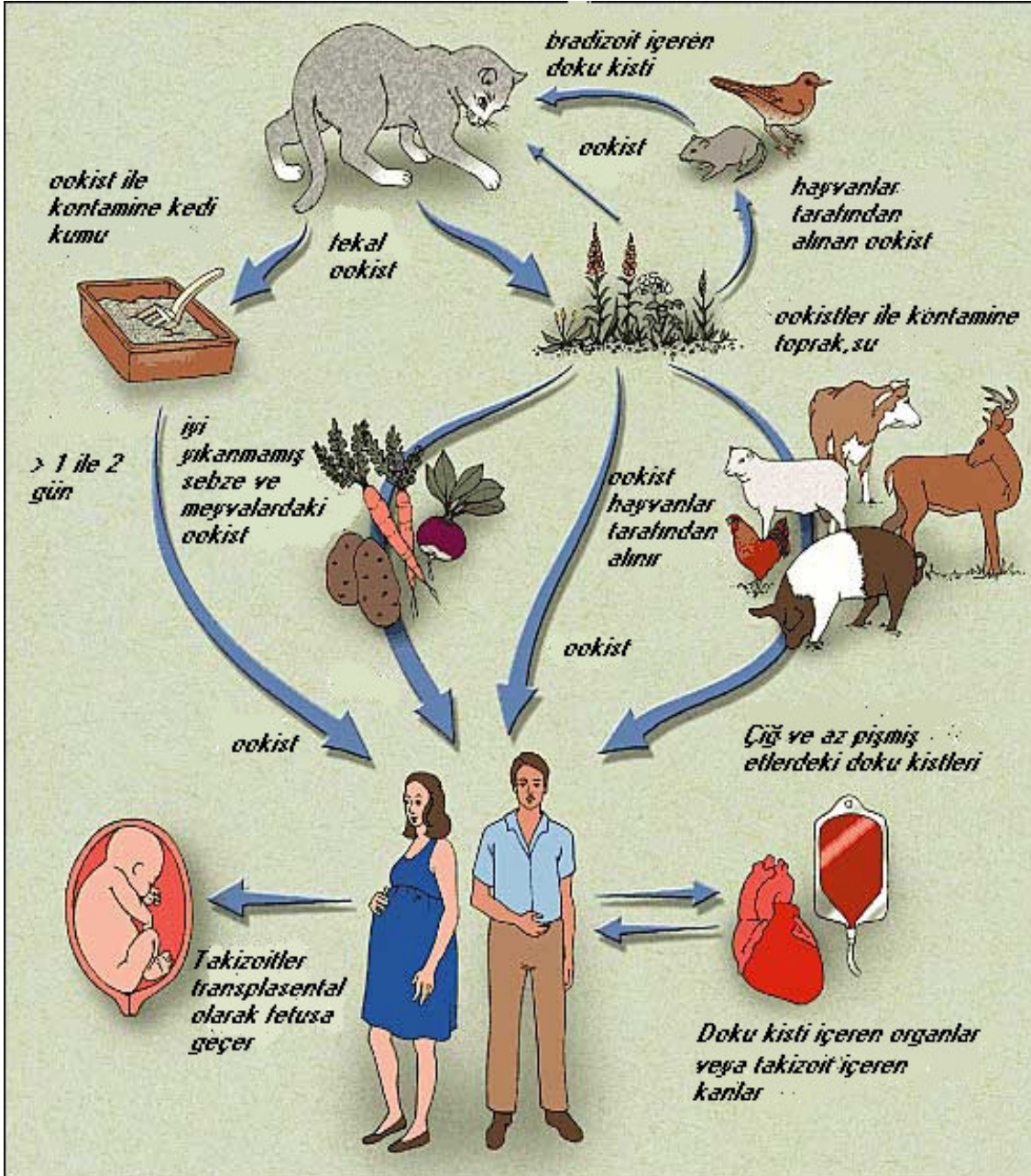
- **Doku kisti** : Bradizoitler konağın hayatı boyunca kist içerisinde canlılığını sürdürürler. Takizoitlerle morfolojik olarak aynıdırlar, fakat daha yavaş çoğalır, faza özgün molekülleri ekspre ederler ve fonksiyonel olarak farklıdırlar. Doku kistleri, içerisinde yüzlerce veya binlerce bradizoit içerir ve konağın çoğunlukla beyin, iskelet ve kalp kasında bulunurlar. Bradizoitler kistten serbest kalınca takizoit şekillere dönerek özellikle immun sistemi baskılanmış kişilerde infeksiyonun tekrar şiddetlenmesine neden olurlar.

Konakta oluşan kistlerin boyutları değişebilir. Örneğin nöral dokulardaki kistlerin boyutu 60 µm'ye kadar ulaşabilir. Bu formdaki *T.gondii*'ler Periyodik Asit Schiff ile boyanırlar (PAS +).

Kist duvarı zayıf PAS (+) boyanır ve arjinofiliktir (7). Kist duvarı gastrik ve peptik sindirim enzimleri ile bozular. Midenin normal sindirim periyodundan kurtulan parazitler pepsin- hidroklorik asitte en az 2 saat, tripsinde ise 6 saat canlı kalabilirler.

Donma, 66 °C ısı ve kuruluk kist formu bozar. Bununla birlikte *T.gondii* 4°C 'de 2 ay canlılığını sürdürebilir. Takizoitler gibi kistler de konak hücre vakuolünde gelişir (7,13). *T. gondii*'nin yaşam döngüsü Şekil 2.1 de gösterilmiştir.

Şekil 2-1: *Toxoplasma gondii* 'nin Yaşam Döngüsü



2.4. *T.GONDII* ' NİN VİRULANSI VE VİRULANSA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Howe ve Sibley 'e (15) göre parazitin 3 tipi vardır. Tip 1, Tip 2 ve Tip 3 . İn-vivo şartlarda virulans konağın savunması ve parazitin antijenik özelliğine bağlı olarak değişiklik gösterir.

Farede Tip 1 virulan (inokule edilen <10 takizoit infeksiyona neden olur) ,Tip 2 ve 3 ise avirulandır. İnsandan izole edilen *T.gondii*'lerde ise durum faredekinden farklıdır. İnsan için Tip 1 nadir izole edilen tiptir, dissemine infeksiyonlara neden olur. Tip 2 en çok izole edilen tiptir, toksoplazmoz olgularının % 80 'inden sorumludur, konjenital infeksiyonlarda ise yine Tip 2 rol oynamaktadır ve fetus için çok patojeniktir. İmmun sistemi baskılanmış (AIDS 'li, organ transplantlı ve lenfomalı) hastalarda serebral toksoplazmoz olgularının %75'i Tip 2 , % 15 'i Tip 1 ile gelişmektedir. Geri kalan olgularda Tip 3 rol oynamaktadır, rekombinant tiptir (atipik) kist formu ve reaktivasyonu vardır (15-17).

Virulans faktörleri genel olarak konak hücreye giriş, hastalık yapma, konak hücre savunmasına karşı dirençte rol oynarlar.

T.gondii' nin virulansına etki eden faktörleri aşağıda sıralanmaktadır.

1. Konak hücre içerisinde çoğalma yeteneği
2. Toksofilin: İnvazif parazitin kodladığı aktin bağlayan bir proteindir. Bu protein hücreye girişte rol oynar (18).
3. Miyozin A : Parazitin hareketini ve hücreye girişini sağlar (19).
4. Roptri proteini: Konak hücre sitoplazmasına girişte parazitin aldığı asimetrik şekliden sorumludur (20).
5. Primidin biyosentezini gerçekleştiren suşlar virulandır. Mutant *T.gondii*' de (urasil oksotrof) primidin sentezi için gerekli “ karbomil fosfat sentetaz II ” enzimi çıkartıldığında mutant suşların farede öldürücü etkisi olmadığı ve immun sistemi sağlam hayvanlarda avirulan ırklar ile aynı derecede immunité gösterdiği belirlenmiştir.

Buna karşılık bu enzime sahip virulan suşların bir dozu fareyi öldürmektedir. Ayrıca fareye fetal dozda mutant *T. gondii* verildikten haftalar sonra, yüksek virulansa sahip *T. gondii* verilince, fare infeksiyondan korunmuştur. Bu sonuç aşı yapımı için umut verici olarak değerlendirilmiştir (21).

6. Süperoksit katalaz, katalaz, glutation peroksidaz ve peroksidoksinler : Bu enzimler antioksidanlara örnektir ve hücreyi reaktif oksijenlerden (ROS) korurlar. Katalaz etkin bir H_2O_2 deoksifiye eden enzimdir. Kitenoplast ve Apikompleksa grubunun tüm üyelerinde olmamasına rağmen, *T. gondii* 'de mevcuttur. Katalaz endojen olarak üretilen reaktif oksijenleri ve konak tarafından oluşturulan oksidatif strese karşı paraziti korumada rol oynar (22).

7. Isı şok proteinleri (HSP) : Ökaryot ve prokaryotlarda bulunan önemli bir proteindir. Hücrelerde değişik fizyolojik ve nonfizyolojik uyarılara karşı cevap olarak yapılırlar. Farklı molekül ağırlığına sahiptirler. Virulans, değişen çevre şartlarına adaptasyon sağlama, konak savunmasına karşı dirençte rol oynarlar.

T. gondii ' nin ısı şok proteinlerine örnek olarak HSP 70, HSP 65 ve HSP 90 verilebilir. HSP 70 paraziti konağın immunolojik savunmasına karşı korur, HSP 65 infekte makrofajın apoptosisini önler ve HSP 90 konak hücreye girişi ve üremeyi sağlar (23).

2.5. KLİNİK

Toksoplazmoz olgularının % 90'ının asemptomatik olması özellikle hamile kadınlarda fetus için önemli risk faktörü oluşturur. Fetusa bulaşma gebelik döneminde geçirilen akut infeksiyon sırasındaki parazitemi esnasında veya 6-8 hafta önce annenin infekte olması ile olur. Parazit ilk olarak plasentayı infekte eder, fokal lezyonlar oluşur, 6-8 haftalık inkübasyondan sonra fetusa geçer (24). Fetusta infeksiyon önce genarilize olur sonra visseral dokulardan temizlenip merkezi sinir sisteminde lokalize olur (25). Parazitin fetusa geçişi *T. gondii* suşunun virulansı, plasentanın gelişim dönemi, gebelik haftası ve antenatal tedavi ile yakından ilişkilidir. Akut infeksiyon sırasında tedavi uygulanmayan gebelerde ilk trimesterde fetal infeksiyon riski % 25, ikinci trimesterde % 54, üçüncü trimesterde % 65 'e ulaşmaktadır (26). Antenatal tedavi uygulanan gebelerde fetal infeksiyon oranları 0-10. haftalar arasında % 3.4, 11-14. haftalar arasında % 7.2, 15-18. haftalar arasında %13, 19-22. haftalar arasında % 19, 23-26. haftalar arasında % 26 olarak bildirilmektedir. Tüm gebelik boyunca fetal infeksiyon riskinin % 8.2 olduğu bildirilmiştir (27). Gebeliğin erken döneminde plasenta *T. gondii*'nin geçişi için iyi bir engel oluşturmasına karşılık birinci trimesterde bu infeksiyona yakalanan annelerin bebeklerinde organ anomalilerinin gelişim riski daha fazladır (28). (Tablo 2.1)

Akut maternal toksoplazmoz sonrası görülebilen fetal riskler; abortus, intrauterin fetus ölümü, semptomatik konjenital infeksiyon (hidrosefali, koriyoretinit, serebral kalsifikasyon, miyokardit, pnömoni, makülopopüler veya peteşiyal döküntüler, nefritik sendrom, mental gerilik, hepatit) ve asemptomatik konjenital infeksiyondur. Asemptomatik konjenital infeksiyonlu bebeklerin uzun süreli takiplerinde değişik oranlarda koriyoretinit, nörolojik gelişimlerinde gecikme, işitme kaybı ve epilepsi görülebileceği bildirilmektedir (29).

İmmun sistemi baskılanmış kişilerde toksoplazmik ensefalit en sık görülen klinik şekildir (6). AIDS 'li hastaların ölüm oranlarının başında toksoplazmoz gelir. USA 'de yaklaşık olarak AIDS 'lilerin %10 'u, Avrupa 'da % 30 'u toksoplazmozdan ölmektedir (29). AIDS 'li hastaların her organının tutulmasına rağmen sıklıkla testis ve spinal kordun infekte olduğu rapor edilmektedir (30)

Tablo 2-1: Fetusa Vertikal Geçiş

	Hamilelikten önce	Hamilelik sırasında		
		Trimester		
		I	II	III
Fetus İnfeksiyonunun oranı	% 0	%25	%54	% 65
İnfeksiyonun řiddeti	0	+++	++	+

2.6.TANI

Toxoplasma gondii infeksiyonunun direkt tanısı, parazitin izolasyonu, infekte dokulardaki parazit DNA'sının izolasyonuna dayalı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi, hibridizasyon ve histolojik yöntemlerle, indirekt tanısı ise serolojik yöntemler kullanılarak parazitin yüzey antiijenlerine karşı oluşan antikorların belirlenmesi ile yapılır (31).

Direkt tanı : Kan, BOS, kemik iliği, dalak, lenf bezi ponksiyon sıvılarından hazırlanan preparatlar Giemsa yöntemi ile boyanarak incelenir, ayrıca muayene maddeleri fındık farelerine beyin ya da periton içi yolla şırınga edilerek, doku kültüründe veya embriyonlu yumurtaya ekim yapılarak izolasyonu sağlanır (32).

Annenin infekte olduğu tanı yöntemleri ile doğrulanırsa diğer basamak fetusun infekte olup olmadığını belirlemektir. Konjenital toksoplazmoz tanısı sıklıkla amniyon sıvısı örneğinin PCR yöntemi ile incelenmesi ile yapılır. Amniyon sıvısının incelenmesi, fetal kan örneğinin incelenmesinden daha güvenli ve daha duyarlıdır ve fetal infeksiyon tanısının daha erken konulmasını sağlar (33, 34). PCR ile parazitin tespiti fetal infeksiyonun en güvenilir bulgusudur (35).

İndirekt tanı : *T. gondii*'nin indirekt yöntemlere dayalı tanısı infeksiyonun akut ve kronik döneminin belirlenmesi, gebelikte belirlenen akut infeksiyon varlığında bebeği konjenital infeksiyonun sekellerinden korumak ve hastalığın tedavisini gerçekleştirebilmek açısından önemlidir. Bu amaçla günümüzde sıklıkla uygulanan yöntem ELISA' dır. ELISA yöntemi ile *Toxoplasma*'ya özgün IgM, IgG, IgG avidite, IgA ve IgE antikorları araştırılabilmektedir. Ayrıca Sabin Feldman Dye test (SFDT) , IFA, IHA, Enzyme Linked Immunofiltration Assay (ELIFA), CF, W.B yöntemleri de indirekt tanıda kullanılmaktadır.

İlk kez 1948 yılında tanımlanan SFDT *Toxoplasma* tanısında referans test sayılmaktadır. Antikor kaplı canlı *T. gondii* takizoitlerinin metilen mavisi almamalarıyla gösterilen, kompleman aracılı sitoliz olayına dayanan bir testtir.

Canlı *Toxoplasma* kullanımı ve aktivatör serum bulunması gerekliliği nedeni ile her laboratuvarında uygulanmamakta ve aynı zamanda akut infeksiyon tanısında SFDT ile tek titre ölçümü nadiren yararlı olduğundan testin tekrarlanması veya IgM antikorları ve / veya IgG avidite testleri sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmesine gereksinim vardır (8).

ELISA : *T. gondii* ile infekte olan bireyde bulaşmadan sonraki 10 ile 30 gün içerisinde serumda IgM ve IgA antikorları ortaya çıkar. Akut infeksiyon 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 (36). IgG antikorları 1. ayın sonuna doğru yükselmeye başlar, 6-8 haftada en yüksek seviyeye ulaşır. 6-8 ay yüksek devam eden titre, 12- 18 ay içinde düşük düzeylere iner (37). IgG antikorları bağışıklığın göstergesidir. *T. gondii*'ye özgün IgG antikorlarının yıllarca pozitif kalabilmesi nedeniyle infeksiyonun akut veya kronik olduğunu göstermez (38). Wong ve Remington (39) 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.

İnfeksiyonun zamanının belirlenmesi IgM, IgA, IgG avidite antikorlarının saptanması ve bu antikorların W.B ve gerekli olduğu durumlarda PCR ile doğrulanması ile sağlanmalıdır.

IgM antikorlarını saptamaya yönelik ELISA IgM testleri akut toksoplazmoz tanısında yüksek duyarlılık göstermekle birlikte serumda Romatoid Faktör (RF), Anti Nükleer Antikor (ANA) varlığında ve IgG'lerin yüksek seviyelerde olduğu durumlarda yalancı pozitif sonuçların alınabileceği bildirilmektedir (40,41).

Dolaylı IgM ELISA yöntemlerinin dışında, antikorları yakaladıktan sonra antijenle birleşmesine dayanan “ yakalama” (Capture, Double Sandwich) ELISA yöntemleri de IgM tanısında kullanılabilir. Duyarlılık ve özgüllüğün, dolaylı IgM ELISA 'ya göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (42-45).Yakalama ilkesine dayanan yöntemler ile RF ve ANA varlığında ortaya çıkabilecek yalancı pozitifliklerin önlenilebileceği gösterilmiştir (46).

IgA antikorları ELISA veya Immunsorbent Aglutinasyon Yöntemi (ISAGA) kullanılarak erişkinlerde infeksiyonun akut dönemini ve yenidoğanda konjenital infeksiyonu belirlemede kullanılabilir. Konjenital toksoplazmozda IgA belirlenmesi IgM belirlenmesini tamamlar, özellikle erken tanıda yararlıdır (47). Fetus ve yenidoğandaki akut ve konjenital infeksiyonun tanısında, IgA testlerinin duyarlılığının IgM testlerine göre daha yüksek olması avantaj sağlar (46). *Toxoplasma*'ya özgün IgA antikorları fetus ve yenidoğanda konjenital infeksiyonu göstermekte tek başına, akut ve kronik olgularda ise IgM ve IgG antikorları ile birlikte kullanıldığında tanısal yarar sağlamaktadır.

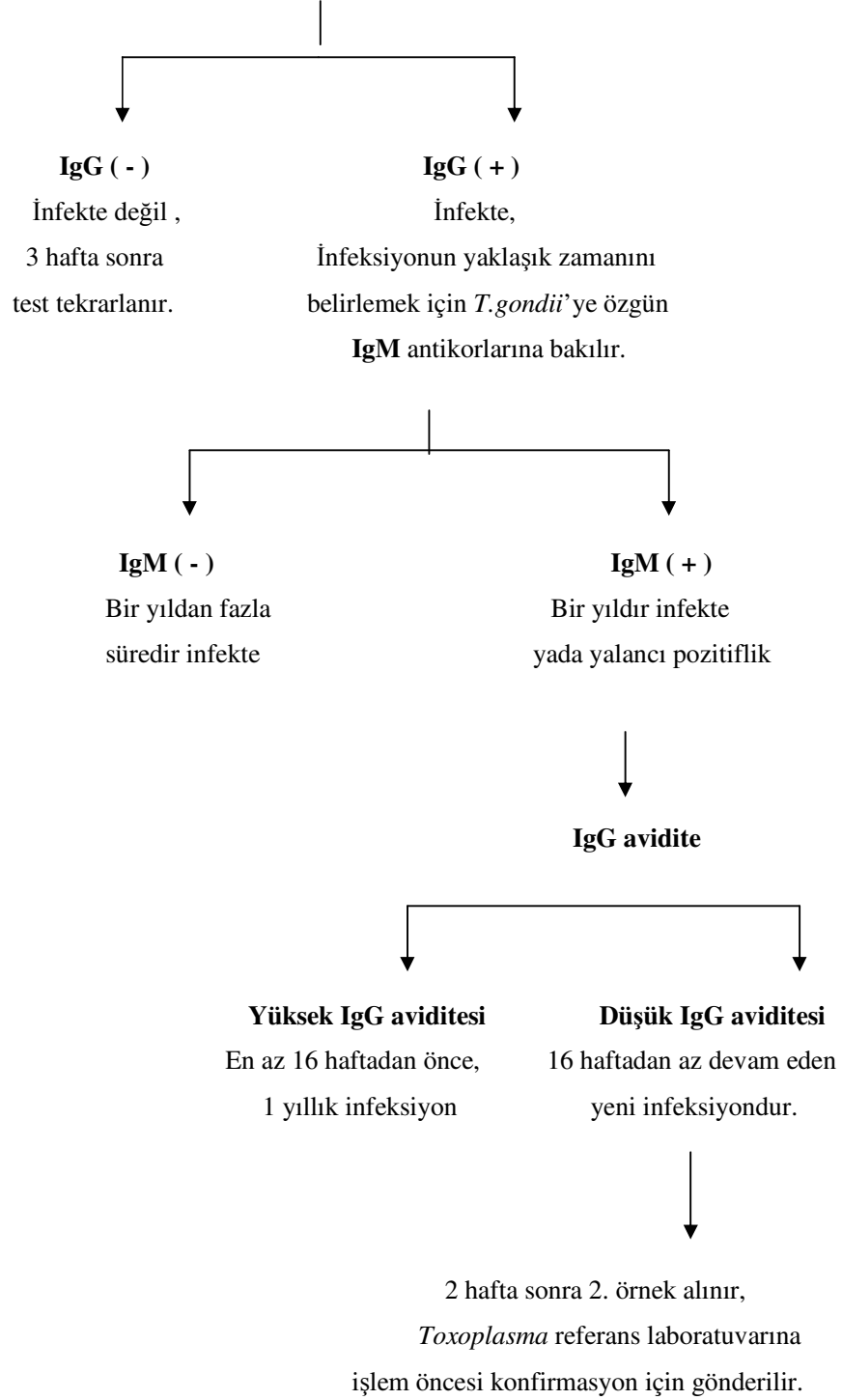
Bazı çalışmalar IgM antikorlarının neonatal tanıda duyarlılığı yükseltmede yararlı olmadığını göstermişlerdir (48). Bununla birlikte Lebech ve ark. (49) *Toxoplasma* 'ya özgün IgA antikorlarının yenidoğanda test edilmesiyle % 5-10 infekte yenidoğanın identifiye edilebileceğini bildirmişlerdir.

IgM ve IgA antikorlarının varlığı, IgA antikorlarının aylarca, IgM antikorlarının ise yıllarca serumda kalabilmesi nedeniyle her zaman akut infeksiyonu göstermez. Bu nedenle IgG avidite testinin yapılması akut infeksiyon tanısı için yararlı olabilmektedir. İlk kez Hedman ve ark. (50) kullandığı avidite yöntemi spesifik IgG antikorlarının, multivalan *Toxoplasma* antiijenlerine bağlanma kuvvetini belirlemeyi sağlar. Antikorların antiijenlere zayıf bağlanması düşük aviditeyi dolayısıyla akut infeksiyonu gösterirken, kuvvetli bağlanan antikorlar yüksek aviditeyi, kronik infeksiyonu gösterir. Üre solüsyonunun varlığı ve yokluğunda antiijenlerin bağlanmaları ile oluşan absorbans değerleri arasındaki farka bağlı olarak antikorların yüksek veya düşük aviditeli olduğu tanımlanır (51).

Konjenital toksoplazmoz tanısında iki engel ortaya çıkmaktadır. Bunlardan birincisi yenidoğanda *Toxoplasma* antikor düzeylerinin az olması, ikincisi ise tanıyı yorumlamayı zorlaştıran annesinden bebeğe geçebilen maternal antikorlardır. Anneden bebeğe pasif olarak geçen IgG antikorları veya plasentadan sızıntı yolu ile geçebilen IgM ve IgA antikorları yenidoğanda infeksiyonu belirlemede ELISA veya ISAGA kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle ELISA veya ISAGA ile IgM veya IgA antikorları bebekte doğumdan 10 gün sonra bakılmalıdır (52).

Western Blot yöntemi : Kord kanındaki anti-*Toxoplasma* IgG antikorlarının tanısı maternal antikorların pasif taşınmasına bağlı olarak doğumdan sonra yanlış bir gösterge olarak değerlendirilmeye neden olabilir (53-55). IgM ve IgA antikorlarının saptanması ise % 30-40 olguda yanlış negatif sonuç verebilmektedir (47,56). Bu nedenle kord kanındaki IgM ve IgA antikorlarının varlığı spesifik değildir. Maternal antikorların olası pasif taşınmasına bağlı olduğu düşünülerek 10 gün sonra şüpheli kişinin periferal kanından doğrulama gerektirir. W.B ile tanımlanan özgül bantlar konjenital toksoplazmoz ve neonatal toksoplazmozda çok yararlıdır. Yenidoğandan alınan kan örneğinde W.B yöntemi ile pasif taşınan antikorlar anne serumu ile karşılaştırılarak elimine edilebilmekte ve sadece bebekte oluşan özgül antikor bantları gözlenebilmektedir (47,56,57). Toksoplazmozun serolojik tanısı Tablo 2.2 (58), Tablo 2.3. (11) ve Tablo 2.4. (7) 'de gösterilmiştir.

Tablo 2-2: Hamilelerde Toksoplazmozun Serolojik Tanısı



Tablo 2-3: *Toxoplasma gondii* İnfeksiyonlarının Serolojik Testler ile Tanısı

Hamile	Yenidoğan	Göz	İmmun suprese	Tarama amaçlı kullanımı
IgG : (+) ve risk altında , ise takip edilir.	(+) maternal antikor 12 aya kadar kalabilir ELIFA ya da W.B IgG ile maternal veya fetal antikorları ayır.	Düşük titrede (+) Konjenital toksoplazmozun (KT) reaktivasyonu olabilir.	(+) ise risk altında	(+)
IgG Yüksek avidite: Avidite : kronik, Düşük avidite : akut infeksiyonu gösterir.	(-)	Yüksek avidite : kronik, Düşük avidite : akut infeksiyonu gösterir .	(-)	(-)
IgM : (+) İlk 2 trimesterde IgM (-) ise infeksiyonu düşündürmez.	ISAGA ,ELISA'dan daha duyarlı W.B IgG ile maternal veya fetal inf. ayır .	Yüksek titre (+) ise akut inf. , sonuç (-) ise K.T 'un reaktivasyonu olabilir.	(+) düşük değerde ise aktif ya da latent inf. olabilir.	(±)
IgA : (+)	(+) yüksek değerde ise IgM ile karşılaştır.	(-)	(-)	(-)
IgE : (+) ise özgüllüğü yüksek ,duyarlılığı düşüktür.	(-)	(-)	(-)	(-)
PCR: (+) amniotik sıvı	(+) kan, idrar	(+)	(+)	(-)
Amaç : Hamilelikte erken dönemde tanı için IgM ve IgG antikorları kullanılır.	IgM ve IgA antikorlarının kombinasyonu akut inf. tanısı için kullanılır.	Konjenital ve yeni inf. ayırımı önemli	Direkt tanı indirekt tanıdan daha duyarlıdır.	

Tablo 2-4: *Toxoplasma gondii* İnfeksiyonunda IgG, IgM, IgA ve IgE Antikorlarının Durumu

Antikor	infekte olmayan kişi	Yeni (akut) inf	Eski (kronik) inf
IgM	(-)	(+) Birkaç hafta , aylarca kalabilir.	Çoğunlukla yoktur. fakat bazı hastalarda (%5) yıllarca kalabilir bu durumda çoğunlukla düşük düzeydedir.
Çapraz Reak.	(+)	(+)	(+)
IgG	(-) < 2 IU/ ml	(+) düşük titreden (2 IU/ml) yüksek titreye ulaşır. (300-6000IU/ml) Bazı asemptomatik kişilerde 100-200 IU/ml civarında düşük titrede kalır.	(+) stabil ya da azalan titrede (2-200 IU/ml), veya yüksek titrede (> 300 IU/ml) ve bazı hastalarda yıllarca kalır. (%5)
Çapraz Reak	(-)	(-) ?	(-) ?
IgA	(-)	Bütün durumlarda (+) Birkaç ay yada ≥ 1 yıl kalabilir.	çoğunlukla (-)
Çapraz Reak	(-)	(-) ?	(-) ?
IgE	(-)	(+)	(-)
Çapraz Reak.	(-)	(-) ?	(-) ?

2.7. EPİDEMİYOLOJİ, KORUNMA VE TEDAVİ

İnsanlardaki ve hayvanlardaki infeksiyon coğrafik farklılıklar gösterir. Çevresel koşullar, kültürel alışkanlıklar, hayvan türleri, *T. gondii* 'nin doğal dağılımını etkiler. Örneğin Fransa 'da *T.gondii* insidansı bazı bölgelerde çiğ et ve az pişmiş et yeme alışkanlığı nedeni ile yüksektir. Buna karşın Güney Amerika ' da *T.gondii* ookistlerinin fazlalığı ookistler ile kirlenmiş çevre ile ilgilidir (6). Türkiye 'de ortalama prevalans % 30 ile % 49 civarındadır (2-5). Yörelere göre yeme alışkanlıkları (çiğ köfte, çiğ et, sucuk vs. gibi) bradizoitlerle infekte olmayı kolaylaştırır. Etlerin 150 °F 'a (66 °C) kadar pişirilmesini önermektedir, kedilerde ookist atımı riski olduğunda, el yıkamaya dikkat edilmelidir. Her gün kedi kumu, suyu değiştirilmelidir. Primer *T. gondii* infeksiyonunda, reinfeksiyona karşı önlem alınmalıdır .

T. gondii infeksiyonlarının çoğunlukla asemptomatik geçirilmesi, semptomatik olguların kendiliğinden düzelmesi tedavide karar vermeyi güçleştirir. Sonuçlarının çok ciddi olması nedeni ile hamilelikte geçirilen toksoplazmoz ve immun sistemi baskılanmış kişilerdeki toksoplazma ensefaliti üzerinde durulması gereken esas klinik tablolardır (59).

Toksoplazmoz tedavisinde hem kesin konak olan kedigillerin hem de ara konak olan insanın tedavisinde % 100 etkili bir ilaç ya da ilaç kombinasyonu bulunamamıştır. Toksoplazmoz prevalansını azaltmanın yollarından biri de kedilerde toksoplazmoz oluşumunu engellemek veya ookist atımını ortadan kaldırmaktır. Prevalansı azaltmanın bir diğer yolu ise aşılama değildir. Koyun, domuz, kedi ve kemirgenlerde yapılan çalışmalarda başarılar edinilse de insan üzerinde başarılı bir çalışma yoktur (60).

Sülfonamidler (sülfadiyazin) parazitin çoğalmasını durdurur. Primetamin ile kombine edildiğinde etkinliği 10 kata kadar artar. İmmun sistemi sağlam kişilerde beyin, kalp, akciğer, karaciğer gibi hayati organlar etkilenmedikçe tedavi önerilmez. Tedavi gereken olgularda ise Primetamin + Sülfadiyazin kombinasyonu uygulanır. İmmun sistemi baskılanmış kişilerde akut toksoplazmoz tablosu genellikle latent infeksiyonun reaktivasyonu şeklinde, nadiren de yeni kazanılmış infeksiyon şeklinde görülür. Bu hastalara Primetamin + Sülfadiyazin + folinik asit kombinasyonu uygulanır.

Klindamisinin yağıdaki yüksek çözünürlüğü, göz ve kemik gibi yüksek yoğunluktaki dokulara geçmesini sağlar. Bu nedenle oküler toksoplazmoz tedavisinde kullanılır.

Spiramisin ise plasentada birikim gösterir. Fetusa teratojenik etkisi yoktur. Bu nedenle hamilelikte kullanımı ön plandadır. Hamilelik ve çocukluk döneminde Primetamin+ Sülfadiyazin + Spiramisin kombinasyonu uygulanır.

T.gondii 'ye karşı etkinliğini göstermiş ilaçlar arasında Arprinosid, Ginghaosu ve Pentamidin de gelmektedir. AIDS gibi immun sistemi baskılanmış kişilerde tedaviye immunoterapi de eklenmesi düşünülmüş ve özellikle IFN - γ üzerinde durulmuştur (61).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Yenidoğan Ünitelerinde yatmakta olan 48 preterm yenidoğan ve annelerinden olmak üzere 93 hastanın kan örnekleri toplanmış, santrifüj edildikten sonra serumları steril ependorf tüplerine alınarak -20°C de saklanmıştır.

Ticari kitler ile serum örneklerinin çalışılması ve sonuçların yorumlanması kit prosedürlerine uygun olarak yapılmıştır.

- *EUROIMMUN (Almanya) ELISA IgG* kiti ile belirtilen test prosedürüne uygun şekilde çalışılmıştır.

Deneysel sonuçları **450 nm** 'de okunmuş ;

< 0,80 sonuçlar NEGATİF

≥ 0,80 ile < 1,0 arasındaki sonuçlar SINIR DEĞER

≥ 1,0 sonuçlar POZİTİF olarak değerlendirilmiştir.

- *EUROIMMUN (Almanya) Double- Sandwich ELISA IgM* kiti ile belirtilen test prosedürüne uygun şekilde çalışılmıştır.

Deneysel sonuçları **450 nm** 'de okunmuş ;

< 0,80 sonuçlar NEGATİF

≥ 0,80 ile < 1,0 arasındaki sonuçlar SINIR DEĞER

≥ 1,0 sonuçlar POZİTİF olarak değerlendirilmiştir.

- *INVITRO (Çekoslovakya) ELISA IgA* kiti ile belirtilen test prosedürüne uygun şekilde çalışılmıştır.

Deneysel sonuçları **450 nm** 'de okunmuş ;

< 0,5 sonuçlar NEGATİF

0,9 ile 1,1 arasındaki sonuçlar SINIR DEĞER

> 1,1 sonuçlar POZİTİF olarak değerlendirilmiştir

▪ *EUROIMMUN (Almanya) ELISA IgG AVIDİTE* kiti ile belirtilen test prosedürüne uygun şekilde çalışılmıştır.

Deney sonuçları **450 nm** 'de okunarak relatif avidite infeksi (RAI) ne göre okunmuş ;

RAI < % 40 sonuçlar DÜŞÜK AVIDİTELİ

RAI % 40 - % 60 sonuçlar SINIR DEĞERİ

RAI > % 60 sonuçlar YÜKSEK AVIDİTELİ

antikorlar olarak değerlendirilmiştir.

▪ *INVITRO (Çekoslovakya)Western Blot IgM* kiti ile test prosedürüne uygun çalışılmıştır. Western Blot striplerinde molekül ağırlığı (Mr) 30kDa olan antijenler araştırılmıştır.

Deney sonuçlarına göre **Mr : 30 kDa**'da bantlanma gösteren sonuçlar **POZİTİF** , göstermeyen sonuçlar **NEGATİF** olarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada maternal endikasyonu olmayan 45 anne ile bu annelerin doğum haftası ≤ 36 ^{6/7} olan bebeklerinden alınan 48 kan örneğinde (3 'ü ikiz bebektir) *T. gondii*'ye özgün antikorlar araştırılmıştır. Annelerin 6'sında (% 13.3) ELISA ile IgG antikorları belirlenmiştir. Bu 6 annenin tümünde ELISA ile IgG antikorları yüksek aviditeli bulunurken (% 64- 474 IU/ml), 5'inde ELISA IgM antikorları pozitif sonuç vermiştir. Ancak W. B. ile IgM antikorlarının negatif sonuç verdiği saptanmıştır. IgG antikorları pozitif sonuç veren 6 annenin hepsinde IgA antikorları negatif sonuç vermiştir.

IgG antikorları pozitiflik kriterinde olmayan (< 0,80 IU/ml) 39 (% 86.6) annenin 7'sinde (% 17.9) IgG antikorlarının düşük aviditeli olduğu belirlenmiştir. Bu annelerin 13'ünde (%33.3) IgM antikorları saptanmış, ancak W. B. ile 2 annede IgM antikorlarının varlığı doğrulanmıştır (Şekil 4.1). IgM antikorlarının varlığı W. B. ile doğrulanan annelerin 1'inde düşük aviditeli IgG antikorları bulunurken, diğerinde yüksek aviditeli IgG antikorları saptanmıştır.

ELISA ile IgM antikorları belirlenen 18 annenin 5'inde (% 27.7) IgG antikorları belirlenirken, 4'ünde (%22.2) IgG antikorlarının aviditesi düşük bulunmuştur. 9 (%50) annede IgG negatif, IgG avidite yüksek bulunurken sadece IgM antikorları pozitif sonuç vermiştir. IgM pozitif 18 annenin sadece 2'sinde (%11.1) W. B ile IgM antikorları doğrulanmıştır.

45 annenin 3'ünde (%6.66) IgM ve IgG antikorları negatif, IgG antikorları düşük aviditeli bulunmuş ve annelerin tümünde IgA antikorları negatif sonuç vermiştir. 45 annenin 23'ünde (% 51.1) *T.gondii*'ye özgün antikorlar saptanmamıştır.

Çalışılan antikor bulgularına göre 45 annenin 12'sinde (% 26.6) akut infeksiyonu düşündürülen bulgular elde edilmiştir ve bu annelerin bulguları Tablo 4-1'de gösterilmiştir.

Tablo 4-1: Annelerde *T.gondii* 'ye Özgün Antikorların Dağılımı (n : 22)

Anne no	IgG	IgG avidite	IgM	IgA	W.B IgM
2*	+	-	+	-	-
5*	-	+	-	-	-
8*	-	+	+	-	-
9*	+	-	+	-	-
10*	+	-	+	-	-
12*	-	+	+	-	-
13	+	-	-	-	-
15	-	-	+	-	-
17*	-	+	-	-	-
18	-	-	+	-	-
21*	-	+	-	-	-
23*	-	+	+	-	-
25*	+	-	+	-	-
27	-	-	+	-	-
28*	+	-	+	-	-
29	-	-	+	-	-
30	-	-	+	-	-
32	-	-	+	-	-
36*	-	+	+	-	+
37	-	-	+	-	+
42	-	-	+	-	-
44	-	-	+	-	-

* Akut infeksiyondan şüphelenilen anneler

IgG avidite sütununda (-) : Yüksek aviditeyi , (+) : Düşük aviditeyi göstermektedir.

Diğer 23 annede *T. gondii*'ye özgün atıklar (-) sonuç vermiştir.

36 ve 37 no'lu bebeklerin annelerinin de IgM antikorları W.B ile doğrulanmıştır.

Tablo 4-2: Annelerde *T.gondii*'ye Özgün Antikorların Dağılımı ve Farklı Kombinasyonları

IgG(+) 6(%13.3)	IgM (+) 18 (%40)	IgG(+)/IgM(+) 5 (%11.1)
IgG(+) 6(%13.3)	IgM(-) 27(% 60)	IgG(+)/IgM(-) 1 (%2.22)
IgG(-) 39(% 86.6)	IgM(+) 18 (%40)	IgG(-)/IgM(+) 13(% 28.8)
IgG(-) 39(% 86.6)	IgM(-) 27(% 60)	IgG(-)/IgM(-) 26(% 57.7)
IgG av(+) 7 (%15.5)	IgM (+) 18 (%40)	IgG av(+)/IgM(+) 4 (%8.88)
IgG av(+) 7 (%15.5)	IgM(-) 27(% 60)	IgG av(+)/IgM(-) 3(%6.66)
IgG av(-) 38(%84.4)	IgM(+) 18 (%40)	IgG av(-)/IgM(+) 14(%31.1)
IgG av(-) 38(%84.4)	IgM(-) 27(% 60)	IgG av(-)/IgM(-) 24(%53.3)
IgG av(+) 7 (%15.5)	IgG (+) 6(%13.3)	IgG av(+)/IgG(+) 0
IgG av(+) 7 (%15.5)	IgG(-) 39(% 86.6)	IgG av(+)/IgG(-) 7 (%15.5)
IgG av(-) 38(%84.4)	IgG(+) 6(%13.3)	IgG av(-)/IgG(+) 6 (%13.3)
IgG av(-) 38(%84.4)	IgG(-) 39(% 86.6)	IgG av(-)/IgG(-) 32 (%71.1)
IgA (+) : 0 IgA (-) : 45		

Bebeklerde ise ; 48 bebeğin 4'ünde (%8.33) ELISA ile IgM pozitifliği saptanmıştır. Bebeklerden 2'sinde W.B. ile IgM antikorlarının varlığı doğrulanmıştır, bu bebeklerin annelerinde de W. B. ile IgM antikorlarının varlığının doğrulandığı gözlemlenmiştir.

Bebeklerden 8'inde (%16.6) ise IgA antikorları belirlenmiştir ve bebeklerin hiçbirinde IgM ve IgA antikorlarının birlikte pozitifliği saptanmamıştır.

Çalışmamızda maternal endikasyonu olmayan 45 anneden sadece 2'sinin bebeğine (% 4.44) transplasental geçiş olduğu saptanmıştır.

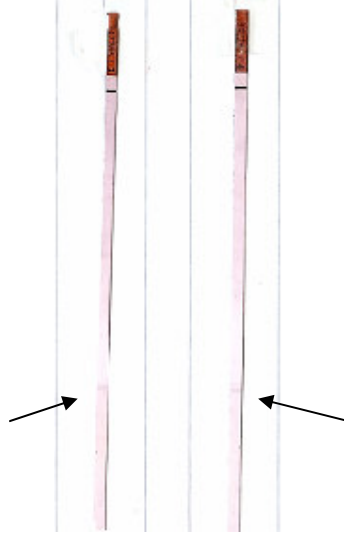
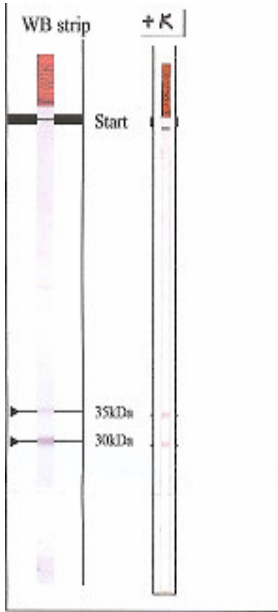
Double- Sandwich ELISA ile IgM antikorları 18 annede ve 4 bebekte belirlenmiş buna karşılık W. B. ile 2 annede ve 2 bebekte olmak üzere toplam 4 IgM varlığı doğrulanmıştır. Double-Sandwich ELISA IgM testinin duyarlılığı % 18, özgüllüğünün ise % 52 olduğu belirlenmiştir (62).

Tablo 4-3: Bebeklerde ELISA IgM, IgA ve W. B IgM Antikorlarının Dağılımı (n:12)

Bebek no	IgA	IgM	W. B . IgM	Bebek no	IgA	IgM	W. B. IgM
1	+	-	-	21	+	-	-
2	+	-	-	27	+	-	-
3	+	-	-	34	-	+	-
10	+	-	-	*36	-	+	+
13	+	-	-	*37	-	+	+
19	+	-	-	38	-	+	-

* 36 ve 37 no. lu bebeklerin annelerinin de IgM antikorları pozitif sonuç vermiş ve W. B. ile IgM pozitifliği doğrulanmıştır.

Şekil 4-1: W.B İle Pozitif IgM Sonucu



5. TARTIŞMA

Konjenital toksoplazmoz, gebeliği sırasında *Toxoplasma* infeksiyonu geçiren annelerin plasentası aracılığı ile bu infeksiyonun fetusa geçmesi sonucunda gelişir (63). Gebeliğin erken döneminde plasenta *T. gondii*'nin geçişi için iyi bir engel oluşturmasına karşılık birinci trimesterde bu infeksiyona yakalanan annelerin bebeklerinde organ anomalilerinin gelişim riski daha fazladır (7).

1986-1999 yılları arasında, 53 ülkede 127 çalışma verileri toplanarak doğurganlık çağında olan kadınlarda seroprevalansın %42 olduğu ve yaklaşık 2.5 milyar insanın *T. gondii* ile infekte olduğu belirtilmektedir (6). Yurdumuzda doğurganlık çağındaki kadınlarda yapılan seroprevalans çalışmaları bölgelere göre değişiklik göstermekle birlikte prevalansın % 30 ile % 49 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir (2-5,64,65).

T. gondii'nin anneden bebeğe geçiş oranı % 45 olmakla birlikte, bu bebeklerin % 60'ında subklinik infeksiyon, % 30'unda mental gerilik, koriyoretinit, serebral kalsifikasyon, hidrosefali ile seyreden infeksiyonlar görülür. %9 oranında ise bebekler kaybedilir. Subklinik olgular daha ileriki yıllarda oküler toksoplazmozla sonuçlanabilir. (66).

Yurdumuzda anne ve bebeğin kan örneklerinin paralel olarak *T. gondii* tanısı yönünden araştırıldığı az sayıda çalışma vardır. 1992 yılında Balıkçı ve ark. (64) tarafından yapılan çalışmada erken doğum yapan anneler ile bebeklerinde IgM, IgG antikorları sadece Sandwich ELISA yöntemi ile araştırılmış, 72 annenin bebeklerinden 21'inde (% 29.1) IgM pozitifliği belirlenmiş ve yorum olarak anneden bebeğe geçişin yüksek olduğu vurgulanmıştır. Çalışmamızda erken doğum yapan annelerden bebeğe geçiş oranı % 4.44 olarak saptanmıştır. Balıkçı ve ark. yaptığı çalışmada oranın oldukça yüksek bulunması IgM antikorlarının, herhangi bir doğrulayıcı test ile doğrulanmamasından kaynaklanabilir.

Konjenital toksoplazmoz oranları Massachusetts, Avusturya, İsveç ve Norveç'te 10.000 canlı doğumda 1 (1/10.000), Polonya ve Brezilya'da 2,3 / 10.000 ve Fransa'da 1/1000 olarak bildirilmiştir (48,67-71). Avrupa'da bu oran, Kuzey Avrupa'da %20'den az, Güney Avrupa'da ise % 60'dan fazla olarak görülmektedir (72).

Konjenital toksoplazmoz yenidoğanda klinik bulgu vermeyip serolojik olarak tespit edilen hafif formdan, klinik belirtilerin ortaya çıktığı ağır infeksiyon tablolarına varan geniş spektrumda etki gösterirken yapılan çalışmalarda erken doğum, düşük, ölü doğum, intrauterin büyüme geriliği ve doğum ağırlığı ile *T. gondii* arasındaki ilişki incelenmiştir.

Freeman ve ark. (63) yaptığı çalışmada konjenital toksoplazmozun annenin doğumdan 20 hafta önce infeksiyona yakalanması halinde erken doğum riskinin artacağı, *T. gondii* ile doğum ağırlığı ve intrauterin büyüme geriliği arasında anlamlı ilişki bulunmadığı bildirilmiştir.

Yine Türkiye’de yapılan bir çalışmada düşük, ölü doğum ve erken doğum yapan annelerde *Toxoplasma* IgM ve IgG antikorları ELISA yöntemiyle araştırılmış fakat aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (65).

Bizim çalışmamızda erken doğan ve annelerinde herhangi bir maternal endikasyon olmayan bebekler çalışmaya alınmış, bebeklerden hiçbirinde doğumda klinik bulgu saptanmamıştır. Bebeklerin gestasyon haftaları (25⁵⁷) – (35) arasında ve doğum ağırlıkları (760 gr) - (3200 gr) arasında değişmektedir.

Çalışmamızda da gestasyon haftası ve doğum ağırlığı ile *T. gondii* infeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Yeni doğanda *T. gondii*’nin saptanmasındaki duyarlılık %25-60 arasında değişmektedir (52,72). Konjenital toksoplazmozun kesin postnatal tanısında kullanılan immunolojik yöntemler bu açıdan çok önemlidir. IgM antikorlarının saptanması ya da IgG antikorlarının seviyelerindeki anlamlı yükselme, düşük IgG avidite değerleri akut infeksiyonu işaret edebilir. Bununla birlikte IgG antikorları plasenta bariyerini geçer, IgM ve IgA antikorları ise doğum sırasında sızarak bebeğin kanını kontamine edebilir, ayrıca bazı durumlarda *Toxoplasma*’ya özgün IgA antikorlarının aylarca, IgM antikorlarının ise *T. gondii* infeksiyonunu takiben yıllarca kalabileceği belirtilmektedir (73,74).

Bu durumda infeksiyonun yeni veya eski olduğu IgG avidite testi uygulanarak saptanabilir. Bu amaçla çalışmamızda annelerde IgG, IgG avidite, IgM, IgA ve bebeklerde de IgM ve IgA antikorlarını araştırdık. Ayrıca IgM antikorlarının pozitif olduğu anne ve bebeklerde yalancı pozitifliği ayırmak için Western Blot yöntemi kullandık.

Türkiye’de yapılan bir çalışmada annede *Toxoplasma* IgG ve IgM antikorlarının varlığı % 54.1 ve bebeklerde ise %29.1 oranında saptanmıştır (64).

Akut infeksiyonu düşündüren *T. gondii*’ye özgün IgM antikorları bazı hastalarda serumda infeksiyondan yıllar sonra bile düşük seviyelerde kalabileceğinden, akut infeksiyondan şüphelenilen durumlarda sonuçlar IgG avidite yöntemi ile birlikte değerlendirilmelidir.

IgG avidite yönteminde yüksek aviditeli antikorlar 20 haftadan daha eski infeksiyonu gösterirken, düşük aviditeli antikorlar ise akut infeksiyonu gösterir.

Reis ve ark. (75) IgG ve IgM antikorları pozitif olan 168 hasta ile çalışmış ve IgG aviditelerini araştırmışlardır. 168 hastadan 128’inin IgG antikorları yüksek aviditeli, 40’ının IgG antikorları düşük aviditeli olarak saptanmıştır. Bu hastalardan 51’i hastanede doğum yapmış ve ancak bu hastaların bebeklerinde IgM antikorları bakılması mümkün olmuştur. Hastanede doğum yapan 32 yüksek aviditeli annenin, IgM antikorları düşük değerlerdedir. Bu annelerin bebeklerinde ise IgM antikorları belirlenmemiştir. Yine hastanede doğum yapan düşük aviditeli IgG antikorlarına sahip 19 annenin 6’sında IgM değerleri yüksek bulunurken, diğerlerinde düşük oranlarda IgM antikorları saptanmıştır. Bu annelerin bebeklerinden 6’sında (5’i infekte, 1 ölü bebek) IgM antikorları saptanmıştır. IgG aviditesinin belirlenmesinin, yüksek veya düşük IgM seviyelerine sahip annelerde akut infeksiyonu ortaya koymada önemli olduğu vurgulanmıştır.

Lappalainen ve ark. (76) ise 5 aydan önceki eski infeksiyonlarda, yüksek IgG aviditesinin beklenen pozitiflik tahmini değerinin (positive predictive value) % 100 olduğunu bildirmişlerdir.

Özellikle tek serum örneğinin kullanılacağı durumlarda, tanı için en iyi kombinasyonun seçilmesi önemlidir. IgG avidite testi sıklıkla 2. seviye testi olarak kullanılır.

Zotti ve ark (77) 117 toksoplazmoz olgusu olan kadını risk gruplarına göre kategorilere ayırarak tek serum örneğinde IgG avidite antikorlarının varlığını araştırmışlardır. 117 hastanın 77’sinde (% 65.8) düşük aviditeli IgG antikorlarını saptamışlardır. IgG avidite yönteminin hamile kadınlarda toksoplazmoz tanısı için, özellikle de tek serum örneği kullanılacaksa, çok yararlı olduğunu belirtmişlerdir .

1999 yılında D.H.M. Joynson ve ark. (78) yaptığı çalışmada 20 toksoplazmozlu ve lenfadenopatili hastada Dye test ve IgM sonuçlarını, IgG avidite testinin sonuçları ile karşılaştırmışlar ve IgM pozitif, akut infeksiyonlu hastaların IgG antikorlarının düşük aviditeli (< 30 %) , ancak IgM negatif, kronik infeksiyonlu hastaların IgG antikorlarının yüksek aviditeli olduğunu göstermişlerdir. Fakat IgG avidite ve Dye test sonuçları arasında anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır.

Jenum ve ark. (79) toksoplazmoz infeksiyonunu tahmini olarak aldığı düşünülen 228 hamile kadının serum örneğinde IgG avidite antikorlarının önemini belirtmek amacı ile IgG, IgM ve Dye test sonuçları ile IgG avidite testinin sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Dye test titresi yüksek olan (> 300 IU / ml) , IgM pozitif, yeni infeksiyonu gösteren 92 hastanın % 72.8 'inde IgG antikorlarının aviditesinin yüksek olduğunu ve infeksiyonun 20 haftadan daha önce geçirilmiş olduğunu belirtmişlerdir.

Başka bir çalışmada ise (80) 113 hamilede *T. gondii*'ye özgün IgG / IgM antikorları araştırılmış, 16'sında IgG ve / veya IgM antikorları, 33'ünde ise sadece IgG antikorları pozitif toplam 49 hasta tespit etmişlerdir. IgG / IgM pozitif 16 hastadan 9'unda ve sadece IgG antikorları pozitif olan 33 hastadan 3'ünde ELISA ile IgG avidite antikorları çalışılmış. 9 hastadan 3'ünde IgG antikorlarının aviditesi düşük bulunurken, sadece IgG 'si pozitif olan 3 serumun tamamında yüksek aviditeli IgG antikorları saptanmıştır. ELISA ile IgG antikorlarının araştırılmasının, akut infeksiyonu konfirme etmek için yararlı olacağı bildirilmiştir (77,78).

Çalışmamızda 45 annenin 7 'sinde (% 15.5) düşük aviditeli IgG antikorları belirlenirken (% 34- 40 IU/ ml) , 38 annede (% 84.4) ise yüksek aviditeli IgG antikorları saptanmıştır (% 64- 474 IU/ml) . Düşük aviditeli IgG antikorları saptanan 7 annede ELISA ile IgG antikorları pozitiflik düzeyinde saptanmamış, buna karşılık 38 yüksek aviditeli IgG antikorlarına sahip annenin sadece 6'sında ELISA ile IgG antikorları belirlenmiştir. Düşük aviditeli IgG antikorları belirlenen 7 annenin 4'ünde ELISA IgM antikorları saptanmış ancak W. B ile sadece 1 annede varlığı doğrulanmıştır.

Bu bulgularımız W. B. ile IgM antikorları varlığı doğrulanmış annenin akut toksoplazmozlu olduğunu, IgM antikorları W. B. ile doğrulanmayan diğer 6 annenin ise IgM antikorlarının kaybolduğu ve IgG antikorlarının yeni yükselmeye başladığı pencere döneminde olduğunu göstermiştir.

Yüksek aviditeli IgG antikorları saptanan 38 annenin ise (% 84.4) önceden geçirilmiş *T. gondii* infeksiyonuna sahip olduğu düşünülmüştür. Bu konudaki diğer çalışmalara benzer şekilde IgM antikorlarının kaybedildiği dönemde akut infeksiyonu belirlemede IgG antikorlarının aviditesinin belirlenmesinin çok yararlı olacağı sonucuna varılmıştır. Ayrıca IgG antikorlarının aviditesinin, akut infeksiyon tanısında IgM antikorlarının varlığında çıkabilecek yalancı pozitif sonuçları elimine etmek açısından da tanıya yardımcı olabileceğini düşündürmüştür.

Türkiye’de 2006 yılında İzmir’de yapılan bir çalışmada (81) 171 öğrenciden serum örnekleri alınmış ve hepsinde IgM ve IgG antikorları saptanmıştır. Test edilen 43 öğrenciden 40’ında düşük aviditeli IgG antikorları saptanırken bu olayın *Toxoplasma* ile ilgili tıbbi literatürde ortaya çıkabilecek en büyük salgın olabileceğini belirtilmiştir. Akut infeksiyonlu çocuklarda IgG antikorlarının avidite değerlerinin, diğer çalışmalar ve bizim çalışmamızda olduğu gibi düşük aviditeli olması akut infeksiyonu göstermesi bakımından önemlidir.

Akut infeksiyon tanısında önemi olan IgA antikorları infeksiyonu takiben kısa sürede ortaya çıkıp, yine kısa sürede kaybolur, ayrıca bazı durumlarda aylarca hasta serumlarında kalabilmesi tanıda zorluk oluşturabilir.

Bertozzi ve ark. (82) lenfadenopati ile seyreden toksoplazmozlu bir hasta üzerinde yaptıkları vaka çalışmasında, hasta infekte olmasının ardından 7 yıl süreyle takip edilmiştir. Bu hastadan 1, 3, 5, 8, ve 10. aylarda ve 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, ve 7. yıllarda alınan 13 kan örneğinde ELISA ile IgG avidite, IgM ve IgA antikorlarını araştırmışlardır. Klinik semptomların ortaya çıkmasını takiben ilk 5 ayda alınan kan örneklerinde IgG antikorlarının aviditelerini düşük değerlerde bulmuşlar ve yeni infeksiyonun varlığını göstermişlerdir. Daha sonra alınan örneklerde ise yüksek aviditeli IgG antikorlarını saptamışlardır. Yine infeksiyonu takiben 1 yıl sonra alınan kan örneklerinde IgA antikorlarının varlığı saptanmıştır. Ancak daha sonraki örneklerde IgA antikorları negatif olarak saptanmıştır.

Yedi yıla kadar alınan tüm kan örneklerinde ise IgM pozitif sonuç vermiştir. Çalışmada IgA antikorları pozitif olan ve IgG antikorlarının aviditesi düşük hastaların IgM antikorlarının titresinin yüksek olduğu belirtilmiştir. IgA ve IgG aviditenin akut toksoplazmoz tanısındaki yararı ortaya konmuştur.

Yapılan bir başka çalışmada 51 akut toksoplazmozlu hastada IgA antikorlarına bakılmış ve 50'sinin serumunda da IgA antikorları pozitif olarak belirlenmiştir (83).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada IgM, IgG antikorları ile IgA antikorlarının birlikteliği ile akut ve kronik infeksiyonun ayırımında IgA antikorlarının tanıdaki değeri araştırılmıştır. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinden gelen 60 hastanın 8'inde IgM, IgG ve IgA antikorları pozitif sonuç verirken, 12 'sinde IgM, IgG pozitif, IgA negatif olarak saptanmıştır. IgM negatif, IgG pozitif 20 hastaların 1'inde IgA antikorları bulunurken, diğer 19'unda IgA antikorları negatif sonuç vermiştir. IgM, IgG negatif olan 20 hastanın hepsinde IgA antikorları negatif sonuç vermiştir (84).

Decoster ve ark. (85) akut toksoplazmozlu 198 serum örneğinde ELISA ile IgM antikorları ve P₃₀ antijenine özgül IgA antikorlarını araştırmışlar ve hastaların tümünde IgA antikorlarını belirlemişlerdir. Kronik toksoplazmozlu ve seronegatif hastalarda ise IgA antikorlarına rastlamamışlardır. Aynı araştırmacılar gebelikte toksoplazmoz geçiren 26 bebeğin 8'inde IgA ve 3'ünde IgM antikorlarının pozitifliğini saptamışlardır ve infekte bebeklerde IgA antikorlarını belirlemenin, IgM antikorlarından daha anlamlı olduğu bildirilmiştir.

IgA antikorlarının fetus ve yenidoğanda konjenital infeksiyonu göstermede tek başına, akut ve kronik toksoplazmozlu olgularda ise IgM ve IgG antikorları ile birlikte belirlenmesinin tanısal yarar sağlayacağı kanısına varılmıştır.

Bazı çalışmalarda IgA 'nın neonatal tanıda duyarlılığının olmadığı belirtilirken (48) , Lebech ve ark. (49) IgA antikorlarının varlığını infekte yenidoğanların % 5-10'unda saptamışlardır. Konjenital toksoplazmoz tanısının konulmasında en iyi kombinasyon bilinmemekle birlikte, IgM ve IgA antikorlarının birlikte belirlenmesinin önemini vurgulamışlardır.

Naessen ve ark. (86) yaptıkları çalışmada tedavi almış ve almamış konjenital toksoplazmozlu çocuklarda IgA antikor deneylerinin duyarlılığının sırası ile % 80 ve % 57 olduğunu bildirmişlerdir.

Pinon ve ark. (52) yaptıkları çalışmada fetal IgM ve IgA antikorlarının doğumdan 10 gün sonra araştırılması gerektiğini bildirmişlerdir.

1985 yılında Remington ve ark. (87) W. B ile IgM ve / veya IgG antikorlarını anne bebek çiftlerinde karşılaştırmış ve infekte bebeklerde annelerinde olmayan bantlar göstermişlerdir. Bir çalışmada hamilelikte infekte olduğu bilinen 110 hamile kadından prenatal ve / veya postnatal periyotta örnek alınmış ve bebeklerin 27'sinde ELISA IgM ve/veya IgA antikorlarının varlığı saptanarak konjenital infeksiyon gösterilmiştir. İnfekte bebeklerden 20'si yaşamaktadır. Konjenital infeksiyon varlığı saptanan bebeklerde, W. B. yöntemi ile anne serumlarında bulunmayıp, yenidoğanın serumunda bulunan IgM ve/ veya IgG antikorları saptanmıştır. Anne ve bebeklerinin serumları W. B ile incelenen 40 serum örneğinde ise bebeklerin ve annelerinin aynı bantlara sahip oldukları belirlenmiştir ve anneden bebeğe geçiş olduğu gösterilmiştir. Kord kanı, maternal kan ile kontamine olabileceğinden IgG ve IgM antikorları anne ve bebekte W. B ile doğrulanmalıdır. Araştırmacılar W. B. özgüllüğünün % 100 olduğunu belirtmişlerdir (88).

Bir başka çalışmada da 200 kord kanı toplanmış konjenital toksoplazmoz varlığını ve yokluğunu göstermek için W. B. ile IgM, IgG ve IgA antikorları araştırılmıştır. Kord kanı örneklerinden 1'i infekte bulunmuş ve bu hastanın beyin biyopsi sonucu PCR ile incelenerek B₁ spesifik *T. gondii* genine rastlanmıştır (89). Marin ve ark (90) W.B. duyarlılığını % 91 ve özgüllüğünü % 100 olarak bildirmişlerdir .

Diğer bir çalışmada bebeklerden doğumdan sonraki 3. günde filtre kağıtlarına (Guthrie card) periferik kan örneği alınmış ve IgM, IgA antikorlarına ELISA yöntemi ile bakılmıştır. Pozitif çıkan sonuçlar bebeklerden ve annelerinden tekrar kan alınarak W. B ile karşılaştırmalı immunolojik profilleri açısından değerlendirilmiştir. 17.653 bebeğin 19'unda konjenital toksoplazmoz konfirme edilmiştir (91).

Bizim çalışmamızda ise ELISA ile IgM antikorları saptanan 18 anneden sadece 2 annede W. B. ile IgM antikorları varlığı doğrulanmıştır. Yine ELISA ile IgM antikorları belirlenen 4 bebeğin ise 2'sinde W. B ile IgM varlığı doğrulanmıştır. Anne ve bebeklerinde toplam olarak ELISA ile 22 IgM pozitifliğinin sadece 4'ü W.B. ile doğrulanmış ve W.B. testi standart alındığında ELISA IgM testinin duyarlılığının % 18 ve özgüllüğünün % 52 olduğu gözlenmiştir.

Çalışmada kullanılan ELISA IgM testi Double-Sandwich esaslı olmasına rağmen yalancı pozitifliğin bu test ile çok yüksek olduğu belirlenmiştir.

Çalışma bulgularımız diğer çalışmalar ile birlikte IgM antikorlarının doğrulanmasında W. B testinin önemini göstermiştir.

İngiltere’de tanı programı kapsamında yapılan çalışmada IgM antikorlarının yanlış pozitiflik oranı % 50 (91), Paul ve ark. (48) yaptığı çalışmada % 0.02 iken bizim çalışmamızda ise bu oranın % 81.1 olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak erken doğum yapan annelerde *T. gondi* infeksiyonunun bebeğe geçiş oranı % 4.44 olarak bulunmuş ve akut infeksiyonun belirlenmesinde IgG avidite antikorlarının araştırılmasının, bebeklerde ise ELISA IgM ve IgA varlığında sonuçların mutlaka W.B. testi ile doğrulanmasının yararlı olacağı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Baeman Mh, McCabe RE, Wong SY, Remington JS. *Toxoplasma gondii*: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4. baskı New york 1995:2455-2464.
2. Yilmazer M, Altındış M ve ark. Afyon bölgesinde yaşayan gebe kadınlarda toksoplazma, sitomegalovirus, rubella, hepatit B, hepatit C seropozitiflik oranları. *Kocatepe Tıp Derg* 2004;5:49-53.
3. Ertuğ S, Okyay P, Türkmen M, Yüksel H. Seroprevalence and risk factors for *Toxoplasma* infection among pregnant women in Aydın Province, Turkey. *BMC Public Health* 2005;15:5-66.
4. Durmaz R, Durmaz B, Tas I, Rafiq M. Seropositivity of toxoplasmosis among reproductive-age women in Malatya, Turkey. *J Egypt Soc Parasitol* 1995;25:693-8.
5. Altintas N, Kuman HA, Akisu C, Aksoy U, Atambay M. Toxoplasmosis in last four years in Aegean region, Turkey. *J Egypt Soc Parasitol* 1997;7:439-43.
6. Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: Transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:634-640.
7. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: JS Remington and J Klein eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 5. baskı W.B. Saunders , Philadelphia, Pa 2001;205-346.
8. Babür C, Kılıç S, Özkan TA, Esen B. Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi başkanlığında 1995- 2000 yılları arasında toksoplazmozis ön tanılı hastalarda Toxo- EIA IgM, IgG ile Sabin Feldman Dye test sonuçlarının karşılaştırılması. *T Parazitolojisi Derg* 2002;26 :129-133.

9. Unat EK. *Toxoplasma gondii*'nin ve toxoplazmozun tarihçesi: Yaşarol Ş ed. *Toxoplasmosis*, T. Parazitoloji Derneği Yayını No:3, İzmir, 1983:1-8
10. Brands, S.J. (comp.) 1989-2005. *Systema Naturae 2000*. Amsterdam, Netherlands
<http://sn2000.taxonomy.nl/Taxonomicon/TaxonTree.aspx?id=1310&tree=0.1>
11. Montoya JG, Liensenfeld O. *Toxoplasmosis*. *Lancet* 2004;363:1965-1976.
12. Dubey JP. *Toxoplasma gondii* , <http://www.gsbs.utmb.edu/microbook/ch084.htm>.
13. Avcı Yİ, Toksoplazmoz, http://gata.edu.tr/dahilibilimler/infeksiyon/Ders_Notlari/Toksoplazmoz.htm 2004.
14. Cole RA, Lindsay DS, Howe DK et al. Biological and molecular characterization of *Toxoplasma gondii* strains obtained from southern sea otters (*Enhydra lutris nereis*). *J Parasitol* 2000;86:526-30.
15. Howe DK, Sibley LD. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. *J Infect Dis* 1995;172:1561-66.
16. Appleford PJ, Smith JE. Strain and stage specific variation in *Toxoplasma gondii* antigens . *Int J Parasitol* 2000;30: 1187-1191.
17. Darde ML. Genetic analysis of the diversity in *Toxoplasma gondii*. *Ann Ist Super Sanita* 2004;40:57-63.
18. Delorme V, Cayla X, Faure G, Garcia A, Tardieux I. Actin dynamics is controlled by a Casein Kinase II and Phosphatase 2C interplay on *Toxoplasma gondii* toxofilin *Mol Biol Cell* 2003 ;14: 1900–1912.

19. Meissner M, Schlüter D, Soldati D. Role of *Toxoplasma gondii* myosin A in powering parasite gliding and host cell invasion. *Science* 2002;298:837-840.
20. Beckers CJ, Dubremetz JF, Puijalon OM, Joiner KA. The *Toxoplasma gondii* rhoptry protein ROP2 is inserted into the parasitophorous vacuole membrane surrounding the intracellular parasite, and is exposed to the host cell cytoplasm. *J Cell Bio* 1994;127:947-961.
21. Fox BA, Bzik DJ. De novo pyrimidine biosynthesis is required for virulence of *Toxoplasma gondii*. *Nature* 2002;415:926-929.
22. Kwork LY, Schülter D, Clayton C, Soldati D. The antioxidant systems in *Toxoplasma gondii* and the role of cytosolic catalase in defence against oxidative injury. *Mol Microbiol* 2004;51: 47-61.
23. Nagasawa H, Oka M, Maeda K et al. Induction of heat shock protein closely correlates with protection against *Toxoplasma gondii* infection. *N Acad Scis*, 1992; 89: 3155-3158.
24. Kaleli B, Kaleli İ, Aktan E, Akşit F. Gebelerde Toksoplazma IgG ve IgM seropozitifliği. *T Parazitol Derg* 1997;21:241-243.
25. Desmots G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis : A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 1974;209:1110-1116.
26. Djakovic OD. *Toxoplasma* infection and pathological outcome of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1995;40:36-41.
27. Hohfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med* 1994;331: 695-699

28. Koppe JG, Lover Seiger DM, Roever Bonnet H. Results on 20 years follow up of congenital toxoplasmosis. *Lancet*, 1986;1:254-256.
29. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 1992;15: 211-222.
30. Renold C, Sugar A, Chave JP, et al. Toxoplasma encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome . *Medicine* 1992; 71:224-39.
31. Uludağ S, Madazlı R, Şen C, Ocak V. Gebelikte ve toksoplazmosisde klinik yöntem. *Perinatoloji Derg* 1993;1:165-169.
32. Dupont T, D. , Hidalgo HF, et.al .Usefulness of Western Blot in serological follow-up of newborns suspected of congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22: 122-125.
33. Thulliez , P., Daffos F, Forestier F. Diagnosis of Toxoplasma infection in the pregnant women and the unborn child: Current problems. *Scand J Infect Dis Suppl*, 1992; 84:18-22.
34. Cazenaye J, Forestier F, Bessieres MH, Broussin B, Begueret J. Contribution of a new PCR assay to the prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Prenat Diagn* 1992;12:119-127.
35. Reiter- Owona I, Petersen E, Joynson D et al. . The past and the present role of Sabin Feldman dye test in the serodiagnosis of toxoplasmosis. *Bull WHO* 1999;77 :929-935.
36. Plotkin Stane SE. Congenital toxoplasmosis. *Clin Perinatol*, 1981;3:426-428.
37. Gülmezoğlu AM, Gülmezoğlu E. Toksoplazmosis tanısında serolojik testlerin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bült* 1986;20:295-303.

38. Baysal B, Fötal ve neonatal parazitler, mikotik infeksiyonlar XXVII . Mikrobiyoloji Kongresi, 4-8 Ekim, Antalya , 1998:63-69 .
39. Wong SY , Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. Clin Infect Dis, 1994;18 :853 – 861.
40. Van Loom AM, Van Der Logt JTM, Hessen FWA, Van Der Veen J. Enzyme–linked immunosorbent assay that uses labeled antigen for detection of immunoglobulin M and antibodies in toxoplasmosis : Comparison with indirect immunofluorescence and double-sandwich enzyme–linked immunosorbent assay. J Clin Microbiol 1983;17 :997-1004.
41. Wielaad F, Van Gruijthuisen H, Duermeyer Wet al. Diagnosis of acute toxoplasmosis by an enzyme immunoassay for specific immunoglobulin M antibodies. J Clin Microbiol 1983;17:981-987.
42. Herbrink P, Van Loon Am, Rotmans JP, Van Knapen F, Van Dijk WC. Interlaboratory evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay, antibody capture enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblotting for detection of immunoglobulin M antibodies to *Toxoplasma gondii*. J Clin Microbiol 1986;25:100-105 .
43. Joynson DHM, Payne RA, Balfour AH, Prestage ES, Fleck DG. Five commercial enzyme linked immunosorbent assay kits for *Toxoplasma* specific IgM antibody. J Clin Pathol 1989;42:653-657 .
44. Kuman HA, Ertuğ S, Özensoy S, Gürüz AY. Akut toxoplasmosis tanısında yararlanılmak üzere anti-toxoplasmosis IgM antikorlarının çeşitli ticari kitlerle araştırılması. T Parazit Derg 1999;23 :227-232.

45. Sluiter JF, Balk AHMM, Essed CE, Mochtar B, Weimar W, Simons ML, Ijzerman EPF. Indirect enzyme-linked immunosorbent assay for immunoglobulin G and four immunoassays for immunoglobulin M to *Toxoplasma gondii* in a series of heart transplant recipients. *J Clin Microbiol* 1989;27:529-535
46. Desmonts G, Naot Y, Remington JS. Immunoglobulin M-Immunesorbent agglutination assay for diagnosis of infectious diseases, Diagnosis of acute congenital and acquired *Toxoplasma* infections. *J Clin Microbiol* 1981;(14):486-491
47. Foudrinier F, Chemla CM, Pinon J. Value of specific immunoglobulin A detection by two immunocapture assays in the diagnosis of toxoplasmosis. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1995;14 : 585-590.
48. Paul M, Peterson E, Pawlowski ZS, Szczapa J. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in the Poznan region of Poland by analysis of *Toxoplasma gondii* – specific IgM antibodies eluted from filter paper blood spots. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:30-36
49. Lebech M, Andersen O, Christensen J et al. Feasibility of neonatal screening for *Toxoplasma* infection in the absence of prenatal treatment. *Lancet* 1999;353:1834-1837.
50. Hedman K, Lappalainen M, Seppala I, Makela O. Recent primary *Toxoplasma* infection indicated by a low avidity of specific IgG. *J Infect Dis* 1989;159:736-740.
51. Tanyüksel M, Çakır G, Araz E, Saraçlı MA, Doğançlı L. Performance of the immunoglobulin G avidity and enzyme IgG / IgM screening tests for differentiation of the clinical spectrum of toxoplasmosis. *J Microbiol*, 2004;42 :211-215.
52. Pinon JM, Dumon H, Chemla C et al. Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis: Evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M and A antibodies. *J Clin Microbiol* 2001;39:2267-2271.

53. Remington JS, Thulliez P, Montaya JG. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2004;42: 941-945.
54. Abboud P, Villena I, Chemla C, Leriux B, Talmud M, Bednarczyk L, Pinon JM , Quereux C. Screening for toxoplasmosis : Pregnancy outcome after antenatal diagnosis in a series of 211 cases in . *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1997;26:40-46.
55. Chumitazi B F F, Boussaid A, Pelloux H, Racinet C, Bost M, Goullier-Fleuret A. Diagnosis of toxoplasmosis by immunoblotting and relationship with other methods. *J Clin Microbiol* 1995;33:1479-1485.
56. Pinon J , Villena I , Chemla C , et al. Early neonatal diagnosis of congenital toxoplasmosis : Value of comparative Enzyme-linked immunofiltration assay immunological profiles and anti-Toxoplasma gondii immunoglobulin M (IgM) or IgA immunocapture and implications for postnatal therapeutic strategies . *J Clin Microbiol* 1996;34:579-583.
57. Thulliez PH. Toxoplasmosis and pregnancy . *Med Mal Infect* 23. Special : 1993, 170-175.
58. S Singh. Mother to child transmission and diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Indian J Med Microbiol* 2003;21:69-76.
59. McCabe RE, Oster S. Current recommendations and future prospects in the treatment of toxoplasmosis. *Drugs* 1989;973-987
60. Melhorn H ed. *Encyclopedic References of Parasitology, Diseases- Treatment – Therapy* ed. Heinz Mehlhorn, *Treatment of Opportunistic Agents* 2. baskı 2001

61. Gürüz Y : Toksoplazmosis tedavisi, Tıbbi parazitolojide tedavi, Türkiye Parazitoloji Derneği, yayın no : 20, Meta Basım, Bornova, İzmir 2005;51-64.
62. Constantine NT, Lana DP: Immunoassay for the diagnosis infectious diseases :Murray PR, Baron EJ, Torgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC eds. Manual of Clinical Microbiology ASM press, Washington DC 2003;221
63. Freeman K, Oakley L, Pollak A, Buffolano W, Petersen E, Semprini AE, Salt A, Gilbert R. Association between congenital toxoplasmosis and preterm birth, low birthweight and small for gestational age birth. The European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT), BJOG: Int J Obstet Gynecol 2005;112:31-37.
64. Balıkçı E, Arıkan E, Mete Ö, Dağ NM. Yeni doğum yapan annelerde ve bebeklerinde Toksoplazma seropozitifliği. T Parazitol Derg 1992; XVI (3-4):37-42.
65. Poyraz Ö, Gökoğlu M, Özçelik S. Düşük, ölü doğum ve erken doğum olgularında toksoplazma IgM ve IgG antikorlarının ELISA yöntemiyle araştırılması. T Parazitol Derg 1992;XVI (3-4):43-50.
66. Gerald D, Schmidt & Larry S , Roberts Foundations of Parasitology, 7. baskı: Newyork Mc Graw-Hill ed, 2005.
67. Guerina NG, Meissner HC, Hsu HW, et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital toxoplasma infection. N Engl J Med 1994;330:1858-1863.
68. Aspöck H, Pollak A. Prevention of prenatal toxoplasmosis by serological screening of pregnant women Austria. Scand J Infect Dis Suppl 1992;84:32-37.
69. Evengard B, Petterson K, Engman ML, et al. Low incidence of Toxoplasma infection during pregnancy and in newborn in Sweden. Epidemiol Infect 2001;127:121-127.

70. Jenum PA, Pedersen SB, Melby KK, et al. Incidence of toxoplasma infection in 34,940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome infected women. *J Clin Microbiol* 1998; 36:2900-2906.
71. Neto EC, Anele E, Rubim R, et al. High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3- year prospective neonatal screening study. *Int J Epidemiol* 2000;29, 941-947.
72. Hidalgo F, Pelloux H, Racinet C et al. Detection of toxoplasma gondii in 94 placentae from infected women by polymerase chain reaction, in vivo, and in vitro cultures. *Placenta* 1998;19:545-549.
73. Joss A.W.L. Diagnosis. In: D. O. HO- Yen , A. W. L Joss ed. *Human toxoplasmosis*, Oxford Medical publications, Oxford, United kingdom , 1992;79 -118 .
74. Francis, JM, Joynson DHM. Duration of specific immunoglobulin A antibody following acute toxoplasmosis as determined by enzyme immunoassay and immunosorbent agglutination assay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:556-559.
75. Reis MM, Tessaro MM, D'Azevedo Toxoplasma IgM and IgG avidity in single samples from areas with a high infection rate can determine the risk of mother- to-child transmission. *Rev Inst Med trop S Paulo* 2006;48 :93-98.
76. Lappalainen M, Koskela P, Koskiniemi M et al. Toxoplasma acquired during pregnancy: improved serodiagnosis based on avidity of IgG. *J Infect Dis* 1993;167:691-697.
77. Zotti C, Charrier L et al. Use of IgG avidity test in case definitions of toxoplasmosis in pregnancy. *New Microbiol* 2004;27:17-20.
78. Joynson DHM , Payne RA, Rawal BK. Potential role of IgG avidity for diagnosing toxoplasmosis. *J Clin Pathol* 1990;43:1032-1033.

79. Jenum P A , Pedersen B, Gundersen A. Improved diagnosis of primary *Toxoplasma gondii* infection in early pregnancy by determination of anti-*Toxoplasma* immunoglobulin G avidity. *J Clin Microbiol* 1997;1972-1977.
80. Yasodhara P, Ramalakshmi BA, Sarma MKJ. A new approach to differentiate recent vs chronic toxoplasma infection: Avidity ELISA in *Toxoplasma* serology. *Indian J Med Microbiol* 2001;19:145-148.
81. Doğancı L, Tanyüksel M, Araz ER ve ark. A probable outbreak of toxoplasmosis among boarding school students in Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:672-674.
82. Bertozzi LC, Suzuki LA, Rossi CL. Serological diagnosis of toxoplasmosis :Usefulness of IgA detection and IgG avidity determination in a patient with persistent IgM antibody response to *Toxoplasma gondii*. *Rev Inst Med trop S Paulo* 1999;41:175-177.
83. Takahashi EEH, Rossi CL. Use of three immunological techniques for the detection of *Toxoplasma* sp IgA antibodies in acute toxoplasmosis. *J Clin Path* 1994;47:1101-1104.
84. Bahar İH, Kırdar S, Celiloğlu M, Karaman M, Yılmaz Ö. Toksoplazmoz tanısında özgül IgA antikorlarının tanısal değeri. *T Parazitol Derg* 2003;27:165-169.
85. Decoster A, Slizewicz B et al. Platelia-Toxo IgA, a new kit for early diagnosis of congenital toxoplasmosis by detection of anti-P30 immunoglobulin A antibodies. *J Clin Microbiol* 1991;29 :2291-2295.
85. Naessen A, Jenum PA, Pollak A, Decoster A et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis in the neonatal period: a multicenter evaluation. *J Pediatr* 1999;135:714-719.

87. Remington JS, Araujo FG, Desmonts G. Recognition of different *Toxoplasma* antigens by IgM and IgG antibodies in mothers and their congenitally infected newborns. *J Infect Dis* 1985;152:1020-1024.
88. Gangneux FR, Gavinet MF, Ancelle T, et al. Value of prenatal diagnosis and early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis : retrospective study of 110 cases. *J Clin Microbiol* 1999;37:2893-2898.
89. Hidalgo F, Pelloux H, Bost M. Congenital toxoplasmosis: Value of postnatal biological follow- up. *Presse Med* 1996;25:1868-1872.
90. Marin CG, Henao AC, Gomez-Marin JE. Clinical validation of a western blot assay for congenital toxoplasmosis and newborn screening in a hospital in Armenia (Quindio) Colombia. *J Trop Pediatr* 2006;52:107-112.
91. Paul M, Petersen E , Szczapa J. Prevalence of congenital *Toxoplasma gondii* infection among newborns from Poznan region of Poland: Validation of a new combined enzyme immunoassay for *Toxoplasma gondii* specific immunoglobulin A and immunoglobulin M antibodies. *J Clin Microbiol* 2001;1912-1916.

ETİK KURUL KARARI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI
 Yerel Etik Kurulu



Sayı : 1323

Tarih : 07/09/2005

Konu : Doç.Dr.Özden BÜYÜKBABA BORAL hk.

Sayın, Doç.Dr.Özden BÜYÜKBABA BORAL
 Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İlgi : 31.05.2005 tarih, 453 sayılı yazınız.

Sorumlu Araştırmacılığını üstlendiğiniz, Yüksek Lisans Öğrencisi Sinem AKTAŞ'ın yürüteceği "Toxoplazmoz tanısında IgG avidite ve IgA antikorlarının değeri ve Western Blot yöntemi ile IgM pozitifliğinin Double-Sandwich ELISA IgM yöntemi ile karşılaştırılması" başlıklı tanıya yönelik tez projesi Kurulumuzun 06.07.2005 tarihli toplantısında onaylanmış olup, tutanakları ilişikte sunulmuştur.

Bilgilerinize saygılarımla arz ederim.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Zafer ARI".

Prof.Dr. Zafer ARI
 İstanbul Tıp Fakültesi
 Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Sinem	Soyadı	Aktaş
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	01/09/1981
Uyruğu	T.C	TC Kim No	43954664270
Email	drmerca79@yahoo.com	Tel	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. Mik ve Klinik Mik. A.D.	2006
Lisans	İ.Ü. Fen Fak. Biyoloji Bölümü	2003
Lise	Özel Uğur Koleji	1999

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	iyi	iyi		
Almanca	orta	orta	orta		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Office programları	Çok iyi

Yayımları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):