



**GEBELERDE RUBELLA VE TOXOPLASMA
SEROPREVALANSININ ARAşTIRILMASI**

Büşra KAVUN
Tıbbı Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Prof. Dr. M.Hamidullah UYANIK

Yüksek Lisans Tezi-2023

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

**GEBELERDE RUBELLA VE TOXOPLASMA
SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI**

Büşra KAVUN

**Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. M.Hamidullah UYANIK**

**ERZURUM
2023**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Rubella Virüs (Kızamıkçık Enfeksiyonu)	4
2.1.1. Rubella (Kızamıkçık) Nedir?	4
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Etiyolojisi	4
2.1.4. Patogenez.....	5
2.1.5. Epidemiyoloji	6
2.1.6. Klinik.....	7
2.1.6.1. Postnatal kızamıkçık.....	8
2.1.6.2. Konjenital Kızamıkçık.....	8
2.1.7. Tanı.....	9
2.1.8. Tedavi	11
2.1.9. Korunma	11
2.1.9.1. Aşı ile korunma	11
2.1.9.2. Pasif koruma	12
2.2. <i>Toxoplasma Gondii</i> Enfeksiyonu	12

2.2.1. <i>Toxoplasma Gondii</i>	12
2.2.2. Tarihçe	12
2.2.3. Etiyoloji	13
2.2.4. Morfoloji.....	14
2.2.4.1.Takizoit/ Trofozoit.....	14
2.2.4.2. Bradizoit	14
2.2.4.3. Ookistler	16
2.2.5. Hayat Döngüsü	17
2.2.5.1. <i>Toxoplasma Gondii</i> 'nin Ara Konaktaki Gelişimi.....	17
2.2.5.2. <i>Toxoplasma Gondii</i> 'nin Son Konaktaki Gelişimi	18
2.2.5.3. <i>Toxoplasma Gondii</i> 'nin Dış Ortamdaki Gelişimi.....	19
2.2.6. Patogenez.....	20
2.2.8. Epidemiyoloji	21
2.2.9. Klinik.....	22
2.2.10. Tanı.....	24
2.2.10.1. Direkt tanı yöntemleri.....	25
2.2.10.2. İndirekt Tanı Yöntemleri.....	25
2.2.11. Tedavi	27
3. MATERYAL VE METOT	30
3.1. İstatiksel Analiz	31
3.2. Etik Onay.....	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR.....	48

EKLER	64
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	64
EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	65
EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU	66
EK-4. KURUM İZNİ	67



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak hazırlayıp sunmuş olduğum bu çalışma sırasında desteğini, bilgilerini ve katkısını hiçbir zaman esirgemeyen, her aşamada bana yardımcı olan hocam Sayın Prof. Dr. M. Hamidullah UYANIK’a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitim hayatımda emeği olan başta Prof. Dr. Hakan USLU ve Prof. Dr. Osman AKTAŞ olmak üzere Prof. Dr. Halil YAZGI, Prof. Dr. Samet KAPAKİN, Doç.Dr. Tuba DEMİRCİ ve tüm hocalarıma, Sayın enstitü müdürümüz Prof. Dr. Elif ÇADIRCI’ya teşekkürü borç bilirim.

Atatürk Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarı ve Atatürk Üniversitesi Morfoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Doç. Dr. Halil KESKİN’e yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatımda maddi-manevi desteklerini esirgemeyen, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sabırla ve sevgi ile yanımda olan, her koşulda beni motive eden sevgili annem, babam, ablalarım ve abime, verileri oluşturmamda ve analiz etmemde bana yardımcı olan Erhan MENTEŞOĞLU’na sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Büşra KAVUN

ÖZET

Gebelerde Rubella ve Toxoplasma Seroprevalansının Araştırılması

Amaç: Gebelik sırasında geçirilen TORCH grubu enfeksiyonları erken tanı ve tedavi yapılmadığı durumlarda fetüste geri dönüşü olmayan anomalilere sebep olabilir. Bu çalışma ile gebe kadınlardaki Rubella ve *Toxoplasma gondii* seroprevalansının araştırılması, seropozitiflik oranları belirlenerek ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile karşılaştırılması ve elde ettiğimiz verilerin ilerleyen dönemlerde yapılacak çalışmalara bölgemizdeki mevcut durum bakımından bilgi vermesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: 2020-2022 yılları arasında hastanemize başvuran yaş aralığı 18-58 olan toplam 2.626 gebeye ait veriler değerlendirilmeye alınmıştır. Gebelerden alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra Kemilüminesans Immünassay (CLIA) ve mikro-ELISA yöntemleri ile Rubella ve Toxoplasma 'ya karşı gelişen antikorlar çalışılmış ve elde edilen veriler hastane otomasyon arşivine kaydedilmiştir. Bu çalışmada hastane bilgi sisteminden alınan kayıtlar retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Değerlendirmeye alınan toplam 2.626 gebeden 2.404'ü Rubella IgG, 2.553'ü Rubella IgM, 2.546'sı Toxoplasma IgG ve 2.571'i Toxoplasma IgM yönünden incelenmiştir. Çalışmaya dâhil edilen gebelerin seroloji sonuçlarına göre Rubella IgG, Rubella IgM, *Toxoplasma gondii* IgG, *Toxoplasma gondii* IgM seropozitiflikleri sırasıyla 2.282 (%94.92), 17 (%0.66), 541 (%21.24) ve 61 (%2.37) olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz Rubella ve Toxoplasma seropozitiflik oranları ülkemiz ve benzer özelliklere sahip ülkelerde yapılan diğer çalışmaların sonuçları ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Gebe, rubella, seropozitif, TORCH, *toxoplasma gondii*

ABSTRACT

Investigation of Rubella and Toxoplasma Seroprevalance in Pregnant Women

Aim: TORCH group infections during pregnancy can cause irreversible anomalies in the fetus in the absence of early diagnosis and treatment. With this study, it is aimed to investigate the seroprevalence of Rubella and *Toxoplasma gondii* in pregnant women, to determine the seropositive rates and to compare them with other studies conducted in our country and to inform the studies to be carried out in the future about our region.

Material and method: Between 2020 and 2022, a total of 2626 pregnant women with an age range of 18-58 who applied to our hospital were evaluated. After the blood samples taken from the pregnant women were centrifuged, Rubella and Toxoplasma were studied with Chemiluminescence Immunoassay (CLIA) and micro-ELISA methods and the obtained data were recorded in the hospital archive. In this study, records taken from the hospital information system were retrospectively examined.

Results: Of the total 2,626 pregnant women evaluated, 2,404 were examined for Rubella IgG, 2,553 for Rubella IgM, 2,546 for Toxoplasma IgG and 2,571 for Toxoplasma IgM. According to the serology results of the pregnant women included in the study, Rubella IgG, Rubella IgM, *Toxoplasma gondii* IgG, *Toxoplasma gondii* IgM seropositivity was 2,282 (94.92%), 17 (0.66%), 541 (21.24%) and 61 (2.37%), respectively.

Conclusion: It was seen that the data obtained in our study were in compatible result with the results of other studies conducted in our country and countries in similar geographies in terms of both Rubella and Toxoplasma seropositivity rates.

Key Words: Pregnant, rubella, seropositive, TORCH, *toxoplasma gondii*

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AIDS	:	Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu
BAL	:	Bronkoalveolar Lavaj
CFT	:	Kompleman Fiksasyon Testi
CIA	:	Kemilüminesans İmmün Assay
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	:	Etilen Diamin Tetraasetik Asit
ELISA	:	Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
HI	:	Hemaglutinasyon İnhibisyon
IFA	:	Floresan Antikor Testleri
IFAT	:	İndirekt Floresan Antikor Testi
ISAGA	:	Immunsorbent Agglutination Assay
ISG	:	İmmüno serum globülin
KB	:	Kompleman Birleşme
KRS	:	Konjenital Rubella Sendromu
LA	:	Lateks Aglutinasyonu
LAP	:	Lenfadenopati
LAT	:	Lateks Aglutinasyon Testi
NK	:	Doğal Öldürücü Hücreler
PAS	:	Periyodik Asit – Schiff
PHA	:	Pasif Hemaglutinasyon
PMLE	:	Progresif Multifokal Lokoensefalopati
PZR	:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SFDT	:	Sabin-Feldman Dye testi
TE	:	Toksoplazma Ensefaliti
WB	:	Western blot

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. <i>Toxoplasma gondii</i> trofozoit yapısı.....	14
Şekil 2.2. <i>Toxoplasma gondii</i> bradozoit yapısı.	16
Şekil 2.3. <i>Toxoplasma gondii</i> 'nin ookist yapısı, ...	17
Şekil 2.4. <i>Toxoplasma gondii</i> 'nin yaşam döngüsü.....	19
Şekil 2.5. <i>Toxoplasma gondii</i> 'nin dünya çapındaki seroprevalansı.	21
Şekil 4.1. Etkenlere göre gebe sayısı.....	33
Şekil 4.2. Rubella IgG ve IgM seropozitifliği ve yaş dağılım grafiği.....	34
Şekil 4.3. <i>Toxoplasma</i> IgG ve IgM seropozitifliği ve yaş dağılım grafiği.....	34

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 2.1. Serolojik Testler, Test Edilen Antijen ve Antikorlar.....	26
Tablo 4.1. Gebelerin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı.....	32
Tablo 4.2. Tüm Etkenlere Göre Seroloji Sonuçları	33
Tablo 4.3. Toxoplasma Avidite Değerleri	35
Tablo 4.4. Seropozitiflik Oranlarının Yaş Grupları ile İlişkisi	36



1. GİRİŞ

Gebelik anne vücudunda birçok fizyolojik değişimlerin gerçekleştiği hem anne hem de fetüs sağlıklarının dış etkenlerce tehdit edildiği bir dönemdir.¹ Bu dış etkenlerin başında enfeksiyon ajanları yer almaktadır. Bu enfeksiyon ajanları bakteriyal, viral veya fungal olabilmektedir.² Anneden bebeğe bulaş intrauterin dönemde, doğumda veya doğum sonrasında olabilmektedir. Enfeksiyon bulaşma süreci (enfeksiyöz) sonunda düşük, ölü doğum, intrauterin büyüme geriliği, prematürite, kronik veya nörolojik bozukluklar görülebilmektedir.³ 1970'lerde intrauterin enfeksiyonlar ile konjenital defektlere sebep olan bu enfeksiyon TORCH Sendromu adı altında toplamıştır. TORCH Sendromu ajanları; "T", Toxoplasma, "R" Rubella, "C" Sitomegalovirüs (CMV), "H" Herpes simpleks virüs (HSV) ve "O"da diğer mikroorganizmaları (Sifilis, Tüberküloz, Listeria, Kandida, Parvovirus B19, Varisella, HIV, Hepatit B, Coxiella burnetii) ifade eder.^{3,4}

Kızamıkçık enfeksiyonuna sebep olan Rubella virüsün konağı insandır ve hapşırma ve öksürme sonucu havada asılı bulunan infektif damlacıklar ile konağın üst solunum yolu mukozasına bulaşır. Özellikle serviks lenf bezlerinde çoğaldıktan sonra viremi yaparak sistemik bir hastalık oluşturmaktadır.^{5,6}

Rubella virüsün sebep olduğu enfeksiyon aşılama ile önlenabilir olmasına karşın çocukluk ve erişkinlik döneminde genellikle döküntüler ile seyreden, yüksek ateşin görülmediği ve etkilerin 1-3 gün sürdüğü hafif semptomik bir hastalıktır. Aynı enfeksiyonun gebelikte geçirilmesi ise fetüsün etkilenme seviyesi yüksek olması sebebiyle büyük öneme sahiptir. Konjenital Rubella Sendromuna (KRS) sebep olan bu durum ile kalp defektleri, göz lezyonları, santral sinir sistemi (SSS) defektleri, sağırılık, prematüre doğum, intrauterin gelişim geriliği gibi konjenital anomaliler görülmektedir.^{7,8}

Rubella ile gebeliğin ilk iki ayında enfekte olan fetüslerin %65-85'inde çeşitli organ malformasyonları, gebeliğin üçüncü ayında geçirilen Rubella enfeksiyonu %54 oranında fetüste enfeksiyon ve %35 oranında defekte, 23-25 haftalıklarda geçirilen enfeksiyonda ise %25 oranında fetal enfeksiyon riskine neden olduğu bildirilirken 16. haftadan sonraki bulaşlarda konjenital defekt yapma riski giderek azalmaktadır.⁹

Toksoplazmozis, *Toxoplasma gondii*'nin sebep olduğu enfeksiyon hastalığıdır. *Toxoplasma gondii*, dünyada en çok görülen, insanlar dâhil bütün memelileri ve kuşları enfekte edebilen zorunlu hücre içi parazittir. Kesin konağı kediler olup; pişmemiş veya az pişmiş etlerin tüketilmesiyle, kedi dışkısı ile kontamine olmuş su ve besinlerden bulaşabildiği gibi enfekte anneden fetüse transplasental olarakta bulaşmaktadır. Ayrıca organ veya kan tranfüzyonu ile de bulaşma bildirilmiştir.¹⁰⁻¹³ Toksoplazmozis, immün sistemi güçlü kişilerde hafif sendromludur, kişi herhangi bir belirti vermeden hastalığı atlattmaktadır. İmmün sistemi baskılanmış kişilerde ciddi semptomlar görülebilirken gebelerde konjenital toksoplazmozise sebep olabilmektedir. Konjenital toksoplazmozis, hidrosefali, megasefali, zekâ geriliği, görme-duyma ve işitsel bozukluklar, hematolojik bozukluklar ve hatta ölüm ile sonuçlanabilir.¹⁴

Toxoplasma gondii 'nin sebep olduğu konjenital enfeksiyonun görülme oranı ve enfeksiyon şiddeti annenin enfeksiyonu geçirdiği gebelik evresi ile değişiklik göstermektedir. Bu doğrultuda fetusa bulaş riski; birinci trimestirde %10-25, ikinci trimestirde %30-54, üçüncü trimestirde ise %60-65 olarak bildirilmiştir. Fetal bulaş riski gebelikte enfeksiyona maruz kalınan evre ile doğru orantılıdır. Yani ne kadar ileri evrede bulaş gerçekleşirse konjenital anomalilik şiddeti o derece artmaktadır.¹³

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre her yıl 100 binde fazla KRS'li çocuk doğmaktadır. Bu nedenle 2008 yılı itibari ile 127 ülke Rubella aşısını ulusal

aşılama programına dahil etmişlerdir. Ülkemizde de 2006 yılından itibaren Rubella aşısı rutin olarak yapılmaktadır.¹³ Dünyada 500 binden fazla *Toxoplasma gondii* ile enfekte insan olduğu ve yıllık insidansının %1-2 arasında değiştiği bildirilmektedir.¹²

TORCH grubu enfeksiyöz ajanların neden olduğu konjenital anomalilerin önlenmesi için erken tanı ve tedavi açısından doğurganlık çağındaki kadınların taranması oldukça önemlidir.² Ancak bu ajanların taranmasının gerekliliği konusunda hala değişik görüşler vardır. Bir bölgede antenatal bakımdan taramanın yapılmayacağına karar vermek için o bölgedeki seropozitiflik oranının bilinmesi gerekmektedir.¹⁵

Enfeksiyon ajanlarının seropozitifliği; iklime, sosyokültürel duruma, coğrafik yerleşime, bulaş yoluna, evde kedi besleme yüzdesine, toplumun immünitesine, beslenme alışkanlığına göre ülkeden ülkeye ve hatta aynı ülkede bölgeden bölgeye değişmektedir.^{13,16}

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Rubella Virüs (Kızamıkçık Enfeksiyonu)

2.1.1. Rubella (Kızamıkçık) Nedir?

Rubella (kızamıkçık) hem yetişkinler hemde çocuklar için akut, ekzantematöz ve viral bir hastalıktır. Klinik açıdan döküntü, ateş, lenfadenopati ile kendini belli eden hafif seyirli olarak geçirilir.^{17,18}

KRS'ye sebep olan Rubella virüs damlacık yoluyla ve anneden fetusa transplasental yolla bulaşır.¹⁹

2.1.2. Tarihçe

Kızamıkçık, uzun yıllar boyunca kızıl veya kızamık hastalığı olarak düşünülürdü. Bu sebeple iki alman hekim bu hastalığa 'Alman Kızamığı' adını vermiştir. 1881 yılında Maton ve Waele kızamıkçığı ayrı bir hastalık olarak değerlendirmiştir.^{20,21}

1941 yılında Greeg gebelik sırasında annenin enfekte olması ile fetusa bulaşan virüsün bebekte bazı konjenital anomaliler meydana getirdiğini bildirmiştir.²¹

2.1.3. Etiyolojisi

Rubella virüs; Togaviridae ailesinden, rubivirus genusu içinde yer alan, 60 nm büyüklüğünde, sferik (küresel) şekilde, zarflı ve tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Helikal şeklindeki kapsit yapısı 30 nm çapındadır. Replikasyon ve protein sentezi işlemlerini sitoplasmasında yapmaktadır.²²

Rubella virüs ile ilişkili yapısal ve yapısal olmayan polipeptidler vardır. Yapısal polipeptidler E1, E2, C olarak adlandırılmaktadır. E1 ve E2 polipeptidleri transmembran glikoproteinleri, C ise kapsid proteinidir.^{21,23} Yapısal olmayan polipeptidler ise P200, P150 ve P90'dır.²⁴

E1, 58000 dalton ağırlığında sınıf II viral füzyon proteini. Füzyon aktivitesi E2 polipeptidinden ayrıldıktan sonra aktif olmaktadır.²⁴ E2 proteini, 42000-47000 dalton ağırlığındadır. Hücre reseptörüne bağlanarak virüsün konak hücreye bağlanmasında görevlidir.^{23,24} Protein C, 33000 dalton ağırlığındadır. Transfekte hücrelerde eksprese edildiğinde apoptozu indükler.²⁴

E1, E2, ve C polipeptidlerinin farklı kombinasyonları ile hemaglutinin ve kompleman fiksasyon antijenleri oluşmaktadır.¹⁷

Rubella virüs, P150 proteinin proteaz aktivitesi ile daha çok bölünen öncü rolünde P200 proteini ve P90 proteinlerini sentezlemektedir. P200 poliprotein; 40S (+) genomik RNA'yı (-) antijenomik RNA'ya kopyalar. P90, replikasyonlara özgü sinyalleri tanıyarak 40S genomik ve antijenomik RNA'yı kopyalar.²⁴

Rubella virüs ekstrem koşullara çok dayanıklı değildir; tripsin, lipid solventler, formalin, yüksek ısı, düşük pH gibi faktörlerde kolayca inaktif olabilmektedir. Ayrıca +4°C'de 24 saat canlı kalabilmektedir. İdeal pH ise 6,8- 8,1 arasındaki değerlerdir. Ultraviyole ışınlar, eter, formalin, kloroform, gibi bazı kimyasal maddeler inaktif olmasına sebep olurken virüs antibiyotiklere oldukça dirençlidir.^{17,25}

Rubella virüs birçok doku kültüründe üretilbilme özelliği taşır. Özellikle maymun böbreği hücre kültürü, insan amnion hücre kültürü ve insan embriyonik böbrek hücre kültüründe sitopatik etki oluşturmada etkileşim meydana getirir. Sitopatik etki daha çok tavşan böbreği (RK13), tavşan korneası ve bebek hamster böbreği (BHK-21) ile hazırlanan hücre kültürlerinde meydana gelir.^{17,21,25}

2.1.4. Patogenez

Kızamıkçık virüsü solunum sekresyonlarında saklanan damlacıklar ile bulaşmaktadır. Bulaşıcılığın en yüksek olduğu dönem dökülmelerin görüldüğü birkaç gün öncesi ve döküntü başladıktan 5-7 gün sonrasıdır.¹⁷

Rubella virüs önce üst solunum yolu mukozası, lokal lenf nodülleri ve retikuloendotelyal sisteme giderek nazofarenkte oluşan sekretuvar IgA mukozal üremeyi durdurur ve orada çoğalır, sonra kana karışarak viremi oluşturur ve bütün vücuda yayılır. Deri, eklem ve plasenta gibi hedef organları infekte eder. Rubella'ya karşı konakçıda oluşan antikorlar döküntü olarak gözükmetedir ve yani konakçıda döküntünün meydana gelmesi immün sistemin verdiği cevaptan kaynaklanmaktadır.^{20,21}

Gebelerde kızamıkçık enfeksiyonu geçirilirse virüs maternal viremi sırasında ilk olarak plasentayı enfekte eder ve böylece fetusa ulaşır. Embriyonik gelişim döneminde Rubella virüs ile enfekte hücrelerde önce mitoz bölünme ve sonrasında organogenez bozulur. Böylece virüs fetal dokularda çoğalarak kronik enfeksiyona sebep olmaktadır. Kronik enfeksiyon gebeliğin ilk 16 haftasında meydana gelmesi fetus için büyük risk taşımaktadır.^{17,20,21}

KRS'nin şiddeti gebeliğin hangi döneminde vireminin gerçekleştiğine göre değişmektedir. Gebeliğin ilk trimestrinde fetusta KRS görülme oranı %80 olarak tespit edilmiştir. Gebeliğin 13-16. haftalarında %54 ve ikinci trimester'de %25'e kadar düşmektedir.²⁶

2.1.5. Epidemiyoloji

Kızamıkçık, tüm dünyada görülebilen, aşılama dönemi öncesinde, 6-9 yılda bir epidemi, 10-30 yılda bir pandemiye neden olan bulaşıcı hastalıklardan biridir.^{18,27}

En son görülen epidemi 1964 yılında Amerika'da olmuş ve bu süreçte 12.500 hasta vakası rapor edilmiştir.^{17,28}

Rubella taramasının yayın olarak yapılmadığı ve aşılamanın olmadığı özellikle gelişmekte olan ülkelerde her yıl yaklaşık olarak 110.000'den fazla çocuk KRS ile

doğmaktadır. KRS doğumsal kalp rahatsızlıkları, sağırılık ve katarakt ile ilişkilendirilse de daha birçok anomalilere sebep olabilmektedir.^{29,30}

2001 yılında Türkiye'nin de içinde bulunduğu 123 ülkeden toplam 836.356 kızamıkçık vakası bildirilmiştir. DSÖ, bu 123 ülkeyi de 2002-2010 yıllarında kızamıkçık ve KRS'i engelleme programı ile elde ettikleri başarıyı aynı şekilde devam ettirmedikleri durumda 2012 yılında 200.000 ve 2013 yılında 500.000 vaka görülebileceği konusunda uyarmıştır. Bu tahmin 2012 yılında kayıtlara geçen 227.245 vaka sayısı ile doğrulanmış olsa da 2013 yılında ki 194.136 vaka sayısı ile engelleme programının işe yaradığını göstermiştir.^{31,32}

Yapılan araştırmalar sonucu doğurganlık çağına ulaşmış kadınlarda seropozitiflik oranları bazı ülkelerde; Kanada %97, Taiwan %88, Avusturalya %97, Kuveyt %94, Arjantin %92, Fildişi sahili %60 olarak kayıtlara geçmiştir.^{33,34,35}

Ülkemizin farklı bölgelerinde yapılan araştırmalara bakıldığında, gebelerde ve doğurgan yaştaki kadınlarda Rubella IgG pozitiflik oranları sırasıyla, ülkemizin Güneyinde %76, Batısında sırasıyla %96, Doğusunda %88, Orta Anadolu'da ise %92,6 olarak saptanmıştır.^{36,37}

2.1.6. Klinik

Rubella'nın klinik tanımı, üç günlük periyottan sonra makülopapüler döküntülerin görünmesine dayandırılabilir. Ancak böyle bir tanıdan, kesin olarak emin olmak zordur. Çünkü Rubella'ya bağlı döküntü, bazı viral hastalıklardaki döküntülere benzeyebilir. Ayrıca klinik işaretleri bazı hastalarda hafif olması sebebi ile tespit edilmeyebilir. Bu nedenle Rubella enfeksiyonunun tanısı, yalnızca klinik temele dayandırılmamalıdır. Serolojik teyit mutlaka gereklidir.³⁸ Kızamıkçık enfeksiyonunun klinik olarak semptomları ve şiddeti, yaş faktörüne bağlı olarak değişiklik gösterir.

Enfeksiyonun geçirildiği yaş dönemine göre postnatal ve konjenital olmak üzere iki kısımda incelemek mümkündür.^{17,23,28}

2.1.6.1. Postnatal kızamıkçık

Hastalığın inkübasyon süresi 14-21 gün arasında çeşitlilik gösterir. Postnatal yolla bulaşım nazofaringeal sekresyonla doğrudan temas ya da damlacık enfeksiyonu ile oluşur. Hastaların %25-50'si postnatal enfeksiyonu asemptomik olarak atlattırılır.³⁹

Çocuklar yetişkinlere göre semptomik olarak atlattırılır ve ilk belirti döküntü olarak gerçekleşir. Bu döküntüler ilk olarak yüz bölgesinde meydana gelir ardından boyun, kol, karın ve bacaklara kadar ilerler. Birinci günde döküntüler vücudun hemen hemen hepsine yayılmıştır ancak üçüncü günden sonra döküntüler kaybolmaya başlar.^{17,28}

2.1.6.2. Konjenital Kızamıkçık

Fetusta enfeksiyon maternal viremi sırasında meydana gelir.²⁷ Rubella virüsün fetusa gebeliğin erken dönemlerinde transplasental yol ile bulaşması ölü doğum, erken doğum ya da konjenital defektlere sebep olabilir.^{40,41}

Gebeliğin ilk ayı içinde kızamıkçık geçirilirse %80, 13-16. haftalarda %40-50, 17-20. haftalarda ise %25 oranında fetusta hastalığın oluşma olasılığı vardır.^{21,23}

Kızamıkçık virüsü özellikle fetusta hücre büyümesinin yavaşlaması ve kromozom kırılmaları gibi birçok etki meydana getirir. Fetal enfeksiyonlar düşük veya ölü doğumla sonuçlanabilir. Fetus yaşarsa klinik belirtileri değişmekle birlikte birçok kalp, göz ve merkezi sinir sistemi hastalıkları oluşturur.^{20,21,23}

KRS'da enfeksiyonun etkilediği en temel organ beyindir ve meningoensefalitis veya genel olarak büyüme bozukluğu ile sonuçlanabilir.²⁶

KRS görülen çok sayıda semptomlar geçici, devamlı ve gecikmiş bulgular olarak sıralanabilir:

Geçici bulgular: trombositopeni, kemik lezyonları, immünopati, düşük doğum ağırlığı, akut organ enflamasyonu,

Devamlı bulgular: katarakt, konjenital kalp, sağırılık, retinopati, mikrosefali,

Gecikmiş bulgular: otizm, tiroid rahatsızlıkları, panensefalitis, safra kanalı atrezisi, siroz olarak sıranabilir.

En yaygın görülen belirtiler sağırılık %87, katarakt veya glokom %34, konjenital kalp hastalığı %46 olarak ortaya çıkmaktadır.¹⁸

Yapılan postnatal çalışmalar sonucunda KRS'nin durağan bir hastalık olmadığını ortaya çıkarmıştır. Gebelik sırasında veya doğumda bebeğe bulaşan virüsün etkisini hemen göstermediği 5-8 yaşlarına geldiğinde konjenital semptomlarını göstermeye başladığı bildirilmiştir.¹⁷

2.1.7. Tanı

Kızamıkçık virüsü genellikle kendine özgü belirli semptomları olmayan orta şiddette kendini gösteren bir hastalıktır. Bu nedenle Rubellanın klinik tanısının teşhisi zordur ve güvenli değildir. Klasik laboratuvar uygulamalarında virüsün sadece lökopeni ve atipik lenfositleri görülmektedir. Bu sebeple tanı için spesifik laboratuvar tanısına ihtiyaç vardır. Özellikle gebelik döneminde annenin; virüs ile enfekte olmuş, döküntüsü başlamış hasta ile teması araştırılmalıdır.²¹

Kızamıkçık enfeksiyonunun tanısı virüs izolasyonu, serolojik testler ve PCR ile yapılmaktadır.⁴² Bunlar arasında en sık kullanılan yöntem serolojik testlerdir.²¹

Serolojik tanıda Nötralizasyon, Hemaglütinasyon İnhibisyon (HI), Pasif Hemaglütinasyon (PHA), Lateks Aglütinasyonu (LA), Floresan Antikor Testleri (IFA), Kompleman Birleşme (KB) deneyi ve Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) uygulanabilir.⁴³

Serolojik incelemelerden ELISA testleri, kızamıkçık enfeksiyonun laboratuvar tanısında en sık kullanılan yöntemdir.⁴²

ELISA ve Lateks aglütinasyonu (LA) testleri; virüse spesifik IgM ve IgG antikorların saptanmasında kullanılmaktadır. Yapılan testlerde IgG antikorların varlığı immüniteyi tanımlarken IgM antikor varlığı akut enfeksiyonu tanımlamaktadır.⁴⁴

Konjenital kızamıkçığın güvenilir tanısı laboratuvar yöntemleri ile konur. Tanı yeni doğanlarda kızamıkçık virüsün izolasyonu, kordon kanında veya doğumdan hemen sonra alınan kan serumunda özgül kızamıkçık IgM'nin gösterilmesi, tespit edilen kızamıkçık antikorlarının bebekte 8 ile 12. aylara kadar devamı şeklindeki kriterlerden birine göre yapılır. Eğer saptanan IgG anneden geçmişse 8-12. aylarda çocuğun dolaşımında kaybolacak, anneden geçmemişse bebeğin dolaşımında bulunmaya devam edecektir.²⁰

Neonatal dönemde KRS için yapılacak serolojik yöntemlerde kızamıkçık antikorlarının ölçümü hem anne serumunda hemde enfekte yeni doğan serumunda yapılmalıdır. Eğer serumda IgM antikorları saptanırsa transplasental yol ile enfeksiyonu göstermektedir. Bu yol ile bulaşan IgG antikorlar doğumdan sonra 8-12. ayda yeni doğanın dolaşımından kaybolacaktır. Ancak yenidoğanda transplasental yol harici bir bulaş varsa bu IgG antikorlar dolaşımında bulunmaya devam edecektir.^{17,28}

Prenatal dönemde Rubella enfeksiyon tanısı gebeliğin 22. haftasından sonra fetusun kanında IgM antikor tespiti ile konulabilir. Tanı işlemi kordosentez ile biyopsi yapılarak tespit edilmektedir. Kordosentez işlemi gebeliğin geç dönemlerinde daha az risklidir ve anne enfeksiyonu gebeliğin ilk dönemlerinde fetusa bulaş açısından daha fazla risk bulundurmaktadır. Bu nedenle bu yöntemin hangi hastalara kullanılacağı hala tartışma konusudur.^{17,28}

2.1.8. Tedavi

Rubella virüse karşı geliştirilmiş herhangi bir özel tedavi bulunmamaktadır.⁴⁰

Postnatal kızamıkçıkta enfeksiyon genelde asemptomik olarak gerçekleşir ve başka bir bakteriyal enfeksiyon oluşuncaya kadar tedavi gerektirmez.^{17,26}

Konjenital kızamıkçıkta da postnatal kızamıkçıkta olduğu gibi spesifik tedavisi yoktur.⁴⁴

Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda enfekte olan seronegatif gebe kadınlarda kızamıkçığın önlenmesi ve etkisinin azaltılmasına yönelik immünoglobülin (IG) kullanılmış ancak IG'lerin ortaya çıkan semptomları baskılayabildiği fakat viremiyi yeterli düzeyde azaltamadığı tespit edilmiştir.^{41,42}

2.1.9. Korunma

Rubella enfeksiyonuna karşı iki farklı korunma mevcuttur. Bunlar aşı ile sağlanan aktif korunma ve immünoglobülin ile sağlanan pasif korunmadır.

2.1.9.1. Aşı ile korunma

Kızamıkçık virüsü ilk olarak 1962 yılında izole edilmiştir ve meydana getirdiği pandemi ve endemiler sebebi ile aşı çalışmaları başlamıştır.

Birçok aşı geliştirilmiştir ancak ülkemizde dâhil olmak üzere en çok kullanılan 1965 yılında enfekte bir fetusta izole edilen; yan etkilerinin az olması ve reenfeksiyon oranının az olması ile RA 27/3 suşudur.⁴⁵

Aşı yapılan bireylerin yaklaşık %95'inde serokonversiyon olduğu ve koruma süresinin 15-20 yıl devam ettiği belirtilmektedir. Rubella aşısı, kızamık ve kabakulak ile birlikte yapılan bir attenüe aşıdır.²⁷

Rubella aşısı lösemi, lenfoma gibi immün sistemi bozan hastalıklarda veya kortikosteroid, kemoterapötik ilaç gibi immün sistemi baskılayıcı ilaçların kullanıldığı durumlarda, ciddi ateşli hastalık geçirenlerde, anafilaktik reaksiyon verebilecek

hastalarda kullanılmamalı ve anne adayları aşılamaadan 3 ay öncesine kadar gebe kalmamalıdır.⁴⁵

2.1.9.2. Pasif koruma

Bu metodun sadece gebe kadınlarda kullanımı önerilmektedir. Kızamıkçığı önlemek ve etkinliğini azaltmak için yapılan çeşitli çalışmalarda gamma-globülin kullanımı ile ilgili farklı sonuçlar gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre, teması takiben verilme zamanı, gamma globülin içerisinde bulunan kızamıkçık antikorları seviyesindeki değişiklik, kullanılan gamma globulinin dozunun etkisi farklılık göstermektedir. İmmüno serum globülin(ISG) hazırlanmasında erişkin ve kızamıkçık geçirmiş kişiler seçilmektedir. Bu nedenle ISG içeriğinde HI titresi ile 1/2560 titre Rubella antikorı vardır. Gebeliğin erken döneminde kızamıkçık etkeni ile enfeksiyonda mevcut ISG kullanımı önerilmez. ISG kullanımı için esas şart kızamıkçığa maruz kalmak ve abortusu kabul etmemektir.⁴³

2.2. *Toxoplasma Gondii* Enfeksiyonu

2.2.1. *Toxoplasma Gondii*

Toxoplasma gondii dünyada en yaygın bulunan özellikle santral sinir sistemine yerleşen, tek hücreli, zorunlu hücre içi protozoondur. Tüm dokulara yayılabilmek özelliğine sahip olan parazit memelilerden kuşlara kadar çok sayıda canlı türünü enfekte etmektedir. Parazitin neden olduğu enfeksiyonun klinik seyri genellikle asemptomatiktir. İmmün sistemin çeşitli nedenlerle baskılandığı durumlarda ise fırsatçı sayılabilen protozoal enfeksiyonlarının en önemlisi olarak karşımıza çıkar.⁴⁶

2.2.2. Tarihçe

Charles Nicolla ve Maceux, Tunus Pasteur Enstitüsünde yer alan C. Nicolla'nın laboratuvarında 1908 yılında *Ctenodactylus gondii* olarak bilinen bir Kuzey Afrika kemirici ile yaptıkları çalışma sırasında dokularında bir protozoo bulmuşlardır. Nicolla

ve Maceux bu protozooyu ilk başta Priplasma daha sonra Leishmania 3 olduğunu düşündüler ancak bir süre sonra bunun yeni bir parazit olduğunu tespit etmişlerdir.^{47,48}

İnsanlardaki ilk keşfi oftalmolog J. Janku tarafından 1923 yılında hidrosefali hastası 16 aylık bir bebeğin retinasında yalancı kistlerde bulunmuştur. 1928 yılında C. Llevatidi parazitin cins ismini yay şekline benzediği için Yunancada yay anlamına gelen “toxó”, yaşam anlamına gelen “plasma” ve tür ismini *Ctenodactylus gondii*’den keşfedildiği için “gondii” olarak belirlemiştir.⁴⁸

Türkiyede ilk toksoplasmozis vakası 1950 yılında Ord. Prof. Dr. Şevki Akçay, Dr. Mahir Pamukçu ve Veteriner Satı Baran tarafından yönetilen bir köpek ile yapılan histopatolojik çalışmanın sonucunda görülmüştür. 1953 yılında ise Unat ve arkadaşları tarafından yönetilen başka bir çalışma sonucunda ilk insan vakası görülmüştür.⁴⁸

2.2.3. Etiyoloji

T.gondii’nin bugüne kadar 25 suşu bildirilmiştir. Ancak suşların ana antijenik yapıları benzer özellik gösterdiği için virülansı üzerinde etkili olan özel antijen varlığı açısından bir ayırım yapılmıştır.⁴⁹

1995 yılında Howe ve Sibley tarafından Multilokus RFLP analiz tekniği ile SAG2 lokusu üzerinde yapılan araştırmalar sonucu, Kuzey Amerika ve Avrupa’daki suşların büyük çoğunluğu Tip I, II ve III olarak bilinen üç klonal gruba ayrılmaktadır.⁵⁰

Tip I suşu; En çok virulans olanıdır. Her formdaki toksoplasmozis tablolarına neden olabilmektedir. Kronik enfeksiyonun reaktivasyonundan sorumlu olup, AIDS’li hastalarının %65’inden izole edilmiştir.

Tip II suşu; Konjenital toksoplasmozisin asıl etkenidir. İnsanda en sık hastalık oluşturan tiptir. Genellikle insan vakalarından izole edilmiştir.

Tip III suşu; Çoğunlukla hayvanlardan izole edilmiştir ve en sık etkendir. İnsanlarda nadir görülür, fenotipik olarak değişkenlik gösterir.

2.2.4. Morfoloji

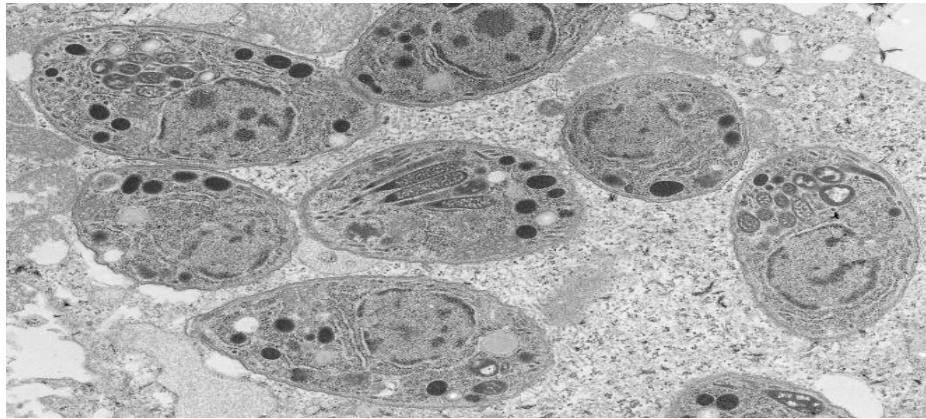
T. gondii'nin yaşam döngüsünde Takizoitler, Bradizoitler ve Ookistler olmak üzere üç farklı enfektif formu vardır.

2.2.4.1. Takizoit/ Trofozoit

“Takizoit” terimi Frenkel tarafından Yunancada hız anlamına gelen “tachos” kelimesinden türetilmiştir ve hızla çoğalan fazı tanımlamak için kullanılmaktadır. Takizoitlerin boyutları 2-4 µm genişliğinde, 4-8 µm uzunluğunda olup oval şekilli *T.gondii* formudur.⁵¹

Takizoitler, enfeksiyonun hem primer hem de reaktif evresinde görülebilirler ve dolayısıyla bu özellikleri aktif enfeksiyonda haberci olarak görev almalarını sağlamaktadır.⁵²

Takizoitlerin diğer *T. gondii* türlerinden en önemli farkı, kedilerinin lenf bezlerinde ve diğer organlarından izole edilebilen ayrıca memelilerde ve omurgalılarda da gözlemlenebilen tek formudur.⁵³ *Toxoplasma gondii* trofozoidlerinin mikroskop görüntüsü şekil 2.1’de gösterilmiştir.⁵⁴



Şekil 2.1. *Toxoplasma gondii* trofozoit yapısı

2.2.4.2. Bradizoit

“Bradizoit” terimi Frenkel tarafından konak hücre içinde endodiyogeni doku kistinde yavaşça çoğalan organizmayı tanımlamak için Yunancada yavaş anlamına

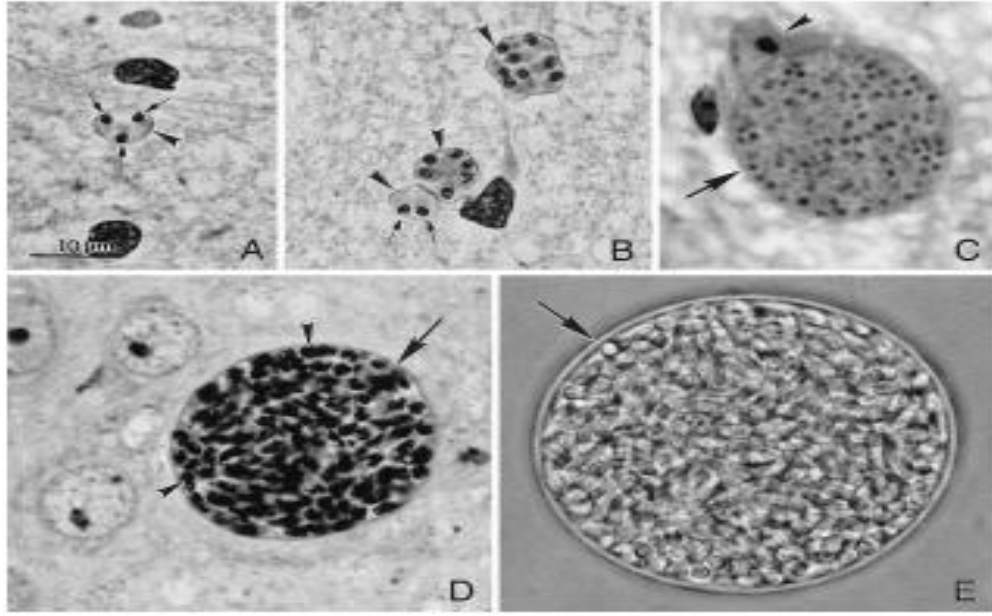
gelen “brady” kelimesinden türetilmiştir. Bradizoitler ayrıca Sistozoit olarakta adlandırılmaktadır.^{51,54}

Bradizoitlerin boyutları genelde 10-200 µm büyüklüğündedir ancak kistler içerisinde kimi zaman 2-3 adet kimi zamanda yüzlerce bradizoit bulunabileceğinden dolayı boyutları değişkenlik gösterebilmektedir. İçerisindeki bradizoit sayısı kist duvarısının ince ve elastik (<0,5µm) olduğunu göstermektedir. Elektron mikroskopunda yuvarlak veya hilal şekilde görünmektedir.^{49,55}

Parazitin bradizoit formu, enfeksiyonun kronik evresi ile sıkı ilişkilidir ve takozoitlerin farklılaşmasıyla oluşurlar. Konak hücrenin enfeksiyondan yaklaşık 10-14 gün sonra takizoitler daha yavaş çoğalan ve vücutta doku kisti oluşturan bradizoitlere dönüşür ve bu konakta konak ölene kadar kalabilmektedir.⁵⁶

Bradizoitlerin yapıca takizoitlerden farklı olduğu bazı noktalar vardır. Bunlar takizoitlere göre proteolitik enzimlerce yıkıma daha dirençli olması, takizoitlerden daha ince ve uzun görünmesi, nükleusu arka uçlarının ortasında yer almasıdır.⁵⁷

Bradizoitler; ekstrem koşullara; kuruluğa, dondurup çözmeye ve 66 C° üzerindeki sıcaklığa duyarlı olup, 4°C’de 2 ay kadar canlılığını korurken, -20 C°’de 18–24 saatte ölmektedir. Doku kisti parçalandıktan sonra serbest kalan parazitler pepsin, hidrojen klorit (HCl) içinde 2 saat, tripsin içinde 6 saat canlı kalabilirler ve midede canlılıklarını kaybetmedikleri bildirilmektedir.⁵⁸ *Toxoplasma gondii*’nin bradozoit yapısı şekil 2.2’de verilmiştir.⁵⁴



Şekil 2.2. *Toxoplasma gondii* bradozoit yapısı. A-B: Herbiri çekirdeğe sahip üç bradozoit içeren doku kisti. C: Kesitte doku kisti. D: PAS negatif içinde PAS pozitif bradizoitler. E: Fare beyinde serbest kalan bradizoitler.

2.2.4.3. Ookistler

T. gondii'nin kedi dışkıyla ile atılan ve enfekte olmayan tek formu ookistlerdir. Ookistler insanlarda gelişim göstermez sadece kesin konakları olan kedi ve kedigillerin ince bağırsaklarında gelişir.⁵⁹

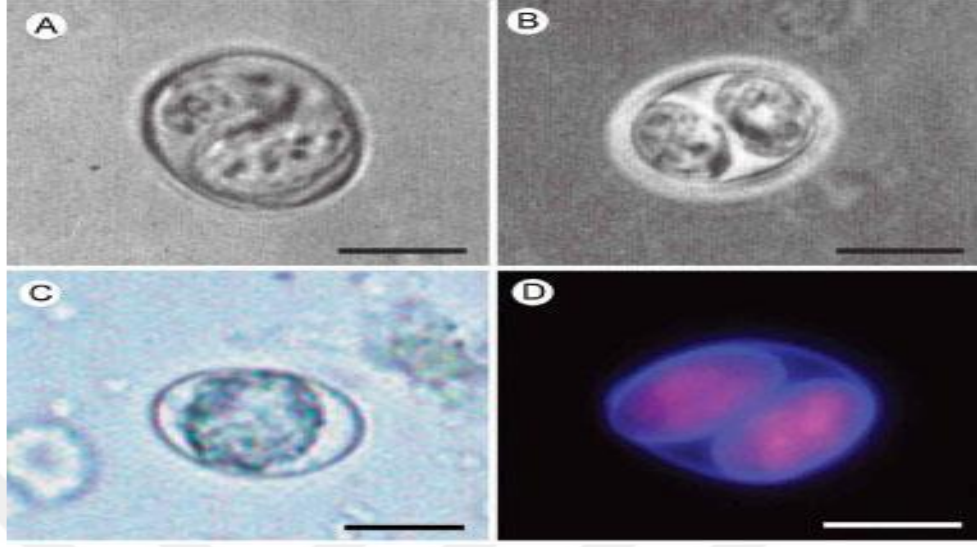
Sporlanmamış ookistler enfekte değildir, infeksiyite için ookistin sporulasyonu gereklidir. Sporlanmamış ookistlerin boyutları 10-12 µm büyüklüktedir ve şekilleri ovaldir. Sporulasyon işlemi 24°C'de 2-3 günde, 15°C'de 8 günde, 11°C'de 14-24 günde oluşur, 4°C'nin altında ve 37°C üstünde ise sporulasyon gerçekleşmez.⁶⁰

Sporlanmış ookistlerin (enfekte ookistler) boyutları 11-13 µm büyüklükte ve yapıları elips şeklindedir. Her ookist çapı 6-8 µm olan elips şeklinde 2 sporokist bulundurmaktadır. Her sporokist ise 4 sporozoit içerir.⁵⁴

Ookistlerin zorlu çevre koşullarına oldukça dayanıklıdır; asit, alkali ve laboratuvarlarda kullanılan deterjanlardan etkilenmezler ancak %10'luk amonyum hidrokloridle 10 dakikada, 55°C'den yüksek ısılarda 30 dakikada öldükleri

bildirilmiştir. Nemli toprakta olgun ookistler 18 ay süreyle canlı kalabilmektedir.⁶¹

Toxoplasma gondii'nin ookist yapısı şekil 2.3'te verilmiştir.⁶⁰



Şekil 2.3. A-B: *Toxoplasma gondii*'nin ookist yapısı, C: Işık mikroskopunda sporlanmamış ookist yapısı, D: İki sporosit içeren sporlanmış ookist yapısının floresan görüntüsü.

2.2.5. Hayat Döngüsü

Toxoplasma gondii 'nin hayat döngüsü üç bölümde gerçekleşir. Bu bölümler ara konaklardaki gelişim, son konaklardaki gelişim ve dış ortamdaki gelişim olarak adlandırılır. *T.gondii*'nin yaşam döngüsü şekil 2.4'te verilmiştir.⁵⁴

2.2.5.1. *Toxoplasma Gondii*'nin Ara Konaktaki Gelişimi

Sporlanmış ookistlerden ayrı olarak; konakçılara *T. gondii*'nin takizoit formu, çiğ veya iyi pişmemiş etleri tüketerek ya da enfekte hastaların kan, idrar, tükürük, gibi vücut sıvılarına temasla bulaşır. Ayrıca organ nakli ile de bulaş oluşabilmektedir.⁶²

Konağa enfektif formlar bulaştıktan sonra bradizoitler ve takizoitler bağırsakta serbest kalarak bağırsak mukozasını aşar ve ara konakta gelişimini sürdürür. Önce mezenterik lenf yumrularına daha sonra kan ve lenf dolaşımına katılarak karaciğer, dalak gibi organlara yayılır. Organlarda hızlı bir şekilde eşeysiz bölünmeyle

(endodiyogeni) sayısını arttırarak hücrelerde çok sayıda takizoit formları oluşmuş olur.⁶²

Enfeksiyonun akut döneminde parazite karşı immün cevap oluşturmak için konağın immün sistemi savunmaya geçer. Takizoitler kendilerini korumak ve canlılıklarını devam ettirebilmek için konağın immün cevabına karşı doku kistlerine farklılaşırlar. Oluşan bu doku kistleri çoğunlukla beyin, kalp, göz, iskelet kası ve daha az sıklıkla diğer organ ve dokularda yayılım gösterir. Ara konak kistlere karşı yeterli immün cevap geliştiremediğinden dolayı parazitin doku kisti formu konakta uzun yıllar canlılıklarını sürdürebilmektedir.⁶³

2.2.5.2. *Toxoplasma Gondii*'nin Son Konaktaki Gelişimi

T. gondii 'yi, diğer protozoolardan ayıran en önemli özellik içerdiği üç farklı formunda hem son konaklar hem de ara konaklar için enfektif özellikte olmasıdır.

T. gondii 'nin esas konağı olan kedilerde; şizogonik (aseksüel) ve gametogonik (seksüel) olarak iki evrim geçirir. Kediler, hem kendi dışkılarına temas ile hemde enfekte olan ara konak canlıları yemesiyle enfekte olabilir. Üç formdan herhangi biri ile enfekte olan kedinin ince bağırsak epitel hücrelerinde şizogonik evrim başlar.

Şizogonik evrimde hücre içine giren parazit büyüyerek genç şizontları oluşturur. Daha sonra şizontlar olgunlaşarak içerisinde sayıları 4-30 arasında değişen merozoitleri meydana getirir. Herbir merozoit farklı bağırsak epitel hücrelerine yerleşerek şizogonik yeni bir siklusun başlamasını sağlar. Bu durum siklusun devamlılığını sürdürmesi için önemlidir.^{53,54}

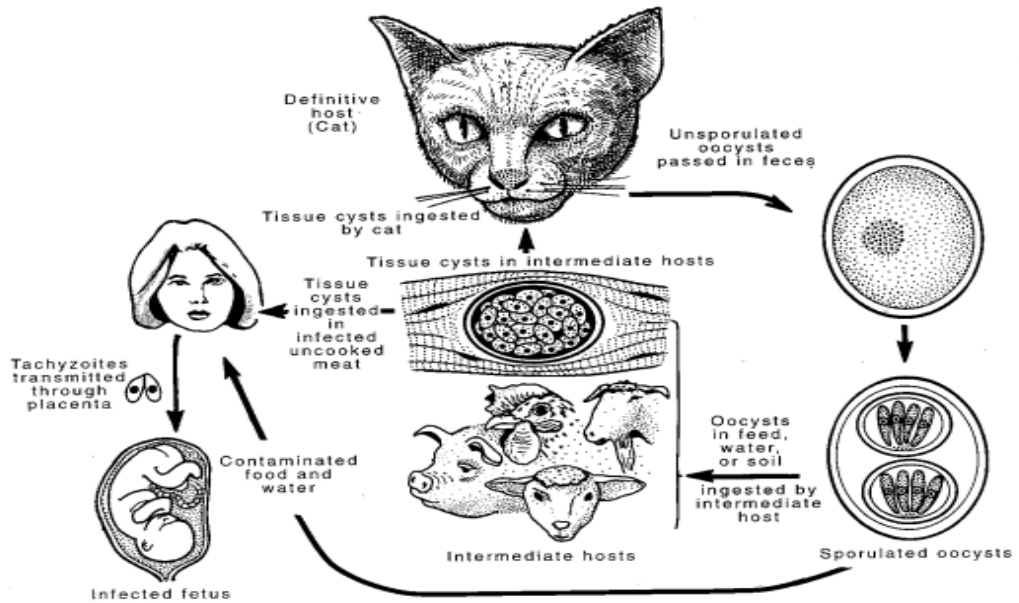
Şizogonik evrim sonucunu oluşturan bazı merozoitler cinsel hücrelere dönüşürler. Bunlardan dişi olanlar kalın zarlıdır ve makrogametositler makrogametlere, erkek olanlar ince zarlıdır ve mikrogametositler mikrogametlere dönüşürler. Ookistlerin oluşumu mikrogametler ile makrogametlerin döllemesiyle oluşan zigot, büyüüp

gelişerek tamamlanır. Tüm bu siklus “gametogoni” olarak adlandırılır. Oluşumu tamamlanan ookistler önce bağırsak boşluğuna sonra da kedi dışkısıyla dışarıya atılır.^{49,56,62}

Olgunlaşmamış ookistlerin kedinin dışkısıyla dış ortama atılmaya başlama süresi her bir durumda değişiklik gösterir. Örneğin; Olgun kistler kedinin sindirim kanalına girdikten sonra yaklaşık üç hafta, kedinin takizoit formunu barındıran canlıları yemesiyle 10 gün, bradizoit bulunduran canlıları yemesiyle yaklaşık 3-5 gün sonra atılım başlar. Ookist atılımı 1-2 hafta süre daha devam eder.⁵⁹

2.2.5.3. *Toxoplasma Gondii*'nin Dış Ortamdaki Gelişimi

Olgun ookistler nemli topraklarda yaklaşık 18 ay canlılığını sürdürebilmektedirler. Ookistlerle bulaşma açısından bakıldığında immün sistemi gelişmiş yaşlı kediler, yavru kedilere göre daha az tehlikelidirler. Benzer şekilde immün sistemi daha az gelişmiş kuzu ve dana gibi küçük hayvanların dokularında daha fazla kist bulunmaktadır.⁵³ Yaşam döngüsüne ait görüntü şekil 2.4'te verilmiştir.⁵⁴



Şekil 2.4. *Toxoplasma gondii* 'nin yaşam döngüsü

2.2.6. Patogenez

T.gondii'nin enfektif formları ile temas etmiş besinlerin yutulmasından sonra doku kistleri veya ookistler konağın ince bağırsak lümenine salınırlar. Bu bradizoitler önce intestinal doku yüzeyini enfekte ederek burada ilk üremeyi gerçekleştirir ve sonrasında trofozoit formuna dönüşürler. Bradizoitlerin takizoite dönüşümü enfekte olduktan 12-18. saatler arasında gözlemlenmiştir.⁶⁴

T.gondii, konağın immün mekanizmalarından korunmak için hücre içinde yaşar ve orada çoğalır. Parazit konoid yapısıyla makrofaja temas eder ve nonfagositik ya da penetrasyon yoluyla makrofaj içine girer. Makrofajların trofozoitlerle invazyonu sonrasında, parazit artık makrofajda yer alan vakuol içinde bulunur. Makrofajlar paraziti yok etmeye çalışsa da lizozomal füzyon ve bunların sonucunda da gelişen asidifikasyon parazit tarafından önlenerek makrofaj tarafından fagosit edilmesi ve böylece makrofajların öldürücü etkisi önlenmiş olur.^{64,65}

Hücre içine giren organizmalar çok hızlı (her 4-6 saatte bir) şekilde bölünerek çoğalırlar. Sayıları 64-128'ye ulaştığında ise hücreyi parçalayarak serbest hale gelirler. Açığa çıkan trofozoitler, komşu hücrelere saldırırlar, lenf dolaşımı ve kan dolaşımıyla farklı dokulara yayılabilirler ve bradizoitlere farklılaşabilirler. Trofozoitlerin hücrelere invazyonu sonucu konakta doku hasarı oluşur. Trofozoitler tarafından invazyona uğrayan mononükleer hücreler dalak tarafından yakalanır, bu durum dalakta yaygın üreme odakları oluşmasına ve sonrasında pulpada konjesyon gelişmesine bağlı olarak dalak büyümesine neden olur. Lenf nodlarında büyüme olur, ancak süpürasyon olmaz. Enfekte kişilerin lenf nodlarından yapılan biyopsilerin histolojik incelemelerinde, hiperplazi ile birlikte germinal merkezlerin kenarlarında düzensiz epitelooid histiositler ve sinüslerin monosit hücreli fokal distansiyonu, toksoplasmozise spesifik özellik gösterir. Bu inceleme ile etken görülebilir. Trofozoitlerin proliferasyonu, çoğunlukla

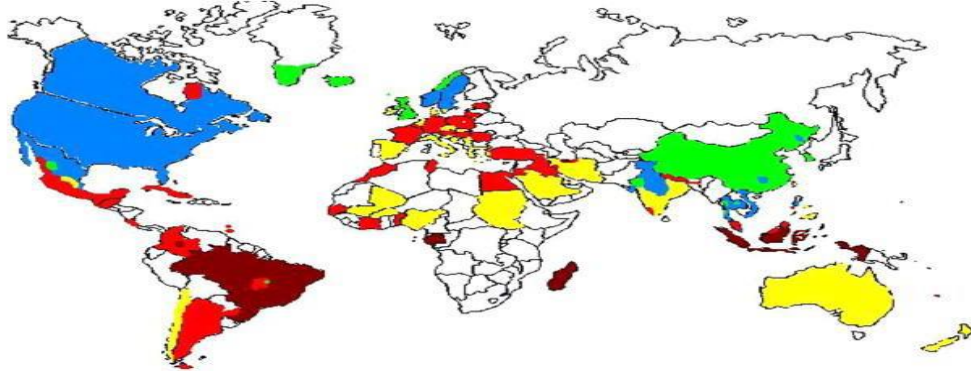
yerleřtikleri hücrenin ölümü ile sonlanır ve daha sonra mononükleer hücre infiltrasyonu ile çevrili nekroz meydana gelir.^{64,65}

2.2.8. Epidemiyoloji

Bu alanda yapılan bilimsel çalışmalar toksoplazmozisin dünya çapında önemli bir dağılıma sahip olduğunu göstermiştir.

Amerika’da insan sağlığını koruma ve hastalıkları önleme ile sorumlu merkez olan Centre for Disease Control and Prevention (CDC) toxoplasmosisi ihmal edilen hastalıklar arasında göstermektedir. Genel olarak bakıldığında dünya nüfusunun %25-30’u *T. gondii* ile enfekte olmakta ve yıllık insidansı %1-5 arasında kabul edilmektedir.⁶⁶

Bu da yılda 190.100 olgu ve hızının yaklaşık her 1000 canlı doğumda 1.5 olduğu anlamına gelmektedir. Aslında bu prevalans ülkeler arasında %10-80 oranında bölgelere göre farklılık göstermektedir.⁶⁷ *Toxoplasma gondii*’nin dünya çapındaki seroprevalansına ait görüntü şekil 2.5’te verilmiştir.⁶²



Şekil 2.5. *Toxoplasma gondii*’nin dünya çapındaki seroprevalansı. Açık kırmızı %40–60, mavi %10–20, sarı %20–40 ve yeşil <%10, koyu kırmızı %60’ın üzerinde prevalansı göstermektedir. Beyaz, veri yokluğunu bildirmektedir.

Toksoplazmozisin prevalansı yaşam tarzına, alışkanlık ve geleneklere, *Toxoplasma* suşunun virulansına, kedi popülasyonunun yoğunluğuna, konağın yaşına, duyarlılığına, immünitesine ve coğrafik bölgelere göre farklılıklar göstermektedir.

Coğrafik olarak soğuk bölgeler ve kırsal kesimlerden hariç şehirlerde seroprevalansın düşük olduğu bildirilmektedir. Sosyo-ekonomik seviye ve antropojenik faktörler (beslenme alışkanlıkları, et pişirme yöntemleri, el yıkama alışkanlığı, et ve sebze tüketimi ve sebze yıkama alışkanlıkları vb.) seroprevalansı etkiler. Maksimum seroprevalans kötü sağlık bilgisi şartlarında yaşayan toplumlarda çocukluk yaşlarında görülür.^{68,69} Örneğin Brezilya’da Rio de Janeiro kentinin sosyoekonomik seviyesi düşük bir grupta seroprevalans %84, orta düzeyde %62, yüksek düzeyde ise %23 bulunmuştur.⁶⁹

Dünyanın hemen her yerinde toksoplasmozis ile karşılaşılmasına rağmen, seroprevalans açısından ülke ve toplumlar arasında çok fazla değişkenlik seyretmektedir.⁶²

2.2.9. Klinik

Toxoplasma gondii sadece insanları değil pek çok memelileri ve kuşları enfekte edebilir ve hücre içinde yayılımını aktif olarak gerçekleştirebilmektedir. *T.gondii*’ye karşı etkili doğal direnç yoktur, bu parazit ile temas eden her konakta enfeksiyon oluşur. Enfeksiyona bağlı oluşan klinik tabloların şiddeti ise konağın immün sistemine göre farklılık gösterir.⁷⁰ Toksoplasmozis beş farklı klinik şekilde değerlendirilebilir;

İmmün Sistemi Sağlam Kişilerde Toksoplasmozis: Çocuklarda, gebelerde ve yetişkinlerde parazitin akut enfeksiyonu genellikle %90 oranında asemptomatik olarak seyreder. Hastaların yaklaşık %10’unda tedavi gerek duyulan nonspesifik bir tablo görülmektedir.⁶⁶

Bu hastalarda görülen en yaygın belirtiler ateş, sıkıntı, gece terlemeleri, kas ağrıları, boğaz ağrısı, makülopapüler döküntü, hepatosplenomegali ve nadiren atipik lenfadenopati (LAP) sayılabilir.⁷¹

İmmün Yetmezlikli Kişilerde Toksoplazmozis: İmmün sistemi baskılanmış hastalarda toksoplazmoz ağır semptomlar veya ciddi sağlık sorunları ile kendini gösterir. Ayrıca konakta uzun süre sessiz kaldıktan sonra, reaktif olarak yaşamı tehdit ettiği ve tedavi edilmeyen olgularda ölüm vakalarının da görülebildiği bir durumdur.⁷¹

Oküler Toksoplazmozis: *T. gondii* en sık saptanan nedenlerinden biri olarak değerlendirilir ve sağlıklı bireylerde özellikle gençlerde retinayı en fazla enfekte eden patojen olarak bilinmektedir.⁷² Toksoplasma koryoretinit, konjenital ya da postnatal edinilmiş enfeksiyon kaynaklı olarak enfeksiyonun akut döneminde ya da reaktivasyonu sonucu latent (kronik) olarak ortaya çıkabilir.⁷³

Akut koryoretinit belirtilerine, bulanık görme, ağrı, fotofobi, epifora sayılabilir. Toksoplazmik koryoretinitin tipik bulguları arasında, aşırı ve yoğun bir vitreal enflamatuar reaksiyona sahip belirgin şekilde beyaz fokal lezyonlar bulunur. Bu duruma “Sis İçinde Far” bulgusu denmektedir.⁷⁴

Gebelerde Toksoplazmozis: Gebe kadınlarda akut Toksoplasma enfeksiyonu sıklıkla asemptomatiktir ve en yaygın klinik bulgu bölgesel lenfadenopatidir. Gebelik döneminde parazitin fetuse ulaşması hastalığın en büyük klinik riskidir. Fetusa bulaş riski ile gebedeki klinik semptomların varlığı veya yokluğu arasında bir ilişki bulunmamaktadır.^{52,75}

Bağışıklık yetersizliği olan kadınlarda latent *T. gondii* enfeksiyonunun yeniden aktivasyonunun bir sonucu olarak fetusa bulaşma daha sık oluşmaktadır. Enfekte gebe kadınlarda abortus, fetal anomali, intrauterin büyüme geriliği, ölü doğum ve prematüre doğum sıklığı normal gebe kadınlara göre daha fazladır.⁷⁵

Konjenital Toksoplazmozis: Konjenital toksoplazmozis, hamilelik sırasında primer maternal enfeksiyon, hamilelik öncesi enfeksiyon veya immün yetmezlikli gebelerde latent enfeksiyonun reaktivasyonu sonucu ortaya çıkabilir.⁷⁶

Parazit enfeksiyonunda plasenta bir bariyer gibi görev alır ve buna bağlı olarak dikey bulaşın sıklığı ve fetal hasarın derecesi enfeksiyonun geliştiği trimestere göre değişmektedir. İlk trimesterde toksoplasmozisin plasentadan fetusa geçme oranı %10-25, ikinci trimesterde %30-54 ve üçüncü trimesterde %60-65 olarak bildirilmektedir. Enfekte olan gebe kadına uygun tedavi uygulandıktan sonra konjenital enfeksiyon gelişme riski %60 oranında azalmaktadır.⁵⁹

Fetusa parazitin bulaşması ve hastalığın şiddeti arasında ters oran vardır. Yani gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde enfekte anneden fetusa parazitin bulaşması yeni doğan bebeklerde ağır konjenital anomalilere sebep olurken üçüncü trimesterde geçirilen enfeksiyon yeni doğanda subklinik olarak seyreder. Tedavi edilmeyen vakaların %85’inde çoğunlukla gelişme geriliği veya koryoretinit gibi hastalığın semptomları gelişir.⁵²

Yenidoğanda hastalık; hidrosefali, intrakranial kalsifikasyonlar, koryoretinit, ateş, kusma, anemi, sarılık, döküntü, trombositopeniye bağlı peteşiler, ensefalit, pnömoni, mikrosefali, mikrooftalmi, sağırılık gibi semptomlar ile kendini gösterebilir. Ayrıca konjenital toksoplasmozis spontan düşüğe, ölü doğum ve erken doğuma da neden olabilmektedir.^{56,66}

Konjenital toksoplasmozisli fetuslar genellikle prenatal ultrasonda normal gözlenmektedir. Hastalığa dair şüpheli ultrason bulguları varsa bunlar; intrakraniyal kalsifikasyonlar, ventriküler dilatasyon, hepatik genişleme, assit ve artmış plasenta kalınlığıdır.⁶⁶

2.2.10. Tanı

Toxoplasma gondii enfeksiyonunda kişide belirtiler karakteristik değildir yani konakta yerleştiği doku veya organa göre farklı tablolar ortaya çıkmaktadır. Özellikle enfeksiyon hamile ve bağışıklı herhangi bir sebeple bastırılmış kişilerde ciddi

semptomlar ile kendini göstermektedir. Toksoplazmoziste tanı yöntemleri indirekt ve direk tanı yöntemleri olmak üzere sınıflandırılmaktadır.⁷⁷

2.2.10.1. Direk tanı yöntemleri

Enfeksiyonun tanısı için yapılan bu yöntemler immün sistemi zayıf hastalarda kullanılmaktadır. Yöntemlerin esas amacı, *T. gondii*'nin direk olarak görülmesi ve izole edilmesine dayanır. Son konak olan kedilerde dışkı muayenesi ile ara konaklarda ise lenf bezi ve kemik iliği biyopsisi, beyin biyopsisi ya da aspirasyonu, ateşli hastalarda intravenöz kan, vücut sıvıları gibi materyaller incelemede kullanılarak bu örneklerde takizoit ya da bradizoitler taraması yapılmaktadır. Direk tanı işlemlerinde; Mikroskopik yöntem, Hayvan inokülasyonu, Histolojik tanı ve PCR yöntemleri kullanılmaktadır.⁷⁸

2.2.10.2. İndirekt Tanı Yöntemleri

Bu yöntemler *T.gondii*'ye karşı immün savunmada meydana gelen antikorların tespiti için immün sistemi sağlam hastalarda kullanılır.^{66,78}

Özellikle Dye testi, Modifiye Aglütünasyon Testi (MAT), Enzim Linked İmmünosorbent Test (ELISA), İmmünosorbent Aglütünasyon Assay (ISAGA), İndirek Floresan Antikor Testi (IFAT), İndirek Hemaglütünasyon Test (IHA) gibi çeşitli serolojik testler *T. gondii*'nin klinik olarak semptom göstermediği durumlarda kullanılmaktadır. *Toxoplasma gondii* enfeksiyonunda etkenin saptanmasında kullanılan yöntemler, test edilen veya kullanılan antijen ve antikorlar tablo 2.1'de verilmiştir.⁷⁹

Tablo 2.1. Serolojik Testler, Test Edilen Antijen ve Antikorlar

Serolojik Metodlar	Test Edilen Antijen/Antikorlar	Kullanılan Antijen ve Antikorlar
DT	IgM, IgG, IgA	Canlı takizoitler
MAT	IgG	Formalin-fikse edilmiş takizotler
IFAT	IgG, IgM	Tamamı ölü takizotler
WB	IgG, IgM	Takizoit lizat antijen, rekombinat antijen
LAT	IgG, IgM	Soluble antijenler ile kaplanmış lateks partikülleri
IHA	IgG	Soluble antijenler ile kaplanmış eritrozitler
ELISA	IgM, IgG, IgA, Antijenler	Takizoit lizat antijen, rekombinat antijen veya spesifik antikorlar
ISAGA	IgM	Anti human IgM antikorlar
Avidite TESTİ	IgG, IgA, IgE	Takizoit lizat antijen, rekombinat antijen

Radyolojik Yöntemler: Genellikle konjenital toksoplasmozis tanısının konulmasında sıklıkla tercih edilen yöntemlerdir. Bu yöntemler içerisinde; USG (Ultrason), BT (Bilgisayar Tomografisi) ve Radyografi Görüntüleme, MR Görüntüleme (Manyetik Rezonans) ve İkili Tarama yer almaktadır.⁸⁰

Gebelerde Toksoplasmozis tanısı

Gebe kadınların Toxoplasma teşhisinde serolojik testler ve PCR kullanılmaktadır. Toxoplasma açısından taramalarına ilk olarak gebeliğin ilk dönemlerinde IgM ve IgG antikorlarının tespitinin yapılacağı testlerle başlanılmalıdır. IgM ve IgG antikorlarının testler de negatif çıkması aktif enfeksiyonun olmadığını göstermektedir. İkinci ve üçüncü trimesterde IgG antikorlarının varlığı kronik maternal enfeksiyona işaret etmektedir. Bu durum fetus için hiçbir risk taşımamaktadır (ağır derecede immün yetmezlik hastaları hariç) ancak hamileliğin erken döneminde akut enfeksiyonun olasılığı yine de değerlendirilmelidir.⁵²

Gebeliğin öncesinde veya sırasında IgM antikorlarının pozitif olması, yakın zamanda edinilmiş bir enfeksiyon anlamı taşımaz. Bu gibi durumlarda avidite testi önerilmektedir. Toxoplasma şüphesi olan hamilelerde avidite testinin yüksek çıkması

enfeksiyonun en az 3-5 ay önce geçirilmiş olduğunu göstermektedir. Bu durum, gebeliğin ilk 3-5 aylık döneminde pozitif IgM ve yüksek avidite testine göre gebelerin konjenital toksoplasmozis açısından risk altında olmadığını açıklamaktadır. Yapılan testler ve avidite yöntemi kullanılarak yapılan doğrulayıcı testler; takip serumları ihtiyacını azaltır bu durum maliyetin düşmesine, ayrıca gebenin spiramisin ile tedavisini, amniyotik sıvıda PCR incelenmesi ihtiyacını, gereksiz yere abortus yapılmasını engellemede yardımcı olmaktadır.⁸¹

Fetus ve Yeni doğanda Konjenital Toksoplasmozis Tanısı

Gebe bir kadına akut enfeksiyon tanısı konulduğunda veya enfeksiyon şüphesi varsa ilk olarak fetal enfeksiyonun prenatal tanısı yapılmalıdır. Günümüzde prenatal tanı temel olarak ultrasonografi ve amniyosentez yöntemleri ile konulmaktadır. Ayrıca fetal immün sistemi gelişimini tamamlamadığı için 22. haftadan önce antikor araması yapmak önerilmez. Gebeliğinin 22. haftasını tamamlamayan kadınlarda enfeksiyon taraması PCR ile yapılmaktadır.⁵²

Gebelerde amniyotik sıvının PCR incelemesi, fetal kan örneklemesinden daha duyarlı, daha hızlı ve daha güvenlidir. Yeni doğanlarda Toxoplasma enfeksiyon tanısı için IgA ve IgM antikorlarına bakılmaktadır. Tanıda IgG antikorları akut veya kronik maternal enfeksiyonu göstebildiği için çok tercih edilmemektedir aksi halde yanlış yorumlama söz konusu olabilmektedir.⁸²

2.2.11. Tedavi

Enfekte kişilerde hastalığın şiddetine, seyrine ve klinik bulgularına göre tedavinin gerekli olup olmadığı belirlenir. İmmün sistemi sağlıklı bireyler hastalığı hafif semptomlar ile geçirdikleri için etkin özgül tedavi uygulanmamaktadır. Tedavi daha çok, hastalık süresi uzun süren hastalarda, nadir görülen ağır semptomlu hastalarda, klinik olarak aktif hastalığı olanlarda, konjenital toksoplasmozis tanısı

olanlarda ve immunsuprese bireylerde önerilmelidir. Gebelik sırasında enfekte olmuş kadınlar da ve enfekte yeni doğanlarda tedavi uygulanıp uygulanmayacağı hala tartışma konusudur. Yine de yenidoğanda IgM antikorları kaybolana kadar profilaktik tedavi önerilmektedir.⁸³

Gebe kadınlarda serolojik olarak saptanmış toksoplasmoziste, *T.gondii* enfeksiyonu 4-8 hafta sonra plasentadan geçip fetusta risk oluşturduğundan anneye akut Toxoplasma enfeksiyonu tanısı sonrasında hemen tedavi uygulanmalıdır. Eğer primer enfeksiyon tedavi edilmez ise konjenital toksoplasmozis riski %4-6 arasında görülebilmektedir. Tedavideki ilk amaç, parazitin fetusa ulaşmasını engellemek, eğer parazit fetusa ulaşmış ise enfekte fetusta doku hasarını önlemektir.¹⁶

Akut toksoplasmozis tanısı alan gebelerin, tedavisine spiramisin ile başlanıp gebelik sonuna kadar devam etmesi sağlanmalıdır. Spiramisinin anneden fetusa *T. gondii* geçişini %60 azalttığı kabul edilmektedir. Fetusta enfeksiyon tanısı kesinleşmiş ise, spiramisin plasentayı geçemediğinden dolayı primetamin, sülfadiazin ve folik asit kombinasyonu tercih edilmelidir. Bu kombinasyon teratojenik olduğundan gebeliğin ilk 12–14 haftasında kullanılmamalıdır. *T.gondii*'nin takizoit formu için önerilen primetamin, sülfadiazin, klindamisin ve spiramisin gibi antiviral ilaçlar doku kistlerine etkili değildir.⁸³

Uygulanan tedavi sonrasında tedavinin değerlendirilmesinde antikor titrelerine bakarak değerlendirme yapmak doğru bir yöntem değildir. Dolayısıyla tedavi sonrasında antikor titrelerinin artması (serolojik rebound) tedavi başarısızlığı anlamı taşımamaktadır.^{16,83}

Aşı: İnsanlarda *T.gondii* enfeksiyonuna karşı kullanılan etkin bir aşı bulunmamaktadır. Sadece koyunlarda aşı olarak parazitin canlı atenüe S/48 suşunun Avrupa ve Yeni Zelanda'da aktif kullanımı mevcut olup lisanslandırılmıştır. Aşı

alışmaları *T.gondii* antijenlerinin, parazitin canlı atenü ve mutant suşlarının kullanımı ve DNA aşılı tek başına veya birbirleriyle kombine edilerek devam etmektedir.⁶²



3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma kapsamına Ocak 2020-Eylül 2022 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik ve Polikliniğine başvuran 18-58 yaş aralığındaki gebe kadınlar dâhil edilmiştir. Gebe kadınlardan alınan kan örnekleri serolojik sonuçlarına göre *Toxoplasma gondii* ve Rubella seroprevalansları hastane bilgi sisteminden alınan veriler doğrultusunda retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Tüm gebe kadınlardan EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri hastanenin mikrobiyoloji laboratuvarına dikkatli bir şekilde iletimi sağlanmıştır. 4100 devirde 10 dk sentrifüj işlemi ile ayrıştırılan serumlar daha sonra antikor tespiti için işleme alınmıştır.

Analiz işleminde standart protokol uygulanmaktadır ve bu doğrultuda gebelerden alınan serum örneklerinde Rubella ve Toxoplasma antijenlerine karşı IgG ve IgM antikor seviyelerini ölçen Kemilüminesans İmmünassay (CLIA) ve Mikro-ELISA yöntemi kullanılmıştır. Her iki yönteminde esas amacı aynıdır sadece immün komplekslerin belirleme şekli farklıdır. EIA yönteminde, renk oluşumu ve CLIA yönteminde kimyasal enerjinin ürettiği ışığın ölçümü spektrofotometrik olarak değerlendirilmektedir. Elde edilen veriler üretici firmanın önerisi doğrultusunda ARCHITECH SR2000 cihazından çıkan sonuçlara göre, kullanılan kitlerin eşik değerleri esas alınarak negatif veya pozitif olarak sisteme işlenmiştir. Toxoplasma IgM değeri yüksek çıkan gebe kadınlara akut enfeksiyon varlığını tespit etmek amacı ile avidite testi uygulanmıştır. Avidite testinde antikorların antijenlere bağlanma kuvvetleri yüksek, orta ve düşük olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda toplam 2626 gebeye yaş gruplarına göre sınıflandırılma yapılarak IgG ve IgM seropozitiflikleri değerlendirilmeye alınmıştır. Değerlendirme

yaparken üzerinde durduğumuz özellikler bakımından; sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmişlerdir. Bazı gebe kadınların otomasyon sisteminde kayıtlı olan, hekim tarafından gerekli görünüp yeniden yaptırdıkları testler mevcuttur çalışmamızda bu hastaların yalnız bir sonucu, sonuçlarda farklılık varsa pozitif olan değerlendirmeye alınmıştır.

3.1. İstatiksel Analiz

Çalışmamız sonunda elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 29.0 paket programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (sayı, yüzde, standart sapma, ortalama) yanısıra bağımsız gruplar ile seropozitiflik oranlarının karşılaştırılmasında Khi-kare, beklenen değerlerin %20'sinin 5'den az olduğu gruplarda Monte Carlo Simülasyonu yardımıyla Fisher'in Exact Khi-Kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında değerlendirilmiş olup, p değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.2. Etik Onay

Bu araştırma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 31.03.2022 tarih ve 27 sayılı karar ile araştırmanın yapılması için etik onay alınmıştır (Ek-3).

Bu araştırma, Atatürk Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkez Müdürlüğünden, 17.03.2022 tarihinde merkeze bağlı Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik ve Polikliniklerine kayıtlı hasta verilerinin otomasyon sisteminden kullanılacağına dair izin alınmıştır (Ek-4).

4. BULGULAR

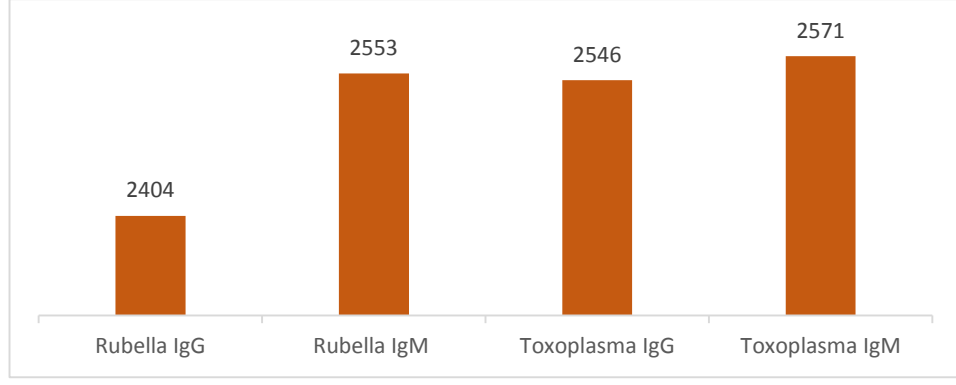
Bu çalışmada, Ocak 2020-Eylül 2022 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum klinik ve polikliniklerine başvuran yaşları 18-58 arası değişen 2626 gebe kadının verileri değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen gebe kadınlar 18-27, 28-37, 38 ve üzeri olmak üzere üç yaş grubuna ayrılmışlardır. İstatiksel analiz sonucunda yaş ortalaması 28.97 ± 5.65 olarak hesaplanmıştır. Gebelerin yaş gruplarına göre dağılımı tablo 4.1 ve şekil 4.1’de gösterilmiştir. Yaş grubuna göre gebe sayısındaki dağılımına baktığımızda toplam 2626 gebenin; 1133 (%43)’ü 18-27 yaş aralığında, 1265 (%49)’i 28-37 yaş aralığında, 228 (%9)’i 38 ve üzeri yaş aralığında olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.1. Gebelerin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş Aralığı	Sayı (n)	Yüzde (%)
18-27	1133	%43
28-37	1265	%49
38 ve üzeri	228	%9
Toplam	2626	%100

Değerlendirmeye aldığımız toplam 2626 gebe kadınlardan 2404’üne Rubella IgG, 2553’üne Rubella IgM, 2546’sına Toxoplasma IgG ve 2571’ine Toxoplasma IgM taraması yapılmıştır. Tüm etkenlere göre gebe sayılarını ifade eden grafik şekil 4.1’de verilmiştir.



Şekil 4.1. Etkenlere göre gebe sayısı

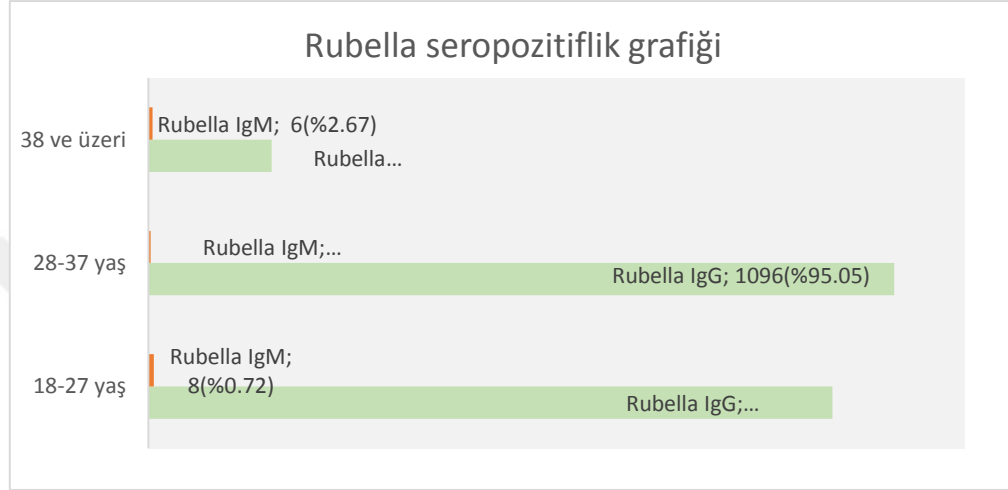
Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda seropozitiflik sonuçlarımız: Rubella IgG; 2282 (%94.92), Rubella IgM; 17 (%0.66), Toxoplasma IgG; 541 (%21.24), Toxoplasma IgM; 61 (%2.37) olarak tespit edilmiştir. (Tablo 4.2.)

Tablo 4.2. Rubella IgG, Rubella IgM, *Toxoplasma gondii* IgG, *Toxoplasma gondii* IgM seroloji sonuçları

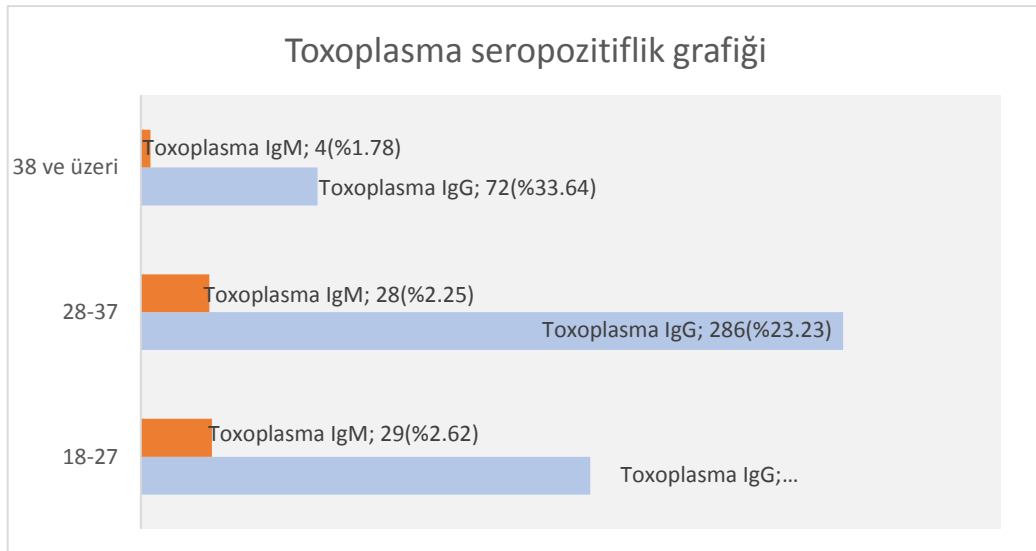
	Pozitif	Negatif	Toplam
Rubella IgG	2282 (%94.92)	122 (%5.08)	2404 (%100)
Rubella IgM	17 (%0.66)	2536 (%99.34)	2553 (%100)
<i>Toxoplasma gondii</i> IgG	541 (%21.24)	2005 (%78.76)	2546 (%100)
<i>Toxoplasma gondii</i> IgM	61 (%2.37)	2510 (%97.63)	2571 (%100)

Çalışmamızda gebelerimizi yaş gruplarına göre; 18-27 yaş aralığında Rubella IgG bakımından 1050 (%43.67) gebe, Rubella IgM bakımından 1098 (%43) gebe, Toxoplasma IgG bakımından 1101 (%43.24) gebe, Toxoplasma IgM bakımından ise 1105 (%42.97) gebe değerlendirilmiştir. 28-37 yaş aralığında Rubella IgG bakımından 1153 (%47.96) gebe, Rubella IgM bakımından 1231 (%48.21) gebe, Toxoplasma IgG bakımından 1231 (%48.35) gebe, Toxoplasma IgM bakımında ise 1242 (%48.30) gebe değerlendirilmiştir. 38 ve üzeri yaş grubunda ise 201 (%8.36) gebe Rubella IgG, 224 (%8.77) gebe Rubella IgM, 214 (%8.40) gebe Toxoplasma IgG ve 228 (%8.86) gebe

Toxoplasma IgM bakımından değerlendirilmiştir. Otomasyon sisteminden aldığımız verilere göre bazı gebelerimizin yinelenen testleri mevcuttur. Biz çalışmamızda bu gebelerimizin pozitif sonuçlarını değerlendirmeye aldık. Bu doğrultuda elde ettiğimiz yaş aralığına göre seropozitiflik oranlarımızın grafiği şekil 4.2 ve şekil 4.3'te verilmiştir.



Şekil 4.2. Gebelerin Rubella IgG ve IgM seropozitifliği ve yaş dağılım grafiği



Şekil 4.3. Gebelerin Toxoplasma IgG ve IgM seropozitifliği ve yaş dağılım grafiği

Değerlendirmeye aldığımız gebe kadınlardan 53 tanesinden Toxoplasma avidite testi talep edilmiştir. Testi yaptıran kadınlardan hem IgG hemde IgM değerleri pozitif çıkan hastalarımızdan 26'sı yüksek, 13'ü orta ve 7'si düşük avidite titresi vermiştir. IgG'si pozitif, IgM'si negatif olan 7 gebeden avidite testi istenmiş ve hepsi yüksek titrede çıkmıştır. Değerlendirdiğimiz verilere göre geçirilmiş veya akut enfeksiyon oranlarımız %62.27 yüksek avidite, %24.53 orta avidite ve %13.20 düşük avidite olarak saptanmıştır. (Tablo 4.3.)

Tablo 4.3. Toxoplasma Avidite Değerleri

Sonuçlar	IgG (+), IgM (+)	IgG (+), IgM (-)	Toplam
Yüksek Avidite	26	7	33(%62.27)
Orta Avidite	7	-	13(%24.53)
Düşük Avidite	7	-	7(%13.20)
Toplam	46	7	53(%100)

Kullandığımız SPSS analiz programında Rubella ve Toxoplasma'nın IgG ve IgM antikor değerleri ile gebelerimizin yaş artışına bağlı ilişkisi incelendiğinde Rubella IgG ve Toxoplasma IgG seropozitifliği anlamlı olarak artış göstermiştir. ($p<0.05$)

Rubella IgM seropozitifliğinde her ne kadar pozitif hasta sayısı az olsa da aradaki fark anlamlı bulunmuştur. ($p<0.05$)

Toxoplasma IgM seropozitiflik değeri ile yaş artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ($p>0.05$).

Tablo 4.4. Seropozitiflik Oranlarının Yaş Grupları ile İlişkisi (x2 testi)

	Yaş grupları			P değeri	X2 DEĞERİ
	18-27	28-37	38 ve üzeri		
Rubella IgG					
Negatif	45	57	20	.001	107.407
Pozitif	1005	1096	181		
Rubella IgM					
Negatif	1090	1228	218	< .001	140.757
Pozitif	8	3	6		
Toxoplasma IgG					
Negatif	918	945	142	<.001	140.820
Pozitif	183	286	72		
Toxoplasma IgM					
Negatif	1076	1214	220	0.58	99.127
Pozitif	29	28	4		

5. TARTIŞMA

Doğurganlık çağına ulaşmış kadınların gebelik sırasında geçireceği; Rubella virüsün neden olduğu kızamıkçık ile *Toxoplasma gondii*'nin neden olduğu toksoplazmozis enfeksiyonlarının fetüse vertikal olarak geçebildiği ve konjenital enfeksiyonlara veya çeşitli organ malformasyonlarına neden olabileceği uzun zamandır bilinmektedir.⁸⁴

Bu enfeksiyon ajanlarının yetişkinlerde meydana getirdiği klinik belirtilerin non-spesifik olması ve re-enfeksiyonların asemptomik olarak gelişmesinin yanı sıra gebelik sırasında oluşan enfeksiyonun plasenta yolu ile fetüse geçmesi ve ciddi klinik belirtiler göstermesi nedeni ile bazı araştırmacılar gebelerde rutin taramanın gerekliliğini savunmaktadır.⁸⁵

Bu iki etken için, epidemiyoloji risk faktörleri, yeryüzündeki dağılımları, bulaş yolları ve tedavi yöntemleri farklılıklar göstermektedir. Hem *Toxoplasma gondii* hem de Rubella açısından maternal veya fetal enfeksiyonların önlenmesi açısından, bu etkenlerin seroprevalanslarının bilinmesi gereklidir.⁸⁶

Hem ülkemizde hem de dünyada yapılan serolojik çalışmalar enfeksiyonların prevalans oranlarının ülkeden ülkeye ve hatta aynı ülkenin farklı bölgelerinde de önemli değişiklikler gösterdiğini ortaya çıkarmıştır.⁸⁷

Toksoplazmozis'in etkeni zorunlu hücre içi paraziti olan *Toxoplasma gondii*'dir. Etkenin sebep olduğu toksoplazmozis'in insanlar arasında yayılım göstermesindeki en önemli faktörler, ara konaktaki doku kistleri ve son konak olan kedilerin dışkısı ile ortama yayılan ookistlerdir. Genel olarak çiğ ve az pişmiş etlerin yenilmesi, ookistler ile kontamine olan su veya yiyeceklerin tüketilmesi, organ transplantasyonu ve kan transfüzyonu ile bulaş gerçekleşmektedir. Ayrıca enfekte gebeden plasenta ile bulaş konjenital toksoplazmozis'e neden olmaktadır. *T.gondii*'nin

seropozitifliği konağın, yaşam şekline, beslenme alışkanlığına, yaşına, duyarlılığına ve immünitesine göre değişiklik göstermektedir.⁸⁸ Biz bu çalışmamızda gebelerin sadece yaşlarını dikkate alarak bir değerlendirme yaptık.

Dünyanın farklı yerlerinde gebe veya doğurganlık çağındaki kadınlar ile yapılan çalışmalara göre *T.gondii*'nin seroprevalansları; Mısır'da %67.4, Morocco'da %43, Gana'da %51.2, Tanzanya'da %44.5, Yemen'de %46.2, Etiyopya'da %35.6, İskoçya'da %13.2, İtalya'da %22.4, İran'da %38, Fransa'da %33.7 olarak bildirilmiştir.⁸⁹⁻⁹⁸

Ülkemizde farklı şehirlerde gebe veya doğurganlık çağındaki kadınlar ile yapılan bazı çalışmalara göre toksoplazmozis oranları; Malatya'da %37.5, Muğla'da %18.8, Tokat'ta %32, Artvin'de %30.3, Afyon'da %24, Uşak'ta %18.3, Mersin'de %28.7, Hatay'da %57, Sivas'ta %26.7 olarak bildirilmektedir.^{2,99-106}

Toxoplasma gondii IgG ve IgM antikorlarının seropozitiflik değerlerini tespit etmek için yapmış olduğumuz çalışmada IgG seropozitifliği %21.24, IgM seropozitifliği ise %2.37 olarak saptanmıştır. Elde ettiğimiz seropozitiflik oranımızın Malatya, Tokat, Artvin gibi şehirlerde elde edilen ortalama seroprevalansının altında olduğu görülmektedir.

Toksoplazmozis açısından en önemli faktörlerden biri yaştır. Hastaların yaşı dikkate alınarak yapılan bazı çalışmalarda *Toxoplasma* IgG seropozitifliğinin yaş artışı ile birlikte arttığı, *Toxoplasma* IgM seropozitifliğinin ise azaldığı görülmüştür. Bunun yanı sıra literatürdeki bazı çalışmalarda ise yaş artışı ile prevalans artışı arasında bir ilişki olmadığı bildirilmektedir. Doğurganlık çağındaki kadınların araştırıldığı 1986-1999 yılları arasında 53 ülkeyi kapsayan ve 127 araştırmaya ait verilerin değerlendirildiği bir çalışmada; seropozitiflik %42 olarak tespit edilmiştir.⁸⁸

Bazı ülkelerin *T. gondii* seroprevalans yönünden gebe veya doğurganlık çağına ulaşmış kadınları kapsayan çalışmalarına baktığımızda;

Hindistan'da 2018 yılından yaşları 18-40 aralığında olan gebe kadınlar üzerinde yapılan araştırmada Toxoplasma IgG seropozitifliği 24 yaşında küçüklerde %20.5, 24 ve üzeri yaş grubunda ise %9.1 olarak tespit edilmiştir.¹⁰⁷

Brezilya'da 2012 yılında Fonseca ve ark.¹⁰⁸ 2.136 gebe kadını değerlendirdikleri bir çalışmada Toxoplasma IgG seropozitifliğini 15-19 yaş arasında %17.6, 20-24 yaş arasında %25.09, 25-29 yaş arasında %24.01 ve 30 üzeri yaş grubunda ise %25.2 olarak tespit etmişlerdir.¹⁰⁸

Abu-Madi ve ark.¹⁰⁹ 2010 yılında Katar'da 15-45 yaş arası doğurganlık çağındaki 823 kadın değerlendirilmeye almış ve 15 yaşından itibaren %14 olan seropozitifliğin 45'li yaşlara geldikçe %54 oranına yükseldiğini bildirmişlerdir.¹⁰⁹

Rosso ve ark.¹¹⁰ 2008 yılında Kolombiya'da yaptıkları çalışmaya göre Toxoplasma IgG seropozitifliği 14-19 yaş arası gebe kadınlarda %39 iken 30-39 yaş arası gebe kadınlarda %55.3 olarak tespit edilmiştir.¹¹⁰

Studenicova ve ark.¹¹¹ tarafında 2008 yılında Slovakya'da yürütülen bir çalışmada yaşları 35-44 olan 656 hamile kadın değerlendirilmiş ve *Toxoplasma gondii* IgG oranı %22.1 olarak tespit edilmiştir.¹¹¹

Yaptığımız çalışmada *Toxoplasma gondii* IgG antikorun gebelerin yaş dağılımına göre seropozitiflik oranları; 18-27 yaşta 183(%16.62), 28-37 yaşta 286(%23.23), 38 ve üzeri yaşta ise 72(%33.64) olarak saptanmıştır. Yaş gruplarının artması ile seropozitiflik oranlarının da arttığı görülmüş ve en yüksek seropozitiflik %33.64 ile 38 ve üzeri yaş arası gebelerde rastlanmış ve diğer yaş grupları ile kıyaslandığında bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda, *Toxoplasma gondii* IgM antikorun yaş dağılımına göre seropozitiflik oranları ise 18-27 yaşta 29(%2.62), 28-37 yaşta 28(%2.25), 38 ve üzeri yaşta 4(%1,78) olarak saptanmıştır. Yine yapmış olduğumuz bu çalışmada *Toxoplasma gondii* IgM seropozitifliği ile istatistiksel olarak yaş grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Elde ettiğimiz bu seropozitiflik oranları hem ülkemizde hem de Dünya’da bildirilen seroprevalans oranları ile paralellik göstermektedir.

Kızamıkçık, hafif seyirli bir çocukluk çağı hastalığıdır. Ancak her insan çocukluk döneminde bu hastalığa yakalanmayabilir. Maternal kızamıkçık enfeksiyonu gebelerin enfekte olmuş bir kişi ile teması sonrası gelişebilir ve bu durum fetusta organ malformasyonlarına veya KRS’ye sebep olabilir. KRS; kardiyak, oftalmolojik, büyüme geriliği, nörolojik, işitsel, radyolusent kemik hastalıklarına ve ayrıca ölü-erken doğum veya düşüğe sebep olabilir.¹¹²

Kızamıkçık aşısı ile önlenabilir hastalıktır. Bu nedenle gelişmiş ülkelerde özellikle doğurganlık çağındaki kadınlara gebelikten önce bir doz aşısı yapılması bu hastalığa karşı bağışıklık oluşturacağı için kızamıkçığa bağlı gelişebilecek birçok sağlık sorunlarını önlediği bildirilmektedir. Ülkemizde Rubella aşısı 2006 yılında rutin aşılama programına alınmıştır ve kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) şeklinde 2 doz olarak yapılmaktadır. Türkiye’de aşılama oranı %96 olarak saptanmıştır.¹¹³

Dünyada Rubella seropozitifliği bakımından gebe veya doğurganlık çağına ulaşmış kadınlar ile yapılan çalışmalara baktığımızda; Afrika’da %78, Hindistan’da %83.4, Etiyopya’da %79.5, Tanzanya’da %91.8, Angola’da %84.6, İtalya’da %88.6, Morocco’da %84. Çin’de %83.3, Brezilya’da %92.3 olarak bildirilmiştir.¹¹⁴⁻¹²²

Ülkemizin farklı bölgelerinde Rubella seroprevalansına yönelik gebe veya doğurganlık çağına ulaşmış kadınlar ile yapılan çalışmaların sonuçlarına göre;

Muğla'da %89.5, Tokat'ta %95.4, Artvin'de %95.2, Uşak'ta %92.2, Sivas'ta %87.9, Şanlıurfa'da %94.1, Zonguldak'ta %93.3, Diyarbakır'da %94.1 seropozitiflik tespit edilmiştir. ^{2,100-102,104,105,123,124-125}

Yaptığımız çalışmada Rubella IgG seropozitifliği %94.92 ve IgM seropozitifliği %0.66 olarak saptanmıştır. Bulduğumuz bu oranlar hem dünya hemde ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Kızamıkçığın çocukluk döneminde geçirilmesi daha çok döküntü, LAP ve ateş gibi hafif seyirli semptomlar ile oluşurken enfeksiyonun, gebelik sırasında maternal viremiye sebep olması ve buna bağlı olarak plasenta aracılıklı fetusa geçişin meydana gelmesi yaşa bağlı olarak değişir. Ayrıca fetal enfeksiyon hızı gebeliğin hangi evresinde olduğuna bağlı olarakta değişmektedir.¹¹²

ABD'de yapılan bir çalışmada yaş gruplarına göre Rubella seropozitifliği 6-11 yaş grubunda %92, 12-19 yaş grubunda %83, 20-29 yaş grubunda %85, 30-39 yaş grubunda %89, 39 yaş ve üzeri yaş grubunda %93 olarak saptanmıştır.¹²⁶

Şentürk ve ark.¹²⁷ tarafından 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada 25 ve altı yaş grubunda %98.6, 26-35 yaş grubunda %93.8, 36 ve üzeri yaş grubunda ise %90.2 Rubella IgG seropozitiflik saptalamışlardır.¹²⁷

Yaptığımız çalışmada Rubella IgG antikorun yaş dağılımına göre seropozitiflik oranları 18-27 yaşta 1005(%95.71), 28-37 yaşta 1096(%95.05), 38 ve üzeri yaş grubunda ise 181(%90.04) olarak saptanırken,

Rubella IgM antikorun yaş dağılımına göre seropozitiflik oranları 18-27 yaşta 8(%0.72), 28-37 yaşta 3(%0.24), 38 ve üzeri yaş grubunda ise 6(%2.67) olarak saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre hem Rubella IgG hemde IgM seropozitiflik oranlarının yaş artışı ile birlikte anlamlı olarak arttığı görülmektedir.

Elde ettiğimiz seropozitiflik değerleri ülkemizde ve çeşitli ülkelerdeki seroprevalans oranları ile benzerlik göstermektedir. Rubella IgG seropozitiflik bakımından elde edilen bu oranlar gebelik döneminde kızamıkçık ile enfekte olabilecek gebe sayısının son derece düşük olduğunu gösterirken, IgM seropozitifliğinde elde ettiğimiz değerler her ne kadar düşük olsa dâhi seronegatif anne adaylarının belirlenerek aşılmasının son derece önemli olduğunu göstermektedir.

Ülkemizde ve dünyada Toxoplasma ve Rubella seroprevalans çalışmalarının sonuçlarına daha detaylı baktığımızda;

Iraz ve ark.³ 2015 yılında İstanbul'da ELİSA yöntemi ile 15-49 yaş arası doğurgan çağıdaki kadınlarda Rubella ve Toxoplasma seropozitifliğini değerlendirdikleri çalışmada 3.055 hastada Rubella IgM seropozitifliğini %0.5 ve 471 hastada Rubella IgG seropozitifliğini %95.8; Toxoplasma IgM için 3.179 hastada seropozitifliği %1.2 ve Toxoplasma IgG için 445 hastada seropozitifliği %35.5 oranında saptamışlardır.³

Obut ve ark.¹²⁵ çalışmalarında Diyarbakır'da Eylül 2016 ile Haziran 2018 tarihleri arasında kadın hastalıkları ve doğum polikliniklerine ilk prenatal vizite gelen 18-45 yaş arası gebeleri dâhil etmişlerdir. *Toxoplasma gondii* antikorları açısından 8.175 hastanın 2.853'ünde (%34.9) anti-Toxoplasma IgG antikorları, 91'inde (%1.1) anti-Toxoplasma IgM antikorları, Rubella virüs antikorları açısından 8.158 hastanın 7.677'sinde (%94.1) anti-Rubella IgG, 5'inde (%0.1) anti-Rubella IgM pozitif olarak saptamışlardır.¹²⁵

Nazik ve ark.¹²⁸ Bingöl'de 10.178 gebe kadını çalışmalarına dâhil etmiş ve hastalardan aldıkları kan serum örneklerini Elektro Kemilüminesans İmmünassay (ECLIA) yöntemi ile çalışmışlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre Toxoplasma ve Rubella IgM antikorları seropozitiflik yüzdeleri sırasıyla %2.0 ve %0.8 olarak, IgG

antikorları seropozitiflik yüzdeleri ise sırasıyla %63.0 ve %91.1 olarak bildirilmiştir.¹²⁸

Çubuk ve ark.² Sivas'ta 2020 yılında ELİSA yöntemiyle gebe kadınlardan gelen kan serumu örneklerini incelemişler. Bunun için 1.150 hasta dâhil edilmiş ve *Toxoplasma gondii* IgG antikor oranı %26.7 ve IgM oranı %1.3, Rubella virüs açısından IgG oranı %87.9 ve IgM oranı ise %0.3 olarak saptanmıştır.²

Tekin,⁹ 2010 yılında Mardin'de doğurganlık çağındaki gebe kadınlardan alınan 3474 kan serumunu *Toxoplasma gondii* açısından ve 3.460 serum örneğini Rubella virüs açısından Kemilüminesans yöntemi ile çalışmıştır. *Toxoplasma gondii* için IgM ve IgG seroprevalansını sırasıyla %4.6 ve %17.5 olarak bildirilmişken Rubella IgM ve IgG seroprevalansını ise sırasıyla; %0.95 ve %76.5 bildirilmiştir.⁹

Tekay ve Özbek,¹³ 2007 yılında Şanlıurfa'da kadınlardan alınan 2.586 kan serumunu *Toxoplasma gondii* açısından incelemiş ve Toxoplasma IgM seropozitifliği %3.0 Toxoplasma IgG seropozitifliği %69.5 olarak bildirmişlerdir.¹³

Omuse,¹²⁹ Kenya'daki Aga Khan Üniversitesine gelen hastaların 2008'den 2017'ye kadar olan seroloji verileri analiz ederek *T. gondii* ve Rubella için seroprevalansı belirlemek için IgG antikorunu kullanmışlar, sırasıyla %32 ve %89 oranlarını elde etmişlerdir.¹²⁹

El-Muhammed,¹³⁰ 2010 yılında Suudi Arabistan'daki gebelerde *Toxoplasma gondii* enfeksiyonu seroprevalansını ve olası risk faktörlerini belirlemek amacıyla Al Ahsa Kadın Doğum Hastanesi'ne başvuran gebelerin serumlarında Toxoplasma'ya karşı antikor varlığını ELİSA ile araştırmışlardır. 554 gebe kadından %8.8'i Toxoplasma IgG, %6.1'i Toxoplasma IgM antikor bakımından seropozitif olduğunu bildirilmiştir.¹³⁰

Mocanu ve ark.¹³¹ 2018 yılında Romanya’da doğurgan Kafkas kadınları üzerinde Toxoplasma ve Rubella seropozitifliği açısından yaptıkları çalışma sonucunda Toxoplasma IgG %43.7 olarak ve Toxoplasma IgM %0.8 bildirilirken Rubella IgM %0.5 olarak ve Rubella IgG %94.1 bildirilmiştir.¹³¹

Çalışmamızda elde ettiğimiz serolojik sonuçlara göre Rubella IgG, Rubella IgM, *Toxoplasma gondii* IgG, *Toxoplasma gondii* IgM seropozitiflikleri sırasıyla 2282 (%94.92), 17 (%0.66), 541 (%21.24) ve 61 (%2.37) olarak tespit edilmiştir.

Değerlendirmeye aldığımız gebelerin geçirilmiş veya akut enfeksiyon oranlarına baktığımızda %62.27 yüksek avidite, %24.53 orta avidite ve %13.20 düşük avidite olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda, Toxoplasma IgG ve IgM’si birlikte pozitif olan 46 hasta örneğine avidite testi uygulanmış ve 26 gebede yüksek avidite, 13 gebede orta avidite, 7 gebede düşük avidite değeri saptanmıştır. Olguların büyük bir kısmında IgM pozitifliği olmasına rağmen yüksek aviditeli antikorların saptanması enfeksiyonun uzun zaman önce geçirildiğini göstermektedir. Yüksek avidite saptanan bu olgulardaki IgM pozitifliği, yalancı pozitiflik veya primer enfeksiyon sonrası aylar hatta yıllarca konakta olan ve ilerleyen yıllarda re-enfeksiyon habercisi olan IgG varlığı olarak değerlendirilebilir. Bu sonuçlara göre, yüksek avidite değeri enfeksiyonun önceden geçirilmiş olduğunu gösteren güvenilir bir belirteç olarak kabul edilebilir. Ancak düşük veya orta avidite sonuçlarını özellikle gebelikte tek başına değerlendirmenin yanlış yorumlara neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü orta ve düşük avidite antikorlar serumda aylarca kalabileceğinden, her zaman yeni kazanılmış bir enfeksiyon anlamına gelmeyebilir. Bu tür vakalarda tanının moleküler yöntemlerle, ultrasonografik veya klinik bulgularla desteklenmesi gerekmektedir. Çalışmamızda, avidite test istemlerinin bir kısmında IgG pozitif, IgM negatif olan ve genellikle

geçirilmiş enfeksiyon olarak kabul edilen olgulardan oluşmaktadır. IgM'si negatif bu olgularda yüksek avidite değerinin saptanması çok önceden geçirilen hastalığın varlığı olarak değerlendirilmelidir.

Çalışmamız Erzurum ve çevre illerden Kadın hastalıkları ve Doğum klinik ve polikliniğine başvuran kadınların seropozitiflik durumunu yansıtmaktadır. Bu nedenle ileride yapılabilecek daha geniş kapsamlı çalışmalara, eliminasyonlara ve aşılama programlarına yardımcı olacağı düşünülmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Ocak 2020-Eylül 2022 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Doğum Klinik ve Polikliniğine başvuran yaşları 18-58 aralığında toplam 2626 gebe kadın Rubella ve *T. gondii* bakımından seropozitiflikleri değerlendirilmiştir. Değerlendirme yapılırken gebeler yaş gruplarına göre sınıflandırılmıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz serolojik sonuçlara göre Rubella IgG, Rubella IgM, *Toxoplasma gondii* IgG, *Toxoplasma gondii* IgM seropozitiflikleri sırasıyla 2282(%94.92), 17 (%0.66), 541 (%21.24) ve 61 (%2.37) olarak tespit edilmiştir.

Buna göre gebelerimizden %5.08'i Rubella enfeksiyonu yönünden risk altındayken bu oranın *T. gondii* bakımından %78.76 ile daha yüksek olduğu görülmektedir. Konjenital enfeksiyonların önlenmesi veya bu oranların minimuma indirilmesi için risk grubu içerisinde değerlendirilen gebelerimize sağlık personelleri tarafından hijyen, bulaş yolları, korunma gibi konularda gerekli eğitimlerin ve bilgilerin verilmesi sağlanmalıdır.

KRS açısından Dünyada ve ülkemizde elde edilen seropozitiflik oranlarına göre az sayıda gebenin duyarlılık göstermesi gebelik öncesi tarama yapılmasının gerekli olmadığı sonucunu doğurmaktadır. Fakat gebelik planlayan kadınların aşılammamış olması veya aşı geçmişini hatırlamaması durumunda Rubella IgG taraması önerilir.

Gebelerde akut veya geçirilmiş toksoplazmozis ayrımı yapmak için avidite testi uygulanmış ve değerlendirmemize göre %62.27 yüksek avidite, %24.53 orta avidite ve %13.20 düşük avidite saptanmıştır. Düşük avidite değerlere yakın zamanda geçirilen enfeksiyonun habercisi olması nedeniyle dikkat çekmektedir.

Seropozitiflik oranı *T. gondii* bakımında oldukça yüksek tespit edildiği için taramaların yapılmasının risk faktörlerini oldukça düşüreceği öngörülebilir. Taramaların yapılması maliyet ve zaman açısından tartışmalara sebep olmaması için sadece risk grubuna dahil olan gebe kadınlarda yapılması ve daha önce tarama yaptıran gebelerin sonuçları kayıt altına alınarak ilerleyen dönemlerde seronegatif olanlarda sadece IgM antikor tarama yapılması önerilebilir. Ayrıca erken ve gerekli hallerde yapılacak taramalar hem zaman hem de maliyet açısından önem arz etmektedir.

Konjenital toksoplazmoziste klinik tanının zor olduğu akıllardan çıkarılmamalıdır. Bu nedenle anne adayları *T.gondii* IgG antikorları bakımından gebelik öncesinde seronegatifken, gebelik sırasında pozitifleşmesi ve klinik olarak belirti vermediği durumlarda gebeliğin ilerleyen dönemlerinde tanı konulması konjenital toksoplazmozis riskini ortaya çıkarmaktadır. Buna bağlı olarak ilerleyen zamanda yapılan testlerde *T.gondii* IgM antikorları hala pozitif ya da negatifleşmiş çıkabilir. Bu durumlarda hastalığın geçirilmiş bir enfeksiyona mı yoksa akut dönemde olan bir enfeksiyona mı ait olduğunun ayrımının yapılabilmesi için hastada oluşmuş olan *T.gondii* IgG antikorlarının avidite değerleri araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Efe Ş, Kurdoğlu Z, Korkmaz G. Van Yöresindeki Gebelerde Sitomegalovirüs, Rubella ve Toksoplazma Antikorlarının Seroprevalansı, *Van Tıp Dergisi*, 2009;16:6-9.
2. Çubuk F, Hasbek M, Taşkın Kafa AH, Çelik C. Hastanemize Başvuran Gebelerde Toksoplazma, Rubella Virüs ve Sitomegalovirus Enfeksiyonları İçin Serolojik Göstergelerin Değerlendirilmesi, *Türk Mikrobiyoloji Cemiyet Dergisi*, 2020;50:211-7.
3. Iraz M, Gültepe B, Ceylan A, Doymaz MZ. Doğurganlık Çağındaki Kadınlarda Toksoplazma ve Rubella Seroprevalansı, *Abant Journal Medical*, İstanbul, 2015: 4.
4. Dundar Ö, Çelik S, Tütüncü L, Ergür AL, Atay V, Müngen E. 2000-2015 Yılları Arasında kliniğimizde Doğum Yapan Gebelerde Hepatit-B, Hepatit-C,HIV, Toksoplazma ve Rubella Prevalansının Araştırılması, *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, İstanbul,2009: 40.
5. Özkök S. Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Suçiçeği ve Aşılamalarında Güncel Durum, *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 2016: 32:20-23.
6. Cengiz S.A, Cengiz L, Us E, Cengiz A.T. Doğurganlık Çağındaki Kızlarda ve Kadınlarda Rubella IgG ve IgM'nin ELISA ile Araştırılması, *Van Tıp Dergisi*, 2004: 11:137-140.
7. Tekerekoğlu MS, Çizmeci Z, Özerol İH, Durmaz R. Doğurganlık Çağındaki Kadınlarda Rubella ve Sitomegalovirus Antikorlarının Araştırılması, *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*,2013: 10 129-131.

8. Varıcı Balcı FK, Arslan A, Sertöz R, Altuğlu İ. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran gebelerde Rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansı, *Ege Tıp Dergisi*, 2014; 53:179-183.
9. Tekin A, Deveci Ö, Yula E. Mardin’de Doğurganlık Çağındaki Kadınlarda Toksoplazma ve Rubella Antikor Seroprevalansı, *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi*, 2010;1, 81-85.
10. İnci M, Yağmur G, Aksebzeci T, Kaya E, Yazar S. Kayseri’de Kadınlarda *Toxoplasma gondii* Seropozitifliğinin Araştırılması, *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 2009;33,191-194.
11. Cevizci S, Bakar C. Halk sağlığı bakışıyla *Toxoplasma gondii*, *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi* 2013; 11.
12. Balcı O, Işıkkay S. Konjenital Toksoplazma Enfeksiyonu: Hidrosefalinin Nadir Bir Nedeni, *The Journal of Current Pediatrics*, 2014;2,112-5.
13. Tekay F, Özbek E. Çiğ Köftenin Yaygın Tüketildiği Şanlıurfa İlinde Kadınlarda *Toxoplasma gondii* Seroprevalansı, *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 2007; 31:176-179.
14. Yıldırım D, Büyükboyacı NH, Bölükbaşı S, Duman Ş, Karaman B, Kurt E, Çüycü GN, Karakaya E, Özçelik S. Toxoplasmoz Şüpheli Hastalarda *Toxoplasma gondii* Seropozitifliğinin Kemilüminesans Mikro Partikül İmmunolojik Test (CMIA) Yöntemi ile Araştırılması, *Cumhuriyet Tıp Dergisi*, 2013; 35, 468-474.
15. Bakacak M, MS, Köstü B, Önder Ercan Ö, Serin S, Avcı F, Bakacak Z. Gebelerde *Toxoplasma gondii*, Rubella ve Sitomegalovirüs Seroprevalansı, *Dicle Tıp Dergisi*, 2014; 41, 326-331.

16. Doğan K, Kafkaslı A, Karaman Ü, Atambay M, Karaoğlu L, Çolak C. Gebelerde Toksoplazma Enfeksiyonunun Seropozitiflik ve Serokonversiyon Oranları, *Mikrobiyoloji Bülteni* 2012; 46, 290-294.
17. Gershon AA. Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Disease. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R.(eds). *Rubella Virüs(Germen Measles)*, 4nded. USA, Churchill Livingstone Inc, 1995:1459-1465.
18. Maldonado Y. *Nelson Textbook of Pediatrics*. In: Nelson WE (ed). Rubella (German Or Three-Day Measles), 15nd ed. USA, Saunders Company,1996:871-873.
19. Çelik S.2000-2005 yılları arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesinde doğum yapan gebelerde Hepatit-B, Hepatit-C, HIV, Toksoplazma ve Rubella prevalansının araştırılması, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2007.
20. Akan E. Genle ve Özel Viroloji, 2. Baskı. *Türkiye Klinikleri Yayınevi*, 1989:260.
21. Ustaçelebi S, Abacıoğlu H, Badur S. *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*, 1.Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2004: 148-151.
22. Özbal Y, Dönmez M, Kurtoğlu S, Kılıç H. Genç Anne ve Bebeklerde Kızamıkçık ve Sitomegalovirüs Antikor Bulguları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 1988:18:145.
23. Mutlu G, Bmir, T, Cengiz AT, Ustaçelebi S, Tümbay E, Mete Ö. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*,1.Baskı. Ankara, Güneş Yayınevi 1999: 953-956.
24. Aseeri B, Abahussain R, Al-mushaway S, Al-samih N, Alruji N. Rubella Virus(German Measles). *Kingdom of Saudi Arabia*, 2016:6-8.

25. Cherneski MA, Mahony JB. Rubella Virus, In: Murray PR (Ed) *Manual of Clinical Microbiology*, 6th Ed. American Society for Microbiology, Washington, 1995:968-973.
26. Gabert HA, Almen W. Obstetric And Gynecologic Infectious Disease, (chap 35). In: Raven Press(ed). *Rubella*. New York, 1994:353-361.
27. Şengöz M. Sağlık personelinde kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği seroprevalansının değerlendirilmesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Zonguldak: Bülent Ecevit Üniversitesi, 2015.
28. Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM. *Infectious Diseases of Children*, 9thed. Mosby Year Book, USA, 1992:381-401.
29. Lim GH, Harris T, Dasei S, Crowcroft NS, Mazzulli T, Kozłowski T, Deeks SL. Rubella Immunity Among Prenatal Women in Ontario, 2006-2010. *BMC Infectious Disease*, 2013, 13:362.
30. Pekintürk N. Seroprevalence of Rubella and Cytomegalovirus Among Childbearing Aged Women. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 2015, 6:69-71.
31. Robertson SE, Cutts FT, Samuel R, Diaz-Ortega JL. Control of Rubella and Congenital Rubella Syndrome (CRS) in Developing Countries, part 2, Vaccination Against Rubella, *Bulletin of the World Health Organization*, 1997:75/69-80.
32. Türkkan ÖN, Önal ZE, Sağ Ç, Akıcı N, Gürbüz T, Nuhoglu Ç. Kızamık Olgularımızın Demografik Özellikleri, Hastalığın Morbidite ve Mortalitesinin Değerlendirilmesi. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 2017, 57:83-88.

33. Cengiz L, Cengiz AT, Kıyan M, Ugurel S. Rubella virüsü ve İnfeksiyonları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 1991;21:83-90.
34. Şener K, Kılıç A, Güney Ç, Açıkel CH, Gül HC, Başustaoğlu AC. Genişletilmiş Bağışıklama Programı Öncesi Rubella (Kızamıkçık) Seroprevalansı. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 2007; 6:1-6.
35. Gilbert GL. Infections in Pregnant Women. *Medical Journal of Australia*, 2002; 176:229-236.
36. Karlıdağ EG. Elazığ Kent Merkezinde bir Hastaneye Başvuran Gebelerde Hbsag Seroprevalansı, *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, 2011;25: 111-113.
37. Yüksekaya G, Türkdagi H, Kalem F. Konya Bölgesinde Evlilik Çağındaki Kadınlarda Rubella IgG Pozitifliğinin Değerlendirilmesi, *Selçuk Tıp Dergisi*, 2013; 29,177-179.
38. Foulon W, Naessens A. Nonvenereal Diseases Acquired During Pregnancy. When to Screen in Obstetrics and Gynaecology. WB. Saunders College Publis, London, 1996,13-39.
39. Akçakaya N, Camcıoğlu Y, Çokuğraş H. Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları. İçinde: Onat T (Editör). *İnfeksiyon Hastalıkları*, 1.Baskı. Eksen Yayıncılık, 1996: 436-508.
40. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric*,2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri,1993:, 681-711.
41. Ceyhan M, Erdem G. Kızamık- Kızamıkçık- Kabakulak(MMR) Aşılı. *Katkı Pediatric Dergisi*, 1998, 19:172-194.
42. Erdem H, Akova M. Leading Infectious Diseases Problems in Turkey. *National Library Of Medicine*, 2012, 18:1056-1067.

43. Keskin DD, Keskin S. İlk Trimester Gebelerde Toksoplazma, Rubella, CMV, HBV, Anti-HBs, HCV, HIV Seroprevelansları, *Selçuk Tıp Dergisi*, 2013, 29:123-126.
44. Ustaçelebi Ş. *Kızamıkçık Virüsü. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. 1.Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 1999: 953.
45. Ceyhan M, Kanra G. Yetişkinlerde ve Adolesan Dönemde İmmünizasyon. *Katkı Pediatri Dergisi*, 1998;19,321-340.
46. Atasü T, Unat EK. *Toksoplazmoz ve Gebelik*. İstanbul Başkent Ofset, İstanbul,1985:1-154.
47. Garcia LS, Bruckner DA. *Diagnostic Medical Parasitology*. Second Edition. Washington: American Society for Microbiology, 1993.
48. Unat, EK. Toksoplazmosis. İçinde: Yaşarol Ş (editör). *Toxoplasma gondii'nin ve Toksoplazmosis'in Tarihçesi*. Türkiye Parazitoloji Dergisi, 1983: 1-8.
49. Dubey JP: *Toxoplasmosis Of Animals And Humans*. Second Edition, CRCPress, Beltsville, Maryland, U.S.A, 2010.
50. Howe DK, Sibley LD. *Toxoplasma gondii* Comprises Three Clonal Lineages: Correlation Of Parasite Genotype With Human Disease. *J Infect Diseases*, 1995, 172:1561–1566.
51. Frenkel JK. Toxoplasma in and Around Us. *BioScience*. 1973;23:343-52.
52. Montoya JG, Boothroyd JC, Kovacs JA. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, (eds). *Toxoplasma Gondii*. 8nd ed. Philadelphia, 2015:3122-53.
53. Kıyıldı N. Afyon Bölgesinde Anne ve Yenidoğanlarda Toksoplazma Antikor Profilinin Farklı yöntemlerle Araştırılması, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Afyon, 2006.

54. Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. *Clinical Microbiology Reviews*. 1998;11:267-99.
55. Özlem S. *Toxoplasma gondii* üzerine darbeli ve sürekli elektromanyetik alanın etkilerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın, 2009.
56. Töre O: *Toxoplasma gondii*. İçinde: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 1. Baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri, 2002:676-685, 2002.
57. Kılıçturgay K, Gökırmak F, Töre O, Gedikoğlu S, Göral G, Helvacı S. Temel *Mikrobiyoloji ve Parazitoloji*. Bursa Güneş & Nobel Tıp Kitapevleri, Bursa, 1996: 295-299
58. Derouin F, Pelloux H. Prevention of Toxoplasmosis in transplant patients. *Clinic Microbiology Infections*, 2008;14: 1089–1101.
59. Kırak M: *Toxoplasma* IgG ve IgM Pozitif Gebelerde IgG Avidite Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi. Yüksek Lisans Tezi, 2011.
60. Ferguson DJP. *Toxoplasma gondii*: 1908-2008, Homage to Nicolle, Manceaux and Splendore. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro. 2009,104:133-48.
61. Nicolle C, Manceaux LB. On a Leishman Body Infection (or Related Organisms) of the Gondi. *International Journal for Parasitology*. 2009;39:863-4.
62. Saygı G, Miman Ö: *Temel Tıbbi Parazitoloji*. İstanbul Medikal Yayını, 2018.
63. Mor N: Kars Yöresindeki Koyunlarda *Toxoplasma gondii* “nin Seroprevalansı. Kafkas Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, 2004

64. Tamer ZGS, Öbel Y: *Toksoplazma gondii*. İçinde: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M.(editörler). 4.baskı. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp, İstanbul,2017: 2, 2224-2234.
65. Özsüt H: Direnci Azalmış Konaklarda Görülen İnfeksiyonlar: Perinatal Dönemde ve Yaşlılarda Görülen İnfeksiyonlar, *Klinik Dergisi*,1994: 7,57–9.
66. Montoya JG, Liesenfeld O. *Toxoplasmosis*. The Lancet. 2004;363:1965-76.
67. Torgersona PR, Mastroiacovo P. The Global Burden of Congenital Toxoplasmosis: a Systematic Review. Bull World Health Organ, *National Library of Medicine*, 2013: 91:501–508,
68. Tenter AM, Heckeroth AR and Weiss LM: *Toxoplasma gondii*: From Animals to Humans. *International Journal for Parasitology*,2000:30,1217-1258.
69. Bahia-Oliveira LMG, Jones JL, Azevedo-Silva J, Alves CCF, Oréface F, Addiss DG. Highly Endemic, Waterborne Toxoplasmosis in North Rio de Janeiro State, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*. 2003:9,55-62.
70. Martin F. Congenital Toxoplasmosis: Value of antenatal Screening and Current Prenatal Treatment. *Trinity Student Medical Journal*, 2000: 46-51.
71. Hökelek M, Uyar Y, Günaydın M, Çetin M. Toxoplasma Antikorlarının Samsun Yöresinde Seroprevalansının Araştırılması. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi*, 2000: 17: 50–55.
72. Yönerge, Sağlık Hizmetlerinin Yürütülmesi Hakkında, TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, Ankara;1997.
73. Holland GN. Reconsidering the Pathogenesis of Ocular Toxoplasmosis. *American Journal of Ophthalmology*. 1999:128:502-5.

74. Montoya JG. *Toxoplasmosis*. In: Goldman L, Schafer AI, editors. Goldman Cecil Medicine. 2thed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016:2125-33.
75. Minkoff H, Remington JS, Holman S. Vertical transmission of *Toxoplasma* by human immunodeficiency virus-infected women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1997;176:555-559.
76. Gavinet MF, Robert F, Firtion G, Delouvrier E, Hennequin C, Maurin JR. Congenital Toxoplasmosis Due to Maternal Reinfection During Pregnancy. *Journal of Clinical Microbiology*, 1997;35:1276-7.
77. Tlamçanı Z, Lemkhenete Z, Lmimouni BE. Toxoplasmosis: the Value of Molecular Methods in Diagnosis Compared to Conventional Methods. *Journal of Microbiology and Infections disease*, 2013Ç 3(2),93-99.
78. Kuman AH, Yılmaz U, Üstün S, Gürüz YA. *Toxoplasmoz*. İçinde: Özcel MA(editör). *İmmün Yetmezlikte Önemi Artan Parazit Hastalıkları*, 1.Baskı, *Türkiye Parazitoloji Derneği*, 1995:137-164.
79. Liu Q, Wei F, Gao S. *Toxoplasma gondii* Infection in Pregnant Women in China. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2009: 103,162-6.
80. Bonyadi MR, Bastani P. Modification and Evaluation of Avidity IgG Testing for Differentiating of *Toxoplasma gondii* Infection in Early Stage of Pregnancy. *Cell Biology Journal*, 2013;15:238–243.
81. Montoya JG, Liesenfeld O, Kinney S, Press C, Remington JS. VIDAS Test for Avidity of Toxoplasma-Specific Immunoglobulin G for Confirmatory Testing of Pregnant Women. *Journal of Clinical Microbiology*, 2002;40:2504-8.

82. Wallon M, Franck J, Thulliez P, Huissoud C, Peyron F, Garcia-Meric P. Accuracy of Real-Time Polymerase Chain Reaction for *Toxoplasma gondii* in Amniotic Fluid. *Obstet Gynecol*, 2010;115:727-33.
83. Holliman RE. Toxoplasmosis. In: Cook GC.(Ed). *Tropical Diseases*. 20thed. WB Saunders Company. Philadelphia, 1996:1246-1253.
84. Cengiz SA, Cengiz L, Us E, Cengiz AT. Gebe kadınların serumlarında Rubella IgG ve IgM'nin ELISA ile araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi*,2005;19:19–24.
85. Saraçoğlu F, Şahin İ. Gebe Popülasyonunda Toksoplazma Prevalansı ve Duyarlı Gebelerde Serolojik Dönüşüm Oranı. *Türkiye Klinik ve Jinekoloji Obstetrik*, 2001;11,326–8.
86. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. *Clinical Perinatoloji*, 2015;42:77-103.
87. Dumanlı N. Toxoplamatidae (Toxoplasma, Neospora). İçinde: Dumanlı N, Karaer Z, (Editörler). *Veteriner Protozooloji*,2. Baskı, Ankara, Medisan Yayınevi, 2015: 133-150.
88. Durdu B. Sağlıklı Gebelerde Toksoplazma Seropozitifliği, IgG Avidite Değerlerinin İncelenmesi ve Seropozitifliğe Etki Eden Çeşitli Risk Faktörlerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul,2008.
89. Azab MS, Abousamra NK, Rahbar MH, Elghannam DM, Raafat D. Prevalence of, Risk Factors for, and Oxidative Stress Associated With *Toxoplasma gondii* Antibodies Among Asymptomatic Blood Donors in Egypt. *Azab et al. Retrovirology*, 2012; 9:P27.

90. Laboudi m, Taghy z, Duieb o, Peyron F, Sadak A. *Toxoplasma gondii* Seroprevalence Among Pregnant Women in Rabat, Morocco. *Laboudi et al. Tropical Medicine and Health*, 2021;49:21.
91. Ayi I, Sowah AO, Blay EA, Suzuki T, Ohta N Ayeh-Kumi PF. *Toxoplasma gondii* Infections Among Pregnant Women, Children and HIV-Seropositive Persons in Accra, Ghana. *Ayi et al. Tropical Medicine and Health*, 2016;44:17.
92. Paul E, Kiwelu I, Mmbaga B, Nazaret R, Sabuni E, Maro A, Ndarro A, Halliday J, Chilogola J. *Toxoplasma gondii* Seroprevalence Among Pregnant Women Attending Antenatal Clinic in Northern Tanzania. *Paul et al. Tropical Medicine and Health*, 2018;46:39.
93. Mahdy MAK, Alareqi LMO, Abdul-Ghani R, Al-Eryani SMA, Al-Mikhlaify AA, Al-Mekhlafi A Alkarshy F, Mahmud R. A Community-Based Survey of *Toxoplasma gondii* Infection Among Pregnant Women in Rural Areas of Taiz Governorate, Yemen: The Risk of Waterborne Transmission. *Mahdy et al. Infectious Diseases of Poverty*, 2017; 6:26.
94. Teweldemedhin M, Gebremichael A, Geberkirstos G, Hadush H, Gebrewahid T, Weldegebreal Asgedom S, Gidey B, Asres N, Gebreyesus H. Seroprevalence and Risk Factors of *Toxoplasma gondii* Among Pregnant Women in Adwa District, Northern Ethiopia. *Teweldemedhin et al. BMC Infectious Diseases*, 2019;19:327.
95. Burrells A, Opsteegh M, Pollock K, Alexander C, Chatterton J, Evans R, Walker R, McKenzie CA, Hill D, Innes EA, Katzer F. The Prevalence And Genotypic Analysis of *Toxoplasma gondii* from Individuals in Scotland, 2006–2012. *Burrells et al. Parasites & Vectors*, 2016;9:324.

96. Fanigliulo D, Marchi S, Montomoli E, Trombetta1 CM. *Toxoplasma gondii* in Women of Childbearing Age and During Pregnancy: Seroprevalence Study in Central and Southern Italy from 2013 to 2017. *Parasite*, 2020; 27-2.
97. Foroutan-rad M, Khademvatan S, Majidiani H, Aryamand S, Rahim F, Malehi AS. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in the Iranian Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Tropica*, 2016;160-169.
98. Robinson E, Valk H, Villena I, Strat Y, Tourdjman M. National Perinatal Survey Demonstrates a Decreasing Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* Infection Among Pregnant Women in France, 1995 to 2016: Impact For Screening Policy. *Euro Surveill*, 2021;26.
99. Doğan K, Kafkaslı A, Karaman Ü, Atambay M, Karaoğlu L, Çolak C. Gebelerde Toksoplazma Enfeksiyonunun Seropozitiflik ve Serokonversiyon Oranları. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 2012; 46: 290-294.
100. Kasap B, Öner G, Küçük M, Öztürk N, Akın MN, Arıka S, D.Çaylak S. Muğla'daki Gebelerin Toksoplazma, Rubella, Sitomegalovirüs ve Hepatit Prevalansının Değerlendirilmesi. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi*, 2017; 27:31-36.
101. Yıldız Ç. N, Tetikçok R, Günal Ö, Demirtürk F, Duygu F, Barut HŞ, Erkorkmaz Ü. Türkiye'nin Orta Karadeniz Bölgesi'nde Gebelerde Rubella, CMV ve Toksoplazmozis Seroprevalansı. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2014;6:54-62.
102. İnci A, Yener C, Güven D. Bir Devlet Hastanesinde Gebe Kadınlarda Toksoplazma, Rubella ve Sitomegalovirüs Seroprevalansının Araştırılması. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 2014;7:143-146.

103. Aşcı Z, Akgün S. Afyon İlinde Bir Seroloji Laboratuvarına *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) Antikorları Araştırılması Amacıyla Başvuran Olgulara Ait Sonuçların Değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 2015; 39: 9-12.
104. Toklu G. Gebelerde Toksoplazma, Rubella Virus ve Sitomegalovirus'a Karşı Oluşan Antikorların Sıklığı. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 2013;4: 38-40.
105. Gonca S, Serin MS, Halepliler S, E. Ertürk S. Mersin'de Bir Devlet Hastanesine Başvuran Gebelerde *Toxoplasma gondii* Seroprevalansı. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 2021;45:176-180.
106. Okyay A, Karateke A, Yula E, İnci M, Şilfeler B, Motor V. Hatay Yöresindeki Gebelerde Toksoplazma IgG Seroprevalansı VE Avidite Testinin Tanıya Katkısı. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 2013;10:160-4.
107. Manjunathachar HV, N. Singh K, Chouksey V, Kumar R, K. Sharma R, V. Barde P. Prevalence of Torch Infections and Its Associated Poor Outcome in High-Risk Pregnant Women of Central India: Time to Think for Prevention Strategies. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 2020;38,379-384.
108. Fonseca AL, Silva RA, Fux B, Madureira AP, Furtado de Sousa F, Margonari C. Epidemiologic aspects of toxoplasmosis and evaluation of its seroprevalence in pregnant women, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2012; 45:357-364
109. Abu-Madi MA, Behnke JM, Dabritz H. High Creatures from Qatar *Toxoplasma gondii* Seropositivity and Coinfection with TORCH Pathogens. *American journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2010; 82:626-33.
110. Rosso F, Les JT, Agudelo A, Villalobos C, Chaves JA, Tunubala GA, Messa A, Remington JS, Montoya JG. Prevalence of Infection With *Toxoplasma gondii*

- Among Pregnant Women in Cali, Colombia, South America. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2008;78:504-8.
111. Studenicova C, Ondriska F, Holkova R. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* among pregnant women in Slovakia. *Epidemic Mikrobioloji Immunology*, 2008; 57:8-13.
 112. Hacımustafaoğlu M. Kızamıkçıklı Çocuk ve Gebe Teması Yönetimi. *Pediatric Enfeksiyon Dergisi*, 2019;13,67-70.
 113. Uslu H, Uyanık MH, Balcı Akpınar R, Çelebioğlu A. Seroprevalence of Rubella and Cytomegalovirus in Nursing Students. *Pakistan Journal Medical Sciences*, 2010;26:649-652.
 114. Eyeberu A, Debell A, Balis B, Lami M, Tefera T, Getachew T. Burdens of Rubella and Cytomegalovirus Infections Among Pregnant Women in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Africa Nursing Sciences*, 2022.
 115. Muliyil DE, Singh P, Jois SK, Otiv S, Suri V, Varma V, Abraham A, Raut C, Gupta M, Singh M, Viswanathan R, Naik S, Nag V, Benakappa A, Bvdekar A, Sapkal G, Singh K, Gupta N, Verma S, Santhar S, Mishra S. Sero-Prevalence of Rubella Among Pregnant Women in India. *Science Direct*, 2018;7909-7912.
 116. Wondimeneh Y, Moges T, Ferede G, Abera B, Workineh M, Birhanie M, Tessema B. Rubella Virus Infections And Immune Status Among Pregnant Women Before the Introduction of Rubella Vaccine in Amhara Regional State. *International Journal of Infectious Diseases*, 2018; 14-22.
 117. Mariam M, Aboud S, Majigo M, Grob U, Mshana S. Adverse Pregnancy Outcomes Among Pregnant Women With Acute Rubella Infections in Mwanza City. *International Journal of Infectious Diseases*, 2019; 72-77.

118. Vueba A, Faria C, Almendra R, Santana P, Sousa M. Seroepidemiology Study of Cytomegalovirus and Rubella in Pregnant Women in Luanda, Angola: Geospatial Distribution and its Association With Socio-Demographic and Clinical-Obstetric Determinants. *National Library of Medicine*, 2022; 22-144.
119. Marcia S, Viviani S, Montomoli E, Trombetta CM. Elimination of Congenital Rubella: a Seroprevalence Study of Pregnant Women and Women of Childbearing Age in Italy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2020; 16:895-898.
120. Zahir H, Aarsalane L, Elghouat G, Mouhib H, Elkamouni Y, Zouhair S. Seroprevalence of Rubella in Pregnant Women in Southern Morocco. *The Pan Africa Medical Journal*, 2020.
121. Qinghong M, Luo J, Li L, Shi W, Yu J, Shen Y, Wang Y, Yao K. Rubella Seroprevalence Among Pregnant Women in Beijing. *BMC Infectious Diseases*, 2018; 18,130.
122. Fonseca AL, Silva RA, Fux B, Madureira AP, Sousa FF, Margonari C. Epidemiologic Aspects of Toxoplasmosis and Evaluation of its Seroprevalence in Pregnant Women. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2018; 45.
123. Çiçek A, Duygu F. Şanlıurfa İlindeki Doğurganlık Çağındaki Kadınlarda Rubella Antikorlarının Araştırılması: Üç Yıllık Değerlendirme. *Dicle Tıp Dergisi*, 2012; 39:174-178.
124. Aynioğlu A, Aynioğlu Ö, Altunok E. Zonguldak İlindeki Gebelerde *Toksoplasma gondii*, Rubella ve Sitomegalovirüs Seroprevalansı. *Klimik*, 2015.

125. Obut M, Doğan Y, Bademkiran MH, Akgül S, Kahveci B, Peker N, Uzundere O, Kaçar C, Özbek E, Gül T. Diyarbakır İlindeki Gebe Kadınlarda Toksoplasma, Rubella ve Sitomegalovirüs Seroprevalansı. *Dicle Tıp Dergisi*, 2019; 46:2.
126. Dykewicz CA, Kruszan-Moran D, McQuillan GM, Williams WW, Van Loon FPL, Cossen C, Forghani B, Hadler SC. Rubella Seropositivity in the United States, 1988-1994. *Clinical Infectious Diseases*, 2001; 33:1279-1286.
127. Şentürk Ş, Kağıtçı M, Balık G, Şahin K, Şahin F. Doğu Karadeniz Bölgesi'ndeki Gebe Kadınlarda Rubella Virus Seroprevalansı. *Van Tıp Dergisi*, 2016; 23: 242-245.
128. Nazik S, Duran İ, Nazik H, Duran Ş. Gebelikte Toksoplasma ve Rubella Seropozitifliğinin Değerlendirilmesi. *Balıkesir Medical Journal*, 2017; 1-1.
129. Nisbet A, Omuse G, Revathi G, Rodney DA. Seroprevalance data at a Private Teaching Hospital in Kenya: an Examination of *Toxoplasma gondii*, Cytomegalovirus, Rubella, Hepatitis a and Entamoeba Histolytica. *National Library Medicine*, 2018; 13, 5-6
130. Al-mohammad H, Amin T, Balaha M, Al-moghannum MS. Toxoplasmosis Among the Pregnant Women Attending a Saudi Maternity Hospital: Seroprevalence and Possible Risk Factors. *National Library Medicine*, 2010; 104:493-504.
131. Mocanu AG, Gorun F, Ciohat I, Navolan D, Malita D, Vilibic-Cavlek T, Dahma G, Neamtu R, Popescu D, Cioca A, Craina M. Simultaneous Seroprevalence to *Toxoplasma gondii*, Cytomegalovirus and Rubella Virus in Childbearing Women from Western Romania, *National Library Medicine*, 2021; 57, 927.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Doğum tarihi: Doğum Yeri: Medeni Hali: Uyruğu: Adres: Tel: Faks: E-mail:
Eğitim
Lise: Lisans: Yüksek lisans:
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce:
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
İlgi Alanları ve Hobiler

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹

Öğrencinin Adı ve Soyadı	Büşra KAVUN
Öğrencinin Numarası	
Ana Bilim Dalı	Tıbbi Mikrobiyoloji
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	%12	% 15
II. Genel Bilgiler	%10	% 35
III. Materyal ve Metod	%12	% 35
IV. Bulgular	%0	% 15
V. Tartışma	%0	% 20

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
----------------------	---------------

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
KARAR		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Prof. Dr. M. Hamidullah UYANIK
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Gebelerde Rubella ve Toxoplasma Seroprevalansının Araştırılması
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 3 Karar No: 27	Tarih: 31.03.2022
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin Kendisi tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

EK-4. KURUM İZNİ

T.C

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Tıbbi Mikrobiyoloji bölümünde Prof.Dr. M. Hamidullah UYANIK gözetiminde yüksekisans yapmaktayım.

'Gebelerde Rubella ve Toxoplasma seroprevalansının araştırılması' adlı tez çalışmam için Atatürk Üniversitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezine bağlı Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik ve Poliklinik birimine başvuru yapan gebe kadınların bilgi sistem arşivinde kayıtlı verilerini kullanacağımı bilgilerinize sunarım.

