

**T.C**  
**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**CERRAHİ TIP BİLİMLERİ**

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim**  
**Dalı**

**GEBELERDE**  
**TOXOPLASMA GONDİİ VE**  
**SİTOMEGALOVİRÜS**  
**SEROPOZİTİFLİK, SEROKONVERSİYON VE**  
**FETUSA GEÇİŞ ORANININ**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR.KEZİBAN BİLGİN DOĞAN**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOÇ.DR.AYŞE KAFKASLI**

**MALATYA-2006**

# 1. İÇİNDEKİLER

I.	İÇİNDEKİLER	1
II.	ÇİZELGELER DİZİNİ	2
III.	ŞEKİLLER DİZİNİ	3
IV.	SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	4
V.	GİRİŞ	5
VI.	GENEL BİLGİLER	7
	6.1. Toksoplazmozis	7
	6.1.1.Tarihçe	7
	6.1.2. Etken	8
	6.1.3. İmmünoloji	12
	6.1.4. Bulaşım	14
	6.1.5. Epidemiyoloji	15
	6.1.6.Klinik	17
	6.1.7 Tanı ve Tarama	21
	6.1.8 Tedavi ve Koruma	27
	6.2. İnsan Sitomegalovirüs Enfeksiyonu	29
	6.2.1 Virüsün Yapısı	29
	6.2.2. Patoloji	30

6.2.3. İmmünoloji	31
6.2.4. Epidemiyoloji	31
6.1.5. Bulaşım	32
6.1.6. Klinik	33
6.1.7. Tanı	35
6.1.8. Gebeliğin Yönetimi	38
6.1.9. Tedavi ve Koruma	38
VII. GEREÇ VE YÖNTEM	39
VIII. BULGULAR	40
IX. TARTIŞMA	48
X. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
XI. ÖZET	58
XII. SUMMARY	59
XIII. KAYNAKLAR	60

## 2. ÇİZELGELER DİZİNİ

Tablo 1 : Dünyada <i>Toxoplasma gondii</i> seropozitiflik oranları
Tablo 2 : Bölgelere göre <i>Toxoplasma gondii</i> seropozitiflik oranları
Tablo 3 : Tedavi ile transplasental geçişteki azalma oranları
Tablo 4 : Gebelerde dünyadaki <i>HCMV</i> antikor prevelansı
Tablo 5 : Gebelerin trimesterlere göre dağılımı

Tablo 6 : Her üç trimestirde IgG antikorlarının, ELİSA ve IFAT yöntemleriyle

seropozitiflik oranları

Tablo 7 : ELISA ve IFAT yöntemleriyle, anne ve kord kanından elde edilen test

sonuçları

Tablo 8: Ankete göre *Toxoplasma gondii* IgG seropozitiflik oranları

Tablo 9: ELİSA ile taranan gebelerin *HCMV* seropozitiflik oranları

Tablo 10: Multiparite ve *HCMV* seropozitiflik ilişkisi

Tablo 11: Yaş ve *HCMV* seropozitiflik ilişkisi

Tablo 12: Anket formu

Tablo 13: Dünyada gebelerde *Toxoplasma gondii* seropozitiflik oranları

Tablo 14: Gebelik haftalarına göre konjenital toksoplazmozis görülme sıklığı

### 3. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: *Toxoplasma gondii* trofozoidinin elektron mikroskobunda görünümü

Şekil 2: *Toxoplasma gondii*'nin yaşam döngüsü

Şekil 3 : *HCMV* yapısı

Şekil 4: Toksoplazmozis immüendiagnozu

Şekil 5: Gebelerde IFAT yöntemiyle *Toxoplasma gondii* seropozitiflik ve seronegatiflik yüzdeleri

Şekil 6: Kord kanında IFAT yöntemiyle

*Toxoplasma gondii* seropozitiflik ve seronegatiflik yüzdeleri

Şekil 7: Gebelerde ELİSA yöntemiyle

*Sitomegalovirüs* seropozitiflik ve seronegatiflik yüzdeleri

Şekil 8: Multiparite ve *Sitomegalovirüs* seropozitiflik ilişkisi

Şekil 9: Yaş ve *Sitomegalovirüs* seropozitiflik ilişkisi

#### 4.SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

**HCMV:** *İnsan Sitomegalovirüsü*

**T.gondii:** *Toxoplasma gondii*

**PAS :** Periodik asit-schiff

**IFN :** İnterferon

**TNF:** Tümör nekrozis faktör

**IL:** İnterlökin

**BOS:** Beyin omurilik sıvısı

**BAL:** Bronkoalveolar lavaj

**PCR:** Polimeraz zincir reaksiyonu

**DT:** Dye testi

**İHA:** İndirek hemagglütinasyon testi

**İFAT:** İndirek floresan antikor testi

**DA:** Direk agglütinasyon

**ELISA:** Enzyme-linked immünosorbent assay

**ISAGA :** İmmünosorbent Agglütinasyon Deneyi

**CF:** Kompleman fiksasyon testi

**ELIFA :**Enzyme-linked immunofiltration assay

## **5.GİRİŞ VE AMAÇ**

### **5.1. Toksoplazmozis**

Toksoplazmozis; zorunlu hücre içi paraziti olan *Toxoplasma gondii*'nin (*T.gondii*) neden olduğu, enfekte kedi dışkısı, kontamine yiyecekler, kistle enfekte pişmiş ya da az pişmiş etler, çiğ yumurta, çiğ süt, kan transfüzyonu, organ transplantasyonu, plasenta yoluyla bulaşan bir enfeksiyondur. Sağlıklı erişkinlerde %90 asemptomatik seyreder, ömür boyu bağışıklık bırakır. Ancak; immün yetmezliği olanlarda ve gebelikte fetal enfeksiyon nedeniyle önem kazanır. Akut maternal toksoplazma enfeksiyon sıklığı 1000 canlı doğumda 1–2 (0,6-8,5) dir. Gebelikte *T.gondii* seropozitifliği ve serokonversiyon sıklığı ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye değişmektedir.

## **5.2. İnsan Sitomegalovirüs Enfeksiyonu**

Herpesvirüs grubundan, çift sarmal DNA içeren *insan sitomegalovirüs (HCMV)*, sitomegalik inklüzyon hastalığına neden olmaktadır. Primer enfeksiyondan sonra, virüs organizmada latent olarak kalmakta, diğer herpesvirüsler gibi serumda antikorların varlığına rağmen periyodik reaktivasyona ve viral yayılıma neden olmaktadır.

*HCMV* çok yaygın olmasına rağmen, yalnız doğal veya ilaçlara bağlı immün yetmezliği olan erişkinlerde ve ya fetusda ciddi enfeksiyon ve sekellere neden olmaktadır.

Bulaşımı, enfekte vücut sekresyonları ile direkt temas; cinsel ilişki, solunum yolu, laktasyon ya da kan ürünleri ve transplasental yol ile olmaktadır. Konjenital enfeksiyon sıklığı % 0,5-2,5'tur.

## Amaç

1. Turgut Özal Tıp Merkezi (T.Ö.T.M) Kadın Hastalıkları ve Doğum AD'ı gebe polikliniğine başvuran takipli gebelerde, her üç trimesterde *T.gondii* seropozitiflik ve serokonversion oranını tespit etmek,
2. Acil polikliniğine başvuran takipsiz gebelerde *T.gondii* seropozitiflik oranını saptamak;
3. Maternal kan *T.gondii* serolojik bulguları ile yenidoğanın kordon kanı serolojik bulgularını karşılaştırmak,
4. T.Ö.T.M Kadın Hastalıkları ve Doğum AD'ı gebe polikliniğine başvuran takipli gebelerde, her üç trimesterde *HCMV* seropozitiflik ve serokonversion oranını tespit etmek,
5. Maternal kan *HCMV* serolojik bulguları ile kordon kanı *HCMV* serolojik bulgularını karşılaştırmak,
6. Maternal ve kordon kanı *HCMV* serolojik bulguları ile maternal ve kordon kanı *HCMV* antijenemi ve PCR bulgularını karşılaştırmak.

Tüm dünyada ve Türkiye'de konjenital *T.gondii* ve *HCMV* enfeksiyonunun prenatal tanısını erken koymak için yaygın şekilde yeni laboratuvar yöntemleri araştırılmakta ve denenmektedir. Yapılan çalışmalardaki ortak amaç, intrauterin geçirilen *T.gondii* ve *HCMV* enfeksiyonunun neden olabileceği fetal sekellerin erken tespit edilmesi ve bu konuda



ailelerin bilgilendirilmesidir. Böylece, gebeliğin devamına ya da sonlandırılmasına karar verilmesi sağlanabilir. Ayrıca, gebelerde *T.gondii* ve *HCMV* primer enfeksiyonu tespit etmek için, rutin gebe taramasının yapılıp, yapılmamasının gerekliliğinde tartışılmaktadır.

## **6.GENEL BİLGİLER**

### **6.1.Toksoplazmozis**

Toksoplazmozis, zorunlu hücre içi paraziti olan *T.gondii*'nin neden olduğu bir hastalıktır. Tüm dokulara yayılabilme özelliğine sahip olan parazitin neden olduğu enfeksiyon %90 asemptomatik olarak seyreder. İmmün sistemin çeşitli nedenlerle baskılandığı durumlarda ise fırsatçı sayılabilen protozoa enfeksiyonlarının en önemlisi olarak karşımıza çıkar. Son yıllarda dünyada AIDS'in yayılması, organ nakli ameliyatlarının artması, kanser tedavisinde immün sistemi baskılayıcı ilaç kullanımları sonucunda ölümcül olabilen değişik klinik tabloların görülmesi ve neden olduğu intrauterin enfeksiyon toksoplazmozun önemini artırmıştır (1,2,3).

#### **6.1.1.Tarihçe (1,4)**

*Toxoplasma gondii* ilk kez 1908 yılında Charles Nicolle ve L. Manceaux tarafından bir Afrika kemirgeni olan *Ctenodactylus gondii*'de bulunmuş ve tanımlanmıştır. Cins ismi ise, parazit yay şekline benzediği için Yunancada aynı anlama gelen toxon kelimesinden alınmıştır.

İnsanda ise ilk defa, 1923 yılında Praglı Oftalmolog J.Janku hidrosefalili 16 aylık bir çocuğun retinasındaki yalancı kistlerde bir parazit bulmuş, 1928'de C.Levaditi bu paraziti *Toxoplasma gondii* olarak isimlendirmiştir.

Wolf, Cohen ve Paige 1939 yılında 31 günlük bir çocuğun beyninden bu paraziti izole etmiş ve aynı araştırmacılar 1940 yılında tavuk embriyosunda paraziti üretmişlerdir.

M. Pinkerton ve Weinman 1940'da erişkinde ölümle biten döküntülü, atipik pnömoniye neden olan toksoplazmozun bildirmişlerdir.

A.B. Sabin 1941 yılında çocuklarda *T.gondii* ensefalitini yazmış ve 1942'de insanda yeni ortaya çıkarılan toksoplazmoz hakkında toplanan bilgileri sunmuştur.

J.K. Frenkel 1948'de toksoplazmin ile deride aşırı duyarlılık reaksiyonunu tarif etmiş, Sabin ve Feldman kendi adlarını taşıyan boya yöntemiyle bu parazite karşı insanlarda antikörlerin bulunduğunu saptamışlardır.

H. Wilder, 1952'de erişkinlerde *T.gondii* korioretinitini tarif etmiş ve *T.gondii*'nin retinada çoğaldığını bildirmiştir.

L.Jacobs ve M.N.Lunde 1957'de toksoplazmoz tanısında indirekt hemaglütinasyon deneyinin iyi sonuç verdiğini ortaya koymuşlardır.

G. Desmonts ve ark. tarafından 1965’de et yemekle toksoplazmozun bulaşabileceği tespit edilmiştir. W.H.Hutchison kedigillerin dışkısından *T.gondii*’nin bulaşabileceğini saptamıştır. Bazı araştırmacılar 1970 yılında *T.gondii*’nin kedi bağırsağındaki şizogonik ve sporogonik evrimini ortaya çıkarmıştır. Frenkel ve ark. ayrıca Dubey ile ark. tarafından da *T.gondii* ‘nin evrimi tarif edilmiştir.

Yurdumuzda, toksoplazmoz ilk kez 1950’de Ord.Prof.Dr. Şevki Akçay, Dr. Mahir Pamukçu ve Veteriner Satı Baran tarafından bir köpekte histopatolojik bulgularla tespit edilmiştir. İlk insan olgusu ise 1953 yılında Unat ve ark. tarafından saptanmıştır.

R. Adasal, B. Onul, M .Özsan ve D. Uysalefe tarafından 1954 yılında hidrosefalili bir toksoplazmoz vakası sunulmuştur. Türkiye’de hayvanlarda toksoplazmoz yaygınlığı üzerine ilk çalışmalar da H. Ekmen tarafından yayınlanmış, bu araştırmacı 1967 ve 1970 yıllarında değişik hayvanlarda toksoplazmoz antikorlarıyla çalışmıştır .

### **6.1.2. Etken**

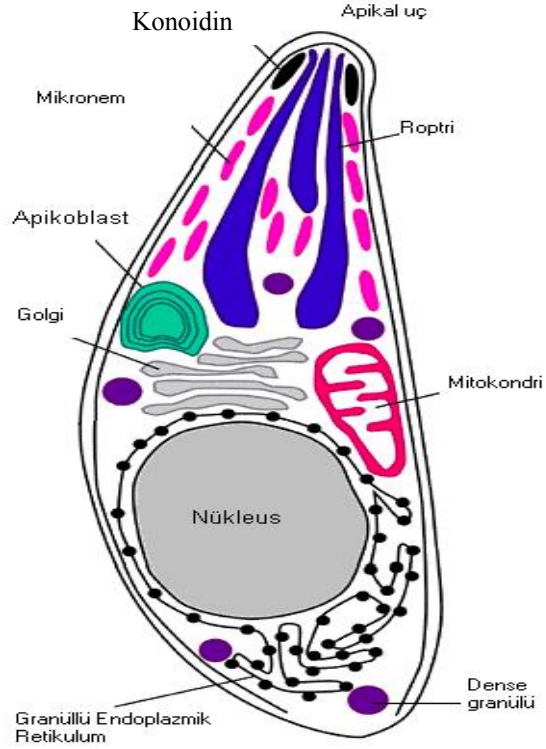
#### **A. Morfoloji(1-3,5)**

Zorunlu bir hücre içi paraziti olan *T.gondii*’nin üç enfektif evresi vardır .

1. Trofozoit (takizoit, endozoit) : Hızlı çoğalan form
2. Bradizoit (kistizoit): Doku kisti içinde yavaş çoğalan form
3. Ookist: Yalnızca kedi dışkısında bulunan form

## 1.Trofozoitler ( Takizoit, Endozoit)

Enfeksiyonun akut döneminde görülen ve hızlı çoğalan bu formu, 2-4 µm eninde, 4-8 µm boyunda, mandalina dilimi şeklinde veya oval olup, bir ucu sivri diğer ucu yuvarlaktır.



**Şekil 1:** *T.gondii* trofozoitinin elektron mikroskopta görünümü (2)

Giemsa veya Wright boyası ile iyi boyanmaktadır. Nükleus genellikle merkezi yerleşimli olup, kamçı, sil veya yalancı ayak bulunmaz. Kayarak veya bükülerek hareket eder. Parazitin tipik bükülmelerinin konoidin hareketine bağlı olarak değiştiği, çoğalıp yaşaması için hücre içi yerleşmesinin gerekli olduğu bildirilmektedir. Parazitin bu şekli serolojik tanı yöntemlerinde sıklıkla kullanılmaktadır .

Elektron mikroskobu ile parazitin yapısı incelendiğinde, organel yönünden oldukça gelişmiş olup; dışta iki tabakalı pelikül, tepe kompleksi, konoid, pelikül altı fibriller, roptriler, mikronemler, mikropor, nukleus, mitokondriler, endoplazmik retikulum, golgi aygıtı ve ribozomlar görülmektedir .

Trofozoitler akut dönemde parazitemi ile tüm vücuda dağılılabılır ve tüm nükleuslu hücreleri enfekte edebilir. En sık beyin, kalp ve iskelet kaslarında bulunurlar. Trofozoitin on tanesinin normal mukozadan girmesinin enfeksiyon gelişimi için yeterli olduğu bilinmektedir. Ayrıca ısıya, donmaya ve mide asidine dayanıksızdır.

## **2. Doku Kistleri (Bradizoitler)**

Doku kistleri yuvarlak ve ya oval olup, 10-200 µm çapında olabilmektedir. Büyüklükleri değişik olan bu kistler içinde birkaç adet veya bazen onbin adet bradizoit bulunabilmektedir. Şekil ve yapı olarak takizoitlere benzerler, çoğalmaları daha yavaştır. Periodik acid-Schiff boyası (PAS), Wright, Giemsa, Gomori'nin methenamine silver ve immünoperoksidaz boyaarıyla iyi boyanırlar. Doku kistleri hayvanlarda enfeksiyonun sekizinci günü gibi erken bir dönemde oluşabilmekte ve büyük bir olasılıkla konağın ömrü boyunca canlı kalmaktadır. Her organa yerleşebildikleri halde genellikle beyin, iskelet ve kalp kasını tercih etmektedirler.

Kist duvarı peptik ve triptik etki ile parçalandığında serbest kalan parazitlerin pepsin-HCl içinde iki saat, tripsin içinde altı saat canlı kalabildikleri, böylece normal sindirim peryodunda midede ve daha uzun süre duodenumda canlılıklarını yitirmedikleri gözlemlenmiştir. 61°C üstünde 4 dakikada, ışınlama ile (25 raddan daha fazla) ve ya - 20

°C 18-24 saatte dondurularak öldüğü, 4°C ise iki ay kadar canlılığını koruduğu bilinmektedir.

### **3. Ookistler**

Oval, 10x12µm büyüklüğünde olup, iki tabakalı bir duvarla çevrilidir. Ookistler yalnızca son konak olan kedigillerde bulunur. Kedi tarafından sindirim yoluyla alınan doku kistleri veya ookistler, kedinin bağırsak epitel hücrelerinde şizogoniyle aseksüel, gametogoni ile seksüel olarak çoğalır ve olgunlaşmamış ookist halinde dışkıyla dışarı atılırlar. Dışkıyla atılmaları yedi-yirmi gün sürer. Bu şekli bulaşıcı değildir. Ookistler kimyasal dezenfektanlara ve dış ortamda donmaya, aşırı ısı ve kuruluğa karşı dayanıklıdır. Ilıman bölgelerde nemli toprakta bir yıldan fazla canlı kalabilir, rüzgar ve ısı ile çok uzak mesafelere taşınabilir. Bulaşıcı olabilmesi için, olgunlaşması (sporulasyon) gerekmektedir. Sporulasyon süresi, ortamın ısı ve oksijenine göre değişmektedir. 4°C iki-üç gün, 15°C de sekiz gün, 11°C ondört-yirmidört gün sürdüğü, 4°C nin altında ve 37°C üstünde ise sporulasyon oluşmadığı gösterilmiştir (3).

Dış ortamda uygun koşullarda ookist içinde oluşan sporoblast uzayıp 8.5x6 µm büyüklüğünde sporokistlere dönüşür, her sporokistte 8x2 µm büyüklüğünde ve yarım ay şeklinde dört tane sporozoit meydana gelir.

### **-Yaşam Döngüsü**

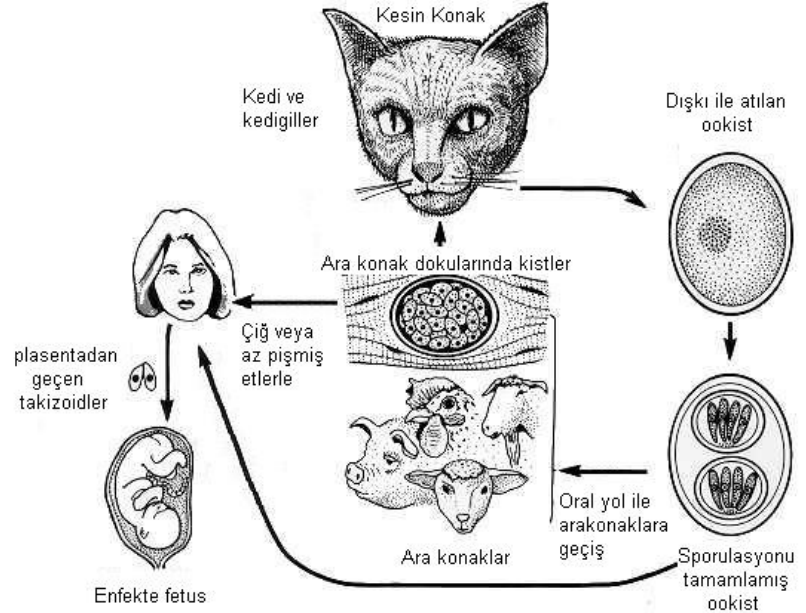
*T.gondii*'nin yaşam döngüsünde; seksüel ve aseksüel olmak üzere iki farklı çoğalma dönemi vardır. Seksüel çoğalma son konağı olan kedilerde görülür. Yavru kediler dışında herhangi bir hastalık ya da semptom görülmez. Doku kistleri ya da ookistlerle enfekte olan kedilerde, barsakta serbestleşen sporozoitler intestinal mukoza

hücrelerini istila eder. Enfekte ettikleri hücrelerde endodiyogeni (bir ana hücre içinde iki kız hücre oluşup bu ana hücreyi parçalaması) yoluyla çoğalırlar. Sadece son konakları olan kedilere özgü olarak, barsak epitel hücrelerinde erkek ve dişi gametositler gelişir. Gametogoni ile seksüel çoğalma dönemi sonunda tek hücreli oositler oluşur. Hücrelerin parçalanması ile barsak lümenine dökülen oositler ookist adını alır ve dışkı ile atılır. Ookistler ilk atıldığı dönemde olgunlaşmamıştır, üç-beş günlük bir sürede sporozoitler gelişerek enfektif hale gelirler.

Ookistler kediler veya ara konak olarak kuşlar, kemirgenler ve memelilerin yüzlerce türünü enfekte edebilir. Bu dönemde çoğalma aseksüel olarak ara konaklar ve kedilerde, barsak epitel hücreleri ile barsak dışı doku ve organlarda sürer. İki tür ara konakta etkenin farklı formları ile bulaşma görülür.

Otçul ara konaklar enfektif ookistlerin yenmesi ile etçil ara konaklar ise pseudo kist veya doku kistleri ile enfekte olur. Konak barsağında serbestleşen sporozoitler veya bradizoitler barsak epitel hücrelerini ve öncelikle retikuloendotelial sistem hücreleri olmak üzere ekstraintestinal hücreleri enfekte eder. Başlangıçta, kan ve lenfatik dolaşım yoluyla, akut dönemde mezenterik lenf düğümleri ve karaciğer, kronik dönemde ise beyin, kalp ve iskelet kasları enfekte olur. Hücre içi çoğalma endodiyogeni ile sürer. Takizoit içeren pseudokist denen yapılar oluşur. Enfekte hücrelerde çoğalma hücrenin parçalanması veya doku kisti oluşuncaya kadar sürer. Serbestleşen takizoitler diğer hücreleri enfekte edebilir.

Etçil ve otçul her iki ara konak tipinde takizoitlerin yayılımı sırasında plasenta yoluyla fetusa geçiş olabilmektedir.



Şekil 2: *T.gondii*'nin yaşam döngüsü (2)

### 6.1.3. İmmünoloji (1-9)

*Toxoplasma gondii* ile oluşan enfeksiyon hem hücresel hem de humoral immün cevabı uyarır, ancak hücresel yanıt daha baskındır. Konağın immün cevabı hastalığın gidişini ve şiddetini etkiler. İmmünite geliştiğinde takizoitlerin çoğalması durur, özellikle beyin ve kaslarda yıllarca kalan doku kistleri oluşur. *T. gondii*, immün mekanizmalardan korunmak için hücre içinde yaşar ve çoğalır. Makrofaja nonfagositik bir yolla girerek fagolizozom füzyonunu önler ve oksidatif patlamayı aktive etmez. Makrofajların hücre içi parazitleri öldürme kabiliyeti, parazitlerin önceden antikorlarla karşılaşmasıyla büyük ölçüde artar. Makrofajlar tarafından antikor kaplı *T.gondii* paraziti



tanınır. Bu tetikleme, normal fagositozudur ve sonuçta reaktif oksijen ve nitrojen mediatörleri ve lizozomal enzimler ile parazit öldürülür.

### **-.Humoral İmmünite**

İnsan enfeksiyonlarında *T.gondii*'ye karşı sıklıkla yüksek miktarda antikor titrasyonu görülmesine rağmen, koruyucu immünitinin oluşmasında bu antikorlar sekonder role sahiptir. Enfekte kişilerde IgM, enfeksiyonu takiben genellikle beş gün ile iki hafta içinde ortaya çıkar. IgG ise enfeksiyondan bir-iki hafta sonra oluşur ve yaklaşık iki ayda pik yapar. IgG titresi daha sonra yavaş bir şekilde azalır ve düşük seviyede kalır. IgG'nin varlığını göstermek, *T.gondii* ile oluşan eski bir enfeksiyonun kanıtıdır. IgM'nin saptanması; daima bir akut enfeksiyonu göstermesine rağmen, daha hassas tanı yöntemlerinin geliştirilmesi sonucu akut enfeksiyonun başlangıcından aylar hatta yıllar sonra bile saptanabilmektedir. Bu bulgular, toksoplazmozlu hastalarda serolojik test sonuçlarının yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle hasta kanı genellikle üç hafta arayla tekrar test edilir. IgM titrasyonundaki artış, yeni oluşmuş bir enfeksiyonun güvenilir bir göstergesidir. IgA antikorları erken olarak saptanabilir ve enfeksiyondan sonra üç ile dokuz ay arasında seviyesi azalır. Hem IgM hem de IgA'nın aynı anda tesbiti, toksoplazmozun akut fazını gösterir. Son zamanlarda hamile kadınlarda risk tayini için kullanılmaktadır. IgE antikorları da enfeksiyonun erken dönemlerinde ortaya çıkar ve sonra seviyesi azalmaya başlar. IgE'nin tespiti de, bir akut hastalık göstergesidir.

### **-Hücrel İmmünite**

*Toxoplasma gondii*'ye karşı koruyucu immünitede T lenfositler anahtar rol oynamaktadır.

*T.gondii* enfeksiyonunda dominant hücre tipi CD8(+) T lenfositlerdir. CD8(+) T hücreleri ve interferon (IFN) enfeksiyona dirençte kritik bir görev yaparlar. T hücreleri de kronik toksoplazmozda önemli bir koruma sağlamaktadır ve yüksek derecede virulan takizoitlerle antikor izotop dönüşümünün sağlanmasında yardımcı hücreler olduğu gösterilmiştir.

*T.gondii*'ye karşı immün cevapta naturel killer (NK) hücreleri de görev yapar. İnterleukin(IL)-12 muhtemelen NK hücrelerinden IFN yapımını artırarak enfeksiyona karşı korunmada rol oynamaktadır. Kronik enfeksiyonlar; azalmış CD4(+) T hücreleri ve IFN üretimi ile ilgilidir. Bu gözlemler, muhtemelen CD4(+) T hücrelerinin azaldığı AIDS'li hastalarda toksoplazmozun yüksek insidansının altında yatan nedeni göstermektedir. Trombositler de konak savunmasında toksoplazmoza karşı koruyucu hücrelerden biridir. Trombositler, makrofajlar ve diğer efektör hücreler gibi IgE ile ilişkili antikor bağımlı sitotoksitede rol oynayan Fc reseptörlerini yüzey membranlarında taşırlar. Antikorların yokluğunda bile, direkt hücre temasında trombositler, takizoitler için sitotoksik etkilidirler. IFN-gamma ve tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa gibi sitokinler, trombositlerin sitotoksik aktivitelerini güçlendirir. Toksoplazmozda, hücrel bağışıklıkta rol oynayan duyarlı lenfositlerin nakli ile hücrel bağışıklık aktarılabilmektedir.

### **- İmmünosüpresyon**

İmmünosüpresif etki, toksoplazmozlu hastalarda T hücre cevabında sınırlama yapar ancak B hücre cevabını etkilemez. T hücre sayısının düşük olduğu HIV ile enfekte kişilerde, yaygın toksoplazmoz sık görülen bir komplikasyondur. Toksoplazmik

ensefalit riski CD4(+) T hücre sayısının düşmesiyle yükselmekte, en yüksek insidans ise CD4(+) T hücre sayısının 100/mm<sup>3</sup>'den daha az olan hastalarda görülmektedir.

Konjenital toksoplazmozda, T hücre fonksiyonları zayıftır. Fetal gelişimin kritik safhasında parazitin varlığı, parazit ile kendi dokularını immünolojik olarak ayırt edemeyen lenfosit üretimi ile sonuçlanır ve IFN-gamma ile IL-2'nin daha az üretilmesine yol açmaktadır. Semptomatik bebeklerde de *T.gondii* antijenlerine olan cevap azalmış olup, bu cevap genellikle hastalığın daha ciddi olmasıyla ilişkilidir.

#### **6.1.4. Bulaşım (1-9)**

*T.gondii* insanlara esas olarak ağız yoluyla bulaşır. Dış ortamdaki koşullara oldukça dirençli olan ookistler uzun süre canlılıklarını sürdürebilirler. Ookistlerin bulaştığı eller, eşyalar ve yiyeceklerin ağza götürülmesiyle etkenin oral yolla direk bulaşımı olasıdır. Toprakla oynayan, el yıkama alışkanlığı olmayan ve toprak yeme alışkanlığı olan çocuklar, toprakla uğraşan erişkinler, enfekte sebze ve meyveleri çiğ olarak yiyen kişiler sporlu ookistlerle enfekte olmaktadır.

Bradizoit şekliyle bulaşım; enfekte hayvan etlerinin çiğ veya az pişmiş şekilde tüketilmesi sonucu görülür. En sık rastlanan bulaşım şeklidir. Organ transplantasyonlarında da bu tür bulaşım görülür.

Takizoit şekliyle bulaşım akut toksoplazmozun parazitemi döneminde salya, sümük, süt, gözyaşı, vajinal salgı, semen, dışkı ve idrar gibi tüm vücut salgılarıyla olur. Aynı şekilde çevre sularıda kirlenebilir ve epidemilere neden olabilir.

Parazitemi döneminde; enfekte vericiden kan transfüzyonuyla bulaşım olabileceği gibi, anneden fetüse bulaşım plasenta aracılığıyla olur. Laboratuvar enfeksiyonlarında bulaşım, takizoitlerle olmaktadır. Nadirde olsa ookist içeren tozların inhalasyonu ile de bulaş bildirilmiştir. İnsandan insana bulaşma yalnızca gebelikte plasental yol ile etkenin fetusa geçmesi ile olmaktadır (16,17).

Bulaşım;

1. Enfekte kedi dışkısı,
2. Kontamine yiyecekler ve sular,
3. Kistle enfekte pişmiş ya da az pişmiş etler,
4. Çiğ yumurta, çiğ süt,
5. Kan transfüzyonu,
6. Organ transplantasyonu,
7. Plasenta
8. Nadiren inhalasyon yoluyla olmaktadır.

#### **6.1.5. Epidemiyoloji**

*T.gondii*, insan dahil bütün memelilerde ve kuşlarda tüm çekirdekli hücreleri enfekte edebilmektedir. Tüm dünyada ve ülkemizde yaygın ve sık rastlanan bir enfeksiyon olup, dünya nüfusunun üçte birinin *T. gondii* ile enfekte olduğu bildirilmektedir. Dünyada yapılmış çalışmaların büyük çoğunluğunda, yaşam tarzı ve bölgesel farklılıklarının incelendiği görülmektedir.

Bu çalışmalarda sosyoekonomik düzeyi düşük olan Güney Amerika ülkelerinde ve Fransa gibi çiğ etin bol tüketildiği ülkelerde %80 gibi yüksek oranda seropozitiflikler bildirilmiştir. İmmünsistemi baskılanmış çeşitli hasta gruplarında ve gebelerde de benzer araştırmalar yapılmıştır. Çiğ et yeme, kedi besleme gibi yaşam tarzı farklılıklarının etkisini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Sonuç olarak,

seropozitifliğin; yaşla doğru orantılı olarak arttığı, cinsiyetin önemli bir faktör olmadığı, yaşam tarzı, beslenme alışkanlığı ve coğrafik faktörlerin etkili olduğu gösterilmiştir (1-3,5-9).

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

**Tablo 1:** Dünyada *T.gondii* seropozitiflik oranları (5)

Türkiye’de yapılan çalışmalar incelendiğinde, çocuklar hariç tutulursa, sağlıklı kişilerde IgG pozitifliğinin %16-55 arasında değiştiği görülmektedir. Bu oran toksoplazmoz ön tanılılarda %13-70 aralığına yükselmektedir. Sadece hamileler incelendiğinde IgG pozitifliğinin %34-70 arasında değiştiği, düşük, ölü doğum, erken doğum yapmış olanlarda ise %37-84 arasında oranlar bulunduğu bildirilmiştir (1,2,8,10).

Türkiye de özellikle, nemli ve sıcak iklimin görüldüğü, çığ köfte yeme alışkanlığının yaygın olduğu Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgemizde seropozitiflik oranı, diğer bölgelere göre daha yüksek bulunmuştur (1,2,10-15).

<b>Bölge Adı (%)</b>	<b>Seropozitiflik (%)</b>
----------------------	---------------------------

İç Anadolu	82,2
Güneydoğu Anadolu	80
Doğu Anadolu	72,7
Marmara	50
Ege	42,9
Akdeniz	42,9
Karadeniz	33,3

**Tablo 2:** Ülkemizde bölgelere göre *T.gondii* seropozitiflik oranları (1)

#### **6.1.6. Klinik (1-9,16,17)**

*T.gondii*'ye karşı etkili doğal direnç yoktur, her yaştan ve cinsten kişi karşılaşabilir ve karşılaşan her konakta enfeksiyon oluşur. Farklı klinik tablolar gelişebilir, bunu belirleyen faktör ise konağın immün durumudur. İmmünitesi normal kişilerde, genellikle asemptomatik ve selim seyirli iken, immün yetmezliği olanlarda mortal olabilecek ciddi klinik tablolar görülebilir.

#### **İmmünitesi normal kişilerde;**

**A-Edinsel toksoplazmozis (primer enfeksiyon);** sağlıklı erişkinlerde,

1-%90 asemptomatik seyrederek, ömür boyu bağışıklık bırakır.

2-%10 semptomatik enfeksiyona neden olur.

#### **- Genel enfeksiyon şeklinde seyreden form:**

Nadir görülür, ilk defa Pinkerton ve Henderson (1941) tarafından tanımlanmıştır. Çoğunlukla hematolojik hastalıklar, siroz, viral ve bakteriel enfeksiyonlara bağlı zayıf düşmüş çocuklarda görülür. Genel durum bozukluğu, ateş, yaygın kemik, eklem ve kas ağrıları, şuur bulanıklığı ve bitkinlik gibi semptomların yanı sıra

avuç içi ve ayak tabanlarında maküler veya makülopapüler döküntüler görülebilir. Bazen de akciğer, karaciğer veya kardiovasküler tutulum gelişebilir. Hastalığın seyri esnasında bu tablolardan biri ön plana çıkar, etiyolojik tanı konulması zordur .

- **Akut meningoensefalit:** Genellikle çocuklarda görülür, başlangıcı enfeksiyöz belirtilerle aynı zamanda olabileceği gibi genel belirtilerin sonlarına doğru da gelişebildiği gözlemlenmiştir. Kırk dereceye varan sürekli ateş ve yaygın ağrılar, palpabl yüzeyel lenf nodları görülebilir. Olgular kronikleştikçe ateş 37.5- 38 derece civarına düşer, uyku hali ortaya çıkar. Hastalık ölümle sonlanabileceği gibi bazen hiç sekel bırakmadan iyileşebilir, bazen de epilepsi gibi bir sekele neden olabilir.

- **Enfeksiyöz mononükleus (EMN) benzeri ateşli form:** Boyun, kulak arkası, ense lenf bezlerinde büyüme dışında başka belirti olmayabilir, bazen tüm lenf bezlerinde büyüme gözlenebilir. Lenf bezleri tek tek ayrı, etrafla yapışıklığı olmayan, nadiren üç cm çapından büyük olup süpüre olmayan özelliindedir. Bir veya birkaç ayda kaybolurlar.

Bulgular gribal enfeksiyona benzer, 38-38.5 derece ateş, halsizlik, kas ağrıları, gece terlemeleri, nadiren boğaz ağrısı, palpabl ve perkütabl hepatosplenomegali eklenebilir .

- **Lenfadenopatili form:** Adenopati çoğu kez tek bir bölgede yerleşir, bazen tüm lenf bezlerinde büyüme görülebilir, nadiren derin lenf bezleri (retroperitoneal, mezenterik veya mediastinal) tutulur, lenfadenopatiye bağlı olarak karın ağrısı gelişebilir.

Selim seyirli olup, 30 yaşın altındaki erişkinlerde sık görülür. Semptomlarda aylarca değişiklik olmaz, nadiren 12 aydan uzun süre inatçı olarak kalabilir. Lenf bezleri aylarca büyüyebilir, küçülebilir. Lenfadenopatilerin %3-7'sini içerir. Toksoplazmik lenfadenopati klinik olarak EMN, HCMV, kedi tırnağı hastalığı, sarkoidoz, tüberküloz, tularemi, metastatik karsinom ve lösemiye benzer. Ayırıcı tanıda lenfoma ve hodgkin hastalığı ile ayrımının iyi yapılması gerekir

**-Oküler toksoplazmoz (korioretinitis):**

*T.gondii* enfeksiyonları korioretinitin en önemli nedenidir. Olguların çoğunu konjenital enfeksiyonun ileri yaşlarda ortaya çıkması oluşturur. Semptomatik bulgular hayatın ikinci ve üçüncü on yıllık döneminde en yüksek insidanstadır. Klinik olarak 40 yaşın üzerinde görülür. Edinsel toksoplazmik korioretinit unilateraldir. Konjenital toksoplazmozda korioretinit bilateraldir. *T.gondii* korioretiniti, tüberküloz, posterior üveit, sifiliz, lepra ve göz histoplasmozunu ile karışabilir.

**İmmun yetmezliği olanlarda;** toksoplazmoz, çok ciddi seyreden, yaşamı tehdit eden, çoğu zaman yoğun bakım gerektiren bir tablodur. Enfeksiyon edinsel ya da geçirilmiş enfeksiyonun reaktivasyonu yoluyla gelişebilir. Bu olguları AIDS ve AIDS dışı olgular (maligniteler, kollajen doku hastalıkları, organ transplantasyonu yapılanlar) olarak ikiye ayırmak mümkündür, çünkü AIDS dışı olgularda, merkezi sinir sistemi, miyokard ve pulmoner tutulum sık görülürken; AIDS li olgularda %50 oranında *T.gondii* ensefaliti görülür ve en önemli mortalite nedenlerinden biridir. Pulmoner tutulumu olan olgularda ise, öksürük ve dispne ile birlikte uzamış ateşli bir hastalık tablosu vardır .



## **B- Konjenital Toksoplazmozis;**

1- Asemptomatik enfeksiyon

2-Semptomatik enfeksiyon

-Yaygın form

-Yenidoğan ensefalomiyeliti

-Oküler toksoplazmoz

Maternal immunité, fetusu intrauterin enfeksiyondan korur. Konjenital toksoplazmozisin gelişebilmesi için annenin mutlaka gebelikte primer enfeksiyon geçirmesi gerekmektedir. Akut maternal *T.gondii* enfeksiyon sıklığı 1000 canlı doğumda 1–2 (0,6-8,5) dir. Ancak, annedeki her akut toksoplazmoz fetusu etkilemez. Fetusün enfekte olması plasentadaki odakların yayılışı ile olmaktadır. Parazit anne dolaşımından fetal dolaşıma direkt olarak geçememektedir. İnvazyon dönemi çok kısadır, anne kısa sürede koruyucu antikor geliştirir ve fetuse geçirir. Parazit fetusün nöral dokusunda ve retinasında canlı kalabilirken diğer dokularından ise kısa sürede kaybolmaktadır. Fetusün enfekte olma zamanı ortaya çıkan klinik bulguların ve şiddetinin farklılığına yol açmaktadır (9,23,24,35).

Maternal enfeksiyonun geçirildiği gebelik haftası arttıkça, fetusa enfeksiyon ajanının geçiş olasılığı artmaktadır, ancak ne kadar erken gebelik haftasında geçirilirse; fetal etkilenme ve klinik bulgu gelişimi o kadar ciddi olmaktadır (26).

Enfeksiyon birinci trimesterde geçirilirse, genellikle abort veya missed abortusla sonuçlanmakta, eğer fetus yaşarsa, serebral vaskülit ve nekroz

gelişmekte, hidrosefali, mikrosefali, intrakranial kalsifikasyon, korioretinit, hepatosplenomegali, trombositopeni, sarılık, myokardit, makülopapüler döküntüyle seyreden ağır klinik tablo görülmektedir (8,9,16,17).

#### **6.1.8. Tanı ve Tarama (8,35,36,40,41)**

Klinik belirtiler toksoplazmoza özgü olmayıp, yerleştiği organa göre değişiklikler göstermektedir. Bu nedenle klinik belirtilerle tanı konulamamaktadır. Tanı yöntemlerinde, *T.gondii*'ye karşı oluşmuş humoral immünite araştırılmaktadır. *T.gondii*'ye özgü antikorları saptamak için kullanılan serolojik testler tanı için asıl testlerdir.

#### **A. Direk Tanı Yöntemleri**

**-*T.gondii* İzolasyonu:** Akut enfeksiyonlarda *T.gondii*'nin kan ve vücut sıvılarından izolasyonu, dokuların histolojik kesitlerinde (lenf düğümü, beyin ve miyokard biyopsi örnekleri), *T.gondii*'nin görülmesi tanı koydurucudur. Fetüs, plasenta ve yenidoğanda doku kistlerinin saptanmasıyla tanıya gidilir. *T.gondii*; vücut sıvı örneklerinin fareye inokülasyonu ile izole edilebileceği gibi, saklanan kandan ve doku kültüründen de izole edilebilir.

**-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR):** Yaygın oküler ve konjenital toksoplazmozda, dokularda ve vücut sıvılarında *T.gondii* DNA'sının saptanmasına dayanan bir yöntemdir. AIDS'li hastalarda PCR yöntemiyle *T. gondii* DNA'sı beyin dokusunda, beyin omurilik sıvısı (BOS), bronkoalveolar lavaj (BAL) ve kanda saptanır. Yanlış pozitif sonuçları önlemek için aynı örnekte PCR en az iki kere tekrarlanmalıdır .

**-Antijen Spesifik Lenfosit Transformasyon ve Lenfosit Kopyalama Tekniği:**

Erişkinlerde önceki *T.gondii* enfeksiyonunu gösteren toksoplazma antijenlerine karşı spesifik lenfosit değişimi toksoplazmoza özgü ve hassas bir ayıracıdır. Konjenital enfekte yenidoğanda da mikroorganizmaya karşı spesifik lenfosit değişimi olabilir. İki aylık ve daha büyük çocuklarda tanı için iyi bir yöntem olduğu bildirilmiştir.

**-Histolojik Tanı:** Dokularda (beyin biopsisi, kemik iliği aspirasyonu gibi) veya vücut sıvılarında (ventrikül sıvısı, BOS, humor aköz, balgam gibi) trofozoitlerin gösterilmesi akut toksoplazmozunu gösterir. Kistlerin görülmesi, kişinin toksoplazmozlu olduğunu göstermesine rağmen enfeksiyonun akut olup olmadığı hakkında yönlendirme yapamaz. Çünkü enfeksiyonun erken dönemlerinde de kistleşme oluşabileceğinden olay halen akut fazın içinde olabilir .

### **B. İndirek Tanı Yöntemleri**

Toksoplazmaya özgü antikorları saptamak için kullanılan serolojik testler tanı için esas testlerdir. Tanıda birçok serolojik test tarif edilmiş ancak bunlardan birkaçının klinisyenler açısından yararlı olduğu görülmüştür .

**-Sabin-Feldman Dye Test (DT):** Dye test *T.gondi*'ye özgü antikorların ölçülmesinde referans olarak kabul edilmiştir. Araştırılan antikor trofozoitlerin proliferasyon fazında oluşan IgG olup, parazitin membranı ile reaksiyona girmektedir. Yöntemin temeli fare periton sıvısından elde edilen canlı *T. gondii* trofozoitlerinin hasta serumu ile bir saat 37 derecede tutulup, şişen organizmaların ortama alkali metilen mavisi eklenmesi ile boyanmamasına dayanmaktadır. Özgün antikor varlığında kompleman klasik yoldan aktive olarak sitolizle parazit membranını tahrip eder ve bütünlüğü bozulan parazit boya alamaz. Faz kontrast

mikroskobu ile liziz olan ve olmayan toxoplazmalar boyanmadan da ayırt edilebilmektedir. Dye test'in özgünlük ve duyarlılığı

çok yüksektir. Düşük titrelerde yalancı pozitifliğe rastlanabilir. Dye test ile reaksiyon 1-2 hafta içinde ölçülebilir, titreler tepe noktasına ikinci ayda ulaşır, değerler zaman içinde azalmaya başlar, pozitiflik düşük titrasyonlarda ömür boyu tespit edilebilir. Bu testte canlı *T.gondii* kullanıldığından bugün birkaç referans laboratuvarında kullanılmaktadır.

**-İndirekt Hemagglütinasyon Testi (İHA):** İlk defa 1957 yılında Jacobs ve Lunde tarafından toksoplazmozun tanısında kullanılmıştır. Bu yöntemin genellikle sitoplazmik antijenleri ortaya çıkardığı bildirilmektedir. Sitoplazmik antijenler, enfeksiyonun hemen sonrasında oluşan antikorları tanıdıkları için geçmişteki hastalıkları araştırmakta duyarlıdır. Membran antijenleri ise tanının daha erken konulmasını sağlar ve özgün olmayan doğal antikora daha duyarlıdır. İHA IgG' ye karşı duyarlı olmakla beraber, 2-merkaptotanol ile muamele ederek IgM'leri de göstermek mümkündür. *T.gondii*'nin eriyebilen antijenlerini kullanarak tannik asitle duyarlaştırılmış koyun ya da hindi eritrositlerinin antikor varlığında aglütine olması esasına dayanır.

Konjenital toksoplazmoz olgularında Dye testinde çok yüksek titreler tespit edilmesine rağmen İHA' da negatif sonuçların alınmasından dolayı tavsiye edilmemektedir. İki testin farklı antikorları tetkik etmekte olduğu gösterilmiştir. Akut akkiz toksoplazmozun tanısındaki değeri tespit edilememiştir. Değişik laboratuvarların farklı sonuçlar vermesi de bu testin tek başına kullanılabilirliğini azaltmaktadır

**-Kompleman Fiksasyon Testi (CF):** Hem membran hem de sitoplazma antijenlere yönelik olduğu için komplemanı bağlayan antikorlar DT ile tespit edilen antikorlardan daha sonra belirirler. Bundan dolayı serokonversiyon çalışmalarında kullanılabilirliği yüksektir. Bu yöntemle; IgG (IgG4 alt sınıfı hariç) ve IgM antikorları araştırılır. Akkiz toksoplazmoz tanısında kullanılan yöntemlerden biridir.

Hemolitik sistemin içinde gelişen konvansiyonel antijen-antikor reaksiyonudur. Hemoliz yoksa pozitifdir; antijen-antikor kompleksi komplemanı bağlar ve hemolitik sistemin kullanacağı kompleman kalmaz. Hemoliz varsa negatifdir; antijen-antikor reaksiyonu gerçekleşmediği için kompleman bağlanamaz ve hemolitik sistem tarafından kullanılabilir.

CF ile yükselen titreleri göstermek olasıdır. Negatif CF testinin pozitif dönmeye veya yükselmesi, stabil bir DT ile beraber ise akut enfeksiyonun göstergesidir. CF testi bir kaç yıl içinde veya on yıl gibi bir sürede negatife döner, pozitif CF titresi devamlılığı enfeksiyonun yeni veya aktif olduğunu düşündürmemelidir.

**-İndirekt Floresan Antikor Testi (IFAT):** Bu test ilk defa 1963 yılında kullanılmıştır. Canlı parazit ve aktivatör faktör kullanımını gerektirmediği için her laboratuvarında uygulanabilir. Testi değerlendiren kişiye bağlı farklılıkları ortadan kaldırmak üzere kalibre edilmiş fotometrik sistem geliştirilmiştir. Bazı yalancı pozitif olgularda *T. gondii*'nin Fc reseptörüne olan ilgisi sorumlu bulunmuştur. Özgün olmayan bağlanmaları önlemek için trofozoitlerin önceden Fc ile muamele edilmesi önerilmiştir.

IFAT ile özgün IgM aranırken serumda romatoid faktör (RF), ANA veya yüksek titrelerde IgG

bulunduğu durumlarda yalancı pozitif sonuçların görüldüğü vurgulanmıştır .

Ölü *T. gondii* trofozoitleri ile hazırlanmış lamlar seri serum dilusyonları ile inkübe edilir. Örnekte var olan antikolar parazite bağlanır, bu kompleks üzerine fluoressanla işaretlenmiş anti-insan globülinler eklenerek görünür hale getirilir. Okumayı kolaylaştırmak için evans mavisi ile ters boyama yapılır ve sonuçlar immünofluoresan mikroskopunda değerlendirilir. Parazitin çevresinde oluşan yeşil-sarı fluoressan ışımaya pozitifliği gösterir. Negatif olgularda ise parazitler az çok kırmızı renkte görülür.

Çoğu araştırmacılar IFA testinin sonuçlarını DT ile özgünlük açısından eşdeğer göstermektedirler.

**-Direkt Agglütinasyon Testi (DA):** Fulton ve Turk tarafından 1959 yılında bulunan test uygulamaya 1973 yılında sokulmuştur. Formalin ile muamele edilmiş bütün *T. gondii* 'leri seri serum dilusyonları ile karşılaştırılır. *T. gondii* 'ye karşı antikolar uniform bir tabaka oluşturacak şekilde toxoplasma antijenlerini agglütine eder.

Genellikle membran antijenlerinin kullanıldığı ve bu antijenlerle reaksiyona giren agglütine edici antikolar olan IgG ve IgM'yi araştıran bir yöntemdir. IgM'e karşı daha duyarlı olduğu için konjenital ve akut akkiz toksoplazmoz tanısında oldukça kullanışlıdır.

Dye testi referans olarak alınarak sonuçlar kıyaslandığında, DA testinin duyarlılığının %96, özgünlüğünün ise %98 olduğu görülmüştür.

**-Lateks Agglütinasyon Testi :** Antijen kaplı lateks partikülleri, test edilecek örnekle 12 saat inkübasyondan sonra agglütine olurlar. Dye test ile kıyaslandığında duyarlılığı %99, özgünlüğü %81'dir.

Özgün olmayan IgM varlığında %1-2 yalancı pozitif sonuç verdiği bilinmektedir. Tarama amacına uygun bir yöntemdir.

**-Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA):** Katı faz ELISA, toksoplazmoz tanısında ilk defa 1976' da kullanılmıştır. Eriyik antijenler kullanılır, bileşiminde sitoplazmik antijenler çoğunlukta olacak şekilde değişen oranlarda membran antijenleri de bulunur. IgG veya IgM antikorlarının araştırılmasında kullanılan yöntemdir

Toxoplasma antijenleri katı bir ortama sabitlenir, serum örneği ile inkübe edilir. Örnekteki özgün antikor antijene bağlanır, insan IgG ve IgM' ine yönelik enzimle işaretlenmiş antikorlarca tanınır. Bu kompleks uygun substratın hidrolizi sonucu renk değişikliği oluşturarak görünür hale gelir.

Bu yöntemle saptanan IgG' ler DT ile saptananlardan daha geç oluşurlar. IgM' in erken tespit edilmesini sağlayan bir yöntemdir. Saf membran antijenlerinin kullanılması ile IgG' nin de erken tanısı sağlanabilir.

**- IgM Immunosorbent Agglütinasyon Deneyi (IgM-ISAGA):** 1981 yılında Desmont ve ark. tarafından geliştirilmiş ve IgM antikorlarının araştırılmasında yararlanılmıştır. Monoklonal antikorlarla kaplanmış plakların üzerine test edilecek serumlar ilave edildikten sonra IgM' in bağlanması için bir süre inkübe edilmektedir. Spesifik IgM' in varlığı bunların üzerine konan formalin ile fikse edilmiş toxoplasma trofozoitlerinin agglütinasyonu ile gösterilmektedir. Negatif reaksiyonlarda toxoplasmalar çökerken, pozitif olgularda toxoplasmalar bulut şeklinde çukurun kenarlarına yapışık bir agglütinasyon göstermektedir.

Plağın hasta örneğine ait çukurlardaki oluşan düğme şeklindeki sedimentasyonun büyüklüğüne göre 0-4 arası bir değer verilir. Üç çukurun toplamına göre elde edilen değerler toplanarak ISAGA indeksi elde edilir. ISAGA indeksinde; 0-5 negatif, 6-8 sınır, 9-12 pozitif olarak değerlendirilir.

ISAGA ile tespit edilen IgM düzeyi ya rezidüeldir veya yeni enfeksiyona bağlıdır. Aktif enfeksiyonun desteklenmesi için 3 hafta ara ile alınmış serum örneklerinde özgün IgG düzeylerinde anlamlı artış gözlemlenmelidir.

Bu serolojik testlerin yanı sıra **ELIFA** (enzyme-linked immunofiltration assay, enzimle işaretlenmiş immünfiltrasyon yöntemi) yardımı ile maternal ve neonatal antikörlerin ayrımının yapılabildiği bildirilmektedir .

**-Toxoplasmin deri testi;** günümüzde tanısal bir değeri olmayan bu test toksoplazmozda oluşan hücrel immüniteyi belirlemeye yöneliktir. Ön kol iç yüzüne intradermal olarak verilecek 0.1 ml toxoplasmin 48-72 saat içinde 5 mm' den büyük kızarıklık oluşturur ise pozitifdir (1-5,8,33,36,40,41).

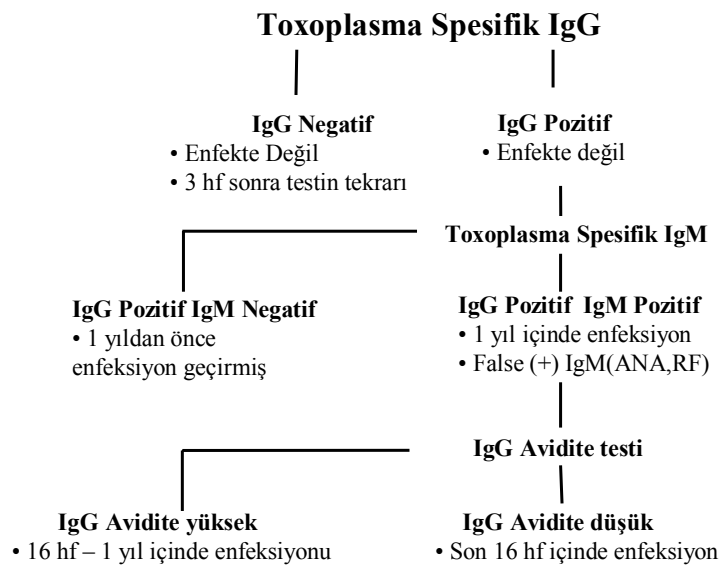
Fransa, Avusturya ve Brezilya gibi konjenital toxoplazmozis için tarama programı uygulanan ülkelerde, maternal IgG ve IgM pozitif gebelerin ileri değerlendirilmesi yapılarak konulmaktadır (37,38).

ABD gibi tarama programı uygulanmayan ülkelerde ise ayrıntılı USG incelenmesinde, anomali varlığında maternal serum IgG ve IgM taranmaktadır(39). Ülkemizde doğum öncesi bakım standardı belirlenmemiş olup, bağlantılı olarak toxoplasma taraması da zorunlu değildir.

Antitoxoplasma IgG pozitif gebeler risk altında değildir. Düşük titrede IgG pozitifliği, geçirilmiş bir



enfeksiyon ve vücudun bağışıklığını gösterir. Üç, dört hafta aralarla oluşan IgG seviyesindeki iki kat artış, maternal toxoplasma enfeksiyonu lehine değerlendirilmelidir. IgM pozitif olması aktif enfeksiyon lehinedir. Çok yüksek titredeki IgG (1/256, 1/512) enfeksiyonu gösterir. Bu annelerin bebeklerinde sağırılık, mikrosefali ve düşük IQ görülme sıklığı artmıştır. IgM birkaç yıl persiste kalabilir.



**2 hf sonra alınan kan, eski kanla birlikte toxoplasma referans merkezine gönderilir.**

**Şekil 3:** Maternal Toksoplazma immüendiagnozu (8)

Fetal enfeksiyon tanısı amniosentez veya kordosentez ile konulur. Kordon kanı veya amnion mayii, parazitin fare inokülasyonu, invitro hücre kültüründe saptanması, ya da *T.gondii*'nin DNA içeriğinin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) tekniği ile aramak için kullanılabilir.

Fetal enfeksiyon araştırılmasında en duyarlı parametre, amniotik sıvıda *T.gondii*'nin PCR ile taranmasıdır (sensitivite: %81, spesifite: %96). PCR'ın

invitro kültür ya da fare inokülasyonu ile kombinasyonu ile sensitivite %90' ın üzerine çıkmaktadır (40). Hatta yapılan bir çok çalışmada spesifite %100 olarak bulunmuştur (6,44,45).

Maternal enfeksiyon durumunda fetal enfeksiyon araştırılmalıdır.

\* 14. hf Amniosentez → PCR (Parazit DNA), Fare inokülasyonu

\* 20. hf Kordosentez → PCR (Parazit DNA), Fare inokülasyonu

Fetal IgM ve IgA antikorlarının taranması

**USG de;** enfekte fetusların ancak %22-31 de patolojik bulgular tespit edilebilmektedir. ABD gibi rutin taramanın yapılmadığı ülkelerde öne çıkmaktadır.

1. Hidrosefali,
2. Korioretinit
3. İntrakranial kalsifikasyon,
4. Mild IUGR,
5. Mikrocefali,
6. Hiperekojen bağırsak (7-10,42,44,45)

#### **6.1.5.Tedavi ve Koruma**

Tanı doğrulanınca; tedavinin, intrauterin hastalığın sıklığı ve şiddetini azalttığı bildirilmektedir.

#### **Akut Enfeksiyon da;**

Spiramisin: 3 gr/gün 4 doz, doğuma dek kullanılmalıdır. Plasentada yüksek konsantrasyonda birikmekte, plasental geçişi önemli derecede engellemektedir .En çok faydalı olacağı grup, primer enfeksiyonu geçiren ancak, amnionda PCR negatif olan

gebelerdir. Hayvanlarda ve insanlarda teratojen olduğuna dair bildirilmiş bir çalışma mevcut değildir (41). Buna karşın spiramisin tedavisinin, fetus enfekte olduktan sonra enfeksiyonun şiddetini azalttığına dair bulgu tespit edilmemiştir (18).

Primetamin, Sulfodiazin; sırasıyla 25mg/gün ve 50-100mg/kg/gün dozlarıyla başlanır. Sinerjistik etkilidirler, ayrıca plasentayı geçerek intrauterin enfekte fetusun tedavisinide sağlayarak tahribatın ilerlemesini engelleyebilirler. Primetaminin teratojenite potansiyeli nedeniyle bu tedavi rejimine başlamadan önce fetal enfeksiyon, amnion sıvısında PCR ile teyit edilmeli, primetamin gebeliğin 12.haftasından önce verilmemelidir. Kemik iliği depresyonu riski nedeniyle folik asit desteği uygulanmalıdır (18).

Trimetoprim + sulfometaxazol kombinasyonunda etkin ve iyi tolere edilebilir bir seçenek olduğu bilinmektedir. Trimetoprim yüksek dozlarda hayvanlarda teratojen olduğu halde, insanlarda bildirilmiş teratojenite kanıtı yoktur (6-9,15,16,25,31,32,40).

<b>Gebelik Haftası</b>	<b>Tedavi ile tranplasental</b>
<b>geçişte azalma(%)</b>	
Perikonsepsiyon	1-2
6-16 hafta	4-5
17-20 hafta	17
21-35 hafta	29

**Tablo 3:** Tedavi ile transplasental geçişteki azalma oranları (41)

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda ve seronegatif hamile kadınlarda korunma çok önemlidir. Hastalığın bulaşmasını ve parazitin evrimini bildiğimiz

için, basit önlemler alınarak korunma sağlanabilir. Toksoplazmozdan korunmada alınması gereken primer önlemler şöyle sıralanabilir: Çiğ veya az pişmiş et ve et ürünlerinin yenmesi önlenmelidir. Etleri 66°C'de pişirmekle ve -20°C'de dondurmakla doku kistlerinin öleceği bildirilmektedir. Çiğ et veya sebzelerin ellenmesinden sonra eller iyice yıkanmalıdır. Çiğ yumurta yemekten ve çiğ süt içmekten sakınılmalıdır. 5 dk kaynamış ve 3 dk sahanda pişmiş yumurtada canlı parazit saptanmıştır. Pastörize keçi sütünün enfekte olduğu bildirilmiştir. Çiğ yenen marul gibi yeşillikler yenmeden önce iyice yıkanmalıdır. Kedilerle sıkı ilişkiden kaçınılmalıdır. Bulaşımında sinek ve hamam böceği gibi artropodların rol oynayabileceği düşünülerek bunlarla mücadele edilmelidir. Seropozitif vericiden, seronegatif alıcıya ve immün sistemi baskılanmış kişilere kan nakli ve organ nakli yapmaktan kaçınılmalıdır. Doğurganlık yaşındaki kadınların toksoplazmozdan korunmalarıyla ilgili bilgilendirilmeleri gereklidir (18,47).

## **6.2. İnsan Sitomegalovirüs Enfeksiyonu (48)**

Herpesvirüs grubundan çift sarmal DNA içeren *insan sitomegalovirüsü* (HCMV), sitomegalik inklüzyon hastalığına neden olmaktadır. Primer enfeksiyondan sonra, virüs organizmada latent olarak kalmakta, diğer herpesvirüsler gibi serumda antikorların varlığına rağmen periyodik viral yayılım, reaktivasyon dönemleri görülmektedir(48). *İnsan sitomegalovirüsü* ilk defa 1904 yılında bebek otopsilerinde protozoa benzeri hücreler görülmesi ile dikkati çekmiştir. Virüs 1956 yılında Weller, Smith ve Rowe tarafından ayrı ayrı izole edilmiştir. *Sitomegalovirüs* adı Weller tarafından enfekte hücrelerde yaptığı değişiklikten dolayı kullanılmıştır. Daha sonra virüs Taksonomi Komitesi tarafından *İnsan Herpesvirüsü 5 (HHV-5)* olarak adlandırılmıştır.

### 6.2.1. Virüsün yapısı

Çift iplikli lineer DNA genomu içerir. DNA'nın çevresinde kapsid, kapsidin dışında tegüment veya matrix olarak adlandırılan bir tabaka ve en dışta hepsini çevreleyen lipid zarf bulunur. Virüsün çapı 150-200 nm kadardır. Düşük pH, lipid çözücüler antikoagülanlar ve ısıya duyarlıdır. 37 derecede yarı ömrü 60 dakikadır.

*HCMV* ile enfekte hücrelerden üç ayrı tip viral partikül salınır.

1-Tipik virionlar

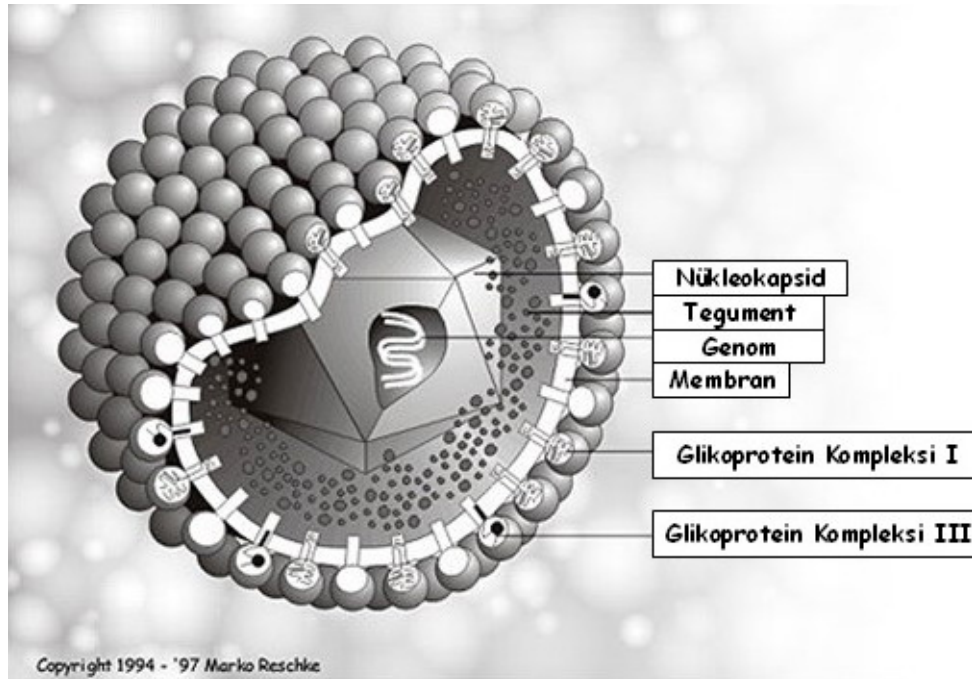
2-Enfeksiyöz olmayan dens partiküller: Bunlar kapsid ve DNA içeriği olmayan bol miktarda tegüment proteini pp65 ve viral glikoproteinleri içeren zarf yapılarından oluşmuştur. Hücre sitoplazmasında yoğun olarak bulunurlar.

3-Daha az miktarda görülen form ise DNA yapısı olmayan kapsid ve zarf taşıyan formlardır. Bu partiküllerde enfeksiyöz değildir, fakat içerdikleri

kapsid yapısı nedeniyle ve morfolojik olarak enfeksiyöz virionlarla karıştırılabilir.

### **-Replikasyon**

*HCMV* replikasyonu diğer herpesvirüsler ile ortak özellik gösterir. İlk aşama virüsün zarf glikoproteinleri ile hücre yüzeyine tutunması ve penetrasyonudur. Penetrasyonun ardından kapsid açığa çıkar ve viral DNA'yı çekirdek zarı porlarından çekirdeğe ulaştırır. Konak hücre RNA polimeraz II enzimi kullanılarak DNA transkripsiyonu gerçekleşir. Erken dönem proteinleri sentezlendikten sonra sitoplazmada kümelenirler. Geç dönemde sentezlenen yapısal proteinler ise çekirdekte toplanır ve viral DNA kapsid içine yerleşir. DNA'yı içine alan nukleokapsidler çekirdek zarından zarflarını alarak perinükleer sisternalara tomurcuklanırlar ve sitoplazmik veziküller içinde hücre zarına taşınır, ekzositoz ile salınırlar.



**Şekil 4:** *HCMV* yapısı

### 6.2.2.Patoloji

*HCMV* enfeksiyonu çeşitli dokuları tutan yaygın bir enfeksiyondur. Virüsün alımından sonra tükrük bezi duktal epitel hücreleri ve fibroblastlar enfekte olmaktadır. Tükrük bezi tutulumu çoğunlukla kroniktir, bebekler ve çocuklarda sıktır, yaşla azalır. *HCMV* litik bir virüstür, sitomegalik hücrelerle karakterize sitopatik etkiye yol açar. Enfekte hücreler histolojik olarak büyümüştür, nukleusta belirgin genişleme vardır. Sitoplazmanın genişlemesi daha azdır. Çekirdek ortadadır, kromatini marjinal yerleşmiştir. Çekirdekte etrafı boşlukla çevrelenmiş olarak görülen çok sayıda inklüzyon cisimciği

bulunur. Bu görünüm baykuş gözüne benzetilmiş ve “owl eye” inklüzyon cisimciği olarak adlandırılmıştır.

### 6.2.3.İmmünoloji

Hüresel immün yanıtta MHC-1 aracılıklı CD8(+) sitotoksik T lenfosit, NK aktivitesi etkin rol oynamaktadır. Virüse özgül T lenfosit yanıtlarının iyileşmedeki doğrudan rolü belirlenememiştir. İntrauterin enfekte olan fetuslarda T lenfosit yanıtının normal olgunluğa gelmesinden sonra virüs ekskresyonunun durması, bu yanıtın önemini göstermektedir. Ayrıca HIV ile enfekte olgularda özellikle CD4 (+) hücre sayısı  $50/\text{mm}^3$  ün altına düştüğü dönemlerde *HCMV* enfeksiyonu sıklığında artış görülmektedir. Tüm bu veriler *HCMV* ye karşı en önemli rolü T lenfositlerinin üstlendiğini göstermektedir.

Humoral immün yanıtta, viral proteinlere karşı antikorlar saptanmış olmasına karşın koruyucu yanıtta önemli rolleri açık değildir. Seropozitif annelerden doğan

prematüre bebeklerde anneden geçen antikorların, kan transfüzyonu ile karşılaşılan *HCMV* ye karşı koruyucu olması; seropozitif annelerdeki antikorların fetal enfeksiyonu engellemesi ve organ transplantasyonlarından sonra immünglobulin uygulaması ile klinik enfeksiyonların engellenmesi antikor yanıtının koruyuculuğunu desteklemektedir.

#### **6.2.4.Epidemiyoloji**

*HCMV* tüm dünyada çok yaygın ve her yaşta insanı enfekte edebilen bir virüstür, yalnız doğal veya ilaçlara bağlı immün yetmezliği olan erişkinlerde veya fetusda ciddi enfeksiyon ve sekellere neden olmaktadır. Perinatal enfeksiyonun en sık nedenidir. Konjenital enfeksiyon sıklığı %0,5-2,5'tur (48,50,51).

Farklı toplumlarda enfeksiyon prevalansı değişkendir. Avrupa, Avustralya, Kuzey Amerika ülkelerinde seroprevalans düşük, Afrika ve Güneydoğu Asya ülkelerinde belirgin olarak yüksektir. ABD'de puberteye kadar çocukların % 40-80'i enfekte olmaktadır. Erişkinlerde ise seropozitiflik oranı % 45-70 arasındadır. Diğer kimi ülkelerde ise % 90-100 arasında enfeksiyon çocuklukta geçirilmektedir.

(%)	Ülkeler	Anti- <i>HCMV</i> IgG
	Tayland	100
	Türkiye	80-100
	Kore	96
	Mısır	96



Brezilya	61-92
Çin	88,9
İtalya	71,8

**Tablo 4':** Gebelerde *HCMV* antikor prevelansı (51)

Türkiye de ise, doğurganlık yaşındaki kadınlarda ve gebelerde %79-95 oranında seropozitiflik tespit edilmiştir (52-56).

### **6.2.5.Bulaşım**

Virüs horizontal olarak damlacık enfeksiyonu, tükürük ve idrarla temasla bulaşırken, dikey olarak anneden fetusa ve cinsel temasla bulaşır. Gündüz bakım merkezleri genellikle enfeksiyon kaynağıdır. Genellikle çocuklar 2-3 yaşlarında birbirlerinden kaparlar ve sonrasında ebeveynlerine bulaştırırlar. Bulaşım yollarını başlıklar halinde sunacak olursak;

1. Enfekte vücut sekresyonları ile direkt temas
2. Solunum yolu
3. Laktasyon
4. Kan ürünleri
5. Transplental yol ile olmaktadır (17,49,57).

### **6.2.6.Klinik**

#### **-Persistan ve Latent Enfeksiyon**

Diğer herpesvirüslerde olduğu gibi *HCMV* ile bir kez enfekte olan kişi ömür boyu virüsle enfekte

kalmaktadır. Bu latent enfeksiyon sağlıklı kişilerde aralıklı olarak tükrük ile virüs yayılmasına neden olur. Enfekte bebeklerde ise persistan olarak idrar ile virüs çıkarımı mevcuttur. İmmünsüpresyon durumunda virüsün reaktive olduğu görülür. Virüs primer enfeksiyon sonrasında latent döneme girdiğinde bazı hücre tiplerinde genomunu saklayarak düşük düzeyde replikasyonunu sürdürür. PCR yöntemi ile virüsün T lenfositlerde latent olarak kaldığı gösterilmiştir. Latent dönem boyunca gen ekspresyonu kısıtlıdır. Viral ekspresyonun kısıtlanmasında hücrel faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Monositler ve aktive olmamış makrofajlar enfeksiyona izin vermezken aktive olmuş makrofajlarda enfeksiyon görülmektedir. Bu da enfekte hücrelerin henüz tam aydınlatılmamış bazı koşullar altında enfeksiyonu kısıtlayarak latentliğe yol açtığını göstermektedir.

#### **-Normal konaktaki enfeksiyon**

Erişkinde %15 oranında ateş, faranjit, lenfadenopati ve poliartrit ile karakterize mononükleoz benzeri sendrom gelişir. %85 i asemptomatik seyreder (17,58,60).

Mononükleozis sendromu görülen olguların %8'inden *HCMV* sorumludur. Hastaların çok az bir kısmında ise hepatit, Guillain-Barre sendromu, aseptik menenjit ve otoantikorlara bağlanabilen bazı immünolojik anomaliler görülebilir. Hastalık kısa sürede kendiliğinden iyileşir, fakat virüs salgılanması uzun süre devam eder. Transfüzyon ile kazanılan enfeksiyon ise özellikle kardiyopulmoner bypass uygulanan cerrahi girişimlerden sonra görülmesi nedeni ile "post-transfüzyon sendromu" olarak adlandırılmıştır. Transfüzyondan 3-6 hafta sonra akut ateşli bir atak ile

birlikte atipik lenfositoz vardır, hepatit de görülebilir, kendini sınırlayan bir tablodur.

### **-Konjenital Enfeksiyon**

En sık görülen konjenital enfeksiyon nedenidir, her canlı doğum için %0.5-2,5 oranında görülmektedir. Son yıllarda yenidoğanlara *HCMV* açısından taranmış kan transfüzyonu yapılması ve süt bankalarının artık kullanılmaması ile yenidoğan enfeksiyonu daha az görülmektedir.

Gebede *HCMV* enfeksiyonu primer ya da rekürren enfeksiyon tarzında olabilir ve genellikle asemptomatiktir. Primer enfeksiyon sırasında fetusun %30-50'si enfekte olur. Enfekte bebeklerin %10-15' i doğumda semptomatiktir. Sekonder (reenfeksiyon veya reaktivasyon) enfeksiyon sonrasında fetal enfeksiyon riski %0.2-2 dir.

Düşük sosyoekonomik düzey, multiparite, ileri yaş ve seksüel partner sayısının fazla olması seropozitifliğin artmasına neden olmaktadır (48,49,59,60). Düşük sosyoekonomik gruplardan gelen kadınların % 85 i kazanılmış bağışıklık gösterirken, daha yüksek gelirli gruplarda seropozitiflik oranı %55 lerde kalmaktadır. Seronegatif kadınlarda serokonversiyon görülme riski % 1-4 olarak tespit edilmiştir (57).

Fetusa geçişte en önemli yol; transplasental geçiştir.

Enkübasyon süresi 4-8 haftadır. Üreme primer enfeksiyondan 2-3 hafta sonra başlar ve 3-12 ay sürebilir. Virüse karşı antikorlar oluşur, ama iyileşmeden primer olarak hücresel bağışıklık sorumludur. Bu yüzden, ilaca bağlı ve doğal olarak kazanılmış immüsupresyon durumunda, enfeksiyon ciddiyetini artırır. Hücresel bağışıklığın

koruyuculuğunun azalması, fetusu ve infantı bu enfeksiyonun sekelleri açısından riskli duruma getirir. Oluşan klinik tablonun ağırlığı bebeği enfekte eden virüs miktarı ve virülansı ile yakından ilişkilidir.

Virus fetus böbreğinin tübüler epiteline yerleşerek hızla çoğalır. Bu yüzden fetus idrarında ve amniotik sıvıda bol miktarda virüs bulunur.

Semptomatik bebeklerin prognozu kötüdür. Mortalite %11-20 arasındadır. Düşük doğum tartısı, mikrosefali, intrakranial kalsifikasyonlar, koryoretinit, mental ve motor retardasyon, sensorinöral defisitler, hepatosplenomegali, hemolitik anemi ve trombositopenik purpura görülebilir. Yaşayan olguların %90'ında uzun dönem sekeller (işitme kaybı, mental retardasyon) gelişmektedir. Aseptomatik bebeklerde bile geç dönemde %10-15 oranında işitme kaybı ortaya çıkmaktadır. Doğum sırasında veya neonatal dönemde enfekte olan bebeklerde yıllarca çok miktarda virüs salgılarda bulunur, bu da enfeksiyonun yayılması açısından önem taşır. Diğer herpesvirüslerde olduğu gibi annede gelişmiş olan bağışıklık, rekürensi ve konjenital enfeksiyonu engelleyemez. Tekrarlayan enfeksiyon sonucu gelişen konjenital enfeksiyonlar, primer enfeksiyona göre daha nadiren klinik sekellere yol açar. Gebelik haftası ile fetal etkilenme arasında kesin ilişki yoktur (17,49,57,60-62).

#### **-Organ alıcılarındaki enfeksiyon**

Transplantasyon sonrası dönemde en sık sorun olan enfeksiyondur. Hastalığın belirtileri uygulanan immüsupresyonun derecesi ile ilişkilidir. Seropozitif donörden organ alan seronegatif olgular primer enfeksiyon riski taşırlar ve daha ağır hastalık tablosu oluşur. Seropozitif alıcılardada immüsupresyon ile

reaktivasyon ve reenfeksiyonlar görülür. Bunlarda tablo daha hafiftir.

HIV ile enfekte kişilerde sadece fırsatçı bir enfeksiyon etkeni olarak değil, HIV'in doğal seyrini bozarak AIDS'e geçişini hızlandıran bir faktör olarakta önem taşır. Özellikle CD4 (+) hücre sayısı  $50/\text{mm}^3$  ün altında olanlarda *HCMV* insidansı artmaktadır. HIV'li olgularda *HCMV* her sistemi tutabilir, konjenital enfeksiyon benzeri bulgular verir. Ancak en sık GİS (özefajit, gastrit, enterokolit, hepatobilier yapılar ve pankreas tutulumu), akciğer ve merkezi sinir sistemi (ensefalit) tutulumu görülür. Ayrıca bilateral retinit ve komplikasyonları nedeni ile tam görme kaybı gelişebilir.

#### **6.2.7.Tanı**

**-Özgül antikörlerin saptanması:** Birçok yöntemle virüsle enfekte hücre lizatları antijen olarak kullanılarak IgM ve IgG türü özgül antikörler saptanabilir. Bu testlerle virüsün üreme ve antijen ekspresyonundaki farklılıklar nedeni ile standardizasyon güçtür. Antijen olarak rekombinan proteinleri veya peptit fragmanları kullanan testler daha standarttır. Virüsün bazı proteinleri ile Herpes simplex virüs, EBV ve Human herpes virüs-6'nın homolog proteinleri arasında çapraz reaksiyonlar gösterilmiştir.

**-Virüsün izolasyonu:** Doku kültüründe virüsün ürediği hücreler kısıtlıdır. Primer insan ve şempanze embriyonik fibroblast hücrelerinde üreyebilir. Kültür tüm yeni tanı yöntemlerinin karşılaştırıldığı standart yöntem olarak yerini korumaktadır. Ancak 28 günde sonuç verdiği için erken tanıya yardımcı olamamaktadır. Yöntemin inokülasyon aşamasının santrifügasyon ile güçlendirilmesi ve replikasyonunun

en erken gen ekspresyonunun immünolojik değerlendirilmesi şeklindeki modifikasyonu “shell vial yöntemi” olarak bilinmektedir. Bu sayede duyarlılıktan ödün vermeden 24 saat içinde viral replikasyon saptanabilir. Üremenin gösterilmesinde monoklonal antikorlar kullanılarak testin özgüllüğü % 100’e yükseltilmiştir.

**-Viral nükleik asitlerin saptanması:**

Hibridizasyon yöntemleri 1980 lerden beri kullanılmaktadır. PCR yöntemi ile klinik örneklerde başarılı sonuçlar alınmıştır. mRNA amplifikasyonu ve kantitatif değerlendirme tanıda daha yardımcıdır.

**-Viral proteinlerin saptanması:**

Bronkoalveolar lavaj, periferik mononükleer hücreler gibi örneklerde monoklonal antikorlar kullanılarak virüsün pp65 proteinini araştıran testlerdir. Erken tanı için yaygın olarak kullanılan testlerdir. Periferik mononükleer hücrelerde pp65 proteininin gösterilmesi “*HCMV* antijenemi testi” olarak adlandırılır ve viral yükü göstermesi nedeni ile özellikle organ transplantasyonu olgularında invaziv hastalık göstergesi olarak kullanılmaktadır.

Serolojik testler; kompleman fiksasyon, antikompleman immünofloresan test, indirek hemagglütinasyon, radioimmünoassay ve en sık kullanılan enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) testleri ve virüs izolasyonu ile tanı konulmaktadır.

ELISA yöntemiyle tekrarlanan antikor ölçümlerinde IgG titresinde en az 4 kat artış, primer enfeksiyon lehine kabul edilir.

IgM pozitifliği akut enfeksiyon lehinedir. Romatoid faktör ve antinükleer antikor pozitifliği varsa, yalancı pozitifliklere neden olmaktadır.

Primer enfeksiyondan 6-9 ay sonrasına kadar IgM pozitifliği devam edebilir. IgM pozitifliği varsa, primer enfeksiyonu, primer olmayandan ayırt etmek için, IgG avidite testi kullanılır. Avidite seviyesi avidite indeksi kullanılarak belirlenir. 6M urea gibi denatüre eden ajanlar kullanılarak denatüre edilen antijenlere bağlanan IgG yüzdesi avidite indeksi olarak tanımlanır.

IgM (-) IgG (+) → Geçirilmiş enfeksiyon.

IgM (+) IgG (-) → Akut primer enfeksiyon.

IgM (+) IgG (+) → IgG Avidite testi ve antikor titrasyonları izlenir.

Avidite → yüksek

Kronik enfeksiyonu

Avidite düşük →

Akut primer enfeksiyon (49,60).

Direk tanı yöntemlerinde ise, virüs ve virüs ürünlerinin maternal ve fetal kanda tespiti amaçlanır. İmmün yetersizliği olmayan kişilerde kanda virüsün tespit edilmesi primer enfeksiyon için tanı koydurucudur. İmmün yetersizliği olanlarda ise hem primer hem de rekürren enfeksiyonlar için tanı koydurucudur. Son zamanlarda en sık kullanılan ve kanda vireminin tespitini sağlayan yöntem antijenemidir. İnternal matrix fosfoprotein pp65 pozitif periferal kan lökositlerinin sayının tespit edilmesine dayanmaktadır. İnternal matrix fosfoprotein pp65, enfekte hücrelerden mikroinfüzyonla lökositlere aktarılmaktadır. Virüs DNA sını tespit etmek içinde PCR ve hybridizasyon teknikleri kullanılmaktadır.

Vireminin tespitinde kullanılan 9-28 gün gibi uzun bir sürede sonuç veren klasik hücre kültürlerinin

yerini artık 24 saatte sonuç veren ‘shell vial assay’ yöntemi almıştır.

**Fetusda Enfeksiyon Tanısı;** gebelik haftasına göre yapılacak olan amniosentez ve ya kordosentez ile konulabilir. Amniotik sıvı ve vücut sıvılarında, fetal kanda virüsün tespiti için bir çok çalışmada seroloji, PCR ve hücre kültürleri kullanılmıştır. Bir çok çalışmada en duyarlı test olan PCR tekniğinin spesifitesi %100 yakın bulunmuştur (49,57,60-66).

Fetal kanda IgM antikorlarının fetal enfeksiyonu belirlemede sensitivitesi %50-77, spesifitesi %90-100’dür. Kordosentez ile fetal kanda ağır enfeksiyonlarda görülen trombositopeni ve karaciğer enzim yükselmesi araştırılmalıdır.

**USG ;** %5-50 oranında patoloji saptanabilir.

1. Ventrikülomegali, hidrosefali, mikrosefali
2. Talamus, bazal ganglion, periventriküler alanda kalsifikasyon
3. Posterior fossa kisti
4. Hidrops fetalis
5. Ciddi IUGR
6. Hiperekojen bağırsak
7. Hepatik kalsifikasyon (45,52,54,58).

### **6.2.8.Gebeliğin Yönetimi**

Gebelik boyunca geçirilen enfeksiyonun fetal hasara neden olacağı bilinmektedir.

Maternal enfeksiyon varlığında prenatal tanı; gereksiz gebelik sonlandırmalarını önler. Annede akut



enfeksiyon gebeliğin sonlandırılması için endikasyon değildir. Fetal enfeksiyon için prenatal tanıya gidilmeli, USG değerlendirilmesi ile aileye riskler anlatılmalı ve gebeliğin sonlandırılması kararı aileye bırakılmalıdır.

İntrauterin enfeksiyon tanısı konan olgularda %20-25 doğum sonrası geç sekeller ortaya çıktığı unutulmamalıdır.

Prenatal tanıda fetal enfeksiyon yoksa, USG takibi yapılmalıdır.

Şu anda *Sitomegalovirüs* enfeksiyonuna karşı etkili bir tedavi yöntemi yoktur.

### **6.2.9.Tedavi ve Koruma**

*HCMV* enfeksiyonunun tedavisinde son yıllarda kullanıma giren gansiklovir ve foskarnet (fosfonoförmik asit) dışında diğer antiviral ajanlar etkisizdir. Gansiklovir viral nükleik asit yapısına girerek zincirin sonlanmasına neden olur. Foskarnet ise viral DNA polimerazı inhibe ederek etki eder. Genellikle 14 günlük tedavi rejimleri uygulanmaktadır.Rekürrens halinde tedavi yinelenir. Aşı çalışmaları yapılmaktadır, ancak rutinde kullanılan aşısı henüz mevcut değildir. Laboratuara adapte bir *HCMV* kökeni (Towne) ile attenüe aşı çalışmaları yapılmıştır. Yapılan denemelerde hücresel ve humoral yanıt elde edilmesine karşın *HCMV* ile enfeksiyona karşı koruyucu olmadığı görülmüştür. Virüsün çeşitli proteinleri ile rekombinan veya alt birim aşı çalışmaları sürmektedir.gB proteinini içeren aşı hücresel ve nötralizan aşı yanıtına neden olmaktadır.Doğurganlık çağındaki kadınlara uygulanması için ümit vermektedir. pp65 proteini ise sitotoksik T lenfosit yanıtına neden olduğundan organ alıcıları için uygulanabilir aşı modelini oluşturmaktadır (48).

## 7. GEREÇ VE YÖNTEM

Nisan 2004-Ekim 2005 tarihleri arasında, T.Ö.T.M Kadın Hastalıkları ve Doğum AD gebe polikliniğine başvuran takipli ve acil polikliniğine başvuran takipsiz toplam 312 gebe prospektif çalışma kapsamına alındı.

*Toxoplasma gondii* (çiğ et, çiğ köfte, çiğ yumurta yeme, çiğ süt içme, kedi ve kuş besleme, toprakla uğraşma, kan transfüzyonu, organ transplantasyonu öyküsü sorgulandı.) ve *HCMV* enfeksiyonunun olası bulaşım yollarını içeren anket uygulandı. Takipli gebelerden her üç trimesterde ve doğum sırasında ise kordondan; takipsiz gebelerden ise üçüncü trimesterde, doğum sırasında kordondan 5 er cc kan alındı. Üçbinbeşyüz devirde on dakika santrifuj edilerek, çalışılncaya kadar -20 °C saklandı. Tüm serumlar aynı zamanda çalışıldı.

ELISA ve IFAT yöntemiyle *Toxoplasma gondii* IgM - IgG, ELISA yöntemiyle *HCMV* IgM - IgG, Biotek ticari kitleleriyle çalışıldı. Seropozitiflik, serokonversiyon ve kord kanında tarama yapılarak, enfeksiyonun fetusa geçiş oranı tespit edildi.

*T.gondii* IgM pozitifliği durumunda, iki hafta sonra bir önceki serumla birlikte, yeniden çalışılması,

aynı sonuçlar elde edilmesi durumunda referans merkezine yönlendirilmesi, fetal anomaliler açısından ayrıntılı obstetrik ultrasonografi yapılması planlandı.

*HCMV* IgM pozitifliği durumunda ise; yanlış pozitiflikleri ekarte edebilmek için; anne ve kord kanında *HCMV* antijenemi, ARGENE hazır ticari kitleriyle (protein kinaz- internal matrix fosfoprotein pp65 pozitif periferik lökositlerin tespiti) ve PCR; QIAamp DNA Mini Kit ile serumda, yeniden çalışıldı. Böylece maternal ve kord serolojik bulguları, antijenemi ve PCR yöntemleriyle teyit edildi. Pozitiflik durumunda ise amniosentez ve amnion mayiinde PCR çalışılması planlandı.

## 7. BULGULAR

Yaptığımız çalışmada, toplam 312 gebe, *T.gondii*, seropozitifliği ve serokonversiyon oranını değerlendirmek için, ELISA ve IFAT yöntemiyle; 217 gebe ise *HCMV* seropozitifliği ve serokonversiyon oranını değerlendirmek için ELISA yöntemiyle tarandı. 153 gebe her üç trimesterde, 58 gebe iki ve üçüncü trimesterde, 101 gebe ise üçüncü trimesterde tarandı.

	Sayı	Yüzde
<b>1-2-3 tr</b>	153	49
<b>2-3 tr</b>	58	18.6
<b>3 tr</b>	101	32.4
<b>Toplam</b>	<b>312</b>	<b>100</b>

**Tablo 5:** Gebelerin trimesterlere göre dağılımı

*T.gondii* için taranan olgularda, her iki yöntem ile pozitif bulunan örnekler, pozitif olarak kabul edilmiş ve uyumsuz olanlarda, testler tekrar edilmiş ve negatif olarak değerlendirilmiştir.

<i>T.gondii</i>	Negatif		Pozitif		Toplam	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%

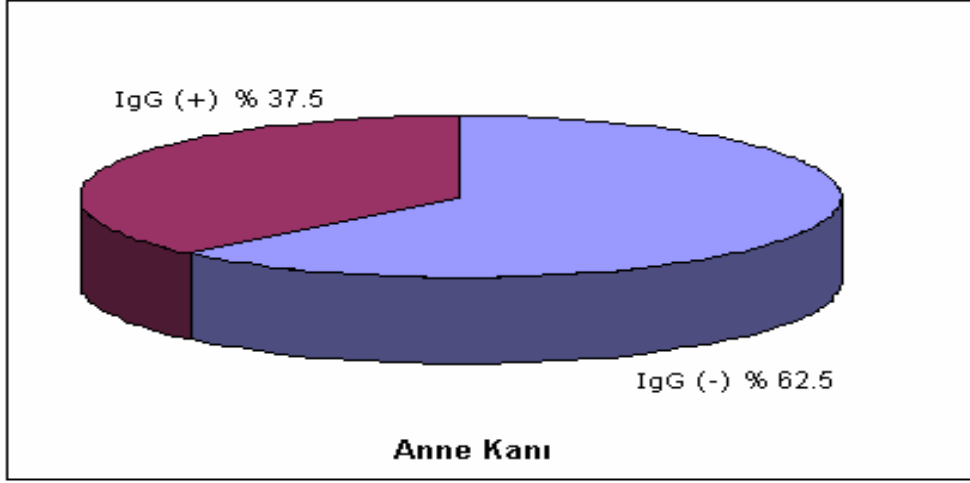
1. Trimestir	IgG	IFAT	100	65.7	53	34.3	153	49
		ELISA	100	<b>65.7</b>	53	<b>34.3</b>	153	49
2. Trimestir	IgG	IFAT	130	61.6	81	38.4	211	67.6
		ELISA	130	<b>61.6</b>	81	<b>38.4</b>	211	67.6
3. Trimestir	IgG	IFAT	195	62.5	117	37.5	312	100
		ELISA	195	<b>62.5</b>	117	<b>37.5</b>	312	100

**Tablo 6:** Her üç trimesterde IgG antikorlarının ELISA ve IFAT yöntemleri ile seropozitiflik oranları

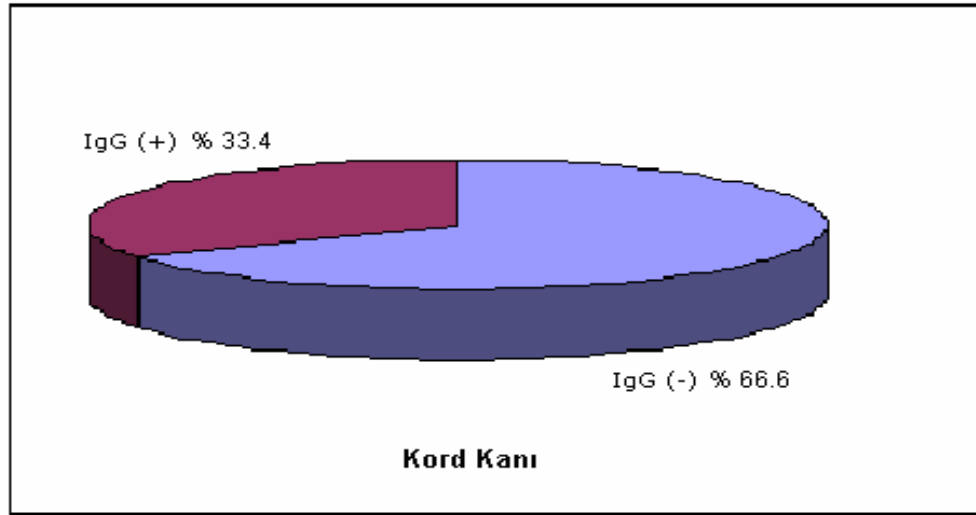
IFAT yöntemiyle IgM pozitifliği saptanmamış, ancak ELISA yöntemiyle 2 gebede (%0.6) IgM pozitifliği saptanmıştır. Değerlendirmede; ELISA yöntemi ile pozitif bulunan örneklerin IFAT yöntemiyle pozitif olmadığı görülmüş, anne ve kord kanında IFAT ve ELISA yöntemiyle tekrarlanan tüm IgM sonuçları negatif bulunmuş ve IgM negatif olarak kabul edilmiştir. Her iki yöntem ile anne ve kord kanının çalışılması ile elde edilen sonuçlar Tablo 10'de sunulmuştur.

<i>T.gondii</i>			Negatif		Pozitif	
			sayı	%	sayı	%
Anne Kanı	IgM	ELISA	310	99.4	2	0.6
		IFAT	312	100	0	0
	IgG	ELISA	195	62.5	117	37.5
		IFAT	195	<b>62.5</b>	117	<b>37.5</b>
Kord Kanı	IgM	ELISA	312	100	0	0
		IFAT	312	100	0	0
	IgG	ELISA	205	65.7	107	<b>34.3</b>
		IFAT	208	<b>66.6</b>	104	<b>33.4</b>

**Tablo 7:** ELISA ve IFAT yöntemleri ile anne ve kord kanından elde edilen test sonuçları



**Şekil 5:** Gebelerde IFAT yöntemi *T.gondii* seropozitiflik ve seronegatiflik yüzdeleri



**Şekil 6:** Kord kanında IFAT yöntemi *T.gondii* seropozitiflik ve seronegatiflik yüzdeleri

*T.gondii*'nin bulaşma yollarıyla ilgili anketimizde uyguladığımız sorulardan yola çıkarak, bulaşma yollarıyla *T.gondii* seropozitiflik ve seronegatiflik oranları arasındaki ilişki tablo 11'de görülmektedir.

Yaş, gravida, çiğ et, çiğ köfte yeme, çiğ süt içme ve çiğ yumurta yeme, kedi ve kuş besleme, toprakla uğraşma, organ nakli, kan transfüzyonu yapılmış olması ile *T.gondii* seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlılık aranmış, çiğ et, çiğ köfte yeme ( $p < 0,001$ ), toprakla uğraşma ( $p < 0,003$ ) ve kuş besleme ( $p < 0,044$ ) ile seropozitiflik arasında anlamlı ilişki bulunurken, yaş, gravida, çiğ süt içme ve çiğ yumurta yeme, kedi besleme, organ nakli, kan transfüzyonu öyküsüyle anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Tarama yaptığımız gebelerin birinin 1987 de, ikisinin 2000, ikisinin 2001, ikisinin ise 2004 yıllarında kan transfüzyonu öyküsü vardı. Organ nakli yapılan gebemiz yoktu.

IgM sonuçlarının tamamının negatif olduğu kabul edildiğinden ankette sorulan sorular ile ilgili istatistiki inceleme yapılmamıştır.

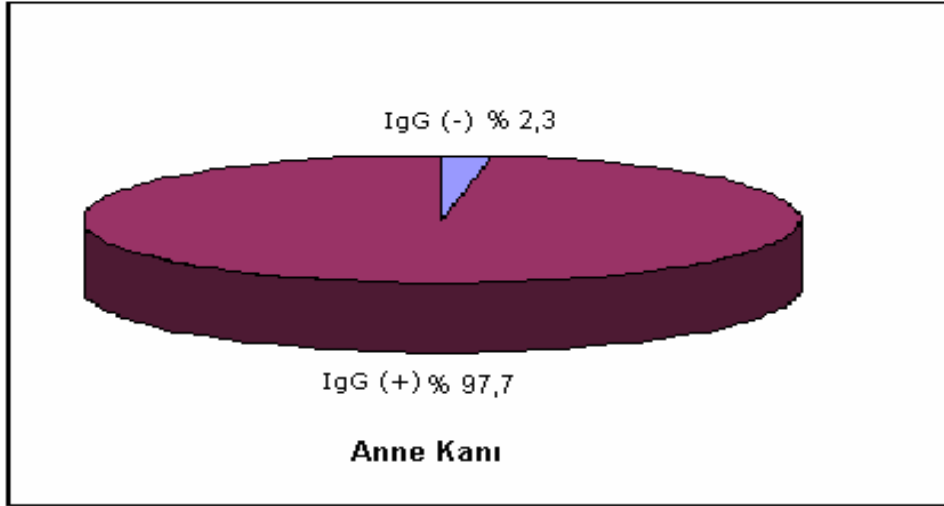
<i>Anti Toxo IgG</i>	Negatif		Pozitif		Toplam	P	
	Sayı	%	Sayı	%			
<b>Yaş</b>	Ortalama	27,7± 4,9	28,8 ± 5,4	28,1±5,2		0,155	
<b>Gravida</b>	Nullipar	66	68	31	32	97	
	Multipar	129	60	86	40	215	0,324
<b>Çiğ et yeme</b>	Evet	98	52,7	88	43,7	186	
	Hayır	97	77	29	23	126	<0,001
<b>Çiğ süt içme</b>	Evet	3	37,5	5	62,5	8	
	Hayır	192	63,5	112	36,8	304	0,134
<b>Çiğ yumurta</b>	Evet	20	58,8	14	41,2	34	
	Hayır	175	62,9	103	37,1	278	0,639
<b>Kedi besleme</b>	Evet	14	56	11	44	25	
	Hayır	181	63,1	106	36,9	287	0,484
<b>Kuş besleme</b>	Evet	17	47,2	19	52,8	36	
	Hayır	178	64,5	98	35,5	276	<0,044
<b>Toprakla Uğraşma</b>	Evet	52	51	50	49	102	
	Hayır	143	68,1	67	31,9	210	<0,003
<b>Organ nakli</b>	Evet	0	0	0	0	0	
	Hayır	195	62,5	117	37,6	312	0,000
<b>Kan trans</b>	Evet	3	33,3	6	66,7	9	
	Hayır	192	63,4	111	36,6	303	0,067
	<b>Toplam</b>	<b>195</b>	<b>62,5</b>	<b>117</b>	<b>37,5</b>	<b>312</b>	

**Tablo 8: Ankete göre toxoplasma IgG seropozitiflik oranları**

Anti *HCMV* IgM-IgG ELISA yöntemiyle, 217 gebede her üç trimesterde anne kanında ve ardından kord kanında çalışıldı. IgM(+) 29 gebenin hepsinde ve kord kanında *HCMV* antijenemi negatif olarak bulundu. *HCMV* PCR yöntemiyle de bu gebelerin 21 tanesi yeniden tarandı. Maternal kanda ve kord kanında PCR yönteminin sonuçlarında negatif olarak bulundu.

<i>HCMV</i>			Negatif		Pozitif	
			sayı	%	sayı	%
Anne Kanı	ELISA	IgM	188	94,9	29	5,1
		IgG	5	2,3	212	97,7
Kord Kanı	ELISA	IgM	217	100	0	0
		IgG	6	2,8	211	97,2

**Tablo 9:** ELISA yöntemiyle taranan gebelerin *HCMV* seropozitiflik oranları



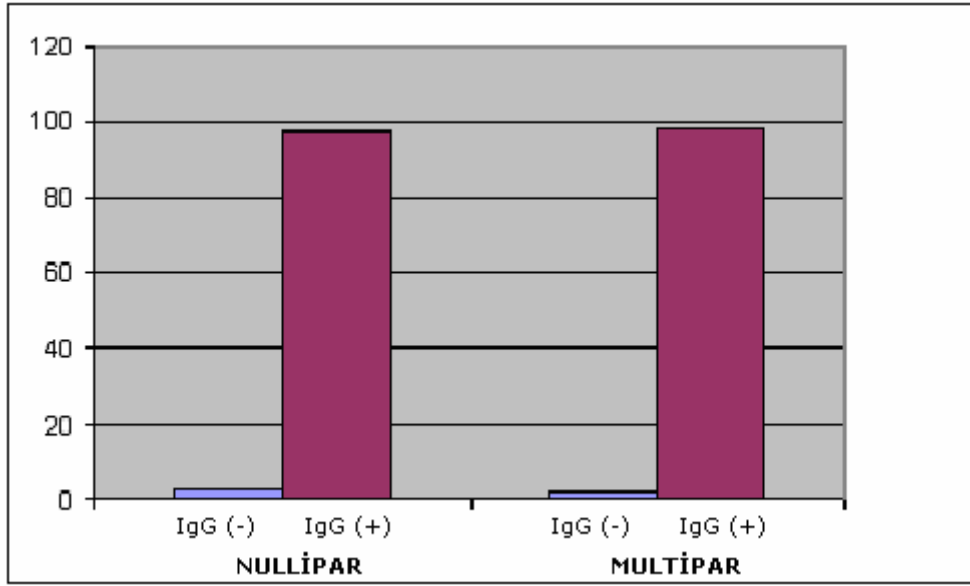
**Şekil 7:** Gebelerde ELISA yöntemi *HCMV* seropozitiflik ve seronegatiflik yüzdeleri

Seropozitiflik oranlarıyla, multiparite ve nulliparite arasında ilişki arandı, ancak istatistiksel anlamlılık bulunamadı (p:0,487).

<i>HCMV- ELISA</i>		Negatif		Pozitif		Toplam		p
		sayı	%	sayı	%	sayı	%	
Nullipar	IgG	2	2,5	77	97,5	79	35,4	–
Multipar	IgG	3	2,2	135	97,8	138	64,6	–
<b>Toplam</b>		5	5,7	212	94,3	217	100	<b>0,487</b>

Tablo 10:

Multiparite ile *HCMV* seropozitiflik ilişkisi



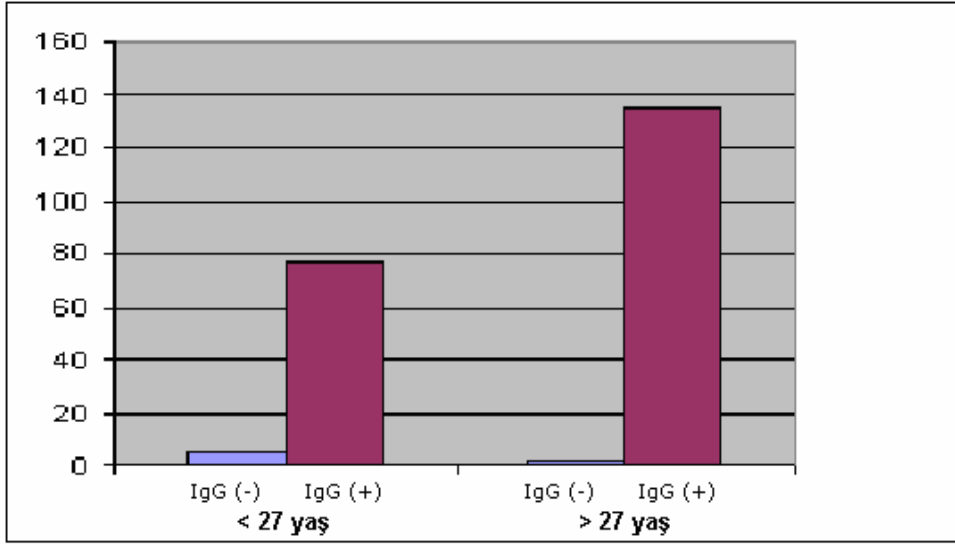
Şekil 8: Multiparite ile *HCMV* seropozitiflik ilişkisi (p:0,487)

*HCMV* seropozitifliği ile yaş ilişkisini araştırdık. ROC analizi uyguladığımızda cut off yaş değerini 26.5 olarak tespit ettik. Bu değer ışığında gebelerimizi 27 yaş üstü ve altı olmak üzere iki gruba ayırdık. Her iki grubu seropozitiflik açısından karşılaştırdığımızda, istatistiksel olarak anlamlılık tespit etmedik (p: 0,066).



<i>HCMV</i> - ELISA		Negatif		Pozitif		Toplam		P
		sayı	%	sayı	%	sayı	%	
Yaş<27	IgG	4	4,9	77	95,1	81	37,3	_
Yaş>27	IgG	1	0,7	135	99,3	136	62,7	_
<b>Toplam</b>		5	<b>2,3</b>	212	<b>97,7</b>	217	100	<b>0,066</b>

**Tablo 11:** Yaş ile *HCMV* seropozitiflik ilişkisi



**Şekil 9:** Yaş ile *HCMV* seropozitiflik ilişkisi (p:0,066)

Tarih :  
Adı :  
Soyadı :  
Yaşı :  
Mesleği :  
Dosya No :  
Telefon :

G: P: A: D&C: Y:

Gebelik Haftası : SAT : AD : CRL :  
➤ Çiğ et tüketimi? (çiğ köfte yeme, çiğ etle yemek yap. Tad. Bakmak.) (Evet) (Hayır)  
➤ Çiğ süt tüketimi? (Evet) (Hayır)  
➤ Çiğ yumurta tüketimi ? (Evet) (Hayır)  
➤ Organ nakli yapıldı mı? (Evet) (Hayır)  
➤ Kan transfüzyonu yapıldı mı? (Zamanı) (Evet) (Hayır)  
➤ Kedi besler misiniz ? (Çevrenizde kedi var mı?) (Evet) (Hayır)  
➤ Kuş besliyor musunuz? (Evet) (Hayır)  
➤ Toprakla uğraşılıyor musunuz ? (Evet) (Hayır)  
➤ Çevrenizde çocuk var mı ? (Evet) (Hayır)  
➤ Önceki gebelikte Toxoplasma IgG ve IgM sonucu var mı ? (Evet) (Hayır)

**I. Trimester**

TOXO : IgM :  
IgG :  
CMV : IgM  
IgG :  
USG : FKA : CRL :  
BPD: SAT :  
FL:  
Amnion :  
Plasenta :

**II. Trimester**

TOXO : IgM :  
IgG :  
CMV : IgM  
IgG :  
USG : FKA : CRL :  
BPD: SAT :  
FL:  
Amnion :  
Plasenta :

**III. Trimester**

TOXO : IgM :  
IgG :  
CMV : IgM  
IgG :  
USG : FKA : CRL :  
BPD: SAT :  
FL:  
Amnion :  
Plasenta :

YD KORD KANI : Toxo IgM:  
IgG:  
CMV IgM:  
IgG:

**Tablo 12:** Anket formu örneği





### **İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışmamızda istatistiksel hesaplamalar SPSS for Windows 11,0 yazılımı kullanarak yapıldı. *T.gondii* taraması yapılan 312 gebede, yaş ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Yaşam tarzını belirleyen değişkenlerin *T.gondii* seropozitifliği yönünden incelenmesi normal Ki-Kare analizi ile test edildi.

T.Ö.T.M Kadın Hastalıkları ve Doğum AD gebe polikliniğine başvuran takipli toplam 217 gebede, maternal kanda; *HCMV* seropozitiflik, serokonversiyon oranını elde etmek ve kord kanında; maternal enfeksiyonun fetusa geçiş oranı tespit etmek amacıyla tarama yapıldı. *HCMV* seropozitiflik oranını etkileyen yaşın, ROC analizi ile cut off değeri elde edildi. Yaş ve multiparite yönünden *HCMV* seropozitifliği, Fisher'in Exact Ki-Kare analizi ve normal Ki-Kare analizi ile test edildi.  $P < 0,05$  olarak alındı.

### **8.TARTIŞMA**

**Toksoplazmozis sıklığı ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye değişmekle beraber, dünya nüfusunun %40'ının enfekte olduğu, Türkiye'de ise sıklığın % 40-80 arasında değiştiği tespit edilmiştir (1,2,8,9). İntrauterin enfeksiyon yapması ve sekellere neden olması açısından halen önemini korumaktadır. Ancak tüm dünyada ve ülkemizde rutin tarama yapılmalı mı? sorusu tartışılmaktadır.**

**Bu çalışmada, çiğ köfte yeme, toprakla uğraşma(tarım bölgesi), kedi ve kuşla temas gibi toksoplazmozis için risk oluşturan şartları taşıyan yöremizde, polikliniğimize başvuran gebelerde tarama yaparak serokonversiyon, seropozitiflik, fetusa geçiş oranlarının tespit edilmesi amaçlandı.**

**Toksoplazmozisin klinik belirtileri diğer enfeksiyon hastalıklarıyla benzerlik gösterdiği ve klinik olarak tanı koymadaki güçlük nedeniyle, serolojik testlerden faydalanıldı (1,2,3). Hatalı pozitifliklere rastlanabileceğinden iki tane serolojik test bir arada kullanılarak, iki yöntemle pozitif bulunanlar pozitif olarak kabul edildi, çelişkili sonuçlarda ise testler tekrar edildi.**

**Çalışmamızda polikliniğimize başvuran 312 gebede %37.5 *T.gondii* IgG seropozitiflik oranı saptandı. Sonuçlarımız, T.Ö.T.M. Parazitoloji AD Bulut ve ark tarafından 1999 da 828 gebenin tarandığı (%39,6) çalışmanın sonuçlarıyla benzer bulundu(21). A.Kafkaslı ve ark tarafından 1998–2001 yılları arasında kliniğimizde yürütülen ve 2486 gebenin tarandığı çalışmada seropozitiflik oranı ise %69 idi. Her iki çalışmanın sonuçları arasındaki farklılık, sayıya ve taramanın yalnızca ELISA yönteminin kullanılarak yapılmasına ve bu yöntemde false pozitifliklere IFAT ile karşılaştırıldığında daha fazla rastlanmasına bağlandı (22). Ayrıca yine hastanemiz Parazitoloji AD da M.Pala tarafından yürütülen; 18–25 yaş arasında 280 kadının tarandığı tez**

çalışmasında, *T.gondii* IgG pozitiflik oranı % 23,5 olarak bulunurken, % 76.4 oranında seronegatiflik tespit edildi. F.Saraçoğlu ve ark. nın Ankara'da 2001 yılında 231 gebeyi kapsayan çalışmasında seropozitiflik oranı %38 iken (20), Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde 2002 de E.Polat tarafından yürütülen 428 gebeyi içine alan başka bir çalışmada seropozitiflik oranının %43 olması, çalışmamızla uyumluluk göstermekteydi. Daha yüksek oranlar Mersin, Diyarbakır gibi daha sıcak illerde görülmektedir. Diyarbakır'da M.Yayla tarafından 1998 yılında 231 gebenin tarandığı çalışmada seropozitiflik %59,2 oranında bulunmuştur (15).

Ülkemiz de yapılan çalışmalar derlendiğinde gebelerde *T.gondii* IgG pozitifliği %34–80 arasında değişmektedir (1-3,10–15,18–23).

Çalışmamızda ELISA yöntemiyle *T.gondii* IgM pozitifliğini %0,6 olarak bulurken, IFAT yöntemiyle IgM pozitifliğine rastlanmadı. Sonuçlar hakkında yorum yaparken, ELISA ve IFAT yöntemlerini birlikte düşünerek ve testler tekrar edildiğinde; IgM pozitifliğine rastlanmadı. IgM pozitifliği; A. Kafkaslı ve ark tarafından % 1.04 ve testlerin tekrarında %0 bulunurken, Bulut ve ark tarafından da %0 olarak tespit edilmiş ve bizim çalışmamızla paralel olduğu görülmüştür. F. Saraçoğlu ve E. Polat tarafından IgM pozitifliğini %3 bulunurken, M. Yayla ve ark çalışmasında %0,9 olarak tespit edilmiştir. Bu araştırmaların sonuçları çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu bulunmamıştır. Farklılık, sıcak ve nemli ortamlarda parazitin daha uzun süre canlı kalması ve yaşam tarzı , beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklere bağlandı.

	Gebelikte		Araştırmacı	Yıl
	IgG(+) %	IgM(+) %		
Yunanistan	29,4	3,3	Antoniou	2004
Japonya	59	3,3	Rai	2003
İsveç	14-25,7	0,05	Evengard	2001

Fransa	50	0,4	Bessieres	2001
Danimarka	27,8	0,03	Lebech	1999
Almanya	72,8	-	Krause	1993

Tablo 13: **Dünyada gebelerdeki *T.gondii* seropozitiflik oranları**

(26,28-31,35)

Yukarıdaki tabloda sunulduğu gibi, Antoniou, Evengard ve Lebech' in yaptığı çalışmalarda *T.gondii* IgG pozitiflik oranları çalışmamızla uyumluluk gösterirken, Rai, Bessieres, Krause ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaların sonuçları çalışmamızla uyumsuz olarak bulundu. *T.gondii* IgM pozitiflikleride çalışmamızla paralellik göstermemektedir.

Çalışmamızda tüm bu gebelerin doğum sırasında kord kanı alınarak tarama yapılmıştır. ELISA ve IFAT yönteminin her ikisinde de IgM pozitifliğine rastlanmazken, ELISA yönteminde %34.3 IgG seropozitifliği tespit edilirken, IFAT yöntemiyle bu oran %33.4 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, maternal serokonversiyon olmadığı yönündeki bulgularımızı doğrulamıştır.

**Yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları ile seropozitivite birçok çalışmada incelenmiş olup, çiğ et, çiğ köfte çiğ yumurta yiyenlerde, çiğ süt ve süt ürünleri içenlerde, kedi ve kuş besleyenlerde, toprakla uğraşanlarda, organ nakli, kan transfüzyonu yapılanlarda, multiparlarda seropozitivitenin yüksekliği gösterilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda olduğu tüm risk faktörlerinin sorgulandığı ve tarandığı çalışma literatürde çok azdır. Gebelere yaptığımız ankette, yukarıda sıralanan tüm risk faktörleri sorgulandı. IgG seropozitiflik oranlarını, çiğ et, çiğ köfte yeme, kuş besleme ve toprak uğraşısıyla istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, anlamlı olarak yüksek bulundu ve bu sonuç literatürle uyumlu idi. Ancak çiğ yumurta, çiğ süt ve süt ürünleri kullananlarda, kedi besleyenlerde, organ nakli, kan transfüzyonu yapılanlarda ise istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edilmedi (1,2,13,19,25,28).**

**Anketimizde sorguladığımız tüm risk faktörlerin parazitin bulaşımı ile yakından ilişkili olduğu parazitologlar tarafından tespit edilmiş ve ortaya konulmuştur. Çiğ et tüketimi ve toprak uğraşısıyla seropozitiflik**



arasındaki ilişki bir çok yayında ortaya konulmuş, hastalığa karşı alınacak önlemler arasında üzerinde durulmuş ve dikkat çekilmiştir. Ancak kuş besleme ve bunun riskleri üzerinde durulmamakta ve gözden kaçmaktadır. Bizim çalışmamız kuş beslemeninde en az diğer faktörler kadar riskli olduğunu ve toplumun bu açıdanda bilgilendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Toplumumuzda çiğ süt ve yumurta tüketimi, gelişen teknolojiyle pastörize sütün hayatımıza girmesi, bazı hastalıkların bu alışkanlıklar nedeniyle bulaşabileceği konusunda bilinçlenilmiş olması sebebiyle azalmıştır. İletişim araçlarının yaygınlaşmasıyla, kedi beslemeninde riskleri açısından bilgi düzeyi artmış, kırsal kesimde evde kedi besleme oranları azalmış, kentsel bölgelerde ise bilinçli yapılan kedi bakımı yaygınlaşmıştır. Çalışmamızın sonuçları yaşam tarzında değişen bu faktörlere bağlandı. Organ nakli yapılan gebemiz yoktu ve kan transfüzyonu yapılan gebe sayısında istatistiksel anlamlılık göstermeyecek kadar azdı. V. Nissapatorn ve ark 2003 yılında 200 gebeyi taramış, *T.gondii* IgG seropozitifliği ve yaş, multiparite, eğitim, kediyle temas, çiğ et tüketimi ile kan transfüzyon öyküsü olan gebeler arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Multiparite ve çiğ et tüketimiyle seropozitiflik arasındaki ilişki anlamlı bulunurken, diğerleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Bu sonuçlar bizim çalışmamızla uyumlu değildi.

Konjenital toksoplazmozisli bebeklerde oluşan hasarlar nedeniyle, özellikle insidansın yüksek olduğu Fransa, İtalya, Avusturya ve Brezilya gibi ülkelerde tarama programları geliştirilmiştir (33.37.38). Fransa'da tarama prekonsepsiyonel başlar ve her ay tekrar edilirken, Avusturya'da gebelik boyunca üç kez test tekrarlanır. Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere gibi daha düşük insidansa sahip olan bazı ülkelerde ise herkese tarama testinin yapılması zorunlu değildir (72–76).

**Konjenital toksoplazmozis taraması için 3 yaklaşım vardır.**

**Doğumda tüm bebekleri taramak; fetusun immatür bağışıklık sistemi antikor oluşumunu geciktirir, IgM kitlerinin sensitivitesi ve spesivitesi düşüktür, enfekte bebekler atlanabilir, gereksiz tedavi verilebilir. Bebek taraması ile prenatal tedavi fırsatı kaçar. Bu yöntemin maliyet-zarar analizi yapılmamıştır (77).**

**Gebelikte seronegatif kadınları tekrarlayan testlerle takip; en duyarlı yaklaşımdır. 1975–76 da Fransa ve Avusturya da uygulandı, hastalık insidansı düştü. İlk antenatal vizite tüm gebeler, seronegatif olanlar ise her vizitte tekrar tarandı, korunma yöntemleri anlatıldı. Fetal enfeksiyon varlığında tedavi verildi. Fetal sekel %20 den %3,5 kadar düştü (33,37,38). Ancak zaman kaybı fazla, maliyeti çok yüksek olarak bulundu. Finlandiya'da tarama ile eğitim programı arasında maliyet karşılaştırması yapılmış; hem düşük hemde yüksek insidans oranlarında da eğitimin daha etkili ve ucuz olduğu görülmüştür (78).**

**Primer enfeksiyon geçirmesinden şüphelenilen, akut semptomları ve ultrasonografide fetal enfeksiyon bulguları olan gebelerde tarama yapmak ve akut enfeksiyon saptanınca PCR ile doğrulamak da kullanılan başka bir tarama yöntemidir (72-74). Dezavantajları; gebelikte enfeksiyon asemptomatik olabilir, enfekte fetusta ultrasonografi bulgusu her zaman bulunmayabilir, IgM bazen bir yıldan uzun süre kanda bulunabilir, erken gebelik haftasında kesin fetal test için amniosentez yapılamaz, yanlış pozitif testler gereksiz anksiyete, gereksiz tedavi veya abortusa neden olabilir.**

***T.gondii* tarama ve tanı testleri pahalı ve karmaşık testlerdir. Hastalık kontrol merkezi; ABD de en sık kullanılan 6 ELISA testini inceledi, sensitivitesini %93-100, spesivitesini % 77,5-99 arasında buldu (76).**

**Tarama testlerindeki önemli bir nokta da hastalığın o toplumdaki prevalansıdır. Norveç, Belçika ve Fransa da yaşam tarzı ve beslenme tarzı nedeniyle prevalans yüksek iken, ABD de çok daha düşüktür.**

**ABD de Bader, çalışmasında 3 farklı yaklaşım şekli incelenmiştir (42).**

- **Tarama yapmamak,**
- **Riskli gruba tarama yapmak,**
- **Herkese tarama yapmak.**

**ABD de yılda 4 milyon doğum olmaktadır. Tarama yapılmaz ise, 2417 bebek konjenital toksoplazmozla doğmakta, riskli grup taranır, 2358 bebek konjenital toksoplazmozla doğmakta, herkese tarama yapıp, pozitif gelen gebelikler sonlandırıldığında, 1983 bebek konjenital toxoplazmozla doğmakta, 1 etkilenmiş bebeği önlemek için 12 normal fetus abort ettirilmektedir. Bader modelinde, serolojik testlerin sensitivite ve spesivitesi %95 olarak bulunmuş, yüksek prevalansın olduğu yerlerde bu güvenilirlik kabul edilebilirken, düşük olan popülasyonda kabul edilemez. PAP smear sensitivitesi %50-60 olmasına rağmen servikal lezyonların prevalansının yüksekliği, bu testi kabul edilebilir kılmaktadır.**

**Halk sağlığı uygulamalarında, konjenital hastalıkları önleme**

**stratejileri;**

- **Primer (gebenin enfekte olmasını engellemek)**
- **Sekonder (hastalığın erken tanısı ve tedavisi)**
- **Tersiyer (etkilenmiş bebeğin doğumda tespiti ve tedavisi) olarak ayrılır.**

**Primer ve tersiyer koruma prevalansın düşük olduğu toplumlarda etkili olacaktır. Belçika da yapılan bir çalışma, gebelerde insidansın *T.gondii*'den korunma eğitim programıyla %60 azaldığını göstermiştir. Belçika da programın olmadığı 1979-82 ile, programın**

olduğu 1983-86 yılları arasında serokonversiyonda %34 azalma tespit edilmiştir(78). Primer önleyici yöntemler taramadan çok daha etkili ve ucuz olacaktır. Sekonder koruma ise prevelansın yüksek olduğu yerlerde yapılabilir.

Tarama testlerinin sensitivitesi ve spesivitesindeki yetersizlik, fetal enfeksiyon tespiti için invaziv girişimlerin gerekliliği, prevelansın düşüklüğü, yanlış pozitiflik durumunda ailede oluşacak anksiyete, normal fetusların abort edilme ihtimali, geçirilen *T.gondii* enfeksiyonunun fetusa geçiş oranlarında ve fetal sekel oluşturma oranlarında farklılıklar, fetal enfeksiyonları tedavi için kullanılan antibiyotiklerin konjenital malformasyonlara neden olma ihtimali (6,79), tarama testlerinin gerekliliğinin sorgulanmasına neden olmaktadır.

Gebelik Haftası	Maternal Enfeksiyon		Enfekte Yenidoğan	
	Sayı		Sayı	%
1.Trimestir (8-15 hf)	57		4	7
2.Trimestir (16-28 hf)	86		37	43
3.Trimestir (>28 hf)	22		16	73
Toplam	165		57	35

Tablo 14:Gebelik Haftalarına göre konjenital toksoplazmozis sıklığı (26)

Tablo 3 de Bessieres ve arkadaşlarının 2001 yılında 165 primer enfeksiyon geçiren gebe üzerinde yaptığı çalışmanın sonuçları görülmektedir. Maternal enfeksiyonun geçirildiği gebelik haftası arttıkça, fetusa enfeksiyon ajanının geçiş olasılığı artmaktadır, ancak ne kadar erken gebelik haftasında geçirilirse; fetal etkilenme ve klinik bulgu gelişimi o kadar ciddi olmaktadır (26).

2000 yılında Martin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, ikinci trimestirde etkilenmiş 60 fetusun %61,7 de subklinik enfeksiyon , % 35 de ciddi intrakranial kalsifikasyon tespit edilirken, 3. trimestirde

etkilenmiş 56 fetusun ise %71,4 de subklinik enfeksiyon, %21de ciddi intrakranial kalsifikasyon tespit edilmiştir (8,9,16,17).

Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara görede; polikliniğimize başvuran gebelerdeki seropozitiflik oranı, her gebenin rutin taramasını gerektirecek kadar yüksek değildir Ayrıca, seropozitifliğin bazı değiştirilebilir alışkanlıklardan etkileniyor olması nedeniyle (çiğ et, çiğ köfte yeme, toprakla uğraşma, kuş besleme istatistiksel olarak anlamlı) ve rutin tarama ve tanı testlerinin getireceği mali yükte düşünüldüğünde, primer korunma yöntemleri etkili olacaktır. Gebe kalmayı düşünen ve seronegatif gebeler ülkemizde de toksoplazmozisden korunma eğitim programlarıyla bilgilendirilebilir ve risk faktörü yüksek olanlar tarama programına alınabilir (80).

*HCMV* tüm dünyada %90 ın üzerinde seropozitiflik gösteren, en sık intrauterin enfeksiyona neden olan viral bir hastalıktır. Çok yaygın olmasına rağmen, yalnız doğal veya ilaçlara bağlı immün yetmezliği olan erişkinlerde veya fetusda ciddi enfeksiyon ve sekellere neden olmaktadır. Konjenital enfeksiyon sıklığı %0,5-2,5'tur (48-51, 86). Ayrıca çalışmalar göstermektedir ki, düşük sosyoekonomik düzey, multiparite, ileri yaş ve seksüel partner sayısının fazla olması seropozitifliğin artmasına neden olmaktadır (47-49,57,58).

Türkiye de ise, doğurganlık yaşındaki kadınlarda Köksal ve ark %79 (52), Tüzün ve ark %95 (53), Ustaçelebi ve ark %80,8 (54), Bolatlı ve ark %88 (55) oranında seropozitiflik tespit ederken, Kaleli ve ark gebelerde %94,7(56) oranında seropozitiflik tespit etmiştir.Yöremizi sosyoekonomik düşük bir bölge olarak kabul edersek, sonucumuz bizdeki ve dünyadaki çalışmalarla uyumlu idi (51,53,58,62,72,81,85).

Çalışmamızda yaş ve multiparite ile, seropozitiflik ilişkisini de araştırdık.. Çalışmaya aldığımız 217 gebenin yaşlarının ROC analizi ile cut off değerini 26,5 olarak tespit ettik. Gebeleri 27 yaş üstü ve altı

olmak üzere iki gruba ayırdık. Her iki grubu birbiri ile karşılaştırdığımızda, istatistiksel olarak anlamlılık tespit etmedik..Bu sonuç literatür ile uyumlu değildi, ayrıca multiparite ve seropozitiflik arasındaki ilişki de istatistiksel anlamlılık göstermiyordu, bu sonucumuzda literatürle uyumlu değildi (48,49,56,60,81-83,85).

**Toplam 217 gebenin 29 unda (%5,1) ELISA yöntemiyle IgM pozitifliği tespit ettik. Kord kanında IgM pozitifliği tespit edilmedi. Primer enfeksiyondan sonra, IgM pozitifliği 2-3hafta sonra başlar ve 3-12 ay sürebilir, romatoid faktör pozitifliği yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir, ayrıca kullanılan kitlere bağlı olarak yanlış pozitiflikler görülebileceğinden, spesivitesi ve sensitivitesi daha yüksek olan *HCMV* antijenemi ve PCR (48,49,60) yöntemleriyle, anne ve kord kanı yeniden çalışıldı. IgM pozitif 29 gebede ve kord kanında, çalışılan *CMV* antijenemi ve 21 gebe de ve kord kanında çalışılan PCR sonuçları negatif olarak tespit edildi. Bu gebeler *HCMV* enfeksiyonu açısından negatif olarak kabul edildi.**

İnvaziv yöntemlere başvurmadan önce, anne kanında serojik testlerinin tekrarı, IgG Avidite, antijenemi ve PCR testleri kullanılabilir. Primer enfeksiyon geçirildiğinden emin olunduktan sonra, amniosentez, kordosentez kullanılarak amnion mayiinde ve fetal kanda PCR kullanılarak fetal enfeksiyon tanısı kesin olarak konulabilir. Liesnard ve arkadaşları 2000 yılında Belçika da yaptıkları bir çalışmada; 210 primer enfeksiyon şüphesi olan gebeye amniosentez ve kordosentez yapmış; PCR, viral kültür ve anti *HCMV* IgM yöntemi test edilmiştir. PCR, viral kültür birlikte yapıldığında %80 hastaya tanı konulmuştur. Amniotik sıvıda PCR yönteminin duyarlılığı %78 olarak bulunmuş olup kültür tekniklerinden daha üstündür. Bu çalışmada ve yapılan bir çok çalışmada PCR tekniğinin spesifitesi %100'e yakın bulunmuştur(49,57,60-66). Fetal kanda IgM antikorlarının fetal enfeksiyonu belirlemede sensitivitesi %50-77, spesifitesi %90-100' dür. Kordosentez ile fetal kanda ağır enfeksiyonlarda görülen trombositopeni ve karaciğer enzim yükselmesi araştırılmalıdır.

Fransa da yapılan bir çalışmada 750.000 doğum taranmış ve bunlardan yalnızca 75 fetusta ciddi sekeller tespit edilmiştir. Gebelerde rutin *HCMV* taraması yapıldığında 6500 ek amniosentez yapılmış, 1755 sağlıklı fetus abort ettirilmiştir (84). Prenatal dönemde tespit edilse bile gebeliğin sonlandırılması dışında etkili bir tedavi henüz mevcut değildir. Ayrıca *HCMV* enfeksiyonu yalnızca primer enfeksiyonla değil, reaktivasyonla da fetal enfeksiyona neden olabilir. W. Foulon ve arkadaşlarının Belçika 'da yaptığı bir

Çalışmada, kord kanında IgM taranarak konjenital enfeksiyon yakalama oranı % 91 olarak bulunmuştur (84). Tüm bu bilgilerin ışığında, kesin tanı için invaziv testlerinde gerekliliği düşünülerek gebelerde *HCMV* nin rutin taranmasıda, *T.gondii* enfeksiyonu gibi bir çok tartışmayı beraberinde getirmektedir.

## 9.SONUÇ VE ÖNERİLER

1.Taradığımız 312 gebede *T.gondii* IgG seropozitiflik oranı %37.5 idi. ELISA yöntemiyle *T.gondii* IgM pozitifliğini %0.6 olarak bulurken, IFAT yöntemiyle IgM pozitifliğine rastlanmadı. Kord kanı alınarak yapılan taramada ELISA ve IFAT yönteminin her ikisinde de IgM pozitifliğine rastlanmazken, ELISA yönteminde %34.3 IgG seropozitifliği tespit edildi, IFAT yöntemiyle bu oran %33.4 olarak bulunmuştur.

2. Yaşam tarzı ile seropozitivite arasındaki ilişki incelendi; IgG seropozitiflik oranlarını, çiğ et, çiğ köfte yeme alışkanlığı, toprak uğraşı ve kuş beslemeyle istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, anlamlı bulundu. Çiğ yumurta, çiğ süt ve süt ürünleri kullananlarda, kedi besleyenlerde, organ nakli, kan transfüzyonu yapılanlarda ise istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi.

3. 217 gebede yapılan taramada ise, %97,7 oranında *HCMV* IgG seropozitifliği tespit edildi.

4. Gebeler 27 yaş üstü ve altı olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında, *HCMV* IgG seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi, multiparite ve seropozitiflik arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı değildi.

5. 29 gebede (%5,1) ELISA yöntemiyle *HCMV* IgM pozitifliği mevcuttu. IgM pozitif 29 gebede ve kord kanında, bakılan *HCMV* antijenemi ve 21 gebe de ve kord kanında bakılan *HCMV* PCR sonuçları negatif olarak tespit edildi. Ayrıca kord kanında da ELISA yöntemiyle IgM pozitifliği yoktu. Bu gebeler *HCMV* enfeksiyonu açısından negatif olarak kabul edildi.

Öneriler :



1. Ülkemizdeki tüm *T.gondii* ve *HCMV* seropozitiflik oranlarını ortaya koyan çalışmalar derlenmeli,
2. Bölgelere göre seropozitiflik oranları tespit edilmeli,
3. Tarama programlarını maliyet analizleri ortaya konulmalı ve fayda –mali yük tabloları çıkartılmalı,
4. Tüm Türkiye de uygulanacak ulusal bir politika belirlenmeli, bu doğrultuda bölgelere göre gebelikte tarama yapılmalı.
5. Bu politikanın ışığında genç kızları, doğurganlık yaşındaki ve antenatal dönemdeki kadınları içine alacak şekilde, iyi düşünülmüş eğitim programları düzenlenmeli ve uygulanmalıdır.

## 10.ÖZET

**Amaç: T.Ö.T.M Kadın Hastalıkları ve Doğum AD'ı gebe polikliniğine başvuran takipli gebelerde, her üç trimesterde *T.gondii* ve *HCMV* seropozitifliği, serokonversion oranını tespit etmek, ayrıca acile başvuran takipsiz gebelerde *T.gondii* seropozitiflik oranı değerlendirmek; serolojik bulguları yenidoğanın kordon kanı serolojik bulguları ile karşılaştırmak**

**Gereç ve Yöntem: Çalışma kapsamına alınan 312 gebeye *T.gondii* ve 217gebeye ise *HCMV* enfeksiyonunun olası bulaşım yollarını içeren anket uygulandı, takipli gebelerden her üç trimesterde, takipsiz gebelerden ise 3. trimesterde, tüm gebelerden ise doğum sırasında kordondan beşer cc kan alındı. ELISA ve IFAT yöntemiyle *Toxoplasma* IgM - IgG, ELISA yöntemiyle *HCMV* IgM - IgG, Bio-tek ticari kitleriyle, çalışıldı. *HCMV* IgM pozitifliği durumunda ise; anne ve kord kanında *HCMV* antijenemi; I ARGENE hazır ticari kitleriyle ve PCR; QIAamp DNA Mini Kit ile yeniden çalışıldı. İstatistiksel hesaplamalar SPSS for Windows 11,0 yazılımı kullanarak yapıldı.**

**Bulgular: *Toxoplasma* IgG seropozitiflik oranı %37.5, IgM pozitifliğini %0 olarak bulundu. IgG seropozitiflik oranlarını, çiğ et yeme, toprak uğraşı ve kuş beslemeyle istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 217 gebede %97,7 *HCMV* IgG seropozitifliği tespit edildi. Yaşa ve multiparite ile seropozitiflik arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı.**

**Sonuç ve Öneriler: Toxoplasma ve HCMV enfeksiyonlarının tarama programlarının maliyeti göz önüne alındığında ülkemiz için oldukça pahalı yöntemlerdir. Doğurganlık çağındaki kadın ve genç kızları da içine alacak şekilde antenatal dönemde uygulanacak daha ucuz ve etkili olduğu kanıtlanmış eğitim programlarına ihtiyaç vardır.**

**Anahtar Kelimeler:T.Gondii, CMV, ELİSA, IFAT, Antijenemi, PCR**

## **11.SUMMARY**

**Aim:**We aimed to evaluate the Toxoplasma Gondii and HCMV seroconversion in each trimester of the pregnancy and seropositivity ratio in maternal blood and cord blood.

**Methods:** Pregnant women in the first trimester attempted to Inonu University Obstetrics Clinic and pregnant women in the third trimester of pregnancy attempted to the emergency room from April, 2004 to October, 2005 were recruited. Blood samples were drawn from 153 pregnant women at every trimester and from 159 pregnant women at their 3. trimester of pregnancy for serological testing. 217 pregnant women were taken for HCMV infection at same condition. Toxoplasma gondii specific IgM and IgG were analyzed by Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) and Indirect Fluorescent Antibody Test (IFAT). Cord blood samples were collected immediately after delivery and Toxoplasma gondii specific IgM and IgG were evaluated with the same serological tests. HCMV specific IgM and IgG were analyzed by Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA). Statistical calculations were made by SPSS for Windows 11'0

**Results:** Mean maternal age was 28.1±5.2 (16-42) years. Toxoplasma gondii specific IgM was not detected in any of the patients. Specific IgG was positive in 35.9% of the pregnant women in each trimester. Also, the rate of IgG positivity was 37.5% in the third trimester of the pregnancy who were attempted to the emergency room. IgG seropositivity was significantly correlated with raw meat consumption and the soil exposure ( p=0.001 and p=0.003 respectively ).

All 312 cord blood samples were also seronegative for IgM. Parallel to maternal IgG seropositivity, the rate of IgG seropositivity was 34.3 % in the cord blood samples by ELISA. HCMV seropositivity ratio was %97.7.

**Conclusion:** A large amount of pregnant women are susceptible to toxoplasmosis in this part of Türkiye. Prevention of congenital toxoplasmosis can be achieved by antenatal education. HCMV seropositivity ratio was very high, therefore antenatal education can be very important also for HCMV infection.

## 12.KAYNAKLAR

1. Toksoplazmoz Paneli, Elazığ 2002.
2. Prof.Dr.H.Kuman, Doç.Dr.Altıntaş Protozoon Hastalıkları 112-142, İzmir 1996
3. Prof.Dr.Unat, Unat'ın Tıp Parazitolojisi 601-620 İstanbul 1995
4. Unat, E.K.: *Toxoplasma gondii*'nin ve Toksoplazmozis'in tarihçesi. Toksoplazmozis. Editör: Yaşarol, Ş.: s: 1-8. T. Parazitol. Der. Yay. No: 3, 1-8, 1983
5. A.Sütçü ve ark, Konya ve çevresinde T.Gondii IgM ve IgG prevalansı, Türkiye Parazitoloji Dergisi, 22(1): 5-7, 1998
6. J.G.Montoya, O.Liesenfeld; Toksoplazmozis, The Lancet, Vol 363, June 12, 2004
7. Darrel O. HO-YEN, Human Toksoplazmozis, Oxford University 1992
8. S. Sing, Mother to child transmission and diagnosis of T.gondii infection during pregnancy. Indian journal of Medical Microbioloji 2003 21(2):69-76.
9. F. Martin, Congenital Toksoplazmozis: Value of antenatal Screening and Current Prenatal Treatment. TSMJ May 2000 Vol. (1) 46-51.
10. N. Altıntaş, A. Yalasığmaz, İzmir ve çevresindeki insanlarda Toksoplasma antikorlarının araştırılması. Türkiye Perinatoloji Dergisi. 1998: 22 (3) ; 229-232.
11. S. Sağol, Fetal enfeksiyonların prenatal tanısı, T. Klin J.Gynecol Obst. 2002. 12 İzmir (Ege Üniversitesi Tıp Fak. Kadın Hst. Ve Doğum ABD).
12. Ç. Güngör, G.Akaniş, K. Altıntaş, Ankarada gebe kadınlarda Toksoplasma IgG ve IgM seropozitifliği sıklığı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Perinatoloji Bilim Dalı Türkiye Perinatoloji Dergisi 25(2) : 104-106 2001 Ankara.
13. G. Bayhan, A. Sıray, M. Yayla, Gebelerde Toksoplasma seropozitifliği, Dicle Üniversitesi KDH ve Mikrobiyoloji ABD Diyarbakır. Türk Parazitoloji Dergisi 22(4): 359-361, 1998.

14. F. Saraçoğlu, İ. Şahin, Gebe popülasyonunda Toxoplasma prevelansı ve duyarlı gebelerde serolojik dönüşüm oranı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği. T. Klin. Jinekoloji Obst. 2001,11:326-328 Ankara.
15. E. Polat, M. Arslan, R. İsenkul Gebe Kadınlarda Toxoplasma IgG ve IgM antikorlarının ELİSA yöntemi ile araştırılması, İstanbul Üniversitesi CTF Mikrobiyoloji ABD, Türk Parazitoloji Dergisi 26(4): 350-351, 2002.
16. Danfort's Obstetric and Gynecology, 1996 bölüm 26, s: 465-88.
17. Williams Obstetrics 21. International edition 2001, chapter 56.
18. Y.Gürüz, Ü.İnceboz, T.İnceboz Konjenital Toxoplazmoz riskini azaltmak için ulusal tarama yapalım mı? Celal Bayar Üniversitesi KDH Manisa ve Ege Üniversitesi Parazitoloji ABD İzmir. Türk Parazitoloji Dergisi 24(3): 217-221, 2000.
19. H.Kara, K.Özcan, Anne kanı, kord kanı ve amnion sıvısında Toxoplasma IgG ve IgM antikorlarının gösterilmesi, Çukurova Üniversitesi Parazitoloji ABD Adana, Türk Parazitoloji Dergisi 23(2): 115-118, 1999
20. F.Saraçoğlu, İ.Şahin, Gebe popülasyonunda, Toxoplasma prevelansı, duyarlı gebelerde serolojik dönüşüm oranı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği. T. Klin. Jinekoloji Obst. 2001,11:5 326-328 Ankara.
21. Y.Bulut, M.S.Tekerekoğlu, Malatya yöresinde dört yıllık sürede Toxoplazma Antikor dağılımı, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD.Türkiye Parazitoloji Dergisi, 24(1):120-121 2000 Malatya
22. R.Atmaca, A.Kafkaslı, F.Burak, M.Meydanlı, D.Deniz, Screening for Toxoplasmosis in pregnancy: should it be routine? İnönü Üniv. Department of Obstetric and Gynecology, İnönü Üniv.Department of Microbiology, Malatya, Türkiye
23. I.Maral, N.Aksakal, SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesinde doğum yapmış kentli kadınlarda anti-toxoplazma antikorlarının saptanması,
24. A. Wong, K.H.Tan, C.S.Tee, G.S. Yeo, Seroprevalance of Cytomegalovirus, Toxoplasma and Parvovirus in Pregnancy. Singapore Med. J. 2000 Vol: 41(4) : 151-155
25. R. Gilbert, European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis, Effect of timing and type of treatment on risk of mather to child transmission of T.gondii BJOG: February 2003, vol.110, pp, 112-120
26. M.H.Bessieres, A.Berrebi, M.Rolland, M.C. Bloom, C. Rogues, S. Cassing, C. Courjault, J-P. Seguela, Neonatal Screening for of in a cohort of 165 women infected during pregnancy and influence of in utero treatment on the results of neonatal tests. EJOG and Reproductive Biology. 94 (2001); 37-45.
27. J-P. Allain, C.R. Palmer, G. Pearson, Epdemiological Study of Latent and Recent Infection by Toxoplasma gondii in pregnant women from a Reginal Population in the U.K. Journal of Infection (1998) : 36, 189-196
28. A.Antsaklis, G.Daskalakis, N.Papantoniou, A.Mentis, S.Mikhalas, Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis, Prenat Diagn 2002; 1107-1111 Greece
29. Krausse, T., Straube, W., Wiersbitzky, S., Hitz, V., Kewitsch, A.: Screening for toxoplasmosis in pregnancy a pilot program in Northeast Germany. Geburtshilfe Frauenheilkd. 53(9):613-8, 1993

30. Antoniou, M., Tzouvali, H., Sifakis, S., Galanakis, E., Georgopoulou, E., Liakou, V., Giannakopoulou, C., Koumantakis, E., Tselentis, Y.: Incidence of toxoplasmosis in 5532 pregnant women in Crete, Greece: management of 185 cases at risk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 117(2):138-43, 2004
31. Rai, S.K., Shibata, H., Sumi, K., Rai, G., Rai, N., Manandhar, R., Gurung, G., Ono, K., Uga, S., Matsuoka, A., Shrestha, H.G., Matsumura, T.: Toxoplasma antibody prevalence in Nepalese pregnant women and women with bad obstetric history. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 29(4):739-43, 1998
32. J.M.Piper, MD and Tont S. Wen, MD. Perinatal CMV and Toxoplasmosis:Challenges of Antepartum Therapy, *Clinical Obstetrics And Gynecology* 1999 Volume 42, Number 1, pp 81-96
33. M.Ricci, H.Pentimalli, R.Taller, L.Ravva and V.Di Ciommo, Screening and prevention of congenital toxoplasmosis: an effectiveness study in a population with a high infection rate, *Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine* 2003;14: 398-403
34. M.M.Avelino and et all, Pregnancy as a risk factor for acute toxoplasmosis seroconversion, *EJOG and Reproductive Biology.* 108 (2003); 19-24.
35. M.Lebech and et all, Feasibility of Neonatal Screening for Toxoplasma Infection in the absence of prenatal treatment,*Lancet* 1999, 353: 1834-37
36. Jack S. Reminton, Jose G.Montoya; Laboratory test for the diagnosis of toxoplasmosis:Aguide for he clinicians
37. P.Tulliez et all, Screening Programme for Congenital Toxoplasmosis in France, *Scandj Dis Suppl* 84 (1992) pp. 43-45
38. H.Asppock and A.Pollak, prevention of prenatal toxoplasmosis by serological screening of pregnant women in Austria, *Scandj Dis Suppl* 84 (1992) pp. 32-37
39. J.A.Pinard and et all, Maternal Serologic Screening for Toxoplasmosis, *American College of Nurse Midwives* 2003 Volume 48, Number 5, pp 308-316
40. Foulon W, Pinon JM, Stray Pedersen B, Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis:a multicenter evaluation of different diagnostic parameters.*AJOG* 1999; 181:843-7
41. Sylvia Siegfried Gagne toxoplasmosis: primary care update for OB/GYNS 2001; 8: 122-26
42. Thomas J Bader, et al, Asch September Prenatal Screening for toxoplasmosis, *Obstetrics and Gynecology* 1997; 90: 457-464.
43. Sever JL, et all. Toxoplasmosis: maternal and pediatric findings in 23000 pregnancies, 1988; 82: 181-92.
44. Jenum PA, et all, Diagnosis of congenital t.gondii infection by PCR on amniotic fluid samples.The Norwegian experience, *APMIS* 1998; 106:680-6.
45. Jude P. Crino, Ultrasound and Fetal Diagnosis of Perinatal Infection, *Clinical obst and gynecology,* Volume 42, Number 1, March 1999
46. Berrebi A., Bessieres MH et all, Termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis.*Lancet* 1994; 344 (8914):36-9

47. Lopez, A., Dietz, V.J., Wilson, M., Navin,T.R., Jones, J.L.: Preventing Congenital Toxoplasmosis. Recommendations and Reports. 2000/49(RR02); 57-75
48. Prof.Dr. Ustaçelebi.Ş Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Bölüm IV, (835-843)
49. MG Revello and Giuseppe Gerna. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human CMV infection. Journal of Clinical Virology, 29(2004),71-83
50. D.Kaya, S.Nuhoğlu Sağlıklı Yenidoğan bebeklerde kordon serumunda CMV antikorlarının Araştırılması Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD Türk mikrobiyoloji Dergisi 30:138-142
51. D. Kaya, S. Nuhoğlu, Ş. Öksüz. Sağlıklı yenidoğan bebeklerin kordon serumunda CMV antikorlarının araştırılması. Türk Mikrobiyoloji Cem Derg. 30:138-141;1998
52. Köksal ve ark, Doğu Karadeniz bölgesinde erişkin yaş grubunda,toxoplazma, kızamıkçık, sitomegalovirüs seropozitiflik oranları, Mikrobiyol bült 1994,28:58-66
53. Tüzün ve ark, İzmir bölgesinde CMV prevelansı İnfeksiyon dergisi1992; 5:269-72
54. Ustaçelebi ve ark;Hamilelerde TORCH enfeksiyonlarına karşı antikorların saptanması, Mikrobiyol Bült 1986;20:1-8
55. Bolatlı ve ark;Doğurganlık çağı kadınlarda, yenidoğan, çocukluk çağı ve erişkinlerde CMV IgG VE IgM seroprevelansı, Türk Mikrobiyol Cem Derg 1994;24:258-61
56. B.Kaleli, İ.Kaleli gebelerde rubella ve CMV enfeksiyonu, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD ve Mikrobiyoloji ABD, İnfeksiyon Dergisi 11(4);325-327, 1997
57. C. Liesnard, C. Donner, F. Brancart, F. Gosselin, M.L. Delforge, F. Rodesch. Prenatal Diagnosis of Congenital CMV infection: Prospective study of 237 pregnancies at risk. Diagnosis of Cytomegalovirus, vol 95, No:6, Part:1, June 2000
58. Yow MD et all;Epidemiologic characteristics of CMV infection in mothers and their infants.Am j Obstet Gynecol 1988;158;1189-95
59. Infectious diseases society of America and centers for disease control.Summary of a workshop on surveillance for congenital CMV disease.Rev Infect Dis 1991; 13:315-29
60. MG Revello and Giuseppe Gerna, Diagnosis and Management of Human CMV Infection in the mother, fetus and newborn infant. Clinical Microbiology Review, Oct, 2002 p.680-715
61. T. Lazzorotto et all. Prenatal indicators of congenital CMV infection. The Journal of Pediatrics, Vol 137, No:1, 2000
62. A.Z. Azam et all. Prenatal diagnosis of congenital CMV infection. Obstetrics and Gynecology. Vol 97, No:3, March 2001.
63. M.G. Revello et all. Diagnosis and outcome of preconceptional and periconceptional primary human CMV infection. The journal of infectious diseases, 186:553-557 ; 2002
64. G. Nigro et all. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary CMV infection. BJOG, 110:572-577;2003

65. G. Nigro et al. Prenatal diagnosis of fetal CMV infection after primary or recurrent maternal infection. *Obstetrics and gynecology*, 94(6):909-914;1999
66. P.Collinet, D.Subtil, V.Houfflin, Routine CMV screening during pregnancy *EJOG* 114(2004) 3-11
67. Donner C et al; prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital CMV infection, *Obstet and Gynecol* 1993;82;481-6
68. M.G. Revello et al. PCR for prenatal diagnosis CMV infection. *The journal of Med virol*,1995;47:462-6
69. Y.Aubard et al. Double maternal seroconversion to CMV and toxoplasma gondii. *EJOG and Reproductive Biology*, 80(1998) 275-278.
70. Ö.Yılmaz, N.Yuluğ, Anne serumu ve yenidoğan kordon kanlarında CMV antikorlarının ve yenidoğan idrarında CMV antijenlerinin araştırılması, 9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Çocuk Sağlığı hastalıkları ABD, *Türk Mikrobiyoloji Dergisi* 24:250-257 ,1994
71. M.Khare, et al, Use of serial maternal urine CMV PCR to detect primary CMV infection in seronegatif pregnant women , London UK, *Journal of Virological Methods* 119(2004) 31-35.
72. Griffiths PD et al; Congenital and maternal CMV infections in London populations.*Br J Obstet Gynecol* 1991; 98 :135-40
73. R.E.Gilbert and C.S. Peckham, Congenital Toxoplasmosis in U.K, to screen or not to screen? *J Med Screen* 9(2002), pp. 135-141
74. Jeffrey D. Kravetz MD and Daniel G. Toxoplasmosis in pregnancy, (2005), Yale Universty School of Medicine, *The American Journal Of Medicine* volume 118, issue 3, pp:212-216
75. J.L.Janes et al; T.Gondii infections in U.S.A seroprevelans and risk factors, *Am J Epidemical* 154(2001) pp: 357-364
76. Centers for disease control and prevention, CDC Recommendation regarding selected conditions affecting women's health, *MMWR Marb Mortal Rep-49* (2000) pp:59-68
77. E.C.Neto, Newborn screening for congenital infectious diseases, *Emerg Infect Dis* 10 (2004), pp: 1068-1073
78. M.Lappalainen et al; cost-benefit analysis of screening for toxoplasmosis during pregnancy, *Scand J Dis* 27,(1995), pp, 265-272
79. M.Beazley and R.S.Egeman, Toxoplasmosis, *Semin Perinatal* 22 (1998), pp,332-338
80. Kenneth M.Bayer MD et al; Toxoplasmosis study grup, *ACOG* volume 192, issue 2, 205, pp;564-571
81. S.Stagno et al, congenital and perinatal CMV infections, *Semin, Perinatal* 7 (1983), pp; 31-42
82. S.B.Boppano et al, symptomatic congenital CMV; neonatal morbidity and mortality, *Pediatr, Infect, Dis j.* 11(1992), pp;93-99
83. BF.Walmus et al, factors predictive of CMV immune status in pregnant women *j. Infect.Dis*, 1571 (1988), pp; 172-177



84. P.Colinet et al; Routine CMV screening during pregnancy, European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 2004, pp:3-11
85. Fowler K.B, Stagno S, maternal age and congenital infection: screening of newborn population,1980-1990, Journal of infection diseases1993, volume 168, issue 3, pp: 552-556
86. W.Foulon et al, congenital CMV infections is screening desirable? International congress series, volume 1279, 2005, pp,115-117

