

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

***TOXOPLASMA GONDII'YE ETKİLİ İLAÇLARIN
İMMUNMODÜLATÖRLERLE KOMBİNASYONUNUN
İN VİVO ETKİSİ***

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ZEYNEP ŞENTÜRK KÖKSAL**

SAMSUN-2009

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

***TOXOPLASMA GONDII'YE ETKİLİ İLAÇLARIN
İMMUNMODÜLATÖRLERLE KOMBİNASYONUNUN
İN VİVO ETKİSİ***

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ZEYNEP ŞENTÜRK KÖKSAL**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murat HÖKELEK**

SAMSUN-2009

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince; bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tez danışmanım Prof. Dr. Murat HÖKELEK'e, eğitimimde büyük katkısı bulunan, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Belma DURUPINAR'a, ve bölüm hocalarım; Prof. Dr. Murat GÜNAYDIN'a, Doç. Dr. Asuman BİRİNCİ'YE, Doç. Dr. Ahmet Yılmaz ÇOBAN'a, Yrd. Doç. Dr. Çağatay ACUNER'e, eğitimim boyunca bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın değerli hocaları; Prof. Dr. Hakan LEBLEBİCİOĞLU'na, Prof. Dr. Mustafa SÜNBÜL'e, Prof. Dr. Cafer EROĞLU'na, Doç. Dr. Şaban ESEN'e

Çalışma sürem boyunca birlikte olmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, ilgi ve yardımlarını esirgemeyen Mikrobiyoloji AD çalışanlarına,

Tez çalışmam süresince ilgilerinden ve yardımlarından dolayı Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarına,

Tüm yaşamım boyunca sevgi ve desteklerini yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan annem Asuman Şentürk'e, kısa bir süre önce kaybettiğim rahmetli babam Maksut Şentürk'e, kardeşlerime, her konuda bana güç veren ve destek olan sevgili eşim Dr. Ersin Köksal'a ve biricik kızım Zehra'ya teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VII
RESİM LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR	IX
ÖZET	XI
SUMMARY	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. <i>TOXOPLASMA GONDII</i>	3
2.1.1. <i>Toxoplasma gondii</i> ' nin tarihsel süreci	3
2.1.2. Sınıflandırma	4
2.1.3. Morfoloji	4
2.1.3.1. Ookist formu	5
2.1.3.2. Takizoit formu	5
2.1.3.3. Bradizoit ve doku kisti formu	7
2.1.4. Yaşam döngüsü	8
2.1.5. Bulaşma	9
2.1.5.1. Edinsel (akkiz) bulaşma	10
2.1.5.2. Konjenital (transplasental) bulaşma	10
2.2. TOKSOPLAZMOZ EPİDEMİYOLOJİSİ	11
2.3. PATOGENEZ ve PATOLOJİ	13
2.3.1. Lenf Nodülleri	14
2.3.2. Santral Sinir Sistemi (SSS)	14
2.3.3. Göz	15

2.3.4. Diğer organlar	15
2.4. KLİNİK	16
2.4.1. Edinsel Toksoplazmoz	16
2.4.1.1. İmmün sistemi sağlam hastalarda toksoplazmoz	16
2.4.1.2. İmmün yetmezliği olan hastalarda toksoplazmoz	16
2.4.1.3. İmmün sistemi sağlam hastalarda oküler toksoplazmoz	17
2.4.2. Konjenital Toksoplazmoz	17
2.5. TANI	18
2.5.1. Direkt tanı yöntemleri	18
2.5.1.1. <i>Toxoplasma gondii</i> izolasyonu ve üretilmesi	18
2.5.1.2. Histopatolojik tanı	19
2.5.1.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)	19
2.5.2. İndirekt tanı yöntemleri	19
2.5.2.1. IgM, IgG IgA ve IgE antikorları	20
2.5.2.2. Sabin-Feldman Dye Test (SFDT)	20
2.5.2.3. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	20
2.5.2.4. İndirekt Floresans Antikor Testi (IFAT)	21
2.5.2.5. Direkt Aglutinasyon Testi (DA)	21
2.5.2.6. IgG Avidite Testi	21
2.5.2.7. IgM Double Sandwich ELISA (IgM-DS-ELISA)	22
2.5.2.8. IgM Immunosorbent Agglutination Assay (IgM-ISAGA)	22
2.5.2.9. Diğer indirekt tanı yöntemleri	22
2.6. İMMÜNİTE	22
2.7. TEDAVİ	25
2.7.1. Özgün klinik şekillerde tedavi yaklaşımı	26
2.7.1.1. İmmün sistemi sağlam hastalarda toksoplazmoz	26
2.7.1.2. İmmün yetmezliği olan hastalarda toksoplazmoz	26
2.7.1.3. Oküler toksoplazmoz	26
2.7.1.4. Hamile kadınlarda akut toksoplazmoz	26

2.7.1.5. Konjenital toksoplazmoz	27
2.7.2. İlaçlar	27
2.7.2.1. Pirimetamin (Daraprim)	27
2.7.2.2. Sülfadiazin	28
2.7.2.3. Klindamisin	29
2.7.2.4. Spiramisin	30
2.7.2.5. Azitromisin	30
2.7.2.6. Atovakuon	30
2.7.2.7. Trimetoprim – Sulfametoksazol (TMP-SMX)	31
2.7.2.8. Diğer antimikrobiyal ajanlar	31
2.7.2.9. Levamizol	32
2.7.2.10. Ekinezya	33
2.8. KORUNMA	34
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	36
3.1. <i>Toxoplasma gondii</i>	36
3.2. Fareler	36
3.3. İlaçlar	36
3.4. Farelerde <i>T. gondii</i> takizoitlerinin üretilmesi ve izolasyonu	37
3.5. Farelerin takizoitlerle enfekte edilmesi	38
3.6. Farelerin gruplandırılması	38
3.7. İlaçların hazırlanması	39
3.8. İlaçların farelere verilmesi	40
3.9. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi	40
3.10. İstatistiksel yöntem	40
4. BULGULAR	41
4.1. Yaşam süresi değerlendirme bulguları	41
4.2. İstatistiksel Analiz	47
5. TARTIŞMA	48

6. SONUÇLAR	57
7. KAYNAKLAR	59

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo I : Grupların yaşam yüzdeleri

48

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1 : <i>T. gondii</i> 'nin yaşam döngüsü	9
Şekil 2 : Pirimetaminin kimyasal yapısı	27
Şekil 3 : Sülfadiazinin kimyasal yapısı	28
Şekil 4 : Levamizolün kimyasal yapısı	32
Şekil 5 : Kontrol, Grup 1 ve Grup 3'ün yaşam yüzdesi	43
Şekil 6 : Kontrol, Grup 1, Grup 5 ve Grup 7'nin yaşam yüzdesi	44
Şekil 7 : Kontrol, Grup 2 ve Grup 4'ün yaşam yüzdesi	44
Şekil 8 : Kontrol, Grup 2, Grup 6 ve Grup 8'in yaşam yüzdesi	45
Şekil 9 : Kontrol, Grup 9 ve Grup 10'un yaşam yüzdesi	45
Şekil 10 : Kontrol, Grup 1, Grup 3, Grup 5 ve Grup 7'nin yaşam yüzdesi	46
Şekil 11 : Kontrol, Grup 2, Grup 4, Grup 6 ve Grup 8'in yaşam yüzdesi	46

RESİM LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Resim 1 : Hücre kültüründe <i>T. gondii</i> takizoitleri	6
Resim 2 : <i>T. gondii</i> doku kisti	7
Resim 3 : Çalışmada kullandığımız Balb/c fareler	36
Resim 4 : <i>T.gondii</i> RH ile enfekte edilen farenin periton eksudasyndaki takizoitlerin ışık mikroskobunda görünümü	37
Resim 5 : Farelerin intraperitoneal enfekte edilmesi	38
Resim 6 : Farelere gavaj ile ilaç verilmesi	40

KISALTMALAR

AIDS	: Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu
ANA	: Anti Nükleer Antikor
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CMV	: Cytomegalovirus
DMSO	: Dimethyl sulfoxide
DS	: Double Sandwich
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
HeLa	: İnsan serviks epiteloid karsinom hücresi
Hep-2	: İnsan larinks epiteloid karsinom hücresi
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HSV	: Herpes Simplex Virus
IFA	: İndirekt Floresans Antikor
IFN-γ	: İnterferon-gama
IgA	: İmmünoglobulin A
IgE	: İmmünoglobulin E
IgG	: İmmünoglobulin G
IgM	: İmmünoglobulin M
IHA	: İndirekt Hemaglutinasyon Testi
ISAGA	: Immunosorbent Agglutination Assay
MHC	: Büyük doku uygunluk kompleksi
NK	: Doğal katil
NO	: Nitrik Oksit
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PMN	: Polimorfo nükleer nötrofiller
PYR	: Pirimetamin
RF	: Romatoid Faktör
RNI	: Reaktif nitrojen ara ürünleri
SDZ	: Sülfadiazin

- SF** : Serum Fizyolojik
SFDT : Sabin-Feldman Dye Test
SMZ : Sulfamethoxazole
SSS : Santral Sinir Sistemi
TE : Toksoplazmik Ensefalit
TMP-SMX: Trimetoprim–Sulfametoksazol
TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-alfa
TSP : Toksoplazmik serolojik profil

ÖZET

Toksoplazmoz, zorunlu hücre içi paraziti olan *T. gondii*'nin etkeni olduğu bir zoonozdur. İmmün sistemi sağlam kişilerde çoğu zaman asemptomatik seyreden toksoplazmoz, özellikle T-hücrelerine bağlı immünite bozukluğuna yol açan AIDS, hematolojik kanserler, kemik iliği ve soliter organ nakli gibi tablolarda çok ağır seyretmekte ve kontrol altına alınmadığında ölümle sonuçlanabilmektedir. Tedavide ilk ve en etkili seçenek; pirimetamin ve sülfadiazin kombinasyonudur. Bu ilaçlar takizoitlere etkili olup bradizoitlere ise etkisiz olmakla beraber hastalarda çok ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Bu nedenle, toksoplazmoz tedavisinde daha etkili ve daha az yan etkileri olan tedavi protokollerine ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın amacı; klasik pirimetamin ve sülfadiazin tedavisine ek olarak, toksoplazmozda çok önemli olan immün sistemin, immünmodülatör ajanlarla (levamizol ve ekinezya) desteklenmesi ile farelerin yaşam sürelerine etkilerinin olup olmadığını araştırmaktır.

Çalışmamızda Balb/c fareleri 10^5 *T.gondii* takizoiti ile intraperitoneal olarak enfekte ettikten 24 saat sonra oral tedaviye başlandı. Tedaviye 10 gün devam edildi. Fareleri enfekte ettikten sonra 30 gün gözlemleyerek yaşam sürelerini değerlendirildi. Tedavide pirimetamin 12,5-6,25 mg/kg/gün ve sülfadiazin 200-100 mg/kg/gün tedavi dozunda, levamizol 2,5 mg/kg/gün ve ekinezya 260-130 mg/kg/gün dozu ile kombine edildi. Bulgular değerlendirildiğinde levamizol ile kombine edilen gruplarda yaşam yüzdesinin arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($P < 0,05$). Ekinezya ile kombine edilen gruplarda yaşam yüzdelerinin arttığı gözlemlendi. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P > 0,05$).

Sonuç olarak, levamizol ile birlikte pirimetamin-sülfadiazin kombinasyonunun tedavide bir seçenek olarak kullanılabileceği akla gelmektedir. İmmunmodülatör ilaçların *T. gondii*'ye karşı etkinliğinin daha net olarak ortaya koyulabilmesi için farklı dozlarda ve etkin olan farklı ilaçlarla kombine edilerek daha ileri *in vivo* çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: *Toxoplasma gondii*, sülfadiazin, pirimetamin, levamizol, ekinezya, immünmodülatör.

SUMMARY

Toxoplasmosis is a zoonotic infection that caused by *Toxoplasma gondii* which is an intracellular parasite. Toxoplasmosis is usually asymptomatic in immunocompetent persons, but especially it have seemed very serious and when it wouldn't be controlled, concluded with death in T-cell immunodeficiency like AIDS, hematopoietic malignancy, bone marrow and soliter organ transplantation. In the treatment first and the most efficient choice is combination of pyrimethamine and sulphadiazine. These agents are effective to the tachyzoites but not to bradyzoites and cause serious side effects in the patients. Because of this reason, it will need to be more effective and have less side effects treatment protocols.

The aim of this study, to investigate the support of immune system which is very important in toxoplasmosis with immunomodulatory agents (levamisole and *Echinacea*) and effect on survival of mice, additional to the classic pyrimethamine and sulphadiazine treatment.

In our study, Balb/c mice were infected by 10^5 *T. gondii* tachyzoites intraperitoneally and treatment was begun after the 24 hours. Treatment was continued for 10 days. After the mice were infected, they were observed for 30 days and their life time was evaluated. In the treatment the dosage that were use; pyrimethamine 12,5-6,25 mg/kg/day and sulphadiazine 200-100 mg/kg/day and levamisole 2,5 mg/kg/day and *Echinacea* 260-130 mg/kg/day. When we evaluated our findings it has been seen that the survival rate at the levamisole combination group was increased and it has been found statistically significant ($p < 0,05$). At the *Echinacea* combination group, it has been seen in the increase of survive. But the findings has not found statistically significant ($P > 0,05$).

In conclusion, levamisole with pyrimethamine-sulphadiazine combination would be thought a choice in the treatment. Further *in vivo* studies will be needed about the effect of immunomodulatory agents to *T. gondii* by different dosages and effective agents' combinations.

Key Words: *Toxoplasma gondii*, sulphadiazine, pyrimethamine, levamisole, *Echinacea*, immunomodulatory.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Toksoplazmoz, zoonotik özellikte olan *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) adlı protozoonun yol açtığı paraziter bir enfeksiyondur (100,92). İmmün sistemi sağlıklı olan kişilerde genellikle latent seyreden toksoplazmoz, fetusta ve immün yetmezliği olan hastalarda yaşamı tehdit eden bir hastalık konumundadır (1, 94). Günümüzde Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS)'nun yaygınlaşması, malignite tedavilerinde ve organ nakli sonrası immün sistemi baskılayıcı ilaçların kullanılması nedeniyle, ölümcül olabilen değişik klinik tabloların ortaya çıkması toksoplazmozun önemini artırmıştır (72).

Toksoplazmoz seroprevalansı, ülkeler arasında insanların yaşam tarzına, beslenme alışkanlıklarına ve geleneklerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Genellikle yaşa bağlı olarak oran artmaktadır. Panama ve Fransa'da 40 yaşın üstündeki nüfusta seropozitiflik oranı, % 90'nın üstünde olduğu bildirilmektedir (57). Altıntaş ve ark. (6) Türkiye'de 1991-1995 yılları arasında farklı yaş gruplarında yaptıkları çalışmada, seropozitiflik prevalansını genel olarak % 49 bulurken, hamile kadınlarda ise bu oranın % 55 olduğunu bildirmişlerdir. Ülkeler arasında konjenital toksoplazmoz riskinin 1000 canlı doğumda 1-15 arasında değiştiği kaydedilmektedir (44). ABD'de, *T. gondii* seroprevalansı insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte hastalarda % 15-40 arasında iken, Batı Avrupa ve Afrika'nın bazı bölgelerinde bu oran % 96'ya kadar çıkmaktadır (57). Bu veriler toksoplazmozun önemini arttırmaktadır.

Toksoplazmoz, gebelikte enfekte olan kadınların fetusları, *T. gondii* doku kistlerini taşıyan AIDS hastaları ve organ transplantasyonu yapılan hastalar için ölümcül sonuçlar ortaya çıkarabilmektedir (8). Özellikle AIDS hastalarında pirimetamin ile sülfadiazin kombinasyonunun, yan etkileri azaltmak için düşük dozlarda kullanılması önerilmektedir (97). Deneysel çalışmalarda, IFN- γ ile kombine tedavinin yaşam yüzdesini arttırdığı ve immün süpresif hastalarda IFN- γ 'nın kullanılacağı belirtilmiştir (53, 91).

Bugüne kadar önerilen sağaltım şekillerinde kullanılan tüm antimikrobiyaller yalnızca takizoit formlara etkili olup doku kistleri bu ilaçlara dirençlidir. Günümüzde toksoplazmoza karşı ideal bir antimikrobiyal ajan bulunmamakla beraber enfeksiyonun çoğunlukla asemptomatik geçirilmesi, semptomatik olguların büyük çoğunluğunun da

kendiliğinden iyileşmesi, tedavi sürecini zorlaştırmaktadır (58,73). Standart tedavide kullanılan ilaçlar pirimetamin-sülfadiazin kombinasyonu, spiramisin ve klindamisin (69,94). Alternatif olarak ise pirimetamin ile yeni makrolidlerin kombinasyonu veya trimetoprim-sulfametoksazol kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda yeni makrolid grubu antibiyotiklerin doku kistlerine de etki edebileceği düşünülmektedir. Özellikle erişkinlerde göz toksoplazmozunda ve konjenital toksoplazmozda tedavi için daha az toksik ve daha etkili yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır (1,7). Son yıllarda in vitro olarak pirimetamin, klindamisin, spiramisin ve azitromisine karşı *T.gondii* mutantlarında direnç saptanmıştır (74,76). Özellikle potansiyel tehlike olarak dokularda *T. gondii*'nin bradizoit formlarına da etki edebilecek nitelikte bir sağaltımın, enfeksiyonun yaşamı tehdit etme olasılığını ortadan kaldırabileceği düşünülmektedir.

T. gondii'nin üretilmesi için deney hayvanları (fareler, ratlar), embriyonlu yumurta veya doku kültürleri gibi canlı hücreler gereklidir (92).

Bu çalışmanın amacı; klasik pirimetamin ve sülfadiazin tedavisine ek olarak, toksoplazmozda çok önemli olan immün sistemin, immünmodülatör ajanlarla (levamizol ve ekinezya) desteklenmesi ile farelerin yaşam sürelerine etkilerinin olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TOXOPLASMA GONDII

2.1.1. *Toxoplasma gondii* 'nin Tarihsel Süreci

Toksoplazmozun etkeni olan *Toxoplasma gondii* zorunlu hücre içi parazittir. İlk kez 1908 yılında Charles Nicolle tarafından tanımlanmıştır. Parazitin tür ismini aldığı *Ctenodactylus gundii* adlı bir kemirgenden Nicolle ve Manceaux tarafından izole etmişlerdir. Parazitin yay şekline benzemesi nedeniyle genus ismini ise Yunanca'da "yay" anlamındaki "toxon" kelimesinden almıştır (68,36).

İnsanlarda ilk defa Castellani, 1913'te bulduğu yay şeklindeki paraziti, 1914'te *Toxoplasma pyrogenes* olarak tanımlamıştır. 1923'de Prag'da Janku, retinopati, mikroftalmi ve konjenital hidrosefalisi olan 11 aylık bir bebeğin retinasında parazit kistlerini göstermiş; Levaditi ve ark. tarafından ise 1929 yılında tavuk embriyo kültüründe üretilmiştir. Wolf ve Cowen 1937'de, *T.gondii*'ye bağlı infantil granülomatöz ensefaliti tanımlamışlar ve bu hastalığın konjenital yolla geçtiğini bildirmişlerdir. Pinkerton ve Weinman 1940 yılında bu hastalığın sonradan kazanılabileceğini, Pinkerton ve Henderson ise 1941'de ölümcül akut febril aksentematöz bir hastalık olduğunu bildirmişlerdir. Aynı yıllarda Sabin çocuklarda toksoplazmik ensefaliti tanımlamıştır. Sabin ve Feldman, 1948'de kendi adlarını taşıyan boyama yöntemi ile bu parazite karşı insanlarda antikorlar olduğunu bulmuşlardır (57). Balducci, 1956'da HeLa hücrelerinde *T. gondii*'yi üretmiştir (3). Lainson, 1958'de parazitin psödokist ve kist şekillerini farelerde tanımlamıştır. Hogan ve ark. 1960 yılında doku kistlerinin varlığını ortaya koymuşlardır. Dubey ve Frenkel, 1976'da biyolojik ve morfolojik olarak bradizoit ve doku kistlerinin gelişmesini tanımlamışlardır (29). *T. gondii* antikorlarını aramak için ELISA yöntemini ilk kez Voller ve ark. kullanmışlardır (12). Burg ve ark. ilk kez, 1989 yılında Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemini *T. gondii*'nin tanısında kullanmışlardır (20).

Ülkemizde ilk kez 1950'de Akçay ve arkadaşları bir köpekte histo-patolojik olarak toksoplazmoz belirlemişlerdir. Unat, Alyanak ve Şahin tarafından parazit 1953 yılında insanda histopatolojik olarak gösterilmiştir (95,66). Parazitin Türkiye'de ilk izolasyonu ise 1973 yılında Ekmen ve Altıntaş tarafından yapılmıştır (30).

2.1.2. Sınıflandırma

T. gondii'nin güncel sınıflaması şu şekilde yapılmaktadır (100).

- Bölüm *Protozoa*
- Şube *Apicomplexa*
- Sınıf *Conoidasida*
- Alt Sınıf *Coccidiasina*
- Takım *Eucoccidiorida*
- Alt Takım *Eimeriorina*
- Aile *Sarcocystidae*
- Alt aile *Toxoplasmatinae*
- Cins *Toxoplasma*
- Tür *gondii*

2.1.3. Morfoloji

Parazitin bilinen 3 morfolojik şekli bulunmaktadır.

1. Ookist formu; sadece enfekte kedi dışkısında görülmekte olup, parazitin kedi ince bağırsaklarında çoğalan seksüel döngüsü sonucu oluşmakta insan dahil, kuşlar ve tüm sıcak kanlı hayvanları enfekte edebilmektedir (72).

2. Trofozoit (takizoit, endozoit) formu; aseksüel olarak hızlı çoğalabilen form,

3. Bradizoit (doku kisti) formu; dokularda oluşan enfektif form,

Parazitin ookist formu sadece kedilerde, takizoit ve bradizoit formları ise kedi dahil tüm ara konaklarda ve insanlarda görülür. İnsanlar ve hayvanlar bradizoit ve ookistler ile enfekte olurlar (68). Yapılan genetik analizler sonucunda *T. gondii* 'nin tip I, tip II ve tip III olmak üzere üç farklı klonal genotipi tanımlanmıştır. İnsanlarda çoğunlukla tip II, hayvanlarda ise en sık tip III enfeksiyona neden olduğu bildirilmektedir (92).

2.1.3.1. Ookist Formu

Ookistler, oval, 11-14 µm x 9-14 µm büyüklüğündedir. Kesin konak olan kedigillerin dışkısıyla atılır. Ookistlerin enfektif olabilmesi için olgunlaşması (sporulasyon) gerekmektedir. Ortamın ısı ve oksijen durumuna göre sporulasyon süresi 1-5 gün arasında değişmektedir. Sporulasyonun 24°C'de 2-3 gün, 15°C'de 8 gün, 11°C'de 14-21 gün sürdüğü, 4°C'nin altında ve 38°C'nin üstünde ise oluşmadığı gösterilmiştir (68,92). Sporulasyon sonucunda ookistler önce iki sporoblasta, sonrada her birinde 4 sporozoit bulunan iki adet sporokiste dönüşürler. Olgunlaşan ookistler nemli toprakta ve uygun ısıda 1 yıl ve daha fazla canlı kalabilirler (72). Ookistler, kaynar suda 5 dakikada veya % 7'lik amonyum ile ölürler. % 1,3'lük sodyum hipoklorid ile dış tabakasını kaybederler (68,29).

Kedilerde prepatent dönemin (ookist atılımına kadar geçen süre) alınma şekline göre değiştiği, takizoit alınmışsa 19-48 gün, doku kisti alınmışsa 3-10 gün, ookist alınmışsa 21-40 gün olduğu görülmüştür (72).

2.1.3.2 Takizoit Formu

Takizoitler, primer ve reaktif enfeksiyonlarda görülür ve varlığı aktif enfeksiyonun belirtisidir (68). Boyut olarak 2-4 µm eninde, 4-8 µm boyunda olan takizoitler, bir ucu sivri diğer ucu yuvarlak, sıklıkla hilal veya oval şekildedirler. Kesin konak ve ara konağın dokularında hızlı bir şekilde çoğaldıkları için Frenkel tarafından "tachyzoite" (tachos= Yunanca hızlı) olarak adlandırılmıştır. Yapısında çok sayıda organel ve inklüzyon cisimleri bulunur. Bunlar; dış membran, iç membran kompleksi, tepe ve kutup halkaları, konoid, roptriler, mikronemler, mikropor, mitekondri, pellikül altı mikrotübüller, granüllü ve düz endoplasmik retikülüm, golgi cisimciği, ribozomlar, nükleus, nükleus zarı, sentriyoller, yoğun granüller, lipid cisim, amilopektin ve apikoplast gibi organelerdir (39).



Resim 1: Hücre kültüründe *T. gondii* takizoitleri (40).

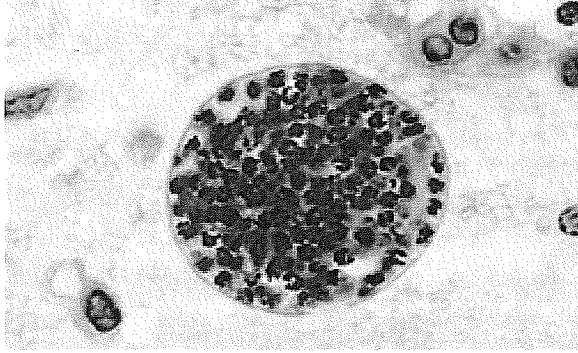
Takizoitler; kayarak, dalgalanarak, bükülerek ve dönerek hareket ederler ve konak hücreye aktif penetrasyon veya fagositoz ile girerek sitoplazmik vakuol oluştururlar (68). Takizoitler yaşamak ve çoğalmak için hücre içi yerleşimi tercih etmektedirler. Konak hücresi içinde tekrarlayan endodyogeni (Yunanca Endo:iç, dyo:iki, genesis:doğum) ile ikiye bölünerek çoğalırlar (72). Parazitin optimal olarak 37-39°C'de üreyebildiği, doku içinde her 4-6 saatte tekrarlanan endodyogeni ile çoğaldığı bu bölünmelerin trofozoit sayısı 64-128 olduğunda konak hücreyi patlatarak sonlandığı gösterilmiştir (92).

Takizoitler kuruluğa, donmaya, çözünmeye ve gastrik salgılara duyarlı olup, gastrik salgı içinde birkaç dakika, triptik sindirim sıvılarında 3 saate kadar canlı kalabilmektedirler. Takizoitlerin gözyaşında 4 gün, idrarda 7 gün, sütte 6 gün ve tükürükte 5 gün canlı kalabildikleri, mukoza yoluyla vücuda giren 10 takizoitin hastalık oluşması için yeterli olabileceği bildirilmektedir. Takizoitler konak vücuduna girdikten sonra kana karıştıklarında, salgıladıkları enzim yapısındaki penetrasyon kolaylaştırıcı faktör ile konak hücre membranında değişikliğe yol açarak hücre içine girmekte, fagosit edildikçe hem fagositik, hem de nonfagositik hücreleri işgal edebilmekte, konak hücrede bir vakuol içinde, vakuol duvarına temas etmeden yaşamını sürdürdüğü bildirilmektedir (72). Takizoitler insanlarda nazal, vajinal, göz salgularından, süt, tükürük, idrar sperm ve dışkıdan izole edilirler ve bulaşmada tüm bu çıkartıların rolü vardır (57).

Takizoitler; Giemsa, Wright ve immünoperoksidaz boyalar ile boyanırlar ve Sabin-Feldman boya testi ve Floresan antikor testleri gibi serolojik testlerde canlı olarak kullanılırlar (68,57).

2.1.3.3. Bradizoit ve Doku Kisti Formu

Frenkel tarafından yavaş çoğalan organizmayı tanımlamak için “bradyzoite” (brady= Yunan dilinde yavaş) terimi kullanılmıştır. Konak immünesinin devreye girmesi ile takizoitler immün yanıtta kaçmak ve metabolik ihtiyaçlarını en aza indirmek için kist içinde yavaş çoğalan formlara dönüşmektedirler. Endodiyojeni ile bölünen bradizoitler hücre içinde kalır ve doku kistleri gelişir. Doku kistleri yuvarlak ve oval şekilde 5-100 µm çapında olabilmektedir. Büyüklükleri farklılık gösteren bu kistlerin içinde yüzlerce veya bradizoit olabilmektedir. Tüm dokulara yerleşebilen kistlerin beyin, iskelet ve kalp kasını daha sık tuttuğu, beyindekilerin daha yuvarlak, kas liflerindeki ise lifin yapısına uygun morfoloji gösterdiği bilinmektedir. Doku kistleri enfeksiyonunun 8. günü gibi oldukça erken bir dönemde oluşurlar ve konağın tüm yaşamı boyunca canlılığını korurlar (72,68).



Resim 2: *T. gondii* doku kisti (102).

Bradizoitler, takizoitlerden daha ince olmalarına rağmen proteolitik enzimlerin yıkımına daha az duyarlıdır. Periodic Acid-Schiff boyası (PAS), Wright, Giemsa, immünoperoksidaz ve Gomori'nin Methenamine Gümüş (GMG) boyasıyla çok iyi boyanırlar (67,68,73).

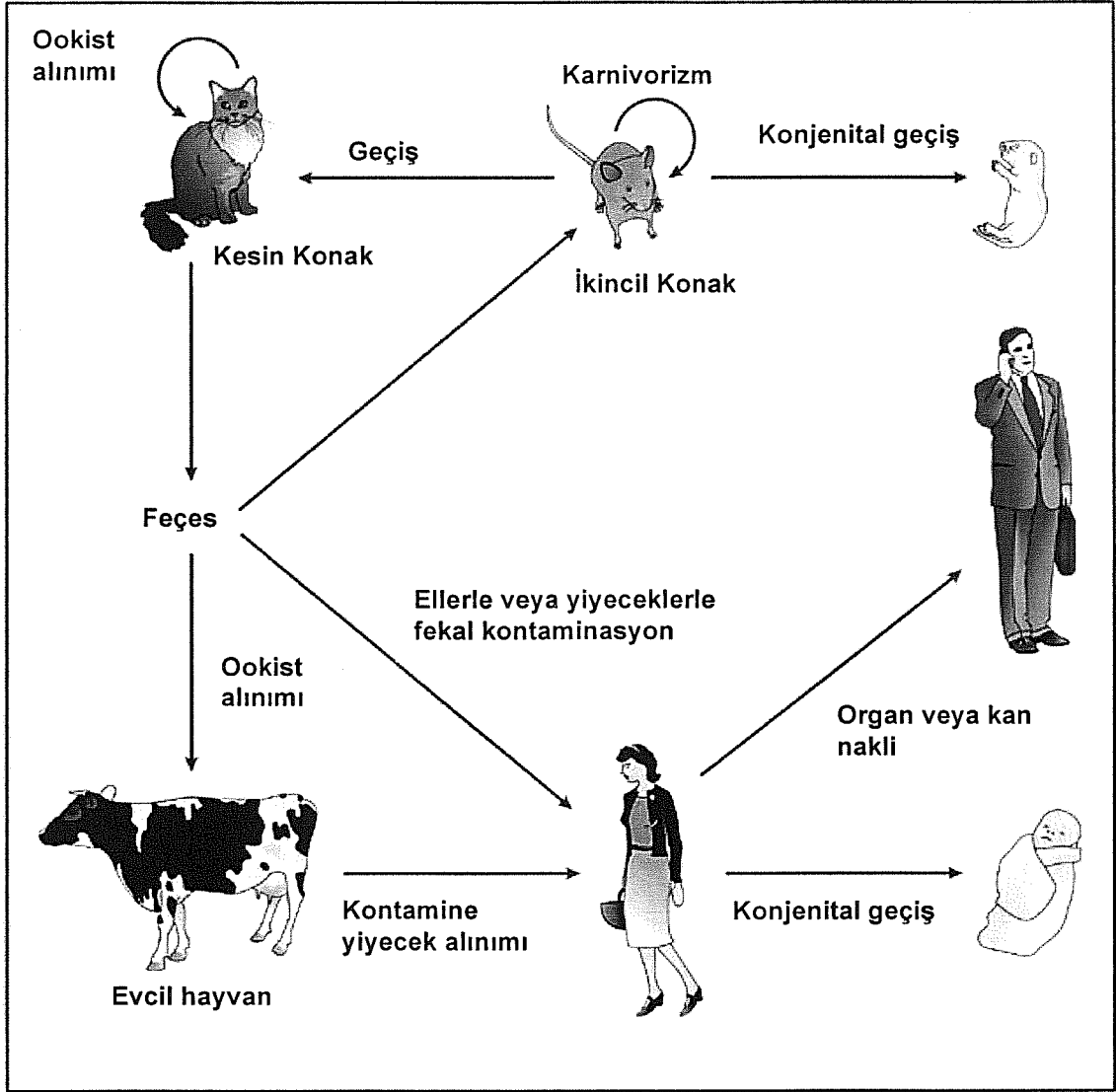
Kist duvarının peptik ve triptik etki parçalanması sonucu serbest kalan bradizoitler, pepsin-HCl içinde 2 saat, tripsin içinde de yaklaşık 6 saat canlı kalabilmektedirler. Etteki kistler, gama ışınlatma (0,4 kGy), etin her tarafının 67°C'de ısıtılması veya -20°C'de 24 saat dondurup eritilmesi durumunda canlılığını kaybederken, +4°C'de ise 2 ay canlı kalabilmektedirler (72,68).

2.1.4. Yaşam Döngüsü

Kesin konak olan kedilerde seksüel siklus barsaklarda gerçekleşir. Ookistler kedi ve kedigillerden başka hayvanlarda oluşmadığından kediler kesin konaktır. İnsan dahil köpek, sığır, koyun, domuz, fare, tavşan gibi memeliler ve tavuk, güvercin gibi kanatlılar ara konak durumundadırlar (95).

Ara konaklar tarafından alınan enfektif formlar bağırsağa gelerek buradan tüm organ ve doku hücrelerine girerek endodyogeni ile çoğalarak çok sayıda takizoit oluştururlar. Daha sonra hücreyi parçalayan takizoitler yeni hücreleri enfekte ederler. Bu evrede tüm doku hücreleri ve vücut sıvılarında takizoitler görülebilir (68,57). Takizoitler, immün sistemin etkisi ile bradizoit şekline dönüşmekte ve doku kistlerini oluşturmaktadırlar (72). Ara konaklarda doku kistlerine karşı immün yanıt gelişmediği için bradizoitler yıllarca canlılıklarını korurlar (68).

Kesin konak olan kediler de oral yolla enfektif formları almaktadırlar (30). Parazitin seksüel (eşeyli) çoğalması yalnızca kedigillerin bağırsaklarında meydana gelmektedir. Kediler; fare, sığır yiyerek *T. gondii*'nin herhangi bir formu ile enfekte olduğunda parazit ince bağırsak epitel hücrelerine girer. Burada şizogoni (aseksüel çoğalma) sonucu ortalama 10-16 merozoit oluşur. Sporogoni (seksüel çoğalma) sonucu ookistler meydana gelir. Bu olayda önce 3-15 günde gametositogenezis ile makrogametosit ve mikrogametositler oluşur, bunlar olgunlaşarak makrogamet ve mikrogamet haline geçerler. Mikrogamet, makrogameti döllemesi ile zigot oluşur. Zigot olgunlaşmamış ookistlere dönüşüp önce bağırsak boşluğuna, buradan da dışkı ile dışarı atılmaktadır (68,92,34). İlk 1-3 haftalık dönemde akut enfekte olan bir kedi günde 10^5 - 10^8 ookist çıkarabilmektedir (64,45). Ookistlerin kedi dışkısı ile toprağa gömülmesi, direkt güneş ışığına maruz kalmalarını ve kurumalarını önlediğinden parazitin doğadaki devamlılığını sağlamaktadır (39).



Şekil 1: *T. gondii*'nin yaşam döngüsü (70).

2.1.5. Bulaşma

Enfeksiyonun sıklıkla doku kisti içeren etlerin az pişmiş veya çiğ olarak yenmesiyle, ookist içeren su ve gıdaların tüketilmesiyle veya hamilelik sırasında akut enfeksiyon geçiren anneden fetusa transplasental yolla bulaştığı gösterilmiştir. Bunun dışında olası bulaş yolları arasında enfekte organ transplantasyonu, kan nakli, laboratuvar kazaları da sayılabilmektedir (5). Bulaşmada esas rol oynayan formlar; bradizoit ve ookistlerdir (57,55). Toksoplazmozda bulaşma, edinsel veya konjenital yolla olmaktadır (68).

2.1.5.1. Edinsel (akkiz) Bulaşma

Edinsel toksoplazmozda bulaşma genellikle oral, nadiren parenteral yolla oluşmaktadır. Takizoit, doku kisti ve ookist şekilleriyle konağa geçmektedir (1,5).

Takizoitlerle bulaşma: Takizoitlerle oral yolla bulaşma mide asidine dayanıklı olmadıklarından oldukça güçtür, ancak parazitemi döneminde enfektif vericiden alınan kan transfüzyonu ile mümkün olabilmektedir. Takizoitlerle bulaşma, laboratuvar kazası sonucu, konjunktivaya bulaşma, ağızda veya elde yara, kesik gibi bir giriş kapısı varlığında mümkündür (46, 5). Sağlam mukozadan 10 adet *Toxoplasma*'nın girmesi enfeksiyon oluşumu için yeterlidir (92). Toksoplazmozun kan veya lökosit transfüzyonu ile geçebildiği bildirilmiştir. Sitratlı kanda 4°C'de takizoitlerin 50 gün kadar canlı kalabildiği kaydedilmektedir (38). Bunun yanında iyi pişmemiş ya da pastörize edilmemiş süt ve yumurtadan da bulaşma olabileceği gösterilmiştir (35).

Doku kistleri (bradizoit formlar) ile bulaşma: Doku kistleri içeren hayvan etlerinin çiğ veya az pişmiş (çiğ köfte, çiğ sucuk) yenmesi sonucu görülür. Enfeksiyonun en sık görülen bulaşma şeklidir. Organ transplantasyonunda da bu tür bulaş görülmektedir. Doku kistlerinin kuzu ve domuz etlerinin yaklaşık % 25'inde bulunduğu, sığır etinde ise % 0-9 oranında saptandığı bildirilmektedir (92,57). Doku kistlerinin canlılığını kaybetmesi için etlerin 65°C'nin üstünde en az 10 dakika pişirilmesi ya da -20°C'de 24 saat dondurulması yeterli olmaktadır (5).

Ookistlerle bulaşma: Akut enfeksiyon geçiren bir kedi her gün dışkılarıyla 100 milyon kadar ookist atabilir. Toprakla uğraşan ve el yıkama alışkanlığı olmayan erişkinler, toprakla oynayan, toprak yeme alışkanlığı olan çocuklar risk altındadırlar. Özellikle nane, maydonoz, roka, turp, havuç gibi kontamine sebzeleri, çilek başta olmak üzere toprakta yetişen tüm meyveleri çiğ olarak ve yıkamadan tüketen kişiler, sporlu ookistlerle enfekte olabilirler (92,57).

2.1.5.2. Konjenital (transplasental) Bulaşma

Genellikle immün sistemi normal olan annenin gebeliği esnasında geçirdiği primer enfeksiyon sonucu meydana gelir. Nadiren gebelik başlamadan önceki 6 ay içinde geçirilen primer enfeksiyon da konjenital toksoplazmoza neden olabilir. Kronik

enfeksiyonlu immün sistemi baskılanmış kadınlarda (lupus eritematosus, sistemik kortikosteroid kullananlar) fetuslarına enfeksiyonu geçirebilmektedirler (64, 5).

T. gondii ile enfekte olan gebelerde takizoitler hematojen yolla plasentaya ulaşır ve doku kistleri meydana gelir. Bu kistler açıldıktan sonra serbest hale geçen bradizoitler plasentayı aşarak embriyo ve fetusa ulaşırlar. Konjenital enfeksiyonun düzeyi, annenin immün sistemine, plasentanın büyüklüğüne, *T. gondii* suşunun virulansına, serbestleşen bradizoit sayısına bağlı olarak değişmektedir (6, 5).

Fetusta enfeksiyon oluşma sıklığı, *T. gondii*'nin alındığı gebelik trimestiri ile orantılıdır, gebelik evresi ilerledikçe fetusun bulaşma riski artmakta, ancak enfeksiyon oluşma riski azalmaktadır (61). Bulaşma gebeliğin erken döneminde olmuşsa, fetus ve yeni doğanda hastalık sekel bırakabilir ya da ölüme yol açabilir. Gebeliğin üçüncü trimestirinde transplasental bulaşma oranı yüksektir, ancak yeni doğan genellikle asemptomatiktir. Bulaşma söz konusu olduğunda gebeye ilaç tedavisi uygulanırsa fetal enfeksiyon olasılığı düşmektedir. Yapılan bir çalışmada, tedavi almayanlarda insidans, ilk trimestirde % 10, ikinci trimestirde % 30 ve üçüncü trimestirde % 60 iken, tedavi alan aynı hasta gruplarında oranlar ilk trimestirde % 4,5 , ikinci trimestirde % 17,3 ve üçüncü trimestirde % 28,9 olarak saptanmıştır. Fetal enfeksiyon insidansı gebeliğin ilk 4 haftasında % 1-2 olarak bildirilmektedir (101).

2.2. TOKSOPLAZMOZ EPİDEMİYOLOJİSİ

T. gondii, zoonotik olması nedeniyle herbivorları, omnivorları, karnivorları ve tüm memelileri enfekte edebilen bir protozoondur (95). Toksoplazmoz dünyanın her bölgesinde yaygın olarak görülür. Hastalığın insidansındaki coğrafi farklılık, toplumların beslenme alışkanlıklarına, iklime, kedi ile olan temasa paralellik göstermekte, kedi nüfusunun çok olduğu, az pişmiş ya da çiğ et yenilen, ılıman ve nemli bölgelerde insidansın daha yüksek olabileceği bildirilmektedir (72). Enfeksiyon sıcak iklim ve düşük rakımlarda, soğuk iklim ve dağlık bölgelere göre daha yaygın görülmektedir. Bu farklılık ookistlerin yaşaması ve sporulasyonu için en uygun ortamlar olmasından kaynaklanmaktadır (99). *T. gondii*'ye karşı özgün antikör prevalansının toplumun yaşı ile doğrudan bağlantılı olarak artış göstermesi, hastalığın tüm yaşam boyunca geçirilmesine bağlanmaktadır (72).

Ülkemizde yapılan araştırmalar sonucunda, prevalans değişik bölgelere göre % 17 ile % 78 arasında değişiklik göstermektedir. Farklı çalışmalara göre Edirne'de % 33, Bursa'da % 63, İzmir'de % 52, Adana'da % 48, Ankara'da % 34, Sivas'ta % 51, Isparta'da % 30,6 ve Batman'da % 78 olarak bildirilmektedir (24,2). Ülkemizde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi laboratuvarlarına başvuran 20-45 yaşları arasındaki 1253 hamile kadında ELISA yöntemi ile yapılan bir araştırmada, % 34,19 oranında IgG ve % 0,24 oranında IgM antikorları saptanmıştır (72).

On iki ve daha büyük yaştaki insanlar içinde 1988 ve 1994 yılları arasında Third National Health and Nutritional Assessment Survey (NHANES III) tarafından toplanan örneklerde tespit edilen Amerikadaki tüm seroprevalans % 22,5 olarak bulunurken, çocuk doğuran kadınlar arasında seroprevalans (14-44 yaş) % 15'tir (99).

Hollanda'da bayanlarda yapılan bir araştırmada seroprevalans 10-14 yaş arasında % 30, 20-29 yaş arasında ise % 50-60 olarak saptanmıştır. Afrika ülkelerinden Kenya'da seroprevalans 1-3 yaş arası % 40 iken 10 yaşında % 60'a çıkmaktadır (57). Çin'de ise seropozitiflik oranının % 0,7 düzeyinde bulunması, yemeklerin geleneksel olarak iyi pişirilmesi ve kedi popülasyonunun az olmasına bağlanmaktadır (92). Hindistan'da seroprevalans % 45, Malezya'da ise % 55,7 olarak saptanmıştır (84).

Hamilelikte 1000 canlı doğumda 0,2-2 oranında konjenital toksoplazmoz riski bildirilmektedir (61). HIV ile enfekte *T. gondii* antikorları pozitif gebelerde, CD4⁺ T hücre sayısı 100/mm³ ün altına düştüğünde, fetusa bulaş riskinin % 4 olduğu bildirilmektedir (13). HIV ile enfekte hastalar arasında, *T. gondii* seroprevalansı ABD'de % 15-40, Batı Avrupa ve Afrika'nın bazı bölgelerinde ise % 96'ya kadar çıkmaktadır (68). AIDS'li hastalarda AIDS tanısı aldıktan sonraki iki yıl içinde toksoplazmik ensefalit geçirme riski % 28 olarak hesaplanmıştır. Bu risk Avrupa ve Afrikadaki AIDS'lilerde % 30-70'e ulaşmaktadır (92).

T. gondii'nin prevalansı hayvan türleri arasında da farklılık göstermektedir. Örneğin kedilerde % 45,6, yabani kemirgenlerde % 20-60 oranında iken, yabani kuşlarda % 13,4-66,7 olduğu bildirilmektedir (96).

Türkiye'de hayvanlardaki seropozitiflik düzeylerini araştırmak amacıyla yapılan çalışmalarda bölgelere göre farklı sonuçlar bildirilmektedir. Ankara yöresinde ev ve sokak kedilerinde anti-toksoplazma antikorları SFDT ve İndirekt Floresan Antikor Testi (IFAT) ile araştırılmış, 99 kediden alınan kan örneklerinin incelenmesinde SFDT

ile % 40,4 oranında ve IFAT ile % 34,3 oranında saptanmış, ev kedileri sokak kedilerine göre % 2 kadar daha düşük oranda seropozitivite göstermiştir (72). Koyunlarda yapılan çalışmalarda ise Yalova'da % 42, Mersin'de % 48, Şanlıurfa'da % 55, Amasya'da % 66, Afyon'da % 54 ve Hatay'da % 53 seropozitiflik tespit edilmiştir (22).

2.3. PATOGENEZ ve PATOLOJİ

Ookist ve doku kistlerinin ilk giriş yeri sindirim kanalıdır. Bu formlar mide asidine ve pepsine dirençlidir, ancak diğer sindirim enzimleri dış duvarlarını eritirler (27). İntestinal sistemde doku kistlerinden çıkan bradizoitler veya ookistlerden çıkan sporozoitler bağırsak epitel hücrelerine aktif olarak veya fagositozla girerler. Hücrelerin içerisinde çoğalırlar. Daha sonra morfolojik değişim geçirerek takizoit forma dönüşürler (5). Takizoitler, konak hücrenin membranını apikal kompleks adı verilen organeli kullanarak delerler ve hücre içine girerler. Konak hücre membranını kullanarak parazitofor vakuol oluştururlar. Bu vakuol içinde, lizozomal füzyon ve fagositozun diğer aşamalarından korunarak yaşamlarını sürdürürler (29,93). Parazitin hücre içine invazyonu 15-40 saniye gibi çok kısa bir sürede gerçekleşir. Bu süreçte; *T. gondii*'nin yüzey molekülleri (SAG1-5) ve konak hücre yüzey reseptörleri (laminin, $\alpha 1/\alpha 6$ integrin), mikronem proteinler (MIC1-11), roptilerden salınan proteinler (ROP 2, 4, 7), yoğun granüler proteinler (GRA1-8, *T. gondii* proteaz inhibitör) gibi birçok protein konak hücrelere bağlanma ve aktif penetrasyonda rol oynamaktadırlar (106,31).

Makrofajların içine takizoitlerin aktif olarak girmesiyle makrofajın oksidatif öldürme mekanizmasının başlamadığı, makrofaj içinde parazitofor vakuol içinde olan parazitlerin makrofajların öldürücü etkisini sağlayan ve lizozomlar tarafından salınan enzimleri nötralize ettiği görülmüştür. Takizoitler, reaktif oksijen ara ürünleri, asidifikasyon, osmotik değişimler, reaktif nitrojen ara ürünleri, hücre içi triptofan azalması ve komplemanla birleşmiş özgül antikörlerinin birleşmesi ile konak tarafından öldürülmeye çalışılır (72).

Takizoitler, intestinal sistemde konağın mukozal immün yanıtından kurtulduktan sonra mezenter lenf nodüllerine geçer. Buradan kan ve lenfatikler yoluyla en sık olarak santral sinir sistemine (SSS), lenfatik doku, iskelet kasları, kalp kası, retina, gebelerde plasenta ve diğer organlara yayılırlar. Akut enfeksiyon sonrası konağın hücresel ve

humoral immünesinin etkin hale gelmesiyle, doku kisti içinde olmayan tüm *T. gondii* takizoitleri öldürülmektedir (72).

Enfeksiyon immün sistemi sağlıklı kişilerde akut aşama sonrasındaki organ yayılımı ile kronik latent bir seyir gösterir. AIDS hastaları ve diğer immün yetmezliklerde ise akut enfeksiyon olarak görülebileceği gibi, çoğu zaman doku kistlerinin açılıp bradizoitlerin serbestleşmesi ve latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile ensefalit, pnömoni, korioretinit gelişebilmektedir (72,93).

Patolojik bulgular immün yetmezlikli hastaların ve ağır enfeksiyonlu bebeklerin otopsileri ile immün sistemi sağlam kişilerin lenf bezi biyopsi örneklerinden elde edilen sonuçlarla sınırlı kalmaktadır (92,57). Bulgular enfeksiyonun akut, subakut veya kronik oluşuna göre değişmektedir. Akut vakalarda başta kalp, beyin ve akciğerler olmak üzere hemen her organda küçük veya büyük iltihabi ve nekrozlu odaklar görülür. Subakut vakalarda başlıca lezyonlar beyin ve gözde tespit edilir. Kronik vakalarda ise en çok beyinde, gözde, çizgili kaslarda ve adrenaller olmak üzere çeşitli organlarda doku kistlerine rastlanmaktadır (72).

2.3.1. Lenf Nodülleri

Toksoplazmik lenfadenitte tanısal açıdan önemli olan, üç tipik histopatolojik bulgu görülmektedir;

1. Reaktif foliküler hiperplazi,
2. Germinal merkezlerin sınırlarını bozan düzensiz epitelooid histiosit kümelenmesi,
3. Sinüslerin monosit infiltrasyonuna bağlı genişlemesi

Reed Steinberg dev hücreleri, Langhans dev hücreleri, granülomlar, mikroabseler ve nekroz odakları tipik olarak görülmez. Nadiren takizoitler ve doku kistleri görülebilmektedir (92,1,72).

2.3.2. Santral Sinir Sistemi (SSS)

SSS'de hücre sel nekroz, mikroglial nodüller, perivasküler mononükleer enflamasyonla birlikte, akut veya fokal diffüz meningo enfalit gelişebilmektedir (92). Nekrozlar lezyonların damarlara yayılmasına neden olduğundan hastalığın gelişiminde en önemli belirleyicidir. Patolojik bulguların düzeyi; yaşa, suşun virulansına, konjenital

enfeksiyonda ise anneden fetusa geçen parazit sayısına, enfeksiyonun geçtiği gebelik dönemine ve bebeğin immün sistemine göre farklılık göstermektedir.

Konjenital toksoplazmozis olgularında; leptomeninkslerle beraber beyin ve omurilik dokuları da etkilenmektedir. Bu dokularda konjesyon, lenfosit infiltrasyonu, plazma hücreleri, makrofajlar ve eozinofiller görülmektedir.

İmmün sistemi ileri derecede baskılanmış olan veya AIDS hastalarında toksoplazmik ensefalitin (TE) en belirgin tablosu çok sayıda oluşan beyin apseleridir ve bunlar histopatolojik olarak üç katmandan oluşurlar;

1. Merkezde avasküler bir alan
2. Apse merkezini çevreleyen ileri dercede hiperemik yangı ve hücre infiltrasyonu, perivasküler alanları saran lenfosit, plazma hücresi, makrofajlar ve takizoitleri içeren orta katman
3. *T.gondii* kistlerini içeren dış katman (72).

2.3.3. Göz

İmmün sistem yetmezliği olan hastalarda göz enfeksiyonu ağır enflamasyon ve nekroz ile karakterize akut korioretinite neden olur. AIDS hastalarında korioretinit; segmental panoftalmit, kist ve takizoitleri içeren koagülasyon nekroz alanlarıyla karakterizedir. Enflamasyon fazla olmamasına rağmen nekrotik alanlara komşu tromboze retinal damarlar çevresinde çok sayıda mikroorganizmaya rastlandığı gösterilmiştir. Gözdeki lezyonlar birden fazla, sıklıkla bilateral olarak saptanır (92).

Oküler toksoplazmoz, genellikle konjenital bulaşmadan kaynaklanırken edinsel enfeksiyon sonucu da gelişebilir (32). Retina ve koroiddeki tek veya birden fazla doku nekrozu odakları oküler toksoplazmozun erken bulguları olarak kabul edilmektedir. Vitrit, iridosiklit ve kataraktlar korioretinitin komplikasyonlarıdır (92).

2.3.4. Diğer organlar

Toksoplazmik miyokardit; SSS bulgularının baskın olduğu olgularda çoğu zaman bulgu vermez ancak otopside tanı konulur. Fokal nekroz, ödem ve infiltrasyon tipiktir, apselere de rastlanabilir. Kardiyak miyozitler pseudokist oluşturacak şekilde takizoitlerle dolmuştur ve enflamasyon görülmez.

T.gondii'ye bağlı miyozit AIDS'te sık rastlanan bir semptomdur. HIV ile enfekte olmuş hastaların yaklaşık % 4'ünde görülür. İskelet kası biyopsilerinden etken izole edilebilmektedir (92,57).

Latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile pulmoner toksoplazmoz oluşabilir. Klinik olarak interstisyel pnömoni, nekrotizan pnömoni veya konsolidasyon şeklinde görülebilmektedir. Alveolar makrofaj, plevral sıvı ve hücre dışında alveolar eksudada takizoitler saptanabilir. PZR ile bronkoalveolar lavaj sıvısından DNA izolasyonu mümkündür. Gastrointestinal sistemde karaciğer, pankreas tutulumu, ayrıca seminifer tubuluslar, prostat, adrenal bezler, böbrekler ile kemik iliği tutulumları da gösterilmiştir (68,92).

2.4. KLİNİK

Klinik olarak edinsel ve konjenital toksoplazmoz olmak üzere iki ana şekilde ortaya çıkmaktadır.

2.4.1. Edinsel Toksoplazmoz

Edinsel toksoplazmoz üç farklı klinik şekilde incelenmektedir. Klinik bulgular toksoplazmoz için spesifik değildir ve geniş bir ayırıcı tanı yapılmalıdır.

2.4.1.1. İmmün Sistemi Sağlam Hastalarda Toksoplazmoz

Bu hastaların % 10-20'si semptomatik olup servikal lenfadenopati (LAP) şikayetiyle doktora başvurmuşlardır. Lenf nodülleri hareketli, ağrısız, nadiren 3 cm'den büyük, sert veya yumuşak olup hiç bir zaman süpüre olmazlar. Semptomatik hastalarda ateş, halsizlik, gece terlemeleri, kas ağrıları, boğaz ağrısı, makülopapüller döküntüler bulunabilir. Retroperitoneal veya mezenterik LAP varlığında karın ağrısı görülebilmektedir. Semptomlar genellikle birkaç ayda kaybolur. Benzer semptomlarla seyreden Enfeksiyöz Mononükleoz (EMN) veya Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (72).

2.4.1.2. İmmün Yetmezliği Olan Hastalarda Toksoplazmoz

Toksoplazmozis; AIDS, hematolojik kanserler, kemik iliği ve soliter organ nakli gibi immün sisteminin baskılandığı durumlarda çok ağır seyretmekte ve kontrol altına

alınmadığı durumlarda ölümle sonuçlanabilmektedir (72). AIDS'li hastalarda toksoplazmoz en sık toksoplazmik ensefalit olmak üzere, pnömoni ve korioretinite neden olur. AIDS'li hastaların % 88,7'sinde TE saptanmıştır ve 1 yıl içinde % 70'inde ölüm görülmüştür (92).

Toksoplazmoz, AIDS dışında immün yetmezliği olanlarda akut ya da latent enfeksiyonun reaktivasyonu şeklinde gelişmektedir. Bu hastaların % 76'sında SSS, % 38'inde miyokardiyal ve % 23'ünde pulmoner tutulum ön planda olup tedavi edilmeyen olguların % 99'unun ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir (72).

Toksoplazmik korioretinit AIDS hastalarında % 1-3 oranında görülmektedir ve % 63 oranında TE ile birlikte ortaya çıkar. En sık bulgular gözde ağrı ve görme keskinliğinin kaybıdır. Şiddetli vitreal inflamasyon vardır. Nekrotizan lezyonlar bilateral veya multifokaldir (57).

2.4.1.3. İmmün Sistemi Sağlam Hastalarda Oküler Toksoplazmoz

Oküler toksoplazmozis, çoğunlukla konjenital enfeksiyona bağlı gelişmektedir. (32). Genç kişilerde ciddi görme kaybının kaybının en sık nedenidir. Avrupa ve Amerika'daki korioretinitli olguların % 35'inde *T.gondii*'nin etken olduğu bildirilmektedir. Konjenital ve edinsel toksoplazmozda karakteristik lezyon fokal nekrotizan retinittir (21). Konjenital toksoplazmozise bağlı gelişen korioretinit, genellikle 20-30'lu yaşlarda ortaya çıkmakta olup lezyonlar bilateral ve makulayı tutmaktadır. Akkiz korioretinit ise 40-60'lı yaşlarda klinik bulgu vermekte, lezyonların ise unilateral ve makulayı tutmadığı belirtilmektedir (72).

2.4.2. Konjenital Toksoplazmozis

Çoğunlukla gebelik esnasında annenin enfekte olması konjenital toksoplazmoza neden olmaktadır. Konjenital toksoplazmoza hamilelik öncesi 6-8 hafta içinde annenin enfekte olması da neden olabilir. Kronik toksoplazmozlu gebe kadınlarda immün sistemin baskılanması sonucu da konjenital toksoplazmoz görülmektedir. Akut konjenital enfeksiyonda gebelik spontan abortus, prematüre doğum veya ölüm ile sonuçlanabilmektedir (68,57). Konjenital toksoplazmoz saptanmış yeni doğanların %

39'unun asemptomatik olduğu, % 41'i subklinik, % 14'ü hafif hasta, % 5'i ağır hasta ve % 6'sında da abortus veya perinatal ölüm geliştiği bildirilmiştir (16).

Klinik belirtiler hamilelikteki bulaşma zamanına göre değişmekte olup hamileliğin ilk 3 ayında bulaştığında spontan abortus, ölü doğum görülmekte veya hamileliğin sonlandırılması gerekmektedir. İkinci veya üçüncü trimesterde bulaştığında bebeğin toksoplazmozlu doğması yüksek olasılıktadır ve doğumdan sonra da hastalanma riski vardır. Konjenital toksoplazmoz bulunan fetus veya bebeklerde hastalığın şiddetine göre hidrosefali, mikrosefali, beyinde kalsifikasyonlar, ikter ve hepatomegali görülmektedir (72).

2.5. TANI

Toksoplazmozda görülen klinik belirtiler, toksoplazmoza özgü olmayıp değişik klinik belirtiler vermektedir. Klinik olarak birçok hastalıkla karıştırılma olasılığı bulunduğundan, ayırıcı tanısı dikkatlice yapılmalıdır (68,92).

2.5.1. Direkt Tanı Yöntemleri

2.5.1.1. *Toxoplasma gondii* İzolasyonu ve Üretilmesi

T. gondii izolasyonu için hücre kültürlerine ekim veya deney hayvanına inokülasyonu yapılabilir. Deney hayvanı olarak genellikle fareler kullanılmaktadır. Hücre kültürlerine ekim daha pratiktir ve fare inokülasyonuna göre daha hızlı sonuç alınabilir. Buna karşın fare inokülasyonu daha duyarlıdır (68). Vücut sıvıları örneklerinin fareye inokülasyonundan 6-10 gün sonra fare periton sıvısında takizoitler araştırılır. Etkene rastlanılmadığı takdirde, farenin karaciğer, dalak ve beyinden elde edilen süspansiyonlar sağlam farelere inoküle edilmekte ve 6 hafta sonra serumda antikor bakılmaktadır (72,92).

T. gondii, ilk olarak Levaditi ve ark. tarafından 1929 yılında tavuk embriyosunda ve hücre kültüründe üretilmiştir. *T. gondii*, primer hücre kültürlerinde ayrıca diploid ve devamlı hücre kültürlerinde üretilmektedir (3).

Hücre kültürlerine beyin, karaciğer, dalak, doku biyopsi örnekleri, kemik iliği aspirasyon materyali, BOS, amnion sıvısı ve buffy coat sıvı örneklerinin ekimleri yapılabilir. Konjenital toksoplazmozda tanı amaçlı olarak amnion sıvısı, gebeliğin 18-20. haftasında amniosentez ile alınmakta ve hücre kültürlerine

ekilmektedir. İmmün yetmezlikli hastaların toksoplazmoz tanısında da hücre kültürleri kullanılabilir (71,64).

2.5.1.2. Histopatolojik Tanı

Vücut sıvılarının (BOS, BAL, amniotik sıvı vb.) sürüntüleri ve doku kesitlerinde takizoitlerin gösterilmesi akut enfeksiyonu gösterir. Enflamatuvar nekrotik lezyonun çevresinde birçok doku kisti tanı koydurucudur. Takizoitleri boyanmış doku kesitlerinde göstermek oldukça zordur. Teknik olarak immünoperoksidaz boyama yöntemi duyarlı ve spesifiktir. BOS sedimenti ve doku biopsi örneklerinde Wright ve Giemsa boyama yapılabilir (68).

2.5.1.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

PZR; yaygın göz, MSS, konjenital toksoplazmozda dokularda ve vücut sıvılarında *T. gondii* DNA'sının saptanması esasına dayanan yöntemdir (92). İntrauterin toksoplazmozis tanısında PZR yöntemi, altın standarttır ve duyarlılığı % 100'dür. Gebeliğin 18. haftasında amniyon sıvı örneği ile yapılan PZR'nin daha güvenilir olduğu bildirilmektedir (67). PZR'nin özgüllüğü BOS örneklerinde % 100'e yakın iken duyarlılığı % 11-77 arasında değişmektedir. Ancak ilk hafta içinde ve tedaviden önce duyarlılık daha yüksektir. Aynı örneklerde PZR, yalancı pozitiflerden kaçınmak ve şüpheli sonuçları doğrulamak için en az iki kez tekrarlanmalıdır (68,57).

PZR yöntemi ile *T. gondii*'nin B1, p30, TGR1, 18S rDNA veya AF146527 gibi spesifik nükleik asit dizilerinin amplifikasyonu hedeflenmektedir (67).

2.5.2. İndirekt Tanı Yöntemleri

Toksoplazmoz etkenine karşı oluşan özgün antikorları tespit etmek için kullanılan serolojik testler indirekt tanı yöntemleridir (68). Çok sayıda insanda bu antikorlar pozitif bulunmakta ve sağlıklı insanlarda yıllarca pozitif olarak kalmaktadır. Tek bir serolojik test ile *T. gondii* enfeksiyonunun akut veya kronik olduğu anlaşılabilir (92). Enfeksiyonu tanımlamada *T. gondii* serolojik profili (TSP) olarak adlandırılan ve SFDT (IgG), IgM-, IgA- ve IgE-ELISA, IgE-ISAGA, diferansiyel aglütinasyon test (IgG) yöntemlerinden oluşan bir panel kullanılmaktadır (71).

2.5.2.1. IgM, IgG, IgA ve IgE Antikorları

IgG hastalığın bulaşmasından 1-2 hafta sonra oluşmaya başlar, 1-2 ayda en yüksek düzeye çıkar ve yaşam boyunca değişik düzeylerde bulunur (71). IgG antikorları; Sabin-Feldman boya testi, indirekt fluoresan antikor testi (IFAT), ELISA, IgG avidite testi ve modifiye direkt aglutinasyon testleri ile saptanmaktadır (92,57).

IgM antikorları ise erken dönemde ortaya çıkar ve IgG oluşumundan sonra hızlı bir şekilde azalır. IgM antikor testleri, akut enfeksiyon ve hamile bir kadının gebeliği esnasında veya gebelikten önce enfekte olup olmadığını tespit etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (72).

IgA ve IgE antikorları ise akut enfekte erişkinlerde ve konjenital toksoplazmozlu yeni doğanlarda ELISA ve ISAGA yöntemleri ile serumda saptanmaktadır (67).

2.5.2.2. Sabin-Feldman Dye Test (SFDT)

Toksoplazmozis tanısında kullanılan diğer testlere göre altın standart veya referans tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. Şüpheli hasta serumunda antikor ve kompleman varlığında organizmaları parçalayan duyarlı ve özgül bir nötralizan antikor testidir. Bu test ile IgG antikorları tespit edilmektedir.

SFDT'de canlı trofozoitler, şüpheli serum ve kompleman (aktivatör serum) ile karıştırılmakta, bir saat 37°C'de inkübe edildikten sonra ortama boya maddesi olarak metilen mavisi ilave edilmektedir. Karışımda özgün antikor bulunduğunda, kompleman ile aktive olarak parazit membranını eritmekte olduğundan *Toxoplasma* trofozoitleri boyanmamakta ve sonuç pozitif olarak kabul edilmektedir. Eğer ortamda özgün antikor yoksa membranı erimeyen trofozoitler metilen mavisiyle boyanmakta ve sonuç negatif olarak değerlendirilmektedir (98,72).

2.5.2.3. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Günümüzde bu test IgG, IgM ve IgA antikorlarını saptamada yaygın olarak kullanılmaktadır ve ticari kitlerin özgülüğü ile duyarlılığı oldukça yüksektir. Ancak sadece ELISA (IgG, IgM ve IgA) sonucu ile hastalık değerlendirilmemelidir. Şüpheli serumda romatoid faktör veya antinükleer antikorların (ANA) bulunması, ELISA yöntemi ile IgM belirlenmesinde yanlış pozitifliğe neden olmaktadır (72).

ELISA testlerinde bir standardizasyonun olmamasından dolayı spesifik IgM tespit edilen toksoplazmoz şüpheli hastaların, SFDT veya PZR çalışılan referans merkezlere gönderilmesi gerekmektedir (78).

2.5.2.4. İndirekt Floresans Antikor Testi (IFAT)

IgG ve IgM'ye karşı hazırlanan floresans antiserumlar kullanılan bu test canlı *Toxoplasma* parazitlerinin kullanılmasını gerektirmediğinden daha güvenli, daha kolay, ekonomik olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (92). IFAT ile saptanan IgG antikor titreleri, SFDT titreleri ile paralellik göstermektedir. Ancak bu testte ANA ve RF içeren serumlarla yalancı pozitiflik, düşük IgG içeren serumlarla yalancı negatiflik oluşabilmektedir (68,71).

IgM-IFAT antikorları, ilk hafta içinde görülmekle beraber titreler hızla yükselir ve daha sonra titreler düşmeye başlar. Birkaç ay içinde kaybolmakta, bazen de düşük titrede bir yıl kalabilmektedir (68).

2.5.2.5. Direkt Aglutinasyon Testi (DA)

Bu testte formalin ile muamele edilmiş takizoitler kullanılır ve sadece IgG antikorları saptanmaktadır. Serumda bulunabilen doğal IgM antikorlarına karşı çok duyarlı bir yöntem olduğundan yanlış pozitif sonuç verebilmektedir. Test öncesinde serumların 2-merkaptotanol ile muamele edilmesi ile bu problem ortadan kaldırılabilmektedir (72).

Son olarak geliştirilen diferansiyel aglutinasyon testinin (AC/HS test), özellikle hamile bayanlarda, akut ve kronik enfeksiyonun ayırımında yararlı olmasına rağmen TSP ile birlikte kullanılması önerilmektedir (67).

2.5.2.6. IgG Avidite Testi

T. gondii'ye bağlanan antikorun aviditesinden yola çıkarak enfeksiyonun süresini saptamada kullanılan bir yöntemdir. Enfeksiyonun erken döneminde saptanan düşük aviditeli antikorlar, enfeksiyonun ileri dönemlerinde yerlerini yüksek aviditeli antikorlara bıraktıklarından, antijenin bağlanma gücü ELISA avidite testleri ile tespit edilir

Bu test, enfeksiyonun başlangıç tarihinin bilinmesi açısından, ELISA ve ISAGA IgM testleri pozitif olan hastalara, konjenital olarak enfekte bebeklere, reaktivasyon gelişen AIDS'li hastalara ve transplantasyon alıcılarına ait örneklerin incelenmesinde önerilmektedir (72,71).

Yüksek IgG avidite titresi, enfeksiyonun en az dört ay önce geçirildiğini, düşük avidite titresi ise enfeksiyonun akut olabileceğini göstermektedir (17).

2.5.2.7. IgM Double Sandwich ELISA (IgM-DS-ELISA)

IgM-ELISA ve IFA testlerine göre daha hassas ve daha spesifik bir test olmasıyla beraber RF ve ANA'nın neden olduğu yalancı pozitiflik bu testte görülmemektedir (57).

2.5.2.8. IgM Immunosorbent Agglutination Assay (IgM-ISAGA)

Bu test daha çok yenidoğanlarda konjenital enfeksiyon tanısında kullanılmaktadır. Şüpheli serumda bulunan anti-toxoplasma IgM antikörlerinin, U tabanlı olan aglutinasyon plakları içine kaplanmış anti-insan IgM monoklonal antikörleri tarafından immünolojik olarak bağlanması esasına dayanmaktadır. Plak çukurları içinde düğme şeklinde tam bir sedimentasyon görülürse sonuç negatif, bulutumsu bir görüntü oluşursa sonuç pozitif olarak değerlendirilmektedir (72).

Bu test ile, IgE ve IgA antikörleri de tespit edilebilmektedir, ayrıca RF ve ANA varlığında sonuç etkilenmemektedir. Özgüllüğü ve duyarlılığı IgM-ISAGA; DS-ELISA, ELISA ve IFA yöntemlerinden daha yüksektir (67).

2.5.2.9. Diğer İndirekt Tanı Yöntemleri

Bahsedilen tanı yöntemlerine ek olarak, Kompleman Fiksasyon Testi (CF) İndirekt Hemaglutinasyon Testi (IHA), Enzyme Linked Immunofiltration Assay (ELIFA) ve Western Blot yöntemleri de toksoplazmoz tanısında kullanılmaktadır (72,71).

2.6. İMMÜNİTE

İmmün sistemi sağlam kişilerde önemli klinik belirtiler vermeksizin seyreden toksoplazmoz, farklı organlara yayılma sonucu kronik veya latent enfeksiyon şeklinde

seyreder. İmmün yetmezliği olan kişilerde ise akut enfeksiyon veya daha sık olarak bir latent enfeksiyonun nüksetmesi şeklinde oluşur (68):

T.gondii' ye karşı konak için doğal ve kazanılmış bağışıklık söz konusudur. Doğal bağışıklık patojenleri tanır ve konağın savunma mekanizmalarını hızla aktive eder (43). Toll-like reseptörler (TLR) ve C tipi lektinler doğal immünyetede rol alır ve özellikle TLR11 reseptörlerinin *T. gondii*'nin tanınmasında önemli rolünün olduğunu düşünülmektedir (104).

T.gondii enfeksiyonu konakta hem hücresel hem de humoral immün yanıt oluşmasına neden olmaktadır (72,45). Oluşan humoral bağışıklıkta; parazitin çeşitli antijenlerine karşı oluşan immünglobulin G (IgG), IgM, IgA ve IgE yapısında antikorlar, hücre dışında bulunan takizoitleri komplemanla birlikte parçalarken, hücre içine yerleşmiş olan parazitlere karşı etkisizdirler. Humoral bağışıklık geliştikten sonra antikor ile kaplı takizoitler, immünglobulin Fc reseptörleri aracılığı ile makrofajların içine alınır. Sonrasında fagozom-lizozom füzyonunun oluşması ile parazit öldürülmektedir. Hücre içindeki parazitlerle mücadelede hücresel bağışıklık ön plandadır. Parazite karşı koruyucu mekanizmaları CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositler; makrofajlar, doğal katil (NK) ve lenfokinle aktive olmuş katil (LAK) hücrelerle birlikte hareket ederek oluştururlar (68,93,106).

Parazit enfekte hücreleri, CD8⁺ T lenfositler, hem direkt toksisite hem de sitokin (IFN- γ) sekresyonu ile ortadan kaldırırlar. Bunun için parazit antijeni, CD4⁺ T lenfositler ve IL-2 gerekmektedir. CD8⁺ T lenfositler; enfekte hedef hücelere doğru MHC-I ile sınırlı sitolitik aktivite göstermekle beraber parazit uyarımına cevap olarak yüksek seviyede interferon gama (IFN- γ) salgılayarak makrofajların öldürücü fonksiyonlarını aktive ederler (26). Bunun yanında *T. gondii* ile enfekte hücrelerin apoptozunun, CD8⁺ sitotoksik T lenfositler ile uyarılmasının hücre içi canlı parazit sayısında azalmaya yol açmadığı da kaydedilmektedir (103).

Hücresel ve humoral immünyetenin oluşması için CD4⁺ T lenfositler gereklidir ve antimikrobiyal tedavinin etkin olmasına yardımcı olurlar (93). İnsan CD4⁺ T lenfositlerin spesifik antijeni, *T. gondii*'nin roptri-2 proteindir ve bu IFN- γ salgılanmasını sağlar. Seropozitif kişilerden izole edilen T hücrelerinde, IFN- γ üretimi ile Th1, IL-4 üretimi ile Th2 ilişkisi gösterilmiştir (26).

T. gondii'ye karşı konak savunmasında en önemli role sahip sitokin IFN- γ 'dır. Bu etkinlik, fare modellerinde ve toksoplazmik ensefalitli AIDS hastalarında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. T hücrelerden bağımsız olarak NK hücreleri ve T hücrelere bağımlı olarak Th0, Th1 ve CD8⁺ lenfositler, IFN- γ 'nın en önemli kaynaklarıdır (26). Ratlarda yapılan çalışmalarda, IFN- γ sekrete edemeyen ratlar enfeksiyonun akut döneminde yaşamlarını kaybetmişlerdir. IFN- γ hem yaşam süresini uzatmakta, hem de spesifik efektör molekül üretimini uyararak antimikrobiyal aktivite sağlamaktadır. Bu moleküller; indolamin 2,3-deoksijenaz ve GTP-bağlayıcı protein gibi metabolik enzimlerle birlikte reaktif nitrojen ara ürünleri (RNI)'dir (25) .

TNF- α , IFN- γ aracılığıyla makrofajları aktive eder. Bunun yanında nitrik oksit (NO) üretimini ve reaktif nitrojen ara ürünlerinin (RNI) üretimini uyarır (26). IgG düzeyi yüksek pozitif olan hastalarda, sağlıklı bireylere göre NO'nun çok arttığı saptanmıştır (14).

IL-12 de *T.gondii*'ye karşı güçlü ve etkin bir hücrel immünitinin başlamasında önemli bir sitokindir. Dendritik hücreler, nötrofiller ve makrofajlardan salınan IL-12, özellikle NK hücrelerden IFN- γ salınmasına ve Th0 hücrelerinin Th1 hücrelerine dönüşmesini sağlar. NK hücrelerden IFN- γ üretiminde TNF- α , IL1- β , IL-15'in de rol alması gereklidir (104,26).

Temel kaynağı Th2 hücreler olan, B lenfositler ve makrofajlar tarafından da üretilen IL-10; NK ve Th1 hücrelerden üretilen IFN- γ ve makrofajlardan salınan inflamatuvar monokinlerin sentezini inhibe eder. Bundan dolayı IL-10 *T. gondii*'ye karşı makrofaj fonksiyonlarının önemli bir düzenleyicisidir. IL-4 ise hem makrofaj fonksiyonlarını inhibe ederek hem de IL-10'un etkisini güçlendirerek etki eder (26). IL-6 ise takizoitlerin replikasyonunu hızlandırarak ve IFN- γ 'nın makrofaj aktivasyonu etkisini kaldırarak etki gösterir. Sonuçta; IL-4, IL-6 ve IL-10 hücre içi parazitlerin öldürülmesini yavaşlatarak olumsuz etki gösterirler (68,93).

Toksoplazmoz'un kronik döneminde fare beyinde inflamatuvar sitokinlerden IFN- γ TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeylerinde düşme belirlenmiş, buna karşın anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 düzeyinde artma saptanmıştır. Kronik dönemde *T.gondii* enfeksiyonunun reaktivasyonunu önlemek için hem CD4⁺ hem de CD8⁺ T lenfositler ihtiyaç vardır (26).

HIV ile enfekte hastalarda, toksoplazmozda hem humoral hem de hücrel immün yanıtta sorun vardır. CD4⁺ T lenfositlerdeki ciddi azalmadan dolayı enfeksiyon ağırlaştığında, antikor titrelerinde artış saptanmaz. Ayrıca T hücrelerinden, IFN- γ ve IL-2 sekresyonu yetersizdir. AIDS'in seyrinde T hücrelerine bağlı koruyucu mekanizmaların kaybından dolayı, toksoplazmoz sıklıkla geç dönemde gelişir (45). Kronik toksoplazmozun HIV enfeksiyonuna etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, *T. gondii*'nin rezerv konak hücreler içinde HIV-1 virusunun replikasyonunu arttırdığı, aynı zamanda HIV-1 virusunun kronik toksoplazmoz reaktivasyonunu kolaylaştırdığı ve parazite karşı kazanılan immüniteyi yıktığı sonucuna varılmıştır (26).

2.7. TEDAVİ

Hamilelerde akut enfeksiyon, infantlarda konjenital enfeksiyon, immün sistemi baskılanmış hastalarda reaktivasyon ile akut ve rekürren oküler hastalık durumunda *T. gondii* enfeksiyonu tedavi edilmelidir. Tedavide kullanılan ilaçlar içerisinde ilk ve en etkili seçenek; pirimetamin (PYR) ile sülfadiazin (SDZ) veya klindamisin kombinasyonudur (67). Pirimetamin'in kemik iliğini baskılamasını önlemek için folinik asit ile birlikte uygulanması önerilmektedir (68). Folinik asit, konjenital enfeksiyonda tedavi süresince haftada üç defa 10 mg, hamilelerde 5-20 mg/gün, erişkin korioretinitte haftada üç defa 10 mg, AIDS hastalarında 10-20 mg/gün (50 mg verilebilir) olarak önerilmektedir (67). Azitromisin, klaritromisin, atavakuon, dapson ve Trimetoprim – Sulfametoksazol (TMP-SMX) gibi diğer ilaçların rolü daha az olmakla birlikte; ya tek başına ya da pirimetamin ile kombine edilerek kullanılması gerekmektedir (68). Akut enfekte gebe annenin fetusuna enfeksiyonun bulaşmasını önlemek ve konjenital toksoplazmozun tedavisinde ise spiramisin kullanılmaktadır (64).

Güncel tedavi protokollerinin hastalar tarafından tolere edilememesi ve çok sayıda yan etkilerinin görülmesinden dolayı yeni tedavi protokollerine ihtiyaç vardır (73).

2.7.1. Özgün Klinik Şekillerde Tedavi Yaklaşımı

2.7.1.1. İmmün sistemi sağlam hastalarda toksoplazmoz

Beyin, kalp, karaciğer gibi yaşamsal organlar etkilenmedikçe tedavi önerilmemektedir. Lenfadenopati (LAP) gibi klinik bulgu veren hastaların özgün tedavi almasının iyileşmeyi sağladığı gösterilmiştir (72).

2.7.1.2. İmmün yetmezlikli hastalarda toksoplazmoz

Güncel yaklaşıma göre, primer veya reaktif enfeksiyon geçiren immün yetmezlikli hastaların tedavi edilmesi önerilmektedir (64). Sıklıkla 6 ay kadar süren belirti ve bulguların azalmasından sonraki 4-6 hafta süresince tedaviye devam edilmesi; tedavi edilmediği durumlarda, bu hastalarda toksoplazmozun sıklıkla ölümcül seyrettiği bildirilmektedir. AIDS hastalarındaki toksoplazmoz tedavisinde, PYR ile SDZ veya klindamisin kombinasyonu ve folinik asit standart tedavi rejiminin uygulanması önerilmektedir. Alternatif tedavide tek başına TMP-SMX kullanılabilir. Ayrıca standart tedavideki PYR ile kombine olarak klaritromisin, azitromisin, atovakuon ya da dapsondan biri tercih edilebilmektedir (68).

İmmün yetmezliği olan hastalarda toksoplazmoz tedavisinden sonra % 80'den fazla relaps geliştiğinden hayat boyu idame (sekonder profilaksi) tedavisi uygulanmalıdır (4).

2.7.1.3. Oküler toksoplazmoz

PYR ile SDZ kombinasyonun klinik cevaba bağlı olarak 4-6 hafta verilmesi önerilmektedir. Alternatifler arasında klindamisin tedavisi ön plana çıkmaktadır (72). Lezyonlar; makula, optik sinir başı veya perimaküler alanı içerdiğinde ise tedaviye sistemik kortikosteroid eklenmesi önerilmektedir (68).

2.7.1.4. Hamile kadınlarda akut toksoplazmoz

Hamilelikte plasental enfeksiyon oluşumu ile fetal enfeksiyon arasında genellikle bir gecikme olduğu için acil tanı konularak tedavinin başlanması önemlidir. Erken

dönemde başlanan spiramisin tedavisi (3g/gün) ile fetal geçiş riski % 60 kadar azaldığı bildirilmiştir. Pirimetamin, sülfadiazin ve spiramisin kombine tedavisinin tek başına spiramisin kullanımına üstünlük göstermektedir (4).

2.7.1.5. Konjenital toksoplazmoz

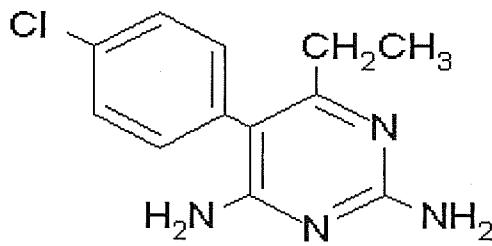
Konjenital toksoplazmozisli çocuklarda en az 1 yıl süreyle pirimetamin, sulfadiazin ve folinik asit kombinasyonu kullanılmaktadır (72).

Tedaviye erken başlanması sonucu konjenital toksoplazmozda aktif korioretinit, menenjit, ensefalit, hepatit, splenomegali ve trombositopeni gibi belirtilerde genellikle düzelme görülür. Tedavi edilmeyenlerde ise korioretinitin nüksettiği gözlenmektedir. Tanı ve tedavideki gecikme, doğumda hipoglisemi, hipoksi, hipotansiyon ve ciddi görme bozukluğunun olması kötü prognoza neden olmaktadır (64).

2.7.2. İlaçlar

Güncel tedavi protokolü; PYR ile SDZ veya klindamisin kombinasyonu olup takizoitlere karşı aktif ve sinerjistik etki göstermektedirler (86).

2.7.2.1. Pirimetamin (Daraprim)



Şekil 2: Pirimetaminin kimyasal yapısı (4).

Pirimetamin [2, 4-diamino-5-(*p*-chlorophenyl)-6-ethylpyrimidine], dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek tetrahidrofolat sentezini engellemektedir. Böylece duyarlı bakterilerin ve protozoonların DNA, RNA ve bazı aminoasitlerin sentezleri

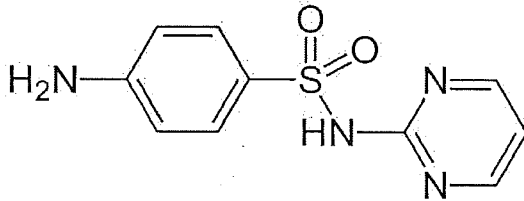
bozulmaktadır. Sülfonamidlerle kombine edildiğinde sinerjistik etki gösterir. Gastrointestinal sistemden kolayca absorbe olur ve serumda yarılanma ömrü 1-5 gündür (4).

En önemli yan etkisi ise kemik iliği üzerine inhibisyon olmakla beraber tedaviye sülfonamid eklendiğinde bu yan etkiler daha da artmaktadır. Lökopeni, megaloblastik anemi, trombositopeni açısından haftada iki defa kan hücrelerinin sayımının yapılması önerilmektedir. Bu yan etkiler 5-10 mg/gün folinik asit verilerek azaltılabilir. Özellikle TE olan AIDS hastalarında bu yan etkiler daha fazla görüldüğünden bu hastalarda 50 mg/gün folinik asit verilmelidir. Kusma, taşikardi, sık soluma, titreme ve siyanoz gibi yan etkilerde bildirilmektedir, bu durumda ilaç dozlarının azaltılması veya tedaviye bir süre ara verilmesi önerilmektedir (72).

Erişkinde korioretinit'te ve serebral toksoplazmoziste 1. gün 50-100 mg/gün, sonrasında 25 mg/gün PYR ile birlikte 1-1,5 gr/gün SDZ 1-2 hafta süreyle önerilmektedir. Bu kombinasyona ek olarak 10 mg/gün dozunda folinik asit tedaviye eklenmektedir (4). Konjenital toksoplazmozis'te yükleme dozu 2 mg/kg 2 gün, idame dozu 1 mg/kg 2-6 ay, daha sonra haftada 3 gün ile 1 yıl devam edilmektedir (67). Hamilelerde PYR ve SDZ'nin yan etkilerinden dolayı 17. haftadan sonra kullanılması önerilmektedir. Ancak amniyosentez veya kordosentez ile fetal enfeksiyon tespit edilirse spiramisin yerine 18. haftadan sonra kombinasyon verilmektedir (99).

Primetamine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda ve folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemisi olanlarda kontrendikedir. Gebelikte C kategorisinde bulunmaktadır ve kullanım zorunluluğu varsa mutlaka yarar-zarar göz önüne alınmalı ve folinik asit ile birlikte verilmelidir (4).

2.7.2.2. Sülfadiazin



Şekil 3: Sülfadiazinin kimyasal yapısı (4).

Sülfadiazin, PABA analogu olup dihidropteroat sentetaz enzimini inhibe ederek folik asit sentezini önler. Sonuçta RNA ve DNA sentezi bozulur. PYR ile kombine edildiğinde 10 kat daha sinerjistik etki gösterir. Bütün vücuda dağılır (46). Sülfadiazin'in yan etkileri olan kristalüri, hematüri ve deri döküntüsünü önlemek için hastaların bol bol su içmesi ve oral bikarbonat alması tavsiye edilir. Özellikle AIDS'li hastalarda bu yan etkilerden dolayı nefrotoksiteye daha sık rastlanmaktadır (68). Oral dozu takiben % 70-100'ü GİS'ten emilir, yarılanma ömrü 10-12 saattir, maksimum serum konsantrasyonu alınan doza göre değişmekle birlikte ortalama 50-100 µg/ml arasında tespit edilmektedir (65).

SDZ, toksoplazmozis'in tüm formlarında PYR ve folinik asit ile kombine olarak önerilmektedir. Erişkin yükleme dozu 75 mg/kg/gün, idame dozu altı saatte bir 1-1,5 gr'dır. Erişkin korioretinitte semptomlar geriledikten sonra 1-2 haftaya kadar oral 1-1,5 g/gün, AIDS'li hastada PYR ile aynı sürede altı saatte bir 1-1,5 gr verilmektedir. Konjenital enfeksiyonda 3 ay-1 yıl süreyle 100 mg/kg/gün ikiye bölünerek verilmesi önerilmektedir (83). Hamilelerde 18. haftadan sonra, yükleme dozu 75 mg/kg ikiye bölünerek 2 gün, idame dozun 100 mg/kg/gün doğum zamanına kadar verilmesi önerilmektedir (67).

Gebeliğin son trimestrinde kullanılırsa kern ikterus riskini arttırmırlar. Bu nedenle yeni doğanlarda ve emziren annelerde kullanılması önerilmemektedir (4).

2.7.2.3. Klindamisin

Linkosamid antibiyotik grubundan olan klindamisin bakterilerde 50S ribozomal alt birimine bağlanarak protein sentezini bozarak etki göstermektedir (59). Parazit hücrelerine etkisi henüz anlaşılammıştır (72). Yan etkilerinin; deri döküntüsü, bulantı, kusma, ishal, elektromiyelografide anormal görünüm ile miyopati ve yüksek serum fosfokinaz seviyesi olduğu bildirilmiştir. Erişkinde tavsiye edilen oral veya iv. doz her 6 saatte 600 mg olup TE'de ise İV dozu 1200 mg/6 saat olarak önerilmektedir (68,57,67). Koroidde yoğunlaştığından oküler toksoplazmozda, alternatif olarak her 6 saatte bir 600 mg en az 3 hafta önerilmektedir (94).

103. Yamashita K, Yui K, Ueda M, Yano A. Cytotoxic T-lymphocyte-Mediated lysis of *Toxoplasma gondii*-infected target cells does not lead to death of intracellular parasites. *Infect Immunity* 1998; 66: 4651-465.
104. Yarovinsky F, Sher A. Toll-like receptor recognition of *Toxoplasma gondii*. *International Journal for Parasitology* 2006 ; 36 : 255-259.
105. Zhai Z, Liu Y, Wu L, Senchina DS, Wurtele ES, Murphy PA, Kohut ML, Cunnick JE. Enhancement of innate and adaptive immune functions by multiple Echinacea species. *J Med Food*. 2007 Sep;10(3):423-34.
106. Zhou XW, Kafsack BFC, Cole RN ; Beckett P, Shen RF and Carruthers VB. The opportunistic pathogen *toxoplasma gondii* deploys a diverse legion of invasion and survival proteins. *The Journal of Biological Chemistry* 2005 ; 280(40) : 34233-34244.

2.7.2.4. Spiramisin

Bakterilerde 50S ribozomal alt birimine bağlanarak protein sentezini bozan spiramisin, makrolid grubu bir antibiyotiktir. Parazitolojide özellikle gebelikte oluşan toksoplazmozis tedavisinde kullanılabilmesi nedeniyle önemli bir yer tutmaktadır (4). Akut enfekte gebeden fetusa bulaşın önlenmesi için spiramisin kullanılması önerilmektedir. Ancak yapılan çalışmaların bir çoğunda gebelerde spiramisin tedavisinin fetusa bulaşını önlemediği bildirilmektedir. Bu durum ise fetusa bulaşın enfeksiyondan sonra iki hafta içerisinde gerçekleştiğinden dolayı bu sürede tanı konulamadığından tedavinin gecikmesi olarak açıklanmaktadır (73).

Spiramisin'in toksoplazmozisin akut ve idame tedavisinde veya AIDS hastalarında TE'nin primer profilaksisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Spiramisinin terotojenik olduğu gösterilmemiştir (68). Hamilelerde fetal enfeksiyon tespit edilene kadar, 3 g/gün üç eşit dozda kullanılması önerilmektedir (67).

2.7.2.5. Azitromisin

Yarı-sentetik makrolid türevi bir azalid antibiyotiktir (46). Fare modellerinde toksoplazmozun tedavisinde, parazitin hem takizoit hemde doku kisti formlarına karşı aktivitesi olduğu gösterilmiştir (41). Yüksek konsantrasyonlarda hızlı bir şekilde nötrofil ve makrofajların içerisine girdiğinden intrasellüler patojenlere karşı etkilidirler (100).

AIDS hastalarında TE'li bazı vakaların tedavisinde, azitromisin (1200-1500 mg/gün) ile PYR (50-75 mg/gün) kombinasyonunun etkili olduğu bildirilmektedir (32). Deneysel akut toksoplazmoz modellerinde azitromisinin, SDZ veya PYR ile birlikte verilmesinin belirgin bir sinerjistik etki sağladığı gösterilmiştir (74).

2.7.2.6. Atovakuon

Atovakuon, mitokondriyal elektron transportunda önemli rol oynayan ubikinonun antimetaboliti ve hidrosinaftikinon türevi bir alternatif ilaçtır. Duyarlı protozoonlarda mitokondriyal elektron transportunu inhibe ederek ATP ve pirimidin sentezini engellemektedir (74). Atovakuon'un, hem takizoitlere hem de doku kistlerine karşı güçlü *in vivo* ve *in vitro* aktivitesi olduğu gösterilmiştir (81,65). Atovakuon ile fare

modellerinde PYR, SDZ, klindamisin veya klaritromisin ile kombine edildiğinde daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir (4).

2.7.2.7. Trimetoprim – Sulfametoksazol (TMP-SMX)

Trimetoprim'in etki mekanizması pirimetamine benzemektedir. *T. gondii*'ye etkinliğinin pirimetaminden az olduğu için toksoplazmozis tedavisinde ikinci veya üçüncü ilaç olarak tercih edilmektedir. AIDS hastalarında TE tedavisinde ve profilakside oral veya iv 5mg/kg/gün 12 saat arayla TMP-SMX kullanılmaktadır (68).

2.7.2.8. Diğer Antimikrobiyal Ajanlar

Klaritromisin uzun etkili makrolid türevi bir antibiyotiktir (72). TE'li hastalarda PYR ile kombine kullanılmış ancak fazla yan etki ve toksisite görülmüştür. Bu hastaların primer profilaksisinde tek başına etkisiz olduğu bildirilmektedir (33). Dağcı ve ark. (23). klaritromisinin *T. gondii*'ye karşı *in vivo* ve *in vitro* etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında bu antibiyotiğin *T. gondii*'nin üremesini inhibe ettiğini göstermişlerdir

Roksitromisin, eritromisinden daha lipofilik olan ve 14 üyeli lakton halkası içeren ester oksim türevidir (46). İmmün sistemi baskılanmış TE'li farelerin tedavisinde yüksek derecede etkin bulunmuştur (74). TE'li AIDS hastalarının primer profilaksisinde 900 mg dozunda haftada bir kez veya üçe bölünerek uygulandığında etkili olduğu rapor edilmiştir (68).

Pirimetamin-sülfadoksin (Fansidar), AIDS'li hastalarda ve transplasental olarak enfekte hastalarda toksoplazmozun önlenmesi ve tedavisinde oral formda kullanılmaktadır. Deri döküntüsü, GIS bozuklukları, kan tablosunda değişiklikler ve Stevens Johnson sendromu yan etki olarak görülmüştür (68).

Ketolidler, semi-sentetik makrolit grubu antibiyotiktir. 50S ribozomal alt ünitesine bağlanarak protein sentezini inhibe ederler. Ketolidlerden HMR 3647, HMR 3004 ve ABT-773'ün *T. gondii*'ye etkinliği *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda gösterilmiştir (48).

Dapson, bir sülfonamid türevi olup PYR ile kombine edildiğinde özellikle AIDS hastalarında primer profilaksinin yanısıra primer tedavi ve sekonder profilaksi için önerilmektedir (72).

Ayrıca yapılan birçok *in vitro* veya *in vivo* çalışmada, tek başına veya PYR ile kombine olarak trovafloksasin (52), telitromisin (54), quinopristin-dalfopristin (51), 6-benziltiyoinozin analogları (75), rifapentin (7), azasteroller (60), artemisin ve aerobasidinin (87) *T. gondii*'ye karşı etkili oldukları gösterilmiştir.

İmmün sistemin baskılandığı hastalıklarda özgün tedaviye immünoterapinin eklenmesi önerilmektedir. Bu amaçla IFN- γ 'nın; roksitromisin, PYR, azitromisin ve klindamisin ile kombine edilmiş olarak, fare modellerinde de IL-12'nin atavokun ve klindamisin ile kombine uygulandığında olumlu sonuçlar alındığı bildirilmektedir (72).

Bugüne kadar, GRA4, ROP2, SAG1 ve SAG1/2 gibi rekombinant antijenler kullanılarak yapılan aşı çalışmalarının, fare modellerinde *T. gondii*'ye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Toxoplasma lizat antijeninin (TLA) adjuvan olarak CpG-ODN ile kombine kullanıldığı aşılama çalışmalarında ise, hücresel ve humoral immün sistemi uyatarak *T. gondii*'ye daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir (31).

2.7.2.9. Levamizol



Şekil 4: Levamizol'ün kimyasal yapısı (4).

Levamizol bir imidazotiazol türevidir. D,L- tetramizolün etkili olan L- izomeridir. Antihelmintik olarak nematodlara karşı kullanılmaktadır. Helmintlere özgü mitekondriyal bir enzim olan fumarat redüktazı inhibe ederek helmintte spastik felç oluşturur. Gastrointestinal kanaldan hızlıca emilir ve SSS dahil tüm dokulara yayılır. Antihelmintik etkisinden başka, immunostimülan etkisi de vardır. Lenfositleri, makrofajları ve granülositleri direkt olarak stimüle eder. Hücresel immünite üzerinde, humoral immüniteye göre daha fazla etkilidir. Bunun nedeni T lenfositleri, B lenfositlere göre daha fazla stimüle etmesidir. İmmunostimülan etkisinin belirgin olabilmesi için antijen gibi primer bir stimulus eşliğinde verilmesi gerekir; bu nedenle immunostimülan olmaktan ziyade immünotansiyatördür. Genelde zayıf olan stimülan etkisi, immün sistemin ileri derecede yetersiz olduğu durumlarda daha da zayıftır. Bu

nedenle immün yetmezlik sendromlarından ziyade, kanser, rekürrent viral hastalıklar (örneğin herpes enfeksiyonları), bazı kronik bakteriyel enfeksiyonlar (lepra ve aftöz stomatit) gibi immün sistemin fazla deprese edilmediği ve vücutta bir antijen kaynağının bulunduğu durumlarda kullanılır (46).

2.7.2.10. Ekinezya

Ekinezya bitkisi Asteraceae ailesinden Amerikan coneflower (koni çiçeği) grubunda yer almaktadır. Cins içinde bu bitkinin 9 türü bulunmakla beraber 3 tanesi bitkisel ilaçlarda kullanılmaktadır. Bunlar *Echinacea purpurea*, *Echinacea angustifolia*, *Echinacea pallida*'dır. Ancak kızılderililerin geçmişte diğer türlerden de yararlandıkları düşünülmektedir. *Echinacea purpurea* en yaygın kullanılan türdür. Ekinezya ilk defa yerli Amerikalılar tarafından çeşitli koşullarda tedavi amacıyla (öksürük, boğaz ağrısı, ateş, çiçek hastalığı, kabakulak, kızamık, romatizma, artrit ve zehirlenmeler için antidot) kullanılmıştır. Ekinezya bitkisini ilaç olarak tedavide ilk kullanan 1870'lerde Nebraska'da Alman asıllı Dr. H.C.F. Meyer olmuştur. Bugün *Echinacea* türlerinin kökleri ve toprak üstü kısımlarının tentürü ve ekstresi veya toz halde kapsül içinde Amerika'da ve Avrupa'da kullanılmaktadır. Ayrıca ekinezyanın etkisini artırmak için bu ürünler ginseng, goldenseal gibi çeşitli bitkilerle de kombine edilmektedir. Yara ve enflamatuar deri lezyonlarının tedavisi içinde topikal formları da bulunmaktadır. Amerika'da ekinezyanın, üst solunum yolları enfeksiyonlarının semptomlarına yardım amaçlı bir immun stimulan olarak oral formları (tablet, kapsül, likid) bulunmaktadır. Ayrıca çeşitli enfeksiyonlarla savaşta yardımcı bir immun stimulan olarak reklamı yapılmaktadır.

Ekinezyanın immunostimulan etkisi mevcuttur. Bu konu ile ilgili çalışmalar daha çok makrofaj aktivitesi ve ekinezyanın immun fonksiyonu aktive etme ve stimule etme yeteneği üzerine odaklanmıştır (18).

Ekinezyanın üç temel bileşeni vardır. Bunlar; sikorik asit, polisakkaritler ve alkilamidlerdir. Yapılan çalışmalarda bu bileşenler ratlarda, alveoler makrojlarda ve splenositlerde fagositik aktivite için çeşitli dozlarda test edilmişlerdir ve sadece alkilamid ile muamele edilmiş gruplardaki alveoler makrofajlarda, fagositik aktivite, fagositik indeks, TNF- α 'da ve nitrik oksitte belirgin bir artma tespit edilmiştir (37).

Echinacea türlerinin immünstimülan etkilerinin yanında antiinflamatuvar, antibakteriyel, antiviral, antifungal, antikanser ve skartrizan etkileri de vardır (18). *E. purpurea*, *E. angustifolia*, *E. pallida*'nın kök ve yaprak ekstraktlarının farklı komponentlerinin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, tümünün anti-oksidan etkilere ve serbest radikal temizleme özelliğine sahip olduğu gözlemlenmiştir (85). Ekinezya uygulanmasıyla gözlenen yan etkiler genelde hafif ve yaygın değildir. Sık olmamakla beraber abdominal rahatsızlık, tat almada bozulma ve sersemlik grülebilir. Toksik olmadığı deneylerle gösterilmiştir. Hayvanlar üzerinde ve *in vitro* testlerde karsinojen veya mutajen etkisi görülmemiştir. İlaç etkileşimi bugüne kadar görülmemiştir (18).

2.8. KORUNMA

İmmün yetmezliği olan veya immün sistemi baskılanmış hastalarda ve serolojik olarak negatif hamile kadınlarda korunma çok büyük önem taşımaktadır. Çiğ veya az pişmiş et ve çiğ etten yapılmış ürünlerin yenmemesi önerilmektedir. Etlerin 65 °C'de pişirilmesi veya -20 °C'de 24 saat dondurulması ile *T. gondii* doku kistleri ölmektedir (92).

Konjenital toksoplazmoz, önlenemez bir hastalıktır. Bu sebepten dolayı ilgili hamile kadınların enfeksiyondan korunması için eğitilmeleri gerekmektedir. Tüm hamile kadınlara gebeliğin 10-12. haftasında serolojik testler uygulanmalı, seronegatif olanlar gebelik süresince her ay kontrol edilmelidir. Doğum öncesi tanı yöntemlerinin uygun kullanımının, klinik olarak belirgin konjenital toksoplazmoz insidansını önemli derecede azalttığı bildirilmektedir (72).

Kedilerin bulaşmada primer olarak rol oynadığı için kedilerle yakın temastan kaçınılmalı, kedi çıkartıları 5 dakika kaynar suda bekletilmelidir. Kedi dışkısı ile su ve sebzelerin, kasaplık hayvan yemlerinin kirlenmesi önlenmek için gerekli hassasiyet gösterilmelidir. Çiğ etlerle temasta eldiven giyilmeli veya eldivensiz temastan sonra eller hemen iyice yıkanmalıdır. Enfekte insan ve hayvanların her türlü vücut salgı ve çıkartılarının etrafa dağılmasını önlemek için tedbirler alınmalıdır. Kan ve kan ürünleri naklinde seropozitif kişiler verici olarak kabul edilmemelidir (92,72).

Çiğ yenen sebze ve meyvelerin temizliğine dikkat edilmeli ve bunlarla temastan sonra eller iyice yıkanmalıdır. Çiğ yumurta yemekten ve çiğ süt içmekten sakınılmalıdır (67).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. *Toxoplasma gondii*: Çalışmada Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Parazitoloji Laboratuvarı'ndan temin edilen standart RH suşu takizoitleri kullanıldı.

3.2. Fareler: Çalışma için 25.05.2009 tarih ve HADYEK/43 no'lu Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu kararı ile onay alınmıştır. Çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden sağlanan, 18-22 gr. ağırlığında ve 5-6 haftalık dişi Balb/c fareler kullanıldı. Fareler, araştırma laboratuvarı şartlarına uygun ortam ve ısıda, 26,7x20,7x14,0 cm boyutlarında özel üretilmiş polikarbon kafeslerde, hazır satın alınan yemler ile beslenerek ve su ihtiyaçları sağlanarak barındırıldı.

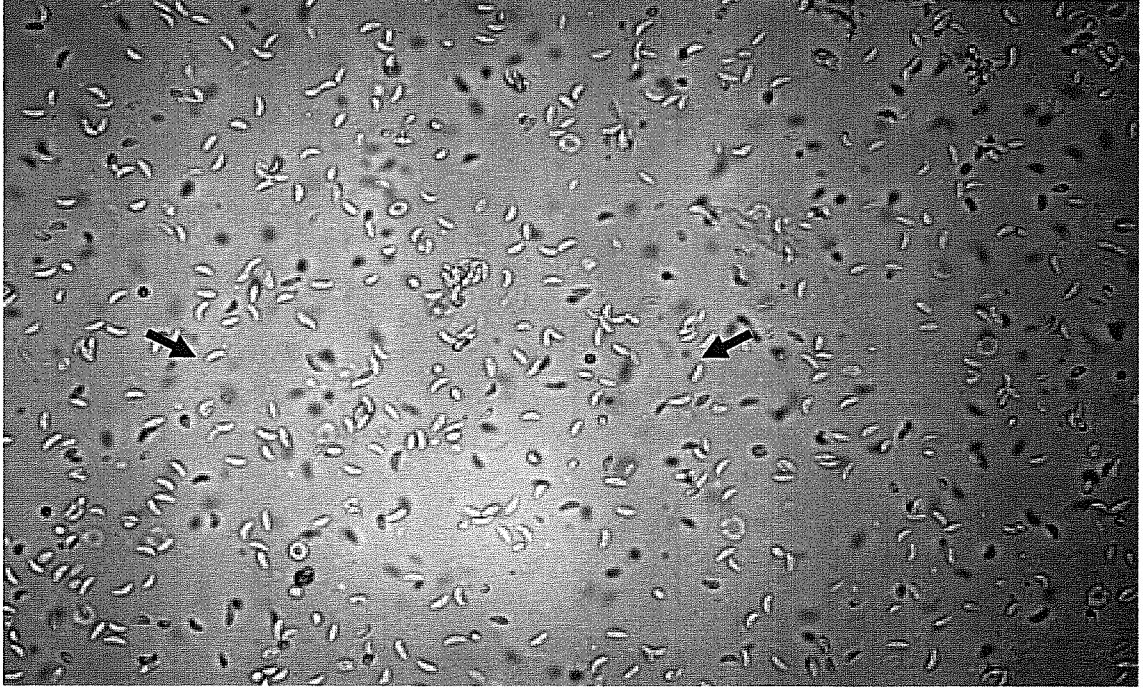


Resim 3: Çalışmada kullandığımız Balb/c fareler

3.3. İlaçlar: Çalışmada Sülfadiazin (Sulphadiazine, Sigma S8626), Pirimetamin (Pyrimethamine, Fluka Analytical Vetranal), Ekinezya (*Echinacea purpurea*, Herbal Extract Solida Manufactured in Finland by Hankintatukku Oy.) ve Levamizol (Levamisole HCl, Vilsan Veteriner İlaçları Ticaret Sanayii A.Ş.) kullanıldı.

3.4. Farelerde *T. gondii* Takizoitlerinin Üretilmesi ve İzolasyonu

Toksoplasma gondii RH suşu, Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Parazitoloji Laboratuvarı'ndan inoküle edilmiş fareden temin edildi. RH suşunun devamlılığı, her dört günde bir Balb/c farelere intraperitoneal olarak pasajlanarak sürdürüldü. Bu yöntemle enfekte edilen farelerin peritonlarından dördüncü gün pastör pipeti ile alınan eksuda içerisine 2 cc. steril serum fizyolojik (SF) (pH: 7,0) (Baxter-Eczacıbaşı, Türkiye) konulmuş cam tüpe aktarılarak karıştırıldı. Elde edilen karışım Thoma sayma lamında ışık mikroskopunda 40'lık büyütmede sayıldı. Bulunan takizoit sayısına göre yeterli miktarda SF ile sulandırılarak $10^3/\text{mm}^3$ takizoit olacak şekilde yeni bir tüpe alındı. Bu karışım tekrar tekrar sayıldı ve milimetreküpte 1000 takizoit olduğu kesin olarak belirlenince 1cc.'lik steril insülin enjektörüne çekildi.



Resim 4: *T. gondii* RH suşu ile enfekte edilen farenin periton eksudasındaki takizoitlerin ışık mikroskopunda görünümü (x400).

3.5.Farelerin takizoitlerle enfekte edilmesi

Milimetreküpde 10^3 takizoit içeren serum fizyolojik, insülin enjektörü ile her fareye 0,1 cc. yani 100 mm^3 olmak üzere intraperitoneal (ip) olarak enjekte edildi. Böylece her fare 10^5 (100.000) *T.gondii* takizoiti ile enfekte edildi. Bu işlem yapılmadan önce enjeksiyon bölgesi kontaminasyon olasılığına karşı etil alkol ile temizlendi. Tek tek enfekte edilen fareler 9 adet fareden oluşan gruplara ayrılarak, ayrı ayrı kafeslere konuldu.



Resim 5: Farelerin intraperitoneal olarak enfekte edilmesi.

3.6.Farelerin gruplandırılması

Çalışmada kullanılan toplam 99 adet dişi Balb/c fareler her biri 9 adet hayvan içeren 11 gruba ayrıldı (n=9);

Grup 1; Enfekte, tam doz PYR (12,5 mg/kg) + SDZ (200 mg/kg) verilen tedavi grubu

Grup 2; Enfekte, yarı doz PYR (6,25 mg/kg) + SDZ (100 mg/kg) verilen tedavi grubu

Grup 3; Enfekte, tam doz PYR (12,5 mg/kg) + SDZ (200 mg/kg) ve Levamizol (2,5 mg/kg) verilen tedavi grubu

Grup 4; Enfekte, yarı doz PYR (6,25 mg/kg) + SDZ (100 mg/kg) ve Levamizol (2,5 mg/kg) verilen tedavi grubu

Grup 5; Enfekte, tam doz PYR (12,5 mg/kg) + SDZ (200 mg/kg) ve Ekinezya ekstraktı (130 mg/kg) verilen tedavi grubu

Grup 6; Enfekte, yarı doz PYR (6,25 mg/kg) + SDZ (100 mg/kg) ve Ekinezya ekstraktı (130 mg/kg) verilen tedavi grubu

Grup 7; Enfekte, tam doz PYR (12,5 mg/kg) + SDZ (200 mg/kg) ve Ekinezya ekstraktı (260 mg/kg) verilen tedavi grubu

Grup 8; Enfekte, yarı doz PYR (6,25 mg/kg) + SDZ (100 mg/kg) ve Ekinezya ekstraktı (260 mg/kg) verilen tedavi grubu

Grup 9; Enfekte, Ekinezya ekstraktı (130 mg/kg) verilen tedavi grubu

Grup 10; Enfekte, Ekinezya ekstraktı (260 mg/kg) verilen tedavi grubu

Grup 11; Enfekte, tedavi verilmeyen kontrol grubu

3.7. İlaçların hazırlanması

İlaç dozları fareler için ağırlıklarına göre hesaplandı ve günlük olarak hazırlandı. Orjinal molekül olarak temin edilen PYR hesaplanan miktarda hassas terazide tartıldıktan sonra cam tüpe aktarıldı. Üzerine süspansiyondaki oranı % 3 olacak şekilde dimetil sülfoksit (DMSO, Merck 802912) eklendi, 5 dakika vorteks (VELP, scientifica) ile karıştırılarak çözüldü. Kalan hacim distile su ile hazırlanmış % 0,25'lik sodyum karboksimetil selüloz (Danisco Grindsted che) süspansiyonu ile tamamlandı (10). İki dakika vortekslendikten sonra ilacın homojen dağılması için 10 dakika 30 °C'de ultrasonik karıştırıcıda bekletildi. Sonra ilaç 3 dakika vortekslenerek farelere verilmeye hazır duruma getirildi.

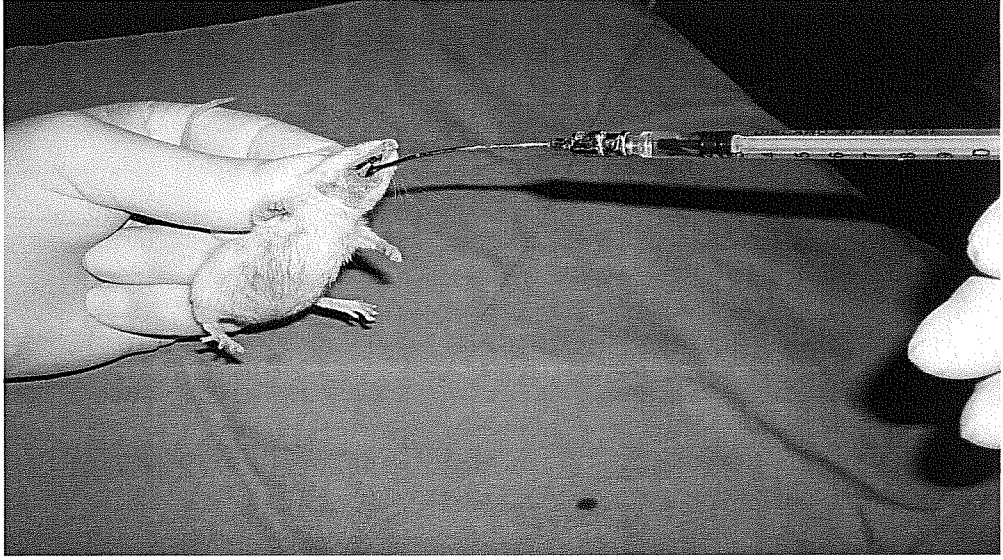
Orjinal molekül olarak temin edilen SDZ hesaplanan miktarda hassas terazide tartıldıktan sonra cam tüpe aktarıldı. Üzerine süspansiyondaki oranı % 3 olacak şekilde DMSO eklendi. Daha sonra 5 dakika vortekslenerek çözüldü. Kalan hacim distile su ile hazırlanmış % 0,25'lik sodyum karboksimetil selüloz süspansiyonu ile tamamlandı. Bu karışım 2 dakika vortekslendikten sonra ilacın homojen dağılması için 10 dakika 30 °C'de ultrasonik karıştırıcıda bekletildi. Son olarak 3 dakika vortekslenerek farelere verilmeye hazır duruma getirildi.

Orjinal molekül olarak temin edilen levamizol hesaplanan miktarda hassas terazide tartıldıktan sonra cam tüpe aktarıldı. Üzerine distile su eklendi ve 5 dakika vortekslenerek çözüldü, farelere verilmeye hazır duruma getirildi.

Sıvı olarak temin edilen ekinezya ekstraktı hesaplanan miktarda distile suya katıldı. Bu karışım 3 dakika vortekslenerek homojen dağılım sağlandı ve farelere verilmeye hazır duruma getirildi.

3.8. İlaçların farelere verilmesi

Fareler ip olarak 10^5 (100.000) *T.gondii* takizoiti enfekte edildikten 24 saat sonra tedaviye başlandı. İlaçlar her gün aynı saatte farelere verilerek tedaviye 10 gün devam edildi. Literatürdeki benzer çalışmalara göre tedavi dozları gruplara göre belirlendi, oral yoldan gavaj (F.S.T, Barrel tip) kullanılarak tek doz şeklinde farelere verildi (81,53,27,105). Fareler enfekte edildikten sonra 30 gün gözlemlenerek yaşam süreleri değerlendirildi.



Resim 6: Farelere ilaçların gavaj ile verilmesi.

3.9. Tedavi etkinliğinin belirlenmesi

İntraperitoneal olarak 10^5 *T.gondii* takizoiti enfekte edilen fareler 30 gün boyunca her gün gözlemlenerek yaşam süreleri değerlendirildi. Yaşam yüzdeleri 0, 5, 10, 15, 20, 25 ve 30. günlerde değerlendirildi.

3.10. İstatistiksel Yöntem

Veriler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13.0 paket programına kaydedildi. Kaplan-Meier yaşam analizi ile yaşam olasılıkları hesaplandı. Gruplar arası yaşam olasılıkları Log Rank testi ile karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

4.1.Yaşam süresi değerlendirme bulguları

Yaşam süresi gözlemi 30 gün boyunca yapıldı (10). 10^5 *T.gondii* takizoiti ile ip olarak enfekte edilen ancak sağaltılmayan kontrol grubu (Grup 11) gözlemlendi. 4. gün tüylerde hafif kabarmalar oluştu. 5. gün tüylerindeki kabarıklıklar yaygın ve belirgin hale geldi. 6. gün genel durumları iyice bozuldu ve farelerden dört tanesi öldü. Kalan fareler 7. günde üç tane, 8. ve 9. günde bir'er tane olmak üzere öldüler. Böylece bu gruptaki 9 farenin tümünün yaşamları enfeksiyonun 9. gününde sona erdi (30 günlük yaşam yüzdesi % 0).

10^5 *T.gondii* takizoiti ile ip olarak enfekte edildikten 24 saat sonra PYR 12,5 mg/kg/gün + SDZ 200/mg/kg/gün etkin tedavi dozu 10 gün süreyle oral olarak verilen grupta (Grup 1) 7. gün tüylerde hafif kabarmalar gözlemlendi. Bu grupta ilk fare 9. günde öldü. Daha sonra 10. günde bir, 12. günde iki, 16 ve 28. günlerde birer fare öldü. Böylece 30 gün gözlem süresinin sonunda üç fare hayatta kaldı (30 günlük yaşam yüzdesi % 33, 3).

10^5 *T.gondii* takizoiti ile ip olarak enfekte edildikten 24 saat sonra PYR 6,25 mg/kg/gün + SDZ 100/mg/kg/gün etkin tedavi dozu 10 gün süreyle oral olarak verilen grupta (Grup 2) 6. gün tüylerde hafif kabarmalar gözlemlendi. Bu grupta ilk fare 8. günde öldü. Daha sonra 9. günde iki, 10. günde bir, 13. günde bir, 17. günde üç ve 20. günde kalan son fare öldü. Böylece bu gruptaki 9 farenin tümünün yaşamları enfeksiyonun 20. gününde sona erdi (30 günlük yaşam yüzdesi % 0).

10^5 *T.gondii* takizoiti ile ip olarak enfekte edildikten 24 saat sonra PYR 12,5 mg/kg/gün + SDZ 200/mg/kg/gün + Levamizol 2,5 mg/kg/gün 10 gün süreyle oral olarak verilen gruptaki (Grup 3) farelerden bir tanesi 23. günde öldü. Bu gruptaki 30 gün gözlem süresinin sonunda 8 fare hayatta kaldı (30 günlük yaşam yüzdesi % 88,9).

10^5 *T.gondii* takizoiti ile ip olarak enfekte edildikten 24 saat sonra PYR 6,25 mg/kg/gün + SDZ 100/mg/kg/gün + Levamizol 2,5 mg/kg/gün 10 gün süreyle oral olarak verilen grupta (Grup 4) 4. gün tüylerde hafif kabarmalar gözlemlendi. Bu grupta ilk fare 6.günde öldü. Daha sonra 10, 12, 16. ve 29. günlerde birer fare öldü. Böylece 30 gün gözlem süresinin sonunda 4 fare hayatta kaldı (30 günlük yaşam yüzdesi % 44,4).

10^5 *T.gondii* takizoiti ile ip olarak enfekte edildikten 24 saat sonra PYR 12,5 mg/kg/gün + SDZ 200/mg/kg/gün + Ekinezya 130 mg/kg/gün 10 gün süreyle oral olarak verilen grupta (Grup 5) 8. gün tüylerde hafif kabarmalar gözlemlendi. Bu grupta ilk fare 10.günde öldü. Daha sonra 12 ve 15. günlerde birer fare öldü. Böylece 30 gün gözlem süresinin sonunda 6 fare hayatta kaldı (30 günlük yaşam yüzdesi % 66,7).

10^5 *T.gondii* takizoiti ile ip olarak enfekte edildikten 24 saat sonra PYR 6,25 mg/kg/gün + SDZ 100/mg/kg/gün + Ekinezya 130 mg/kg/gün 10 gün süreyle oral olarak verilen grupta (Grup 6) 6. gün tüylerde hafif kabarmalar gözlemlendi. Bu grupta ilk fare 8.günde öldü. Daha sonra 9,11,13 ve 14. günlerde birer fare öldü. Böylece 30 gün gözlem süresinin sonunda 4 fare hayatta kaldı (30 günlük yaşam yüzdesi % 44,4).

10^5 *T.gondii* takizoiti ile ip olarak enfekte edildikten 24 saat sonra PYR 12,5 mg/kg/gün + SDZ 200/mg/kg/gün + Ekinezya 260 mg/kg/gün 10 gün süreyle oral olarak verilen grupta (Grup 7) 6. gün tüylerde hafif kabarmalar gözlemlendi. Bu grupta ilk fare 8.günde öldü. Daha sonra 9, 12, 18 ve 19. günlerde birer fare öldü. Böylece 30 gün gözlem süresinin sonunda 4 fare hayatta kaldı (30 günlük yaşam yüzdesi % 44,4).

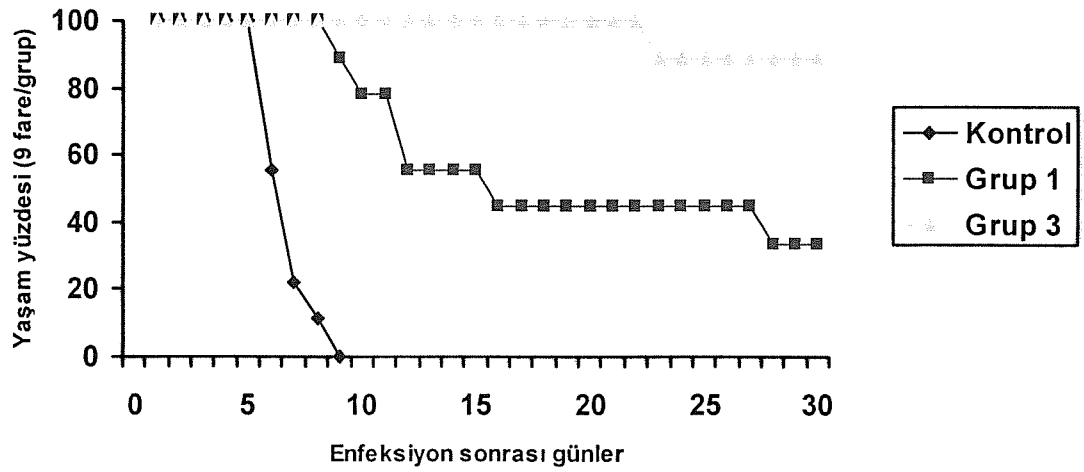
10^5 *T.gondii* takizoiti ile ip olarak enfekte edildikten 24 saat sonra PYR 6,25 mg/kg/gün + SDZ 100/mg/kg/gün + Ekinezya 260 mg/kg/gün 10 gün süreyle oral olarak verilen grupta (Grup 8) 6. gün tüylerde hafif kabarmalar gözlemlendi. Bu grupta ilk fare 8.günde öldü. Daha sonra 9, 10, 12 ve 16. günlerde birer fare öldü. Böylece 30 gün gözlem süresinin sonunda 4 fare hayatta kaldı (30 günlük yaşam yüzdesi % 44,4).

10^5 *T.gondii* takizoiti ile ip olarak enfekte edildikten 24 saat sonra Ekinezya 130 mg/kg/gün 10 gün süreyle oral olarak verilen grupta (Grup 9) 4. gün tüylerde hafif kabarmalar gözlemlendi. Bu grupta 6.günde iki fare, 7. günde beş fare öldü. Daha sonra 8 ve 9. günlerde birer fare öldü. Böylece bu gruptaki 9 farenin tümünün yaşamları enfeksiyonun 9. gününde sona erdi (30 günlük yaşam yüzdesi % 0).

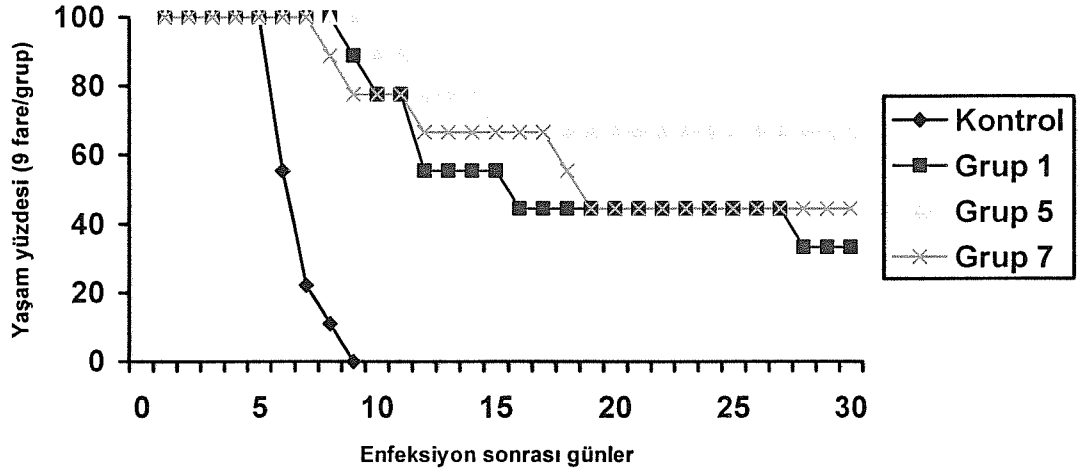
10^5 *T.gondii* takizoiti ile ip olarak enfekte edildikten 24 saat sonra Ekinezya 260 mg/kg/gün 10 gün süreyle oral olarak verilen grupta (Grup 10) 4. gün tüylerde hafif kabarmalar gözlemlendi. Bu grupta 6.günde bir fare, 7. günde altı fare öldü. Daha sonra 8 ve 9. günlerde birer fare öldü. Böylece bu gruptaki 9 farenin tümünün yaşamları enfeksiyonun 9. gününde sona erdi (30 günlük yaşam yüzdesi % 0).

Tablo 1: Grupların yaşam yüzdeleri (%).

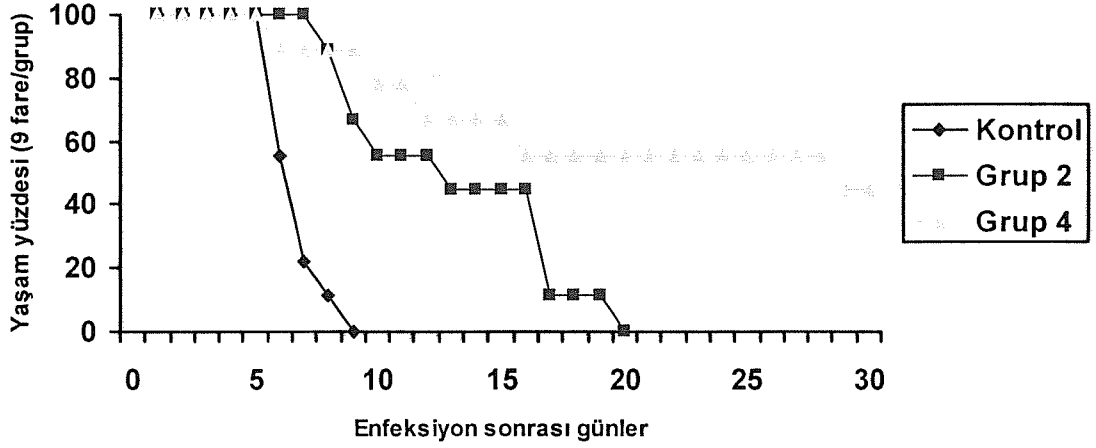
	0. gün	5. gün	10. gün	15. gün	20.gün	25. gün	30. gün
Grup 1	100	100	77,7	55,5	44,4	44,4	33,3
Grup 2	100	100	55,5	44,4	0	0	0
Grup 3	100	100	100	100	100	88,9	88,9
Grup 4	100	100	77,7	66,7	55,5	55,5	44,4
Grup 5	100	100	88,9	66,7	66,7	66,7	66,7
Grup 6	100	77,7	44,4	44,4	44,4	44,4	44,4
Grup 7	100	100	77,7	66,7	44,4	44,4	44,4
Grup 8	100	100	66,7	55,5	44,4	44,4	44,4
Grup 9	100	100	0	0	0	0	0
Grup10	100	100	0	0	0	0	0
Grup11	100	100	0	0	0	0	0



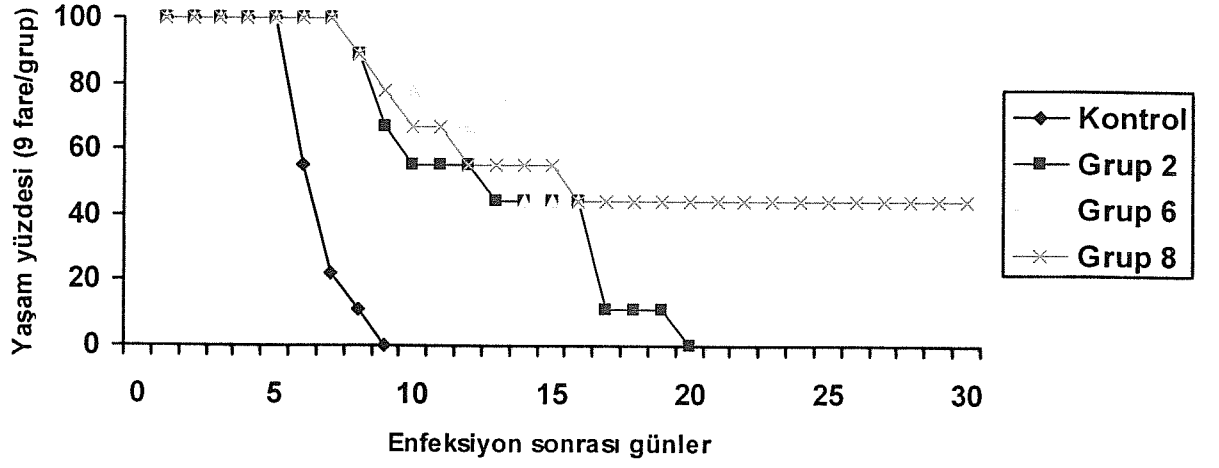
Şekil 5. Enfeksiyon sonrasında farelerin yaşam yüzdesi.
Kontrol: enfekte sağaltılmayan yaşam süresi grubu
Grup 1: Tam doz PYR + SDZ
Grup 3: Tam doz PYR + SDZ + Levamizol



Şekil 6. Enfeksiyon sonrasında farelerin yaşam yüzdesi
 Kontrol: enfekte sağaltılmayan yaşam süresi grubu
 Grup 1 : Tam doz PYR + SDZ
 Grup 5 : Tam doz PYR + SDZ + Ekinezya (130 mg/kg)
 Grup 7 : Tam doz PYR + SDZ + Ekinezya (2600 mg/kg)



Şekil 7. Enfeksiyon sonrasında farelerin yaşam yüzdesi
 Kontrol: enfekte sağaltılmayan yaşam süresi grubu
 Grup 2 :Yarı doz PYR + SDZ
 Grup 4 :Yarı doz PYR + SDZ + Levamizol



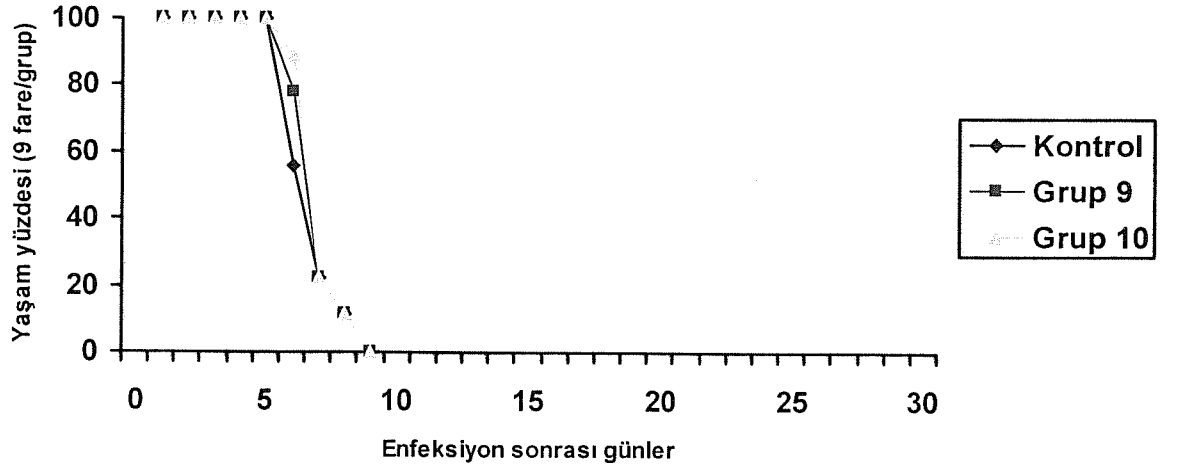
Şekil 8. Enfeksiyon sonrasında farelerin yaşam yüzdesi

Kontrol: enfekte sağaltılmayan yaşam süresi grubu

Grup 2 : Yarı doz PYR + SDZ

Grup 6 : Yarı doz PYR + SDZ + Ekinezya (130 mg/kg)

Grup 8 : Yarı doz PYR + SDZ + Ekinezya (260 mg/kg)

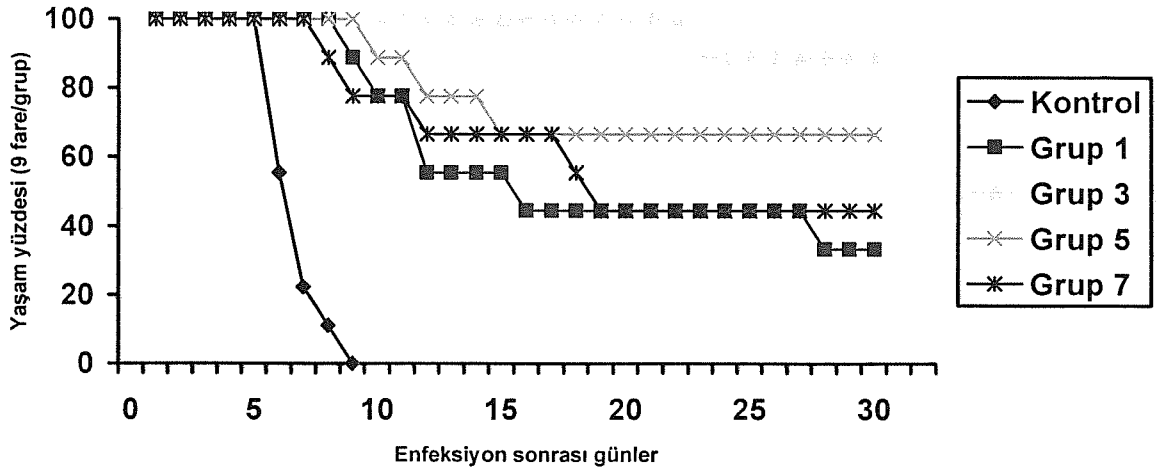


Şekil 9. Enfeksiyon sonrasında farelerin yaşam yüzdesi

Kontrol: enfekte sağaltılmayan yaşam süresi grubu

Grup 9 : Ekinezya (130 mg/kg)

Grup 10 : Ekinezya (260 mg/kg)



Şekil 10 . Enfeksiyon sonrasında farelerin yaşam yüzdesi

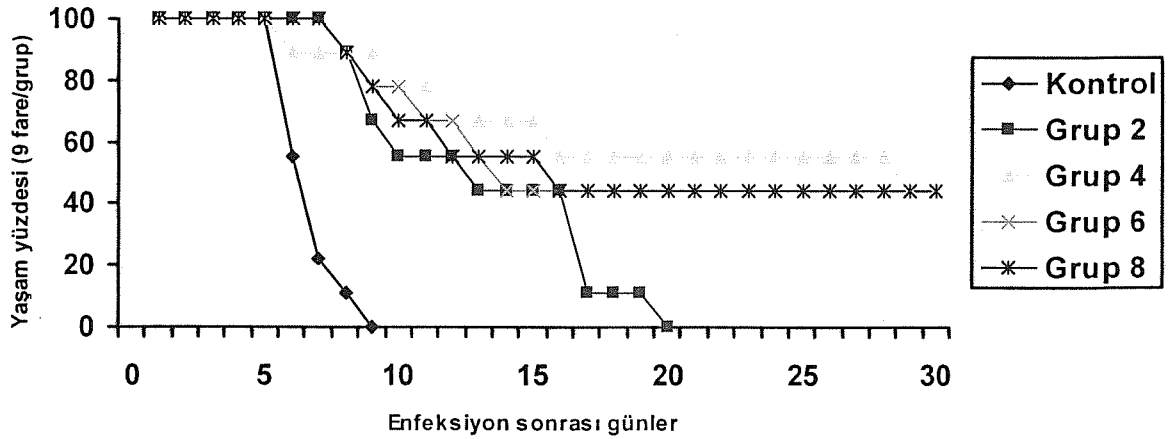
Kontrol: enfekte sağaltılmayan yaşam süresi grubu

Grup 1 : Tam doz PYR + SDZ

Grup 3 : Tam doz PYR + SDZ + Levamizol

Grup 5 : Tam doz PYR + SDZ + Ekinezya (130 mg/kg)

Grup 7 : Tam doz PYR + SDZ + Ekinezya (260 mg/kg)



Şekil 11. Enfeksiyon sonrasında farelerin yaşam yüzdesi

Kontrol: enfekte sağaltılmayan yaşam süresi grubu

Grup 2 : Yarı doz PYR + SDZ

Grup 4 : Yarı doz PYR + SDZ + Levamizol

Grup 6 : Yarı doz PYR + SDZ + Ekinezya (130 mg/kg)

Grup 8 : Yarı doz PYR + SDZ + Ekinezya (260 mg/kg)

4.2. İstatistiksel Analiz

SPSS (Statistical Package for Social Scienses) 13.0 paket programına kaydedilen veriler, Kaplan-Meier yaşam analizi ile yaşam olasılıkları açısından değerlendirildi. Gruplar arası yaşam olasılıkları Log Rank testi ile karşılaştırıldı. Grup 9, grup 10 ve grup 11 arasında yaşam olasılıkları açısından anlamlı bir fark ortaya çıkmadı ($P > 0,05$). Grup 1 ve grup 3, grup 2 ve grup 4 arasında yaşam olasılıkları açısından anlamlı bir fark vardı ($P < 0,05$). Grup 1 ve grup 5, grup 1 ve grup 7, grup 2 ve grup 6, grup 2 ve grup 8 arasında yaşam olasılıkları açısından anlamlı bir fark ortaya çıkmadı ($P > 0,05$).

5.TARTIŞMA

Zorunlu hücre içi paraziti olan *T. gondii*'nin etkeni olduğu toksoplazmoz, genellikle asemptomatik enfeksiyon veya hafif lenfadenitten, bir çok organı etkileyen fulminan seyirli hastalığa kadar değişen, özellikle gebelikte bulaşmasıyla doğumsal anomalilere sebep olan, zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır (1). İmmün sistemi sağlam kişilerde genellikle % 90 oranında asemptomatik seyreden toksoplazmoz, özellikle T-hücrelerine bağlı immünite bozukluğuna yol açan AIDS, hematolojik kanserler, kemik iliği ve soliter organ nakli gibi tablolarda çok ağır seyretmekte ve kontrol altına alınmadığında ölümle sonuçlanabilmektedir. Toksoplazmoz tedavisi için, yan etkileri az, tüm hasta gruplarında güvenli ve etkin bir antimikrobiyal ilaç yoktur. Enfekte kişilerde doku kistlerine karşı tam etkili bir tedavi bulunmamakta, doku kistlerinin aktivasyonu ile serbest kalan takizoitlere karşı tedaviler önerilmektedir. Günümüzde kullanılan ilaçlar takizoitlere etkili olup bradizoitlere karşı etkisizdir (72). Tedavide önerilen ilaçlar içerisinde ilk ve en etkili seçenek; PYR ile SDZ kombinasyonudur. Bu ilaçların kombine kullanıldığında takizoitlere karşı aktif ve sinerjistik etkili olduğu gösterilmiştir. PYR'nin kemik iliği inhibisyonu yapması ve potansiyel olarak teratojenik olması, SDZ'nin ise toksik yan etkileri nedeniyle alternatif tedavide azitromisin, klaritromisin, doksisiklin ve atovakuon gibi ilaçların tek başına veya kombine kullanımı önerilmektedir (68). PYR + SDZ kombinasyonu parazitin folik asit sentezini inhibe ederek nükleik asit sentezini önlemektedir (45).Günümüzde TE, koryoretinit ve konjenital toksoplazmozis tedavisinde kullanılan antimikrobiyallerin yetersiz olduğu bildirilmektedir. Bu yetersizliğin sebebi; ilaç intoleransı, malabsorbsiyon gibi konağa ait faktörler veya ilaçlara dirençli *T. gondii* mutantlarının gelişmiş olmasına bağlanmaktadır (65). Bu nedenlerden dolayı toksoplazmoz tedavisinde toksisitesi daha az ve daha etkili yeni ilaçlara ihtiyaç vardır.

Bugüne kadar yapılan bir çok *in vivo* çalışmada *T. gondii* 'ye karşı çok sayıda antimikrobiyal ajanın etkinliği değerlendirilmiştir. Ancak immünmodülatör ajanların *T. gondii* 'ye karşı etkinliğini değerlendirmeye yönelik bir çalışma yapılmamıştır.

Araujo ve ark. (7) *in vivo* olarak atovakuon, rifapentin ve rifabutinin *T. gondii* 'ye karşı etkinliğini değerlendirmişlerdir. Farelet $2,5 \times 10^3$ RH suşu takizoiti ile ip olarak enfekte ettikten 24 saat sonra tedaviye başlamışlar ve tedaviye 10 gün devam

etmişlerdir. Fareleri enfekte ettikten sonra 30 gün gözlemlenmişler ve yaşam sürelerini değerlendirmişlerdir.

Romand ve ark. (79) rifabutin ve atovakuon'un tek başına ve kombine ederek *T.gondii*'ye karşı *in vivo* etkinliğini değerlendirmişlerdir. Fareleri 10^4 RH suşu takizoiti ile ip olarak enfekte ettikten 24 saat sonra ve dört gün sonra tedaviye başlamışlar ve tedaviye 10 gün devam etmişlerdir. Fareleri enfekte ettikten sonra 30 gün gözlemlenmişler ve yaşam sürelerini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak rifabutin ve atovakuon kombinasyonunun daha etkili olduğunu ve yaşam yüzdesini arttırdığını bulmuşlardır.

Khan ve ark. (52) kinolon grubu bir antibiyotik olan trovafloksasin'in *T.gondii*'ye karşı etkinliğini *in vivo* değerlendirmişler. Fareleri 10^3 RH suşu takizoiti ile ip olarak enfekte ettikten 24 saat sonra tedaviye başlamışlar ve tedaviye 10 gün devam etmişlerdir. Fareleri enfekte ettikten sonra 30 gün gözlemlenmişler ve yaşam sürelerini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak sadece 100 ve 200 mg/kg/gün trovafloksasin ile tedavi edilen tüm farelerin 30 gün sonunda hayatta kaldıklarını bildirmişlerdir (yaşam yüzdesi % 100). Sadece 50 mg/kg/gün trovafloksasin ile tedavi edilen grupta yaşam yüzdesini % 90 olarak bulmuşlardır. Sadece 25 mg/kg/gün trovafloksasin ile tedavi edilen grubun yaşam süresinde anlamlı uzama tespit etmemişlerdir.

Araujo ve ark. (11) makrolit antibiyotiklerden olan azitromisin, roksitromisin ve spiramisin'in *T. gondii*'ye karşı etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında fareleri 10^5 RH suşu takizoiti ile enfekte etmişlerdir.

Khan ve ark. (53) yaptıkları çalışmada kinolonlardan gatifloksasin'in *T.gondii*'ye karşı etkinliğini tek ve kombine değerlendirmişlerdir. Fareleri 2×10^3 RH suşu takizoiti ile ip olarak enfekte ettikten 24 saat sonra tedaviye başlamışlar. Tedaviye 10 gün devam etmişler. Fareleri enfekte ettikten sonra 30 gün gözlemlenmişler ve yaşam sürelerini değerlendirmişlerdir. 200 mg/kg/gün gatifloksasin tedavisi ile yaşam süresi kontrol grubuna göre 2 gün daha uzun bulunmuş. PYR (12,5 mg/kg/gün) ile kombine edildiğinde 30 gün sonunda yaşam yüzdesini % 85 olarak bulmuşlardır. Bu oran sadece pirimetamin ile tedavi edilen gruptaki yaşam yüzdesine (% 10) göre anlamlı derecede fazla olarak saptanmıştır. IFN- γ (2 mcg/gün) ile kombine edildiğinde ise yaşam

yüzdesini % 40 bulmuşlardır. Sadece IFN- γ ile tedavi edilenlerde ise 10. günde tümü ölmüştür. Kontrol grubunda ise 8. günde hayatta kalan fare olmamıştır.

Derouin ve ark. (28) folat sentezini inhibe eden dapson'u tek başına ve PYR ile kombine ederek *T.gondii*'ye karşı etkinliğini *in vivo* değerlendirmişlerdir. Fareleri 10^4 RH suşu takizoiti ile ip olarak enfekte etmişlerdir. On gün süreyle tedavi vermişlerdir. Fareleri enfekte ettikten sonra 30 gün gözlemlenmişler ve yaşam sürelerini değerlendirmişlerdir. Sadece 100 mg/kg/gün dapson ile enfekte ettikten 24 saat sonra tedaviye başlanan grupta 30. günde 2 fare hayatta kalmış. Ölümler 10 ve 20. günler arasında olmuştur. Kontrol grubunda farelerin hepsi 9. günden önce ölmüş, 18,5 mg/kg/gün PYR ile kombine edilen ve enfekte ettikten 24 saat sonra tedaviye başlanan grupta 30. günde tüm fareler hayatta kalmıştır (yaşam yüzdesi % 100). Enfekte ettikten 4 gün sonra tedavi edilen grubun ise 30. günde yarısı hayatta kalmıştır (yaşam yüzdesi % 50).

Araujo ve ark. (10) klaritromisin'in *T.gondii*'ye karşı etkinliğini tek başına ve kombine tedavi ile değerlendirmişlerdir. Fareleri $2,5 \times 10^3$ RH suşu takizoiti ile enfekte etmişlerdir. Sadece 300 mg/kg/gün klaritromisin ile tedavi edilenlerin 30 gün sonunda % 30'unun yaşadığını kaydetmişlerdir. Klaritromisin, 15 mg/kg/gün PYR ile kombine edildiğinde yaşam yüzdesini % 70, 80 mg/kg/gün SDZ ile kombine edildiğinde ise yaşam yüzdesini % 60 olarak bulmuşlardır.

Ferreira ve ark. (34) çalışmalarında hidrosinaptokinonlardan PHNQ6'nın *T.gondii*'ye karşı etkinliğini *in vivo* değerlendirmişlerdir. Fareleri 10^3 RH suşu takizoiti ile ip olarak ve 10 adet EGS suşu kisti ile oral olarak enfekte etmişlerdir. RH suşu ile enfekte edilen farelerde tedaviye 24 saat sonra, EGS suşu ile enfekte edilen farelerde tedaviye 48 saat sonra başlamışlardır. Sonuç olarak EGS suşu ile enfekte edilen grupta 50 mg/kg/gün PHNQ6 ve 80 mg/kg/gün SDZ kombinasyonunda 30 gün sonunda yaşam yüzdesini % 90 olarak bulmuşlardır. Sadece 80 mg/kg/gün SDZ verilen grupta ise bu oranı % 60 olarak bulmuşlardır. RH suşu ile enfekte edilen grupta ise 50 mg/kg/gün PHNQ6 ve 320 mg/kg/gün SDZ kombinasyonunda yaşam yüzdesini % 70 olarak bulmuşlardır ve bu oran sadece 320 mg/kg/gün SDZ verilen gruba göre (% 60) anlamlı derecede uzun olmadığını saptamışlardır.

Araujo ve ark. (9) yaptıkları bir çalışmada azitromisin ve SDZ'nin kombinasyonunun sinerjik aktivitesini araştırmışlardır. Kombine tedavinin *T.gondii*'ye karşı sinerjik etki gösterdiğini bulmuşlardır.

Romand ve ark. (81) atovakuon'un *T.gondii*'ye karşı *in vivo* etkinliğini tek başına ve PYR, SDZ, klaritromisin, minosiklin ile kombine ederek değerlendirmişler. Fareleri 10^4 RH suşu takizoiti ile ip olarak enfekte ettikten 24 saat sonra tedaviye başlamışlar ve fareleri 30 gün gözlemleyerek yaşam sürelerini değerlendirmişlerdir. Sadece 50 mg/kg/gün atovakuon ile tedavi edilenlerin % 18'i, 200 mg/kg/gün SDZ ile tedavi edilenlerin % 89'u, 12,5 mg/kg/gün pirimetamin ile tedavi edilenlerin % 45'i 30 gün sonra hayatta kaldı. Atovakuon, SDZ ile kombine edildiğinde yaşam yüzdesi % 93 iken, 12,5 mg/kg/gün PYR ile kombine edildiğinde ise yaşam yüzdesini % 69 olarak bulmuşlardır. Sonuç olarak kombine tedavinin her ikisinin ayrı ayrı uygulanmasına oranla yaşam süresini uzattığını gözlemlemişlerdir.

Khan ve ark. (49) hidroksinaptokinonlardan NSC52 ve NSC55'i PYR ve SDZ ile kombine ederek *T.gondii*'ye karşı *in vivo* etkinliğini değerlendirmişlerdir. Fareleri 10 adet C56 *T. gondii* doku kisti ile oral enfekte etmişler ve üç gün sonra tedaviye başlamışlardır. NSC52 ve NSC55'in farklı dozlarda, suboptimal dozlarda PYR (10 mg/kg/gün) ve SDZ (20 mg/kg/gün) ile kombine edildiğinde 30 gün sonunda yaşam yüzdelerinin anlamlı oranda artırdığını gözlemlemişlerdir.

Biz de çalışmamızda literatürdeki bir çok çalışmada olduğu gibi fareleri 10^5 *T.gondii* takizoiti ile ip olarak enfekte ederek akut enfeksiyon oluşturduk ve periton sıvısından dolaşımsal yolla tüm organlara takizoitlerin yayılmasını sağladık. Enfekte ettikten 24 saat sonra tedaviye başladık ve tedaviye 10 gün devam ettik. Enfekte ettikten sonra 30 gün boyunca fareleri gözlemleyerek yaşam sürelerini değerlendirdik.

Yine Khan ve ark. (50) yaptıkları bir çalışmada trovafloksasini tek başına ve kombine ederek *T.gondii*'ye karşı *in vivo* etkinliğini değerlendirmişlerdir. Fareleri $2,5 \times 10^3$ RH suşu takizoiti ile ip olarak enfekte etmişler ve tedaviye 10 gün devam etmişlerdir. Tedavide 25 mg/kg/gün trovafloksasini, 10 mg/kg/gün PYR ile kombine ettiklerinde 30 gün sonunda yaşam yüzdesini % 70 bulmuşlardır. 150 mg/kg/gün SDZ ile kombinasyonda ise yaşam yüzdesini % 100 bulmuşlardır. Sonuç olarak ilaçlar kombine edildiğinde yaşam yüzdelerini daha fazla bulmuşlardır.

Derouin ve ark. (27) azitromisin ve PYR veya SDZ kombinasyonunun sinerjik aktivitesini araştırmışlardır. Fareleri 10^4 RH suşu takizoiti ile ip olarak enfekte ettikten 24 saat sonra tedaviye başlamışlardır ve tedaviye 10 gün devam etmişlerdir. 150 mg/kg/gün azitromisinin 12,5 mg/kg/gün PYR ile kombine edildiği grupta 30 gün sonra yaşam yüzdesi % 93 iken, 200mg/kg SDZ ile kombine edilen grupta yaşam yüzdesini % 100 olarak bulmuşlardır. Böylece kombine tedavi ile yaşam sürelerinin anlamlı olarak arttığını tespit etmişlerdir.

Romand ve ark. (80) roksitromisin'i 50 mg/kg/gün ve 200 mg/kg/gün dozlarda, 12,5 mg/kg/gün PYR ve 100 mg/kg/gün SDZ ile kombine ederek *T.gondii*'ye karşı etkinliğini *in vivo* değerlendirmişlerdir. Fareleri 10^4 RH suşu takizoiti ile ip olarak enfekte ettikten 24 saat sonra tedaviye başlamışlardır ve tedaviye 10 gün devam etmişlerdir. Sonuç olarak kombine tedavinin *T. gondii*'ye karşı sinerjik etki gösterdiğini bulmuşlardır.

Biz de çalışmamızda fareleri enfekte ettikten 24 saat sonra PYR 12,5 mg/kg/gün + SDZ 200/mg/kg/gün etkin tedavi dozu ve PYR 6,25 mg/kg/gün + SDZ 100/mg/kg/gün etkin tedavi dozunun yarısı ile levamizol (2,5 mg/kg/gün) ve ekinezya ekstraktını (130 mg/kg/gün ve 260 mg/kg/gün dozlarda) kombine ederek farelere 10 gün boyunca oral yoldan verdik. Fareleri enfekte ettikten sonra 30 gün gzlemleyek yaşam sürelerini değerlendirdik. Etkin tedavi dozunda PYR + SDZ ile levamizol kombine edildiğinde yaşam yüzdesinin % 33,3'den % 88,9'a yükseldiğini, istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığını gözlemledik. Benzer şekilde etkin tedavi dozunun yarısında PYR + SDZ ile levamizol kombine edildiğinde yaşam yüzdesinin % 0'dan % 44,4'e yükseldiğini, anlamlı olarak arttığını gözlemledik. Ekinezya ile kombine ettiğimiz gruplarda ise yaşam yüzdelerinin artmış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Ekinezya bitkisi Asteraceae ailesinden Amerikan coneflower (koni çiçeği) grubunda yer almaktadır. Cins içinde bu bitkinin 9 türü bulunmakla beraber 3 tanesi bitkisel ilaçlarda kullanılmaktadır. Bunlar *E.purpurea*, *E.angustifolia*, *E.pallida*'dır. İmmunstimlan etkisinin bulunduğu kaydedilmektedir. Farelerde LD50 değerleri oral alımlarda 30.000 mg/kg'dan, intavenöz alımlarda 10.000 mg/kg'dan yüksek olarak tespit edilmiştir (18).

Bauer ve ark. (15) ekinezya ekstraktlarının immünolojik aktivitelerini *in vivo* ve *in vitro* araştırdıkları çalışmalarında *E.purpurea*, *E.angustifolia*, *E.pallida*'nın makrofajlarda fagositozu arttırdıklarını bulmuşlardır.

Sullivan ve ark. (89) *E.purpurea*'nın makrofajlar üzerine etkisini *in vitro* araştırmışlardır. *E. purpurea*'nın makrofajlarda IL-6, IL-12, NO, TNF'yi stimüle ederek doğal immün cevabı aktive ettiğini göstermişlerdir. Ayrıca *in vivo* olarak farelerde yaptıkları değerlendirmede oral yoldan verilen *E.purpurea*'nın makrofaj fonksiyonunu artırarak *L. monocytogenes* enfeksiyonunda bakteri yükünü azalttığını göstermişlerdir.

Stevenson ve ark. (88) çalışmalarında ekinezyanın *in vitro* olarak immün cevapta makrofajların aktivitesini artırarak immünmodülator etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Zhai ve ark. (105) ekinezya türlerinin doğal ve kazanılmış immünite üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, farelere oral yoldan 7 gün, 130/mg/gün *E.purpurea*, *E. angustifolia* ve *E.pallida* ekstraktı vermişlerdir. Her üçünün INF- α üretimini arttırdığını, ancak TNF-gama ve IL-1beta salınımını azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca *E.angustifolia* ve *E.pallida* ekstraktı ile tedavi edilen farelerde IL-4 ve IL-10 üretiminin arttığını bulmuşlardır. Bu bulgular sonucunda ekinezyanın hem doğal hem de kazanılmış immün yanıtta geniş spektrumlu bir immünmodülator ajan olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca *E. angustifolia* ve *E.pallida*'nın antiinflamatuvar etkilerinin daha fazla olduğunu bulmuşlardır.

Luettig ve ark. (62) çalışmalarında ekinezyanın polisakkarit arabinogalaktan bileşeninin *in vitro* olarak makrofaj aktivatörü olduğu belirlemişlerdir. Bu bileşen makrofajların, tümör hücreleri ve mikroorganizmalara saldırmasına neden olmakla beraber fareye intraperitoneal olarak enjekte edildiğinde makrofajları aktive ettiği tespit edilmiştir. Ekinezya; TNF- α , IL-1 ve INF-B2'nin makrofajlardan salınımını *in vitro* olarak arttırmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin üretimini ise hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak arttırmaktadır.

Bizim çalışmamızda da *E.purpurea* ekstraktını tek ve PYR + SDZ ile kombine ederek farelerin yaşam sürelerine etkisini değerlendirdik. Tam doz ve yarı doz PYR + SDZ ile Zhai ve ark. (105) 130 mg/kg ve daha etkili olmasını beklediğimiz iki kat doz olan 260 mg/kg dozlarında *E.purpurea* ekstraktını kombine ettiğimizde yaşam yüzdesinin rakamsal olarak arttığını gözlemledik. Ancak sonuçlarımız istatistiksel olarak

değerlendirildiğinde anlamlı bulunamamıştır. Enfekte farelere sadece 130 mg/kg ve 260 mg/kg *E.purpurea* ekstraktı verdiğimizde de yaşam yüzdesinde kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Bu gruplarda kontrol grubunda olduğu gibi 9. günde hayatta kalan fare olmamıştır. Bu sonuçlara göre bizim kullandığımız ekinezya dozlarının deneysel toksoplazmozun kombinasyon tedavisinde etkili olmadığını söylemek mümkündür.

Levamisolün antihelmintik etkisinden başka, immunostimülan etkisi de vardır (77). Levamisolün immünmodülatör etkisi bugüne kadar birçok çalışmada araştırılmıştır. Lenfositleri, makrofajları ve granülositleri direkt olarak stimüle eder. Hücrel immünite üzerinde, humoral immüniteye göre daha fazla etkilidir. Bunun nedeni T lenfositleri, B lenfositlere göre daha fazla stimüle etmesidir. İmmunostimülan etkisinin belirgin olabilmesi için antijen gibi primer bir stimulus eşliğinde verilmesi gerekir. İmmunostimülan olmaktan ziyade immünopotansiyatördür (46). Bizim çalışmamızda da *T.gondii* takizoitleri primer stimulus yaparak muhtemelen levamisol'ün etkinliğini arttırmaktadır. Böylece levamisol ile kombine edilen gruplarda yaşam yüzdesini anlamlı olarak artırdığı düşünülmektedir.

Levamisolün 1970'li yıllardan beri hem hayvanlarda hem de insanlarda immün sistem üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Levamisolün antihelmintik dozu tüm canlılarda genel olarak 7,5 mg/kg iken immünmodülatör dozu ise antihelmintik dozunun 1/4, 1/3 veya 1/2 ' si kadardır (77). Biz de çalışmamızda levamisol'ü antihelmintik dozunun 1/3 dozunda, 2,5 mg/kg olarak kullandık.

Maqsood ve ark. (63) çalışmalarında diyetlerine levamisol ilave edilen balıklarda enfeksiyonlara karşı direncin arttığını, mortalitenin azaldığını, büyümenin ve nonspesifik immünitenin arttığını bildirmişlerdir.

İspir ve Dörücü (42) çalışmalarında levamisol'ün balıkların immün sistemine etkisini değerlendirmişler ve 5 mg/kg levamisol'ün ip olarak uygulanmasının immünglobülin düzeyini etkilemeden, fagositik aktivite, nötrofil ve monositlerin potansiyel öldürme aktiviteleri gibi immünparametrelerde artışa yol açtığını göstermişlerdir.

Kimball ve ark. (56) çalışmalarında, farelere 3 mg/kg oral levamisol vermişlerdir. Levamisol'ün makrofajlardan IL-1 salınımını arttırdığını bildirmişlerdir.

Kayataş yaptığı çalışmada (47), hemodiyaliz hastalarında levamizol'ün hepatit B aşısına karşı antikor yanıtını arttırdığını bildirmiştir. Levamizol'ü her diyaliz seansından sonra 80 mg oral olarak vermişlerdir.

Lendry ve Lavett (82), levamizol'ün immün yanıtta IL-1 ve diğer sitokinlerin salınımını arttırdığını bildirmişlerdir.

Brunner ve ark. (19), çalışmalarında, levamizol tedavisinin defektif lökosit reaktivitesini düzelttiğini, kronik enfeksiyon, malignite ve enflamatuvar hastalıklarda klinik düzelme sağladığını bildirmişlerdir.

Lejan ve ark. (82), levamizol'ün hücrel immünitede efektör hücrelerin normal fonksiyonlarını düzenlediğini bildirmişlerdir.

Levamizol; insanlarda, lepra, Hodgkin hastalığı, romatoid artrit ve kolorektal kanserde adjuvan olarak immün sistemi güçlendirmektedir (82).

Bizim çalışmamızda immünmodülatör ilaç olarak levamizol'ün, PYR + SDZ ile kombine edilerek *T.gondii*'ye karşı etkinliği ilk defa değerlendirilmiştir. Tam doz PYR + SDZ ile kombine edildiğinde yaşam yüzdesini 30. günde % 33,3'ten % 88,9'a yükseltmiştir. Yarı doz PYR + SDZ ile kombine edildiğinde ise yaşam yüzdesini 30. günde % 0'dan % 44,4'e yükseltmiştir. Levamizol verilen gruplarda yaşam yüzdelerindeki istatistiksel olarak anlamlı artış olması, *T. gondii*'ye karşı diğer ilaçlarla kombine verildiğinde tedavi etkinliğini artırabileceğini akla getirmektedir. Toksoplazmozda klinik kullanım için, daha önce insanlarda uygulanmakta olan ve bütün profili tanımlanmış bulunan levamizol kullanılabilir görünmektedir.

T. gondii ile mücadelede hem humoral hem de hücrel immünite birlikte rol oynamaktadır. Hücre içi parazitlerle mücadelede asıl etkinlik hücrel immüniteye aittir. AIDS'li hastalarda, *T. gondii*'ye hem humoral hem de hücrel immün yanıtta değişiklik vardır. CD4⁺ T lenfositlerde ciddi azalma nedeniyle enfeksiyonun ağırlaşması durumunda, antikor titrelerinde sıklıkla artış gözlenmez. Ayrıca T hücrelerinden, IFN- γ ve IL-2 sekresyonu yetersizdir. AIDS'in seyrinde T hücrelerine bağlı koruyucu mekanizmaların kaybindan dolayı toksoplazmoz gelişir (45).

T.gondii'ye karşı konak savunmasında major role sahip sitokin IFN- γ 'dır. *T.gondii* vücuda girdiğinde makrofajlar, T lenfositler, NK hücreler, T sitotoksik hücreler aktive olur ve çeşitli sitokinler salınarak (IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-12) immün sistem paraziti kontrol altına alır. Ayrıca IFN- γ , toksik oksijen radikallerini salgılanması

ve nitrik oksit salgılanmasını sağlayarak da antiparazitik etki gösterir (72). Biz de çalışmamızda immünstimulan ajanlarla mevcut etkin ilaçları kombine ederek *T.gondii*'ye karşı immün sistemi güçlendirmeyi amaçladık. Özellikle hafif düzeyde immünsüpresif hastalarda bu kombinasyonun tedavide yarar sağlayabileceğini düşündük.

Suzuki ve ark. çalışmalarında IFN- γ 'nın aktif toksoplazmik ensefalit'li farelerde enflamatuvar cevabı ve takizoit sayısını belirgin olarak azalttığını göstermişlerdir. İmmün süpresif hastalarda gelişen TE tedavisinde IFN- γ 'nın kullanılabileceğini belirtmişlerdir (91).

Yine Suzuki ve ark. çalışmalarında IL-12'nin, T hücrelerinden yoksun farelerde NK hücrelerinden IFN- γ salınımını artırarak farelerde TE gelişmesini engellediğini belirtmişlerdir (90).

PYR ve SDZ kombine olarak toksoplazmozun birçok klinik şekillerinde özellikle AIDS'li hastalarda görülen toksoplazmik ensefalitin tedavisinde kullanılmaktadır. PYR ve SDZ kombine edildiğinde yan etkiler daha da artmaktadır. Bu ilaçların doza bağlı yan etkileri göz önüne alındığında mümkün olduğu kadar düşük dozlarda kullanılması gerekmektedir (72). Biz de çalışmamızda yan etkilerin daha az görüleceği yarı doz PYR + SDZ ile levamizol ve ekinezya kombinasyonunda yaşam yüzdesini artırdığını saptadık. Ancak ekinezya ile kombine edilen gruplarda yaşam süresindeki uzama istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Çalışmalarda, *in vivo* veya *in vitro* ortamda *T. gondii*'ye karşı etkinliği gösterilen antimikrobiyal ajanların, toksoplazmozun tedavisinde etkili olabileceği belirtilmektedir. Ancak uygulanmakta olan tedavi protokollerinin yetersiz kaldığı veya yan etkilerinden dolayı ilaçların tolere edilemediği toksoplazmoz olguları nedeniyle araştırmalar devam etmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Enfekte sağaltılmayan kontrol grubunda (Grup 11) yaşam yüzdesi 9. günde % 0 olarak belirlendi.

2. Tam doz PYR + SDZ ile tedavi edilen grupta (Grup 1) 30 günlük gözlem sonunda yaşam yüzdesi % 33,3 olarak belirlendi.

3. Yarı doz PYR + SDZ ile tedavi edilen grupta (Grup 2) 30 günlük gözlem sonunda yaşam yüzdesi % 0 olarak belirlendi.

4. Tam doz PYR + SDZ ile levamizol'ün kombine edildiği grupta (Grup 3) 30 günlük gözlem sonunda yaşam yüzdesi % 33,3'ten % 88,9'a yükselmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0,05$).

5. Yarı doz PYR + SDZ ile levamizol'ün kombine edildiği grupta (Grup 4) 30 günlük gözlem sonunda yaşam yüzdesi % 0'dan % 44,4'e yükselmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0,05$).

6. Tam doz PYR + SDZ ile ekinezya'nın (130 mg/kg) kombine edildiği grupta (Grup 5) 30 günlük gözlem sonunda yaşam yüzdesi % 33,3'ten % 66,7'ye yükselmiştir. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P > 0,05$).

7. Yarı doz PYR + SDZ ile ekinezya'nın (130 mg/kg) kombine edildiği grupta (Grup 6) 30 günlük gözlem sonunda yaşam yüzdesi % 0'dan % 44,4'e yükselmiştir. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P > 0,05$).

8. Tam doz PYR + SDZ ile ekinezya'nın (260 mg/kg) kombine edildiği grupta (Grup 7) 30 günlük gözlem sonunda yaşam yüzdesi % 33,3'ten % 44,4'e yükselmiştir. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P > 0,05$).

9. Yarı doz PYR + SDZ ile ekinezya'nın (260 mg/kg) kombine edildiği grupta (Grup 8) 30 günlük gözlem sonunda yaşam yüzdesi % 0'dan % 44,4'e yükselmiştir. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P > 0,05$).

10. Sadece ekinezya 130 mg/kg verilen grupta (Grup 9) 30 günlük gözlem sonunda yaşam yüzdesi % 0 olarak saptandı. Kontrol grubu (Grup 11) ile aralarında anlamlı fark çıkmamıştır ($P > 0,05$).

11. Sadece ekinezya 260 mg/kg verilen grupta (Grup 10) 30 günlük gözlem sonunda yaşam yüzdesi % 0 olarak saptandı. Kontrol grubu (Grup 11) ile aralarında anlamlı fark çıkmamıştır ($P > 0,05$).

Sonuç olarak; Őimdiye kadar anti-toksoplazma aktivitesi çalıŐılmamıŐ immünmodölatör ilaç olan levamizol ve ekinezyanın *T. gondii* tedavisinde kullanılan PYR ve SDZ ile kombine edilmesi sonucu farelerin yaşam yüzdelerini artırdığı belirlenmiŐtir. Özellikle istatistiksel olarak anlamlı bulunan levamizol ile kombinasyonun tedavide bir seçenek olarak düşünölebileceği akla gelmektedir. İmmunmodölatör ilaçların *T. gondii*'ye karşı etkinliğinin daha net olarak ortaya koyulabilmesi için farklı dozlarda ve etkin olan farklı ilaçlarla kombine edilerek daha ileri *in vivo* alıŐmalara gereksinim vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Ajioke JW, Soldati D. *Toxoplasma* Molecular and Cellular Biology. UK Horizon Bioscience Scientific Press.2007; 3-8.
2. Akarsu AG ve Tekeli FA. Behçet Hastalarında Anti-*Toxoplasma* IgG ve IgM Antikorlarının Araştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2002 ; 26(4) : 347-349.
3. Akısü Ç, Budak S. *Toxoplasma gondii*'nin HEP-2 hücre zincirinde üretilmesi. Türkiye Parasitol Derg 1998; 22:366-370.
4. Akısü Ç, Korkmaz M. Tıbbi parazitolojide tedavi. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın no:20. 2005;51-64.
5. Altıntaş K. Tıbbi Genel Parazitoloji ve protozooloji. Ankara, Medikal Network & Nobel, 1997; 171-192.
6. Altıntaş N, Kuman HA, Akisu C, Aksoy U, Atambay M. *Toxoplasmosis* in last four years in Aegean region Turkey. J Egypt Soc Parasitol. 1997; 27(2): 439-443.
7. Araujo FG, Khan AA, Remington JS. Rifapentine is active *in vitro* and *in vivo* against *Toxoplasma gondii*. Antimicrob Agents Chemother. 1996; 40:1335-1337.
8. Araujo FG, Khan AA, Slifer TL, Bryskier A, Remington JS. The ketolide antibiotics HMR 3647 and HMR 3004 are active against *Toxoplasma gondii* *in vitro* and in murine models of infection. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:2137-2140.
9. Araujo FG, Lin T, Remington JS. Synergistic combination of Azithromycin and Sulfadiazin for treatment of Toxoplazmozis in mice. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 71-73.
10. Araujo FG, Prokocimer P, Lin T, Remington JS. Activity of clarithromycin alone or in combination with other drugs for treatment of murine toxoplasmosis. Antimicrob Agents Chemother. 1992 Nov;36(11):2454-7.
11. Araujo FG, Shepard RM, Remington JS. *In vivo* activity of the macrolide antibiotics azithromycin, roxithromycin and spiramycin against *Toxoplasma gondii*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1991;10:519-29.
12. Atasü T, Unat EK(Ed.ler). Toksoplazmoz ve gebelik. Başkent Ofset, İstanbul 1985; 11-20.
13. Bachmeyer C, Mouchnino G, Thulliez P, Blum L. Congenital *toxoplasmosis* from an HIV infected woman as a result of reactivation. Journal of Infection 2006 ; 52 : 55-57.

14. Baskın H, Kırdar S, Bahar H, Yuluğ N. Toksoplazma infeksiyonlarında nitrik oksidin etkisi. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Program ve Özet Kitabı. Poster: P15-02. Antalya, 2000; 404.
15. Bauer VR, Jurcic K, Puhlmann J, Wagner H. Immunologic in vivo and in vitro studies on Echinacea extracts. Arzneimittelforschung. 1988 Feb;38(2):276-81.
16. Baysal B. Föetal ve neonatal parazitler, mikotik infeksiyonlar. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Özet Kitabı. Antalya, 1998; 63-69.
17. Beghetto E, Buffalano W, Spadoni A, Del Pezzo M, Christina M, Minenkova O, Petersen E, Felici F, Gargano N. Use of an Immunoglobulin G Avidity Assay Based on Recombinant Antigens for Diagnosis of Primary *Toxoplasma gondii* Infection during Pregnancy. Journal of Clinical Microbiology. 2003; 41(12): 5414-5418.
18. Berkner D, Sioris L. *Echinacea*. Chapter 6. 97-109.
19. Brunner CJ, Muscoplat CC. Immunomodulatory effects of levamisole. J Am Vet Med Assoc. 1980 May 15;176(10 Spec No):1159-62.
20. Burg JL, Grover CM, Pouletty P, and Boothroyd JC. Direct and sensitive detection of a pathogenic protozoan, *Toxoplasma gondii*, by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol. 1989; 27: 1787-1792.
21. Çelebi S, Öcal M. Toksoplazmozis. Güncel Pediatri 2004; 2: 152-156.
22. Çiçek H, Babür C ve Karaer Z. Afyon yöresinde Sabin-Feldman boya testi ile koyunlarda *T.gondii* seroprevalansı. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2004 ; 51(3) : 229-231.
23. Dağcı H, Akısü Ç, Üner A, Aksoy Ü, Üstün Ş. In vivo and in vitro effect of clarithromycin on *Toxoplasma gondii*. Turkish Journal of Infection. 2002; 17(3):325-8.
24. Demirci M, Cicioğlu AB, Can R ve Kaya S. Isparta'da Değişik gruplarda Toksoplazmozis Seroprevalansı. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2001 ; 25(2) : 107-109.
25. Denkers E Y, Butcher B A, Rio L, Bennouna S. Neutrophils, dendritic cells and *Toxoplasma*. International Journal for Parasitology 2004 ; 34 : 411-421.
26. Denkers EY, Gazzinelli RT. Regulation and function of T-cell-mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infection. Clin Microbiol Reviews 1998; 11:569-588.
27. Derouin F, Almadany R, Chau F, Rouveix B, Pocidalo JJ. Synergistic activity of azithromycin and Pyrimethamine or sulfadiazine in acute experimental toxoplasmosis. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36:997-1001.

28. Derouin F, Piketty C, Chastang C, Chau F, Rouveix B, Pocidal JJ. Anti-Toxoplasma effects of dapsone alone and combined with pyrimethamine. Antimicrob Agents Chemother. 1991 Feb;35(2):252-5.
29. Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. Clin Microbiol Reviews 1998; 11:267-299.
30. Ekmen H, Altıntaş K. Bir köpekten *Toxoplasma gondii* izolmanı, Türk Hijyen ve Tecrübe Biyoloji Dergisi, 1973; 33: 17-19.
31. El-Malky M, Shaohong L, Kumagali T, Yabu Y, Noureldin MS, Saady N, Maruyama H, Ohta N. Protective effect of vaccination with *Toxoplasma* Lysate Antigen and CpG as an Adjuvant against *Toxoplasma gondii* in susceptible C57BL/6 Mice. Microbiol. Immunol. 2005; 49(7): 639-646.
32. Ertabaklar H, Dünder S, Aktunç T, Ertuğ S. Oküler Toxoplasmosis: Olgu Sunumu. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2005; 29(2): 73-75.
33. Fernandez-Martin J, Lepert C, Molart P, et al. Pyrimethamine-clarithromycin combination for therapy of acute *Toxoplasma* encephalitis in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemoter 1991;35:2049-2052.
34. Ferreira RA, Oliveira AB, Ribeiro MF, Tafuri WL, Vitor RW. *Toxoplasma gondii*: in vitro and in vivo activities of the hydroxynaphthoquinone 2-hydroxy-3-(1'-propen-3-phenyl)-1,4-naphthoquinone alone or combined with sulfadiazine. Exp Parasitol. 2006 Jun;113(2):125-9. Epub 2006 Feb 3.
35. Freiland JS, Hiccups T. Toxoplasmosis and AIDS. Clin Inf Dis 1994; 18: 835.
36. Frenkel JK, Dubey JP, Miller NL. *Toxoplasma gondii*: Fecal stages identified as coccidian oocysts. Science. 1970; 167: 893.
37. Goel V, Chang C, Slama JV. Alkylamides of Echinacea purpurea stimulate alveolar macrophage function in normal rats. Int Immunopharmacol. 2002;2:381-387.
38. Holliman RE. Toxoplasmosis and AIDS. J Infect 1988; 16: 121-128.
39. Hökelek M, Kılınç M, Ertürk M, Uyar Y. İnsan amnion hücre kültürlerinde *Toxoplasma gondii* üretilmesi. Türkiye Parasitol Derg. 2001; 25: 323-325.
40. Hökelek M. Toxoplasmosis. eMedicine Journal. Updated: Jan 27, 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/229969-media>

41. Huskinson-Mark J, Araujo FG, Remington JS. Evaluation of the effect of drug on the cyst form of *Toxoplasma gondii*. *J Infect Dis* 1991; 164:170.
42. İspir Ü, Dörücü M.A Study on the Effects of Levamisole on the Immune System of Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*, Walbaum). *Turk J Vet Anim Sci*. 2005;29:1169-1176.
43. Iwasaki A, Medzhitov R. Toll like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat. Immunol.* 2004 ; 5 : 987-995.
44. Jones J, Lopez A and Wilson M. Congenital Toxoplasmosis. *American Family Physigcian* 2003 ; 67(10) : 2131-2138.
45. Kasper LH. Toxoplasma infection. In: Brounwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jamesson JL (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*, 14th Ed. New York, McGraw-Hill, 1197-1202.
46. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi yönünden Tıbbi farmakoloji. 12. Baskı. Ankara. Haccettepe-Taş, 2009; 344-354.
47. Kayataş M. Levamisole treatment enhances protective antibody response to hepatitis B vaccination in hemodialysis patients. *Artif Organs*. 2002 Jun;26(6):492-6.
48. Khan AA, Araujo FG, Craft JC, Remington JS. Ketolide ABT-773 is active against *Toxoplasma gondii*. *J Antimicrob Chemother*. 2000; 46: 489-492.
49. Khan AA, Nasr M, Araujo FG. Two 2-hydroxy-3-alkyl-1,4-naphthoquinones with in vitro and in vivo activities against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 Sep;42(9):2284-9.
50. Khan AA, Slifer T, Araujo FG, Polzer RJ, Remington JS. Activity of trovafloxacin in combination with other drugs for treatment of acute murine toxoplasmosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 893-897.
51. Khan AA, Slifer T, Araujo FG, Remington JS. Quinupristin-Dalfopristin is active against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2043-2045.
52. Khan AA, Slifer T, Araujo FG, Remington JS. Trovafloxacin is active against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40. 1855-1859.
53. Khan AA, Slifer TR, Araujo FG, Remington JS. Activity of Gatifloxacin Alone or in Combination with Pyrimethamine or Gamma Interferon against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;1:48-51.

54. Kılıç M. Telitromisin (HMR 3647) ve pirimetaminin *Toxoplasma gondii*'ye Etkinliklerinin Hücre Kültür Tabanlı ELISA Yöntemi ile Araştırılması. OMÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD. Uzmanlık Tezi Samsun 2002.
55. Kılıçturgay K. Temel Mikrobiyoloji ve Parazitoloji. 2. Baskı. İstanbul. Güneş & Nobel Kitabevleri, 1996; 295-299.
56. Kimball ES, Clark MC, Schneider CR, Persico FJ. Enhancement of in vitro lipopolysaccharide-stimulated interleukin-1 production by levamisole. Clin Immunol Immunopathol. 1991 Mar;58(3):385-98.
57. Kuman HA, Altıntaş N. Protozoon hastalıkları. İzmir, Ege Üniversitesi basımevi. 1996; 112-142.
58. Lebech M, Andersen O, Christensen NC, Nielsen HE, Peitersen B, Rechnitzer C, et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Lancet. 1999; 353: 1834-1837.
59. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. Güncel bilgiler ışığında antibiyotikler. 2008; 397-413.
60. Leite LD, Urbina JA, De Souza W, Vommaro RC. Selective anti- *Toxoplasma gondii* activities of azasterols. International Journal of Antimicrobial Agents 2004; 23: 620-626.
61. Lopes FMR, Gonçalves DD, Bregano RM, Freire RL ve Navarro IT. *Toxoplasma gondii* Infection in Pregnancy. The Brazilian Journal of Infection Diseases 2007; 11(5): 496-506.
62. Luettig B, Steinmuller C, Gifford GE, Wagner H, Lohmann-Matthes ML. Macrophage activation by the polysaccharide arabinogalactan isolated from plant cell cultures of *Echinacea purpurea*. J Natl Cancer Inst. 1989;81(9): 669-675.
63. Maqsood S, Samoon M.H, Singh P. Immunomodulatory and Growth Promoting Effect of Dietary Levamisole in *Cyprinus carpio* Fingerlings Against the Challenge of *Aeromonas hydrophila*. Turkish Journal of Fisheries and Aquatic Sciences 2009;9: 111-120.
64. Mcleod R, Remington JS. Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*). Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. (Eds) Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 2000; 1054-1062.

65. Meneceuri P, Bouldouyre MA, Aubert D, Villena I, Menotti J, Sauvage V, Garin JF, Derouin F. *Toxoplasma gondii*: In vitro Susceptibility of Various Genotypic Strains to Pyrimethamine, Sulfadiazine and Atovaquone. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2008; 1269-1277
66. Mete M. *Toxoplasma gondii*. Ustaçelebi Ş. (ed.) *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara. Güneş Kitabevi, 1999; 1231-1235.
67. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *The Lancet*. 2004; 363 : 1965-1976.
68. Montoya JG, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). 6th Ed. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2008; 2858-2888.
69. Montoya JG, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). 6th Ed. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2008; 2858-2888.
70. *Nature Reviews Immunology*. 2005; 2; 5, 162-170
71. Özcel MA, Altıntaş N. Parazit hastalıklarında tanı. *Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın no:15*. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, 1997; 175-176, 222-224, 295-316.
72. Özcel MA. Tıbbi parazit hastalıkları. *Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını*. No:22 İzmir. 2007; 141-189.
73. Petersen E. Toxoplasmosis. *Seminars in Fetal & Neonatal medicine* 2007;12(3): 214-223.
74. Pfefferkorn ER, Borotz SE. Comparison of mutants of *Toxoplasma gondii* selected for resistant to azithromycin, spiramycin, or clindamycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:31-37.
75. Rais RH, Al Safarjalani ON, Yadav V, Guarcello V, Kirk M, Chu CK, Naguib FNM, EL Kouni MH. 6-Benzylthioinosine analogues as subversive substrate of *Toxoplasma gondii* adenosine kinase: Activities and selective toxicities. *Biochemical Pharmacology* 2005; 69: 1409-1419.
76. Reynolds MG, Oh J, Roos DS. In vitro generation of novel pyrimethamine resistance mutations in the *Toxoplasma gondii* dihydrofolate reductase. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1271-1277.
77. Rişvanlı A, Aydın M. Ratlarda Levamizol'ün gebe kalma oranı, yavru sayısı, cinsiyeti, yaşama oranı ve laktasyon süresine etkisi. *F.Ü.Sağlık Bil. Dergisi* 2003,17(1),45-47.

78. Roman E, Zamir CS, Rilkis I, David HB. Congenital toxoplasmosis-prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. *Reproductive Toxicology* 2006;21(4): 458-472.
79. Romand S, Bruna CD, Farinotti R, Derouin F. In vitro and in vivo effects of rifabutin alone or combined with atovaquone against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:2015- 2020.
80. Romand S, Bryskier A, Moutot M, Derouin F. In vitro and in vivo activities of roxithromycin in combination with pyrimethamine or sulfadiazine against *Toxoplasma gondii*. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35:821-832.
81. Romand S, Pudney M, Derouin F. In vitro and in vivo activities of the hydroxynaphthoquinone atovaquone alone or combined with pyrimethamine, sulfadiazine, clarithromycin or minocycline against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1993;37(11): 2371-2378.
82. Sajid MS, Iqbal Z, Muhammad G, Iqbal MU. Immunomodulatory effect of various anti-parasitics: a review. *Parasitology*. 2006;132, 301–313.
83. Schmidt DR, Høgh B, Andersen O, Hansen SH, Dalhoff K, Petersen E. Treatments of infants with congenital toxoplasmosis: tolerability and plasma concentrations of sulfadiazine and pyrimethamine. *Eur. Journal of Pediatrics* 2006; 165: 19-25.
84. Singh S, Pandit AJ. Incidence and prevalence of toxoplasmosis in Indian pregnant women: a prospective study. *Am J Reprod Immunol*. 2004; 52: 276-283.
85. Sloley BD, Urichug LJ, Tywin C, Coutts RT, Pang PK, Shan JJ. Comparison of chemical components and antioxidant capacity of different Echinacea species. *J Pharm Pharmacol* 2001;53::849-857.
86. Sonda S, Sala G, Ghidoni R, Hemphill A, Pieters J. Inhibitory effect of Aerobasidin A on *Toxoplasma gondii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005; 49(5):1794-1801.
87. Sonda S, Sala G, Ghidoni R, Hemphill A, Pieters J. Inhibitory effect of Aerobasidin A on *Toxoplasma gondii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005; 49(5):1794-1801.
88. Stevenson LM, Matthias A, Banbury L, Penman KG, Bone KM, Leach DL, Lehmann RP. *Molecules*. Modulation of macrophage immune responses by Echinacea. 2005 Oct 31;10(10):1279-85.

89. Sullivan AM, Laba JG, Moore JA, Lee TD. Echinacea-induced macrophage activation. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2008;30(3):553-74.
90. Suzuki Y, Conley FK, Remington JS. Importance of endogenous IFN-gamma for prevention of toxoplasmic encephalitis in mice. J Immunol. 143:2045-2050, 1989.
91. Suzuki Y, Conley FK, Remington JS. Treatment of toxoplasmic encephalitis in mice with recombinant gamma interferon. Infect Immun. 1990 Sep;58(9):3050-5.
92. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Nobel Tıp Kitabevleri 3. baskı İstanbul 2008; 2534-2550.
93. Töre O. Toksoplazmoz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, (Eds.). İnfeksiyon Hastalıkları, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1996;525-532.
94. Trierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. Current Medical diagnosis & treatment, 40th ed. New York, Lange medical books/ Mc Graw-Hill, 2001; 1444-1447.
95. Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. 5. Baskı. İstanbul, 1995; 601-620.
96. Webster JP. Rats, Cats, People and Parasites. The Impact of Latent Toxoplasmosis on Behaviour. Microbes and Infection 2001; 3: 1037-1045.
97. Welton NJ, Ades AE. A model of toxoplasmosis incidence in the UK: evidence synthesis and consistency of evidence. J R Stat Soc Ser C Appl Stat. 2005; 54: 385-404.
98. Wilson M, Jones JL, McAuley JB. *Toxoplasma*. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Manual of Clinical Microbiology 9th Ed. Washington ASM Pres, 2007; 2070-2081.
99. Wilson M, Jones JL, McAuley JB. *Toxoplasma*. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Manual of Clinical Microbiology 9th Ed. Washington ASM Pres, 2007; 2070-2081.
100. Winn WC, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schreckenberger PC, Woods GL. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th, Wolters Kluwer Company 2006; 1306-1311.
101. Wong S-Y, Remington JS. Toxoplasmosis in Pregnancy. Clin Infect Dis 1994; 18: 853-862.
102. www.ars.usda.gov/.../toxoplasma0908.htm?pf=1

103. Yamashita K, Yui K, Ueda M, Yano A. Cytotoxic T-lymphocyte-Mediated lysis of *Toxoplasma gondii*-infected target cells does not lead to death of intracellular parasites. *Infect Immunity* 1998; 66: 4651-465.
104. Yarovinsky F, Sher A. Toll-like receptor recognition of *Toxoplasma gondii*. *International Journal for Parasitology* 2006 ; 36 : 255-259.
105. Zhai Z, Liu Y, Wu L, Senchina DS, Wurtele ES, Murphy PA, Kohut ML, Cunnick JE. Enhancement of innate and adaptive immune functions by multiple Echinacea species. *J Med Food*. 2007 Sep;10(3):423-34.
106. Zhou XW, Kafsack BFC, Cole RN ; Beckett P, Shen RF and Carruthers VB. The opportunistic pathogen *toxoplasma gondii* deploys a diverse legion of invasion and survival proteins. *The Journal of Biological Chemistry* 2005 ; 280(40) : 34233-34244.