



T. C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI

**OKÜLER TOXOPLASMOSİS ÖN TANILI HASTALARDA  
GÖZYAŞI ve SERUMDA TOXOPLASMA ANTİJEN  
ve ANTİKORLARININ ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. OZAN YAMAN

DANIŞMAN  
Doç. Dr. SÜLEYMAN YAZAR

## 2.1. TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım esnasında her türlü desteği sağlayan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Süleyman Yazar ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bana aktaran Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. İzzet Şahin başta olmak üzere; tez çalışmamda yardımcı olan Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Kuddisi Erkılıç'a, tezimi yazma aşamasında yardımlarını esirgemeyen Bio. Hanife Özcan, Uzm. Dr. Recep Saraymen, Yard. Doç. Dr. Eser Kılıç'a ve her konuda desteklerini daima hissettiğim aileme ve eşim Dr. Pınar Yaman'a teşekkürü bir borç bilirim.

## 2.2. İÇİNDEKİLER

2.1.	TEŞEKKÜR.....	i
2.3.	KISALTMALAR.....	iv
2.4.	TABLO LİSTESİ.....	vi
2.5.	ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
2.6.	ÖZET.....	viii
2.7.	ABSTRACT.....	x
3.1.	GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
3.2.	GENEL BİLGİLER.....	3
	3.2.1. Tarihçe.....	3
	3.2.2. Sınıflandırmadaki yeri.....	4
	3.2.3. Morfoloji.....	4
	3.2.4. Hayat döngüsü.....	9
	3.2.5. Epidemiyoloji.....	11
	3.2.6. Patogenez.....	15
	3.2.7. Klinik.....	17
	3.2.8. Tanı.....	34
	3.2.9. Tedavi.....	44
3.3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
	3.3.1. Örneklerin toplanması.....	48
	3.3.2. Enzyme-Linked Imunosorbent Assay (ELISA) IgG.....	49
	3.3.3. Enzyme-Linked Imunosorbent Assay (ELISA) IgM.....	50
	3.3.4. Direkt İmmunofloresan Testi.....	52
	3.3.5. Enzyme-Linked Imunosorbent Assay (ELISA) IgA.....	53

	3.3.6	<i>T.gondii</i> IgG Avidite ELISA Testi.....	55
	3.3.7	İstatistik Hesaplamalar	57
3.4.	BULGULAR.....		58
3.5.	TARTIŞMA.....		66
3.6.	SONUÇLAR.....		84
4.	KAYNAKLAR.....		86
5.	TEZ ONAY SAYFASI.....		99

## 2.3. KISALTMALAR

<b>2ME</b>	: 2-Merkaptoetanol
<b>AI</b>	: Avidite indeksi
<b>BOS</b>	: Beyin-Omurilik Sıvısı
<b>CFT</b>	: Kompleman Fiksasyon Testi
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>DA</b>	: Direkt Aglütinasyon
<b>DAT</b>	: Differential Aglütinasyon Testi
<b>DFA</b>	: Direkt Immunofluoresans Antikor
<b>DS-ELISA</b>	: Double Sandwich Enzyme Linked İmmunosorbent Assay
<b>DT</b>	: Dye Test
<b>ELIFA</b>	: Enzim-Linked İmmunofiltration Assay
<b>ELISA</b>	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
<b>EM</b>	: Enfeksiyöz mononükleoz
<b>FAT</b>	: Fluoresans Antikor Testi
<b>FITC</b>	: Fluorescein isotiocyanate
<b>IFA</b>	: İndirekt Fluoresans Antikor
<b>IHAT</b>	: İndirekt Hemaglütinasyon Testi
<b>ISAGA</b>	: Immunosorbent Agglutination Assay
<b>ISAGA</b>	: İmmunosorbent Agglutination Assay
<b>LAP</b>	: Lenfadenopati
<b>LAT</b>	: Latex Aglütinasyon Testi
<b>LSAT</b>	: Latex Slide Aglütinasyon Testi
<b>McAb</b>	: Monoklonal antikor
<b>MIS</b>	: Mukozal immün sistem
<b>OD</b>	: Cut-off kontrolün ortalama absorbanısı
<b>PAS</b>	: Periyodik asit schiff

<b>PBS</b>	: Phosphat Buffer Saline
<b>PCR</b>	: Polimerase chain reaction
<b><i>T.gondii</i></b>	: <i>Toxoplasma gondii</i>
<b>TE</b>	: Toxoplasmik ensefalit
<b>TMB</b>	: Tetramethylbenzidin
<b>TMP-SMX</b>	: Trimetoprim/sülfometaksazol
<b>USG</b>	: Ultrasonografi

## 2.4. TABLO LİSTESİ

		Sayfa No
<b>Tablo 1:</b>	Çeşitli ülkelerde gebe kadınlarda <i>Toxoplasma</i> antikör prevalansı...	12
<b>Tablo 2:</b>	ABD, İngiltere ve Fransa’da, farklı yaş gruplarındaki gebe kadınlarda Dye Test ile saptanan <i>T.gondii</i> prevalansı.....	12
<b>Tablo 3:</b>	HIV (+) hastalara toxoplasmosis açısından yaklaşım.....	23
<b>Tablo 4:</b>	Konjenital toxoplasmosisde görülebilen bulgu ve semptomlar.....	25
<b>Tablo 5:</b>	İmmun sistemi sağlam olan kişilerde kazanılmış toxoplasmosis tedavisi, başarı oranları ve yan etkiler.....	45
<b>Tablo 6:</b>	İmmun sistemi baskılanmış hastalarda akut toxoplasmosis standart tedavisi.....	46
<b>Tablo 7:</b>	Hamilelik döneminde toxoplasmosis tedavisi.....	47
<b>Tablo 8:</b>	Oküler toxoplasmosisin tedavisi.....	47
<b>Tablo 9:</b>	<i>Toxoplasma</i> IgG avidite ELISA testi pipetleme protokolü.....	56
<b>Tablo10:</b>	Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet ve yaşlarına göre dağılımı.....	59
<b>Tablo11:</b>	Hasta grubunda yer alan bireylerin yaş, cinsiyet, klinik bulguları ve seroloji sonuçları.....	64 65

## 2.5. ŞEKİL LİSTESİ

		Sayfa No
Şekil 1:	<i>T.gondii</i> takizoitleri ve takizoitlerin ayrıntılı yapısı.....	6
Şekil.2:	Fare beynindeki doku kistleri.....	7
Şekil 3:	<i>T. gondii</i> ookistleri.....	8
Şekil 4:	<i>T.gondi</i> 'nin Őematize edilmiş hayat dđngüsü.....	11
Şekil 5:	Hasta grubunda <i>T.gondii</i> IgG avidite testi sonuçları.....	59
Şekil 6:	Hasta grubunda serumda anti- <i>T.gondii</i> antikorları.....	60
Şekil 7:	Kontrol grubunda serumda anti- <i>T.gondii</i> antikorları.....	61
Şekil 8:	Hasta grubunda gđzyaŐında anti- <i>T.gondii</i> antikorları.....	62
Şekil 9:	Kontrol grubunda gđzyaŐında anti- <i>T.gondii</i> antikorları.....	62



## 2.6. ÖZET

**Amaç:** Toxoplasmosis, immün sağlıklı insanlarda, fokal nekrotizan retinitin en sık sebebidir. Hastaların bazılarında orta dereceli bir enflamasyon görülürken, bazılarında ise şiddetli üveite bağlı görme kaybı oluşabilir. Bu yüzden hastalığın tanısının erken dönemde konulup, spesifik tedaviye başlanması gerekmektedir. Hastalığın tanısı klinik bulgulara dayanarak konulabilse de, özellikle lezyonların atipik olduğu durumlarda laboratuvar tanı ile doğrulama gerekmektedir. Göz, kapalı bir sistem yapısında olduğu için lokal inokülasyon olmadıkça sistemik bir hastalık olan toxoplasmosis tanısında serolojinin yeri inkar edilemez. Şüpheli durumlarda tanı amacıyla lokal antikor aranmasının veya göz içi sıvılarında PCR yapılmasının yararlı olacağı savunulmaktadır. Ancak bu gibi durumlarda, konuyla uğraşan oftalmologların, tipik *Toxoplasma* korioretiniti düşündükleri hastalara genellikle ampirik anti-*Toxoplasma* tedavisi uygulamayı tercih ettikleri, oküler parasentez gibi invaziv yöntemleri olası riskleri dolayısıyla seyrek olarak kullandıkları bilinmektedir. Fakat, bu tip olgularda destekleyici tanı yöntemlerinin gerektiği ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız, oküler toxoplasmosis ön tanılı hastalarda, serumda *T.gondii* antikorlarının araştırılmasının yanında, gözyaşında antikor ve antijenlerini araştırıp, bunların hastalığın tanısındaki değerleri üzerinde durmaktır.

**Gereç ve yöntem:** Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvurup oküler toxoplasmosis ön tanısı konulan 45 hastadan ve kontrol grubu olarak göz bulguları bulunmayan 20 gönüllüden alınan gözyaşı ve serum örneği çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol grubundan alınan gözyaşı ve serum örneklerinin her birinde ELISA ile anti-*T.gondii* IgG, IgM ve IgA araştırıldı. Anti-*T.gondii* IgG pozitif bulunan serum örneklerinde IgG aviditesini belirlemek üzere *Toxoplasma* ELISA IgG avidite testi uygulandı. Ayrıca gözyaşı örneklerinde DFA testi ile *T.gondii* takizoitleri araştırıldı.

**Bulgular:** Hasta grubuna ait serumların, 31 (%69)'inde anti-*T.gondii* IgG, 1 (%2)'inde IgM ve yine 1 (%2)'inde IgA pozitifliği saptanmıştır. Yine hasta grubunun gözyaşı örneklerinden 2 (%4)'sinde IgG, 1 (%2)'inde IgM, 37 (%82)'sinde ise IgA pozitifliği bulunmuştur.

Kontrol grubu serum örneklerinden 7 (%35)'sinde anti-*T.gondii* IgG pozitifliği saptanırken, IgM ve IgA antikorları örneklerin tümünde negatif bulunmuştur. Aynı grubun gözyaşı örneklerinin sadece 3 (%15)'ünde anti-*T.gondii* IgA pozitifliği görülmüş, IgG ve IgM antikorları ise tüm örneklerde negatif olarak değerlendirilmiştir

Hasta grubunda anti-*T.gondii* IgG'si pozitif belirlenen hastalardan *Toxoplasma* IgG avidite testi ile 1 (%3)'inde düşük, 8 (%26)'inde şüpheli, 22 (%71)'sinde de yüksek avidite indeksi sonucu bulunmuştur.

Çalışmaya alınan gözyaşı örneklerinden hiçbirisinde DFA ile *T.gondii* takizoitleri saptanmamıştır.

**Sonuç:** İmmün sağlıklı bireylerde lokal antikor üretiminin belirlenmesinde iyi sonuçlar verdiği bilinen serolojik yöntemlerin, oküler toxoplasmosisin tanısında alışlagelmiş ve invaziv olarak elde edilen aköz hümör örneklerinde kullanılmasının yerine gözyaşı örneklerinde kullanılmasının isabetli olacağı ve ayrıca bu hipotezi destekleyici daha geniş tabanlı çalışmaların yapılmasının yararlı olacağı kanaatine varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** ELISA, gözyaşı, oküler toxoplasmosis, *T.gondii*

## 2.7. ABSTRACT

**Summary:** Toxoplasmosis is the most common cause of focal necrotizing retinitis in immunocompetent humans. Although, moderate inflammation is seen in some of the patients, some of them have lost of visuality due to severe uveitis. It is important to define the disease clearly at an early stage to carry on the specific treatment. Although, it is possible diagnosis of the disease according to the clinical findings, it need to be use confirmation with laboratory findings to get a definite diagnose in certain cases such as when the atypical lesions are present. As it is known, eye is localized in a closed system, therefore, unless except of presency of local inoculation, validity of serology could not deny for the diagnosis of toxoplasmosis. In suspicious cases, it is suggested to investigate the local antibody level or performing PCR in eye liquids for the diagnosis of the disease. However, in such cases, ophthalmologists are generally prefer to use empirical toxoplasmosis treatment in patients with toxoplasmic chorioretinitis instead of invasive technique of ocular parasyntesis due to possibility of risk which will be appeared during the applications. Whereas, it is known that other supported diagnoses methods are definitely need to be used in such conditions. In the present study, our aim was to investigate the *T.gondii* antibody levels in sera and in addition, evaluate the antigen and antibody levels in tears of the patients with previous diagnosed as ocular toxoplasmosis and identified the importance of their presency in the diagnosis of the disease.

**Materials and Methods:** This investigation was carried out on serum and tear samples of 45 patients with ocular toxoplasmosis and 20 healthy voluntary controls who were applied Ophthalmology Department of Erciyes University Gevher Nesibe Hospital. Anti-*T.gondii*, IgG, IgM and IgA levels were measured in each serum and tear samples with ELISA. ELISA IgG avidity test was applied to serum samples of *T.gondii* IgG positive patients for the investigation of IgG avidity. In addition, *T.gondii* tachyzoites were identified in both patients and controls' tear samples using DFA test.

**Findings:** The anti-*T.gondii* IgG, IgM and IgA were found to be positive in 31(69%), 1(2%) and 1(2%) sera of patients' samples respectively. In addition; IgG, IgM and IgA positivity were found to be in 2(4%), 1(2%) and 37(82%) tear samples of patients, respectively.

Anti-*T.gondii* IgG was only found to be positive in 7(35%) sera of controls, IgM and IgA antibodies were found negative in serum sample of all controls. In addition, IgA was found to be positive in just 3(15%) tear samples of controls whereas IgG and IgM antibodies were found to be negative in tear samples of all controls.

Moreover, IgG avidity test was applied to IgG positive patients and the following values were obtained; 1(3%) low, 8(26%) equivocal range and 22(71%) high avidity index.

*T.gondii* tachyzoites were not found in none of tear samples with DFA.

**Conclusion:** Serologic methods which was known take obtained good results for determining local antibody production in immunocompetent individuals maybe available using aqueous humor instead of tears. Furthermore we thought that, it must be done more detailed studies supporting this hypothesis for the diagnosis of ocular toxoplasmosis.

**Key words:** ELISA, tear, ocular toxoplasmosis, *T.gondii*

### 3.1. GİRİŞ VE AMAÇ

Toxoplasmosis, Sporozoa sınıfından zorunlu bir hücre içi paraziti olan *Toxoplasma gondii* tarafından oluşturulan bir enfeksiyondur. Diyet alışkanlıkları, iklim ve hijyene bağlı olarak değişmekle birlikte insanların yaklaşık %50 si bu parazit ile enfektendir.

Sağlıklı insanlarda, fokal nekrotizan retinitin en sık sebebi toxoplasmosisdir. Edinsel sistemik toxoplasmosis olgularının %1-21'nde nekrotizan toksoplasmik korioretinit geliştiği bildirilmiştir. Çoğu *T.gondii* enfeksiyonu, konjenital olarak alınarak retinada kistik formda kalan mikroorganizmalar tarafından oluşturulur (1). Enfekte yenidoğanların %70 kadarı doğumda asemptomatik olup, %10'u göz tutulumu gösterirse de, asemptomatiklerin çoğunda, ileri yaşlarda korioretinit gelişir. Eski korioretinit skarına rastlanmayan, vitritis, periferik retinit, retina vaskülit, yaygın intraretinal hemoraji gibi tipik *Toxoplasma* retinitine benzemeyen bir tablo ile gelen, tedaviye cevap vermeyen ve/veya immün yetmezlikleri olan kişilerde klinik görünüm karışabilir. Bu gibi durumlarda göz içi sıvılarının değerlendirilmesi gerekir. Retinokoroidit sebebi olabilecek bakteriler, riketsiyalar, virüsler, mantarlar gibi enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz diğer sebepler (örnek: iskemik retinopati ve neoplaziler: punktat iç koroidopati, diffüz tek taraflı subakut nöroretinit) ayırt edilmelidir (2).

Göz, kapalı bir sistem yapısında olduğu için lokal inokülasyon olmadıkça sistemik bir hastalık olan toxoplasmosis tanısında serolojinin yeri inkar edilemez (3). Klasik verilerde serolojik testlerin negatif olması toxoplasmosis tanısını ortadan kaldırır denilmekle beraber; şüpheli durumlarda lokal antikor aranmasının veya göz içi sıvılarında PCR yapılmasının yararlı olacağını savunmaktadır. Ancak bu gibi durumlarda, konuyla ilgilenen oftalmologların, tipik *Toxoplasma* korioretiniti düşündükleri hastalara genellikle ampirik anti-*Toxoplasma* tedavisi uygulamayı tercih ettikleri, oküler parasentez gibi invaziv yöntemleri olası riskleri dolayısıyla seyrek olarak kullandıkları bilinmektedir. Bu tip olgularda destekleyici tanı yöntemlerinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır (4). Bu çalışmada ki amacımız, oküler toxoplasmosis ön tanılı hastalarda *T.gondii* antikorlarının serumda araştırılmasının yanında gözyaşında antikor ve antijenleri araştırarak, bu bulguların hastalığın tanısındaki değerleri üzerinde durmaktır.

## 3.2. GENEL BİLGİLER

### 3.2.1. TARİHÇE

*T.gondii*, ilk olarak 1908 yılında Nicolle ve Manceaux tarafından, Kuzey Afrika rodentlerinden *Ctenodactylus gondii*'nin dalak ve karaciğerinin mononükleer hücrelerinde bulunmuştur. Nicolle ve Manceaux bu paraziti, *Leishmania*'lara benzerliğini dikkate alarak *Leishmania gondii* olarak adlandırmışlardır. Ancak, 1909 yılında parazitin kinetoplastı olmadığını fark ederek *Leishmania* olmayacağını düşünmüşler ve cins adını, parazitin protozoon formunun yaya benzer şekilde olmasından dolayı, yunanca yay anlamına gelen toxon kelimesine dayanarak *Toxoplasma* olarak değiştirmişlerdir (5-7).

1923'de Janku; konjenital hidrosefali, unilateral mikroftalmi ve retinopatisi olan bir infantın retinasında parazitin kistlerini saptamıştır. Bu paraziti 1928 yılında Levadati, *T.gondii* olarak tanımlamış ve bu parazit ile hidrosefali arasında bir bağlantı olduğuna dikkat çekmiştir. 1937'de, *T.gondii*'nin neden olduğu infantil granülamatöz ensefaliti tanımlanmış ve bu hastalığın prenatal yolla geçtiğini bildirilmiştir. Pinkerton ve Weinman 1940 yılında bu hastalığın sonradan kazanılabileceğini, 1941 yılında ise Pinkerton ve Henderson, akut febril eksantamatöz bir hastalık olduğunu bildirmişlerdir (5,7).

1939'a kadar değişik konaklardan izole edilen *Toxoplasma*'lar ayrı birer tür olarak kabul edilmiş ve izole edildikleri konaklara göre isimlendirilmişlerdir. Bu tarihte Sabin, yaptığı çalışmalar ile ayrı konaklardan elde edilen *Toxoplasma* türlerinin benzer olduğunu göstermiş ve bunların ayrı ayrı türler değil, tek bir tür olduğunu ileri sürmüş ve tümünün *T.gondii* olarak isimlendirilmesinin doğru olacağını savunmuştur. 1948 yılında Sabin ve Feldman'ın Dye Testi (DT) bulması ile toxoplasmosisin birçok yerde prevalansı ortaya çıkarılmıştır. Parazitin tanımından ancak 60 yıl sonra koksidian bir parazit olduğu ve kesin konağının kedi olduğu saptanmıştır (7,8).

### 3.2.2. SINIFLANDIRMADAKİ YERİ

Levine'nin düzenlemesine göre *T.gondii*'nin taksonomik klasifikasyonu aşağıdaki gibidir (9).

Subregnum: Protozoa	Phylum: Apicomplexa
Classis: Sporozoa	Subclassis: Coccidia
Ordo: Eucoccidiida	Subordo: Eimeriina
Familia: Sarcocystidae	Genus: <i>Toxoplasma</i>
Species: <i>gondii</i>	

### 3.2.3. MORFOLOJİ

*T.gondii*, coccidian bir protozoondur. Etobur, otobur, kuş gibi tüm sıcakkanlı canlıların kas hücreleri dahil birçok doku hücrelerindeki evrimi 1965'den sonra aydınlanmaya başlamış; kedide geçen evrimi ise 1970 yılında ortaya çıkarılmıştır. *T.gondii*'nin son konağı kedi ve kedigiller; ara konağı ise insan, köpek, domuz, sığır, koyun, tavşan, maymun gibi memeliler ile tavuk ve güvercin gibi kanatlılardır (10).

Konak hücrenin nukleusunda bile yaşayabildiği, sitoplazmada yaşamayı tercih ettiği gösterilmiş; enteroepitelyal ve ekstraintestinal olarak ayrılan iki yaşam döngüsü gözlemlenmiştir. Kedideki enteroepitelyal döngüde seksüel ve aseksüel (şizogonik ve gametogonik) evrim sonucu oluşan ve dışkı ile atılan dış ortama dayanıklı ookist, ara konaklardaki ekstraintestinal döngüde aseksüel çoğalma sonucu oluşan trofozoit (hızlı çoğalan form=endozoit=takizoit=vegetatif form) ve bradizoit (yavaş çoğalan form=Doku kisti içindeki form=kistizoit) formlarının oluştuğu bildirilmiştir (11,12).

#### 3.2.3.1 Takizoit (Trofozoit)

Frenkel 1973 yılında, ara konağın herhangi bir hücresinde ve son konağın non-intestinal epitelyal hücrelerinde hızla bölünen bu forma "takizoit" adını vermiştir (tachos, yunanca da hız anlamına gelmektedir). Bu, daha önceden kullanılmakta olan "trofozoit" (trophicos, yunanca da beslenen anlamına gelmektedir) teriminin yerini almıştır (13).

Takizoitler, genişliği 2-4 µm, boyu 4-8 µm olan, sıklıkla yarım ay şeklinde, ön ucu sivri (konoidal), arka ucu yuvarlak yapılardır. Takizoitin ultrastrüktürel yapısında; çeşitli organeller ve pelikül, apikal halkalar, polar halkalar, konoid, rhoptriler, mikronemler ile mikropor, mitokondri, subpeliküler mikrotubuller, endoplazmik retikulum, golgi kompleksi, ribozomlar, granüllü ve düz endoplazmik

retikulum, nukleus, yoğun granüller, amilopektin granülleri ve çoklu membrana bağlı organelleri içeren inklüzyon cisimleri bulunur. Nukleus sıklıkla hücrenin merkezinde yerleşmiştir, kromatin kümeleri ve santral yerleşimli bir nukleolus içerir (Şekil 1) (14).

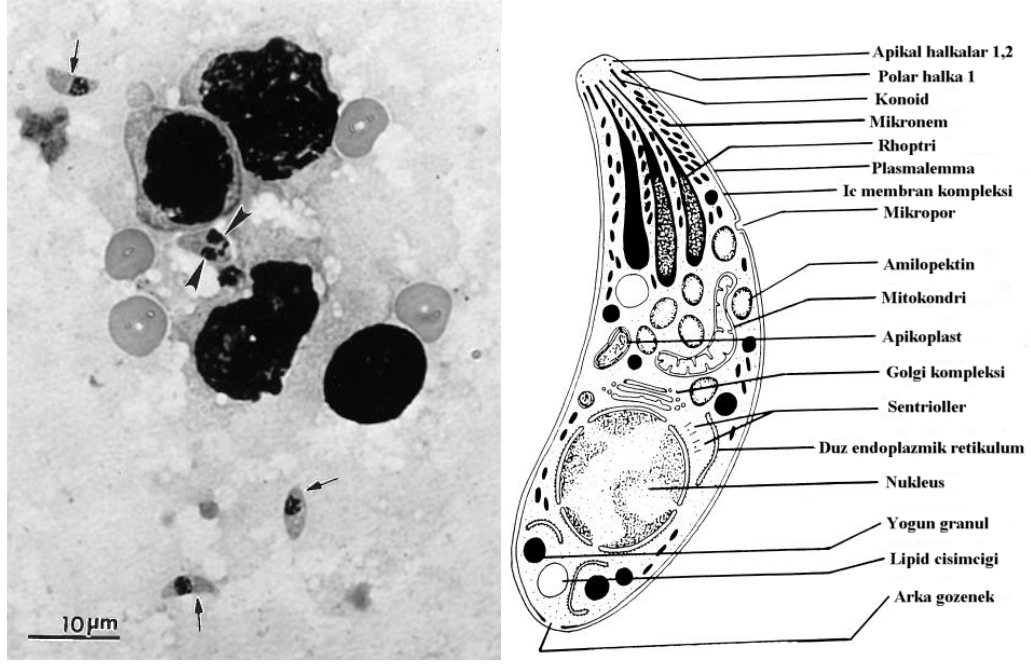
Hücre pelikülü üç ayrı membrandan oluşmuştur. Pelikül altında parazitin vücudu boyunca uzanan 22 adet mikrotübül bulunmaktadır. Bunların, takizoit yüzeyinin kesitlerde pürüzlü görülmesine sebep olduğu ve hareketten sorumlu olduğu sanılmaktadır. Takizoit, hareket için kirpik, kamçı veya yalancı ayak gibi görülebilir vasıtalara sahip olmasa da, mikrotubuller sayesinde kayma, bükülme, dalgalanma ve dönme ile hareket edebilir. Parazitin ön ucunda konoid adı verilen kesik koni şeklinde bir oluşum bulunduğu ve takizoitin hücre içine girmesinde çok önemli rol oynadığı bilinmektedir. Konoidin arka kısmında, parazitin hücre içine girmesini sağlayan proteinleri salgılayan rhoptriler bulunmaktadır. Parazitin sitoplazmasında yer alan dense body (yoğun cisimcik) adı verilen yapıların yüksek immünolojik özelliğe sahip olduğu belirlenmiştir (14–18).

Kuruluğa, donmaya, çözünmeye, insan mide sıvılarına duyarlı olduğu bildirilen takizoitler; laboratuvar şartlarında fare peritonunda, memelilerin hücre kültürlerinde, embriyonlu tavuk yumurtasında üretilenmiştir (11).

İnsanın nazal, vajinal, göz salgılarından, süt, tükürük, idrar, seminal mayii ve dışkılarından trofozoitlerin izole edilebildiği, bulaşta insanın tüm bu çıkartılarının rol aldığı vurgulanmıştır (12). Takizoitlerin gözyaşında 4, tükürükte 5, sütte 6, idrarda 7 gün canlılıklarını sürdürdükleri ve 10 takizoitin sağlam mukozadan girmesinin enfeksiyon gelişimi için yeterli olacağı bildirilmiştir. Parazitin optimal olarak 37-39 °C de üreyebildiği de vurgulanmıştır (19,20).

Takizoitler, konak hücre içinde tekrarlayan endodiyogeni ile aseksüel olarak çoğalırlar. Bu bölünmeler her 4–6 saatte bir tekrarlanır ve konak hücre içindeki trofozoit sayısı 64-128 olduğunda hücreyi parçalar ve sonlanır (14,21).





Şekil.1 *T.gondii* takizoitleri ve takizoitlerin ayrıntılı yapısı (14).

### 3.2.3.2 Bradizoit ve doku kisti

*T.gondii*'nin doku kisti içinde bulunan ve yavaş bölünen formu, Frenkel tarafından bradizoit ("brady" Yunanca'da yavaş anlamına gelmektedir) olarak isimlendirilmiştir. Bradizoit, kistozoit olarak da isimlendirilir (14).

Bradizoitler, takizoitten biraz daha küçük ve silindirik olmakla birlikte morfolojik olarak oldukça benzerler. Antijenik yapıları ise oldukça farklı olduğu bildirilmektedir. Çoğalma hızı takizoitlere göre oldukça yavaştır. Doku kisti içinde, konağın yaşamı boyunca canlı kaldığı ve konağın immun sisteminin bozulması durumunda kistin rüptüre olması sonucu, yeniden aktive olduğu ileri sürülmektedir (13,22,23).

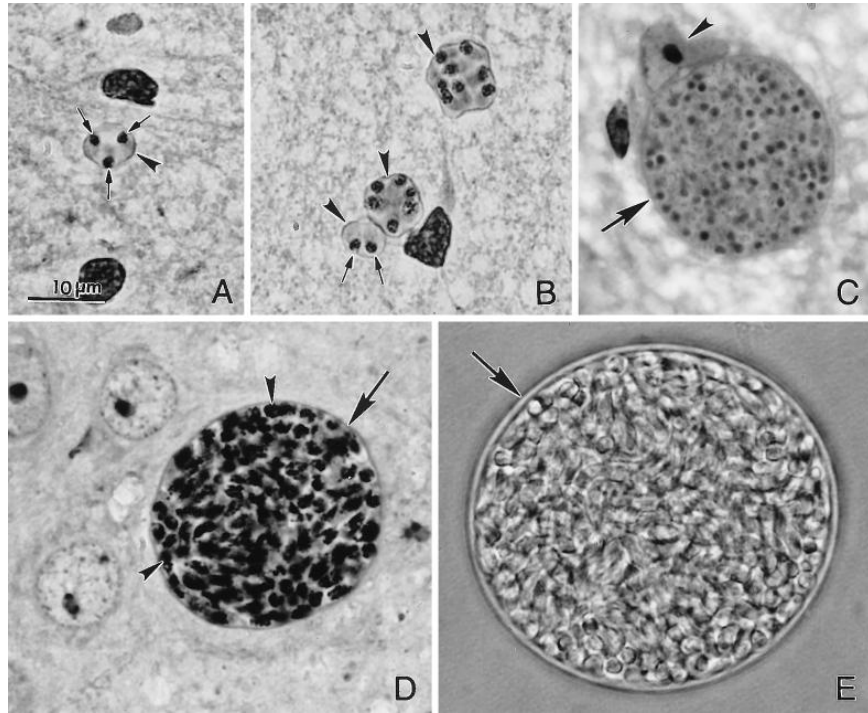
Konak hücre vakuolünde yerleşen doku kistleri, değişik boyutlarda olabilirler. Yeni oluşmuş olanlar 5 µm kadar küçük boyutta ve yalnızca iki bradizoit içerebilirken, yaşlı olanlar yüzlerce organizma içerebilir (14).

Doku kistinin duvarı elastik ve incedir (<0,5µm) ve her biri 7 x 1.5 µm boyutlarında, hilal görünümüne yüzlerce bradizoit içerebilmektedir. Beyinde yerleşen doku kistleri sıklıkla yuvarlağımsı görünüşte ve yaklaşık 70 µm çapındayken, intramuskuler kistler uzunlamasına görünümüne ve yaklaşık 100 µm büyüklüğündedir. Doku kistleri, akciğer, karaciğer, böbrek gibi organlarda yerleşebilirler de, daha sık olarak beyin, göz, iskelet ve kalp kasları gibi nöral ve muskuler dokularda görülürler. Bradizoitler, PAS (periyodik asit schiff), wright,

Giemsa boyaları ile, kist çeperi ise methenamine gümüş ve immunoperoksidaz boyaları ile iyi boyanır (6,14,24–26). Şekil 2. de bradizoit ve doku kistleri gösterilmiştir.

Kistlerin, yayılma dönemi sırasında mikroglial nodüllerin histopatolojik kesitlerinde gösterilmesi, özgün yerleşim yerinin glial nodüller olduğu hipotezini desteklemiştir. Bu evredeki parazitlerin enerji kaynağı olarak latent faz boyunca intrasitoplazmik karbonhidrat vakuollerini kullandığı bildirilmiştir (27).

Kist duvarı, peptik ve triptik etki ile bütünlüğünü kaybettiğinde serbest kalan parazitler, pepsin-HCL içinde iki saat, tripsin içinde altı saat canlı kalabilirler, böylelikle normal sindirim periyodundan etkilenmezler. *T.gondii*; kuruluğa, dondurup çözmeye ve 66 C° üzerindeki sıcaklığa duyarlı olup, 4 °C’de 2 ay kadar canlılığını koruduğu halde, -20 C°’de 18–24 saatte ölmektedir. Kistlerin dış etkenlerle mi, yoksa konak hücreyi patlattıktan sonra farklılaşan trofozoitlerce mi oluşturulduğu kesinlik kazanamamıştır (11).

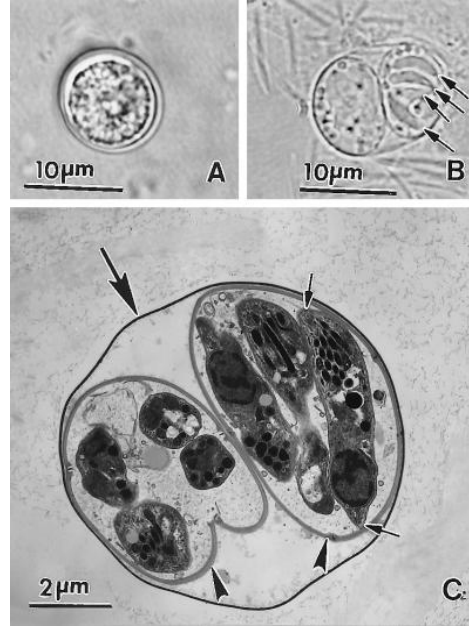


Şekil.2 Fare beynindeki doku kistleri (A) 3 tane bradizoit içeren doku kisti, (B)Kist duvarları iyi seçilen 3 tane doku kisti (C) İntrasellüler yerleşimli doku kisti. (D) Çok sayıda PAS pozitif bradizit içeren doku kisti (E) Duvarı açılmış doku kisti (14)

### 3.2.3.3 Ookist

Hutchinson 1965 yılında, *T.gondii* ookistlerini kedi dışkılarında bulmuş, bunların *T.gondii* enfeksiyonunun yayılışında çok önemli rol oynadığını ve kedilerin kesin konak olduğunu göstermiştir (13). Şekil 3 de ookistlerin yapısı gösterilmiştir.

Ookistler, 9–13 µm boyundadır. Doku kisti taşıyan enfekte etlerin kediler tarafından ağız yoluyla alınmasını takiben 3–5 gün sonra dışkı ile dış ortama atıldığı, bu atılımın 6–10 gün boyunca devam ettiği, enfekte bir kedinin dışkısı ile günde 13.6 milyon ookisti dış ortama bırakabileceği ortaya konmuştur. Ookistlerin dış ortama atıldıklarında enfektif olmadıkları, nemli ve oksijeni bol ortamda 22 °C’de 1-3 gün içinde sporulasyonunu tamamlayarak enfektif hale geldikleri, her ookistin iki sporokist, her sporokistin ise dört sporozoit içerdiği bulunmuştur. Ookistlerin çevre koşullarına oldukça dayanıklı olduğu; asit, alkali ve laboratuarda kullanılan deterjanlardan etkilenmedikleri, %10’luk amonyum hidrokloridle 10 dakikada, 55 °C’den yüksek ısılarda 30 dakikada öldükleri belirlenmiştir. Ağız yoluyla alınan ookistlerin bağırsak submukozasında proliferatif faz oluşturabildikleri ve bunun sonucunda da bazen enterite varan belirtilerin ortaya çıkabileceği bildirilmektedir. Scanning elektron mikroskopik incelemelerde, ookist ve ookist çeperinin ince retiküler bir ağ ile çevrelendiği, ookist duvarında mikropil adı verilen çukura benzer bir yapının olduğu gösterilmiştir (13, 28, 29).



Şekil 3. Oocysts of *T. gondii*. (A) Sporlanmamış ookist. (B) Sporlanmış ookist (C) Transmission elektron mikroskobu görüntüsü (14).

### 3.2.4 HAYAT DÖNGÜSÜ

*T. gondii*'nin yaşam döngüsü ile ilgili 5 evre bulunmaktadır. Bunlar; proliferatif, doku kisti, şizogonik, gametogonik ve sporogonik evrelerdir. Aseksüel döngü, çok sayıda konakta meydana gelmekte ve proliferatif faz ile doku kisti evresini içermektedir. Seksüel döngü ise, yalnızca kedilerde meydana gelmekte ve gametogonik evre ile ookist oluşumunu içermektedir. Takizoitlerin oluşturduğu proliferatif faz, primer enfeksiyon sırasında pek çok dokuda, hücre içinde gelişmektedir (23). Takizoitler, konağın kan, süt, tükürük bezi, idrar, gözyaşı ve semeninde bulunabilmekte ve plasenta yoluyla anneden bebeğe geçebilmektedir. Ağız mukozasından veya laboratuarda kaza sonucu, mukozalar veya parenteral yollardan vücuda girerek enfeksiyonu gerçekleştirebilmektedirler (13). *T. gondii*'nin yaşam döngüsü Şekil 4'de özetlenmiştir.

Kediler, *T. gondii* kistlerini sindirim yoluyla aldıklarında, parazit ince bağırsak epitel hücrelerine girmekte ve şizogonik (aseksüel) çoğalma sonucunda merozoitler oluşmaktadır. Daha sonra merozoitler gametogenez ile mikro ve makrogametositleri oluşturmaktadırlar. Mikrogamet ve makrogamet döllenişi sonucunda önce zigot, daha sonra ookist oluşmakta ve bağırsak boşluğuna geçmektedir (13,23).

Ookistler ağız yoluyla alındığında, ookist çeperi midede parçalanmakta, sporokist çeperi ise duodenumda eriyerek sporozotiler serbest kalmaktadır. Serbest kalan sporozoitler konak hücrelerine girmekte ve takizoitlere dönüşüp, endodiyojeni ile çoğalmaya başlamaktadırlar. Trofozoitlerin, konak hücre parazitofor vakuolünde 8 -32 adet olacak şekilde çoğalıp toplanmasına “gruplanma” adı verilmiş, bir süre sonra konak hücre patlayınca serbestleşen trofozoitlerin yeni hücreleri enfekte ederek döngüyü devam ettirdikleri, mide asiditesine karşı duyarlı olan bu formun enfeksiyon bulaşında diğer formlardan daha az önemli olduğu vurgulanmıştır (12,13,23).

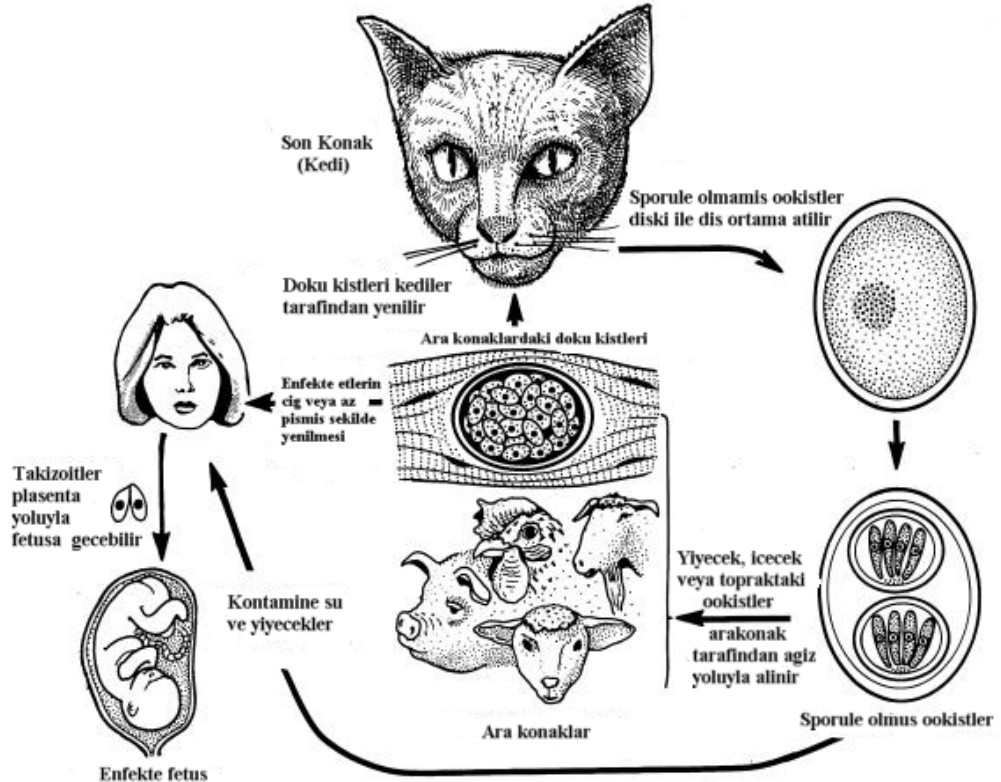
Schmidt ve Roberts (12), enfeksiyon kronikleştikçe, beyin, kalp ve iskelet kasını tutmuş olan zoitlerin akut faza göre çoğalma hızının yavaşladığını, konak hücresi içinde daha çok sayıda toplanmaya başladıklarını bildirmişlerdir. Etrafi sağlam bir duvarla çevrili olan bu kistlere, önceleri bu duvarın konak kaynaklı olduğu düşünüldüğünden “Yalancı Kist” denildiğini, fakat kistin nereden kaynaklandığı tam olarak gösterilemediğinden “Doku Kisti” teriminin tercih edildiğini bildirmişlerdir. Kalıcı immünitinin gelişmesiyle, bu kistlerin özellikle sinir sistemi dokularında yıllarca kalacak şekilde yerleştiğini, immünitinin azaldığı durumlarda, serbestleşen bradizoitlerin immüniteyi tekrar eski seviyesine getirebileceği, süperenfeksiyona karşı oluşan bu korumaya da “Premunisyon” denildiği vurgulanmıştır

*T.gondii*'ye karşı oluşan immünitinin, hücresel tipi ön planda olan, fakat sıvısal immünitinin de rol oynadığı miks tipte olduğu ortaya konulmuştur. İnflamatuar bir reaksiyon görülmemesi hem kist duvarının hem de bradizoitlerin hücre içinde gelişmesine bağlanmıştır. Pepsin ve tripsin ile sindirilmeye dirençli olan bradizoitlerin ağızdan alındıklarında enfeksiyonu bulaştırdıkları bildirilmiştir (12).

Enteroepitelyal fazın başlayabilmesi için, kedinin bradizoit içeren zoitokistleri, sporozoit içeren ookistleri ya da nadiren takizoitleri ağız yoluyla almasının, veya ekstraintestinal zoitlerin intestinal mukozaya göç etmesinin gerektiği izlenmiş, ince veya kalın bağırsağın epiteline girdikten sonra takizoit şekline dönen parazitin büyümeye ve merogoniye hazırlandığı gözlenmiş, suş farklılığına bağlı olarak merogoni, endodiyogeni, endopoligeni sonucu ortalama 2–40 merozoit oluşması ile aseksüel evrenin tamamlandığı bildirilmiştir (12).

Merogoni döngüsünün sayısı değişken olmakla beraber, kiste bağlı enfeksiyonlarda gametosit oluşumunun 3–15 gün aldığı, gametositin ileum başta olmak üzere tüm ince bağırsak bölümlerinde gelişebildiği, % 2-4'ünün erkek özellikleri taşıdığı ve her birinden 12 adet mikrogamet oluştuğu gösterilmiştir (11).

Kist ile olan enfeksiyonlarda ookist çıkana kadar geçen prepatent dönemin 3-5 gün aldığı, ookist atımının 5. ve 8. günler arasında tepe noktasına ulaştığı vurgulanmış, prepatent dönemin takizoitle olan enfeksiyonlarda 7-10 güne, ookistle olan enfeksiyonlarda 20-24 güne kadar uzayabildiği, ookist çıkarma süresinin 7-20 gün arası olduğu ve bir günde atılan ookist sayısının 10 milyonu bulabileceği görülmüştür (11,12).



Şekil 4. *T.gondi*'nin hayat döngüsü (14).

### 3.2.5 EPİDEMIYOLOJİ

Bir zoonoz olan toxoplasmosisin prevalansı, yaşam tarzına, alışkanlık ve geleneklere bağlı olarak ülkeler arasında değişiklik gösterir (Tablo-1). Örneğin çiğ ya da az pişmiş et yemeye bağlı olarak en yüksek prevalans Paris’li kadınlarda (%93) ve onların çocuklarında saptanmıştır (30).

Enfeksiyon prevalansının popülasyon grupları ve coğrafi bölgelere değiştiği görülmüştür. Örneğin; soğuk bölgelere nazaran sıcak ve rutubetli yerlerde, şehirlere nazaran kırsal kesimde ve normal popülasyona nazaran hayvanlarla ilişkisi olan kişilerde prevalans daha yüksektir (5,30).

Seropozitiflik insanlarda yaşın artması ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Tablo-2 de farklı ülkelerdeki yaşa göre seropozitiflik değerleri gösterilmiştir (7).

Tablo 1.Çeşitli ülkelerde gebe kadınlarda *Toxoplasma* antikor prevalansı (7).

Yer	Prevalans
Fransa	%87
Orta Afrika	%81
Türkiye	%65
Yunanistan	%52
İtalya	%49
Almanya	%36
ABD (New York)	%32
İngiltere	%22
İskoçya	%13
Tayland	%13
Tayvan	%9
Japonya	%6
Hindistan	%2

Tablo 2. ABD, İngiltere ve Fransa’da, farklı yaş gruplarındaki gebe kadınlarda Dye Test ile saptanan *T.gondii* prevalansı (7)

Yaş Grubu	New York	Londra	Paris
	n (%)	n (%)	n (%)
15-19	552 (16)	1579 (15)	93 (80)
20-24	1127 (27)	990 (27)	390 (81)
25-29	1309 (33)	442 (33)	351 (86)
30-34	689 (40)	133 (34)	201 (95)
35 yaş ve üstü	371 (50)	25 (36)	171 (96)
<b>Toplam</b>	4048 (32)	3169 (22)	1206 (87)



ABD'deki bir veriye göre de 10-19 yaş arası nüfusta ise enfeksiyonun serolojik bulgusu %5-30 arasında, 50 yaş üzerindeki nüfusta da %10-67 arasında bulunmuştur. Bu duruma yol açan faktörler aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

a) *Toxoplasma* suşunun virulansı,

b) Konağın duyarlılığı,

c) Konağın yaşı,

d) Konağın edinsel immünitésinin derecesi (31).

Enfeksiyona karşı doğal dirençli olmanın veya duyarlılığın nedeni ile ilgili kesin veriler bildirilmemiştir. Tüm dünya nüfusunun %13'ünün enfekte olduğu, 1976 yılı itibariyle dünyadaki *T.gondii* pozitif kişi sayısının 500 milyonun üzerinde olduğu, dünya erişkin nüfusundaki prevalansının ise %40 olduğu varsayılmıştır (19).

Smith'e (32) göre; Amerika'da yapılan bir araştırmada hamilelerde prevalans %8.1 olarak bildirilmiş ve her 1000 kadından 5'inin gebelik esnasında *T.gondii* ile enfekte olduğu ilave edilmiştir. Bir başka çalışmada ABD'de her 3 gebeden birinin seropozitif olduğu, Alaska'da prevalans %28 iken, Oslo'daki bir çalışmada %56.6 olduğu görülmüştür. Panama'daki bir çalışmada toxoplasmosisin kırsal kesimde %57.5 oranında, kentli nüfusta ise %58.6 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Japonya'da 20-29 yaş arası %2.9 olan seropozitivitenin, 70-90 yaşları arası %40'a çıktığı gösterilmiştir. Marshall adasında prevalansın %93.8 olduğu, Hollanda'da 10-14 yaş arası kızlarda %30, 20-29 yaş arası kızlarda ise %50-60 olarak izlendiği, Kenya'da 1-3 yaş arasında %40 olan seropozitivitenin 10 yaşına gelindiğinde %60'lara çıktığı saptanmıştır. Çin'de %0.7 gibi az bir oran bulunmasının sebebi, yemeklerin daima iyi pişmiş yenmesi ve kedi sayısının

azlığına bağlanmıştır. Tüm bu çalışmalardaki farklı verilere rağmen tek ortak bulgu olarak, hastalığın her iki cinsiyeti de eşit olarak etkilediği ve populasyonun yaşı arttıkça seropozitivitenin de arttığı bildirilmektedir.

Türkiye’de toxoplasmosis yaygınlığını sağlıklı olarak gösterebilecek sero-epidemiolojik çalışmalara rastlanmamıştır. Yapılan çalışmalar asında lokal epidemiolojik çalışmalar olsa da, daha çok değişik laboratuarlara toxoplasmosis şüphesiyle gelip, değerlendirilenlerin sonuçlarını yansıtmaktadır. Bu yüzden ülkemize ait veriler kısıtlıdır. Bununla birlikte, Altıntaş ve ark. (33)’ları İzmir ve çevresinde 1865 kişi üzerinde yaptıkları seroepidemiolojik bir çalışmada, 431 (%23.1) kişide seropozitiflik saptamışlardır.

*T.gondii*’nin hayvanlardaki yaygınlığı da birçok defa araştırılmış, Amerika’da yapılan bir çalışmada domuzların %24’ü, sığırların %1.7’si, koyunların %9.3’ünün *T.gondii* antikoru taşıdığı belirlenmiştir. Asya, Afrika, Güney Amerika’da yapılan çalışmalarda da maymun, zürafa, zebra, çakal gibi yabani hayvan türlerinde de değişik oranlarda seropozitiflikler saptanmış ve *T.gondii*’nin memelilerin çok büyük bir kısmında bulunabildiğine dikkat çekilmiştir (13,34). İnci ve ark. Kayseri yöresinde sığır ve koyunlarda toxoplasmosis üzerinde yaptıkları seroepidemiolojik bir çalışmada, sığırlarda %66.03, koyunlarda %33.76 oranında seropozitiflik saptamışlardır (35).

Primer olarak enfekte olan kediler 7–20 gün gibi çok kısa bir süre içinde milyonlarca ookisti dış ortama bırakmakta daha sonra ise ookist atımı durmaktadır. Bu nedenle, yapılan incelemelerde *Toxoplasma* enfeksiyonuna uğramış kedilerin birçoğunun dışkılarında, parazitin ookistine rastlanamamıştır. Birinci enfeksiyondan sonra kedilerde toxoplasmosise karşı bağışıklık geliştiği ve genellikle ookist atılımının olmadığı bildirilmektedir. Buna karşın, kedilerde sıklıkla görülen bir

protozoon olan *Isoospora felis* enfeksiyonları sırasında, latent durumda bulunan toxoplasmosisin reaktif olabileceği ve ookist atılımının tekrar başlayabildiği ileri sürülmektedir. Bu nedenle daha önce *Toxoplasma* enfeksiyonu geçirmiş kedilerinde ookist yayabileceği ve hastalığı bulaştırabileceklerinin unutulmaması gerektiği bildirilmektedir (13).

*Toxoplasma* insana 3 evrim dönemiyle bulaşır

#### 1-Takizoit formu ile bulaşım

*T.gondii*'nin enfekte anneden fetusa geçişi tanımlanan ilk bulaşım şeklidir. Gebe bir kadında, enfeksiyonun akut döneminde veya gebelik esnasında kronik enfeksiyonun rekürrensini bir sonucu olarak görülmektedir (7,36).

Parazitemi döneminde salya, sümük, gözyaşı, vajinal akıntı, semen ve süt gibi tüm vücut salgıları, parazitemi dönemindeki enfekte vericiden alınan kan transfüzyonu ile bulaşım olabileceği gibi laboratuvar enfeksiyonları da görülebilir (7).

#### 2-Bradizoit formu ile bulaşım

Hastalık enfekte hayvan etlerinin çiğ ya da az pişmiş olarak yenmesiyle olabileceği gibi, organ transplantasyonu ile de oluşabilir (30).

#### 3-Ookist formu ile bulaşım

Kedi dışkısı ile çevreye yayılan ookistler çok dayanıklı olup, aylarca canlı kalabildiğinden, ookistlerle kontamine olmuş sebze, meyve ve sular ile bulaşım mümkündür (30).

Enfeksiyonunun insana bulaşım yolları aşağıdaki şekilde özetlenebilir;

- Transplasental yolla anneden çocuğa geçebilir.
- Kedi dışkısı ile dış ortama atılan ookistlerle bulaşmış besin, içme suları ve kirlenmiş ellerle ağız yoluyla,
- Enfekte hayvanların, özellikle hastalığın akut döneminde vücut salgıları ile
- Enfekte hayvanlardan elde edilen çiğ süt ve çiğ yumurta ile,
- Bulaşımında arthropodların rolü olabilir.
- Kan transfüzyonu ve organ transplantasyonu ile de enfeksiyon oluşabilir (30, 37).

### 3.2.6 PATOGENEZ

Toxoplasmosis, konjenital veya sonradan kazanılmış olabilir. Organizmaya giren *T.gondii*, çekirdekli hemen her tip hücreyi enfekte edebilir ve hücre içinde çoğalır. Enfekte hücrenin parçalanması ile serbest kalan parazit, yakındaki hücreleri enfekte eder veya kan yoluyla başka organlara taşınır. Patolojik bulgular, hastalığın akut, subakut veya kronik oluşuna göre değişir. Akut vakalarda başta kalp, beyin ve akciğerler olmak üzere hemen her organda küçük veya büyük iltihabi ve nekrozlu lezyonlar görülür. Subakut vakalarda, başlıca lezyonlar beyin ve gözdedir. Beyinde kapillerlerin etrafında monositlerin birikmesi, konjesyon ve ödemle birlikte fokal lezyonlar, nekroz odakları, sonradan kalsifiye olan küçük granülomlar, gözde korioretinit, retina tabakalarında ödem ve monosit infiltrasyonu bulunur. Kronik vakalarda en çok beyinde, gözde, çizgili kaslarda ve adrenallerde olmak üzere, çeşitli organlarda kistlere rastlanır (38).

Toxoplasmik lenfadenitte görülen histopatolojik değişiklikler tanısal açıdan önemli olup, toxoplasmosise özel triad oluşturur. Bu bulgular, reaktif foliküler hiperplazi, germinal merkezin kenarlarında biriken düzensiz epitelooid histiositlere bağlı bulanıklık ve monositoid hücre içeren sinüslerin fokal olarak genişlemesi şeklindedir. Oluşan lenfadenitte nadiren takizoit ve doku kistleri gösterilebilir (5,39).

Konjenital toxoplasmosisli yenidoğanların beyinde periaquaduktal ve periventriküler vaskülit ve nekroz görülmekte olup, kalsifiye olabilen yaygın minimal nekrotik bölgelerin radyolojik olarak görünümüleri toxoplasmosisi akla getirmesine rağmen, *T.gondii* için spesifik değildir (5,39).

Toxoplasmik ensefalitte görülen lezyonların santral bölgesi avasküler olup, çevresinde lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajlar içeren enflamatuvar ve perivasküler hiperemik bölgeler görülür. Parazitler, nekrotik bölgenin köşelerinde yerleşmiş olup, en dış periferel bölge ise *T.gondii*'ye ait kistleri içerir. Ödem, vaskülit, ve serebral enfarktüs görülebilir (5).

Acquired Immunodeficiency Syndrom (AIDS)'da korioretinit, segmental panoftalmik ve koagülatif nekroz ile karakterizedir. Retinokoroidit, kist rüptürüne karşı hipersensitif bir cevap olarak oluşabilir ya da immunolojik olarak yetersiz bir doku olan retinadaki takizoitlerin çoğalmasının kronik progresif etkisidir (5,30).

AIDS'de santral sinir sistemi bulguları ön planda olduğu için, toxoplasmik myokardite ancak otopside rastlanmaktadır. Pulmoner toxoplasmosis, interstisyel pnomoni veya nekrotizan pnomoni şeklinde görülmektedir (5,7).

#### 3.2.6.1 Akut enfeksiyon patogenezi

İnsan dahil diğer ara konaklarda ilk tutulan bölge mezenterik lenf bezleri ile karaciğer parankimi olup, bu organların çok hızlı bir şekilde rejenere olabilmeleri, parazitin yayılımı için önemli bir engel oluşturmaktadır. Akut toxoplasmosisin en sık rastlanan bulgusunun, servikal, supraklavikular ve inguinal lenf bezlerindeki lenfadenopati (LAP) olduğu gösterilmiştir (11).

Asemptomatik LAP'ın lenfomayı taklit ettiği, pektoral lenf bezi tutuluşunun meme kanseri bulgusu verdiği, mezenterik ve retroperitoneal lenf bezi tutuluşlarında karın ağrısı ve 40 °C'a yükselen ateşin olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, ateş, boğaz ağrısı, ürtiker, baş, eklem ve adale ağrıları, konfüzyon, anemi, bazen de pnomoni gibi akciğer şikayetlerinin eşlik ettiği izlenmiştir (12,31).

Titreme, trombositopeni, makülopapüler deri döküntüsü (el ayakları ve ayak tabanları hariç), miyokardit, hepatit, ensefalit gibi bulgulara da rastlandığı, bulguların kolaylıkla gribal bir enfeksiyonla karışabileceği, akut enfeksiyonların nadiren de olsa ölümlü sonuçlanabileceği, immüitenin yavaş geliştiği olgularda subakut klinik izleneceği, nefrit ve nefrotik sendromun hem akkiz, hem de konjenital toxoplasmosisin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabileceği, glomerulonefritin IgM, fibrinojen ve *Toxoplasma* antijen/antikör çökmesine bağlı olduğu, pankreas tutulumunun immun sistemi baskılanmış hastalara özgü olduğu, iskelet kası tutuluşlarında parazitle istila edilmiş, patolojik değişiklik gözlenmeyen liflerden, fokal infiltrasyon alanlarına, nekrozla seyreden yaygın miyozite kadar değişen bulguların görülebileceği bildirilmiştir (19,31, 32, 40).

### **3.2.6.2 Subakut enfeksiyon patogenezi**

Bu dönemde, takizoitlerin hücrelere zarar vermeye devam ettiği, akciğer, karaciğer, kalp, beyin ve göz gibi organlarda yoğun lezyonlara neden olduğu, santral sinir sisteminin, düşük immun direnci nedeniyle en fazla hasara uğradığı bildirilmiştir (12).

### **3.2.6.3 Kronik enfeksiyon patogenezi**

Schmidt ve Roberts'a (12) göre immüitenin takizoit proliferasyonunu baskılayabilecek düzeye erişmesi ile kronik enfeksiyon evresinin başladığı, bu dönemde kist oluşumunun da izlendiği bildirilmiştir. Kistlerin, yıllarca hiçbir klinik şikayet oluşturmadan sessiz kalabildikleri, kist duvarı yırtılacak olursa serbestleşen bradizoitlerin çoğunun öldürülmesine rağmen, bir kısmının yeni kistler oluşturabildiği, bradizoitlerin ölümüyle buldukları bölgede yoğun aşırı duyarlılığa bağlı enflamasyon geliştiği, beyinde, bu bölgelerin yerini göreceli olarak glial hücre

nodüllerinin aldığı vurgulanmıştır. Nodüllerin çoğaldığı durumlarda bazen spastik paralizinin de eşlik ettiği kronik ensefalopati tablosunun geliştiği gösterilmiştir.

Retina hücrelerindeki tekrarlayan, kronik aktif enfeksiyonlar, makulada kör lekelere yol açabilir. Makuladaki kistlerin, bu kistlerin yırtılmasının ve yoğun enfeksiyonların, kişilerde körlüğe neden olabileceği görülmüştür (12).

Kronik toxoplasmosiste kalıcı hasarlı miyokardit ve pnomoni de olası patolojiler olarak gösterilmiştir. *T.gondii*'nin immun sistemi sağlam olanlarda, nadiren öksürük, ateş, balgam gibi akciğer semptomları oluşturabildiği ve akciğerde non-spesifik radyolojik bulguların ortaya çıkmasına neden olabildiği bildirilmektedir (41,42).

Toxoplasmosiste hem hücresel, hem de sıvısal immünite önemli olmasına rağmen, immün sistemi sağlam kişilerde toxoplasmosisin genellikle hücresel immünite ile kontrol altında tutulduğu, enfekte şahsın immunitesi herhangi bir nedenle baskılandığında, parazitin hızla yayılıp oküler toxoplasmosise veya ölümcül santral sinir sistemi lezyonlarına neden olabileceği bildirilmiştir (12,31).

### **3.2.7 KLİNİK**

Toxoplasmosisin kliniği 4 grup altında toplanabilir.

- 1.İmmünesi sağlam olan kişilerde edinsel toxoplasmosis
- 2.İmmün yetmezlikli hastalarda akut toxoplasmosis
- 3.Oküler toxoplasmosis
- 4.Konjenital toxoplasmosis

#### **3.2.7.1 İmmünesi sağlam olan kişilerde edinsel toxoplasmosis**

##### **3.2.7.1.1 Sessiz form**

Kesin olmamakla birlikte, olguların %90'nının asemptomatik seyrettiği, daha önceden negatif olan serolojik testlerin, pozitif olmasıyla gösterilmiş, laboratuvar enfeksiyonlarında hiçbir bulgu görülmediği, hamileliği esnasında hiçbir enfeksiyon tanımlamayan annelerin, konjenital toxoplasmosisli çocuklar dünyaya getirebildiği yayınlanmıştır (43).

##### **3.2.7.1.2 Non-spesifik semptomlar:**

Toxoplasmosis olgularının %70'inde en sık görülen semptom hafif ateş olmasına karşın, diğer enfeksiyonlarda da sık görülmesi nedeniyle ayırıcı tanıda belirleyici olmadığı bildirilmektedir. Ateşin nadiren tek başına olduğu, genellikle diğer semptomlarla beraber görüldüğü ileri sürülmektedir. Miyaljinin çoğunlukla

hafif olarak seyrettiği, virulan suşlarla meydana gelen enfeksiyonlarda ve immün yetmezliği olanlarda ise çok şiddetli olarak görülebildiği bilinmektedir (42).

Başağrısı, iştahsızlık, bulantı, titreme, eklem ağrısı, rinit, kusma, konjonktivit gibi hemen her enfeksiyonda görülebilen semptomlar toxoplasmosisde de görülebilmektedir (44,45).

### **3.2.7.1.3 Lenfadenopati (LAP)**

1950'li yıllarda ilk kez hamilelerde gösterilmesine karşın, hamile olmayanlarda daha sıklıkla görülen bir semptom olduğuna dikkat çekilmektedir. Erişkinlerde en sık boyunda bulunduğu (%65) ve bunu sırasıyla, koltuk altı (%24) ve kasık (%11) bölgesinin izlediği görülmektedir. LAP'lar boynun ön tarafında daha sık görülmesine karşın, boynun arka kısmında bulunmasının toxoplasmosis açısından daha karakteristik olduğu kabul edilmektedir. Lokalizasyon farklılığının suş farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. LAP'ın, erişkinlerde genellikle boyunun tek tarafında (%62–75), çocuklarda ise boynun her iki tarafında görüldüğü bildirilmektedir. Mezenterik LAP'ın abdominal şikayetlere, hilar LAP'ın ise akciğerde kolapsa neden olabileceği görülmüştür (42).

*T.gondii* enfeksiyonunda, kadın hastaların %60'ında LAP görüldüğü; bu olguların %82'sinde boyun bölgesinde, bunların da %50'sinin boynun arka kısmında, %62'sinin tek taraflı yerleştiği ve %74'ünün asemptomatik olduğu tespit edilmiş, vakaların çoğunun tedavi edilmeden kendiliğinden iyileştiği görülmüştür (46).

Lenf bezlerinin gruplar halinde tutulduğu, badem veya kiraz büyüklüğünde, ağrısız, elastik kıvamda ve hareketli olarak ele geldiği, derin LAP'ların çok nadiren gelişebileceği vurgulanmıştır. Bu nodüllerin genellikle hastanın kendisi tarafından hissedildiği, 1–2 cm boyutunda olup, nadiren 6 cm ye kadar ulaşabildiği, çoğunun 2 ay içinde normale döndüğü, bazılarının ise 6 ay sonra bile normale dönmediği izlenmiştir. Eosinofili ve nütropenin sıklıkla tabloya eşlik ettiği, patolojik muayenede histiomonositer proliferasyon görüldüğü, tanının serolojik olarak konulabileceği bildirilmiştir (42,43).

### **3.2.7.1.4 Enfeksiyöz-mononükleoz (EM) benzeri tip**

Enfeksiyöz mononükleoz (EM); Epstein-Barr virüsünün neden olduğu, LAP, boğaz ağrısı, ateş ve atipik lenfositlerin görüldüğü bir hastalıktır. Virüsün kapsid antijenine karşı oluşan spesifik IgM antikorlarının gösterilmesi ile tanısı konabilmektedir. *T.gondii* enfeksiyonunda EM'ye çok benzeyen bir hastalık

tablosunun oluşabileceği ve İngiltere’de *T.gondii* enfeksiyonlarının %5-7 ‘sinin EM’ye benzer semptomlarla seyrettiği bildirilmiştir (42,47).

Hafif bir ateş ile başlayan ağız, farenks belirtilerinin, sedimentasyon yüksekliği olmayan gribal bir enfeksiyonu taklit ettiği, anjinin nadiren bakteriyel ajanlarla beraber görüleceği, splenomegali ve LAP’ın eşzamanlı olabileceği, *T.gondii*’nin neden olduğu hastalık tablosunda atipik lenfositosis görülmezken, EM’de atipik lenfositosis tipik bulgu olarak karşımıza çıktığı ve bu farkın ayırıcı tanıda büyük önem taşıdığı bildirilmiştir. (43,47)

### **3.2.7.2 İmmün yetmezlikli hastalarda akut toxoplasmosis**

*T.gondii* kistlerinin konak vücudunda uzun süre sessiz olarak kaldığı bilinmektedir. İmmün sistemi sağlam olan kişilerde bu kistlerin hastalık tehdidi oluşturmadığı, immün sistemi çeşitli nedenlerle baskılanmış kişilerde ise reaktif olarak yaşamı tehdit edebildiği görülmektedir. İmmünesupresif tedavi alan organ transplantlılarda, alıcının daha önceden geçirmiş olduğu toxoplasmosis reaktif olabileceği veya *T.gondii* enfeksiyonu geçirmiş olan donörlerden alınan enfekte organların, transplantasyon sonrasında alıcıda yaygın enfeksiyonlara neden olabileceği tespit edilmiştir (48).

#### **3.2.7.2.1 Maligniteli hastalarda toxoplasmosis**

Önceleri maligniteli hastalar kısa süre içinde kaybedildiğinden dolayı, toxoplasmosisin nadiren görüldüğü bildirilmekteydi. Son yıllarda tıptaki gelişmeler, kanserli hastaların yaşam sürelerinin uzamasını sağlamıştır. Ancak, tedavisinde kullanılan kemoterapotik ajanlar immün sistemi de baskıladığı için, bu tür hastalar *T.gondii* için uygun konaklar haline gelmiş, kanser ile toxoplasmosisin birlikte bulunduğu olgular daha sık bildirilmeye başlamıştır. Lenfositlerin, *T.gondii* enfeksiyonu kontrolünde çok önemli rolleri olduğu bilinmektedir (48).

Hodgkin hastalığı sırasında immün sistem baskılandığı için, bu hastalarda toxoplasmosisin genellikle reaktivasyon şeklinde görüldüğü ileri sürülmektedir. Frenkel ve ark, (23) hamsterler üzerinde gerçekleştirdiği bir çalışmada, hayvanlara kemoterapi ve radyasyon uygulamışlar ve bunun sonucunda, hayvanlarda *T.gondii*’ye karşı oluşan immün cevabın önemli bir şekilde azaldığını gözlemlemişlerdir. Araştırmacılar bu gözlemlere dayanarak, kemoterapi ve radyasyon uygulamasının, daha önceden toxoplasmosis geçirmiş kişilerde Hodgkin tanısı konulduktan 2–3 sene sonra *T.gondii* reaktivasyonlarına yol açabileceğini ileri sürülmüşlerdir.



Özellikle kronik lenfositik lösemili kişilerde, hastalık uzun süre devam ettiğinden toxoplasmosis reaktivasyonu için yeterli zaman bulunduğu ve bu hastalarda toxoplasmosisin sık olarak görülebildiği, akut lenfositik ve myelositik lösemilerde ise hastaların yaşam süresinin kısa olmasına karşın, yoğun tedavi uygulaması nedeniyle, daha nadir de olsa *T.gondii* reaktivasyonları görülebilmektedir (49).

### **3.2.7.2.2 Transplantasyon yapılan hastalarda toxoplasmosis**

Böbrek transplantasyonu sonrasında gelişen yaygın toxoplasmosis ilk defa 1966 yılında Reynolds ve ark. ları tarafından bildirilmiştir. Araştırmacılar bu hastanın transplantasyon öncesi seronegatif olduğunu, enfekte vericiden alınan böbreğin transplantasyonu sonucu, hastada beyin, akciğer, kalp, iskelet kasları, karaciğer, dalak, testis, üreter, paratiroid gibi pek çok organı tutan yaygın toxoplasmosis geliştiğini saptamışlardır. Antikor yanıtı, beklenenden farklı olarak gelişmiş, transplantasyondan sekiz gün sonra hemaglutinasyon testinin pozitifleştiği ve bu pozitifliğin birkaç gün devam ettikten sonra negatifleştiği, bunu takiben Dye test pozitifleşirken, hemen arkasından da kompleman fiksasyon testinin pozitif sonuç vermeye başladığını izlemişlerdir. Konu üzerinde çalışanlar, immünsupresif tedavinin antikor yanıtını etkileyebileceğini dikkate alarak, transplantasyon öncesinde ve sonrasında hastalarda toxoplasmosisin çok büyük bir dikkatle araştırılması gerektiğini vurgulamışlardır (50).

Toxoplasmosisin seronegatif organ alıcılarında ölümcül olabileceği, immun sistemi baskılanmış organ alıcılarının, bilinen yollarla veya donör organdan kaynaklanacak primer toxoplasmosisi kontrol altına alamadıkları, seronegatif alıcının, seropozitif verici organında toxoplasmosise yakalanma insidansının kalp ve karaciğer nakilleri için sırasıyla %57 ve %20 olduğu bildirilmiştir. Böbrek ve kemik iliği transplantasyonlarında, primer enfeksiyonun bu dokulardaki düşük kist oluşumundan dolayı nadir görüldüğü, bu alıcıların primer enfeksiyonunun, donörün o sırada akut primer enfeksiyon geçirmesine veya alıcının enfekte gıda, toprak, kedi dışkısı ile teması sonucu olabileceği vurgulanmıştır (51,52).

Alıcı-verici yaşlarının da toxoplasmosis riski üzerine etkili olduğu, çünkü şahsın yaşı ne kadar ileri ise *T.gondii* ile karşılaşmış olma olasılığının o derece yüksek olacağı, sonuç olarak alıcı yaşı ne kadar genç, verici yaşı ne kadar ileri ise transplantasyona bağlı toxoplasmosis riskinin o denli yüksek olacağı kanaatine varılmıştır (53).

Kalp, kalp-akciğer ve karaciğer transplantasyon operasyonları öncesinde, hem alıcının, hem de vericinin durumlarının serolojik olarak IgG araştırılması ile belirlenmesi, alıcının seronegatif, vericinin seropozitif olduğu durumlarda alıcıya profilaktik özgün tedavi verilmesi önerilmiştir. Alıcı ve vericinin her ikisi de negatif ise, alıcının toxoplasmosise yakalanma insidansının sağlam popülasyondan farklı olmayacağı, ancak yine de operasyon sonrası dönemde serolojik takibin olumlu bir yaklaşım olduğu, seropozitif alıcıların yaşamı tehdit edebilecek bir enfeksiyon riski taşımadıkları, sadece hafif bir sekonder reaktivasyon görülebileceği, bunların ileri serolojik araştırmalarının gereksiz olacağı vurgulanmıştır (53).

Böbrek veya kemik iliği transplantasyonu olacak hastaların, rutin serolojik tetkiki önerilmemiştir. Yalnızca klinik bulgu veren bireylerin araştırılmasının uygun olacağı, kalp, karaciğer, böbrek transplantasyonu geçirdikten sonra toxoplasmosis şikayetleri olan olgularda, konvansiyonel yöntemlerle özgün IgG ve IgM varlığı saptanabilirken, kemik iliği nakli yapılan olgular, yüksek oranda immun sistemleri baskılanmış olduğundan, *T.gondii* enfeksiyonuna karşı serolojik cevaplarının da kaybolmuş olabileceği, bunun için antijen aranması veya özgün nükleik asitlerin araştırılmasının daha güvenilir bir yöntem olacağı vurgulanmıştır. İnokülasyon denemelerinde, hayvan modellerinin çok zaman alacağı için hücre serilerinden yararlanılması tavsiye edilmiştir (51–54).

### **3.2.7.2.3 AIDS hastalarında toxoplasmosis**

Latent enfeksiyonun aktive olması sonucunda AIDS hastalarının yaklaşık %30'unda toxoplasmosis gelişebildiği ileri sürülmektedir. 1983 yılında Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da, santral sinir sistemi toxoplasmosisine neden olan salgınların daha sonra AIDS ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. AIDS hastalarında, toxoplasmosisin en sık görülen klinik formunun ensefalit olduğu, bunun yanında kalp, akciğer, mide, adrenal, pankreas gibi hemen her organı tutan yaygın şekillerinin de görülebildiği saptanmıştır (48).

AIDS'in tanımlanmasından sonra kronik toxoplasmosis insidansına bağlı olarak, AIDS'lilerin %3-40'ında toxoplasmik ensefalit olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda hemiparezi, hemipleji, diplopi, körlük, analjeziklere yanıt vermeyen baş ağrısı, kişilik değişikliği gibi fokal belirtilerin olabileceği ve letarji, miyoklonus, konfüzyon, koma gibi genel nörolojik bulguların da olabileceği bildirilmiştir. AIDS'li hastalarda toxoplasmik ensefalitin, akut enfeksiyondan çok latent enfeksiyonun reaktivasyonu sonucu görüldüğünü destekleyen bulgular da elde

edilmiştir. Dilüe edilmemiş serum örnekleri kullanılarak Dye Test ile duyarlı, Latex aglütinasyon testi ile diğer hasta gruplarından farklı olmayan yalancı negatif veya pozitif sonuçların alınabildiği, serebral enfeksiyon dışında göze batan özgün antikor artışı izlenmediği gözlenmiştir. Primer akut toxoplasmosis geçiren AIDS hastalarında yükselen IgG titrelerinin yanı sıra özgün IgM titrelerinin de belirlenebileceği, serebral hastalıkta genellikle IgM pozitifliği olmaması, olguların alevlenmeye bağlı gelişmesiyle açıklanmıştır (36, 55–57).

Yapılan bir çalışmada, 406 AIDS'lide serolojik olarak *T.gondii* araştırılmış ve 208 hasta seropozitif bulunmuştur. Seropozitif hastaların 31'inde aktif toxoplasmik ensefalit saptanmıştır. Bu hastalarda, başlıca klinik bulgunun baş ağrısı (%67.7) olduğu belirtilmiştir. Bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarında, lezyonların büyük çoğunlukla, multipl (%87.5), hipodens (%66.7) ve frontal yerleşimli (41.7) olduğu gözlenmiştir (58).

Direkt aglütinasyon (DA) testi sonucunun, DT sonucuna oranının 5'ten büyük olmasının reaktive olmuş serebral toxoplasmosisin bir göstergesi olarak kabul edilebileceği vurgulanmıştır. Beyin-Omurluk sıvısı (BOS) incelemelerinde protein seviyesinde artış, lezyonların ventriküler sisteme yakın olduğu durumlarda ise lokal özgün IgG artışı anlamlı kabul edilmiştir. BOS örneğinde *T.gondii* trofozoitlerinin görülmesinin mümkün olacağı, fakat lezyonun radyolojik olarak, yer kaplayan oluşum görüntüsü vermesinden dolayı ponksiyon yapılmasının sakıncalı olabileceği, serebral toxoplasmosis tanısında BT'nin ve kliniğin tanıya yardımcı olduğu belirtilmiştir (53,59,60).

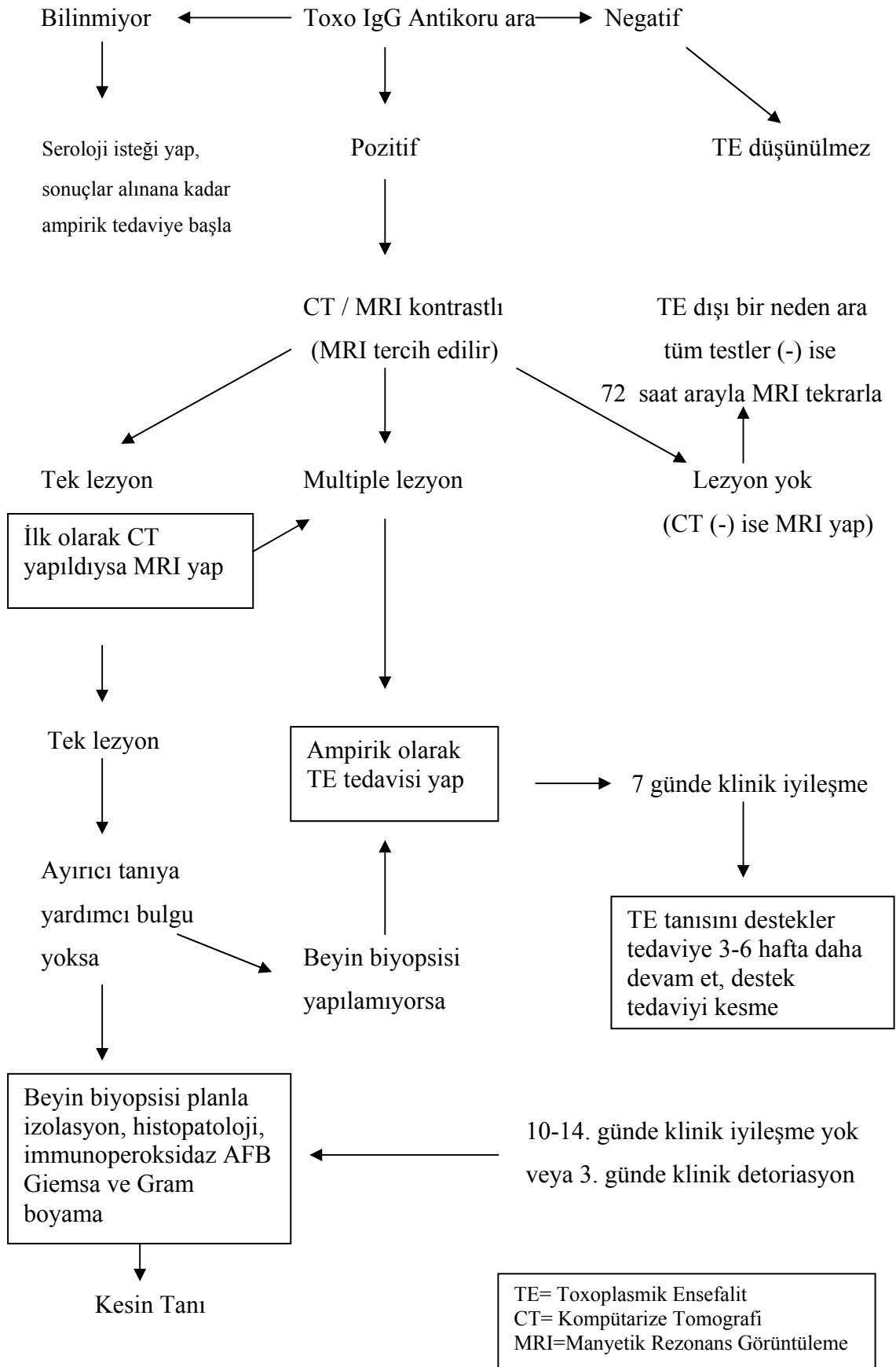
Israelski ve Remington (61), intratekal özgün *T.gondii* antikorunun üretiminin toxoplasmik ensefalit açısından önemli bir bulgu olduğunu, BOS DT titresi/ total BOS IgG x total serum IgG/ Serum DT titresi > 1 olmasının, aktif santral sinir sistemi toxoplasmosisi lehine olduğunu vurgulamışlardır.

Mandell (41), HIV(+) hastalarda santral sinir sistemi bulguları görülmesi durumunda toxoplasmosis açısından Tablo 3'deki yaklaşımı önermiştir

Tablo 3: HIV (+) hastalara toxoplasmosis açısından yaklaşım (41).

HIV (+) hastalarda SSS semptomları varsa





### 3.2.7.3 Konjenital toxoplasmosis

Konjenital toxoplasmosis, hamileliği esnasında akut toxoplasmosis geçiren anneden, transplasental yolla fetuse parazitin geçmesi ile meydana gelir (11).

Konjenital toxoplasmosis prevalansının, İngiltere’de %0.02, Avrupa’da % 0.03-0.06, ABD’de %0.01 olduğu, enfekte bebeklerin %10’unun Şiddetli klinik hasarla dünyaya geldiği, bu bebeklerin tedavisi için harcanan paranın, İngiltere’ye 1980 yılı fiyatlarıyla 1.6-16 milyon Pound’a, Amerika’ya, 1989 fiyatlarıyla 369 milyon-8.7 milyar \$ a mal olduğunun tahmin edildiği bildirilmektedir (62).

A.B.D’de,  $10^4$  canlı doğumda, 10-40 arasında konjenital toxoplasmosise rastlandığı, bunun yılda yaklaşık 3000 enfekte ocuk anlamına geldiği, bunların 1/3’ünün doğumda belirti verdiği ya da öldüğu, geri kalanların asemptomatik doğduğu ancak ileri yaşlarda bulgu verdiği gözlemlenmiştir (32).

İnsan organizması, kronik toxoplasmosisi fetusa geçirmez ve gebelik öncesi immunolojik reaksiyonları pozitif olan kadınlar, toxoplasmosis yönünden sağlıklı çocuklar doğurur. Bağışık yanıtı sağlam kronik toxoplasmosisli kadınlarda, *T. gondii* kisti yırtılsa bile, immun sistemin baskısıyla fetusun etkilenmesinin önleneceği düşünölmektedir. Hamilelikte geçirilen akut toxoplasmosisin parazitemi döneminde, plasenta tutulur ve enfeksiyon plasentadan fetusa geçer. Enfeksiyonun plasentadan fetusa geçmesi için gerekli sürenin, enfeksiyona neden olan *T.gondii* suşunun virulansı, inokulasyon miktarı, plasentanın gelişim dönemi gibi bir takım faktörlere bağlı olduğu düşünölmektedir (19,63).

Hamilelik esnasında geçirilen her akut toxoplasmosisin fetusu etkilemeyeceği, daha önce toxoplasmosis geçirmemiş hamilelerin enfekte olduğunda fetusun enfekte olma şansının %20–40 arasında olduğu bildirilmiştir (32).

Konsepsiyondan önce annenin *T.gondii* ile enfekte olduğu durumlarda parazitin fetusa çok nadir olarak geçebildiği, fakat hamilelik esnasında geçirilen akut toxoplasmosis veya *T.gondii*’nin reaktivasyonu (örn. immunsupresyona bağlı olarak) sonucunda parazitin fetusa transplasental yolla bulaşabileceği, fetusta konjenital toxoplasmosis gelişme riskinin; annenin, hamileliğin ilk trimesterinde enfekte olduğu durumlarda en az (%10–25), üçüncü trimesterde enfekte olduğu durumlarda ise en fazla (%60–90) olacağı bildirilmiştir. Bununla birlikte, fetus ilk trimesterde enfekte olursa konjenital hastalığın etkilerinin çok daha Şiddetli olacağı, hamilelik ilerledikçe konjetinal enfeksiyonun fetus üzerindeki etkilerinin azalacağı da vurgulanmıştır (64).

Enfeksiyonun, fetusa plasentadaki odaklardan bulaştığı, parazitin anne dolaşımından fütal dolaşıma direkt olarak geçemediği, invazyon döneminin çok kısa olmasının anne tarafından kısa sürede koruyucu antikor geliştirilmesine ve bunları fetusa geçirmesine bağlı olduğu belirtilmiştir. Parazitin, fetusun retina ve sinir dokusunda canlı kalabildiği halde, diğer dokulardan kısa sürede kaybolduğu gözlenmiştir (11).

Konjenital toxoplasmosisin bulguları çok çeşitli olup, bazen sekel de bırakabilir. Belirtiler doğum sırasında veya doğumdan sonraki herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Hamileliğin erken döneminde alınan enfeksiyonun, intrauterin fetus ölümlerine ve spontan abortuslara neden olduğu; koryoretinit, hidrosefali ve intrakranyal kalsifikasyonların konjenital toxoplasmosisin klasik triadını oluşturdukları, bunun yanı sıra değişik klinik bulguların da ortaya çıkacağı belirtilmiştir (7,64). Konjenital toxoplasmosiste görülen bulgular tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Konjenital toxoplasmosiste görülebilen bulgu ve semptomlar

-Anormal spinal sıvı	- Hepatomegali	-Mental retardasyon
-Anemi	- Hidrosefali	-Mikrosefali
-Koryoretinit	- İntrakranyal kalsifikasyon	-Spasite ve felç
-Konvülsiyon	- Sarılık	-Splenomegali
-Sağırılık	- Öğrenme güçlüğü	-Trombositopeni
-Ateş bozuluğu	- Lenfadenopati	-Görme

Konjenital toxoplasmosis; herpes simplex virus, cytomegalovirus ve rubella virüs tarafından oluşturulan hastalıkları taklit edebilir. Unat tarafından, konjenital toxoplasmosisin dört ana bulgusu içinde, en güvenilir olanının korioretinit olduğu belirtilmiştir (19,64,65).

Konjenital toxoplasmosisli bebeklerin ileri yaşlarda ciddi sağlık problemleri ile karşılaştıklarının gösterilmiş olması, seronegatif kadınların hamilelikleri boyunca serolojik olarak takibini zorunlu kılmıştır. A.B.D’de çocuk sahibi olabilecek yaştaki kadınların %30’unun seropozitif olduğu vurgulanmıştır (32).

Transplasental bulaşın, hamileliğin 1. veya 2. trimestrinde olduğu durumlarda ciddi patolojik bozukluklar gelişebilirken, transplasental geçişin 3. trimesterde olduğu durumlarda ise çocuğun normal görünümde olabileceği, fakat

doğumdan sonraki günler, haftalar, aylar, hatta yıllarda semptomların görülebileceği, bulaş tarihine göre aşağıdaki tablolar görülebileceği belirtilmiştir (43).

### **3.7.2.3.1 Septisemik Birinci Dönemde Doğan Çocuklar**

-Ağır Form: Hepatosplenomegali ve ikter ile başlayıp, önceleri makülopapüler olan döküntüler, kısa zaman sonra purpurik hal görünümü alarak tabloyu hemorajik sendroma dönüştürür. Hemogramda, trombositopeni ve eritroblastoza bağlı anemi görülür. Bu durum toxoplasmosise özgün serolojik testlerin yapılmadığı multiparlarda anne-fetus kan uyuşmazlığı, primiparlarda ise viral veya bakteriyel bir enfeksiyonla karışabilir (43).

-Atenu Form: Seyrek görülen bu tip; hepatit ve ikterin ön planda olduğu, birkaç hafta veya ay sürebilen, genellikle sekel bırakmadan iyileşen, nadiren de siroz veya ensefalopatinin geliştiği form olarak karşımıza çıkar (43).

-Doğumda Ortaya Çıkmayan Form: Oldukça sık görülür. Parazitöz, bir yıl veya daha fazla süre latent kalır, bu dönemi takiben sadece göz bulguları ile ortaya çıkabilir (43).

### **3.2.7.3.2 Antikorların oluştuğu ikinci dönemde doğan çocuklar**

Uyku hali, hipotoni, kasılmalar, hatta epilepsi kriziyle karakterize ensefalopati tablosu gelişebilir. BOS, ksantokromik ve albuminden zengindir. Göz dibi bakışı ve kraniyografi gereklidir (43).

### **3.2.7.3.3 Üçüncü dönemde doğan çocuklar**

Takizoitlerin görülmediği, yalnızca kistlerin varlığı ve yüksek antikor düzeyinin tipik olduğu bir dönemdir. Önceki iki dönemde de olan uterus içi olaylar bu dönemde de devam etmektedir (43).

-Ağır Form: Santral sinir sistemi (SSS) ve göz tutulumu ön plandadır. SSS tutuluşlarında yaşamın ilk günlerinde, ya da 3. aydan 10. aya kadar olan süre içerisinde hidrosefali tabloya hakim olur. İleri dönemde tetani ve geç psikomotor bozukluklar, kraniyografide gri cevherde kalsifikasyonlar izlenebilir. Ventrikülografide, dilatasyon görülebilir. Silvius tıkanıklığı varsa, lomber ponksiyon ile alınan sıvı temiz, ventrikül ponksiyonu ile alınan sıvı patolojik olabilir. Göz tutulumu sık olarak görülür, korioretinit tek veya çift taraflı olabilir. Diğer göz bulgularına ilaveten, lens opasitesi ve iritis gelişebilir (43).

-Tamamlanmamış Form: Sık görülür. Tek semptomlu olabilir ve izole bir korioretinitle kendini gösterebilir. Sessiz olarak ilerleyen olguların %33'ünde körlük gelişebilir. Hidrosefali, mikroftalmi, mikrosefali, ensefalopati, oligofreni, genel veya

jacksonian tip epilepsi görülebilir. Retinal tutulma ve serebral kalsifikasyon tabloya eşlik etmediği için toxoplasmosis teşhisinin konması zordur (43).

-Sessiz Form: Konjenital toxoplasmosisin en sık görülen formu olduğu tahmin edilen bu tabloda, hastaların hayatlarının herhangi bir döneminde semptom verebileceği vurgulanmaktadır (43).

Genellikle önemsenmemekle birlikte, çocuk sahibi olmak isteyen anne adaylarının, hamilelikten önce toxoplasmosis yönünden incelenerek tanı konulması büyük önem taşımaktadır. Hamileliği esnasında serolojik yöntemlerle akut toxoplasmosis şüphesi taşıdığı belirlenen hamilelerde, konjenital toxoplasmosis tanısının kesinleştirilmesi gerekir. Bu da, 17. haftadan sonra fetustan direkt olarak ultrasonografi yardımıyla amnion sıvısı veya kan alınarak, alınan materyalde spesifik antijenlerin bulunması, parazitin direkt olarak gösterilmesi, doku kültürü veya hayvan inokülasyonlarında parazitin üretilmesiyle gerçekleştirilebilir. Amnion sıvısı veya fetustan kan almak invaziv bir yöntem olmakla birlikte, fetüs kaybının %1–2 olduğu ve bu oranın beklenen kayıplardan fazla olmadığı bildirilmektedir (66,67).

Yapılan bir çalışmada, serolojik olarak toxoplasmosis şüphesi taşıdığı belirlenen 107 hamileden alınan amnion sıvıları; doku kültürü, fare inokülasyonu, ELISA yöntemi ile antijen aranması gibi metodlarla incelenmiş, fetus kanları ise fareye inoküle edilmiştir. Sonuçta anne adaylarının 9'unda *T.gondii* saptanmıştır. Parazit saptanan 9 olgunun amnion sıvılarından, birinde sadece doku kültüründe, üçünde hem doku kültürü, hem de fare inokülasyonunda, dördünde ise sadece fare inokülasyonunda parazitin ürediği görülmüştür. Fetüslerden alınan kanlar da farelere inoküle edilmiş, sonuçta dokuz olgudan yedisinin pozitif olduğu belirlenmiştir. Amnion sıvısı incelemesi ile negatif bulunan bir olgunun, fetus kanı fareye verildiğinde pozitif olduğu görülmüştür. Amnion sıvılarında ELISA ile spesifik antijenler de araştırılmış, fakat saptanamamıştır. Antijen varlığının belirlenememesi, amnion sıvılarında antijenlerin düşük konsantrasyonlarda olabileceğine antijenlerin proteolitik enzimlerle parçalanabileceğine veya amnion sıvısının hızlı değişimine bağlı olarak, geçici bir süre bu sıvıda bulunabileceklerine bağlanmıştır (67).

Toxoplasmosis tanısında, amnion sıvısı, kan, serebrospinal sıvı ve doku biyopsisi gibi çeşitli klinik örneklerin kullanıldığı, birkaç PCR tekniği geliştirilmiştir. Bu teknikler arasında “nested PCR”, sensitivitesi en yüksek testtir. Bununla birlikte, bu tekniklerin en büyük dezavantajı, uzun zamana ihtiyaç



göstermesi ve kantitatif sonuçlar verememesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Son zamanlarda real-time kantitatif PCR tekniği geliştirilmiş ve patojen tespiti, gen ekspresyonu ve düzenlemesi, alelik ayırım gibi çeşitli uygulamalar eklenmiştir.

Prenatal ultrasonografi (USG) ile konjenital toxoplasmosis vakalarının %36'sında anormalliklerin saptanabileceği bildirilmektedir. Bunların arasında bilateral ve simetrik olan ventriküler dilatasyonun sık olarak görüldüğü saptanmıştır. Hidrosefali çok hızlı geliştiğinden, doğuma kadar her ay USG'nin tekrarlanması önerilmektedir. USG ile belirlenebilen diğer anomaliler; intrakranyal kalsifikasyonlar, plasenta kalınlığının artması, asit ve hepatomegali olduğu ileri sürülmektedir. Konjenital toxoplasmosiste, intrakranyal kalsifikasyonlarla, hidrosefalinin bir arada bulunmasının karakteristik olmakla birlikte, patognomonik olmadığı bildirilmektedir (68).

Konjenital toxoplasmosis sırasında, total IgM konsantrasyonunda, eozinofil ve lökosit sayısında, glutamil transferaz ve laktat dehidrogenaz konsantrasyonlarında artma ve trombositopeni sıklıkla görülebilmekle birlikte, bu bulguların konjenital toxoplasmosis için spesifik olmadığı ileri sürülmektedir. Bu sonuçlar, parazit izolasyonu beklenmeden tedavinin yönlendirilmesinde ve fetal kan örnekleri ile yapılan incelemelerin tekrarında yol gösterici olabilmektedir (69).

Remington ve Desmont (11), konjenital toxoplasmosiste en kesin kesin tanı yönteminin Beyin-Omurilik Sıvısı (BOS) bakışı olduğunu, BOS'taki ksantokromi ve mononükleer pleositosisin birçok yenidoğan enfeksiyonunda görülebileceğini, fakat ventriküler sıvıdaki çok yüksek protein konsantrasyonunun oldukça özgün olduğunu, periferik kanda lökositöz veya lökopeni, erken evrede lenfositöz veya monositöz olabileceğini, polimorf nüveli lökositöz varlığının bakteriyel süperenfeksiyon lehine olduğunu, trombositopeninin, klinik veya subklinik toxoplasmosiste bebeklerde sık görülen peteşi ve ekimozlardan sorumlu olduğunu bildirmişlerdir.

Hamilelik öncesi taramada, akut toxoplasmosis tanısı almış kadınların, konjenital enfeksiyon riski taşımandan ne zaman hamile kalabilecekleri konusunda yetkili bir klinisyene danışmaları tavsiye edilmektedir. Danışılan otörün; risk durumunu, maternal parazitemi ve buna bağlı plasentitis belirledikten sonra saptaması önerilmektedir. Parazitemi süresi; suşun virulansı ve bireyin immun cevabına bağlı olduğu için, özgün *T.gondii* antikoru saptanmayana kadar hamileliğe izin verilmemesinin uygun olacağı bildirilmiştir. Özellikle

immunosorbent agglutination assay (ISAGA) gibi yöntemlerle, yaklaşık 1 yıl kadar IgM pozitifliği bulunması, uyarının çok destek almasına yol açmıştır. Bazı sosyal ve obstetrik faktörler nedeniyle, akut toxoplamosis tanısı almış kadınların IgM düzeyinin düşmesinin beklenemediği durumlarda, hamile kalmak için 6–12 ay beklenmesi, kısa süreli bir tedavi ile bu sürenin 6 ay gibi bir zamana indirilmesinin mümkün olacağı kanaatine varılmıştır (53).

Konjenital enfeksiyonun post-natal tanısında, çoğu enfeksiyonun asemptomatik seyretmesi nedeniyle, ya perinatal tarama sonuçlarından, ya da oküler hastalığın görülmesinden yararlanılmaktadır. Ağır olgularda; hidrosefali, serebral kalsifikasyon ve korioretinit ile ön tanıya gidilebilir. Parazitin yenidoğan kanından veya plasentadan izole edilmesi, tanı açısından çok kıymetlidir, fakat her olguda, özellikle spiramycin verilmiş annelerin çocuklarında çocuklarında bu mümkün olmamaktadır. IgG titreleri ile değerlendirme yapmak durumunda kalındığında IgG'nin yarı ömrünün 30 gün olduğu, fetusa pasif olarak plasentadan geçen maternal IgG'nin giderek azalacağı göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmiştir. 10. aydan sonra, IgG'nin pozitif olmasının konjenital toxoplamosis belirtisi olarak değerlendirilmesi önerilmiştir. Tanı konulduktan sonra, 1 yaşına kadar özgün tedavi uygulanmasının doku harabiyetini azaltacağı vurgulanmıştır. (53,70,71)

Konjenital toxoplamosis şüphesiyle doğan bebekte, anneden geçme ihtimali bulunan anti-*T.gondii* IgG'lerin titre takibi tedaviyi geciktireceği için, anneden belli bir miktar kan plasenta hasarı nedeniyle bebeğe geçmemişse, bebekte özgün IgM varlığının belirlenmesi, enfeksiyonun intra uterin olarak bulaştığının göstergesi olarak kabul edilebilir. Yarı ömrü 5 gün olan IgM'in, Double Sandwich Enzyme Linked İmmunosorbent Assay (DS-ELISA) ve İndirekt Fluoresans Antikor (IFA) yöntemine göre daha duyarlı olduğu bildirilen ISAGA yöntemi ile araştırılması, daha doğru sonuçlar verebileceği bildirilmiştir. Post natal dönemde enfekte bebeklerin %30'unda özgün IgM varlığı gösterilemediği bu nedenle de; IgA araştırılmasının, konjenital toxoplamosis tanısında DS-ELISA ile IgM araştırılmasından daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (53,70,72,73).

Hamileliği sırasında toxoplamosis geçirenlerin tedavi edilmesi, fetusun enfekte olma ihtimalini ve şiddetini azalttığı bilinmektedir. Günde 3 gr. spiramicin verilmesi, *T.gondii*'nin fetusu enfekte etme olasılığını %60 azaltmasına rağmen, enfekte olan fetusun tedavisinde başarılı olamamaktadır. Eksperimental çalışmalar, plasentanın enfeksiyonu aldıktan sonra, hamilelik süresinde enfekte olarak kaldığını

göstermektedir. Bu nedenle, hamileliği esnasında *T.gondii* ile enfekte olan hamilelere, hamilelik süresince spiramicin tedavisi verilmesinin gerekli olduğuna dikkat çekilmektedir (62).

#### 3.2.7.4 Oküler toxoplasmosis

*T.gondii* enfeksiyonları, ABD ve Avrupada'ki korioretinit vakalarının en önemli nedenidir. Tüm korioretinitlerin yaklaşık %35'inin toxoplasmosise bağlı olduğu rapor edilmiştir. *T.gondii* enfeksiyonu sonucu gelişen korioretinitlerin çoğu konjenital toxoplasmosise bağlı olup, gerek konjenital, gerekse kazanılmış toxoplasmosiste bir fokal nekrotizan retinit söz konusudur. Hastalık sıklıkla asemptomatik seyrederken, yaşamın 2. ve 3. dekatlarında semptomatik hastalık artışı gözlenir, 40 yaşından sonra ise sık görülmez. (5, 36, 74).

Klinik olarak, retinada nekrotizan bir retinit ve sekonder granülomatöz enflamasyona bağlı koroidit görülür. Lezyonlar genelde tüm retina katlarını tutmakla beraber, yalnızca iç veya dış katları da tutabilir. İç katlar tutulduğunda, üzerindeki vitreusta reaksiyon görülebilir. Dış katların tutulumunda ise, retinada seröz dekolman ortaya çıkabilir. Genelde, dış tabakaları tutan çok odaklı retinit odakları skar bırakmadan iyileşir. Birkaç nüksten sonra, tipik ve tüm retinayı tutan bir retinit şeklinde kendini gösterir. Bu bölgenin üzerindeki vitreusta da enflamasyon mevcut olup "siste far ışıkları" adlı bir görüntü ortaya çıkar. Retina ven ve arter tıkanıklıkları oluşabilir. Fokal periarteriel eksudalar ve arterlerde aterom plakları (Kyrieleis'arterioliti) oluşabilir ve retinit geçtikten sonra da kalabilir. Bu durumda çekilecek bir anjiyografide, arterde tıkanıklık veya sızıntı görülmez. Bazen ilk bulgu papillit şeklindedir. Şiddetli vitreus enflamasyonu ile birlikte olması, beyaz peripapiller lezyonlar, sinir lifi tabakası defektleri ve görmenin iyi olması toxoplasmosis etyolojisini gösterir. Fuchs'un heterokromik sikliti ve retinitis pigmentosaya benzer fundus değişiklikleri de tarif edilmiştir. Konjenital olarak alınmış enfeksiyonda, inaktif iyileşmiş bir skarın yanından aktif enfeksiyonun gelişmesi tipiktir. AIDS gibi immün yetmezliği olan hastalarda, genelde iki taraflı, çok odaklı, akut retina nekrozuna benzeyen yaygın retina nekrozu ve beraberinde ensefalit görülebilir. Vitritis daha azdır. Göz tutulumu olmadan beyin de tutulabilir. Toxoplazmosiste, eksudatif retina dekolmanı, ön üveit, sekonder glokom, retinal arterit, nöroretinit, kistoid makula ödemi, subretinal neovaskülarizasyon gibi komplikasyonlar oluşabilir. Aktif retinit odağı, 1- 2 hafta genişledikten sonra, yerinde pigmentli bir atrofik skar bırakarak birkaç ay içinde iyileşir. Retinitin oluşturduğu sinir lifi tabakası atrofisi sebebi ile kısmi optik atrofi meydana gelebilir. Edinsel toxoplazmosiste, erken dönemde tek bulgu olarak retina vaskülit, ön ve arka segment enflamasyonu görüldüğü de bildirilmiştir (1).

Tanı tipik klinik görünümün yanı sıra, laboratuvar testleri ile konulur. Eski bir korioretinit skarının yanından gelişen aktif retinit odağı, eğer kanda *T.gondii* antikoru herhangi bir dilüsyonda, hatta dilüe edilmemiş serumda bile pozitifse *Toxoplasma* korioretinitini tanısını koydurabilir. Ancak, tipik retinit tablosu olmayan, eski korioretinit skarına rastlanmayan, vitritis, periferik retinit, retina vaskülit, yaygın intraretinal hemoraji gibi tipik *Toxoplasma* retinitine benzemeyen bir tablo ile gelen, tedaviye cevap vermeyen ve/veya immün yetmezlikleri olan kişilerde ise klinik görünüm karışabilir. Bu gibi durumlarda göz içi sıvılarının değerlendirilmesi gerekir. Oküler toxoplazmosis, retinokoroidit sebebi olabilecek bakteri, riketsiya (piyojen bakteriler, kedi tırmığı hastalığı), virüs (nekrotizan viral retinit sebebi olabilecek *Herpes simplex*, *Varicella zoster*, *Cytomegalovirüs*), fungal (*Candida*) gibi enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan diğer sebepler (iskemik retinopati, ve neoplaziler

(büyük hücreli lenfoma, metastatik karsinoma), punktat iç koroidopati, diffüz tek taraflı subakut nöoretinit gibi hastalıklardan ayırt edilmelidir (2).

Tanıyı kesinleştirmek amacı ile, hümeör aköz veya vitreus; sitolojik, patolojik, immunohistokimyasal, polimerase chain reaction (PCR), özgül antikor varlığı (IgM, IgG, IgA, IgE), hücre kültürü gibi çeşitli yöntemlerle incelenebilir. Testlerin sensitivite ve spesifitesi çeşitli laboratuvarlar ve tekniklere göre değişmektedir. Sitolojik çalışmalarda, gerek enfeksiyöz, gerekse enfeksiyöz olmayan üveitlerde, en sık lenfositlere rastlandığı, T lenfosit sayısının B lenfositlerine göre daha fazla olduğu, vitreusta ise en fazla bulunan T hücrelerinin CD4+ olduğu ve enfeksiyöz üveitlerde nötrofil ve makrofajların daha fazla sayıda bulunduğu bilinmektedir (75,76).

PCR, *T.gondii* organizmalarını tanımlamak için en duyarlı ve özgül testtir. Bu testte, örnek önce, DNA parçalarını denatüre etmek için ısıtılır. Sonra *T.gondii* DNA'larını tamamlayan primerler eklenir. Bu primerler *T.gondii* DNA sına bağlanırlar. Primerleri uzatmak için, DNA polimeraz ve oligonükleotidler ilave edilir. Sonuçta, ısı ile birçok kez denatüre olup amplifikasyona uğramış çift sarmallı bir DNA parçası elde edilir. Bu parça, işaretlenmiş oligonükleotid problemleri ile hedef *T.gondii* trofozoitlerine hibridize edilir. Etkili bir yöntem olduğu için, 10 tane trofozoit gibi az sayıda mikroorganizma olsa bile tanı konulabilir. Hümeör aközde ise, *T.gondii* DNA'larını saptayarak pozitif tanı koyma olasılığı %18- 34 arasındadır. Bu testin bir diğer önemi, erken dönemde, daha göz içi sıvılarda antikor yükselmesi oluşmadan mikroorganizmanın tanınma olasılığıdır. Ayrıca, AIDS gibi immüsupresyon oluşturan hastalıklarda, göz içi antikor miktarı zayıf olacağı için PCR daha değerlidir. Bir çalışmada, AIDS'li hastalarda, göz içi sıvılarda, en değerli toxoplasmosis arama yönteminin PCR olduğu ve diğer immüsupresyon ve immün sistemi normal olan hastalarda göz içi sıvılarındaki lokal antikor yapımı ile beraber, PCR kombinasyonunun daha doğru sonuç verdiği belirtilmektedir. (75, 77-79)

PCR'da yanlış negatif veya yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir. Yanlış negatif sonuçların bir sebebi teknik ile ilgilidir. Laboratuvarlar değişik teknikler kullanmaktadır, nested PCR gibi daha hassas tanı yöntemleri her laboratuvarda yoktur. Kullanılan tekniğin sensitivitesinin zayıf olması, vitreusa mikroorganizmanın girmemiş olması veya hümeör aköz ve vitreustaki PCR inhibe edici faktörler sebebi ile tanı konulamayabilir. Yanlış pozitif sonuçlar ise; kontaminasyon, tekniğin çok hassas olması sonucu latent virüsleri de tesbit etmesi veya DNA'sı benzer bir mikroorganizmaya çapraz reaksiyon yolu ile olur. PCR ile mikroorganizmanın saptanabilmesi için, enfeksiyonun akut durumda olması ve mümkünse etkenin vitreusta aranması uygun olur. Tedavi görmüş olmanın hastalığın erken safhalarında PCR tanısını etkilemediği bildirilmektedir. Atipik retinit ile başvuran 15 olgunun 7'sinde, vitreus örnekleri ile *T.gondii* tesbit edilmiştir. Bu olguların 5'inde serolojik testler eski, 2'sinde akut *Toxoplasma* enfeksiyonunu düşündürmektedir. İmmünyetmezliği olan hastalardaki *Toxoplasma* ensefalitinde ise, kanda mikroorganizmayı izole etme şansı düşük olarak bildirilmektedir. Sensitivitesi %25, spesifitesi %100 olup, pozitif bulunursa değerlidir (80-82).

Geçirilmekte olan *T.gondii* enfeksiyonu, serum örneğinde parazite özgü IgM ve IgA antikorlarının tayin edilmesi ile saptanabilir. IgM, enfeksiyonun ilk haftasında ortaya çıkmaya başlar, 1. ayda pik yapar ve genellikle 9. ayda kaybolur. Fakat immünadsorban aglütinasyon testleri gibi çok hassas testler uygulanırsa, enfeksiyondan 1 yıl sonra bile tayin edilebilir. Konjenital olarak enfekte olmuş çocuklarda, toxoplasmik retinokoroidit reaktivasyonları gelişirse, IgM tipi antikorların tekrar ortaya çıktığı sporadik olarak bildirilmiştir. Parazite özgün IgA

ise, primer enfeksiyondan 2–4 hafta sonra ortaya çıkar, 2. ve 3. aylarda pik yapar, 7–9. ayda kaybolur. Oküler toxoplazmosisin serolojik tanısı, tipik göz bulguları yanında, kanda *T.gondii*'ye özgü antikorlarının tayin edilmesi ile konulur. Ancak toplumda, çoğu kişi *T.gondii* ile temas etmiş olduğu için, oküler bulguları tipik olmayanlarda, diğer retinokoroidit sebepleri ile ayırıcı tanı yapmak gerekir (1).

Kliniğin şüpheli olduğu durumlarda, intraoküler IgG antikor yapımı araştırılabilir (Goldmann-Witmer katsayısı) veya hüner aköz ve/veya vitreusta PCR ile *T.gondii* tayini gerekebilir. *T.gondii* retinokoroiditinde, PCR ile hüner aközün incelenmesi ile ancak olguların üçte birinde tanı konulabilmektedir. Göz içi sıvıların, özellikle vitreusun, immüoglobülinler ve lokal antikor yapımı teorisi açısından incelenmesi özellikle immün yetmezliğı olmayan, antikor yapımının normal olduğu hastalarda ve antikor miktarının yükselmesinin beklendiğı enfeksiyonun ilk 3 haftasından sonra değer kazanır. Bu testler, kanda ve göz içi sıvılarında uygulanabilir. Eğer gözdeki lezyon toxoplazmosise benziyor, ancak serum antikorları negatif ise, dilüe edilmemiş serumda antikorlara bir kez daha bakılmalıdır. Sabin Feldman boya testi; ELISA ile IgG, IgM, IgA, IgE araştırılması, diferensiyal aglütinasyon testi (AC/HS); avidite testi ve IgE immünadsorban aglütinasyon testleri, *T.gondii*'nin serolojik profilini oluşturur. Eğer IgM antikorları pozitif bulunursa, retinitin edinsel akut bir enfeksiyon olup olmadığını tayin etmek için, *Toxoplasma* serolojik profili gerekir. Bir çalışmada, akut *T.gondii* enfeksiyonundan 7 yıl sonra bile IgM'nin pozitif olduğu ve yeni geçirilmiş *Toxoplasma* enfeksiyonu olup olmadığını anlaşılması için IgG avidite testi yapılması gerektiğı, pozitif bulunan IgM nin başka testlerle desteklenmesi veya titre artması durumunda akut enfeksiyondan bahsedilebileceğı bildirilmektedir (83).

Göz içi sıvılarda tesbit edilen antikorlar iki kaynaktan gelebilir. Birinci yol kan-retina bariyerinin bozulmasına bağılı olarak kan yoluyla, ikincisi ise intraoküler B hücreleri yolu ile dir. Goldmann ve Witmer, 1954 yılında göz içinde yapılan antikorların saptanması için bir yöntem geliştirmişlerdir (75).

Goldmann-Witmer katsayısı:

$$C = \frac{[ \text{Anti-Toxoplasma IgG (aköz hüner / serum) } ]}{[ \text{Total IgG (serum / aköz hüner) } ]}$$

Total immünglobülinlere nefelometre ile bakılır. Bu katsayı >1 olunca, teorik olarak göz içi antikor yapımı vardır. Ancak, değişik testlerdeki farklılıklar göz önüne alındığında, katsayı 3'ü geçince göz içi antikor yapımından bahsedilebilir. İki farklı virüsün katsayıları farkına C' adı verilir ve poliklonal B hücresi aktivasyonu sonucu olabilecek yanlış pozitif sonuçlar, C ve C'değerlerinin kombinasyonu ile ortadan kaldırılabilir. C' değeri 4 ve 4 üzerinde ise C' oranı pozitif sayılabilir. Goldmann-Witmer katsayısı, bazı durumlarda yanlış negatif sonuçlar verebilir. Bu durumlar, antikor yapımına başlamadan, hastalığın erken döneminde örnek alınması veya dolaşımında yüksek miktarda IgG titrasyonu varsa ortaya çıkar (75,77).

### 3.2.8 TANI

Toxoplasmosisin laboratuvar tanısı, *T.gondii*'nin muayene materyalinde görülmesine, izole edilmesine, antijen veya meydana gelen antikorların saptanmasına dayanır.

#### 3.2.8.1 *T.gondii*'nin izolasyonu ve etkensel tanı

Bu amaç için, beyin-omurilik sıvısında, derideki lezyonlarda, lenf bezlerinde, kanda, beyin ve kemik iliği ponksiyonu ile elde edilen materyalde, balgamda, idrarda ve biyopsi için alınan muayene maddelerinde *T.gondii* araştırılabilir. Elde edilen materyallerden yayma preparatlar hazırlanıp, boyanarak incelenebilir (84).

Eğer muayene materyali biyopsi ile alınmış ise doku kesitleri alınıp, hematoksilen-eozin ile boyanarak incelenebilir. Bu şekilde etken aranması ve görülmesi oldukça zor olduğundan, parazitler görülemediği zaman, toxoplasmosis yoktur denilemez. Hazırlanan preparatlarda etken görülemediğinde, deney hayvanlarına inokulasyon yapılabilir. Deney hayvanı olarak en fazla, beyaz laboratuvar fareleri kullanılır. Ancak *T.gondii* izolasyonu için laboratuvarda kullanılan farelerin, doğal enfeksiyonlu olabileceği düşünülerek, kullanmadan önce serolojik testlerle sağlam olduğu kontrol edilmelidir. Şüpheli materyalden hazırlanan süspansiyonlar, farelerin peritonu içine veya beynine inokule edilerek etken saptanmaya çalışılır. Etkene rastlanmadığı takdirde farenin, karaciğer, dalak ve beyininden elde edilen süspansiyonlardan, sağlam farelere inokulasyon yapılabileceği gibi, 6 hafta sonra kuyruk veni veya orbital sinüslerden alınan kan serolojik olarak (Dye test, direkt aglütinasyon testi, IFA testi) incelenebilir. Aynı materyalden, doku kültürüne ve embriyonlu tavuk yumurtasına da inokulasyon

yapılabilir. Tanı amacı ile rutin olarak hücre kültürü kullanılarak da başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin, insan fibroblastlarına 10 ml kadar amniyon sıvısı inoküle edilerek, 48-72 saat sonra *T.gondii* görülebilmektedir (7,85,86).

*Solid dokularda, parazit, dokunun her tarafına eşit olarak dağılmadığı için görülmesi her zaman kolay olmamaktadır. Beyin biyopsilerinin özellikle CT eşliğinde yapılması ve saptanan nekroz alanlarından biyopsi alınması uygundur. İğne biyopsisi daha az invaziv bir yöntem olmasına rağmen, açık biyopsi ile alınan materyalde parazitin bulunma şansı artmaktadır. Lenf nodu kesitlerinde doku kistleri veya takizoitler nadiren görülmekte, tanının genellikle toxoplasmosise özgü epitelioid ve histiositik hücrelerin lokal olarak toplanması ile oluşan reaktif hiperplazi, fokal medüller retikulozis, psödogramülomlar gibi histolojik bulguların saptanmasıyla konduğu görülmektedir. Ancak, toxoplazmik LAP'daki histolojik değişiklikler yalnızca akut toxoplasmosisi düşündürmekte, kesin tanı koydurucu olamamaktadır. Beyin kesitlerindeki tipik bulgular ise; iyi sınırlanmış nekrotik alanlar ile bunların kenarlarında arteritis, enflamatuvar infiltrasyon bulunması, astrosit hücrelerinde artma ve ödem olarak sıralanmaktadır. Bunların tek başına bulunmasının spesifik olmadığına da dikkat çekilmektedir. Diğer dokulardaki histolojik bulgular, kistlerin çevresindeki enflamasyonsuz bölgeden, takizoit ile ilgili akut nekrotizan lezyonlara kadar değişen düzeydedir. Eğer etkenin varlığı gösterilemezse, bu değişikliklerin hiçbirisi toxoplasmosis tanısı için kesin değildir (5,7,87).*

*Lenfadenopatik formda tükürükten parazit izolasyonu %60 pozitif sonuç vermesine rağmen, izolasyondaki güçlükler, enfeksiyon riski, zaman alıcı olması, çoğu laboratuvarın hayvan besleyecek kapasitede olmaması toxoplasmosisin tanısında serolojik yöntemlerin gelişmesine yol açmıştır (11).*

### **3.2.8.2 Hücresel immünite testleri ile tanı**

#### Toxoplasmin deri testi

*T.gondii* enfeksiyonları, parazite karşı hücresel bir immünite ile sonuçlanır. Bu durum gecikmiş bir hipersensitiviteyi ortaya çıkaran “Toxoplasmin Deri Testi” ile gösterilebilmektedir. Toxoplasminin ön kolun iç yüzüne intradermal olarak enjeksiyonundan 48- 72 saat sonra, en az 5mm çapındaki endürasyonun pozitif olarak değerlendirilmesi şeklinde standardize edilmiştir. Ancak bu testin diğer testler ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Deri testi konjenital toxoplasmosisin tanısında kullanılamamaktadır (7).

#### Antijen spesifik lenfosit transformasyonu

*T.gondii* antijenlerine karşı lenfosit transformasyonu, konjenital toxoplasmosisin tanısında hem sensitif (%84), hem de spesifik (%100) bulunmuştur. *T.gondii* enfeksiyonuna karşı oluşan lenfosit transformasyonu, 3 ay ve

üzerindeki hem semptomatik, hem de asemptomatik çocuklarda güçlü bir toxoplasmosis kanıtı verirken, 2 ay ve altındaki çocuklarda, yalancı negatif sonuçlar verebilir (7).

### **3.2.8.3 PCR (Polymerase Chain Reaction)**

PCR yönteminin geliştirilip, uygulamaya konmasından sonra moleküler biyoloji alanında çok büyük ilerlemeler meydana gelmiştir. Bu yöntemin temeli, spesifik DNA sekanslarının çoğaltılmasına ve bundan yararlanılarak istenilen DNA'nın aranmasına ve saptanmasına dayanmaktadır. Tekniğin uygulanışı sırasında DNA'nın çift sarmal yapısı bozulup, tek zincir haline getirilmekte ve daha sonra primerler (nükleotid dizisi) uygun yere bağlanarak, tek zincir haline getirilen DNA'nın karşılığını oluşturmaları sağlanmaktadır. Bu işlemin 25-45 defa tekrar edilmesi ile çoğaltılan spesifik DNA daha sonra görünür hale getirilmektedir (88).

1990 yılında Grover ve ark. (89), konjenital toxoplasmosis tanısı için, amniyon sıvısında PCR ile *T.gondii* DNA'sını saptamışlardır. Yapılan çalışmalarda, yalancı pozitifliğe rastlanmamış fakat yalancı negatiflik görülmüştür. Konjenital toxoplasmosiste, PCR ile *T.gondii* araştırılmasına en uygun dokular sırası ile BOS, kan ve beyindir (7,90).

*T.gondii*'nin 35 tekrar sekansı olan B1 geni, PCR ile amniyon sıvısında araştırılmış, alınan sonuçlar aynı kişilerin fetal kan örneklerinde *T.gondii* spesifik IgM antikoları ve amniyon sıvısının fare inokülasyonu sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Bu değerlendirmeler neticesinde, PCR'ın yalancı pozitif sonuçlar vermediği ve konjenital toxoplasmosisin tanısında güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir. Hohlfeld ve ark.(91) amniotik sıvının PCR ile incelenmesinin konjenital toxoplasmosis tanısında güvenli, hızlı ve doğru sonuçlar verdiğini ve güvenilir bir tanı yöntemi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Oda ısısında 1-2 hafta bekletilen amniyon sıvılarında, PCR yöntemi ile parazitin DNA parçacıklarının saptanabileceği belirtilmiştir (89,92).

### **3.2.8.4 Serolojik tanı**

Tüm rutin in-vitro tanı yöntemlerinde, *T.gondii*'ye karşı oluşmuş özgün humoral immunitenin araştırılması hedeflenmiştir. Bu amaçla, pozitif serumdaki özgün antikoların, *T.gondii* antijeni ile reaksiyonu araştırılmıştır. *Toxoplasma* serolojisinin anlaşılabilmesi için immunolojik cevabın üç aşamasının bilinmesi gerekmektedir (11).



1-Enfekte konak, öncelikle parazit membran antijenlerine, daha sonra da sitoplazma antijenlerine karşı özgün antikor oluşturur.

2-İlk oluşan özgün antikor tipi IgM tipi olup, bunu, ömür boyu kanda kalacak olan IgG oluşumu izler.

3-*T.gondii*'nin kompleks antijenik yapısındaki bazı antijenlerin, çok sıradan olması nedeniyle, özgün olmayan (doğal) antikorlarca tanındığı gösterilmiştir. Monoklonal antikor (McAb) çalışmaları ile, *T.gondii*'ye ait şimdilik 20 tip membran antijeni, 6 tip sitoplazma antijeni, 4 tip miks antijen (hem membran, hem de sitoplazma), 2 tip de ekzo-antijen bulunmuştur (19).

Bireyler, özgün antijene yönelik antikor cevabı miktarında ve tanınan epitop sayısında belirgin farklılıklar gösterir, sınırlı antijen profiline yönelik testler bu nedenle daha az değerlidir. Rutin testler ile özgün IgA, IgG ve IgM antikorları aranırken, DT ile komplemanı bağlayan IgG ve IgM antikorları saptanabilir (53, 93).

Serokonversiyon izleminde seri örneklerin temininindeki zorluklar, akut toxoplasmosisteki nonspesifik klinik ve bulguların varlığı, hastalığın erken dönemlerine ait Western Blot verilerinin yetersizliği, parazitin kültivasyonu ile akut-kronik formların ayırlanamaması, IgM sonuçlarının kıyaslanabileceği referans bir testin gerçekleştirilememiş olması, toxoplasmosis serolojisindeki temel sorunlar olarak gösterilmiştir. Akut enfeksiyon sırasında dolaşan antijenleri saptamaya yönelik geliştirilmiş bir grup testin özellikle immun sistemi bozuk şahıslarda daha kullanışlı olacağı bildirilmiştir (53).

#### **3.2.8.4.1 Sabin-Feldman Dye Test**

Feldman ve Jacobs'a atfen (94,95), Dye test, 1948 yılında Sabin-Feldman tarafından tanımlanmıştır. Test, daha sonra Feldman ve Lamb tarafından 1966 yılında, testin plaklarda yapılması ve invert mikroskop ile değerlendirilmesi gibi mikro modifikasyonlar ile toxoplasmosis tanısında daha kolay uygulanabilir hale getirilmiştir.

Fare periton sıvısından elde edilen canlı *T.gondii* takizoitleri, hasta serumu ve kompleman ile 1 saat 37 C'de tutulduktan sonra metilen mavisi ile boyanırlar. Serumda *T.gondii* spesifik antikorları bulunduğu, oluşan antijen-antikor kompleksi, komplemanın aktive olmasına neden olmakta ve *T.gondii* trofozoitleri eriyip parçalanmaktadır. Membran bütünlüğü bozulan parazit, boya alamamaktadır. Serumda spesifik antikorlar bulunmadığında ise, antijen-antikor kompleksi

oluşmamakta, kompleman aktive olmadığı için takizoitlere etki yapamamakta ve takizoitler bozulmadan kaldıklarından dolayı boyanmaktadırlar (94,96,97).

İnternasyonal Ünite olarak ifade edilen sonuçlar, 1000 ünite /ml olan standart referans serumla karşılaştırılarak değerlendirildikten sonra elde edilmektedir. Pozitif titreler, 2- 100.000 ünite/ml arasında değişmekle beraber, normal değerler 2- 125 ünite/ml dir.

Dye test, *Hammonidia hammondii* enfeksiyonlarında ve kan transfüzyonundan sonra düşük titrede yalancı pozitiflik verebilir. İmmun yetmezlikli kişilerde ise yalancı negatif sonuçlar ortaya çıkabilir. *T.gondii* enfeksiyonun başlangıcından 1–2 hafta içinde Dye test sonuçları pozitifleşir, 2 ay içinde en yüksek seviyeye ulaşır ve sonra yavaş yavaş düşerek, ömür boyu düşük titrelerde pozitif olarak kalır (97).

#### **3.2.8.4.2 Direkt aglütinasyon testi (DAT)**

İlk defa Fulton ve ark. tarafından 1959 yılında tanımlanan bu testin temeli, formalin ile fikse edilen *T.gondii* trofozoitlerinin, özgün antikolarla karşılaştıklarında aglütinasyon oluşturmaları esasına dayanmaktadır (98).

Çok sayıda trofozoit gerektirmesi ve *T.gondii*'ye özgün olmayan IgM'e bağlı yalancı pozitif sonuçlar vermesi nedeniyle çok fazla kullanılmamaktadır. Desmont ve ark. (99) bu test için gerekli *T.gondii* trofozoitlerini, fare sarkoma hücre serilerinden oluşan kültürlerde ürettiklerini ve serumları önceden 2-Merkaptoetanol (2ME) ile işleme sokarak IgM'ye bağlı çapraz reaksiyonları ortadan kaldırdıklarını bildirmişlerdir. Bazı durumlarda ise 2ME konsantrasyonunun çok yetersiz kalarak, IgM'yi inaktive edemeyebildiği bildirilmektedir.

Yapılan bir çalışmada, 600.000 serum Dye test ve DAT ile değerlendirilmiş, her iki testten alınan sonuçlar arasında %98'e varan uyum olduğu gösterilmiştir. Titreleler arasındaki farklılıkların, kişilerin enfeksiyonu almalarından sonra geçen süre ile bağlantılı olduğu ve Direkt aglütinasyon (DA) testindeki titrelerin, akut enfeksiyonlarda Dye test titrelerine göre daha düşük, kronik enfeksiyonlarda ise DA testindeki titrelerin, Dye test titrelerinden daha yüksek olduğu bildirilmektedir (99).

#### **3.2.8.4.3 Differential aglütinasyon testi (DAT)**

Akut ve kronik toxoplasmosis ayırımının, asetonda fikse edilmiş trofozoitler kullanılarak yapılan aglütinasyon ile formalinde fikse edilmiş trofozoitler kullanılarak yapılan aglütinasyon testlerinden alınan sonuçlar

karşılaştırılmıştır. IgG ve IgM antikorlarının saptandığı olgularda enfeksiyonun akut olup olmadığına karar verilmesi konusunda HS (formalinle fiske edilmiş takizoitler) / AC (asetonla fiske edilmiş takizoitler) testinin özellikle önemli olduğu bildirilmiştir (100).

Düşük aviditeli ve IgM'si pozitif olan, akut toxoplasmosis düşünülen kişilerin serumlarına DAT yapıldığında, akut patern gösterdiği ve diğer testlerle uyumlu olduğu bildirilmiştir (101).

*T.gondii* IgG antikorlarını saptayan aglütinasyon testinde kullanılan asetonla fiske edilmiş takizoitlerin, akut toxoplasmosis tanısında önemli olduğu bulunmuştur. Formalinle fiske edilmiş takizoitlerin ise, hem akut, hem de kronik enfeksiyonların tanısında değer taşıdıkları gösterilmiştir. AC antijenlerinin takizoitlere spesifik olduğu, bradizoitlerde bulunmadığı, HS antijenlerinin ise, hem takizoit, hem de bradizoit yüzeyinde bulunduğu saptanmıştır. AC antijenleri, *T.gondii* enfeksiyonunun erken döneminde çoğalan takizoitlerdeki spesifik antijenlere karşı oluşan antikorları tanıyabildiğinden, bu dönemdeki enfeksiyonun saptanmasında asetonla fiske edilen antijenlerle yapılan aglütinasyon testinin değerli olduğu bildirilmiştir (102).

#### **3.2.8.4.4 Latex aglütinasyon testi (LAT)**

Antijen ile duyarlılaştırılan latex partiküllerinin, duyarlılaştırıldıkları antijene özgü antikorlarla karşılaştıklarında aglütinasyon oluşturmaları esasına dayanmaktadır. Toxoplasmosis tanısında, sonikasyonla parçalanmış *T.gondii* trofozoitlerinin sitoplazma ve membran antijenleri ile duyarlılaştırılmış latex partiküllerinden yararlanılmaktadır.. LAT'dan alınan sonuçlar, Dye test ile karşılaştırılarak değerlendirildiğinde, sensitivitesinin %99, spesifitesinin %81 olduğu bulunmuştur. LAT sonuçlarının, non-spesifik IgG lere bağlı olarak %1-2 yalancı pozitiflik verdiği de görülmüştür. Araştırmacılar, LAT sonuçlarının, Dye test kadar güvenilir olmadığını, ancak büyük kitle taramalarında kullanılmasının uygun olabileceğini bildirmişlerdir (97).

İngiltere'de, 4450 toxoplasmosis şüpheli olgu, LAT ve Dye test ile serolojik olarak incelenmiş, bu iki testten elde edilen sonuçların analizi yapılmıştır. LAT'den alınan sonuçların 59'u (%1.3), Dye test ile doğrulanamamıştır. Sonuçlardaki farklılığın, spesifik olmayan IgM antikorları ile ilişkili olduğu, serumların inaktivasyonunun, *Cytomegalovirus* (CMV) enfeksiyonunun ve *Hepatit B virüs* "e" antijeninin sonuçları etkilemediği bildirilmiştir. Yalancı pozitif sonuçlar veren

serumlar, 2ME ile muamele edildikten sonra DAT ile değerlendirildiğinde, 1 olgu haricindekilerde yalancı pozitifliğin ortadan kalktığı görülmüştür (70).

#### **3.2.8.4.5 Latex slide aglütinasyon testi (LSAT)**

Eriyik antijenlerle kaplanmış polistren partiküllerinin bir lam üzerine kaplandıkları, antijene özgü antikor içeren hasta serumu ile karşılaştıklarında gözle görülen aglütinasyon vermeleri prensibine dayalı bir yöntemdir. Dye test ile karşılaştırıldığında, sensitivitesinin %98.7, spesifitesinin 95.8 olduğu görülmüş ve immun sağlam kişilerde  $1/16 \geq$  aglütinasyonun pozitif olarak değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiş, LSAT'ın yerini tutamayacağı vurgulanmıştır (97).

#### **3.2.8.4.6 İndirekt hemaglütinasyon testi (IHAT)**

Toxoplasmosisin tanısında ilk defa 1957 yılında Jacobs ve Lunde tarafından kullanılmışlardır. *T.gondii* antijenleri ile işaretlenmiş koyun eritrositlerinin, özgün antikorlar içeren serum ile karşılaştırıldıklarında aglütine olma prensibine dayanır. IHA testindeki titreler, Dye teste nazaran daha yüksek titrasyonlarda olup, daha geç pozitif olurlar. Konjenital toxoplasmosis vakalarında tavsiye edilmemektedir, çünkü Dye testin pozitif çıktığı birçok vakada yalancı pozitifliğe rastlanmıştır (7).

Pürivik asitle duyarlılaştırılmış koyun eritrositlerinin 5 °C'de 1 yıl bozulmadan kalabildiği ve IHA testinde kullanılabildiği açıklanmıştır. Bir çalışmada, 850 serum IHAT ve Dye test ile değerlendirilmiş ve dilusyonlardaki 4 kat artış sınır olarak kabul edildiğinde sonuçların 745'inin (%88) uyumlu bulunduğu, 105 serumda ise (%12), iki test arasındaki farkın 4 kattan fazla olduğu görülmüş ve IHAT'ın toxoplasmosis tanısında kullanılabileceği kanısına varılmıştır (103).

#### **3.2.8.4.7 Kompleman fiksasyon testi (CFT)**

Kompleman, omurgalı serumlarında bulunan, antikor ile ilişkisi olmayan, uygun antijen-antikor kompleksine bağlanıp sitolizlere neden olabilen, proteinden oluşmuş bir sistem olarak tanımlanmaktadır. CFT, komplemanın bu özelliğinden yararlanılarak geliştirilmiş, değişik viral ve paraziter hastalıkların tanısında başarıyla kullanılan bir testtir (104).

Kompleman fiksasyon testinde iki farklı antijen-antikor kompleksi söz konusudur. Bunlardan biri, testte kullanılan antijen ve teste alınan serumda bulunma olasılığı olan antikor ile oluşan kompleks iken, diğeri, hemolitik serum (= koyun eritrositlerine karşı oluşturulmuş antikor) ile koyun eritrositlerinden oluşan komplekstir. İlk önce şüpheli serumlar ile antijen bir araya getirilmekte, daha sonra ortama kompleman ilave edilmektedir. İlk işlemde antijen-antikor kompleksi

oluştuyorsa, kompleman bu komplekse bağlanmakta, aksi halde serbest olarak kalmaktadır. Test ortamına, ikinci kompleks olan hemolitik serumla (antikorla) karşılaştırılmış eritrositler ilave edildiğinde, kompleman bir önceki komplekse bağlanmış ise, ortamda serbest kompleman kalmadığından ikinci komplekse tutunmamaktadır. Eğer birinci basamakta kompleks oluşmamışsa, kompleman ortamda serbest olarak bulunmakta ve ikinci komplekse bağlanarak eritrositlerin lizisine neden olmaktadır. Kompleman fiksasyon deneyi ile kan serumlarında ve diğer vücut sıvılarında parazit, virüs gibi enfeksiyon etkenlerinin antijenleri veya bu etkenlere karşı oluşmuş antikolar aranabilmektedir. Testin sonucu ise, eritrositlerde meydana gelen lizise bakılarak çıplak gözle değerlendirilebilmektedir. Eritrositlerin lizise uğraması test sonucunun negatif, eritrositlerin sağlam olarak kalması ise pozitif olduğunun göstergesi olarak kabul edilmektedir (104).

Kompleman fiksasyon testi ile saptanan *T.gondii* spesifik antikolarının, Dye test ile biraz daha erken saptanabildiği ve Dye testin CFT'ye göre daha uzun süre pozitif olarak kaldığı pek çok çalışmacı tarafından iddia edilmektedir (95).

#### **3.2.8.4.8 Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)**

ELISA plaklarının kaplandığı eriyik halde bulunan *T.gondii* antijenleri ile belirli dilüsyonlardaki insan serumunun karşılaştırılmasına ve buna enzim işaretli anti-insan antikoları ve daha sonra substratın ilave edilmesi ile renk değişikliği oluşması esasına dayalı bir testtir (7,105).

ELISA, mevcut çoğu serolojik tekniklerin yerini almış olup, gebe, fetus ve yenidoğandaki IgG, IgM, IgA antikolarını saptayabilmektedir. Bu test ile artmış antikor titresi en az Dye test ve IFAT'da olduğu gibi erken dönemde saptanabilir (7,105).

Antijen kaplı plakla yapılan yöntem; indirekt ELISA veya sandviç ELISA olarak da adlandırılır. Bu yöntemde, plaklar eriyik antijenle kaplanmakta, üzerine antijene özgü antikor içerdiğinden şüphelenilen serumlar konulmaktadır. Bu işlem sonucunda ortamda antikor varsa, antijen-antikor kompleksi oluşmaktadır. Daha sonra plaklara enzim işaretli antiglobulin ve enzime spesifik substrat ilave edilerek reaksiyonun bir renk değişimi meydana getirmesi sağlanır. Bu değişim, gözle veya bir spektrofotometre yardımıyla değerlendirilir (106).

Antikor kaplı plaklarla yapılan yöntem; iki yönlü veya sandviç ELISA olarak adlandırılan yöntemde, biri örnekteki spesifik antijeni yakalayan, plağa bağlı, diğeri ise antijeni tanımlamak için kullanılan, işaretlenmiş olarak adlandırılan iki

antikor kullanılır. Class capture ELISA olarak adlandırılan yöntemde ise, plağa bağlanan anti-antikor ve bilinen bir antijen yardımıyla, bu antijene özgü olmuş antikorlar araştırılmaktadır. Plaklara öncelikle anti-antikor bağlanır, üzerine şüpheli serumlar konur. Ortama daha sonra, araştırdığımız antikorun oluşumuna neden olan enzim işaretli antijen ilave edilir. Oluşan reaksiyon substrat yardımıyla görülür hale getirilir. Bu yöntem akut toxoplasmosis tanısında önemli bir yere sahip olup, *T.gondii*'ye spesifik IgM'lerin saptanmasında çok başarılıdır (97,106).

#### **3.2.8.4.9 Immunosorbent Agglutination Assay (ISAGA)**

Anti-insan IgM monoklonal antikorları ile kaplanmış plakların, insan serumunda bulunan IgM antikorları ile birleşmesi ve ortama konulan *T.gondii* trofozoitlerinin, özgün IgM'ler varlığında aglütine olması esasına dayanır (7).

ISAGA'nın, spesifik IgM'i, capture ELISA, indirekt ELISA ve IFA testlerinden daha yüksek bir duyarlılıkla saptadığı, immun sistemi sağlam olanlarda, spesifik IgM'lerin enfeksiyonun başlangıcından 12-24 ay sonra bile pozitif olarak bulunabileceği bildirilmektedir. Hamileliği sırasında bu test ile IgM pozitif bulunan annelerin, konsepsiyondan önce enfeksiyonla karşılaşma ihtimali göz önünde bulundurularak, bu tür durumlarda sensitivitesi daha düşük testlerle IgM taramasının yapılması önerilmektedir. Fetus, yenidoğan ve AIDS hastalarında ise, immun sistem yeterince sağlıklı olmadığından, düşük seviyedeki IgM cevabını saptamada, sensitivitesi yüksek olan ISAGA testinin daha değerli olduğu bildirilmektedir (97).

#### **3.2.8.4.10 Floresans antikor testi (FAT)**

Direkt Immunofloresans Antikor (DFA): Bu yöntemde, aranan antijeni içerdiği düşünülen materyal, lam üzerine yayılarak fiske edilmektedir. Şüpheli materyalde, aranan antijen varsa, özel işaretli antikorlar yardımıyla bunlar görülür hale getirilmektedir. Aranacak her antijen için, gereken tüm antikorların işaretli olması gerektiğinden metodun kullanım alanı oldukça sınırlıdır (107).

IFA: Lam üzerine fiske edilmiş antijenler ve flurescein isotiocyanate (FITC) ile işaretli spesifik anti-antikor (antiglobulin) yardımıyla, şüpheli serumlarda antijene spesifik antikorların araştırılması prensibine dayanmaktadır. Değişik sulandırılmaları yapılan serumlar, lama fiske edilmiş antijenle inkübe edilip yıkandıktan sonra oluşan antijen-antikor kompleksi, FITC ile işaretli spesifik anti-antikor ile görünür hale getirilir Bu testte kullanılan *T.gondii*'lerin canlı olması gerekmediği için, canlı *T.gondii* kullanımından doğan sakıncalar ortadan kalkmıştır (97,107).

IFA testinde, yalancı pozitif sonuçlara, romatoid ve anti-nükleer faktörlerin yol açabildiği belirlenmiştir. Bu testin, *T.gondii*'ye spesifik IgM'lerin tanısında, ELISA ve DT'den daha az spesifik bulunduğu ve sonuçların mutlaka daha hassas testlerle doğrulanması gerektiği bildirilmektedir (97).

*T.gondii* trofozoitlerinin özellikle polar kısmında bulunan Fc reseptörleri, immunoglobulinleri non-spesifik olarak tutmakta ve yalancı pozitif sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilmektedirler. Bu reseptörler, test öncesinde Fc ile doyurularak yalancı pozitif sonuçlar engellenebilmektedir (108).

#### **3.2.8.4.11 Western blot (Immunoblotting)**

Ayrıştırılan proteinlerin jellerden membranlara transfer yöntemidir. Elektroforez ile jel içinde ayrıştırılan ve nitrosellüloz membran üzerine transfer edilen proteinlerin bant örneklerinin, orijinal jel üzerindeki örneklerin tam bir kopyası olduğu ortaya konmuştur. Proteinlerin membranlara transferi Western blot yöntemi, DNA izolasyonu için yapıldığında Southern blot, RNA izolasyonu için yapıldığında ise Northern blot olarak isimlendirilmiştir (109,110).

#### **3.2.4.8.12 Enzim-Linked İmmunofiltration Assay (ELIFA)**

Bu yöntemle, mikropor membran yardımıyla gerçekleştirilen immunopresipitasyon sonrasında özgün antikorlar ve enzimle işaretli antikor kullanılarak, immunofiltrasyon ile antikor izotipleri saptanabilmektedir. ELISA yönteminin immunofiltrasyona uyarlanması olarak tanımlanan bu yöntemle, konjenital toxoplasmosisli bebekler ile annelerinde spesifik antikorlar sınıflandırılıp, karşılaştırılabilmekte ve konjenital toxoplasmosis tanısı gerçekleştirilebilmektedir (111).

#### **3.2.4.8.13 Toxoplasma avidite testi**

Antijen bağlayan avidite testleri, *T.gondii*'ye bağlanan antikorun aviditesinden yola çıkılarak enfeksiyonun süresini saptamakta kullanılan yöntemlerdir. Antijen ile antikor arasında oluşan hidrojen bağlarının üre ile kolaylıkla parçalanması düşük, zor olarak parçalanması ise yüksek avidite olarak tanımlanmaktadır. Enfeksiyonun erken döneminde düşük aviditeli antikorlar saptanırken, enfeksiyon ilerledikçe yerlerini yüksek aviditeli antikora bırakırlar. Antikorların antijene bağlanma gücü ELISA avidite testleri ile belirlenebilmektedir. Antijen ile antikor reaksiyonunun gerçekleştirildiği ELISA plakları, üreli ve üresiz olarak ayrı ayrı yıkanmakta ve üreli yıkama sonrası ölçülen absorbands değeri, üresiz

yıkama sonrası absorbans değerine bölünerek elde edilen değer 100 ile çarpılmakta ve sonuç avidite indeksi olarak kabul edilmektedir.

### **3.2.9 TEDAVİ**

Toxoplasmosis tedavisinde kullanılabilecek çok sayıda ilaç olmamasına rağmen, hekimlerin karar vermekte zorlandığı nokta, tedavinin gerekli olup olmadığı, gerekliyse hangi ilaçların kullanılacağıdır. Enfeksiyonun çoğunlukla asemptomatik geçirilmesi, semptomatik olguların çoğunlukla kendiliğinden düzelmesi kafaları karıştırmaktadır. Tedavi yönünden üzerinde durulması gereken esas klinik tablolar, sonuçların çok ciddi olması sebebiyle hamilelikte geçirilen akut toxoplasmosis, immun sistemi baskılanmış hastalarda gelişen toxoplasmik ensefalit (TE) veya diğer ciddi komplikasyonlarla karşılaşan hastaların ve organ nakli alıcılarının durumudur (112).

Toxoplasmosiste tedavi denildiği zaman, ya akut enfeksiyonun tedavisi, ya da profilaksi anlaşılır. Profilaksi, organ nakli alıcılarında olduğu gibi kısa süreli veya AIDS ve diğer sebeplerle immun sistemi kalıcı olarak baskılanmış hastalarda ömür boyu sürecek idame tedavi olarak planlanır (112).

Tedavide yaygın olarak kullanılan sulfonomidler, parazitin folik asit sentezini inhibe ederek, öldürmekten ziyade çoğalmasını durdurur. Primetamin ile kombine edildiğinde 10 kat kadar sinerjistik etki göstermektedir. Uzun süreli tedavilerde en sık hipersensiviteye yol açmakta, bunun da genellikle tedavinin 9. gününde ürtiker veya hafif bir ateşle makülopapüler döküntü şeklinde kendini gösterdiği, süre çok uzadığında Lyell's sendromu, Steven Johnson sendromu gibi daha ağır tabloların ortaya çıkabileceği bildirilmektedir. Yarılanma ömrü 10-12 saat olan ilaç, beyin-omurilik sıvısına çok miktarda geçebilir ve böbrekler yoluyla vücuttan atılır (42,113).

Primetamin, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek etkisini gösterir ve parazitisidal etkilidir. Sülfonomidlerin aksine hem memeli, hem de protozoon hücrelerine olumsuz etki gösterir. Bu etkinin ortadan kaldırılması için, folinik asit veya bira mayası ile birlikte kullanılması gerekmektedir. Yarılanma ömrü 1-4 gün olan ilaç, yüksek doz kullanılırsa çocuklarda birikime yol açabilir. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 100 saat olduğu için her gün ya da 3-4 günde bir kullanım seçenekleri olabilir. BOS'taki konsantrasyonu, serum konsantrasyonunun 1/5'i düzeyindedir. Fetal hematopoesis üzerinde olumsuz etkisi bulunduğu ve teratojenik olduğu için,



gebeliğin erken dönemlerinde kullanımının sakıncalı olduğu vurgulanmıştır (42,113).

Klindamisin, ribozomlara bağlanarak parazitin protein sentezini engellemektedir. Yağdaki yüksek çözünürlüğü nedeniyle, göze ve kemik dokulara yüksek yoğunlukta geçebilmektedir. %94 oranında proteine bağlandığı için, atılımının gecikmesi sebebiyle dokulardaki kistler açıldığında etkinliğinin yüksek olacağı düşünülmektedir. Bu özellikleri sebebiyle, oküler toxoplasmosis tedavisinde tercih edilmektedir. Perioküler enjeksiyon şeklinde, özellikle yüksek doz kullanımının, papillit, optik atrofi ve diplopiye yol açabileceği bildirilmektedir. Hamilelikte kullanımı ile ilgili olumsuz bir bildirim bulunmamasına rağmen, kullanımından kaçınılması önerilmektedir (113).

Spiramisin, makrolid antibiyotiklerden olup, parazitin protein sentezini engellemektedir. BOS bariyerini çok az geçebildiği için serebral toxoplasmosis olgularında kullanılmamakta, plasentada birikim göstermesi sebebiyle enfekte annelerde kullanımı ön plana çıkmaktadır. Parazitostatik özellikte olduğu için, kistten salınan parazitlerin proliferasyonunu, dolayısıyla fetal dolaşıma geçmelerini engellediği gösterilmiştir. Toxoplasmosis tedavisinde spiramisin kullanımının, konjenital toxoplasmosis riski taşıyan hamileler ve uzamış, yüksek ateşle seyreden akut toxoplasmosisli, immun sistemi sağlam olgularla sınırlı kalması tavsiye edilmiştir (113,114).

İmmun sistemi normal kişilerde, hayati organlar etkilenmediği sürece (beyin, kalp, akciğer, karaciğer gibi) tedavi önerilmemektedir. Klinisyenler, komplikasyon gelişmemiş LAP'ın kendiliğinden de iyileştiğini ancak tedavi verilmesinin özellikle ateşlenmeyi engellediğini vurgulamışlardır. İmmun sistemi sağlam olanlarda uygulanan standart tedavi yöntemleri Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. İmmun sistemi sağlam olan kişilerde kazanılmış toxoplasmosis tedavisi,

İLAC	DOZ	TEDAVİ SÜRESİ	YAN ETKİ
Primetamin (P) + Sülfadiazin + Lökoverin (F) (folinik asit veya maya tableti	25-50 mg/gün  6-8 g./gün  10-50 mg/hafta	2-4 hafta, gerekirse daha uzun	Kİ supresyonu, deri döküntüsü, ateş, kristalüri
Kotrimoksazol (TMP-SMX)	Trimetoprim; ilk 3 hafta 16 mg/kg/gün/IV, takiben 5mg/kg/gün	21-52 gün	Çok hafif deri döküntüsü

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda oluşan akut toxoplasmosis tablosu, genellikle latent enfeksiyonun reaktivasyonu şeklinde, nadiren ise yeni kazanılmış toxoplasmosis şeklinde görülür. Klinik tablolar, alışıla gelenin dışında pulmoner toxoplasmosis gibi daha yaygın organ tutuluşlarına yol açmakla birlikte, en önemli tablo toxoplasmik ensefalittir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda oluşan akut toxoplasmosisin mutlaka tedavi edilmesi ve tedavinin en az 4 hafta süreyle uygulanması önerilir. Şiddetli seyreden olgularda ise tedavi 6 hafta ya da daha uzun süre uygulanabilir. Bu hastalarda standart tedavi, primetamin+sülfadiazin+folinik asitin birlikte kullanılmasıdır ve Tablo 6’da gösterilmiştir (112).

Tablo 6: İmmün sistemi baskılanmış hastalarda akut toxoplasmosis standart tedavisi

İLAC	DOZ	TEDAVİ SÜRESİ
Primetamin + Sülfadiazin (S) + Folinik asit	25-100 mg /gün  1-1.5 gr x 4 / gün  10-20 mg / gün	4 hafta
<i>Sülfadiazin intoleransı varsa</i> Klindamisin (S yerine)	450-600 mg x 4 /gün / PO 600-1200 mg x 4 / gün / IV	4 hafta
Atavakuon (S yerine)	750 mg / PO	4 hafta

İmmün yetmezliklerde oluşan akut toxoplasmosis tedavisinin sona ermesinden sonra %80’den fazla oranda relapsların geliştiği görülmüştür. Bu nedenle hastalara hayat boyu idame tedavi (sekonder profilaksi) uygulanmalıdır. Ancak, idame tedavi verilen hastalarda da %20–30 oranında, özellikle ilaç toleransı durumlarında TE relapslarının geliştiği bildirilmiştir. Toxoplasmosisin idame tedavisinde, kistleri ortadan kaldıracak etkin bir ajan olmadığı için, tek bir tedavi protokolü yoktur ve çeşitli kombinasyonlar denenmektedir. Primer toxoplasmosis profilaksisi, özellikle CD4 sayısı 100’ün altına indiğinde mutlaka önerilir. Bu durumda trimetoprim/sülfometaksazol (TMP-SMX) tedavisinin, TMP-SMX alerjisi olanlarda ise, primetamin + folinik asit kombinasyonunun etkili olduğu görülmüştür (115,116).

Prenatal tanı yöntemleri ile toxoplasmosisli olduğu ispatlanmış fetusları, hamileliğin sonuna kadar taşıma kararı veren annelere, ilaç tedavisi vermenin, hastalığın fetusa bulaşımını engelleyebildiği, ancak oluşmuş patolojileri değiştirmeyeceği anlatılmalıdır. Özellikle medikal küretajın kanunlarla yasaklandığı ülkelerde veya annenin kesinleşmiş fetal enfeksiyon tanısına rağmen bebeği doğurmak istediği durumlarda, gebelik sonuna kadar ilaç tedavisi verilmelidir (7).

Hamilelikte, plasental enfeksiyon oluşumu ile, fetal enfeksiyon arasında genellikle bir gecikme olduğu için acil tanı konularak tedavinin başlatılması önemlidir. Erken dönemde başlanan spiramisin tedavisi (3 gr / gün) ile fetal geçiş riskinin %60 kadar azaldığı bildirilmiştir. Primetamin, sülfadiazin ve spiramisin kombine tedavisi, tek başına spiramisin kullanımına üstünlük gösterir. Yapılan tüm çalışmalar, primetamin+sülfonamid kombinasyonunun, fetus ve yenidoğanda en etkili tedavi protokolü olduğunu ortaya koymasına rağmen, primetaminin organogenezis sonrasında bile fetus üzerinde toksik etkilerinin olabileceği unutulmamalıdır. Ancak, ikinci trimesterde enfekte olan hamilelerin bebekleri ağır hasar riski altında olduğundan, fetal hastalığın kesinleştiği ve gebelik yaşının 24 haftayı geçtiği olgularda, 3 hafta primetamin-sülfonamid, 3 hafta spiramisin dönüşümlü tedavi protokolü önerilmektedir (112,115) (Tablo 7).

Tablo 7. Hamilelik döneminde toxoplasmosis tedavisi

İLAC	DOZ	TEDAVİ SÜRESİ
Spiramisin	Aç karnına, her 8 saatte bir 1 gr.	A: İlk 21 hafta, fetal enfeksiyon kesinleşene veya ekarte edilene kadar B: Fetal enfeksiyon kesin ise primetamin + sülfadiazin + folinik asit ile aylık dönüşümlerle
Primetamin + Sülfadiazin + Folinik asit	Yükleme: 100mg/gün İdame: 50 mg/gün Yükleme: 75mg/kg/gün x2 İdame 100 mg/kg/gün 10-20 mg/gün	B açıklamasındaki gibi Tedaviye aralıksız doğuma kadar devam edilir veya ilaçsız dönemleri de içeren kürler uygulanabilir

Spesifik oküler toxoplasmosis tedavisiyle bulgu ve semptomların azaldığı görülmüştür. Oküler toxoplasmosis tedavisinde, klasik tedavi kombinasyonunun en etkin yöntem olduğu, alternatifler arasında klindamisin tedavisinin (300 mg, 6 saatte bir, PO, min 3 hafta) ön plana çıktığı savunulmaktadır (112). (Tablo 8)

Tablo 8. Oküler toxoplasmosisin tedavisi

İLAC	DOZ	TEDAVİ SÜRESİ
Primetamin + Sülfadiazin + Folinik asit	100 mg/24 saat yüklenme dozu sonrasında 25-50 mg/gün 2-4 gr yüklenme dozu sonrasında 1g x 4/gün 10-20 mg/gün	Klinik yatışana kadar, en az 4-6 hafta
Klindamisin	300 mg x 4/gün	En az 3 hafta
Kortikosteroid (Makula, optik sinir başı, papülo maküller bölge tutulmuş)	1 mg /kg/gün	Enflamasyon yatışana kadar

### 3.4.BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve oküler toxoplasmosis ön tanısı alan 45 hasta ve herhangi bir göz şikayeti ve göz bulgusu bulunmayan 20 sağlıklı gönüllüye ait serum ve gözyaşı örneği çalışmaya alınmıştır. Hasta grubunun 28(%62)'i bayan, 17(%38)'si erkek ve yaş ortalaması 24.46 iken kontrol grubunun 12(%60)'si bayan, 8(%40)'i erkek ve yaş ortalaması 26.01 idi.

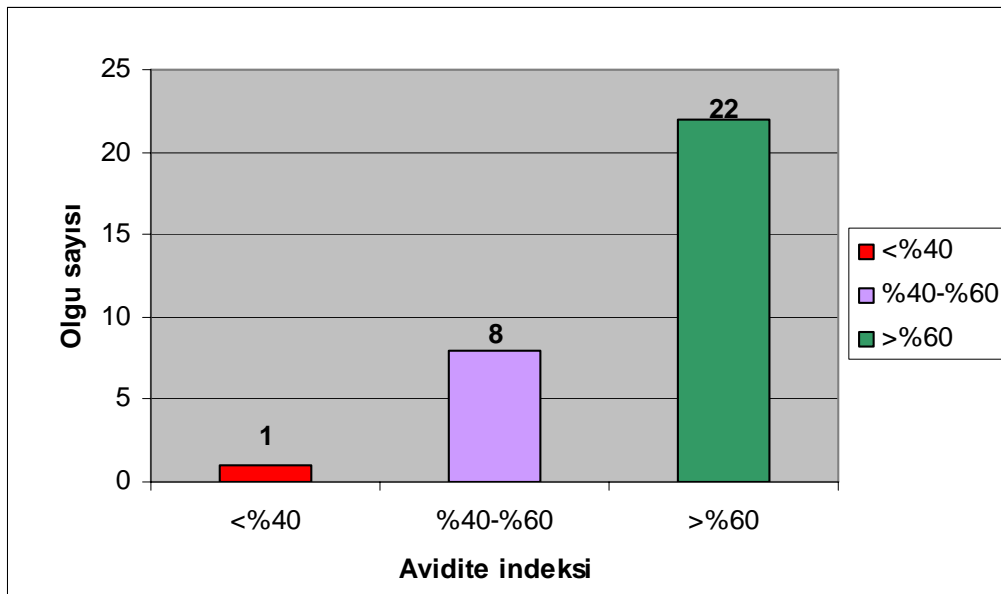
Yaş grupları açısından değerlendirildiğinde; hastaların 20(%44)'sinin 0-20 yaş arasında, 19(%42)'unun 21-40 yaş arasında ve kalan 6(%14)'sının ise 40 yaş üstünde; kontrol grubunun ise, 5(%25)'inin 0-20 yaş arası, 12(%60)'sinin 21-40 yaş arası ve 3(%15)'ünün 40 yaş üstünde olduğu görülmüştür. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen toplam 65 kişiden alınan serum örneğinde, ELISA ile anti-*Toxoplasma* IgG araştırılmıştır. Bu testte, kullanılan kit prosedürüne göre, 5 IU/ml altında olan sonuçlar negatif, 5-10 IU/ml arasındaki sonuçlar şüpheli, 10 IU/ml üzerindeki sonuçlar ise pozitif olarak değerlendirilmiştir. Hasta grubuna ait 45 serum örneğinin 31(%69)'inin pozitif 14(%31)'ünün ise negatif, (Şekil 6); kontrol grubuna ait 20 serum örneğinin, 7(%35)'si pozitif 13(%65)'ü ise negatif olarak belirlenmiştir (Şekil 7). Hastalarla kontrollerin serum IgG pozitifliği karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet ve yaşlarına göre dağılımı

Yaş Aralığı	Cinsiyet		Toplam
	Erkek	Kadın	
0-5	2	2	4
6-10	0	4	4
11-15	3	5	8
16-20	2	2	4
21-25	1	3	4
26-30	2	7	9
31-35	3	1	4
36-40	2	0	2
41-45	-	2	2
>45	2	2	4
<b>Toplam</b>	<b>17</b>	<b>28</b>	<b>45</b>

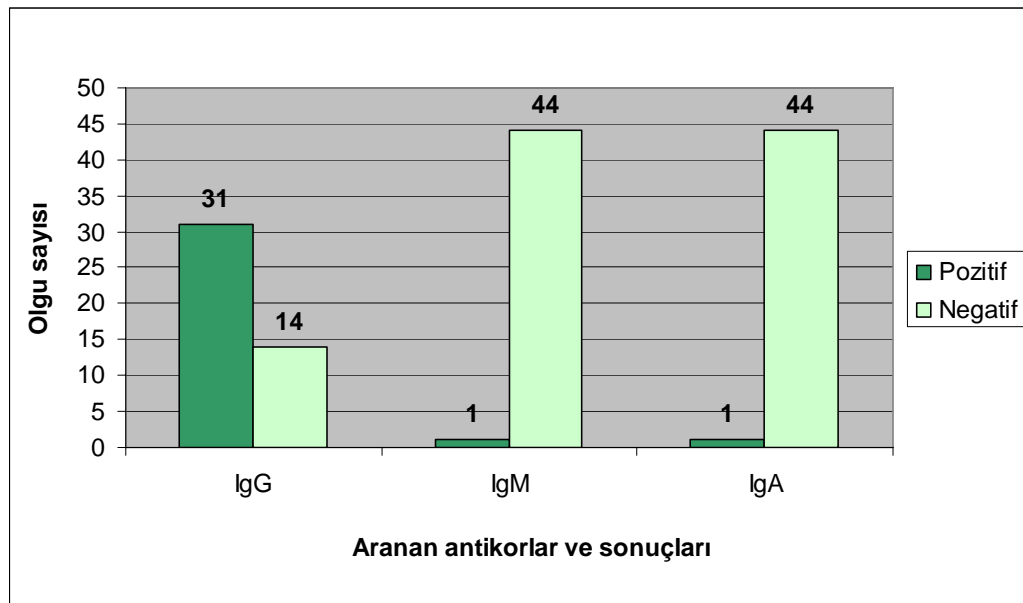
*T.gondii* IgG sonucu hasta grubunda pozitif çıkan 31 serum örneğinde daha sonra *T.gondii* IgG avidite testi ile IgG avidite indeksi araştırılmıştır. Bu test ile kit prosedürüne göre, avidite indeksi %60 ve üzerinde olanlar yüksek avidite, %40-60 arasında olanlar şüpheli sınırlar içinde ve %40 altında olanlar ise düşük avidite olarak değerlendirilmiştir. Test sonucunda serumların 1(%3.23)'i düşük, 8(%25.8)'i şüpheli sınırlar içinde, 22(%70.97)'sinin ise yüksek aviditeye sahip olduğu saptanmıştır (Şekil 5).



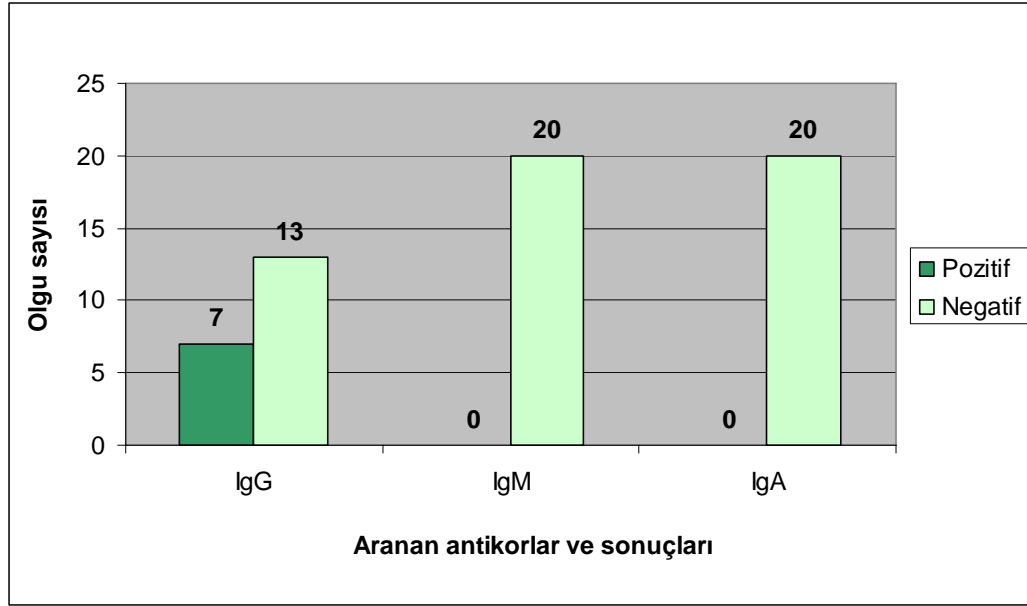
Şekil 5. Hasta grubunda *T.gondii* IgG avidite test sonuçları

Hasta ve kontrol grubunda yer alan bireylere ait serum örneklerinde ELISA ile anti-*T.gondii* IgM antikorları araştırılmıştır. Test prosedürüne göre, cut-off ortalamasının 1.1 katı ve üstü olan sonuçlar pozitif, 0.9-1.1 arası olan sonuçlar şüpheli, 0.9 katından az olan sonuçlar ise negatif olarak değerlendirilmiştir. Test sonucunda, sadece hasta grubunda yer alan 1 (%2.22) örnekte pozitiflik saptanmış (Şekil 6), kontrol grubunda yer alan örneklerin ise tamamı negatif bulunmuştur (Şekil 7). Yapılan istatistik hesaplamada, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ( $p>0.05$ ). Anti-*T.gondii* IgM pozitif olan hastanın serum anti-*T.gondii* IgG'sinin de pozitif ve aviditesinin ise %48 olduğu, aynı zamanda gözyaşında anti-*T.gondii* IgG ve IgA'sının da pozitif olduğu tespit edilmiş ve olgu yakınlarda kazanılmış *T.gondii* enfeksiyonu olarak değerlendirilmiştir.

Serum örneklerinde ELISA ile anti-*T.gondii* IgA antikorları da araştırılmıştır. Bu testte, test prosedürüne göre; cut-off ortalamasının 1.1 katı ve üstü olan sonuçlar pozitif, 0.9-1.1 arası olan sonuçlar şüpheli, 0.9 katından az olan sonuçlar ise negatif olarak değerlendirilmiştir. Test sonucu hasta grubunda yer alan 1(%2.22) serum örneğinde pozitiflik saptanmış (Şekil 6), hasta ve kontrol grubunda yer alan diğer örnekler ise negatif olarak belirlenmiştir (Şekil 7). Ayrıca, yapılan istatistik hesaplamada, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ( $p>0.05$ ).



Şekil 6. Hasta grubunda serumda anti-*T.gondii* antikorları



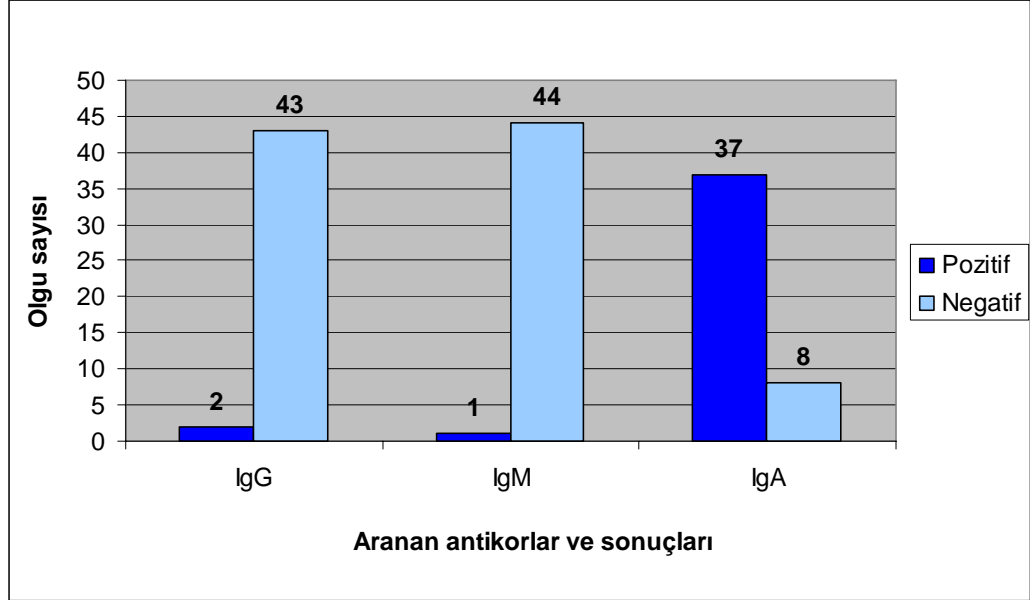
Şekil 7. Kontrol grubunda serumda anti-*T.gondii* antikorları

Çalışmadaki toplam 65 kişiden alınan gözyaşı örneğinde ELISA ile anti-*T.gondii* IgG antikorları araştırılmıştır. Bu testte, test prosedürüne göre, 5 IU/ml altında olan sonuçlar negatif, 5-10 IU/ml arasındaki sonuçlar şüpheli, 10 IU/ml üzerindeki sonuçlar ise pozitif olarak değerlendirilmiştir. Test sonucunda hasta grubunda yer alan 2(%4.44) örnekte pozitif sonuç belirlenirken (Şekil 8), hasta ve kontrol grubundaki diğer örnekler negatif olarak değerlendirilmiştir (Şekil 9). Yapılan istatistik hesaplamada, hasta ve kontrol grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ( $p>0.05$ ).

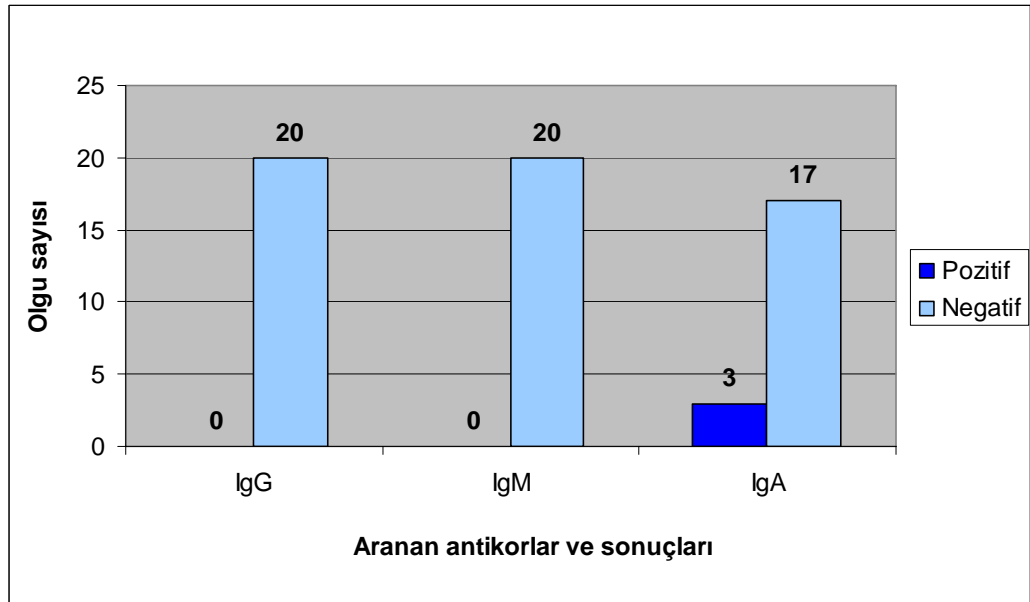
Hasta ve kontrol grubunda yer alan bireylere ait gözyaşı örneklerinde ELISA ile anti-*T.gondii* IgM antikorları araştırılmıştır. Bu testte test prosedürüne göre, cut-off ortalamasının 1.1 katı ve üstü olan sonuçlar pozitif, 0.9-1.1 arası olan sonuçlar şüpheli, 0.9 katından az olan sonuçlar ise negatif olarak değerlendirilmiştir. Test sonucunda, sadece hasta grubunda yer alan 1(%2.22) örnekte sınır değerinde bir pozitiflik saptanırken (Şekil 8), kontrol grubunda yer alan örneklerin tamamı negatif bulunmuş (Şekil 9) ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ( $p>0.05$ ). Pozitif bulunan hastanın serum anti-*T.gondii* IgG'si de pozitif olup aviditesinin %71 olduğu görülmüştür.

Gözyaşı örneklerinde ayrıca, ELISA ile anti-*T.gondii* IgA antikorları da araştırılmıştır. Bu testte, test prosedürüne göre, cut-off ortalamasının 1.1 katı ve üstü olan sonuçlar pozitif, 0.9-1.1 arası olan sonuçlar şüpheli, 0.9 katından az olan sonuçlar ise negatif olarak değerlendirilmiştir. Test sonucu, hasta grubuna ait

gözyaşı örneklerinin 37(%82.22)'si pozitif, 8(%17.77)'i negatif (Şekil8); kontrol grubunun ise 3(%15)'ünün pozitif, 17(%85)'sinin negatif olduğu saptanmıştır (Şekil9). Kontrol grubu ile hasta grubu arasındaki gözyaşı IgA pozitiflik farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ).



Şekil 8. Hasta grubunda gözyaşında anti-*T.gondii* antikorları



Şekil 9. Kontrol grubunda gözyaşında anti-*T.gondii* antikorları



Ayrıca, gözyaşı örneklerinde fluoresan mikroskopunda 450 nm dalga boyu filtre kullanılarak DFA kiti ile *T.gondii* takizoitleri araştırılmış; hazırlanan preparatların hiçbirisinde fluoresan veren, hilal veya oval görünümlü, 3-7 µm büyüklüğünde *T.gondii* takizoitlerine rastlanmadığından, bütün örnekler negatif olarak değerlendirilmiştir

Hastaların yaş, cins, klinik bulguları ve serum ve gözyaşı örneklerindeki seroloji sonuçları Tablo 11’de gösteriştir.

Tablo 11. Hasta grubunda yer alan bireylerin yaş, cinsiyet, şikayet, klinik bulguları ve serolojik sonuçları

No	Yaş	Cins	Şikayet/Klinik Bulgular	Serum IgG (I.U.)	Serum IgM	Serum IgA	Gözyaşı IgG	Gözyaşı IgM	Gözyaşı IgA	Avidite indeksi
1	6	K	Sağ gözde <i>Toxoplasma</i> korioretiniti ?	214	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	<b>Pozitif</b>	%71
2	21	K	Sağ gözde görme bozukluğu	204	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%70
3	52	K	Sol gözde görme bozukluğu	188	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%66
4	30	K	Görme bozukluğu	250	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%95
5	7	K	Solda eski, sağda yeni <i>Toxoplasma</i> korioretiniti	236	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%80
6	26	K	Üveit	63	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%49
7	2	E	Şaşılık	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	-
8	72	E	Fundusda Oküler toxoplasmosis görüntüsü	40	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%65
9	17	E	Sağ ve sol gözde <i>Toxoplasma</i> korioretiniti skarı?	93	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%77
10	4	K	Görme bozukluğu	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	-
11	25	K	Sol göz protez, sağ gözde <i>Toxoplasma</i> korioretiniti?	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	-
12	24	K	Sağ gözde eski korioretinit skarı, nüks?	86	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%60
13	28	K	Sağ gözde vitritis, sol gözde <i>Toxoplasma</i> korioretiniti?	186	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%79
14	56	E	Görme bozukluğu	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	-
15	28	K	Rekürren üveit	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	-
16	13	K	İki gözde de makulada <i>Toxoplasma</i> korioretiniti skarı?	223	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%54
17	31	K	Göz ağrısı, görme bozukluğu	112	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%72
18	20	K	Sol gözde görme bozukluğu	88	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%61
19	45	K	Sol gözde görme bozukluğu	218	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%68
20	13	K	Görme bozukluğu	250	<b>Pozitif</b>	<b>Pozitif</b>	24	Negatif	<b>Pozitif</b>	%48

21	40	E	Sol gözde <i>Toxoplasma</i> korioretiniti? (Rubella (+))	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	-
22	14	K	Üveit,(Kesin tanı:Behçet)	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	-
23	16	E	Sol gözde <i>Toxoplasma</i> korioretiniti?	130	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%55

Tablo 11 (Devâmı). Hasta grubunda yer alan bireylerin yaş, cinsiyet, şikâyet, klinik bulguları ve serolojik sonuçları

No	Yaş	Cins	Şikâyet/Klinik Bulgular	Serum IgG (I.U.)	Serum IgM	Serum IgA	Gözyaşı IgG	Gözyaşı IgM	Gözyaşı IgA	Avidite indeksi
24	14	E	Görme bozukluğu, katarakt	161	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%67
25	24	E	Görme bozukluğu	96	Negatif	Negatif	20	Negatif	<b>Pozitif</b>	%68
26	30	K	Görme bozukluğu	186	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%68
27	30	K	Anterior Üveit,(Kesin tanı:Behçet)	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	-
28	15	K	Görme bozukluğu	48	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%44
29	8	K	Sol retrobulber nörit, (Kesin Tanı: Behçet)	198	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	%66
30	34	E	Görme bozukluğu	185	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%49
31	35	E	Görme bozukluğu	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	-
32	26	K	Üveit	102	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%71
33	14	K	Sol gözde aktif ve eski <i>Toxoplasma</i> korioretiniti odakları?	43	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%80
34	48	K	Solda <i>Toxoplasma</i> korioretiniti?	137	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%37
35	12	E	Sol gözde <i>Toxoplasma</i> korioretiniti?	250	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%75
36	4	K	Görme bozukluğu	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	-
37	10	K	Sol gözde görme bozukluğu	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	-
38	30	E	Sol gözde makulada sızdırma	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	-
39	11	E	Sol gözde <i>Toxoplasma</i> korioretiniti?	180	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%72
40	44	K	Görme bozukluğu	197	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%72
41	35	E	Görme bozukluğu	48	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%47

42	3	E	Bilateral katarakt(Ebeveynler Akraba evliliği)	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	-
43	16	K	Bilateral konjenital toxoplasmosis sekeli ?	68	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%50
44	28	E	Üveit (Kesin tanı:Behçet)	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	-
45	40	E	Görme bozukluğu	207	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	<b>Pozitif</b>	%62

### 3.5. TARTIŞMA

*T.gondii*, tüm dünyada hem immün yetmezliklerde, hem de immün sistemi sağlam kişilerde korioretinit vakalarının önemli bir nedenidir. Birçok *Toxoplasma* korioretiniti, konjenital toxoplasmosisin ileri dönem sekeli olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalar doğumda sıklıkla asemptomatiktir, semptomatik hastalığın ortaya çıkması daha çok hayatın 2. ve 3. dekatlarındadır. Enfeksiyonun, gözde yerleştiği başlıca bölge retinadır. Lezyonlar, retinal skarların oluşmasına ve makula bölgesi tutulduğunda da görme fonksiyonunda azalmaya yol açarlar (117,118).

Oküler toxoplasmosisde klinik bulgular değişkenlik gösterebilir; bazı hastalarda orta dereceli bir enflamasyon görülürken, bazılarında ise şiddetli üveite bağlı gelişen görme kaybı oluşabilir. Hastalarda; retinada, sıklıkla da yüzeysel olarak tek bir kist veya takizoit görülebilir. Lezyon sıklıkla nekrotiktir. Nöral retinanın yapısı harap olmuş ve bazen koroid de tutulmuştur (korioretinitis) (119). Oküler toxoplasmosis genellikle hastalığın yinelenmesi sonucu ortaya çıkar. Rekürrens, doku kistinde bulunan trofozoitlerin serbest kalması sonucu gelişir. Retinanın enfekte olması ve salınan antijenler inflamatuvar retinokoroiditi stimüle eder. Tedavi edilmemiş konjenital enfekte bireylerin %82'sinden fazlasında adölesan çağa ulaştıklarında retinal lezyonların gelişebileceği bildirilmiştir (120).

Tedavi edilmemiş konjenital enfekte bireylerde oküler lezyonların görülme oranının %85 kadar yüksek oranda olabileceği bildirilmiştir (121). Buna karşın postnatal kazanılmış *T.gondii* enfeksiyonunda oküler tutulumun çok daha az oranda görüldüğü ve prevalansın %1 ile %3 arasında olduğu iddia edilmiştir. Perkins (122), yayınladığı vaka takdimlerinde prevalansın %2 ila %3 oranında olduğunu, laboratuvar kazası sonucu enfekte olduğu bilinen 26 hastadan sadece ikisinde oküler hastalık geliştiğini bildirmiştir. Atlanta'da 1977 yılında ortaya çıkan epidemi sonrası takip edilen 28 enfekte bireyden sadece bir tanesinde ilk enfeksiyondan 4 yıl sonra oküler lezyonların geliştiği bildirilmiştir (123).

Perkins (122), *T.gondii* prevalansının yaşla birlikte artmasına karşın, oküler hastalıkta bu durumun görülmediğini, hastalığın genellikle hayatın 2. veya 3. dekatlarında ortaya çıktığını bildirmiş ve oküler toxoplasmosisin kazanılmış enfeksiyon sonrası gelişmesi halinde, oküler hastalığın oranının da yaşla birlikte artması gerektiğini vurgulamıştır. Ayrıca oküler toxoplasmosisli hastaların, oküler hastalığı bulunmayan seropozitif bireylerden daha düşük antikor titresine sahip olduklarını ve göz hastalığının ilk enfeksiyonla birlikte gelişmiş olması durumunda antikor titrelerinin birbirine yakın olmasının bekleneceğini iddia etmiştir. Yapılan bir başka çalışmada; Güney Pasifik'teki adalarda yaşayan insanlar arasında yüksek oranda seropozitivite görülürken, oküler hastalığın çok nadir görüldüğü bildirilmiş, bu durumun bölge insanının genellikle hamilelik çağından önce *T.gondii* ile enfekte olduğu ve maternal antikorların fetüs üzerindeki koruyucu etkisi sebebiyle konjenital toxoplasmosisin oldukça seyrek görülmesine bağlı olduğunu iddia etmişlerdir (124).

Son yıllardaki yayınlar oküler toxoplasmosisin patogenezi hakkında geleneksel görüşlerle çelişmektedir. Güney Brezilya'da yer alan bir tarım alanı olan ve toxoplasmosisin oldukça yüksek oranda görüldüğü Erechim bölgesinde birçok yeni çalışma yapılmıştır. Bu bölgedeki neredeyse tüm bireylerin seropozitif olduğu, Güney Pasifik'teki verilerin aksine yüksek oranda oküler hastalık görüldüğü, bu bölgede yaşayan insanların yaklaşık %18'inde retinokoroidal skarların bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca Brezilya'da, Perkins'in iddialarının aksine oküler hastalık oranının yaş ile birlikte arttığı da gösterilmiştir (125).

Kanada'da bulunan Victoria Adası'ndaki sonradan kazanılmış *T.gondii* enfeksiyonu epidemisindeki bulguların 1977 yılında görülen Atlanta epidemisindeki bulgularla çeliştiği görülmüştür. Doğrulan yeni enfeksiyonlu 100 vaka içinden 97'si oftalmoskopik muayeneye tabii tutulmuş ve 20 (%20.6)'sinde oküler hastalık görülmüştür, bu da sonradan kazanılmış hastalıkta da yüksek oranda oküler tutulum olduğunu göstermektedir. Oküler tutulumun seropozitif hastalardaki oranı ilginç bir şekilde, neredeyse tüm halkın seropozitif olduğu Güney Brezilya'daki retinokoroidal skarı bulunan bireylerin oranı ile benzer bulunmuştur. Son zamanlarda yapılan

serolojik çalışmalar da oküler toxoplasmosisin kazanılmış enfeksiyonla önceden inanılandan daha fazla bağlantılı olduğunu göstermektedir (125).

Oküler lezyonların geç gelişmesi kazanılmış enfeksiyonda da görülebilmektedir. Atlanta epidemisinde enfekte olan 11 yaşındaki bir kız çocuğunun enfeksiyondan bir sene sonraki muayenesinde oküler lezyona rastlanmamış fakat 3 sene sonra retinal skarların bulunduğu bildirilmiştir (123).

Oküler lezyonların, konjenital toxoplasmosislerde geç dönemde ortaya çıkabildiği bilinmektedir. Loewer-Sieger ve ark.(126), konjenital toxoplasmosis kesin tanısı konmuş 12 infanttan sadece bir tanesinde ilk yaş içinde oküler lezyonların geliştiğini bildirmişlerdir. Aynı hasta grubu 18 yaşına geldiğinde tekrar muayene edilmiş, 11 hastanın 9 tanesinde oküler lezyon saptanmış ve klinik bulgu vermeyen oküler enfeksiyonun hayatın ileri döneminde reaktif olabileceği ile ilişkilendirilmiştir. Histopatolojik alışmalar da normal görünümlü retinada doku kistlerinin bulunabileceğini doğrulamaktadır (127–129).

Toxoplasmosisde konağın immün fonksiyonunun önemli rol oynadığı iyi bilinen bir gerçektir. AIDS'lilerin de dahil olduğu immünsuprese hastalarında, *T.gondii* enfeksiyonları hayatı ve görme fonksiyonunu tehdit eder. Aynı zamanda immün fonksiyondaki birçok g algılanan değişiklikler hastalığın görüntüsünü değiştirmektedir. Johnson ve ark.(130), şiddetli oküler toxoplasmosisli bir seri yaşlı hasta tanımlamışlar, şiddetli hastalığın, yaşla birlikte görülen hücresel immün fonksiyon azalmasına bağlı olduğunu vurgulamışlardır. Tanımlanan birçok yaşlı hastada, sonradan kazanılmış *T.gondii* enfeksiyonunun serolojik bulguları görülmüştür. Victoria adasında oküler toxoplasmosis gelişen hastaların ortalama yaşı 54 iken, oküler toxoplasmosis gelişmeyen enfekte hastaların ortalama yaşı 27.7 olarak belirlenmiştir (131).

Oküler toxoplasmosis Brezilya'nın güney bölgelerinde beklenmedik şekilde yüksek prevalans göstermektedir. Vallochi ve ark. (132) yaptıkları bir çalışmada; *T.gondii*'nin 3 farklı genotip grubunun bulunduğunu, sonradan kazanılmış enfeksiyonun büyük

çoğunlukla Tip-II suşuna bağlı olduğunu, ancak PCR analizi ile Brezilya'daki oküler toxoplasmosis vakalarını incelediklerinde, göz lezyonlarında büyük oranda Tip-I suşuna rastladıklarını ve oküler lezyon oluşumu ile Tip-I suşu arasında bağlantı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Oküler toxoplasmosis tanısı daha çok oftalmoskopik bulgulara dayanarak konmaktadır. Oftalmolojik bulgular toxoplasmik korioretinitte oldukça anlamlı olsa da, bazı durumlarda semptomlar atipik olabilir ve tüberküloz, kandidiyaz ve sifilis gibi diğer enfeksiyonları taklit edebilir. Kazanılmış *T.gondii* enfeksiyonunda nekrotizan korioretinit olmadan da intraoküler enflamasyon gelişebildiği gösterilmiştir. Orefice ve Tonelli (133), retinal lezyonları olmayan bir hastada kazanılmış toxoplasmosisle ilişkili granülatöz iridosiklit geliştiğini bildirmişlerdir. Bu gibi durumlar dikkate alındığında hastalığın etiolojisini saptamak için laboratuvar testlerinin çok önemli olduğu görülmektedir (1,119).

Serolojik testler, toxoplasmosisin laboratuvar tanısında temel araçlardır. Kazanılmış *T.gondii* enfeksiyonunda, düşük aviditeli IgG bir hafta sonra yükselmeye başlar. Sonrasında antikor titresi azalır ve yüksek aviditeli IgG yıllar boyunca saptanabilir. Yakınlarda oluşmuş *T.gondii* enfeksiyonunda serum IgA, IgM ve IgE yükselişi görülür. Oküler toxoplasmosiste ayrıca; IgM yokluğunda, IgG genellikle düşük konsantrasyonda saptanır (134).

*T.gondii* ile ilk karşılaştığında hücresel immün sistemin uyarıldığı ve bunun parazite karşı en önemli defans olduğu düşünülmektedir. Parazit karşı gelişen immünite açısından humoral immünite daha az öneme sahip olsa da, oluşan antikorlar toxoplasmosisin tanısında kullanıldığı için önemlidir. Yakın geçmişte kazanılmış *T.gondii* enfeksiyonu spesifik IgM ve IgA'nın kanda saptanmasıyla gösterilebilir. IgM genellikle enfeksiyondan sonraki ilk hafta içinde görülmeye başlar, 1. ayda pik yapar ve 9 ay sonra negatifleşir. Bununla birlikte bazı bireylerde IgM, bilhassa immunosorbent aglütinasyon gibi oldukça hassas metotlarla enfeksiyonun başlangıcından sonra bir seneden fazla süre sonra bile saptanabilir. Konjenital enfekte birkaç çocukta toxoplasmik retinokoroiditin



reaktivasyonu esnasında anti-*T.gondii* IgM antikorlarının yeniden ortaya çıktığı bildirilmiştir. Anti-*T.gondii* IgA antikorları primer enfeksiyondan genellikle 2-4 hafta sonra görülmeye başlar, ikinci veya üçüncü aylarda pik yapar ve 7. ila 9. aylarda negatifleşir. Anti-*T.gondii* IgA immüsuprese kişilerde hastalığın reaktivasyonu esnasında veya konjenital toxoplasmosisli çocuklarda tedaviye ara verildiği dönemlerde yeniden ortaya çıksa da, immün sağlıklı bireylerde oküler toxoplasmosisin reaktivasyonu esnasındaki üretimini belirlemek için ilave araştırmalar gerekmektedir (135).

Oküler toxoplasmosisin serolojik tanısı güçtür, çünkü *Toxoplasma* spesifik antikorların konsantrasyonu genellikle yüksek değildir. Bunun, oküler toxoplasmosisin birçok hastada konjenital enfeksiyon sonucu meydana gelmesi ve yenidoğanın immatür immün sisteminin yüksek antikor üretememesi sonucu olduğuna kanaat getirilmiş, bu yüzden de birçok araştırmacı aköz hümörde *T.gondii* spesifik antikorları aramışlardır. Bununla birlikte bu son yaklaşım genellikle kullanılmamakta ve birçok klinisyen spesifik antikorların varlığıyla desteklenmiş klinik tanıya güvenmektedir. Ho-Yen ve ark. (136)' da bu noktaya dikkat çekerek immunoblotting yönteminin oküler toxoplasmosis tanısında yardımcı olup olamayacağını araştırmışlar, immunoblotting sonuçlarının oküler toxoplasmosis tanısına destek sağladığını vurgulamışlardır.

Oküler toxoplasmosis tanısı eldeki verilerle konulamıyorsa, ileri tetkik belirlemek için öncelikle hastanın klinik tablosu (konjenital enfeksiyonun reaktivasyonu veya akut enfeksiyon), hastanın immün sisteminin durumu (AIDS ve immün sistemi baskılayan diğer hastalıklar), oküler sıvının türü (vitroz sıvı veya aköz hümör), retinadaki lezyonun özelliği (atipik, tipik) hakkında kesin bulgular elde edilmelidir, çünkü toxoplasmosise bağlı gelişebilecek bir korioretinit kontrol altına alınmazsa körlüğe bile neden olabilmektedir (137).

Oküler toxoplasmosis tanısında, kanda anti-*T.gondii* IgG saptanması değerlidir. Bununla birlikte enfeksiyon tüm dünya genelinde yaygındır ve birçok erişkinde görme bozukluğu olmadan IgG pozitifliği görülmektedir. Bu yüzden tek başına IgG pozitifliği, göz bulgularının *T.gondii*'ye bağlı gelişmiş olduğunu ispat etmez (138).

Oküler toxoplasmosisin tanısı sıklıkla tipik klinik bulgulara ve kanda anti-*T.gondii* IgG antikorlarının saptanmasına dayanır. Ancak, birçok erişkin *T.gondii* ile enfekte olduğundan dolayı sadece IgG antikorlarının mevcudiyetini araştırmak oküler toxoplasmosisin tanısında yetersizdir. Oküler toxoplasmosis çok çeşitli klinik bulgu verebilir ve diğer retinokoroidit nedenleriyle klinik olarak karışabilir. Bu durumda *T.gondii*'ye karşı intraoküler IgG antikor üretiminin araştırılması (Goldmann-Witmer katsayısı) ya da ön kamara parasentezi ve vitröz cerrahi ile elde edilen aköz hümör veya vitröz sıvılarda PCR ile parazitin DNA'sının araştırılması faydalı tanı yöntemleridir. Ancak, hastalığın erken döneminde sirkülasyonda yüksek anti-*T.gondii* IgG titresi varsa yanlış negatif Goldmann-Witmer katsayısı görülebilir. Bunun yanında, PCR aktif toxoplasmik retinokoroiditi olan hastaların sadece 1/3'ünde *T.gondii* DNA'sını saptayabilmektedir (77,139).

Günümüzde, oküler toxoplasmosis tanısında klinik bulguları serolojik yöntemlerle doğrulamanın en iyi yolunun, lokal spesifik antikor oluşumunun saptanması olduğu bildirilmiştir. Bunu başarabilmek için; ya spesifik antikor yapımının kana nazaran gözde daha fazla olduğunu göstermek, ya da farklı antikor sınıf veya alt sınıflarının üretimindeki nispi farklılıkları belirlemek gerekmektedir. Bununla birlikte, lokal spesifik antikor yapımının gösterilmesinin oküler enfeksiyonda indirekt bir kanıt olduğu, kesin tanının konmasında oküler sıvılarda parazit DNA'sının saptanmasının gerektiği bildirilmiştir (119).

IgG'nin, *T.gondii*'ye karşı oluşan immün cevapta en temel immünglobulin olduğu, IgA'nın saptanmasının oküler toxoplasmosis tanısında ilave bir test olarak yararlı olacağı belirtilmiştir. Ayrıca, Goldmann-Witmer katsayısının hesaplanması en duyarlı doğrulama metodu (%41) olarak kabul edilirken, bunu sırasıyla PCR (%28), spesifik IgA saptanması (%22) ve avidite tayininin (%15) izlediği

sonucuna varılmıştır. Birbirinden bağımsız iki test ile bir doğrulama yönteminin birlikte kullanılmasının, vakaların %28'inde başarılı olduğu bildirilmiştir (140). En son yapılan çalışmalar, akut toxoplasmosise bağlı korioretinitin tanımlanmasında serolojinin önemini göstermekte, ayrıca vitröz ve serum antikorlarının karşılaştırılmasına dayalı Goldmann-Witmer katsayısı belirlenmesinin, oküler toxoplasmosis tanısındaki değeri vurgulanmaktadır (4, 81).

Yakınlarda kazanılmış *T.gondii* enfeksiyonunu serolojik yöntemlerle belirlemenin en güvenilir yolunun serokonversiyonun gösterilmesinin olduğu bilinmektedir. Ancak hastalar oftalmologlara genellikle *T.gondii* enfeksiyonundan haftalar veya aylar sonra gittiği için, bu bulguyu saptayabilmek zordur. Bu yüzden toxoplasmosiste akut ve kronik enfeksiyon ayırımı genellikle serum anti-*T.gondii* IgM ve IgG düzeylerinin birlikte belirlenmesine dayanan serolojik bulgulara bakılarak yapılır. Ancak, anti-*T.gondii* IgM antikorlarının saptanması bu ayırım için tam güvenli değildir, çünkü IgM antikorları serumda doğal olarak bulunabilir ve bazı kişilerde hastalığın başlangıcından 2 yıl sonra bile pozitif olabilir. Bu tür özel vakalarda, anti-*T.gondii* IgA'nın mukozal salgılarda eşzamanlı olarak araştırılması faydalıdır. Özellikle gözyaşı bunun için çok uygundur, çünkü gözyaşındaki salgısal IgA düzeyi yüksektir ve gözyaşının elde edilmesi kolay ve non-invazivdir. Oral immünizasyon deneyleri ile antijen spesifik salgısal IgA'nın gözyaşında saptanabileceği gösterilmiştir, bu ilk olarak bağırsakta oluşan B hücrelerinin, damar dışına çıkıp lakrimal beze girmelerine işaret eder (141). Bilindiği gibi, lakrimal bez merkezi mukozal immün sistemde efektör organdır. Ayrıca, fetüs ve yenidoğanda IgM üretiminin yetersizliği ve IgG antikorlarının anneden geçebileceği göz önünde bulundurularak, akut konjenital hastalığın saptanması amacıyla IgA antikorları sıklıkla kullanılır. IgA antikorları enfeksiyonun başlangıcından sonra yalnızca 6-7 ay boyunca serumda bulunur. IgM antikorlarının tersine, serumda doğal IgA antikorlarının bulunduğu bugüne kadar rapor edilmemiştir. Ayrıca anti-*T.gondii* IgA antikorları kronik toxoplasmosiste bulunmazlar. Bu yüzden primer enfeksiyonun, rekürren enfeksiyondan ayırımında klasik serolojik

yöntemlerle (IgG seviyesinde dört kat artış ve IgM pozitifliği) birlikte, anti-*T.gondii* IgA düzeylerinin belirlendiği kombinasyonların faydalı olduğu bildirilmiştir (134).

Eğer diğer bulgular IgM pozitifliğini destekler mahiyette ise (düşük avidite değeri gibi), olgu akut edinsel toxoplazmosis olarak değerlendirilip, ayrıca hastada geniş tek lezyon ya da birden fazla lezyon varsa, makulaya ya da optik sinire yakınsa endoftalmit varsa en kısa sürede anti-toxoplazmik tedaviye başlanması tavsiye edilmektedir. İmmün sağlıklı bireylerde, özgün IgM saptanamıyorsa akut edinsel toxoplazmosis tanısından uzaklaşmaktadır. Bu hastalarda serolojik profil kronik toxoplazmosisi düşündürüyorsa, retinada atipik lezyon varsa, ampirik tedaviye iyi cevap alınmamış ise PCR ile etkenin araştırılması önerilmektedir (81).

Yeni kazanılmış *T.gondii* enfeksiyonunda serum IgM antikoru yükselir, fakat bu yükseklik bazı vakalarda bir sene sonrasında bile devam edebilir. Reaktivasyon gelişmesi durumunda IgM pozitifliğinin gelişmediği Ongkosuwito ve ark. (134) tarafından bildirilmiş, fakat Gomes-Marin ve ark. (117), rekürrens durumunda IgM saptanmasının mümkün olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmamızda, hastalardan birinin serum, bir diğerinin ise gözyaşı örneğinde ELISA ile *T.gondii* spesifik IgM pozitifliği saptandı. Bazı araştırmacılar, oküler toxoplazmosis hastalarının klinik bulgular ortaya çıkmasından çok daha önce parazitle enfekte olduğunu ve bu yüzden de IgM pozitifliği görülme ihtimalinin düşük bulunduğunu bildirmişlerdir (142). Bizim çalışmamızda elde edilen bulgular da bu varsayımı desteklemektedir (Tablo 11, Şekil 6.).

Yapılan bir çalışmada akut veya kronik oküler toxoplazmosisli 28 hastanın serumunda anti-*T.gondii* IgM, IgA ve IgE araştırılmış, 10 hastada spesifik IgG pozitifliği saptanmıştır. Hastalardan oküler toxoplazmosisin ilk atağı olduğu bilinen birinde spesifik anti-*T.gondii* IgG, IgA ve IgE antikollarının hepsi pozitif olarak bulunmuş ve bunun yakın zaman önce kazanılmış enfeksiyona işaret ettiği vurgulanmıştır. Oküler toxoplazmosisin ilk atağını 2 yıl önce geçiren ve rekürrens gelişen bir hastada anti-*T.gondii* IgM ve IgA pozitifken, IgE'nin negatif; bir diğer rekürrens gelişen hastada IgM ve IgE'nin pozitif; inflamatuvar bulguları olmayan iki hastada ise

yüksek IgG titresi olmaksızın (IFAT ile <1/128) IgA'nın pozitif olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar ışığında, rekürrens sırasında IgM, IgA veya IgE'nin serumda bulunabileceği sonucuna varılmıştır (117). Bizim çalışmamızda elde edilen bulgulara göre; 20 nolu hastada serumda IgG, IgM ve IgA, gözyaşında ise IgG ve IgA pozitifliği saptanmış ve bu bulgular her ne kadar rekürrensi düşündürse de hastanın *Toxoplasma* IgG avidite değerinin %48 olması bu şüpheden uzaklaşılmasına sebep olmuştur.

Vinhal ve ark. (4) yaptıkları çalışmada, toksoplasmik korioretinitli hastaların aköz hümör örneklerindeki IgG antikorlarının, bu hastaların kanlarındaki antikorlardan hem düzey bakımından hem de *Toxoplasma* antijenine karşı aviditeleri bakımından farklılıklar arz ettiğini göstermişlerdir. Aköz hümör örneklerinde *T.gondii* spesifik antikorlarının düzeyi daha yüksek olmasına rağmen, bu antikorların *T.gondii*'ye karşı daha düşük avidite gösterdiği saptanmış ve bunun aköz hümörde toksoplasmik korioretinitin spesifik tanısında fayda sağlayan bir tanı aracı olmasının ötesinde oküler toxoplazmosisin patogenezinin anlaşılmasına katkı sağlayacağı vurgulanmıştır.

Avidite testi şimdiye kadar reaktive kronik enfeksiyon ve primer enfeksiyon ayırımında kullanılmamıştır. Holliman ve ark. (143), HIV pozitif toksoplasmik ensefaliti bulunan hastalarla reaktivasyona ait klinik bulgu göstermeyen hastalar arasında avidite değerleri açısından farklılık görünmediğini, iki grupta da IgG avidite değerinin >%50 olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgunun, enfeksiyonun kronik döneminde olduğu gibi enfeksiyonun reaktivasyonu veya re-enfeksiyonda da IgG avidite değerlerinin yüksek kalmaya devam ettiğine işaret ettiği sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda; IgG'si pozitif olan hastalardan sadece biri dışındakilerde yüksek avidite sonucunun elde edilmesi, oküler toxoplazmosisin enfeksiyonun reaktivasyonu sonucu gelişmiş bile olsa da avidite değerlerinin yüksek kalmaya devam ettiği hipotezini desteklemektedir. Avidite testinin, yakın zaman önce kazanılmış toxoplazmosisteki sistemik parazitemi sonucu gelişen yeni lezyonla, çocuk ve/veya adölesanlarda daha önceden tanı konulmamış konjenital toxoplazmosisin reaktivasyonuna bağlı gelişen lezyonun ayırımında önemli olabileceği vurgulanmıştır. Ayrıca *T.gondii* enfeksiyonunun akut ve kronik fazının ayırımının, uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesi açısından da önemli olduğu; parazitemi

esnasında kortikosteroid verilmesinin (antiparazitik tedavi uygulamadan) muazzam doku yıkımının ve çok sayıda doku kistinin bulunduğu oküler hastalığa yol açabileceği de belirtilmiştir (134,144).

Garweg ve ark. (145), Güney Brezilya ve İsveç'te yaşayan oküler toxoplasmosis tanısı almış bireyler arasında lokal spesifik hümmoral *immün* cevabı karşılaştırmışlardır. Her bir hastada total ve spesifik IgG düzeyleri belirlenmiş; total IgG serum düzeyleri Brezilyalı ve İsveçli hastalarda benzerken, aköz hümör örneklerindeki düzey Brezilya'lı hastalarda daha yüksek (Brezilya'lılarda 95mg/l, İsveçlilerde 20 mg/l; p=0.0001) bulunmuştur. Benzer şekilde spesifik antikorların sistemik ve lokal düzeyinin de Brezilya'lı hastalarda daha yüksek [sistemik düzey Brezilya'lılarda 206 i.u, İsveçlilerde 72 i.u.; (p=0.001) ve lokal düzey Brezilyalılarda 14 İÜ., İsveçlilerde 4 i.u.;(p=0.005)] olduğu görülmüştür. Goldmann-Witmer katsayısı iki hasta grubu arasında farklılık göstermemiştir. Bu bulgular ışığında, aktif oküler toxoplasmosisli Brezilya'lı hastalarda üveovasküler bariyerin İsveçli hastalara göre daha bariz bir şekilde bozulmuş olduğunu, bunun yanında İsveçli hastalarda Brezilyalılara göre daha zayıf sistemik ve lokal spesifik immün yanıtın bulunduğunu, popülasyonlar arasındaki bu farklılığın enfeksiyonun bugünkü bilinen patofizyolojisi ile açıklanamayacağını vurgulamışlardır.

Serumda *T.gondii* spesifik IgA araştırılması da oküler toxoplasmosis tanısında göz önünde bulundurulması gereken önemli bir serolojik yöntemdir. Runday ve ark. (135), kesin oküler toxoplasmosis tanısı konmuş hastalarda %16 oranında IgA antikor pozitifliği saptamış, hastalık bulunmayan kontrol grubundaki bireylerin hepsinin negatif olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise, oküler toxoplasmosis şüpheli hastaların 1(%2.22)'inin serumunda IgA pozitifliği saptanırken, kontrol grubunun tamamının negatif olduğu belirlenmiştir. Elde edilen düşük oranın, bizim hasta grubumuzun Runday ve ark. (135) 'nın çalışma grubu olan kesin oküler toxoplasmosis tanısı alanlardan değil, ön tanı hastalardan oluşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bazı araştışıcılar, IgA antikorlarının kronik toxoplasmosisde saptanmadığını belirtmişlerdir. Diğer bir yandan, Gomes-Marin ve ark. (117) retinokoroiditin reaktivasyonu esnasında, spesifik IgM antikorlarıyla birlikte IgA ve/veya IgE antikorlarının da görülebileceğini, Lynch ve ark. (138) ise çalıştıkları bütün hastaların serumunda IgA'nın pozitif olduğunu bildirmişlerdir.

Gastrointestinal sistem, *T.gondii*'nin vücuda giriş yoludur. Parazitin konakta karşılaştığı ilk immünolojik bariyer mukozal immün sistemdir (MIS). Bu bariyerin hümorale yeteneği sIgA tarafından simgelenir. sIgA, *T.gondii* gibi patojen mikroorganizmaların mukozal yüzeye tutunmasını engelleme yeteneğine sahiptir ve böylece sistemik enfeksiyon oluşumundan korur. Mack ve McLeod (146), akut ve kronik enfeksiyonu olan kadınların sütlerinde koruyucu anti-*T.gondii* sIgA varlığını göstermişler ve bunun akut enfeksiyonla, genel mukozal immün cevabın aynı zamanda meydana geldiğine işaret ettiğini vurgulamışlardır. Yapılan hayvan deneylerinde de *T.gondii* ile meydana gelen enfeksiyon sırasında, genel mukozal immün cevabın uyarıldığı gösterilmiştir. Mack ve McLeod'un sonuçlarının aksine diğer araştışmacılar, mukozal salgılarda *Toxoplasma*-spesifik IgA antikorlarının akut ve kronik dönemdeki enfekte bireylerin hepsinde mevcut olmadığını, bunun yanında bazen seronegatif bireylerin tükürüklerinde dahi saptanabileceğini göstermişlerdir (141,147,148). Çalışmamızda, 8 hastada serumda IgG negatifken, bu hastalara ait gözyaşı örneklerinde IgA pozitifliği saptamamız bu hipotezi desteklemektedir.

Birçok araştışıcı, aköz sıvıda sIgA antikorlarının saptanmasının oküler toxoplasmosis tanısında yardımcı olabileceğini göstermiştir. IgA, IgG, IgM ve IgE antikorları gözyaşında da saptanabilmekte ve tanıda yardım sağlayacağı söylenmektedir (138) Bununla birlikte, Meek ve ark. (141) toxoplasmosisin endemik olduğu Hollanda'da yaptığı bir çalışmada sağlıklı gönüllülerde *T.gondii* spesifik IgA antikorlarını saptamışlardır. Bu çalışmada araştışıcılar, 62 sağlıklı gönüllü bireyin serum ve gözyaşında Anti-*T.gondii* antikorlarını araştışmışlar, Western blot ile, 51 (%81) gözyaşında anti-*T.gondii* IgA antikorlarını, 16'sında ise anti-*T.gondii* IgG antikorlarını bulmuşlardır. Aynı gönüllülerin serumları SF dye test ile değerlendirilmiş ve 14 (%23)'ü pozitif olarak belirlemişlerdir.

Sekretuar IgA (sIgA), lakrimal filmde bulunan fagositler ve lizozimlerle birlikte enfeksiyöz ajanlara karşı gözün ilk defansif bariyerini oluşturmaktadır. Bu durum oküler toxoplazmosisli hastaların gözyaşlarında *T.gondii* spesifik sIgA mevcudiyetinin araştırılmasının değerli olduğunu göstermektedir (138).

Lynch ve ark. (138) yaptıkları bir çalışmada, gözyaşı ve serumda *T.gondii*'ye spesifik antikorları araştırmışlar ve aktif posterior üveiti olan hastalarda, kontrol grubuna oranla IgG antikorlarının absorbans değerlerini daha yüksek bulmalarına karşın aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamışlardır (P=0.082). ELISA ile serumda IgA absorbansı aktif posterior üveiti bulunan hastalarda kontrol grubuna oranla yüksek (P=0.04), gözyaşındaki sIgA da benzer şekilde aktif üveiti olan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (P=0.007). Çalışmaya alınan 25 aktif posterior üveitli hastanın tamamının serumunda anti-*T.gondii* IgA saptanırken, bu hastaların 21'inde gözyaşında sIgA (%84) pozitif bulunmuş ve yalnızca 4 (%16) hasta negatif olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda yer alan 50 kişinin ise, 11(%22)'inin gözyaşında, altısının ise serumunda IgA pozitifliği saptanmıştır. Hastaların hiçbirisinde *T.gondii* spesifik IgM pozitifliğine rastlanmamıştır (138). Bizim çalışmamızda, oküler toxoplazmosis şüpheli 45 hastanın 2 (%4.44)'sinin serumunda anti-*T.gondii* IgA saptanırken, 37 (%82.22)'sinin gözyaşında sIgA pozitif bulunmuştur (Tablo 11, Şekil 8). Gözyaşı IgA sonuçlarımız Lynch ve ark. (138)'nin elde ettikleri sonuçlarla uyumluluk gösterirken, serumda alınan sonuçlar uyumluluk göstermemiştir. Bu farklılığın, diğer araştırmacıların hasta grupları her ne kadar kesin tanı almış toxoplazmosisli hastalardan oluşmasa da, bizim hasta grubumuza göre oküler toxoplazmosis olma ihtimalinin daha yüksek olduğu spesifik bir hasta grubu olması ve hastaların hepsinin göz lezyonlarının aktif dönemde olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Klaren ve ark. (149), aktif oküler toxoplazmosisli 13 hastanın serum ve gözyaşında anti-*T.gondii* IgM ve IgG antikorlarını araştırmışlar; 2 hastada anti-*T.gondii* IgM'nin pozitif olduğunu görmüşler (muhtemelen akut kazanılmış enfeksiyon), bu antikorların



spesifitesinin oküler sıvı ve serumda benzer olduğunu saptamışlar, kronik hastalık olduğu tahmin edilen olguların serum ve gözyaşı örneklerinde ise belirgin farklılıklar gözlemlemişler; 28-kD'luk antijen ile reaksiyon veren antikorların çoğu oküler sıvıda serum örneklerine göre daha yoğun bulunduğunu bildirmişlerdir. 28-kD proteininin GRA-2 antijeniyle özdeş olduğunu ve bunun da parazitin takizoit ve bradizoit dönemlerinin ikisinde de bulunduğunu ifade etmişlerdir.

Hofgartner ve ark. (150), 3 haftanın altında klinik belirtileri olan hastaların hümör aköz ve serumları toplanarak değerlendirilmiştir. ELİSA ile anti-*T.gondii* IgG, IgM ve IgA araştırılmış, *Toxoplasma* IgG aviditesi değerlendirilmiş ve PCR çalışması yapılmıştır. Tanı, hastaların %73'ünde laboratuvar olarak doğrulanmış, daha sonra tekrar hümör aköz incelemesi ile bu oran %79.5'a çıkmıştır. Lokal antikor yapımı incelendiğinde, 3 haftadan önce tanı oranı %57, 3 hafta sonra %70 olarak bulunmuştur. Antikor avidite indeksi tanı açısından %19 hastada değerli bulunmuş, *Toxoplasma* DNA'sı hümör aköz örneklerinin %16'sında saptanabilmiştir. Anti-*T.gondii* IgA, örneklerin %26'sında pozitif bulunarak tanıya katkıda bulunmuştur.

Ronday ve ark. (135), yaptıkları bir çalışmada, 155 üveitli hastada ve üveit bulguları göstermeyen 27 kişilik kontrol grubunda serolojik yöntemlerle intraoküler anti-*T.gondii* IgG, IgA ve IgM antikorlarını, PCR ile de *T.gondii* DNA'sını araştırmışlardır. 155 hasta içinde kesin tanısı oküler toxoplasmosis olarak konulan 88 hastadan 57 (%65)'sinde intraoküler IgG üretimi, 46 (%52)'sında intraoküler IgA üretimi, 33(%38)'ünde hem IgA, hem de IgG üretimi, 24 (%27)'ünde sadece IgG üretimi ve 13(%15)'ünde sadece IgA üretimini saptamışlardır. Kontrol grubunda ve kesin tanısı oküler toxoplasmosis dışı üveit olan hastaların hiçbirisinde intraoküler anti-*T.gondii* IgG üretimi bulunmamıştır. Sonuç olarak intraoküler anti-*T.gondii* IgG üretimi ile pozitif PCR sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, sensitivitenin %77 olduğunu, bunlara intraoküler *T.gondii* IgA üretiminin araştırıldığı testin de eklenmesi durumunda sensitivitenin %91'e çıktığını bildirmişler ve bu testin oküler toxoplasmosis tanısında önemli bir ek tanı yöntemi olduğunu vurgulamışlardır.

Garweg ve ark.(151), akut oküler toxoplasmosisli 46 ve inflamatuvar göz hastalığı bulunmayan 30 bireyde, lokal ve sistemik *Toxoplasma* spesifik hümmoral immün cevabı karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar bütün serum ve aköz hümmör örneklerinde immunoblotting yöntemi ile 20 kDa'dan 120 kDa'a kadar antijenlere karşı oluşmuş anti-*Toxoplasma* IgG, IgA, IgM ve IgE antikorlarını araştırmışlar; aköz hümmör örneklerinde ya serum örneklerinde görülmeyen bir bant, ya da serumdan 3 kat daha yoğun en az üç bantın oluştuğunu ve bunun lokal antikor üretiminin bir kanıtı olduğunu saptamışlardır. Aköz hümmör örneklerinin %98'inde IgG, %76'sinde IgA, %8'inde IgM bantlarının oluştuğunu ve örneklerin hiçbirisinde IgE bandı oluşmadığını belirlemişlerdir. Lokal spesifik antikor üretimi 32(%70) vakada kanıtlanmıştır [23 (%50)'ünde IgG; 16 (%35)'sında IgA]. 10 (%22) örnekte rutin laboratuvar testleri ile oküler toxoplasmosis bulguları bulunmamıştır. 14 olguda (%30) immunoblotting ile lokal antikor üretimi saptanmamış; bunlardan 3'ünde Goldmann-Witmer katsayısına göre lokal antikor üretimi kanıtı elde edilmiştir. Kontrol grubuna ait 30 örneğin 7'sinde lokal antikor üretimi gösterilmiş, bu yüzden immunoblottingin IgG ve IgA için sensitivitesinin %70, spesifitesinin %77 olduğu belirtilmiştir. Sonuçta, immunoblotting ile lokal spesifik antikor aranmasının; klinik bulguların desteğiyle olguların %70'inde tanı koydurucu olduğu, bunların %22'sinde diğer laboratuvar metotlarının tanıyı doğrulayamadığı, bu yüzden de immunoblottingin rutin laboratuvar testlerinin sensitivitesini artıran bir yöntem olarak kullanılması gerektiği vurgulanmıştır.

Hastada karakteristik lezyonlar, pozitif serum IgG sonuçları ve spesifik tedaviye yeterli cevap, *Toxoplasma* korioretiniti tanısını kuvvetlendirirken, atipik retinal lezyonların varlığında IgG antikor pozitifliği saptansa bile tanı koymak zordur. Bu durumda aköz hümmörde erken dönemde PCR yapılması önerilmektedir. Montoya ve ark. (81), 15 hastanın vitröz sıvılarını PCR ile incelemişler, 7'sinde *Toxoplasma* DNA varlığını saptarken, 8'inde negatif sonuç elde etmişlerdir. PCR pozitif hastaların hepsinde Dye test pozitif olup, diğer yöntemlerle de özgül IgG antikorları saptanmış, PCR negatif olan 8 hastanın 6'sında Dye test negatif bulunmuştur. Bu bulgular ışığında Dye testin *T.gondii* ile karşılaşmanın belirlenmesinde yararlı bir yöntem olduğu desteklenmiştir.

Birçok çalışmada rapor edilenlere göre, vitröz sıvıda PCR ile *Toxoplasma* DNA'sının aranmasının oküler toxoplasmosis tasında değerli bir yöntem olduğu kanısına varılmıştır (81,130,152). Aköz hümör ile vitröz sıvının her ikisinde birden elde edilen PCR sonuçlarını karşılaştıran bazı araştırmacılar, vitröz sıvının tercih edilmesini önermişler ancak; vitröz sıvıdan yapılan PCR'in duyarlılığı yüksek olsa da, vitröz sıvı almanın aköz hümör alınmasından daha riskli olduğunu belirtilmişlerdir (77). Oküler toxoplasmosis tanısında uygulanan PCR'da bazı güçlüklerle karşılaşıldığı, aktif lezyonlu tüm hastalarda organizmanın (veya DNA'larının) vitröz kaviteye atılmasının mümkün olmayabileceği, dolayısıyla da PCR ile yanlış negatif sonuçların alınabileceği bildirilmiştir. Bunun yanında inaktif toxoplasmosis skarından *Sitomegalovirüs* gibi başka etkenlerin yol atığı retinitlerde vitröz kaviteye organizma veya DNA atılımı olabileceği, bunun da yanlış PCR pozitif sonuçlara yol açabileceği görülmüştür. Ayrıca, araştırmacıların kullandığı PCR yöntemlerine ve test edilen hastaların klinik özelliklerine göre PCR'in özgüllük ve duyarlılığının değişebileceği bildirilmiştir (5,81).

Montoya ve ark.(81)'nin 1999'da yaptıkları çalışmada, PCR duyarlılığının daha önce yapılan çalışmalara göre çok daha yüksek saptanmasının en önemli nedeninin akut enflamasyonlu tüm hastalardan sadece vitröz sıvının alınması ve vitröz sıvıda da DNA'nın saptanma olasılığının daha yüksek olması, hasta seçiminde doğru yaklaşım ve uygulanan PCR yönteminin farklı olmasına bağlanmış, özgül anti-*Toxoplasma* tedavisine rağmen yeterli cevap alınamayan *Toxoplasma* korioretiniti ön tanılı hastalarda vitröz sıvıdan PCR çalışılmasının uygun olacağı öne sürülmüştür (81.153).

Johnson ve ark. (130), yaşları 69 ile 82 arasında değişen birçok yaşlı bireyde *T.gondii*'ye bağlı yoğun retinal nekroz bildirmişlerdir. Bu hastaların birçoğunda aktif multifokal retinal tutulum görülmüş; bu durumun ilerleyen yaşla birlikte immün fonksiyonun azalmasına bağlı olabileceğini belirtilmiş ve aköz hümörde *T.gondii* DNA'sı araştırılırken hasta yaşının göz önünde tutulmasının önemli bir faktör olduğu vurgulanmıştır.

Ongkosuwito ve ark.(134) yaptıkları bir çalışmada, primer ve rekürren oküler toxoplasmosisli hastalarda yakınlarda geçirilmiş enfeksiyonu belirlemek için serolojik değerlendirme yapmışlar; primer oküler toxoplasmosisli (skar bulunmayan) 22 ve rekürren oküler toxoplasmosisli 42 hastanın serumunda anti-*T.gondii* IgM, IgG ve IgA varlığını araştırarak sonuçları diğer sebeplere bağlı gelişen üveitli 24 hasta ile karşılaştırmışlardır. Ayrıca hasta ve kontrol grubundan oküler sıvı alınabilenlerde, intraoküler anti-*T.gondii* IgG ve IgA üretimi yanında *T.gondii* DNA varlığı da araştırılmıştır. Primer oküler toxoplasmosisli 22 hastanın 11 (%50)'inde ve 42 rekürren oküler toxoplasmosisli hastanın 1 (%2) tanesinde yakınlarda kazanılmış enfeksiyonun serolojik kanıtları görülmüştür. Başka nedenlere bağlı üveit gelişmiş 24 kontrol serumunun 2 (%8)'sinde anti-*T.gondii* IgM saptanırken, hiçbirisinde anti-*T.gondii* IgA antikor bulunmamıştır. İntraoküler anti-*T.gondii* IgG üretimi rekürren olduğu bilinenlerde, primer oküler toxoplasmosisli hastalara göre daha fazla bulunmuş (%81'e karşı %41; p<0.01), ancak intraoküler *T.gondii* DNA, primer oküler toxoplasmosisli hastalarda, rekürren oküler toxoplasmosisi olanlara göre daha yüksek oranda saptanmıştır (%37'ye karşı %4; p<0.01).

Villard ve ark. (119), oküler toxoplasmosis şüpheli 19 hastanın serum ve aköz hümör örneklerinde ELISA, immunoblotting ve PCR'ın tanısal sensitivitesini karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar, her bir serum ve aköz hümör örneğini, lokal spesifik IgG antikor üretimini ortaya çıkarmak için ELISA ve immunoblotting ile çalışmışlar; ELISA ile 12 (%63) hastada, immunoblotting ile 10 (%53) hastada lokal spesifik antikor üretimi saptamışlardır. PCR analizi ile aköz hümör örneklerinin 5 (%28)'inde *T.gondii* DNA varlığı bulunmuş; ELISA, immunoblotting ve PCR bulguları birleştirildiği zaman toksoplazmik retinal lezyonların %83 oranında doğrulandığı, bu üç teknikten ELISA ve immunoblottingin spesifitesi %89 iken, PCR'ın spesifitesinin %100 olduğu bildirilmiştir. Labalette ve ark. (154) da, 50 yaş üzeri oküler toxoplasmosisli 27 hastada, anti-*T.gondii* IgG, IgM ve IgA lokal antikor üretimini belirlemek amacıyla serum ve aköz hümör örneklerini ELISA ve ISAGA ile incelemişler; 24 (%89) hastada IgG, 17 (%63) hastada IgA ve 3 (%11) hastada IgM pozitifliğini saptarlarken, 12 (%44) hastada ise aköz hümörde PCR ile *T.gondii* DNA'sını pozitif olarak belirlediklerini

bildirmişlerdir. Sonuç olarak, aköz hümörde immunocapture testler ile antikor ve beraberinde PCR ile *T.gondii* DNA'sının araştırılmasının geniş oküler lezyonu bulunan atipik olgularda toksoplazmik enfeksiyonun tanısına faydalı olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada elde edilen sonuçlarla bizim çalışmamızda elde edilen serumda IgG pozitifliği (%69) uyumluluk göstermektedir.

Bou ve ark. (118), 15'i klinik muayeneye oküler toxoplasmosis tanısı konmuş (grup 1), 41'i ise klinik olarak oküler toxoplasmosis kanıtı göstermeyen (grup 2) toplam 56 hastada aköz hümör ve kanda PCR ile *T.gondii* DNA'sı ve ELISA ile kan örneklerinde anti-*T.gondii* IgG ve IgM araştırmışlar; 1.grupta yer alan 15 hastanın 8'inin kan örneğinde, 7'sinin de aköz hümör örneğinde *T.gondii* DNA'sı saptamışlar, pozitif çıkan yedi hastanın kan ve aköz hümör örnekleri birbiri ile uyumlu iken, bir hastada sadece kanda pozitiflik bulmuşlardır. Bunun yanında bu grupta yer alan bütün hastalar yüksek düzeyde anti-*T.gondii* IgG pozitifliği gösterirken, hastaların hiçbirisinde anti-*T.gondii* IgM pozitifliğine rastlanmamıştır. 2.grupta yer alan 41 kişinin altı tanesinde hem kan, hem de aköz hümör örneklerinde PCR pozitifliği mevcutken, bir tanesinde yalnızca aköz hümörde pozitiflik saptamışlardır. Yine bu grupta yer alanların 25'i anti-*T.gondii* IgG pozitifliği gösterirken diğerleri negatif olarak değerlendirilmiş, negatif olanların ikisinde ise PCR pozitifliği saptamıştır. Araştırmacılar, ilginç bir nokta olarak, oküler toxoplasmosisli hastaların kanlarında B1 primeri ile amplifikasyonun aynı hastaların aköz hümörlerine daha yüksek bant yoğunluğu gösterdiğini belirtmişler ve bu sonucun, oküler toxoplasmosisin lokal bir durum olarak düşünülmemesi gerektiğini gösterdiğini vurgulamışlardır. Benzer bulguların Dupouy-Camet ve ark. (155) tarafından da bildirildiğini, araştırmacıların serebral toxoplasmosisli HIV ile enfekte 13 hastadan 9(%69)'unun kan örneğinde PCR ile *T.gondii* DNA'sı saptadıklarını belirtmişlerdir. Araştırmacılar, reaktive konjenital korioretinitli hastaların kanlarında PCR ile buldukları %53 oranındaki pozitifliği iki varsayımla açıklamaya çalışmışlardır; (i) Parazitemi veya DNAemi'nin kaynağı oküler lezyondur (ii) Oküler toxoplasmosisin reaktivasyonu immünsupresif durum (gebelik gibi) esnasında olmaktadır ve bu da vücudun diğer dokularındaki reaktivasyonla ilişkilidir. Kandaki parazitemi ve *T.gondii* DNA'sının muhtemel kaynağı bu dokularda bulunan kistlerden

takizoitler veya *T.gondii*'nin DNA'sının salınmasıdır. Araştırmacılar aynı zamanda oküler toxoplasmosis bulguları olmayan hastaların da kan ve aköz hümörlerinde *T.gondii* DNA'sı saptamışlar bu durumun klinik bulgu vermeyecek düzeyde az parazitin dokulardan kana salınımı ile ilgili olabileceğini düşünmüşler, fakat bu hastalardan yedisinin aköz hümöründe PCR pozitifliği olduğu halde neden oküler toxoplasmosis gelişmediğini açıklayamamışlardır. Sonuç olarak toxoplasmosisdeki oküler reaktivasyonun tanısında; tipik lezyonların varlığı, anti-*T.gondii* IgG pozitifliği, anti-*T.gondii* IgM negatifliği ve uygulanan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi gerekli olsa da, *T.gondii* PCR'ın oküler toxoplasmosisin tanısında faydalı bir laboratuvar yöntemi olduğu ileri sürülmüş ve oküler toxoplasmosisli hastaların kan örneklerinden yapılan PCR testinin aköz hümör örneklerinde yapılan kadar verimli olduğu, böylelikle oküler girişimlere bağlı bütün problemlerden korunabileceği bildirilmiştir.

Jones ve ark. (156), oküler toxoplasmosisin tanısında aköz hümörde P30 major yüzey antijeni, 18Sr DNA ve B1 geni araştırılmasının PCR tabanlı yöntemlerle kullanılabileceğini ve B1 geni araştırmasının bu üç *T.gondii* geni arasında en sensitif yöntem olduğunu göstermişler, B1 genine karşı yöneltilmiş PCR tabanlı ampfikasyonun incelenen materyaldeki tek bir takizoiti bile saptayabildiğini vurgulamışlardır. Fardeau ve ark. (157) da bütün oküler toxoplasmosisli hastaların aköz hümöründe B1 geninin bulunmadığını, bununla birlikte HIV enfeksiyonu veya diğer nedenlerle immüsupresyon gelişmiş, geniş lezyonlu nekrotizan retiniti bulunan hastaların aköz hümörlerinde B1 geni nükleik asit materyalinin görülebileceğini bildirmişlerdir

Fardeau ve ark.(157), klinik bulguları atipik oküler toxoplasmosisi düşündüren 67 retinit ve retinokoroiditli hastanın ön kamara parasentezi ve serum örneklerinde PCR ve serolojik çalışmalar yapmışlardır. 67 hastanın dokuzunda *T.gondii* açısından PCR pozitifliği saptamışlar, pozitif bulunan hastaların yedisinde ise lokal antikor üretimini negatif bulmuşlar, bu hastalardan sekizinin immüsuprese, birinin ileri derecede yaşlı olduğunu ve ayrıca aktif retinit alanı ortalamalarının 11.5 disk alanı (DA) olduğunu saptamışlardır. Geri kalan 58 hastanın 25'inde serolojik yöntemlerle lokal antikor üretimini pozitif (Goldman-Witmer katsayısı > 3), bu hastaların aktif

retinit alanlarının ortalamasının 2.6 DA olduğunu ve 24 hastanın immün sağlıklı olduğunu belirlemişlerdir. PCR ile pozitif bulunan dokuz hastanın tamamının, ya immüsuprese ya da ileri derece yaşlı olmasını immün sistemin durumunun PCR sonuçlarını etkilediği şeklinde yorumlamışlar ve Garweg ve ark.'nın (158), PCR'ın immün sağlıklı bireylerde yeterli derecede sensitif olmadığını bildirdikleri çalışmanın kendi verilerini desteklediğini bildirmişlerdir. Ayrıca PCR öncesi uygulanan spesifik tedavinin, parazitin DNA sentezini inhibe etmesine bağlı yanlış negatif sonuçlara yol açabileceği de vurgulanmış ve inceleme öncesi tedavi gören 4 hastanın PCR sonucunun negatif olduğu not edilmiştir. PCR pozitif olan hastalardan bir tanesi immüsupresyon göstermediği, fakat bu hastanın 86 yaşında olduğu belirtilmiş ve ilerlemiş yaşın immün yanıtı değiştireceğine ve PCR sonuçlarını etkileyeceğine dikkat çekilmiştir. Sonuç olarak; atipik bulgular gösteren oküler toxoplasmosis hastalarının tanısının doğrulanmasında hümör aközün PCR'la analizi veya lokal antikor üretiminin belirlenmesinin birbirini tamamlayıcı unsurlar olduğu, retinitin geniş alanda olduğu immüsuprese hastaların tanısının doğrulanmasında PCR'ın, küçük retinal nekrozların bulunduğu immün sağlıklı bireylerin tanısının doğrulanmasında ise lokal antikor üretiminin belirlenmesinin faydalı olduğu belirtilmiştir (157).

Türk ve Gürüz (137), nested PCR'ın oküler toxoplasmosis tanısındaki yerini araştırmışlar; serolojik yöntemlerle, rasgele seçilen kataraktlı 36 olgudan alınan aköz hümör ve serum örneklerinin hiçbirisinde anti-*Toxoplasma* IgM seropozitifliğine rastlamazlarken, 36 hastanın 25 (%69.4)'inde anti-*Toxoplasma* IgG pozitifliği elde etmişlerdir. Elde edilen veriler ışığında, tüm seropozitif olgular kronik inaktif toxoplasmosis olarak yorumlanmıştır. Araştırmaya alınan hastalardan sadece birinde, oftalmoskopik muayene sonucu sağ gözde akut toxoplasmosis, sol gözde ise konjenital toxoplasmosis skarından şüphelenilmiş, bu hastanın serolojik incelemesinde anti-*Toxoplasma* IgM negatif, anti-*Toxoplasma* IgG pozitif olarak bulunmuş, her iki gözden alınan aköz hümör örneğinde ELISA ile anti-*Toxoplasma* IgG negatif olarak bulunmuş, aynı örnek nested PCR ile incelendiğinde ise *T.gondii* DNA'sı saptanmıştır. Diğer hastalardan alınan aköz hümör örneklerinin hiçbirisinde nested PCR ile *T.gondii* DNA'sına ve serolojik yöntemlerle intraoküler anti-

*Toxoplasma* antikorlarına rastlamamışlar ve sonuçta atipik lezyonları olan hastalarda oküler toxoplasmosis tanısında PCR'ın yararlı olacağı kanaatine varmışlardır.

Aköz ve/veya vitröz sıvı çalışmalarında örnek miktarının çok az olması nedeniyle PCR gibi az materyalle çalışılan bir yöntemin kullanılmasının avantajlı olduğu bildirilmiştir. Oküler doku ve sıvılardan parazit izolasyonu da tanı koymak için denenen yöntemlerdendir. Doku kültüründe *T.gondii*'yi izole etmek de kesin tanı koydurduğu bilinmektedir. Bir çalışmada, doku kültürü ile tanı koyma oranı %91 iken, göz içi antikor titreleri ile bu oran %67 olarak bulunmuştur. Hümör aközün, alınabilen miktarın az olması sebebi ile tanı koydurmakta daha az güvenilir olduğu belirtilmiş, çalışmanın şiddetli nekrotizan retinitli olan olgularla yapılmış olduğu ve örnek sayısının az olduğu da bildirilmiştir. Doku kültürü yöntemi uygulayıcı için yüksek risk taşıması, uzun sürede sonuç vermesi ve duyarlılığının PCR kadar yüksek olmaması nedeniyle çok fazla kullanılmamaktadır. Parazitin varlığını göstermeye yarayan yöntemler içerisinde PCR'ın atipik toksoplasmik korioretinitli hastalarda en uygun yöntem olduğu, özellikle materyalin yetersiz olduğu durumlarda tercih edilmesi gerektiği bildirilmiştir (81,159).





### 3.6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, oküler toxoplasmosis ön tanılı hasta serumlarının %69'unun anti-*T.gondii* IgG, %2'sinin IgM ve %2'sinin IgA pozitif olduğu saptanmıştır. Gözyaşı örneklerinin ise %4'ünün IgG, %2'sinin IgM, %82'sinin ise IgA pozitifliği gösterdiği saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; serumdaki IgG ve gözyaşındaki IgA pozitiflik oranlarının hastalarda daha yüksek ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanırken, diğer antikorların gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.

Günümüzde, oküler toxoplasmosisin laboratuvar tanısında birçok yöntemin kullanılmasına rağmen bunlardan; hücre kültürü yönteminin özellikle az miktarda materyal bulunması durumunda duyarsız olduğu, sonuç almanın günler hatta haftalar gerektireceği bilinen bir gerçektir. Diğer taraftan, PCR'ın farklı biyolojik örneklerde, *T.gondii* DNA'sını saptayan hızlı bir yöntem olmasına rağmen kan hariç, incelenecek birçok örneğin ancak invaziv yöntemlerle elde edilebileceği ve oküler toxoplasmosisli hastaların 1/3'ünde de pozitifliği saptayabildiği bilinmektedir. Oküler toxoplasmosiste klinik bulgularla tanı koymanın, bulguların değişkenlik gösterebileceğinden dolayı; oküler toxoplasmosisli hastaya farklı bir tanı konması durumunda spesifik *Toxoplasma* tedavisinin gecikmesine bağlı olarak; aslında önlenilecek olan retina fonksiyonlarında azalma mümkün olabileceği ve *Toxoplasma* ile enfekte olmayan bir hastaya verilecek gereksiz medikal tedavi yüzünden de toksik yan etkilere maruz kalmasına da yol açacağı bir gerçektir.

Bütün bu gerçekler ışığında; immün sağlıklı bireylerde lokal antikor üretiminin belirlenmesinde iyi sonuçlar verdiği bilinen serolojik yöntemlerin, oküler toxoplasmosisin tanısında alışlagelmiş ve invaziv olarak elde edilen aköz hümör örneklerinde kullanılmasının yerine gözyaşı örneklerinde de kullanılmasının isabetli olacağı ve ayrıca bu hipotezi destekleyici daha geniş tabanlı çalışmaların yapılmasının yararlı olacağı kanaatine varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Holland GN, Muccioli C, Silveira C, Weisz JM, Belfort R, O'Connor GR. Intraocular inflammatory reactions without focal necrotizing retinochoroiditis in patients with acquired systemic toxoplasmosis. Am. J. Ophthalmol, 1999; (128): 413-420.
2. Gass JDM, Toksoplasmosis retinitis. Stereoscopic atlas of macular disease. Diagnosis and treatment.ed. 4.St Louis, CV Mosby, 1997; pp.614-622.
3. Remington JS, Desmont G, Toxoplasmosis. Remington JS, Iein JO, eds. Infectious Diseases of Fetus and Newborn Infant 3th. Ed. Philadelphia, W B. Saunders, 1990; p.89.

4. Vinhal FA, Pena JD, Katina JH, Brando EO, Silva DAO, Oraface F, Mineo JR. Analysis of aqueous humor in ocular toxoplasmosis: Detection of low avidity IgG specific to *T.gondii*. *Am.J Ophthalmol*, 1999; 3(49).
5. Beaman MH, McCabe RE, Wong S, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. In *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Fourth edition, New York: Churchill Livingstone 1995; pp. 2393-2525.
6. Beaver PC, Lung RC, Cupp EW, *Clinical Parasitology*, Ninth Edition, Philadelphia: Lea&Febiger 1984; pp.162-167.
7. Remington JS, McLeod R, Desmont G. *Toxoplasmosis*. En: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious disease of the foetus and newborn*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995; p. 140-267.
8. Ashburn D. History and general epidemiology. *Human Toxoplasmosis*. Edit:Ho-Yen DO, Joss AWL Oxford University Press, New-York 1992; (1):1-22.
9. Levine ND Progress in taxonomy of the Apicomplexan protozoa. *J Protozool*. 1988 Nov; 35(4): 518-520.
10. Unat EK, Yücel A, Atlas K, Samastı M. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. İst.Üni. Cerrahpaşa Tıp Fak. Yay, 1995; No:162.
11. Remington JS, Desmonts G, *Toxoplasmosis*. In: Remington, JS, Klein J, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant* Philadelphia: W. B. Saunders, 1983; 191-332.
12. Schmidt GD, Robert LS. *Foundations of Parasitology* 4th Ed. Times Mirror/Mosby College Publishing 1989; 123-129.
13. Evans R, Life cycle and animal infection. *Human Toxoplasmosis*. Edit:Ho-Yen DO, Joss AWL. Oxford University Press. NewYork 1992; (2): 26-51.
14. Dubey JP, Lindsay DS, and Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts *Clin Microbiol Rev*. 1998 April; 11(2): 267–299.

15. Aikawa M, Komata Y, Asai T, Midorikawa O, Transmission and scanning electron microscopy of host cell entry by *Toxoplasma gondii*. American Journal of Pathology. 1977; (87): 285-296.
16. Sulzer AJ, Scholtyseck E, Callaway C, Smith TM, Huber TW, Case reports. Diagnosis of Toxoplasmosis by Electron Microscopic fine structural analysis. American Journal of Clinical Pathology 1979; (42): 204-205.
17. Torpier G, Darde ML, Caron H, Darcy F, Capron A. *Toxoplasma gondii*: membrane structure differences between zoites demonstrated by freeze fracture analysis. Exp Parasitol. 1991 Jan; 72(1): 99-102.
18. Lecordier L, Mercier C, Torpier G, Tourvieille B, Darcy F, Liu JL, Maes P, Tartar A, Capron A, and Cesbron-Delauw MF Molecular structure of a *Toxoplasma gondii* dense granule antigen (GRA5) associated with the parasitophorous vacuole membrane. Mol. Biochem. Parasitol. 1993; (59): 143-154.
19. Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M, Unat'ın Tıp Parazitolojisi 1991; 4.Baskı:601-622.
20. Yaşarol Ş, Medikal Parazitoloji. 2. Baskı, Ege Üniv. Tıp Fak. Yayınları 1984; No:93.
21. Radke JR, White MW. A cell cycle model for the tachyzoite of *Toxoplasma gondii* using the Herpes simplex virus thymidine kinase. Mol Biochem Parasitol. 1998; (94): 237-247.
22. Jacobs L, Remington JS, Melton ML, (a): The resistance of the encysted form of *Toxoplasma gondii*. The Journal of Parasitology. 1960; (46): 11-21.
23. Frenkel JK. Toxoplasmosis. In: Marcial-Rojas RA (ed) Pathology of Protozoal and Helminthic Diseases. Robert Krieger, Huntington, NY, 1975; pp 254-290.
24. Melhorn H, Frenkel JK. Ultrastructural comparison of cysts and zoites of *Toxoplasma gondii*, *Sarcocystis muris*, and *Hammondia hammondi* in skeletal muscle of mice. J Parasitol. 1980;(66):59-67.

25. Dubey JP, *Toxoplasma, Hammondia, Besnoitia, Sarcocystis*, and other tissue cyst-forming coccidia of man and animals. In: Kreier JP, editor. Parasitic protozoa. 3rd ed. New York, N.Y: Academic Press, Inc. 1977; pp. 101–237.
26. Dubey JP, *Toxoplasma, Neospora, Sarcocystis*, and other tissue cyst-forming coccidia of humans and animals. In: Kreier JP, editor. Parasitic protozoa. Vol. 6. New York, N.Y: Academic Press, Inc. 1993; pp. 1–158.
27. Frenkel JK, Escajadilo A. Cysts rupture as apothogenic mechanism of toxoplasmic encephalitis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1987;(36): 517-522.
28. Davis SW, Dubey JP, Mediation of immunity to *Toxoplasma gondii* oocyst shedding in cats. *Journal of Parasitology.* 1995; 81(6):882-886.
29. Speer CA, Clark S, Dubey JP. Ultrastructure of the oocysts, sporocysts, and sporozoites of *Toxoplasma gondii* *J. Parasitol.* 1998;(84): 505.
30. Markell EK, Voge M, John DT, Seventh Edition. WB Saunders Company, 1992;160-170.
31. Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Wilson JD, Harrison's Principle of Internal Medicine. 10 th Ed. McGraw Hill International Book Comp.1985; p.p1200–1205.
32. Smith JL, Foodborne Toxoplasmosis. *J.of Food Safety.* 1991;(12):17–57.
33. Altıntaş N, Yolasığmaz A, Yazar S, Şakru N, Kitapçoğlu G. İzmir ve çevresindeki yerleşim bölgelerinde yaşayan insanlarda *Toxoplasma* antikörlerinin araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 1998 22(3):229–232.
34. Jacobs L, Remington JS, Melton ML, A survey of meat samples from swine, cattle and sheep for the presence of encysted *Toxoplasma*. *The Journal of Parasitology* 1960 (b); (46):23–28.

35. İnci A, Aydın N, Babür C, Çam Y, Akdoğan C, Kuzan Ş. Kayseri ve yöresinde sığır ve koyunlarda toxoplasmosis ve brusellozis üzerine seroepidemiolojik araştırmalar. 1999; 30(1): 41–46.
36. Luft BJ, Remington JS, Toxoplasmosis, Hoeprich PD. Ed. Infectious Diseases, Third Edition, Philadelphia: Harper&Row, 1983; pp.1133-1145.
37. Budak S. Toxoplasmosis’de korunma. Yaşarol Ş, eds. T. Parazitol Dern. Yay. 1983; (3): 16-128.
38. Çetin ET, Anğ Ö, Töreci K, Tıbbi Parazitoloji. İkinci baskı Çeliker Matbaası. İst. Üni. Tıp.Fak. Yay. 1979; No:117.
39. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N.Engl J. Med. 1993; 329(14):995-1000.
40. Kempe CH, Silver HK, O’Brien D, Current Pediatric diagnosis and treatment. 7th Ed. Lange Medical Publications (current ped) 1982.
41. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R Mandell, Douglas and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases 4<sup>th</sup> Ed. Churchill Livingstone Inc. 1995; (2): 2455-2475.
42. Ho-Yen DO, Clinical features. Human Toxoplasmosis. Edit: Ho-Yen DO, Joss AWL Oxford University press. 1992; (3):56-76.
43. Golvan YJ, Elements de Parazitologie Medicale. Flammarion Med. Sciences 4 Ed. Paris 1983; 321-334.
44. Benenson MW, Takafuji ET, Lemon SM, Greenup RL, Sulzer JA, Oocyst-transmitted toxoplasmosis associated with ingestion of contaminated water. New England Journal of Medicine. 1982; 307(11): 666-669.
45. Teutsch SM, Juranek DD, Sulzer A, Dubey JP, Sikes RK, Epidemic toxoplasmosis associated with infected cats. New England Journal of Medicine. 1979; 300(13):695-699.
46. Rafaty FM, Cervical adenopathy. Secondary to toxoplasmosis. Archives of Otolaryngology. 1977; (103): 547-549.
47. Beverley JKA, Beattie CP, Glandular Toxoplasmosis. The Lancet. 1958; p.p.379-387.

48. Ho-Yen DO, Immunocompromised patients. Human Toxoplasmosis. Edit: HO-Yen DO, Jos AWL, Oxford University Press. 1992; (3):56-76.
49. Vietzke VM, Gelderman AH, Grimley PH, Valsamis MP, Toxoplasmosis complicating malignancy. Experience at the National Cancer Institute Cancer. 1968; (5): 816-827.
50. Reynolds ES, Walls KW, Pfeiffer RI, Generalized toxoplasmosis following renal transplantation. Archives of Internal Medicine. 1966; (118): 401-405.
51. Speirs GE, Hakim M, Calne RY, Wreghitt TG, Relative risk of donor-transmitted *Toxoplasma gondii* infection in heart, liver and kidney transplant recipients. Clin. Transplantation 1988;(2):257-260.
52. Candolfi E, Derouin F, Kien T, Detection of circulating antigens in immunocompromised patients during reactivation of chronic toxoplasmosis. Eur. J. Clin. Microbiol. 1987; (6):44-48.
53. Holliman RE, Diagnosis of toxoplasmosis. Review. Serodiagnosis and Immunotherapy in Infect. Dis. 1990;(4):83-93.
54. Fisher MA, Levy J, Helfrich M, August CS, Star SE, Luft BJ. Detection of *Toxoplasma gondii* in the spinal fluid of a bone marrow transplant recipient. Pediatr. Infect. Dis. 1987;(6):81-84.
55. Luft BJ, Remington JS, AIDS Commentary. Toxoplasmic encephalitis. The Journal Infectious Disease: 1988; 157 (1):1-6.
56. Levy RM, Pons VG, Rosenblum ML, Central nervous system mass lesions in the AIDS, J. Neurosurg. 1984; (61): 9-16.
57. Wong B, Gold JW, Brown AE, et al. Central nervous system toxoplasmosis in homosexual men and parenteral drug abusers. Ann. Intern Med. 1984; (100): 36-42.
58. Nissapatorn V, Lee CKC, Khairul AA, Seroprevalence of Toxoplasmosis among AIDS Patients Singapore Med. J. 2003; 44(4):194-196.



59. McCabe RE, Brooks RG, Dorfman RF, Remington JS, Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. Review of Infect. Dis.; 1987; 9(4): 754-774
60. Potasman I, Recnick L, Luft BJ, Remington JS, Intrathecal production of antibodies against T.gondii immunodeficiency syndrome (AIDS). Ann. Intern. Med. 1988; (108): 49-51.
61. Israelski DM, Remington JS, Toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Infect. Dis. Clin. North Am. 1988; 2(2):429-445.
62. Chatterton JM, Walkingshaw D, Joss AW, Pennington TH, Ho-Yen DO Absorption of IgG does not enhance toxoplasma IgM and IgA immunoblotting. J.Med. Microbiol. 1999; 48(6):593-595.
63. Kuman HA, Toxoplazmoz Kliniği. T.Parazitol Derg. 1992; XVI (2): 101-106
64. Jeffrey JMD, Adriana L, Wilson M. Congenital Toxoplasmosis, American Family Physician 2003; Vol.67 No:10.
65. Benson RC, Current Obstetric and Gynecologic diagnosis and treatment. 3<sup>rd</sup> Ed. Lange Medical Publications 1980.
66. Grose C, Itani O, Weiner CP. Prenatal diagnosis of fetal infection: Advances from amniocentesis to cordocentesis-congenital toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, varicella virus, parvovirus and human immunodeficiency virus. Pediatric Infectious Disease Journal. 1989; 8(7): 459-468.
67. Deroin F, Thulliez P, Candolfi E, Daffos F, Forestier F, Early prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis using amniotic fluid samples and tissue culture. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease. 1988; (7): 423-425.
68. Wong SY, Remington JS, Toxoplasmosis in pregnancy. Clinical Infectious Diseases. 1994;(18):853-862.
69. Desmonts G, Forstier F, Thulliez PH, Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Chartier M, Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. The Lancet i 1985; 500-504.

70. Holliman RE, Johnson JD, The post-natal serodiagnosis of congenital toxoplasmosis. *Serodiagnosis and Immunotherapy in Infect Dis.* 1989; (3): 323-327.
71. Desmonts G, Couvreur J, Congenital toxoplasmosis:a prospective study of 378 pregnancies. *N. Eng. J. Med.* 1974; (3):1547-1549.
72. Desmonts G, Naot Y, Remington JS, Immunoglobulin-M immunosorbent agglutination assay for diagnosis of infectious diseases: Diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasma infections. *J. Clin. Microbiol.* 1981; (14): 486-491.
73. Decoster A, Darcy F, Caron A, Capron A, IgA antibodies against P30 as markers of congenital and acute toxoplasmosis. *Lancet ii:* 1988; 1104-1107.
74. Jacobs L, Fair JR, Bickerton JH, Adult ocular toxoplasmosis. Report of a parasitologically proved case. *Arc Oph.* 1954;(52): 63-71.
75. De Boer JH, Luyendijk L, Rothova A, Kijlstra A,;Analysis of ocular fluids for local antibody production in uveitis. *Br. J. Ophthalmol* 1995; (6):610.
76. Davis JL, Solomon D, Nussenblatt RB, Palastine AG, Chan CC, Immunocytochemical staining of vitreous cells. *Ophthalmology* 1992; (99): 250-256.
77. De Boer JH, Verhagen C, Bruinenberg M, Rothova A, De Jong PT, Baarsma GS, Lelij AV, Ooyman FM, Bollemeijer JG, Derhaag PJ, Kijlstra A: Serologic and Polymerase chain reaction analysis of intraocular fluids in the diagnosis of infectious uveitis. *Am. J. Ophthalmol* 1996; (121): 650-658.
78. Aouizerate F, Cazenave J, Poirier L, Verin P, Cheyrou A, Begueret J, Lagoutte F. Detection of *Toxoplasma gondii* in aqueous humour by the polymerase chain reaction. *Br. J. Ophthalmol* 1993;(77):107-109.
79. Brezin AP, Eqwuagu CE, Burnier M Jr, Silveira C, Mahdi RM, Gazzinelli RT, Belfort R Jr, Nussenblatt RB Identification of *Toxoplasma gondii* in paraffin embedded sections by the polymerase chain reaction *Am. J. Ophthalmol* 1990;(110): 599-604.

80. Limpens J, Kijlstra A. Human vitreous fluid contains a potent inhibitor of the polymerase chain reaction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;(34):1056.
81. Montoya JG, Parmley S, Liesenfeld O, Jaffe GJ, Remington JS. Use of the polymerase chain reaction for diagnosis of ocular toxoplasmosis *Ophthalmology* 1999;(106):1554-1563.
82. Franzen C, Altfeld M, Hegener P, Hartmann P, Arendt G, Jablonowski H, Rockstroh J, Diehl V, Salzberger B, Fatkenheuer G, Limited value of PCR for detection of *Toxoplasma gondii* in blood from human immunodeficiency virus infected patients *J. Clin. Microbiol* 1997;(35): 2639-2641.
83. Bertozzi LC, Suzuki LA, Rossi CL. Serological diagnosis of toxoplasmosis usefulness of IgA detection and IgG avidity determination in a patient with a persistent IgM antibody response to *Toxoplasma gondii* *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1999;(41):175.
84. Shepp DH, Hackman RC, Conley FK, Anderson JB, *Toxoplasma gondii* reactivation identified by detection of parasitemia in tissue culture. *Ann Intern Med.*, 1985;(103):218-221.
85. Calico I, Cabellero E, Martinez O, Arce LA, Isolation of *Toxoplasma gondii* from immunocompromised patients using tissue culture. *Infection*. 1991; (19):340-342
86. Hofflin M, Remington JS, Tissue culture isolation of *Toxoplasma* from blood of a patient with AIDS. *Arch Intern Med*. 1985;(145): 925-926.
87. Wanke CU, Tuazon C, Kovacs A, Dina T, Davis OD, Barton N, Katz D, Lunde M, Levy C, Conley FK, Lane HC, Fauci SA, Masur H. *Toxoplasma* encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome: Diagnosis and response to therapy. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1987; 36(3): 509-516.

88. Kalmodin LA, Williams JF, PCR. Basic Principles and routine practice. Edit: White B.A. *Methods in Molecular Biology*. 1996; (1): 3-15.
89. Grover CM, Thulliez P, Remington JS, Boothroyd JC, Rapid prenatal diagnosis of congenital *Toxoplasma* infection by using polymerase chain reaction and amniotic fluid. *Journal of Clinical Microbiology*. 1990; 28(10): 2297-2301.
90. Dupouy CJ, Bougnoux ME, Lavareda de SS, Thulliez P, Comparative value of polymerase chain reaction and conventional biological tests for the prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Ann Biol Clin*. 1992;(50) :315-319.
91. Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain reaction test amniotic fluid. *The New England Journal of Medicine*. 1994; 331(11): 695-699.
92. Joss AWL, Ho-Yen DO, The effects of sample storage on polymerase chain reaction-based detection of *Toxoplasma gondii* in amniotic fluids. *Journal of Medical Microbiology*. 1997;(46): 92-96.
93. Potasman I, Ararajo FG, Thulliez P, Desmonts G, Remington JS, *Toxoplasma gondii* antigens recognised by sequential samples of serum obtained from congenitally infected infant. *Clin. Microbiol*. 1987; (25):1926-1931
94. Feldman HA, Lamb GA, A micromodification of the *Toxoplasma* dye test. *Journal of Parasitology*. 1966;(52):415.
95. Jacobs L, Serodiagnosis of toxoplasmosis. Edit Cohen S, Sadun EH, *Immunology of parasitic infections*. Blackwell scientific publications. İngiltere. 1976; (8): 94-106.
96. Joss AWL, Diagnosis. Human toxoplasmosis. Edit: Ho-Yen D.O., Joss A.W.L., Oxford University Press 1992 (a); (4): 79-112.
97. Johnson JD, Holliman RE, Toxoplasmosis. Edit: Gillespie SH, Hawkey PM, *Medical Parasitology. A practical approach*. Oxford University Press. Oxford. 1995; (3): 33-59.
98. Fulton JD, Turk JL, Direct agglutination test for *Toxoplasma gondii*. *The Lancet*. İi: 1959; 1068-1069.

99. Desmonts G, Remington JS, Direct agglutination test for diagnosis of Toxoplasma infection: Method for increasing sensivity and specificity. *Journal of Clinical Microbiology* 1980; 546-549.
100. Dannermann BR, Vaughan WC, Thulliez P, Remington JS, Differential agglutination test for diagnosis of recently acuiired infection with Toxoplasma gondii. *Journal of Clinical Microbiology* 1990; 28(9):1928-1933.
101. Lappalainen M, Koskela P, Koskiniemi M, Ammala P, Hiilesmaa V, Teromo K, Raivio OK, Remington JS, Hedman K, Toxoplasmosis acquired during pregnancy: Improved serodiagnosis based on avidity of IgG. *The Journal of Infectious Disease*. 1993;(167): 691-697.
102. Suzuki Y, Thulliez P, Desmonts G, Remington JS, Antigen (s) responsible for Immunoglobulin G responses specific for the acute stage of Toxoplasma infection in humans. *Journal of Clinical Microbiology*. 1988 (a); 26(5): 901-905.
103. Thorburn H, Williams H, A stable haemagglutinating antigen for detecting Toxoplasma antibodies. *Journal of Clinical Pathology*. 1972;(25): 762-767.
104. Bilgehan H, Antijen-antikör ilişkilerine bağlı inceleme yöntemleri (serolojik yöntemler) *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi. 2.Baskı. İzmir 1995; (10):205-285.
105. Walls KW, Bullock SL, English DK,. Use of the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and its microadaptation fort he serodiagnosis of toxoplasmosis *J. Clin Microbiol*. 1977; (5): 273-277.
106. Kemeny DM, A practical guide to ELISA. Pergamon pres. New York. 1991;(1): 1-97.
107. Özcel MA, Üner A, Ertuğ S, İmmunofloresans yöntemi. Edit: Özcel MA, Altıntaş N, *Parazit hastalıklarında tanı*. Türkiye Parazitoloji Derneği İzmir. 1997; Yayın No:15:215-239.

108. Budzko DB, Tyler L, Amstrong D. Fc receptors on the surface of *Toxoplasma gondii* trophozoites: A confounding factor in testing for anti-*Toxoplasma* antibodies by indirect immunofluorescence. *Journal of Clinical Microbiology*. 1989; 27(5): 959-961.
109. Stott DI, Immunoblotting and dot blotting. *Journal of Immunological Methods*. 1989;(119): 153-187.
110. Altıntaş N, Yazar S, Western Blot (Immunoblotting). Edit :Özcel MA, Antıntaş N, Parazit Hastalıklarında Tanı. Türkiye Parazitoloji Derneği. İzmir. Yayın no:15. 1997;(12): 343-372.
111. Pinon JM, Thoannes H, Gruson N, An enzyme-linked immuno-filtration assay used to compare infant and maternal antibody profiles in toxoplasmosis. *Journal of Immunological Methods*. 1985; (77): 15-23.
112. Gürüz Y, Toksoplasmosis Tedavisi. Edit: Akısu C, Korkmaz M, Tıbbi Parazitolojide Tedavi. Türkiye Parazitoloji Derneği İzmir. Yayın No:20 2005; Bölüm II: (51-63).
113. McCabe RE, Oster S. Current recommendations and future prospects in the treatment of toxoplasmosis. *Drugs*, 1989;(38): 973-987.
114. Chang HR, Pechere JCF. Activity of spiramycin against *Toxoplasma gondii* in vitro, in experimental infections and human infection. *J Antimicrob Chemotherapy*, 1988; (22): 87-92.
115. Montoya JG, Remington JS, Chapter 268, *Toxoplasma gondii*, In: Mandell: Principles and Practice of Infectious Diseases, 5 Th Ed., Churchill Livingstone, 2000.
116. Encyclopedic References of Parasitology, Diseases-Treatment-Therapy, Ed. Heinz Melhorn 2<sup>nd</sup> Ed.2001, Treatment of Opportunistic Agents.
117. Gomez\_Marin J, Montoya M, Osorio J, et al. Frequency of specific anti-*Toxoplasma* IgM, IgA and IgE in Colombian patients with acute and chronic ocular toxoplasmosis. *Mem. Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 2000; 95 (1):89-94.

118. Bou G, Figueroa MS, Marti-Belda P, Navas E, Guerrero A, Value of PCR detection of *Toxoplasma gondii* in aqueous humor and blood samples from immunocompetent patients with ocular toxoplasmosis, *Journal of Clinical Microbiology* 1999; p.3465-3468.
119. Villard O, Filisetti D, Roch-Deries F, Garweg J, Flament J, Candolfi E, Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, immunoblotting and PCR for diagnosis of toxoplasmic chorioretinitis. *American Society for Microbiology*. 2003;(41):3537-3541.
120. Kump LI, Androudi SN, Foster CS. Ocular toxoplasmosis in pregnancy. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2005; (33): 455-460.
121. Koppe JG, Klooterman GJ, Roever-Bonnet H. et al. Toxoplasmosis and pregnancy, with a long term follow-up of the children. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1974;(4): 101-110.
122. Perkins ES, Ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1973;(57):1-17.
123. Akstein RBV, Wilson LA, Teutsch SM, Acquired toxoplasmosis. *Ophthalmology* 1982; (89):1299-1302.
124. Wallace GD, Serologic and epidemiologic observations on three Pacific atolls. *Am J Epidemiol* 1969;(90):103-111.
125. Holland GN Reconsidering the pathogenesis of ocular toxoplasmosis *Am J Ophthalmol* 1999;(128):502-505.
126. Loewer-Sieger DH, Koppe JG, de Roever-Bonnet H. Congenital toxoplasmosis and late sequelae *Ned Tijdschr Geneesk.* 1985;129(47):2253-2256.
127. Holland GN, O'Connor GR, Belfort R, Remington JS, Toxoplasmosis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, editors. *Ocular infection and immunity*. St Louis :Mosby year book Inc, 1996;1183-1223.
128. McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, et al. Causes of uveitis in general practice of ophthalmology. *Am J Ophthalmol* 1996;(121):35-46.

129. Merrill PT, Kim J, Cox TA, Betor CC, McCallum RM, Jaffe GJ Uveitis in the southeastern United States. *Curr Eye Res* 1997;(16): 865-874.
130. Johnson MW, Greven GM, Jaffe GJ, Sudhaker H, Vine AK Atypical severe toxoplasmic retinochoroiditis in elderly patients. *Ophtalmology* 1997; (128): 407-412.
131. Burnett AJ, Shortt SG, Issac-Renton J, King A, Werker D, Bowie W. Multiple cases of acquired toxoplasmosis retinitis presenting in an outbreak *Ophtalmology* 1998; (105):1032-1037.
132. Vallochi AL, Nakamura MV, et al., Ocular Toxoplasmosis: More Than Just What Meets the Eye, *Scand. J. Immunol.* 2002;(55): 324-328.
133. Orefice F, Tonelli E, Toxoplasmose adquirida ganglionar associada a uveite anterior granulomatosa sem retinocoroidite., *Rev Bras Ophtalmol* 1995;(54): 899-902.
134. Ongkosuwito JW, Bosch-Driesten EH, Kijlstra A, Rothova A, Serologic Evaluation of Patients With Primary and Recurrent Ocular Toxoplasmosis for Evidence of Recent Infection, *Am J Ophtalmol* 1999;(128):407-412.
135. Runday MJH, Ongkosuwito JV, Rothova A, Kiljastra A. Intraocular Anti-Toxoplasma gondii IgA antibody Production in patients with ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1999;(127): 294-300.
136. Ho-Yen DO, Chapman DJ, Ashburn D, Immunoblotting can help the diagnosis of ocular toxoplasmosis. 2000; (53):155-158.
137. Türk M, Yüksel AY, Oküler Toxoplamosis Tanısında Nested Polimeraz Zincir Reaksiyonunun Yeri. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2002; 26 (4): 335-341.
138. Lynch MI, F, Corderio F, Ferreira S, Ximenes R, Orefice F, Malagueno E. Lacrimal secretory IgA in active posterior uveitis induced by *Toxoplasma gondii* *Mem. Inst Oswaldo Cruz* 2004;99(8):861-864.



139. Kijlstra A, Luyendijk L, Baarsma GS, et al. Aqueous humour analysis as a diagnostic tool in Toxoplasma uveitis. *Int Ophthalmol* 1989;(13): 383-386.
140. Garweg JG, Jacquier P, Fluckiger F, Current limitis in diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1998;212(5):330-333.
141. Meek B, Klaren VNA, Haeringen NJ, Kijlstra A, Peek R, IgA antibodies to Toxoplasma gondii in human tears. *Invest Ophthalmol* 2000;(41): 2584-2590.
142. Oréface F, Bonfioli A. Toxoplasmose. In F Oréface, Uveíte Clínica e Cirúrgica, Cultura Médica, Rio de Janeiro, 2000; pp. 620-678.
143. Holliman RE, Raymond R, Renton N, Johnson JD, The diagnosis of toxoplasmosis using IgG avidity *Epidemiol Infect* 1994;(112):399-408.
144. Paul M, Immunglobulin G avidity in diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy and ocular toxoplasmosis, 1999;(6): 514-518.
145. Garweg JG, Ventura ACS, Halberstadt M, et al. Specific antibody levels in the aqueous humor and serum of two distinct populations of patients with ocular toxoplasmosis 2005; (295): 287-295.
146. Mack DG, McLeod R, Human T.gondii-specific secretory immunoglobolin A reduces T.gondii infection of enterocytes in vitro. *J.Clin Invest* 1992;(90): 2585-2592.
147. Hajeer AH, Balfour AH, Mostratos A, Crosse B. Toxoplasma gondii: detection of antibodies in human saliva and serum. *Parasite Immunol* 1994;(16):43-50.
148. Loyola AM, Durighetto Jr AF, Silva DAO, Minero JR Anti-Toxoplasma gondii immunglobolins A and G in human saliva and serum. *J Oral pathol Med.* 1997;(26): 187-191.

149. Klaren VN, van Doornik CE, Ongkosuwito JV, Feron EJ, Kijlstra A. Differences between intraocular and serum antibody responses in patients with ocular toxoplasmosis. *J. Immunol* 2001;167(11):6263-6269.
150. Hofgartner WT, Swanzy SR, Bacina RM, Condon J, Gupta M, Matlock PE, Bergeron DL, Plorde JJ, Fritsche TR. Detection of immunoglobulin IgG and IgM antibodies to *Toxoplasma gondii*: evaluation of four commercial immunoassay systems. *J Clin Microbiol* 1997;(35):3313-15.
151. Garweg JG, Garweg SDL., Flueckiger F, Jacquier P, Boehnke M. Aqueous Humor and serum immunoblotting for immunoglobulin types G, A, M, and E in cases of human ocular toxoplasmosis. *Journal of Clinical Microbiology* 2004;(42):4593-4598.
152. Garweg JG, Jacquier P, Boehnke M, Early aqueous humor analysis in patients with human ocular toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*, 2000; 38(3):996-1001.
153. Montoya JG, Remington JS, Toxoplasmic chorioretinitis in the setting of acquired toxoplasmosis. *Clin Infect Dis* 1999; 23(2):277-282.
154. Labalette P, Delhaes L, Margaron F, Fortier B, Rouland JF, Ocular toxoplasmosis after the fifth decade. *Am J Ophthalmol* 2002;(133): 506-515.
155. Dupouy-Camet J, de Souza SL, Maslo C, et al. Detection of *Toxoplasma gondii* in venous blood from AIDS patients by polymerase chain reaction. *J. Clin. Microbiol* 1993;(31):1866-1869.
156. Jones CD, Okhvari N, Adamson P, Tasker S, Lightman S. Comparison of PCR detection methods for B1, P30 and 18S rDNA genes of *T. gondii* in aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis* 2000;(41): 634-644.
157. Fardeu C, Romand S, Rao NA, et al. Diagnosis of toxoplasmic retinochoroiditis with atypical clinical features. *Am J Ophthalmol* 2002;(134):196-203.

158. Garweg JG, Boehnke M, Koerner F, Restricted applicability of polymerase chain reaction for the diagnosis of ocular toxoplasmosis. Ger J Ophtalmol 1996;(5):104-108.
159. Diaz MG, Miller D, Perez E, et al. General Meeting of the American Society for microbiology, Presented at the 97th. Miami Beach, FL. 1999.



