



**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DİYABETLİ VE KANSER TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA**  
**ANTI-TOXOPLASMA GONDII ANTİKORLARI**  
**SEROPREVALANSI**

**MEHTAP ALİM**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**PARAZİTOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**SİVAS-2016**

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

**DİYABETLİ VE KANSER TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA  
ANTI-TOXOPLASMA GONDII ANTİKORLARI  
SEROPREVALANSI**

**MEHTAP ALİM**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. SEMRA ÖZÇELİK**

**SİVAS-2016**

**“Diyabetli ve Kanser Tedavisi Alan Hastalarda Anti-Toxoplasma gondii Antikorları Seroprevalansı”** adlı **Yüksek Lisans** Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Parazitoloji** Ana Bilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan

\_\_\_\_\_

Üye

\_\_\_\_\_

Üye

\_\_\_\_\_

Üye

\_\_\_\_\_

Üye (Danışman)

\_\_\_\_\_

ONAY

Bu tez çalışması, ..... tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. ZAHİD AĞAOĞLU  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MÜDÜRÜ

Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 11.09.2014 tarih ve 25/10 sayılı kararı ile oluşturulan komisyon tarafından daha önceki "Tez Yazım Kılavuzu" esas alınarak hazırlanmıştır.



## ÖZET

### DİYABETLİ VE KANSER TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA ANTI-*TOXOPLASMA GONDII* ANTİKORLARI SEROPREVALANSI

**Mehtap ALİM**

**Yüksek Lisans Tezi, Parazitoloji Anabilim Dalı**

**Danışman: Prof. Dr. Semra ÖZÇELİK**

**2016, 50 sayfa**

*Toxoplasma gondii* dünya üzerinde pek çok canlı türünü enfekte eden ve insanlarda özellikle immun sistemi baskılanmış hastalarda ölümle sonuçlanabilecek klinik tablolara yol açan bir protozoondur. Kanser hastalarında uygulanan kemoterapi ve radyoterapi hem hücrel hem de humoral immun sistemi bozarak latent durumda bulunan *T. gondii*'nin reaktivasyonuna yol açmaktadır. Diyabetli hastalarda ise hücrel immünitede yetersizlik görülür. *T. gondii* bu hastalar için de önemli hale gelmektedir.

Bu çalışmanın amacı; araştırmanın yürütüldüğü Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Radyasyon Onkolojisi Polikliniklerine başvuran hastalarda anti-ToxoIgG ve anti-ToxoIgM seropozitifliğinin ELISA yöntemi ile belirlenmesi ve toksoplazmozun seroprevalansının saptanmasıdır.

Çalışmamızda, polikliniklere başvuran 18-80 yaş arasındaki toplam 200 diyabetli, 100 kanserli hastadan ve herhangi bir yakınması olmayan 100 kişiden alınan kan örneklerinde anti-ToxoIgG ve anti-ToxoIgM antikoru araştırılmıştır.

Araştırma sonucunda; 100 kanser hastasının %60' ında anti-Toxo IgG, %1' inde anti-Toxo IgM antikoru pozitif bulunmuştur. 200 diyabetli hastanın % 53' ünde anti-ToxoIgG, %13' ünde anti-ToxoIgM pozitifliği belirlenmiştir. Kontrol grubunun % 27' sinde anti-Toxo IgG, %1' inde anti-Toxo IgM pozitif bulunmuştur.

Gruplara ilişkin anti-ToxoIgG değerleri karşılaştırıldığında, diyabetli hasta grubu ile kontrol grubu arasında ve kanserli hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur( $p<0,05$ ).

Gruplara ilişkin anti-Toxo IgM değerleri karşılaştırıldığında diyabetli hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki fark önemli iken( $p<0,05$ ), kanserli hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki farkın anlamlı olmadığı( $p>0,05$ ) belirlenmiştir.

Sonuç olarak, toplumlarda zaten yüksek olarak seyreden toksoplazmoz seroprevalansının, diyabet gibi bazı hasta gruplarındaki anlamlı artışının immünolojik açıdan ayrıntılı olarak araştırılması gerektiği kanısındayız.

**Anahtar Kelimeler:** *Toxoplasma gondii*, anti-*Toxoplasma* IgG, anti-*Toxoplasma* IgM, ELISA, Seroprevalans

## ABSTRACT

### SEROPREVELANCE OF ANTI-*TOXOPLASMA GONDII* ANTIBODIES IN DIABETIC PATIENTS AND CANCER PATIENTS RECEIVING TREATMENT

**Mehtap Alim**

**Master's Thesis, Department of Parasitology**

**Advisor: Prof. Dr. Semra ÖZÇELİK**

**2016, 50 Pages**

*Toxoplasma gondii* is a protozoon which may infect many species on earth. It may cause fatal clinical situations in immunosuppressed people. Chemotherapy and radiotherapy used for cancer treatment cause impairment in humoral and cellular immunity and can cause reactivation of latent *T. gondii* form. Cellular immunity is suppressed in diabetic patients. *T. gondii* is also important in these group of patients.

The aim of the current study is to determine seropositivity of anti-Toxo IgG and anti-Toxo IgM by using ELISA and to determine seroprevalence of toksoplazmoz in patients who admitted to internal medicine and radiation oncology department of Sivas Cumhuriyet University, Health Application and Research Hospital.

In this study, anti-Toxo IgG and anti-Toxo IgM antibodies were investigated in blood samples of 200 diabetic patients, 100 cancer patients and 100 otherwise healthy people who admitted to outpatient clinics between the age of 18-80 years.

Results of this study revealed that anti-Toxo IgG antibody was positive in 60% and anti-Toxo IgM antibody was positive in 1% of 100 cancer patient. Anti-Toxo IgG antibody was positive in 53 % and anti-Toxo IgM antibody was positive in 13 % of 200 diabetic patient. Anti-Toxo IgG antibody was positive in 27 % and anti-Toxo IgM antibody was positive in 1% in control group.

When comparing the anti-Toxo IgG values between groups, there was a significant difference between diabetic patients and control subjects and the cancer patients and control subjects ( $p < 0.05$ ).

When comparing the anti-Toxo IgM values between groups, there was a significant difference between diabetic patients and control subjects ( $p < 0.05$ ), however

an insignificant difference was observed between the cancer patients and control subjects ( $p > 0.05$ ).

In conclusion, significant rise in the toksoplazmoz seroprevalance in some patient groups such as diabetes should be investigated in detail immunologically.



**Keywords:** *Toxoplasma gondii*, *anti-Toxoplasma IgG*, *anti-Toxoplasma IgM*, ELISA, Seroprevalans



## TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinde ve alıőmamın yşrştşlmesinde her tşrlş bilgi ve deneyimlerini aktaran, desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Semra Őzelik' e sonsuz teőekkřrlerimi sunarım. Tezin hazırlanması sırasında benden bilgilerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr.Zşbeyde Akın Polat' a ayrıca teőekkřrlerimi sunarım.

Yşksek lisansın II. dōneminden itibaren eőimin gōrev yeri deęiőiklięi nedeniyle İstanbul'dan gidiő geliő yaparak karőılaőtıęım zorluklar karőısında maddi ve manevi desteğini esirgemeyen eőime, varlığıyla gş vererek destek olan anneme ve babama teőekkřrř bir borç bilirim.

2014 ilkbahar dōnemi yşksek lisans arkadaőlarıma ۆzellikle Derya Gşl Sağcı' ya, doktora yapan Necati Őzpınar'a ve Cumhuriyet Őniversitesi Tıp Fakşltesi Parazitoloji Anabilim Dalı'ndaki tşm hocalarıma teőekkřr ederim.

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	xii
SİMGELER DİZİNİ .....	xiii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Tarihçe.....	3
2.2 Sınıflandırma .....	3
2.3 Morfoloji.....	4
2.3.1 Trofozoit (Takizoit).....	4
2.3.2 Bradizoit.....	5
2.3.3 Ookistler.....	5
2.4 Yaşam Döngüsü .....	6
2.5 Bulaşma Yolları.....	8
2.6 Epidemiyolojisi.....	9
2.7 Patogenez .....	10
2.8 İmmünoloji.....	10
2.9 Klinik Belirtiler.....	13
2.9.1 İmmün Sistemi Sağlam Kişilerde Oluşan Toksoplazmoz.....	13
2.9.2 İmmün Yetmezlikli Kişilerde Oluşan Toksoplazmoz .....	13
2.9.3 Oküler Toksoplazmoz .....	14
2.9.4 Konjenital Toksoplazmoz .....	14
2.10 Tanı .....	14
2.10.1 Doğrudan Tanı Yöntemleri .....	15
2.10.1.1 <i>T. gondii</i> İzolasyonu ve Üretilmesi .....	15
2.10.1.2 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) .....	15
2.10.1.3 Histopatolojik Tanı.....	15
2.10.1.4 Antijen Spesifik Lenfosit Transformasyonu ve Lenfosit Kopyalama.....	15
2.10.2 Dolaylı Tanı Yöntemleri .....	16
2.10.2.1 Sabin - Feldman Boya Testi (Dye-test).....	16
2.10.2.2 İndirek Fluoresan Antikor Testi (IFAT) .....	16
2.10.2.3 Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) .....	16
2.10.2.4 IgM Immunosorbent Aglutinasyon Yöntemi (IgM-ISAGA).....	17
2.10.2.5 Direkt Aglutinasyon Testi .....	17
2.10.2.6 Lateks Aglutinasyon Testi.....	17
2.10.2.7 IgG Avidite Testi .....	17
2.10.2.8 Vitek Immuno Diagnostic Assay System (VIDAS).....	17
2.10.2.9 IgM Double Sandwich ELISA(IgM-DS-ELISA).....	18
2.10.2.10 IgA Enzym Linked Immunosorbent Assay (IgA- ELISA) .....	18

2.10.2.11 IgE Enzyme Linked Immunosorbent Assay (IgE- ELISA) .....	18
2.10.2.12 Toksoplazmin Deri Testi .....	18
2.10.3 Bazı Özel Klinik Durumlarda Tanı .....	18
2.10.3.1 İmmün Sistemi Sağlam Bireylerde Tanı .....	18
2.10.3.2 İmmün Yetmezlikli Hastalarda Tanı .....	19
2.10.3.3 Oküler Toksoplazmozda Tanı .....	19
2.10.3.4 Gebelerde Toksoplazma Tanısı .....	19
2.10.3.5 Konjenital Toksoplazmoz Tanısı.....	20
2.11 Tedavi.....	20
2.11.1 İmmün Sistemi Sağlam Hastada <i>Toksoplazma</i> Tedavisi .....	20
2.11.2 İmmün Yetmezlikli Hastalarda Akut Toksoplazmoz tedavisi .....	21
2.11.3 Konjenital Toksoplazmoz Tedavi.....	21
2.11.4 Oküler Toksoplazmoz Tedavi .....	21
2.12 Korunma .....	22
3. MATERYAL METOD .....	23
4. BULGULAR.....	27
5.TARTIŞMA.....	34
6.KAYNAKLAR .....	42
7.EKLER.....	49
8.ÖZGEÇMİŞ .....	50

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 - T. gondii enfeksiyonunda hücresel yanıt .....	12
Şekil 2 - Kanser hastalarında anti-Toxo IgG seropozitifliği görsel sonuçları.....	29
Şekil 3 - Kontrol grubunda anti-Toxo IgG seropozitifliği görsel sonuçları.....	29
Şekil 4 - Kanser hastalarında anti-Toxo IgM seropozitifliği görsel sonuçları .....	30
Şekil 5 - Kontrol grubunda anti-Toxo IgM seropozitifliğinin görsel sonuçları .....	30
Şekil 6 - Diyabet hastalarında anti-Toxo IgG seropozitifliği görsel sonuçları .....	31
Şekil 7 - Diyabet hastalarında anti-Toxo IgM seropozitifliği görsel sonuçları.....	32



## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1 - <i>T. gondii</i> ' nin taksonomik sınıflandırması .....	3
Çizelge 2 - Çalışmada kullanılan malzemeler .....	24
Çizelge 3 - Toxo-IgG antikorlarının belirlenmesinde kullanılan ELISA protokolünün aşamaları .....	25
Çizelge 4 - Toxo-IgM antikorlarının belirlenmesinde kullanılan ELISA protokolünün aşamaları .....	26
Tablo 1 - Gruplardaki hastaların cinsiyet yönünden dağılımı.....	27
Tablo 2 - Kemoterapi ya da radyoterapi süreçleri.....	27
Tablo 3 - Kanser hastalarının meslek durumları. ....	28
Tablo 4 - Kedi Besleme alışkanlığı .....	28
Tablo 5 - Kanser ve Kontrol grubunun anti-Toxo IgG sonuçlarının dağılımı .....	28
Tablo 6 - Kanserli hastalarla, Kontrol grubunun anti-Toxo IgM sonuçlarının dağılımı	30
Tablo 7 - Diyabet ve Kontrol gruplarının anti-Toxo IgG sonuçlarının dağılımı.....	31
Tablo 8 - Diyabetli hastalar ve kontrol gruplarının anti-Toxo IgM sonuçlarının dağılımı .....	32
Tablo 9 - Hasta gruplarında anti-Toxo IgG ve IgM antikorlarının birlikte görülme durumları.....	33
Tablo 10 - Diyabetli hasta grubu ve kontrol grubunda ELISA ile elde edilen sonuçların dağılımı .....	334

## SİMGELER DİZİNİ

>	büyük
<	küçük
$\mu$	mikron
$\mu$ l	mikrolitre
$\mu$ m	mikrometre
cm	santimetre
mm	milimetre
nm	nanometre
%	yüzde
X <sup>2</sup>	khi-kare
dk	dakika
°C	santigrat derece
$\gamma$	gama
$\alpha$	alfa
IU	International unit



## KISALTMALAR DİZİNİ

T.gondii	Toxoplasma gondii
VIDAS	Vitek Immuno Diagnostic Assay System
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
Ig	Immunoglobulin
IFAT	İndirekt Fluoresan Antikor Testi
IgM-ISAGA	IgM İmmunosorbent Aglütinasyon Yöntemi
IgM-DS-ELISA	IgM Double Sandwich ELISA
IgA-ELISA	IgA Enzyme Linked İmmunosorbent Assay
NK	Naturel Killer Hücreler
TURDEP	Türkiye Diabet Epidemiyolojisi
IFN- $\gamma$	İnterferon Gamma
TNF	Tümör Nekrotize Edici Faktör
PCR PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SFDT	Sabin Feldman Boya Testi
AIDS	Acquired Immune Deficiency Virus
AS	Ankilozan Spondiliti
DM	Diabetes Mellitus
ANA	Antinükleer Antikor
PAP	Peroksidaz-Antiperoksidaz
IL	İnterlökin
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
APC	Antijen Sunan Hücre
CAL	Kalibratör
İS	İmmün Sistem

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

*Toxoplasma gondii* zorunlu hücre içi paraziti olup, memelilerde ve bazı kuş türlerinde enfeksiyon oluşturmaktadır. *T.gondii*, insana bradizoit içeren doku kistlerinin veya kedi dışkısında bulunan ookistlerle kontamine olan yiyeceklerin alınmasıyla insana bulaşır. Çiğ ya da az pişmiş enfekte etlerin yenilmesiyle olabileceği gibi enfekte etlerle temas etmiş ellerle de bulaşma olabilmektedir. Gebeliği sırasında *T.gondii* ile enfekte anneler enfeksiyonu bebeğe geçirebilmektedirler. Enfeksiyona yakalanma zamanı bebekteki enfeksiyonun derecesini etkilemektedir. Hastalık plasental yol, kan transfüzyonu, doku transplantasyonu gibi birçok yolla da bulaşabilmektedir. İnsana bulaşma yolları göz önünde bulundurulduğunda *T. gondii*'den korunmak için, kedi ile temas sonrası, bahçe işlerinden sonra ve toprakla uğraşma sonrası ellerin su ve sabunla iyice yıkanması gerekmektedir. Türkiye'de bölgelere göre toksoplazmoz seropozitifliği değişmektedir. İmmun sistemi sağlam insanlarda toksoplazmoz genellikle asemptomatik olarak seyretmektedir(Polat ve ark.,2012).

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ise ağır bir seyir izlemekte ve ölümcül seyredebilmektedir. Malign hastalıklar, immünesupressif tedavi, kortikosteroidler, splenektomi, radyoterapi hem hücre sel hem de humoral bağışıklığı bozarak latent durumda bulunan *T. gondii*'nin reaktivasyonuna yol açabilmektedir(Şahin ve ark.,2002).

*T. gondii*'ye karşı konak bağışık yanıtında esas olarak hücre sel bağışıklık rol almaktadır. Diyabetli hastalarda da, özellikle hücre sel immünitede supresör T hücrelerinin ve NK hücreleri için belirleyici olan CD8 ve CD16 değerlerinin normal kişilere göre azaldığı bildirilmiştir (Korkmaz ve ark.,2006).

Diyabet, Türkiye'de ölüme neden olan hastalıklar arasında; kardiyovasküler hastalıklar, kanser v.b. hastalıklarından sonra yer almaktadır. Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi (TURDEP) II sonuçlarına göre ülkemizde diyabetli hasta oranı %13,7'dir. T.C. Sağlık Bakanlığı'nın yürüttüğü bir çalışmanın sonuçlarına göre de, diyabet sıklığının yaşla orantılı olarak arttığı, 65-74 yaş grubunda %30 oranında görüldüğü bildirilmiştir (Mustafova, 2015).

Günümüzde çok yaygın görülen diyabet, insülin hormonunda ya da etkisindeki yetersizlikler sonucu oluşan hiperglisemiye bağlı olarak gelişen kronik bir hastalıktır. İnsülin bağımlı (tip I) ve insülin bağımlı olmayan (tip II) 2 tip diyabet vardır. Tip I diyabette ana problem beta hücrelerinin yıkımı ve ardından insülin üretilmemesidir.



İnsülin yokluğunda, glukoz hücrelere giremez ve kanda glukoz birikimi gözlenir. Tip II diyabette ise diyabetik aile öyküsü ve aşırı kilo ile ilişkilidir. Tip II diyabet vücuttaki insülinin etkin olarak kullanılamamasından kaynaklanır. Her iki tip diyabette de beta hücre hasarı söz konusudur (Mıcılı ve Özoğul, 2007).

Toksoplazmoz, bir başka immün baskın grubu içeren kanserli hastalarda da önemlidir. Normal bir hücrenin malign hücreye dönüşümü çok basamaklı bir süreçtir. Yıllar içerisinde değişime uğrayan bazı hücrelerde oluşan genetik değişiklikleri içerir. Bu değişiklikler sonucu kontrolsüz olarak çoğalan hücrelerden tümör meydana gelir. Bağışıklık sistemi tarafından tanınabilen tümör hücreleri çoğunlukla yok edilirken, gizlenmeyi başarabilen hücreler kaçır. Tümörle ilişkili antijenler vücut tarafından kendi yapısı gibi algılanır ve bu antijenlere karşı gelişen yanıt bu hücreleri yok etmeyi başaramaz (Kırmaz ve Özentürk, 2004).

Normal hücrelerin bölünmeleri kontrol altındadır ve bölünmesini gerektiği zaman durdurabilir. Yapıları herhangi bir nedenle bozulduğunda kendi kendilerini yok ederler (apoptoz). Kanserli hücrelere kontrolsüz bir şekilde çoğalırlar ve canlılıklarını devam ettirirler. Kan ve lenf dolaşımıyla diğer birçok organa taşınırlar. Olgunlaşmadan bölünürler. Normal bir hücrenin malign bir hücreye değişmesinde hücre bölünmesi sırasında meydana gelen rastgele mutasyonlar, gen değişimleri veya karsinojenlerin etkisi vardır. Edinsel bağışıklık sisteminin temel işlevi değişime uğrayan hücrelerin çoğalmasını önlemek ve bunları yok etmektir. Ehrlich, insan vücudunda sürekli olarak değişime uğrayan hücreler oluştuğunu ancak bu hücrelerin yok edildiğini belirtmiştir. 1990'lı yıllarda yapılan çalışmalarda ise bağışıklık sisteminin tümörlere karşı zayıf ve yetersiz kalabildiğini göstermiştir (Aslan, 2010).

Kanserli hastalarda, primer hastalık, uygulanan radyoterapi ve kemoterapi nedeniyle bağışıklık sisteminin yetmezliğine bağlı olarak T lenfosit sayısında azalma ve fonksiyon bozukluğu, B lenfositlerde de haptene verilen cevapta zayıflama olmaktadır. Sonuçta bu hastalarda *T.gondii* infeksiyonunun yeniden aktifleşmesi çoğunlukla santral sinir sisteminde gelişebilen belirtilerle seyreder (Güleşçi ve Tatman, 2005).

Yukarıdaki bilgiler ışığında, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesine başvuran diyabetli ve kanser tedavisi gören hastalarda anti-ToxoIgG ve IgM antikorlarının seroprevalanslarının ELISA yöntemi ile belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Tarihçe

*T. gondii*, zorunlu hücre içi parazitidir ve protozoonların alt şubesi Apicomplexa içinde yer alır.ilk kez Charles Nicolle ve L. Manceau tarafından 1908 yılında bir Afrika kemirgeni olan “*Ctenodactylus gundii*” de görülüp tanımlanmıştır (Saygı, 2009).

Son konağın kedi ve kedigiller olduğu 1970 yılında ortaya konmuştur. Castellane bu paraziti 1913’te dalağı büyük bir çocuğun otopsisinde bulmuş, 1923’te Praglı bir oftalmolog olan Janku hidrosefalili 16 aylık bir çocuğun otopsisinde retinasındaki yalancı kistlerde paraziti göstermiştir (Montoya ve ark.,2000). Yurdumuzda insanda ilk toksoplazmoz olgusu Unat ve arkadaşları tarafından 1953 yılında bildirilmiştir. Bu olgudan önce 1950 yılında Akçay ve arkadaşları bir köpekte histopatolojik incelemelerde paraziti saptamışlardır. 1960’lı yılların ikinci yarısında yaşam döngüsü ve son konağın kedi ve kedigiller olduğu, memelilerin ve kanatlıların ara konak rolü oynadıkları anlaşılmıştır. Parazit, Türkiye’de ilk kez bir köpekten, daha sonra da konjenital toksoplazmozlu bir bebekten izole edilmiştir (Saygı, 2009).

### 2.2 Sınıflandırma

Sınıflandırma yönünden birçok değişikliğe uğrayan *T. gondii*’nin son sınıflandırmadaki yeri şöyledir (Hökelek, 2006).

Çizelge 1 - *T. gondii*’ nin taksonomik sınıflandırması

Subregnum	Protozoa
Phylum	Apicomplexa
Subclass	Coccidia
Ordo	Eucoccidia
Subordo	Eimerina
Family	Sarcocystidae
Genus	Toxoplasma
Species	<i>Toxoplasma gondii</i>

## 2.3 Morfoloji

*T. gondii* 'nin , aşağıda belirtilen 3 formu evriminde ve oluşturduğu hastalıkta önemlidir.

1. Takizoit (Trofozoit)

2. Doku kisti

3. Ookist

Ookistler eşeyli üremeyle (gametogoni ve sporogoni) oluşurken, takizoit ve doku kistleri eşeysiz (şizogoni) çoğalırlar. Son konak olan kedi ve kedigillerde, hem şizogoni hem de gametogoni görülür. Sadece aseksüel formlar, takizoitler ve doku kistleri, ara konak olan, insan ve kuşlar da dahil olmak üzere diğer hayvanlarda bulunur. Üç form da infektiftir (Jayaram, 2013).

Bu üç form parazitin çeşitli yaşam dönemlerinde birbirlerine dönüşerek döngüyü tamamlamaktadırlar (Demirel,2014).

### 2.3.1 Takizoit (Trofozoit)

Takizoit, hilal ya da muz şeklinde olup, uzunluğu 4-8  $\mu\text{m}$ , eni 2-3  $\mu\text{m}$ 'dir. Alt ucu daha geniş ve yuvarlak, ön ucu apikal bir kompleks içermektedir ve daha incedir. Giemsa boyası ile boyanmış preparatlarda sitoplazması açık mavi, çekirdeği kırmızı renkte boyanır. *T. gondii* takizoiti her tip çekirdekli hücreye yerleşebilir ve çoğalabilir(Saygı,1998).



Şekil 1. *T. gondii* trofozoit görünümü (orijinal).

Parazit, hücre içinde “endodiyojeni” denilen bir tür iç tomurcuklanma ile çoğalır. Herhangi bir hareket organeli olmadığından kayarak hareket eden takizoitler, mide salgılarına dayanıksızdır ve birkaç dakikada ölürlür. Sentetik besiyerlerinde üretilemezler ancak fare peritonunda, memeli hücre kültüründe üretilebilir (Saygı, 1998).

### 2.3.2 Bradizoit

Doku kisti içerisinde yer alır. 3000'e yakın bradizoit bir arada doku kistlerini oluşturur. Doku kistlerinin oluşumu parazit tarafından başlatılır, bağışıklığın gelişmesi ile bu süreç hızlanır. Bradizoitler, Wright, Giemsa, immünoperoksidaz boyaları ve Gomori'nin metamin silver boyası ile iyi boyanırlar. Bradizoitler takizoitlerden bazı yönlerden ayrılırlar. Bradizoitlerin çekirdeği arka uca yakındır, bunlar kuvvetli PAS pozitiflerdir (Montoya ve ark., 2010). Birçok glikojen taneciği içerirler, ama takizoitlerde bunlar belirsizdir veya yoktur. Bradizoitler, proteolitik enzimlere takizoitlerden daha dirençlidirler. Parazitin bu formu enfeksiyonun kronik fazı ve bulaşması ile yakından ilgilidir. Doku kisti içinde parazit canlılığını sürdürür, endodiyogeni ile ürer, fakat üreme hızı çok yavaştır. Mide asidine ve diğer dış koşullara dayanıklıdır, bu nedenle çiğ veya az pişmiş etlerle kolayca konağa aktarılır. Ancak 61°C'nin üstünde 4 dakikada, -20°C'de 18-24 saatte dondurularak öldüğü, 4°C'de ise 2 ay canlılığını koruduğu bildirilmektedir (Berretini, 2003).

### 2.3.3 Ookistler

Parazitin bu formu yalnızca kedigillerde bulunur. 10x12 µm boyutlarında, oval şekilli, kalın ve dayanıklı duvara sahiptir. Kedi dışkısı ile dış ortama çıktığında henüz enfektif olmayan ookistler, uygun ısı ve nem varlığında olgunlaşır. Enfektif hale gelir (Durdu, 2008). Ookistlerin içinde sporozoitlerin oluşma süresi, ortamın ısı ve oksijenine bağlı olarak değişmektedir. 4°C'nin altında ve 37°C'nin üstünde sporozoitlerin oluşmadığı gösterilmiştir (Kuman, 2002).

Ookist içinde, her biri 4 sporozoit içeren 2 sporokist bulunur. Olgun ookistler nemli toprakta 18 ay canlı kalabilir. Doku kisti formuyla alınan parazit, kedinin barsak epitel hücrelerine girer ve şizogoni ile çoğalır, bu dönem sonunda merozoitler oluşur, daha sonra gametogenez ile makro ve mikrogametler oluşur (gametogoni). Mikrogametinin makrogameti döllemesiyle oluşan zigot gelişerek olgunlaşmamış ookist olarak dışkı ile atılır (sporogoni) (Montoya ve Remington, 2000; Töre, 2002)

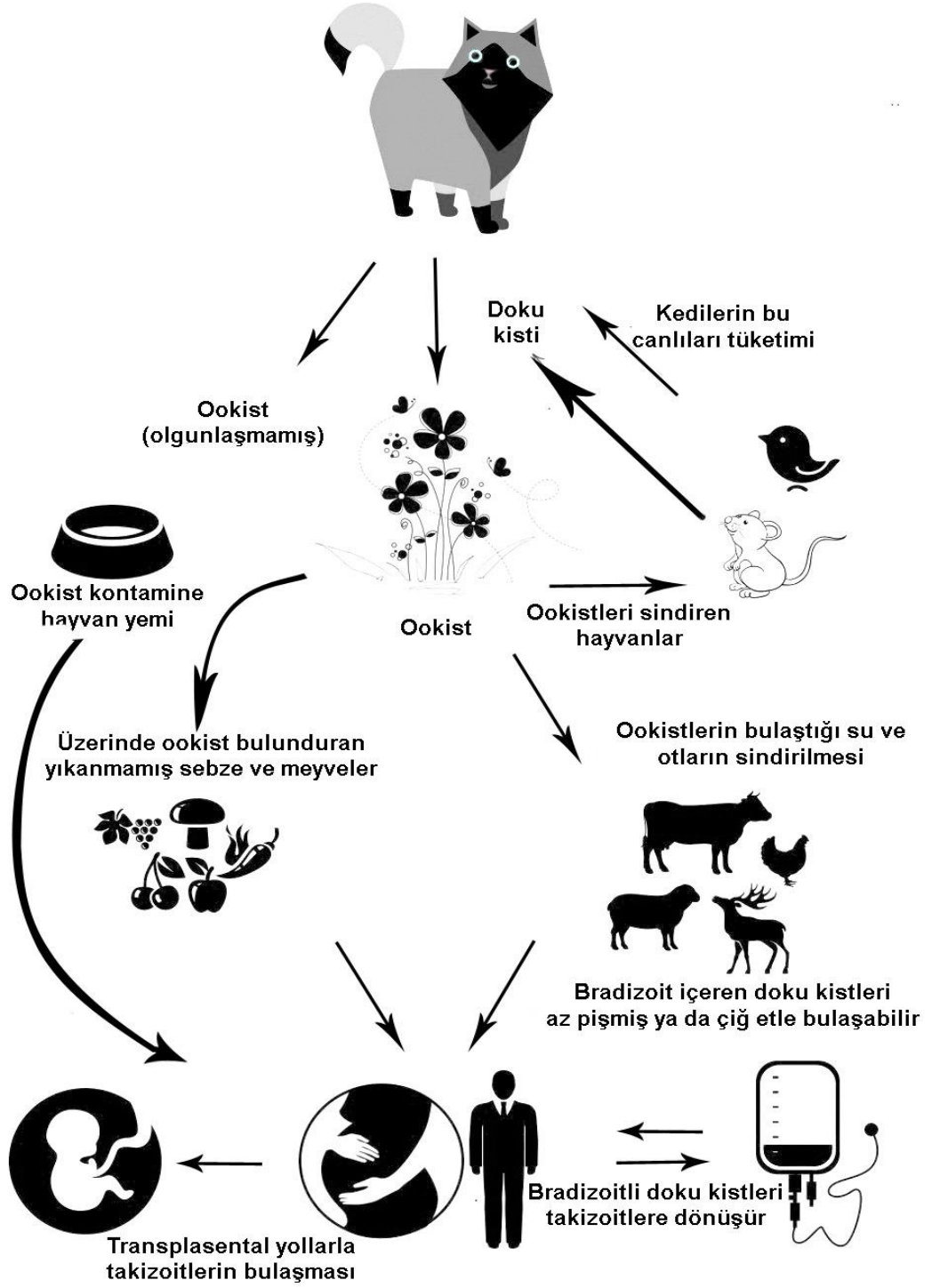
Deneysel çalışmalar sonucunda kedi, olgun ookistleri sindirim yoluyla aldığı anda 3 hafta, kist bulunan fareleri yediğinde 3-5 gün, takizoit bulunan fareleri yediğinde 10 gün sonra dışkısı ile ookist çıkarmaya başlar ve ookist atımı 1-2 hafta sürer (Murray, 2013).

## 2.4 Yaşam Döngüsü

*T. gondii*'nin bağırsak epitel hücrelerindeki enfeksiyonu sadece kedi ve kedigillerde meydana gelir. Gelişme fazının bağırsak olmasından dolayı enterik ya da enteroepitelik faz olarak adlandırılmıştır. Bu faz süresince oluşan ookistler insanda meydana gelen enfeksiyonun birincil kaynağıdır. İnsan dışında birçok memeli ve kuşlar ara konaktır.

Çoğunlukla doku kistleri ile enfekte olan kedilerde enfeksiyondan 3 ila 15 gün sonra bazı merozoitler yenienterositlere girerek mikrogametosit ve makrogametosite dönüşür. Gametosit popülasyonunun %2-4'ü mikrogametositlerdir. Döllenme hücre içinde olur. Mikrogametler taşıyıcı hücrelerden dışarı çıkarak makrogamet içeren diğer hücreleri istila eder. Döllenmenin ardından oluşan zigot ookiste dönüşür. Ookistler hücrelerden lümenine çıkarak bağırsaktan kedinin dışkıya geçer. 2-5 gün içerisinde oksijenli ortamda ookist sporogoniye uğrar. Daha sonra her biri 4 sporozoit içeren iki sporokiste biçimlenir. Kedi enterik (bağırsak) fazı üç aşamada gerçekleşir: Eşeysiz üreme ile merozoit oluşması, gametogoni ile gametlerin oluşması ve sporogoniden hastalık bulaştırıcı sporozoit içeren ookistlerin oluşması (Bogiths ve ark.,2013).

İnsan bu ookistlerle, diğer memeli doku ve kaslarında oluşan doku kistleriyle, konjenital yolla geçen takizoitlerle enfekte olabilir. Ayrıca, kan transfüzyonu ve organ transplantasyonu ile de enfekte olmaktadır. Ookistlerle veya doku kistleriyle enfekte olduğunda sindirim sisteminde açılan kistlerden çıkan sporozoit ve takizoitler vücuda dağılarak çekirdekli birçok hücrede yerleşirler. Konak immün sistemi tarafından fark edildiklerinde ise bradizoit ve doku kisti formuna dönüşürler. Kediye tekrar bulaşma ise enfekte hayvan dokularındaki doku kistleriyle olmaktadır (Murray, 2013). Yaşam döngüsü Şekil 2.de şematize edilmiştir.



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

## 2.5 Bulaşma Yolları

*T. gondii*'nin başlıca iki bulaş yolu vardır:

1. Konjenital bulaş (Doğumsal)

2. Edinsel bulaş (Akkiz)

Konjenital bulaş, genellikle gebelik sırasında ilk kez oluşan bir enfeksiyonun sonucudur. Gebe bir kadın *T. gondii* ile enfekte olunca takizoitler hematojen yolla plasentaya ulaşır. Daha sonra plasentada meydana gelen kistler açılarak bradizoitler serbestleşir ve plasentayı geçerek embriyo veya fetüse ulaşırlar. Embriyo veya fetüsün enfeksiyonu, *T. gondii* suşunun virülansına, serbestleşen bradizoit miktarına ve annenin immün sistemine bağlıdır. İmmün yetmezliği olan annelerde veya herhangi bir nedenle plasentalarında bozulma olan gebelerde fetüs kolayca enfekte olur (Altıntaş, 2002).

Edinsel bulaşa sebep olan formlar takizoitler, doku kisti ve ookistlerdir. Takizoitlerle bulaş, kan transfüzyonu dışında oral yolla oldukça zordur. Enfekte etlerin, 65 derecenin üstünde en az 10 dakika pişirilmesi ya da -15 derecede en az üç gün dondurulması doku kistlerini öldürür. Çiğ ya da az pişmiş tüketilen et ve et ürünleri akkiz toksoplazmoz enfeksiyonuna sebep olur. Etlerdeki doku kistlerinde bulunan bradizoitler kistin koruyuculuğunda mide asiditesinden etkilenmeden barsaklara geçer. Organ transplantasyonunda da doku kistlerinin donörden alınan dokuda bulunması durumunda enfeksiyon meydana gelebilir. Ookistlerle bulaş toksoplazmozun en yaygın bulaş yoludur. Dış ortamda gelişimini tamamlamış ookistlerin kirli yiyecek, içecek veya ellerle sindirim sistemine ulaşması sonucu gerçekleşir (Altıntaş, 2002).

## 2.6 Epidemiyolojisi

*T. gondii*, dünyada sık görülen protozoon parazitlerden biri olup konak spektrumu oldukça geniştir. Etkeni barındıran kedigiller bunu vertikal yolla yavrusuna geçirebilmekte ve böylece *T. gondii*'yi yayma potansiyeli kuşaktan kuşağa aktarılabilir. Doğal ortamda ookistlerin kedigiller tarafından serbestçe yayılması, tüm canlıları toksoplazmoz açısından risk altına sokmaktadır. Yapılan araştırmalarda dünyadaki kedigillerin yaklaşık %1'inin dışkılarında *T. gondii* ookisti bulunduğu bildirilmektedir (Beamen ve ark., 1995). Hastalık açısından önemli kaynak olan ev kedilerinde, farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda, özellikle genç hayvanlarda %10-80 oranında pozitiflik saptanmış ve Orta Avrupa'da kedilerin %0.16'sının dışkısıyla ookist attığı belirlenmiştir (Tenter ve ark.,2000).

Türkiye'de yapılan bir araştırmada kedilerde %37.5-55.5 arasında değişen seropozitiflik saptanmıştır(Güler, 2011).

Kedilerin hiç bulunmadığı Pasifik'teki küçük adalarda, toksoplazmozun hiç görülmediği bildirilmiştir(Şahin ve ark., 2002).

*T.gondii*, beyin dokusunda ve sinir sisteminde yerleşerek oluşturduğu patolojilerle şizofreni, parkinson, alzheimer gibi hastalıkların etyolojisinde, intihar girişiminde, beyin kanseri gelişiminde ve diyabette muhtemel risk faktörlerinden birisi olması nedeniyle bu gibi hastalıklarda araştırılmaktadır (Cevizci ve Bakar, 2013).

Toksoplazmozun seropozitifliği dünya genelinde %5-90 arasında değişmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise toksoplazmoz prevalansının %12-65 arasında değiştiği bildirilmiştir (Bölük ve ark., 2012).

Dünyada 500 milyon insanın *T. gondii* ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Bu oran Avrupa'da % 37-58, A.B.D.'de % 22,5, Türkiye'de % 30-60 olarak belirtilmektedir. HIV ile enfekte hastalar arasındaki toksoplazmoz prevalansı ABD'de %15-40 iken batı Avrupa ve Afrika'nın belirli bölgelerinde % 96'ya kadar çıkmaktadır. Özellikle Orta ve Güney Amerika ülkelerinde yapılan çalışmalarda, *T.gondii* seroprevalansının %60'ın üzerinde olduğu bildirilmektedir(Gürüz, 2015).

*T. gondii* prevalansı dünyanın farklı coğrafyalarında kişilerin beslenme alışkanlıklarına, sosyoekonomik düzeyine ve yaşam tarzlarına göre değişiklik göstermektedir. Çiğ ya da az pişmiş et ürünlerinin tüketildiği yerlerde seropozitiflik %90'lara çıkabilmektedir. Örneğin Fransa'da yapılan bir çalışmada, Paris'te yaşayan kadınlarda *T. gondii*'ye karşı oluşmuş antikorlarda % 84 oranında pozitiflik olduğu ve bu



değerin Londra’da bulunan % 32 değerinden daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu yüksek değer Fransa’ da az pişmiş et yeme alışkanlığına bağlanmıştır. Organ ve doku nakilleri sonucu meydana gelen bulaşmalarla ilgili olarak yapılmış çalışmalarda, bu bulaşın alıcının bağışıklık sistemi baskılandığı için klinik anlamda ortaya çıkacak belirtiler nedeniyle önemli olabileceği,ama epidemiyolojik olarak değerinin olmadığı belirtilmiştir (Dubey ve Beattie, 1988).

## 2.7 Patogenez

*T. gondii*, içinde bulunduğu hücreyi patlatarak tahrip eder ve patojenite bu hücre tahribatına bağlı olarak gelişir. Şiddetli enfeksiyonlarda beyin, miyokard, akciğer, karaciğer, gibi hayati organ ve dokularda nekrotik alanlar oluşur. Toksoplazmozun yaygın tutulumunda karaciğer büyür, safra kesesi duvarında ödem oluşabilir, dalak da normalin iki katı kadar büyüyebilir. Bu hastalarda ayrıca ateş yükselir ve lenf bezleri şişer. Bu döneme “akut toksoplazmoz” denir. Ancak her olguda bu dönemde klinik belirti görülmeyebilir, asemptomatik de seyredebilir. Doku kisti döneminde, parazitler kistin içinde bradizoit formdadır. Bradizoitler çok yavaş çoğaldıklarından ve hücreleri tahrip etmezler ve zararlı etkileri sınırlıdır. Klinik belirtilerin görülmediği bu döneme “kronik toksoplazmoz” denir. Kronik dönemde immun sistem baskılanırsa kistler açılır ve serbest kalan bradizoitler takizoit formuna dönüşerek tekrar hızla çoğalır. Bu enfeksiyongenellikle öldürücü bir seyir izler (Durdu,2008). Parazitlerin beyin, göz,akciğer, kalp, sindirim sistemi, pankreas ve diğer pek çok hayati organda geniş doku nekrozuna yol açabildiği, parazitlerin kan yoluyla bu organlara taşınabildiği ve bu hastaların %14-38' inde parazitemi ile eş zamanlı olarak beyinde lezyonların oluşabildiği bildirilmiştir (Gürüz ve Özcel, 2007).

## 2.8 İmmünoloji

İnsanda toksoplazmoza karşı iki temel bağışıklıktan söz edilir:

1. Doğal bağışıklık 2. Kazanılmış bağışıklık.

İnsanda, *T. gondii* veya ürünleri ile hiç karşılaşmadan, parazitin vücuda yerleşmesine karşı oluşan direnç doğal bağışıklıktır. Dirençte, önemli faktörlerden biri yaştır. *T.gondii* enfeksiyonuna karşı fetüs son derece duyarlı ve dirençsizdir. İleri yaşlardaki çocuklar ve erişkinler zamanla bağışıklık kazanırlar, enfeksiyon sessiz seyreder ya da kendiliğinden iyileşir. Diğer bir nokta da, özgül olmayan hücresel bağışıklık mekanizmasının koruyucu

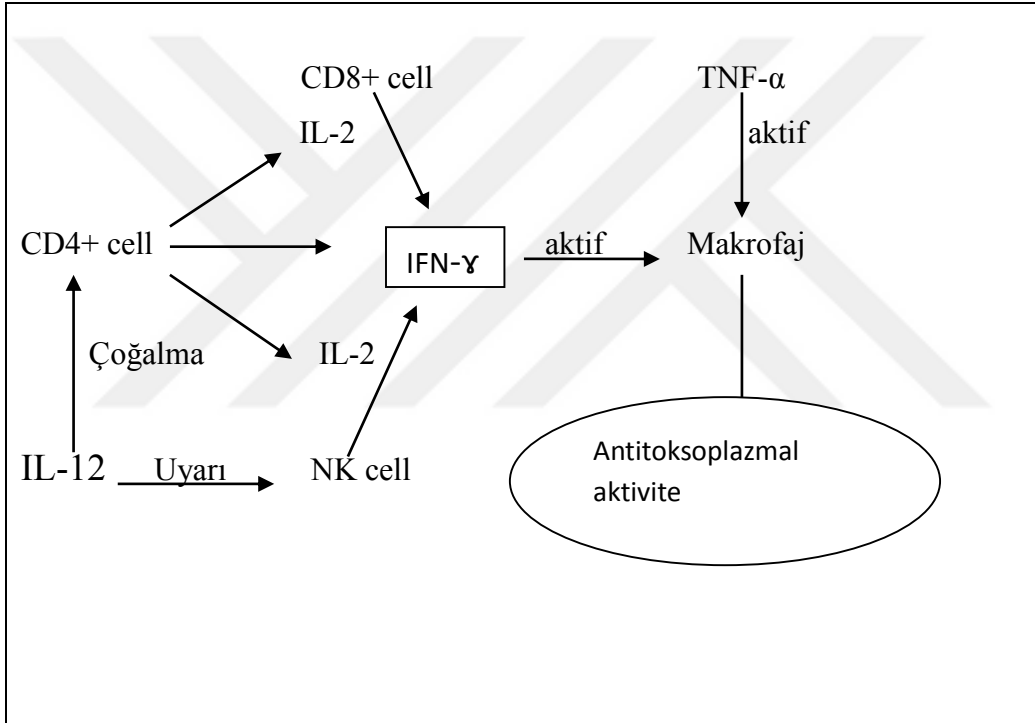
rolüdür. Çünkü, bu tip bağışıklık mekanizması bozulmuş olanlarda ve bağışıklığı baskılayan ilaç alanlarda *T. gondii*'nin kolayca yerleştiği, hatta ölümlere neden olduğu görülmüştür(Saygı, 2002).

Humoral bağışıklıkta, erişkinlerde ve üç aydan büyüklerde ilk önce IgM özelliğinde normal antikorlar gelişmektedir. Hücre aracılığıyla olan bağışıklığın işleyişini bozan durumlarda (bağışıklığı bastırıcı veya toksik ilaçlarla ve kortikosteroidlerle tedavi, Hodgkin hastalığı, AIDS...) *T. gondii* fırsatçı bir parazittir (Murray, 2013). Aktif enfeksiyon sırasında makrofajların takizoitlerifagosite etmesinden sonra oluşan ve içerisinde paraziti bulunduran vakuol, lizozomal füzyon ve bunun sonucunda gelişen asidifikasyonu önleyip parazitin öldürülmesini engellemektedir. Bunun aksine antikorlarla kaplanmış takizoitler, Fc reseptörleri yardımıyla pasif olarak hücre içine alınır ve fagolizozom oluşumu ve asidifikasyon önlenemez. Hücre içine giren giren parazit her 5-12 saatte bir bölünerek çoğalır ve sayıları 16 ila 32'ye ulaşınca hücreyi parçalayıp serbest kalırlar. Serbestleşen takizoitler, komşu hücrelere saldırırlar. Lenf ve kan dolaşımı ile diğer dokulara yayılabilir ve doku kistlerini oluşturabilirler (Durdu, 2008).

Takizoitlerin hücrelere girmesi sonucunda dalakta, lenf düğümlerinde büyüme olur. Gelişen humoral ve hücresele bağışıklık, akut enfeksiyonu yavaşlatır ve parazitlerin çoğu ölür, bir kısım takizoit, zarla çevrelenen kistler içinde toplanırlar. İnaktif olarak, bu kistler içinde haftalarca veya yıllarca canlı kalabilir. Genellikle bu kistler bütünlüklerini kaybedip kalsifiye olur (Durdu, 2008).

*T. gondii* enfeksiyonunda oluşan humoral yanıtta parazitin çeşitli antijenlerine karşı IgG, IgM, IgA ve IgE yapısında antikorlar oluşur ve antikorlar komplemanla birlikte hücre dışında bulunan takizoitleri yıkıma uğratırlar. Ancak hücre içine yerleşmiş olan parazitlerle mücadelede etkisizdirler. Bu durum deney hayvanlarında da gösterilmiştir. Hücreiçi yerleşimli parazitlerle mücadelede hücresele bağışıklık asıl görevi üstlenmiştir. Makrofajlar, CD4+ ve CD8+ T lenfositler, doğal öldürücü (NK) ve lenfokinle aktive olmuş öldürücü (LAK) hücrelerle birlikte hareket ederek, koruyucu mekanizmaları oluştururlar. *T. gondii* ile enfekte hücrelere karşı CD8+ T lenfositler sitotoksik etki gösterirler ve sitokin salınmasında rol oynarlar. *T. gondii*'ye karşı konak savunmasında en etkin rolü sitokinlerden interferon gama (IFN- $\gamma$ ) üstlenir. CD4+ T lenfositler ise etkene karşı gelişen humoral ve hücresele immüniteden sorumludurlar(Töre, 2002).

*T.gondii* enfeksiyonlarının kontrolünde CD8 T hücreleri önemlidir. Virusler, bakteriler ve protozoonlar dahil olmak üzere birçok hücre içi patojenlere karşı bağışıklığın korunması CD8 T hücre yanıtının gelişimi ile sağlanmaktadır. Naif CD8 T hücreleri enfeksiyondan sonra antijen sunan hücre (ASH) ile karşılaşma sonucunda lenfoid dokuda bulunur. ASH patojen antijenleri sunar, bunların aktivasyonu için T hücrelerine uygun sinyalleri sağlar. Bu aktivasyon çoğalma, farklılaşma ve antijene özgül CD8 T hücrelerinin efektörlerinin edinilmesine yol açar. Aktifleşen CD8 T efektörleri fonksiyonları IF $\gamma$  ve IF $\alpha$  sitokinlerinin sekresyonunu ve sitotoksiteyi sağlar (Shirbazou ve ark., 2013).



Şekil 1 - *T. gondii* enfeksiyonunda hücresel yanıt

Doğal bağışıklığın elemanları olan NK hücreleri, makrofajlardan salınan IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-15 parazitle ilk karşılaşmada aktive edilirler. Bu faaliyetlerle mikrobisidal işlev kolaylaşır. Takizoitlerin, bradizoitlere dönüşmesine de neden olur. Bunun sonucu T hücre aracılı immünite oluşmadan önce takizoit çoğalması sınırlandırılmış olur. IL-10 ise *T. gondii*'ye karşı olan konak savunma mekanizmalarında makrofajların aktivasyonunu önleyerek olumsuz etki gösterir. AIDS hastaları ve diğer immün yetmezliklilerde mevcut

doku kistlerinin açılması ile latent enfeksiyonun yeniden aktive olması sonucu, toksoplazmik ensefalit, göz veya akciğer toksoplazmozunu geliştirir (Töre,2002).

## **2.9 Klinik Belirtiler**

Toksoplazmoz 4 ayrı klinik kategoride değerlendirilebilir;

- 1) İmmün sistemi sağlam kişilerde oluşan toksoplazmoz
- 2) İmmün yetmezlikli kişilerde oluşan toksoplazmoz
- 3) Oküler toksoplazmoz
- 4) Konjenital toksoplazmoz

### **2.9.1 İmmün Sistemi Sağlam Kişilerde Oluşan Toksoplazmoz**

Bu grupta yer alan hastaların % 90'ında toksoplazmoz asemptomatik seyrederek. Semptomatik seyreden % 10–20 kadar olguda kendiliğinden iyileşen, tedaviye gerek olmayan hastalık bulguları ortaya çıkar. En sık saptanan bulgu lenfadenopatidir (LAP). LAP oluşan nodlar ağrısız, değişken sertlikte ve genellikle 3 cm'den küçüktür. Ayrıca, subfebril ateş, bitkinlik, gece terlemesi boğaz ağrısı ve miyalji gibi gribal enfeksiyonu taklit edebilen belirtiler ve makülopapüler döküntü, hepatomegali ve splenomegali gibi belirtiler görülür. Akut enfeksiyonda tek taraflı koryoretinit görülebilir. Makülopapüler döküntü ile seyreden bazı olgularda olaya pnömoni de eşlik edebilir. Nadiren sağlıklı görünen kişilerde, akut meningoensefalit tablosu oluşabilir. Herhangi bir beyin hasarı olmaksızın iyileşen olgular bildirilmiştir ve erken tanı ve tedavi ile prognoz oldukça iyidir. Toksoplazmozun klinik olarak anlamlı LAP olgularının yalnızca % 3-7'sinden sorumlu olduğu göz önüne alınarak LAP etiyolojisinde ilk sırada düşünülmemelidir (Durdu, 2008).

### **2.9.2 İmmün Yetmezlikli Kişilerde Oluşan Toksoplazmoz**

Organ transplantasyonunun artması, malign hastalıklarda kemoterapi ile yaşam süresinin uzaması, AIDS gibi bağışıklık sistemini baskılayan hastalıkların ortaya çıkması ve yayılması bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların sayısını arttırmaktadır. Nötropenik hastalar, humoral ya da hücreli bağışıklık eksikliği olanlarda toksoplazmoz da daha ağır seyrederek (Karakurt, 2006).

### **2.9.3 Oküler Toksoplazmoz**

Edinsel toksoplazmoz olgularının %1' inde oküler tutulum görülür. Tüm granümatöz üveitlerin ise %25' inde etkenin *T.gondii* olduğu bildirilmektedir. Bir başka deyişle granümatöz üveitli her 4 hastanın 1' inde etyolojik ajan *T. gondii'* dir. Ancak bu olguların büyük bir bölümü doğuştandır. Oküler toksoplazmozda karakteristik lezyon fokal nekrotizan retinittir. Daha az sıklıkla optik atrofiyle birlikte papillit de görülebilir. Edinsel olgularda lezyon çoğunlukla tek taraflıdır. Oküler lezyonlarda parazit çoğalmasının yanısıra parazite karşı oluşan aşırı duyarlık reaksiyonunun da rolü vardır. Aktif koroidoretinit; bulanık görme, skotomlar, ağrı, fotofobi, makula tutulması halinde santral görmenin kaybı veya zayıflaması gibi semptomlarla ortaya çıkar. İnflamasyon gerilerken görme düzelir. Fakat tam şifa olmaz (Töre, 2002).

### **2.9.4 Konjenital Toksoplazmoz**

Konjenital toksoplazmoz, çoğu kez gebelik esnasında annenin ilk kez enfekte olması ile oluşmaktadır. Genellikle asemptomatik seyrederek. Gebelik öncesi 6-8 hafta içinde annenin enfekte olması da konjenital toksoplazmoza yol açabilir. Birinci trimesterde enfeksiyon görülme sıklığı %30-54 ile %60-65 arasında değişmektedir. İkinci trimester enfeksiyonlarında bu oran %72-79, üçüncü trimester enfeksiyonlarında ise %89-100 bulunmuştur. Annenin spesifik tedavisi ile %60' a düşmektedir. Konjenital toksoplazmozun, korioretinit, şaşılık, körlük, epilepsi, hipotoni, psikomotor bozukluklar, mental gerilik, ensefalit, mikrosefali, hidrosefali, intrakranial kalsifikasyonlar, hepatosplenomegali, ikter, peteşiyal kanamalar, anemi, lenfadenopati gibi belirtileri oluşabilmektedir(Hökelek ve Açıcı, 2009).

### **2.10 Tanı**

*T. gondii* enfeksiyonunun klinik belirtileri çok yönlü ve spesifik olmadığından ayırıcı tanısı önemlidir. Hastanın klinik bulguları göz önüne alınarak doğru tanı testleri ve yorumlamalar yapılmalıdır (Hökelek ve Açıcı, 2009).

Toksoplazmozda parazit, beyin - omurilik sıvısından, lenf bezlerinden, kandan, beyinin ve kemik iliğinin ponksiyonu ile elde edilen materyalden, balgamdan, idrardan ve biyopsi için alınan inceleme materyallerinden izole edilebilir. Ölen vakalarda parazitler beyin başta olmak üzere çeşitli organlarda bulunabilir(Unat ve ark.,1995).

Klinik örneklerin tanısında *T. gondii*' ye karşı oluşan spesifik antikorların saptanması önemlidir. Özellikle Sabin - Feldman boya testi serolojik tanıda referans testtir. Hücre kültürü pratik bir yöntem olmakla birlikte diğer yöntemlere göre yavaş ve duyarlılığı düşüktür. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)' nun ise birçok vücut sıvı ve dokusunda duyarlı, spesifik ve hızlı bir yöntem olduğu bildirilmiştir(Hökelek ve Açıcı, 2009).

## **2.10.1 Doğrudan Tanı Yöntemleri**

### **2.10.1.1 *T. gondii* izolasyonu ve üretilmesi**

Parazit izolasyonu için fare inokülasyonu veya memeli hücre kültürleri kullanılabilir. Ancak fare inokülasyonu daha duyarlıdır. Kan, vücut sıvıları, lenf bezi aspirasyon sıvısı ve steril fizyolojik tuzlu suda ezilmiş doku, fareye intraperitoneal inoküle edilir. İnokülasyondan 6-10 gün sonra fare periton sıvısında takizoitler araştırılır. Hücre kültürlerine beyin,karaciğer, dalak, doku biyopsi örnekleri, kemik iliği aspirasyon materyali, beyin omurilik sıvısı, amniyon sıvısı ekilebilir. İmmün yetmezlikli hastaların toksoplazmoz tanısında da hücre kültürleri kullanılabilir. *T. gondii* hem primer hücre kültürlerinde hem de diploid ve devamlı hücre kültürlerinde üretilmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda memeli hücre kültürlerinde *T. gondii* üretilmiştir (Töre, 2002).

### **2.10.1.2 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)**

*T.gondii* DNA' sının araştırılmasında PCR amplikasyonu başarılı bir tanı yöntemidir. PCR' in hedefleri *T. gondii* nin B1, p30, TGR1, 18S rDNA gibi spesifik nükleik asit dizileridir. Konvansiyonel PCR dışında günümüzde real-time PCR yöntemleri de toksoplazmoz tanısında kullanılmaktadır (Töre, 2002).

### **2.10.1.3 Histopatolojik tanı**

Histopatolojik inceleme ile dokularda veya vücut sıvılarında takizoitler, Giemsa,direkt floresan antikor (DFA) veya peroksidaz-antiperoksidaz (PAP) teknikleri ile boyanarak incelenebilir. Bu yöntemlerden en duyarlı ve en özgül olanının PAP olduğu bildirilmektedir (Töre, 2002).

### **2.10.1.4 Antijen spesifik lenfosit transformasyonu ve lenfosit kopyalama**

*T. gondii* antijenlerine karşı oluşan yanıtta lenfosit artışı erişkinlerde önceki enfeksiyonun özgül ve duyarlı bir göstergesidir. İki aylık ve daha büyük bebeklerde konjenital enfeksiyonun tanısında başarılı sonuçlar vermektedir (Hökelek ve Açıcı, 2009).

## 2.10.2 Dolaylı tanı yöntemleri

*T.gondii* ye özgül antikorları göstermek için kullanılan serolojik testler, tanı için en sık kullanılan testlerdir.

### 2.10.2.1 Sabin - Feldman boya testi (Dye-test)

Bu test, *T. gondii* ye karşı oluşan özgül antikorların saptanmasında referans yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu test, kompleman varlığında organizmaları parçalayan, duyarlı ve özgül bir nötralizan antikor testidir. Testte genellikle fare periton sıvısı ve son yıllarda hücre kültürlerinden elde edilen canlı takizoitler kullanılmaktadır. Canlı takizoitler ile test edilecek hasta serumu ve kompleman karıştırılır. Bir saat süreyle 37 °C de inkübe edildikten sonra ortama alkali metilen mavisi ilave edilir. Değerlendirme *T. gondii* takizoitlerinin boya alma durumuna göre yapılır. Hazırlanan sulandırılmadaki takizoitlerin, %50 den fazlası boyanmış ise negatif, boyanmamış olanlar pozitif kabul edilir. Kompleman kaynağı olarak taze insan plazması veya serumu kullanılır. Sonuçlar uluslararası standarttaki referans serum ile kıyaslanabilecek şekilde international unit (IU/ml) olarak açıklanır (Hökelek ve Açııcı, 2009).

### 2.10.2.2 İndirek Fluoresan Antikor Testi (IFAT)

Fluoresan bileşikleriyle işaretli antikor kullanılarak, incelenecek örnekte bulunan *T. gondii* antijenlerine karşı oluşmuş antikor varlığı araştırılmaktadır (Korkmaz ve Ok.,2011). Bu test kolay, ekonomik ve çalışan açısından daha emniyetli olması nedeniyle geniş kullanım alanı bulmaktadır. IgG antikor titreleri, Sabin-Feldman titreleri ile paralellik göstermektedir (Hökelek ve Açııcı, 2009).

### 2.10.2.3 Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

ELISA, IgG ve IgM antikorlarını toksoplazmozda saptamada yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Günümüzde kullanılan ticari kitlerin özgülüğü ve duyarlılığı oldukça yüksektir. Semikantitatif inhouse kitlerle enfeksiyonu tanımlamak için tek bir IgG titresi yeterli olmadığı gibi enfeksiyonun ne zaman geçirilmiş olduğunu belirlemede titre düzeyinin önemi bulunmamaktadır. Geleneksel IgM-ELISA ile romatoid faktör içeren serumlarda yalancı pozitif sonuçlar görülebilir. *T. gondii*' nin P22 (SAG2), P24(GRA1), P25, P28 (GRA2), P29 (GRA9), P30(SAG1), P35, P41(GRA4), P54(ROP2), P66(ROP1) ve P68 rekombinant antijenleri, IgG ve IgM ELISA yöntemlerinde tanıda kullanılmaktadır (Hökelek ve Açııcı, 2009).

#### **2.10.2.4 IgM Immunsorbent Aglutinasyon Yöntemi (IgM-ISAGA)**

Bu testte, anti-insan IgM ile kaplanmış plaklara test serumu konulup IgM bağlanmasını sağlayacak şekilde inkübe edilmektedir. Özgül IgM varlığında formalinle muamele edilen takizoitler veya antijen yapıştırılmış lateks partikülleri kullanıldığında aglutinasyon gözlenmektedir. Bu yöntem geleneksel ELISA ve IFA yöntemlerinden daha özgül ve duyarlıdır (Hökelek ve Açıcı, 2009).

#### **2.10.2.5 Direkt Aglutinasyon Testi**

Aseton ve formalin ile korunmuş takizoitlerin spesifik IgG ile karşılaştırıldıklarında belirgin bir aglutinasyon oluşturup oluşturmadıklarının izlenmesiyle yeni ve eski enfeksiyonların ayırımında kullanılmaktadır (Caner ve Gürüz, 2011; Gürüz ve Korkmaz, 1997; Kuman ve Altıntaş, 1996; Desmots ve Remington, 1980).

#### **2.10.2.6 Lateks Aglutinasyon Testi**

*T. gondii* takizoitlerinin sonikasyon yöntemiyle parçalanmasıyla elde edilen, antijenleri ile kaplanmış lateks partikülleri, test edilecek şüpheli kan serumu ile belli sulandırılmalarda karıştırılarak oda ısısında 12 saat inkübe edilmektedir. İnkübasyon sonunda test plaklarının dibinde aglutinasyon meydana gelirse sonuç pozitif değerlendirilir. Eğer plak çukuru içinde büyük nokta şeklinde bir görüntü oluşursa sonuç negatif olarak değerlendirilir (Gürüz ve Özcel, 2007).

#### **2.10.2.7 IgG Avidite Testi**

*T. gondii*'ye bağlanan antikorun antijenle bağlanma isteğinden yola çıkarak enfeksiyonun ne zaman geçirildiğini saptamada kullanılan bir yöntemdir. Enfeksiyonun erken döneminde saptanan düşük aviditeli antikorlar, enfeksiyonun ileri dönemlerinde yerlerini yüksek bağlanma gücü olan antikora bıraktıklarından antijenin bağlanma gücü ELISA avidite testleri ile hesaplanmaya çalışılır. Avidite testi enfeksiyonun başlangıç tarihinin bilinmesi açısından ELISA, ISAGA-IgM testleri pozitif olan hastalarda, konjenital toksoplazmozlu bebeklerde, reaktivasyon gelişen AIDS'li hastalarda ve transplantasyon alıcılarına ait örneklerin incelenmesinde kullanılmaktadır (Hökelek ve Açıcı, 2009).

#### **2.10.2.8 Vitek Immuno Diagnostic Assay System (VIDAS)**

Bu yöntemde membran kullanılarak immunopresipitasyon ile antikor özgüllüğü, enzimle işaretli antikor kullanılarak, antikor izotiplerinin belirlenmesine dayanır (Saygı, 2009).



### **2.10.2.9 IgM Double Sandwich ELISA(IgM-DS-ELISA)**

IgM-ELISA ve IFA testlerine göre daha hassas ve daha özgül yöntemdir. Romatoid faktör ve ANA'nın neden olduğu yalancı pozitiflik bu yöntemde görülmemektedir (Hökelek ve Açııcı, 2009).

### **2.10.2.10 IgA Enzym Linked Immunosorbent Assay (IgA-ELISA)**

Akut enfekte kişilerde ve konjenital toksoplazmozlu yenidoğanlarda ELISA ve ISAGA yöntemleri ile serumda spesifik IgA antikorları saptanmaktadır. Erişkin toksoplazmik korioretinitli hastalarda %86 oranında IgA antikorları saptanmıştır. Toksoplazmik ensefalitli AIDS hastalarının serumunda da IgA antikorları saptanabilir (Hökelek ve Açııcı, 2009).

### **2.10.2.11 IgE Enzyme Linked Immunosorbent Assay (IgE-ELISA)**

Akut enfekte erişkinlerin, konjenital olarak enfekte bebeklerin ve konjenital toksoplazmik korioretinitli çocukların serumunda ELISA ve ISAGA ile IgE antikorları saptanabilir. Toksoplazmik ensefalitli AIDS hastalarının %40'ında IgE antikorları gösterilmiştir (Hökelek ve Açııcı, 2009).

### **2.10.2.12 Toksoplazmin Deri Testi**

Toksoplazmin, toksoplazmozlu olguların geç tip aşırı duyarlılığını saptayan bir cilt testidir. Test 0.1 ml antijenin deri içine verilmesinden 48 saat sonra değerlendirilir. Değerlendirmede, antijen enjekte edilen yerde reaksiyon olmaması negatif, 0.5-1 cm çapındaki ödem, endurasyon ve eritem şüpheli, bir santimetre çapında veya üstündeki reaksiyon ise pozitif olarak değerlendirilir. Test, tek başına aktif enfeksiyonun varlığını göstermez. Fakat hamilelikte fetus yönünden tehlikeli olup olmadığına karar vermede önem taşır. Çünkü, toksoplazmozda esas koruyucu fonksiyonun hücrel bağışıklığa bağlı olduğu bilinmektedir (Saygı, 2002).

## **2.10.3 Bazı Özel Klinik Durumlarda Tanı**

### **2.10.3.1 İmmün Sistemi Sağlam Bireylerde Toksoplazmoz Tanısı**

İmmün sistemi sağlam hastalarda enfeksiyon başlangıcını değerlendirmek için IgM ve IgG antikorlarını saptayan testler kullanılır. Hasta örnekleri üç hafta ara ile test edildiğinde paralel sonuçlar veriyorsa tanı değeri artmaktadır. IgG ve IgM testlerinden herhangi biri negatif sonuç veriyorsa toksoplazmoz tanısından uzaklaşılır. Enfeksiyonun başlangıcında IgM antikorları saptanırken IgG antikorları saptanamamaktadır. IgG

antikorları birkaç yıl yüksek titrelere kalırken IgM antikorları 12 aydan sonra çoğunlukla saptanmaz(Hökelek ve Açıcı, 2009).

### **2.10.3.2 İmmün yetmezlikli hastalarda toksoplazmoz tanısı**

İmmün yetmezlikli hastalarda, *T. gondii* ye karşı oluşan IgG antikorlarını rutin olarak araştırmak gerekir. Bu hastalarda IgG titreleri düşük olabilir ve özgül IgM ise sıklıkla saptanamaz. Serum, kan veya BOS'ta *T. gondii* antijenlerinin gösterilmesi, immün sistemi baskılanmış bu hastalarda yaygın enfeksiyon tanısı koydurur (Hökelek ve Açıcı, 2009).

### **2.10.3.3 Oküler Toksoplazmozda tanı**

Oküler toksoplazmoz konjenital veya akut akkiz enfeksiyona bağlı olarak, hastalığın akut veya kronik seyri sırasında gelişmektedir (Caner ve Gürüz, 2011; Montoya ve Remington, 1996).

Konjenital toksoplazmozun en sık saptanan bulgusu %77 ile korioretinit olup yenidoğanda kolayca gözden kaçabilmektedir. Erişkinlerde görülen granümatöz üveit nedenleri arasında *T. gondii* nin oranı oldukça yüksektir. Oküler toksoplazmozda spesifik IgG antikorları düşük titrede pozitif, IgM antikorları ise genellikle negatif olarak bulunmuştur. Bununla beraber PCR yöntemi ile göz sıvılarında oküler toksoplazmoz tanısı konulmuştur. Kullanılan örnek miktarının az olması ve *T.gondii* DNA'sının direkt varlığını kanıtlaması açısından oküler toksoplazmozda PCR'in önemli bir tanı yöntemi olduğu bildirilmiştir (Caner ve Gürüz, 2011; Montoya ve Liesenfeld, 2004; Montoya ve ark.,2000; Remington ve ark.,1990)

### **2.10.3.4 Gebelerde Toksoplazmoz Tanısı**

Gebelikte *T. gondii* ile akut enfeksiyon, fetusda doğumda ya da daha sonraki yaşamında düşük veya ağır bir hasarla belirlenen konjenital bir hastalık ile sonuçlanabilir. Özgül IgM, IgG ve IgA Enzim Immün Assay (EIA) testlerinin enfeksiyonun erken ya da geç dönemde olduğunu belirlemede yetersiz kalabilmesi nedeniyle primer enfeksiyon zamanını saptamada özgül IgG avidite testi de kullanılabilir. Gebeliğinin ilk 24 haftasındaki bir gebede, düşük IgG titresi ile negatif IgM test sonucu *T. gondii* ile enfeksiyonun döllenmeden önce kazanıldığını düşündürür. Tek bir serum örneğinde pozitif IgM test sonucu yeni geçirilmiş bir enfeksiyonu, enfeksiyonun çok önceden geçirildiğini ya da yalancı pozitifliği gösterebilir. Bu sonuçların yanlış yorumlanması, istenmeyen düşüklerle, girişimlerle ve kronik bir enfeksiyonla sonuçlanabilir. Bu nedenle pozitif bir IgM testinin diğer özgül testlerle doğrulanması ya da enfeksiyonun erken ya da geç dönemde olduğunun belirlenmesi için IgG avidite testi yapılması gerekmektedir.

IgG avidite testi, özgül IgG'nin multivalan *Toxoplasma* antijenine bağlanma gücünü temel almaktadır. Bu bağlanmanın gücü önceleri düşük olup daha sonraki süreçte enfeksiyon ilerledikçe artmaktadır. Üre gibi protein parçalayıcı reaktifler antijen-antikor kompleksini ayırmada kullanılmaktadır. Avidite sonuçları üre ile işlenen ve işlenmeyen örneklerdeki antikor titre eğrilerinin oranları kullanılarak belirlenmektedir. Düşük IgG avidite akut enfeksiyonu, yüksek avidite ise eski enfeksiyonu gösterebilir, fakat kesin kanıt değildir. Çünkü, bazı bireyler enfeksiyondan sonra uzun süre kalıcı düşük IgG aviditesine sahiptir. Bu nedenle serolojik panel testleri ile avidite testinin birlikte uygun bir şekilde kullanımı önemli olup avidite testinin kesin sonuç vermede tek başına kullanılmaması gerekmektedir (Bahar ve ark.,2005).

### **2.10.3.5 Konjenital Toksoplazmoz Tanısı**

Fetus ve yenidoğanda konjenital toksoplazmoz tanısı, doğum öncesi ve doğum sırasında alınan serumlarda spesifik IgM ve IgA'nın gösterilmesi ile konur. IgG anneden fetusa plasenta yoluyla geçtiği için gösterilmesi anlamlı değildir. Anne IgM'leri fetusta baskılama yaptığından, yenidoğanın ilk haftasında IgM antikorları saptanamamaktadır. IgA antikorlarının gösterilmesinin IgM den daha duyarlı olduğu kaydedilmiştir. Konjenital toksoplazmozun doğum öncesi tanısı günümüzde ultrasonografi ve amniyosenteze dayanmaktadır. *T. gondii* DNA'sının saptanması için gebeliğin 18. haftasında amniyon sıvısından alınan örnekle yapılan PCR yönteminin mevcut birçok tanı yöntemlerinden daha duyarlı, hızlı ve güvenli olduğu bildirilmektedir (Hökelek ve Açıcı, 2009).

## **2.11 Tedavi**

### **2.11.1 İmmün Sistemi Sağlam Hastada Toksoplazmoz Tedavisi**

İmmün sistemi sağlam kişilerde belirli bir organ veya sistem lokalizasyonu ve persistan veya ağır hastalık tablosu olmadıkça tedavi önerilmemektedir. Hastalık sonrası oluşan tablo, hayati organlara hasar veriyorsa, semptomlar şiddetli ise tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Tedavide primetamin, sülfadiazin ve folik asit kombinasyonu kullanılır. Alternatif olarak, trimetoprim-sulfometaksozol kombinasyonu kullanılabilir ve gereken durumlarda 2-4 haftalık tedavi yeterli olmaktadır (Demiroğlu, 2014; Haverkos,1987; Gürüz,2005).

### **2.11.2 İmmün Yetmezlikli Hastalarda Akut Toksoplazmoz Tedavisi**

İmmün yetmezlikli hastalarda akut enfeksiyon meydana geldiğinde mutlaka tedavi uygulanması gerekmektedir. Kronik enfeksiyonlarda tedaviye gerek yoktur. Tedaviye, hastalardaki bütün semptom ve bulgular düzeldikten sonra, 4-6 hafta daha devam edilmelidir (Demiroğlu, 2014; Beamen ve ark.,1995). Kullanılan tedavi rejimi diğer klinik durumlarla aynıdır, fakat doz olarak biraz daha yüksektir. Standart tedavi primetamin, sülfadiazin ve folik asit kombinasyonudur (Montoya, 2004)

### **2.11.3 Konjenital Toksoplazmozda Tedavi**

Gebe kadında, primer enfeksiyon tedavi edilmez ise konjenital toksoplazmoz riski %4-6 arasında olmaktadır. Serolojik olarak saptanmış toksoplazmozda, *T.gondii* enfeksiyonu 4-8 hafta sonra plasentadan geçeceği için anneye akut toksoplazmoz enfeksiyonu tanısı sonrasında hemen tedavi başlanmalıdır. Tedavideki amaç, parazitin fetusa geçmesini önlemek, eğer geçmiş ise enfekte fetusta doku hasarını önlemektir. Akut toksoplazmoz tanısı alan gebelerin, gebelik sonuna kadar spiramisin ile tedavisine başlanıp devam etmesi sağlanmalıdır. Fetusta enfeksiyon tanısı kesinleşmiş ise, spiramisin plasentayı geçemediğinden dolayı primetamin, sülfadiazin ve folik asit kombinasyonu tercih edilmelidir. Fakat gebeliğin ilk 12-14 haftasında teratojenik olduğundan bu kombinasyonun kullanımından kaçınılmalıdır. Ultrasonografik ve serolojik sonuçlar akut toksoplazmoz gösterirken, PCR'ın negatif olduğu olgularda 17. haftaya kadar spiramisin kullanılmaktadır. PCR sonucu pozitif ise veya fetüsün enfekte olma olasılığı yüksek ise gebelik sonuna kadar primetamin ve sülfadiazin kullanılmalıdır. Enfekte olan fetüsün doğumundan sonra bir yıl boyunca tedavisine devam edilmelidir (Demiroğlu, 2014; Töre, 1992; Montoya ve Remington, 2000).

### **2.11.4 Oküler Toksoplazmozda Tedavi**

İmmün sistemi sağlam bireylerde görme açısından risk oluşturmayan periferik lezyonların bulunması halinde, takip önerilmektedir. Şiddetli enflamasyon, fovea veya optik diske yakın lezyonlar oluştuğunda tedaviye başlanmalıdır. Standart tedavi sülfadiazin, primetamin ve folik asit kombinasyonudur. Enflamasyonun azaltılması için kortikosteroid verilebilir (Montoya ve Remington, 2000).

## 2.12 Korunma

Kişinin beslenme alışkanlığı toksoplazmoza yakalanmada ve korunmada, büyük önem taşır. Özellikle de immun düşük hastalarda ve seronegatif hamile kadınlarda korunma daha da büyük önem taşır. Çiğ veya az pişmiş et ve et ürünlerinin tüketilmesi sakıncalıdır. Etler, en az üç gün dondurulmalı ya da 70 °C'nin üzerinde pişirilmelidir. Çiğ yumurta ve çiğ süt tüketiminden kaçınılmalıdır. 5 dakikadan daha kısa süre kaynatılmış veya 3 dk sahanda pişirilmiş yumurtalarda canlı parazit saptanmıştır. Çiğ yenen, sebzeler, yeşillikler ve meyveler bol su ile yıkandıktan sonra tüketilmelidir. Bunlarla temas eden kesme tahtası, bıçak gibi tüm mutfak eşyası ve eller iyice yıkanmalıdır (Remington ve Desmond, 1990).

Kedilerin dışkıladıkları kumu örtmeleri ookistlerin direkt olarak güneş ışığına maruz kalmasını ve kurumasını önler. Bu durum parazitin neslinin devamına katkı yapar. Ayrıca, hamam böcekleri, karasinek diğer eklembacaklılarda dışkıda bulunan ookistlerin çevreye yayılmasını sağlar(Saygı,1998). Kedi dışkısı ile kirlenmenin olabileceği ortamlardan uzak durmalı, kedilerle yakın temastan kaçınılmalıdır. Kedi dışkısıyla, sebze ve meyvelerin, hayvanların yemlerinin, suluklarının ve suyun kirlenmesi önlenmelidir (Mumcu,1999).

Hamileler kedi ile temastan mümkün olduğunca kaçınmalı, eğer evde kedi besliyorlarsa kumunu değiştirmemeli, ayrıca kedinin kumununun 24 saatte değiştirilmesi, kediye çiğ et yedirilmemesi sağlanmalıdır (Remington ve Desmond, 1990).

Tüm hamile kadınlarda en geç 10-12. gebelik haftasına kadar serolojik testler uygulanmalı ve 20-22. haftada tekrar edilmelidir. Organ transplantasyonlarında *Toxoplasma* seropozitif kişiler donör olarak kabul edilmemelidir (Mumcu,1999).

### 3. MATERYAL METOD

**I. Araştırmanın Şekli ve Etik Onay:** Araştırma ilaç dışı klinik bir çalışmadır. Bu çalışmanın, Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2015-03/01 no' lu ve 10.03.2015 tarihli kararı ile onayı alınmış olup, CÜBAP tarafından T-635 no'lu yüksek lisans tez projesi ile desteklenmiştir.

**II. Araştırmanın Yapıldığı Yer, Evren ve Örneklem:** Çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıklar ve Radyasyon Onkolojisi Polikliniğine başvuran, 18-80 yaş aralığında, anket formunu anlayıp yanıtlayabilen ve çalışmaya katılmayı onaylayan hastalar üzerinde yapılmış ve örneklem sayısı 200 diyabetli hasta, 100 kemoterapi alan kanser hastası ve 100 sağlıklı kontrol grubu kişiden oluşturulmuştur.

**III. Anket Çalışması:** Araştırmanın amacına uygun olarak anket formu uygulanmıştır (Ek-1). Anket uygulaması yapılmadan önce çalışmanın evrenini oluşturan hastalarla tek tek görüşülerek çalışma içeriği hakkında bilgi verilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara onam formları okutulmuş; çalışmayı kabul ettiklerine dair imzalar alınmıştır. Onayı alınan her hastaya; a. Kişisel bilgileri, b. Meslekleri, c. Beslenme alışkanlığı, d. Diyabet veya kanser tedavilerine başlanma zamanları ile ilgili sorular yöneltilmiştir.

#### **IV. Toxo-IgG ve IgM Antikorlarının ELISA Yöntemi ile Belirlenmesi:**

**a. Kan Örneklerinin Toplanması:** Onayı alınan ve anket sorularını cevaplandıran 18-80 yaş arası hastalardan 2-3 ml kan örneği alınmıştır. Alınan kanlar 1500 devirde, 10 dakika (dk) santrifüj edilerek serumlarından ayrıştırılmıştır. Serumlar çalışma gününe kadar -20 °C'lik derin dondurucuda muhafaza edilmiştir.

**b. Çalışmanın Gerçekleştirildiği Yer, Kullanılan Alet ve Malzemeler:** Araştırmanın laboratuvar çalışmaları Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Bu aşamada kullanılan malzemeler aşağıda verilmiştir:

Çizelge 2. Çalışmada kullanılan malzemeler.

Toxo ELISA IgG kiti (96 testlik)
Toxo ELISA IgM kiti (96 testlik)
Parafilm (50mm genişliğinde)
Parafilm dispenseri
Mekanik laboratuvar saati
ELISA yıkayıcı
ELISA okuyucu
Mikroplak
Eldiven
Santrifüj cihazı
Etüv
Otomatik pipet ve pipet uçları

**c. ELISA Çalışma Prosedürü:** Çalışmada, Dia Pro marka ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemi ile test serumlarında Toxo-IgG ve IgM antikorları araştırılmıştır. ELISA protokolünün aşamaları Çizelge 3.2 ve Çizelge 3.3’de detaylı bir şekilde verilmiştir.

**V. İstatistiksel Analiz:** Çalışmamızda elde edilen veriler SPSS (Ver:22,0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinden Kruskal Wallis testi, Man Whitney U testi ve Khi kare testi kullanılmış ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

Çizelge 3 - Toxo-IgG antikorlarının belirlenmesinde kullanılan ELISA protokolünün aşamaları

-20 °C' de bekletilen serumlar ve 2-8 °C'de saklanan kitlerin oda ısısında bekletilmesi
Hasta serumlarının 1000 mikrolitre( $\mu$ l) sample diluent + 10 mikrolitre( $\mu$ l) serumla dilue edilmesi (1:101 oranında)
Yeterli sayıda kuyucuk plağa yerleştirilmesi
Pozitif ve negatif kontrollerden ve kalibratörlerden(1-6) kuyucuklara 100 $\mu$ l pipetlenmesi
Dilue edilmiş hasta serumlarından 100 $\mu$ l işaretli kuyucuklara pipetlenmesi, üzeri kapatılıp 37°C' de 60 dk. inkübe edilmesi
Yıkama cihazında 5 kez yıkanması
Kuyucuklara 100 $\mu$ l enzim konjugat eklenmesi
37°C' de 60 dk inkübe edilmesi
Yıkama cihazında 5 kez yıkanması
Tüm kuyucuklara 100 $\mu$ l kromojen substrat eklenmesi
Oda ısısında(18-24 °C) 20 dk karanlıkta inkübe edilmesi
Tüm kuyucuklara 100 $\mu$ l sülfürik asit (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ) eklenmesi
Kontrol serumu ve pozitif örneklerin mavi renkten sarı renge dönüşmesi
450 nanometre (nm) dalga boyunda ELISA okuyucuda okutulması



Çizelge 4. Toxoplasma-IgM antikorlarının belirlenmesinde kullanılan ELISA protokolünün aşamaları

-20 °C' de bekletilen serumlar ve 2-8 °C'de saklanan kitlerin oda ısısında bekletilmesi
Hasta serumlarının 1000 mikrolitre( $\mu$ l) sample diluent + 10 mikrolitre( $\mu$ l) serumla dilue edilmesi (1:101 oranında)
Yeterli sayıda kuyucuk plağa yerleştirilmesi
Kontrollerden ve kalibratörden 100 $\mu$ l ilgili kuyucuğa eklenmesi
Diluentten 100 $\mu$ l kuyucuklara eklenmesi
60 dk 37°C de bekletilmesi; 60 ml Washbuf 1200 ml distile su ile tamamlanarak 5 kez yıkanması
1.9 mikrolitre( $\mu$ l) diluentten Toxo IgM Ag' ye eklenmesi
Konjugattan Toxo Ag'lere 100' er mikron( $\mu$ ) eklenerek Antijen-Antikor Kompleksi oluşturulması
Hazırlanan Antijen-Antikor kompleksleri 100'er mikrolitre( $\mu$ l) kuyucuklara eklenmesi
60 dk 37°C de bekletilmesi; 60 ml Washbuf 1200 ml distile su ile tamamlanarak 5 kez yıkanması
Tüm kuyucuklara 100 mikrolitre( $\mu$ l) Kromojen substrat eklenmesi
Oda ısısında 20 dk karanlıkta inkübe edilmesi; Tüm kuyucuklara 100 mikrolitre( $\mu$ l) Sülfürik asit( $H_2SO_4$ ) eklenmesi
Öncesinde mavi olan rengin pozitif vakalarda sarı renk alması
450 nanometre (nm) dalga boyunda ELISA okuyucuda okutulması
<b><u>S/Co değerleri</u></b> <1.0 negatif 1.0-1.2 şüpheli >1.2 pozitif

#### 4. BULGULAR

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesinde tedavi gören 100 kanserli hasta ve 200 diyabetli hastanın 2015 yılı içerisinde toplanan serumlarında anti- *T. gondi* antikorları araştırılmıştır. Herhangi bir hastalığı olmayan 100 sağlam bireyden de serum örnekleri toplanarak ve hasta grupları sonuçlarıyla karşılaştırılarak anlamlı bir farklılık olup olmadığı ELISA yöntemiyle araştırılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının bazı demografik özellikleri aşağıdaki tablolarda ve metinde sunulmuştur.

**Tablo 1** - Gruplardaki hastaların cinsiyet yönünden dağılımı

GRUPLAR	Kadın		Erkek		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Diyabetli hastalar	108	54.0	92	46.0	200	100
Kanserli hastalar	49	49.0	51	51.0	100	100
Kontrol	66	66.0	34	34.0	100	100
Toplam	223	55.75	177	44.25	400	100

(Khi kare=5,93, p=0,052)

Kanserli 100 hastanın 79'unda kemoterapi ve radyoterapi süreleri tespit edilebilmiştir. Hastaların çoğunluğunda (%81.0) tedavi süresi bir yıldan azdır.

**Tablo 2** - Kemoterapi ya da radyoterapi süreçleri

Kemoterapi ya da Radyoterapi başlama zamanı	Hasta sayısı	Yüzde %
1 yıldan az	64	81,0
1-5 yıl	13	16,5
6-10 yıl	1	1,3
11-15 yıl	1	1,3
Toplam	79	100,0

Çalışmaya alınan 100 kanserli hastanın 95' inden alınan bilgiye göre hastaların 27' sinin kan nakli olduğu, bunlardan 17'si bir yıldan daha kısa bir süre içinde 2'si ise 16 yıl ve üzeri bir zamanda kan nakli olduklarını belirtmişlerdir.

Çalışmaya alınan 100 kanserli hastanın meslek durumları değerlendirildiğinde 40'ının ev hanımı, 36'sının emekli olduğu saptanmıştır.

**Tablo 3-** Kanser hastalarının meslek durumları

Meslekler	Hasta sayısı	Yüzde %
Ev hanımı	40	40,4
İşçi	3	3,0
Memur	7	7,1
Serbest meslek	7	7,1
Emekli	36	36,4
Diğer	6	6,1
Toplam	99	100,0

Aynı hasta grubunda kedi besleme alışkanlığının %30.9 olduğu yapılan anketle belirlenmiştir. Ayrıca hastaların %66'sı çığ et tükettiklerini belirtmişlerdir.

**Tablo 4-** Kedi besleme alışkanlığı

GRUPLAR	EVET				HAYIR		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kanserli hastalar	30	30.9	67	69.1	97	100		

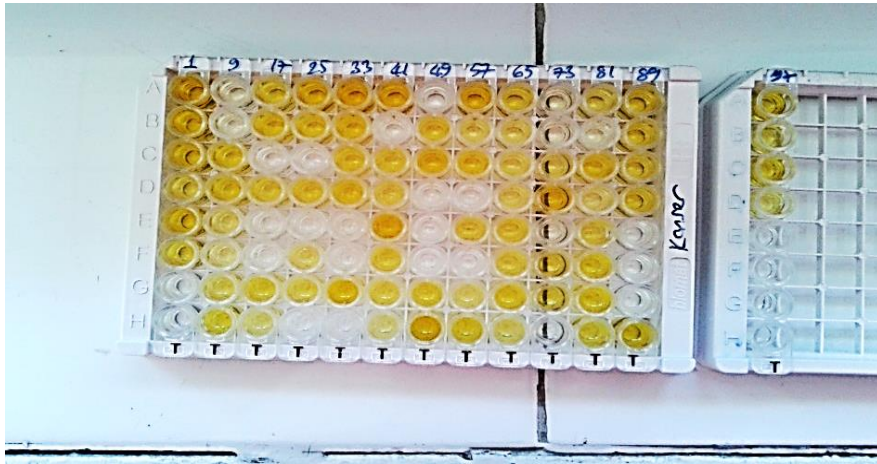
Hastaların hiç birisinin organ nakli olmadığı belirlenmiştir. Çalışmaya alınan kanser hastaları başlıca; akciğer, meme, mide, kolon, over kanserlerinden muzdaripdi. Bu hastaların ELISA yöntemiyle elde edilen anti-Toxoplasma IgG ve IgM pozitiflikleri aşağıdaki tablolarda sunulmuştur

**Tablo 5 - Kanser ve Kontrol grubunun, anti-Toxo IgG sonuçlarının dağılımı**

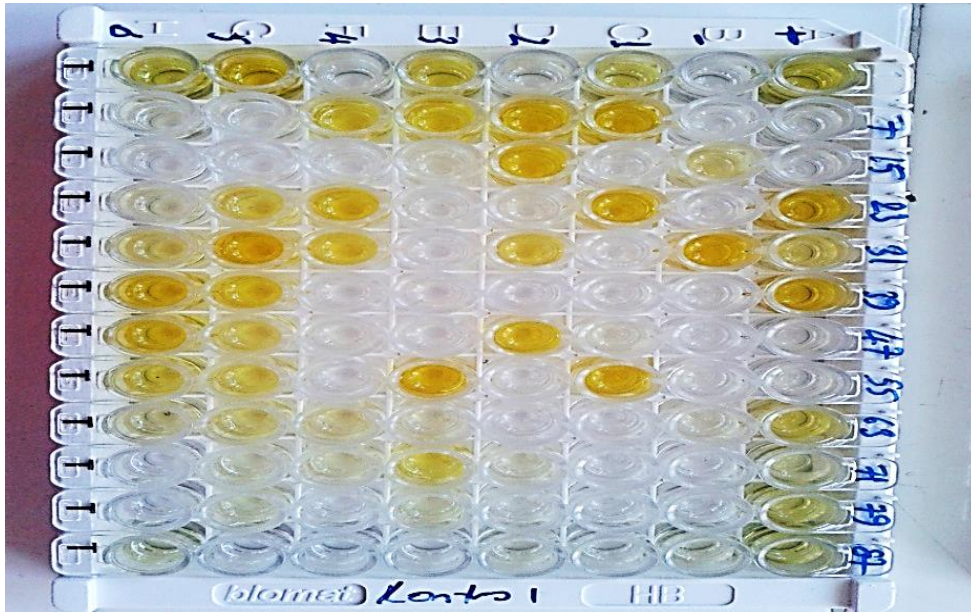
GRUPLAR	ELISA IgG				Toplam	
	Pozitif		Negatif		Sayı	%
	Sayı	%	Sayı	%		
Kanserli hastalar	60	60	40	40	100	100
Kontrol	27	27	73	73	100	100

$X^2=25,52$   $p=0,001$   $p<0,05$  önemli

Tablo 3' de de görüldüğü üzere 100 kanserli hastanın 60'ında(%60.0) IgG pozitifliği saptanmış olup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur.



**Şekil 2 - Kanser hastalarında anti-Toxo IgG seropozitifliği görsel sonuçları**



**Şekil 3 - Kontrol grubunda anti-Toxo IgG seropozitifliği görsel sonuçları**



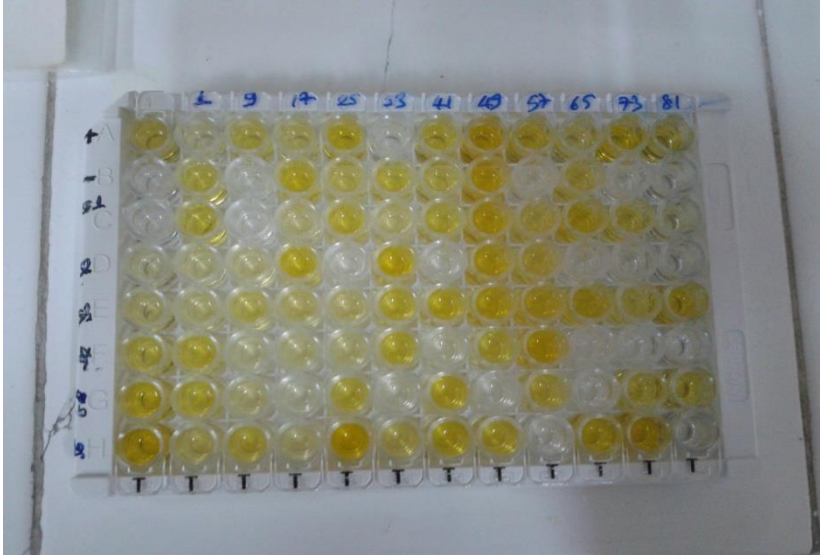
Diyabetli hastalarla kontrol grubunda saptanan IgG ve IgM sonuçları ise Tablo 5 ve 6 da sunulmuştur.

**Tablo 7** - Diyabet ve Kontrol gruplarının anti-Toxo IgG sonuçlarının dağılımı

GRUPLAR	ELİSA IgG				Toplam	
	Pozitif		Negatif		Sayı	%
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Diabetli hastalar	106	53.0	94	47.0	200	100
Kontrol	27	27.0	73	73.0	100	100

$\chi^2=25,52$        $p=0,001$        $p<0,05$  önemli

Diyabetli 200 hastanın 106 (%53.0)'sında anti-Toxo IgG antikorları ELİSA yöntemiyle pozitif bulunmuştur. Kontrol grubunda ise bu oran %27 dir. Elde edilen bu sonucun istatistiksel olarak değerlendirilmesinde ise iki grup arasındaki fark önemli bulunmuştur ( $p<0,05$ ).



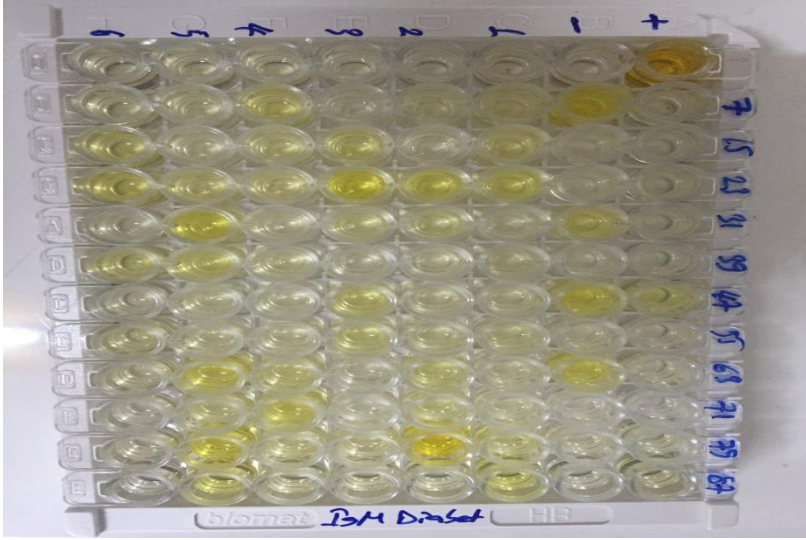
**Şekil 6** - Diyabet hastalarında anti-Toxo IgG seropozitifliği görsel sonuçları

**Tablo 8** - Diyabetli hastalar ve kontrol gruplarının anti-Toxo IgM sonuçlarının dağılımı

GRUPLAR	ELISA IgM				Toplam	
	Pozitif		Negatif		Sayı	%
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Diyabetli hastalar	26	13.0	174	87.0	200	100
Kontrol	1	1.0	99	99.0	100	100

$p<0,05$  önemli

Anti-Toxo IgM antikor pozitiflikleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; hasta grubunda 26 (%13.0) hastada pozitiflik saptanırken, kontrol grubunda sadece bir kişide pozitiflik elde edilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde farklılık anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).



**Şekil 7** - Diyabet hastalarında anti-Toxo IgM seropozifliği görsel sonuçları

Hasta gruplarında anti-Toxo IgG ve IgM pozitifliklerinin birlikte görülme durumları ise Tablo 9 da sunulmuştur.

**Tablo 9** - Hasta gruplarında anti-Toxo IgG ve IgM antikorlarının birlikte görülme durumları

GRUPLAR	IgG+IgM pozitif olgular	
	Sayı	%
Kanser	1	1.0
Diyabet	15	7.5
Kontrol	1	1,0
Toplam	17	4.25

Tabloda da görüldüğü üzere kanserli bir hastada hem IgG hem de IgM pozitifliği saptanmıştır. Diyabetli hastaların 15' inde her iki antikor birlikte pozitif bulunmuştur.

**Tablo 10** - Diyabetli hasta grubu ve kontrol grubunda ELISA ile elde edilen sonuçların dağılımı

Grup	IgG+IgM		IgG		IgM		(-)	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%
Diabet	15	7.5	81	40.5	11	5.5	83	41.5
Kontrol	1	1.0	26	26.0	0	0.0	73	73.0

Tablodan da anlaşıldığı üzere diyabetli hasta grubunda, yalnız IgG pozitifliği saptanan 81(%40.5) kişinin daha önce toksoplazmoz geçirdikleri anlaşılmaktadır. Hastaların 15' inde enfeksiyonun geçiriliyor olduğundan söz edilebilir. Hastaların 11' inde ise yalnız IgM pozitifliği saptanmış olup elde edilen bu sonuçların klinik belirtilerle birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Toksoplazmozun asemptomatik seyredebileceği de bu değerlendirmelerde unutulmamalıdır.



## 5.TARTIŞMA

Toksoplazmoz, sadece geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerin değil aynı zamanda gelişmiş ülkelerin de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu enfeksiyon immun sistemi sağlam insanlarda genellikle asemptomatik iken, immun sistemi baskılanmış kişilerde ve fetusta önemli komplikasyonlara sebep olabilmektedir (Yazar ve ark.,2012).

**Diyabetli hastalarda;** Oygür ve arkadaşları 1998' de 33 günlük bir erkek bebekte konjenital toksoplazmozun bir komplikasyonu olarak santral diabetes insipitus geliştiğini belirtmişlerdir. Beyin tomografisinde periventriküler ve sağ bazal ganglionda kalsifikasyonla birlikte obstrüktif hidrosefali gözüktüğü, hipofiz bezi tomografisi, tiroid testleri ve kortizol seviyelerinin normal olduğunu ve bunun literatürde konjenital toksoplazmozla birlikte Diabetes insipitusun tanımlandığı ilk rapor olduğunu belirtmişlerdir.Konjenital toksoplazmozlu bir hastada poliuri ve hipernatremi gelişirse santral diabetes insipitus'un unutulmaması gerektiğini belirtmişlerdir (Oygur ve ark.,1998).

Hökelek ve ark., 37 hemodiyaliz hastasında ELISA ile anti-ToxoIgG ve IgM antikorları prevalansını araştırmışlar. Sonuçları sağlıklı 34 kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. IgM her iki grupta negatif bulunurken, IgG hastaların 15 (%40.5)'inde ve kontrollerin 13 (%38.2)'ünde pozitif bulunmuştur. Hemodiyaliz hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anti-Toxo IgGseropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını, ancak immun yetmezliği olan ve sık sık kan transfüzyonu yapılan bu grupta özellikle transplantasyon durumlarında fırsatçı *T.gondii*enfeksiyonlarının gözden uzak tutulmaması gerektiğini bildirmişlerdir (Hökelek ve ark.,1999). Ancak aynı araştırmacıların daha sonra yapmış oldukları benzer bir çalışmada; On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniği tarafından takip ve tedavileri yapılan 56 Tip II insülin bağımlı olmayan DM' lu hasta ve 46 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunu çalışmaya almışlardır. Yaş ortalamalarını ise 59.1 olarak saptamışlardır. 56 hastanın 41(%73.2)'inde IgG, 1(%1.8)' inde IgM seropozitifliği saptarken, kontrol grubunda ise 46 kişiden 19(%41.3)'unda IgG, 1(%2.2)' inde IgM seropozitifliği saptamışlardır. IgG seropozitifliği Tip II DM' lu hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Yaş ortalamasının yüksek düzeyde oluşu *T. gondii* ile karşılaşma olasılığını artırsa bile IgG

seropozitifliğinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Hökelek ve ark.,2000).

Şahin ve arkadaşları, VanYüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma veEğitim Hastanesi Hemodiyaliz Merkezinde diyalize giren, yaşları 16-83 arasında değişen (ortalaması:51.35), 22'si kadın, 32'si erkek toplam 54 hemodiyalizhastası ve yaşları 18-64 arasında değişen (ortalaması:37.75) 24'ü kadın ve 28'i erkek toplam 52 sağlıklı kişi kontrol grubunu oluşturmuşlardır. Toxo-IgG antikor pozitifliği hemodiyalize girenlerde % 77.77, kontrol grubunda %30.76; Toxo-IgM oranı ise hemodiyaliz grubunda % 1.92, kontrol grubunda % 1.85 olarak kaydetmişlerdir.Van yöresinde hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezlikli hasta grubu ile kontrol grubu arasında Toxo-IgM pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, anti-Toxo IgG pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamışlardır. Bu durumun, kronik böbrek yetmezlikli olgularda görülen immün yetersizlikten ve tekrarlanan kan transfüzyonlarından ve her iki grup arasındaki belirgin yaş farklılığından kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir (Şahin ve ark.,2002).

Akarsu ve ark. hemodiyaliz hastalarından alınan 74 adet serumdan 33 (%44.6)'ünde Sabin Feldman lizis testi ile 1:16 ve üstündeki titrelerde pozitiflik saptamışlardır. Anti-Toxo IgG ELISA ile yapılan test sonucunda da, 74 hastadan 33'ü (%44.6) pozitif bulurken, ELISA IgM testi ile seropozitiflik saptanamamıştır. Hemodiyaliz hastalarında, hemodiyaliz sırasında tüm diğer kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlar gibi kişiler arası geçiş riskinin artması olasılığından ve bu geçişin, immün yetmezliği olan bu hastalarda ciddi sonuçlar doğurabileceğinden, önemli olduğunu vurgulamışlardır. Ayrıca bu hastaların transplantasyona aday olduklarından ve transplantasyon sonrası rejeksiyonu engellemek için immüsupresif tedavi verilmesi gerektiğinden, toksoplazmoz reaktivasyonunun önem kazandığını dile getirmişlerdir (Akarsu ve Altıntaş, 2003).

Karadağ ve arkadaşları 2006' da yaptıkları çalışmalarında konjenital toksoplazmozlu yeni doğan bir erkek bebekte diabetes insipitus tanımlamışlardır. Görünüşe göre toksoplazmozlu bebekte doğumdan 10 gün sonra diabetesin geliştiğini ve oral desmopressin ile başarılı olarak tedavi edildiğini belirtmişlerdir(Karadağ ve ark.,2006). Diabetes insipitus, Diabetes mellitus'tan farklı olarak hipotalamusta sentezlenip hipofiz bezinden salgılanan antidiüretik hormonun(vazopressin) eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar.

Gökçe ve ark. araştırmalarında 85 tip 1 Diabetes Mellitus' lu ve 85 gönüllü sağlıklı kişi seçerek, 'Micro enzyme-linked immunosorbent assay ve indirekt fluoresan antikor tekniği kullanarak anti-*T. gondii* antikorlarının seroprevalansını bulmayı amaçlamışlar. DM' lu hastaların (49) anti-*T. gondii* IgG seropositivitesini %56.62, kontrol grubunun (18) ise %21.2 olarak tespit etmişler. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. IgM ise her iki grupta negatif bulunmuştur. Hasta grubunun parazitolojik olarak takibinin yapılması gerektiğini ifade etmişlerdir (Gökçe ve ark., 2008).

İran' da yapılan bir çalışmada 91 diyabetik hasta ve 93 kontrol grubunun yer aldığı 184 hastanın serum örneklerinden enzimatik yöntemle şeker ölçümü yapılmış ve *T. gondii*' ye karşı oluşmuş IgG antikorları ELISA yöntemiyle test edilmiştir. Diyabetik hastalardaki *T.gondii* infeksiyon riski, sağlıklı kontrol grubuna göre iki kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Diyabetik hastalarda anti-*T. gondii* IgG antikor prevalansı %60,43 ve kontrol grubunda %38 olarak saptanmıştır. Bu sonuca göre toksoplazmozlu hastaların diyabetik olmayanlara göre daha duyarlı olduğunu belirtmişlerdir. Diyabetin *T. gondii* tarafından meydana gelebileceği, sinir hücreleri ve aynı zamanda pankreasta *T. gondii*' nin varlığının doğrudan pankreas hücrelerine zarar verdiğini,beta hücrelerinin yok edilmesiyle insülin salınımının daha da etkilendiği belirtilmiştir(Shirbazou ve ark., 2013).

İran' da yapılan çalışmada; diyabetik hastalardan elde edilen 205 kan örneklerinde (42 erkek ve 163 kadın,13 - 60 yaş aralığında) anti-*Toxoplasma gondii* antikor varlığı incelenmiştir. Bu hastalardan, 60 olgunun (% 29.3) seronegatif ve 145 olgunun (% 70.7) ise seropozitif olduğunu belirlemişlerdir.Hastaların % 36.6'sında IgG + IgM pozitifliği(akut faz), % 49.6'sında IgG + ancak IgM - (kronik faz) ve % 13.8'inde ise yalancı pozitiflik saptanmıştır. Diyabet ve toksoplazmoz arasındaki ilişki ki-kare testi (p <0.05) kullanılarak değerlendirilmiştir. Yaş, cinsiyet, et tüketimi, Açlık Kan şekeri ve *T.gondii* antikorlarının varlığı arasındaki fark (p <0.05) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. *T. gondii* IgM ve IgG antikorlarının seroprevalansı kadınlarda yüksek gözlenmiştir. Diyabet hastalarında toksoplazmozun tam olarak kontrol edilemeyeceğini, bu nedenle *T. gondii*' ye karşı oluşan antikor düzeyinin hasta grubunda periyodik olarak izlenmesi gerektiğini belirtmişlerdir (Modrek ve ark., 2015).

Aslan ve ark. 44 yaşındaki kadın hastanın görme azalması ile hastanelerine başvurması sonucu araştırdıkları olguda; hastanın sağ gözündeki görme keskinliğinin 0,4

olduğunu,sağ gözde optik diskte ödem, hemoraji, orta derecede vitrit ve damarlarda incelme olduğunu belirlemişlerdir. Sol göz ise normal bulunmuştur. Hastanın beş yıldır diyabet hastası olduğu ve anti-*Toxoplasma* IgG ve IgM antikorlarının yüksek bulunduğu belirtilmiştir. Korioretinal odak olmadan sağ gözdeki papillitin primer toksoplazmoza bağlı olduğu düşünülmüştür. Hastanın uygun antibiyotik ve oral kortikosteroidle tedavisi sonucu 4 haftada optik disk ödemi tedavi edilmiş ve görme keskinliği 0,9 a yükselmiştir. Optik diskin *Toxoplasma* enfeksiyonundaki nadir primer fokuslardan biri olduğunu, diyabetin papillit nedeni olabileceği gibi *Toksoplazmoz* gibi fırsatçı enfeksiyonların da neden olabileceğini bildirmişlerdir. Atipik yerleşimli toksoplazmozun diyabetik hastalarda gelişen papillitin ayırıcı tanısında düşülmesi gerektiğini belirtmişlerdir(Aslan ve ark.,2015).

Çalışmamızda, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesine başvuran 200 diyabetli hastanın 106'sında (%53.0) anti-Toxo IgG pozitifliği, kontrol grubunda ise 27(%27.0) kişide pozitiflik bulunmuştur. İki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Anti-Toxo IgM seropozitifliği ise diyabetli grupta %13.0, kontrol grubunda ise %1.0 olarak bulunmuştur. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sadece IgG pozitifliği saptanan 81(%40.5) kişinin daha önce toksoplazmoz geçirdikleri anlaşılmaktadır. 26 kişide enfeksiyonun başlangıç aşamasında olduğundan, 15 kişide ise enfeksiyonun geçiriliyor olduğundan söz edilebilir. Elde edilen bu sonuçların klinik belirtilerle birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Diyabetli hastalarda toksoplazmoz riskinin kontrol grubuna göre iki kat yüksek olduğu görülmektedir. Sonuçların, diğer araştırmacıların bulgularıyla uyumlu olduğu görülmektedir.

**Kanser tedavisi alan hastalarda;** Khalil ve arkadaşları, 111 kanserli hastada IFAT yöntemiyle titreleri 1/16-1/256 oranında değişen 40(%36) hastada seropozitiflik tespit etmişlerdir (Khalil ve ark.,1991).

Topçu ve ark. lösemi veya lenfomalı hastalarda *T. gondii* insidansını belirlemek amacıyla biyopsi ile tanı konup hiç tedavi başlanmayan 115 hastada indirekt hemaglutinasyon yöntemi ile anti-*T. gondii* antikorlarını araştırmışlardır,1/64 sulandırımın üstü pozitif değerlendirilmiştir. Hastaların 38'inde (%33) pozitiflik saptamışlardır. Lösemi veya lenfomadan dolayı immün düşkün bireylerde toksoplazmozun öldürücü olabileceğini belirtmişlerdir (Topçu ve ark.,1993).

Güngör ve ark. immünsupresif ilaç almakta olan 30 lösemili hastanın serumunda ELISA ve Sabin Feldman yöntemleri ile anti-*Toxoplasma* IgG ve IgM antikörlerini araştırmışlardır. ELISA ile kontrol grubunda % 6.7 oranında IgM pozitifliği, hasta grubunda ise bu oranı %26.7 olarak bulmuşlardır. IgG pozitifliği kontrol grubunda %40 iken hasta grubunda %63.3 saptanmıştır. Sabin Feldman yöntemi ile kontrol grubunda %46.7, hasta grubunda %66.7 olarak pozitiflik görülmüştür. Hasta sayısının az olmasının oranların yüksek çıkmasında etken olabileceğini, ancak sonuç olarak maligniteli hastalarda hastalığa bağlı olarak veya hastalıkların tedavisi amacı ile radyoterapi ve kemoterapi gören hastalarda, immün sistemin baskılanması sonucu latent seyirli enfeksiyonun reaktivasyonu ile bu fırsatçı patojenin ölüm sebebi olabileceğini belirtmişlerdir (Güngör ve ark.,1993).

Shazly ve ark. farklı tipteki kanserli 25çocuk üzerinde ELISA ile anti-*T. gondii* IgG ve IgM antikörlerini incelemişlerdir. Tedavi öncesi 22 hastada IgG seropozitifliği, tedavi sonrası 23 hastada IgG seropozitifliği ortaya çıkmıştır. Anti-*Toxoplasma* IgM tedaviden önce üç (% 12) hastada ve tedavi sonrasında altı (% 24) hastada pozitif bulunmuştur. Öte yandan, kontrol grubunun *Toxoplasma* IgG seropozitif (20%), fakat anti- *T. gondii* IgM negatif bulunmuştur (El Shazly ve ark.,1996).

Huang ve ark. 59 jinekolojik benign tümörlü hasta ve 50 servikal kanserli kadında ELISA yöntemiyle toksoplazmoz seroprevalansını araştırmışlardır. 50 servikal kanserli kadının 22 (%44)' sinde, 59 jinekolojik benign tümörlü kadının 15(%25.4)' inde seropozitiflik belirlenmiştir.Servikal kanserli hastalarda IgG için pozitiflik %20, jinekolojik benign tümörlü hastalarda ise %11.9 saptanmıştır.IgM için pozitiflik sırasıyla %20 ve %13.6 olarak saptanmıştır. Servikal kanser grubunda özellikle IgM pozitifliği yüksek bulunmuştur (Huang ve ark., 2000).

Wang ve arkadaşları Çin'de yaptıkları bir araştırmada kemoterapi alan kanserli hastalar, kronik karaciğer hastalığı olanlar, immün suprese ilaç alanlar, lenfoma ve lösemi gruplarındaki toplam 100 hastada Toksoplasma IgG antikörlerini sırasıyla %19, %33.3, %16.5, %45.4 ve %20 pozitif olarak bildirmişlerdir (Wang ve ark,2000) Hökelek ve ark. *T. gondii*'nin antineoplastik kemoterapi uygulanan hastalardaki seroprevalansını araştırmışlardır.Çalışmaya 55 antineoplastik kemoterapi uygulanan hasta ve 46 sağlıklı kişi dahil edilmiş, 55 hastanın 36(%65.5)'sında *T.gondii* spesifik IgG antikoru cut-off değerinin üzerinde bulunmuş, kontrol grubunun ise 19(%41.3)' unda cut-off değerinin üzerinde bulunmuştur. İki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Anti-*Toxoplasma*

IgM antikoru her iki grupta da negatif saptanmıştır. Antineoplastik kemoterapi alan hastalarda immun sistemin baskılanması nedeniyle latent seyirli infeksiyonun reaktivasyonu ile bu fırsatçı patojenin ölüm sebebi olabileceğini belirtmişlerdir (Hökelek ve ark.,2001).

Ülkemizde Van Yöresinde yapılan çalışmada 55 kanserli hastanın 41(%74.54)' inde seropozitiflik belirlenmiştir. Seropozitif hastaların 21' inde 1/32 titrasyonda, 10' u 1/64 titrasyonda, 6' sı 1/128 titrasyonda ve 4' ünde ise 1/256 titrasyonda aglütinasyon tespit edilmiştir. %7.27 oranındaki yüksek titrelerdeki seropozitifliği anlamlı olarak değerlendirmişlerdir.55 kanserli olgunun 14' ü ise seronegatif saptanmıştır (Çiftçi ve ark.,2003).

Yazar ve ark., neoplazili hastalarda anti-*T. gondii* antikorlarının yaygınlığını belirlemek için yaptıkları çalışmada 108 neoplazili hasta ve 108 sağlıklı kontrol grubunda, anti-*T. gondii* varlığı mikro ELISA yöntemini kullanılarak araştırılmışlardır. Anti-*T. gondii* IgG antikorları 68 (63.0%) hastada ve 21 (% 19.4)kontrol grubunda pozitiflik saptanmış ve elde edilen sonuçlar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Anti-*T. gondii* IgM antikorları, 7 (% 6.5) hastada ve 1 (% 0.9) kontrol grubunda pozitif olarak tespit edilmiştir. Neoplazisi olan hastalarda yüksek *Toxoplasma* antikor pozitifliği tespit edildiğini, bu nedenle, bu hasta grubunun parazitolojik anketlerinin periyodik olarak yapılması gerektiğini belirtmişlerdir(Yazar ve ark.,2004).

Kore Daejeon' da Shin ve ark., toksoplazmozun diğer hastalıklar ile epidemiyolojik durumunu ve ilgisini anlamak için, 1265 hastanın IgG antikor titreleri ve seropozitif hastaların tıbbi kayıtlarını kontrol etmişlerdir. Latex aglütinasyon testinde seropozitiflik % 6.6 , ELISA ile %6.7 bulunmuştur. Cinsiyetler ve yaş grupları arasında anlamlı fark tespit edilmiş, özellikle 40-49 yaş arasında pozitifliklerin pik yaptığını belirtmişlerdir. Klinik bölümlere göre, psikiyatri, göz, acil tıp ve göğüs cerrahisi hastalarında *T. gondii* pozitiflik oranlarının yüksek olduğunu, seropozitif olgularda tesadüfi majör hastalıkların sıklık sırasına göre; habis tümörleri, diabetes mellitus, artrit, kronik hepatit B, kronik böbrek hastalıkları, şizofreni ve akut lenfadenit olduğunu belirtmişler. Özellikle, kronik hepatit B ve kanser hastalarında antikor titrelerinin yüksek olduğunu ifade etmişlerdir. Bu sonuçların *T.gondii* seropozitifliğinin neoplazmalar, diyabet ve diğer kronik enfeksiyonlar ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir(Dae-Whan ve ark.,2009).

Fransa' da yapılan demografik bir çalışmada yetişkin beyin kanseri insidansının, *T. gondii* parazitinin yaygın olduğu ülkelerde daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Daha önceleri bu protozoonun potansiyel tümör oluşumu riskini artırabildiğinin düşünüldüğünü, 55 yaş ve üzeri erişkin yaş gruplarında, *T. gondii* seroprevalansı ile beyin kanserine bağlı ölüm oranlarının pozitif korelasyon gösterdiğini, bu etkinin özellikle erkekler için güçlü olduğunu belirtmişlerdir (Vittecoq ve ark.,2012).

Deveci ve ark., Ankilozan Spondilit tanısıyla izlenen ve immun supresif tedavi uygulanan bir hastada gelişen posterior uveit tablosunu ele almışlardır. Hastada anti-*Toxoplasma* antikoru araştırılmış ve anti-*Toxoplasma* IgG pozitif olarak saptanmıştır. Ankilozan spondiliti (AS), aksiyel ve periferik eklem tutulumu ile karakterize, önemli derecede kronik, progresif, inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır. Bu hastalarda; göz tutulumunun, anterior uveit şeklinde olduğu ve hastaların %25-40'ında bulunabileceği bildirilmektedir. AS olan hastalarda ön uveit değil posterior uveit tablosu izlenmiştir. Ancak bu posterior uveitin AS hastalığının bir bulgusu olmayıp, kullanılan immünsupresif ilaçlar nedeniyle gelişen *T. gondii* uveiti olduğunu vurgulamışlardır. Toksoplazmozun, enfeksiyöz nekrotizan retinitis yapabildiğini ve arka uveitlerin yaklaşık %30-50'sini oluşturduğunu belirtmişlerdir. Hastalığın reaktivasyonunda, hamileliğin, immün direncin zayıflamasının, fiziksel ve emosyonel streslerin tetikleyici rolü olduğu, hastalarında da toksoplazmik retinitin aktivasyon nedeninin, AS hastalığı için kullanılan steroid ve diğer immünosupresif ilaçlar olduğunu düşünmüşlerdir (Deveci ve Kobak, 2013).

İran'da 1997-2013 yılları arasında bilgilendirme amaçlı yapılan 9256' nın üzerindeki literatür taraması sonucunda 22 çalışma kaydı sistematik inceleme ve meta analiz çalışmasına uygun bulunmuştur. Toplamda 2805 birey analize dahil edilmiş, bunlarında 1326'sında anti-toxo IgG seropozitif bulunmuştur. İmmün baskın hastalarda toksoplazmoz seroprevalansının sistematik inceleme ve meta analiz sonuçları; transplant alıcılarında, AIDS ve kanser hastalarında sırasıyla % 55.1, % 50.05, % 45.06 olarak bulunmuştur. Anti-*Toxoplasma* IgM seroprevalansı ise ortalama % 4.85 bulunmuştur (Ahmadpour ve ark.,2014).

Çinde yapılan bir çalışmada, 900 kanser hastası ve 900 kontrol grubu ile ELISA ile anti-*T. gondii* antikoru çalışılmıştır. Anti-*T. gondii* prevalansı kanser hastalarında IgG %35.56, kontrollerde %17.44 olarak saptanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre hasta grubundaki pozitifliğin anlamlı ve yüksek olduğunu belirtmişlerdir. En yüksek *T. gondii*,

seroprevelansının serviks kanserli hastalarda olduğu(% 50), daha sonra beyin kanseri hastalarında (%42.31) ve endometriyal kanser hastalarında (%41.67) olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, *T. gondii* enfeksiyonunun, kanser hastalarında ciddi bir sorun olduğunu ve bu hastalarda takibinin şart olduğunu belirtmişlerdir(Cong ve ark., 2015).

Lu ve arkadaşlarının sundukları olguda 64 yaşındaki bir kadın hasta 1 hafta süren göğüs ağrısı ve 6 ay süren öksürük öyküsü ile hastaneye başvurmuştur. Fizik muayenesinde sağ klavikula üstünde palpe edilen lenfadenopati saptanmıştır. Akciğer grafisi, bronkoskopi ve bilgisayarlı tomografi sağ akciğerin skuamöz hücreli karsinomu tanısını doğrulamıştır. Bu hastada eş zamanlı olarak akut *T. gondii* enfeksiyonu tespit edilmiştir. Toksoplazmozun akciğer kanseri olan hastalarda hayatı tehdit eden fırsatçı enfeksiyon olduğunu belirtmişlerdir (Lu ve ark.,2015).

Çalışmamızda, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesinde kemoterapi alan 100 kanserli hastanın 60'ında(%60.0)IgG pozitifliği saptanmış olup, kontrol grubunun 27'sinde (%27.0) pozitiflik görülmüştür. Aralarındaki farklılık önemli bulunmuştur. Çalışmaya alınan kanser hastaları başlıca; akciğer, meme, mide, kolon, over kanserlerinden oluşmaktaydı. Çalışmaya alınan 100 kanserli hastanın meslek durumları değerlendirildiğinde 40'ının ev hanımı, 36'sının emekli olduğu saptanmıştır. Aynı hasta grubunda kedi besleme alışkanlığının %30.9 olduğu yapılan anketle belirlenmiştir. Ayrıca hastaların %66' sı çığ et tükettiklerini belirtmişlerdir. Hastaların hiç birisinin organ nakli olmadıkları belirlenmiştir. Kanserli hastalarla kontrol grubunun her ikisinde de bir kişide (%1.0) IgM pozitifliği saptanmış olup gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur.

**Sonuç olarak;** bağışıklık sistemi baskılanmış kanser hastalarında ve diyabetik hastalarda, bağışıklık sistemi normal olan bireylerde daha nadir görülen toksoplazmoz gibi fırsatçı infeksiyonlara daha sık rastlanmaktadır. Bu kişiler hem enfeksiyonlara daha yatkındır hem de daha önce geçirilmiş olan toksoplazmozun reaktivasyon riski bu hastalarda daha yüksektir. Bu nedenle; bu hastaların belirli periyotlarla Toxoplasma açısından değerlendirilmeleri uygun olacaktır.



## 6. KAYNAKLAR

- Altıntaş, K.(2002) Tıbbi Parazitoloji, MN Medikal Nobel, s:143-162
- Ahmadpour, E., Daryani, A., Sharif, M., Sarvi, S., Aarabi, M., Mizani, A., Rahimi, T.M., Shokri, A. (2014) Toxoplasmosis in immunocompromised patients in Iran: asystematic review and meta-analysis, J Infect Dev Ctries., 8(12):1503- 1510.
- Akarsu, G., Altıntaş, K. (2003) Hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek hastalarında anti-*Toxoplasma* antikorlarının pozitifliği, Türk Hij Den Biyol Derg., Cilt 60, No 3, S : 69 - 72.
- Aslan, L., Aslankurt M., Aksoy, A., Guler, S., Yasar, I. (2015) Unusual optic disc placement of toxoplasmosis in a diabetic patient, Arch Clin Exp Surg., 4:111-113
- Aslan, G.(2010) .Tümör İmmünolojisi, Turk J Immunol, 15: 1.
- Bahar, İ.H., Karaman, M., Kırdar, S., Yılmaz, Ö.,Celiloğlu, M., Mutlu, D. (2005) Gebelikte toxoplasmosis tanısında anti-*Toxoplasma gondii* IgM, IgG, IgA antikor ve IgG avidite testlerinin birlikteliği ve önemi, Türk. Parazitol. Derg, 29 (2): 76-79.
- Beaman, M.H., Mc Cabe, R.E., Wong, S., Remington, J.S. (1995)*Toxoplasma gondii* Mandell Douglass and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 4. Edit, Churcill, Livingstone, New York, 2455-2475.
- Berretini, W.(2003) Evidence for shared susceptibilitiy in bipolar disorder and schizophrenia, Am J Med Genet C, 15; 123(1): 59-64).
- Bogiths, J.B., Carter, C.E., Oeltmann, TN. (2013) Human Parasitology, Academic Press is an imprint of Elsevier, s:139-144.
- Bölük, S., Özyurt, B.C., Girginkardeşler, N., Kilimcioğlu A.A. (2012) Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Parazitoloji Laboratuvarına 2006-2010 yıllarında toxoplasmosis şüphesi ile başvuran hastalarının değerlendirilmesi, Türk. Parazitol Derg., 36: 137-41.
- Caner, A., Gürüz, Y. (2011) Toxoplasmosis, Korkmaz, M.,Ok Ü.Z. (Ed), Parazitolojide Laboratuvar içinde, Meta Basım, İzmir, s:261-284.
- Cevzici, S., Bakar, C.( 2013) Halk Sağlığı bakışıyla *Toxoplasma gondii*, Türkiye Halk Sağlığı Dergisi,11(1).

- Cong, W., Liu, G.H., Meng, Q.F., Dong, W., Quin, S.Y., Zhang, F.K., Zhang, X.Y., Wang, X.Y., Qian, A.D., Zhu, X.Q. (2015) *Toxoplasma gondii* infection in cancer patients: Prevalence, risk factors, genotypes and association with clinical diagnosis, *Cancer Letters*, 359(2):307–313.
- Çiftçi, İ.H., Bozkurt, H., Güdücüoğlu, H., Körkoca, H., Bayram, Y., Berktaş, M. (2003) Van yöresinde kanserli hastalarda toksoplazmoz seroprevalansı *Van Tıp Dergisi*, 10(3):62-64.
- Demiroğlu, T. (2014) Kilis Devlet Hastanesi Kadın Doğum Polikliniğine Başvuran Doğurgan Çağdaki Kadınlarda *Toxoplasma* IgG ve IgM Prevalansının ve Seropozitifliğe Etki Eden Risk Faktörlerinin Araştırılması, Yüksek lisans tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sivas.
- Shin D.W., Cha, D.Y., Hua Q.J., Cha G.H., Lee, Y.H. (2009) Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection and characteristics of seropositive patients in general hospitals in Daejeon, Korea, *Korean J Parasitol.*, 47(2): 125–130.
- Deveci, H., Kobak, Ş. (2013) Ankilozan spondilitli olguda *Toxoplasma* üveiti, *Türk. Parazitoloj Derg.*, 37: 216-218
- Demirel, E. (2014) Ordu ve Giresun İllerinden Alınan Su Örneklerinde *Toxoplasma gondii*'nin Moleküler Teknikler Kullanılarak Tespit Edilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ordu.
- Durdu, B. (2008). Sağlıklı Gebelerde *Toxoplasma gondii* Seropozitifliği, IgG Avidite Değerlerinin İncelenmesi Ve Seropozitifliğe Etki Eden Çeşitli Risk Faktörlerinin Araştırılması Uzmanlık Tezi. Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, 57.
- Dubey, J.P., Beattie C.P. (1988). *Toxoplasmosis of Animals and Man*, CRC Pres. Boca Raton, FL, 107-115
- Desmonts, G., Remington, J.S. (1980). Direct agglutination test for diagnosis of *Toxoplasma* infection: method for increasing sensitivity and specificity, *J Clin Microbiol*, 11: 562-68.
- El Shazly, A.M., Afify, E.M., Morsy, T.A. (1996). Antibodies against *Toxoplasma* in children and adults with malignancy, *J Egypt Soc Parasitol*, 26(3):781-787.
- Gökçe, C, Yazar, S., Bayram, F., Gündoğan, K. (2008). *Toxoplasma gondii* antibodies in type 1 Diabetes Mellitus, *Türkiye Klinikleri, J Med Sci*, 28:619-622.

- Güler, S. (2011). Niğde Mezbahasında Kesilen Koyunlarda *Anti-Toxoplasma gondii* antikorlarının Elisa Testi İle Araştırılması, Niğde Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim dalı, Yüksek lisans Tezi, Niğde.
- Güleşçi, E., Tatman, Oktun. (2005). Hematolojik maligniteli hastalarda anti-*Toxoplasma* antikorlarının araştırılması, Türk. Parazitol. Derg, 29 (2): 85-88
- Güngör, Ç., Ataoğlu, H., Altıntaş, K. (1993). İmmünespresif ilaç alan akut lösemili hastalarda *Toxoplasma* IgM, IgG ve Sabin Feldman antikorlarının araştırılması, Türk. Parazitol Derg., 17(3-4): 21-26.
- Gürüz, Y., Korkmaz, M., (1997). Özellikli Tanı Yöntemleri, Özcel, M.A., Altıntaş, N., (Ed.)Parazit Hastalıklarında Tanı, İzmir, Meta Basım, s:293-319.
- Gürüz, Y. (2005). Toksoplazmozis Tedavisi, Tıbbi Parazitolojide Tedavi, T. Parazitoloji Derneği, yayın no: 20, Meta Basım, İzmir, 50-64.
- Gürüz Y, Özcel, M.A. (2007).Toxoplasmosis, Özcel M.A.(Ed.),Tıbbi Parazit hastalıkları içinde, Meta Basım,İzmir, s:141-189.
- Gürüz, Y.(2015).[http://www.ankaramikrobiyoloji.org.tr/docs/8kongre/Yuksel\\_Guruz.pdf](http://www.ankaramikrobiyoloji.org.tr/docs/8kongre/Yuksel_Guruz.pdf) (Erişim: 04.08.2015)
- Haverkos, L.M. (1987). Assessment of therapy for *Toxoplasma* encephalitis, Am J Med, 82: 907-914.
- Ho-Yen, D.O., Joss, A.W.L., (1992). Human Toxoplasmosis, Oxford University, New York.
- Hökelek, M., Birinci, A., Akpolat, T., Yenigün, A., Uyar, Y.(1999). Hemodiyaliz hastalarında *Toxoplasma* antikorlarının prevalansı. Türk. Parazitol. Derg, 23(1):13-14.
- Hökelek, M.,Kahraman, H., Uyar, Y., Güdül, S.H.(2000). Tip II Diabetes Mellitus' lu hastalarda toksoplazma antikorlarının seroprevalansı, Klinik Bilimler & Doktor, 6 :3.
- Hökelek, M., Uyar, Y., Günaydın M., Tokaç, M.S., Eroğlu, C. (2001). Kemoterapi uygulanan kanser hastalarında *Toxoplasma* antikorlarının araştırılması, Türk. Parazitol. Derg, 25(3): 217-219.
- Hökelek, M., (2006). Toksoplazmoz, 1. Türkiye Zootonik Hastalıklar Sempozyumu, 14-15 Kasım, Ankara.

- Hökelek, M., Açıcı, M.(2009) Toxoplasmosis, Zoonozlar Hayvalardan İnsanlara Bulaşan Enfeksiyonlar, Doğanay, M., Altıntaş, N.(Ed.), Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 803-830
- Huang, H., Yan, F.H., Li, C.J., Zhao, M.Y., Tang, J.W., Li, X.R.(2000).Detection of *Toxoplasma* infection in women with gynaecologic neoplasms using ELISA, Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi=Chinese Journal of Parasitology & Parasitic Diseases,18(3):165-166.
- Jayaram Paniker C.K. (2013). Paniker's Textbook of Medical Parasitology (Edited By G. Sougata) Jaypee Brothers Medical Publisher (P) LTD, New Delhi, London, Philadelphia, Panama,s:88
- Karadağ, A., Erdeve, O., Atasay, B., Arsan, S., Deda, G., Ince, E., Ocal, G., Berberoğlu, M. (2006) Isolated central diabetes insipidus in a newborn with congenital Toxoplasmosis, J Pediatr Endocrinol Metab., 19(2):173-5.
- Karakurt,S. (2006). Bağışıklık Sistemi Baskılanmış Hastalarda Yoğun Bakım, Yoğun Bakım Dergisi, 6(1):5-15.
- Khalil, H.M., Makled, M.K., Azab, M.E., Abdalla, H.M., el Sherif EA, Nassef, N.S.(1991).Opportunistic parasitic infections in immunocompromised hosts, J Egypt Soc Parasitol, 21(3):657-668
- Kılıçturgay, K., Gökırmak, F., Töre, O., Gedikoğlu, S., Göral, G., Helvacı, S.(1996) Temel Mikrobiyoloji ve Parazitoloji, Bursa, Nobel Tıp Kitapevleri, 2.Baskı, Bursa.
- Kırmaz, C., Özentürk, Ö.(2004) Malignitelere karşı gelişen immün yanıt, Astım Allerji İmmünoloji, 2(3):167-174.
- Korkmaz, İ.,Eren, Ş.H., Oğuztürk, H., Beydilli, İ., (2006). Diabet Hastalarında *Toxoplasma gondii* Antikorları Seroprevalansı, Cumhuriyet Tıp Derg, 28(1):7–10
- Korkmaz, M., Ok Ü.Z. (2011). Parazitolojide laboratuvar, Türkiye Parazitoloji Derneği, Yayın No: 23,Meta Basım,İzmir.
- Kuman,A.,Altıntaş, N. (1996). Protozoon Hastalıkları., Ege Üniversitesi,İzmir.
- Kuman, A,H.(2002). “*Toxoplasma gondii*”,Topçu A.W, Söyletir G, Doğanay, M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri cilt 2: 1883-1897.
- Lu, N., Liu, C., Wang, J., Ding, Y., Ai, Q.(2015)Toxoplasmosis complicating lung cancer, a case report, Int Med Case Rep.,J., 8: 37–40.

- Mıçılı, S.C., Özoğul , C. ( 2007) Diyabette Kök Hücreler, DEÜ Tıp Fakültesi Derg, Cilt 21, Sayı 2, s:109 - 117.
- Modrek, M.J., Saravani, R., Mousavi, M., Khorashad, A.S., Piri, M. (2015) Investigation of IgG and IgM antibodies against *Toxoplasma gondii* among diabetic patients Int J Infect, July, 2(3): e27595.
- Montoya, J.G., Remington J.S.(1996) Toxoplasmic chorioretinitis in the setting of acute acquired Toxoplasmosis, Clin Infect Dis, 23:277-82.
- Montoya J.G, Remington J.S, Mandell G.L, Benett J.E., Dolin, R.( 2000) Principles and Practice of Infectious Diseases, Churchill Livingstone, Available from: URL <http://home.mdconsult.com/das/body/0/883/2293.html>.
- Montoya, J.G., Remington, J.S. (2000) “*Toxoplasma gondii*” Mandell GL, Benett JE, Dolin R, Principles and Practice of Infectious Diseases, Churchill Livingstone, 5th edition, volume 2: 2294- 2310.
- Montoya, J.G., Liesenfeld, O. (2004) Toxoplasmosis, Lancet, 363: 1965-1976.
- Montoya, J. (2004) *Toxoplasma gondii*. In: Wilson, W.R, Sande, M.A. Lange Current Enfeksiyon Hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevi, 806-814.
- Montoya, J.G., Boothroyd, J.C., Kovacs, J.A. (2010). *Toxoplasma gondii*, Mandell Douglass and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases, 7. Edit, Churcill, Livingstone, New York. 3495-3526.
- Mumcu,A.(1999)*Toxoplasma gondii*, Kadın Sağlığı ve Gebelik, Konjenital Hastalıklar, 399.
- Murray, PR. (2013) Medical Microbiology, 7th Edition, 82:766-769
- Mustafova, Z.(2015) Yaşlı Diyabetli Hastalarda Diabet Yükü ve Hastalığı Kabul Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
- Oygur, N., Yılmaz, G., Ozkaynak, C., Güven, A.G. (1998) Central diabetes insipitus in a patient with congenital toxoplasmosis, Am J Perinatol Mar., 15(3):191-2.
- Polat,M., Kılıç, E., Yazar, S., Çetinkaya, Ü. (2012)*Toxoplasma gondii* pozitif bireylerde ileri pozitif oksidasyon ürünü düzeylerinin değerlendirilmesi, Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences), 21(3) 200-204.
- Remington, J.S., Mcleod, R., Desmonts, G. (1990). Toxoplasmosis,.Remington, J.S., Klein, J.O. (Ed.), Infectious Disases of The Fetus and Newborn Infant, Philadelphia, p:141-267.

- Remington, J.S., Desmond, G.(1990) *Toxoplasmosis, Infectious Disases of The Fetus and Newborn Infant*, Philadelphia, WB Saunders Company, 89- 174.
- Saygı ,G. (1998). *Temel Tıbbi Parazitoloji*, Esnaf Ofset Matbaacılık, Sivas, 71-78.
- Saygı, G. (2002)*Toxoplasma gondii*, *Temel Tıbbi Parazitoloji*, Esnaf Ofset Matbaacılık, Sivas, 87-93
- Saygı, G.(2009)Toksoplazmoz = *Toxoplasma gondii*, *Paraziter Hastalıklar ve Parazitler içinde*, Es Form LTD Őti, Sivas, s:143-154.
- Shirbazou, S.,Delpisheh, A., Mokhetari, R., Tavakoli G. (2013) Serologic detection of *Anti Toxoplasma gondii* infection in diabetic patients, *Iran Red Crescent Medical Journal*, 15(8): 701-703.
- Şahin, İ., OnbaŐı,K., Şahin, H., Erkoç, R., Andiç, Ő. (2002) Van yöresinde hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezlikli hastalarda anti-*Toxoplasma* antikor sıklığı, *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Derg*, II(1):22-26.
- Tenter, A.M.Heckereth, A.R, Weiss, L.M. (2000)*Toxoplasma gondii* from animals to humans. *Int. J. Parasitol*; 30: 1217-58.
- Topçu, S., Őencan, M., Özçelik, S., Saygı, G., (1993) Lösemi veya lenfomalı hastalarda *Anti-Toxoplasma gondii* antikorlarının araştırılması, *Türk. Parazitol. Derg.*, 17(3-4), S:16-20.
- Töre, O. (1992) “*Toxoplasma gondii*” Kılıçturgay K. *Temel Mikrobiyoloji ve Parazitoloji*, Bursa, Onur Yayıncılık, 76.
- Töre O. (2002)Toksoplazmoz, Topçu, W.A., Söyletir G., Doğanay, M. (Ed.), *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* , Nobel Tıp Kitabevleri, sf: 676 - 685.
- Unat, E.K., Yücel, A., AltaŐ, K., Samastı, M. (1995)Toksoplazmoz,Unat’ın Tıp Parazitolojisi, *İnsanın ökaryonlu parazitleri ve bunlarla oluşan hastalıkları*, 5.baskı, İstanbul, s: 607- 620.
- Vittecoq, M., Elguero, E., Lafferty, K.D., Roche, B., Brodeur, J., Gauthier-Clerc, M., Missé, D., Thomas, F. (2012)Brain cancer mortality rates increase with *Toxoplasma gondii* seroprevalence in France, *Infect Genet Evol.*, 12(2): 496-8.
- Yaman, K. (2007)*Toxoplasma gondii* Antijenlerinin Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Yazar, S., Yaman, O., Eser, B., AltuntaŐ, F., Kurnaz F., Şahin, İ.(2004) Investigation of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in patients with neoplasia, *Journal of Medical Microbiology*, 53: 1183–1186.

- Yazar, S., Kuk, S., Çetinkaya, Ü., Kaya, M., Şahin, İ.(2012)Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Parazitoloji Laboratuvarına müracaat eden hastalarda anti- *Toxoplasma gondii* antikorlarının dağılımı. Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Derg. 18 (Suppl-A): A89-A92
- Wang B.L.,Pan, X.Z.,Yin, Y.K., Weng, X.H.(2000) Investigation of anti- *Toxoplasma gondii* antibodies in immunodeficient patients, Chinese Journal of Parasitology&Parasitic Diseases, 18(4):224-226



## EK1. ANKET FORMU

### DİYABETLİ VE KANSER TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA *TOXOPLASMA GONDII*

Bu araştırma; Diyabetli ve Kanser tedavisi alan hastalarda *T. gondii* durumunu belirlemek amacıyla yapılmaktadır. Görüşlerinizi bizimle paylaştığınız için teşekkür ederiz.

1. Hastanın Adı Soyadı
2. Yaş
3. Mesleğinizi belirtir misiniz?  
( ) Ev Hanımı ( ) İşçi ( ) Memur ( ) Serbest Meslek ( ) Emekli ( ) Diğer
4. Şu ana kadar evinizde kedi beslediniz mi?  
( ) Evet ( ) Hayır
5. Şu ana kadar çiğ et yediniz mi? (*çiğ köfte, etli bat, ...*)  
( ) Evet ( ) Hayır
6. Size organ nakli yapıldı mı?  
( ) Evet ( ) Hayır
7. Cevabınız evet ise hangi organ nakli olduğunuzu ve zamanını belirtir misiniz?
8. Size kan nakli yapıldı mı?  
( ) Evet ( ) Hayır
9. Cevabınız evet ise ne zaman kan/kan ürünü nakli olduğunuzu belirtir misiniz?
10. Tedaviye başlanma zamanı( Kemoterapi ve Radyoterapi alan hastalar için)
11. Diabetin ilk saptandığı tarih ne zamandır?



## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Mehtap ALİM
Doğum Yeri ve Tarihi	Malatya-1977
Medeni Hali	Evli
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, 58140-Sivas
E-posta Adresi	Mehtap.alim@outlook.com

### Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Malatya Sümer Lisesi, 1994
Lisans	İnönü Üniversitesi,1998
Yüksek Lisans	
Ünvan	

### İş Tecrübesi

Milli Eğitim Bakanlığı	Biyoloji Öğretmeni,2014-2016
------------------------	------------------------------