

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİMDALI

Düşük Yapan Hastalarda *Toksoplasma gondii* Antikorları
Dağılımının Makroelisa Tekniği İle Araştırılması

Müjgan TAŞAN (YÜCEL)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Sami TAŞÇI

ŞANLIURFA
2008

ÖZET

Düşük Yapan Hastalarda *Toksoplasma gondii* Antikorları Dağılımının

Makroelisa Tekniği İle Araştırılması

Müjgan YÜCEL TAŞAN

Mikrobiyoloji, Yüksek Lisans Tezi

Türkiye'nin çeşitli bölge ve illerinde farklı seropozitiflik gösteren zoonotik intrasellüler bir parazittir. *T. gondii*'nin asıl konağı kedidir fakat; parazit insanlar ve kuşların büyük bir kısmı tarafından taşınabilir. *T. gondii*'nin kedideki süreçte subklinik olduğu halde insanlar ve sıcakkanlı hayvanlar enfekte olur. Toxoplasma hastalığının genellikle hafif ve subklinik seyrederken, hamilelik esnasında fetüslerde veya immün sistemi baskılanmış kişilerde ciddi ve ölümcül seyredebilir. Konjenital Toxoplazmoz bebeklerin yaklaşık %15'inde körlük, nöbetler, mental retardasyon görülebilirken, %85'inde ise 20 veya 30'lu yaşlara kadar hiçbir semptom görülmeyebilir.

Canlılarda çok ciddi problemlere yol açan *Toksoplasma gondii* enfeksiyonunun varlığı; çalışmamızda Adıyaman ve Şanlıurfa yöresinde 2006-2007 tarihleri arasında risk altında bulunan değişik yaş gruplarındaki abortuslu bayanlarda ELİSA yöntemiyle araştırılmıştır. Ayrıca çalışma yapılan abortuslu bayanların beslenme alışkanlığı, kedi ve diğer hayvanları besleyip beslemedikleri incelenmiştir. Veriler SPSS istatistik programında Ki-kare testi ile analiz edilmiştir.

Bu amaçla; Şanlıurfa Kadın Doğum Hastanesi, Şanlıurfa Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi ile Adıyaman Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Adıyaman 82. Yıl Devlet Hastanesi kadın doğum kliniklerinde abortus hikayesi ile gelen 16-45 yaş arasındaki bayanlar ELİSA tekniği ile incelendi. IgM'de 247 hasta ve 29 Kontrol grubu, IgG'de ise 200 Normal ve 28 Kontrol grubu üzerinde karşılaştırmalar yapıldı. Yapılan araştırmaya göre IgG'de 128 (%64), IgM'de ise 20 (%8) kişide pozitiflik tespit edilmiştir. Adıyaman ve Şanlıurfa yöresinde yapılan bu çalışmada, IgM'de 12 (%10.1) Adıyaman ve 7 (% 5.5) Şanlıurfa abortuslu vakada seropozitiflik tespit edilmiştir. İki il arasında yapılan karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilirken ($p<0.001$), IgG değerlerine bakıldığında 76 (%68.5) Adıyaman ve 52 (% 58.4) Şanlıurfa abortus hastalarında yapılan karşılaştırma sonuçlarında istatistiksel olarak anlamsız değerlendirilmiştir ($p>0.05$). Ayrıca Adıyaman

ilinde IgM ve IgG'nin birlikte görüldüğü 10 hastada (%9) oranında seropozitiflik görülmüştür. Şanlıurfa ilinde ise IgM ve IgG'nin birlikte görüldüğü 6 hastada (%6.7) oranında seropozitiflik görülmüştür.

Şanlıurfa ilinin hayvanlarla teması ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olan abortuslu bayanların IgM tablosunda 7 kişide pozitiflik (%5.5) oranıyla tespit edilmiş, Adıyaman ilinde ise hayvanlarla teması ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olan abortuslu bayanların IgM tablosunda 10 hastada (%8.4) oranında pozitiflik görülmüştür. Buna göre istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$). Şanlıurfa ilinin IgG seropozitifliğinde hayvanlarla teması olan ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olan abortuslu bayanların 51'inde (%57.3) oranında seropozitiflik tespit edilmiş, Adıyaman ilinde ise IgG seropozitifliğinde hayvanlarla teması olan ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olan abortuslu 64 hastada (%57.7) oranında seropozitiflik görülmüştür. Buna göre seropozitifliği çiğ et tüketenlerde ve hayvan besleyenlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Yaş gruplarına göre yapılan araştırmada 21-30 yaş grubunda seropozitiflik yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Özellikle gebeliğin birinci ve ikinci trimestirlerindeki seropozitifleşme fetus açısından önemli olduğundan, gebelik öncesinde veya gebeliğin hemen başlangıcında ve seronegatiflik saptandığı durumlarda gebelik sırasında Toksoplazmoz taraması yapılmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *T. gondii*, Toksoplazmoz, Düşük, Hamilelik, ELİSA.

ABSTRACT

The Investigation with Macroelisa Technique on *Toxoplasma Gondii* Antibody Distribution in Patient Who Have Aborts

Müjgan YÜCEL TAŞAN

Microbiology, Master Thesis

It is a zoonotic intracellular parasite which indicates different seropositivity in different country and different region of Turkey. The definitive a host of *T. gondii* is the cat but the parasite can be carried by vast majority of warm blooded animals, including humans and birds. Progression of *T. gondii* in cat is subclinical but *T. gondii* is infected human and the other warm blooded animals. The causative agent of Toxoplasmosis the disease is usually minor and self limiting but can have serious or even fatal affect on a fetus whose mother firs contracts the disease during pregnancy or an immunocompromised. Approximately %15 of baby with congenital toxoplasmosis can result in serious healthy problems including mental retardation seizures, blindness, and death in %85 cases some healthy problems may not become appearent until the second and third decade.

T. gondii which causes very serious problems in living being was searched on the woman with aborts from different ages who are under the risk in regions of Adiyaman and Şanlıurfa by the method of ELISA among 2006-2007. In addition daily diet of women with aborts who were examined and whether they feed cat or any other animal were investigated. Data are analyzed by the Ki-kare test in the SPSS statistics program.

For this aim, women between the age of 16-45 who came to Sanliurfa Obstetric and Gynecology Hospital, Sanliurfa Harran University Medical School, Adiyaman Obstetric and Gynecology and Pediatri Hospital, Adiyaman 82th Year State Hospital Obstetric and Gynecology Clinics to complain of abortus were examined by the method of ELISA.

Comparisons were made on 247 patients and 29 control groups in IgM and 200 normal and 28 control groups IgG. According to the research, 128 persons (%64) in IgG and 20 (% 8) persons in IgM, it is proved that the test result is positive. In this study which is done in Adiyaman and Sanliurfa in IgM 12 (%10.1) Adiyaman and 7 (% 5.5) persons in Sanliurfa that have abortions, the seropositivity was proved. Even though comparisons between two cities are evaluated as meaningful statistically ($p<0.001$), when looked at IgG values of 76 (% 68.5) Adiyaman and 52 (% 58.4) Sanliurfa results of comparisons on the patients with abortions were evaluated as meaningless statistically ($p>0.05$). Also in Adiyaman 9 percentage seropositivity has been seen in 10 patient that IgG and IgM have been found positive. In addition to this in Sanliurfa 6.7 percentage seropositivity has been seen in 6 patient that IgG and IgM have been found.

In IgM table of women with abortions who are in contact with animals and have habit of eating undercooked meat in Sanliurfa, 7 persons were proved to be positive at the rate of % 5.5. However, in the IgM table of women with abortions who are in contact with animals and have habit of eating undercooked meat in Adiyaman, 10 patients were proved to be positive at the rate of % 8.4. According to these values, results were seen meaningless ($p>0.005$).

In IgG seropositivity of Sanliurfa, among the women with abortions who are in contact with animals and have habit of eating undercooked meat, 51 women were proved to have seropositivity at the rate of % 57.3. On the other hand, in IgG seropositivity of Adiyaman, 64 patients who are in contact with animals and have habit of eating undercooked meat were seen to have seropositivity at the rate of % 57.7. According to the results, seropositivity was seen meaningful at the people who consume raw meat and feed animals ($p<0.001$).

In the research which was done according to the age groups, seropositivity was found high between the age of 21-30 ($p<0.05$).

It is thought that it will be useful to search for Toxoplasmosis before pregnancy or just at the beginning of pregnancy since seropositivity especially in the first and second trimester are significant for fetus. In addition, it is also thought that a search for Toxoplasma will be appropriate when the seronegativity is ascertained during the pregnancy.

Key Words: *T. gondii*, Toxoplasmosis, Abortions, Pregnancy, ELISA.

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Hücre içi protozoonu olan *Toksoplasma gondii*, insan ve hayvanların ortak parazitidir. Günümüzde dünyanın her tarafında rastlanmakta olan toksoplazmozis hastalığının etkeni olarak bilinmektedir. İnsanlarda toksoplasma infeksiyonu genellikle asemptomatiktir fakat konjenital toksoplazmozis çocukluk döneminin en ciddi infeksiyonlarından biridir. Gebelikte primer infeksiyon fetüs için konjenital anomali ya da düşük ile sonuçlanması gibi önemli risk faktörlerini içermektedir. İmmünitesi baskılanmış kişilerde ciddi toksoplasma infeksiyonları primer infeksiyonu izleyerek veya da daha önce alınmış bir infeksiyonun aktivasyonu ile gözlenir.

Çalışmamızda son yıllarda güvenilir, spesifik, basit ve çok sayıda örneğin bir arada çalışmasına imkan veren, otomasyon işlemine uygun yöntemlerden biri olan ELİSA testi kullanıldı.

Bu çalışmanın her aşamasında benden desteklerini esirgemeyen Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı başkanı Prof. Dr. Sami Taşçı'ya, Doç. Dr. Fadile Yıldız Zeyrek'e, Doç. Dr. Mehmet Bayraktar'a, Dr. Fehmi Yüksel'e, Dr. Mevliye Zeki'ye ve laboratuardaki arkadaşlarıma çok teşekkür ederim. Ayrıca maddi manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Kemal ve aileme de teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
A. Sınıflandırma	2
B. Morfolojisi	3
C. Epidemiyoloji.....	9
D. Siklus	13
E. İmmünoloji.....	15
F. Patogenez ve Patoloji	17
G. Klinik Belirti ve Bulgular	21
H. Bulaşma Yolları	22
H.1. Konjenital Toksoplasmada Bulaşma.....	22
H.2. Doğumdan Sonra (Post Natal) Bulaşma.....	24
H.3. Oküler Toxoplazmoz	27
I. Tanı ve Ayırıcı Tanı	28
I.1. Direk Tanı Yöntemleri.....	28
I.2. İndirek Tanı Yöntemleri.....	30
I.2.1. Antikor Gösterilmesi	30

I.2.1.1. Sabin- Feldman Boya Testi.....	31
I.2.1.2. IFAT.....	31
I.2.1.3. İndirekt Hemaglutinasyon Testi.....	32
I.2.1.4. Kompleman Fiksasyon Testi.....	32
I.2.1.5. Agglütinasyon Testi.....	32
I.2.1.6. Presipitasyon ve Flokulasyon Yöntemleri.....	33
I.2.1.7. IgG EIA.....	33
I.2.1.8. IgG Avidite Testi.....	34
I.2.1.9. IgM IFAT.....	34
I.2.1.10. DS-IgM EIA.....	34
I.2.1.11. IgM ISAGA.....	34
I.2.1.12. IgA EIA	35
I.2.1.13. IgE EIA.....	35
I.2.1.14. VIDAS.....	35
I.2.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu.....	36
I.2.3. Cilt Testleri.....	37
I.2.4. Antijene Özgül Lenfosit Transformasyonu ve Lenfosit Tiplendirmesi.....	37
I.2.5. Görüntüleme Yöntemleri.....	38
İ.Serolojik Test Sonuçlarının Yorum ve Değerlendirilmesi.....	40
K. Ayırıcı Tanı.....	41
L. Toxoplazmoz Tedavisi.....	42
M. Korunma.....	46
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	48
4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ.....	66
7. KAYNAKLAR.....	68

ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1: Boyanmamış <i>Toksoplasma gondii</i> kisti.....	2
Şekil 2: <i>Toksoplasma gondii</i> 'de endodiyojeni	5
Şekil 3: <i>Toksoplasma gondii</i> takizoiti.....	6
Şekil 4: Giemsayla boyanmış takizoitlerin mikroskopik görünümü.....	7
Şekil 5: Doku kisti ve toksoplazmoz.....	8
Şekil 6: A: <i>T. gondii</i> 'nin boyanmamış ve sporlanmamış kist hali	
B: <i>T. gondii</i> 'nin sporlanmamış ookistinin farklı karşılaştırma teknikleri.....	11
Şekil 7: A: <i>T. gondii</i> ookistinin fekal tespitinde incelenmesi.	
B: C'deki ookistlerin büyütülmüş şekli.....	11
Şekil 8: Ookistlerin mikroskoptan görünümü.....	13
Şekil 9: Siklus.....	15
Şekil 10: Ağır toksoplazmoz geçiren AIDS'li bir hastanın beyin dokusundan bir kesit...25	
Şekil 11: A: Beyin dokusundaki <i>T. gondii</i> kistinın hematoksilen ve eosin ile boyanması.	
B: Büyütülmüş şekli.....	26
Şekil 12: Oküler Toksoplazmozis.	
A: Şiddetli ve aktif retinokoroiditis.	
B: Santral bölgede iyileşmiş retinokoroiditis.	
C: Periferal retinokoroiditis.....	32
Şekil 13: <i>Toksoplasma gondii</i> 'nin sporlanmış ve sporlanmamış ookistlerinin UV floresan mikroskopundaki görünümü.....	32
Şekil 14: A: Formalin ile fikse edilen <i>Toksoplasma gondii</i> takizoitlerinin immünfloresan ile boyanması (IFA)	
B: <i>T. gondii</i> antikorlarının IFA' daki negatifliği	

C: *T.gondii* antikorlarının IFA'daki negatifliği kutupsal boyanma reaksiyon..34

Şekil 15: A: Boyanmamış sporlaşmış *Toksoplasma gondii* ookisti.

B: *T. gondii* sporlaşmış ookisti, ayrımsal zıt girişimleri.....78

Şekil 16: *Toksoplasma gondii*'nin seksüel durumu.....78

Şekil 17: *T. gondii*'de takizoitler.78

Şekil 18: Konjenital toksoplasmoza bağlı hidrosefalli kız.....79

Şekil 19: Elektron mikroskopta toksoplasmoz80

Şekil 20: İntracelluler toksoplasmoz.....80

Şekil 21: Hücre kültüründe takizoitler.....81

Şekil 22: HIV olgusunda serebral toksoplasmoz.....81

TABLO DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1: Sınıflandırma.....	3
Tablo 2: Toksoplazmozda Tanı.....	39
Tablo 3: AIDS’li hastalarda tedavi kombinasyonları.....	44- 45
Tablo 4: Abortuslu bayanların toplamında IgG ve IgM seropozitifliği.....	50
Tablo 5 : Şanlıurfa ilindeki hastaların IgG ve IgM seropozitifliği.....	50
Tablo 6: Şanlıurfa ilinde hayvanlarla temas ve çiğ köfte yeme alışkanlığı durumuna göre IgM ve IgG tablosu.....	51
Tablo 7: Şanlıurfa ilinde IgM ve IgG seropozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı	52
Tablo 8: Adıyaman ilindeki hastaların IgG ve IgM seropozitifliği	52
Tablo 9: Adıyaman’da hayvanlarla temas ve çiğ köfte yeme alışkanlığı durumuna göre IgM ve IgG tablosu.....	53
Tablo 10: Adıyaman’da IgM ve IgG seropozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	54

1. GİRİŞ

Toxoplasma gondii; Apicomplexa grubundaki Toxoplasma cinsinin insan ve diğer memeli ve kanatlılarda yerleşip, hastalık etkeni olabilen tek tür olduğu bilinmektedir (98). Kesin konak kedi ve diğer kedigiller olup, insan ve diğer memeliler ise ara konaktır (74). Birçok memeli ve kanatlılarda parazit olabilen *Toxoplasma gondii* insanda yerleşme yeri, seyri ve belirtileri değişik hastalıklara yol açan, doğumdan önce ve sonra bulaşabilen Toxoplasmozun sebep olmaktadır (77, 122). Zorunlu hücre içi paraziti olan *Toxoplasma gondii*, kutup bölgeleri de dahil olmak üzere, bütün dünyada son derece yaygın bir protozoondur (42, 68, 69). Parazitin bir başka özelliği de tüm omurgalı canlıları ve eritrosit dışında nükleusu bulunan tüm hücreleri enfekte edebilmesidir (68). Çok defa hücre içinde, nadiren hücre dışında, vücut sıvılarında tek tek, küçük veya kalabalık gruplar halinde bulunurlar (59, 18).

Bugüne kadar yirmibeş kadar suşu bildirilmiş olup bütün suşların ana antijenik yapıları benzer karakterdedir. Ancak kompleks bir antijen yapısına sahip olan parazitte virülansı etkileyen özel antijenlerin varlığı monoklonal antikorlarla yapılan fare deneyleriyle gösterilmiştir (16).

Toxoplasma gondii ilk kez Nicole ve Manceaux isimli araştırmacılar tarafından, 1908 yılında Kuzey Afrika'da *Ctenodactylus gondii* denilen bir kemiricide görülüp, tanımlanmıştır (99, 112, 131). İnsanda oluşturduğu parazitoza Toxoplasmoz veya Toxoplasmosis denmektedir (98).

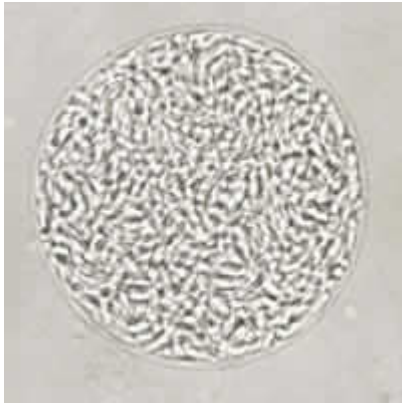
HIV ile enfekte kişilerdeki Toxoplasma prevalansının enfekte olmalarına göre arttığı bilinmektedir. Örneğin ABD'de *T. gondii* prevalansı % 15- 40, batı Avrupa ve bazı Afrika ülkelerinde ise %96 olduğu bildirilmektedir. HIV ile enfekte, Toxoplasma yönünden seropozitif kişilerin yaklaşık % 47'sinde Toxoplazmik ensefalit gelişebileceği, AIDS'lilerdeki Toxoplazmik ensefalit riskinin genel olarak % 25- 50 arasında olduğu hesaplanmaktadır (117, 120).

T. gondii'nin infeksiyözitesinin oldukça yüksek olması epidemiyolojik taramalarda sero-prevalansın yüksek saptanmasına yol açmaktadır. Ancak son derece dramatik klinik olguları sergileyen bu hastalıkta insidans, parazitin patojenitesinin bir takım şartlara bağlı olması nedeniyle oldukça düşüktür. Örneğin; immün yetmezliği olan konaklarda bu fırsatçı

patojen akut enfeksiyonun sistemik veya lokal ağır nekrotizan lezyonlarla ilerlemesine sebep olmaktadır (2, 89).

Parazitin insanda varlığı 1923 yılında Prag'lı Oftalmolojist Janku tarafından hidrosefalli 16 aylık bir bebeğin retinasında görülmesi ile anlaşılmış, daha sonra 1937 yılında Wolf ve Cowen tarafından ensafalitli bir bebekte saptanmıştır (1, 3).

Toxoplasma gondii ülkemizde 1950 yılında Akçay, Pamukçu ve Baran tarafından ilk kez bir köpekte bulunmuştur (3, 84). Ülkemizde parazitin insanda varlığı 1953 yılında Unat, Alyanak ve Şahin tarafından histopatolojik gözlemlerden sonra bildirilmiştir (98, 123, 3). Köpeklerde ve koyunlarda ilk izolasyonu ve kesin tanısı Kürşat Altıntaş ve ekibi tarafından 1973 yılında gerçekleştirilmiştir (3).



Şekil-I. Boyanmamış *Toxoplasma gondii* kisti.

2. GENEL BİLGİLER

A. SINIFLANDIRMA

Sınıflandırma yönünden birçok değişikliğe uğrayan *T.gondii*'nin son sınıflandırmadaki yeri şöyledir (55).

Bölüm (Subregnum):	Protozoa
Alt Bölüm (Phylum):	Apicomplexa
Üst Sınıf (Subclassis):	Coccidia
Sınıf (Ordo):	Eucoccidia

Alt Sınıf (Subordo): Eimerida
 Aile (Family): Sarcocystidae
 Alt Aile (Subfamily): Toxoplasmatidae
 Cins (Genus): Toxoplasma
 Tür (Species): *Toxoplasma gondii*

Tablo- 1: Sınıflandırma

P R O T O Z O A	SARCOMASTIGOPHORA	SARCODINA	Entamoeba spp.
			Endolimax nana
			Iodamoeba butchii
			Acanthamoeba spp.
			Naegleria spp.
		MASTIGOPHORA	Giardia intestinalis
			Trichomonas vaginalis
			Chilomastix mesnili
			Trypanosoma spp.
			Leishmania spp.
	APICOMPLEXA	<i>Toxoplasma gondii</i>	
		Isospora belli	
		Cryptosporidium parvum	
		Plasmodium spp.	
Babesia			
CILIOPHORA	Balantidium coli		
MICROSPORA	Pneumocystis carinii.		

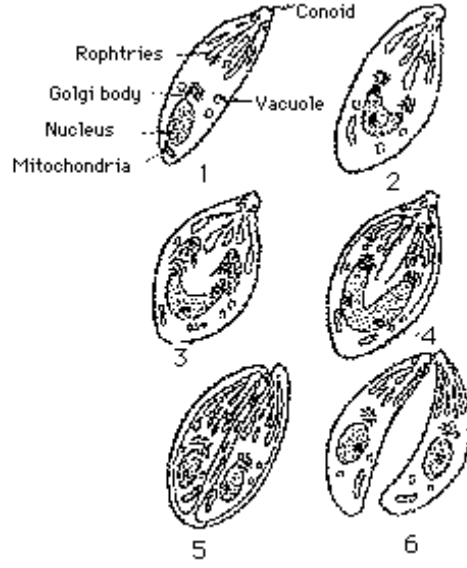
B. MORFOLOJİSİ

Toxoplasma gondii doğada 3 şekilde bulunur. 1. Trofozoit (eritrosit hariç tüm memeli hücrelerinde bulunur). 2. Doku kisti (hastalığın latent ve kronik döneminde içinde trofozoitleri bulunduran doku kisti). 3. Ookist (kedilerin barsak epitelyum hücresinde bulunur ve dışkıyla ile atılır) (32, 103).

Toxoplasma gondii'nin evriminde ara konak vücudunda; yalancı kistler ve bunların içinde de yavaş çoğalan bradizoitler görülür. Son konak görevi gören kedi ve kedigillerde ise şizogonik çoğalma döneminde görülen özellikle de merozoitler; eşeyli çoğalmada gametositler ve gametler olgunlaştıktan sonra bunların içinde gelişen sporozoit dönemleri vardır. İnsan ve diğer ara konakların vücudunda bunlardan sadece takizoit ve bradizoit şekilleri bulunur.

Parazit, ara konaklarda eşeysiz, son konağın bağırsak epitelyum hücrelerinde ise birbirini izleyen dönemler halinde hem eşeyli hem de eşeysiz olarak çoğalır. Kedi ve kedigiller son konak olmanın yanında ara konak da olabilirler (90, 98).

Ookistleri, her birinin 4 sporozoit bulunan 2 sporokistlidir. Evrim tek konaklı veya çift konaklıdır. Bunların bağırsağında eşeysiz dönemi eşeyli dönem takip eder. Şizogoni ve gametogoni kedi barsağındadır. Sporogoni dışarıdadır. Olgun ookistleri yutan kedi ve kedigillerde eşeyli ve eşeysiz üreme devam eder. Ookistleri yutan diğer canlıların vücudunda hücreler içinde gelişen ve hızla endodiyojeniyle(hücre içi tomurcuklanma) çoğalan şekillere yani takizoitlere her organda rastlanır. Buna karşılık içinde bradizoitler bulunan kistler, beyin başta olmak üzere birçok organda bulunur. Takizoitler ve bradizoitler de paraziti ookistler gibi bir konaktan ötekine bulaştırabilirler. Birçok memelide ve kanatlıda yalnız eşeysiz üreme vardır (85, 124).



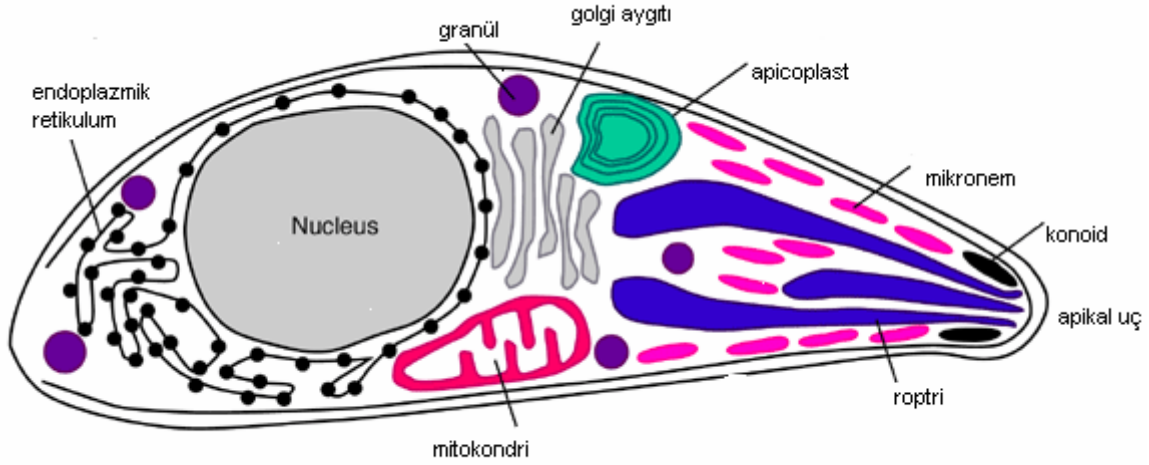
Şekil-2. *Toxoplasma gondii*'de endodiyojeni (elektron mikroskobundan görünümü).

1. Takizoit(trofozoit, endozoit)

Takizoit formu, parazitin invazif formudur (70). Hilal ve ya muz şeklindedir; uzunluğu 4- 8µm, eni 2-3µm dir. Uçlarından biri yuvarlak, diğeri daha incedir. İnce kısım sivri bir şekilde değil künt, düz bir şekilde sonlanır (98).

Giemsa yöntemiyle boyanan preparasyonlarda stoplazma soluk mavi, kromatin koyu kırmızı menekşe renginde gözükür. Çekirdek yuvarlak veya söbemsidir. Parazit, içinde iki yavru şekil geliştikçe eni artar ve yuvarlak bir hal alır (125).

Apicomplexa şubesi parazitleri elektron mikroskobu ile görülebilen apikal kompleksinin varlığı ile karakteristiktir. Apikal kompleksinde dışta bir zar (pelikül), golgi aygıtı, endoplazmik retikulum, mitokondri, pelikülatı borucuklar, mikropor, çekirdek, en önde konoid halkası, sarmal halka, tepe halkası rhoptri ve mikronemler bulunmaktadır. Apikal kompleks kesin kanıtlanmış olmamakla beraber parazitin konak hücreyi tanınmasında, ona tutunmasında, konak hücreye girişinde ve hücre içinde parazitifer vakuolun organizasyonunda görev aldığı kabul edilmektedir (55, 124).



Şekil- 3. *Toxoplasma gondii* takizoiti

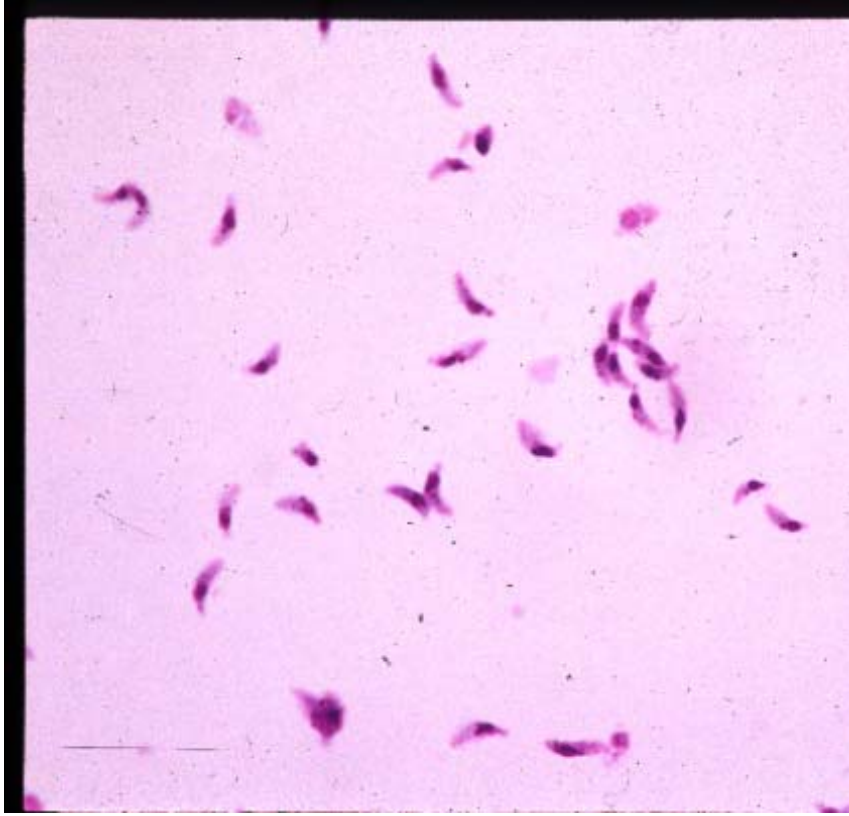
Zar veya pelikül iki tabakalıdır. İç tabaka tepe halkası ve mikropor bölgesiyle arka uçta açıktır. Tepe halkası takizoidin ön ucunda iç zarın kalınlaşmasıyla oluşur ve ucu kesik bir koniyi yani konoidi çevirmiştir. Konoid sıkıştırılmış bir yay şeklinde kıvrılmış, çomakcıklar veya borucuklardan oluşur. Tepe halkasından 22 tane pelikülatı fibril veya borucuk çıkar ve hücrenin boyunca uzanır. Konoide roptri denen lobutumsu 8- 10 tane organel açılır. Bunların ön kısımları ince, çekirdek önünde biten arka kısımları kalındır. Mikronemler ön uçta kıvrık borucuk tarzında oluşuklardır. Mikropor pelikülün dış zarının içeri kıvrılmasıyla oluşur (124).

Toxoplasma gondii trofozoiti hemen her tip çekirdekli hücreyi istila edip, yaşamını sürdürebilir (22, 98).

Bu form, hastalığın akut döneminde görülen proliferatif formu olup, hızla üreme yeteneğindedir. Hücre içine girdikten sonra bir vakuole yerleşir ve endodiyogeni adı verilen ikiye bölünme ile çoğalarak, konak hücreyi doldurur, eritir ve ortama dökülerek yeni hücreleri infekte eder veya doku kisti oluşturur (68).

Parazitin çoğalması sonucunda konak hücre takizoitlerle dolar; bu döneme yalancı kist denir. Çünkü, parazitlerin etrafı konak tarafından bir vakuolle çevrilmiştir. Yalancı kist içindeki takizoitler periyodik asit schiff (PAS) boyası ile zayıf pozitif reaksiyon verirler (98).

Kedigillerde yapılan araştırmalarda, bunların dışkılarında bulunan ve ayrımı kolay olmayan başka ookistlerle *Toxoplasma*'nın kiler karıştırılmamalıdır (124, 20).



Şekil- 4. Giemsaıyla boyanmış takizoitlerin mikroskobik görünümü.

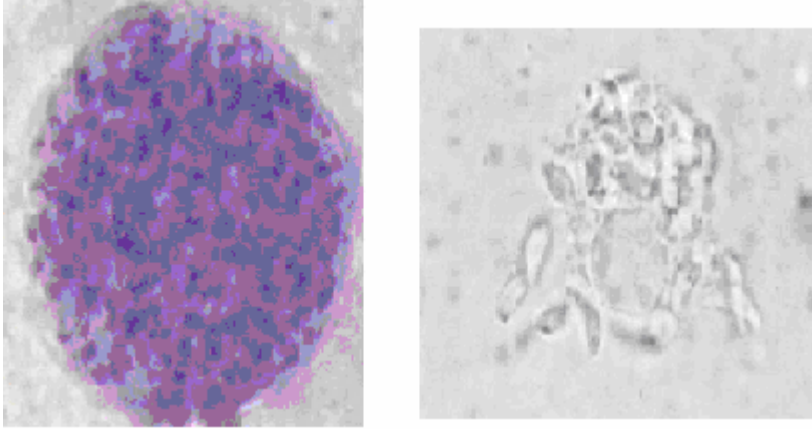
Trofozoitlerin üremeleri doku kisti oluşumu veya enfekte hücrenin lizisine kadar devam eder. Trofozoitler kuruluk, dondurma-eritme işlemi ve midedeki sindirim salgılarına duyarlıdır (100, 114). Örneğin; fare periton eksüdasında +4° C de 48 saatte infeksiyözitesini yitirir (115).

2. Bradizoit:

Bradizoitler konak vücudunda kistler içinde bulunurlar, bunlara doku kistleri adı da verilir. Bunlar toparlağımsıdır; 20- 120 µm çapındadırlar, duvarları esnektir (122).

İçlerinde sayısı 3000'e varan organizmalar bulunur (68). Bu kistler en sık beyin, göz, iskelet ve yürek kaslarında bulunur (98, 125). Kistin etrafı kalın ve elastik bir duvarla çevrilidir; içindeki parazite bradizoit denir. Bunlar bazı yönlerden takizoitlerden ayrılırlar. Bradizoitlerin çekirdeği arka uca yakındır ve bunlar kuvvetli PAS pozitifdir. Birçok glikojen taneciği vardır, halbuki takizoitlerde bunlar ya belirsizdir ya da yoktur. Ayrıca, proteolitik enzimlere takizoitlerden daha dirençlidirler (89, 112). Parazitin bu formu infeksiyonun kronik

fazı ve bulaşması ile yakından ilgilidir. Kist içinde parazit canlılığını sürdürür ve endodiyogeni ile üreyebilir. Fakat üreme hızı çok yavaştır (68).



Şekil- 5: Doku kisti ve Toxoplazmoz.

3. Ookistler:

Bradizoit ve takizoitler son konak olan kedi de dahil, bu parazitte infekte olabilen bütün canlılarda bulunur. Parazitin yalnızca kedigillerde bulunan bu formu $10 \times 12 \mu\text{m}$ boyutlarında, oval şekilli olup kalın ve dayanıklı duvara sahiptir (68, 100, 111). Kedi dışkısı ile dış ortama çıktığında henüz infeksiyöz olmayan ookistler, uygun ısı ve nem varlığında olgunlaşarak infeksiyöz hale gelir. Ookist içinde her biri 4 sporozoit içeren 2 sporokist bulunur. Olgun ookistler nemli toprakta 18 ay canlı kalabilir. Parazitin doğadaki evrimi vertebralılarla kedigiller arasında gelişir (111). Kedigiller doğal koşullarda, parazitin ookist ve doku kisti şekilleri ile ağız yolundan infekte olurlar. Bu infeksiyon, kedigillerin ince barsak mukoza hücrelerinin işgal edilmesi ve parazitin şizont veya gametosit oluşturması ile devam eder. Daha sonra gametlerin füzyonu ile de ookistler gelişir. Ookistler konak hücrelerinden barsak lümenine geçerler ve dışkı ile dışarı atılırlar (100).

Sindirim kanalına gelen ookist açılır ve serbest kalan sporozoitler barsak epitelyumundaki ilk üremeden sonra parazitemi yaparak tüm vücuda yayılır. Akut Toxoplazmozun geliştiği bu dönemden sonra doku kistleri oluşur ve parazit dorman hale geçer. Kediler doku kisti içeren etleri (kuş, fare, otobur) yediklerinde, aldıkları doku kistleri barsakta açılır ve sonuç olarak *Toxoplasma gondii*'nin doğal yaşam siklusu devam eder (114). Ookistlerle bulaşmış otu yiyen sığır ve koyun gibi hayvanlarda da infeksiyon oluşur ve bu

hayvanların kaslarında oluşan doku kistleri, insanlara bu hayvanların etini yemekle bulaşır (68).

Kedinin aldığı parazitin evrimini tamamlaması için geçen süre hayvanın aldığı parazitin formuna bağlıdır. Deneysel çalışmalar göstermiştir ki kedi, olgun kistleri sindirim yoluyla aldığı 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. Aynı kedi *Toxoplasma gondii*'yi tekrar sindirim yoluyla alsada artık ookist çıkarmaz. Hareketli bir protozoon olan *Toxoplasma gondii*, hücre içine girme yeteneğine sahip olup, bu amaçla bir madde salgılamaktadır.

C. EPİDEMİYOLOJİ

Hem trofozoit, hem doku kisti ve hem de ookist infeksiyözdür. Ancak infeksiyonun yayılmasından sorumlu olan formlar doku kistleri ve ookistlerdir (68).

Doku kistleri ışınlar, 4 dk süreyle 61° C sıcaklık uygulaması veya -20 °C'de 24 saat bekletmeyi takiben ısıtma gibi işlemlerle öldürülebilirler (7).

Ookistler oda sıcaklığında su içinde bir yıldan fazla canlı kalabilmektedirler. Kist şekilleri takizoitlerden daha dirençlidir (81,122).

Toxoplasma gondii kozmopolit bir dağılıma sahiptir, kedi bulunmayan bölgelerde de yaygındır (98). Yaygın olan bu bulaş yolu ile dış ortamda olgunlaşmış ookistlerle kirlenmiş yiyecek, içecek ve ya ellerle bu ookistlerin sindirim sistemine ulaşması ile infeksiyon oluşmaktadır. Kediler 2- 3 hafta süreyle milyonlarca ookist çıkarırlar ancak kedilerin ookist çıkarması durduktan sonra da portörlükleri devam eder. Bağışıklıkları zayıfladığında tekrar ookist çıkarabilirler (81, 97). İlk infeksiyonda, 2 hafta süreyle ookist çıkaran kedi, daha sonra immüitenin gelişmesi ile ookist çıkarmaz (115). Kedilerin herkes tarafından bilinen dışkılama alışkanlıkları da ookistlerin direkt güneş ışığına maruz kalmasını, kurumasını önlediğinden, parazitin neslinin doğada devamına katkıda bulunmaktadır (98).

Reeneksiyonda, önceden oluşmuş bağışıklık nedeniyle kedi ookist çıkarmaz veya çok az sayıda ve kısa süreli ookist çıkarır. Diğer canlılar parazitin ara konağıdır. Ookistler doğal infeksiyon zincirinin ilk halkasını oluşturursa da kemirgenler ve diğer hayvanlardaki karnivorizm doku kistleri aracılığı ile etkenin doğadaki devamını sağlar. İnsan infeksiyonunda

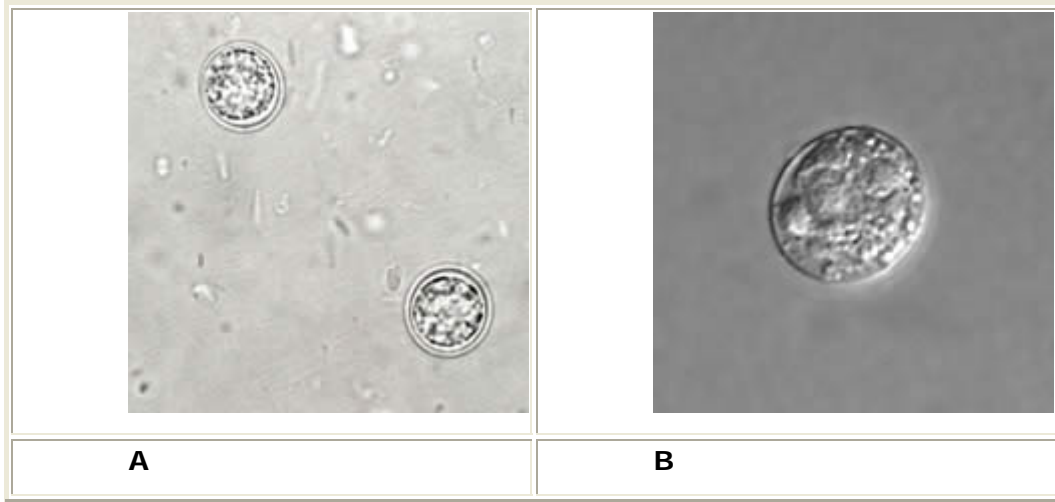
doku kisti içeren çiğ veya az pişmiş etler yanında, ookistlerle bulaşmış çiğ yenen salatalık, marul vb. gibi besinler önemli rol oynar (111). Ayrıca, hamam böcekleri, karasinek gibi eklembacaklılar da, kedi dışkısında bulunan ookistlerin çevreye yayılmasını sağlar. İnsan Toxoplazmozunu için kaynaklar şunlardır:

1. Dışkıları ile ookist atan kediler,
2. Parazitin takizoit ve bradizoitlerini içeren etler,
3. Vücudunda paraziti barındıran anne,
4. Toxoplazmozlu kişiden nakledilen doku.

Buna göre, insan Toxoplazmoza yaşamının iki döneminde yakalanabilir:

1. Doğumdan önce (konjenital olarak) ve 2. Doğumdan sonra (akkiz).

Toxoplasma gondii ve oluşturduğu infeksiyon yurdumuzun hemen her yöresinde, her yaş ve her sosyo-ekonomik grupta, kadın ve erkeklerde ve besi hayvanlarımızda yaygındır. Özellikle kadınlarda görülme oranı yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır. Bunun nedeni kadınların hem kedi dışkısıyla hem de bulaşlı etlerle temas etme olasılığının yüksek oluşudur. Toplumda hemen her sosyo ekonomik ve eğitim düzeyindeki kişilerin çiğ köfte, bat gibi yiyeceklere düşkünlüğü de zaten bu yüksek oranı açıklamaya yeter (98).



Şekil- 6. A: *T. gondii*'nin boyanmamış ve sporlanmamış kist hali
B: *T. gondii*'nin sporlanmamış ookistinin farklı karşılaştırma teknikleri.



Şekil- 7. A: *T. gondii* ookistinin fekal tespitinde incelenmesi.

B: A'daki ookistlerin büyütülmüş şekli.

Ülkemizde yapılan araştırmalarda farklı yaş gruplarında % 10-50 arasında değişen prevalans saptanmıştır. Dünyanın değişik yerlerinde kedilerin yaklaşık %1'nin ookist çıkardığı saptanmıştır. Kuzuların %10 ve domuzların yaklaşık %25'nin doku kisti içerdiği gösterilmiştir. Dana etinde ise nadiren doku kistine rastlanmaktadır. Pastörize edilmemiş keçi sütü ve yumurta ile de bulaşma olabileceği bildirilmiştir. Doku kisti içeren et, sebze ve diğer besinlerin yenmesi (Ookist içeren sebze ve diğer besinler) *Toxoplasma gondii*'nin insana geçişinde en önemli yol olarak görülmektedir. Akut infeksiyonlu insanların sekresyonundan trofozoitler izole edilmesine rağmen, *Toxoplasma* infeksiyonu esnasında insandan insana geçiş tanımlanmamıştır (7, 13).

Toxoplasma toplumlardaki yaygınlığı %7 ile %94 arasında değişmektedir hatta bazı ileri yaş gruplarında %100'e ulaşmaktadır. Genelde yaş ilerledikçe seropozitiflik ve hücresel bağışıklık oranı yükselmektedir. El Salvador, Tahiti, Fransa gibi bölgelerde nüfusun yaklaşık %90'ında görülmektedir. Milyonlarca sağlıklı insan *Toxoplasma gondii* ile infekte olmaktadır. Fakat bunların sadece %10'unda hastalık görülmekte ve çok azında ilerlemektedir. Genellikle belirtisiz ve sessizdir (98, 18).

Trofozoitlerle bulaş ise oldukça güçtür. Çünkü bu vejetatif formlar mide asiditesine dayanıklı değildir (81). Trofozoit formu ağırlıklı olarak vertikal transmisyonla fetusa bulaştan sorumludur. Ancak, bu tür bulaş gebelik sırasında geçirilen ilk infeksiyonda mümkündür ve infeksiyonun kronik fazında vertikal transmisyon olasılığı kabul edilmemektedir. Bu geçiş nadiren, gebeliğinden 6- 8 hafta önce akut infeksiyonu geçiren immünkompetan annelerde de

gözükebilir. Laboratuvar personeline kazayla bulaşma olabilir. Etken sitratlı kanda 4°C’de 50 gün kadar canlı kalabilmektedir; bu nedenle tam kan ve lökosit transfüzyonuyla bulaşma olabilir (7). Ayrıca infeksiyonun akut fazında trofozoitlerin dışkı, idrar, tükürük, gözyaşı, vajen salgısı, meni ve süt gibi birçok vücut sıvısında bulunduğu gösterilmesi parazitin bu formunun insana bulaşta az da olsa rolünün olabileceğini düşündürmektedir (125). Kan, doku ve organ nakli ile bulaş teorik olarak mümkün ise de pratikte önemli değildir (81). İnfeksiyözitesi çok fazla olan *Toxoplasma gondii*’nin 10 tanesi bulaşmayı sağlamaya yeterlidir (4, 114).

Trofozoitler tükürükte 5 gün, sütte 6 gün, gözyaşında 4 gün, idrarda 7 gün bulaşıcı olarak kalabilmektedirler ve sağlam muhat zarından geçebilmektedirler. 10 tane parazit bir insana bulaşmayı sağlamaya yetmektedir (124, 34, 112).

Toxoplasma gondii etlerde -15 °C’de 3 gün; -20 °C’de 2 gün; +65 °C’de 4- 5 dakika canlı kalırlar. Isıya, kuruluğa ve dezenfektanlara dirençsizdirler (81).

Kronik Toxoplasmozlu annelerden parazitin çocuğa geçmesinin güç olmasına karşın immün yetmezliği olan (AIDS v.b.) veya herhangi bir nedenle plasentalarında defekt oluşmuş annelerin çocuklarında infeksiyon oluşabilmektedir (76).

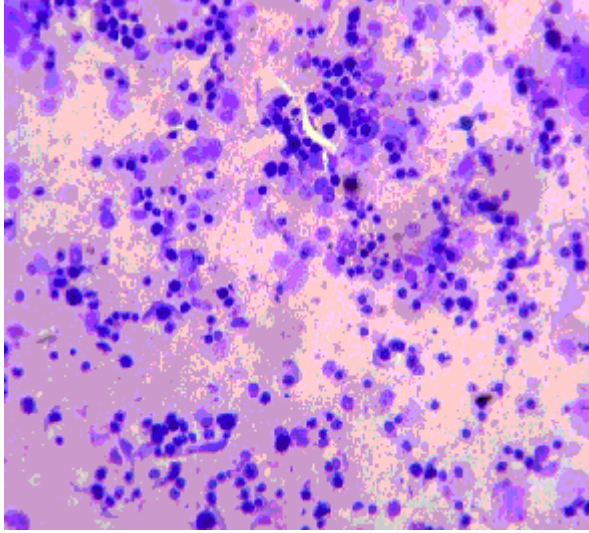
Toxoplasma ensefalitinin insidansı, belirlenen bir popülasyondaki Toxoplasma antikör prevalansı ve bu popülasyondaki HIV’li bireylerdeki hastalığın derecesi ile doğru orantılıdır. HIV infekte bireylerde Toxoplasma seroprevalansı, ABD’de %15 ila %40 oranında değişmekte iken ve Afrika’nın belirli bölgelerinde %96’a kadar ulaşmaktadır. Bu oran, infekte kedi feçeslerine maruz kalmaya ve ya az pişmiş etlerin tüketimine bağlıdır. Toxoplasmoz için yüksek seroprevalanslı bölgelerde tüm AIDS hastalarından %25-50’sinde Toxoplasma ensefaliti gelişir. Hem HIV hem de *Toxoplasma gondii*’ye karşı antikör bulunduran hastalarda Toxoplasma ensefaliti riski CD4(+) T hücre sayısı düştükçe belirgin şekilde artmaktadır. CD4(+)T hücre sayısı 100/mm³’ün altına inince bu risk en üst noktaya çıkmaktadır (7, 19).

İnsanlarda yapılan seroloji ve allerji araştırmaları bu infeksiyonun sık görüldüğü yaşla birlikte seropozitivitenin arttığını cinsiyet ile bir ilişkisinin olmadığını göstermiştir (100, 7).

Seropozitivite insidansında cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır. İnfeksiyonun insidansı ookistlerin çevre şartlarına dayanıklılıklarına bağlı olarak coğrafi farklılıklar göstermektedir. Yüksek ısı ve düşük sıcaklıkta, kuru ve yüksek bölgelerde infeksiyonun insidansı düşüktür. Antikör seroprevalansı aynı toplumda zamanla farklılıklar gösterebilir. Bu

nedenle konjenital Toxoplazmoz riskini belirlemek için periyodik olarak araştırmalar yapılması gerekmektedir (7, 17).

Kedigillerde yapılan araştırmalarda, bunların dışkılarında bulunan ve ayırımı kolay olmayan başka ookistlerle Toxoplasma'ninkiler karıştırılmamalıdır (124, 20).

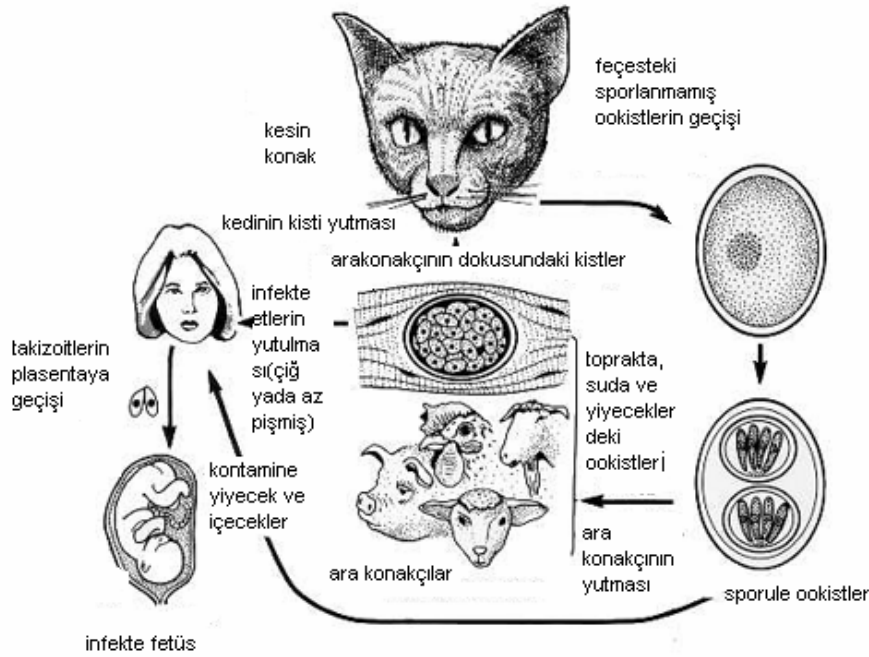


Şekil- 8. Ookistlerin mikroskoptan görünümü.

D. SIKLUS

Toxoplasma gondii'nin son konakçıları kedigiller familyasının bireyleridir. Doku kistleri ve ookistlerin sindirim yoluyla alınmasından sonra canlı organizmalar, kedinin intestinal epitelyum hücrelerine girer. Burada Şizogoni evresini geçirirler ki bu evrede aseksüel bir çoğalma sonucu merozoidler oluşur. Bunu sporogoni evresi takip eder. Seksüel  oğalma sonucu ookistler oluşur. Bu evrede gametositogenezis ile mikrogametosit ve makrogametositler oluşur. Erkek hücresi olan mikrogamet, dişi hücresi olan makrogameti döller ve zigot oluşur. Zigottan oluşan ookistler dışarı atılır. Bunlar infektif olmayan, olgunlaşmamış ookistlerdir. 1-3 hafta boyunca her gün kedi dışkısıyla ookistler çıkarılır. Doku kisti veya ookist formuyla alınan parazit, kedinin barsak epitelyum hücresine girer ve önce ikiye bölünerek aseksüel  rer (Şizogoni). Bu dönem sonunda oluşan merozoitler, önce gametositogenez ile makro ve mikrogamet haline girer (gametogoni). Mikrogametın makrogameti döllemesiyle oluşan zigot gelişerek olgunlaşmamış ookist halinde dışkı ile çıkar

(sporogoni) (114). Dışkı ile atılan ookistler yaklaşık $10 \times 12 \mu\text{m}$. boyutlarında hafif oval şekildedir. Bu dönemde kist infeksiyöz değildir. Bu kistler ortamın nem ve ısı koşullarına bağlı olarak 1-5 gün arasında değişen bir süre içinde olgunlaşırlar. Bu sırada ookist içinde iki sporoblast oluşur ve sonra bunlar sporokist haline dönüşürler. Daha sonra her bir sporokistin içinde dört sporozoit meydana gelir. İçinde sporozoit oluşmuş olgun ookistler uygun ısı ve nem koşullarında bir yıldan fazla infeksiyöz kalırlar (68). Vücut dışındaki ookistler, örneğin 24°C ortam ısısında, 2- 3 gün içinde sporüle olarak (her ookist içinde 8 sporozoit oluşur) infeksiyöz hale geçerler. Sporülasyon için ortamın nemli, ısının $4- 37^\circ \text{C}$ arasında olması gereklidir, ısı düştükçe sporülasyon süresi uzar. Kedigiller yaşamları boyunca birçok kez reenfekte olurlar ve her seferinde, 1- 3 hafta süre ile her gün milyonlarca infeksiyöz olmayan, nonsporüle ookistleri dışkıları ile çevreye yayarlar (44). Sporsuz, olgun olmayan, noninfeksiyöz bu ookistler sporulasyon safhasından sonra enfektif hale gelirler (7).



Şekil- 9. Siklus

E. İMMÜNOLOJİ

Toxoplasmoza karşı kişilerde iki temel immünite söz konusudur.

1. Doğal bağışıklık ve 2. Kazanılmış bağışıklık .

Doğal bağışıklıkta kişi; *Toxoplasma gondii* veya ürünleri ile hiç karşılaşmadan, parazitin vücudunda yerleşmesine karşı belli bir direnç gösterir. Kazanılmış bağışıklıkta ise parazitin kendisi veya ürünleri ile yaşamının bir döneminde karşılaşmıştır. Bu karşılaşma sonucunda da vücudunda parazite karşı bir takım savunma mekanizmaları oluşmuştur (98, 71).

Toxoplasma gondii'nin belirli bir virulanstaki kökenine karşı hayvan türlerinin ve aynı tür canlılarda da içerisinde oluşan direnç farklıdır (125).

Dirençte yaş önemli bir faktördür. *Toxoplasma gondii* enfeksiyonuna karşı fetüs son derece duyarlı ve dirençsiz iken bunlarda enfeksiyon çoğu kez öldürücüdür. İleri yaşlardaki çocuklar ve erişkinler doğal bağışıklırlar, enfeksiyon sessiz kalır veya kendiliğinden iyileşir. Buna bağlı olarak da parazit ya vücutta yerleşemez ve ya yerleşse bile sessiz bir enfeksiyon oluşturur yada kendiliğinden iyileşme görülür. İndirekt floresanlı antikör (İIF) deneyinde *Toxoplasma*'ların ön kutbunun boyanmasına yol açan ve iki yaşından büyük olanların serumunda bulunan ısıya dirençli, fakat görevi bilinmeyen bir faktör ortaya çıkmaktadır. Bu faktör altı aydan küçük çocuklarda yoktur, iki yaşından sonra her insanın serumunda vardır (98, 124).

Yardımcı faktör diye bilinen bu faktör boya deneyi ile İIF deneyinin yapılabilmesi için gereklidir. Diğer bir nokta da, özgül olmayan hücresel bağışıklık mekanizmasının koruyucu rolüdür. Çünkü, bu tip bağışıklık mekanizması bozulmuş olanlarda ve bağışıklığı baskılayan ilaç alanlarda *Toxoplasma gondii*'nin kolayca yerleştiği, hatta ölümlere neden olduğu görülmüştür (98, 103).

Erişkinlerde ve üç aydan büyüklerde IgM özelliğinde normal antikörler gelişmektedir. Hücre aracılığıyla olan bağışıklığın işleyişini bozan durumlarda (bağışıklığı bastırıcı veya hücre zehirleyici ilaçlarla ve kortikosteroidlerle tedavi, Hodgkin hastalığı, AIDS...) *T. gondii* fırsatçı bir parazittir. İmmün sistemi baskılayan durumlarda bulaş daha

hızlı ve şiddetli olup gizli infeksiyonlar ise alevlenmekte ve hatta ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Bu durum AIDS'de sık görülmektedir (135).

E.1. Doğal Bağışıklık

Toxoplazmoz hayat boyunca süren bir bağışıklık sağlamaktadır.

Laboratuvar hayvanlarında infeksiyon sonucu Toxoplazmoza karşı bir iki hafta sonra başlayan ve yaşam boyunca sürebilen bir immünite gelişmektedir.

Kronik Toxoplazmozda oluşan bağışıklık, bazı hayvanlarda tam olmamakla birlikte yeni infeksiyonu ancak bir dereceye kadar önleyebilmektedir. Oral yoldan infekte olan kedilerde sonradan bulaştırma deneylerinde barsağa yerleşme ve ookist yapımı bir süre önlenmektedir.

Hayvanlarda ve insanlarda yapılan araştırmalarda antikor varlığı gösterilemeyenlerde bile Toxoplazmalar ayrılabilir. Bu bulgu bir bağışıklık toleransı veya anneden fetüse geçen IgG'nin fetüste Toxoplazmaya karşı antikor yapımını önlemesiyle açıklanabilir. *Toxoplasma gondii*'nin 20 kadar zar, 6 tip stoplazma, 4 tip zar+stoplazma karışık antijeni ve iki tip ekzo-antijeni bulunmuştur (82, 16).

Toxoplazmozda infekte kişilerde oluşan antikor titresi yüksek olsa da tek başına koruyucu değildir. Bu antikorlar pasif bağışıklamada da etkisizdir. Buna karşın özgül hücresel bağışıklık, Toxoplazmozda koruyucu bir fonksiyona sahiptir (109).

Yapılan immünolojik çalışmalar ile *T. gondii*'den korunmanın CD8+ T hücreleri aracılığıyla ve IFN- γ 'a bağımlı olarak meydana geldiği gösterilmiştir (99).

E.2. Kazanılmış Bağışıklık

Toxoplasma gondii'nin vücutta yerleşmesine bağlı olarak infekte kişilerde antikor yapımı görülür. Toxoplazmozda bulaşandan birkaç gün sonra IgM tipinde antikorlar oluşur; 2-3 ayda en üst seviyesine ulaşır; sonra titresi düşmeye başlar. Bu nedenle, yeni başlamış infeksiyonun saptanmasında tanısal değeri vardır. Erken oluşup, erken kaybolan komplemanı bağlayan antikorları saptayan KB deneyi ise, ancak bir diğer serolojik yöntemle birlikte yapılırsa tanısal değer taşır. IgG tipi antikorlar geç oluşur, yavaş yükselir, sonra seviyesi yine yavaş yavaş düşer; ama yaşam boyu düşük bir titrede (örneğin 1/64 titrede) pozitif olarak kalır (109).

Ölü *T. gondii* ile aşıl原因an tavşanlarda yüksek titrede antikorlar oluştuğı halde virulanslı kökenlere karşı bağışıklık geliştiğı gösterilememektedir. Bağışık hayvanlardan alınan serumlarla başka hayvanlara bağışıklama deneyleri de başarılı olmamaktadır. Buna karşılık, properdin veya komplement ile ilişkisi olabileceğı savunulan ek faktörle birlikte antikorlar parazitin duvarını eritmektedirler. Hücre dışındaki paraziti öldüren antikorların hücre içindeki parazite etkisi olacağı şüphelidir (123).

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, hücrenel bağışıklıkta rol oynayan duyarlı lenfositlerin nakli ile de hücrenel bağışıklık sağlanabilmektedir (95). Normal hayvanlarda Toxoplasma'lı makrofajlarda lizozomların fagozomlarla birleşmesi olmamakta, halbuki glüteraldehitte öldürülen Toxoplasmaları yutan makrofajlarda bu birleşme olmaktadır (104). Toxoplasma görülen hücrenel bağışıklık geç tip bir aşırı duyarlılıktır (98).

Toxoplasmoz bazı mikroplara karşı immüniteyi baskılayıcı bir etki de göstermektedir (53, 73, 124).

F. PATOGENEZ-PATOLOJİ

Toxoplasmozda hastalığın oluşunda etkenin virülansı ve kişinin direnci önemlidir. Toxoplasma kökenleri arasında virülansca ayrılıklar vardır (123).

Parazit oral veya kan transfüzyonu ile alınır. Kistlerden çıkan trofozoitler mononükleerlerde üreyip çoğalırlar ve tüm vücuda yayılırlar. Trofozoit parazit üreyip yerleştikleri hücrelerin nekrozuna neden olur. Orada kronik granümatöz mononükleer hücreler bakımından zengin bir hücrenel reaksiyona neden olur. Doku kistleri yangısal nekroz yapmadan ömür boyu latent olarak kalabilir. Hastalığın patogeneğinde; menengoensefalit, perivasküler yangı, hidrosefali, pnömoni (interstisyel nekrotizan), koriyoretinit ve retinada kalıcı lezyonlar önemlidir (74, 104).

Toxoplasma'nın hücreye girişi bazılarına göre fagositozla, bazılarına göre ise salınan enzim etkisiyledir. Normal ve bağışık fare makrofajlarında ve fibroblastlarında bu durum incelenmiştir (115). Trofozoitlerin proliferasyonu, genellikle girdikleri hücrenin ölümü ile sonlanır ve şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonu ile çevrili nekroz odakları oluşur. Daha sonraki aşamada humoral ve hücrenel bağışıklığın gelişmesi akut infeksiyonu geriletir ve parazitlerin çoğı harab olurken, doku kisti oluşturmuş olanlar konak savunmasından

saklanarak yaşamaya devam ederler. Humoral bağışıklığın gelişmesinden sonra antikorla kaplı trofozoitlerin, Fc reseptörleri aracılığı ile makrofaj içine alındığı ve fagozom lizozom füzyonunun oluşması ile parazitin öldürüldüğü gösterilmiştir (59, 114).

Toxoplazmozda hastalığın oluşmasında kişinin direnci ve etkenin virülansı ile birlikte miktarı da önemlidir. Kuluçka dönemi 1-3 hafta kadardır. İnfeksiyonun yaygın olmasına rağmen latent bir şekilde seyrederek. Hastalarda genellikle semptom gözlenmez. *Toxoplasma gondii* fırsatçı bir patojendir. Ayrıca yaş önemlidir, özellikle fetüs çok duyarlıdır. Bu dönemdeki bulaş çoğunlukla ölümle sonuçlanır. Daha ileri yaşlarda veya erişkinlerde infeksiyon sessiz seyredebileceği gibi, kendiliğinden de iyileşebilir (122).

Göz ve merkezi sinir sisteminde bulunanlar ise kistleşerek bradizoitler oluşur. Bu durumda bağışıklığı zayıf konaklarda nekroze olmuş lezyonlar oluşur ve beyin, kalp, akciğer gibi organların tutulması ile hastalık ölümle sonlanır. Gebelikte Toxoplazmozise karşı gebelik süresince salgılanan steroidler immün sistemini baskıladığından gebelerde hastalığa duyarlılık fazla olmaktadır (81).

Takizoitlerin hücreleri invaze etmeleri sonucunda doku hasarı meydana gelir. İmmün yanıt oluşmasıyla birlikte takizoitlerin aktivitesi azalır ve membranla kaplı kistler içinde toplanırlar. İnaktif olmalarına rağmen bu kistler içinde haftalar veya yıllar boyunca canlı kalabilirler. Genellikle sonuçta bu kistler bütünlüklerini kaybedip hyalin skar dokusu içinde hapsolür veya kalsifiye olurlar (7).

İnfeksiyonun kendine özgü yönü başka bir yönü de doku kistlerinin rüptürünün veya monosit ve makrofajlar içindeki canlı Toxoplazmaların tekrarlayan parazitemilere ve infeksiyonun kronikleşmesine neden olabilmesidir. Bu olay immün yetmezliklilerde kolay açıklanabilse de sağlıklı kişilerdeki patojenik mekanizma tam olarak açıklanamamıştır ve muhtemelen hücresel bağışıklıktaki geçici baskılanmalardan veya parazitin, IFN varlığında dahi astrositler içinde yaşamını sürdürmesinden kaynaklanabilir ve literatürde çok az sayıda bildirilen, gebelik öncesi serokonversiyon gelişmiş kadınlardaki konjenital Toxoplazmoz olgularını açıklayabilir (114).

Normal insanlarda hücre içindeki parazitlerin öldürülmesinde özel antikorlarla duyarlanmış T lenfositlerin saldığı gamma interferon ve diğer lenfositler ve mononükleer fagositlerde bir oksidatif patlama rol oynar.

Monositler antikorla örtülü parazitler ve gamma interferonla aktifleştirilir.

Eğer hücre aracılığıyla olan bağışık yanıt yetersizse bazı antijenlere karşı antikor olmadığı gibi gamma interferon gibi lenfositler de oluşmamaktadır.

İmmün yanıtı sağlıklı gebelerde kist patlasa bile bradizoitler öldürülmekte ve fetüsü enfeksiyona karşı korumaktadır. Ancak AIDS'li gebelerde fetüs enfekte olmaktadır. AIDS'lilerde direnç ileri derecede kırılmış olduğunda bunların bir kısmında beyin tutulmaktadır (125).

Toxoplasma'nın normal farelerin fagositoz yeteneği olmayan hücrelerinde bile bu olayı kamçıladığı ve böylece hücreye girdiği, fakat lizozimlerin fagosit boşluklarına verilmesini önlediği ve burada çoğaldığı bulunmuştur.

Bağışık farelerin periton makrofajlarıyla yapılan deneylerde fagositlere giren parazitlerin bir kısmının öldüğü ve 6 saat sonra artık görülmediği, diğerlerinin ise bir kısmının çoğalmadığı, bir kısmının ise gayet yavaş çoğaldığı, bir başka deyimle bu gibi hücrelerin üremeye uygun olmadığı anlaşılmıştır (14).

Deney hayvanlarının *Toxoplasma gondii* enfeksiyonuna duyarlılıkları farklıdır. Fareler, hamsterler ve tavşanlar enfeksiyona duyarlı iken erişkin sıçanlar dirençlidir. Ayrıca parazitin farelerde virülan ve avirülan suşlarının bulunduğu ve bu suşların antijenik yapılarının farklı olduğu bildirilmişse de insanlardaki durum henüz açıklığa kavuşmamıştır (111).

Toxoplasma gondii, kromozom bozukluklarına da yol açmaktadır.

Santral sinir sisteminde (SSS) akut fokal veya yaygın meningoensefalit olabilir. Bu durumda hücresel nekroz, mikrogliyal nodüller, hücre içi veya hücre dışı trofozoitler ile birlikte olabilen perivasküler yangısal bir reaksiyon saptanır. Bazen kan damarlarında tromboz ve buna bağlı olarak koagülasyon nekrozu oluşur (54). Çocuklarda periauktal ve periventriküler nekroz sonucu Sylvius kanalı veya foramen Munro'nun tıkanması hidrosefaliye yol açar. Nekrotik alanların iyileşmesi kalsifikasyon ile sonuçlanır ve bu durum radyolojik olarak saptanabilir. İmmün yetmezliği olanlarda gri maddede çok sayıda, küçük ve yaygın olarak dağılım gösteren nekrotizan ansefalit başlıca bulgudur. Bu durum bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) yöntemleri ile saptanabilir.

Toxoplasma gondii'nin neden olduğu bir başka önemli hastalık tablosu da koryoretinittir. Alveol hücreleri alveoler makrofajlarda hücre içi, plevra sıvısı veya alveoler eksüdada ise hücre dışında trofozoitler görülebilir. Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı içinde, PZR yöntemi ile *T. gondii* DNA'sını saptamak mümkündür (100).

Toxoplasma gondii enfeksiyonunda oluşan humoral bağışıklıkta parazitin çeşitli antijenlerine karşı IgG, IgM, IgA ve IgE yapısında antikorlar oluşur ve antikorlar komplemanla birlikte hücre dışında bulunan trofozoitleri lize uğrattırır. Fakat hücre içine yerleşmiş olan parazitlerle mücadelede etkisizdirler (114). Farelerde yapılan çalışmalarda,

humoral immüitenin virülansı az olan suşlarda sınırlı bir koruma sağlarken virülansı yüksek olan suşlara karşı koruyuculuğu olmadığı görülmüştür (7).

İntrasellüler yerleşimli parazitle mücadelede asıl görevi hücresele bağışıklık üstlenmiştir (106). CD4+ ve CD8+ T lenfositler; makrofajlar, doğal öldürücü (NK) ve lenfokinle aktive olmuş öldürücü (LAK) hücrelerle birlikte hareket ederek koruyucu mekanizmaları oluştururlar. (7).

Sitokinlerden interferon gama (IFN γ), *T. gondii*'ye karşı konak savunmasında en etkin rolü oynar. Bu etkinlik, hayvan deneyleri ve Toxoplasmik ensefalitli AIDS hastalarında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (111, 21).

TNF- aktive makrofaj ve monositlerden salınan bir sitokindir ve makrofajların IFN- aracılığı ile olan Toxoplasmosidal etkilerinden sorumludur, TNF- α makrofajların IFN γ aracılığıyla aktivasyonunu tetiklemesi yanında nitrik oksid üretimini indüklemeye etkisi vardır (74, 104). Yapılan bir çalışmada serum TNF- seviyesinin akut Toxoplasmozlular, kronik Toxoplasmozlular ve sağlam kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuş ve akut Toxoplasmozun patogeneğinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Farelerde yapılan bir çalışmada IL-4'ün IFN- yapımını azaltmasına rağmen Toxoplasmik ensefalit gelişimini önleyici rolü olduğu saptanmıştır (29). IL- 6, bir yandan takizoitlerin replikasyonunu hızlandırarak, diğer yandan IFN γ 'nın makrofaj aktivasyonu etkisini ortadan kaldırarak, IL-10 ise makrofajların inaktivasyonu yoluyla *T. gondii*'nin hücre içi öldürülmesini yavaşlatarak olumsuz etki gösterirler (39, 40, 111). IL-6'nın rolüne ait aksi görüşlerde bulunmaktadır. Farelerde yapılan bir çalışmada IL-6 oluşturamayan mutant fareler ile normal kontrol grubu fareler Toxoplasmik ensefalit gelişimi açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda IL-6'nın IFN- yapımını arttırarak Toxoplasmik ensefalit gelişimine karşı koruyucu rol oynadığı ileri sürülmüştür (7).

Sonuç olarak, immün sistemdeki bu etkileşimler sonucu immüitesi yeterli kişilerde dahi Toxoplasmozun akut döneminde T lenfosit alt gruplarında fonksiyonel ve sayısal değişiklikler oluşabilir ve *T. gondii*'ye karşı spesifik hücresele bağışıklıkta CD4/CD8 oranında tersine dönme ile birlikte geçici baskılanma uzun süreli olabilir. AIDS hastaları ve diğer immün yetmezliği olanlarda latent enfeksiyonun reaktivasyonu sonucu, mevcut doku kistlerinin rüptüre olmasına bağılı, lokal veya hematojen yayılımla Toxoplasmik ensefalit, akciğer veya göz Toxoplasmozu gelişir. Diğer fırsatçı patojenlerin koinfeksiyonu reaktivasyonu kolaylaştırır (23, 93).

G. KLİNİK BELİRTİ ve BULGULAR

Bir multi sistem hastalığı olan Toxoplazmozda klinik bulgular, parazitin yerleşme yeri, bulaşma şekli ve konağın immünitesine göre farklılık gösterir (115).

İnsanda Toxoplazmoz edinsel(akkiz) ve doğuştan(konjenital) Toxoplazmoz olmak üzere iki ayrı klinik tablo gösterir.

G.1. Edinsel Toxoplazmoz

1.1. Edinsel (akkiz) Toxoplazmoz:

Sessiz Şekiller: Çoğunlukla sessiz ve belirtisiz seyrettiğinden, tanı ancak serokonversiyon ile konulabilir. Hamile kadınlarda risklidir.

İnfeksiyöz Mononükleoz Tipinde Ateşli Şekil: 38- 38.5°C'ye kadar yükselen ateş, halsizlik, adele ve baş ağrısı ile seyreder.

Çok Adenopatili Ateşsiz Şekli: En sık görülen şeklidir.

1.2. Edinsel Ağır Toxoplazmoz:

Genel İnfeksiyon Şeklinde Toxoplazmoz

Meningo-ensefalitik Toxoplazmoz: Nadir görülür.

1.3. Edinsel Göz Toxoplazmoz

G.2. Konjenital Toxoplazmoz

Akut parazitemi döneminde bulaşma olur. Bulaşma zamanına göre ilk trimesterde düşük, daha sonraki dönemlerde anomaliler, son dönemde ikter, hepatosplenomegali, anemi ve döküntülere neden olur.

2.1. Septisemik 1. Fazda Doğum:

Belirtisiz Şekil:

2.2. Antikor Görülmeye Başlandığı 2. Fazda Doğan Çocuk

2.3. Üçüncü Fazda Doğan Çocuk:

Ağır Şekil: Santral sinir sisteminde tutulma ve göz tutulması olur.

İnkomplet Şekil: Sık rastlanır ve tek bulgu vardır. Korioretinit, hidrocefali, mikroftalmi, mikrosefali, motor bozukluklar, epilepsi görülürken serebral kalsifikasyonlara rastlanmaz.

Belirtisiz Şekil: Sıklıkla bu şekil görülür, her zaman klinik tablo gelişmesi mümkündür (109).

Edinsel Toxoplazmozda belirtisiz infeksiyon, olguların %90 kadarını oluşturur (119). Olguların öyküsünde Toxoplazmozla uyumlu bir semptom bulunmaz ve böyle olgular muhtemelen yaşamlarının bir döneminde geçici ateş, halsizlik, kas ağrıları ve geçici lenfadenopati gibi flu like sendrom benzeri bir tablo ile akut dönemi geçirmiş olabilirler (111). Semptomlu olgular ise genellikle immünsüpresif hastalığı olanlar ve immünsüpresif ilaç kullananlardır. Bu gibi olgularda ölüm oranı yüksektir (81).

H. BULAŞMA YOLLARI

H.1. Konjenital Toxoplazmozda Bulaşma

Gebelik esnasında annenin geçirdiği, genellikle asemptomatik akut infeksiyon sonucu ortaya çıkar. Klinik belirtiler fetüsün infekte olduğu döneme, suşun virülansına, parazitin miktarına bağlı olduğu gibi, maternal ve fetal savunma mekanizmaları ile de yakından ilgilidir (111, 55).

Konjenital Toxoplazmoz sonucu fetüs ölebilir veya bu belirtiler doğumdan bir süre sonra ortaya çıkar. Bununla beraber infeksiyon sessiz kalabilir (124).

Bölgesel farklılıklar görülmekle birlikte, hamile kadınların ortalama %1'inin akut Toxoplazmoz olma riski taşıdıkları ve bunlarında %20-40'ında konjenital Toxoplazmoz geliştiği tahmin edilmektedir (100); yani anneleri gebelik sırasında Toxoplazmoza yakalanan bebeklerin yaklaşık 1/3'ü infekte doğar (114). Bu tür olgularda annenin geçirdiği infeksiyon genellikle subkliniktir (100).

Konjenital Toxoplazmoz gelişme olasılığı gebelik dönemi ile yakından ilişkilidir. Bu oran birinci, ikinci ve üçüncü trimestrlerde sırasıyla, %25, %54 ve %65'tir. Diğer taraftan, fetüsteki infeksiyonun ağırlığı açısından olaya bakılacak olursa, gebelik ne kadar erken dönemde ise, infeksiyon o kadar ağır seyretmektedir. Konjenital Toxoplazmozun bir başka

boyutu da, fetal infeksiyonun her zaman konjenital malformasyon ile sonuçlanmamasıdır. Bir başka deyişle, ikinci ve üçüncü trimesterde infekte olan bebeklerin, sırasıyla %72 ve %89'unda infeksiyon belirtileri görülmemektedir (60, 61). Diğer taraftan, annenin tedavi edilmesi durumunda ise konjenital infeksiyon gelişme riski %60 oranında azalmaktadır (7).

Hastalardaki Toxoplasmoz akut, akut eğilimli ve kronik olarak özetlenebilir:

1. Neonatal dönem bebeklerinde akut ensefalit, deride döküntü, sarılık, dalağın, karaciğerin ve lenf düğümlerinin büyümesi, interstisiyel pnömonisi görülür. Bunlarla birlikte hidrosefali, mikrosefali ve korioretinis bulunabilir.

2. Doğumdan önce bulaşan Toxoplasmozun sinir sistemi dışındaki lezyonlar gerileyip silinmeye eğilimlidir (akut eğilimli), fakat sinir sistemindekiler progresiftir. Epilepsi, hidrosefali, korioretinis ve diğer göz bozuklukları, beyin içinde kalsifikasyon başlıca belirtilerdir. Hastalık bir ay kadar sürerek ölümle neticelenir veya hasta çocuklarda mental motor retardasyon görülür.

3. Prenatal dönemde bulaşan kronik Toxoplasmoz sessizdir veya belirtileri siliktir ve uzun süre fark edilmeyebilir. Bazen beliren epilepsi, hidrosefali veya çeşitli sinir ve göz bozuklukları dolayısıyla yapılan muayeneler sırasında hastalığın tanısı konulabilir. Yenidoğan ensefalomyelitinde çeşitli nörolojik bulgulara ek olarak BOS'nda ksantokromi, mononükleer pleositoz ve yüksek protein düzeyleri gibi değişiklikler saptanır (111). Bu kronik şekilde beyin–omurilik sıvısı normal olarak bulunabilir, bazen hafif bir protein artışı vardır.

Kronik şeklin meningoensefaliti hiçbir bozukluk bırakmayacak kadar hafif olabilir; hatta beyin içi kalsifikasyonlarına rağmen epilepsi ve zeka geriliği bulunmayabilir.

Konjenital Toxoplasmozun klinik belirtilerinin tiriati olarak tarif edilen korioretinopati + hidrosefali + psikomotor bozukluklar başka nedenlerle de oluşabilir. Bunlar arasında en güvenileni korioretinopati'dir.

Gözdeki en küçük yangı korioretinitte sürekli nedbeğe sebep olabilir. Toxoplasma korioretinitinin bir karakteri aktifleşmeye eğilimli olmasıdır (35, 124, 126).

Konjenital Toxoplasmozun belirti ve bulguları büyük değişkenlik göstermektedir (7, 85, 100). Eğer genellersek konjenital Toxoplasmoz genellikle spontan abortus, erken doğum veya malformasyonlu bebek doğumu ile sonuçlanmaktadır. Miadında ve canlı doğan bebeklerin %8'inde ağır SSS bozuklukları saptanmakta, yaklaşık %75'inde ise herhangi bir belirti görülmemektedir. Ancak bunlarda, birkaç ay veya birkaç yıl içinde; çeşitli semptomlar ve nonspesifik hastalıklar gibi belirtiler ortaya çıkar (37, 52).

Toxoplasma infeksiyonunun konak DNA'sı üzerinde fetal malformasyona neden olabilecek bir etkisinin olduğuna dair herhangi bir bilgi yoktur.

Konjenital Toxoplazmozun ayırıcı tanısında Rubella, CMV, HSV, infeksiyonları konjenital sifiliz, konjenital listeriozis, diğer infeksiyöz ensefalopatiler, eritroblastozis fetalis ve sepsis göz önüne alınmalıdır.

H.2. Doğumdan Sonra (Post Natal) Bulaşma

Doğumdan sonraki bulaş farklı şekillerde olabilir. İki temel bulaş yolundan birincisinde bulaş; ara konakların vücudunda bulunan parazitin çeşitli evrim dönemlerinin, çiğ ya da iyi pişmemiş etlerle alınması ile gerçekleşir. İkinci tip bulaş ise infekte kedilerin dışkısı ile atılan ve toprakta olgunlaşan ookistlerin, bulaşlı yiyecek ve içeceklerle ağızdan alınmasıyla olur. Bu tip olguların çoğu asemptomatiktir; semptomatik olanlarda da belirtiler, hafif soğuk algınlığından infeksiyöz mononükleoza benzeyen tablolara kadar uzanan bir spektrum gösterir (98).

Toxoplazmoz sırasında lenf bezleri tutulumu siktir hatta hastalık yalnız başına bununla semptom verebilir. Lenfadenit Toxoplasmotica da infeksiyöz mononükleoz gibi özellikle genç insanlarda görülür (122, 81). Lenfadenopati, lenf nodülü bulunan her yerde görülebilirse de en sık servikal bölgede görülür. Nodüller, genellikle nonsüpüre ve mobil olup, hassas değildirler (111). Akut Toxoplazmozlu olguların büyük bir bölümü, birkaç ay içinde kendiliğinden iyileşir. Nadiren, 12 aydan uzun süren, kronik lenfadenopati saptanabilir (100).

Toxoplazmozlu yaşlı, çocuk ve erişkinlerde klinik belirtiler değişken olabilir. Bunlarda genelde vücut ısısı normalden yüksektir, vücutta ve eklemlerde ağrılar olur; bazen hepatomegali ve splenomegali görülebilir. En fazla tutulumuna göre organlar akciğer, beyin, batın diye sıralanır (5, 124).

Bazı olgularda da MSS'nde nekrotik kitlelerden oluşan, yer işgal eden lezyonlar gelişir. Bu tip Toxoplazmozda korioretinit nadirdir.

Doğumdan sonraki bulaşma yollarından nadirde olsa görülen yollardan biride organ naklidir. Bu tip bulaşma özellikle kalp nakli yapılanlar için risk yaratmaktadır. Çünkü bunlarda miyokardit ve yaygın infeksiyon gelişme riski vardır (27, 98).

Beyin Toxoplazmozunda ise meningoensefalit bulguları ön planda olur, akut meningoensefalit bulgularından birinin daha ağırlıklı bir tablo şeklinde olabildiği gibi mikst tipte de olabilir (80).

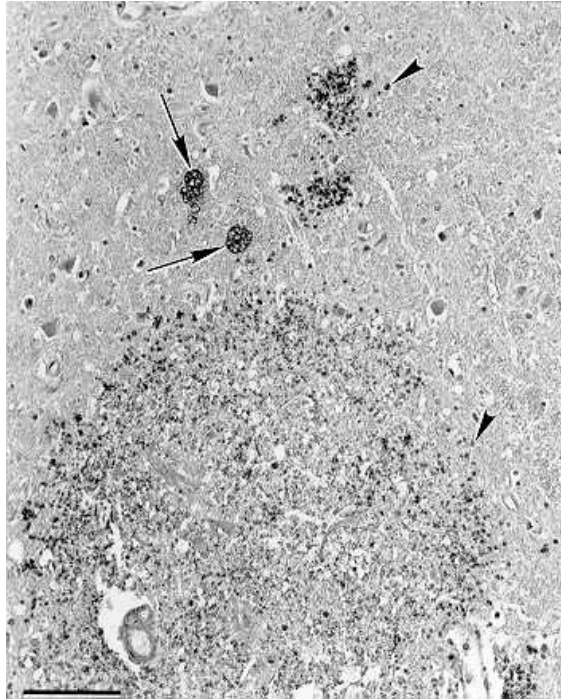
BOS'da hücre sayısı artışı ($30- 2000/mm^3$) ile birlikte mononükleer hücre hakimiyeti vardır, protein değerleri fazla yükselmez, glükoz ve klorür düzeyleri normaldir. Erken tanı ve tedavi ile prognoz oldukça iyidir (31, 81, 115).

Edinsel Toxoplazmoz olgularının %1'ni kapsayan oküler formun, tüm granüloamatöz üveitlerin %25'ini oluşturduğu bildirilmektedir. Bir başka deyişle granüloamatöz üveitli her dört hastanın birinde etiyolojik ajan *T. gondii*'dir, ancak bu olguların büyük bölümü konjenital Toxoplazmoza bağlıdır (33, 112).

Klinik tablolar arasında özellikle AIDS'lilerde en sık görüleni ve özel olarak "Toxoplazmik ensefalit" (TE) tablosudur. TE, bölgesel farklılıklarabağlı olarak, AIDS hastalarınınyaklaşık %5-25'inde saptanmaktadır.

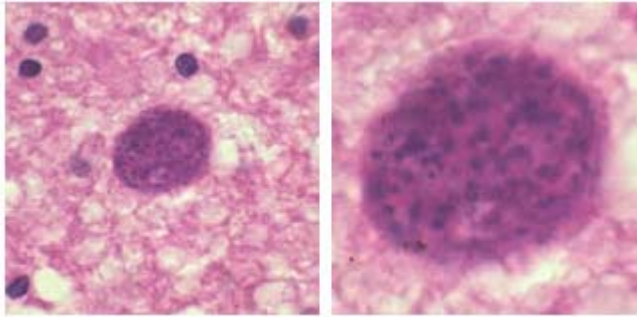
Toxoplazmozis'de gözlenen hepatit nedeniyle hafif de olsa bilirubinemi olabileceği ve iskelet kaslarına yerleşen kist benzeri yapıların kaslarda yapısal bozukluğa yol açtığı bildirilmektedir (37, 128).

Toxoplazmik ensefalit aynı zamanda bu hasta grubunda en sık rastlanan fokal MSS lezyonudur. Ancak kalp ve böbrek transplantasyonu yapılan olgularda seronegatif hastaya seropozitif kişiye ait organın nakledilmesi sonucunda Toxoplazmik ensefalit veya dissemine Toxoplazmoz meydana gelebilir (15, 57, 78,7).



Şekil- 10. Ağır Toxoplazmoz geçiren AIDS'li bir hastanın beyin dokusundan bir kesit. Geniş bir nekroz alanı ve çok sayıda takizoit (okun ucunu gösterdiği bütün siyah noktalar takizoittir) anti *T. gondii* serumu 100 µm ile yapılan immünhistokimyasal boyama.

Toxoplasmik ensefalit klinik belirti ve bulgular yönünden oldukça zengindir. Mental durum değişiklikleri, nöbetler, güçsüzlük, kranial sinir tutulumları, duyu anomalileri, serebellar bulgular, menenjit bulguları, hareket bozuklukları ve nöropsikiyatrik belirtiler görülebilir. AIDS'li hastalarda akut olarak gelişen ve fatal seyreden diffüz Toxoplasmik ensefalit görülebilir, bu tabloda fokal nörolojik bulgular görülmez. Medulla spinalisin değişik segmentlerinin tutulumuna bağlı semptom ve bulgular görülebilir. Toxoplasmik ensefalit histopatolojik olarak üç karakteristik bölgeden oluşan bir beyin absesidir. Merkezde avasküler bir bölge bulunur, bunun dışında belirgin inflamatuvar hücre infiltrasyonu, perivasküler lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajları içeren hiperemik bir ara bölge vardır, en dıştaki bölgede ise Toxoplasma doku kistleri bulunur. Nekrotik bölgelerin kenarında takizoitler görülebilir (7, 60, 100). Toxoplasmik ensefalit olgularının %70-80'de BT'de çok sayıda, bilateral lezyon görülür. Radyolojik görünüm Toxoplasmik ensefalit için tanı koydurucu değildir. Ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken primer MSS lenfomalarının yaklaşık %40'da da benzer radyolojik görünüm saptanabilir. Eğer BT veya MR'da tek lezyon görülmüşse MSS lenfoması olasılığı artar, Toxoplasmik ensefalit olasılığı ise azalır. Bu nedenle özellikle tek olan lezyonlarda ayırıcı tanı için beyin biyopsisi gereklidir.



A

B

Şekil- 11. A: Beyin dokusundaki *T. gondii* kistinın hematoksilen ve eosin ile boyanması.

B: Büyütülmüş şekli.

AIDS'li hastalarda pulmoner Toxoplasmoz da latent infeksiyonun reaktivasyonu sonucu meydana gelir. Bu hasta grubunda giderek artan oranda pulmoner Toxoplasmoz tanısı konmaktadır. Mortalitesi %35 gibi yüksek bir orandadır. Toxoplasmik pnömonisi olan hastaların yaklaşık %50'de akciğer dışı Toxoplasmoz da görülmektedir. Toxoplasmik pnömoni tedavisi gören hastalarda tedavi kesilirse Toxoplasmik ensefalit gelişebilmektedir

(7). Kesin tanı, BAL(bronkoalveolerlavaj) sıvısında *T. gondii* trofozoitlerinin izolasyon veya identifikasyonuyladır (62, 100).

AIDS'li hastalardaki Toxoplasmik korioretinit latent infeksiyonun reaktivasyonu ile meydana gelmektedir. Tanı klinik özellikler, antiToxoplasmik tedaviye yanıt, retinal biyopsi ve vitröz sıvı aspiratlarında etkenin izole edilmesi ile konur. Hastalarda görülen klinik ve laboratuvar bulguları normal bireylerinkine benzese de tablo daha ağır seyirli, prognoz daha kötüdür ve uzun süreli tedaviye rağmen sonuç her zaman yüz güldürücü olmamaktadır.

AIDS dışında bir nedenden kaynaklanan immün yetmezliği olan hastalarda da reaktivasyon veya edinilmiş infeksiyona bağlı olarak benzer tablolar meydana gelebilmektedir (111).

H.3. Oküler Toxoplazmoz

Tüm korioretinit olgularının %35'inden *T. gondii*'nin sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Hastalık, konjenital olarak bulaşır ve her iki gözü de etkiler. İmmün sistemi sağlam olanlarda görülen Toxoplasmik korioretinit olguları çoğunlukla konjenital infeksiyonun reaktivasyonu sonucunda meydana gelir. Hastalar genellikle ileri yaşlara kadar asemptomatik olarak kalırlar.

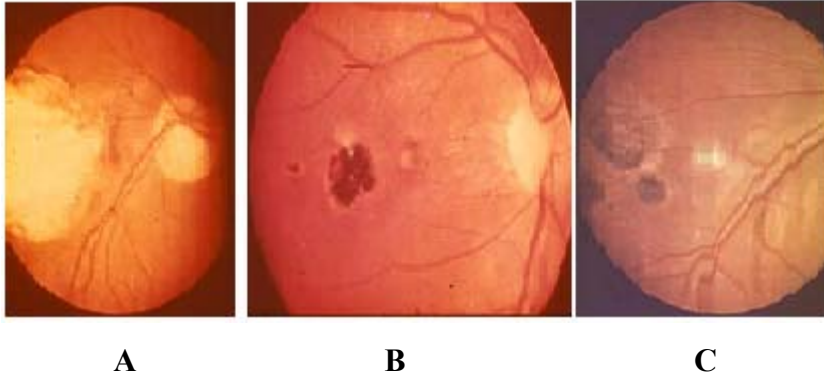
Karakteristik lezyon fundustan başlayan fokal nekrotizan retinittir. Lezyonlar sarımsı beyaz renkte, sınırları belirsiz, pamuk atığına benzer görünümde dirler (7, 36, 88, 100).

Olguların büyük bir bölümü, 20- 30 yaşlarında ortaya çıkar. Genç erişkin ve ergenlerde görülen korioretinitin, konjenital infeksiyonun reaktivasyonu ile oluştuğu tahmin edilmektedir. Karakteristik bulgu fokal nekrotizan retinittir. Daha az oranda panüveit ve papillit ile birlikte optik atrofi de görülebilmektedir (100).

Toxoplasma gondii arka üveitli hastalarda retinada bu parazit bulunmuştur. Doğumdan önce bulaşan Toxoplazmozlu çocukları %80'ninde korioretinitis saptandığı halde doğumdan sonra bulaşan akut sistemik erişkin Toxoplazmozunda ancak %1 oranında üveit gelişir. Erişkindeki üveitin oluşunda immünopatoloji olaylarının etkisi düşünülmektedir; çünkü erişkin üveiti tedaviye cevap vermemektedir (125). Edinilmiş Toxoplazmozda meydana gelen lezyonlar karakteristik olarak tek taraflıyken konjenital Toxoplazmozun reaktivasyonuna bağlı olarak gelişen lezyonlar iki taraflıdır (7). İnflamasyonun kaybolması ile birlikte görme düzelir; ancak genellikle görme keskinliği eski haline gelmez. Tedaviden sonra tekrarlama oranı yüksektir ve olguların %13-30'da görülebilir (7, 100).

Vitreus içindeki enflamatuvar eksüdasyon fundusu görülemez hale getirebilir. Daha eski lezyonlar; sınırları belirgin, beyazımsı atrofik plaklar ve koroidal pigmentin siyah

noktaları ile karakterizedir. Lezyonlar tek veya sıklıkla multipldir ve genellikle retinanın arka kutbuna yerleşmiştir (7, 9).



Şekil- 12. Oküler Toxoplazmozis.

A: Şiddetli ve aktif retinokoroiditis.

B: Santral bölgede iyileşmiş retinokoroiditis.

C: Periferel retinokoroiditis.

İ. TANI ve AYIRICI TANI

Klinik olarak özgül olmayan belirti ve bulgularla seyretmesi, büyük oranda asemptomatik olması tanıyı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle karşılaşılan her tablo ayırıcı tanı ile birlikte değerlendirilmelidir (7). Örneğin; doğumdan önce bulaşan Toxoplazmoz hidrops fetalis’li eritroblastosis ile kızamıkçık, herpesvirüs, citomegalovirüs, Treponema pallidum’lu infeksiyonlarla karışabilir. Tanı konulurken karşılaşılan her tablo ayırıcı tanı ile birlikte değerlendirilmelidir (122). Tanı yöntemleri direkt ve indirekt olmak üzere iki ana başlık altında incelenebilir.

I.1. Direk Tanı Yöntemleri

I.1.1. Toxoplasma İzolasyonu:

Etkenin kan veya diğer vücut sıvılarından izolasyonu akut infeksiyon tanısı koydurur (7). Toxoplazmozda parazit beyin– omurilik sıvısından, derideki lezyondan, lenf bezlerinden,

kandan, beynin ve kemik iliğinin ponksiyonu ile elde edilen materyalden, balgamdan, idrardan ve biyopsi ile tespit edilebilir (122). Bunun yanında, akut infeksiyon ve konjenital infeksiyonda CD4/CD8 oranının belirlenmesi tanıya yardımcı olabilir (125). İzolasyon zorunlu hücre içi paraziti olan *T. gondii*'leri canlı hücrelerde üretmek esasına dayanır (3). Etkenin plasentadan izole edilmesiyle konjenital infeksiyon tanısı konabilir; ancak kesin tanı fetal dokulardan izole edilmesiyle konur. İzolasyon için alınan örnekler homojenize edilip filtreden geçirildikten sonra fare peritonuna inoküle edilirler. Materyelin dondurulması ve ya formalin içinde saklanması parazitleri öldüreceğinden, bu tür işlemlerden kaçınılmalıdır (100). İnokülasyondan 6-10 gün sonra peritoneal sıvının incelenmesi ile etken gösterilir. Eğer fare ölürse inceleme erken yapılır. İnsanda patojen olan bazı suşlar farede patojen olmadığı için yaşamaya devam eden farelerde 6 hafta sonunda Toxoplasma antikoru tayini yapılmalıdır. Toxoplasma izolasyonu için doku hücre kültürleri de kullanılabilir. Bunların elde edilmesi daha kolaydır ve 3-6 gün gibi daha kısa sürede sonuç verirler. Ancak duyarlılıkları daha düşüktür (7). Deney farelerde yapılıyor ise, fare periton sıvısı inokülasyonun 6-8. günlerinde kontrol edilmelidir. Eğer fareler ölmez ise, 6. haftada kuyruk veya kalp kanları alınır ve özgül antikörlerin oluşup oluşmadığı araştırılır. Tanı, deney farelerinin beyinlerinde kistlerin ortaya konulması ile doğrulanır (100). Fakat duyarlılık oranı düşüktür. *T. gondii* intrasellüler bir parazit olduğundan yapay besiyerlerinde üretilemez. Üretilmelerinde embriyonlu tavuk yumurtası, doku kültürleri, deney hayvanlarına enjekte edilmeleri gibi canlı doku ve hücreler kullanılır. *T. gondii* oksijen ve glikojen kullanılıp karbondioksit oluşturmaktadır. Ana enerji kaynağı glikojendir. Trofozoitleri konakçı organizmasının savunma mekanizmasını etkileyebilir. Örneğin, Lizozom-Fagozom birleşmesini önleyerek fagozomun asidifikasyonunu engeller bu sayede makrofajların öldürücü etkisinden korunmuş olur (81).

Bir hastanın kan ve ya damar dışı sıvılarından *T. gondii* izole edilmesi, hastalığın büyük bir olasılıkla akut dönemde olduğunu gösterir. Buna karşın, kas, akciğer, beyin ve göz gibi dokulardan biyopsi veya otopsi sonrası *T. gondii* izolasyonu, bu dokularda parazitin doku kistlerinin mevcut olması anlamına geldiğinden, hastalığın kronik dönemde olduğuna işaret eder (34, 100).

I.1.2. Vücut Sıvılarında Antijen Gösterilmesi

EIA yöntemiyle serumda antijen saptanabilir. Akut Toxoplazmozlu hastalarda IgM tipi antikörler oluşmadan önce antijenin kaybolduğu gösterilmiştir. Yerini PCR yöntemine bırakmıştır (7).

I.1.3. Histolojik Tanı

Doku kesitlerinde veya vücut sıvılarında takizoitlerin görülmesi akut infeksiyon tanısını koydurur. Nekrotik lezyonlar kenarında çok sayıda kist görülmesiyle de olası tanı konabilir. Boyalı doku kesitlerinde takizoitleri görmek zordur. Bu nedenle floresan antikor tekniği ve peroksidaz-antiperoksidaz tekniği ile daha kolay tanı konabilir (7, 124). Elde edilen materyalden hazırlanan preparasyon Romanowsky yöntemlerinin birisi ile boyanır ve incelenir; bu yöntem parazitin morfolojisini incelemeye ve böylece Toxoplasmayı tanımaya yeterlidir. Dokuda kist şekillerinin görülmesi oldukça karakteristiktir, fakat bunlar her vakada bulunamamaktadır; ayrıca bunları başka mikroorganizmalarla karıştırmak mümkündür. Dokuların her tarafında kistler yapılmadığından bu kistlerin bulunması tesadüfe bağlıdır.

Kanda akut safhada infeksiyonun 4. günden itibaren antijen saptanabilmektedir. Bunu ortaya çıkarmak için mikrotitre çukurlarına bilinen antikorlar emdirilir. Serum (idrar, amnion sıvısı) ile muamele edilir, yıkanır, yeniden başka bir hayvanın anti-Toxoplasma antikoruna konur, yıkanır. İkinciye etkili ve peroksidazla birleşik antikor konur, yıkanır, enzimin etkileyeceği O panilenedimin konur; etkisi incelenir (125).

Özellikle embriyonal fibroblastlarda (MRC 5) invitro kültür ya da PCR son derece güvenilir sonuçlar veren yöntemlerdir. Ancak bu yöntemlerin pratikte kullanımı oldukça zordur. Dikkatli teknik işlemler ve teknik özelliklerin standardizasyonunu gerektirmektedir (23, 118).

I.2. İndirek Tanı Yöntemleri

I.2.1. Antikor Gösterilmesi:

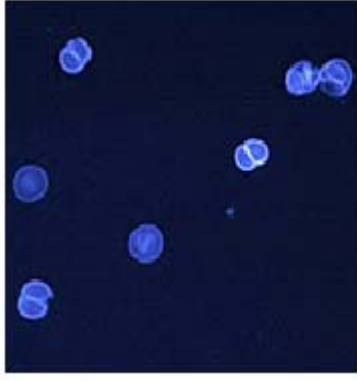
Toxoplasmaya özgül antikorların serolojik yöntemlerle gösterilmesi tanıdaki en önemli yöntemlerdendir. Çoğu toplumda Toxoplasma seroprevalansının yüksek olması serolojik testlerde karşılaşılan önemli bir sorundur. Diğer bir sorun da kullanılan testlerin yalancı pozitif veya negatif sonuçlar vermesidir (7). Serumda antikor saptanmasında kullanılan serolojik testler şunlardır (7).

I.2.1.1. Sabin-Feldman Boya Testi:

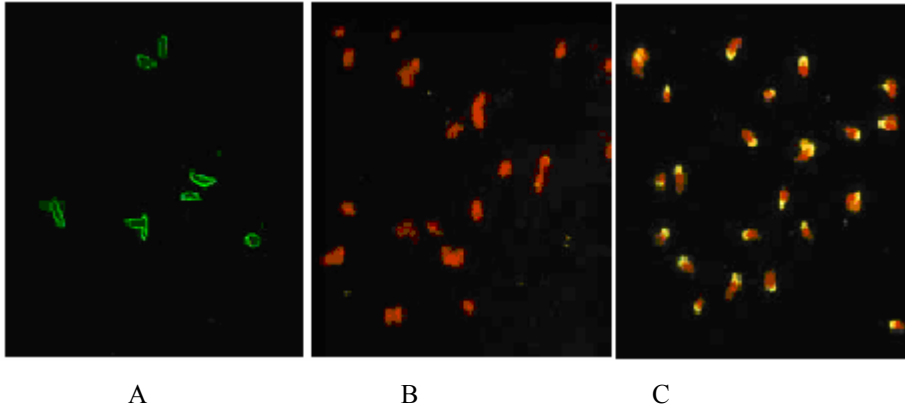
Özgüllüğü ve duyarlılığı yüksektir. Referans test olarak kullanılır (7). Sabin-Feldman boya testi yaşayan *Toxoplasma gondii* takizoit antikorları bağışıklık serumları içindeki metil alkol sebebi ile benzerliklerini kaybederler tezine bağlı olarak duyarlı ve özel olan dye testi hala referans olarak kullanılmaktadır (110, 87). Testin temelinde, hasta serumunda bulunan ab'ların kompleman varlığında canlı takizoitleri nötralize ederek onların metilen mavisi ile boyanmalarını engellemesi yer alır. Test IgG tipi ab'ların varlığını gösterir (7, 100). Bu ab'lar enfeksiyonun bulaşmasından 1- 3 hafta sonra boya deneyini oluşturan antikorlar yükselmekte, 6- 8 haftada en yüksek seviyesine varmakta ve uzun süre kanda kalmaktadırlar (124). Bazı sağlıklı kişilerde de yüksek titreler saptanabilir (7). Titre 1: 16000– 1: 640000'e varabilir. 1:4– 1:64 pozitiflik bütün hayat boyunca sürebilir (125). Canlı mikroorganizmaya gereksinim göstermesi nedeniyle yerini başka yöntemlere bırakmaya başlamış bir yöntemdir (7). IgM antikorları ise IgG antikorlarından daha önce gelişmeye başlar. 4 haftada en yüksek seviyeye ulaşarak en çok 6-8 ay içinde kaybolur. Bu amaçla hastalığın klinik dönemini saptamak için farklı özgül globülin fonksiyonlarının değişik yöntemlerle (IFAT, K.B.R, ELISA) tesbiti tanı yönünden değer taşır.

I.2.1.2. IFAT:

Boya deneyine en yakın sonuçlar indirekt floresanlı antikorlar yöntemiyle alınmaktadır. Bununla beraber en son deney, Lupus eritamatozus'lu(ANA) ve romatoid artritli (RF) hastalardaki gibi çekirdeğe etki eden antikor bulunan hastalarda yalancı pozitif sonuç vermektedir (123). Uygulaması kolay, güvenli ve ekonomik olduğu için yaygın olarak kullanılmaktadır. IgG tipi ab'ları gösterir. Tek başına bu yöntem ile tanı konulabilmesi için, çift serumla çalışılması ve serokonversiyonun saptanması gereklidir. Titre tayini yapılamadığı için titrelerin Sabin-Feldman testi ile saptanması gerekir. Bazı ANA(+) serumlar ve IgG seviyesi düşük olan serumlar yalancı negatif sonuç verebilir.



Şekil- 13. *T. gondii*'nin sporlanmış ve sporlanmamış ookistlerinin UV flöresan mikroskobundaki görünümü.



Şekil- 14. A: Formalin ile fikse edilen *T. gondii* takizoitlerinin immünfloresan ile boyanması (IFA). Bu pozitif bir reaksiyondur (takizoitler + insan antikorları + FITC-labelled antihuman IgG = fluorescence).

B: *T. gondii* antikorlarının IFA' daki negatifliği C: *T. gondii* antikorlarının IFA' daki negatifliği, kutupsal boyanma reaksiyonu.

1.2.1.3. İndirekt Hemaglutinasyon Testi:

İHAT, başka seçeneklerin bulunmadığı geçmiş dönemlerde çok kullanılmıştır. Pratik, ucuz ve çabuk sonuç veren bir yöntemdir. Ancak bu yöntemle saptanan antikorların geç oluşmaları, akut infeksiyonlarda yalancı negatif sonuçlar alınmasına yol açabilmektedir. Bir diğer önemli dezavantajı konjenital Toxoplazmoz tanısında yardımcı olamamasıdır (100). Sabin feldman ve IFA'lı antikor deneylerindeki farklı antikorları ölçmektedir. Boya antijeninin hücre zarıyla, hemaglutinasyonun stoplazma ile ilişkisi olduğu kabul edilmektedir

(124). Gebelerde akut infeksiyon tanısında kullanılmamalıdır. Yalancı negatif sonuçları verebileceğinden konjenital Toxoplazmoz tanısında da kullanılmamalıdır.

I.2.1.4. Kompleman Fiksasyon Testi:

Komplement bağlanması boya deneyinden sonra pozitifleşir ve aylarca, senelerce pozitif kalabilir, fakat kronik durumlarda negatif olabilir. Negatifken pozitifleşen veya titresi yükselen deney aktif infeksiyonu gösterir (123). Akut infeksiyonu gösterememesi ve yalancı negatif sonuç vermesi nedeniyle fazla kullanılmamaktadır (7).

I.2.1.5. Aglütinasyon Testi:

Ag ile kaplanmış lateks parçacıklarının serumda bulunan özgül ab'lar tarafından agglutine edilmesi prensibine dayanır. IgG tipi ab'ları göstermek için kullanılır. Serumda bulunan doğal IgM yapılı ab'lar yalancı pozitif sonuç verebileceği için test kitine 2-merkaptotanol eklenmiştir. Yapılması basit ve ucuz bir test olduğu için gebelerin taranmasında kullanılabilir.

I.2.1.6. Presipitasyon ve Flokülasyon Yöntemleri:

Bu yöntemlerden gerek immünodiffüzyon, gerekse immünoelektroforez yöntemlerinin uzun zaman alması ve çok antijen gerektirmeleri nedeniyle rutinden çok antijen ve antikorların çeşitli özelliklerinin araştırılmasında kullanılır.

I.2.1.7. IgG EIA:

Yaygın olarak kullanılan bir testtir. Kitler arası farklılıklar nedeniyle özgüllük ve duyarlılıkları farklılıklar gösterebilir.

I.2.1.8. IgG Avidite Testi:

Akut Toxoplazmozda oluşan IgG tipi antikorların aviditesi düşüktür. İnfeksiyonun kronikleşmesi ile avidite artar, bu artış için yaklaşık 6 ay süre geçmesi gereklidir. Bu avidite farklılığından yararlanılarak akut ve kronik infeksiyon ayırt edilebilir.

I.2.1.9. IgM IFAT:

IgM' yi özel olarak ortaya çıkarmak için kullanılan indirekt floresanlı antikor deneyinde (IgM IFAT) önemli sonuçlar elde edilmektedir. IgM, IgG'den daha önce ortaya çıkar ve daha önce kaybolur. Bu antikorlar erkenden belirmekte 3- 5 aydan fazla sürmemektedir (7, 127). IFAT ile infeksiyonun ilk haftasında IgM saptanabilir. Hızla artan titre sonra düşmeye başlayarak birkaç ay içinde kaybolur. Bazı hastalarda düşük titreler 1 yıl veya daha fazla devam edebilir (7). Yani bu yöntem ile konjenital Toxoplazmoz tanısı erken konulabilir (100). Bu deney yeni infeksiyonu göstermektedir. Yine süt çocuklarında bu IgM'nin saptanması antikorların anneden çocuğa geçmediğini ve doğumdan önce bulaşan Toxoplazmozun varlığını gösterir (125). İmmün yetmezliği olan hastalar, bazı aktif oküler Toxoplazmozlu bireyler ve konjenital Toxoplazmozlu bebeklerde IgM antikorlarının bazen saptanamaması, yöntemin güvenilirliğini azaltmaktadır. Aynı şekilde, IgG blokan antikorları içeren serumlar ile çalışıldığında, bu antikorlar ortamdaki uzaklaştırılmadığı takdirde, antinükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF) pozitifliğine bağlı olarak yalancı pozitif sonuçlar görülebilir. Serumda bulunan IgG yapısındaki blokan antikorlara bağlı olarak yalancı negatif sonuçlar görülebilir (100).

I.2.1.10. DS-IgM EIA (Double Sandwich IgM EIA):

Bu test IgM EIA ve IgM IFAT'dan daha özgül ve duyarlıdır. RF ve ANA pozitifliğine bağlı yalancı pozitiflikler bu testte görülmez.

I.2.1.11. IgM ISAGA (IgM Immunosorbent Agglutination Assay):

Hastaya ait IgM tipi antikorların katı bir yüzeye yapıştırılıp formalinle fikse edilmiş mikroorganizma veya antijenle kaplı lateks parçacıklarıyla karşılaştırılması prensibine

dayanır. Özgüllük ve duyarlılığı IFAT'tan daha yüksektir. Aynı teknikle IgA ve IgE tipi antikorlar da saptanabilir.

I.2.1.12. IgA EIA:

Akut Toxoplazmoz ve konjenital Toxoplazmozun tanısında IgM titresi saptanmasından daha üstündür. Toxoplazmik koriyoretinitli yetişkin olguların büyük çoğunluğunda pozitifdir. Toxoplazmik ensefalitli olgularda ise nadiren pozitif saptanmıştır. 12 hastada yapılan bir çalışmada cELISA (capture ELISA) ile IgA tayini ve IgM saptanmasının birlikte kullanılmasının akut enfeksiyon tanısında daha etkili olacağı ileri sürülmüştür.

I.2.1.13. IgE EIA:

Spesifik IgE tipi antikorlar akut Toxoplazmozda, konjenital Toxoplazmozda ve konjenital Toxoplazmik koriyoretiniti olan çocuklarda pozitif olarak saptanabilir. IgE seropozitifliğinin süresi IgM ve IgA'dan daha kısadır; bu nedenle kısa süre önce geçirilmiş enfeksiyon tanısında kullanılabilir. Toxoplazmik ensefalitte daha sık pozitif saptanır ve tanıda kullanılabilir. Serokonversiyon gelişen 10 gebe kadında yapılan bir çalışmada IgE tipi antikorların enfeksiyondan kısa süre sonra ortaya çıktığı ve 3- 5 ayda kayb olduğu saptanmıştır. ISAGA ile yapılan bu çalışmada duyarlılık %79,5 ve özgüllük %98 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak IgE saptanmasının akut veya reaktif Toxoplazmozun erken tanısında kullanılabileceği ancak negatif sonuçların akut enfeksiyonu ekarte ettiremeyeceği bildirilmiştir (82).

I.2.1.14. VIDAS (Vitek Immuno Diagnostik Immun Assay):

VIDAS *T.gondii*'ye karşı serumda oluşan anti-Toxoplasma antikorlarının kantitatif olarak ölçülebilen enzime bağlı bir florasan assay yöntemidir.

ELİSA IgM ve IgG testlerinin uygulama yöntemleri ve sonuçları, klasik ELİSA testlerinden farklı değildir. Duyarlı ve güvenilir olması, çok sayıda serumun aynı anda incelenebilmesi, bu yöntemin önemli avantajlarıdır.

Parazitin henüz tam olarak bilinmeyen kompleks antijenik yapısı içindeki bazı komponentler belirlenmiştir. Bunlardan parazitin major yüzey proteini olan P30, *T. gondii* enfeksiyonunun erken döneminde immün cevabı uyarmaktadır.

Yakın zamanlara kadar tüm serolojik testlerde spesifik IgM antikorlarının saptanması amaçlanmaktaydı. Ancak, IgM antikorlarının yanlış pozitiflikler veya değerlendirmede karışıklıklara neden olması, araştırmacıları yeni testler geliştirmeye yöneltmiş ve gerek varlıklarının kısa sürmesi, gerekse özgüllükleri nedeniyle, son zamanlarda spesifik IgA ve IgE antikorlarını araştıran testler geliştirilmiştir (111).

Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

ELISA, hazırdaki antijen-antikor kompleksine, enzim ile işaretli antiglobulin ve substrat eklenerek örnekteki antikor varlığına bağlı şekillenecek renk değişiminin gözlenmesi esasına dayanmaktadır. Kimyasal bir olay olan renk oluşumu enzim aktivitesine bağlıdır. Günümüzde uygulama kolaylığı ve düşük maliyetinin yanında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeni ile laboratuvarlarda *T. gondii* taramaları için en sık ELISA yöntemi kullanılmaktadır (3, 82).

Spesifik IgA antikorları akut infekte erişkinlerde ve konjenital Toxoplasmosizli yeni doğanlarda ELISA yöntemiyle serumda saptanabilmektedir. Erişkin Toxoplasmik korioretinitli hastada % 86 IgA antikorları saptanmıştır. Toxoplasmik ensefalitli AIDS hastalarının serumunda IgA antikorları ELISA ile nadiren saptanır (3, 5, 41, 82). Akut infekte erişkinlerde konjenital Toxoplasmozisli yeni doğanda ve konjenital Toxoplasmozis korioretinitli çocuklarda serum ELISA ile IgE antikorları saptanabilir. Toxoplasma spesifik IgE antikorları ELISA ile Toxoplasmik ensefalitli az sayıda hastada saptanmıştır. Romatoid faktör ve ANA'nın neden olduğu yalancı pozitiflik bunda görülmez. Ancak pahalı olması nedeniyle tercih edilmemektedir (3, 5, 82).

1.2.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PCR, serolojiye alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır. *T. gondii* DNA'sı saptanması; akut infeksiyon, oküler Toxoplasmoz ve konjenital Toxoplasmoz tanısında çok değerlidir ve yanlış pozitifliğin ekarte edilmesi için en az iki kez çalışılması önerilmektedir. Ayrıca ELISA tekniği ile vücut sıvılarında antijen araştırması yapılabilir ancak PCR kadar başarılı değildir (114). PCR ile örnekte bulunan çok az sayıdaki patojen saptanabilir hale getirilir. Toxoplasmagondii'nin p30 genini kodlayan gen bu amaçla kullanılmaktadır (7).

Birçok çalışmada *T. gondii* B1 geni PCR gen amplifikasyonunda bulunan bir belirleyici olarak kullanılır (121). Bu çalışmaların ardından ortaya birçok sonuç atıldı. B1 gen

amplifikasyon prosedürü ayrı bir tek paraziti ve 100.000 akyuvarın içerisinde en az 10 paraziti bulmada bile yeterli derecede duyarlıdır. PCR tekniğinin merkezi sinir sistemi bozukluğu ya da belirsiz ateşi olan AIDS'li hastalardaki Toxoplasma teşhisinde kullanımı umut vericidir. PCR ile kanın incelenmesi ile beyinde tekrarlanan kistlerdeki Toxoplasmanın teşhisinde yararlı olacağı düşünülmektedir.

I.2.3. Cilt Testleri

Bu testlerde hücresel immün yanıt ölçülmektedir. Toxoplazmozda tüberkülin tipinde geç reaksiyon veren bir allerji meydana gelmektedir; bundan dolayı antijenin deri içine verilmesinden 24 saat ve 48 saat sonra muayene edilerek Toxoplazmoz allerjisi incelenir. Cilt testleri toplumdaki kronik infeksiyon prevalansını saptamada kullanılır. Yalancı pozitif sonuç nadirdir. İntrakutan 0,1 ml antijen verdikten 48 saat sonra 10mm üstündeki endürasyonlar pozitif sonuç olarak kabul edilir.

Serolojik deneylerde olduğu gibi deri deneyinde de antijen, infeksiyonlu embriyonunun koryoallontois zarından veya periton yoluyla enfekte edilmiş farelerin periton eksüdasından, kobay böbrek hücre kültüründen, kontrol antijende homolog fakat enfekte olmayan dokudan, söz gelişi enfekte olmayan tavuk embriyonu koryoallontois zarından veya fare dalağında hazırlanır.

Test deri içine iki yere 0,1ml antijen (Toxoplasmin ve kontrol antijen) verilerek yapılır. Kontrol antijenin verildiği yerde reaksiyon olmadığı halde Toxoplazmalı antijenin girdiği deride 48 saat sonraki muayenede, sertlikle beraber eritemin 10mm ve daha büyük olarak bulunması pozitif sonucu gösterir.

Toxoplasminin verildiği deride 12 saat sonra çoğu polimorf nüveliler olmak üzere lökositler salgılanmaya başlar. 24-48 saat arasında lenfositler ve makrofajlar baskınlaşır ve tepkinin şiddeti damarlar etrafındaki infiltrasyonuna göre değişir. Deri deneyindeki reaksiyonun şiddeti ile antikor seviyesi arasında bir ilişki yoktur. Deri deneyi hipererjisi, boya deneyini pozitifleştiren antikorlardan daha geç ortaya çıkar ve uzun süre devam eder, fakat serum antikorları daha uzun süre pozitif olarak kalır (122).

I.2.4. Antijene Özgül Lenfosit Transformasyonu ve Lenfosit Tiplendirmesi

Antijen spesifik lenfosit transformasyon testinin geçirilmiş infeksiyonun tanısında çok duyarlı ve spesifik bir test olduğu ve 2 aydan büyük bebeklerde konjenital infeksiyonun

tanısında yararlı olduğu bildirilmiştir. İmmün sistemi normal, Toxoplasmik lenfadenopatili yetişkin hastalarda TS/TH oranının değıştiği ve TS sayısının belirgin şekilde arttığı saptanmıştır. Benzer bozukluk konjenital Toxoplazmozlu fetuslerde de görülmüştür. Yetişkinlerde görülen bu bozukluk akut edinsel Toxoplazmozun tanısında kullanılabilir (100).

I.2.5. Görüntüleme Yöntemleri

Toxoplasmik ensefalit tanısında CT, MR, başarı ile kullanılmaktadır. Akut enfeksiyonu takiben spesifik antikor titresi hızla artar, bir süre yüksek değerini korur. Bunu takip eden aylarda titre yavaş yavaş düşer. Klasik kabul edilen bu tablo her hastada ortaya çıkmamaktadır. Akut bir Toxoplazmoziste antikor seyri dört basamakta incelenir.

Olguların %80'inde, öncelikle spesifik IgM'lerin belirlediği ve birkaç ay yüksek kaldığı görülür. Daha sonra IgG titresi artar, 6-12 ay kadar bir süre yüksek kalır, zamanla yavaş yavaş azalır ve düşük titrede kalır.

Olguların %5'inde, özellikle immün yetmezliği olan hastalarda klinik bulgular şiddetlidir. Yıllar boyu IgG yüksek titrede tespit edilir. Veya IgG ve IgM' in birlikte varlığı söz konusudur. İnfekte kişilerin % 5-10'unda IgM yanıtı görülmesine rağmen IgG yanıtı görülmez, özellikle tedavisi erken başlayanlarda ya da yeterli antijen uyarımı olmayan kişilerde görülür. İnfekte kişilerin %5'inde, spesifik IgM yanıtı görülmesine rağmen IgG düzeyi ise oldukça yüksektir. Bu durumda reinfeksiyon görülür.

Konjenital Toxoplazmoz araştırmasında, çocukta IgG antikorlarının plasentadan pasif olarak geçeceği dikkate alınarak, yeni doğanda yapılacak araştırmalarda IgM pozitifliği aranmalıdır. Anne kaynaklı IgG'ler bebekte 12 aya kadar gösterilebilir. Bu sırada spesifik IgG düzeylerinin düşmediği, hatta arttığı olgular Toxoplazmozis olarak değerlendirilebilir.

Toxoplazma enfeksiyonlarında görülen başlıca dört klinik tablonun tanısı şu kriterlerle konabilir.

Tablo- 2: Toxoplazmozda Tanı

KLİNİK TABLO	TANI KRİTERLERİ
<ul style="list-style-type: none">İmmün sistemi sağlam hastada akut edinilmiş Toxoplazmoz	<ul style="list-style-type: none">Negatiften pozitif serokonversiyonun gösterilmesi.Üç hafta arayla alınan iki serumda iki kat titre artışı.Yüksek IgM titresi ile birlikte tek yüksek IgG titresi (>1/1000). Düşük DS-IgM EIA titresi 4 ay veya daha önce geçirilmiş infeksiyonu gösterir.
<ul style="list-style-type: none">İmmün sistemi bozuk hastada akut edinilmiş Toxoplazmoz	<p>İmmün sistemi sağlam hastalardaki kriterler kullanılabilir. Ancak IgM ve IgG’de iki kat titre artışı görülmeyebilir. Bu nedenle bu grup hastalarda doku biyopsileri ve yaymalarla veya <i>Toxoplasma gondii</i> DNA PCR ile kesin tanı konulmalıdır.</p>
<ul style="list-style-type: none">Oküler tutulum	<ul style="list-style-type: none">Düşük titrede Ig varken tipik retinal lezyonlar bulunması. Aqueous humor sıvısında antikor saptandıktan sonra $^1C \geq 8$ olarak bulunması.
<ul style="list-style-type: none">Konjenital Toxoplazmoz	<ul style="list-style-type: none">Dye yada IFA testinde sürekli yükseliyorsa Plasental sızıntı olmadığında pozitif IgM testi ²

*C= Sıvıda ab titresi x Serum Ig kons./ Serum ab titresi x Sıvıda Ig kons.

İmmün sistemi normal hastada akut edinilmiş Toxoplazmoz tanısında serolojik testlerle akut/kronik ayırımı yapılamıyorsa IgA, IgE ve AC/HS (Ayırt edici agglutinasyon testi) testleri yapılmalıdır.

Oküler Toxoplazmozlu hastalarda IgM genellikle saptanamadığından ve IgG titreleri de düşük olduğundan aqueous humor'da lokal sentezlenen antikorların titrelerini ölçerek tanı koymak daha pratiktir (7, 96).

İmmün sistemi normal bireylerde negatif dye ve IFA test sonuçları akut Toxoplazmoz sonuçlarını engeller (12).

Toxoplazmozisin multidisipliner bir konu olduğu düşünülürse tanıda genel bir yaklaşımdan çok farklı yöntemlerle tanı kriterlerinin belirlenmesi ve protokollerinin tespiti bu amaçla seçilecek yöntemlerin özgünlüğünün ve duyarlılığının dikkate alınması açısından büyük önem taşır (7).

İ. SEROLOJİK TEST SONUÇLARININ YORUM ve DEĞERLENDİRMESİ

İmmün yönden sağlam bir kişide, konvansiyonel bir yöntem ile saptanan herhangi negatif bir sonuç, pratik olarak Toxoplazmoz tanısından uzaklaştırır. Tek serum ile karar verebilmek için hasta kanındaki IgG tipi antikorların 1/1000'in veya IgM tipi antikorların 1/160'ın üzerinde bir titrede olması gereklidir. Diğer taraftan akut dönem hasta serumunda negatif ve ya düşük titrede antikor saptanması durumunda, 3- 4 hafta sonra alınan ikinci serumda serokonversiyon titresinin 4 kat artışı kesin tanı için koşuldur.

İmmün yetmezliği olan olgularda, örneğin AIDS'lilerde bazen kandan *Toxoplasma gondii* izole edilebilmektedir. Bunun dışında kesin tanı çoğu kez BOS veya beyin biyopsi materyalinde parazitlerin saptanması ile konulmakta, immün yetmezlikli hastalarda uygulanabilecek bir diğer serolojik tanı yöntemi ise, vücut sıvılarındaki (örn. BOS) antikor titresinin, serum antikor titresi ile kıyaslanmasıdır. Bulguların değerlendirilmesinde (C=BOS

antikor titresi X Serum γ -globülin düzeyi / Serum antikor titresi X BOS γ -globülin düzeyi) formülünden yararlanılır (78, 96).

Oküler Toxoplazmoz olgularında genellikle IgG antikorları düşük düzeydedir. IgM antikorları ise bulunmamaktadır. Bu yüzden çoğu kez klinik belirti ve bulgulara dayanılarak tanı konulmaktadır. Ancak diğer humor aqueous'un incelenmesi mümkün olur ise yukarıda değinilen formülden yararlanmak olasıdır.

Konjenital Toxoplazmoz olgularında ise IgG tipi antikorlar transplasental olarak anneden bebeğe geçebildiğinden, tanı değerleri kısıtlıdır. Bu antikorlar, yenidoğanda aktif Toxoplazmoz yok ise, başlangıç titresine bağlı olarak 6- 12 ay içinde kaybolurlar. Buna karşın bebekte infeksiyon varsa, genellikle 3. aydan itibaren IgG sentezi başlar ve bebekte anti-Toxoplasma IgG titresi düşmez. IgG tipi antikorlar ile karar vermek durumunda kalınacak ise 1/1000'in üzerindeki antikor titresi veya düşmeyen yada zaman içinde yükselen antikor düzeyleri tanıyı büyük bir olasılıkla destekler (78, 96). Diğer taraftan IgM tipi antikorlar sağlam plasentadan geçemezler. Ancak plasentada herhangi bir sızıntı olur ise doğumu yaklaşan bebeklerin ilk günlerinde serumlarında saptanabilirler. Bu gibi durumlarda, IgM'lerin yarı ömrü yaklaşık 5 gün olduğundan, doğumu izleyen hafta içinde serum düzeyleri hızla azalacaktır. Bu yüzden, doğumu izleyen bir kaç hafta boyunca yapılan testlerde serum IgM düzeyinin düşmemesi veya yükselmesi konjenital Toxoplazmoz lehinedir.

K.AYIRICI TANI

Toxoplasma gondii'ye bağlı lenfadenopati; infeksiyöz mononükleoz, CMV mononükleozu, tüberküloz, tularemi, kedi tırmalaması hastalığı, sarkoidoz, lenfoma, metastatik karsinoma ve lösemiden ayırt edilmelidir. Bunlar arasında lenfomalar ve Hodgkin hastalığı en çok problem teşkil edenlerdir. Yine lenfadenopati ve makülopapüler döküntü ile seyreden Toxoplazmoz olguları, splenomegali ve atipik lenfositlerin de ortaya çıkmasına neden olduğundan infeksiyöz mononükleoz ve kızamıkçık ile çok karışmaktadır.

Akut Toxoplazmozun çeşitli organ tutulumları ile seyreden ağır klinik formlarında ise hastalık tablosu, diğer nedenler ile oluşabilen pnömoni, hepatit, miyokardit ve ya polimiyozit olgularını taklit edebilmektedir. *Toxoplasma gondii*'ye bağlı; akut SSS infeksiyonları ise, başta HSV ve CMV olmak üzere, viral etkenler ile oluşan

meningoansefalitler, fungal ansefalitler, tüberküloz, psikoz, serebral hemoraji, multifokal lökoansefalopati ve SSS lenfomalarından ayırt edilmelidir. Özellikle immün yetmezliği olan hastalarda, BOS'da pleositoz ve protein yükselmesine karşın herhangi bir bakteri veya mantarın saptanamaması, Toxoplazmoz destekleyen bir bulgu olarak akla gelmelidir.

Konjenital Toxoplazmoz; eritroblastozis fötalıs, kızamıkçık, herpes ve sitomegalovirüslerine bağlı konjenital infeksiyonlar ile *Treponema pallidum* ve *L. Monocytogenes* ve diğer nedenlerden ötürü yenidoğanlarda görülen infeksiyöz ansefalopati ve sepsisten ayırt edilmelidir. Bu tür olgularda BOS'da protein artışı subklinik veya belirgin konjenital Toxoplazmoz için önemli bir kriterdir. Oküler Toxoplazmoz; tüberküloz, sifiliz ve leprada oluşan posterior üveit olguları veya oküler Toxoplazmoz sendromu ile karışabilmektedir.

L. TOXOPLAZMOZ TEDAVİSİ

Uygulanacak tedavi protokolü hastanın kliniğine ve immün sistem yeterliliğine göre belirlenir. Yalnızca lenfadenopati formu görülen, semptomları şiddetli olmayan immünkompetan erişkinlerde tedaviye gerek duyulmayabilir. İmmün yetmezlik durumlarında 6 ay veya daha uzun süre tedavi sürdürülebilir. Bugün kullanılanlar içinde Toxoplazmoza karşı çok etkin bir kemoterapötik yoktur. Tüm kemoterapötikler sadece takizoitler üzerine etkili olup doku kistleri bunlara direnç göstermektedir. Bu preparatların ortak özellikleri parazitin trofozoit şekline etkili, dokulardaki ve özellikle de beyindeki kistlerine etkisiz olmalarıdır. Fakat Azitromisin ve atovaquone'de farklı sonuçlar alınmıştır.

En etkili müdahale primetamin ve sulfadiazin'in kombine kullanılmasıdır. Bu ilaçlar kombine halde sinerjistik olarak hareket etmekte parazitin dihidrofolat redüktaz üretimini durdurarak DNA, RNA ve protein sentezini engellemektedir. AIDS'li hastalarda ise tedavi hiç kesilmeden devam ettirilir.

1. Pirimetamin (Daraprim):

Pirimetamin, diaminopirimidin sınıfından bir kemoterapötiktir. Daraprim adlı ticari preparatı vardır. Ancak bu preparat serbest piyasada satılmamakta, aynı zamanda bir sıtma

ilacı da olan Sülfonamidler ile beraber kullanıldıklarında, trofozoitlere olan etkilerinde sinerjizm görülür (56).

2. Sülfadiazin:

Sülfonamidler arasında *Toxoplasma gondii*'ye etkili olanlar sülfadiazin ve eşit oranda sülfadiazin, sülfamerazin ve sülfametazin karışımından oluşan trisülfapirimidindir (100).

Pirimetamin ile sinerjistik etki gösterdiğinden kombine kullanılabilir (56, 101, 83). Sülfizoksazol dahil diğer sülfonamidler daha az etkilidir ve Toxoplasmoz tedavisinde kullanılmazlar (100, 81). Kısa etkili bir sülfonamiddir. Yarı ömrü 10- 12 saattir (56).

Hamilelerde ve yeni doğanda kullanılamaz. AIDS'li hastalarda kemik iliği süpresyonu ve nefrotoksik etkisi sık görülür.

3. Klindamisin:

Klindamisin, diğer preparatlara göre, gözde en yüksek yoğunluğa ulaşabildiği için oküler Toxoplazmoz tedavisinde çok kullanılmaktadır (600 mgX4/gün). Oküler Toxoplazmozun patogenezinde aşırı duyarlılığın da önemli bir payının bulunması, özellikle ağır olguların tedavisinde kortikosteroidlerin de kullanılmasına neden olmaktadır (100, 55).

4. Spiramisin:

Toxoplazmoziste kullanılan diğer bir antibiyotiktir. İyi tolere edilmesine karşın sülfonamid + primetamin kombinasyonundan daha az etkilidir. Hamilelerde kullanılabilen spiramisin bebek enfekte olmuşsa hastalığın şiddetini azaltmaz ancak, parazitin anneden bebeğe geçişini %60 önlediği gösterilmiştir. Yenidoğan konjenital infeksiyonlarında da etkili olduğu görülmüştür (55, 98).

5. Araştırma Aşamasındaki Kemoterapötikler

Dapson:

Pirimetamin - sülfadoksin (Fansidar): Primetaminin hematotoksik etkisi yanında teratojenik etkisi de vardır. Bu nedenle hamilelerde ilk 3 ay içinde kullanılmamalıdır. Bu süreç içinde spiramisin kullanılması önerilmektedir. İyi tolere edilebilen bu ilaç parazitin fetüse geçişini %60 oranında engeller. Fansidar daha çok şüpheli ve supklinik infeksiyonlarda kullanılır (3).

Trimetoprim- Sülfametoksazol

Makrolidler- Azalidler

Tetrasiklinler

İmmünoterapi (55).

Klindamisin, azitromisin, roksitromisin, klaritromisin, dapson, tetrasiklinler ve atovakon gibi preparatlar AIDS'li hastalarda görülen TE tedavisinde denenmiş ve kısmen etkili bulunmuşlardır (100).

AIDS'li Hastalarda Tedavi

AIDS'li hastalarda gelişen Toxoplasmik ensefalitin serolojik ve radyolojik olarak tanısı konulduktan sonra ampirik tedavisine başlanmalıdır. Bir haftalık tedaviye rağmen durumu düzelmeyen hastalara biyopsi yapılarak kesin tanı konmalıdır.

Tablo- 3: AIDS'li hastalarda tedavi kombinasyonları

İLAÇ	DOZU
STANDART TEDAVİ	
Primetamin	<i>200mg yükleme dozundan sonra 50-75mg/gün PO</i>
Folinik Asit (Primetaminin oluşturduğu myelosüpresyonu önlemek için verilir)	<i>10-20mg/gün PO, IV ve ya IM (50mg/güne kadar çıkılabilir)</i>

Sulfadiazin veya Klindamisin	<i>4 x 1-1,5g/gün PO</i> <i>4 x 600-1200</i>
ALTERNATİF TEDAVİLER	
TMS	<i>4 x 5mg/kg/gün (Trimetoprim olarak) PO veya IV</i>
<i>Primetamin + folinik asit ve aşağıdakilerden birisi</i> <i>Klaritromisin</i> <i>Azitromisin</i> <i>Atovaquone</i> <i>Dapsone</i>	<i>Standart tedavi dozunda</i> <i>2 x 1g/gün PO</i> <i>1200-1500mg/gün PO</i> <i>4 x 750mg/gün PO</i> <i>100mg/gün PO</i>

AIDS’li hastalardaki Toxoplazmoz tedavisi, ve primer profilaksiden oluşur. İndüksiyon tedavisinden sonra olguların %80’de tekrarlama olduğu için yaşam boyu idame tedavisi yapılmalıdır. İndüksiyon tedavisi en az 3 hafta sürmeli, ağır olgularda 6 hafta veya daha fazla devam etmelidir. AIDS’li hastalardaki Toxoplazmik ensefalit tedavisinde beyin ödemi azaltmak için steroidler kullanılabilir (7).

Oküler Tutulumda Tedavi

Oküler Toxoplazmozlu hastaların spesifik tedavisi semptom ve bulguların gerilemesiyle sonuçlanmıştır. Bir tedavi rejimine göre primetamine ve sulfadiazine (veya trisülfaprimidinler) 1 ay boyunca verilir. Bazı hastalarda vitrektomi ve lensektomi gerekebilir(7). Göz Toxoplazmozunda 50 mg/gün verilir. Oküler Toxoplazmoz epizotlarının büyük bir çoğunluğu kendiliğinden iyileşirler. Bu nedenle tedavi endikasyonu ve stratejisi hakkında değişik görüşler vardır (100). Oküler Toxoplazmosis de tedaviye karar vermek için;

a- Lezyonun görmeyi tehdit eden makula ve papillomaküler bölgede yerleşmesi veya retinada iki disk çapında ve belirgin vitrit ile birlikte olması.

b- İmmünoşüpresif hastalığı olanlarda görülen tüm göz lezyonlarını bu lundurması.

c- Retinada yaygın kanamaya neden olan büyük damarların yakınında lezyonların olması (7).

Konjenital Toxoplazmozda Tedavi

Primetamin 2mg/kg/gün 2 gün ve 1 mg/kg/gün 2- 6 ay ve takiben 1 mg/kg/gün haftada üç kez, sülfadiazin 2x 50mg/kg/gün, folinik asit 5mg haftada üç kez (20mg'a kadar verilebilir) olmak üzere 12 ay süreyle tedavi edilmelidir. Diğer bir tedavi şeklide primetamin + sülfadiazin+ folinik asit 6 hafta ve bunu takiben spiramisin 100 mg/kg/gün 6 hafta verildikten sonra 4 hafta süreyle üçlü kombinasyon ve 6 hafta süreyle spiramisin dönüşümlü verilerek 12 aya tamamlanır. Gebelik sırasında akut edinsel Toxoplazmoz geçiren kadınların tedavi edilmeleri konjenital Toxoplazmoz gelişimini tamamen ortadan kaldırmaz; ancak %60 oranında azaltır. Tedaviye rağmen konjenital Toxoplazmoz gelişen bebeklerde klinik seyirin daha hafif olduğu görülmüştür. Ancak gebeliğin ilk 16 haftasında teratojenitesi nedeniyle primetamin kullanılmamalı, bu dönemde tek başına sülfadiazin verilmelidir (7).

M. KORUNMA

Toxoplazmoza yakalanmada ve korunmada, kişinin yeme alışkanlığı büyük önem taşır (98).

İmmün yetmezlikli hastalarda ve seronegatif hamile kadınlarda korunma çok büyük önem taşımaktadır. Çiğ veya az pişmiş etlerden yapılmış ürünlerin yenmesi önlenmelidir. Etin 66° C'nin üstünde pişirilmesi ve -20° C de 24 saat dondurulması ile doku kistleri ölmektedir.

Çiğ et ve sebzelerle temastan sonra eller iyice yıkanmalıdır (55, 83). Çiğ et ile temas edildiğinde mutlaka eller yıkanmalıdır. Kullanılan bıçak iyice yıkanmadan başka bir madde kesilmemelidir. Ayrıca kullanılan kesme tahtasında yıkanmadan başka bir işlem yapılmamalıdır (83). Ayrıca sebze ve meyvelerin üzerinde de ookistlerin bulunma olasılığı dikkate alınarak yenmeden önce çok iyi yıkanmalıdır. Çiğ yumurta yemekten ve çiğ süt içmekten sakınılmalıdır. 5 dk. kaynamış yumurtada, 3 dk. sahanda pişirilmiş yumurtada da canlı parazit saptanmıştır. Eğer toprak ile uğraşılıyorsa eldiven tercih edilmelidir (83, 72).

Kedi dışkıları ile kirlenme ihtimali bulunan yüzeylerden uzak durmalı kedilerle sıkı ilişkiden kaçınılmalıdır. Kedi dışkısıyla kasaplık hayvanların yemlerinin kirlenmesi önlenmelidir (55). Hamilelerin evde kedi varsa kumunu değiştirmemeli, ayrıca kedinin kumunun 24 saatte değiştirilmesi gerekmekte, çiğ et yedirilmemelidir (83, 124).

İnfekte insan ve hayvanların her türlü vücut salgı ve çıkartılarının etrafa dağılması için özen gösterilmeli, sinek ve hamamböceği gibi artropodların da bulaşımında rol oynayacakları dikkate alınarak mücadelede titizlik gösterilmelidir.

Kan ve kan ürünleri naklinde Toxoplazma seropozitif kişiler verici kabul edilmemelidir. Organ transplantasyonuna bağlı immünyetersiz hastalarda ve lökositten zengin kan transfüzyonu sonucu Toxoplazmoz bulaşımı öldürücüdür. Hamilelerin ülkemizde yaygın olan çiğ et yemek gibi alışkanlıklardan uzak durmaları, çiğ yenen meyve sebzeleri iyi yıkamaları, kedilerin bulunduğu ortamlardan ve özellikle bunların oynadığı kumlardan uzak durmaları öğütlenmelidir. Bu yöntem birçok Avrupa ülkesinde yalnız başına veya tarama testleri ile birlikte başarılı olarak uygulanmaktadır (79, 96). Tüm hamile kadınlarda en az 10-12, gebelik haftasında serolojik testler uygulanmalı ve 20-22. haftada tekrar edilmelidir. Doğuma yakın yeni bir kontrol faydalıdır. İlk testlerde seropozitif kadınların aynı serumlarında IgM bakılmalıdır.

Türkiye'de konjenital Toxoplasma infeksiyonlarının gerçek sıklığının belirlenmesi ve önlenmesi için bir yandan etkin tarama testlerine başlanılırken diğer yandan da toplum eğitimine de önem verilmesi gerekmektedir (71).

Toxoplazmozun, kişisel sağlığı olumsuz etkilemesi dışında, konjenital bulaşma yoluyla, nesillerin geleceğini etkileyeceğini tehdit ettiği, muazzam iş gücü ve ekonomik kayıplara yol açtığı, geri zekalılığa, sekillere ve körlüğe neden olabildiği unutulmamalıdır (98).

Türkiye milli zoonoz komitesinin 2000 yılında almış olduğu kararlarının bir kısmı şöyledir; kadınlar hamile kalmadan önce bir Toxoplazmozis testi yaptırmalı, çocuk park ve bahçelerindeki kum havuzlarına sokak kedilerinin girmeleri engellenmeli, kedilerin fare, kuş v.s. avlanması önlenmeli, hayvan yemlerinin bulunduğu yerlerde kedi bulundurulmamalı, hayvan yem ve sularına kedi dışkısı karışması engellenmeli, et yiyen hayvanlaa çiğ et ve sakatat grubu yedirilmemeli, bir çok AB ülkesinde olduğu gibi evlilik öncesi çiftlerin kan grubu tayininde olduğu gibi Toxoplazmozis testi de yaptırılmasının daha sağlıklı nesiller için önemli olduğunun, nikah işlemleri esnasında tavsiye edilmesine, aşı konusunda çalışmaların desteklenmesi öngörülmüştür (84).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışmasında Şanlıurfa Kadın Doğum Hastanesi ve Şanlıurfa Araştırma-Uygulama Hastanesi, Adıyaman Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi ile Adıyaman 82. Yıl Devlet Hastanesindeki Kadın Doğum kliniklerinde düşük nedeniyle yatan hastalardan kan alınıp hastane laboratuvarında incelendi. Etik onay formu düzenlendi, formdaki sorular direkt olarak kan örneği alınan kişilere soruldu. Hassasiyet ve özgüllüğü %100 olarak belirtilen kitlerden Toxoplasma IgM ve IgG ticari olarak hazırlanmış testler kullanıldı. Abortus şikayetiyle gelen 16-45 yaş arasındaki 247 hastadan örnekleme yapıldı. IgM'de 247 hasta ve 29 Kontrol grubu, IgG'de ise 200 hasta ve 28 Kontrol grubu üzerinde karşılaştırmalar yapıldı. Hastalardan alınan kanlar ELISA cihazında makroelisa tekniği ile çalışıldı. Abbott Axsym cihazı ve ona ait kit kullanıldı. Enzim conjugat sistemiyle immüne assay yöntemiyle makroelisa tekniğiyle bakıldı.

Jelli makroelisa çalışması şu şekildedir:

Çalışmaya katılan kişilerden 5 ml kan örneği düz tüpe alındı. 5000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Tüpün kapağı açıldı. Barkotu ona bağlı otomasyonlu bilgisayardan okunup yerleştirildi. Cihazın ekranından gereken işlemler yapıldı (Ana Menü→Order Status→Host→Hasta Listesi alınır→Run ile çalıştırılır). Cihaz kendisi kitleri okur. Kaç hasta çalışabileceğini bildirir. Son kullanma tarihi, kit hakkında bilgilendirir. Cihaz çalışma konusunda yönlendirildi. Cihazın alt bölümünde RV'ler enzim konjugatı çeker. İçerdeki tepsiye alıp inkübasyona koyar. İçinde bulunan farklı pipetlerle zamanında karışım işlemlerini yapar. Cihazın üst tarafında matrixcell bulunmaktadır. Cihaz, karışımları buraya verir ve okumaya alır. Sonuçlar alındı ve matrixcell çöpe gönderildi.

Genel İlkeler:

Antikor Aramak:

1. Bilinen antijen plastik bir yüzeye yapıştırılır. Plastik tüp, plastik çukurlu tablanın çukurları ve plastik boncuklar bu iş için kullanılmaktadır.

2. Antikor aranacak serum buna eklenir. Titrimetrik çalışmak için antijen bulunan her çukura (plastik tüpe yada boncuğa) serumun çeşitli sulandırımından birim hacim eklenir.

Bir süre bekletildikten sonra dökülür ve yıkanır. Serumda antijene uygun antikor varsa antijene bağlanacak ve yıkama ile gitmeyecektir.

3. Bir enzim ile (örneğin yaban turbu peroksidaz enzimi) işaretlenmiş insan globulini anti serumu eklenir. Bir süre beklenir ve yıkanır. İncelenmekte olan serumda antijene uygun antikor varsa antijene yapışmış olacağından bu son eklenen ve enzim ile işaretlenmiş insan antiglobulinini tutacak ve yıkama ile bırakmayacaktır. Şimdi antijenli yüzeyde antijen, antikor ve enzimli insan antiglobulinini yapışmış durumdadır. İnsan antiglobulinini yerine enzim bağlanmış stafilokok A proteini gibi bir bağlantı molekülü kullanılabilir. Bu proteinin antikorların Fc kısımlarına yapışma özelliği olduğundan antiglobulin gibi iş görür.

4. Enzime uygun bir kromojen substrat eklenir. Sisteme yapışmış enzim bu substratı parçaladığında ortaya çıkan renk, yapılacak kolorimetrik ölçümlerle ölçülerek bağlanmış olan enzim dolayısıyla bağlanmış olan antikor hakkında bilgi edinilebilir.

4.BULGULAR

Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Şanlıurfa Kadın Doğum Hastanesi, Adıyaman Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi ve 82. yıl Devlet Hastanesi kadın doğum kliniklerine abortus tanısıyla yatan 16-45 yaş arasındaki bayanların Toxo IgG ve Toxo IgM'leri ELİSA tekniği ile incelendi. IgM'de 247 hasta ve 29 Kontrol grubu, IgG'de ise 200 hasta ve 28 Kontrol grubu üzerinde karşılaştırmalar yapıldı.

IgM'de 119 Adıyaman ve 127 Şanlıurfa hastası, IgG'de ise 111 Adıyaman ve 89 Şanlıurfa hastası üzerinde karşılaştırmalar yapıldı. İl bazında *Toxoplasma gondii*'ye karşı oluşan antikorların dağılımı aşağıdaki tablolarda verilmiştir.

Yapılan araştırmaya göre IgG'de 128 (%64), IgM'de ise 20 (%8) kişide pozitiflik tespit edilmiştir. IgM'de 227 kişide (%92) negatif, IgG'de ise (%36) oranında negatiflik tespit edilmiştir (Tablo: 4).

IgG'de 182 hayvanlarla teması olan ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olan hastalar ve 94 hayvanlarla teması olmayan ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olmayan hastaların, IgM'de ise 153 hayvanlarla teması olan ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olan hastalar ve 75 hayvanlarla teması olmayan ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olmayan hastaların üzerinde karşılaştırmalar yapıldı. İl bazında yapılan karşılaştırma sonuçları aşağıdaki tablolarda verilmiştir.

Yerleşim yerine göre IgM seropozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Fakat IgG seropozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4: Abortuslu bayanların toplamında IgG ve IgM seropozitifliği

	IgM	IgG
Negatif	227 (%92)	72 (%36)
Pozitif	20 (%8)	128 (%64)
Toplam	247 (%100)	200 (%100)

Çalışmamızda iki ilin çalışmalarına baktığımızda;

Şanlıurfa ilinde IgM’de 7 hastada (%5.5) oranındaki pozitiflik görülürken IgG’de 52 (%58.4), IgM ve IgG’nin beraber görüldüğü 6 hastada (%6.7) oranında pozitiflik tespit edilmiştir.

Tablo 5 : Şanlıurfa ilindeki hastaların IgG ve IgM seropozitifliği

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
IgM (+)	7 (%5.5)	2 (%6.9)
IgG (+)	52 (%58.4)	11 (%39.3)
IgM+IgG (+)	6 (%6.7)	2 (%7.1)

Şanlıurfa ilindeki IgG seropozitifliğinde hayvanlarla teması olan ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olan abortuslu bayanların 51’inde (%57.3) oranında seropozitiflik görülmüştür. Hayvanlarla teması ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olmayan 1 hastada (%1.1) oranında seropozitiflik görülmüş; buna göre seropozitifliği çiğ et tüketenlerde ve hayvan besleyenlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo: 6).

Tablo 6: Şanlıurfa ilinde hayvanlarla temas ve çiğ köfte yeme alışkanlığı durumuna göre IgM ve IgG tablosu

	Hayvanlarla teması olan ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olanlar	Hayvanlarla teması olmayan ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olmayanlar
IgM (+)	7 (%5.5)	0 (%0)
IgG (+)	51 (%57.3)	1 (%1.1)
IgM+IgG (+)	6 (%6.7)	0 (%0)

Şanlıurfa ilinde IgM seropozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımında 16-20 yaşta 1 hastada (0.8) oranında pozitiflik tespit edilirken, 21-30 yaş aralığında 9 (%7.1) hastada pozitiflik görülmüştür. 31-40 yaş aralığında 2 kişide (%0.8) oranında tespit edilirken, 40-45 yaş aralığında ise aynı şekilde 1 kişide (%0.8) oranında pozitiflik tespit edilmiştir. IgG’de ise yine en yüksek seropozitiflik 21-30 yaş aralığında (%46.1) oranıyla 41 hastada görülmüştür. IgM ve IgG’nin beraber görüldüğü en yüksek yaş grubu 21-30 yaş aralığı olmuştur. Yaş gruplarında IgM ve IgG seropozitiflik dağılımı Tablo: 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Şanlıurfa ilinde IgM ve IgG seropozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı

	16-20 yaş		21-30 yaş		31-40 yaş		40-45 yaş	
	Hasta Grup	Kontrol Grup	H. Grup	K. Grup	H. Grup	K. Grup	H. Grup	Kontrol Grup
IgM (+)	1 (%0.8)	0(%0)	9(%7.1)	2(%6.9)	2(%1.6)	0(%0)	1(%0.8)	0(%0)
IgG (+)	3(%3.4)	0(%0)	41(%46.1)	9(%32.1)	26(%29.2)	1(%3.6)	3(%3.4)	1(%1.1)
IgM+ IgG(+)	1(%1.1)	0(%0)	7(%7.9)	2(%7.1)	2(%2.3)	0(%0)	1(%1.1)	0(%0)

Adıyaman ilinde IgM’de 12 hastada (%10.1) oranındaki pozitiflik görülürken IgG’de 76 (%68.5), IgM ve IgG’nin beraber görüldüğü 10 hastada (% 9) oranında pozitiflik tespit edilmiştir. IgM ve IgG seropozitiflik dağılımı Tablo: 8’de verilmiştir.

Tablo 8: Adıyaman ilindeki hastaların IgG ve IgM seropozitifliği

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
IgM (+)	12 (%10.1)	4 (%13.8)
IgG (+)	76 (%68.5)	11 (%39.3)
IgM+IgG (+)	10 (%9)	3 (%10.7)

Adıyaman ilinde ise hayvanlarla teması olan ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olan abortuslu bayanların IgM tablosunda 10 hastada (%8.4) oranında pozitiflik görülmüştür. Hayvanlarla teması ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olmayan 2 kişide pozitiflik (%1.7) oranıyla tespit edilmiştir. Buna göre istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo: 11). IgG seropozitifliğinde hayvanlarla teması olan ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olan abortuslu bayanların 64 hastada (%57.7) oranında seropozitiflik görülmüş, hayvanlarla teması ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olmayan 12 kişide (%10.8) oranında pozitiflik saptanmıştır. IgM ve IgG'nin beraber görüldüğü hasta grubunda hayvanlarla teması olmayan ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olmayanların oranı daha yüksek bulunmuştur. Buna göre seropozitifliği çiğ et tüketenlerde ve hayvan besleyenlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo: 9).

Tablo 9: Adıyaman'da hayvanlarla temas ve çiğ köfte yeme alışkanlığı durumuna göre IgM ve IgG tablosu

	Hayvanlarla teması olan ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olanlar	Hayvanlarla teması olmayan ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olmayanlar
IgM (+)	10 (%8.4)	2 (%1.7)
IgG (+)	64 (%57.7)	12 (%10.8)
IgM+IgG (+)	10 (%9)	47 (%39.2)

Adıyaman'da IgM seropozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı, 16-20 yaşta 1 hastada (%0.8) oranında seropozitiflik tespit edilmiştir. 21-30 yaş aralığında 9 hastada (%7.5), 31-40 yaş aralığında 2 hastada (%1.7) oranında pozitiflik tespit edilmiştir. 40-45 yaş aralığında hiç pozitiflik tespit edilmemiştir. Adıyaman'da IgG seropozitifliği 21-30 yaş aralığında en yüksek düzeyde (%36.9) oranıyla 41 hastada görülmüştür. Tüm yaş grupları değerlendirildiğinde IgG ve IgM değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Yaş gruplarına IgM ve IgG dağılımı Tablo: 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Adıyaman’da IgM ve IgG seropozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı

	16-20 yaş		21-30 yaş		31-40 yaş		40-45 yaş	
	H. Grup	K. Grup	H. Grup	K. Grup	H. Grup	Kontrol Grup	Hasta Grup	Kontrol Grup
IgM (+)	1 (%0.8)	1(%3.5)	9(%7.5)	3(%)	2(%1.7)	0(%0)	0(%0)	0(%0)
IgG (+)	7(%6.3)	1(%3.6)	41(%36.9)	5(%)	26(%23.4)	5(%17.9)	2(%1.8)	0(%0)
IgM+ IgG(+)	1(%0.9)	1(%3.6)	7(%6.3)	2(%)	2(%1.8)	0(%0)	0(%0)	0(%0)

5.TARTIŞMA

Bütün dünyada yaygın olarak bulunan Toxoplasmozis, akkiz olarak çiğ yada iyi pişmemiş kist taşıyan etlerin yenmesiyle; kedi ve kedigillerden olan hayvanların dışkılarıyla dış ortama atılan ookistlerle kontamine olmuş sebze meyve gibi besin maddelerinin tüketilmesiyle, nadir olarak da takizoit taşıyan kan ürünlerinin transfüzyonu ve kist taşıyan organların transplantasyonu ile bulaşmaktadır. İnfekte anneden bebeğe plasenta yoluyla geçerek çocukta konjenital Toxoplasmozise neden olabilen bulaş yolu önemlidir.

Konjenital Toxoplasmozlu bebeklerin yaklaşık %15'inde intrauterin ölüm ve ağır konjenital defektler görülmektedir. %85'inde subklinik enfeksiyon geçirilmekte, bu bebeklerin %80'inden fazlasında yaşamlarının ileri devrelerinde korioretinit ve minör nörolojik sekeller ortaya çıkmaktadır. Bu nedenlere bağlı olarak Toxoplasmozis taramalarında yada hastalığı düşündüren abortus vakalarında kesin tanı büyük önem taşımaktadır. Joss ve arkadaşları (61) İskoçya'da yılda 73 yeni konjenital Toxoplasmozisli olgu saptandığını belirtmiştir. Bornand ve arkadaşları İsviçre'de Cenevre bölgesinde konjenital Toxoplasmozis oranını 1000 canlı doğumda 3.5 olarak bildirmiştir.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesine 1977-1992 yılları arasında 36 hasta konjenital Toxoplasmozis tanısı almıştır. Hastaların 13'ü yenidoğan döneminde, 16'sı 1 ay-1 yaş arasında, 7'si 1 yaşından sonra kliniğe getirilmiştir. Hastaların tümünün semptomatik olması ve yenidoğan döneminde tanısı olan hastaların sayısının az olması nedeniyle konjenital Toxoplasmozis erken tanı ve tedavi amacıyla gebelerde seropozitifleşme takibinin ve toplumun bu konuda bilinçlendirilmesinin önemi vurgulanmıştır (72).

Hastalık etkeni *Toxoplasma gondii*'nin direkt yada kültürde üretilebilmesi oldukça zor ve özel laboratuvarlar gerektirmektedir. Toxoplasmozis akut enfeksiyon geçiren kişilerde ilk haftanın sonunda IgM antikorları görülmeye başlar. İmmünglobülin M titrasyonu iki-üç haftada en yüksek düzeye ulaşmaktadır. İmmünglobülin G türü antikorların ise enfeksiyonun birinci ayının sonuna doğru yükselmeye başladığı, altı ve sekiz ay içinde titrasyon düzeyleri düşmektedir. Toxoplasmozis tanısında kolay ve pratik olan serolojik yöntemlerden yararlanılmaktadır (117). Babür ve arkadaşları (10) RSHM mikrobiyoloji bölümünde EIA kullanımı açısından yapmış oldukları çalışmada IgG için duyarlılığı 95.94, özgüllüğü ise %89.41 olarak bulmuşlardır. Eriş ve arkadaşları (35) Ankara'da yapmış oldukları çalışmada

ELİSA'nın daha duyarlı bir test olduğunu bildirmişlerdir. Yaman ve arkadaşları (130); Aydın'da yapmış oldukları çalışmadaki karşılaştırmalarına göre ELİSA'nın daha duyarlı bir test olduğunu ifade etmişlerdir.

Rutin teşhislerde kullanım kolaylığı, çok sayıda örneğin bir arada çalışılabilmesi, parazite özgü çeşitli antikorları ortaya çıkarabilmesi ve kullanıcı açısından daha güvenli olmasından dolayı ELISA yöntemi tercih edilmiştir (51, 108).

Toxoplazmozisin genel anlamda prevalansı Amerika Birleşik Devletlerin'de %3-42, İngiltere'de %16-40, Avusturalya'da %23, Polonya'da %26, Belçika'da %53 ve Fransa'da 50-60 olarak bildirilmektedir (33, 38). Norveç'te kadınlarda yapılan bir çalışmada şehirde yaşayanlarda seroprevalans %19.1, kırsalda yaşayanlarda ise % 9.1 olarak bildirilmiştir (58). Ülkemizde ise genel olarak IgG(+) oranı %17 ila 78 arasında değişirken ortalama olarak diğer ülkelerde %5 ile 95 arasında değişmektedir (97). *Toxoplasma gondii* prevalansının coğrafik konuma bağlı olarak da değişken özellikler gösterdiği bilinmektedir. Birbirine yakın bölgelerde bile sosyo-ekonomik koşullara ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak prevalansın büyük farklılıklar gösterdiği bu nedenle bölgesel prevalansın belirlenmesi gerektiği bildirilmektedir. Türkiye'de toxoplazmosis seropozitifliği konusunda yapılan çalışmalarda anti-Toxoplasma IgM oranları %0,68-13,4, IgG oranları ise %23,1-57,6 olarak bildirilmiştir (132).

Türkiye'de seropozitiflik oranı bölgeden bölgeye değişir ancak yüksek seropozitiflik oranları daha çok Güneydoğu Anadolu bölgesinden bildirilmiştir. Güngör ve arkadaşları 1999 yılında Ankara'da gebelerde anti-Toxoplasma antikorlarını aramışlar ve 118 hamile kadında IgM (%0.85) olarak bulmuşlardır (50). İmmunglobulin G seropozitifliği Erzurum'da %24, Kayseri'de %36, Konya'da %44, İzmir'de %43, Ankara'da %31, Manisa'da %30 olarak bildirilmiştir (105, 120, 133, 134). Komşu ilimiz olan Malatya'da 1992-1995 tarihleri arasında gebelerde ELİSA tekniği ile yapmış oldukları çalışmada IgG % 37.6, IgM %0.6 bulunmuştur (62). Diğer bir komşu ilimiz olan Diyarbakır'da Toxoplasma seropozitivitesi değişik çalışmalarda %53.67, %54.1 ve %61.3 olarak bulunmuş, Şanlıurfa'da seropozitiflik %69.6 olarak bulunmuştur (43). Kafkaslı ve arkadaşları; Malatya'da gebelerde IgM (%0.6), IgG (%37.6) olarak bulundu (62). Adıyaman bölgesi ile ilgili tarama yapıldığında hiçbir yayına rastlanmamıştır.

Planlanan bu tez çalışmasının amacı; yukarıda belirtmiş olduğumuz nedenlere bağlı olarak Adıyaman ve Şanlıurfa illerinde herhangi bir düşük öyküsüyle başvuran bayanlardaki Toxoplasma IgG ve IgM oranını tespit etmektir. Bununla birlikte çiğ et yeme ve hayvan besleme alışkanlığıyla bu değerlerin arasındaki bağlantıyı ortaya koymaktır.

Çalışmamızda; SPSS 11.5 for Windows paket programı yardımıyla yapılan istatistiksel analizde, bağımsız t testi yöntemi kullanıldı. IgM'de 247 abortuslu bayan ve 29 kontrol grubuyla, IgG'de ise 200 abortuslu bayan ve 28 kontrol hastası üzerinde karşılaştırmalar yapılarak sonuçlar değerlendirilmiştir.

Taşçı'nın (109) Manisa bölgesindeki abortus vakalarında Toxoplazmoz infeksiyonunun ne oranda sorumlu olduğunu saptamak amacıyla yapmış olduğu çalışmasında IgG düzeyi hasta grubunda %62, kontrol grubunda ise bu değer %35 olarak bildirilmiştir. Şaşmaz ve arkadaşları (107); İzmir'de düşük öykülü kadınlarda %57,7 oranında anti-Toxoplasma IgG, %8,6 oranında anti-Toxoplasma IgM saptamışlardır. Doğan ve arkadaşları (29); Eskişehir'de yapmış oldukları çalışmada Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarına abortus öyküsüyle 1986-1995 yılları arasındaki 360'ında (%37.7) anti Toxo IgG, 59'unda (%6.2) anti Toxo IgM antikor varlığı gösterilmiştir. Özçelik ve arkadaşları (88) Sivas'ta yaptıkları bir çalışmada düşük, ölü doğum gibi obstetrik şikayetleri bulunan kadınlarda IgG pozitifliğini %48.6, IgM pozitifliğini %6.4 bulmuşlardır. Bu çalışmada abortuslu bayanların kontrol grubuna oranla IgM 20 (% 8) pozitifliğinin yüksek bulunması ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olması, gebelikte Toxoplazmozis'in düşüklere neden olduğunu gösterir bir çalışma olmuştur ($p<0,01$). Buna rağmen IgG pozitif bulunan abortuslu bayanlar 128 (%64) kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak önemsiz bulunması önceden geçirilen Toxoplazmozisin gebelikte bir tehlike arzemediği söylenilebilir ($p>0.05$). Bölgemizde yer alan illerde yapılan çalışmalar ile bizim çalışmamız kıyaslandığında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum çalışma yapılan bölgenin iklim, beslenme ve sosyal yapının birbirine benzemesiyle açıklanabilir.

Adıyaman ve Şanlıurfa yöresinde yapılan bu çalışmada, IgM'de 12 (% 10.8) Adıyaman ve 7 (% 5.5) Şanlıurfa abortuslu vakada tespit edilen seropozitiflik bulunmuş ve iki il arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilirken ($p<0.001$), IgG değerlerine bakıldığında 76 (% 68.5) Adıyaman ve 52 (% 58.4) Şanlıurfa abortuslu vakada yapılan karşılaştırma sonuçlarında istatistiksel olarak anlamsız değerlendirilmiştir ($p>0.05$).

Kolombiya'da hamile kadınlardaki *Toxoplasma gondii* için risk faktörlerini belirlemek üzere yapılan bir çalışmada pişmemiş et tüketen hamile kadınların yüksek risk altında olduğu bildirilmiştir (75). Güneydoğu bölgesinde çığ et yeme alışkanlığına bağlı olarak yapılan diğer araştırmacıların sonuçlarıyla yapmış olduğumuz çalışma uyumlu bulunmuştur. Kaya'nın (66)2005 yılında Hatay yöresinde yapmış olduğu çalışmada çığ et, çığ süt, çığ köfte ve çığ yumurta tüketenlerin %48'inde IgG pozitif, yemeyenlerde ise

%36.52'sinde pozitif olarak bulunmuştur. Kaleli ve arkadaşları (63); Denizli'de gebe kadınlarda %43,4 oranında anti-Toxoplasma IgG ve %0,4 oranında anti-Toxoplasma IgM saptamışlardır. Demirci ve arkadaşları (26); Isparta yöresinde değişik gruplarda Toxoplasmozis seroprevalansının araştırılması amacıyla hastaneye başvuran Toxo bakılan sağlıklı kişilerde %32 IgG, %2.9 IgM, hamilelerde %27.1 IgG, %0 IgM ve Eğirdir ilçesinde %28.6 IgG, %2.5 IgM pozitifliği saptandı. Elazığ yöresinde yapılan çalışmada Aşçı ve arkadaşları (6) IgG (%55), IgM (%1.8) olarak bildirmiştir. Poyraz ve arkadaşları (95); çalışmalarında, 307 (%67.4) si IgG, 28 (%6.1) i IgM yönünden pozitif bulmuştur. İstatistiksel olarak çiğ et, süt, yumurta ve çiğ köfte tüketenlerdeki IgG seropozitivitesi anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0.05$). Hayvanlarda yapılan çalışmalar beslenme alışkanlığından bizim için değer taşımaktadır. Amerika'da yapılan bir çalışmada kedi sahibi olanlarda *Toxoplasma gondii*'nin seroprevalansı %22.3, kedi beslemeyenlerde ise %22.5 olarak bildirilmiştir (58). Konya'da hayvanlarla teması olan askerlerde yapılan çalışmada, köpek üretim ve eğitiminde görevli olan askerler birinci grup, hayvancılıkla geçimini sağlayan ve askerliği süresince köpek üretim ve eğitiminde görevli olan ikinci grup askerler, hayvancılıkla uğraşmayan ve askerliği süresince köpek üretim ve eğitiminde görevli olmayan askerler ise üçüncü grup olarak belirlenmişlerdir. Birinci grupta 26.67, ikinci grupta 36.67 ve üçüncü grupta ise %6.67 olarak *Toxoplasma gondii* için seropozitivite belirlenmiştir. Birinci ile üçüncü grup arasında ($p<0.05$) ve ikinci ile üçüncü grup arasında ($p<0.05$) ve ikinci ile üçüncü grup arasında ($p<0.01$) istatistiksel olarak anlam olduğu bildirilmiştir (51). Sığırlarda seroprevalans Elazığ yöresinde %9 iken Kars yöresinde %49.56 ve koyunlarda Ankara bölgesinde %40 iken Kars'ta %51.45 seropozitif olduğu bildirilmiştir. Mersin'de Et ve Balık Kurumunda kesimi yapılacak koyunlarda yapılan bir çalışmada 99 koyunun 48'inde (%48.4) *Toxoplasma gondii* seropozitifliği bulmuşlardır (66). Amasya yöresinde koyunlarda Toxoplasmozisin seroprevalansını saptamak amacıyla yapılan çalışmada koyunlarda %66.6 seropozitiflik bulunmuştur (64). GATA'da fareler üzerinde yapılan çalışmada mide ve kolon epitelyumunda hücre sayısında artış ve degranülasyon gözlenmiş (48). Hatay yöresindeki çalışmada hayvanlarla teması olan; 55 kişide (% 60.44) IgG negatif, 36 kişide (% 39.56) ise pozitifdir. Hayvanlarla teması olmayan 101 kişide (%42.62) IgG pozitif, 136 kişide (% 57.38) ise negatif olarak tespit edilmiştir. Hayvanlarla ilişkisi ile IgG seropozitifliği arasında istatistiksel anlam bulunamamıştır ($p>0.05$). Hayvanlarla ilişkisi olmayan kişilerde enfeksiyonun yüksekliği; kişisel hijyen kurallarına, az pişmiş veya pişmemiş et tüketmelerine ve iyi yıkanmamış sebze ve meyvelerden enfektif formları almasına bağlanabilir.

Bu çalışmaya bakıldığında Şanlıurfa ilinin hayvanlarla teması olan ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olan abortuslu bayanların IgM tablosunda 7 kişide pozitiflik (%5.5) oranıyla tespit edilmiş, hayvanlarla teması ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olmayanların IgM seropozitifliği görülmedi. Adıyaman ilinde ise hayvanlarla teması olan ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olan abortuslu bayanların IgM tablosunda 10 hastada (%8.4) oranında pozitiflik görülmüş, hayvanlarla teması ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olmayan 2 kişide negatiflik (%1.7) oranıyla görülmüştür. Buna göre istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$). Şanlıurfa ilinin IgG seropozitifliğinde hayvanlarla teması olan ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olan abortuslu bayanların 51'inde (%57.3) oranında seropozitiflik tespit edilmiş, Adıyaman ilinde ise IgG seropozitifliğinde hayvanlarla teması olan ve çiğ köfte yeme alışkanlığı olan abortuslu bayanların 64 hastada (%57.7) oranında seropozitiflik görülmüştür. Buna göre seropozitifliği çiğ et tüketenlerde ve hayvan besleyenlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Diyet alışkanlığının *Toxoplasma gondii*'nin bulaşmasında önemli olduğu tespit edilmiştir. Diğer çalışmalara da bakıldığında Güneydoğu Anadolu bölgesinde seropozitiflik artmıştır. Güneydoğu Anadolu bölgesinin et ve et ürünlerinin önemli yer tutması bu yüksekliğin önemli sebeplerindendir. Çiğ köfte gibi pişmemiş ve az pişmiş etlerin yaygın olarak tüketilmesi Toxoplasmanın yörede yayılmasında etkili olabilmektedir. Ayrıca et işlenen bıçağın yıkanmadan başka yiyeceklerin hazırlanmasında kullanılması, sebze ve çiğ et doğrama tahtalarının birbiriyle aynı olması veya çeşitli vektörlerin gıdaların yüzeyine temasları sonrası tüketilmesine bağlanabilir.

Toxoplasma gondii seropozitivitesi yaş gruplarına göre değişiklik göstermektedir. Samsun'da yapılan bir çalışmada, Toxoplasma IgG seroprevalansı çocuklarda %8.31 olarak tespit edilirken yetişkinlerde %20.55 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada IgM seroprevalansı çocuklarda %0.85 ve yetişkinlerde %1.05 olarak bildirilmiştir (55). Başka bir çalışmada Hatay yöresinde *Toxoplasma gondii*'ye karşı oluşan IgG antikorları pozitifliği en yüksek olarak 20-30 yaş grubundaki abortuslu bayanlarda seropozitiflik yüksek belirlenmiştir. Tüm yaş gruplarındaki IgG pozitifliği incelendiğinde yetişkin yaşta serolojik pozitifliğin çocukluk çağına göre anlamlı bir artış gösterdiği belirlenmiştir. Bu çalışmada, 21-30 yaş arasındaki pozitif değerler yüksek bulunmuştur. Düşük, düşük tehtidi ve ölü doğum ile gelen hastaların genelde büyük çoğunluğu doğurganlık oranı yüksek olan bu yaş aralığında bulunduğundan seropozitivite diğer yaşlara kıyasla yüksek bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalardaki bulgular ile paralellik arz etmektedir. Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda, seropozitiflik yaşla değişmekle birlikte toplumun %20- 60 kadarı *Toxoplasma gondii* ile infekte olmaktadır (1, 70, 105, 134). Doğan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada,

doğurganlık yaş grubunda Toxoplasmozise karşı %47.8 IgG pozitifliği saptadıklarını bildirmişlerdir (30). Yaptığımız çalışmada, çalışma grubunun 20 (%8) Toxo IgM (+), 128 (%64) Toxo IgG(+) saptanmıştır. Bu oran ülkemiz için bildirilen seropozitiflik değerleriyle uyumludur. Özellikle kadınlarda görülme oranı yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır. Bunun nedeni kadınların hem kedi dışkıyla hem de bulaşlı etlerle temas etme olasılığının yüksek oluşudur. Toplumda hemen her sosyo ekonomik ve eğitim düzeyindeki kişilerin çiğ köfte vb. gibi yiyeceklere düşkünlüğü de zaten bu yüksek oranı açıklamaya yeter (98).

Araştırma yaptığımız illerin bulunduğu, sosyo- ekonomik şartlar, çiğ et yeme alışkanlıkları, evde evcil hayvan besleme özellikleri, hijyenik koşulları, eğitimin durumu; sessiz şekilde seyreden Toxoplasmozis'in hiç de azımsanmayacak ölçüde yüksek olduğunu göstermektedir. *Toxoplasma gondii* konjenital hastalıklara yol açmaktadır. Birçok ülkede *T. gondii*'nin neden olduğu sekeller konusunda birçok çalışmalar yapılmıştır. Örneğin; Çin'de yapılan araştırmalara göre pozitifite IgM antikorlu 95 hamile bayanın ve çocuklarının 12 ay incelenmesinde anormal hamilelik ve çocuklarda zeka geriliği saptanmıştır (102). Brezilyada yapılan bir çalışmada da anne konjenital Toxoplasmozisin çok ciddi hasarlara neden olduğu ortaya konmuştur (91). Tenter ve arkadaşlarının (110); 1953-1979 yılları arasındaki çalışmada 19 şizofreni hastasında Toxo antikorlarına rastlandığı ve yapılan bu çalışmalarda çocuklukta kedi ile muhattap olmanın şizofreni olmakla bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir. 1979-1999 yılları arasında ise Kazar ve Polond şizofrenili vakalarda Toxo antikorlarını yüksek bulmuştur. Çin, Almanya ve Leweke tarafından Cologne'de yapılan çalışmalarda şizofreni ile Toxoplasma arasında bir bağlantının olabileceğini ortaya koymuşlardır. Torrey ve arkadaşları (113) Fransa'da yapmış oldukları çalışmada şizofreni hastalarının büyük çoğunluğunun evde kedi beslediğini bildirmişlerdir. Sharif ve arkadaşları (102); İran'da farklı gruplar üzerinde yapılan araştırma sonuçları antikorlarının yaygın olduğunu göstermiştir. Buna rağmen zihinsel engelli hastalarda epidemiyolojik bilgiler çok azdır. Yaş grupları arasında en yüksek seropozitivite oranı 19 yaş ve üzerinde görüldü ayrıca yaş arttıkça oranda arttı. Bu çalışma Eylül 2004-Mart 2005'e kadar kuzey İran'ın Mazandaran'da yapılan çalışmada; yaş grubu arttıkça seropozitivite artmıştır. Erkeklerde %77.6, bayanlarda ise %80'dir. İran'da yapılan bu çalışma kuzey İran'da rehabilitasyon merkezindeki insanlar ve normal halk arasındaki Toxoplasmozis'in yaygınlığında anormal farklılıklar bulunmamıştır. Gün ve arkadaşları (45); üveit ön tanısı ile gelen 20-54 yaş arasındaki 139 hasta ile ELİSA metodu ile çalıştılar. 74 (%53,32) hastada Toxo IgG; 35 (%25,17) hastada Toxo IgM seropozitifliği saptadılar. 17 hastada da Toxo IgM ve IgG seropozitifliği buldular. Sessiz seyirli Toxoplasmozis'in erken tanısıyla üveit gibi göz komplikasyonları oluşma riskinin

önlenebileceğini açıkladılar. Yapmış oldukları başka bir çalışmada seropozitifliğin sağlık meslek lisesi öğrencilerindeki dağılımında beslenme alışkanlığının etkinliğini tespit etmişler (47).

Toxoplasma gondii ile ilgili yapılan diğer çalışma örnekleri;

Tuncer ve arkadaşları (116), (%39) anti-Toxo-IgG ve (%13.4) anti-Toxo IgM antikoru pozitif buldular.

Türk ve arkadaşları (120), (%43.46) IgG seropozitifliği, (%4.80) ise IgM seropozitifliği, 18 (%1.41)'inde IgG ve IgM seropozitifliği saptamıştır.

Yazar ve arkadaşları (133); Kayseri'de başvuran ve anti-*T.gondii* IgG antikoru pozitif bulunan 695 gebenin IgG avidite testleri çalışılmış ve elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir. Olguların 492 (%70,8)'sinin yüksek avidite, 33 (%4,7)'ünün düşük avidite, 170 (%24,5)'inin ise şüpheli sınırlar içerisinde avidite değerlerine sahip olduğu saptanmıştır. Çalışma, Toxoplazmozis yönünden incelenen ve anti-*T. gondii* IgG antikoru pozitif çıkan gebelerde IgM antikoru negatif çıksa bile konjenital Toxoplazmozis riskinin belirlenmesi açısından IgG-avidite testinin çalışılmasının önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Gün ve arkadaşları (46); Ankara Cebeci Kan Merkezinde 149 donörün serumunda Elisa IgG/IgM ve Sabin-Feldman testi ile anti-Toxoplasma antikoru araştırılmışlar. Elisa ile 149 donörün (%33.5) IgG, (%8.0) IgM, toplam (39.5) seropozitiflik bulunmuştur. Özellikle risk grubunda olan hastalara kan ve ürünlerinin transfüzyonunda anti-Toxoplasma antikoru aranması gerektiğini vurgulamışlardır.

Turgay ve arkadaşları (117); Ege Üniversitesi bünyesinde *Toxoplasma gondii* enfeksiyonuna karşı bir koruyucu immünite oluşturması düşünülmüş ve bu amaçla, *Toxoplasma gondii* takizoitlerinden hazırlanan eriyik antijeni, bir in vivo fare modelinde üzerinde denenmiştir. Elde edilen sonuçlarda, enfeksiyonun sonrasında "TGA+Freud" kombinasyonu ile immünize edilen gruplardaki hayvanların, kontrol grubuna göre yaşam sürelerinin %100 uzadığı tespit edilmiştir (p=0,012).

Güngör ve arkadaşları (49); Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi ve Etimesgut Onkoloji Hastanesinde İmmünesüpresif ilaç almakta olan lösemili toplam 30 hastanın serumlarında ELISA IgM, ELISA IgG ve Sabin Feldman test yöntemleri ile Toxoplazmozis antikoru araştırılmıştır. Elisa yöntemi ile kontrol grubunda %6.7 oranında IgM pozitifliği saptanırken, bu oran hasta grubunda %26.7 olarak bulunmuştur. ELISA IgG pozitifliği kontrol grubunda %40 iken hasta grubunda %63.3' tür. Sabin Feldman yöntemi ile kontrol grubunda %46.7 oranında bir pozitiflik görülürken, bu oran hasta grubunda %66.7 olarak

saptanmıştır. İmmün sistem baskılı hastalardaki seropozitivitenin nasıl değiştiği konusunda bilgi verebileceği düşünülmüştür.

Uludağ ve arkadaşları (121); yapılan çalışmada; gebelikte primer *Toxoplasma gondii* infeksiyonunun tanısında kullanılan primer infeksiyon zamanını belirlemede özgül IgG avidite testi de kullanılabilir. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran gebelerde IgM olumluluğunun sınırdaki ve yüksek IgG avidite ile uyumlu olduğu görülmüş. Sınırdaki ve yüksek avidite oranları birlikte ele alındığında IgM ve IgA olumluluğu için bu oran %32.3; IgM olumlu, IgA olumsuzluğu için bu oran %29 olarak bulunmuş. Sonuç olarak gebelikteki aktif Toxoplazmosis infeksiyonlarının tanısında anti-Toxo IgG avidite ve anti-Toxo IgM testlerinin birlikte uygulanmasının önemli olduğu ve anti-Toxo IgA'nın varlığının sınırdaki ve yüksek avidite ile ilişkilendirilmede katkısının sınırlı olduğu bildirilmiştir.

Wong ve arkadaşları (4); Toxo-IgE antikorlarını tanıma testi olarak değerlendirmişlerdir. ISAGA ve ELİSA'nın kullanımıyla IgE serum seviyesi birçok Toxoplazmalı ve Toxoplazmasız hasta grubu üzerinde belirlendi. IgE antikorları seronegatif bireyleri kronik Toxoplasma infeksiyonlu hastaların yada doğuştan Toxoplazmasız çocukların serum numunelerinde bulunmadı. Gebelik sırasında seroconverted olan hamilelerde, Toxoplazmik lenfadenopati hastalarda, konjenital Toxoplazmik semptomlu çocuklar, Toxoplasma koriyoretinisli çocuklar ile gençlerde ve AIDS'li genç hastaların hepsi minimum değerden fazla IgE titrelerine sahiptirler.

Aydoğan ve arkadaşları (9); *Toxoplasma gondii* infeksiyonu tanısında iki türlü gerçek zamanlı (Real-Time) polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin kullanılmasıyla Gazi Üniversitesinde toplam 80 örnekten, *T. gondii* DNA'sı elde edildikten sonra, DNA çoğaltılması *T. gondii* için düzenlenen B1 gen bölgesine spesifik primer ve probler kullanılarak yapılmıştır. Çalışmaya alınan 80 örnekten üç örnekte *T. gondii* DNA'sı pozitif bulunmuştur. Bunlardan ikisi kadın doğum kliniğinden gönderilen amnion sıvısı örneği ile biri yeni doğan kliniğinden gönderilen beyin omurilik sıvısı (BOS) örneği olup, BOS örneği pozitif olan bu hastanın kan örneğinde *T. gondii* DNA'sı saptanmamıştır. Diğer 77 hasta örneğinde de *T. gondii* DNA'sı tespit edilememiştir.

Dupon ve arkadaşları (41); PCR doku incelemesinin yada PCR kan incelemesinin beyinde tekrar oluşan Toxoplazmanın belirlenmesinde yararlı bir alternatif olabileceğini buldular. *Toxoplasma gondii* B1 nükleik asit serisini belirlemenin yanı sıra diğer kaynakları p30, TGR1 geni, 18S rDNA başarılı bir şekilde kullandılar.

Çöplü ve arkadaşları (25); Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkez Başkanlığı Mikrobiyoloji Bölümünün yaptığı çalışmada Toxoplazmosis tanısında EIA kullanımı

açısından 147 örnekte Sabin Feldman Dye (SFD) testi ve EIA IgM, EIA IgG teknikleri ile elde edilen sonuçlar kıyasladılar. Olguların 5'inde SFD test ve EIA IgM birlikte pozitif iken, 9 olguda SFD testi pozitif bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı. EIA IgG için duyarlılık: 95.94, özgüllük ve %89.41 olarak bulundu. EIA ve SFD testleri hatalı pozitif ve negatif sonuçları yönünden başka araştırmalar yapmayı önerdiler.

Gross ve arkadaşları (41); konjenital Toxoplasma hastalığının erken teşhisi için PCR'a başvurduklarını açıkladılar. Bu teknik lysis of pelleted amniotic sıvı hücrelerin ardından *Toxoplasma gondii*'yi bulmak için PCR amplifikasyonu kullanılır. PCR konjenital Toxoplazmozlu dört hastadan alınan örneklerde *Toxoplasma gondii* belirlendiği açıklandı.

Doğan ve arkadaşları (31); Eskişehir'de doğum kliniklerine başvuran; düşük, ölü doğum, erken doğum anamnezi olan 161 anne ve bebek ile aynı hastanenin göz bölümünde Toxoplazmik korioretinit tanısı ile izlenen hastaların serumlarında, iki farklı yöntem ile (IgA FAT ve IgA EIA) IgA sınıfı antikor araştırılarak, tanıdaki değeri tartışıldı. 161 hasta ve 70 kontrol grubuna uygulanan, IgA antikorlarını ölçen her iki test, referans bir test olan Sabin Feldman testi ile karşılaştırıldı. IgA FAT ve IgA EIA testleri ile SF'nin düşük titreleri arasında uyumsuzluk bulunurken, yüksek SF titrelerinde sonuçlar oldukça uyumlu bulunmuştur. SF'nin yüksek titrelerinde her üç test sonucu istatistiksel olarak ta uyumlu bulunmuştur.

Güleşçi ve arkadaşı (44); Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesinde hematolojik maligniteli hastalarda anti-Toxo antikorlarının araştırılmıştır. Bu çalışmada lösemi ve lenfomalı 40'ar kişilik hasta ve kontrol grubunda IFA ve ELISA testi ile anti-Toxo IgG ve IgM araştırılmış. Hastalarda İFA ve ELISA ile IgG seropozitiflikleri sırasıyla %67,5 ve %60, kontrol grubunda ise %60, %62,5 bulunmuş (hepsi için $p>0,05$). Her iki yöntemin uyumu yüksek olduğu görülmüş. Her iki grupta da IgM pozitifliği saptanmamış. Lösemi ve lenfomalı hastalarda tanı konulduğunda anti-Toxo antikorlarının araştırılması ve özellikle santral sinir sistemine ait patolojik bulguların varlığında direkt tanı yöntemlerine başvurulması uygun olduğu önerilmiştir.

Çiftçi ve arkadaşlarının (24); yapmış olduğu çalışmada; Van yöresinde kanserli hastalarda Toxoplazmoz seroprevalansının ortaya konulması amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda 55 kanserli hastanın 41 (%74.5)'inde çeşitli dilüsyonlarda antikor saptanmıştır. IHA yöntemiyle *T. gondii* seroprevalansının araştırılması ilk defa bu çalışmayla yapılmış ve bu grup hastalarda saptanan % 74.5 oranındaki genel antikor pozitifliği ile % 7.27 oranındaki yüksek titrelerde seropozitiflik anlamlı olarak değerlendirilmiştir. IHA yöntemi ile Toxoplazmoz yönünden değerlendirmeye alınan 55 kanserli hastanın 41'inde (%74.54)

seropozitiflik belirlendi. Seropozitif hastaların 21'inde (%38.2) 1/32 titrasyonda, 10'u (%18.2) 1/64 titrasyonda, 6'sı (%10.9) 1/128 titrasyonda ve 4'ünde ise (%7.27) 1/256 titrasyonda aglütinasyon saptandı. 55 kanserli olgunun 14'ünün (%25.45) ise seronegatif olduğu gözlemlendi.

Şahin ve arkadaşları (106); İmmün sistemi bozuk kişilerde artma eğilimi gösteren Toxoplazmozun, Van yöresinde hemodiyalize giren hastalardaki prevalansını araştırmak amaçlandı. Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle Van'da hemodiyalize giren 54 hasta ve sağlıklı 52 bireyde (kontrol grubu) Elisa yöntemi ile Toxo-IgG ve Toxo-IgM antikorları araştırıldı. Toxoplasma IgG antikor pozitifliği hemodiyalize girenlerde % 77.77, kontrol grubunda % 30.76; Toxoplasma IgM oranı ise hemodiyaliz grubunda % 1.92, kontrol grubunda % 1.85 olarak bulundu. Toxoplazmoz, hemodiyalize giren hastalarda, immün sistemin baskılanması sonucu ortaya çıkan diğer hastalıkların ayırıcı tanısında düşünülmesi gerektiği önerildi.

Bahar ve arkadaşları (11); İzmir'de yapmış oldukları çalışmada hemodiyaliz hastalarının enfeksiyonları açısından bir risk grubu olup, olmadığını araştırılmıştır. Otuz iki hemodiyaliz hastası, yirmi sağlıklı kişi antikorları IgM ve IgG açısından mikroenzim immün assay yöntemi ile taranmıştır. Anti-Toxo IgM antikorları her iki grupta da olumsuz olarak saptanırken, hastaların 20 (%62.5)'sinde, kontrol grubunun ise 13 (%65.0)'ünde IgG antikorları bulunmuştur. Hemodiyaliz hastaları ile kontrol grubu arasında anti-Toxo IgG seropozitifliği açısından anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p>0.005$). Sonuçlara göre hemodiyaliz hastalarında anti-Toxo IgG antikorlarının prevalansı %62.5 olarak belirlenmiştir. Bu durum hemodiyaliz hastalarının antikorları açısından özellikle transplantasyon durumlarında reaktivasyon olasılığını önlemek amacıyla araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Yalçın ve arkadaşlarının (129); yapmış olduğu bu çalışmada, kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyalize giren 30 hastada anti-Toxo IgG ve IgM değerleri ELISA yöntemiyle ölçüldü ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Hasta grubuna ait 30 serumun 23'ü (76.6) anti-Toxo IgG yönünden pozitif bulundu. Kontrol grubunda ise 19 serum da (%63.3) anti-Toxo IgG pozitif bulundu. Her iki grupta da anti-Toxo IgM düzeyleri negatif bulundu. İstatistiksel olarak hemodiyaliz hastaları ile sağlıklı bireylerde Toxo-IgG seropozitifliği yönünden farklılık saptanmadı.

Topçu ve arkadaşları (112); çalışmada lösemi veya lenfomalı hastalarda Toxoplasma insidansını belirlemek amacıyla biyopsi ile tanı konup hiç tanı başlanmayan 115 hastada *anti-Toxo* antikorları indirekt hemaglütinasyon yöntemiyle çalışıldı. Sonuçta hastaların 38'inde

(%33) pozitiflik saptandı. Pozitifliğin lösemi veya lenfomanın cinsine göre dağılımı; Hodgkin Lenfoma'da%23 (8/35), nonhodgkin lenfoma'da %32 (8/25), akut lösemi'de %25 (3/12), Kronik Lenfositik Lösemi'de %40 (8/20), Kronik Myeloblastik Lösemi'de %48 (11/23) olarak bulundu.

Aydemir ve arkadaşları (8); 40 hemodiyaliz hastası üzerinde yapmış oldukları çalışmada, IgG 30 (%75) hasta grubunda, 26 (%65) kontrol grubunda antikor pozitifliği bulunmuş. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlar.

İplikçi ve arkadaşları (57); Lenfodenopati 100 hastada IFAT ve ELİSA serolojik testlerini uygulayarak Toxo-IgM ve Toxo-IgG'yi araştırdılar. %13 IgM, %67 IgG pozitifliği bulmuşlardır.

Tanyüksel ve arkadaşları (108); Gata'da yapılmış bir çalışmada Behçet hastalığı olanlarda anti-Toxoplasma antikorlarını araştırmışlar. *Anti-* antikorları 40 hastada Sabin-Feldman testi ve IFA IgG/IgM testleri ile çalışıldı. Anti- antikorları Sabin-Feldman testi ile 1/16 dilüsyonda, IFA ile 1/20 dilüsyonda pozitif olarak kabul edildi. Sabin-Feldman testi ile 21 hastada (%52.5), IFA testi ile 21 hastada (%52.5) IgG, 2 hastada (%5) IgM antikorları pozitif olarak saptanmış. Her iki test arasında % 100 arasında uyumluluk vardır. Çalışmamızda Toxoplasmozis için yüksek seropozitiflik gözlenmesi Behçet hastalığı ile bu infeksiyon arasındaki etyolojik ilişkiyi yansıtır yansıtmayacağı araştırılması önerildi.

Poyraz ve arkadaşları (94); Toxo-IgG ve IgM antikorları yönünden ELISA yöntemi ile seropozitif bulunan serumlarda, Romatoid Faktör (RF) ve Anti-n-DNA antikorlarını araştırmışlar. RF, IgG ve IgM yönünden pozitif bulunan 35 olgunun 7 (%20) sinde pozitif bulunurken, yalnızca IgG pozitif 35 olgunun 1 (%2.8) inde ve seronegatif 35 olgunun 1 (%2.8) inde pozitif bulunmuştur. (p<0.05). Anti-n-DNA yönünden yapılan incelemede ise serumların tümü negatif bulunmuştur.

Yiğit ve arkadaşları (135); 1040 kan donörü üzerinde Fumoze Diagnostik Toxo-IHA kiti ile total Toxoplasma antikorları aramışlardır. 930 erkeğin %52.04'ünde, 110 kadının %56.36'sında pozitiflik saptamışlardır. Hayvan besleyip beslemedikleride sorulmuş ve pozitiflik ile hayvan besleme arasında belirgin bir ilişki gözlemediler.

Korkmaz ve arkadaşları (69); Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Diabet hastalarında *Toxoplasma gondii* antikorları seroprevalansı ile ilgili yapmış olduğu çalışmada; daha önce Diabetes mellitus tanısı almış olan 74 hastada Toxoplasma IgM ve IgG antikorları araştırmışlar. Sonuçlar sağlıklı 68 kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Toxoplasma IgM her iki grupta da negatif bulunurken, Toxoplasma IgG, Diabetes mellituslu hastaların 30'unda (%40.5), kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin ise 26'sında (%38.2) seropozitiflik

saptandı. Sonuç olarak gruplar arasında Toxoplasma IgG seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Keçeci ve arkadaşları (67); yapmış oldukları çalışmada, serolojik olarak belirlenen Toxoplazmozis'in gönüllü askerlerde bazı hematolojik değerler ile kan metabolitlerinin serum düzeyleri üzerindeki etkisini bulmak için yapıldı. Bu amaçla, Gemlik Askeri Veteriner Okulu ve Eğitim Merkez Komutanlığı'nda IFAT ile Toxoplazmozis yönünden seronegatif bulunan 14 askeri personel (kontrol) ile seropozitif bulunan 18 askeri personel kullanıldı. Sonuçlar diğer hastalıklarla karışabileceğinden kan bağışları kabul edilirken Toxoplazmozisin de dikkate alınması gerektiği vurgulandı.

6.SONUÇ

Sonuç olarak biz bu çalışmamızda abortuslu bayanlarda % 8 IgM pozitifliği ve % 64 IgG Toxoplasma antikor pozitifliğini vurgulamak istedik. Anne adaylarının ve bebeklerinin Toxoplasma enfeksiyonuna duyarlı olduklarını ve akut Toxoplazmozis bakımından risk altında bulduklarını gösteren bir çalışma olmuştur. Hamileliğin 1. trimestrindeki Toxoplasma enfeksiyonunda, parazit fetüse ulaşarak ciddi anomaliler yapmaktadır. Gebelik öncesi rutin Toxoplasma antikorlarının aranmasıyla negatif bulunan ve tedavilerinin yapılması ile oluşabilecek sekeller önlenebilecektir. Konjenital *T. gondii*'nin komplikasyonlara neden olduğu, özellikle gebeliğin birinci ve ikinci trimesterlerindeki seropozitifleşme fetüs açısından önemli olduğundan, gebelik öncesinde ve negatif saptanan durumlarda gebelik sırasında Toxoplazmozis taramasının yapılması; çiğ et ile teması olan veya çiğ köfte yiyen kişilerin maruz kalabilecekleri bu parazit enfeksiyonu hakkında korunma eğitiminin verilmesini bunun yanı sıra toprakla temastan sonra ellerin yıkanması gibi önlemleri öneriyoruz.

Kırsal kesimde veya kentte yaşayan bireylerin Toxoplazmozise yakalanma riskinin, yerleşim yerlerinden çok sosyolojik ve kültürel alışkanlıklarına bağlı olduğu söylenebilir. Ayrıca değişen hayat standartları yanı sıra ticari veya gezi amaçlı seyahatlerin artması bütün parazit hastalıklarında olduğu gibi Toxoplazmozisinde yayılmasında önemli bir sebep olduğunu düşünmekteyiz.

Maternal enfeksiyon genellikle asemptomatiktir veya tanımlanamayan klinik belirtilere yol açmaktadır. Serokonversiyon görülen kadınlarda, gebelik sırasında yapılacak

anti-parazitik tedavi fetal bulaşı ve bunu izleyen olayları engelleyebilmektedir. Gebelerde *Toxoplasma gondii* enfeksiyon tanısını amaçlayan tarama programları birçok ülkede uygulanmaktadır (92). Bizim ülkemizde de aynı şekilde hastaneye başvuran gebelerde Toxo-IgG ve Toxo-IgM değerlerine rutin olarak bakılmaktadır. Ayrıca avidite testlerinde erken tanı-tedavi ve konjenital enfeksiyonlar açısından kullanılmasının yararlı olacağı düşüncesiyle aktif kullanılmasını öneriyoruz. Bu çalışma Şanlıurfa'da yapılan çalışmalara ek bir çalışma olup Adıyaman ilindeki ilk çalışma olmuştur.

Hayvancılıkla uğraşanlar, hijyen kurallarına dikkat etmelidir. Hayvanlarla uğraştığı zamanlarda tulum veya iş kıyafetlerini giymeli, eldiven kullanmalıdırlar. Bu şekilde enfeksiyonun bulaşma riski azaltılabilir. Farklı cins hayvanların zorunlu olmadıkça bir arada olmaması sağlanmalıdır. Böylece hayvanların birbirine enfeksiyon bulaştırma riski azaltılmış olur. Ayrıca hayvanların sağlık kontrollerinin zorunlu ve periyodik olarak yapılması sağlanmalıdır. Düşük ve ölü doğum yapan hayvanların atıkları çok iyi bir şekilde imha edilmeli ve bunların diğer hayvanlar tarafından tüketilmesi engellenmelidir. Başboş hayvanlar Toxoplasmosis'in insanlara yayılmasında çok önemli diğer bir risk faktörüdür. Başboş hayvanların avlanma yoluyla, doku kistlerine sahip hayvanların tüketilmesi engellenmelidir. Gıda olarak tüketilecek hayvanların yem ve suluklarının özellikle kediler tarafından dışkıları ile kontaminasyonu engellenmelidir. Başboş hayvanların belediyeler ve diğer sivil toplum örgütleri tarafından kontrol altına alınması sağlanmalıdır. Böylece daha sağlıklı bir çevre oluşturmak mümkün olabilecektir. Evde kedi vb. hayvan besleyenlerin rutin bakımlarını yaptırmaları gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Altıntaş N, Yolasığmaz A, Yazar S, Şakru N, Kitapçioğlu G. İzmir ve çevresindeki yerleşim bölgelerinde yaşayan insanlarda *Toxoplasma* antikorlarının araştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 1998. 22(3): 229- 232.
2. Altıntaş K. MN Medikal ve Nobel. Kozan Ofset. Ankara. 2002. 605- 620.
3. Altıntaş K. Toxoplazmoz. Tıbbi Parazitoloji. Nobel Tıp Kitabevleri. Ankara. 2002. 143- 162.
4. Arrizabalaga G. An Investigation of Potassium Sensing by The Obligate Intracellular Parasite *Toxoplasma gondii*. 2000.
5. Ashburn. History and General Epidemiology. In Dotlo Yen and A.W.L. Joss Editors. Human Toxoplasmosis 3, Oxford University (Abstr).
6. Aşçı S, Seyrek A, Kızırgil A, Doymaz MZ, Yılmaz M. Investigation of IgG and IgM class anti- *Toxoplasma gondii* antibodies in Toxoplasmosis suspected patients sera. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 1997; 21(3): 245- 247.
7. Avcı İ.Y. Toxoplazmoz. Toxoplasma ve Hamilelik. GATA. Dahili Bilimler Enfeksiyon Ders Notları. 2005.
8. Aydemir M, Yorgancıgil B, Demirci M. Hemodiyaliz Hastalarında Toxoplasma IgG ve IgM Antikorlarının Prevalansı. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 1996. 20(3): 311- 315.
9. Aydoğan S, Doğruman, Eren A, Kalkancı A, Kuştimur, Biri A. *Toxoplasma gondii* enfeksiyon tanısında iki türlü gerçek zamanlı (real-time) polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin kullanılması. Ankara. Türkiye parazitoloji dergisi. 2005. 29(2): 80- 84.
10. Babür C, Kılıç S, Toptan ÖA ve Esen B. Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığında 1995-2000 Yılları Arasında Toxoplasmosis Ön Tanılı Hastalarda Toxo-EIA IgM, IgG ile Sabin Feldman Dye Test sonuçlarının Karşılaştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 26 (2): 129-133.
11. Bahar İ.H, Yücesoy M, Yuluğ N. Hemodiyaliz Hastalarında Toxoplasma Antikorlarının Prevalansı. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 1994. 18(4):409- 414.
12. Balows A. ve Arkadaşları. Manuel of Clinical Microbiology. American Society For Microbiology. Washington DC. 1991. 740- 742.
13. Batioğlu S. ve Arkadaşları. Toxoplasma Görülme Sıklığı. Türkiye Klinik Jinekoloji Obstetrik Dergisi. 1992. 2: 104- 106.

14. Beantan HM, Mc Cabe RE, Wong S, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. New York. Churchill Livingstone. 1995. 24- 55.
15. Beşiroğlu B. Toxoplazmoz. GATA edu tr. Dahili Bilimler Ders Notları.
16. Bohne W, Gross U, Heesemann J. Differentiation between mousevirulent and avirulent strains of *Toxoplasma gondii* by a monoclonal antibody recognising 27 kilodalton antigen. J Clin Microbiol. 1993. 31: 1641
17. Bornand JE, Piquet JD. Toxoplasma infestation: prevalans, risk of congenital infection and development in Geneva from 1973 to 1987. Schweiz Med. 1991. 121(1-2): 21-29.
18. Budak S, Toxoplazmozisin Epidemiyolojisi, T. Parazitoloji Dergisi.1983. 3: 23-39.
19. Castilho M. P, Pelloso, Flavigna DLM, Flavigna AL, Guilherme. Suspected Acute Toxoplasmosis In Pregnant Women. Maringa, Brasil.
20. Clinical Journal of Pain. Cordoni, Allyson MSN, ARNP. 2001. 17(2): 115- 118.
21. Chao CC, Gekker G, Hu S, Peterson PK. Human microglial cell defense against *Toxoplasma gondii*. The role of cytokines İ.J. İmmünoloji.1994. 152:1246.
22. Cochereau Massin I, LeHoang P, Lautier Frau M. Ocular Toxoplazmozis in human immunodeficiency virus infected patients. Ophthalmol. 92. 114: 130.
23. Çetin E.T. ve Arkadaşları. Tıbbi Parazitoloji. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi. 1983. 137- 146.
24. Çiftçi ve arkadaşları. Van Yöresinde Kanserli Hastalarda Toxoplazmoz Seroprevalansı. Van Tıp Dergisi. 2003. Cilt:10, Sayı: 3.
25. Çöplü N, Etem Ö, Babür C, Tunaoğlu M, Güvener E. Toxoplazmozis Tanısında Sabin Feldman Dye Test ile EIA IgM, EIA, IgG Sonuçlarının Kıyaslaması. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 1994. 18(4): 391- 394.
26. Demirci M. Buket C. A,Rabia C,Selçuk K. Isparta’da Değişik Gruplarda Toxoplazmosis Seroprevalansı. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2001. 25(2): 107- 109.
27. De Paoli P, Basaglia G, Gennari D, Crovatto M, Modolo ML, Santini G. Phenotypic profile and functional characteristics of human gamma and delta T cells during acute Toxoplazmosis. J Clin Microbiol. 1992. 30: 729.
28. Dilmen ve Arkadaşları. Gebelik, Ölü Doğum ve Düşüklerde Toxoplazmozis ve Rubella. Doğa Türk Sağlık Bilimleri Dergisi. 1990; 14: 294- 300.
29. Doğan N, Akgün Y. Düşük, Ölü Doğum, Erken Doğum Öykülü Doğurganlık Yaş Grubu Hastalarda TORCH Etkenlerinin Dağılımı. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 1996; 20(3): 317- 323.

30. Doğan N, Akgün Y., Altıntaş K. Comparison of different EIA kits and Sabin-Feldman test serologic diagnosis of Toxoplasmosis. J. Health Sci. 1992; 4: 1-12.
31. Doğan N, Akgün Y., Altıntaş K. Toxoplasmosisin Teşhisinde IgA'nın Tanı Değeri. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 1993; 17(2): 20- 26.
32. Döngeç J. Parazitologie. George Thime Verlag Stuttgart. New York. 1988; 95-97.
33. Dubey J.P. *Toxoplasma gondii* Life Cycle. 2006. (Abstr).
34. Durmaz B, Durmaz R. Hayvanlarla ilişkisi olan kişilerde *Toxoplasma gondii*'ye karşı oluşmuş IgG ve IgM antikorlarının araştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 1991; 15(1): 29- 34.
35. Eriş F.N, Acar N.S. Toxoplasma Tanısında IFAT ve ELISA Karşılaştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi.1994. 18(1): 26- 32.
36. Ertabaklar H, Dündar S, Aktunç T, Ertuğ S. Oküler Toxoplasmosis. Adnan Menderes Ü.T.F. Aydın. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 29(4): 221- 223.
37. Esteban-Redondo I, Maley SW, Thomson K, Nicoll S, Wright S, Buxton D, Innes EA. Detection of *T. gondii* in tissues of sheep and cattle following oral infection. Vet Parazitol. 1999. 86: 155- 171.
38. Falusi O. French AL. Seaberg AC. Tien PC. Watts DH. Minkoff H. Piessens E. Kovacs A. Anastos K and Cohen MH. Prevalence and Predictors of Toxoplasma Seropositivity in Women with and at Risk of Human Immunodeficiency Virus Infection. HIV/AIDS CID. 2002. 35: 1414-1417.
39. Gazzinelli R, Hieny S, Wynn T. Interleukin 12 is required for the T lymphocyte independent induction of interferon by an intracellular parasite and induces resistance in T cell deficient hosts. Proc Natl Acad Sci USA. 1993. 90: 6115.
40. Gazzinelli R, Oswald I, James S. IL10 inhibits parasite killing and nitrogen oxide production of IFN activated macrophages. J Immunol. 1992. 148: 1792.
41. Gross U, Roos T, Appoldt D, Heesmann J. Improved serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection by detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against P30 by using the immunoblot technique. J Clin Microbiol. 1992. 30: 1436.
42. Gustava A. P.I. An Investigation of Potassium Sensing by The Obligate Intracellular Parasite *Toxoplasma Gondii*. 1999. (Abstr).
43. Gül K, Dağ M.N, Suay A, Mete M, Ömer M. D.Ü. Tıp Fakültesinin Değişik Bölümlerine Başvuran ve Toxoplasma Ön Tanısı Konmuş Hastalarda Toxoplasma Antikorlarının Dağılımı. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 1994. 18(4): 395- 397.

44. Güleşçi E, Oktun M.T. Hematolojik maligniteli hastalarda anti- *Toxoplasma* Antikorlarının Araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 2005. 29(1): 10- 12.
45. Gün H, Bilge A.H, Tanyüksel M, Haznedaroğlu T. Üveitlerde *Toxoplasma* Seropozitifliği. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 1993; 17(1): 10- 14.
46. Gün H, Tanyüksel M, Altıntaş K, Baysallar M, Anter U. Kan Donörlerinde Anti- *Toxoplasma gondii* Antikorlarının İnsidansı.1994; 18(4): 403- 408.
47. Gün H, Tanyüksel M, Haznedaroğlu T, Erdal N, Gürsoy H.G. Sağlık Meslek Lisesi Öğrencilerinde *Toxoplasmosis* Seropozitifliğinin Araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 1993; 17(1): 15- 19.
48. Gün H, Özcan O, Tanyüksel M, Karaöz E, Haznedaroğlu T. *Toxoplasma gondii* ile İnfekte Edilen Farelerin Mide ve Kolon Mukozasındaki Morfolojik Bulgular ve Mast Hücre Yanıtı. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 1993; 17(1): 28- 34.
49. Güngör Ç, Ataoğlu H, Altıntaş K. İmmüsupresif İlaç Alan Akut Lösemili Hastalarda *Toxoplasma* IgM, IgG ve Sabin Feldman Antikorlarının Araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 1993; 17(3- 4): 21-26.
50. Güngör Ç, Aral A.G, Kürşat A. Ankara’da Gebe Kadınlarda *Toxoplasma* IgG ve IgM Seropozitifliği. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 2001; 25(2):104- 106.
51. Handemir E, Çam Y, Şenlik B, Kamburgil K, Kırmızı E. Askeri Köpeklerde *Toxoplasmoz* ve Anket Çalışması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 2001; 25(1): 13- 17.
52. Handemir E, Koşan E, Kırmızı E, Şenlik B. Hayvanlarla Teması Olan Askerlerde *Toxoplasmoz* ve Anket Çalışması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 2001; 25(1): 18- 24.
53. Health and Science News from Yale. *Medicine@Yale*. Taking a Toll on Parasitic Infections. 1997. (Abstr).
54. Helvacı S, Akdiş C, Mıstık R, Töre O, Kılıçturgay K. İmmün yetersizliği olmayan bir *Toxoplasma menengoensefaliti* olgusu. *Türkiye Parazitol Dergisi*. 1992; 16: 65.
55. Hökelek M. *Toxoplasmoz*. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Samsun. 2006.
56. İno@referanslab.com. Gebelik ve *Toxoplasmozis*de Klinik Yönetim. *Perinatoloji Dergisi*. 2004; 1(3): 165- 169.
57. İplikçi MT, Aydın K. Lenfadenopati Hastalarda Edinsel *Toxoplasmosis* İnsidansı. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 1994. 18(1): 13- 25.
58. Jenum PA, Pedersen BS, Melby KK, Kapperud G, Whitelaw A, Eskild A, Eng J. Incidence of *Toxoplasma gondii* infection in 35 940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women. *J Clin Microbiol*. 1998; 36(10): 2900 -2906.

59. Joiner KA, Fuhrman SA, Miettinea HM, *Toxoplasma gondii*. Fusion competence of parasitophorous vacuoles in Fc receptor transfected fibroblasts. Science. 1990. 249:641.
60. Jones JL, Lopez A, Wilson M, Schulkin J, Gibbs R. Congenital Toxoplasmosis. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, USA. 2002-2004.
61. Joss AWL, Chatterton JMW, Ho-Yen Do. Congenital Toxoplasmosis: To screen or not to screen. Public Health. 1990; 104: 9- 20.
62. Kafkaslı ve arkadaşları. Kliniğimize başvuran gebelerde Toxoplazmozis serolojisi. Malatya. Perinatoloji Dergisi. 1996. 4: 2.
63. Kaleli B, Kaleli İ, Aktan E, Akalın H, Akşit F. Gebelerde Toxoplasma IgG ve IgM seropozitifliği. Türkiye parazitoloji dergisi. 1997. 21(3): 241- 243.
64. Karatepe M, Babür C, Karatepe B. Gümüşhacıköy (Amasya) Yöresi Koyunlarında *Toxoplasma gondii*'nin Sabin-Feldman Boya Testi ile Seroprevalansı. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2001. 25(2): 110- 112.
65. Kass HK, Platt R. Current therapy in infectious disease 2. London. 1986.
66. Kaya G. Antakya Yöresinde insanlarda ELISA Yöntemi ile *Toxoplasma gondii*'nin Seroprevalansı. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Parazitoloji A.B.D. Hatay. 2005.
67. Keçeci T, Handemir E, Koşan E, Kaya N. Toxoplazmozis'in İnsanlarda Bazı Hematolojik ve Biyokimyasal Değerler Üzerindeki Etkisi. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2001. 25(1): 9.
68. Kılıçturgay K, Gökırmak F, Töre O, Gedikoğlu S, Göral G, Helvacı S. Temel Mikrobiyoloji ve Parazitoloji. 2.Baskı, Bursa Güneş & Nobel Tıp kitapçıları, Bursa. 1996. 295- 299.
69. Korkmaz İ, Eren H.E, Oğuztürk H, Beydilli İ. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Diabet Hastalarında *Toxoplasma gondii* Antikorları Seroprevalansı. Sivas. 2006. 28(1): 7- 10.
70. Kuman HA, Altıntaş N, Ak M. Ege bölgesinde Toxoplazmozis rastlanma sıklığı. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 1987; 11: 49- 63.
71. Köksal İftihar. Hamilelikte Kedi Beslemek Güvenli midir? Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Yayını. 2003.
72. Kültürsay N, Tansuğ N, Cin A, Taneli B. Konjenital Toxoplazmozis (EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde 1977- 1992 Yılları Arası Tanı Alan Olguların Klinik Özellikleri). Türkiye Parazitoloji Dergisi. 1993. 17(3- 4): 4- 10.

73. Langermans JAM, Van Der Hulst MEB, Nibbering PH. Interferon L-arginin de dependant Toxoplasmastatic activity in murine peritoneal macrophages ismediated by endogenous tumor necrosis factor. J Immunol. 1992. 148: 68.
74. Levinson W, Jawetz E. Tibbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. Güneş kitabevi. Lange tıp kitapları. 7. baskı. 2004. 370- 371.
75. Lopez-Castillo CA, Diaz-Ramirez J and Gomez-Marin JE. Risk Factors for *Toxoplasma gondii* infection in Pregnant Women in Armenia. Colombia. Rev Salud Publica (Bogota). 2005. 7 (2), 180-190.
76. Lopez A, Dietz V.J, Wilson M, Navin T.R, Jones J.L. Preventing Congenital Toxoplasmosis. Division of Parasitic Diseases National Center for Infectious Diseases (Abstr).
77. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of Infectious Diseases. Hardcover. 2004.
78. Mcleod R, Mack DG, Boyer K. Phenotypes and functions of lymphocytes in congenital Toxoplasmosis. J Lab Clin Med. 1990. 116:623.
79. Mcleod R, Wisner J, Boyer K. Toxoplasmozis. Infectious Diseases of Children, Edition 9, St. Louis, Mosby Year Book Company, 1992. 518- 550.
80. Meada T, Saito T, Takeuchi T, Asai T. Meningoencephalitis. Department of Tropical Medicine and Parasitology, Keio University School of Medicine. Japan. 2005. 91(4): 955- 7.
81. Mete M. *Toxoplasma gondii*. Parazitoloji. 2005. s: 1231-1235.
82. Montoya JG, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. Philadelphia. Churchill Livingstone, 2000. 2858- 88.
83. Mumcu A. *Toxoplasma gondii*. Kadın Sağlığı ve Gebelik. Konjenital Hastalıklar. 1999; s: 399.
84. Nalbantoğlu S, Kar S, Karaer Z. Toxoplasmosis. Ankara'da Toxoplasmosis'in seroprevalansı, Türkiye Parazitoloji Dergisi; 21 (4): 413- 416.
85. Nielsen HV, Remmer S, Petersen E. Diagnosis of Congenital Toxoplasmozis by Two Dimensional Immunoblot G Profiles. 2005 (Abstr).
86. Nunsenblatt RB, Belfort Jr R. Ocular Toxoplasmosis. JAMA.1994; 271:304.
87. Öncel T, Vural G, Babür C, Kılıç S. Veterinary control and research institute. İstanbul. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2005. 29(1):10- 12.
88. Özçelik S, Poyraz Ö, Güler H, Saygı G. Investigation of *Toxoplasma gondii* IgG and IgM antibodies in cases of spontaneous abortion, stillbirth, abnormal birth. Acta parasitologica turcica. 1996; 20(2): 159- 162.

89. Özgüven V. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. Ankara. 2002. s: 205.
90. Parker SJ, Roberts CW, Alexander J. CD8+ T cells are the major lymphocyte subpopulation involved in the protective immune response to *T. gondii* in mice. Clin Exp Immunol. 1991. 84: 207- 212.
91. Peloso M.P.C, Falavigna D.L.M, Guilherme A.L.F. Suspected Acute Toxoplasmosis in Pregnant Women. Brezilya. 2007.
92. Petersen E. Toxoplazmozis. European Network on Congenital Toxoplazmozis. Newsletter. 1993. 1.
93. Pomery C, Filice G, Hitt J. Cytomegalovirus induced reactivation of *Toxoplasma gondii*. Lunglymphocyte phenotypes and suppressor function. 1992; 166: 677.
94. Poyraz Ö, Bakıcı MZ, Özçelik S. *Toxoplasma gondii* Antikorları Saptanan Hastalarda Romatoid Faktör ve Anti-n-DNA Antikorlarının Araştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 1993; 17(1): 24- 27.
95. Poyraz Ö, Özçelik S, Gökoğlu M. Toxoplazmoz Ön tanılı Hastalarda Bir Yıllık *Toxoplasma gondii* IgG ve IgM Bulguları. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 1993; 17(1): 24- 27.
96. Remington JS, Desmonts G. Toxoplazmozis. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1990; 89- 174.
97. Saraçoğlu F. Türkiye’de *Toxoplasma* infeksiyonları epidemiyolojisi. 1. Ulusal *Toxoplasma* Kongresi. 1995.
98. Saygı G. *Toxoplasma gondii* ve Toxoplazmoz. Temel Tıbbi Parazitoloji. Esnaf Ofset Matbaacılık. Sivas. 2002; 71- 77.
99. Sayiner A. Gebelik ve TORCH İnfeksiyonları. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji.
100. Serter D, Ertem E, Gökengin D. *Toxoplasma gondii* ve Toxoplazmoz. Başlıca Bakteriyel, Paraziter ve Mikotik Enfeksiyon Hastalıkları. 1999; 431- 439.
101. Sharif and Ajami. Serological Study of Toxoplazmozis In Women with Previous History of Abortion or Stillbirth Referred to Sari Medical Centers Sciences. 2000; 200 pp. 13- 18.
102. Sharif M, Ziaei H, Daryani A and Ajami A. Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences. Sari, İran. 2006 (Abstr).
103. Sırmatel F. Toxoplazmozis. Y.Y.Ü. Vet. Fak. Derg. 2005, 16(1): 67- 70.
104. Sibley L. D, Adams L. B, Fukutomi Y. Tumor necrosis factor triggers anti-*Toxoplasma* activity of IFN primed macrophages. J Immunol. 1991;147: 2340.

105. Sütçü A, Tuncer İ, Kuru C, Baykan M. Konya ve çevresinde IgG veIgM prevalansı. Türkiye parazitoloji dergisi. 1998; 1: 3-7
106. Şahin İ. ve arkadaşları. Van yöresinde hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezlikli hastalarda anti-Toxoplasma antikor sıklığı. Van. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2005; 29 (19): 10- 12.
107. Şaşmaz E, Bahar H, Okuyan M. Birden fazla düşük yapmış kadınlarda *Toxoplasma gondii* antikorlarının araştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 1990; 14(2): 11- 16.
108. Tanyüksel M, Hüseyin G, Baysallar M, Numan E. Behçet Hastalığı Olan Hastalarda Anti-Toxoplasma Antikorlarının Araştırılması. 1994; 18(4): 398- 402.
109. Taşçı S. Düşük Yapan Hastalarda Toxoplasma Antikorları Dağılımının İndirekt Floresan Antikor Tekniği İle Araştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 1995; 19(1): 32- 38.
110. Tenter A.M. Heckerth AR, Weiss LM. From Animals to Humans. *Toxoplasma gondii*. Germany. 2006 (Abstr). (i3)
111. Topçu A.W, Söyletin G, Doğanay M. Toxoplazmoz. İnfeksiyon Hastalıkları. Nobel Kitapevi. 1996; 525- 532.
112. Topçu S, Şen M, Özçelik S, Saygı G. Lösemi veya Lenfomalı Hastalarda Anti-*Toxoplasma gondii* Antikorlarının Araştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi.1993; 17(3- 4): 16- 20.
113. Torrey E.F, Yolken R.H. *Toxoplasma gondii* and Schizophrenia. USA. 2003.
114. Töre O. *Toxoplasma gondii*. Temel Mikrobiyoloji ve Parazitoloji. Bursa. Onur Yayıncılık; 1992; 276.
115. Töre O. Toxoplazmozda patojenite, patoloji ve klinik bulgular. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 1992; 16: 95.
116. Tuncer E. İnci, Mahmut B, Akyol G. Konya ve Çevresinde Toxoplazmoz Kuşkulu Kişilerin Serumlarında *Toxoplasma gondii*'ye Karşı Oluşan Antikorların Araştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi.1993; 17(3- 4): 11- 1500.
117. Turgay N, Türk M, Uysalcı M, Gündüz C, Üner A. *Toxoplasma gondii* ile İnfekte Fareler Üzerinde Deneysel Aşı Çalışmaları. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2001; 25(2): 99- 103.
118. Turhan Vedat ve arkadaşları. Malign lenfoma yanlış tanısı konmuş bir Toxoplazmoz olgusu. GATA. Ankara. International journal of hematology and oncology. 2000. 10(2): 102- 104.
119. Tünger A. Çavuşoğlu C. Korkmaz M. *Toxoplasma gondii*. Asya Mikrobiyoloji. 3. Baskı. Asya Tıp Yayıncılık. İzmir; 2003; 400- 402.

120. Türk M ve arkadaşları. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesine bir yılda başvuran Toxoplasmozis şüpheli hastaların Elisa yöntemiyle taranması. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2004; 28(2): 80- 82.
121. Uludağ S, Madazlı R, Şen C, Ocak V. Gebelik ve Toxoplasmozis’de klinik yönetim. Türkiye Parazitoloji Dergisi.1993; 1(3): 165- 169.
122. Unat E.K. Tıp Parazitolojisi. 3.Baskı. İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. İstanbul. 1982; 276- 282.
123. Unat E.K. Toxoplasmozis In Atasu T, Toxoplasmoz ve Gebelik. İstanbul, Başkent Ofset. 1985; 39- 71.
124. Unat E.K. Unat’ın Parazitolojisi. İstanbul. 1995; 607- 620.
125. Unat E.K. ve Arkadaşları. Unat’ın Tıp Parazitolojisi. 4. Baskı. İnsanın Ökaryonlu Parazitleri ve Bunlarla Oluşan Hastalıkları. İstanbul. 1985; 601- 628.
126. Uzmanlar TUS Serisi. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji. 205- 209.
127. www.aileicisaglik.info.
128. Wingstrand A, Lind P, Haugegaard J, Henriksen SA, Bille-Hansen V, Sorensen V. Clinical observations, pathology, bioassay in mice and serological response at slaughter pigs experimentally infected with *T.gondii*. 1997; 72: 129- 140.
129. Yalçın AN, Topçu S, Özçelik S, Poyraz Ö. Hemodiyalize Giren Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Toxoplasma IgG ve IgM Antikorlarının ELİSA ile Araştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi.1993; 17(2): 15- 19.
130. Yaman S, Ertabaklar H, Kapdağlı, Ertuğ S. Parazitoloji Laboratuvarına Toxoplasmozis Araştırılması Amacıyla Başvuran Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi Adnan Menderes Ü.T.F. Aydın. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2004. 28(1): 1- 4
131. Yaşarol Ş. ve Arkadaşları. Toxoplasmozis. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını. İzmir. 1983. 3.
132. Yazar S, Karagöz S, Altunoluk B ve Kılıç H. Toxoplasmosis Ön Tanılı Hastalarda Anti-*Toxoplasma gondii* Antikorlarının Araştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2000. 24 (1): 14-16.
133. Yazar S, Yaman O, Şahin İ. *Toxoplasma gondii* seropozitif gebelerde IgG- Avidite sonuçlarının değerlendirilmesi. Erciyes Ü.T.F.
134. Yiğit N, Aktaş AE, Uslu H, Aydın F, Babacan M. Atatürk Ü.T.F. Mikrobiyoloji lab. Gelen Toxoplasmozis şüpheli hasta serumlarında *Toxoplasma gondii* antikorlarının araştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2000; 24: 22- 24.

135. Yiğit S, Özcan K, Tanrıverdi S, Kılıç B, Kara H. Kan Donörlerinde *Toxoplasma gondii* Antikorlarının IHA Yöntemi ile Aranması. Türkiye Parazitoloji Dergisi.1996; 20(3- 4): 325- 331.



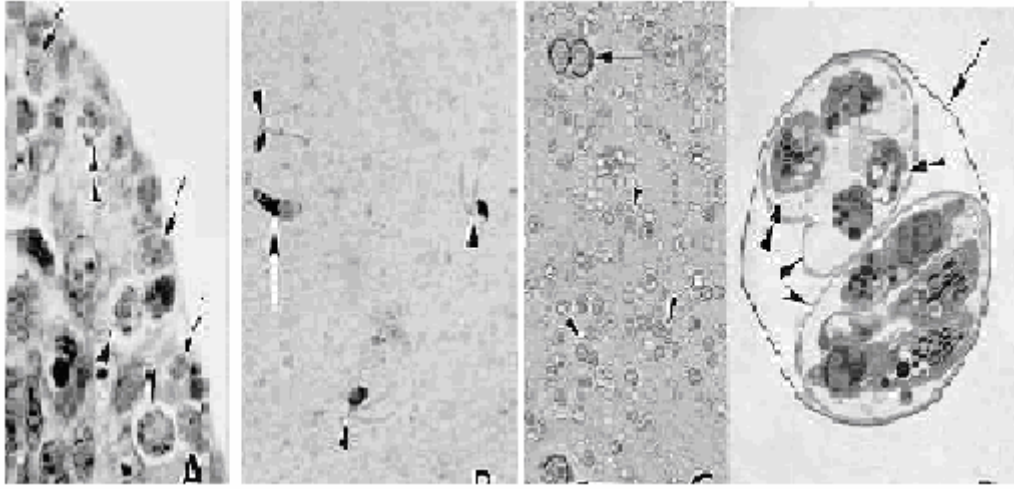
A



B

Şekil-15. A: Boyanmamış sporlaşmış *Toxoplasma gondii* ookisti.

B: *T. gondii* sporlaşmış ookisti, ayrımsal zıt girişimleri.



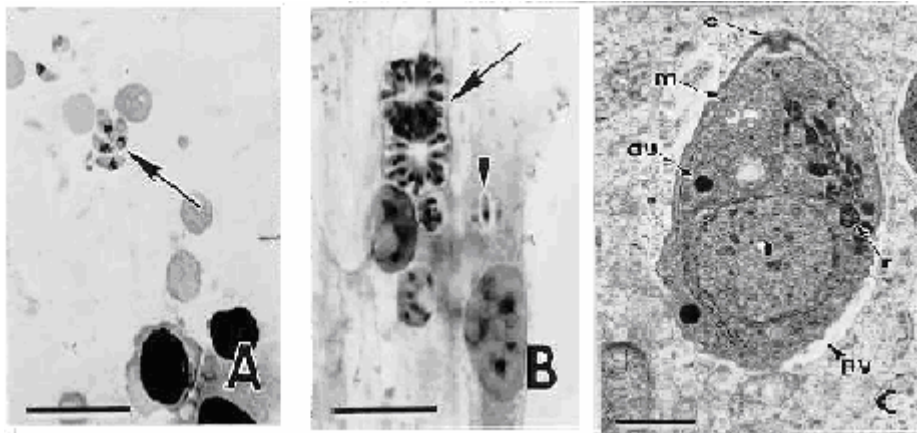
Şekil- 16. *Toxoplasma gondii*'nin seksüel durumu.

A. Kedinin ince barsak yüzey epitelyum hücrelerinden bir kesit; şizontlar, dişi ve erkek gametler. Hematoxilen ve eosin boyası. Bar = 15 µm.

B. İki flagellalı üç erkek gametinin bir merozoitle karşılaştırılması. Giemsa boyası. Bar = 10 µm.

C. Kedi feçesinde sporlaşmamış ookistler.(okla gösterilenler): İki farklı kedi türüne ait ookistler okla belirtilmiştir. Boyanmamıştır. Bar - 65 µm.

D. Elektron mikroskobuyla gösterilmiş sporlaşmış ookist. Sporokist içerisinde ince duvarlı ookist, iki sporokist ve dört sporozoit okla gösterilmiştir. Bar - 2.25 µm.

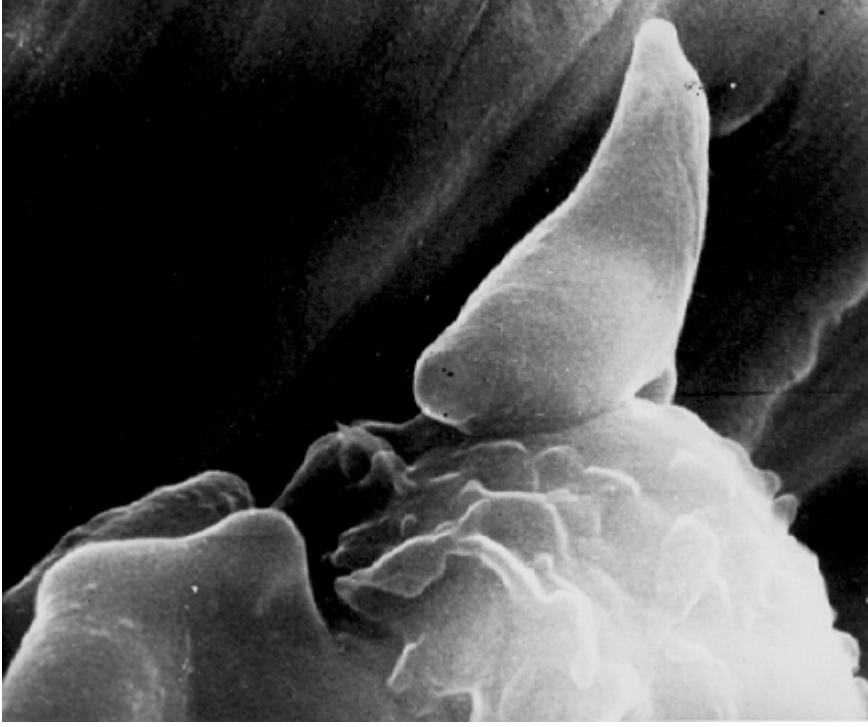


Şekil- 17. *T gondii*'de takizoitler.

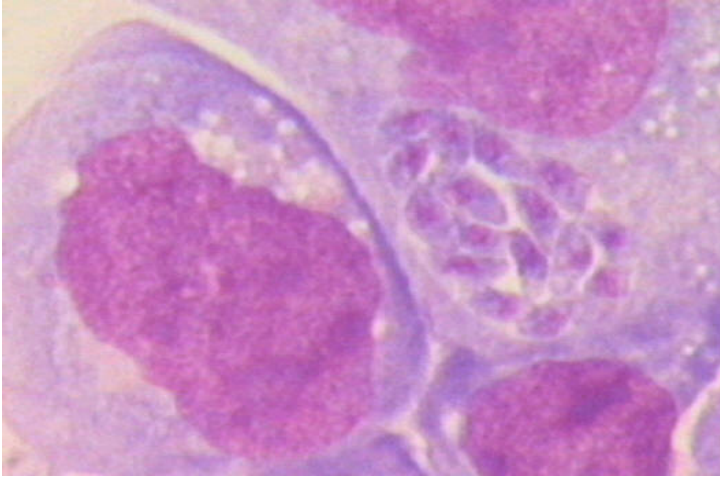
- A. Host hücrelerden salgılanan extrasellüler salgılar. Giemsa boyası. Bar =20 µm.**
- B. İntrasellüler hücre kültürü. Takizoit etrafında rozet formasyonunda dizilmiş bir grup ve koful. Takizoitte spesifik monoklonal antikolarla yapılan immünohistokimyasal boyama. Bar = 20 µm.**
- C. Elektron mikroskobisiyle intrasellüler bir takizoit gösterilmiştir. Takizoit etrafında bir parazitophorous koful gösterilmiştir. Resimde parazit organelleri mikronemleri yoğun granüllü çekirdek ve ribozom konoid şeklinde görülmektedir.**



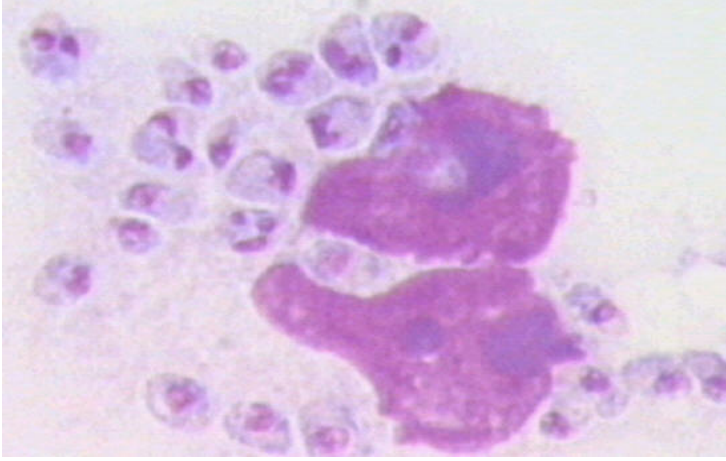
Şekil- 18. Konjenital Toxoplasmoza bağlı hidrosefalli kız.



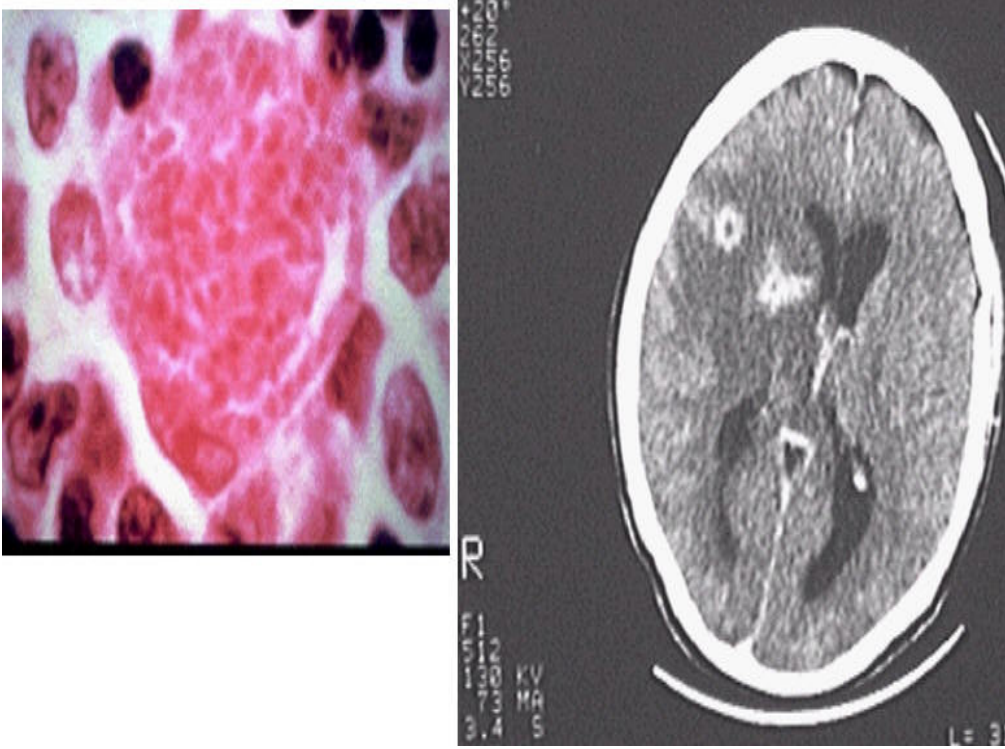
Şekil- 19. Elektron mikroskopta Toxoplazmoz.



Şekil- 20. İncracelluler Toxoplazmoz



Şekil- 21. Hücre kültüründe takizoitler.



Şekil- 21. HIV olgusunda serebral Toxoplazmoz.