

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

GEBE KADINLARDA *TOXOPLASMA GONDII* SEROLOJİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ; GÖZLEMSEL RETROSPEKTİF
ÇALIŞMA

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nagehan ELMAS

TRABZON - 2020

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

GEBE KADINLARDA *TOXOPLASMA GONDII* SEROLOJİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ; GÖZLEMSEL RETROSPEKTİF
ÇALIŞMA

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nagehan ELMAS

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Gürdal YILMAZ

TRABZON - 2020

ÖZET

Gebe Kadınlarda Toxoplasma Gondii Serolojisinin Değerlendirilmesi; Gözlemsel Retrospektif Çalışma

Amaç: Gebelikte geçirilen akut toksoplazma enfeksiyonu, konjenital toksoplazmoz için risk oluşturmaktadır. Gebelik öncesi serolojik durumlar bilinmediği takdirde, gebelik esnasında akut ve geçirilmiş enfeksiyon ayrımı yapmak güçleşmektedir. Çalışmamızda *Toxoplasma gondii* (*T.gondii*) IgM seropozitif gebe kadınların değerlendirilmesi, seropozitif hastaların tanılarının irdelenmesi, Anti-*T.gondii* IgM ve Anti-*T.gondii* IgG avidite için kesim değerlerinin belirlenmesi, tedavilerin analizi, fetus USG sonuçları ve doğum sonrası bebeklerin ilk muayene bulgularında konjenital toksoplazma tanısı alıp almadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç Yöntem: Çalışma, hastanemizde 01.01.2010-31.12.2018 tarihleri arasında, anti-*T.gondii* IgM pozitif 195 gebede retrospektif olarak yapılmıştır. Bu gebelerde anti-*T.gondii* IgM titresi, anti-*T.gondii* IgG, anti-*T.gondii* IgG avidite indeksi sonuçları birlikte değerlendirilmiştir. Hastalara ait klinik ve laboratuvar bilgilerine; hastane elektronik bilgi yönetim sistemindeki hasta kayıtlarından ve dosyalardan, takibe gelmeyen hastalarda ise telefonla iletişime geçilerek ulaşılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $28,3 \pm 5,1$ yıl idi. Çalışmada 24(%12,3) gebeye akut toksoplazmoz, 40(%20,5) gebeye şüpheli akut toksoplazmoz, 131(%67,2) gebeye ise geçirilmiş toksoplazmoz tanısı konmuştu. Anti-*T.gondii* IgM değerleri akut ve şüpheli akut toksoplazmoz tanısı alan grupta 6.0 ± 9.9 COI(cut-off index), geçirilmiş toksoplazmoz tanısı alan grupta ise 1.4 ± 1.3 COI idi ($p < 0,001$). Anti-*T.gondii* IgM titresinin akut toksoplazma tanısı için kesme değeri ROC analizi ile 1,9 COI olarak belirlendi. Anti-*T.gondii* IgM $> 1,9$ COI olan gebelerde akut veya şüpheli toksoplazmoz olma ihtimali 10,3 kat daha fazlaydı ($p < 0,001$). Gebelerin 54 (%27,7)'ünde düşük avidite indeksi, 21 (%10,8)'inde sınırda avidite indeksi, 83 (%42,6)'ünde yüksek avidite indeksi saptandı. Anti-*T.gondii* IgG Avidite indeksi < 60.0 olan gebelerde akut veya şüpheli toksoplazmoz olma ihtimali 51,6 kat daha fazlaydı ($p < 0,001$). 195 hastanın 59'u spiramisin tedavisi aldı. Akut ve

şüpheli akut toksoplazmoz tanılı toplam 64 hastanın 10'una amniyosentez yapıldı, 1 gebede *T.gondii* PCR pozitif. Amniyon mayisinde *T.gondii* PCR pozitif olan gebenin bebeğinde konjenital toksoplazmoz gelişmedi. Sadece 1 bebekte konjenital toksoplazmoz gelişti.

Sonuç: Anti-*T.gondii* IgM ve Anti-*T.gondii* IgG avidite değeri için belirlenen kesim noktaları akut ve şüpheli akut toksoplazmoz saptamada öngördürücü bir parametre olabilir. Gebelik esnasında tanısı zorluğu ortadan kaldırmaya yönelik kadınların gebelik öncesi tercihen evlilik öncesi tahliller sırasında toksoplazma serolojilerinin taranması önem arz etmektedir.



SUMMARY

Serology of Toxoplasma Gondii Among Pregnant Women; Observational Retrospective

Objective: Acute toxoplasma infection during pregnancy poses a risk for congenital toxoplasmosis. Unless the pre-pregnancy serological conditions are not known, it becomes difficult to distinguish between acute and previous infections during pregnancy. In our study, we aimed to evaluation of Toxoplasma gondii IgM seropositive at pregnant women and examination of the diagnosis of seropositive patients, determine the cut-off values for Anti-T.gondii IgM and Anti-T.gondii IgG avidity, analysis of treatments, investigate whether the fetal USG results and the first examination findings of the postnatal babies are diagnosed with congenital toxoplasma.

Material and Method: The study was performed retrospectively in our hospital between 01.01.2010-31.12.2018. We accepted 195 pregnant women who were anti T.gondii IgM positive. Anti- *T.gondii* IgM titer, anti- *T.gondii* IgG, anti-IgG avidity index results of these pregnant women were evaluated. Clinical and laboratory information of the patients were accessed from the patient file records in the hospital electronic information management system and patients who were not followed up were accessed by phone.

Results: The mean age of the patients included in the study was 28.3 ± 5.1 years. In the study, 24 (12.3%) pregnant women were diagnosed with acute toxoplasmosis, 40 (20.5%) pregnant women with suspected acute toxoplasmosis, and 131 (67.2%) pregnant women with previous toxoplasmosis. Anti- *T.gondii* IgM values were 6.0 ± 9.9 COI (cut-off index) in the group diagnosed with acute and suspected acute toxoplasmosis, and 1.4 ± 1.3 COI in the group diagnosed with previous toxoplasmosis ($p < 0.001$). The cut-off value of the anti-*T.gondii* IgM titer for the diagnosis of acute toxoplasma was determined as 1.9 COI by ROC analysis. Pregnant women with anti-*T.gondii* IgM > 1.9 COI were 10.3 times higher probability to have acute or suspected toxoplasmosis ($p < 0.001$). Low avidity index was found in 54 (27.7%) of the pregnant women, borderline avidity index in 21

(10.8%), and high avidity index in 83 (42.6%). Pregnant women with anti-*T.gondii* IgG Avidity index <60.0 were 51.6 times higher probability to have acute or suspected toxoplasmosis ($p < 0.001$). 59 of the 195 patients received spiramycin treatment. Amniocentesis was performed on 10 of the 64 patients with acute and suspected acute toxoplasmosis diagnosis, and *T.gondii* PCR was positive in a pregnant woman. Congenital toxoplasmosis did not develop the baby of the pregnant woman whom amniotic fluid was positive for *T.gondii* PCR. Congenital toxoplasmosis founded a baby.

Conclusion: The cut-off points determined for Anti- *T.gondii* IgM and Anti- *T.gondii* IgG avidity values can be a predictive parameter for detecting acute and suspected acute toxoplasmosis. It is important to screen the toxoplasma serology of women before getting pregnancy because of diagnostic difficulty during pregnancy. Preferably, we should be performed at during pre-marital status.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Sınıflandırma	4
2.3. Parazitin Morfolojisi ve Yaşam Döngüsü	4
2.3.1. Ookistler	5
2.3.2. Trofozoit (takizoit)	6
2.3.3. Bradizoit ve Doku Kisti	7
2.3.4. Yaşam Döngüsü.....	8
2.4. Bulaş Yolları ve Epidemiyoloji.....	10
2.5. Patogenez ve İmmunoloji.....	12
2.6. Patoloji.....	13
2.7. Klinik.....	14
2.7.1. İmmün Sistemi Sağlam Kişilerde Toksoplazmoz	14
2.7.2. İmmün Yetmezlikli Kişilerde Toksoplazmoz	15
2.7.3. Oküler Toksoplazmoz	16
2.7.4. Gebelerde Toksoplazmoz	17
2.7.5. Konjenital Toksoplazmoz.....	18
2.8. Tanı.....	20

2.8.1. Antikorları Saptayan Serolojik Testler	20
2.8.2. PCR.....	26
2.8.3. Histolojik Tanı	26
2.8.4. <i>Toxoplasma gondii</i> İzolasyonu	27
2.8.5. Radyolojik Yöntemler	27
2.8.6. Beyin omurilik sıvısı incelemesi	28
2.9. Belirli Klinik Durumlarda Tanı	28
2.9.1. Gebelerde Toksoplazmoz Tanısı	28
2.9.2. Fetus ve Yenidoğanda Konjenital Toksoplazmoz Tanısı	29
2.10. Antimikrobiyal Tedavi Rejimleri	31
2.11. Belirli Klinik Durumlarda Tedavi	33
2.11.1. Gebelikte Edinilmiş Toksoplazmoz Tedavisi	33
2.11.2. Konjenital Toksoplazmoz Tedavisi	35
2.12. Korunma	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Çalışmanın Yeri, Zamanı ve Etiği	38
3.2. Verilerin Toplanması	38
3.3. Çalışmaya Dahil Etme ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri	40
3.4. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR.....	41
5.TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	62
6.1.Sonuçlar.....	62
6.2 Öneriler.....	65
7. KAYNAKLAR	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	Toksoplazma Gondii Ookisti.....	6
Şekil 2:	Toksoplazma Gondii Takizoit Formu	7
Şekil 3:	Doku Kistinin Rüptüre Olması Sonucu Serbest Kalan Bradizoitler	8
Şekil 4:	T. gondii'nin yaşam döngüsü	10
Şekil 5:	Oküler Toksoplazmoz fundoskopik görüntüler.....	17
Şekil 6:	Konjenital toksoplazmozlu bir olgu	20
Şekil 7:	Anti-T.gondii IgM titresinin akut ve şüpheli akut toksoplazmoz tanısındaki ROC analiz eğrisi.....	46
Şekil 8:	İki farklı firmanın Anti-T.gondii IgG avidite sonuçlarının ROC analiz eğrisi	46
Şekil 9:	Anti-T.gondii IgM>1,9 olan hastaların avidite değerleri ve tanılarının değerlendirilmesi	50
Şekil 10:	Anti-T.gondii IgM ≤1,9 olan hastaların avidite değerleri ve tanılarının değerlendirilmesi.	51

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:	T. gondii'nin taksonomik sınıflandırması	4
Tablo 2:	Anti-T.gondii IgM pozitif olan hastaların Anti-T.gondii IgG ve avidite sonuçları	41
Tablo 3:	Anti-T.gondii IgM pozitif olan hastaların Anti-T.gondii IgG ve avidite sonuçlarının dağılımı	42
Tablo 4:	Anti-T.gondii IgM pozitif olan hastaların toksoplazmoz tanıları.....	42
Tablo 5:	Akut ve şüpheli akut toksoplazmoz olgularında amniosentez sonuçları	43
Tablo 6:	Toksoplazmoz tanılarına göre Anti-T.gondii IgM, IgG ve Avidite sonuçlarının değerlendirilmesi	45
Tablo 7:	Anti-T.gondii IgM, IgG ve Avidite sonuçlarının ROC analizi ile değerlendirilmesi	47
Tablo 8:	Anti-T.gondii IgM sonucuna göre toksoplazmoz tanılarının değerlendirilmesi	48
Tablo 9:	Anti-T.gondii IgM sonucuna göre Anti-T.gondii IgG Avidite sonuçlarının değerlendirilmesi	49

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	: Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
ANA	: Anti Nükleer Antikor
AUC	: Eğri altında kalan alan
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDC	: Centers of Disease and Control
CMV	: Sitomegalovirus
COI	: Cut-off Index
ECLIA	: Elektrokemilüminesans İmmunoassay
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GA	: Güven Aralığı
HHV-6	: İnsan Herpes Virusu-6
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HSV	: Herpes Simplex Virüsü
IFAT	: İndirekt Fluoresan Antikor Testi
Ig	: Immunglobulin
ISAGA	: İmmünosorbent Aglütinasyon Assay
LAP	: Lenfadenopati
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NK	: Doğal öldürücü hücreler
NPD	: Negatif prediktif değer
OR	: Odds Ratio

PAS	: Periyodik Asit Schiff Boyası
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PMLE	: Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PPD	: Pozitif prediktif değer
RF	: Romatoid Faktör
SFBT	: Sabin- Feldman Boya Testi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TE	: Toksoplazma Ensefaliti
T.Gondii	: Toksoplazma Gondii
USG	: Ultrasonografi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Toksoplazmoz; *Toksoplazma Gondii (T.gondii)* tarafından oluşturulan, insanlarda genellikle asemptomatik enfeksiyona neden olan, ancak konjenital olarak enfekte bebeklerde ve immün yetmezlikli kişilerde önemli hastalıklara neden olabilen tüm dünyada yaygın olarak görülebilen parazitik bir enfeksiyondur (1,2).

Enfeksiyon etkeni, insanlara *T. gondii*'nin doku kistini içeren çiğ veya az pişmiş etlerin yenilmesiyle, kedigillerin ookistli dışkılarıyla kontamine olmuş su ve besinlerle bulaşabildiği gibi, enfekte anneden fetusa transplasental olarak da bulaşmaktadır. Ayrıca organ nakli ve kan transfüzyonu ile de bulaşma olabileceği bildirilmektedir (1).

Akut enfeksiyon, sağlıklı erişkinlerde genellikle asemptomatik seyrederken, nadiren ateş, halsizlik, boğaz ağrısı, baş ağrısı, makülopapüler döküntü ve lenfadenopati ile karakterize bir tablo oluşturabilir (3-5). Gebelikte görülen akut enfeksiyon konjenital enfeksiyon için risk oluşturabilmektedir (6).

Toksoplazmoz beş ayrı klinik tabloda değerlendirilebilir. Bunlar; immünitesi sağlam kişilerde oluşan toksoplazmoz, immün yetmezlikli kişilerde oluşan toksoplazmoz, oküler toksoplazmoz, gebelerde toksoplazmoz ve konjenital toksoplazmoz olarak sınıflandırılır. Konjenital toksoplazmoz, gebelik esnasında veya gebelikten 6–8 hafta önce akut enfeksiyon geçiren annelerin çocuklarında gelişen klinik bir tablodur. Bağışıklık sistemi zayıf olan ve kronik olarak enfekte annelerin çocuklarında da görülebilir. Fetüse anneden geçen toksoplazmanın bulaştığı trimester dönemine bağlı olarak hastalığın şiddeti belirlenir. İlk trimesterde geçirilen toksoplazmozun fetüse geçme oranı %10–15 civarındayken, ikinci trimesterde %30–35 ve üçüncü trimesterde %60–65 olmaktadır. Gebeliğin ilk haftalarında enfeksiyonun bebeğe geçme riski az fakat hastalığın sonuçları daha şiddetli olur. Gebeliğin haftası ilerledikçe enfeksiyonun bebeğe geçme riski artarsa da oluşacak etki azalır. Anne erken tedavi edilirse konjenital enfeksiyon geçirme riski %60 oranında azalır. Eğer erken tedavi edilmezse bebeklerin %85'inde gelişme geriliği

görülebilir. Ayrıca epilepsi, psikomotor veya mental gerilik, sağırılık, görme kaybı gibi sekeller ortaya çıkabilir. Konjenital toksoplazmoz erken doğumlara, düşüklerle, ölü doğumlara sebep olabilir. Tüm bu risklerin azaltılması, hasta ve hasta yakınlarının bilgilendirilip gerekli durumlarda erken tedaviye başlanabilmesi amacıyla toksoplazma serolojik belirleyiciler yanında Toksoplazma IgG avidite testi yapılmaktadır (7,8).

İmmunglobulin M antikor pozitifliğinin enfeksiyondan sonra uzun süre saptanabilmesi nedeniyle mevcut seropozitiflik yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyona bağlı olmayabilir. Anti- *T. gondii* antikor avidite değerlerinin özellikle gebeliğin ilk trimestrinde IgG ve IgM antikorları ile beraber belirlenmesinin eski veya yeni enfeksiyon ayrımının yapılmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Avidite terimi bir antikor molekülünün multivalan bir antijenle bağlanma kuvvetini ifade eder. Bir konağın antijenle ilk karşılaştığı akut enfeksiyon sırasında oluşan IgG antikorları ilk haftalarda düşük avidite gösterirken giderek olgunlaşırlar ve yüksek avidite kazanırlar. Akut enfeksiyonun geleneksel serolojik tanısı IgM pozitifliği ile birlikte IgG serokonversiyonunun gösterilmesine dayanmaktadır. Ancak, akut enfeksiyondan uzun süre sonra IgM'nin serumda saptanması yorum sıkıntılarına neden olmaktadır. Avidite testleri ise enfeksiyonun zamanlamasına açıklık getirmede yardımcı olmaktadır (9).

Sonuç olarak, gebelikte geçirilen akut toksoplazma enfeksiyonu, konjenital toksoplazmoz için risk oluşturmaktadır. Gebelik öncesi serolojik durumlar bilinmediği takdirde, gebelik esnasında akut ve geçirilmiş enfeksiyon ayrımı yapmak güçleşmektedir. Çalışmamızda, *Toxoplasma gondii* IgM seropozitif gebe kadınların değerlendirilmesi, seropozitif hastaların tanılarının irdelenmesi, Anti-*T.gondii* IgM ve Anti-*T.gondii* IgG avidite için kesim değerlerinin belirlenmesi, tedavilerin analizi, fetus USG sonuçları ve doğum sonrası bebeklerin ilk muayene bulgularında konjenital toksoplazma tanısı alıp almadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Toxoplasma gondii; Apicomplexa filumuna ait, farklı türleri enfekte edebilen zorunlu hücre içi parazittir (10). İlk kez Nicole ve Manceaux tarafından bir kuzey Afrika kemirgeni olan *Ctenodactylus gundi*'den izole edilmiş olup, enfektif evreden yola çıkarak parazite Toksoplazma gondii (toxon: yay) adını vermişlerdir (11,12).

İlk insan vakası, 1923 yılında Prag'da Janku tarafından 11 aylık bir bebekte (oküler toksoplazmoz) tanımlanmış, 1937'de, intrauterin bulaştığı ve yenidoğanda ensefalite neden olduğu Wolf ve Cowen tarafından bildirilmiştir. Jacobs, Remington ve Melton enfekte hayvan etinin, toksoplazmozda bulaşma kaynağı olabileceğini 1960 yılında bildirmişlerdir. Hutchison, 1965'te kedi dışkısının Toksoplazma parazitini taşıdığını bulmuştur (13). 1970'de ise son konağın kedigiller olduğu Frenkel ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (14).

1945 ve 1947'de Kean ve Grocott (10,14), 1946'da ise Plaut, asemptomatik kişilerde *T. gondii* kistlerini saptamıştır (15). Sabin ve Feldman 1949'da toksoplazmoz erken tanısı için duyarlı ve spesifik olan bir immünolojik testi (dye-test) uygulamaya başlamış, aynı yıl Frenkel ise toksoplazmin deri testini tanımlamıştır (16).

Tedavi konusunda Sabin ve Warren 1942 yılında sülfonamidlerin toksoplazmoza karşı etkili olduğunu, 1953 yılında Eyles ve Coleman ise sülfadiazinlerin pirimetamin ile sinerjizm gösterdiğini rapor etmişlerdir (17).

1939'da klasik triadın (koryoretinit, hidrocefali ve ensefalit) tanımlanmasından sonra, 1952 yılında semptomlara psikomotor bozukluklar eklenmesiyle ve klasik konjenital toksoplazmoz tetradı tanımlanmıştır (14).

Vietzke ve arkadaşları tarafından 1968 yılında yapılan bir çalışma ile, immün sistemi baskılanmış maligniteli bireylerde Toksoplazma enfeksiyonunun ölümcül

seyredebileceği gösterilmiştir (18). Luft ve arkadaşları (1983), tedavi edilmediği durumlarda mortal seyredebilen *T. gondii*'ye bağlı bir dizi ensefalitli hasta rapor etmişlerdir.

Ülkemizde, toksoplazmoz ilk kez 1950'de Akçay, Pamukçu ve Baran tarafından bir köpekte saptanmış olup, insandaki ilk enfeksiyon ise 1953'de Unat ve ark. tarafından tanımlanmıştır (19,20).

2.2. Sınıflandırma

T. gondii'nin taksonomik sınıflandırılması şu şekildedir (21).

Tablo 1. *T. gondii*'nin taksonomik sınıflandırması

Şube	Apicomplexa
Sınıf	Apicomplexa
Alt Sınıf	Coccidiasina
Takım	Eucoccidioridia
Alt Takım	Eimeriorina
Aile	Sarcocystidae
Alt Aile	Toxoplasmatidae
Cins	Toxoplasma
Tür	Toxoplasma gondii

2.3. Parazitin Morfolojisi ve Yaşam Döngüsü

Toxoplasma gondii'nin doğada 3 enfektif formu vardır. 1. Trofozoit (eritrosit hariç tüm memeli hücrelerinde bulunur). 2. Doku kisti (hastalığın latent ve kronik döneminde içinde trofozoitleri bulundurur). 3. Ookist (kedilerin barsak epitelyum hücrelerinde bulunur ve dışkısı ile atılır). Son konak olan kedi ve kedigillerde şizogonik çoğalma döneminde görülen merozoitler; eşeyli çoğalmada görülen gametositler ve gametler olgunlaştıktan sonra bunların içinde gelişen sporozoit dönemleri vardır. İnsan ve diğer ara konakların vücudunda bunlardan sadece takizoit ve bradizoit şekilleri bulunur (22,23).

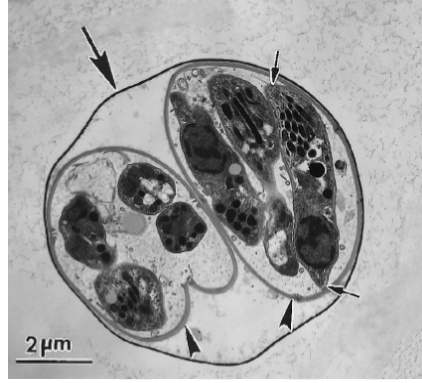
Parazit, ara konaklarda eşeysiz olarak çoğalırken, son konağın bağırsak epitelyum hücrelerinde ise birbirini izleyen dönemler halinde hem eşeyli hem de eşeysiz olarak çoğalır. Kedi ve kedigiller her zaman son konak olmazlar bazen ara konak da olabilirler (24,25).

2.3.1. Ookistler

Parazitin yalnızca kedigillerde bulunan formudur, insanlarda bulunmaz (26). Kediler doğal koşullarda, parazitin üç formundan herhangi birini ağız yoluyla alıp infekte olurlar, sonra ookistleri dökerek bir enteroepitelyal döngü başlamış olur. Bu cinsel üreme döngüsü, parazitlerin ince bağırsağın epitel hücrelerine girmesiyle başlar ve parazitin aseksüel ve seksüel (gametogoni) formlarının gelişimini başlatır. Ookist duvar oluşumu, döllenmiş gametin etrafında başlar ve ookistler olgunlaşmamış hali ile bağırsak hücrelerinin rüptürü sonucu bağırsak lümenine boşalır (1).

Sporlanmamış ookistlerin çapı 10-12 μm arasında olup şekilleri ovaldir (27). Bağırsak lümenine salınan bu ookistler 7 ile 20 gün arasında değişen periyotlarla dışkı ile dış ortama atılır (1,14). Ancak bunlar enfektif değildir (26). Ookistlerin enfeksiyöz hale gelmesi için gerekli olan sporülasyon, sıcaklığa ve oksijenin mevcudiyetine bağlı olarak 1 ile 5 gün içinde kedinin dışında meydana gelir. Olgunlaşma, sıcak havalarda daha hızlıdır (24 ° C'de 2 ile 3 gün, 11 ° C'de 14 ile 21 gün). Ookistler, nemli toprakta 18 ay boyunca yaşayabilirler (1).

Sporlanmış ookistler (enfekte ookistler) elips şeklinde ve 11-13 μm çapındadır. Bir ookist içerisinde her biri 4 sporozoit içeren 2 sporokist bulunur (Şekil 1) (27).



Şekil 1. Toksoplazma Gondii Ookisti (27)

2.3.2. Trofozoit (takizoit)

Takizoit formu, parazitin invazif formudur (28). “Takizoit” terimi hızla çoğalan fazı tanımlamak için Frenkel tarafından türetilmiştir (16). Takizoitler, hilal veya muz şeklindedir; uzunluğu 4- 8 μm , eni 2-4 μm ’dir (24,29). Hem akut enfeksiyonda hem de reaktivasyonda görüldüğünden, varlıkları aktif enfeksiyonun işaretidir (1).

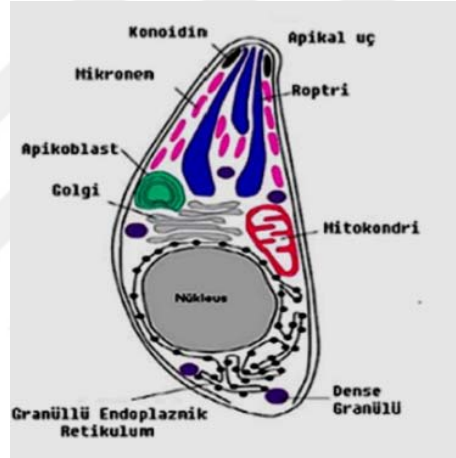
Takizoitler içerisinde çeşitli organeller ve ara cisimcikler bulunur (27). Çekirdekleri ovaldir ve kör uça yakın yer alır. Apicomplexa şubesi parazitleri elektron mikroskobu ile görülebilen apikal kompleksinin varlığı ile karakteristiktir (26). Apikal kompleksin, konak hücrenin tanınmasında, hücreye girişte ve hücre içinde parazitofor vakuolun oluşumunda görev aldığı düşünülmektedir (27).

Apikal kompleksinde dışta bir zar (pelikül), golgi aygıtı, endoplazmik retikulum, mitokondri, mikropor, çekirdek, en önde konoid halkası (konak hücreye penetrasyonda ve hareket kabiliyeti için gerekli) sarmal halka, tepe halkası, rhoptri ve mikronemler (ikisi birlikte parazit invazyonu için önemli salgı fonksiyonuna sahip) bulunmaktadır (Şekil 2). Dens granüller stoplazmada dağılmış halde bulunan organellerdir. Takizoitler mide asidine, kuruluğa, aşırı sıcak ve soğuğa duyarlıdırlar (30).

Takizoitlerin hareket elemanları bulunmadığından kayarak, dönerek hareket etmektedirler (31). Aktif penetrasyon ile tüm çekirdekli hücreye girerler ve sitoplazmik vakuol oluştururlar (32). Konakçı hücre parazitlerle dolana kadar

endodiyogeni adı verilen ikiye bölünmeyle 6-8 saatte bir çoğalırlar. Akut enfeksiyon sırasında, konak hücredeki trofozoitler konak hücre tarafından çevrelenmiş ve konak hücreyi doldurmuş şekilde görülebilir. Bu görünüme yalancı kist (psödokist) denilmektedir (26,33,34). Daha sonra konak hücre eritilir ve trofozoitler ortama dökülerek yeni hücreleri infekte eder veya doku kisti oluşturur (35).

Hematoksilen ve eozin ile boyanmakla birlikte, Wright-Giemsa ve immunoperoksidaz boyaları ile daha iyi saptanırlar. Giemsa boyasında çekirdek kırmızı, sitoplazma ise açık mor olarak görülmektedir (1,26). Yalancı kist içindeki takizoitler ise periyodik asit schiff (PAS) boyası ile zayıf pozitif reaksiyon verirler (24).



Şekil 2. Toksoplazma Gondii Takizoit Formu (36)

2.3.3. Bradizoit ve Doku Kisti

“Bradizoit” terimi (brady = Yunancada yavaş) doku kistinde yavaşça çoğalan organizmayı (Şekil 3) tanımlamak için Frenkel tarafından türetilmiştir (16). Sistozoit terimi de bradizoitler için kullanılmaktadır (27).

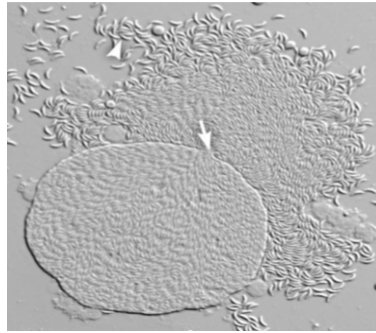
Enfeksiyondan yaklaşık 10-14 gün sonra takizoitler daha yavaş çoğalan ve vücutta doku kisti oluşturan bradizoitlere dönüşür (37). Kist içinde parazit canlılığını sürdürür ve endodiyogeni ile üreyebilir, fakat üreme hızı çok yavaştır (35). Doku kistleri akciğerler, karaciğerler, böbrekler gibi iç organlarda yerleşbilse de en sık

beyin olmak üzere göz, iskelet ve kalp kası gibi nöronal ve kas dokularında daha yaygındır (26,27).

Bradizoitlerin yapısal olarak takizoitlerden çok az farklılığı vardır. Bradizoitlerde çekirdek takizoite göre arka uca daha yakındır (21). Doku kistleri Periyodik Asit-Schiff (PAS) boyası, Wright-Giemsa, Gomori'nin metenamin gümüşü ve immünoperoksidaz boyaları ile iyi bir şekilde boyanır (1).

Sağlam doku kistleri muhtemelen herhangi bir zarara neden olmaz ve konağın ömrü boyunca yaşayabilir (33). Fakat immün yetmezlikli kişilerde, yeniden aktivasyona uğrayıp klinik hastalığa yol açabilirler (26). Parazitin bu formu enfeksiyonun kronik fazı ve bulaşması ile yakından ilgilidir.

Bradizoitler, proteolitik enzimlere takizoitlerden daha çok dirençlidirler (38,39). Mide asidine ve diğer dış koşullara kısmen dayanıklıdır; bu nedenle çiğ veya az pişmiş etler başlıca bulaş kaynağıdır. Etin içindeki doku kistleri, gama ışınlarıyla (0.4 kGy), etin 67 °C'de ısıtılmasıyla ve 24 saat boyunca -20°C'de dondurulup eritilmesiyle cansız hale getirilebilir (40,41).



Şekil 3. Doku Kistinin Rüptüre Olması Sonucu Serbest Kalan Bradizoitler (39)

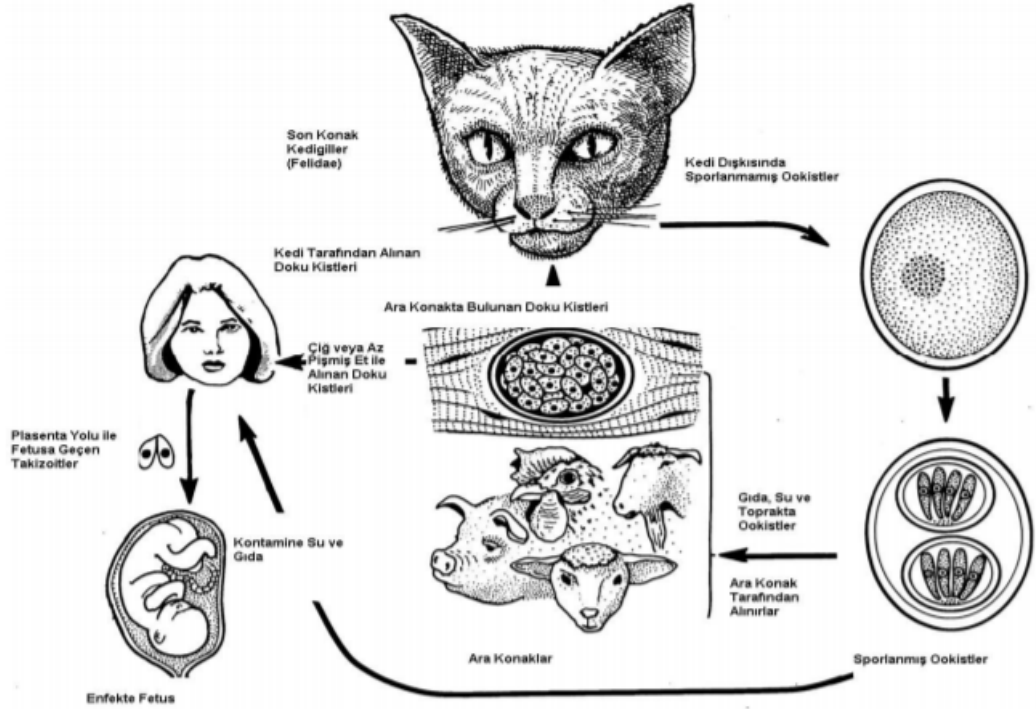
2.3.4. Yaşam Döngüsü

Kediler, *Toxoplasma gondii*'nin yaşam döngüsünü tamamlamak için kullandığı tek konak olup, bu hayvanlarda görülen evreye “seksüel siklus” adı verilir ve kedilerin bağırsaklarında gerçekleşir. Kedilerde bu evrenin görülmesi için herhangi bir evredeki parazitin kedi tarafından yutulması yeterlidir (15). Sonraki

seksüel evrelerin tamamlanması ile birlikte, toxoplasma paraziti ookist formunda kedinin dışkılarından dış ortama salınır. Dışkı ile atılan sporlanmamış ookistler, uygun sıcaklık ve oksijen varlığı ile sporüle hale gelir ve enfeksiyöz hal alır. Bu haliyle doğada toprakta 18 aya kadar varan süreyle enfektif kalabilirler (42,36).

Parazit, yaşam döngüsünün diğer yarısı olan “aseksüel siklus” evresini ise, aralarında insanların da bulunduğu diğer memeli gruplarında tamamlar. Ağızdan ookistlerin alınması sonrası gastrointestinal sistemde takizoit formuna dönüşen parazitler burada önce epitel hücrelerini invaze eder ve kan dolaşımı yolu ile birçok organa yayılır (Şekil 4). Özellikle kas, karaciğer, dalak, lenf nodları ve santral sinir sisteminde invazyon yaparlar. Sonrasında bu dokularda latent forma dönüşerek bradizoit formuna dönerler. Beyin, iskelet ve kalp kasları bradizoitlerin en sık görülen bölgeleridir. Bradizoitler, konakçının bağırsak epitelyumunu enfekte edip, aseksüel döngüyü tamamlamak için tekrar takizoit aşamasına farklılaşırlar. Eğer yutan hayvan kedi ise, bradizoitler seksüel döngüye farklılaşarak parazitin yaşam döngüsünü tamamlayabilir (34). Bu evreden sonra hücresel immunitesi sağlam olan bireylerde toksoplazmoz reaktivasyonu engellenir.

İnsanlar, toxoplasma gondii tarafından 4 farklı şekilde enfekte olabilir, bunlar; enfeksiyöz ookistlerin yutulması (çoğunlukla kedi dışkısı ile kontamine olmuş toprak), doku kistlerinin bulunduğu kontamine etli besinlerin tüketimi, enfekte anneden bebeğe geçiş ve enfekte donörden kan/organ transplantasyonudur (43). Yapılmış birçok çalışmada, toksoplazmoz olgularının büyük çoğunluğu; yeterince pişirilmeden yenen besinlerle ilişkili bulunmuştur (44).



Şekil 4. *T. gondii*'nin yaşam döngüsü (21)

2.4. Bulaş Yolları ve Epidemiyoloji

Hastalığın etkeni olan *Toxoplasma gondii* zorunlu hücre içi parazitidir, insanla birlikte diğer memeli canlılarda ve bazı kuş türlerinde enfeksiyon oluşturma potansiyeline sahiptir (45).

Doku kistlerini içeren çiğ veya az pişmiş etlerin yenmesiyle veya ookistle kontamine su ve yiyeceklerin tüketilmesiyle insanlarda enfeksiyon oluşmaktadır. Daha az sıklıkta ise konjenital bulaş, kan transfüzyonu, organ nakli veya laboratuvar bulaşı ile ortaya çıkabilmektedir (1, 2). Laboratuvar bulaşı veya kan transfüzyonu sonucu oluşan enfeksiyonların ciddi olma potansiyeli olduğundan, bu hastalar tedavi edilmelidir (29).

Yapılan çalışmalar enfeksiyonun yayılmasında kedilerin varlığının önemli bir rol oynadığını göstermektedir (46). Genel olarak, dünyanın çeşitli bölgelerindeki kedilerin %1'inin ookist atılımı gerçekleştirdiği bulunmuştur (47). Kanada ve Brezilya'da işlenmemiş-filtrelenmemiş suyun içilmesiyle oluşan salgınlar da rapor

edilmiştir (48,49). Emzirme sırasında ya da insandan insana direk bulaş kaydedilmemiştir (29).

T. gondii, sitratlı kanda 4°C'de 50 gün canlı kalabilmektedir ve enfeksiyon kan transfüzyonu ile geçebilmektedir (1). Ayrıca seropozitif bir vericiden seronegatif bir alıcıya (kalp, karaciğer, böbrek transplant hastaları) organ nakli de önemli bir bulaş sebebi olarak gösterilmiştir (50).

Gebelik sırasında T. gondii'nin fetüse bulaşı, gebelikte akut enfeksiyonun geçirilmesiyle gerçekleşebilir (2). Gebelik öncesi geçirilen enfeksiyonun transplasental bulaşı (hamilelikten 3 ay öncesine kadarki süre hariç) çok nadirdir (51). Bulaşın sıklığı ve şiddeti, hamilelik haftasına göre değişmektedir (29).

İmmün yetmezlikli kişilerde latent T. gondii enfeksiyonun reaktivasyonu büyük önem taşımaktadır. Örneğin T. gondii enfekte AIDS hastalarında CD4 sayıları 200 hücre/μL 'nin altına düştüğünde toksoplazmoz gelişme oranı %30'ları bulabilmektedir (2).

Tüm dünyada yaygın olarak görülen toksoplazmozis iklim ve çevresel farklılıklar nedeniyle ülkeden ülkeye ve bölgeden bölgeye değişik sıklıklarda görülmektedir. Dünyadaki nüfusun en azından üçte birinin parazitle enfekte olduğu düşünülmektedir (52). Yaşın artması parazite maruz kalma süresini uzattığından seroprevalans da artmaktadır (1). Cinsiyetler arasında ise anlamlı fark bulunmamaktadır. Sıcak ve nemli yerlerde, kuru yerlere oranla daha sık görülmektedir (53).

T. gondii seroprevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) %9, Birleşik Krallık'ta %10, Fransa'da %37-44, Slovenya'da %34, Avusturya'da %33, İspanya'da %32, İtalya'da %19, Norveç'te %7 olarak bildirilmiştir (54). Ülkemizin değişik bölgelerinde yapılan çalışmalarda ise anti-T. gondii IgG için %17,5 ile %68,9 arasında değişen seropozitiflik oranları saptanmıştır (55).

2.5. Patogenez ve İmmunoloji

Toxoplasma gondii zorunlu hücre içi yerleşimli bir parazit olup yaşamsal döngüsünün bazı dönemlerini konak hücre içinde geçirmektedir. *T. gondii* konak hücrelerini enfekte ettiğinde 48-72 saat içinde hücreler parçalanmaktadır. Takizoit form konak hücreye aktif penetrasyonla girmektedir. Bu, konak hücre temasıyla başlayan ve parazitofor vakuolün oluşumunu takiben meydana gelen altı basamaklı bir olaydır.

Bu basamaklar:

- 1) Hücreyi tanıma
- 2) Pelikül altı tübüller yardımıyla konak hücreye doğru hareket etme
- 3) Hücreye yapışma
- 4) Roptri organellerinden Ca^{++} ve penetrasyon artırıcı faktör salınması
- 5) Konoid yapısının penetre olması
- 6) Parazitofor vakuolün oluşumu ve takizoitin içeri girmesi (56).

Enfeksiyon geçirildiğinde güçlü ve kalıcı bir T-helper1 (Th1) yanıtı oluşur ve interlekin 12, interferon- γ ve tümör nekroz faktör- α gibi proinflamatuvar sitokinler salınır. Bu sitokinlerin salınmasıyla ortaya çıkan inflamatuvar yanıt, konakçıyı takizoitlerin hızlı çoğalmasından ve diğer patolojilerden korumaktadır. Enterositlerin invazyonundan sonra, *T. gondii* barsak lamina propriasındaki antijen sunan hücreleri enfekte eder ve geçici lokal Th1 yanıtını indükler (57).

Dendritik hücreler ve granülositler interlekin 12 üretimine katkıda bulunurlar. Doğal öldürücü (NK) hücrelerden salınan interferon- γ ile aktive makrofajlar hücre içi *T. gondii*'yi inhibe eder veya öldürür (29,58).

HücreSEL immün yanıtta CD4+ T hücreler ile CD8+ T hücreler *T. gondii*'ye karşı korunmada sinerjizm oluşturur. İmmün CD8 + hücreleri interferon- γ salgılar ve enfekte olmuş hücrelere karşı sitotoksik etki gösterir (59).

2.6. Patoloji

İmmün sistemi sağlam kişilerdeki toksoplazmik lenfadenopatinin histopatolojik değişiklikleri; reaktif folliküler hiperplazi, epiteloid histiositlerin oluşturduğu düzensiz kümelerin folikül sınırlarına birikip sınırı belirsizleştirmesi ve sinüslerin mononükleer hücrelerce fokal distansiyonudur (29).

Santral sinir sistemi lezyonları belirgin nekroz ve çevredeki inflamasyon ile karakterizedir. Yenidoğanlarda periakuaduktal ve periventriküler vaskulit ve buna bağlı gelişen nekroz karakteristiktir. Nekrotik alanlar kalsifiye olup tipik bir radyolojik bulgu verebilir de bu durum patognomonik değildir (2,60).

Beyin apsesi varlığı çoğunlukla şiddetli immün yetmezlikli hastalarda toksoplazmik ensefalitinin en karakteristik bulgusu olup, özellikle AIDS hastalarında yaygındır (1). Apse çevresinde, vasküler tutulumu bağlı ödem, vaskülit, kanama ve serebral enfarktüsler de bulunabilir. Toksoplazmik ensefaliti olan AIDS hastalarında serebral hemisfer ve bazal gangliyon tutuluşu saptanırken, konjenital toksoplazmozlu vakalarda beyinde nekroz en sık olarak korteks, bazal ganglia ve yer yer periventriküler alanlarda gözlemlenmiştir (2,60).

İmmün yetmezlikli hastada T. gondii' nin pulmoner tutulumunun ortaya çıkışı farklı şekilde olabilir. Bunlar arasında interstisyel pnömoni, nekrotizan pnömoni, konsolidasyon, plevral efüzyon ve ampiyem yer almaktadır (1).

AIDS hastalarında görülen korioretinit; segmental panoftalmi, doku kistleri ve takizoitler ile ilişkili koagülatif nekroz alanları ile karakterizedir. Nekrotik alanlara bitişik trombozlu retina damarlarının çevresinde kayda değer bir iltihaplanma olmadığında çok sayıda organizma görülebilir. Multipl ve bilateral lezyonlar olarak karşımıza çıkabilir (61).

İmmünkompetan hastalarda ise göz enfeksiyonu, şiddetli inflamasyon ve nekroz ile karakterize akut korioretinit şeklinde karşımıza çıkmaktadır (61). Koroidin granülomatöz enflamasyonu nekrotizan retinite sekonderdir. Vitroz içine eksüdasyon görülebilir. Nadiren de olsa, retinada takizoitler ve doku kistleri gösterilebilir.

Toksoplazmik miyokardit AIDS hastalarında otopside sıklıkla görülebilmektedir (1).

Gastrointestinal sistemde hemorajik gastrit ve kolit tanımlanmıştır. Ayrıca *T. gondii*'nin karaciğer, pankreas, seminifer tübüller, prostat, böbrek üstü bezleri, böbrekler ve kemik iliğini de tutulabileceği tespit edilmiştir (1).

2.7. Klinik

Toksoplazmoz beş klinik kategoride incelenebilir: immün sistemi sağlam kişilerde edinilmiş toksoplazmoz, immün yetmezlikli hastada edinilmiş veya reaktivasyon sonucu gelişen toksoplazmoz, oküler toksoplazmoz, gebelikte toksoplazmoz ve konjenital toksoplazmoz (1).

2.7.1. İmmün Sistemi Sağlam Kişilerde Toksoplazmoz

T. gondii akut enfeksiyonu çocuklarda ve yetişkinlerde (gebeler dahil) çoğunlukla asemptomatik seyreder. Hastaların yaklaşık %10'unda nadiren tedavi gerekebilen, kendi kendini sınırlayan nonspesifik bir hastalığa neden olur. En tipik klinik bulgu, izole servikal veya oksipital lenfadenopati olmakla birlikte diğer tüm lenf nodları da tutulabilir (29). Sert kıvamda, süpüratif olmayan, nadiren çapları 3 cm'den büyük olan bu nodlar 4-6 haftada geriler (29,62). Ancak bazen LAP'lar kronikleşerek aylarca yıllarca kalabilir. Lenfadenopati ile birlikte ateş, halsizlik, kas ağrısı ya da diğer nonspesifik bulgular görülebilir (10). Hastalıkta oluşan klinik tablo enfeksiyöz mononükleoz veya Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonuna benzeyebilir. Ancak toksoplazmozun oluşturduğu "mononükleoz" sendromu %1'den fazla değildir (63). Gebelik sırasında geçirilen akut toksoplazma enfeksiyonu çoğu kadında asemptomatiktir (29).

Makülopapüler döküntü ile seyreden bazı olgularda olaya pnömoni de eşlik edebilir. Çok ağır seyirli olan bu olgular, başlangıçtan 2–4 hafta sonra davranış bozuklukları, dalgınlık gibi belirtiler göstererek ölümle sonuçlanabilir. Klinik tabloya miyokardit, perikardit, hepatit, polimiyozit gibi patolojilerin de eklendiği olgular bildirilmiştir. Sağlıklı görünen kişilerde nadiren akut meningoensefalit tablosu oluşabilir. Tedavi edilmeyen olgular fatal seyreder veya tekrarlayan konvülsiyonlar

ve kişilik değışiklikleriyle kendini gösteren kalıcı beyin hasarı gibi sekeller kalabilir. Herhangi bir beyin hasarı olmaksızın iyileşen olgular da bildirilmiş olup, erken tanı ve tedavi ile prognoz oldukça iyidir. Ayırıcı tanıda en önemli karışıklık toksoplazmaya bağılı LAP ile Hodgkin hastalığı ve lenfomalar arasında ortaya çıkmaktadır. Toksoplazmozun klinik olarak anlamlı LAP olgularının yalnızca %3-7'sinden sorumlu olduğu göz önüne alınarak LAP etiyojijisinde ilk sırada düşünölmemelidir (63).

Ayırıcı tanıda enfeksiyöz mononökleoz, kedi tırmığı hastalığı, tüberküloz lenfadeniti, sarkoidoz, tularemi, metastatik karsinom veya lösemi-lenfoma akla gelmelidir (64).

2.7.2. İmmün Yetmezlikli Kişilerde Toksoplazmoz

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda toksoplazmoz geniş bir klinik bulgu ve semptomlar ile ortaya çıkabilir. Yaygın hastalık tedavi edilmediğinde %100 ölüm oranına sahiptir. T hücresi ve / veya B hücresi aracılı bağışıklık kusurları olan gruplar; hematolojik maligniteleri olan hastalarda (özellikle Hodgkin hastalığı ve diğler lenfomalar), organ nakli alıcılarında veya AIDS hastalarında ve yüksek doz kortikosteroid veya immunomodölatör tedavi alanlarda (anti-TNF-a α ajanlar, rituksimab, natalizumab, veya alemtuzumab) toksoplazmoz için en yüksek risk oluşturduğu görölmektedir (65-67). Bu kişilerde enfeksiyon neredeyse her zaman kronik enfeksiyonun reaktivasyonu sonucu gerçekleşir (68).

Toksoplazma enfeksiyonu en sık santral sinir sistemini etkiler (29). Bu hastalarda en çok karşılaşılan tablo toksoplazma ensefaliti (TE) dir. Baş ağrısı, letarji, ataksi, hemiparezi, hafıza kaybı, demans ve nöbet gibi çeşitli semptomlar görölebilmektedir. Bu semptomlar genellikle ateşle ilişkilidir (69). Ayırıcı tanıda santral sinir sistemi (SSS) lenfomaları, progresif multifokal lökoensefalopati (PMLE), sitomegalovirüs ventriköliti ve ensefaliti ile fokal lezyonlara sebep olan *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* türleri, *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia* türleri ve bakteriyel beyin apseleri düşünölmelidir (29).

Beyinden sonra etkilenen bölgeler arasında akciğer, göz ve kalp gelmektedir. Bunların dışında karaciğer, pankreas, kemik iliği, mesane gibi organlardan da parazit izole edilmiştir. Bu hastalardaki klinik tablo koryoretinit, pnömoni, akut solunum yetmezliği ve septik şoka benzer hemodinamik bozukluklar şeklinde görülebilmektedir. Toksoplazma pnömonisine kemik iliği transplant alıcılarında ve AIDS hastalarında daha sık rastlanmaktadır (10,29). Pnömonili hastalarda çoğunlukla bilateral buzlu cam görüntüsü rapor edildiğinden ayırıcı tanıda Pnömosistis pnömonisi ve viral ajanlar, *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis* ve *Histoplasma capsulatum* akciğer tutulumları ile karışabilmektedir (2,9,26).

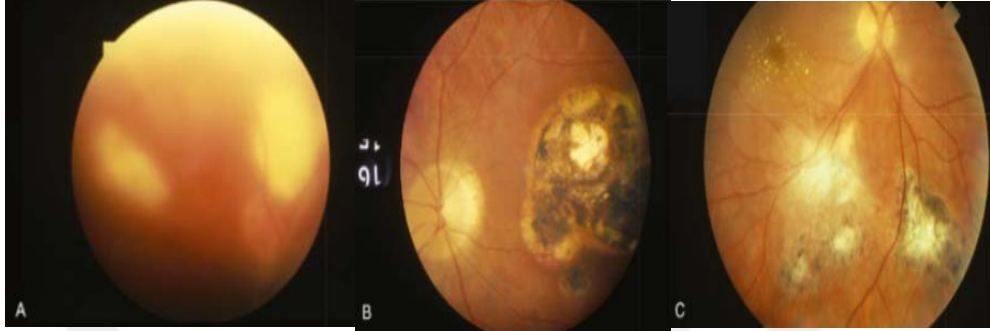
Kalp ve böbrek transplantasyonu yapılan olgularda, seronegatif hastaya seropozitif kişiye ait organın nakledilmesi sonucunda toksoplazma ensefaliti veya dissemine toksoplazmoz meydana gelebilir (20). Transplant hastalarında donörün serolojik durumuna bakılmaksızın reaktivasyon sonucu enfeksiyon gelişebilmektedir. Ateş genellikle ilk belirti olarak karşımıza çıkar (1).

2.7.3. Oküler Toksoplazmoz

T. gondii, üveitin en sık saptanan etiyolojik ajanlarından biri olup immünokompetan bireylerde retinayı infekte eden patojenler arasında en sık saptanan etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Toksoplazma koryoretiniti, konjenital ya da postnatal edinilmiş enfeksiyondan kaynaklanabilir. Her iki durumda da lezyonlar enfeksiyonun akut veya latent (kronik) aşamasında ortaya çıkabilir (70-72).

Sağlıklı yetişkinlerde edinilmiş *T. gondii* enfeksiyonu sıklıkla subklinik olsa da; bu kişilerde toksoplazma koryoretiniti tam veya kısmi görme kaybı veya glokomla sonuçlanabilir, enükleasyon gerektirebilir (1,73). Akut koryoretinit, ağrı, bulanık görme, fotofobi gibi semptomlara sebep olabilir (2). Toksoplazmik koryoretinitin tipik bulguları arasında, aşırı ve yoğun bir vitreal enflamatuar reaksiyona sahip belirgin şekilde beyaz fokal lezyonlar bulunur (Şekil 5). Bu duruma sis içinde far bulgusu denmektedir (29).

T. gondii korioretiniti, tüberküloz, sifiliz, lepra veya oküler histoplazmoz sendromunun posterior üveitine benzeyebilir. Toksoplazmik korioretinitin atipik klinik ve serolojik belirtileri ise en sık yaşlılarda ve bağışıklık yetersizliği olan bireylerde bildirilmiştir (74,75).



Şekil 5: Oküler Toksoplazmoz fundoskopik görüntüler A) İnsan immün yetmezlik virüsü ile enfekte hastada iki lezyon ve puslu vitröz aktif korioretinit. (B) Konjenital hastalığa özgü büyük bir inaktif maküler lezyon. (C) Brezilya'da endemik bir bölgeden gelen immünokompetan bir hastada aktif korioretinit. Sağ tarafta aktif olmayan bir lezyon ve makula çevresindeki eksüdadan dolayı maküler yıldız görünümü mevcut (1).

2.7.4. Gebelerde Toksoplazmoz

Gebelerde akut toksoplazma enfeksiyonu sıklıkla asemptomatik seyreder ve en yaygın görülen bulgu bölgesel lenfadenopatidir. Gebe hastalardaki en büyük endişe hastalığın fetüse geçme riskidir. Fetüse bulaşma; büyük çoğunlukla gebeliği sırasında enfeksiyonu alan kadınlarda görülmekle birlikte semptom varlığı ya da yokluğu ile fetusa bulaş riski arasında bir ilişki gözlenmemiştir (1,51,76).

Fetüse bulaşma, gebelikten önce *T. gondii* ile enfekte olmuş bağışıklık yetersizliği olan kadınlarda latent *T. gondii* enfeksiyonunun yeniden aktivasyonunun bir sonucu olarak nadiren kabul edilmiştir (kronik enfeksiyon) (örn., HIV ile koinfekte gebe kadınlarda ve kortikosteroid tedavisi alan sistemik lupus eritematozuslu *T. gondii* hastalarında) (77). Enfekte gebe kadınlarda abortus, fetal anomali, intrauterin büyüme geriliği, ölü doğum ve prematür doğum sıklığı normal gebe kadınlara göre daha fazladır (78).

2.7.5. Konjenital Toksoplazmoz

Konjenital enfeksiyon beş formdan birinde görülebilir: fetüste toksoplazmoz ile tutarlı ultrason anormallikleri veya fetusta pozitif amniyotik sıvı PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) test sonuçları; yenidoğan hastalığı; yaşamın ilk aylarında ortaya çıkan hastalık (hafif veya şiddetli); bebeklik, çocukluk veya ergenlik döneminde daha önce teşhis edilmemiş bir enfeksiyonun sekelleri veya nüksetmesi; subklinik enfeksiyon şeklinde karşımıza çıkmaktadır (1).

Konjenital toksoplazmozun insidansının ve ciddiyetinin, enfeksiyonun anne tarafından edinildiği trimester ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{79 9} Ayrıca, geçişin sıklığı ve hastalığın şiddeti arasında ters bir ilişki bulunmaktadır. Birinci ve ikinci trimesterde akut enfeksiyon tanısı alan annelerden doğan bebeklerde ciddi konjenital toksoplazmoz daha sık görülür (80). Buna karşılık, üçüncü trimesterde akut enfeksiyon tanısı alan kadınlardan doğan çocukların çoğunluğu, enfeksiyonun subklinik formuyla doğar. Konjenital toksoplazmoz tedavi edilmezse, bu çocukların %85 kadarı korioretinit veya büyümede gecikmeler gibi durumlarla karşımıza çıkabilmektedir (81,82).

Bir çalışmada, ilk üç ayda edinilen akut enfeksiyonlu gebeler *T. gondii*'ye etkin ilaçlar ile tedavi edilmediği durumda %25 oranında konjenital enfeksiyon ile sonuçlanmıştır. İkinci ve üçüncü trimester enfeksiyonları için fetal enfeksiyon insidansları sırasıyla %54 ve %65 olarak bulunmuştur. Tedavi edilmeyen kadınlarla yapılan bu çalışmada genel vertikal geçiş oranı %50'dir (80). Annenin spiramisin ile erken tedavisi, konjenital enfeksiyon insidansını yaklaşık %60 oranında azalttığı görülmektedir (80,83-86). Gebeliğin ilk 2 haftasında edinilen ve gebelik boyunca spiramisin ile tedavi edilen maternal enfeksiyon genellikle bulaşma ile sonuçlanmaz (85). İkinci ve üçüncü trimesterde gözlenen yüksek bulaşma oranları nedeniyle, akut enfeksiyonun 14. gebelik haftasında veya sonrasında meydana geldiği şüphelenilen veya teyit edilen hastalarda pirimetamin-sülfadiazin kullanılması tavsiye edilir (172,173).

Konjenital toksoplazmozun klinik belirtileri değişken olup çoğu belirti ve bulgular spesifik değildir. Belirtileri arasında korioretinit, şaşılık, körlük, epilepsi,

psikomotor veya zihinsel gerilik, anemi, sarılık, döküntü, trombositopeni, ensefalit, pnömonit, mikrosefali, intrakraniyal kalsifikasyon, hidrosefali, ishal, hipotermi ve nonspesifik semptomlar yer almaktadır (Şekil 6).

Doğumda subklinik enfeksiyonu olan tedavi edilmeyen bebeklerin çoğu, korioretinite sekonder körlüğe, nöbetler gibi nörolojik belirtilere ve sensörinöral işitme kaybı dahil olmak üzere konjenital toksoplazmoz belirtileri veya semptomları geliştirir (82,87). Prospektif gözlemsel çalışmalar, konjenital enfeksiyonu olan ancak klinik bulguları olmayan bebeklerde spesifik tedavinin (doğum öncesi ve doğum sonrası) erken başlanması istenmeyen sekelleri önemli ölçüde azaltacağını göstermektedir (88,89).

Nadiren, latent *T. gondii* enfeksiyonu HIV ile enfekte kadınlarda yeniden aktif hale gelebilir ve parazitin konjenital yolla bulaşmasına neden olabilir. Konjenital toksoplazmoz, hem HIV hem de *T. gondii* ile enfekte olmuş kadınlarda, *T. gondii* ile enfekte olan ancak HIV ile enfekte olmayan kadınlardan daha sık görülür (90).

Konjenital toksoplazmoz ayırıcı tanısında; kızamıkçık virüsü, CMV, Zika virüsü, HSV, HHV-6, parvovirüs B19 ve lenfositik koriomenenjit virüs enfeksiyonları, sifiliz, listeriosis ve diğer bakteriyel enfeksiyonlar, diğer bulaşıcı ensefalopatiler, eritroblastoz fetalis ve sepsis yer almaktadır.

HSV, CMV, Zika virüsü, kızamıkçık virüsü ve sifiliz korioretinite neden olabilir. Hem CMV hem de kızamıkçık hidrosefali, mikrosefali ve serebral kalsifikasyon ile ilişkilendirilmiştir. Zika virüsü özellikle mikrosefali ile ilişkilendirilmiştir (91). Belirgin derecede yüksek bir BOS protein konsantrasyonu varlığında ise konjenital toksoplazmoz akılda tutulmalıdır.



Şekil 6. Konjenital toksoplazmozlu bir olgu (92)
(<http://drugline.org/ail/pathography/3456>)

2.8. Tanı

T. gondii enfeksiyonu indirekt olarak serolojik yöntemlerle; direkt olarak PCR, izolasyon ve histoloji ile teşhis edilebilir. İmmün sistemi sağlam olan hastalarda indirekt serolojik yöntemler yaygın olarak kullanılırken, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde kesin tanı çoğunlukla direkt tanı yöntemleri yani parazitin doğrudan tespiti ile gerçekleştirilir (29,93).

2.8.1. Antikorları Saptayan Serolojik Testler

T. gondii IgM, IgG, IgA ve IgE antikorlarının saptanması için birçok serolojik test kullanılmaktadır.

-İmmünoglobulin G (IgG) Antikorları

IgG antikorunun ölçümü için en yaygın olarak kullanılan testler; Sabin-Feldman Boya Testi, ELISA, indirekt floresan antikor (IFA) testi ve modifiye edilmiş doğrudan aglütinasyon testidir.

Bu testlerde IgG antikorları genellikle enfeksiyonun alınmasından 1-2 hafta sonra ortaya çıkar, 1-2 ay içinde pik yapar, değişken oranlarda düşer ve genellikle nispeten düşük titrelerde ömür boyu devam eder (94,95).

Sabin Feldman Boya Testi (SFBT) (Dye-test)

İlk olarak 1948 yılında teste adını veren Sabin ve Feldman tarafından geliştirilen boya testi, insanlardaki anti-T. gondii antikorlarının tespiti için altın standart kabul edilmektedir (96,97). Sensitif ve spesifik bir nötralizasyon testidir. Bu test enfeksiyon başlangıcından sonra genellikle 1-2 hafta sonra ortaya çıkan, 6-8 haftada tepe titrelerine ulaşan ve daha sonra 6 -12 ay arasında yavaş yavaş azalan IgG antikorlarını ölçer. Titreler genellikle düşük seviyelerde, muhtemelen hayat boyu devam eder (1). Bu boya testinde canlı takizoitler 37°C'de 1 saat metilen mavisinde, insan serumunda bulunan antikorların kompleman varlığında inkübe edilir (21). Takizoitlerin %50'sinin canlılığını yitirdiği titre, son dilüsyon olarak kabul edilir (98).

Sabin Feldman Boya Testi çok sensitif bir test olmasına rağmen, canlı takizoit ve insan serumu gerektirmesi gibi dezavantajları vardır (99). Canlı virülen organizma ile çalışıldığı için tehlikelidir ve yüksek derecede teknik uzmanlık gerektirir. Bu yüzden sadece referans laboratuvarlarda test uygulanmaktadır (100).

İndirekt Floresan Antikor Testi (IFAT)

IFAT hem IgG hem de IgM antikorlarını tespit eden basit bir testtir; insanlarda ve hayvanlarda T. gondii antikorlarının saptanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu testte öldürülmüş takizoitler test serumu ile inkübe edilir, floresan antitür antikorları eklenir ve bir floresan mikroskobu ile sonuçlar okunur (21,100,101). Yapılması kolay, güvenli ve ekonomik olmakla birlikte, SFBT ile aynı tip antikorları ölçmekte ve titreleri paralellik göstermektedir (1,98). Romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikor (ANA) içeren serumlarda yalancı pozitif, düşük IgG antikor titrelerine sahip serumlarda yalancı negatif sonuçlar verebilmesi, ayrıca sonuçların bireysel okunmasından dolayı oluşabilecek farklı sonuçlar yöntemin dezavantajlarıdır (1,98,102).

Modifiye Aglütinasyon Testi (AC / HS Test)

Bu testte özel ekipman ya da konjugatlara ihtiyaç duyulmaz. İlk defa 1959'da Fulton ve Turk tarafından geliştirilen test, Desmonts ve Remington tarafından

iyileştirilmiştir (103,104). Testte non-spesifik olan IgM ve IgM benzeri maddeleri çıkarmak için serum 2-merkaptoetanol içinde sulandırılır. Bu test sadece IgG antikorlarını tespit eder; bu nedenle, akut enfeksiyonun erken dönemlerinde yanlış negatif sonuçlar verebilir (100,105). Testte antijeni hazırlamak için kullanılan koruyucuya (aseton ve formalin) göre alınacak sonuçlar farklıdır. Formalin (HS testi) yerine aseton (AC testi) kullanımının akut enfeksiyon sırasında mevcut IgG' yi tespit edebildiği bildirilmiştir. AC testi, AIDS hastalarında toksoplazmoz ve akut glandüler toksoplazmozda tanısında çok yararlı olmuştur (1,21,100,106,107).

İmmünoglobulin G Enzyme Linked Immunosorbent Assay (IgG ELISA)

ELISA testi genellikle katı faz antijeni veya antikoru, enzim işaretli antijen veya antikoru ve hem antikorları hem de antijenleri test etmek üzere modifiye edilebilen enzim reaksiyonunun substratını içerir (108). Antikor varlığına göre oluşan renk reaksiyonunun miktarı ölçülerek objektif olarak değerlendirilebilmektedir (21). ELISA otomatikleştirebilir, böylece çok sayıda serum hızlı bir şekilde aynı anda test edilebilir. T. gondii antijen ve antikorlarını tespit etmek, çeşitli ELISA yöntemleri (indirekt ELISA, sandviç ELISA gibi) geliştirilmiştir (21,100).

IgG-ELISA testi, T. gondii IgG'ye karşı antikorların tespiti için günümüzde en fazla kullanılan yöntemdir. Ancak, tek başına bir IgG titresinin, miktarı ne kadar olursa olsun enfeksiyonun yakın geçmişte mi yoksa uzak geçmişte mi geçirildiğini tahmin edememektedir. Bu ayrımı yapmak için avidite testi gerekmektedir (1,109).

IgG Avidite Testi

Anti-T. gondii IgM antikorları akut enfeksiyonun kesin belirteci değildir. IgA da akut fazın spesifik belirteci değildir. Hedman ve arkadaşları tarafından tanımlanan IgG avidite testi, akut ve kronik enfeksiyon arasındaki farkı göstermek için günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (109-111). Bu yöntem, akut T. gondii enfeksiyonu sırasında IgG antikorlarının antijeni zayıf bir şekilde bağladığı (düşük avidite), kronik olarak enfekte olan hastaların ise daha güçlü bağlanma (yüksek avidite) antikorlarına sahip olduğu gözlemine dayanmaktadır. Üre içeren protein

denatüre edici reaktifler, antikor-antijen kompleksini ayırmak için kullanılır (109,111).

Testin bazı sınırlılıkları vardır. T. gondii'ye özgü düşük IgG avidite antikorları hamile kadınlarda aylarca sürebilir ve T. gondii tedavisi hamilelik sırasında avidite olgunlaşmasını geciktirebilir. Yapılan çalışmalar avidite testi yüksek geldiğinde hastanın en az 3 ile 5 ay önce enfekte olduğunu göstermektedir (21,112-115).

Avidite testi, IgM pozitif ve/veya şüpheli sonuçlarda doğrulayıcı bir yöntem olarak kullanılmalıdır. Karar verme için kesin bir test olarak tek başına kullanılmamalıdır (1).

-İmmünoglobulin M (IgM) Antikorları

IgM antikorları IgG antikorlarından daha erken saptanabilir ve daha hızlı düşebilir. IgM antikor testleri, akut enfeksiyonun teşhisi ve hamile bir kadının gebelik sırasında veya gebe kalmadan önce enfekte olup olmadığını belirlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. IgM antikorları için yapılan testlerdeki titreler akut enfeksiyondan sonraki yıllar boyunca devam edebilmektedir, IgM antikorlarının birkaç yıl boyunca devam etmesi klinik öneme sahip değildir (79).

Yetişkinlerde, fetüste ve yeni doğanlarda T. gondii IgM'ye özgü antikorların tespiti için kullanılan en yaygın yöntem çift-sandviç IgM-ELISA testidir. Bu test yakın zamanda edinilen enfeksiyon tanısında IgM-IFA testinden daha duyarlıdır. Ayrıca RF ve ANA varlığında ortaya çıkabilecek yalancı pozitiflikler bu testte negatif bulunmuştur (1,116,117).

İmmünoglobulin M İndirekt Floresan Antikor Testi (IgM IFA)

IgM IFA antikor enfeksiyonun ilk haftasında ortaya çıkar; titreler hızla yükselir ve düşük titrelerle düşer ve genellikle birkaç ay içinde kaybolur. Düşük titreler 1 yıl veya daha uzun sürebilir (118). ANA ve RF varlığı yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (119). IgG bloke edici antikorlar uzaklaştırılmadığı takdirde, bu testte yanlış negatif sonuçlara neden olabilir (120).

İmmünoglobulin M Enzyme Linked Immunosorbent Assay (IgM ELISA)

Yetişkinlerde, fetüste ve yeni doğanlarda *T. gondii* IgM'ye özgü antikorların tespiti için kullanılan en yaygın yöntem çift-sandviç IgM-ELISA testidir (79).

Bu yöntemde mikrotitre plakalarının oyuklarının antijen ile kaplandığı geleneksel yöntemin aksine oyuklar, IgM'ye özgü antikor ile kaplanır. Çift sandviç IgM-ELISA, yakın zamanda edinilmiş enfeksiyonun teşhisi için IgM-IFA testinden daha sensitiftir ve SFBT'de negatif olan ancak antinükleer antikorlar veya romatoid faktör içermesinden dolayı yanlış pozitif IgM-IFA testi sonucu veren serum örnekleri, çift sandviç IgM-ELISA testinde negatif sonuç verir.

IgM antikorlarını ölçmek için ticari test kitlerinin geniş dağılımına rağmen, bu kitler genellikle düşük spesifisiteye sahiptir ve bildirilen sonuçlar sıklıkla yanlış yorumlanır. Yanlış pozitif sonuçlar ve pozitif titrelerin kalıcılığı ile ilişkili problemler, ilk enfeksiyondan yıllar sonra bile, bu testlerde elde edilen sonuçların doğru yorumlanmasında önemli engeller olmaya devam etmektedir (121,122). Ayrıca, serumun (56 ° C, 30 dakika) ısı inaktivasyonu IgM titrelerinde azalmaya ve yanlış negatif sonuçlara yol açabilir (123).

IgM Immünosorbent Aglütinasyon Assay (IgM-ISAGA)

IgM-ISAGA, hastanın IgM'sini katı bir yüzeye bağlayan, sağlam ve öldürülmüş takizoitleri IgM antikorlarını tespit etmek için kullanan bir testtir. Bu yöntem oldukça hassastır (124). Testin yapılması basittir, enzim konjugatının kullanılmasını gerektirmez ve aglütinasyon testiyle aynı şekilde okunur. Genel olarak, IgM-IFA testinden daha hassas ve spesifiktir. RF veya ANA varlığı IgM-ISAGA'da yanlış pozitif sonuçlara neden olmaz. Yetişkinlerde, çift sandviç IgM-ELISA yönteminden daha hassastır, ancak çok daha az spesifiktir. Bebeklerde IgM-ISAGA en hassas yöntemdir ve 6 aylık veya daha küçük bebeklerde konjenital enfeksiyon tanısı için etkili bir şekilde kullanılır (125). IgM antikorlarının maternal kontaminasyon olasılığını dışlamak için yaşamın ilk 10 gününde pozitif bir IgM-ISAGA test sonucu 10 gün sonra tekrarlanmalıdır (126). ISAGA yöntemi ayrıca IgA ve IgE antikorlarını tespit etmek için kullanılmıştır.

Uygulanması IgM-ELISA'dan daha kolay olsa da çok sayıda takizoit gerektirir. Bunun için de takizoitler çözünür antijenlerle kaplanmış lateks partiküllerle değiştirilerek modifiye edilir (124).

-İmmünoglobulin A (IgA) Antikorları

IgA antikorları, ELISA veya ISAGA kullanılarak akut enfekte yetişkinlerin ve konjenital enfekte bebeklerin serumlarında saptanabilir (127-129). Parazite karşı IgM antikorlarında olduğu gibi IgA antikorları da serumda aylarca veya 1 yıldan fazla pozitif bulunabilir. Bununla birlikte, IgA antikorları IgM'den daha erken kaybolma eğilimindedir ve yüksek titrelerde mevcudiyetleri genellikle erken enfeksiyonlarla (örneğin serum örnekleme tarihinden itibaren 3 ay içinde) ilişkilidir. Konjenital toksoplazmozis tanısı için IgA testlerinin IgM testlerine karşı artan duyarlılığı, fetus ve yenidoğanda enfeksiyonun serolojik tanısında büyük bir ilerleme göstermektedir. IgA antikorları, Toksoplazma ensefalitli AIDS hastalarının serumlarında ELISA ile nadiren saptanabilir. Yenidoğanda yaşamın ilk 10 günü boyunca IgA antikorları tespit edilirse, ölçülen şeyin maternal IgA antikorları ile kontamine olmadığından emin olmak için test doğumdan 10 gün sonra tekrarlanmalıdır. Bu tür bir kontaminasyonu ortadan kaldırmak için, yenidoğanda IgM, IgA veya IgE antikorlarını ölçmek için çoğu durumda kordon serumu yerine periferik kanın kullanılmalıdır (129-130).

-İmmünoglobulin E Antikorları

IgE antikorları; akut enfekte yetişkinler, doğuştan enfekte bebek ve konjenital toksoplazmik koryoretinitli çocuklarda ELISA ile saptanabilir (131,132). IgE seropozitifliği süresi, IgM veya IgA antikorları ile olduğundan daha kısadır ve bu nedenle yakın zamanda edinilmiş enfeksiyonların tanımlanmasında faydalı bulunmuştur (132,133). *T. gondii*'ye özgü IgE antikorları TE hastalarında tespit edilmiştir ve bu hastalarda TE için bir belirteç olarak yararlı olabilir (132). IgE antikorunun, asemptomatik serokonvertörlerin %85.7'sinde ve semptomatik toksoplazmozlu serokonvertörlerin %100'ünde mevcut olduğu bildirilmiştir. Konjenital toksoplazmozun neonatal tanısı için IgE, IgM ve IgA'dan daha az duyarlı

olup, ancak doğumda üç immüoglobulinin eş zamanlı ölçümü, tanısal duyarlılığı %81'e çıkardığı görülmüştür (134).

2.8.2. PCR

DNA' daki özgül bölgelerin çoğaltılmasını (amplifikasyonunu) sağlayan kolay ama başarılı bir invitro DNA saptama yöntemi olan PCR ile *T. gondii* DNA'sı tespit edilebilmektedir (135). Vücut sıvıları ve dokularında *T. gondii* DNA'sının saptanması için PCR amplifikasyonu sayesinde; konjenital, oküler, pulmoner, serebral ve dissemine toksoplazmozun tanısı başarıyla konulmuştur (136,137).

PCR, erken tanı avantajı sağlayarak konjenital toksoplazmozun prenatal tanısını değiştirmiştir. Böylece fetüs üzerinde invaziv prosedürlerin kullanılmasından kaçınılmıştır (93,138). Konjenital hastalıktan şüphelenilen yeni doğanlarda periferik kan, beyin-omurilik sıvısı, idrar, plasental ve fetal dokuda PCR incelemesi yapılmalıdır. BOS'ta PCR duyarlılığı %11-77 arasında değişirken, özgüllük %100'e yakındır (139).

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda ise kan, vücut sıvıları (bronkoalveoler lavaj veya serebrospinal, plevral, peritoneal veya oküler sıvılar) kemik iliği aspiratı veya biyopsisinde PCR bakılması tanıda önemli yardımcılardır (29).

2.8.3. Histolojik Tanı

Doku kesitlerinde veya vücut sıvılarında (örn., BOS, amniyotik sıvı veya BAL) takizoitlerin gösterilmesi, akut enfeksiyon tanısı veya latent enfeksiyonun reaktivasyonunun saptanmasını sağlar (79). Enflamatuvar bir nekrotik lezyon yakınındaki çoklu doku kistleri gösterilmesi tanıda yararlıdır. Boyalı doku kesitlerinde takizoitlerin gösterilmesi genellikle zordur. Floresan antikor boyaması faydalı olabilir, ancak bu yöntem genellikle spesifik olmayan sonuçlar verir (140). *T. gondii*'ye antiserum kullanan immünoperoksidaz tekniği hem hassas hem de spesifik olduğunu kanıtlamıştır; Toksoplazma ensefalitli hastaların SSS'deki organizmaları göstermek için başarıyla kullanılmıştır. Hem floresan antikor hem de immünoperoksidaz yöntemleri, sabitlenmemiş veya formalinle fikse edilmiş parafine gömülmüş doku kesitlerine uygulanabilir (141). Toksoplazma ensefaliti teşhisi için

ayrıca *T. gondii*'ye karşı floresan kaplı monoklonal antikorlar ve hızlı elektron mikroskopi başarıyla kullanılmıştır (142).

2.8.4. *Toxoplasma gondii* İzolasyonu

Çoğunlukla yerini PCR kullanımına bırakmasına rağmen, *T. gondii*'nin kan veya vücut sıvılarından izolasyonu da enfeksiyonun akut olduğunu belirlemek için kullanılabilir. Yenidoğanlarda organizmanın plasentadan ve fetal dokulardan izolasyonu fetal tutulumu oldukça düşündürür ve konjenital enfeksiyonun tanısını koymada yararlıdır. Parazit izolasyonu girişimleri, fare inokülasyonu veya doku hücre kültürlerinin inokülasyonu (daha yaygın ve hızlı, 3-6 gün içinde sonuç verir) ile gerçekleştirilebilir (79).

2.8.5. Radyolojik Yöntemler

Radyolojik çalışmalar SSS'nin toksoplazmozisi olan hastalarda özellikle yardımcıdır. Radyografi, ultrasonografi veya BT ile saptanan yenidoğan beyinde kalsifikasyonların varlığı, *T.gondii*'nin neden olabileceğini akla getirmelidir. Konjenital toksoplazmozlu ciddi şekilde etkilenen bebeklerde, tek taraflı veya daha sıklıkla bilateral ve simetrik ventrikül dilatasyonu yaygın karşılaşılan bir bulgudur (79).

Toksoplazma ensefalitli AIDS hastalarında BT görüntülemeye lezyonlar sıklıkla bazal ganglionları içeren kortikomedüller kavşakta meydana gelme eğilimindedir ve karakteristik olarak hipodensitir (143). MRG, (özellikle gadolinyum kontrast için kullanılıyorsa) BT ile karşılaştırıldığında daha yüksek hassasiyete sahiptir ve sıklıkla BT tarafından görülmeyen bir lezyonu veya daha geniş bir hastalığı gösterir (144). AIDS hastalarında fokal SSS lezyonlarının majör ayırıcı tanısında, SSS lenfomaları akla gelmelidir.

Konjenital toksoplazmozun prenatal tanısı için antenatal USG önerilmektedir (145). Konjenital *T. gondii* enfeksiyonu ile ilişkili olabilecek USG bulguları; intrakraniyal kalsifikasyonlar, hidrocefali, mikrosefali, korpus kallozum agenezisi, hepatosplenomegali, ekojenik bağırsak, assit, pleural-perikardiyal effüzyonlar, hidrops fetalis, plasental kalınlaşma ve kalsifikasyonlar, intrauterin gelişme

geriliğidir. BT; bebeklerde diffüz hidrocefali ve toksoplazma bağı beyindeki kalsifikasyonlarını saptamada yararlıdır (100).

2.8.6. Beyin omurilik sıvısı incelemesi

Toksoplazma ensefaliti hastalarında BOS anormallikleri nonspesifik olup, hafif mononükleer pleositoz ve BOS proteinde hafif-orta dereceli yükselmeler sıklıkla görülmekle birlikte ve BOS glukozunda düşüklük pek beklenmez (146). Bununla birlikte, neonatal toksoplazmozlu bebekler için karakteristik olan, ventriküler sıvıda protein yüksekliği ve eozinofili olmasıdır (79). Kan ile BOS kontaminasyonu olmadığında *T.gondii*'ye spesifik IgG veya IgM'in intratekal üretiminin gösterilmesi Toksoplazma ensefaliti tanısını koydurur (147).

2.9. Belirli Klinik Durumlarda Tanı

2.9.1. Gebelerde Toksoplazmoz Tanısı

Gebelikte, enfeksiyonun konsepsiyondan önce mi sonra mı elde edildiğini belirlemek için özel dikkat gerekmektedir. Gebelerde akut toksoplazmozis tanısı ideal olarak, seri serum örneklerinde (en az 3 hafta arayla alınan) titrelerde dört kat artış ya da negatiften pozitif bir titreye dönüşüm ile konmaktadır (79). Yalnızca hamileliğin üçüncü trimesterinde mevcut serum örneği elde edildiğinde, hamilelik sırasında geçirilen enfeksiyon ile daha uzak geçmişte edinilmiş enfeksiyonlar arasında ayırım yapmak genellikle zordur. Bu nedenle, başlangıç serumu gebelik sırasında mümkün olduğunca erken alınmalıdır.

Maternal serumun ilk taraması IgG ve IgM antikorlarının test edilmesini içerir; her iki Ig antikorunun negatifliği aktif enfeksiyonu dışlar, ancak hastaya enfeksiyona yakalanma riski altında olduğu anlatılmalı ve birincil korunma hakkında bilgi verilmelidir. İlk iki trimesterde IgM antikorlarının yokluğunda IgG antikorlarının varlığı, hemen hemen her zaman fetus için hiçbir riski olmayan kronik maternal enfeksiyonu gösterir (ciddi derecede bağışıklık yetmezliği olan hastalar hariç). Üçüncü trimesterde negatif bir IgM titresi büyük olasılıkla kronik bir maternal enfeksiyonla uyumludur, ancak hamileliğin erken döneminde edinilen akut

enfeksiyon olasılığını dışlamaz; bu özellikle akut enfeksiyon sırasında IgM titrelerinde hızlı bir düşüş gösteren hastalarda geçerlidir.

Pozitif bir IgM test sonucu, bir referans laboratuvarında doğrulayıcı test ile daha fazla değerlendirme gerektirir (148,149). Pozitif bir IgM testi, her zaman gebelik sırasında edinilen enfeksiyonu göstermeyebilir. Yanlış pozitiflik olabileceği veya kronik enfeksiyonda IgM pozitifliğinin uzun süre sebat edebileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle her IgM pozitifliğinde fetal enfeksiyon riski olmayacağı bilinmeli ve bu şekilde gereksiz abortusların da önüne geçilmiş olur (150).

Gebelerde enfeksiyonun yakın zamanda mı yoksa uzak zamanda mı edinildiği konusunda bilgi veren test, IgG avidite testidir. Aviditenin yüksek çıkması, enfeksiyonun en az 3-5 ay önce geçirilmiş olduğunu gösterir. Bu da gebeliğin ilk 3-5 aylık döneminde pozitif IgM ve yüksek avidite testine sahip gebelerin konjenital toksoplazmoz için risk altında olmadığına işarettir (151).

Gebeliğin ilk 24 haftası boyunca gebe kadınlarda (özellikle ilk 16 haftada) yapılan testler ve avidite yöntemi kullanılarak yapılan doğrulayıcı testler; takip serumları ihtiyacını azaltmakta ve böylece maliyet düşmektedir. Ayrıca amniyotik sıvıda PCR incelemesi ihtiyacını, gebenin spiramisin ile tedavisini, gereksiz yere abortus yapılmasını engellemede yardımcıdır (151-153). Her ne kadar avidite testi ek bir doğrulayıcı yöntem olsa da düşük veya sınırdaki avidite değerlerin yanlış yorumlanabilmesi yüzünden karar vermede tek başına kullanılmamalıdır (1).

2.9.2. Fetus ve Yenidoğanda Konjenital Toksoplazmoz Tanısı

Gebe bir kadında akut enfeksiyon tanısı konulduğunda veya şüphelenildiğinde fetal enfeksiyonun prenatal tanısı önerilir. Periumbilikal fetal kan örnekleme gibi fetal kan alma yöntemleri; yanlış negatif prenatal tanıların oranı, fetus için risk ve geleneksel parazitolojik testlerle kesin sonuçların elde edilmesindeki gecikme nedeniyle büyük ölçüde terk edilmiştir (154).

Konjenital toksoplazmozun prenatal tanısı halen ultrasonografi ve amniyosenteze dayanmaktadır. 18. gebelik haftasında veya daha sonra yapılan *T. gondii*'ye özgü DNA'nın tespiti için amniyotik sıvı üzerinde PCR, fetal kan

örneklemesini içeren geleneksel tanı prosedürlerinden daha duyarlı, daha hızlı ve daha güvenlidir (154,155). Gebelik sırasında serolojik testlerde akut edinilmiş kesin ya da şüpheli enfeksiyon tanısı var ve ayrıca ultrason muayenesinde fetal hasar kanıtı (örn. Hidrosefali ve / veya kalsifikasyonlar) varsa amniyotik sıvı tüm vakalarda PCR ile test edilmelidir.

Amniyosentez için tercih edilen süre 18. gebelik haftası olup, 18. haftadan sonra akut enfeksiyon tespit edildiğinde de yapılabilir. Amniyosentez 18. gebelik haftasından önce yapıldığında amniyotik sıvı PCR testinin duyarlılığı daha düşük gibi görünmektedir (154). 18.haftadan önce konjenital toksoplazmozis tanısı koymaktan kaçınılmalıdır.

Yenidoğanda bulunan maternal IgG antikorları, geçmişte ya da son günlerde geçirilen maternal enfeksiyonu göstermektedir. Bu nedenle, yenidoğanda enfeksiyon tanısı için IgA ve IgM antikorlarının saptandığı testler yaygın olarak kullanılmaktadır (156). Doğumda elde edilen kandaki maternal kontaminasyonun dışlanması önemlidir; bunun için de periferik kandan (umbilikal kord kanından değil) elde edilen serum örnekleri tercih edilmelidir.

IgG antikorları tespit edilir, ancak IgM ve IgA antikorları için serolojik testler negatifse ve *T. gondii* izole edilmezse, şüpheli vakalarda takip serolojik testler yapılmalıdır. Maternal olarak transfer edilen antikorlar genellikle 6-9 ay içinde azalır ve kaybolur.

Western blot tekniğini kullanan çalışmalar, anne ve bebek serumlarının, bebek doğuştan enfekte olduğunda farklı *T.gondii* antijenlerini tanıyabildiğini göstermiştir (157,158). Western blot ile konvansiyonel serolojik analizlerin (IgG, IgM ve IgA testleri) kombine kullanıldığı durumlarda doğumda ve yaşamın ilk 3 ayı içinde konjenital toksoplazmoz tanısı için tek testten daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (158-160). Son zamanlarda, 75, 90 ve 100 kilodaltonda ("IgM üçlüsü" olarak da bilinir) üç IgM-bandinin; prenatal testler ve serolojik neonatal testler ile kombine edildiğinde konjenital toksoplazmoz tanısının duyarlılığını %95,8'e arttırdığı bildirilmiştir (161).

Bebeklerde enfeksiyonu teşhis etmek için başarılı bir şekilde kullanılan ek teşhis yöntemleri, organizmanın farelerde veya hücre kültüründe (örn. Plasental doku, vücut sıvısı) izolasyonu ve vücut sıvılarında (örn. BOS, kan ve idrar) PCR ile doğrudan gösterilmesidir (162-166).

Konjenital toksoplazmoz şüphesi olan bebeklerin değerlendirilmesi her zaman oftalmolojik muayene, radyolojik görüntüleme yöntemleri (özellikle serebral kalsifikasyonların varlığını tespit etmede mümkünse USG yerine BT tercih edilmelidir) ve BOS incelemesini içermelidir.

Konjenital toksoplazmoz veya konjenital enfeksiyonu olan bebeklerde, tedavinin kesilmesinden sonra IgG ve IgM antikor titrelerinde bir sıçrama görülebilir, bu durum klinik olarak anlamlı kabul edilmemektedir (79).

2.10. Antimikrobiyal Tedavi Rejimleri

Günümüzde *T. gondii*'ye karşı önerilen ilaçlar öncelikle takizoit formuna karşı etkili olup, bradizoid formunu ortadan kaldırmaz. Pirimetamin; parazite karşı en etkili ilaç olarak kabul edilir ve başka bir ilaçla kombinasyon halinde kullanılmalıdır. Pirimetamin bir folik asit antagonistidir. En yaygın yan etki, kemik iliğinin doza bağlı baskılanmasıdır, bu da folinik asitin (kalsiyum lökovorin) birlikte uygulanmasıyla azaltılabilir. Kan sayımının ne sıklıkta elde edilmesi gerektiği iyi bilinmemektedir; hematolojik parametreler toksik olmayan bir aralıkta stabilize oluncaya kadar haftada iki kez ve daha sonra her 2-4 haftada bir periferik kan hücresi ve trombosit sayısını bakılarak kontrol edilmelidir. Kemik iliği supresyonunu önlemek için folinik asit birlikte verilmelidir. Parenteral folinik asit formu ağızdan iyi emilir ve ağızdan 10-20 mg / gün folinik asit (AIDS hastalarında günde 50 mg'a kadar kullanılır) verilebilir (örn. pirimetamin ile aynı anda portakal suyu ile). Folinik asit, pirimetaminin takizoitler üzerindeki etkisini engellemezken, folik asit pirimetamin ile tedavi edilen hastalarda kullanılmaz ve kullanılmamalıdır. Pirimetaminin daha az ciddi yan etkileri arasında gastrointestinal yan etkiler, döküntü, baş ağrısı ve ağızda kötü tat hissi yer almaktadır (1).

Birden fazla ilacın kullanılmasını engelleyen durumlar olmadığı sürece, toksoplazmoz tedavisinde monoterapinin rolü yoktur (1). Sülfadiazin veya klindamisin gibi ikinci bir ilaç ilave edilmelidir. Sülfadiazin, pirimetamin ile sinerjik olarak etki eder. Hastada, kristalüri ve oligüriyi önlemek için iyi bir idrar çıkışı sağlamalıdır. Sülfadiazin ile ilişkili en yaygın yan etkiler, hayatı tehdit edebilen cilt döküntüleri ve kristal kaynaklı nefrotoksisitedir. AIDS'li hastalarda ensefalopati, halüsinasyonlar veya var olan psikiyatrik semptomların kötüleşmesi; sülfadiazin ile indüklediği bir durum olabilir veya toksoplazma tedavisine cevap vermeyen bir durum ile ilişkilendirilebilir. Sülfonamid tedavisi sırasında döküntü gelişmesi, tedavi kesilmesini gerektirmez çünkü başarılı duyarsızlaştırma protokolleri bildirilmiştir (1).

Klindamisin, *T. gondii*'nin apikoplastında translasyonu hedefleyerek etki göstermektedir (168). Klindamisin döküntü, mide bulantısı, kusma ve ishal (*Clostridioides difficile* (eski *Clostridium difficile*) enfeksiyonu da dahil) yan etkileri görülebilmektedir. Elektromiyografik anormallikler ve yüksek serum kreatin fosfokinaz düzeyleri ile miyopati tanımlanmıştır (169).

TMP-SMX (trimetoprim-sulfometaksozol) ile klinik deneyim daha sınırlı olmasına rağmen, pirimetamin-sülfadiazin'e benzer bir şekilde folat metabolizmasını hedefleyen bu ilaç kombinasyonu etkinliği belgelemiştir ve parenteral tedavi gerektiren veya pirimetamin maliyetinin engelleyici hale geldiği hastalarda kullanılabilir (170).

Pirimetamin veya sülfadiazin ile kombine edilmiş veya tek bir ajan olarak olağandışı durumlarda atovakuon; oral tedavi ile tedavi edilebilen hastalar için daha az çalışılmış bir alternatiftir.

Azitromisin, klaritromisin ve dapson dahil olmak üzere diğer ilaçların rolü daha az açıktır; sadece daha önce tarif edilen rejimler kullanılamadığında alternatifler olarak kullanılmalı ve mümkün olduğunda pirimetamin ile kombinasyon halinde kullanılmalıdırlar (1).

Spiramisin hamile kadınlarda fetüse trans-plasental geişı azaltmak için kullanılmıştır; AIDS hastalarında Toksoplazma ensefalitinin akut tedavisi, idame tedavisi veya primer profilaksisi için etkili olduğu gösterilmemiştir. Spiramisinin teratojenik olduğuna dair bir kanıt yoktur (1).

Farklı klinik durumlarda toksoplazmoz tedavisi etmek için kullanılan ilaçlar temel olarak aynı olsa da doz rejimine dikkat edilmelidir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda önerilen dozlar genellikle immün sistemi sağlam hastalardakinden daha yüksektir (1).

2.11. Belirli Klinik Durumlarda Tedavi

2.11.1 Gebelikte Edinilmiş Toksoplazmoz Tedavisi

Akut enfekte hamile kadının tedavisi, fetal enfeksiyon insidansını ve şiddetini azaltmakla birlikte tamamen ortadan kaldırmaz. Akut maternal enfeksiyonun edinilmesi, plasentanın enfeksiyonu ve daha sonra fetüsün enfeksiyonu arasında bir zaman zarfı olduğu için, akut maternal enfeksiyonun tanımlandığı an anne derhal tedavi edilmelidir. Fetüse bulaşmayı önlemek için çoğu maternal tedavi deneyimi, spiramisin ile olmuştur (3 g/gün). Spiramisin, çoğu araştırmacı tarafından *T. gondii*'nin anneden fetusa geçiş sıklığını yaklaşık %60 oranında azalttığı bildirilmiştir (83,149). Spiramisin, 14.gebelik haftasından önce enfekte olduğu doğrulanan veya şüphelenilen hastalarda kullanılmaktadır. Maksimal etkinliğinin en iyi, serokonversiyondan sonraki 8 hafta içinde verildiğinde elde edilmektedir (86). Spiramisin, amniyotik sıvı PCR sonuçları negatif ve ultrason muayeneleri normal olsa bile doğuma kadar sürdürülmelidir. Retrospektif bir çalışma, spiramisin ve TMP-SMX kombinasyonunun (14. haftadan sonra) ikinci trimesterde fetal geçişin azaltılmasında tek başına spiramisinden daha etkili olduğunu göstermiştir (171). Spiramisin kullanılamıyorsa veya mevcut değilse, yerine sülfadiazin (gebelik haftasına göre uygun önlemlerle) veya sadece klindamisin kullanılabilir. Bununla birlikte, bu ilaçların (sülfadiazin veya klindamisin) bu amaçla kullanıldığında etkinliği konusunda yeterli veri yoktur.

Spiramisin plasentayı güvenilir bir şekilde geçmediği için, fetal enfeksiyon belgelenirse veya yüksek şüphe varlığında ve maternal enfeksiyon 14. haftada veya daha sonra alındığı doğrulanır veya şüphelenilirse, önerilen terapötik rejim sülfadiazin (başlangıç dozu 75 mg/kg, ardından 12 saatte bir 50 mg/kg; maksimum, 4 g/gün), pirimetamin (2 gün boyunca her 12 saatte bir 50mg, ardından günde 50mg) ile kombinasyonudur. Folinik asit (10-20 mg/gün tedavi süresince ve pirimetamin kesildikten sonra 1 hafta daha) ile birlikte verilmelidir (172,173).

Bu tür bir tedavi, kürtaja izin verilmeyen ileri gebelik haftalarında veya hamileliğine devam etmek isteyen kadınlar için gebeliğin sonlandırılmasına alternatif olabilir. Pirimetamin, teratojenite endişesi nedeniyle gebeliğin ilk 14 haftasında kullanılmamalıdır. Bu durumda etkinliği hakkında veri bulunmamasına rağmen, sulfadiazin ve klindamisin birlikte kullanımı düşünülebilir (79).

Ek olarak, pirimetamin-sülfadiazin, ikinci veya üçüncü trimesterlerde edinilmiş bir akut enfeksiyondan şüphelenildiği veya doğrulandığı gebe kadınlar için de önerilir; bunun nedeni, gebeliğin bu aşamalarında gözlenen yüksek vertikal geçiş hızlarıdır ve fetal enfeksiyon henüz doğrulanmamış olsa bile önerilmelidir.

1999 ve 2007 yılları arasında bir grup Avrupalı araştırmacı, çalışmalarında doğum öncesi tedavinin vertikal bulaş riski ve konjenital toksoplazmozun klinik bulguları üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını bildirmiştir (174-177). Bu sonuçlar şaşırtıcı değildir, çünkü çalışmaların analizlerine çok az sayıda tedavi edilmiş kadın dahil edilmiştir, tedavi edilmemiş kadınların çoğu üçüncü trimesterde enfekte olmuştur ve ciddi vakalar hariç tutulmuştur (178,179). Son zamanlarda, Avrupa'dan yapılan birçok çalışma, erken tedavi ile doğuştan toksoplazmozun insidansı ve ciddiyetinde azalmış risk arasında bir ilişki olduğuna dair tutarlı kanıtlar bildirmiştir (86,180-183). Son çalışmaların sürekli olarak klinik olarak önemli bir fayda bildirdiği ve önceki çalışmalarda hiçbir zaman önemli bir fayda bildirilmediği göz önüne alındığında, gebelik sırasında edinilmiş veya doğrulanmış akut *T.gondii* enfeksiyonu olan kadınlar için spiramisin veya pirimetamin-sülfadiazin önerilmeye devam etmektedir (178).

Kronik hastalığın yeniden aktivasyonu sonucu toksoplazmik koryoretinitli gebe kadınlarda parazitin bebeğe bulaşma riski, gebelikten önce enfekte olan ve oküler hastalığı olmayan gebe kadınlara göre daha yüksek değildir (184). Yakın zamanda edinilmiş enfeksiyon sonucu olduğu düşünülen toksoplazmik koryoretinitli gebe kadınlar ise, hem göz hastalığı hem de enfeksiyonun fetüse bulaşma riski nedeniyle tedavi edilmelidir.

2.11.2. Konjenital Toksoplazmoz Tedavisi

Konjenital toksoplazmozun doğum sonrası tedavisi; sülfadiazin (12 saatte 50 mg/kg), pirimetamin (yükleme dozu, 2 gün boyunca her 12 saatte 1 mg/kg; daha sonra 3. günde başlayarak, 2 veya 6 ay boyunca günde 1 mg/kg; daha sonra bu doz her Pazartesi, Çarşamba ve Cuma) ve folinik asit (haftada 3 kez 10 mg, pirimetamin tedavisi boyunca ve pirimetamin kesildikten sonra 1 hafta daha) en az 12 ay boyunca verilmelidir (179,185).

Bebeğin tedaviye yanıtını ölçmek için takiplerde nöroradyolojik, oftalmolojik muayeneler ve gerekli ise BOS analizi yapılmalıdır (79).

Araştırmalar, neonatal dönemden itibaren 12 ay süreyle pirimetamin-sülfadiazin ve lökovorin ile tedavi edilen bebeklerin, hiç tedavi almayan veya kısa süreli tedavi alanlara kıyasla önemli ölçüde daha iyi olduğunu göstermiştir (185-188). Bu tedavilerin (gerekirse BOS şantı ile kombine edildiğinde) entellektüel fonksiyonlarda iyileşmede, retinal lezyonların gerilemesinde, antikonvülsan ilaç gereksinimlerinde azalma ve işitsel sekellerin önlenmesinde önemli yararları olduğu görülmektedir (185). Aktif enfeksiyon belirtilerinin, tedavinin başlamasından sonra haftalar içinde azaldığı ve tedavi edilen çok sayıda çocukta serebral kalsifikasyonların küçüldüğü veya düzeldiği görülmüştür (188). Doğum sonrası 1 yıl boyunca tedavi alan konjenital toksoplazmozlu çocuklarda yeni koriyoretinal lezyonların sıklığı (%14), doğum sonrası sadece 1 ay tedavi alan ve hiç tedavi almayan çocuklara (%82) göre daha düşük bulunmuştur (189).

2.12. Korunma

Toksoplazmoza karşı korunmada amaç; doku kistlerinin ya da sporlanmış ookistlerin temasından ve yutulmasından kaçınmaktır. Özellikle seronegatif gebe kadınlarda ve immün yetmezlikli hastalarda korunma çok önemlidir.

Korunmada alınabilecek önlemler şunlardır (1,21,41,190,191).

- Çiğ etle temastan sonra eller sabun ve su ile iyice yıkanmalıdır.
- Pişmemiş etlerle temas eden tüm kesme tahtaları, bıçaklar ve diğer aletler sabun ve su ile yıkanmalıdır.
- Özellikle kedi kumu ve bahçecilikle uğraşan kişilerin kedi dışkısı ile kontamine olmuş materyallerle temastan kaçınması gerekmektedir. Ookistlerin olgunlaşması için 1-2 gün gerektiğinden, tüm kedi dışkıları günlük olarak bertaraf edilmelidir. Bu işlemler için eldiven kullanılmalıdır.
- Kedi çöp kutusu, kullanmadan önce kaynar su ile 5 dakika dezenfekte edilmelidir.
- Herhangi bir hayvanın eti insan veya hayvan tüketiminden önce 66-67 ° C'ye ulaşana kadar iyice pişirilmeli ve pişirilirken etin tadına bakılmamalıdır.
- Etin -12 ile -20°C arasında dondurulması doku kistlerini öldürmede etkilidir.
- Tütsülenmiş veya kurutulmuş et bulaşıcı olabileceğinden tüketmekten kaçınılmalıdır.
- Meyve ve sebzeler tüketmeden önce yıkanmalıdır.
- Çıplak elle hayvanların derisini yüzmekten uzak durulmalıdır.
- Ookistlerle kontamine ihtimali olan arıtılmamış sular içilmemelidir.

- Pastörize olmamış süt içilmemelidir (özellikle keçi sütü).
- Çiğ yumurta, çiğ ıstırıdye ve midye yemekten kaçınılmalıdır.

Konjenital toksoplazmoz önlenebilir bir hastalıktır. Bu nedenle, gebe kadınlara bakım veren hekimlerin gebelere, kendilerini enfekte olmalarını nasıl önleyebilecekleri konusunda eğitim vermeleri gerekmektedir. Doktorlar hastalarını serolojik olarak taramayı seçerse, uygun testler kullanılmalı, testleri yapan laboratuvar yetkin olmalı ve test sonuçları doğru yorumlanmalıdır. Referans olmayan laboratuvarlar, aynı anda IgG ve IgM antikor testleri yaparak ilk tarama testini etkili bir şekilde gerçekleştirebilir. Başlangıç IgG antikor testinde pozitif sonuçlara sahip olan kadınların, aynı serum üzerinde yapılan IgM antikoru için bir testi olmalıdır. Doğrulayıcı testler için sadece IgM-pozitif test sonuçlarının bir referans laboratuvara gönderilmesi gerekir (121,122,192). Klinik kararlar, tek başına pozitif IgM test sonuçlarına dayanarak verilmemelidir. Herhangi bir titrede IgG antikoru, ilk trimesterde negatif bir IgM antikor testi sonucu olan ve akut toksoplazmozun klinik belirtisi olmayan hastalarda, bu kadınlarda akut edinilmiş enfeksiyon olasılığı son derece düşük olduğundan başka bir test gerekli değildir. Gebeliğin ikinci üç aylık döneminde aynı koşullar göz önüne alındığında, olumsuz bir IgM testi sonucu, yakın zamanda akut enfeksiyon ihtimalini dışlar. Gebeliğin erken döneminde enfeksiyonu alan bir hastada ise, üçüncü trimesterde negatif IgM testi oluşabilir.

Bazı ülkelerde (örneğin, Fransa, Avusturya, İtalya, Slovenya, Litvanya ve Uruguay), başlangıçta seronegatif gebe kadınlar, serokonversiyon açısından gebelik sırasında belli aralıklarla tekrar test edilir (193). Seronegatif gebe kadınların aylık taramasının vertikal geçiş riskini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (182). Prenatal tanının uygun kullanımı, ardından spiramisin ve / veya pirimetamin-sülfadiazin-folinik asidin optimal kullanımı, klinik olarak anlamlı konjenital toksoplazmoz insidansını önemli ölçüde azaltabilir (194).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yeri, Zamanı ve Etiği

Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanan 2019/106 protokol numaralı bu tez çalışması; 01.01.2010-31.12.2018 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran, anti - *T.gondii* IgM pozitif, toplam 195 gebe kadının dahil edildiği bir çalışma olup retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen gruptaki gebe kadınlar; anti- *T.gondii* IgM titresi, anti-*T.gondii* IgG, anti-*T.gondii* IgG avidite indeksi sonuçları ile birlikte değerlendirilmiştir.

3.2. Verilerin Toplanması

Hastalara ait klinik ve laboratuvar bilgileri gibi bütün verilere; hastane elektronik bilgi yönetim sistemindeki hasta kayıtlarından ve dosyalardan, takibe gelmeyen hastalarda ise telefonla iletişime geçilerek ulaşıldı.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, gebelik sayısı, düşük, ölü doğum, erken doğum öyküsü, gebelik başvuru haftası, doğum haftası), klinik bulguları (ateş, boğaz ağrısı, servikal lenfadenopati, döküntü, hepatosplenomegali, sarılık) ve laboratuvar sonuçları (*T.gondii* IgM, *T.gondii* IgG, 4 hafta sonraki *T.gondii* IgG ve *T.gondii* IgG avidite) hasta dosyalarından elde edilerek çalışma formuna kaydedildi. Antikor testi elektrokemilüminesans immunoassay (ECLIA) yöntemiyle Roche 6000 cihazı Cobas E 601 analizöründe araştırıldı. Bu cihaza uygun “Roche elecsys cobas” kitler tercih edildi. Sonuçlar, kullanılan kitin prosedürüne uygun olarak değerlendirilmiş ve cut-off değerlerine göre anti-*T.gondii* IgM, anti-*T.gondii* IgG için pozitif, borderline ve negatif olarak verildi. *T.gondii* IgG avidite testi çalışma periyodunda iki farklı firmanın kitleri kullanılarak yapılmıştı. 2017 öncesinde A markalı cihazın kitleri kullanıldığından avidite saptama yüzdeleri (düşük avidite indeksi <%50, sınırda avidite indeksi %50-60, yüksek avidite indeksi >%60) olup, 2017 ve 2018 yıllarında ise B markalı cihaza geçildiğinden avidite cut-off değerleri

(düşük avidite indeksi <70 , sınırda avidite indeksi $70-79$, yüksek avidite indeksi ≥ 80) olarak verilmiştir.

Gebelikte, enfeksiyonun konsepsiyondan önce mi sonra mı elde edildiği önemli olduğundan ve buna göre konjenital enfeksiyon riski belirleneceği için tüm sonuçlar irdelendi.

Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirildiğinde gebeler; tanısı olarak akut toksoplazmoz, şüpheli akut toksoplazmoz, geçirilmiş toksoplazmoz şeklinde sınıflandırılmıştır.

Konjenital toksoplazmoz tanısı; amniosentezle *T.gondii* PCR bakılması ve fetal USG ile konjenital toksoplazmoz ile uyumlu bulguların görülmesi ve bebekte doğumda semptomların varlığı ile konulmuştur.

Akut toksoplazmoz aşağıdaki kriterlere göre tanımlanmıştır;

-Anti-*T.gondii* IgM pozitif, anti-*T.gondii* IgG pozitif, düşük avidite ve gebelik öncesi Toksoplazma IgG negatif olduğu bilinen olgular

veya

-Anti-*T.gondii* IgM pozitif, anti-*T.gondii* IgG negatif olgular ve seri serum örneklerinde(en az 2-3 hafta arayla alınan) titrelerde dört kat artış ya da negatiftan pozitif bir titreye dönüşüm gösteren olgular

Şüpheli akut toksoplazmoz aşağıdaki kriterlere göre tanımlanmıştır;

-Gebelik öncesi Toksoplazma IgG sonucu bilinmeyen, Anti-*T.gondii* IgM pozitif, anti-*T.gondii* IgG pozitif, düşük/sınırda aviditeli olgular

Geçirilmiş toksoplazmoz aşağıdaki kriterlere göre tanımlanmıştır;

-Gebelik öncesi Toksoplazma IgG pozitif olduğu bilinen olgular

veya

-Anti-*T.gondii* IgM pozitif, anti-*T.gondii* IgG pozitif, yüksek aviditeli olgular

3.3. Çalışmaya Dahil Etme ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri olmak
- Kadın cinsiyet
- Gebelik
- Anti-T.gondii IgM pozitif olmak

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- 18 yaşından küçük olmak
- Erkek cinsiyet
- Takiplerine gelmeyen gebeler

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Versiyon 23.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma olarak verildi. Bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan değişkenler için Student T testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Çalışmamızda, istatistiksel anlamlı olarak belirlenen parametrelerin eğri altında kalan alanlar (area under curves, AUC), kesim noktaları (cut-off), duyarlılık, özgüllük, negatif prediktif değer (NPD) ve pozitif prediktif değer (PPD) hesaplanmasında ROC analizi yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Anti-*T.gondii* IgM testi pozitif 220 gebe değerlendirilmiştir. 25 hasta takiplerine gelmediği için değerlendirme dışı bırakılmıştır. Çalışmamız 18 yaş üzeri, anti-*T.gondii* IgM pozitif olan 195 gebede yapılmıştır. Bu süreçte birden fazla kez gebe kalan hasta sayısı 9 olup, her bir gebelik ayrı bir olgu olarak kabul edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $28,3 \pm 5,1$ olarak bulunmuştur. Başvuru anında anti-*T.gondii* IgM titresi ortalaması $2,91 \pm 6,2$ dur. Çalışmaya alınan anti-*T.gondii* IgM pozitif 195 gebenin 181(%98,2)'inde anti-*T.gondii* IgG pozitif, 2(%1)'sinde anti-*T.gondii* IgG borderline, 12(% 6,2)'sinde anti-*T.gondii* IgG negatif saptanmıştır (Tablo 2). Anti-*T.gondii* IgG avidite indeksi sonucu düşük avidite olanların sayısı 54 (%27,7), sınırdaki avidite olanların sayısı 21 (% 10,8), yüksek avidite olanların sayısı 83 (%42,6) tür. Anti-*T.gondii* IgG avidite 37 gebede çalışılmamıştır (%18,9) (Tablo 2).

Tablo 2. Anti-*T.gondii* IgM pozitif olan hastaların Anti-*T.gondii* IgG ve avidite sonuçları

	Anti-<i>T.gondii</i> IgM (+) n=195 (%)
Anti-<i>T.gondii</i> IgG pozitif	181(%92,8)
Anti-<i>T.gondii</i> IgG borderline	2(%1)
Anti-<i>T.gondii</i> IgG negatif	12(%6,2)
Anti-<i>T.gondii</i> IgG avidite	
Düşük Avidite	54(%27,7)
Sınırdaki Avidite	21(10,7)
Yüksek Avidite	83(%42,6)
Avidite çalışılmayan	37(%19)

Anti-*T.gondii* IgM (+) gebelerin; anti-*T.gondii* IgG ve anti-*T.gondii* IgG avidite indeksi sonuçlarının birlikte gösterimi Tablo 3’ te yer almaktadır.

Tablo 3. Anti-*T.gondii* IgM pozitif olan hastaların Anti-*T.gondii* IgG ve avidite sonuçlarının dağılımı

IgG AVIDİTE	IgG (-)		IgG Borderline		IgG (+)		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Düşük Avidite					54	27,7	54	27,7
Sınırdaki Avidite					21	10,8	21	10,8
Yüksek Avidite			1	0,5	82	42	83	42,5
Avidite Çalışılmayan	12	6,2	1	0,5	24	12,3	37	19
Toplam	12	6,2	2	1	181	92,8	195	100

Çalışmaya dahil edilen gebe kadınlar (n:195); anti-*T.gondii* IgM, anti-*T.gondii* IgG, anti-*T.gondii* IgG avidite indeksi sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde; 24 gebeye akut toksoplazmoz tanısı (%12,3), 40 gebeye şüpheli akut toksoplazmoz tanısı (%20,5), 131 gebeye geçirilmiş toksoplazmoz tanısı (%67,2) konulmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. Anti-*T.gondii* IgM pozitif olan hastaların toksoplazmoz tanıları

	Akut Toksoplazmoz	Şüpheli akut toksoplazmoz	Geçirilmiş Toksoplazmoz
Anti-<i>T.gondii</i> IgM (+) (n:195)	24	40	131

Akut ve şüpheli akut toksoplazmoz tanılı toplam 64 hastanın 59’una Spiramisin tedavisi başlanmış olup (Tablo 4); kalan 5 gebe ise, 3’ü aile istemi ile terminasyon kararı verildiğinden ve 2’si erken gebelik haftalarında (4. ve 8.

haftalarda) spontan abortus ile sonuçlandığı için tedavi alamamışlardır. Hastalardan yalnızca 1'inde akut toksoplazmoz şüphesi ile tedavi başlanmış fakat takip serum antikor ölçümlerinde titre artışı olmaması üzerine bu tanıdan uzaklaşmış ve spiramisin tedavisi 2 ay sonra kesilmiştir. Diğer hastalarda spiramisin tedavisine gebeliğin sonuna kadar devam edilmiştir.

Akut ve şüpheli akut toksoplazmoz tanılı toplam 64 hastaya 18. gebelik haftasından sonra amniyosentez önerilmiştir. İnvaziv bir girişim olan amniyosentez için hastalara işlemin neden gerekli olduğu konusunda bilgi verilmiş ve işlemin olası riskleri anlatılmıştır. Bu hastalardan sadece 10 (%15,7)'u amniyosentez işlemini kabul etmiş, hastaların aydınlatılmış onamları alınarak amniyosentez yapılmıştır. Hastaların hiçbirisinde amniyosenteze bağlı komplikasyon gelişmemiştir. Alınan amnion mayisinde *T. gondii* PCR çalışılmış olup 9(%90) hastada amnion mayisinde *T. gondii* PCR negatif saptanmıştır. Hastalardan 1(%10) tanesinde ise *T. gondii* PCR pozitif bulunmuştur (Tablo 5). Bu hasta hastanemize geç başvuru yaptığı (21. gebelik haftasında) ve başvuru anında anormal USG bulgusu olduğu, anti-*T.gondii* IgM 4,26 COI ve yüksek avidite titresine sahip olduğu saptanmıştır. Hastaya toksoplazmozisin süreci, tedavi, takip ve terminasyon seçenekleri hakkında detaylı bilgi verilmiş fakat hasta gebeliğin devamı kararını almış, postpartum takiplerde bebekte konjenital toksoplazmoz kliniği gelişmediği görülmüş ve ilerleyen yaş dönemlerinde sekeller saptanmamıştır.

Tablo 5. Akut ve şüpheli akut toksoplazmoz olgularında amniyosentez sonuçları

	Amniosentez (+) (n:10/64)		Amniosentez (-) (n:54/64)
Akut ve şüpheli akut toksoplazmoz (64/195)	10 (%15,7)		54 (%84,3)
	<i>T. gondii</i> PCR (+)	<i>T. gondii</i> PCR (-)	
	1 (%10)	9 (%90)	
	Konjenital Enfeksiyon (-)		Konjenital Enfeksiyon (-)

Doğuma kadar ilerleyen gebelerin tamamına (terminasyon kararı alınan ve abortusla sonuçlanan 5 hasta hariç) ultrasonografi ile anomali taraması yapılmıştır. İki gebede konjenital toksoplazmoz ile uyumlu, anormal USG bulgularına rastlanmıştır. Bunlardan biri amniyon mayisinde *T.gondii* PCR pozitif olan gebe, diğeri ise konjenital toksoplazmoz saptanan gebedir.

Düşük avidite tespit edilen (54/195) gebeler daha detaylı incelendiğinde; bunlardan 2'si spontan abortus ile sonuçlanmış, 3 gebelik ise aile kararı ile sonlandırılmıştır. İki gebe önceki gebeliklerindeki tetkikleri ile birlikte değerlendirildiğinde hep düşük avidite saptandığı için geçirilmiş enfeksiyon olarak kabul edilmiş, 1 gebede ise birkaç farklı kurumda bakılan tetkiklerde yüksek avidite saptanması, kendi merkezimizde düşük avidite saptanması üzerine hasta yine geçirilmiş enfeksiyon lehine değerlendirilmiştir.

Düşük avidite saptanan olgular arasında sadece 1 olguda konjenital toksoplazmoz saptanmıştır. Bu olgu hastanemize 3.trimestırda başvurmuş (28.hafta), bakılan tetkiklerinde anti-*T.gondii* IgM değeri 1.17 COI, anti - *T.gondii* IgG değeri 200 IU/ml ve düşük avidite titresi %48,3 saptanmış. İleri gebelik haftasında geç başvuru yaptığı için amniosentez yapılamamış. Bakılan ayrıntılı USG'de hidrosefali, intrakraniyal kalsifikasyonlar ve intrauterin büyüme geriliği saptanmış. Gebeye spiramisin + primetamin sülfadiyazin tedavi kombinasyonu başlanmış ve gebelik boyunca devam edilmiş. Bebek doğumda sarılık, deride döküntü, konvülsiyon gibi konjenital toksoplazmoz semptomları göstermiştir. İleri dönem takibinde çocukta korioretinite sekonder görme bozukluğu ve mental retardasyon gözlenmiştir.

Akut ve şüpheli akut toksoplazmoz tanısı alan grup geçirilmiş toksoplazmoz tanısı alan grupla karşılaştırıldığında yaş ortalamaları arasında anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ($p=0,812$). Anti-*T.gondii* IgM değerleri akut ve şüpheli akut toksoplazmoz tanısı alan grupta 6.0 ± 9.9 , geçirilmiş toksoplazmoz tanısı alan grupta ise $1,4 \pm 1,3$ idi ($p<0,001$). Anti-*T.gondii* IgG Avidite değerlerinin ortalaması A kitlerinde akut ve şüpheli akut toksoplazmoz tanısı alan grupta $28,78 \pm 11,8$; geçirilmiş toksoplazmoz tanısı alan grupta $72,4 \pm 10$ idi ($p<0,001$). B kitlerinde ise akut ve şüpheli akut toksoplazmoz tanısı alan grupta $46,3 \pm 21,8$; geçirilmiş toksoplazmoz tanısı alan grupta $77,4 \pm 14,7$ olarak tespit edil ($p:0,540$). Anti-*T.gondii*

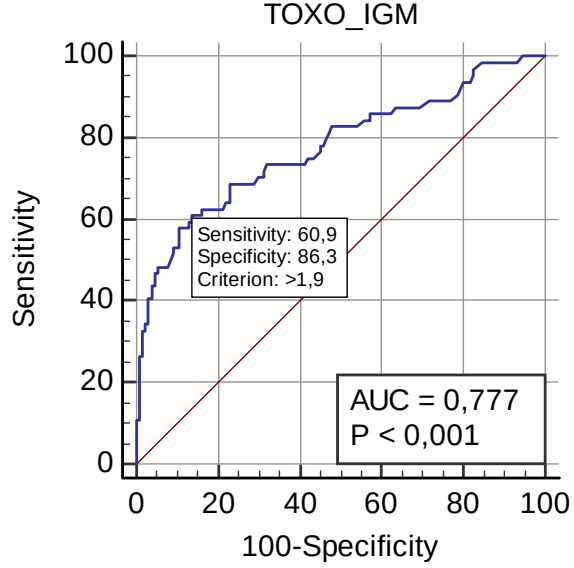
IgG Avidite değerleri ortalaması ise akut ve şüpheli akut toksoplazmoz tanısı alan grupta $42,2\pm15,2$; geçirilmiş toksoplazmoz tanısı alan grupta $72,26\pm12,1$ idi ($p<0,001$). Anti-*T.gondii* IgG değerleri arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 6).

Tablo 6. Toksoplazmoz tanılarına göre Anti-*T.gondii* IgM, IgG ve Avidite sonuçlarının değerlendirilmesi

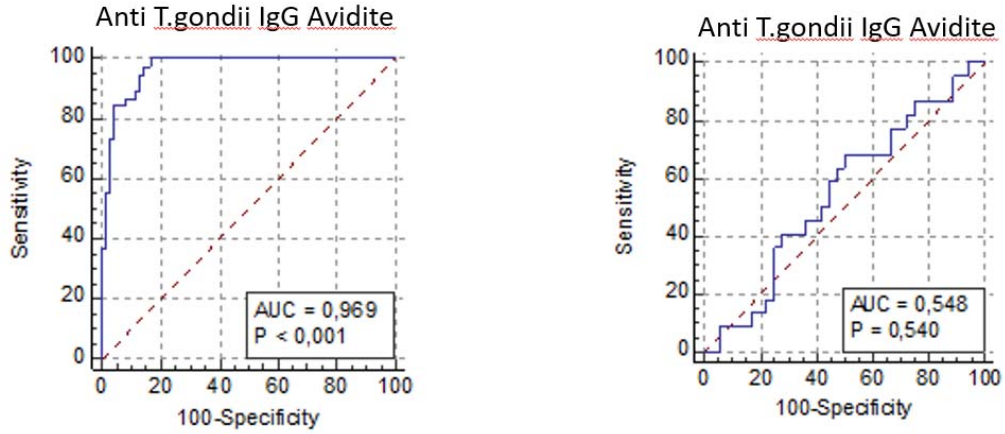
	Akut ve şüpheli akut toksoplazmoz	Geçirilmiş Toksoplazmoz	p değeri
Yaş ortalaması	28,4 $\pm$ 5,1	28,2 $\pm$ 5,1	0,812
Anti-<i>T.gondii</i> IgM	6,0 $\pm$ 9,9	1,4 $\pm$ 1,3	<0,001
Anti-<i>T.gondii</i> IgG	165,3 $\pm$ 194,6	125,59 $\pm$ 168,94	0,406
Anti-<i>T.gondii</i> IgG Avidite (A kiti) (n:115)	28,78 $\pm$ 11,8	72,4 $\pm$ 10	<0,001
Anti-<i>T.gondii</i> IgG Avidite (B Kiti) (n:41)	46,3 $\pm$ 21,8	77,4 $\pm$ 14,7	0,540

Çalışmamızda serumda anti-*T.gondii* IgM titresinin akut toksoplazma tanısı için kesme değeri ROC analizi ile 1,9 COI olarak belirlendi. Anti-*T.gondii* IgM >1.9 olduğunda; AUC 0,777, özüllüğünün %86,3 ve NPD'nin %81,9 olduğu belirlenmiştir (Tablo 7, Şekil 7). Anti-*T.gondii* IgM $\leq$ 1.9 olan gebe sayısı 138 (%70,8), Anti-*T.gondii* IgM >1.9 olan gebe sayısı ise 57 (%29,2) olarak bulunmuştur. Anti-*T.gondii* IgG avidite sonuçları ROC analizi ile değerlendirildiğinde ise; Anti-*T.gondii* IgG Avidite A kitlerinde <60.0, AUC 0.969, duyarlılığın %100 ve NPD'nin %100 İDİ. Anti-*T.gondii* IgG Avidite indeksi A kitlerinde <60.0 olan gebelerde akut veya şüpheli toksoplazmoz olma ihtimali 51,6 kat daha fazlaydı ($p<0,001$; OR:51,6; %95GA:7,2-1046,7). Anti-*T.gondii* IgG Avidite B kitlerinde kesim noktasının <70.0, AUC 0.548, duyarlılığın %68,2 ve NPD'nin %72,0 olduğu belirlenmiştir (Tablo 7, Şekil 8). B kitlerinde bulunan kesim

değerinin akut veya şüpheli toksoplazmoz ihtimalini artırmada bir öngördürücü olmadığı, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,540$).



Şekil 7. Anti-*T.gondii* IgM titresinin akut ve şüpheli akut toksoplazmoz tanısındaki ROC analiz eğrisi



Şekil 8. İki farklı firmanın Anti-*T.gondii* IgG avidite sonuçlarının ROC analiz eğrisi

Tablo.7 Anti-*T.gondii* IgM, IgG ve Avidite sonuçlarının ROC analizi ile değerlendirilmesi

	cut-off	AUC	AUC %95 GA	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	p değeri
Anti-<i>T.gondii</i> IgM n=195	>1,9	0,777	0,712- 0,833	60,9	86,3	68,4	81,9	<0,001
Anti-<i>T.gondii</i> IgG n=183	>147,2	0,570	0,495- 0,643	46,0	71,9	46,0	71,9	0,121
Anti-<i>T.gondii</i> IgG Avidite (A kiti) n=115	<60,0	0,969	0,919- 0,992	100	83,3	74,5	100	<0,001
Anti-<i>T.gondii</i> IgG Avidite (B kiti) n=41	<70,0	0,548	0,412- 0,679	68,2	50,0	45,5	72,0	0,540

Anti-*T.gondii* IgM titresi 1,9'un üstünde olan hastalarda akut toksoplazmoz olma ihtimali 8,98 kat daha fazla bulunmuştur ($p<0,001$; OR:8,98; %95GA:2,81-30,48). Anti-*T.gondii* IgM titresi 1,9'un üstünde olan hastalarda akut veya şüpheli toksoplazmoz olma ihtimali 10,3 kat daha fazla bulunmuştur ($p<0,001$; OR:10,3; %95GA:4,47-24,11). Anti-*T.gondii* IgM titresi 1,9 ve altında olan hastalarda geçirilmiş toksoplazmoz olma ihtimali %90 olarak saptanmıştır ($p<0,001$; OR:0,10; %95GA:0,04-0,22) (Tablo 8).

Tablo 8. Anti-*T.gondii* IgM sonucuna göre toksoplazmoz tanılarının değerlendirilmesi

	Anti- <i>T.gondii</i> IgM >1,9 (n=52)	Anti- <i>T.gondii</i> IgM ≤1,9 (n=106)	OR	OR (% 95 GA)	p değeri
Akut Toksoplazmoz	16	5	8,98	2,81-30,48	<0,001
Şüpheli Toksoplazmoz	20	14	4,11	1,74-9,80	<0,001
Geçirilmiş Toksoplazmoz	16	87	0,10	0,04-0,22	<0,001

Anti-*T.gondii* IgM titresi 1,9'un üstünde olan hastalarda düşük avidite olma ihtimali 8,12 kat daha fazla bulunmuştur ($p<0,001$; OR:8,12; %95GA:3,60-18,54). Anti-*T.gondii* IgM titresi 1,9 ve altında olan hastalarda yüksek avidite olma ihtimali %83 olarak saptanmıştır ($p<0,001$; OR:0,17; %95GA:0,08-0,38) (Tablo 9).

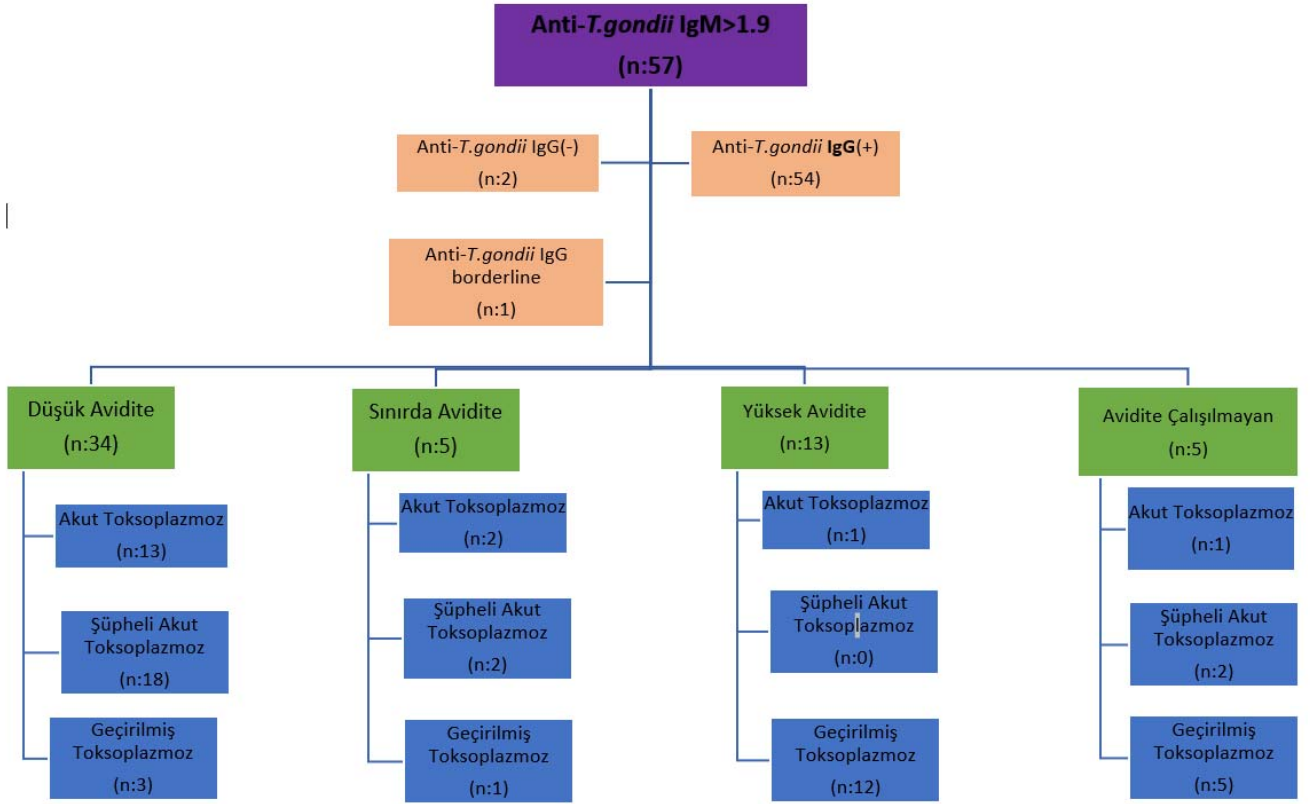
Tablo.9: Anti-*T.gondii* IgM sonucuna göre Anti-*T.gondii* IgG Avidite sonuçlarının değerlendirilmesi

	Anti- <i>T.gondii</i> IgM>1,9 (n=52)	Anti- <i>T.gondii</i> IgM ≤1,9 (n=106)	OR	OR (% 95 GA)	p değeri
Düşük Avidite	34	20	8,12	3,60-18,54	<0,001
Sınırdaki Avidite	5	16	0,60	0,18-1,89	<0,481
Yüksek Avidite	13	70	0,17	0,08-0,38	<0,001

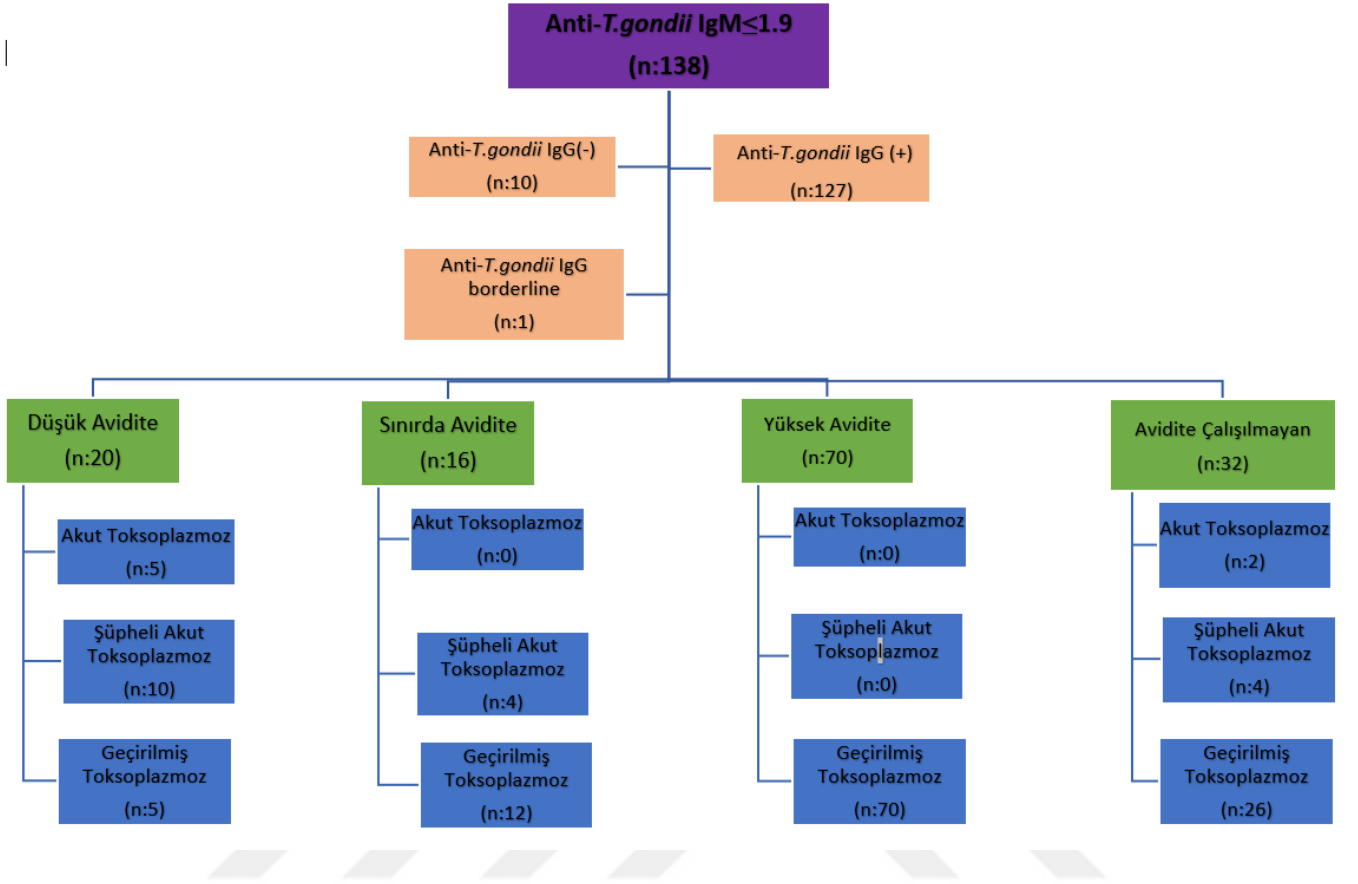
Çalışmamızda en önemli nokta; Anti-*T.gondii* IgM için belirlenen kesim değerinin ($\leq 1,9$ COI) akut ve geçirilmiş toksoplazmoz ayırmada önemli bir parametre olduğudur. Aynı şekilde akut ve şüpheli akut toksoplazmoz ayırmada Anti-*T.gondii* IgG avidite <60 olduğu değerler de istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermiştir.

Bulguların tamamı, Şekil 9 ve Şekil 10 de görsel olarak sunulmuştur.

Şekil 9. Anti-*T.gondii* IgM>1,9 olan hastaların avidite değerleri ve tanılarının değerlendirilmesi



Şekil 10. Anti-*T.gondii* IgM $\leq 1,9$ olan hastaların avidite değerleri ve tanılarının değerlendirilmesi



5.TARTIŞMA

Gebelikteki toksoplazmoz, parazitin transplasental olarak fetüse geçebilmesi ve enfeksiyon oluşturma riski nedeniyle önemlidir. Bunun yanı sıra gebelerde düşüklere, erken ve ölü doğumlara, yeni doğanda ise konjenital toksoplazmozise sebep olması nedeniyle dikkatle değerlendirilmesi gereken önemli bir enfeksiyon hastalığıdır (200). Gebelik öncesi kişi seronegatif ise ilk trimestırda serokonversiyon olup olmadığı belirlenmeli ve belirli aralıklarla izlenmelidir (201). Bu nedenle hastalığın tanısında serolojik yöntemler büyük önem taşımaktadır. Seropozitiflik durumunda antikorların gebelik öncesi kazanılan eski bir enfeksiyon olup olmadığı ya da yeni bir enfeksiyonun sonucunda ortaya çıkıp çıkmadığı belirlenmelidir (202).

Ülkemizde, gebelerde *T. gondii* seropozitifliği ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış olup %17,5 ile %68,9 arasında değişen oranlar görülmektedir (55, 199-203).–Ülkemizde Toksoplazma seropozitifliği bakımından bölgesel farklılıklar da dikkat çekmektedir. Karadeniz bölgesinde oran en düşük iken Güneydoğu Anadolu’da yüksek bulunmuştur (195). Yapılan çalışmalarda kadınlarda toksoplazma seroprevalansı Samsun’da %18, Şanlıurfa’da %69,5 olarak saptanmıştır (64,196). Çalışmalardaki farklılığın çalışmaya alınan grupların büyüklüğünün farklı olması yanında, iklim, coğrafi konum ve beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. 1986–1999 yılları arasında, 53 ülkede doğurganlık çağındaki kadınlarda toksoplazma seroprevalansının araştırıldığı 127 çalışmanın verilerinin ortak değerlendirildiği bir araştırmada, seroprevalans %42 bulunmuştur ve dünyada yaklaşık 2,5 milyar insanın *T. gondii* ile enfekte olduğu belirtilmiştir (197).

Çalışmamıza, Anti-*T.gondii* IgM pozitif 195 gebe dahil edilmiştir. Bu gebelerin 181(%98,2)’inde anti-*T.gondii* IgG pozitif, 2(%1)’sinde anti - *T.gondii* IgG borderline, 12(% 6,2)’sinde anti - *T.gondii* IgG negatif saptanmıştır. Literatürde toksoplazmoz konulu birçok çalışma olmakla beraber, toksoplazmoz ile ilgili yapılmış çalışmalar ağırlıklı olarak seroprevelans çalışmaları üzerinedir. Gebelikte

geçirilen akut toksoplazmoz irdelleyen veya anti-*T.gondii* IgM pozitif hastalar üzerinden yapılmış geniş çaplı çalışma sayısı azdır. Çalışmamız bu amaçla literatüre ışık tutmayı amaçlayarak yapılmış bir çalışmadır.

Bayhan ve arkadaşlarının 326 gebeyi inceledikleri çalışmada Anti-*T.gondii* IgM pozitif 10 hastanın sonuçlarını değerlendirmişlerdir (201). Poyraz ve arkadaşları düşük, ölü doğum ve erken doğum yapan hastalarda %10,0 Anti-*T.gondii* IgM seropozitifliği bildirmişlerdir (204). Yazar ve arkadaşları Kayseri’de 1822 gebe kadında yapmış oldukları bir çalışmada, olguların 37 (%2,0)’sinde ise Anti-*T.gondii* IgM seropozitifliği saptamışlardır. Aynı çalışmada, 34 (%1,9) olguda Anti-*T.gondii* IgG ve Anti-*T.gondii* IgM seropozitifliği saptanmış fakat bunların enfeksiyonu gebelik öncesi mi yoksa gebelik esnasında mı aldıkları konusunda ileri çalışmalar yapılamadığından konjenital toksoplazmoz riski yönünden bir değerlendirmenin yapılamadığı bildirilmiştir (205). Toplumda toksoplazma seropozitifliği yüksek olmasından dolayı seronegatif olan kişilerin akut toksoplazmoz geçirme ihtimali artmaktadır. Toksoplazmozis tanı testlerinde gebelik gibi durumlar varlığında ortaya çıkan yalancı pozitiflik veya reaktivasyonlar akut ve geçirilmiş toksoplazmoz tanısının konulmasında zorluklar oluşturabilmektedir. Çalışmamızda anti-*T.gondii* IgM titresini için bir cut-off değeri belirlenerek tanısal zorluğun önüne geçilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda serumda anti-*T.gondii* IgM titresinin akut toksoplazma tanısı için kesme değeri ROC analizi ile 1,9 COI (cut-off index) olarak belirlendi. Anti-*T.gondii* IgM >1,9 COI değerlerde akut veya şüpheli toksoplazmoz olma ihtimali 10,3 kat daha fazla bulundu ($p<0,001$; OR:10,3; %95GA:4,47-24,11). Bu değer klinisyene %60,9 duyarlılık ve %86,3 özgüllükle akut ve şüpheli akut toksoplazma enfeksiyonu tanısını koymada faydalı olabilmektedir. Benzer şekilde anti- *T.gondii* IgM >1,9 COI olan gebelerde düşük avidite saptanma ihtimali 8,12 kat daha fazla bulundu ($p<0,001$; OR:8,12; %95GA:3,60-18,54). Anti-*T.gondii* IgM $\leq$ 1,9 COI olanlarda ise geçirilmiş toksoplazmoz olma ihtimali %90 olarak bulundu ($p<0,001$; OR:0,10; %95GA:0,04-0,22). Bu gebelerde yüksek avidite saptanma ihtimali %83 bulundu ($p<0,001$; OR:0,17; %95GA:0,08-0,38) (Tablo 10). Literatürde (pubmed, web of science, uptodate, google scholar) yaptığımız araştırmada anti- *T.gondii* IgM

pozitif tespit edilen gebelerde akut toksoplazmoz tanısı için anti- *T.gondii* IgM değerlerinde bir kesme noktası belirleyen çalışma tespit edilmemiştir.

Literatürde buna benzer bir çalışma ise IgG avidite indeksi için kesme değeri belirlenerek yapılmıştır. Tanimura ve arkadaşlarının yaptığı bu prospektif kohort çalışmada, amniyotik sıvıda *T. gondii* DNA'sının varlığının tahmini için IgG avidite indeksinin (AI) bir kesme değeri belirlenmiştir. IgM için pozitif veya şüpheli testleri olan 139 kadına hem serum IgG avidite ölçümü hem de amniyotik sıvı için PCR analizi uygulanmıştır. Dokuzunda pozitif PCR sonucu saptanmış ve bunlardan üçüne konjenital enfeksiyon tanısı konulmuştur. Pozitif PCR sonuçları olan kadınlarda IgG avidite indeksi (%13), negatif sonuçları olan kadınlardan (%39) önemli ölçüde daha düşük bulunmuş olup <%25 IgG avidite indeksi kesme değeri, amniyotik sıvıda *T. gondii* DNA'nın varlığı için %77,8 duyarlılık ve %81,5 özgüllük ile sonuç verdiği görülmüştür. IgG avidite indeksi $\geq$ %30 olan kadınların hiçbirinde pozitif PCR sonucu veya konjenital enfeksiyon saptanmamıştır. Bu çalışma ilk olarak, %25-30 IgG avidite indeksi kesme değerinin, amniyotik sıvıda *T. gondii* DNA'sının varlığını saptamada ve konjenital enfeksiyon tahmininde faydalı olabileceğini göstermiştir (206). Bizim çalışmamızda farklı zamanlarda farklı marka cihazların kitleri kullanıldığından akut toksoplazmoz için IgG avidite indeksi değerlerinin iki farklı firmanın kitlerine göre iki ayrı kesme değeri belirlenmiştir. Anti-*T.gondii* IgG Avidite indeksi A kitlerinde <60.0 ($p<0,001$), Anti-*T.gondii* IgG Avidite indeksi B kitlerinde <70,0 ($p=0,540$) olarak tespit edildi. Ancak bu değerlerden sadece istatistiksel anlamlı olarak tespit edilen Anti-*T.gondii* IgG Avidite A kitlerinde tespit edilen değer kullanılabilir kabul edilmiştir. Anti-*T.gondii* IgG Avidite B kitlerinin kesme noktasının ise bu kitleri kullandığımız hasta sayısının az olmasından dolayı istatistiksel anlamlı olmadığı, daha fazla hasta sayısı ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda amnisentezde Toksoplazma PCR pozitif çıkan bir hastamızın Anti-*T.gondii* IgG Avidite indeksi A kitlerinde %60.9 (yüksek avidite), Anti-*T.gondii* IgM titresi 4.26 COI idi. Konjenital toksoplazmoz tespit edilen hastamızın 28. gebelik haftasında Anti-*T.gondii* IgG Avidite indeksi A kitlerinde %48.3 (düşük avidite), Anti-*T.gondii* IgM titresi 1.17 COI, Anti-*T.gondii* IgG titresi 200 IU/mL idi.

Logar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gebelikte edinsel toksoplazmozun geliştirilmiş tanısı için özgül IgG aviditesinin belirlenmesinin önemini bildirmişlerdir (207). Antikorların antijenlere zayıf bağlanması düşük aviditeye, kuvvetli bağlanması yüksek aviditeye neden olur. Özgül IgG antikorlarının fonksiyonel afinitesi yani avidite, başlangıçta primer antijenik uyarımdan sonra düşük olup daha sonraki haftalarda ve aylarda antijenle uyarılmış B hücreleri nedeniyle artış göstermektedir (151,208). Gebelikleri sırasında serokonversiyon gelişen gebe kadınlarda IgG avidite çalışmaları yüksek aviditeli test sonuçları olan kadınların en az 3-5 ay süresince Toxoplasma gondii ile enfekte olduğunu göstermektedir. Düşük ya da sınırdaki aviditesi olan antikorlar ise bir yıldan daha uzun süre varolabildiği için yeni geçirilmiş bir enfeksiyonun tanısında güvenilir değildir.

Avidite çalışmalarında en önemli sorunu, sınırdaki ya da düşük avidite değerine sahip hastalar oluşturmaktadır. Düşük avidite değerli IgM negatif bir hasta sadece avidite testine dayanılarak değerlendirilirse yanlışlıkla yeni kazanılmış bir enfeksiyon tanısı alabilir. Bu tür hastalarda sadece avidite sonuçları ile karar vermek yanlış olur, takipleri gereklidir. IgM pozitif olan bir hastada avidite değeri yüksek çıkmışsa, her ne kadar IgM pozitif de olsa enfeksiyonun en az 3-5 ay önce kazanılmış eski bir enfeksiyon olduğu söylenebilir ve gerekmediği halde amniosentez ya da toksoplazmoz tedavisi uygulanmamış olur. Bütün bunlar bize düşük avidite ya da şüpheli sınırlardaki avidite değerinin fazla yardımcı olmadığını, yüksek avidite değerinin daha anlamlı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle avidite testleri tek başına doğrulayıcı test olarak kullanılmamalıdır (151).

Çalışmamızda anti-Toxoplasma gondii IgG avidite testi uygulanan 158 gebeden 54 (%27,7)'ünde düşük avidite, 21 (%10,8)'inde sınırdaki avidite ve 83 (%42,6)'ünde yüksek avidite düzeyi saptanmıştır. Ülkemizde Tanyüksel ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da 104 serum örneğinin 51'inde (%49) yüksek IgG avidite düzeyi saptanmıştır (209). Bahar ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise anti-T. gondii IgG avidite testi uygulanan 31 gebeden 9 (%29)'u düşük aviditede, 8 (%25,8)'i sınırdaki ve 14 (%45,2)'ü yüksek aviditede bildirilmiştir (210). Bu iki çalışmadaki bulgular bizim çalışmamızla benzer bulunmuştur.

Selek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise anti-*T.gondii* IgG ve anti-*T.gondii* IgM antikorları pozitif olan toplam 13 gebenin dokuzunda yüksek avidite, birinde düşük avidite, üçünde ise sınırdaki avidite değerlerine sahip olduğu saptanmıştır. Yüksek avidite değerlerine sahip gebelerin gebelik öncesi bir riske sahip olmadıkları düşünülürken, özellikle düşük avidite değerine sahip olan bir gebenin enfeksiyon açısından büyük bir risk taşıdığı, şüpheli değerlerde aviditeye sahip üç gebenin ise tartışmalı bir durumda olduğu, özellikle tetkikin yapıldığı gebelik haftasının da önemli olduğu, hastaların gerek ileri tetkiklerinin gerekse gebelik kontrolleri açısından sıkı takiplerinin yapılmasının yararlı olacağı önerilmiştir (211).

Durdu ve arkadaşları, 102 gebe kadında yaptığı bir çalışmada 51'inde (%50) anti-*T.gondii* IgG pozitif bulmuşlar. Gebelerin hiçbirinde anti-*T.gondii* IgM saptanmamış. anti-*T.gondii* IgG pozitif olan 51 gebenin ise (%50) hiçbirinde düşük avidite değeri (%0) tespit edilmediğinden akut toksoplazma enfeksiyonu saptanmamıştır. Ancak seropozitif 2 (%3,9) gebede şüpheli avidite tespit edilmiştir. Bu gebelerden birisine kontrollerde ulaşılamamış, diğer gebenin ilk IgG avidite incelemesi, birinci trimesterde; kontrol IgG avidite incelemesi, ikinci trimesterde yapılmış ve kontrolü yüksek avidite olarak bulunmuş. Bu gebeden doğan bebek sağlıklı olarak değerlendirilmiş, bebeğin kanında toksoplazma IgG pozitif, IgM negatif olarak saptanmış ve klinik takibe alınmış. Toksoplazma IgG pozitifliği, maternal kaynaklı antikorlara bağlı olduğu düşünülmüş. Diğer 49 gebenin (%96,1), anti-*T.gondii* IgG avidite değeri ise yüksek olarak bulunmuş olup bu antikorların geçirilmiş eski enfeksiyona bağlı olduğu düşünülmüştür (212).

Yazar ve arkadaşları 695 toksoplazma seropozitif gebede yaptıkları araştırmada %70.8 yüksek avidite, %4.7 düşük avidite ve %24.5 şüpheli sınırlarda avidite değeri tespit etmişlerdir (25). Bu çalışmada anti-*T.gondii* IgM pozitifliği %2.7 bulunmuştur. Düşük ve şüpheli sınırlarda avidite değerine sahip olup ulaşabildikleri gebelerin hepsinde, kontrol avidite değerlerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak da, anti-*T.gondii* IgG pozitif, anti-*T.gondii* IgM negatif gebelerde konjenital toksoplazmoz riskinin belirlenmesi açısından anti-*T.gondii* IgG avidite testinin çalışılmasının önemli olduğunu vurgulamışlardır (9).

Lappalainen ve arkadaşları 16733 gebeden farklı trimesterlerde 44181 serum örneğinde anti-T.gondii IgG avidite incelemesi yapmışlardır. Kırk iki gebede anti-T.gondii IgM pozitifliği ile beraber düşük avidite tespit edilmiş. Bu gebelerden ancak 39’unda doğum sonrasında bebekleri 12 ay süreyle takip edilmiş, 4’ünde konjenital toksoplazmoz gelişmiştir. Akut toksoplazmoz saptanan ve anti-T.gondii IgG avidite değerleri düşük olan gebelerin yaklaşık %10’unun bebeklerinde konjenital toksoplazmoz geliştiği bildirilmiştir. Buna karşın ilk trimesterde anti-T.gondii IgM pozitif ancak anti-T.gondii IgG aviditesi yüksek olan gebelerin bebeklerinin doğum sonrası 1 yaşına kadar olan takiplerinde hiçbirisinde toksoplazmoz gelişimi gözlenmemiştir (213).

18. haftadan önce T. gondii enfeksiyonu tanısı alan gebeye spiramisin (3x1 gr/3x3 milyon ünite) başlanmalıdır. Spiramisin, çoğu araştırmacı tarafından T. gondii’nin anneden fetusa geçiş sıklığını yaklaşık %60 oranında azalttığı bildirilmiştir (83,149). Aylık fetal USG ile takip edilmesi ve 16-18. haftadan itibaren amniyosentez PCR testi yapılması önerilmektedir. Amniyosentez PCR sonucu pozitif gelmesi ve/veya USG’de patolojik bulgu tespit edilmesi halinde tedavinin primetamin (2x50 mg ilk 2 gün, 1x50 mg diğer günler) + sulfadiazin (1x75 mg/kg yükleme, 2x50 mg/kg idame-max 4 gr/gün) + folinik asit (10-20 mg/gün tedavi süresince ve primetamin kesildikten sonra 1 hafta daha) şeklinde değiştirilmesi gerekmektedir. Şüpheli/doğrulanmış T. gondii enfeksiyonu gebeliğin 18. hafta ve üzerinde saptanırsa fetüse geçiş riski yüksek olduğundan öncelikle tedaviye primetamin + sulfadiazin + folinik asit ile başlanmalıdır. Fetal USG ile izlenerek en erken dönemde Amniyosentez PCR yapılması, sonuç negatif olması halinde ise spiramisin tedavisine geçiş açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (149).

SYROCOT çalışma grubunun yaptığı bir metaanalizde maternal-fetal transmisyon için spiramisin ve primetamin + sulfadiazin arasında fark bulunmamışken (86); Mandelbrot ve arkadaşlarının yaptığı 2018’de yayınlanan prospektif kontrollü çalışmada primetamin + sulfadiazin kombinasyonu kullanıldığında maternal-fetal transmisyonun spiramisine göre 2 kat daha fazla engellendiği bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (172).

Çalışmamızda akut ve şüpheli toksoplazmoz tanısı konulan 64 hastanın 59'una başlangıç tedavisi olarak 3x1 gr/gün spiramisin verilmiş, 3 gebede aile isteği ile terminasyon kararı verilmiş ve 2 gebede ise erken gebelik haftasında abortus görüldüğünden tedavi alamamıştır. Bunların haricinde 5 gebeye de spiramisin verilmiş olup bu gebelere kurumlar arası uyumsuzluk (avidite değerlerinin farklı çıkması) nedeni ile güvenli tarafta kalınarak tedavi verildiği görülmüştür. Spiramisin verilen gebelerin takiplerinin hiçbirinde fetal geçiş saptanmamış ve bebeklerde konjenital toksoplazmozis görülmemiştir.

Spiramisinin maksimal etkinliğinin en iyi, serokonversiyondan sonraki 8 hafta içinde verildiğinde elde edildiği görülmektedir. Spiramisin tedavisi, amniyotik sıvı PCR sonuçları negatif ve ultrason muayeneleri normal olsa bile doğuma kadar sürdürülmelidir (86). Bizim çalışmamızda spiramisin verilen 64 gebenin yalnızca 1'inde spiramisin tedavisi 2 ay sonra kesilmiştir. Bunun nedeni olarak akut toksoplazmoz şüphesi ile tedavi başlanması fakat takip serum antikor ölçümlerinde titre artışı olmaması üzerine bu tanıdan uzaklaşılması gösterilmiştir. Diğer spiramisin alanlarda literatür ile uyumlu olarak tedaviye gebeliğin sonuna kadar devam edilmiştir.

Oliveira ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları meta analizde fetal toksoplazmozis tanısında amniyon sıvısında PCR yöntemiyle *T.gondii* DNA araştırılmasının en iyi yöntem olduğunu bildirmişlerdir (214). Çalışmamızda; akut ve şüpheli akut toksoplazmoz tanılı 64 hastaya amniosentez önerilmiş fakat sadece 10'u amniosentez işlemini kabul etmiştir. Amniosentez yapılan gebelerin 9'unda amnion mayisinde *T. gondii* PCR negatif, 1'inde *T. gondii* PCR pozitif bulunmuştur. Amniosentezde *T. gondii* PCR pozitif tespit edilen hastanın 21. gebelik haftasında hastanemize başvurduğu ve başvuru anında anormal USG bulgusu olduğu görülmüştür. Hastanın anti-*T.gondii* IgM değerinin 4,26 COI ve yüksek avidite titresine sahip olduğu saptanmıştır. Gebeliği sırasında akut toksoplazmoz geçirdiği belirlenen hasta gebeliğin devamı kararını almıştır. Miadında sağlıklı doğan bebeğin postpartum takiplerde konjenital toksoplazmoz kliniği gelişmediği görülmüş ve ilerleyen yaş dönemlerinde sekel değişiklikler saptanmamıştır.

Çalışmamızdaki tüm akut ve şüpheli toksoplazmoz olgularına bakıldığında 64 gebenin sadece 1'inde bebekte konjenital toksoplazmoz saptanmıştır. Bu olgu hastanemize 3.trimestırda başvurmuş (28.hafta), bakılan tetkiklerinde anti- *T.gondii* IgM 1,17 COI anti - *T.gondii* IgG 200 IU/ml ve düşük avidite saptanmıştır. İleri gebelik haftasında geç başvuru yaptığı için amniosentez yapılamamış. Bakılan ayrıntılı USG'de hidrosefali, intrakraniyal kalsifikasyonlar ve intrauterin büyüme geriliği saptanmış. USG bulguları fetal etkilenimi destekler nitelikteymiş. Gebeye spiramisin + primetamin sulfadiazin tedavi kombinasyonu başlanmış ve gebelik boyunca devam edilmiş. Bebek doğumda sarılık, deride döküntü, konvülsiyon gibi konjenital toksoplazmoz semptomları göstermiştir. İleri dönem takibinde çocukta koriyoretinite sekonder görme bozukluğu ve mental retardasyon gözlenmiştir.

Gebelikte *T. gondii* taraması konusunda ülkelerin farklı yaklaşımları bulunmaktadır. Fransa, Belçika, Norveç gibi ülkelerde rutin tarama yapılmakta ve önerilmektedir. Fransa ve Avusturya'da tarama kanunen zorunludur (200). Amerika ve İngiltere'de ise rutin tarama yapılmamakta, ultrasonda şüpheli bulguları olan gebelerin taranması önerilmektedir (149). Fransa'da doğurganlık çağındaki kadınlarda seropozitiflik oranlarının %80 üzerinde olduğundan, seronegatif gebeler için tarama doğuma kadar devam etmektedir (200). ACOG (American College of Obstetricians, Gynecologists), RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists), CDC (Centers for Disease Control and Prevention) tarafından gebelikte rutin *T. gondii* taraması önerilmemekte, korunmanın önemi üzerinde durulmakta, gebelerin eğitilmesi ve bilgilendirilmesi tavsiye edilmektedir (215-217). Ülkemizde, gerek Sağlık Bakanlığı, gerekse Türk Perinatoloji Derneği tarafından, gebelik takibinde *T. gondii* için rutin tarama önerilmemektedir (218).

Sonuç olarak; toplumumuzda birçok kadının toksoplazmoza yönelik gebelik öncesi serolojik durumları bilinmemektedir. Bu durum; gebelik öncesi serolojik durumları bilinmeyen kadınlarda, gebelik varlığında akut ve geçirilmiş toksoplazma enfeksiyonu tanısı konulmasında zorluğa neden olmaktadır. Gebelik sırasında geçirilen akut enfeksiyonun konjenital toksoplazmoza yol açabildiği gerçeği dikkate alındığında, tanısal zorluğu ortadan kaldırmak gerekmektedir. Tanısal anlamdaki zorluğun yanı sıra maliyet-etkinlik açısından da değerlendirildiğinde; gebelik

boyunca defalarca T. gondii için serolojik testlerin bakıldığı ve yaşanan psikososyal sorunlar göz önüne alınırsa, evlilik öncesi rutin tarama testleri sırasında bir kez bakılmasının maliyet-etkin olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle evlilik öncesi başvurularda kadınlarda bakılan rutin serolojik testlerin arasında hepatit, HIV, sifiliz testlerine ek olarak toksoplazma için serolojik testlerin de bulunması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız retrospektif olarak yapıldığı için, bazı gebelerin gebelik öncesi serolojik durumlarına ve en az 2-3 hafta ara ile alınan seri serum örneklerindeki titre değişikliklerine bakılamadı. Bu nedenle daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'ne 01.01.2010-31.12.2018 tarihleri arasında başvuran anti-*T.gondii* IgM pozitif gebe hastalar ile yapılan “Gebe Kadınlarda Toxoplasma Gondii Serolojisinin Değerlendirilmesi; Gözlemsel Retrospektif Çalışma” adlı tez çalışmasının sonuçları ve önerilerimiz aşağıda sunulmuştur.

6.1.Sonuçlar

1. Çalışmamıza anti-*T.gondii* IgM pozitif 195 gebe dahil edildi.
2. Hastaların yaş ortalaması $28,3 \pm 5,1$ idi.
3. Akut ve şüpheli akut toksoplazmoz tanısı alan grup geçirilmiş toksoplazmoz tanısı alan grupla karşılaştırıldığında yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,812$).
4. Gebelerin 181(%98,2)'inde anti-*T.gondii* IgG pozitif, 2(%1)'sinde anti-*T.gondii* IgG borderline, 12(% 6,2)'sinde anti-*T.gondii* IgG negatif idi.
5. Gebelerin 54 (%27,7)'ünde düşük avidite indeksi, 21 (% 10,8)'inde sınırda avidite indeksi, 83 (%42,6)'ünde yüksek avidite indeksi saptandı. 37 (%18,9) gebede ise avidite çalışılmamış idi.
6. Çalışmada 24 (%12,3) gebe akut toksoplazmoz tanısı, 40 (%20,5) gebe şüpheli akut toksoplazmoz tanısı, 131 (%67,2) gebe ise geçirilmiş toksoplazmoz tanısı aldı.
7. Anti-*T.gondii* IgM değerleri akut ve şüpheli akut toksoplazmoz tanısı alan grupta $6,0 \pm 9,9$; geçirilmiş toksoplazmoz tanısı alan grupta ise $1,4 \pm 1,3$ idi ($p<0,001$).

8. Anti-*T.gondii* IgM titresinin akut toksoplazma tanısı için kesme değeri ROC analizi ile 1,9 COI olarak belirlendi. Anti-*T.gondii* IgM >1,9 olduğunda; AUC 0,777, özgüllüğünün %86,3 ve NPD'nin %81,9 olduğu belirlenmiştir.
9. Anti-*T.gondii* IgM $\leq$ 1,9 COI olan gebe sayısı 138 (%70,8) Anti-*T.gondii* IgM > 1,9 COI olan gebe sayısı ise 57 (%29,2) idi.
10. Anti-*T.gondii* IgM > 1,9 COI olan gebelerde akut veya şüpheli toksoplazmoz olma ihtimali 10,3 kat daha fazlaydı ($p<0,001$; OR:10,3; %95GA:4,47-24,11). Anti-*T.gondii* IgM $\leq$ 1,9 COI olan hastalarda geçirilmiş toksoplazmoz olma ihtimali %90 idi ($p<0,001$; OR:0,10; %95GA:0,04-0,22)
11. Anti-*T.gondii* IgM >1,9 COI olan gebelerde düşük avidite olma ihtimali 8,12 kat daha fazlaydı ($p<0,001$; OR:8,12; %95GA:3,60-18,54). Anti-*T.gondii* IgM $\leq$ 1,9 COI olan hastalarda yüksek avidite olma ihtimali %83 idi ($p<0,001$; OR:0,17; %95GA:0,08-0,38)
12. Anti-*T.gondii* IgG değerleri arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p<0,406$).
13. Anti-*T.gondii* IgG Avidite değerlerinin ortalaması A kitlerinde akut ve şüpheli akut toksoplazmoz tanısı alan grupta $28,78\pm11,8$; geçirilmiş toksoplazmoz tanısı alan grupta $72,4\pm10$ idi ($p<0,001$). Anti-*T.gondii* IgG Avidite değerlerinin ortalaması B kitlerinde ise akut ve şüpheli akut toksoplazmoz tanısı alan grupta $46,3\pm21,8$; geçirilmiş toksoplazmoz tanısı alan grupta $77,4\pm14,7$ olarak tespit edildi ($p=0,540$).

14. Anti-*T.gondii* IgG avidite sonuçları ROC analizi ile değerlendirildiğinde ise; Anti-*T.gondii* IgG Avidite A kitlerinde <60.0, AUC 0.969, duyarlılığın %100 ve NPD'nin %100, Anti-*T.gondii* IgG Avidite B kitlerinde kesim noktasının <70.0, AUC 0.548, duyarlılığın %68,2 ve NPD'nin %72,0 olduğu belirlenmiştir.
15. Anti-*T.gondii* IgG Avidite indeksi A-kitlerinde <60.0 olan gebelerde akut veya şüpheli toksoplazmoz olma ihtimali 51,6 kat daha fazlaydı ($p<0,001$; OR:51,6; %95GA:7,2-1046,7). B kitlerinde bulunan kesim değerinin akut veya şüpheli toksoplazmoz ihtimalini artırmada bir öngördürücü olmadığı, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,540$).
16. Akut ve şüpheli akut toksoplazmoz tanılı 64 gebenin 59'u spiramisin tedavisi aldı.
17. Akut ve şüpheli akut toksoplazmoz tanılı toplam 64 hastaya amniyosentez önerildi, 10'u işlemi kabul etti. Dokuz gebede amniyon mayisinde *T. gondii* PCR negatif, 1 gebede ise pozitif. Amniyon mayisinde *T. gondii* PCR pozitif gebenin bebeğinde konjenital toksoplazmoz gelişmedi.
18. 195 gebenin tamamına antenatal ayrıntılı USG çekildi, 2 gebede anormal USG bulguları vardı.
19. Sadece 1 gebenin bebeğinde konjenital toksoplazmoz gelişti. Bu 1 gebeye (konjenital toksoplazmoz gelişen olguya) spiramisin + primetamin-sulfadiazin verildi.

6.2 Öneriler

1. Tek başına Anti-*T.gondii* IgM pozitifliği gebelikte geçirilen akut toksoplazmoz tanısını koymada yeterli değildir. Tanı için Anti-*T.gondii* IgM pozitifliğinin yanında seri serum örneklerinde (en az 2-3 hafta arayla alınan) titrelerde dört kat artış ya da negatiften pozitif bir titreye dönüşüm ve/veya düşük Anti-*T.gondii* IgG avidite sonucu ve/veya gebelik öncesi seronegatifliğin olması gerekir.
2. Çalışmamızda; Anti-*T.gondii* IgM değerinin >1,9 COI cut-off düzeyi ile akut veya şüpheli toksoplazmoz tanısını 10,3 kat daha fazla desteklediği saptanmıştır. Tanısal anlamda karar vermede bu cut-off düzeyinin %86,3 duyarlılık ve %81,9 NPD ile katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.
3. Gebelikte tanısal karışıklıkları önlemek ve dolayısıyla konjenital toksoplazmoz görülme sıklığını azaltmak adına gebe kadınların gebelik öncesi serolojilerinin bilinmesi faydalı olacaktır.
4. Kadınlarda evlilik öncesi başvurularda bakılan rutin serolojik testlerin arasında hepatit, HIV, sifiliz testlerine ek olarak toksoplazma için de serolojik testler bulunmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Montoya JG, Boothroyd JC, Kovacs JA. *Toxoplasma Gondii*. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease 9ed. Philadelphia: Elseiver; 2020. p. 3355-87.
2. Montoya JG. Toxoplasmosis. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman Cecil Medicine*. 2. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 2125-33.
3. Altıntaş N, Yolasıǧmaz A, Yazar S ve Şakru N (1998). İzmir ve çevresindeki yerleşim bölgelerinde yaşayan insanlarda Toksoplazma antikorlarının araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 22 (3), 229–232.
4. Foulon W, Naessens A, Leuwers S, Meuter F ve Amy JJ (1988). Impact of primary prevention on the incidence of toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 363–366.
5. Garcia LS ve Bruckner DA (1993). *Diagnostic Medical Parasitology*. Second edition. Washington, American Society for Microbiology, 92.
6. Madazlı R (2003). Gebelik döneminde infeksiyonların takibi, sorunlar ve çözümler. *Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, 127–9
7. Özdemir R, Er H, Baran N, Vural A ve Kurultay N. *Toxoplasma gondii* IgG IgM antikorları pozitif gebelerde IgG avidite sonuçlarının değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg*, 2008;22 (4):219–222.
8. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M *Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi*. 4. Baskı: Nobel Tıp Kitapevleri; 2017
9. Yazar S, Yaman O ve Şahin İ. *Toxoplasma gondii* seropozitif gebelerde IgG avidite sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitol Derg*. 2005;29,221–223.
10. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25(2): 264-96. Erratum in: *Clin Microbiol Rev* 2012; 25(3): 583.
11. Nicolle C, Manceaux LB. On a Leishman Body Infection (or Related Organisms) of the Gondi. *International Journal for Parasitology*. 2009;39(8):863-4.
12. Nicolle CM, Manceaux LB. On a New Protozoan in Gundis (*Toxoplasma* N. Gen). *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2009;104(2).

13. Ferguson DJP. *Toxoplasma gondii*: 1908-2008, homage to Nicolle, Manceaux and Splendore. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2009;104(2):133-48.
14. Frenkel JK, Dubey JP, Miller NL. *Toxoplasma Gondii* in Cats: Fecal Stages Identified as Coccidian Oocysts. Science. 1970;167(3919):893-6.
15. Dubey JP. Toxoplasmosis - A Waterborne Zoonosis. Vet Parasitol. 2004;126(1-2):57-72.
16. Frenkel JK. *Toxoplasma* in and Around Us. BioScience. 1973;23(6):343-52.
17. Weiss LM, Dubey JP. Toxoplasmosis: A History of Clinical Observations. Int J Parasitol. 2009;39(8):895-901.
18. Vietzke WM, Gelderman AH, Grimley PM, Valsamis MP. Toxoplasmosis Complicating Malignancy. Experience at the National Cancer Institute. Cancer. 1968;21(5):816-27.
19. Hasanreisoglu M, Özdek Ş. Oküler Toksoplazmozis: Epidemiyoloji, Bulaş Yolları, Patogenez, Popülasyon Biyolojisi, Klinik Özellikler, Tanı ve Tedavi. Journal of Retina Vitreous. 2013; 21:235-46.
20. Durdu B. Sağlıklı Gebelerde Toksoplazma Seropozitifliği, IgG Avidite Değerlerinin İncelenmesi ve Seropozitifliğe Etki Eden Çeşitli Risk Faktörlerinin Araştırılması [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008.
21. Dubey JP. Toxoplasmosis of Animals and Humans. 2 ed. Beltsville, Maryland, U.S.A.2010.
22. Döngez J (1988). Parazitologie. George Thime Verlag Stuttgart. New York. 95–97.
23. Sırmatel F (2005). Toksoplazmozis. Yüzüncü Yıl Üniv Vet Fak Derg, 16 (1), 67–70.
24. Saygı G (2002). *Toxoplasma gondii* ve Toksoplazmoz. Temel Tıbbi Parazitoloji. Esnaf Ofset Matbacılık. Sivas.
25. Parker SJ, Roberts CW ve Alexander J (1991). CD8+ T cells are the major lymphocyte subpopulation involved in the protective immune response to *T.gondii* in mice. Clin Exp Immunol, 84, 207–212.
26. Paniker CKJ, Ghosh S. Paniker's Textbook of Medical Parasitology. 7 ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013. p. 87 – 93.
27. Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. Clinical Microbiology Reviews. 1998;11(2):267-99.

28. Kuman HA, Altıntaş N ve Ak M (1987). Ege bölgesinde Toksoplazmozis rastlanma sıklığı. Türkiye Parazitoloj Derg, 11, 49–63
29. 10. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. The Lancet. 2004;363(9425):1965-76.
30. Dubey JP. Advances in the Life Cycle of Toxoplasma Gondii. Int J Parasitol. 1998; 28:1019-24.
31. Walker DM, Oghumu S, Gupta G, McGwire BS, Drew ME, Satoskar AR. Mechanisms of Cellular Invasion by Intracellular Parasites. Cellular and Molecular Life Sciences : CMLS. 2014;71(7):1245-63.
32. Dobrowolski JM, Sibley LD. Toxoplasma Invasion of Mammalian Cells Is Powered by the Actin Cytoskeleton of the Parasite. Cell. 1996; 84:933-9.
33. Dubey JP. Parasitic Protozoa. 2 ed. Kreier J, editor. San Diego, California: Academic Press; 1993. 1-62 p.
34. Black MW, Boothroyd JC. Lytic Cycle of Toxoplasma gondii. Microbiology and Molecular Biology Reviews. 2000;64(3):607-23.
35. Kılıçturgay K, Gökırmak F, Töre O, Gedikoğlu S, Göral G ve Helvacı S (1996). Temel Mikrobiyoloji ve Parazitoloji. Bursa Güneş & Nobel Tıp kitapçıları, 2.Baskı, Bursa.
36. Kuman HA ve Altıntaş N (1996). Protozoan Hastalıkları. Ege Üniversitesi Basımevi. Bornova-İzmir.
37. Lyons RE, McLeod R, Roberts CW. Toxoplasma Gondii Tachyzoite–Bradyzoite Interconversion. Trends in Parasitology. 2002;18(5):198-201.
38. Topçu S, Şen M, Özçelik S ve Saygı G (1993). Lösemi veya Lenfomalı hastalarda AntiToxoplasma gondii antikorlarının araştırılması. Türkiye Parazitoloj Derg, 17(3–4), 16–20
39. Özgüven V (2002). Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. Ankara. 205.
40. Dubey JP, Thayer DW. Killing of Different Strains of Toxoplasma Gondii Tissue Cysts by Irradiation under Defined Conditions. The Journal of Parasitology. 1994;80(5):764-7
41. Kotula AW, Dubey JP, Sharar AK, Andrews CD, Shen SK, Lindsay DS. Effect of Freezing on Infectivity of Toxoplasma Gondii Tissue Cysts in Pork. Journal of Food Protection. 1991;54(9):687-90.
42. Unat EK (1979). İnsanın Ökoryatlı Parazitleri ve Bunlarla Oluşan Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. İstanbul

43. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma Gondii*: From Animals to Humans. *Int J Parasitol*. 2000;30(12-13):1217–58.
44. Rai SK, Matsumura T, Ono K et al. High *Toxoplasma* seroprevalence associated with meat eating habits of locals in Nepal. *Asia Pac J Public Health* 1999;11(2):89-93.
45. Uludağ S, Madazlı R, Şen C, Ocak V. Gebelik ve Toksoplazmozis’de Klinik Yönetim. *Perinatoloji Dergisi* 1993; 1:165-9.
46. Teutsch SM, Juranek DD, Sulzer A, Dubey JP, Sikes RK. Epidemic Toxoplasmosis Associated with Infected Cats. *New England Journal of Medicine*. 1979;300(13):695-9.
47. Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma Gondii*: Transmission, Diagnosis and Prevention. *Clinical Microbiology and Infection*. 2002;8(10):634-40.
48. Bahia-Oliveira LMG, Jones JL, Azevedo-Silva J, Alves CCF, Oréface F, Addiss DG. Highly Endemic, Waterborne Toxoplasmosis in North Rio de Janeiro State, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*. 2003;9(1):55-62.
49. Bowie WR, King AS, Werker DH, Isaac-Renton JL, Bell A, Eng SB, et al. Outbreak of Toxoplasmosis Associated with Municipal Drinking Water. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1998;17(2):178.
50. Khurana S, Batra N. Toxoplasmosis in Organ Transplant Recipients: Evaluation, Implication, and Prevention. *Tropical Parasitology*. 2016;6(2):123-8.
51. Gavinet MF, Robert F, Firtion G, Delouvrier E, Hennequin C, Maurin JR, et al. Congenital Toxoplasmosis Due to Maternal Reinfection during Pregnancy. *Journal of Clinical Microbiology*. 1997;35(5):1276-7.
52. Saadatnia G, Golkar M. A review on human toxoplasmosis. *Scand J Infect Dis*. 2012;44(11):805-14.
53. Kölgelien S, Demiraslan H, KataÇ B ve Güler D (2009). Gebelerde *Toxoplasma gondii* seroprevalansı. 82.Yıl Devlet Hastanesi ve Adıyaman Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Adıyaman. *Dicle Tıp Derg*, 36 (3), 170–174.
54. Gilbert R, Petersen E, Toxoplasmosis and pregnancy. Up to Date 2019. Available: URL:<https://www.uptodate.com/contents/toxoplasmosis-and-pregnancy>.
55. Bakacak M, Bostancı MS, Köstü B, Ercan Ö, Serin S, Avcı F, et al. Gebelerde *Toxoplasma gondii*, Rubella ve Sitomegalovirüs seroprevalansı. *Dicle Tıp Dergisi* 2014; 41:326-31.

56. Akısu Ç, Budak S. (1998). *Toxoplasma gondii*'nin aktif penetrasyonu ve endodiyogenezi, Türkiye Parazitol. Derg., 22: 371-74.
57. Liesenfeld O. Immune Responses to *Toxoplasma Gondii* in the Gut. *Immunobiology*. 1999;201(2):229-39.
58. Çelebi S, Öcal M. Toksoplazmozis. *Güncel Pediatri Dergisi*. 2004; 2:152-6.
59. Bhopale GM. Pathogenesis of Toxoplasmosis. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 2003;26(4):213-22.
60. Frenkel JK. Pathology and Pathogenesis of Congenital Toxoplasmosis. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*. 1974;50(2):182-91.
61. GN Holland, GR O'Connor, R Belfort Jr, et al.: Toxoplasmosis. JS Pepose GN Holland KR Wilhelmus *Ocular Infection and Immunity*. 1996 Mosby Yearbook St Louis 1183-1223.
62. McCabe RE, Brooks RG, Dorfman RF, Remington JS. Clinical Spectrum in 107 Cases of Toxoplasmic Lymphadenopathy. *Rev Infect Dis*. 1987;9(754-774).
63. Remington JS, Barnett CG, Meikel M, Lunde MN. Toxoplasmosis and Infectious Mononucleosis. *Arch Intern Med*. 1962;110:744-53.
64. Hökelek M, Uyar Y, Günaydın M, Çetin M (2000). Toksoplazma antikorlarının Samsun yöresinde seroprevalansının araştırılması. *OMÜ Tıp Derg*, 17 (1), 50–55.
65. G Safa, L Darrieux: Cerebral toxoplasmosis after rituximab therapy. *JAMA Intern Med*. 2013; 173:924-926.
66. O Stüve, H Wiendl: Iatrogenic immunosuppression with biologics in MS: expecting the unexpected? *Neurology*. 2009; 73:1346-1347.
67. S Lassoued, L Zabraniecki, F Marin, et al.: Toxoplasmic chorioretinitis and antitumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2007; 36:262-263.
68. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the Central Nervous System in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1992;327(23):1643-8.
69. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic Encephalitis in AIDS. *Clinical Infectious Diseases*. 1992;15(2):211-22.
70. Holland GN. Reconsidering the Pathogenesis of Ocular Toxoplasmosis. *American Journal of Ophthalmology*. 1999;128(4):502-5.

71. Montoya JG, Remington JS. Toxoplasmic Chorioretinitis in the Setting of Acute Acquired Toxoplasmosis. *Clinical Infectious Diseases*. 1996;23(2):277-82.
72. Nussenblatt RB, Belfort RJ. Ocular Toxoplasmosis: An Old Disease Revisited. *JAMA*. 1994;271(4):304-7.
73. Delair E, Latkany P, Noble AG, Rabiah P, McLeod R, Brézin A. Clinical Manifestations of Ocular Toxoplasmosis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2011;19(2):91-102.
74. A Danise, P Cinque, S Vergani, et al.: Use of the polymerase chain reaction assays of aqueous humor in the differential diagnosis of retinitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1997; 24:1100-1106.
75. MW Johnson, CM Greven, GJ Jaffe, et al.: Atypical, severe toxoplasmic retinochoroiditis in elderly patients. *Ophthalmology*. 1997; 104:48-57.
76. Minkoff H, Remington JS, Holman S, Ramirez R, Goodwin S, Landesman S. Vertical Transmission of Toxoplasma by Human Immunodeficiency Virus-Infected Women. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:555-9.
77. H Minkoff, JS Remington, S Holman, et al.: Vertical transmission of Toxoplasma by human immunodeficiency virus-infected women. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:555-559.
78. Li XL, Wei HX, Zhang H, Peng HJ, Lindsay DS. A Meta Analysis on Risks of Adverse Pregnancy Outcomes in Toxoplasma Gondii Infection. *PLoS One*. 2014;9(5):e97775.
79. F Peyron, M Wallon, F Kieffer, et al.: Toxoplasmosis. CB Wilson V Nizet Y Maldonado et al. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 8th ed 2015 Saunders/Elsevier Philadelphia 949-1042.
80. G Desmonts, J Couvreur: Congenital toxoplasmosis. A prospective study of the offspring of 542 women who acquired toxoplasmosis during pregnancy. O Thalhammer A Pollak K Baumgarten *Pathophysiology of Congenital Disease. Perinatal Medicine (6th European Congress, Vienna)*. 1979 Georg Thieme Publishers Stuttgart 51-60.
81. JG Koppe, DH Loewer-Sieger, H De Roever-Bonnet: Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 1986;101:248-249.
82. CB Wilson, JS Remington, S Stagno, et al.: Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital Toxoplasma infection. *Pediatrics*. 1980; 66:767-774.
83. F Forestier: Fetal diseases, prenatal diagnoses and practical measures. *Presse Med*. 1991 in French; 20:1448-1454.

84. P Hohlfeld, F Daffos, P Thulliez, et al.: Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatr.* 1989;115:765-769.
85. P Hohlfeld, F Daffos, J-M Costa, et al.: Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med.* 1994;331:695-699.
86. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007;369:115-22.
87. H De Roeve-Bonnet, JG Koppe, DH Loewer-Sieger: Follow-up of children with congenital *Toxoplasma* infection and children who become serologically negative after 1 year of age, all born in 1964-1965. O Thalhammer A Pollak K Baumgarten Pathophysiology of Congenital Disease. Perinatal Medicine (6th European Congress, Vienna). Stuttgart: Georg Thieme Publishers. 1979 61-75.
88. B Faucher, P Garcia-Meric, J Franck, et al.: Long-term ocular outcome in congenital toxoplasmosis: a prospective cohort of treated children. *J Infect.* 2012; 64:104-109.
89. A Berrebi, C Assouline, MH Bessieres, et al.: Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:552.e1-552.e6.
90. CD Mitchell, SS Erlich, MT Mastrucci, et al.: Congenital toxoplasmosis occurring in infants perinatally infected with human immunodeficiency virus 1. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9:512-518.
91. F Costa, AI Ko: Zika virus and microcephaly: where do we go from here? *Lancet Infect Dis.* 2018; 18:236-237.
92. <http://drugline.org/ail/pathography/3456>
93. Montoya JG. Laboratory Diagnosis of *Toxoplasma gondii* Infection and Toxoplasmosis. *The Journal of Infectious Diseases.* 2002;185(Supplement_1):S73S82
94. Kong JT, ME Grigg, L Uyetake, et al.: Serotyping of *Toxoplasma gondii* infections in humans using synthetic peptides. *J Infect Dis.* 2003;187:1484-1495.
95. R McLeod, KM Boyer, D Lee, et al.: Prematurity and severity are associated with *Toxoplasma gondii* alleles (NCCCTS, 1981-2009). *Clin Infect Dis.* 2012; 54:1595-1605

96. Sabin AB, Feldman HA. Dyes as Microchemical Indicators of a New Immunity Phenomenon Affecting a Protozoon Parasite (Toxoplasma). *Science*. 1948;108(2815):660-3.
97. Reiter-Owona I, Petersen E, Joynson D, Aspöck H, Dardé ML, Disko R, et al. The Past and Present Role of the Sabin-Feldman Dye Test in the Serodiagnosis of Toxoplasmosis. *Bulletin of the World Health Organization*. 1999;77(11):929-35.
98. Akarsu G. Toksoplazmoz Tanısı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2008;61(03):180-90.
99. Ashburn D, Chatterton JMW, Evans R, Joss AWL, Ho-Yen DO. Success in the Toxoplasma Dye Test. *Journal of Infection*. 2001;42(1):16-9.
100. Liu Q, Wang Z-D, Huang S-Y, Zhu X-Q. Diagnosis of Toxoplasmosis and Typing of Toxoplasma Gondii. *Parasites & Vectors*. 2015;8(1):292.
101. Fletcher S. Indirect Fluorescent Antibody Technique in the Serology of Toxoplasma Gondii. *Journal of Clinical Pathology*. 1965;18(2):193-9.
102. Araujo FG, Barnett EV, Gentry LO, Remington JS. False-Positive AntiToxoplasma Fluorescent-Antibody Tests in Patients with Antinuclear Antibodies. *Applied Microbiology*. 1971;22(3):270-5.
103. Fulton JD, Turk JL. Direct Agglutination Test for Toxoplasma Gondii. *Lancet*. 1959;274(7111):1068-9.
104. Desmonts G, Remington JS. Direct Agglutination Test for Diagnosis of Toxoplasma Infection: Method for Increasing Sensitivity and Specificity. *Journal of Clinical Microbiology*. 1980;11(6):562-8.
105. Dubey JP, Crutchley C. Toxoplasmosis in Wallabies (*Macropus rufogriseus* and *Macropus eugenii*): Blindness, Treatment with Atovaquone, and Isolation of Toxoplasma gondii. *Journal of Parasitology*. 2008;94(4):929-33.
106. Montoya JG, Berry A, Rosso F, Remington JS. The Differential Agglutination Test as a Diagnostic Aid in Cases of Toxoplasmic Lymphadenitis. *J Clin Microbiol*. 2007;45(5):1463-8.
107. Dannemann BR, Vaughan WC, Thulliez P, Remington JS. Differential Agglutination Test for Diagnosis of Recently Acquired Infection with Toxoplasma Gondii. *Journal of Clinical Microbiology*. 1990;28(9):1928-33.
108. Balsari A, Poli G, Molina V, Dosis M, Petruzzelli E, Boniolo A, et al. Elisa for Toxoplasma Antibody Detection: A Comparison with other Serodiagnostic Tests. *J of Clin Pathol*. 1980;33(7):640.

109. Hedman K, Lappalainen M, Seppala I, Makela O. Recent Primary Toxoplasma Infection Indicated by a Low Avidity of Specific IgG. *J Infect Dis.* 1989;159(4):736-40.
110. Meek B, Diepersloot RJ, van Gool T, Speijer D, Peek R. IgM Recognition of Recombinant Toxoplasma Gondii Antigens by Sera Of Acutely or Latently Infected Humans. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003;45(1):45-52.
111. Gutiérrez J, Rodríguez M, Piédrola G, del Carmen Maroto M. Detection of IgA and Low-Avidity IgG Antibodies for the Diagnosis of Recent Active Toxoplasmosis. *Clin Microbiol Infect.* 1997;3(6):658-62.
112. Buffolano W, Lappalainen M, Hedman L, Ciccimarra F, Del Pezzo M, Rescaldani R, et al. Delayed Maturation of IgG Avidity in Congenital Toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23(11):825-30.
113. Meroni V, Genco F, Tinelli C, Lanzarini P, Bollani L, Stronati M, et al. Spiramycin Treatment of Toxoplasma gondii Infection in Pregnant Women Impairs the Production and the Avidity Maturation of T. gondii-Specific Immunoglobulin G Antibodies. *Clin Vaccine Immunol.* 2009;16(10):1517-20.
114. Lefevre-Pettazzoni M, Le Cam S, Wallon M, Peyron F. Delayed Maturation of Immunoglobulin G Avidity: Implication for the Diagnosis of Toxoplasmosis in Pregnant Women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25(11):687-93.
115. Lefevre-Pettazzoni M, Bissery A, Wallon M, Cozon G, Peyron F, Rabilloud M. Impact of Spiramycin Treatment and Gestational Age on Maturation of Toxoplasma gondii Immunoglobulin G Avidity in Pregnant Women. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14(3):239-43.
116. Naot Y, Remington JS. An Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detection of IgM Antibodies to Toxoplasma gondii: Use for Diagnosis of Acute Acquired Toxoplasmosis. *The Journal of Infectious Diseases.* 1980;142(5):757-66.
117. Siegel JP, Remington JS. Comparison of Methods for Quantitating Antigen-Specific Immunoglobulin M Antibody with a Reverse Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *J Clin Microbiol.* 1983; 18:63-70.
118. PC Welch, H Masur, TC Jones, et al.: Serologic diagnosis of acute lymphadenopathic toxoplasmosis. *J Infect Dis.* 1980; 142: 256-264.
119. Y Naot, EV Barnett, JS Remington: Method for avoiding false-positive results occurring in immunoglobulin M enzyme-linked immunosorbent assays due to presence of both rheumatoid factor and antinuclear antibodies. *J Clin Microbiol.* 1981; 14: 73-78.

120. GA Filice, AS Yeager, JS Remington: Diagnostic significance of immunoglobulin M antibodies to *Toxoplasma gondii* detected after separation of immunoglobulin M from immunoglobulin G antibodies. *J Clin Microbiol.* 1980; 12: 336-342.
121. R Dhakal, K Gajurel, C Pomares, et al.: Significance of a positive *Toxoplasma* immunoglobulin M test result in the United States. *J Clin Microbiol.* 2015; 53: 3601-3605.
122. O Liesenfeld, C Press, JG Montoya, et al.: False-positive results in immunoglobulin M (IgM) *Toxoplasma* antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia toxo IgM test. *J Clin Microbiol.* 1997; 35: 174-178.
123. MP Brenier-Pinchart, H Fricker-Hidalgo, C Dard, et al.: Impact of heat-inactivation on anti-*Toxoplasma* IgM antibody levels. *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55: e291-e293.
124. JS Remington, WM Eimstad, FG Araujo: Detection of immunoglobulin M antibodies with antigen-tagged latex particles in an immunosorbent assay. *J Clin Microbiol.* 1983; 17: 939-941.
125. D Plantaz, A Goullier, PS Jouk, et al.: Value of the immunosorbent agglutination assay (ISAGA) in the early diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatric.* 42:387-391 1987 in French.
126. C Pomares, JG Montoya: Laboratory diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 2016; 54: 2448-2454.
127. A Decoster, B Slizewicz, J Simon, et al.: Platelia-toxo IgA, a new kit for early diagnosis of congenital toxoplasmosis by detection of anti-P30 immunoglobulin A antibodies. *J Clin Microbiol.* 1991; 29:2291-2295.
128. JM Pinon, H Thoannes, PH Pouletty, et al.: Detection of IgA specific for toxoplasmosis in serum and cerebrospinal fluid using a non-enzymatic IgA-capture assay. *Diagn Immunol.* 1986; 4:223-227.
129. P Stepick-Biek, P Thulliez, FG Araujo, et al.: IgA antibodies for diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis. *J Infect Dis.* 1990; 162:270-273.
130. JB Murat, A Souvignet, H Fricker-Hidalgo, et al.: Assessment of the IgA immunosorbent agglutination assay for the diagnosis of congenital toxoplasmosis on a series of 145 toxoplasmic seroconversions. *Clin Vaccine Immunol.* 2015; 22:456-458.
131. JM Pinon, D Toubas, C Marx, et al.: Detection of specific immunoglobulin E in patients with toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 1990; 28:1739-1743.

132. SY Wong, M-P Hadju, R Ramirez, et al.: The role of specific immunoglobulin E in diagnosis of acute *Toxoplasma* infection and toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 1993; 31:2952-2959.
133. JG Montoya, JS Remington: Studies on the serodiagnosis of toxoplasmic lymphadenitis. *Clin Infect Dis.* 1995; 20:781-790.
134. F Foudrinier, I Villena, R Jaussaud, et al.: Clinical value of specific immunoglobulin E detection by enzyme-linked immunosorbent assay in cases of acquired and congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 2003; 41:1681-1686.
135. Burg JL, Grover CM, Pouletty P, Boothroyd JC. Direct and Sensitive Detection of a Pathogenic Protozoan, *Toxoplasma Gondii*, by Polymerase Chain Reaction. *Journal of Clinical Microbiology.* 1989;27(8):1787-92.
136. Grover CM, Thulliez P, Remington JS, Boothroyd JC. Rapid Prenatal Diagnosis of Congenital *Toxoplasma* Infection by Using Polymerase Chain Reaction and Amniotic Fluid. *Journal of Clinical Microbiology.* 1990;28(10):2297-301.
137. Montoya JG, Parmley S, Liesenfeld O, Jaffe GJ, Remington JS. Use of the Polymerase Chain Reaction for Diagnosis of Ocular Toxoplasmosis. *Ophthalmology.* 1999;106(8):1554-63.
138. Hohlfeld P, Daffos F, Costa J-M, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis with a Polymerase-Chain-Reaction Test on Amniotic Fluid. *New England Journal of Medicine.* 1994;331(11):695-9.
139. P Cinque, P Scarpellini, L Vago, et al.: Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS.* 1997; 11:1-17.
140. JK Frenkel, G Piekarski: The demonstration of *Toxoplasma* and other organisms by immunofluorescence: a pitfall [editorial]. *J Infect Dis.* 1978;138:265-266.
141. FK Conley, KA Jenkins, JS Remington: *Toxoplasma gondii* infection of the central nervous system. Use of the peroxidase-antiperoxidase method to demonstrate *Toxoplasma* in formalin fixed, paraffin embedded tissue sections. *Hum Pathol.* 1981; 12:690-698.
142. Sun T, J Greenspan, M Tenenbaum, et al.: Diagnosis of cerebral toxoplasmosis using fluorescein-labeled anti-*Toxoplasma* monoclonal antibodies. *Am J Surg Pathol.* 1986; 10:312-316.
143. MJ Post, SJ Kursunoglu, GT Hensley, et al.: Cranial CT in acquired immunodeficiency syndrome: spectrum of diseases and optimal contrast enhancement technique. *AJR Am J Roengenol.* 1985;145:929-940.

144. RM Levy, CM Mills, JP Posin, et al.: The efficacy and clinical impact of brain imaging in neurologically symptomatic AIDS patients: a prospective CT/MRI study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1990; 3:461-471.
145. Foulon W, Naessens A, Mahler T, De Waele M, De Catte L, De Meuter F. Prenatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. *Obstetrics & Gynecology*. 1990;76(5):769-72.
146. BA Navia, CK Petito, JW Gold, et al.: Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome: clinical and neuropathological findings in 27 patients. *Ann Neurol*. 1986; 19:224-238.
147. I Potasman, L Resnick, BJ Luft, et al.: Intrathecal production of antibodies against *Toxoplasma gondii* in patients with toxoplasmic encephalitis and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med*. 1988; 108:49-51
148. O Liesenfeld, JG Montoya, NJ Tathineni, et al.: Confirmatory serologic testing for acute toxoplasmosis and rate of induced abortions among women reported to have positive *Toxoplasma* immunoglobulin M antibody titers. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:140-145.
149. JG Montoya, JS Remington: Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:554-566.
150. MP Brenier-Pinchart, H Fricker-Hidalgo, C Dard, et al.: Impact of heat-inactivation on anti-*Toxoplasma* IgM antibody levels. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55:e291-e293.
151. Montoya JG, Liesenfeld O, Kinney S, Press C, Remington JS. VIDAS Test for Avidity of *Toxoplasma*-Specific Immunoglobulin G for Confirmatory Testing of Pregnant Women. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002;40(7):2504-8.
152. Liesenfeld O, Montoya JG, Tathineni NJ, Davis M, Brown BW, Cobb KL, et al. Confirmatory Serologic Testing for Acute Toxoplasmosis and Rate of Induced Abortions Among Women Reported to Have Positive *Toxoplasma* Immunoglobulin M Antibody Titers. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001;184(2):140-5.
153. Liesenfeld O, Montoya JG, Kinney S, Press C, Remington JS. Effect of Testing for IgG Avidity in the Diagnosis of *Toxoplasma gondii* Infection in Pregnant Women: Experience in a US Reference Laboratory. *The Journal of Infectious Diseases*. 2001;183(8):1248-53.
154. P Hohlfeld, F Daffos, J-M Costa, et al.: Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med*. 1994;331:695-699.

155. M Wallon, J Franck, P Thulliez, et al.: Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Obstet Gynecol.* 2010;115:727-733.
156. C Pomares, JG Montoya: Laboratory diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 2016; 54:2448-2454.
157. JS Remington, FG Araujo, G Desmonts: Recognition of different *Toxoplasma* antigens by IgM and IgG antibodies in mothers and their congenitally infected newborns. *J Infect Dis.* 1985;152:1020-1024.
158. V Rilling, K Dietz, D Krczal, et al.: Evaluation of a commercial IgG/IgM Western blot assay for early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003; 22:174-180.
159. C Gallego-Marin, AC Henao, JE Gomez-Marin: Clinical validation of a Western blot assay for congenital toxoplasmosis and newborn screening in a hospital in Armenia (Quindio) Colombia. *J Trop Pediatr.* 2006; 52:107-112.
160. E Tridapalli, M Capretti, G Farneti, et al.: Congenital toxoplasmosis: the importance of the Western blot method to avoid unnecessary therapy in potentially infected newborns. *Acta Paediatr.* 2008; 97:1298-1300.
161. C L'Ollivier, M Wallon, B Faucher, et al.: Comparison of mother and child antibodies that target high-molecular-mass *Toxoplasma gondii* antigens by immunoblotting improves neonatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Clin Vaccine Immunol.* 2012; 19:1326-1328.
162. 407E Torres, R Rivera, N Cardona, et al.: Evaluation of IgG anti-*Toxoplasma* avidity and PCR in the postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32:693-695.
163. J Cazenave, F Forestier, M Bessieres, et al.: Contribution of a new PCR assay to the prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Prenat Diagn.* 1992; 12:119-127.
164. I Fuentes, M Rodriguez, CJ Domingo, et al.: Urine sample used for congenital toxoplasmosis diagnosis by PCR. *J Clin Microbiol.* 1996; 34:2368-2371.
165. Y Sterkers, J Ribot, S Albaba, et al.: Diagnosis of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction on neonatal peripheral blood. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011; 71:174-176.
166. R Olariu, JS Remington, JG Montoya: Polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33:566-570.

167. S Coppola, G Angarano, L Monno, et al.: Adverse effects of clindamycin in the treatment of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients. Program and Abstracts of 7th International Conference on AIDS. Florence, Italy; June 16-21 1991 265.
168. M Camps, G Arrizabalaga, J Boothroyd: An rRNA mutation identifies the apicoplast as the target for clindamycin in *Toxoplasma gondii*. Mol Microbiol. 2002; 43:1309-1318
169. S Coppola, G Angarano, L Monno, et al.: Adverse effects of clindamycin in the treatment of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients. Program and Abstracts of 7th International Conference on AIDS. Florence, Italy; June 16-21 1991 265.
170. D Torre, S Casari, F Speranza, et al.: Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42:1346-1349.
171. P Valentini, D Buonsenso, G Barone, et al.: Spiramycin/cotrimoxazole versus pyrimethamine/sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy. J Perinatol. 2015; 35:90-94.
172. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, Winer N, Mesnard L, et al. Prenatal therapy with pyrimethamine+sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. Am J Obstet Gynecol 2018;219:386.e1-386.e9.
173. JG Montoya: Systematic screening and treatment of toxoplasmosis during pregnancy: is the glass half full or half empty? Am J Obstet Gynecol. 2018;219:315-319.
174. R Gilbert, L Gras European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis: Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. BJOG. 2003; 110:112-120.
175. RE Gilbert, L Gras, M Wallon, et al.: Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. Int J Epidemiol. 2001; 30:1303-1308.
176. R Gilbert, D Dunn, M Wallon, et al.: Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol. Epidemiol Infect. 2001;127:113-120.
177. W Foulon, I Villena, B Stray-Pedersen, et al.: Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. Am J Obstet Gynecol. 1999;180:410-415.

178. P Thulliez: Commentary: efficacy of prenatal treatment for toxoplasmosis: a possibility that cannot be ruled out. *Int J Epidemiol.* 2001; 30:1315-1316.
179. PA Moncada, JG Montoya: Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012; 10:815-828.
180. A Hotop, H Hlobil, U Gross: Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2012; 54:1545-1552.
181. M Cortina-Borja, Tan HK, M Wallon, et al.: Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med.* 7 2010 e1000351.
182. M Wallon, F Peyron, C Cornu, et al.: Congenital *Toxoplasma* infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis.* 2013; 56:1223-1231.
183. AR Prusa, DC Kasper, A Pollak, et al.: The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008. *Clin Infect Dis.* 2015;60:e4-e10.
184. JG Garweg, J Scherrer, M Wallon, et al.: Reactivation of ocular toxoplasmosis during pregnancy. *BJOG.* 2005;112:241-242.
185. J McAuley, KM Boyer, D Patel, et al.: Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis.* 1994; 18:38-72.
186. T McGee, C Wolters, L Stein, et al.: Absence of sensorineural hearing loss in treated infants and children with congenital toxoplasmosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992; 106:75-80.
187. MB Mets, E Holfels, KM Boyer, et al.: Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 1996;122:309-324.
188. N Roizen, CN Swisher, MA Stein, et al.: Neurologic and developmental outcome in treated congenital toxoplasmosis. *Pediatrics.* 1995; 95:11-20.
189. L Phan, K Kasza, J Jalbrzikowski, et al.: Longitudinal study of new eye lesions in treated congenital toxoplasmosis. *Ophthalmology.* 2008;115:553-559.e8
190. Elmore SA, Jones JL, Conrad PA, Patton S, Lindsay DS, Dubey JP. *Toxoplasma Gondii: Epidemiology, Feline Clinical Aspects, and Prevention.* Trends in Parasitology. 2010;26(4):190-6.
191. Hill DE, Dubey JP. *Toxoplasma gondii* as a Parasite in Food: Analysis and Control. *Microbiol Spectr.* 2016;4(4).

192. U.S. Food and Drug Administration: Public Health Advisory: Center for Devices and Radiological Health. Limitations of Toxoplasma IgM Commercial Test Kits, July 25, 1997. 1997 U.S. Food and Drug Administration Rockville, MD 1-3 <http://www.fda.gov/cdrh/toxopha.html>.
193. F Peyron, R McLeod, D Ajzenberg, et al.: Congenital toxoplasmosis in France and the United States: one parasite, two diverging approaches. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11:e00052227.
194. TR Olariu, JS Remington, R McLeod, et al.: Severe congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in untreated infants. Pediatr Infect Dis J. 2011; 30:1056-1061.
195. Toksoplazmoz Paneli, Elazığ 2002.
196. ekay F, Özbek E. Çiğ köftenin yaygın tüketildiği Şanlıurfa ilinde kadınlarda Toxoplasma gondii seroprevalansı. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2007; 31(3): 176-179.
197. Hill D., Dubey J.P. T. gondii: Transmission, diagnosis and prevention. Clin. Microbiol. Infect. 2002; 8:634-640.
198. Tanyüksel M, Gün H, Erdal N, Haznedaroğlu T, Babür C, Baysallar M, Başustaoğlu A, 1994. Toksoplazmosis tanısında serolojik testlerin karşılaştırılması. T Parazitol Derg, 18(3): 266-276.
199. Kaleli B, Kaleli İ, Aktan E, Akşit F, 1997. Gebelerde toksoplazma IgG ve IgM seropozitifliği. T Parazitol Derg, 21(3): 241-243.
200. Auer H, Möse AV, Picher O, Walochnik J, Aspöck H, 2000. Clinical and diagnostic relevance of the Toxoplasma IgG avidity test in the serological surveillance of pregnant women in Austria. Parasitol Res, 86:965-970.
201. Bayhan G, Suay A, Atmaca S, Yayla M, 1998. Gebelerde Toksoplazma seropozitifliği. T Parazitol Derg, 22(4): 359-361.
202. Balıkçı E, Arıkan E, Mete Ö, Dağ MN, 1992. Anne adaylarında Toksoplazma seropozitifliği. T Parazitol Derg, 16(3-4): 32-36.
203. Balıkçı E, Arıkan E, Mete Ö, Dağ MN, 1992. Yeni doğum yapan anne ve bebeklerinde Toksoplazma seropozitifliği. T Parazitol Derg, 16(3-4): 37-42.
204. Poyraz Ö, Gökoğlu M, Özçelik S. Düşük, ölü doğum ve erken doğum olgularında Toxoplasma IgG ve IgM antikorlarının ELISA yöntemiyle araştırılması. T Parazitol Derg, 1992;16(3-4):43-50.
205. Yazar S, Altunoluk B, Akman MAA, Şahin İ. Gebelerde anti-Toxoplasma gondii antikorlarının araştırılması. T Parazitol Derg. 2000;24(4): 343-345.

206. Tanimura K, Nishikawa A, Tairaku S, et al. The IgG avidity value for the prediction of *Toxoplasma gondii* infection in the amniotic fluid. *J Infect Chemother*. 2015;21(9):668-671.
207. Logar J, Novak-Antolic Z, Zore A, 1998. Improved diagnosis of toxoplasmosis acquired during pregnancy by determination of specific IgG avidity. IX. International Congress of Parasitology, ICOPA IX, Chiba, Japan, 1259-1262.
208. Remington JS, Thulliez P, Montoya JG. Minireview: Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 2004;42(3):941-945
209. Tanyüksel M, Guney C, Araz E, Saracli MA, Doganci L. Performance of the immunoglobulin G avidity and enzyme immunoassay IgG/IgM screening tests for differentiation of the clinical spectrum of toxoplasmosis. *J Microbiol*. 2004;42(3):211-215.
210. Bahar IH, Karaman M, Kirdar S, Yilmaz O, Celiloğlu M, Mutlu D. Gebelikte Toxoplasmosis tanısında anti-*Toxoplasma gondii* IgG, IgM, IgA antikor ve IgG avidite testlerinin birlikteliği ve önemi [The importance and validity of anti-*Toxoplasma gondii* IgG, IgM, IgA antibodies and IgG avidity tests in the diagnosis of Toxoplasmosis infection during pregnancy.]. *Turkiye Parazitol Derg*. 2005;29(2):76-79.
211. Selek MB, Bektöre B, Baylan O, Özyurt M. Üçüncü Basamak Bir Eğitim Hastanesinde 2012-2014 Yılları Arasında Gebelerde ve Toksoplazmosis Şüpheli Hastalarda *Toxoplasma gondii*'nin Serolojik Olarak Araştırılması [Serological Investigation of *Toxoplasma gondii* on Pregnant Women and Toxoplasmosis Suspected Patients Between 2012-2014 Years on a Tertiary Training Hospital]. *Turkiye Parazitol Derg*. 2015;39(3):200-204.
212. Durdu, B, Mutlu, M. Sağlıklı Gebelerde Toksoplazma Seroprevelansı ve IgG Avidite Değerlerinin İncelenmesi. *Medical Journal of Bakirkoy*. 2017;13(3);1-5
213. Lappalainen M, Koskela P, Koskiniemi M, et al. Toxoplasmosis acquired during pregnancy: improved serodiagnosis based on avidity of IgG. *J Infect Dis* 1993; 167: 691-697.
214. de Oliveira Azevedo CT, do Brasil PE, Guida L, Lopes Moreira ME. Performance of Polymerase Chain Reaction Analysis of the Amniotic Fluid of Pregnant Women for Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 7:11.e0149938.
215. American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG). Perinatal viral and parasitic infections. Washington ACOG Practice Bulletin 20. Washington DC. 2000

216. Available from: [http://www.rcog.org.uk/womens health/clinical guidance/infection and pregnancy study group statement](http://www.rcog.org.uk/womens_health/clinical_guidance/infection_and_pregnancy_study_group_statement) (2016).
217. CDC Preventing congenital toxoplasmosis. Recommendations and reports. MMWR 2000; 49: 57-75.
218. Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi, 2018. TC Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Kurumu, Ankara.

