



T.C.

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**OCAK 2014- OCAK 2019 ARASINDA GEBELERDE
TOKSOPLAZMOZİS SEROPOZİTİVİTESİNİN
ARAŞTIRILMASI VE IGM POZİTİFLİĞİ TESPİT
EDİLENLERDE KLİNİK
TAKİP VE SONUÇLARI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş.Grv.Dr. Onur TÜRKYILMAZ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Berrin ESEN

AFYONKARAHİSAR 2019

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

OCAK 2014- OCAK 2019 ARASINDA GEBELERDE
TOKSOPLAZMOZİS SEROPOZİTİVİTESİNİN
ARAŞTIRILMASI VE IGM POZİTİFLİĞİ TESPİT
EDİLENLERDE KLİNİK TAKİP VE SONUÇLARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş.Grv.Dr. Onur TÜRKYILMAZ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Berrin ESEN

AFYONKARAHİSAR 2019

İşbu çalışma jürimiz tarafından TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BASKAN

ÜYE

ÜYE

ONAY

DEKAN

TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, hoşgörüsünü örnek aldığım değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Berrin ESEN'e şükran ve saygılarımı sunarım.

Eğitimimin tamamlanmasında bana her türlü yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK'e teşekkürlerimi arz ederim.

Eğitimimde faydalandığım anabilim dalımız öğretim üyeleri Dr. Öğr. Üyesi Melahat GÜRBÜZ ve Dr. Öğr. Üyesi Emek TÜRKEKUL ŞEN'e teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım süre içerisinde her zaman yardımlarını gördüğüm çalışma arkadaşlarım Arş. Grv. Cengiz DEMİR, Arş. Grv. Hayriye ŞİMŞEK ve Arş. Grv. Ramazan KÖKLÜ'ye teşekkür ederim.

Hayatım boyunca yanımda olan, moral ve desteklerini eksik etmeyen, hayatımdaki en önemli varlıklarım aileme ve biricik kızım Zeynep Rüveyda'ya sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Onur TÜRKYILMAZ

İÇİNDEKİLER

I-GİRİŞ VE AMAÇ	
II-GENEL BİLGİLER.....	
2.1. TARİHÇE VE SINIFLAMA	
2.2. YAPI, MORFOLOJİ,YAŞAM DÖNGÜSÜ	
2.3. PATOGENEZ VE İMMUNOLOJİ	
2.4. KLİNİK.....	
2.5. TANI YÖNTEMLERİ.....	
2.6. TEDAVİ	
2.7. EPİDEMİYOLOJİ, BULAŞ VE KORUNMA	
III-MATERYAL VE METOT.....	
IV-BULGULAR	
V-TARTIŞMA.....	
VI-SONUÇ	
VII-ÖZET	
VIII-SUMMARY	
IX-KAYNAKLAR.....	

KISALTMALAR

IFAT : Indirekt Floresan Antikor Testini

EIA : Enzyme Immuno Assay

ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay

MAP : Multilyte Analit Platform

AIDS : Acquired Immun Deficiency Syndrome

IFN γ : Interferon γ

NO : Nitrik oksit

PAS : Periyodik Acid Schiff boyası

DNA : Deoksiribonukleik asit

SSS : Santral sinir sistemi

TE : Toksoplazma ensefaliti

HIV : Human immunodeficiency virus

EMN : Enfeksiyöz mononükleoz

PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu

BOS : Beyin omurilik sıvısı

DT : Sabin Feldman Dye Testi

DAT : Direkt Aglütinasyon Testi

IUGG: İntrauterin Gelişme Geriliği

KFT : Kompleman Fiksasyon Testi

LAT : Lateks Aglütinasyonu Testi

WHO : Dünya sağlık örgütü

IHAT : İndirekt Hemaglütinasyon Testi

ANA : Antinükleer antikorlar

RF : Romatoid faktör

ELFA : Enzyme Linked Florescein Assay

MLE : Master lot giriş

İF : İntensite farkı

MFU : Floresan ışınma birimi

TSP : Toksoplazma Serolojik Profili

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo I. Taksanomik sınıflandırma

Tablo II. Türkiye’de Yapılan Çalışmalarda Toksoplazma Seroprevalans Değerleri

Tablo III. Toksoplazma IgM ve IgG, IgG avidite test sonuçlarının referans aralıkları

Tablo IV. Gebelerin yaş grupları ve gebelik dönemine göre dağılımları

Tablo V. Gebelerin *T. gondii* belirteçlerine göre dağılımı

Tablo VI. Anti-*T.gondii* IgG antikor pozitiflik oranlarının yaş grupları ve gebelik dönemine göre dağılımı

Tablo VII. Anti-*T. gondii* IgM ve anti-*T. gondii* IgG pozitif bulunan hastaların avidite sonuçlarının gebelik dönemlerine göre dağılımı

Tablo VIII. Fetüs/Yenidoğan patolojisi ile tedavi uyumu arasındaki ilişki

Tablo IX. Fetüs/yenidoğan patolojisinin düşük ve orta aviditeli gebeler ile yüksek aviditeli gebeler arasındaki ilişkisi

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1. *T. gondii* Yaşam Döngüsü

Şekil 2. Gebelikte toksoplazmozis tanı ve tedavi akış şeması

Şekil 3. Akut *T. gondii* enfeksiyonu şüphesi olan gebede hamilelik sırasında terapötik algoritma

Şekil 4. IgM pozitif gebelerde hasta takip şeması

Şekil 5. Yaş gruplarına göre IgG pozitiflik oranları

Şekil 6. Yıllara göre *T. gondii* seropozitiflik oranları

Şekil 7. IgM pozitif olan gebelere ait avidite sonuçları ve yenidoğanların değerlendirilmesi.

I-GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik sırasında geçirilen *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) enfeksiyonunun fetüs ve yenidoğan üzerinde oluşturduğu olumsuz sonuçlar bilinmektedir (1). Bu enfeksiyon sonucunda abortus, ölü doğum, nörolojik veya oküler hasar gelişebilmektedir. Fetüste görme ve işitme gibi duyuşsal kayıplar, mental ve psikomotor gerilikler, hematolojik problemler, hepatosplenomegali veya ölüm görülebilir (2). Bununla beraber birçok durumda yenidoğan, asemptomatik olarak da dünyaya gelebilmektedir. Bu nedenle gebelikte Toksoplazma açısından serolojik göstergelerin ortaya konulması gebeliğin devamı veya sonlandırılması kararı açısından hayati önem taşımaktadır (2,3). Gebelik döneminde diğer TORCH etkenleri gibi Toksoplazmanın taranmasının gerekliliği konusunda halen değişik görüşler vardır. Toksoplazmozis genç erişkinlerde %90 oranında asemptomatik olarak geçirilir. Akut enfeksiyonun bu kadar yüksek oranda asemptomatik seyretmesi gebelikte hastalığın fetüse bulaşması ve konjenital toksoplazmoz gelişmesi açısından büyük riskler taşımaktadır. Bu tür akut asemptomatik enfeksiyonların tanısı, ancak düzenli tarama programları sırasında konulabilmektedir (3). Hastalığın gebelik döneminde tanımlanması, ile gebeliğin dönemi ile ilişkili olacak şekilde tedavinin planlanması ve fetüs ve yenidoğanda oluşacak erken ve geç komplikasyonların önlenmesi için kritik öneme sahiptir.

Bu çalışmada Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'na antenatal bakım için başvuran gebelerin *T. gondii* etkeni ile karşılaşma durumlarının araştırılması ayrıca klinik ve laboratuvar bulguları ile Toksoplazmozis ön tanısı alan gebelerde enfeksiyonun takibi ve bebeklerinde konjenital toksoplazma enfeksiyonu varlığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

II-GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE VE SINIFLAMA

T. gondii, Charles Nicolle ve Louis Herbert Manceaux tarafından ilk defa 1908 yılında hamster benzeri bir kemirgen olan *Ctenodactylus gundii*'den izole edilmiş, sonrasında birçok yabancı kemiricide de saptanmıştır (3). Bu protozoanın morfolojisi (toxon: yay şekilli, kıvrık) ve ilk saptandığı yabancı kemiricinin tür adı parazitin *T. gondii* olarak isimlendirilmesine neden olmuştur (Tablo I) (2). İlk insan vakası 1923 yılında Prag'lı bir göz hekimi olan J. Janku tarafından konjenital hidrosefali ve mikroftalmisi olan bir bebeğin retinasındaki kistlerde bu protozoanın gösterilmesiyle ortaya konmuştur. 1937'de, Cowen ve Wolf tarafından parazitin intrauterin bulaşabildiği ortaya konmuş ve yenidoğan granülamatöz ensefalit olgusunda etken olarak izole edilmiştir (1). 1940'ta Pinkerton ve Weinmann yetişkin insanlarda bu parazitin ölümcül seyreden bir enfeksiyon tablosu meydana getirebileceğini ortaya koymuştur (4). 1945'te Kean ve Grocott tarafından asemptomatik kişilerde *T. gondii* kistleri gösterilmiştir. A. B. Sabin ve H. A. Feldman 1949'da hastalığın erken tanısında kullanılmak üzere parazit için duyarlı ve özgül bir serolojik test olan Sabin Feldman Boya Testini (SFBT) uygulamaya başlamışlardır (1,4). Türkiye'de ilk insan enfeksiyonu 1953'te Unat ve ark. tarafından saptanmıştır (5). 1970'de kesin konağın kedigiller olduğu Frenkel ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (6). AIDS salgının başlangıcındaki ilk serebral toksoplazmoz vakası 1982 ve 1983 yılları arasında tanımlanmıştır (7,8). AIDS vaka sayısı arttıkça serebral toksoplazmoz, bu grupta en sık görülen fırsatçı enfeksiyonlardan biri ve fokal beyin lezyonlarının en sık nedenlerinden biri haline gelmiştir (9).

Tablo I: Taksanomik sınıflandırma (10)

Sınıflandırma:	
Bölüm:	Ökaryot
Alem:	Protozoa
Şube:	Mizozoa
AltŞube:	Apicomplexa
Sınıf:	Conaidasida
Alt Sınıf:	Coccidiasina

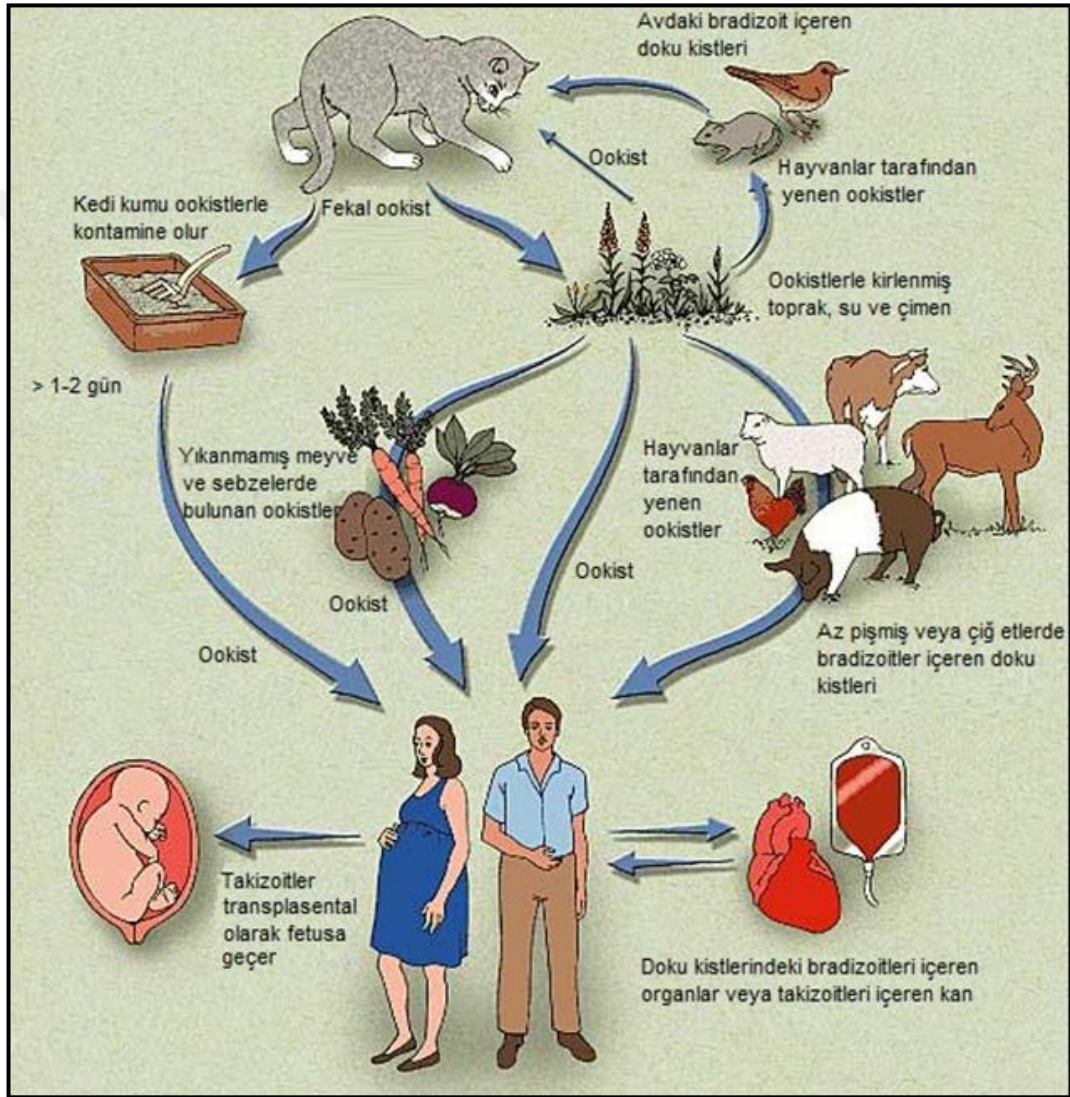
Takım:	Eucoccidiasina
Alt Takım:	Eimeriorina
Aile:	Sarcocytidae
Alt Aile:	Toxoplasmatinae
Tür:	<i>Toxoplasma gondii</i>

2.2. YAPI, MORFOLOJİ, YAŞAM DÖNGÜSÜ

T. gondii izolatları genetik analizler sonucunda tip I, II ve III olarak sınıflandırılmıştır (11). *T. gondii*'nin hayat döngüsünde aralarında morfolojik farklılıkları olan takizoit, bradizoit, doku kisti ve ookist formları bulunmaktadır (12). Endozoit olarak da adlandırılan takizoit formu parazitin hızla bölünen, invazyondan sorumlu, vejetatif formudur ve enfeksiyonun akut ve reaktivasyon dönemlerinde görülür (13, 14). Doku kisti, kistozoid ya da sitozoit isimleri de verilen bradizoit formu, 10–200 µm boyutlarında ve sayısı 3000'e ulaşabilen protozoalar içeren keselerden oluşur ve konakta uzun süre canlılıklarını sürdürürler. Doku kistleri oluşumu bizzat parazit tarafından başlatılır (13). Bradizoitler enfeksiyonun kronik fazından sorumlu tutulmaktadır. Mide asidine ve diğer dış koşullara görece dayanıklıdır, bu nedenle çiğ veya az pişmiş etler başlıca bulaş kaynağıdır (15). Ookistler, parazitin üç formundan herhangi biri ile enfekte olmuş bir avın (kuş, fare, otobur) kedi tarafından yenmesi sonrası karmaşık bir seksüel üremenin sonucu meydana gelir (16). Ookistler sadece ana konak olan kedigillerin ince barsaklarında gelişir (17). Bu seksüel üreme biçiminde, protozoalar ince bağırsak epitel hücrelerine tutunarak hücre içine girer. Parazitin aseksüel ve seksüel (gametogoni) formlarının gelişimi başlar. Gametogenez ile makro ve mikrogamet oluşur (gametogoni). Mikrogametinin makrogameti döllemesiyle oluşan zigot, gelişerek olgun olmayan ookist haline gelir. Bu ookistler barsak lümenine dökülür ve dışkı ile dış ortama atılır. Ookistlerin bir kısmı epitel hücrelerini enfekte eder ve enteroepitelyal döngü devam eder. Ookistler sporülasyon ile enfekte hale gelir (18). Sporlanmamış ookist ovoiddir ve çapı 10-12 µm arasındadır (19). Sporülasyon sıcaklık ve oksijen durumuna göre 1 ile 5 gün içinde dış ortamda meydana gelir.

Ookistler, nemli toprakta 18 ay boyunca yaşayabilirler. Trofozoit ve bradizoitler son konak olan kedigiller de dâhil, *T. gondii* ile enfekte olabilen bütün

canlılarda bulunurlar. Parazitin sporogonik (seksüel çoğalma) çoğalması ise yalnızca kedigillerde (*Felidae* ailesinde) meydana gelmektedir. *T. gondii*'yi diğer protozoalardan ayıran en önemli özellik sahip olduğu üç formun da hem son konak hem de ara konaklar için enfektif olmasıdır. Parazitin enfektif formlarından birinin ara konak veya son konak tarafından ağız yolu ile alınması sonucu enfeksiyon oluşmaktadır (Şekil 1) (20-22).



Şekil 1: *T. gondii* Yaşam Döngüsü (23)

2.3. PATOGENEZ VE İMMUNOLOJİ

Toksoplazma her tip hücreyi enfekte eder ve aktif şekilde hücreyi invaze eder. *T. gondii* enfeksiyonuna karşı fetüs çok duyarlıyken ileri dönemlerde duyarlılık azalır (24). Trofozoitlerin aktif olarak makrofajları invazyonu sonrasında içerisinde paraziti bulunduran vakuol meydana gelir. Bu vakuol ile lizozomal füzyon gerçekleşmez. Oksidatif patlama engellenerek parazitin ölümü önlenir. Bunun aksine antikorlarla opsonize olan trofozoitler, Ig Fc reseptörleri yardımıyla fagosite edilir. Bunun sonucunda fagolizozom oluşumu ve oksidatif patlama gelişir ve parazit öldürülür (25). Hücre içine giren parazit bölünerek çoğalır ve çok sayıda parazit hücreyi lizise uğratıp serbestleşir. Yeni meydana gelen trofozoitler, komşu hücreleri enfekte eder, hematojen ve lenfojen yolla diğer dokulara yayılabilir ve bradizoitlerden oluşan doku kistlerini oluşturabilirler (21-23). Trofozoitler tarafından invaze edilen mononükleer hücreler dalakta yakalanır, dalakta yaygın üreme odakları oluşur ve konjesyona bağlı olarak splenomegali gelişir. Lenf nodlarında da büyüme olur ancak lenf nodlarında süperatif enfeksiyon gerçekleşmez. Trofozoitlerin proliferasyonu hücrenin ölümü ile sonlanır ve yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu ile çevrili nekrotik odaklar gelişir. Daha sonraki aşamada humoral ve hücrel bağışıklığın gelişimi akut enfeksiyonu geriletir ve parazitlerin çoğu öldürülürken bir kısım trofozoit membranla çevrili yalancı kistler içinde toplanabilir. İnaktif formda parazitler kistler içinde aylar veya yıllar boyunca canlı kalabilir. Genellikle sonuçta bu kistler parçalanır ve fibrotik doku içinde hapsolür veya kalsifiye olurlar (25-27). Enfeksiyon, genellikle immünoşüpresif kişilerde bazen de normal sağlıklı bireylerde progresyon gösterebilir ve nekrotizan ensefalit, pnömoni veya miyokardit gibi mortal tablolar meydana gelebilir. Doku kistlerinin rüptürünün veya monosit ve makrofajlar içindeki canlı parazitlerin hücreyi parçalamasıyla rekürren parazitemiler görülebilir ve enfeksiyon kronikleşebilir (24,25,28).

Gebelerde oluşan enfeksiyona bağlı olarak önce plasenta hastalanır. Enfekte plasenta soluk, çamur kıvamında ve ödemlidir. Koryon villuslarında polimorf-nükleer lökosit ve lenfosit infiltrasyonu ile karakterize granüloamatöz iltihabi belirtiler hastalık için özgündür ve plasental damarlar enfeksiyona katılırlar (29).

T. gondii'ye plasental geçirgenlik, fetüse parazit aktarımını belirleyen temel bir parametredir. Bu nedenle plasentadaki parazit yükünü azaltmak ve konjenital toksoplazmozü önlemek için antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Gebeliğin ilk haftasında oluşan sinsityotrofoblastlar, *T. gondii* istilasına ve yayılmasına kuvvetli direnç gösterir. Sinsityotrofoblastlardaki sinsityum yapısı *T. gondii* replikasyonunun sınırlandırılmasındaki temel etkidir. Sinsityumunun zarar görmesi villöz çekirdeğe parazitin erişimine izin verecektir (30). Parazit sinsityotrofoblast tabakası altındaki sitotrofoblastlarda iyi bir şekilde çoğalmaktadır. Subsinsityal sitotrofoblastların tabakasının ilk trimesterden sonra incilmesi ve devamlılığının bölgesel olarak kaybolması nedeniyle enfeksiyonun şiddeti gebelik dönemine göre değişkenlik gösterir. Gebelik haftasının ilerlemesiyle plasentanın boyutu artar. Plasenta boyutu arttıkça parazitin geçiş alanı, parazit ve doku kisti sayısı da artmaktadır. Bu nedenlerden dolayı fetüsün enfeksiyon riski ilerleyen trimesterlerde artar. Enfekte olmuş plasenta daha sonra, parazitin birçok sistemi tutarak yaygın hastalığa yol açacak şekilde fetüse yayılabildiği bir rezervuar görevi görür (31). Gebeliğin ilk iki haftasında, diğer teratojenik etkenler gibi *T. gondii* de genellikle embriyonun kaybına neden olur. Gelişimin ilk 4 haftasında, döllenmeden gastrulasyon aşamasının sonuna kadar (döllenmeden 27 ila 28 gün sonra) uzanan blastogenez döneminde önemli morfogenetik süreçler gözlenir. Organogenez sırasında (2 ila 8 hafta) arası teratojenik etkenlerin majör konjenital malformasyonlara neden olma olasılığı daha yüksektir. Ancak organogenez tamamlandıktan sonra parazite karşı duyarlılık azalır (32).

T. gondii enfeksiyonuna karşı gelişen humoral yanıtta protozanın çeşitli antijenlerine karşı IgG, IgM, IgA ve IgE yapısında antikorlar üretilir. Bulaşmadan birkaç gün sonra ilk olarak IgM tipi antikorlar oluşur ve yeni başlamış akut enfeksiyonu gösterir. IgM antikorlarının titresi düşerken IgG tipi antikorlar oluşmaya başlar, titresi yavaş yavaş yükselir ve yaşam boyu belli bir titrede pozitif olarak kalır. Üretilen antikorlar kompleman aktivasyonu ile hücre dışında bulunan trofozoitleri lizise uğratar. Ancak bu humoral yanıt intraselüler parazitlere karşı etkisizdir. İntraselüler yerleşimli parazitlerle asıl savaşta hücresel immünite

etkilidir. İmmün yetmezlikli kişilerde latent *T. gondii* enfeksiyonunun reaktivasyonu büyük önem taşımaktadır. Örneğin *T. gondii* ile enfekte AIDS hastalarında CD4⁺ T hücre sayısı 200 hücre/ μ L'nin altına düştüğünde toksoplazmoz gelişme oranı %30'ları bulabilmektedir (33). Hücresel bağışıklığın ilerleyici kaybına bağlı olarak latent enfeksiyonunun reaktivasyonu sonucu ortaya çıkar (32). Hem akut hem de kronik toksoplazmozda CD8⁺ T hücre yanıtı kritik öneme sahiptir. CD8⁺ T hücre yanıtı baskılandığında hücresel immünite önemli derecede etkilenir ve parazit reaktivasyonu ortaya çıkar. Doku kisti parçalanır ve bradizoit-takizoit dönüşümü gerçekleşir (34). AIDS hastaları ve diğer immün sistemi baskılanmış kişilerde mevcut doku kistlerinin rüptüre olması ile latent enfeksiyonunun reaktivasyonu sonucu, lokal veya hematogen yayılımla toksoplazmik ensefalit, akciğer veya göz toksoplazmozunu geliştir. Gebelerde de oluşturduğu komplikasyonlar nedeniyle toksoplazma reaktivasyonu önemli bir durumdur. Bu nedenle özellikle immünoşüprese veya HIV pozitif gebelerin reaktivasyon ve toksoplazma ensefaliti riski nedeni ile mutlaka taranması önerilmektedir (35). Toxo IgG pozitif ve IgM negatif olan bir gebede immün sistemini baskılayan koşullarda (AIDS, immünoşüpresif ilaç kullanımı) IgG titresinin yükselişi reenfeksiyonun ve reaktivasyonun göstergesidir (36). İmmün yetmezliği olan hastalarda görünürde reaktivasyonu gösteren laboratuvar sonuçları (yükselen IgG ve IgM titreleri) klinik olarak belirgin bir enfeksiyonun yokluğunda da mevcut olabilir. Ek olarak, toksoplazmoz varlığında kronik enfeksiyonla uyumlu serolojik test sonuçları da görülebilmektedir. Bu nedenle toksoplazmozdan şüphelenilen immün sistemi baskılanmış hastalar için, ek tanı yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir (37).

2.4. KLİNİK

Toksoplazmozis klinik seyri konağın immün sistemi ile doğrudan ilişkilidir. İmmün sistemi sağlam kişilerde hastalık %90 oranından asemptomatik seyreder. Semptomatik seyreden %10–20 kadar vakada kendiliğinden iyileşen ve tedaviye gerek olmayan hastalık bulguları ortaya çıkar. En sık saptanan bulgu lenfadenopati (%90). Diğer belirti ve bulgular; subfebril ateş, bitkinlik, gece terlemesi, boğaz ağrısı, miyalji gibi gribal enfeksiyonu taklit edebilen belirtiler ve

makülopapüler döküntü, hepatomegali ve splenomegalidir (25,1,28,38). Ayırıcı tanıda Hodgkin hastalığı ve lenfomalar önemlidir. Toksoplazmozun klinik olarak anlamlı LAP olgularının yalnızca %3-7'sinden sorumlu olduğu göz önüne alınarak LAP etiyolojisinde ilk sırada düşünülmemelidir. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekli diğer hastalıklar ise enfeksiyöz mononükleoz, CMV mononükleoz, kedi tırmığı hastalığı, sarkoidoz, tüberküloz, tularemi, metastatik karsinomlar ve lösemilerdir (25). İmmün yetmezlikli hastalar enfeksiyon açısından risk grubundadır. Hodgkin'li hastalar, hematolojik malignansiler, kollajenvasküler bozukluğu olanlar, solid organ veya kemik iliği nakli yapılanlar, yenidoğanlar, RES hastalığı olanlar, splenektomililer ve kompleman eksikliği olanlar, homoseksüeller, ilaç bağımlıları, immünosüpresif tedavi alanlar ile AIDS hastalarında ağır ve dissemine toksoplazmozis kliniği görülür ve prognoz son derece kötüdür (39). İmmün yetmezlikli hastalarda toksoplazmoz hemen daima daha önce kazanılmış enfeksiyonunun reaktivasyonu sonucu ortaya çıkar. Bu grupta beyin en sık tutulan organdır (40). Oküler toksoplazmoz olarak adlandırılan gözün toksoplazma enfeksiyonunda koryoretinit meydana gelir. Bu tablo ya edinsel göz toksoplazmozunu veya konjenital toksoplazmozdan kaynaklanmaktadır. Toksoplazmalar retinada kistler oluştururlar. Göz katmanlarında senelerce bozukluk oluşturmada yaşarlar. Toksoplazma koryoretinitinin çoğunluğu konjenital enfeksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Hastalar yıllarca asemptomatik olarak kalırlar. Semptomatik hastalık yaşamın ikinci veya üçüncü on yılında pik yapar, kırk yaşın üstünde ise nadir görülür (40,41,49).

Sağlıklı bireylerde olduğu gibi gebelerde de akut toksoplazma enfeksiyonu çoğu kadında asemptomatiktir (38). En yaygın olarak görülen bulgu bölgesel lenfadenopatidir. Gebelerde en büyük problem hastalığın fetüse geçme riskidir. Bu risk, gebenin asemptomatik ya da semptomatik olması ile ilgili değildir. Fetüse bulaşma, büyük çoğunlukla gebeliği sırasında enfeksiyonu alan kadınlarda görülmektedir (18,42,43). Enfekte gebe kadınlarda abortus, fetal anomali, ölü doğum, fetal büyüme kısıtlılığı ve prematür doğum sıklığı normal gebe kadınlara göre daha fazladır (44). Gebelikteki toksoplazmozun tanınması yalnızca fetüse

geçiş riski ve konjenital toksoplazma enfeksiyonu oluşturabilmesi nedeniyle önemlidir. Bu risk özellikle annesi ilk enfeksiyonu gebelik sırasında alan fetüslerle sınırlıdır. Herhangi sağlıklı bir kadının gebelikten önce toksoplazma enfeksiyonunu alması, belirgin bir transplasental geçiş riski taşımaz. Gebeliğin ilk üç ayında immünokompetan kadınlarda fetüse *T. gondii* geçişi nadir olgularda görülür. Human immunodeficiencyvirus (HIV) enfeksiyonu gibi immün yetmezlikli kadınlarda gebelikten önce annede bulunan *T. gondii* parazitinin reaktivasyonun sonucu olarak fetüste enfeksiyona yol açacaktır (40). Fransa’da yapılan bir çalışmada konjenital toksoplazmoz insidansı ve şiddetinin, fetüsün hangi trimesterde enfeksiyonu aldığı ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Fetüse geçiş oranı 1. trimesterde %5, ikinci trimesterde %30, üçüncü trimesterde %50’den daha fazladır. Enfeksiyon bulgularının derecesi ile enfeksiyonun anneden bebeğe geçişi arasında hastalığın geçirildiği gebelik haftasına göre ters orantılı bir ilişki vardır. Gebeliğin erken döneminde anneden bebeğe geçiş daha az sıklıkla olmakla birlikte enfeksiyon ağır geçirilir ve bebekte ciddi sekelle sonuçlanır. Buna karşın gebelik ilerledikçe bebeğin enfekte olma olasılığı artar ancak yenidoğanda hastalık daha hafif seyreder. Konjenital toksoplazmozlu yenidoğanların yaklaşık %85’i doğumda normaldir. Bu nedenle genellikle Toksoplazmoz erken dönemde klinik tanı olarak akla getirilmez. Bu durum tedavinin geç başlanmasına ve konjenital toksoplazmoz kliniğinin hastada ilerlemesine neden olur (14,45).

İntrauterin toksoplazma enfeksiyonu geçiren fetüsün prognozu hakkındaki bilgiler iki gruba ayrılarak değerlendirilebilir. İlk grup toksoplazma tanısı konan ancak intrauterin dönemde tedavi edilmemiş olgular, diğer grup ise prenatal tanı ile intrauterin enfeksiyon tanısı konan ve antenatal tedavileri yapılan olgulardır. Son onbeş yıl içinde gebeliklerinde toksoplazma serokonversiyonu saptanan ve antepartum tedavi görmeyen gebeliklerin sonuçlarının ortaya konduğu yedi geniş çaplı çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde; 72,675 gebeliğin 218’inde serokonversiyon saptandığı, 218 serokonversiyon olgusunun 25’inde (%11.5) fetüsün enfekte olduğu, beşinde intrauterin ölüm veya düşük (%2.3), sekizinde (%3.7) klinik konjenital enfeksiyon, 12’sinde (%5.5) ise subklinik enfeksiyon ile

doğduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Antenatal tedavi gören olguları içeren beş çalışmanın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; gebeliğinde serokonversiyon saptanan 2514 gebenin 223'ünde (%8.8) fetüsün enfekte olduğu, bunlardan 73'ünde gebeliğin sonlandırıldığı (%2.9), doğan ve ortalama dört yıl takip sonrası çocukların 95'inin subklinik (%3.6), 34'ünün (%1.4) klinik bulguları olduğu sonucu ortaya çıkar. Başka bir bakış açısıyla intrauterin enfekte olan fetüslerin %30'unun klinik, %70'inin subklinik olduğundan söz etmek mümkündür (46). Enfeksiyonun klasik bulguları; ateş, hidrosefali, mikrosefali, sarılık, konvülsiyon, genellikle bilateral koryoretinit, serebral kalsifikasyonlar olup serebrospinal sıvıda ksantokromi ve mononükleer hücre artışı saptanır. Psikomotor bozukluklar, gelişme geriliği, işitme kaybı, sarılık, hematolojik anomaliler, pnömoni, makülopapüler veya peteşi şeklinde döküntü, miyokardit, solunum güçlüğü, nefrotik sendrom, sağırılık, periferik kanda eritroblast artışı, trombositopeni, lenfositoz, monositoz, ağır vakalarda rastlanabilen diğer bulgulardır. Ağır vakalarda ölüm ve sekel oranı yüksektir (25,47). Subklinik seyreden vakalarda sıklıkla beyin omurilik sıvısında (BOS) lenfositoz ve protein artışı saptanır. Bu bulgular dört ay ve daha fazla devam eder. Asemptomatik vakalarda da aylar veya yıllar sonra gelişen koryoretinit, strabismus, körlük, hidrosefali ve mikrosefali, serebral kalsifikasyonlar, psikomotor veya mental gerilik, epilepsi ve sağırılık sekelleri bildirilmiştir. Yenidoğanda toksoplazmozun klinik tablosu; CMV, Herpes simplex virus (HSV), Rubella enfeksiyonları, sifiliz, listeryoz gibi bakteriyel enfeksiyonlar, Rh uyuşmazlığına bağlı eritroblastoz ve SSS'nin dejeneratif hastalıkları ile ilgili ensefalopatiler ile benzerlik gösterir (39).

2.5. TANI

T. gondii enfeksiyonunun tanısında direkt ve indirekt yöntemler kullanılır. Nükleik asit amplifikasyon testleri, hücre kültürü ile etkenin üretilmesi ve histopatolojik inceleme yöntemleri direkt tanı yöntemleri iken serolojik yöntemler indirekt tanı yöntemleri olarak adlandırılır (48). Toksoplazmoz tanısında kullanılan testler konağın bağışık durumu ile doğrudan ilişkilidir. Toksoplazma enfeksiyonu tanısı gebe ve yenidoğanlarda ayrı bir önem arz eder. Tanıda daha çok indirekt tanı yöntemleri ve en fazla da ELISA test yöntemleri kullanılır.

2.5.1. DİREKT TANI YÖNTEMLERİ

TOKSOPLAZMA GONDİİ İZOLASYONU

Akut enfeksiyonda parazit kan veya vücut sıvılarından izole edilebilir. Yenidoğanlarda plasentadan izolasyon yapılır. Konjenital enfeksiyon için fetal dokudan izolasyon yapılabilir (20). Toksoplazmozda parazit beyin–omurilik sıvısından, derideki lezyondan, lenf bezlerinden, kandan, beyin ve kemik iliğinin ponksiyonu ile elde edilen materyalden, balgamdan, idrardan ve biyopsi örneğinden tespit edilebilir. Kesin tanı koydurucudur. Ancak canlı parazit kullanılıyor olması nedeniyle rutin tanı laboratuvarlarında tercih edilen bir yöntem değildir (49).

HİSTOLOJİK TANI

Takizoitlerin doku kesitlerinde veya vücut sıvılarında (örn: BOS, amniyon sıvısı, BAL) gösterilmesi ve inflamatuvar nekrotik lezyonun çevresinde multipl kistler görülmesi tanı koydurucudur. BOS sedimenti, beyin aspirasyonu veya doku biyopsi yaymaları Wright ve Giemsa boyama yöntemleri ile hızlı teknik olarak boyanabilir. Yapılan kesitler; Giemsa, direkt florasan antikor (DFA) veya peroksidaz-anti-peroksidaz (PAP) teknikleri ile boyanarak incelenir. Bu yöntemlerden en duyarlı ve en özgül olanının PAP olduğu bildirilmektedir (25). PAP testi AIDS’li SSS tutulumu olan hastalarda etkeni göstermek açısından başarılıdır.

PCR

En sık hedef alınan gen bölgeleri rDNA, SAG-1, B30, B1 genleri ve 529 bp elementidir (20,22,50). Konjenital, oküler, pulmoner, serebral ve dissemine toksoplazmozun teşhisinde yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterir (20,50). Gebelik döneminde aminyosentez ile alınan amniyon sıvısından yapılan PCR testi tanı koydurucudur. Amniyosentezin gebeliğin 18-21. haftasında yapılması gerekmektedir. Annenin enfeksiyonu muhtemel olarak geçirdiği dönemden en az dört hafta sonra testin yapılması gerekmektedir. Konjenital enfeksiyondan şüphelenilen yenidoğanlarda periferik kan, beyin-omurilik sıvısı ve idrarın PCR ile incelenmesi tanı koydurur (51). PCR tanı sürecini kısaltarak yenidoğanda

yapılacak diğer invazif girişimlere engel olur ve yenidoğanın bu süreci daha rahat geçirebilmesine olanak tanır.

2.5.2. İNDİREKT TANI YÖNTEMLERİ

Parazite karşı oluşmuş IgM, IgG, IgA, IgE tipi antikorları saptamaya yönelik çeşitli serolojik testler kullanılmaktadır.

SABİN FELDMAN BOYA TESTİ (SFBT)

Toksoplazmozis tanısında kullanılan referans testtir. IgG antikorlarını tesbit etmeye yönelik yüksek özgüllük ve duyarlılıkta bir nötralizasyon testidir (20). Canlı parazit kullanımı nedeniyle testi çalışan açısından risk oluşturması dezavantajdır. Özgüllüğü ve duyarlılığı çok yüksek olan SFBT’de *Hammondia hommondi* enfeksiyonlarında ve kan nakli sonrasında düşük titrelerde yalancı pozitifliğe, immün sistemi baskılanmış kişilerde de yalancı negatifliklere rastlanabilir. Tarihi öneme sahip olan test referans laboratuvarlarda standart referans test olarak kullanılmaktadır. Ancak deneyim gerektirmesi, canlı hayvanda çalışılması nedeniyle rutin tanı laboratuvarlarında kullanılmamaktadır (52).

İNDİREKT FLUORESAN ANTİKOR TESTİ (IFAT)

IFAT ile parazite karşı gelişen özgül IgG ve IgM tipi antikorlar saptanır. Titrasyon sonucu verilir (53). IFAT, SFBT’den daha kolay, emniyetli ve ekonomiktir. Canlı organizmalar ile çalışılmaması, kullanılan antijenin uzun süre saklanabilmesi, testin istenilen zamanda çalışılabilmesi avantajlarıdır. IFAT ile IgM antikorlarının tespitinde, antinükleer antikorlar (ANA) ve romatoid faktör (RF) içeren serumlarda yalancı pozitiflik saptanırken yüksek titrede IgG antikorlarının bulunduğu durumlarda da yalancı negatiflik saptanabilir. Dolayısıyla *T. gondii*’ye özgül IgM’lerin tanısında sonuçların, özgüllüğü yüksek testlerle doğrulanması gerekmektedir (54).

İNDİREKT HEMAGLÜTİNASYON TESTİ (IHAT)

Distile suda eritilmiş trofozoitlerin solübl antijenlerini içeren ortamda eritrositlerin pozitif serumla aglütine olmasına dayanır (53). SFBT ve IFAT'a göre daha geç pozitifleştiği için gebelerde akut enfeksiyon tanısında kullanılmamalıdır. Yalancı negatif sonuçları nedeniyle konjenital toksoplazmoz tanısında da kullanılmamalıdır (13).

KOMPLEMAN FİKSASYON TESTİ (KFT)

Özgül antikorlarının trofozoit solübl antijenleri ile birleşirken ortamda bulunan komplemanı kullanması esasına dayanır (20). Akut enfeksiyonu göstermemesi ve yalancı negatif sonuçlar nedeniyle ayrıca zaman alıcı ve deneyim gerektiren bir test olması nedeniyle fazla kullanılmamaktadır (55).

IGM IMMÜNOSORBENT AGLÜTİNASYON YÖNTEMİ (IGM-ISAGA)

IgM Immunosorbent Agglutination Assay testi, hastaya ait IgM tipi antikorların katı bir yüzeye yapıştırılıp formalinle fikse edilmiş mikroorganizma veya antijenle kaplı lateks parçacıklarıyla karşılaştırılması prensibine dayanır. Serumdaki IgM antikorlarının katı bir faza kaplanmış anti-insan IgM antikorları tarafından yakalanması esasına dayanan ISAGA testinde, serumlar artan konsantrasyonlarda antijen ile test edilir. Ortamda fazla miktarda toksoplazma IgG varlığında görülen yalancı negatifliklerin veya ortamda RF, ANA varlığında konvansiyonel ELISA ve IFAT'da görülen yalancı pozitifliklerin, ayrıca IgA ve IgE ile oluşan çapraz reaksiyonların engellenmesi amacıyla bu test geliştirilmiştir. Özgüllük ve duyarlılığı IFAT'tan daha yüksektir. Aynı teknikle IgA ve IgE tipi antikorlar da saptanabilir. IgM ELISA'da olduğu gibi enzime bağlı bir konjugatın kullanılmaması ve aglütinasyon testi olmasından dolayı basit ve uygulanabilirliğinin kolay olması bu testin avantajı olarak bildirilmektedir (53).

ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)

T. gondii antijen ve antikorlarını tespit etmek için, çeşitli ELISA yöntemleri (indirekt ELISA, sandviç ELISA gibi) geliştirilmiştir (56). IgM antikorlarını saptamaya yönelik ELISA IgM testleri akut toksoplazmoz tanısında yüksek

duyarlılık göstermekle birlikte serumda RF ve ANA varlığında ve IgG'lerin yüksek seviyelerde olduğu durumlarda yalancı pozitif sonuçların alınabileceği bildirilmektedir (57). Double Sandwich IgM EIA testi klasik ELISA IgM ve IgM IFAT'dan daha özgül ve duyarlıdır. RF ve ANA pozitifliğine bağlı yalancı pozitiflikler bu testte görülmez. IgM ELISA yöntemleri içinde capture (yakalama esaslı) ELISA yöntemleri yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmaları ve IgA ve IgM tipi antikorları aynı anda tesbit edebilmeleri sebebiyle tercih edilmektedir. Yakalama ilkesine dayanan yöntemler ile RF ve ANA varlığında ortaya çıkabilecek yalancı pozitifliklerin önlenebileceği bildirilmiştir (57,58). Enzim bağlantılı floresans testi (ELFA) tekrarlanabilirlik, maliyet etkinliği gibi birçok avantaja sahiptir. ELFA yöntemi kısa inkübasyon ve genel çalışma süresine sahiptir (59). ELFA yöntemi hazırlık aşamasına gerek kalmadan herhangi bir zamanda doğrudan çalıştırılabilir (60).

TANIDA KULLANILAN SEROLOJİK TESTLERİN YORUMLANMASI

Toksoplazma enfeksiyonu sırasında ilk ortaya çıkan anitkorlar IgM yapısındadır. Enfeksiyon hastalıklarının serokonverisyonunda genellikle IgM tipi antikorlar akut enfeksiyon göstergesi iken toksoplazmoz enfeksiyonunda serumda IgM pozitifliği saptanması her zaman yeni geçirilmiş enfeksiyonu göstermez. IgM pozitif tespit edildiğinde; gerçek pozitiflik, uzamış pozitiflik (≥ 1 yıl) ve yanlış pozitiflik olmak üzere 3 olasılık akla gelmelidir. IgG antikorları ise enfeksiyonun 2. haftasından itibaren ortaya çıkar ve bir yıldan sonra düşmeye başlar ancak ömür boyu pozitif saptanır (61-63).

Akut enfeksiyon tanısının konulabilmesi için 3 hafta ara ile alınan serum örneklerinde toksoplazma özgül IgM ve IgG antikorlarının eş zamanlı olarak çalışılması gerekmektedir. Her iki antikor testi sonucundan herhangi birisinin negatiften pozitive doğru geçiş göstermesi ya da pozitif olan antikor titresinde titre artışının gösterilmesi, yani serokonversiyonun izlenmesi ile enfeksiyonun zamanı ile ilgili yorum yapılabilir. Toksoplazmozis tanısında serolojik olarak özgül IgM ve IgG antikorlarının saptanması güncelliğini korumasına karşın, özgül IgM antikorları enfeksiyonun başlangıç döneminde saptanamayabilir. Bununla birlikte

teknik ilerlemeler; rezidüel özgül IgM'ler ya da akut enfeksiyonu olmayan bireylerde doğal interferans yapan IgM'lerin varlığı nedeniyle IgM testlerinin yetersiz olabildiğini göstermiştir. Ayrıca konjenital toksoplazmozisli çocuklarda ya da reaktivasyonlu bireylerde IgM antikorlarının yükselmeyebileceği de akılda tutulmalıdır (64).

Yeni kazanılmış ve geçirilmiş enfeksiyon ayırımında IgG avidite testi oldukça yol göstericidir. Tanıda tek başına kullanılmayan avidite testi toksoplazma özgül IgG antikorlarının antijene olan fonksiyonel afinitesini göstermektedir ve birçok tanı algoritmasında doğrulama testi olarak kullanılmaktadır (65).

Avidite testi yöntemine göre değişiklikler göstermekle birlikte testin sonucu $\geq 60\%$ ise yüksek avidite olarak değerlendirilir. Yüksek avidite, enfeksiyonun daha uzak bir geçmişte geçirilmiş olduğuna işaret ederken düşük avidite genellikle enfeksiyonun daha yakın geçmişte geçirildiğine işaret eder. Genellikle avidite sonuçları değerlendirilirken, son dört ay üzerinden yorumlama yapılır ve yüksek avidite tespit edildiğinde son 4 ay içinde enfeksiyonun geçirilmiş olma ihtimali dışlanırken, düşük avidite tespitinde ise genellikle son 16 hafta içinde geçirilmiş bir enfeksiyonun varlığından söz edilir. Bununla beraber bazen test sonuçları ara değerler olarak da saptanabilir. Gerek düşük avidite gerekse ara değer avidite, primer enfeksiyondan sonra aylarca-yıllarca persistan kalabilir (65,67). Bu nedenle düşük veya ara değer avidite her zaman yeni geçirilmiş enfeksiyonu göstermeyebilir. Uygun karar verebilmek için avidite testlerinin diğer serolojik testler ile kombine edilmesi önerilir (65). Bu nedenle; avidite testlerinin, yüksek aviditeli antikorları belirlemede yararlı bir doğrulama testi olmasına karşın, düşük ya da sınırdaki avidite testi sonuçlarının yanlış yorumlamaya açık olabilmesi nedeniyle bazı algoritmalarda tek başına doğrulayıcı test olarak kullanılmaması önerilmekte, WB ve PCR ile doğrulamanın da gerekli olabileceği bildirilmektedir (66,67).

GEBELİKTE TOKSOPLAZMA ENFEKSİYONUNUN SEROLOJİK VE KLİNİK TAKİBİ

Gebelikte toksoplazma enfeksiyonun tanı ve izlemi konjenital toksoplazmoz enfeksiyonuna neden olmasından dolayı özellik arz eder. Gebede enfeksiyonun erken ve doğru tanısı pozitif olgularda fetüsün enfekte olmasına engel olurken negatif olguların da gereksiz tedavi almasına engel olur.

Serokonversiyon konağın immün yanıtı ile ilişkili olduğundan, özel konak içinde yer alan gebelik sürecinde de serokonversiyon özellik arz eder. IgG ELISA'nın duyarlılığı ve özgüllüğü %100 olarak bildirilmekle beraber gebelerde pozitif IgG sonucunun, IgM, IgG avidite, IgA veya IgE antikorlarının araştırılmasından sonra yorumlanması gerektiği ve ancak bu şekilde enfeksiyonun muhtemel zamanı hakkında görüş oluşturulabileceği ifade edilmektedir (57,67). Gebelerde IgG antikor pozitif iken IgM antikorunun saptanamaması annede kronik toksoplazmoz göstermektedir. Göbek kordonundan alınan kan örneğinde IgM, IgA, IgE antikorlarının ELISA yöntemiyle araştırılması gerekmekte ve tespit edildiğinde tanı koydurucu olduğu bildirilmektedir (20). Toksoplazmaya özgül IgA antikorları fetüs ve yenidoğanda konjenital enfeksiyonu göstermede tek başına, akut ve kronik olgularda ise IgM ve IgG antikorları ile birlikte kullanıldığında tanısal yarar sağlamaktadır (57).

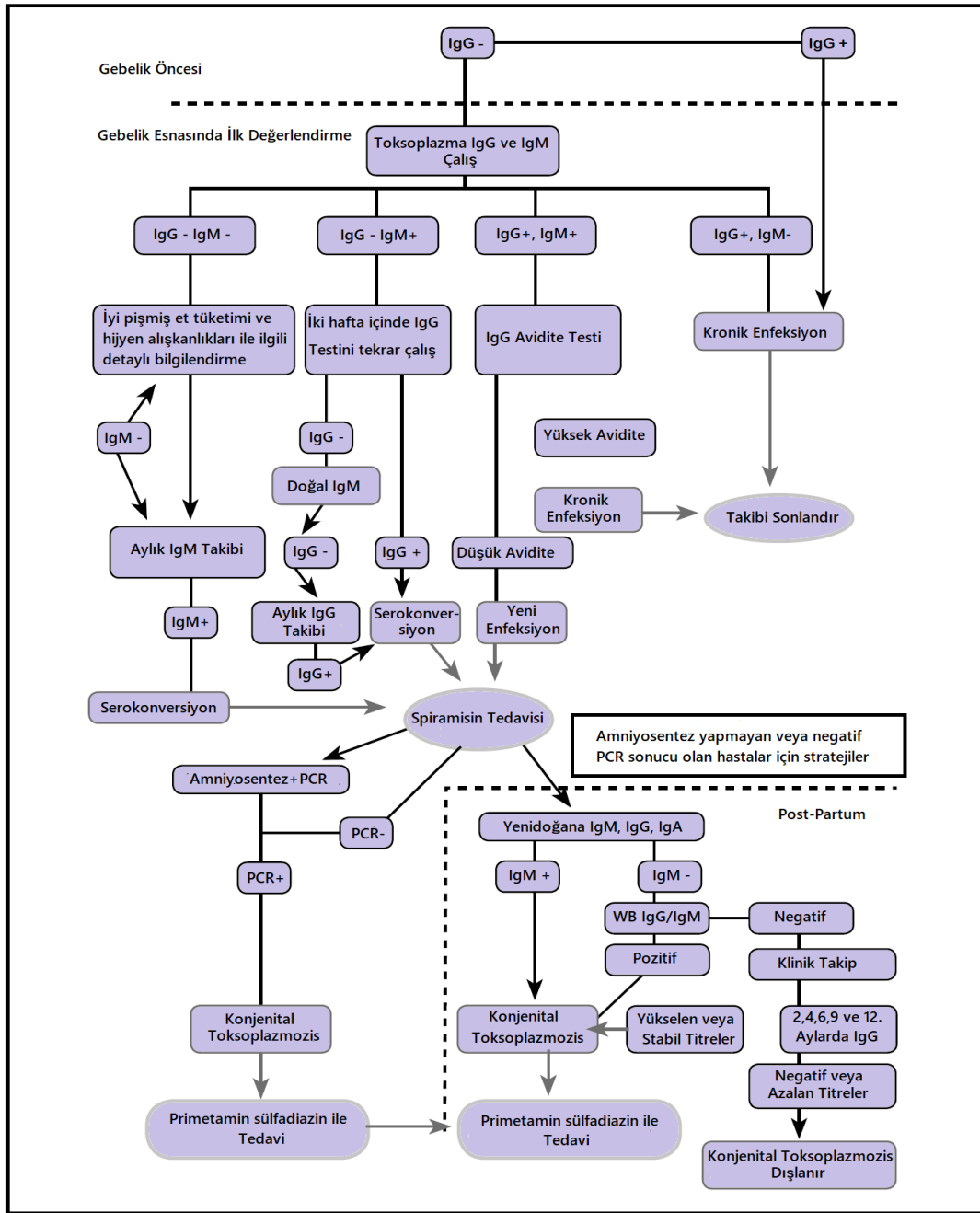
Toksoplazma IgG pozitif ve IgM negatif olan olgularda annenin immün sistemini baskılayan koşullarda (AIDS, immünosüpresif ilaç kullanımı) IgG titresinin yükselişi reenfeksiyonun ve reaktivasyonun göstergesidir (36). Anne immün sistemini baskı altına alacak hastalık veya ilaç kullanımı olmadığı takdirde reenfeksiyon şansı yok denecek kadar azdır. AIDS, Hodgkin gibi immün sistemin baskılandığı hastalık ya da ilaç kullanımı halinde enfeksiyonun reaktif olabileceği belirtilmektedir. Gebeliğin kendisinin de immünosüpresif bir durum olması enfeksiyonun reaktivasyonunu önemli kılar (68). Primer toksoplazmozda tespit edilen özgül IgM'in akut enfeksiyonu gösterirken, reaktivasyonda IgM sıklıkla tespit edilemez. Reaktif toksoplazmozda IgG titresinde belirgin bir değişiklik genellikle olmaz (69).

Konjenital *T. gondii* enfeksiyonunu önlemek için gebelik öncesi dönem ve gebelik döneminde serolojik testler belirli algoritmalar şeklinde toksoplazma serokonversiyon durumunun izlenebilmesi için tarama testleri olarak kullanılmaktadır. Gebelerde izlenecek serolojik tanı algoritmasında kullanılan testler ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Bu testler Fransa, Belçika, ve Avusturya’da farklı şekilde uygulanmaktadır (70-72). Fransa, Belçika, İtalya ve Avusturya gibi ülkelerde *T. gondii* IgM ve IgG antikorlarının tüm gebelerde gebeliğin mümkün olan en erken döneminde olmak kaydıyla (ideal olarak 1. trimesterin erken döneminde) sistematik olarak taramasının yapılması ve seronegatif kadınların her ay ya da her trimesterde takibine devam edilmesi önerilmektedir (61). İtalya’da 2010 yılında yapılan bir çalışmada gebelerin ilk üç aylık dönemden sonra rutin olarak serolojik değerlendirmeye tabi tutulmasının, bu dönemde olası bir akut enfeksiyonu değerlendirme ve yönetmede kolaylık sağlayacağı ifade edilmiştir. Yine İtalya’da gebelerde toksoplazmoz taramalarına ilişkin yasal düzenleme gereği, gebeliğin on üçüncü haftasında serolojik tarama yapılmakta ve seronegatif kadınlarda doğuma kadar toplamda 5-7 adet serolojik tarama olacak şekilde 30 – 40 günde bir serolojik testler tekrarlanmaktadır (73). Bununla beraber İngiltere, Hollanda veya Norveç’te tarama testlerinin rutin olarak kullanımı önerilmemektedir (74,75). Avusturya, Danimarka ve Hollanda’da yapılan kohort çalışmalarında seronegatif kadınlarda erken teşhis ve tedavi protokolleri uygulanmış ancak yakın serolojik takibin faydalı olduğuna dair hiçbir kanıt gösterilememiş, enfekte olan çocuklarda doğum öncesi veya doğum sonrası tedavi ile nörolojik veya görme bozukluğuna ilişkin güvenilir bilgiye ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (76). Buna ek olarak randomize kontrollü çalışmalarda doğum öncesi tedavinin etkin olduğu bildirilmemiştir (77,78). Gebelik sırasında serokonversiyon yanıtının da farklılıklar gösterebilmesi yine gebelik taramalarının yararı konusunda farklı görüşlerin oluşmasına neden olurken diğer yandan sistematik taramaların yapılmaması gebe popülasyonunda serokonversiyonun izlenememesi ile sonuçlanmaktadır. Tüm bu avantaj ve dezavantajlar doğrultusunda hala gebelik sırasında Toksoplazmozis taraması yapılması konusunda tam bir konsensus sağlanabilmiş değildir (22,79,80).

Gebelerde toksoplazmoz yönünden yapılacak olan taramalarda ilk trimesterde IgM ve IgG antikorlarına bakılması önerilmekte, her iki test sonucunun da negatif olması durumunda akut enfeksiyon dışlanabilmektedir. İlk iki trimesterde, ileri derecede immünsüpresif hastalar dışında, IgM antikorları negatif iken IgG antikorlarının saptanması çoğu zaman fetal tehdit oluşturmayan kronik maternal enfeksiyonu gösterir. Üçüncü trimesterde, negatif IgM değeri, büyük ihtimalle kronik bir maternal enfeksiyonla uyumludur, ancak gebeliğin erken döneminde akut enfeksiyon ihtimalini dışlamaz (18). Buna karşın gebelik öncesinde veya gebelik esnasında herhangi bir anda IgM antikorlarının saptanması da her zaman yakın zamanda kazanılmış bir enfeksiyon anlamına gelmez (6,81,82). Kanda IgM antikorlarının saptanmasının bir doğrulama testi ile doğrulanması önerilir. Genellikle doğrulama testleri referans laboratuvarında yapılmaktadır (81,83). Testin kesin olarak doğrulanması hatalı pozitiflikleri mümkün olduğunca ortadan kaldıracak, bu şekilde gereksiz medikal abortusların da önüne geçilebilecektir (83). Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında genellikle toksoplazma tanısında avidite testleri yol gösterici olarak kullanılmaktadır. Toksoplazma serokonversiyonu tesbit edilen gebelerde avidite testinde elde edilen yüksek avidite sonuçları, enfeksiyonun en az 3-5 ay önce geçirilmiş olduğunu gösterir. Bir başka ifade ile gebeliğin ilk 3-5 aylık döneminde IgM antikorlarının saptanması ve bu sonuca yüksek avidite sonucunun eşlik etmesi durumunda fetüsün konjenital toksoplazmoz açısından risk taşımadığı düşünülür (66). Buradan hareketle gebeliğin ilk 24 haftası içinde özellikle ilk 16 haftada yapılan tarama testleri ve pozitiflik saptandığında yapılan avidite testleri ile gebeliğin başında enfeksiyon ile ilgili durum tespiti yapılmış, bu şekilde hem gebeliğin ileri dönemlerindeki test maliyeti de düşürür hem de gebenin izleminin daha kolay olması sağlanır. Erken dönemde izlenecek bu algoritma amniyon sıvısında PCR testi gibi gereksiz invazif testlerin yapılması ve gebenin gereksiz spiramisin ile tedavisini hatta gereksiz medikal abortus işlemlerinin de azaltılmasına katkı sağlar (66,83,84).

Gebelikte konjenital toksoplazmoz tanısında izlenecek yol ve tanı algoritmalarında Cortes ve arkadaşlarının tanımladığı algoritmaya göre gebelik

esnasında ilk değerlendirmede IgG ve IgM testleri çalışılır. İki testin beraber pozitifliği durumunda avidite testi yapılır, dūřuk avidite sonucunda spiramisin tedavisi başlanır. Yūksek avidite çoğunlukla geçirilmiş enfeksiyonu gōsterir. IgG antikoru pozitif IgM antikoru negatif olduğu durumda serokonversiyon gelişmesi durumunda tedavi başlanır. Her iki antikor negatifliğinde gebeye hastalıktan korunma yolları anlatılır. Serokonversiyon durumunda tedavi başlanır. IgG pozitifliği ve IgM negatifliği geçirilmiş enfeksiyonu gōsterir ve takip sonlandırılır. Tedavi alan gebelere 16. hafta sonrası amniyosentez önerilir, PCR pozitifliği durumunda konjenital toksoplazmozis tanısı konur ve primetamin sūlfadiazin tedavisine geçiş yapılır. PCR testi negatif ise spiramisin ile tedaviye devam edilir. Tedavi alan gebelerin çocuklarında dūzenli serolojik takip yapılır. Doęumda veya takip esnasında IgM antikoru pozitif saptanırsa bebeğe primetamin sūlfadiazin tedavisi başlanır (şekil 2) (85).



Şekil 2: Gebelikte toksoplazmozis tanı ve tedavi akış şeması (85)

FETÜS VE YENİDOĞANDA KONJENİTAL TOKSOPLAZMOZUN ÖN TANISI, İZLEM VE TAKİBİ

Konjenital toksoplazmozun tanısı fetal dönemde doğumdan önce yenidoğan döneminde ise doğum esnasında alınan serumlarda özgül IgM ve IgA tipi antikorların tesbitiyle konur. Yenidoğanda sabit veya artış gösteren SFBT ve IFAT IgM antikorlarının tesbiti ile konjenital toksoplazmozun tanısı koyulur. Histopatolojik olarak doku kistlerinin plasenta, fetüs ve yenidoğanda tespiti ile de tanı konulabilir ve bu yöntem kesin tanı yöntemidir (18). Gebelik sırasında serolojik testlerde akut edinilmiş enfeksiyona ilişkin kesin ya da şüpheli tanı ve ayrıca ultrasonografik muayenesinde (hidrosefali ve / veya kalsifikasyon gibi) fetal hasar olduğuna dair kanıtlar varsa amniyotik sıvı tüm olgularda PCR ile test edilmelidir. PCR testi pozitifliği konjenital toksoplazmozis tanısı koydurur (18).

Kanında antikor bulunan annelerden doğan bütün yenidoğanlar, maternal IgG'nin plasentadan yenidoğana geçmesi nedeniyle pozitif IgG titrelerine sahip olacaklardır. Bu titreler çok yüksek olabilir, ancak aylık kontroller yapıldığında %50 oranında azalmalar görülecektir. Plasental bariyerden fetüse geçemeyen IgM tipi antikorların yenidoğanda gösterilmesi konjenital enfeksiyonun daha güvenilir bir belirticidir. Tek serum örneğinde IgM tipi antikorların tesbiti yakın zamanda kazanılmış enfeksiyonun göstergesi olarak kullanılamaz. Çünkü primer enfeksiyondan 12 yıl sonra bile toksoplazmaya karşı yüksek düzeylerde özgül IgM antikorları tespit edilmiştir. Ayrıca bazı özel durumlarda ve hastalığın plasentaya olan etkisinden dolayı plasental bariyerde oluşan defektler nedeniyle %1'den daha az bir olasılıkla maternal geçiş olabilmektedir (41). Doğumda semptom bulunmayan konjenital toksoplazma enfeksiyonlu çocukların takiplerinde; Fransa'da yapılan bir araştırmada dört yaşına kadar 48 çocuğun dokuzunda (%18), Birleşik Devletler kökenli bir araştırmada dokuz yaşına kadar 13 çocuğun 11'inde (%88), Hollanda'da yapılan bir araştırmada ise 20 yaşına kadar 11 çocuğun dokuzunda (%82) koryoretinit meydana geldiği bildirilmektedir. Ayrıca %0-38 arasında değişen oranlarda nörolojik gelişmede gecikme ve %10-30 oranında orta derecede işitme kaybı meydana geldiği bildirilmektedir. Bu veriler de konjenital toksoplazma enfeksiyonunun çocukta

uzun vadede %85 oranında sekele sebep olan ciddi bir sağlık problemi olduğunu desteklemektedir. Ancak asemptomatik olguların takibiyle ilgili araştırmalardaki vaka sayılarının yetersiz olması ve gebelik esnasında tedavi alan vakalardan elde edilen sonuçların bu araştırmalarda bildirilenlerden farklı olması bu sonuçların dikkatli bir şekilde ele alınması gerektiğini ve uzun süreli prospektif çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu dűřündürmektedir (46).

Konjenital toksoplazmoz tanısında serolojik verilerin sađlıklı bir řekilde deđerlendirilebilmesi için anne ve bebek eř zamanlı incelenmelidir. Hem annenin hem de bebeđin serum numuneleri pozitif ise, infant serumu 1-2 hafta içinde bir daha çalıřılmalıdır. Eđer IgM maternal kazanılmıřsa IgM yarılanma mrű yaklaşık beř gűn olduđundan kısa sűrede IgM dűzeyi çok fazla miktarda azalacaktır. İnfant IgM dűzeyi sabit veya sűrekli yűkseliyorsa enfeksiyon için tanı koydurucudur. Anne negatif infant IgG ve IgM pozitif ise aktif enfeksiyonu, anne pozitif infantta IgM için haftalık, IgG için aylık yarı yarıya titre dűřűřű maternal geçiři veya transfűzyon ile geçiři gösterir (řekil-2) (41).

2.6. TEDAVİ

T. gondii için önerilen ilaçlar genellikle primer olarak takizoitlere etkili olan, doku kistlerine karřı etkili olmayan ilaçlardır. Sađlıklı bireylerde etkin bir zgűl tedavi gösterilememiřtir ve anti-Toksoplazma ajanlarının potansiyel toksisitesi nedeniyle nadiren endikedir. Tedavi, hastalık uzadıđı zaman veya nadir grűlen ađır formlarda dűřűnűlebilir. Klinik olarak aktif hastalıđı olanlarda, konjenital toksoplazmoz tanısı alanlarda ve immunsuprese bireylerde tedavi önerilmelidir. Enfeksiyonu gebelikte alan kadınlarda ve toksoplazma antikoru pozitif olan yenidođanlarda tedavi tartıřmalıdır. Ancak yenidođanda IgM antikorları kaybolana kadar profilaktik tedavi önerilmektedir (86). Primetamin, tedavide kullanılabilecek en etkili anti-Toksoplazma ajanıdır (87). *T. gondii* için kombine tedavi rejimi de uygulanabilir. İkinici ajan olarak sűlfadiazin gibi primetamin ile sinerjistik etkili bir ajan ya da klindamisin eklenebilir (47). Klindamisin ise belli durumlarda kullanılabilen bir ajandır. Azitromisin, klaritromisin, dapson ve ko-trimoksazol gibi ajanların tedavideki yeri netlik

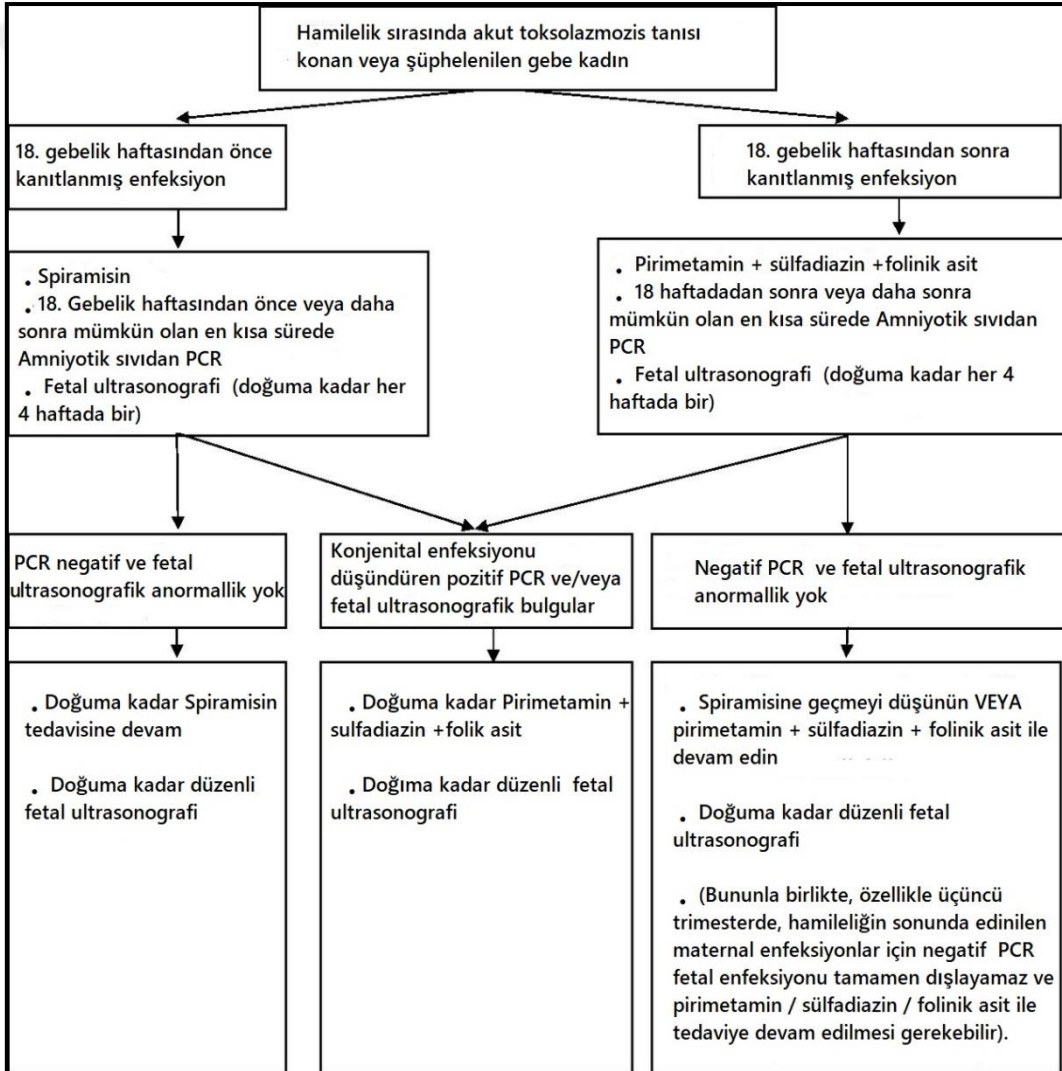
kazanmamıştır. Bu ajanlar sadece yukarıda bahsedilen tedavi rejimlerine alternatif olarak ya da destek amaçlı kullanılabilir (87).

Gebelikte akut toksoplazma enfeksiyonunun tedavisindeki amaç, parazitin fetüse geçmesini önlemek, eğer geçmiş ise enfekte fetüste doku hasarını önlemektir. Gebe kadında, primer enfeksiyon tedavi edilmez ise konjenital toksoplazmoz riski %4-6 arasındadır, bu nedenle annede akut toksoplazma enfeksiyonu tanısı sonrası tedaviye hemen başlanmalıdır. *T. gondii* akut maternal enfeksiyondan 4-8 hafta sonra plasentadan geçer. Fetüste enfeksiyonu önlemek için antiparazitik tedaviye bu süre içinde başlamak gerekir. Tedavi gebelik boyunca devam etmelidir. Parazitin transplasental geçiş riskini azaltmak için kullanılabilecek en emniyetli ajan spiramisin'dir. Toksoplazmozun farklı klinik antitelerinde kullanılabilecek ajanlar temelde aynı olmasına rağmen doz ayarlamasına dikkat etmek gerekir (46,87,88). Fetüste prenatal tanı ile enfeksiyon tanısı konursa primetamin (0.5-1 mg/kg/gün) ve sulfadiazin (50-100 mg/kg/gün) kombinasyonu verilip sonra 3 hafta spiramisin 3gr/gün uygulanabilir. Fetal enfeksiyon kordosentezle doğrulanırsa, antiparazit tedavi konjenital hastalığın şiddetini azaltmak için verilir. İlaç değişimli 3 haftalık tedavi kürleri doğuma kadar devam eder (46). Tekrarlayan abortus öyküsü bulunan ve serolojik titreleri pozitif olan gizli enfeksiyonlu gebe bir kadında, yeterli veriler sağlanana kadar profilaktik olarak primetamin uygulaması yapılmalıdır (89). Tedavi sonuçlarının istatistiksel analizi; kontrol grubunun olmaması, maternal enfeksiyonun ve tedavi başlangıcının farklı zamanlarda olması nedenleri ile yapılamamaktadır. Bazı çalışmaların sonuçlarına göre tedavi ile fetal enfeksiyon ve konjenital toksoplazmoz riski %60-100 oranında azaltılabilir (88).

Yvonne ve arkadaşlarının tedavi algoritmasında hamilelik sırasında akut toksoplazmoz şüphesi olan gebelerde izlem amniyon sıvısında PCR testi ve USG incelemesi ile yapılır. Enfeksiyonun 18. gebelik haftasından önce kanıtlanmış olduğu toksoplazmozisde spiramisin tedavisi başlanır ve en kısa sürede amniyosentez sıvısından PCR testi yapılır. Ultrasonografik bulguları normal ve PCR testi sonucu negatifse, düzenli ultrasonografi takibi ve spiramisin tedavisinin

devamına karar verilir. Ancak bu grupta konjenital enfeksiyonu düşündüren PCR pozitifliği ve/veya anormal ultrasonografi bulguları varsa pirimetamin, sülfadiazin, folinik asit tedavisine geçilir.

18. gebelik haftasından sonra kanıtlanmış toksoplazmozisde pirimetamin, sülfadiazin, folinik asit tedavisi başlanır ve en kısa sürede amniyosentez sıvısından PCR testi yapılır. Pozitif PCR ve/veya anormal ultrasonografi bulgularının varlığında tedaviye aynen devam edilir. Ultrasonografi bulguları normal ve PCR testi sonucu negatifse spiramisin tedavisine geçilmesi düşünülebilir (Şekil 3) (90).



Şekil 3: Akut *T. gondii* enfeksiyonu şüphesi olan gebede hamilelik sırasında terapötik algoritma (90).

2.7. EPİDEMİYOLOJİ BULAŞ VE KORUNMA

Dünya çapında yayılıma sahip olan *T. gondii*; insanlar, memeliler ve kuşlar dahil neredeyse bütün sıcak-kanlı hayvanları enfekte edebilen bir zorunlu hücre içi parazittir (91). İnsanlarda enfeksiyon yaygın olarak doku kistlerini içeren çiğ veya az pişmiş etlerin yenmesiyle veya ookistle kontamine su ve yiyeceklerin tüketilmesiyle meydana gelmektedir. Daha az sıklıkta ise konjenital bulaş, enfekte organın nakli, kan transfüzyonu veya laboratuvar kazası ile ortaya çıkabilmektedir (18,33). Laboratuvar kazası veya kan transfüzyonu sonucu oluşan enfeksiyonların ciddi olma potansiyeli olduğundan, bu hastalar tedavi edilmelidir (22). *T. gondii*, sitratlı kanda 4°C'de 50 gün canlı kalabilmekte ve enfeksiyon kan transfüzyonu ile geçebilmektedir (18). Ayrıca seropozitif bir vericiden seronegatif bir alıcıya (kalp, karaciğer, böbrek transplant hastaları) organ nakli de önemli bir potansiyel bulaş yolu olarak karşımıza çıkmaktadır (92). Emzirme sırasında ya da insandan insana direkt bulaş kaydedilmemiştir (22). Gebelik sırasında *T. gondii*'nin fetüse bulaşı, gebelikte primer enfeksiyonun geçirilmesiyle gerçekleşebilir (33). Gebelik öncesi geçirilen enfeksiyonun transplasentalbulaşı (hamilelikten 3 ay öncesine kadarki süre hariç) çok nadirdir (42). Özellikle seronegatif hamile kadınlarda ve immünyetmezlikli hastalarda korunma çok önemlidir. Çiğ etle temastan sonra eller sabun ve su ile iyice 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 tüketilmeden önce yıkanmalıdır. Çıplak elle hayvanların derisini yüzmekten uzak durulmalıdır. Ookistlerle kontamine ihtimali olan arıtılmamış sular içilmemelidir. Pastörize olmamış süt içilmemelidir. Çiğ yumurta yenmemelidir. Özellikle hamile kadınlar kediler, toprak ve çiğ et ile temastan sakınmalıdır. Doğurganlık çağındaki kadınlara

verilen eğitim, et, toprak ve kedi dışkısı ile ilişkili toksoplazmoz korunmasını da içermelidir. HIV enfeksiyonu olan kişiler de dahil olmak üzere, immün sistemi baskılanmış kişiler de enfeksiyonun nasıl önleneceği konusunda eğitilmelidir. Primer toksoplazma enfeksiyonu tanısı konan kadınlara 6 ay gebe kalmaması önerilmelidir (93).

Toplumun yeme ve hijyen alışkanlıkları, coğrafi bölgelerin farklılıkları *T. gondii* seroprevalanslarında değişikliklere yol açmaktadır (22,94). Yaşın artması parazite maruz kalma süresini uzattığından seroprevalans da artmaktadır (18). Cinsiyetler arasında ise anlamlı fark bulunmamaktadır. Enfeksiyon soğuk bölgelerde, sıcak ve nemli bölgelere göre daha az görülmektedir (95). Dünyadaki nüfusun en azından üçte birinin parazitle enfekte olduğu düşünülmektedir (96,97). Ülkelere bakıldığında seroprevalans oranları büyük çeşitlilik göstermektedir. Çin, Güney Kore gibi Uzak Doğu Asya ülkelerinde seroprevalans %10 civarında iken, bir Afrika ülkesi olan Gana'da bu oran %80'i aşabilmektedir. Ülkemizde *T. gondii* seroprevalansını araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların neredeyse tamamı gebe ve doğurgan çağıdaki kadınlar ile hastaneye başvuranları kapsamaktadır (98,99). Ülkemizde yakın dönemde yapılan çalışmalar arasından bazıları Tablo II'de sunulmaktadır.

Tablo II: Türkiye’de Yapılan Çalışmalarda Toksoplazma Seroprevalans Değerleri

Çalışma Yılları	Çalışma Methodu	Çalışma Grubu Sayısı	IgG pozitiflik (%)	IgM pozitiflik (%)	Yazarlar
2012-2013	ELISA* ¹	Gebe (n=7319)	%47,7 IgG	%2,2 IgM	Bakacak ve ark (100)
2009-2014	CMIA* ²	Gebe (n=1046)	%41,1 IgG	%4,3 IgM	Şentürk ve ark (101)
2012-2013	ELISA* ¹	Gebe (n=9809)	%37,6 IgG	%1,1 IgM	Parlak ve ark (102)
2012-2014	CMIA* ²	Gebe (n=1800)	%43,9 IgG	%2,5 IgM	Aynioğlu ve ark (103)
2011-2016	ELISA* ¹	Gebe (n=1284)	%63,0 IgG	%2,0 IgM	Nazik ve ark (104)
2013	ELISA* ¹	Gebe (n=3140)	%28,4 IgG	%1,8 IgM	Akpınar ve ark (105)
2013-2014	ELISA* ¹	Gebe (n=2791)	%27,6 IgG	%1,6 IgM	Çalgın ve ark (106)
2015-2017	CMIA* ²	Kadın (n=4941)	%20,5 IgG	%1,2 IgM	Aydemir ve ark (107)
2013-2016	ELISA* ¹	Gebe (n=2555)	%31,0 IgG	%0,6 IgM	Çınar ve ark (108)

ELISA*¹: Enzymelinkedimmunosorbentassay, CMIA*²:Kemilüminesans immunoassay

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada 01.01.2014-01.01.2019 tarihleri arasında normal gebelik takibi amacıyla Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran 15-49 yaş arasındaki gebelerin *T. gondii* enfeksiyonuna ilişkin klinik ve laboratuvar bulguları ile akut toksoplazma şüphesi ile tedavi alanların fetüs ve yenidoğanlarının enfeksiyona ilişkin durumlarını gösterir kayıtlar değerlendirilmiştir. Çalışma, gebelerin ve bebeklerinin tıbbi kayıtlarının analizine dayanılarak tanımlayıcı araştırmalar sınıfı içinde retrospektif bir kohort çalışması olarak gerçekleştirilmiştir.

ÇALIŞMANIN YÜRÜTÜLMESİ (ŞEKİL-4)

Seropozitivitenin değerlendirilmesi

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran ve toksoplazma enfeksiyonu taraması için laboratuvarımıza gönderilen 4231 gebenin toksoplazma serolojik test sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiş ve toksoplazma seropozitiflik oranları belirlenmiştir. Çalışmaya alınan serumlarda *T. gondii*'ye özgül IgG ve IgM antikorlarının araştırılmasında VIDAS Toxo IgG II (BioMérieux Diagnostik, Fransa) ve VIDAS Toxo IgM (BioMérieux Diagnostik, Fransa) kitleri kullanılmıştır. Testler üretici firmanın önerisi doğrultusunda çalışılmıştır. Sonuçlar IgG ve IgM antikorları için IU/ml olarak hesaplanmıştır. Test sonuçları IgG için ≥ 10 IU/ml pozitif, 8-10 IU/ml ara değer ve < 8 IU/ml negatif şeklinde yorumlanmıştır. IgM için > 0.65 IU/ml pozitif, 0.55 IU/ml ile 0.65 IU/ml arası ara değer, < 0.55 IU/ml negatif olarak yorumlanmıştır. (Tablo III).

Akut toksoplazmozis şüphesi olan gebelerin seçilmesi

Laboratuvarımıza gönderilen toplam 4231 gebede tek başına IgG pozitif olan gebeler ile IgG ve IgM'nin birlikte negatif olduğu 4133 sayıdaki gebe çalışma dışında bırakılmıştır. Retrospektif olarak taramalar sırasında IgG ve IgM'nin birlikte pozitif saptanan 97 adet gebe doğrudan çalışma kapsamına alınmıştır. IgG negatif ve IgM pozitif saptanan üç adet gebe serolojik olarak takibe alınmış, üç hafta sonra yeni serum örneği ile IgM ve IgG testleri tekrar çalışılmıştır. Her iki parametrenin negatif çıktığı testler yalancı pozitif olarak değerlendirilmiştir ve bu gebeler (n=2) çalışma dışında bırakılmıştır. Her iki antikorun da pozitifleştiği saptanan bir adet gebe akut enfeksiyon lehine değerlendirilmiş ve bu gebe de çalışma gruba dahil edilmiştir. Bu şekilde laboratuvar bulgularına göre akut toksoplazmozis ön tansı alan 98 gebe çalışma grubunu oluşturmuştur. Bu gebe serumlarında IgG avidite testi yapılmış, toksoplazma IgG avidite testi için VIDAS Toxo IgG avidity (BioMe'rieux, Marcy-l'Etoile, Fransa) ticari kitleri kullanılmıştır. Testler üretici firmanın önerisi doğrultusunda çalışılmıştır. Avidite testleri için avidite indeksi olarak değerlendirme yapılmıştır. Avidite testleri; avidite indeksi sonuçlarına göre düşük, orta ve yüksek avidite indeksi olarak değerlendirilmiştir. Test sonuçları < 0.200 ; düşük avidite (*T. gondii* ile akut primer enfeksiyonda görülebilir), $0.200 - 0.300$; orta avidite (son 6 aydaki primer enfeksiyon ihtimalini gösterir) ve > 0.300 ; yüksek avidite (son 16 hafta içindeki primer enfeksiyonu dışlar) olarak değerlendirilmiştir (Tablo III).

Tablo III: Toksoplazma IgM ve IgG, IgG avidite test sonuçlarının referans aralıkları

	Test Sonucu Referans Aralıkları
IgM Negatif	< 0.55 IU/ml
IgM Ara Değer	0.55 IU/ml - 0.65 IU/ml
IgM Pozitif	> 0.65 IU/ml
IgG Negatif	< 8 IU/ml
IgG Ara Değer	8-10 IU/ml
IgG Pozitif	≥ 10 IU/ml
Düşük avidite	< 0.200
Orta avidite	0.200 - 0.300
Yüksek avidite	> 0.300

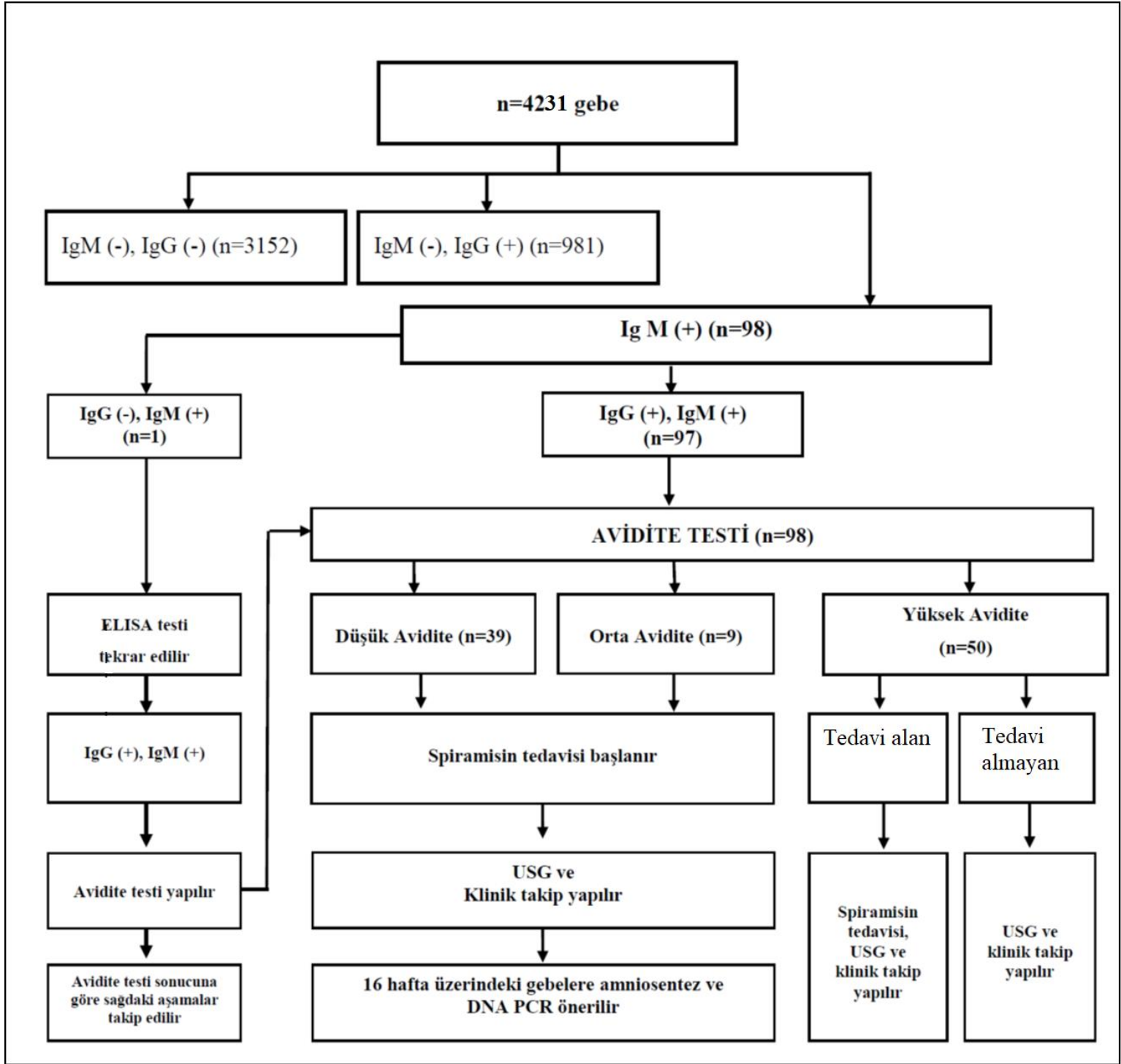
Akut toksoplazmozis şüpheli gebelerde ve fetüs/yenidoğanda tedavi ve takip

Dosya verilerinden 16 hafta ve üzeri gebelere, fetal enfeksiyonu değerlendirmek için amniyon sıvısından PCR testi önerilmiş olduğu ve gebelerin kabul etmesi durumunda amniyosentez uygulandığı saptanmıştır.

Toksoplazmoz ön tanılı gebelere ilişkin protokol gereği olarak düşük ve orta düzey avidite değerlerine sahip gebelere doğrudan spiramisin tedavisi başlanmıştır, yüksek avidite değerlerine sahip gebeler içinde tedavi ile birlikte klinik takip ve fetal USG önerilmiştir. Dosyaları taranan gebelerin ultrasonografik incelemelerde fetüste ventrikülomegali, beyin veya hepatik kalsifikasyon, katarakt, splenomegali, asit, plasentomegali ve şiddetli intrauterin gelişme geriliği (IUGG) gibi fetal anomaliler araştırılmıştır. Klinik izlem ve USG bulgularına göre terminasyonun gerekli olduğu durumlarda hekim ve hastanın ortak kararı ile terminasyon gerçekleştirilmiştir. Terminasyon yapılmayan ve gebelikleri devam edenlere hamilelik boyunca günlük 3x1 gram spiramisin tedavisi başlanmıştır. Bu süre zarfında tedavi alan hastalar periyodik olarak yan etkiler açısından izlenmiştir.

Gebeler ile fetüs ve yenidoğanlar; gebelik dönemi, serolojik sonuçlar, tedavi durumu ve fetüste konjenital toksoplazmozis lehine olan bulgular yönünden değerlendirilmiştir. Ayrıca telefon görüşmesi ile ulaşılan annelere yenidoğanda serolojik testler yapıp yapılmadığı sorgulanmış ve serolojik olarak takip edilmeyen hastalara serolojik takip yapılması gerekliliği anlatılmıştır.

Çalışmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (IBM Inc., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Veriler ortalama veya sayı (yüzde) olarak gösterilmiştir. Ki-kare testi kullanılarak bağımsız değişkenler arasında karşılaştırılma yapılmıştır. P değeri $\leq 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. Bu çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 04/10/2019 tarih ve 2019/10 sayı ile onay alınmıştır.



Şekil 4. IgM pozitif gebelerde hasta takip şeması

BULGULAR

Bu çalışmada 01.01.2014-01.01.2019 tarihleri arasında normal gebelik takibi amacıyla Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran 15-49 yaş arasındaki 4231 gebede *T. gondii* seropozitiflik oranı değerlendirilmiştir. Klinik ve laboratuvar bulguları ile akut toksoplazma şüphesi ile tedavi ve takibe alınan 98 gebe ile bunların fetüs ve yenidoğanlarının enfeksiyona ilişkin durumlarını gösterir kayıtlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar gebelerin yaş grupları, gebelik dönemi, laboratuvar sonuçları, gebelerde tedavi uyumu, fetüs ve yenidoğan bulguları yönünden değerlendirilmiştir.

Gebelerin yaş ortalaması 27.96 ± 4.53 olarak saptanmıştır. Gebelerin gebelik dönemleri incelendiğinde tüm gebelerin %85.8'nün birinci trimesterde oldukları ve yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, %51.1'inin 26-35 yaş arasında olduğu saptanmıştır (Tablo IV).

Tablo IV: Gebelerin yaş grupları ve gebelik dönemine göre dağılımları

Yaş grupları	1.trimester Sayı/ (%)	2.trimester Sayı/(%)	3.trimester Sayı/(%)
15-25 yaş (n=1630)	1381 (38.06)	230 (44.1)	19 (38)
26-35 yaş (n=2200)	1930 (53.2)	248 (47.5)	22 (44)
36-45 yaş (n=401)	348 (9.6)	44 (8.4)	9 (18)
Toplam	3628 (85.8)	522 (12.4)	50 (1.2)

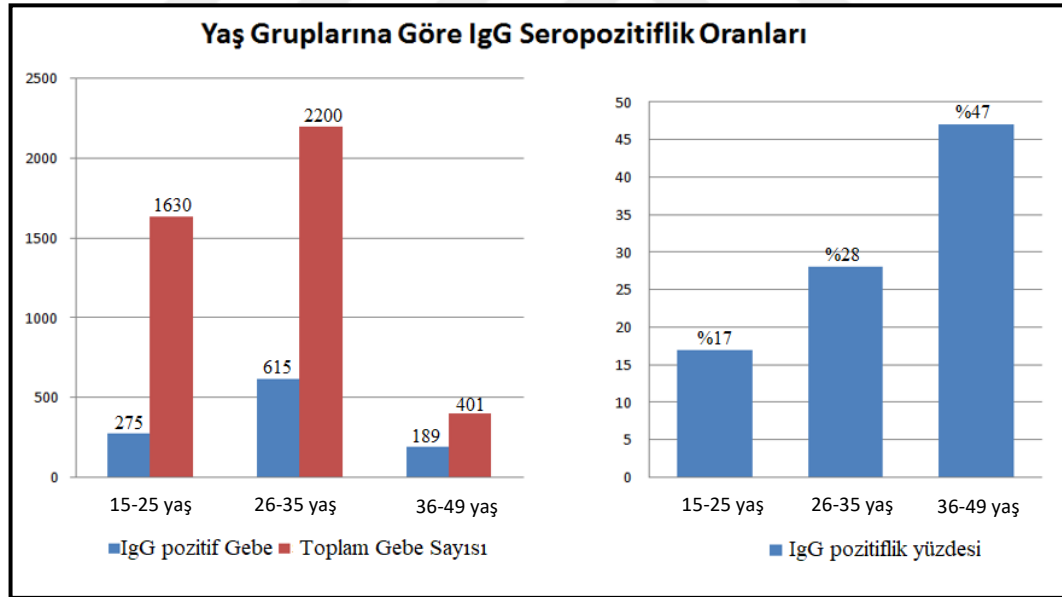
T. gondii antikor sonuçları incelendiğinde, anti-Toksoplazma IgG 1079 hastada (%25.5) pozitif olarak saptanmıştır. 4231 gebenin 3152 (%74.5)'sinin IgG ve IgM antikorları negatif tespit edilmiştir. Geri kalan 981 (%23.2) gebede IgG(+)

ve IgM (-), bir gebede IgG (-) ve IgM (+) iken 97 (%2.2) gebede her iki antikor da pozitif olarak saptanmıştır (Tablo V).

Tablo V: Gebelerin *T. gondii* belirteçlerine göre dağılımı.

<i>T. gondii</i> Belirteçleri (n=4231)	n (%)
IgG (-), IgM (-)	3152(74.5)
IgG (+), IgM (-)	981(23.2)
IgG (-), IgM (+)	1(0.1)
IgG (+), IgM (+)	97(2.2)

Anti-*T. gondii* IgG antikor pozitif olan gebelerin yaş grupları ve gebelik dönemlerine göre dağılımları değerlendirilmiştir. Yaş gruplarına göre en yüksek anti-*T. gondii* IgG antikor oranının %47 ile 36-45 yaş arasında olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (Şekil 5).



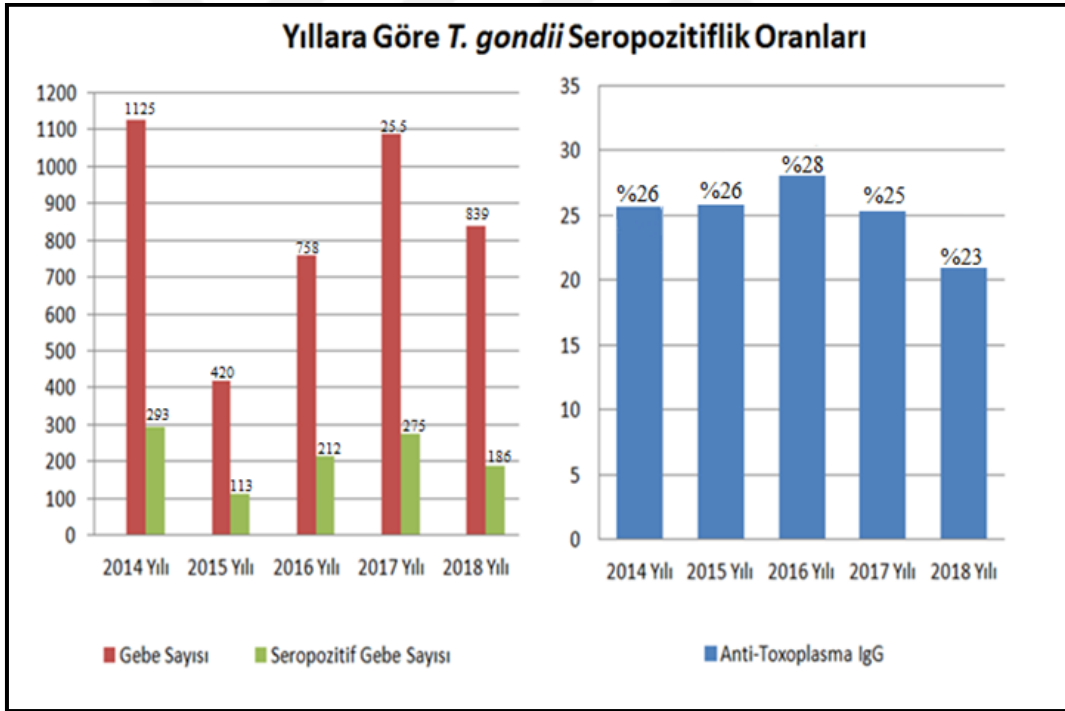
Şekil 5. Yaş gruplarına göre IgG pozitiflik oranları

Tarama verileri incelendiğinde anti-*T. gondii* IgG antikor pozitifliği gebelik dönemine göre incelendiğinde IgG pozitif bulunan gebelerin %95.5 birinci trimester döneminde olduğu saptanmıştır (Tablo VI).

Tablo VI: Anti-T. gondii IgG antikoru pozitiflik oranlarının yaş grupları ve gebelik dönemine göre dağılımı.

Yaş grupları	Gebelik dönemi		
	1.trimester Sayı/(%)	2.trimester Sayı/(%)	3.trimester Sayı/(%)
15-25 yaş (n=275)	258 (93.8)	11 (4)	6 (2.2)
26-35 yaş (n=615)	593 (96.4)	15 (2.4)	7 (1.2)
36-45 yaş (n=189)	179 (94.7)	9 (4.8)	1 (0.5)
Toplam (n=1079)	1030 (95.5)	35 (3.2)	14 (1.3)

T. gondii IgG seropozitiflik oranları yıllara göre incelenmiştir (Şekil 6). Seropozitiflik oranlarında yıllara göre anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.



Şekil 6. Yıllara göre *T. gondii* seropozitiflik oranları

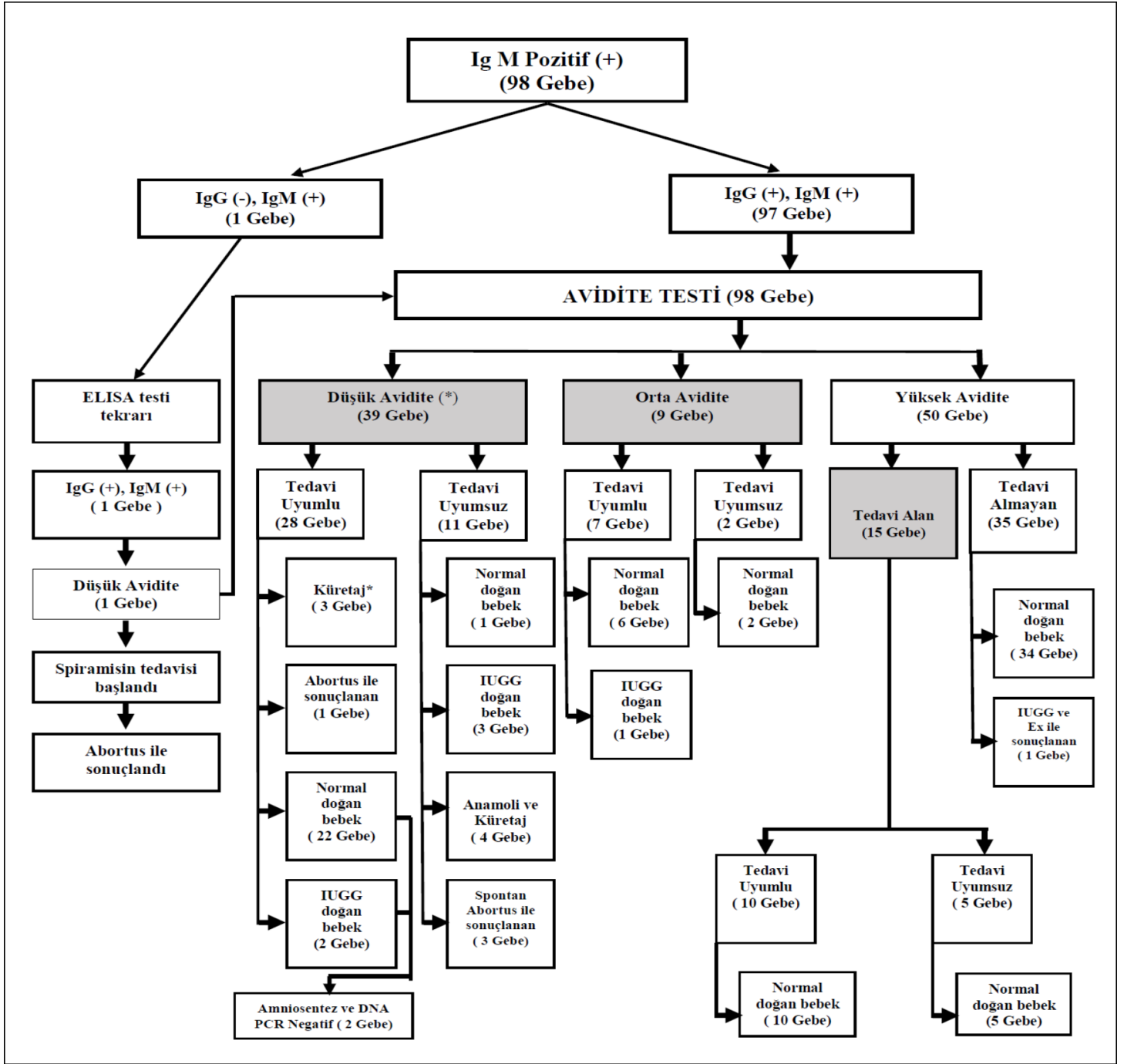
Anti-T. gondii IgM ve anti-T. gondii IgG pozitif bulunan hastalara ait avidite sonuçları değerlendirildiğinde 50 (%51.5) gebede yüksek avidite, 39 (%39.2)'unda düşük avidite saptanırken, dokuz (%9.3) gebenin avidite değeri orta düzey olarak saptanmıştır (Tablo VII).

Tablo VII: Anti-T. gondii IgM ve anti-T. gondii IgG pozitif bulunan hastaların avidite sonuçlarının gebelik dönemlerine göre dağılımı

Gebelik dönemi	Düşük avidite n(%)	Orta avidite n (%)	Yüksek avidite n (%)
1.trimester	32 (82)	6 (66.6)	44 (88)
2.trimester	6 (15.4)	2 (22.2)	6 (12)
3.trimester	1 (2.6)	1 (11.2)	0 (0)
Toplam (n)	39 (39.8)	9 (9.2)	50 (51)

Anti-T. gondii IgM ve anti-T. gondii IgG pozitif bulunan hastalar avidite değerlerine göre toksoplazmozis riski açısından değerlendirilmiş ve gebelik dönemi uygun olanlara PCR testi yapılmak üzere amniyosentez önerisinde bulunulmuştur. Amniyosentez yapılmasını kabul eden iki hasta da dahil olmak üzere tedavi ve takibe alınan tüm gebelerin tedaviye uyumları ile fetüs/yenidoğan bulguları incelenmiştir (Şekil7).

Gebelerin yapılan ultrasonografik incelemesinde 13'ünde IUGG, ikisinde plasental değişiklikler, birinde bağırsak anomalisi, dördünde kardiyak ritim bozukluğu, birinde perikardiyal efüzyon, ikisinde kardiyak anomali, dördünde hidrosefali, ikisinde spina bifida, ikisinde meningomyelosel, ikisinde ventrikülomegali saptanmıştır.



Şekil 7. IgM pozitif olan gebelere ait avidite sonuçları ve yenidoğanların değerlendirilmesi. (*Üç küretaj vakasının birinde USG bulguları normalken diğerlerinde anamoli saptanmıştır.)

IgM (+) ve IgG (+) pozitif bulunan 98 gebenin spiramisin tedavisi uyumu değerlendirilmiştir. Düşük avidite değerlerine sahip 39 gebenin 28'i tedaviye tam uyum sağlarken 11'inde tedavi uyumsuzluğu izlenmiştir. Orta avidite değerine

sahip dokuz (%9.2) adet gebenin yedisi tedaviye tam uyum sağlarken, ikisi tedavi uyumsuz olarak tespit edilmiştir. Yüksek avidite değerlerine sahip elli gebenin 35'i tedaviyi kabul etmedi. Tedavi başlanan 15 gebenin 10'u tedaviye uyum sağlarken, beşi tedaviye uyumsuz olarak tespit edilmiştir.

Tedavi başlanan tüm gebelerin tedaviye uyumu ile fetüs ve yenidoğan bulguları değerlendirilmiştir. Tedavi alan gebelerin 45 (%45.9)'i tedaviye uyum gösterirken 18 (%54.1)'i tedaviye uyum sağlamamıştır. Tedavi uyumlu gebelerin fetüs veya yenidoğanlarının 6 (%13.3)'sı IUGG ve/veya abortus ile neticelenmiştir. Buna karşın tedavi uyumsuz gebelerin fetüs veya yenidoğanlarının 10 (%55.6)'u IUGG ve/veya abortus ile sonuçlanmıştır (Tablo VIII). Tedavi uyumu ile fetüs ve yenidoğan patolojisi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo VIII: Fetüs/Yenidoğan patolojisi ile tedavi uyumu arasındaki ilişki

	Tedavi Uyumu var n (%)	Tedavi Uyumu yok n (%)	P value
Sağlıklı Yenidoğan	39 (86.7)	8 (44.4)	$p < 0.05$
Fetüs/yenidoğanda patoloji	6 (13.3)	10 (55.6)	
Toplam (n)	45	18	

Düşük ve orta aviditeli toplamda 48 gebe ile yüksek aviditeli 50 gebe arasındaki fetüs ve yenidoğandaki patolojileri karşılaştırılmıştır (Tablo IX). Düşük ve orta aviditeli gebeler ile yüksek aviditeli gebelerin fetüs ve yenidoğan patolojisi arasındaki ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo IX: Fetüs/yenidoğan patolojisinin düşük ve orta aviditeli gebeler ile yüksek aviditeli gebeler arasındaki ilişkisi

	Düşük ve Orta Avidite n (%)	Yüksek Avidite n (%)
Sağlıklı Yenidoğan	32 (66.7)	49 (98)
Fetüs/yenidoğanda patoloji	16 (33.3)	1 (2)
Toplam (n)	48	50

TARTIŞMA

Toksoplazmoz dünyanın her yerinde ve Türkiye’de yaygın görülen paraziter bir enfeksiyondur. Birçok memeli ve kanatlıların paraziti olabilen *T. gondii*, insanda yerleşim yerine bağlı olarak farklı belirti ve bulgularla seyreden hastalıklara yol açar. Sağlıklı kişilerde sessiz seyrederken bağışıklık sistemi yetersiz veya baskılanmış kişilerde ciddi sistemik hastalığa neden olan *T. gondii* enfeksiyonu, gebelik döneminde ise akut enfeksiyon geçiren annelerin bebeklerinde konjenital toksoplazmoza neden olabilir.

Zorunlu hücre içi paraziti olan *T. gondii*, akut dönemde fetüse plasenta yoluyla geçer. Enfeksiyon, gebeliğin birinci trimesterinde bulaşırsa sıklıkla ölü doğum ve düşüğe neden olabilir. Birinci trimesterden sonra geçirilen enfeksiyon bebekte özellikle merkezi sinir sistemi ile ilgili ciddi hasarlar oluşturmaktadır. Bunun yanında daha da önemlisi bu bebeklerde doğduklarında enfeksiyonla ilgili hiçbir belirti görülmezken, hastalıkla ilgili bulgular (koryoretinit, işitme kaybı, epileptik nöbetler ve mental retardasyon) doğumdan aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir (107).

Olguların büyük bir kısmı asemptomatik olması yanı sıra semptomatik olgularda da klinik bulguların birçok hastalıkla benzer olması klinik tanıyı zorlaştırmaktadır (108). Bu nedenle toksoplazmoz taramalarında ya da hastalığı düşündüren klinik tablonun varlığında, kesin tanının uygun zamanda alınmış örneklerde doğru ve geçerli bir test yöntemi kullanılarak konulması büyük önem taşımaktadır (109).

Toksoplazmozis gerek ülkemizde gerekse diğer ülkelerde gittikçe artan yaygın enfeksiyöz hastalıklardan biri haline gelmiştir. Toksoplazmozisin genel toplumda prevalansı ABD’de %3-42, İngiltere’de %16-40, Avustralya’da %23, Polonya’da %26, Avusturya’da %33, İspanya’da %32, İtalya’da %19, Belçika’da %53 ve Fransa’da %50-60, Fildişi Sahili’nde %59.4, Tayvan’da %80.7 olarak saptanmıştır (110). Ülkemizde prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte *T.*

gondii IgG seropozitliği %28 ile %70 arasında değişmekte ve yörelere göre farklılık göstermektedir (111,112.). Farklı bölgelerde yapılan çeşitli çalışmalarda *T. gondii* IgG seroprevelansı Şanlıurfa'da %69.6, Hatay'da %52.1, Kocaeli'de %48.3 ve Ankara'da %29.1 olarak bulunmuştur (113,114).

T. gondii IgG ve IgM verilerinin birlikte yer aldığı çalışmalar incelendiğinde ise Kayseri'de IgG için %33,4, IgM için %2,9, Manisa'da IgG ve IgM için sırasıyla %30.8 ve %0.68, Denizli'de IgG için %43.3, IgM için %0.4, Aydın'da IgG için %30, IgM için %2.6, Erzurum'da IgG için %24, IgM için %0.4, Konya'da IgG için %39, IgM için %13.4, İstanbul'da IgG için %35.8, Diyarbakır'da IgG için %32.9, IgM için %8.16 oranlarında pozitiflik saptanmıştır (115-123).

Bu oranların, toksoplazmoz hastalığı için taramanın kanunen zorunlu olduğu İtalya, Avusturya ve Fransa ile benzerlik gösterdiği dikkati çekmektedir. Çalışmamızda toksoplazma seropozitiflik oranı %25.5 olarak saptanmıştır. Bu değer dünya ortalaması ile uyumlu olmakla birlikte, Türkiye ortalamasının altındadır.

Dünyada ve ülkemizde yapılmış olan birçok çalışmada seropozitiflik oranlarının yaşla birlikte arttığı yönünde bulgular mevcuttur (124,125). Çalışmamızda yaş gruplarına göre seropozitiflik oranları incelendiğinde, yaş büyüdükçe seropozitiflik oranının yükseldiği ve yaş grupları ile seropozitiflik arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. Ülkemizde yapılan birçok çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Eşkin R. ve ark.'nın yaş gruplarına göre *T. gondii* IgG seropozitifliğini inceledikleri çalışmada, 17-25 yaş grubunda %52,5, 26-35 yaş grubunda %55,5, 36-49 yaş grubunda ise %73 antikor pozitifliği tespit edilmiştir. Yaş gruplarının artması ile seropozitiflik oranlarının arttığı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu bildirilmiştir (126).

Saraçoğlu ve ark.'nın 231 gebe üzerinde yapmış olduğu çalışmada 25 yaş altındaki gebelerde *T. gondii* IgG pozitifliği %31,3, 26-30, 31-35 ve 35 yaş üzeridekilerde ise sırasıyla %44.1, %44.7 ve %50 oranlarında pozitiflik tespit edilmiştir. Çalışmalarında yaş artışıyla seropozitifliğin de arttığını ve bu bulgunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir ($p<0.05$) (127). Isparta'da 433 gebe üzerinde gerçekleştirilen bir başka çalışmada da 18-25, 26-35 ve 36 yaş ve üzerindeki gebelerde *T. gondii* IgG pozitifliği sırasıyla %21.3, %26.1 ve %38.2 olarak tespit edilmiştir (128). Kölgeliler ve ark. Adıyaman ilinde gebe kadınlar üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada 17-25, 26-35 ve 36-45 yaş gruplarında *T. gondii* IgG pozitifliğini sırasıyla %42.6, %48.6 ve %62.1 olarak tespit etmişlerdir. Yaş gruplarının artması ile seropozitifliğin de arttığını ve bu bulgunun anlamlı olduğunu saptamışlardır (129).

Çekin ve ark. tarafından 2011 yılında Antalya'da 18-49 yaş arasındaki 7520 gebede *T. gondii* IgG ve IgM antikorları ELISA yöntemi ile araştırılmıştır. Çalışmalarında artan yaşla beraber IgM ve IgG antikor seropozitifliğinin de arttığını ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$) (130). Çiçek ve ark. ise Şanlıurfa 'da yaptıkları çalışmada gebe olanlarda ve olmayanlarda anti- *T. gondii* IgG pozitifliğini en yüksek 35-44 yaş grubunda tespit etmiştir ve istatistiksel analizde anlamlılık saptamıştır ($p<0.05$) (131). Bizim çalışmamızda da yaşla birlikte toksoplazmozis prevelansının arttığı saptanmıştır.

Akut toksoplazmozlu gebelerde yüksek bulaş riski ve konjenital toksoplazmoz enfeksiyonu ile infantlarda meydana gelen ağır sekeller, pek çok ülkede toksoplazmoz tarama programlarının geliştirilmesi, test güvenilirliğinin sağlanması ve maliyet uygunluğunun artırılması için önemli adımlar atılmasına neden oldu (132). Meronil V. ve ark.'ları tüm kadınların, toksoplazmoz ile ilgili immünolojik durumlarının hamilelikten önce değerlendirilmesi gerektiğini ve gebelikte toksoplazmoz konusunda danışmanlık almaları gerektiğini ifade etmişlerdir. İtalya'da gebeliğin ilk üç ayında tüm gebeler için tarama programının uygulandığı bununla birlikte gebelik öncesi taramaların artırılması gerektiği, kadınların hamilelik öncesinde ve erken hamilelik sırasında toksoplazmoz testleri

yaptırması için teşvik edilmeleri gerektiği belirtilmiştir. Bunlara ek olarak taramalarda özgül IgG ve IgM antikorlarının taranması gerektiği ve akut toksoplazmoz şüphesi olan vakaların referans laboratuvarına yönlendirilmelerinin uygun olduğu vurgulanmıştır (133).

Bu çalışmaların yanında yine de Avrupa'da anti-Toksoplazma antikorlarının azalan prevalansı hamilelik sırasında serolojik tarama konusunu gündemde tutmaya devam etmektedir. İtalya'nın Legnano bölgesinde ikamet eden 3426 gebe kadında yapılan bir çalışmada, ELISA yöntemi ile IgG seroprevalansı %21.5, ELISA ve enzim bağlı floresan test yöntemleri ile IgM sırasıyla %1.2 ve %0.9 olarak saptanmıştır. Çalışmada IgG aviditesine göre tahmin edilen enfeksiyon insidansı %0.9 olarak bildirilerek sonuçların IgG prevalansındaki azalmayı teyit ettiğini, ancak gebelikte enfeksiyon insidansının yüksek olması nedeniyle yine de anti-Toksoplazma antikorlarının taranmasının sürdürülmesi gerektiği belirtilmiştir (134). Çalışmamızda IgM antikor düzeyi %2.3 olarak saptanmıştır. Türkiye'deki diğer çalışmalardaki veriler de bizim çalışmamızdaki veri ile benzerdir. İtalya'da yapılan çalışmadaki düşük IgM prevalansına rağmen sıkı takip önerisi düşünüldüğünde ülkemizde gebelerde serolojik takip politikasının gerekliliği düşünülmüştür.

Saraçoğlu F. tarafından ülkemizde yıllık doğum sayısının 1,5 milyon civarında olduğu ve gebelerde akut toksoplazma enfeksiyonu insidansının %1-1,5 civarında olduğu ifade edilerek her yıl yaklaşık 7-8 bin gebede yeni toksoplazma enfeksiyonu olduğu sonucuna ulaşılabileceği bildirilmiştir. Buna ek olarak yine tahmini olarak; vertikal geçiş oranının da %40 olarak kabul edilmesi durumunda yıllık üç bin civarında konjenital toksoplazma enfeksiyonu olabileceği ve bunların 300 kadarının şiddetli vakalar olabileceği belirtilmiştir. Bu oranlara göre gebelerde toksoplazma taramasının önemli olduğu bildirilmiş ve ilk testin birinci trimesterde mümkün olduğunca erken uygulanması, daha sonra da testlerin 20-24. haftalar ve 36-38. haftalarda tekrarlanması önerilmiştir (127).

Bu görüşü destekleyen bir başka yayında gebelik öncesi *T. gondii* antikorlarına bakılmayan veya hamileliğin ilerleyen haftalarda *T. gondii* enfeksiyonu yönünden incelenen gebelerde anti-*T. gondii* IgG antikorlarının pozitif olarak tespit edilmesinin, konjenital toksoplazmozis şüphesini ortadan kaldırmadığı belirtilmiştir (129). İlk serolojik araştırmada antikor düzeylerinin pik yapmış olabileceği, bu nedenle toksoplazmaya özgül antikor tespitine yönelik testlerin olabildiğince gebeliğin erken dönemlerinde yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Birinci ve ikinci trimesterde saptanan tek başına IgG pozitifliğinin geçirilmiş enfeksiyonu göstermekte olduğu ve bu durumun aslında fetus için tehlike teşkil etmediği, son trimesterde IgG pozitif ve IgM negatif gebelerde ise genellikle geçirilmiş bir enfeksiyon düşünülmesi gerektiği bildirilmiş, ancak bu durumun erken gebelikte alınmış veya geçirilmiş akut enfeksiyonu dışlamayacağı ifade edilmiştir(135). Erken gebelik döneminde anti-Toksoplazma IgM ve IgG antikorlarının negatif saptanması durumunda ise enfeksiyonun dışlanabildiği ancak bu kişilerin enfeksiyon için risk taşıdıkları ve duyarlı olduklarının akılda tutulması gerektiği belirtilmiştir (129).

Gebelikte akut toksoplazmozis tanısında kullanılan serolojik testler üzerinde tartışmalar vardır, anti-Toksoplazma IgM pozitifliği saptanan gebelerin büyük kısmında medikal abortus düşünülmekte, ancak sadece IgM pozitifliğinin akut enfeksiyonu işaret etmeyebileceği akılda tutulması gerektiği vurgulanmıştır (136). Akut toksoplazmozis tanısında kullanılan serolojik testler ile verilen medikal abortus ve tedavi kararlarının hatalı pozitif test sonuçlarına dayalı olarak yapılması olasılığının özellikle tek serum örneğinde IgG ve IgM düzeylerine bakılma durumlarda daha da sık olabileceği bildirilmiştir. Çalışmalarda IgM antikoru yanında IgA, IgE ve IgG avidite testleri ile *T. gondii* PCR testleri kullanılmasının yeni enfeksiyonların gösterilmesinde etkin olduğunu gösterilmiştir (137).

Yine IgM antikorları ile birlikte pozitif bulunan IgG antikorlarının geçirilmiş bir enfeksiyona mı yoksa akut dönemde olan bir enfeksiyona mı ait olduğunun ayrımının yapılabilmesinde hastada oluşmuş olan *T. gondii* IgG

antikorlarının avidite değerleri araştırılması gerektiği de vurgulanmıştır (138). Ülkemizde gebelik öncesinde *T. gondii* enfeksiyonu için yasal olarak zorunlu bir tarama programının uygulanmamaktadır bununla beraber akut ve geçirilmiş Toksoplama enfeksiyonunun ayırıcı tanısında kullanılan avidite testleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kullanılan yöntemlere göre değişmekle birlikte, yüksek avidite değerine sahip olan kişinin enfeksiyonu en az 3-5 aydan önce aldığı düşünölmelidir. Yüksek avidite değeri daha önce geçirilmiş bir enfeksiyonun, düşük avidite değeri ise yeni geçirilen bir enfeksiyonun belirtici olarak kabul edilir, ancak düşük aviditeli antikorlar serumda aylarca kalabileceğinden avidite değeri düşük çıkmış bir sonuç her zaman yeni kazanılmış enfeksiyon anlamına gelmez (139). Lappalainen ve ark.'ları 16733 gebeden farklı trimesterlerde toplam 44181 serum örneğinde IgG avidite sonuçlarını inceledikleri çalışmalarında akut toksoplazmoz saptanan ve IgG aviditeleri düşük olan gebelerin yaklaşık %10'unun bebeklerinde konjenital toksoplazmoz geliştiğini bildirmişler. Buna karşın ilk trimesterde IgM pozitif ancak IgG aviditesi yüksek olan gebelerin bebeklerinde 12 ay boyunca toksoplazmozun gelişmediğini, sonuç olarak avidite testinin, yüksek duyarlılık ve özgülöğe sahip olduğunu ifade etmişlerdir (140). Lazaric ve arkadaşları Hırvatistan'da 937 gebe kadında yaptıkları çalışmada avidite testlerinin akut enfeksiyonun dışlanması da yararlı olduğu ve hastaların en az %50'sinde gereksiz tedaviyi önlediğini bildirmiştir (141). Bizim alışmada *T. gondii* IgG pozitif bulunan hastalara ait avidite sonuçları değerlendirildiğinde 50 (%51.5) gebede yüksek avidite, 39 (%39.2)'unda düşük avidite saptanırken, dokuz (%9.3) gebenin avidite değeri orta düzey olarak saptanmıştır. Düşük ve orta düzey avidite değerlerine sahip olan gebelerde yüksek düzey avidite değerlerine sahip gebelere göre fetüs ve yenidoğan patolojilerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptanmıştır.

Amniyon sıvısından yapılan PCR testi tanının kesinleştirilmesinde kullanılan bir yöntem olmakla birlikte invaziv bir girişim olması nedeniyle her zaman uygulanamamaktadır. Olası fetal enfeksiyon varlığının tespit edilmesi

amacıyla testin 18. gebelik haftasından amniyosentez ile alınan amniyon sıvısından yapılması gerektiği bildirilmiştir (142).

Yine Oliveiera Azevedo ve ark.'nın 2016 yılında yaptıkları meta analizde amniyon sıvısında PCR yöntemiyle *T. gondii* DNA araştırılmasının fetal toksoplazmozis tanısında en iyi yöntem olduğu bildirilmiştir (143). Tek başına IgM pozitif olan gebelerde laboratuvar tanısının kesinleştirilmesi için amniyon sıvısından PCR testinin yapılmasının gerektiği buna ek olarak tanının klinik ve ultrasonografik bulgularla desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir (104). Durukan H. ve ark.'nın yaptığı çalışmada ilk trimesterde anti-*T. gondii* IgM pozitif bulunan ve aviditesi düşük çıkan 112 hastaya, ayrıca anti-*T. gondii* IgM pozitif olup IgG negatif bulunan 13 hastaya bulaşın erken döneminde olabilecekleri şüphesiyle amniyosentez ve PCR önerilmiş ve 61 gebeye bu işlem uygulanmıştır. Sadece bir hastada PCR pozitif tespit edilmiştir (142). Donadono ve ark.'nın akut toksoplazmozis kabul ettikleri 564 gebenin 256'sına (%45.4) amniyosentez yapıldığı araştırmalarında olguların 47'sinde *T. gondii* PCR pozitif olarak saptanmış, antibiyotik tedavisi uygulanan gebelerin USG takipleri ile büyük çoğunluğunda konjenital toksoplazmoz ile uyumlu fetal anomaliler saptanmış, hatta üçte birinde spontan abortus meydana gelmiştir (144). Tüm bu bulgular amniyon sıvısında PCR testinin çalışılmasının önemini ve serolojik testlerin akut toksoplazmoz şüphesinin doğrulanmasında yeterli olmadığı görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda gebelik dönemi uygun olan şüpheli akut toksoplazmoz enfeksiyonu düşünülen gebelere PCR testi yapılmak üzere amniyosentez önerisinde bulunulmuş ancak sadece iki düşük aviditeli gebe amniyosentez yapılmasını kabul etmiştir. Her iki gebede de PCR testi sonuçları negatif olarak izlenmiştir. PCR testinin çalışma grubumuzun büyük bir çoğunluğunda yapılamamıştır. Konjenital toksoplazmoz tanısındaki en önemli bulgu olan yenidoğanların serolojik takibinin yaptığımız telefon görüşmeleri ile yapılamadığı saptanmıştır. Her iki durum da çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir.

Donadono ve ark.'nın akut toksoplazmozis kabul ettikleri 564 gebenin tamamına düzenli ultrasonografik takip yapılmıştır. Yedisinde fetüste ventrikülomegali, üçünde intrakraniyal kalsifikasyon, dördünde IUGG, dördünde hepatik anamoli, birinde asit saptanmıştır (144). Castilho-Pelloso ve ark.'nın yaptığı çalışmada ultrasonografik veriler 290 kadından 204'ünde (% 70.3) mevcuttu. Yapılan ayrıntılı ultrasonografik incelemede 13 vakada (% 6.4) değişiklik olduğunu belirlenmiştir. Saptanan değişiklikler beş olguda oligohidramnios, iki olguda polihidramnios, iki olguda plasental değişiklikler, bir olguda fetal kardiyak aritmi, bir olguda anensefali olarak ortaya konmuştur (137). Wallon ve ark.'nın yaptığı çalışmada 1624 akut toksoplazmozis şüpheli gebelerin takibinde sekiz gebede ultrasonografi incelemesinde anamoli görülmüştür. Diesel ve ark.'nın yaptığı çalışmada retrospektif olarak değerlendirilen akut toksoplazmozisli 65 gebenin altısında ultrasonografik bulgu saptanmıştır. Dikkat çekici bulgular periventriküler kalsifikasyon, ventrikülomegali, hidropsfetalis olarak öne çıkmıştır (145).

Çalışmamızda IgM pozitifliği olan gebelerin yapılan ultrasonografik takiplerinde 13'ünde IUGG, ikisinde plasental değişiklikler, birinde bağırsak anomalisi, dördünde kardiyak ritim bozukluğu, birinde perikardiyal efüzyon, ikisinde kardiyak anomali, dördünde hidrocefali, ikisinde spina bifida, ikisinde meningomyelosel, ikisinde ventrikülomegali saptanmıştır. Konjenital toksoplazmozis takibinin bir yıla kadar uzatılarak geç sekellerin de ortaya konması gerekmekte iken çalışma grubumuzda bebeklerdeki sekellerin varlığı sadece anneler ile yapılan telefon görüşmelerine dayanılarak sorgulanabilmıştır.

Gebelikte *T. gondii* enfeksiyonunun tedavisinde hedefler olası maternal aktif enfeksiyonun fetüse geçişini engellemek ve fetüs önceden enfekte olmuş ise parazit yükünü azaltarak olası sekelleri en aza indirmektir. Bu hedeflere ulaşmak için tek başına spiramisin, spiramisin sonrasında primetamin + sülfadiyazin kombinasyonu veya sadece primetamin + sülfodiyazin kombinasyonu kullanılabilmektedir (142).

Spiramisin plasentada birikerek maternal-fetal geçişin engellenmesine katkıda bulunur. Bazı çalışmaların sonuçlarına göre tedavi ile fetal enfeksiyon ve konjenital toksoplazmoz riski %60-100 oranında azaltılabilir (88). Buna karşın spiramisin tedavisinin plasentadan parazitin geçişini tam olarak değil kısmen engelleyebildiği, bu nedenle bazı olgularda fetal enfeksiyonu başarılı bir şekilde engelleyebilirken, bazılarında engelleyememekle birlikte fetal *T. gondii* yükünü azaltarak hastalığın ağır formu yerine orta-ılımlı seyretmesini sağladığı, bazılarında ise hastalığı ve sekelleri engelleyemediği bildirilmiştir (136). Wallon ve ark.'nın yaptığı çalışmada etkili anti-Toksoplazma tedavisinin, hamilelik sırasında erken dönemde uygulandığında vertikal geçişi önemli ölçüde azalttığı ve klinik sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir (145). Çalışmamızda da akut toksoplazmozis şüphesi bulunan ve spiramisin tedavisi başlanan gebelerde tedavi uyumu ile fetüs ve yenidoğan patolojisi varlığı incelenmiştir. Tedaviye uyumlu gebelerin fetüs veya yenidoğanlarının 6 (%13.3)'sı IUGG ve/veya abortus ile neticelenmiştir. Buna karşın tedaviye uyumsuz gebelerin fetüs veya yenidoğanlarının 10 (%55,6)'u IUGG ve/veya abortus ile sonuçlanmıştır. Bu sonuçların da gebelikte akut toksoplazmozis tedavisinin önemini destekler nitelikte olduğu düşünülmüştür.

Gebelikte toksoplazmozis tedavisinin incelendiği bir başka çalışma ise Cortina-Borja ve ark. tarafından yapılmış ve bu çalışmada doğum öncesi tedavinin konjenital toksoplazmozun ciddi nörolojik sekel riskini % 75 oranında azaltabileceği saptanmıştır. Bu çalışmada tedavi edilmiş annelerden doğan bebek grubunda, tedavi edilmemiş annelerden doğan bebek grubuna kıyasla göz bulgularının % 62.5, hidrosefali olgularının ise % 38.5 oranında daha az olduğu bildirilmiştir. Gebelik sırasında anti-parazitik tedavinin enfekte bebeklerde daha iyi bir klinik sonuca katkıda bulunduğunu ifade ederek, hamile kadınlarda *T. gondii* tarama programlarının ve hamilelik sırasında primer toksoplazmoz geçiren gebelere yönelik tedavi programlarının uygulanmasının vertikal geçişi, klinik belirtilerin sıklığını ve ciddi konjenital toksoplazmoz oluşumunu azaltacağını ve bu programların ABD'de uygulanması gerektiğini bildirmişlerdir (147).

Thiébaud ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise tedavinin başlanma zamanı ile fetüse bulaş olasılığı araştırılmış serokonversiyon sonrası üç ile sekiz hafta arası tedavi başlanan gebelerde vertikal geçişte azalma eğilimi olduğu saptanmıştır. (148).

Gebelikte toksoplazmoz enfeksiyonuna ilişkin risk faktörleri ve nüfusu eğitmenin öneminin değerlendirilmesi üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalar, geniş kapsamlı toplumsal eğitim programlarının gerek gelişmiş gerekse gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyonun insidansının düşürülmesine yardımcı olduğunu göstermektedir. Ülkemizde de topluma yönelik özellikle gebelik öncesi dönemde yapılması gereken tarama testleri, erken gebelik dönemindeki gebe izlemi, hastalık şüphesi olduğunda ise tedavi şansının olduğu yönünde bilgilendirmeler yapılmalı ayrıca sağlık profesyonellerine yönelik olarak da konjenital toksoplazmoz riski olan bebeklerin geç sekellerin izlenmesine yönelik düzenli takiplerinin yapılması için standart yaklaşımların sağlanması için gerekli eğitimlerin planlanması gerektiği düşünülmektedir.

Tanının doğru zamanda doğru tanı yöntemleri ile konulması gebelerde gereksiz tedavi ve müdahaleyi de azaltacaktır. Yine uygun dönemde başlanan tedavi ile bu tedaviye gösterilen uyum bebekte konjenital enfeksiyon oluşma riskini de önemli bir oranda azaltmaktadır. Tüm bunlara ek olarak akut toksoplazmozis şüphesi ile takip edilen annelerden doğan bebeklerin serolojik göstergeleri ile birlikte bir yıl süresince izlenmesi tanının doğrulanması ve geç sekellerin saptanması için önemlidir. Toksoplazmozun vertikal geçişini azaltmak ve çocuklarda erken ve geç komplikasyonları önlemek için gebe kadınlarda toksoplazmozis tanı ve tedavi için standart bir yaklaşımın oluşturulması önemlidir. Yine uluslararası önerilen prosedürlere ek olarak, doğrulayıcı tanı, hamile kadınlara ve yenidoğanlarına bakım sağlayan çeşitli hizmetlerin entegrasyonu da önemlidir. Ülkemizde de anne ve bebeklerde izlenecek tanı, tedavi ve takip yaklaşımlarının standardizasyonunun sağlanması ile gebelik ve konjenital toksoplazmoza ilişkin daha sağlıklı verilerin oluşturulabileceği düşünülmektedir.

SONUÇLAR

1) *T. gondii* antikor sonuçları incelendiğinde, anti-Toksoplazma IgG 1079 hastada (%25.5) pozitif olarak saptanmıştır. 4231 gebenin 3152 (%74.5)'sinin IgG ve IgM antikorları negatif tespit edilmiştir. Geri kalan 981 (%23.2) gebede IgG (+) ve IgM (-), bir gebede IgG (-) ve IgM (+) iken 97 (%2.2) gebede her iki antikor da pozitif olarak saptanmıştır.

2) Çalışmaya dahil edilen bütün gebeler incelendiğinde toksoplazma IgG ve toksoplazma IgM için seropozitiflik oranları sırasıyla %25.5 ve %2.3 olarak saptanmıştır.

3) Anti-*T. gondii* IgM ve anti-*T. gondii* IgG pozitif bulunan hastalara ait avidite sonuçları değerlendirildiğinde 50 (%51.5) gebede yüksek avidite, 39 (%39.2)'unda düşük avidite saptanırken, dokuz (%9.3) gebenin avidite değeri orta düzey olarak saptanmıştır.

4) Çalışmamızda yaş gruplarına göre seropozitiflik oranları incelendiğinde, yaş büyüdükçe seropozitiflik oranının yükseldiği ve yaş grupları ile seropozitiflik arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

5) Tedavi uyumlu gebelerin fetüs veya yenidoğanlarının 6 (%13.3)'sı IUGG ve/veya abortus ile neticelenmiştir. Buna karşın tedavi uyumsuz gebelerin fetüs veya yenidoğanlarının 10 (%55.6)'u IUGG ve/veya abortus ile sonuçlanmıştır. Tedavi uyumu ile fetüs ve yenidoğan patolojisi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.05$).

6) Düşük ve orta aviditeli toplamda 48 gebe ile yüksek aviditeli 50 gebe arasındaki fetüs ve yenidoğandaki patolojileri karşılaştırılmıştır (Tablo IX). Düşük ve orta aviditeli gebeler ile yüksek aviditeli gebelerin fetüs ve yenidoğan patolojisi arasındaki ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.05$).

ÖZET

Ocak 2014 - Ocak 2019 Arasında Gebelerde Toksoplazmozis Seropozitivitesinin Araştırılması ve IgM Pozitifliği Tespit Edilenlerde Klinik Takip ve Sonuçları

Bu çalışmada Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran gebelerin *Toksoplazma gondii* etkeni ile karşılaşma durumlarının araştırılması ayrıca klinik ve laboratuvar bulguları ile Toksoplazmozis ön tanısı alan gebelerde enfeksiyonun takibi ve bebeklerinde konjenital toksoplazma enfeksiyonu varlığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır

Ocak 2014-Ocak 2019 tarihleri arasında normal gebelik takibi amacıyla 15-49 yaş arasındaki 4231 gebenin *T. gondii* enfeksiyonuna ilişkin klinik ve laboratuvar bulguları ile akut toksoplazmoz şüphesi ile tedavi alanların fetüs ve yenidoğanlarının enfeksiyona ilişkin durumlarını gösterir kayıtlar değerlendirilmiştir. ELISA yöntemi kullanılarak toksoplazma IgG ve toksoplazma IgM seropozitiflikleri ve IgG avidite sonuçları tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen bütün gebeler incelendiğinde toksoplazma IgG ve toksoplazma IgM için seropozitiflik oranları sırasıyla %25.5 ve %2.3 olarak saptanmıştır. Yaş arttıkça toksoplazma IgG prevalansının arttığı saptanmıştır.

Otuz dokuz gebede avidite test sonucu düşük, 9 gebede avidite sonucu orta ve 50 gebede yüksek avidite olarak saptanmıştır. Düşük ve orta avidite değerlerine sahip tüm gebeler ile yüksek aviditeye sahip elli gebeden tedavi alan on beşi olmak üzere toplam 63 gebe tedavi grubunu oluştururken yüksek avidite değerleri saptanan 35 gebe tedaviyi kabul etmeyerek gebelik sonuna kadar izlenmiştir.

Tedavi alan gebelerin 45 (%71.4)'i tedaviye uyum gösterirken 18 (%28.6)'i tedaviye uyum sağlamamıştır. Tedavi uyumlu gebelerin fetüs veya

yenidoğanlarının altısı (%13.3)'sı IUGG ve/veya abortus ile neticelenmiştir. Buna karşın tedavi uyumsuz gebelerin fetüs veya yenidoğanlarının 10 (%55.6)'u IUGG ve/veya abortus ile sonuçlanmıştır.

Gebelerin yapılan ultrasonografik incelemesinde 13'ünde IUGG, ikisinde plasental değişiklikler, birinde bağırsak anomalisi, dördünde kardiyak ritim bozukluğu, birinde perikardiyal efüzyon, ikisinde kardiyak anomali, dördünde hidrosefali, ikisinde spina bifida, ikisinde meningomyelosel, ikisinde ventrikülomegali saptanmıştır.

Sonuç olarak düşük veya ölü doğumlara sebep olabilen *Toksoplazma gondii* etkeninin bölgemizdeki gebe hastalarda halen önemini koruyan sağlık sorunları arasındadır. Serolojik yöntemlerin bu enfeksiyonların teşhisinde ve IgG avidite testi yapılarak şüpheli durumların netleştirilmesinde hekime yol gösterici bir yöntem olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla beraber toksoplazma enfeksiyonu sonucunda IgM pozitifliğinin ve düşük avidite değerlerinin uzun süre devam edebilmesi gebelik döneminde akut toksoplazmozun ekarte edilebilmesini güçleştirdiği için serolojik olarak IgM ve IgG ile beraber aviditenin değerlendirilmesi doğru tanı açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Toksoplazmozis, Seroprevalans, *Toksoplazma gondii*, Avidite, Spiramisin

SUMMARY

Investigation of Toxoplasmosis Seropositivity in Pregnant Women Between January 2014 - January 2019 and Clinical Follow-up and Results in Patients with IgM Positivity

The aim of this study was to investigate the presence of *Toxoplasma gondii* in pregnant women who applied to Afyonkarahisar University of Health Sciences, Department of Obstetrics and Gynecology and Infectious Diseases. In addition, clinical and laboratory findings and the diagnosis of toxoplasmosis in pregnant women with the diagnosis of congenital toxoplasmosis infection was aimed to be followed.

The clinical and laboratory findings of 4231 pregnant women between 15-49 years of age between January 2014 and January 2019 forth follow-up of normal pregnancies and records showing the infection status of fetuses and neonates of patients treated with suspected acute toxoplasma were evaluated. Toxoplasma IgG and toxoplasma IgM seropositivity and IgG avidity were determined using ELISA method.

Seropositivity rates of toxoplasma IgG and toxoplasma IgM were 25.5% and 2.3%, respectively. The prevalence of toxoplasma IgG increased with increasing age.

Avidity test results were low in 39 pregnant women, moderate avidity in 9 pregnant women and high avidity in 50 pregnant women. Sixty-three of the pregnant women with low and moderate avidity and takens fifteen pregnant women with high avidity were included in the treatment group.

Forty-five (71.4%) of the pregnant women who were treated showed compliance with treatment, while 18 (28.6%) did not. Six (13.3%) of fetuses or newborns of treatment-compatible pregnant women resulted in IUGR and / or

abortion. In contrast, 10 (55.6%) of fetuses or newborns of non-compliant pregnancies resulted in IUGR and / or abortion.

Ultrasonographic examination of pregnant women revealed IUGR in 13, placental changes in two, intestinal anomaly in one, cardiac dysrhythmia in four, pericardial effusion in one, cardiac failure in two, hydrocephalus in two, spina bifida in two, meningomyelocele in two, and ventriculomegaly in two.

As a result, *Toxoplasma gondii*, which can cause miscarriages or stillbirths, is still among the important health problems in pregnant women in our region. We argue that serological methods can be used as a guide for physicians in the diagnosis of these infections and in clarifying suspicious situations by using IgG avidity test. However, the fact that IgM positivity and low avidity values persist for a long time as a result of toxoplasma infection makes it difficult to rule out acute toxoplasmosis during pregnancy, it is important to evaluate serological IgM and IgG together with avidity in the right diagnosis.

KeyWords: Toxoplasmosis, Seroprevalence, *Toxoplasma gondii*, Avidity, Spiramycin

KAYNAKLAR

1. Montoya JG, Remington JS. “*Toxoplasma gondii*”. In: Bennett JE, Dolin R, Martin JB. Principles and Practice of Infectious Diseases. London: Churchill Livingstone, 2019.
2. Asburn D. History and General Epidemiology Human Toksoplazmoz. New York: Oxford University Pres, 1992.
3. Black M, Boothroyd J. Lytic Cycle of *Toxoplasma gondii*. Microbiology and Molecular Biology Reviews 2000; 64(3):607-623.
4. Frenkel JK. Toxoplasmosis. In: Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. London: Strickland TG, 2001:660-669.
5. Unat EK. *Toxoplasma gondii*'nin ve Toksoplazmozis'in tarihçesi: Toksoplazmozis. T Parazit Derg.1983; 3:1-8.
6. Frenkel JK, Dubey JP, Miller NL. *Toxoplasma gondii* in Cats: Fecal Stages Identified as Coccidian Oocysts. Science. 1970; 167:893-6.
7. Vilaseca J, Arnau JM, Bacardi R, Mieras C, Serrano A, Navarro C. Kaposi's sarcoma and *Toxoplasma gondii* brain abscess in a Spanish homosexual. Lancet. 1982; 1:572-573.
8. Luft BJ, Conley F, Remington JS et al. Outbreak of central-nervous-system toxoplasmosis in western Europe and North America. Lancet. 1983; 1:781–784.
9. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. Clin Infect Dis. 1992; 15:211–222.

10. Brands S. J. 1989-2005. SystemaNaturae 2000. Amsterdam, Netherlands.
<http://sn2000.taxonomy.nl/taxonomicon/taxontree.aspx?id=1310&tree=0.1>
11. Howe DK, Sibley LD. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. J Infect Dis. 1995; 172:1561–1566.
12. Dubey JP, Lindsay D. Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. Clinical Microbiology Reviews 1998; 11:267-299.
13. Weiss ML, Kim K. *Toxoplasma gondii* The Model Apicomplexan - Perspectives and Methods Book. San Diego: Academic Press, 2014.
14. Kuman AH. “*Toxoplasma gondii*” Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. In: İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002:1883-1897.
15. Us D. Primer ve Sekonder İmmün Cevabın Ayırımında İmmünglobulin G (IgG) Avidite Testlerinin Değeri. Mikrobiyoloji Bülteni 1999; 33:237-245.
16. Fritz HM, Buchholz KR, Chen X, Durbin-Johnson B, Rocke DM, Conrad PA, et al. Transcriptomic Analysis of *Toxoplasma* Development Reveals Many Novel Functions and Structures Specific to Sporozoites and Oocysts. PlosOne. 2012; 7:29998.
17. Paniker CKJ, Ghosh S. Paniker's Textbook of Medical Parasitology. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2013.
18. Joyntson DH, Wreghitt TG. *Toxoplasmosis: a comprehensive clinical guide*. London: Cambridge University Press, 2005.

19. Remington JS, Klein JO, Wilson C. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia: Elsevier, 2006.
20. Wiser MF. Protozoa and human disease. New York: Garland Science, 2010.
21. Ceyhun Varlı, İsmail Türköz, Serkan Aydemir, Salih Emre, Funda Şimşek, M. Taner Yıldırım. Toksoplazmoz. Ok meydanı Tıp Dergisi 2016; 32:24-28.
22. Montaya JG and Liesefeld O. Toksoplazmoz. The Lancet 2004; 21:1965-1976.
23. <http://www.hartsockillustration.com>
24. Peterson PK, Gekker G, Hu S, Chao CC. Intracellular survival and multiplication of *Toxoplasma gondii* in astrocytes. J Infect Dis. 1993; 168: 1472.
25. Török E, Cooke FJ, Oxford Handbook of Infectious Diseases and Microbiology. London: Oxford University Press, 2017.
26. Merdivenci A. Medikal Protozoloji. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 1981.
27. Kırığı D. Doğurganlık Çağı Kadınlarda Antitoksoplazma IgG ve IgM Antikorlarının Araştırılması. Uzmanlık Tezi Trakya Üniversitesi. 1997.
28. Helvacı S, Akdiş C, Mıstık R, Töre O, Kılıçturgay K. İmmün yetersizliği olmayan bir toksoplazma meningoensefaliti olgusu. T. Parazitoloji Derg. 1992; 16:65.

29. Elliott WG. Placental toxoplasmosis: report of a case. American journal of clinical pathology 1970; 53:413-417.
30. Robbins JR, Zeldovich VB, Poukchanski A, Boothroyd JC, Bakardjiev AI. Tissue barriers of the human placenta to infection with *Toxoplasma gondii*. Infection and immunity 2012; 80:418-428.
31. Abbasi M, Kowalewska-Grochowska K, Bahar MA, Kilani RT, Winkler-LowenB, Guilbert LJ. Infection of placental trophoblastsby *Toxoplasma gondii*. The Journal of infectious diseases 2013; 188:608-616.
32. Gilbert-Barness E. Teratogenic causes of malformations. Annals of Clinical & Laboratory Science 2010; 40:99-114.
33. Montoya JG. Toxoplasmosis. In: Goldman L, Schafer AI, editors. Goldman-Cecil Medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016:2125-33.
34. Rajarshi Bhadra, Jason P. Gigley, Louis M. Weiss, and Imtiaz A. Khan. Control of *Toxoplasma* reactivation by rescue of dysfunctional CD8⁺ T-cell response via PD-1–PDL-1 blockade. Proc Natl Acad Sci 2011; 108: 9196–9201.
35. Basavaraju A. Toxoplasmosis in HIV infection: An overview. Trop Parasitol 2016; 6:129–135.
36. Uludağ S, et al. Gebelik ve Toksoplazmozis'de Klinik Yönetim. Perinatoloji Dergisi 1993; 1:165-169.
37. Montoya JG. Laboratory Diagnosis of *Toxoplasma gondii* Infection and Toxoplasmosis. The Journal of Infectious Diseases 2002; 185:73-82.
38. Montoya JG, Liensfeld O. Toxoplasmosis. Lancet 2004; 363:1965-1976

39. Hökelek M, Uyar Y, Günaydın M, Çetin M. Toksoplazma antikorlarının Samsun yöresinde seroprevalansının araştırılması. OMÜ Tıp Derg 2000; 17:50-55.
40. Dündar İH. Lange Current Enfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel tıp Kitabevi, 2004.
41. Şahin İ, Oğuzkaya M. Değişik Hasta Gruplarında Toksoplazmoz ve Tanı Kriterleri. Türkiye Parazitolojisi Dergisi 1998; 22(2):159-163.
42. 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.
43. 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.
44. 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; 9:21-27.
45. Pelloux H. Protozoan Infections in Humans: Congenital Toksoplazmoz. European Journal of Protistology 2003; 39:444-448.
46. Atasü T. Fetüs ve Yenidoğana Etkili Enfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2000.
47. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri Cilt 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002.

48. Ustaçelebi Œ. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. İstanbul: Güneş Kitapevi, 1999.
49. Kuman A, Altıntaş N. Protozoon hastalıkları. İzmir: Ege Üniversitesi Yayınları,1996.
50. Aktaş H. Toksoplazmoz Tanısında Hücre Kültürü ve Kültürde Üretilen *Toxoplasma gondii*'lerin antijen olarak kullanımı. Yüksek lisans tezi. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana 2003.
51. Gün Ö. Gebelik Toksoplazmozunda IgG avidite Testi ve PCR'ın Etkinliğinin Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi. Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2002.
52. Unat EK. Unat'ın Tıp Parazitolojisi 5. Baskı. İstanbul: İstanbul Doyuran Matbaası, 1995.
53. Özcel A, Altıntaş N. Parazit Hastalıklarında Tanı. İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği, 1997.
54. Eriş N. Toksoplazmozun Tanısında ELISA ile IFA testinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Ankara 1991.
55. Sykora J, Pokorny J, Zastera M. Significance of the Compleman Fixation Reaction in the Diagnosis of the Acute Phase of Lymphatic Toxoplasmosis. Cas Lek Cosh 1992; 131(6):178-182.
56. 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.

57. Aktaş S. Toksoplazmoz tanısında IgG avidite ve IgA antikorlarının değeri ve western blott yöntemi ile IgM pozitifliğinin Double Sandwich ELISA IgM yöntemi ile karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul 2006.
58. Kuman HA. ve ark. Akut Toksoplazmozis Tanısında Yararlanılmak Üzere Antitoxoplasmosis IgM Antikorlarının Çeşitli Ticari Kitlerle Araştırılması. T. Parazitoloji Derg 1999; 23:227-232.
59. Iqbal J, Khalid N. Detection of acute *Toxoplasma gondii* infection in early pregnancy by IgG avidity and PCR analysis. J Med Microbiol 2007; 56(11):1495-99.
60. Anonymous (2006). VIDAS-bioMerieux Coporate Webportal. Available from: www.Biomerieux.com.
61. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2008; 47(4):554- 566.
62. Villard O, Cimon B, L'Ollivier C et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection; Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. Diagnostic Microbiol and Infect Disese 2016; 84:22-33.
63. Dard C, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP et al. Relevance of and new developments in serology for toxoplasmosis. Trends Parasitol. 2016; 32(6):492-506.
64. Foudnier F, Chemia CM, Pinon J. Value of specific immunoglobulin A detection by two immunocapture assays in the diagnosis of toxoplasmosis. Eur J Microbiol Infect Dis 1995; 14(7):585-590.

65. Remington JS, Thulliez P, Montoya JG. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 2004; 42(3): 941–945.
66. Montoya JG, Liesenfeld O, Kinney S, Press C, Remington JS. Vidas test for avidity of Toxoplasma-IgG for confirmatory testing of pregnant women. *J Clin Microbiol* 2002; 40(7):2504-2508.
67. Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in Pregnancy. *Clin. Infect. Dis*. 1994; 18:853-861.
68. Desmont G, Couvreur J, Thulliez P: Congenital toxoplasmosis 5 cases of mother to child transmission of the prepregnancy infection. *Press Med* 1990; 19:1445-1449.
69. Israelski DM, Remington JS. Toxoplasmosis in the non AIDS immunocompromised host. *Curr Clin Top Infect Dis* 1993; 13:322–56.
70. Peyron F, McLeod R, Ajzenberg D, Contopoulos-Ioannidis D, Kieffer F, Mandelbrot L, ... & Montoya JG. Congenital toxoplasmosis in France and the United States: one parasite, two diverging approaches. *PLoS neglected tropical diseases* 2017; 11:122-128.
71. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé'. La surveillance biologique de la femme enceinte en bonne santé et sans antécédents pathologiques. Paris: ANAES, 1996.
72. Aspöck H, Pollak A. Prevention of prenatal toxoplasmosis by serological screening of pregnant women in Austria. *Scand J Infect Dis* 1992; 84 (suppl): 32–37.

73. De Paschale M, Agrappi C, Manco MT, Cerulli T, & Clerici P. Implementation of screening for *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy. Journal of clinical medicine research 2010; 2(3):112.
74. Conyn van Spooandonek MAE. Prevention of congenital toxoplasmosis in The Netherlands. Bilthoven: National Institute of Public Health and Enviromental Protection, 1991.
75. Gilbert RE, Peckham CS. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen?. J Med Screen 2002; 9:135–141.
76. Kim K. Time to Screen for Congenital Toxoplasmosis? Clinical Infectious Diseases 2006; 42:1395–1397.
77. Wallon M, Liou C, Garner P, et al. Congenital toxoplasmosis: what is the evidence that treatment in pregnancy prevents congenital disease? BMJ 1999; 318:1511–4.
78. Eskild A, Oxman A, Magnus Per, et al. Screening for toxoplasmosis in pregnancy: what is the evidence of reducing a health problem? J Med Screen 1996; 3:188–94.
79. Sensini A. *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy: opportunities and pitfalls of serological diagnosis. Clin Microbiol Infect 2006; 12(6):504-12.
80. Zhang K, Lin G, Han Y et al. Serological diagnosis of toxoplasmosis and standardization. Clin Chim Acta 2016; 461:83-89.
81. Liesenfeld O, Press C, Montoya JG, Gill R, Isaac-Renton JL, Hedman K, et al. False-Positive Results in Immunoglobulin M (IgM) *Toxoplasma* Antibody Tests and Importance of Confirmatory Testing: The Platelia Toxo IgM Test. Journal of Clinical Microbiology 1997; 35(1):174-8.

82. Wilson M, Remington JS, Clavet C, Varney G, Press C, Ware D. Evaluation of Six Commercial Kits for Detection of Human Immunoglobulin M Antibodies to *Toxoplasma gondii*. Journal of Clinical Microbiology 1997; 35(12):3112-5.
83. 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.
84. 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.
85. Cortes JA, Gómez JE, Silva PI, Arévalo L, Rodríguez IA, Álvarez MI, ... & Gómez PI. Clinical practice guideline. Integral Care Guidelines for the prevention, early detection and treatment of pregnancy, childbirth and puerperium complications: Section on toxoplasmosis in pregnancy. *Infectio* 2017; 21(2):102-116.
86. Holliman RE: Toksoplazmoz. In: Cook G.C. Manson's Tropical Diseases. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 1246-1253.
87. McCabe R, Remington J. *Toxoplasma gondii*. In: Mandell, Douglas, Bennetts Principles and Practica of Infectious Diseases (Ed)6th. New York: Churchill Livingstone, 2005: 3170-3198.
88. Enders G. TORCH ve Gebelik. Prenatal tanı ve tedavi. K.(Ed) 1.Baskı. İstanbul: Perpektiv Yayın ve Reklam Hizmetleri, 1992.

89. Küçüköyük Ş. Prenatal Enfeksiyonlar Yenidoğan ve Hastalıkları. İstanbul: Feryal matbaası, 1994.
90. Maldonado YA, Read JS. Diagnosis, treatment, and prevention of congenital toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics* 2017; 139:136-140
91. Robert-Gangneux F, Darde ML. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25(2):264-96.
92. Khurana S, Batra N. Toxoplasmosis in Organ Transplant Recipients: Evaluation, Implication, and Prevention. *Tropical Parasitology* 2016; 6(2):123-8.
93. Paquet C, Trois-Rivières QC, Mark HY. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening and treatment. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35(1):78–79.
94. Cook AJC, Holliman R, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, et al. Sources of Toxoplasma Infection in Pregnant Women: European Multicentre Case-Control Study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *BMJ* 2000; 321(7254):142.
95. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: From Animals to Humans. *Int J Parasitol* 2000; 30(12-13):1217–58.
96. Saadatnia G, Golkar M. A review on human toxoplasmosis. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2012; 44(11):805-814.
97. Villard O, Breit L, Cimon B, et al. Comparison of four commercially available avidity tests for *Toxoplasma gondii*-specific IgG antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 2013; 20(2):197-204.

98. Rostami A, Riahi SM, Contopoulos-Ioannidis DG, et al. Acute Toxoplasma infection in pregnant women worldwide: A systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis 2019; 13:144-146
99. Akyar I. Seroprevalence and Coinfections of *Toxoplasma gondii* in Childbearing Age Women in Turkey. Iran J Public Health 2011; 40(1):63–67.
100. Bakacak M, Serin S, Aral M, Ercan O, Kostu B, Kirecci A, et al. Seroprevalance Differences of *Toxoplasma* Between Syrian Refugees Pregnants and Indigenous Turkish Pregnants in Kahramanmaraş. Türkiye Parazitol Derg 2015; 39(2):94-7.
101. Şentürk Ş, Kağıtçı M, Balık G, Şahin K, Özdemir S. Bir Üniversite Hastanesine Başvuran Gebe Kadınlarda *Toxoplasma gondii* Seroprevalansı. Ege Tıp Dergisi 2015; 54(4):163-6.
102. Parlak M, Cim N, Nalca Erdin B, Guven A, Bayram Y, Yildizhan R. Seroprevalence of *Toxoplasma*, Rubella, and Cytomegalovirus among pregnant women in Van. Turk J Obstet Gynecol 2015; 12(2):79-82.
103. Aynioglu A, Aynioglu O, Altunok ES. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and Cytomegalovirus among pregnant females in north-western Turkey. Acta Clin Belg. 2015; 70(5):321-4.
104. Nazik S, Duran İ, Nazik H, Duran Ş. Gebelikte Toksoplazma ve Rubella Seropozitifliğinin Değerlendirilmesi. Balıkesir Medical Journal 2017; 1(1):22-5.
105. Akpınar O, Akpınar H, Şendil-Keskin E. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* among Pregnant Women in Isparta Province, Turkey. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2017; 7(3):133-6.

106. algın MK, etinkol Y, Altunçekiç-Yıldırım A. Ordu İlindeki Gebelerde *Toxoplasma gondii* Seroprevalansının Değerlendirilmesi. Jinekoloj-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2017; 14(1):22-4.
107. Aydemir Ö, Karakeçe E, Köroğlu M, Altındış M. Kadın Doğum Polikliniklerine Başvuran Kadınlarda *Toxoplasma gondii* Seroprevalansının Değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2018; 48(2):125-9.
108. Cinar Tanriverdi E, Goktug Kadioglu B, Alay H,Ozkurt Z. Retrospective Evaluation of Anti-*Toxoplasma gondii* Antibody Among First Trimester Pregnant Women Admitted to Nenehatun Maternity Hospital between 2013-2017 in Erzurum. Turkiye Parazitolo Derg 2018; 42(2):101-105.
109. Kasper LH. Toxoplasma Infection And dikesis. In: Isselbeher KJ, Bronwald E, Wilson JD, Martin B, Fauci A.S. Harrison's Principles Of Internal Medicine 19th Ed. New York: McGraw Hill Medical Books 2015:903-908
110. Rostami A, Riahi SM, Contopoulos-Ioannidis DG, Gamble HR, Fakhri Y, Shiadeh MN, Mokdad AH. Acute Toxoplasma infection in pregnant women worldwide: A systematic review and meta-analysis. PLoS neglected tropical diseases 2019; 13(10):123-125
111. Eren H, Sarı C, Turgay N, Ertuğ S. Aydın İlindeki Sahipli ve Sağlıklı Köpeklerde Toksoplazmaya Özgü IgG Antikorlarının Indirekt Fluoresan Antikor testi (IFAT) ile Araştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2002; 26(4):352-354.
112. eltekin NY, Tetikok R, Günel Ö, Demirtürk F, Duygu F, Barut HŞ, Erkorkmaz Ü. Türkiye'nin Orta Karadeniz Bölgesi'nde gebelerde Rubella,

CMV ve Toksoplazmozis seroprevalansı, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2014; 6 (1):54-62.

113. Satılmış ÖK, Yapça ÖE, Yapça D, Çatma T. Sorgun Devlet Hastanes'ne başvuran gebelerde Rubella, Sitomegalovirüs ve Toksoplazma antikorlarının seroprevalansı. İKSST Derg 2014; 6(2):90-96.
114. Karlıdağ EG. Elâzığ kent merkezinde bir hastaneye başvuran gebelerde HBsAg seroprevalansı, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Derg 2011; 25 (3):111-113.
115. Tamer GS, Dundar D ve Caliskan E: Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, Rubella and Cytomegalovirus among pregnant women in western region of Turkey. Clinical Investigative Medicine 2009; 32(1):43-47.
116. Mumcuoğlu İ, Toyran A, Çetin F, Coşkun Alaca F, Baran I, Aksu N ve Aksoy A. Gebelerde Toksoplazmoz Seroprevalansının Değerlendirilmesi ve Bir Tanı Algoritmasının Oluşturulması. Mikrobiyol Bul 2014; 48(2):283-291.
117. Tekay F ve Özbek E. Çiğ Köftenin Yaygın Tüketildiği Şanlıurfa İlinde Kadınlarda *Toxoplasma gondii* Seroprevalansı. Türkiye Parazitoloj Derg 2007; 31:176-179.
118. Bölük S, Özyurt BC, Girgin kardeşler N ve Kilimcioğlu AA. Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Parazitoloji Laboratuvarına 2006-2010 Yıllarında Toxoplasmosis Şüphesi ile Başvuran Hastaların Serolojik Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Türkiye Parazitoloj Derg 2012; 36:137-41.
119. Kayran E, Yılmaz U, Öztan İ ve Özbilgin A. Manisa Yöresinde Toxoplasmosis Şüpheli Kişilerde *Toxoplasma gondii*'ye Karşı Oluşmuş

IgG ve IgM Antikorlarının Dağılımı. Türkiye Parazitol Derg 2002; 26(2):137-139.

120. Yaman S, Ertabaklar H, Kapdağlı A ve Ertuğ S. 2002 Yılında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarına Toxoplasmosis Araştırılması Amacıyla Başvuran Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2004; 28(1):1-4.
121. Yiğit N, Aktaş A, Uslu H, Aydın F ve Babacan M. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Gelen Toxoplasmosis Şüpheli Hasta Serumlarında *Toxoplasma gondii* Antikorlarının Araştırılması. Türkiye Parazitol Derg 2000; 24(1):22-24.
122. Kuk, Salih, and Mehmet Özden. "Hastanemizde dört yıllık *Toxoplasma gondii* seropozitifliğinin araştırılması." Türkiye Parazitol Derg 2007; 1:1-3.
123. Gül K, Dağ M, Suay A, Mete M ve Mete Ö. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinin Değişik Bölümlerine Başvuran ve *Toxoplasma* Ön Tanısı Konmuş Hastalarda *Toxoplasma* Antikorlarının Dağılımı. Türkiye Parazitol Derg 1994; 18(4):394-397.
124. Oral H. Birinci Trimesterdeki Gebelerde Toksoplazma, Sitomegalovirüs, Rubella, HIV, Hepatit B/C PrevelansI ve Risk Faktörleri.Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Programı,2016.
125. Doğan K. Gebelerde *Toxoplasma gondii* ve Sitomegalovirüs Seropozitiflik, serokonversiyon ve fetüse geçiş oranının değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,2006.

126. Eşkin R. Gaziantep ve Yöresinde Hamile Kadınlarda *Toxoplasma gondii* Seropozitifliğinin ELISA Testi ile Araştırılması. 2018.Yüksek Lisans Tezi.
127. Saraçoğlu F, Şahin İ. Gebe popülasyonunda Toxoplazma prevalansı ve duyarlı gebelerde serolojik dönüşüm oranı. T Klin Jineköl Obst 2001; 11: 326-8.
128. Güneş,H., Kaya, S., Sesli Çetin, E., Taş, T., Demirci, M. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda toxoplazmosis seroprevalansı. S.D.Ü.Tıp Fak. Dergisi 2008; 15:21-4.
129. Kölgelir, S, Demiraslan, H, Kataş B, Güler, D. Gebelerde Toksoplazma *gondii* Seroprevalansı. Dicle Tıp Derg 2009; 36:170-172.
130. Çekin, Yesim, et al. "Investigation of *Toxoplasma gondii* seropositivity in pregnant women attending the Antalya Training and Research Hospital for the last four years." Türkiye Parazitoloji Dergisi 2011; 35:181.
131. Çiçek, Ayşegül Çopur, et al. Şanlıurfa ilinde doğurganlık çağındaki kadınlarda ELISA ile *Toxoplasma gondii* antikorlarının araştırılması: Üç yıllık değerlendirme. J Clin Exp Invest 2012; 3:12
132. Gürüz Y, İnceboz Ü, İnceboz T. Konjenital toksoplazmoz Riskini Azaltmak için Ulusal Tarama Yapalım mı? Türkiye Parazitoloji Dergisi 2000; 24(3):217-223.
133. Meroni, V., & Genco, F. Screening for toxoplasmosis during pregnancy: One-year experience in an Italian reference laboratory. Scientia Medica 2010; 20(1):6.
134. De Paschale, Agrappi C, Clerici P, Mirri P, Manco MT, Cavallari S & Vigano EF. Seroprevalence and incidence of *Toxoplasma gondii*

infection in the Legnanoarea of Italy. Clinical Microbiology and Infection 2008, 14(2):186-189.

135. Petersen,E.,Pollak, A. And Reiter-Owona, I. Recent Trends in Research on Congenital Toxoplasmosis. International Journal for Parasitology 2001; 31:115-144.
136. Montoya JG, Kovacs JA, Remington JS. “*Toxoplasma gondii*” Mandell GL, Benett JE, Dolin R, Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone, 2016.
137. Marcela Peres Castilho-Pelloso, Dina Lúcia Morais Falavigna, Ana Lúcia Falavigna-Guilherme. Suspected acute toxoplasmosis in pregnant women. Rev Saúde Pública 2007; 41(1):27-34.
138. Selek MB, Bektöre B, Baylan O, Özyurt M. Üçüncü Basamak Bir Eğitim Hastanesinde 2012-2014 Yılları Arasında Gebelerde ve Toksoplazmozis Şüpheli Hastalarda *Toxoplasma gondii*’nin Serolojik Olarak Araştırılması. Türkiye Parazitol Derg 2015; 39:200-4.
139. Yazar S, Yaman O ve Şahin İ. *Toxoplasma gondii* Seropozitif Gebelerde IgG-Avidite Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Türkiye Parazitol Derg 2005; 29(4):221-223.
140. Lappalainen M, Koskele P, Koskinemi M. Toxoplasmosis Acquired during pregnancy; Improved Serodiagnosis Based on Avidity of IgG. J Infect Dis 1993; 167:691-697.
141. Vranic-Ladavac M, Ladavac R, Radolovic L, Lazaric L, Pfeifer D. IgG avidity test for acute toxoplasmosis in pregnant women in County of Istria. Clinical Microbiology and Infection2011; 8(4):251-5.

142. Durukan H, Çevikoğlu Kılı M. Türkiye’de 2012-2017 Yılları Arasında Üçüncü Basamak Sağlık Kurumuna Başvuran Gebe Kadınlarda Toksoplazmozis Seropozitiflik Oranının ve Klinik Sonuçların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2019; 43(3):106-10.
143. 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* 2016; 11:123-6
144. Donadono V, Saccone G, Maruotti GM, Berghella V, Migliorini S, Esposito G, Sirico A, Tagliaferri S, Ward A, Mazzei LL, Sarno L, Agangi A, Quaglia F, Zullo F, Martinelli P. Incidence of toxoplasmosis in pregnancy in Campania: a population-based study on screening, treatment, and outcome. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2019; 43(3):106.
145. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Kopp CB, et al. Congenital *Toxoplasma* infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis* 2013; 56(9):1223–31.
146. Diesel, Amanda Andrade, Zachia, Suzana de Azevedo, Müller, Ana Lúcia Letti, Perez, Amanda Vilaverde, Uberti, Flavio Antonio de Freitas, & Magalhães, José Antônio de Azevedo. Follow-up of Toxoplasmosis during Pregnancy: Ten-Year Experience in a University Hospital in Southern Brazil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2019; 41(9):539-547.
147. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, Malm G, Salt A, Freeman K, Petersen E, Gilbert RE. Prenatal treatment

for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. PLoS Medicine 2010; 7:1–11.

148. Thiébaut R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet 2007; 369(9556):115–22.

