

**TOXOPLASMOSIS ŞÜPHELİ HASTALARDA,
SABIN-FELDMAN DYE TESTİ ve ELISA IgM ve IgG ile
ANTİ *TOXOPLASMA GONDII* ANTİKORLARININ
ARAŞTIRILMASI**

Bülent ACAR

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
TEZ KÜTÜPHANESİ**

EYLÜL 2001

ANKARA

Bülent ACAR tarafından hazırlanan TOXOPLASMOSİS ŞÜPHELİ HASTALARDA, SABİN-FELDMAN DYE TESTİ ve IgM ve IgG ile ANTİ-TOXOPLASMA GONDII ANTİKORLARININ ARAŞTIRILMASI adlı bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.



Prfo.Dr. Metin AKTAŞ

Tez Yöneticisi

Bu çalışma, jürimiz tarafından Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan

: Prof. Dr. Metin Aktaş 

Üye

: Doc. Dr. Yusuf Kalendar 

Üye

: Yrd. Doc. Dr. Sumru Çatal 

Üye

: _____

Üye

: _____

Bu tez, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygundur.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	v
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. MATERYAL ve METOD.....	42
2.1. Antijen Elde Edilmesi.....	42
2.2. Aktivatör Serum.....	44
2.3. Pozitif ve Negatif Serumlar.....	44
2.4. Boya Çözeltisi.....	44
2.5. Fizyolojik Tuzlu Su.....	45
2.6. SFDT ile Test Serumlarının Muayeneleri.....	45
2.7. ELISA Testi ile Test Serumlarında IgM ve IgG Antikorlarının Araştırılması.....	46
3.BULGULAR.....	48
4. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	51
KAYNAKLAR.....	54
ÖZGEÇMİŞ.....	69

**TOXOPLASMOSIS ŞÜPHELİ HASTALARDA, SABIN-FELDMAN
DYE TESTİ ve ELISA IgM ve IgG ile ANTİ-*TOXOPLASMA GONDII*
ANTİKORLARININ ARAŞTIRILMASI
(Yüksek Lisans Tezi)**

Bülent ACAR

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
EYLÜL 2001**

ÖZET

Ocak 1998 – Aralık 2000 tarihleri arasında toxoplasmosis ön tanılı ve Toxoplasma IgM ve IgG istemiyle laboratuvarımıza müracaat etmiş toplam 699 hastanın serum örneklerinde anti-*Toxoplasma gondii* antikorlarını araştırmak için Sabin-Feldman Dye testi ve Toxo EIA IgM ve Toxo EIA IgG testleri çalışılmıştır. Sabin-Feldman Dye testi ile çalışılan 699 örneğin 1/16 titrede 101'i, 1/64 titrede 114'ü, 1/256 titrede 24'ü ve 1/1024 titrede ise 9'u olmak üzere 250 hastada pozitif 449 hastada ise negatif bulunmuştur. ELISA IgM ve IgG antikorları araştırıldığında 699 hastanın 29'unda IgM, 254'ünde IgG antikorları ve 20 hasta serumunda da IgM ve IgG antikorları birlikte gözlenmiştir. Sabin-Feldman Dye testi negatif 13 hasta serumunun 3'ünde IgM, 10'unda IgG antikorları tespit edilmiştir.

Bilim Kodu :101.05.04
Anahtar Kelimeler :*Toxoplasma gondii*, SFDT, ELISA
Sayfa Adedi :69
Tez Yöneticisi :Prof.Dr. Metin AKTAŞ

**INVESTIGATION OF ANTI-*TOXOPLASMA GONDII* ANTIBODIES
BY SABIN-FELDMAN DYE TEST
AND ELISA IgM AND IgG IN PATIENTS WITH SUSPECTED
TOXOPLASMOSIS
(M.Sc.Thesis)**

Bülent ACAR

**GAZİ UNİVERSİTY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY**

September 2001

ABSTRACT

In order to determine the anti-*Toxoplasma gondii* antibodies between January 1998 and December 2000, the sera of 699 patients were examined by Sabin-Feldman test Toxo EIA IgM and Toxo IgG. *Toxoplasma* seropositivity was found in 250 patients which has 1/16 titration 101, 1/64 titration 114, 1/256 titration 24, 1/1024 titration sera by Sabin-Feldman Dye Test. On the other hand the seropositivity was found in 29 sera by Toxo EIA IgM in 254 sera by Toxo IgG and in 20 sera by both tests. 13 patients' sera which were seronegative by Sabin-Feldman Dye Test were found seropositive by Toxo EIA. IgM antibodies were determined in 3 sera out of 13 and IgG were in 10 sera.

Science code :101.05.04

Key Words :*Toxoplasma gondii*, SFDT, ELISA

Page Number :69

Adviser :Prof. Dr. Metin AKTAŞ

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinde ve yazımın her aşamasında göstermiş olduğu derin bilgi ve yardımlarından dolayı, değerli hocam, Prof. Dr. Metin AKTAŞ'a tezimin hazırlanmasında, yakın destek ve bilgilerini esirgemeyen Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü Eğitim Şefi ve Şube Müdürü Uzm.Dr.Berrin ESEN'e, Parazitoloji laboratuvarı Şefi Mik. Uzm. Dr. Cahit BABÜR'e ve Uzm. Dr. Selçuk KILIÇ'a, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Zehir Araştırma Müdürü Farmakolog Uzm.Dr. Hurriyet Ekmel OLCAY'a yine manevi desteğiyle beni yalnız bırakmayan aileme teşekkür ederim.



ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Toxoplasmosis ön tanılı kişilerin serumlarında Anti- <i>Toxoplasma gondii</i> antikorlarının dağılımı.....	49
Çizelge 3.2. Anti-Toxoplasma IgM ve IgG antikorlarının dağılım oranları.....	50
Çizelge 3.3. ELISA IgM ve IgG antikorlarının yıllara göre Dağılımı.....	50
Çizelge 4.1. Toxoplasma ön tanılı hastalardan elde edilen Serumlarla yapılan benzer Çalışmalarda saptanan bulgular.....	52

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Takizoit ve bradizoitin görünümü.....	7
Şekil 1.2. <i>Toxoplasma gondii</i> sporulasyon süresi ve sonrası.....	9
Şekil 1.3. <i>Toxoplasma gondii</i> 'nin yaşam siklusu.....	11
Şekil 1.4. <i>Toxoplasma gondii</i> 'nin yaşam döngüsü ve pataloji.....	12

KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklama
CFT	Kompleman fiksasyon testi
ELIFA	Enzym lnyked immüno filtration assay
ELISA	Enzym lnyked immüno sorbent assay
IB	Immuno blotting
IFAT	İndirekt fluoresans antikor testi
IHA	İndirekt hemaglütinasyon testi
ISAGA	İmmüno sorbent aglütinasyon assay
LAK	Lymphokine activated killer
LAT	Latex aglütinasyon testi
NK	Natural killer
PAS	Periyodik asid schiff
PCR	Polymerase chain reaction
SFDT	Sabin Feldman dye test
PV	Parazitofor vakuol
TE	Toxoplasmik ensefalitin
VIDAS	Vitek immüno diagnostik assay sistemi

1. GİRİŞ

Türkiye coğrafik konumu ve sosyo-ekonomik yapısı itibariyle gerek insan ve gerekse hayvanlarda paraziter hastalıkların yaygın olarak bulunduğu bir ülkedir. Bu hastalıklardan zoonoz özellik gösteren *Toxoplasma gondii*'nin sebep olduğu toxoplasmosis hem insan hem de veteriner hekimliğinde önemli bir yer tutar. *Toxoplasma gondii* zorunlu hücre içi paraziti olup tüm dünyada yaygın bir enfeksiyon hastalığıdır. (Baeman ve ark., 1994). İnsan, memeli ve kanatlı hayvanların değişik organ ve doku hücreleri içerisinde yerleşmesi sonucu, genellikle semptomsuz, bazen ağır semptomlarla seyreden toxoplasmosise yol açar. İmmün sistemi normal yetişkin ve çocuklarda % 80-90 oranında asemptomatik seyir gösterir. Konjenital olarak enfekte çocuklarda ve immün yetmezliği bulunanlarda ciddi seyir gösterir. Gebelik sırasında gelişen semptomatik veya subklinik akut enfeksiyon, sıklıkla korioretinit ve nörolojik defektler oluşturan konjenital toxoplasmosise yol açmaktadır (Hedman ve ark., 1989; Remington ve Desmont, 1990; Remington ve McLeod, 1992).

Kronik enfeksiyon klinik bulgu olmadan *T.gondii*'nin kistik formunun asemptomatik kalması sonucu oluşur. Hastalığın reaktivasyonu özellikle immün yetmezliği olan hastalarda, sitotoksik ilaç kullananlarda, organ nakli yapılanlarda bu kistlerin tekrar aktive olması ile görülür. Toxoplasmosisin tanısı yalnız tedavi için değil, epidemiyoloji ve korunma içinde önemlidir (Baeman ve ark., 1994).

Tarihçe

Etken ilk kez Nicolle ve Manceaux tarafından 1908 yılında Tunus'da kemirici bir hayvan olan *Cytenodactylus gondii*'nin karaciğer ve diğer organlarında bulunmuştur (Unat ve ark., 1995).

Bazı kaynaklar da *Toxoplasma gondii*'ye daha önce de rastlanmış olduğu açıklanmıştır. Bu nedenle, Wenyon, 1926 yılında bu türün ilk kez Laveran tarafından bulunduğunu belirterek parazitin adının *Toxoplasma paddae* olarak önermiştir. Splendore, 1908 yılında bu parazitin kobay ve tavşanlara bulaştığını açıklamıştır. Carini, 1909 yılında tavşandan elde edilen parazit ile güvercin, kobay ve beyaz keneleri enfekte etmiştir. De Mello 1910 yılında etkeni İtalya'da köpekten izole etmiştir. Nicolle ve Conor 1913 yılında farelerin en duyarlı deney hayvanları olduklarını açıklamışlardır (Unat.E.K., 1983).

Daha sonra birçok araştırmacı bu parazite koyun, sığır, insan, maymun, domuz, yılan, köstebek, kedi, tilki, güvercin ve tavuk gibi çeşitli hayvanlarda rastlamışlardır ve *T.cunuculi*, *T.canis*, *T.colombae*, *T.caviae* ve *T.colubri* gibi isimler vermişlerdir. Parazitin yay biçiminde olması ve ilk defa "Gondii" denilen kemiricide bulunmasından dolayı Nicolle ve Manceaux tarafından 1908 yılında *Toxoplasma gondii* olarak isimlendirilmiştir. Yapılan araştırmalar, bütün bu türler arasında küçük morfolojik farklar bulunmasına rağmen, *Toxoplasma* soyunda tek bir türün yani *T.gondii*'nin olduğunu ortaya çıkarmıştır. Daha sonra yapılan araştırmalarda ;

1913'de bir çocuğun dalağında,

1923'te yine bir çocuğun retinasında *T.gondii* etkenine rastlanmıştır.

1937 yılında intra uterin bulaşma olduğu ve neonatal ensefalite sebep olduğu belirlenmiştir. 1941 yılında Sabin tarafından çocuklarda ensefalit meydana getirdiği bildirilmiştir (Unat.E.K., 1983).

1945 yılında klinik semptom göstermeyen kişilerde kistlere rastlanmış,

1948 yılında Sabin ve Feldman boya testini "dye test"i (Sabin ve Feldman,1948).

Frenkel, 1973 yılında *Toxoplasma*'nın deri testini, bir yıl sonra ise parazitin retinochoroiditis ile ilişkisini açıklamıştır.

1953 yılında toxoplasmosis tedavisinde sulfadiazin ve pyrimethamine'in sinerjik etkili oldukları anlaşılmıştır (Unat.E.K., 1983).

1957 yılında indirekt fluoresan, indirekt hemagglutinasyon, 1959 yılında ise aglutinasyon testleri toxoplasma'nın serolojisinde kullanılmaya başlanmıştır.

1960 yılında toxoplasmozun pişmemiş etler, 1965'de ise sakadatların yenmesi ile insanlara geçebildiği, 1965 yılında toxoplasmanın kedi dışkısıyla bulaştığı gösterilmiştir. 1969-1970 yıllarında *Toxoplasma gondii*'nin kedideki eşeyli üreme safhası tanımlanmıştır (Frenkel ve ark.,1970).

Hayvanlar arasındaki ilk *T. gondii* enfeksiyonu, Mello tarafından 1910 yılında İtalya'da bir köpekte bildirilmiştir. Koyunlarda ilk toxoplasmosis araştırması 1942 yılında Olofson ve Manlux tarafından yapılmış, 1950 yılında Carne ve Wiokham Avustralya'da ensefalomyelitli bir koyun beyrinde *T.gondii* pseudokistlerini tespit etmişlerdir (Unat. E.K., 1983).

Türkiye 'de Toxoplasma gondii ile İlgili Çalışmalar

Yurdumuzda ilk Toxoplasmosis vakası 1950 yılında Akçay ve ark., tarafından bir köpeğin histopatolojik muayenesinde saptanmıştır.

1953 yılında Unat, ve ark., tarafından 37 yaşındaki bir erkeğin boyun lenf bezinden ponksiyonla alınan sıvıdan *T. gondii* izole edilmiştir (Unat. E.K., 1983).

Yurdumuzda *T.gondii* seroepidemiolojisi üzerine çeşitli araştırmalar yapılmış, Ekmen, 1967'de koyun ve sığırlarda, 1970'de köpek ve kedilerde çalışmıştır (Ekmen.H., 1967,1970).

1970'li yıllardan sonra *Toxoplasma gondii*'nin yurdumuzda yayılışı üzerine birçok çalışma yayınlanmıştır (Altıntaş.K., 1994; Babür ve ark., 2001 Karatepe ve ark., 2001).

Sistematik

Son yıllara kadar sistematikteki yeri kesin olarak bilinmeyen *Toxoplasma gondii*'nin sistematik yeri şöyledir.

Alt evren	: Protozoa
Phylum	: Apicomplexa
Sınıf	: Sporozoa
Alt sınıf	: Coccidia
Takım	: Eucoccidiida
Alt Takım	: Eimariiana
Aile	: Toxoplasmatidae
Soy	: Toxoplasma
Tür	: <i>Toxoplasma gondii</i>

Etiyoloji

T.gondii bütün dünyada yaygın olarak bulunmaktadır. Rezervuar olarak kedi, kuş ve evcil hayvanlar yer almaktadır. Enteroepitelyal seksüel siklusunu geçirdiği kediler son konak, ekstraintestinal aseksüel siklusunu geçirdiği enfekte diğer omurgalılar ara konaklarıdır.

Temel Yapı ve Yaşam Siklusu

T.gondii'nin üç enfeksiyöz şekli vardır; takizoitler (grup veya tek şeklinde), bradizoitler (doku kistlerinde) (Şekil1.1) ve sporozoitler (ookistlerde). Bu şekillerin birbirleri ile bağlantıları kompleks yaşam siklusunda gösterilmiştir. (Şekil1.2). Morfolojik inceleme ve inokülasyon çalışmalarının sonucuna göre, dünyada tek bir toxoplasma türünün bulunduğu saptanmıştır. Her ne kadar tek bir toxoplasma türü varsa da suşlar arasındaki farklılıklardan dolayı virulanslarında değişiklik olabilmekte ve bununla farklı DNA polimorfizmi ile bağlantılı olduğu kabul edilmektedir (Sibley ve Broothroyd.,1992).

Takizoitler

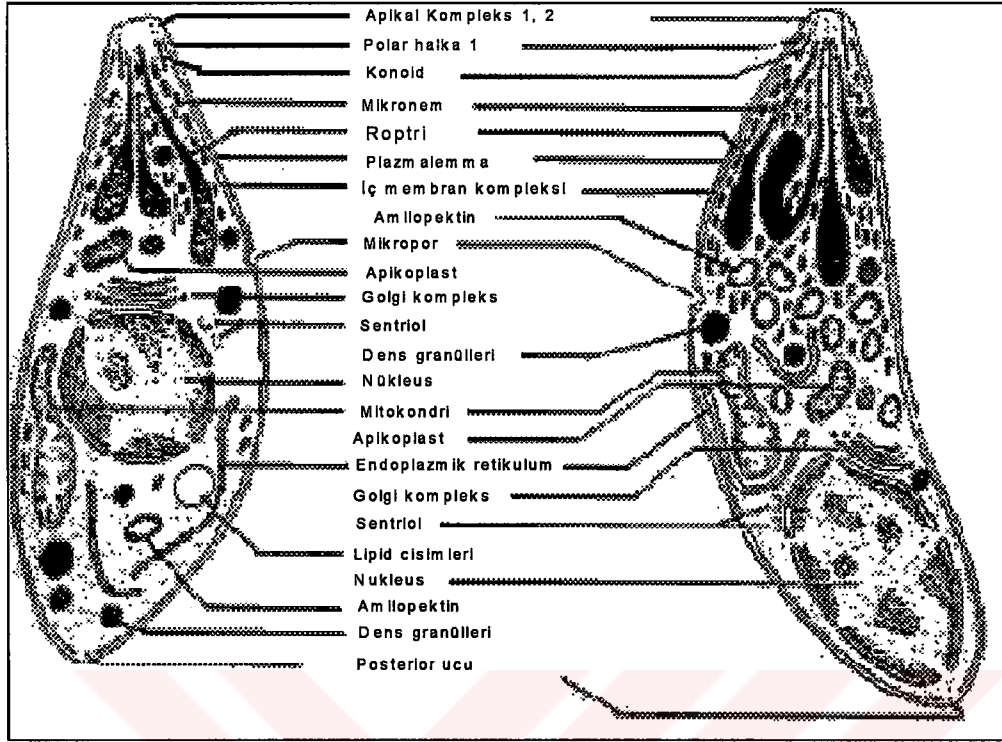
Takizoitler ilk defa Frenkel tarafından enfekte canlıların ara konak hücrelerinde ve son konağın bağırsak epitel hücrelerinde görülmüştür (Frenkel,1973) Takizoit, sıklıkla yarımaya veya hilal şeklinde, 2-6 µm boyutlarında, ön ucu konoidal arka ucu yuvarlaktır. Takiziotler; pellicle içeren inklüzyon cisimler, apikal halka, polar halka, konoid, roptriler, mikronemler, mikroporlar, mitokondri, subpelliküler mikrotüpler, golgi kompleksi, ribozomlar, granüllü ve düz endoplazmik retikulum, nükleus, dens granülleri ve golgi kompleksi veya apikoplast diye adlandırılan organeler benzer plastide bağlı multipl membran gibi çeşitli organeller ve yapılar içermektedirler (Köhler ve ark.,1997;Sinibaldi ve De Ramirez.,1992).

Nükleus hücrenin ortasında bulunmakta ve kromatin yığınları, merkezde lokalize olmuş nükleolus içermektedir.Takizoitler, kayarak, kasılarak ve rotasyonla hareket edebilmektedirler. Silia, flajel veya pseudopod gibi hareket elemanları bulunmamaktadır. Konoid, roptri, mikropor ve mikronemlerin fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. Fakat konak hücreye penetrasyonda ve parazitlerin büyüme ve gelişmesinde intraselüler çevrelerin oluşmasında rol aldıkları tahmin edilmektedir. Konoid rotasyonda, eğilmesinde, uzamasında ve geri çekilmesinde rol oynamaktadır. Parazit bu hareketleri konak hücrenin plazmalemmasını delmeden önce yapmaktadır. Roptriler; parazitin konak hücreye penetrasyonunda yer almasının yanında, içerdikleri proteolitik enzimleri konoidin üzerinden plazmalemmaya doğru salgılamaktadırlar. Mikropor, pellicle dış membranın içeriye invaginasyonu ile oluşan sitostom gibi yapıdır (Chiappino ve ark., 1984; Nichols ve ark., 1983; Nichols ve Chiappino.,1994; Roos ve ark.,1994).

Takizoitler aktif olarak konak hücre plazmalemmasına penetrasyonla veya fagositozla konak hücreye girmektedir. Konak hücreye girdikten sonra takizoitler ovoid hale gelmekte ve parazitofor vakoul (PV) ile çevrelenmektedir. (PV) konak hücre ve parazit tarafından oluşturulmaktadır (Bonhomme ve ark.,1992; Dubremetz ve Swartzman, 1993; Joiner,1993; Morisaki ve ark., 1995; Nichols ve ark., 1983; Sibley,1995; Speer ve ark., 1997; Werk, 1985).

Takizoitler endodiyogoni (iç tomurcuklanma şeklinde üreme) ile konak hücrenin içinde aseksüel olarak çoğalmaktadır. Wright veya Giemsa boyaları ile iyi boyandığından serolojik testlerde kullanılmaktadır. Kuruluk, aşırı sıcak ve soğuğa, mide asidine dayanıksızdır. Eritrositler dışında tüm hücreleri enfekte edebilir. Optimal 37-38 °C'de ürer. Her 4-6 saatte bir bölünerek sitoplazmada endodiyogeni ile çoğalır. Trofozoit sayısı 64-128 olduğunda konak hücreyi eriterek komşu hücreleri enfekte ederler (Baeman ve ark., 1994).

İnsan burun, vagen, göz salgılarından, süt, tükürük, idrar, seminal sıvı ve dışkılarından trofozoitler izole edilmiştir. Trofozoitler tükürükte 5 gün, sütte 6 gün, göz yaşında 4 gün, idrarda 7 gün canlı kalmaktadır. Klasik verilerle 10 trofozoitin normal mukozadan girmesi enfeksiyon için yeterlidir (Unat ve ark., 1991).



Şekil 1.1. Takizoit ve Bradizoitin görünümü (Araz.R.E.,1999)

Bradizoitler ve Doku Kistleri

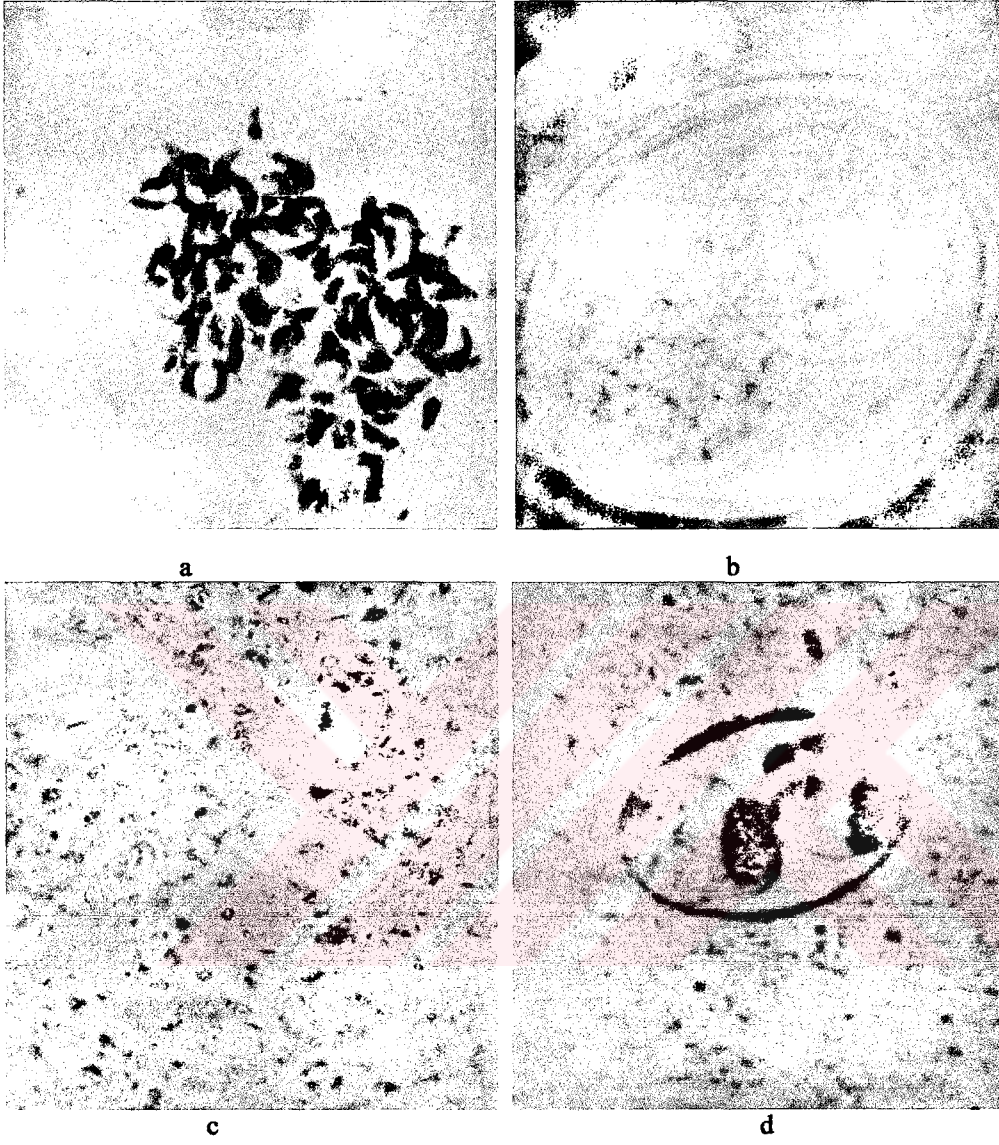
Frenkel, doku kisti içinde yavaş hareket eden organizmalara yunancada yavaş anlamına gelen brady adını vermiştir. Bradizoitlere aynı zamanda sistozoit de denilmektedir (Frenkel, 1973). Endodiyogeni ile bölünme özelliğinde olan bradizoitler intrasellüler olarak yerleşmektedir (Ferguson ve Hutchison, 1987). Doku kistleri çeşitli büyüklüklerde; yuvarlak veya oval olup 10-200 μm boyutlarındadır ve bu kistler içinde 3000'e varabilen bradizoitler bulunur. Doku kistleri daha çok nöral ve müsküler dokulara (beyin, göz, iskelet ve kardiyak kaslar) yerleşmesinin yanında az olarak visseral organlarda da bulunmaktadır (akciğer, karaciğer ve böbrek gibi) (Dubey,1988; Dubey ve Beattie.,1988). Kist duvarı elastik ve incedir ($< 0.5 \mu\text{m}$) ve binlerce hilal tarzında bradizoit içermektedir. Yaklaşık herbiri 1.5-7 μm boyutlarındadır (Melhorn ve Frenkel, 1980).Doku kisti konak hücre sitoplazmasının içinde

gelişmektedir. Bradizoitler periyodik asid-Schiff (PAS), Wright-Giemsa, Gomori-methenamine gümüş ve immünoperoksidaz boyaları ile boyanırken kist duvarı Gomori-methenamine gümüş ve immünoperoksidaz ile boyanmaktadır.

Bradizoitler yapıca takizoitlerden az olarak farklılık göstermektedir. Bradizoitlerin nükleusu arka uçlarının ortasında iken takizoitlerde ortada yer alır, bradizoitler takizoitlerden daha ince ve uzundur, bradizoitler protolitik enzimlerce yıkıma trofozoitlerden daha dirençlidirler. Doku kistleri sindirim enzimlerine dirençli olduğu için çiğ veya iyi pişmemiş yiyeceklerin alınması ile enfeksiyon meydana gelebilir. Kistler γ radyasyonda (25 rad'ın üstünde) 61 °C'de 4 dakikada ve -20 °C'de 24 saatte ölmektedir (Şekil 1.1). (Remington ve ark.,1994; Remington ve Cavanaugh, 1965; Dubey ve ark., 1990; Ferguson ve Hutchison, 1987).

Ookist

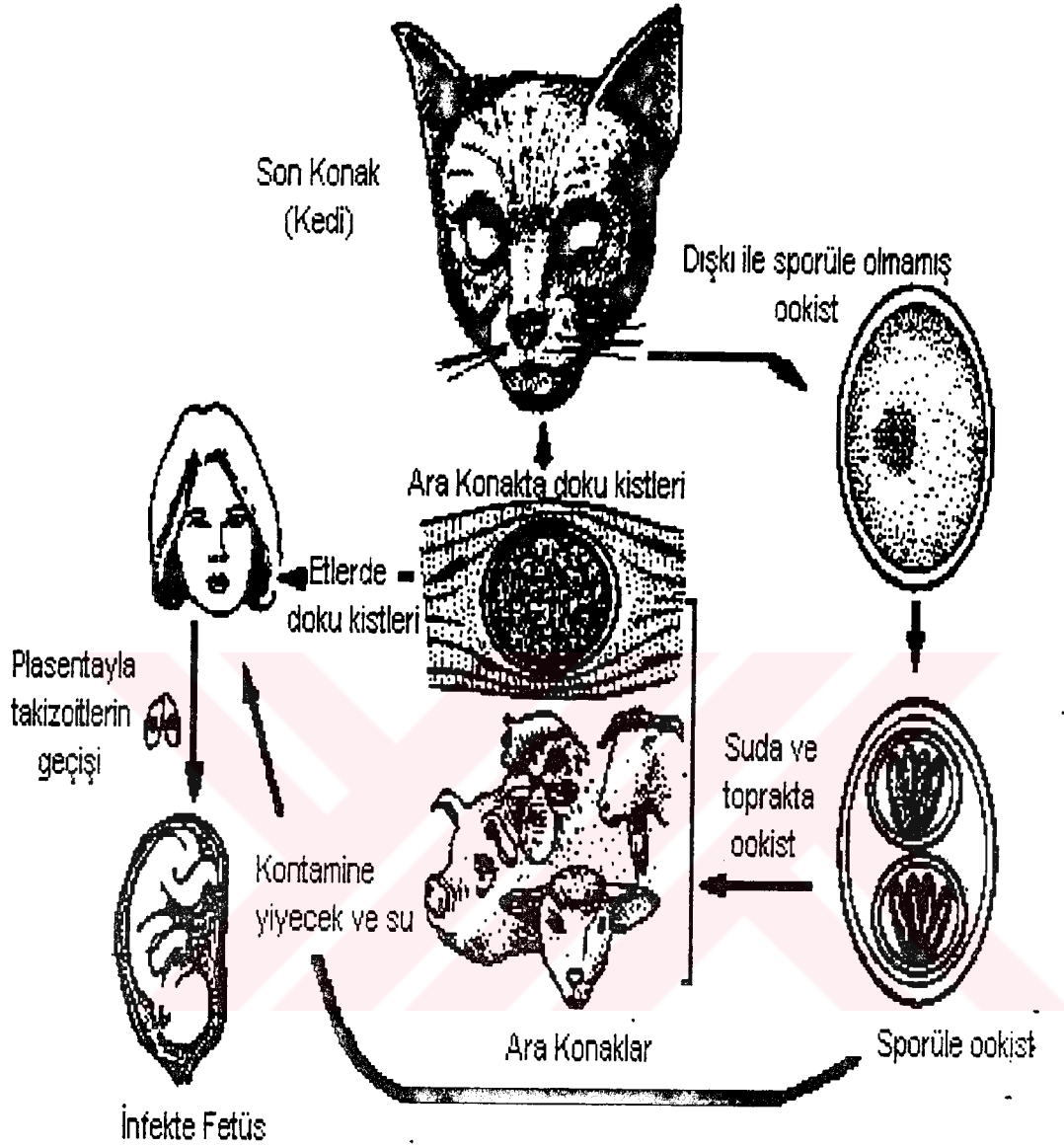
Kedilerin ince barsağında parazitin seksüel siklusu sonucu oluşmaktadır. Sporüle olmamış ookistlerin şekilleri subsferik ve boyutları 10-12 μ m arasındadır. Işık mikroskopunda, ookist duvarı iki renksiz tabakadan oluşmaktadır. İnfektivite için ookistin sporulasyonu gereklidir. Sporulasyon, ookist kedi dışkı ile atıldıktan sonra, uygun nem ve sıcaklıkta meydana gelir. Sporulasyon, 24 °C'de 2-3 günde, 15 °C'de 8 günde, 11°C'de 14-21 günde olur. 4 °C altında ve 37 °C nin üstünde sporulasyon gerçekleşmemektedir. Sporulasyon sonucu meydana gelen olgun ookistin herbirinin içinde 4 sporozoitli 2 sporokist vardır. Olgun ookist nemli toprakta 18 aydan uzun canlı kalabilir, kaynatma ile 5 dakikada, % 7 amonyak ile 3 dakikada ölür fakat gastrik sekresyondan etkilenmemektedir (Şekil 1.2) (Remington ve Mcleod, 1992).



Şekil 1.2. Toksoplazma gondii (a) Takizoit, (b) Ookisti (c,d) Sporulasyon Süreci ve sonrası Ookisti

Yaşam Siklusu

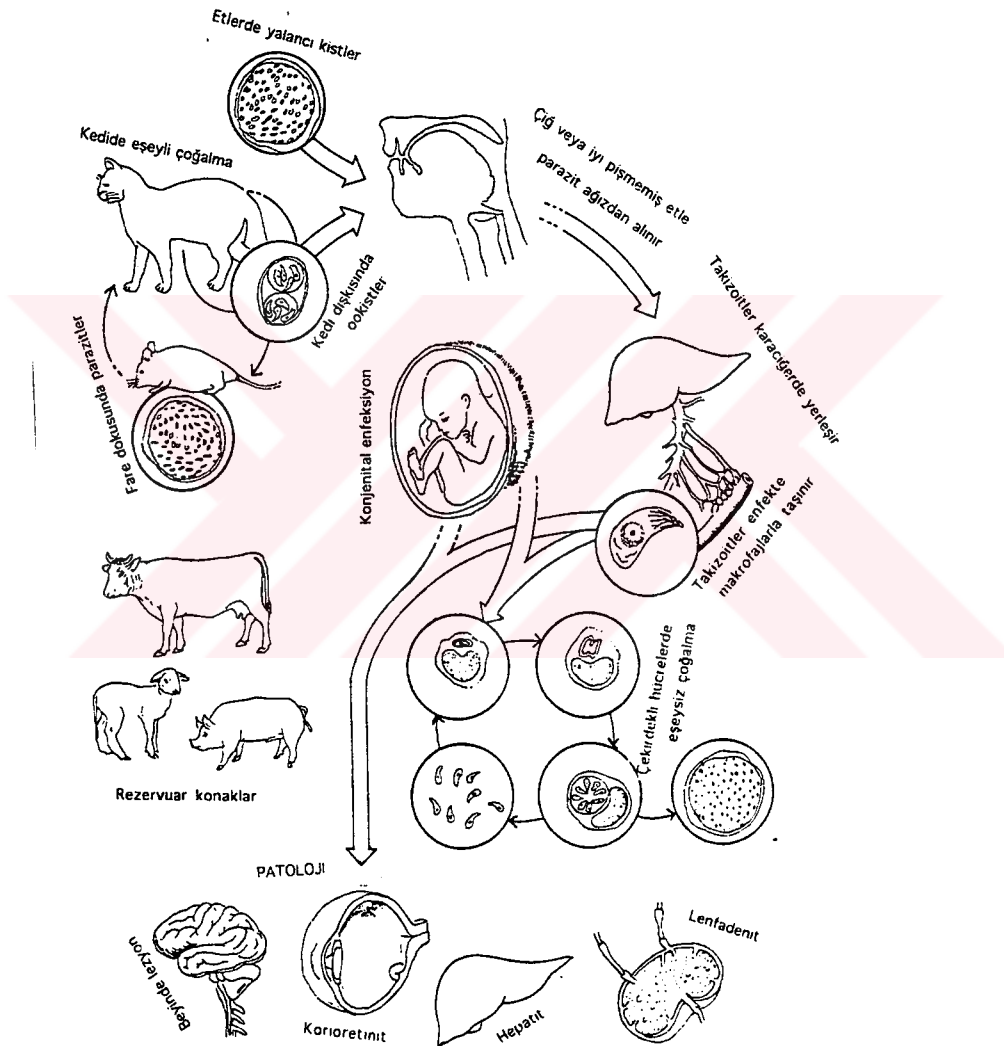
Takizoit ve bradizoitler, son ve kesin konak olan kedide dahil olmak üzere, *T.gondii* ile enfekte olan bütün canlılarda bulunurlar. Parazitin doğal yaşam siklusu vertebralılarla kediler arasında meydana gelir. *T.gondii*'nin seksüel çoğalması yalnız kedigillerde (Felidae ailesinde) olup, en önemli kesin konak kedidir. Kedi parazitin herhangi bir formu ile sindirim yolundan enfekte olduğunda, parazit ince barsak epitel hücrelerine girer. Burada şizogoni (aseksüel çoğalma) sonucu 10-16 merozoit oluşur. Merozoitler önce gamesitogenez, sonra gametogenez ile makro ve mikrogamet haline dönüşür. Mikrogametın makrogameti döllemesiyle sporogoni (seksüel çoğalma) gerçekleşir ve zigot oluşur. Oluşan zigot gelişerek olgunlaşmamış zigot halinde dışkıyla atılır. Ookistler dış ortama bağlı olarak 1-5 günde olgunlaşırlar. Ookistlerde önce iki sporoblast oluşur, sonra bunlar dörder sporozoitli sporokistlere dönüşür. Kedi olgun ookistleri sindirim yolu ile aldığıında 3 hafta, trofozoit bulunan fareleri yediğinde 10 gün, kist bulunan fareleri yediğinde 3-5 gün sonra dışkısı ile olgunlaşmamış ookist atmaya başlar, ookist atılımı 1-2 hafta sürer. Akut enfekte bir kedi günde 10 milyon - 1 milyar ookist çıkarabilmektedir (Şekil 1.3) (Baeman ve ark., 1994; Kuman ve ark., 1995).



Şekil 1.3. *Toxoplasma gondii* yaşam siklusu (Dubey ve Beattie., 1988)

Doğada kedi dışkısı ile yayılmış ookistler arakonak olan vertebralıklara, bu arada insana da bulaşır. Arakonaklar kediden çıkan ookistleri, infekte hayvanın etlerinde bulunan bradiziot ve takiziotleri yutarak infekte olabilirler. Sindirim kanalına gelen ookist açılarak sporozoitler, doku kistleri açılarak bradizoitler serbestleşir. Takizoit, bradizoit ve sporozoitler barsak epitel hücrelerine yerleşip ilk üremelerini gerçekleştirirler. Böylece enfeksiyonu lenf düğümlerine ve diğer organlara yayarlar (hastalığın akut dönemi). Daha sonra

buradan tüm vücuda hematojen veya lenfojen yolla yayılarak başta beyin ve göz olmak üzere sinir hücrelerine girerek çoğalırlar ve sonunda doku kistlerini meydana getirirler (hastalığın kronik dönemi). Kediler olgun ookist veya doku kisti içeren etleri sindirim yoluyla aldıklarında parazitin doğal yaşam siklusu tamamlanmış olur (Şekil 1.4) (Baeman ve ark., 1994; Kuman ve ark., 1995).



Şekil 1.4. *Toxoplasma gondii*'nin yaşam döngüsü ve patolojisi
(Saygı.G.,1998; Katz ve ark.,1982)

Epidemiyoloji ve Bulaş Yolları

T.gondii tüm dünyada yayılım gösteren, insan dahil tüm memelileri ve kuşları infekte edebilen bir zoonozdur. Dünyada yaklaşık 500 milyon insan *T.gondii* ile infekte olup, yıllık insidans % 1-5 arasında olduğu kabul edilmektedir (Wendel,1995). İnfeksiyonun insidansı, populasyon grupları ve coğrafik yerleşime göre farklılıklar göstermektedir. Genellikle soğuk bölgelerde, sıcak ve kuru iklimli alanlarda ve yüksek irtifalarda infeksiyon insidansı daha düşüktür (Remington ve Mcleod, 1992).

Eskimolarda prevalans, % 13-46 iken, tropikal alanlarda çok düşüktür. Toxoplasmoz prevanlansı yaşam tarzına, alışkanlık ve geleneklere bağlı olarak ülkeler arasında çok çeşitlilik göstermektedir. Çiğ et yeme alışkanlığına bağlı olarak Paris'te seropozitivite % 50 civarında iken, Washington'da % 19 olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde genel populasyonda seropozitiflik % 17-78 arasındadır. Çin'de bu oran % 0,7 gibi az bulunmasının sebebi yemek alışkanlıkları ve kedi sayısının azlığına bağlanabilir. İnsanlarda Toxoplasma'ya karşı oluşan antikorların seropozitiflik insidansı yaşla birlikte artış göstermekte, cinsiyetler arasında önemli bir farklılık bulunmamaktadır (Remington ve Mcleod., 1992; Baeman ve ark., 1994).

4-18 yaşları arasındaki köy ve şehirlerdeki okul çocuklarında Toxoplasma antikorları araştırılması ile ilgili yapılan bir çalışmada; seroprevalansta cinsiyet farkı göstermeksizin antikorlar saptanmış, bu antikorların köy çocuklarında daha yüksek çıktığı, pozitifliğin yaşla beraber arttığı ve evde kedi besleme ile ilgili bir bağlantısının olmadığı saptanmıştır. El Salvador, Tahiti ve Fransa'daki populasyonlarda pozitiflik prevalansının 40 yaşlarından sonra % 90'nın üstünde olduğu bildirilmektedir. Amerika'da yapılan bir serolojik araştırmada ise sağlıklı insanların % 3-70 oranında Toxoplasma ile

enfekte oldukları ortaya çıkarılmıştır. İnsanlar tarafından yenilen etlerdeki doku kistlerinin prevalansı oldukça yüksektir. Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda kedilerin ortalama % 1'inin ookist çıkardığı tespit edilmiştir. Dışkı yiyen omurgasızların (hamam böceği, solucan, yılan, sümüklü böcek) ookistlerin taşınmasına aracılık ettiği bildirilmektedir (Baeman ve ark., 1994).

İnsanlara infeksiyon;

İyi pişirilmemiş veya çiğ enfekte etler aracılığı ile kistlerin oral alımı,
Evcil kedilerin enfekte dışkılarıyla doğrudan veya toprak ile ookistlerin oral yoldan alınması,

İnfekte annenin bebeğinin konjenital olarak enfekte olması,

Açık yaraların doğrudan kontaminasyonu,

Organ transplantasyonu,

Kan transfüzyonu,

Artropod ısırıkları ile bulaşabilmektedir. (Taber, 1982; Shulman, 1994).

Doku kistleri içeren etlerin, ookistlerle kontamine olmuş sebze ve diğer yiyeceklerin ağız yoluyla alınması, Toxoplasma'nın insanlara bulaşımının temelini oluşturmaktadır. Vejeteryanlardaki seropozitifliğin ookistlerle kirlenmiş sebzelere ve diğer besinlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Koyun etlerinin % 10'unda ve domuz etlerinin % 25'inde doku kistlerinin varlığı gösterilmiştir. Doku kistlerinin nadiren sığır etinden ve yumurtadan izole edildiği bildirilmiştir (Remington ve Mcleod, 1992; Elkins ve ark., 1994; Friendland ve Hiccups, 1994).

Ülkemizde koyunların yaklaşık % 34'ü, sığırların ise % 27'si enfektendir (Saraçoğlu, 1995). Akut infeksiyon sırasında vücut sıvılarında takizoitler tespit edilmiş olmasına rağmen insandan insana bu yolla geçiş saptanamamıştır. 10 tane takizoit insana bulaşmasını sağlayamaya yetmektedir. Takizoitler sağlam

müköz zarlardan bulaşabilmektedir. Laboratuvar çalışanlarında; kaza ile laboratuvar enfeksiyonları gelişebilir. Anneden fötusa geçiş gebelik sırasında geçirilen akut enfeksiyonlarla olmaktadır. Ancak immün sistemi normal bir kadın, hamilelik öncesi 6-8 haftalık süre içinde akut enfeksiyon geçirdiği takdirde, enfeksiyonu fötusa bulaştırabilmektedir. Akut maternal enfeksiyonda fötusa geçiş ilk trimesterde yaklaşık % 17 iken son trimesterde % 67 dir. Fötüs enfeksiyonu transplasental yolla gebelik veya doğum sırasında olmaktadır (Baeman ve ark., 1994). Kırsal bölgelerdeki doğurganlık çağındaki kadınlarla ilgili veriler belirgin farklılıklar (%3-30) göstermektedir. Ülkeler arasında prevalans farklılığı vardır. Farklı ülkelerde yapılan, doğurganlık çağındaki kadınları kapsayan çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur; Japonya'da % 6, ABD'de % 8, İskoçya'da % 13, Polonya'da % 36, Belçika'da % 53, Paris'te % 73 ve Ülkemizde 1988-1995 yılları arasında yapılan bir çalışmada IgG seropozitifliğinin % 41 olduğu saptanmıştır. Toxoplasma'nın sitratlı kanda 4°C de 50 gün kadar canlı kalabildiği, enfeksiyonun tam kan veya lökosit transfüzyonu ile geçebildiği bildirilmiştir. Ayrıca organ nakillerinde seropozitif bir donörden seronegatif bir alıcıya enfeksiyonun bulaşmasına neden olunabileceği gibi, kronik latent enfeksiyonun aktivasyonuna da yol açabileceği bildirilmektedir (Talice ve ark., 1997; Siegel ve ark., 1971).

Kronik böbrek yetmezlikli kişilerde Toxoplasma prevalansına bakıldığında, antikorlar sağlıklı grupta % 15 iken, kronik böbrek yetmezlikli grupta % 38 oranında pozitif bulunmuştur. Toxoplazmik ensefalitin (TE) insidansı, direkt olarak toplumdaki Toxoplasma antikorlarının prevalansı ve o popülasyondaki HIV ile infekte kişi sayısına bağlıdır. HIV ile infekte hastalar arasındaki Toxoplasma seroprevalansı ABD'de % 15-40 arasındayken, Batı Avrupa ve Afrika'nın belirli bölgelerinde % 96'ya kadar çıkmaktadır (Baeman ve ark., 1994; Luft ve Remington, 1992).

Bu da enfekte kedi dışkılarına maruz kalma ve/veya çiğ veya az pişmiş etin tüketim oranına göre farklılık göstermektedir. HIV ile enfekte Toxoplasma seronegatif kişilerde % 47'ye varan oranda TE gelişebileceği, AIDS'lilerdeki TE riskinin genel olarak % 25-50 arasında olduğu bildirilmektedir. HIV ve *T.gondii*'ye karşı antikor bulunan hastalarda TE riski CD₄ sayısının düşmesi ile yükselmekte, en yüksek insidans ise CD₄ ≤ 100/mm³ olan hastalarda görülmektedir. HIV ile enfekte kadından Toxoplasma'nın vertikal geçişin mümkün olduğu bildirilmektedir. Ayrıca Pulmoner toxoplasmosisin HIV ile enfekte popülasyonda sık olduğu bildirilmektedir (Baeman ve ark., 1994; Luft ve Remington, 1992; Zangerle ve ark., 1991; Zuffery ve ark., 1993).

Patogenez ve İmmünite

Sıklıkla sindirim yoluyla alınan *T.gondii* giriş yerinde ilk üremesini gerçekleştirir. Daha sonra lökositler içinde veya ekstrasellüler olarak lenfatikler ve kan dolaşımı yoluyla tüm organ ve dokulara taşınır. *T.gondii*, takizoitlerin hücre zarı ile konak hücre zarı reseptörlerinin etkileşmesine bağlı bir yolla tüm memeli hücrelerini infekte etmektedir (Furtago ve ark., 1992). Takizoit, apikal kompleks adı verilen organeliyle hücre membranını delerek konak hücrelere girer. Endodiyogeni ile içinde bölündüğü PV denen vakuolar membranı yaratır. Seri çoğalmanın sonucu olarak konak hücre yıkılır ve yeni infektif takizoitler salınır. Parazitin trofozoit formunun konak hücrede oluşturduğu yıkım sonucu şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonu ile çevrili nekroz odakları oluşur. Hümmoral ve hüccresel bağışıklığın gelişmesi genellikle doku yıkımını sonlandırır. Organizmanın savunma sisteminden saklananlar latent veya kronik enfeksiyon olarak adlandırılan, doku kistleri şeklinde yaşamlarını sürdürürler. Doku kistleri enfeksiyonun ilk haftası gibi erken bir

dönemde tespit edilebilir ve herhangi bir organda bulunabilir (Baeman ve ark., 1994).

Doku kistlerinin konağın yaşamı boyunca canlılıklarını sürdürerek, koruyucu bağışıklığın devamını sağladıkları ancak immün yetmezliği olan bireylerde reaktivasyon kaynağı oldukları düşünülmektedir (Derouin, 1992).

Hastalığın gelişimi enfeksiyona karşı oluşan immün cevap ile parazitin virulansı ve inokülüm miktarı arasındaki etkileşime bağlıdır. İmmün sistemi normal bireylerde enfeksiyonu kontrol eden ve parazitle hücre içinde de mücadele eden esas mekanizmanın *T.gondii*'ye karşı gelişen hücresel bağışıklık olduğu düşünülmektedir. Hayvan deneyleri *T.gondii*'ye karşı dirençte esas rolü CD_8^+ T hücrelerinin oynadığını göstermiştir. Enfeksiyonun erken döneminde CD_8^+ hücreleri belirgin olarak artmaktadır. Kronik latent bir enfeksiyonun reaktivasyonu için CD_4^+ ve CD_8^+ hücrelerinin her ikisinde eksikliğinin gerekmesi, bu iki hücre tipinin sinerjistik etkisini göstermektedir. CD_8^+ hücreleri ekstrasellüler takizoitlere ve *T.gondii* ile enfekte hücrelere karşı sitotoksik olabilmelerine rağmen, primer olarak INF- γ üretimiyle koruma sağlarlar. *T.gondii*'nin major yüzey antijeni P₃₀ ile farelerin immünizasyonu CD_8^+ hücrelerinin indüksiyonuna yol açmıştır. CD_4^+ hücreleri konağın toxoplasmosis tedavisine cevabında kritik bir role sahiptir (Derouin, 1992; Subavste ve Remington, 1993).

Parazitin eliminasyonunu ve direnci sağlayan diğer faktörler *T.gondii*'ye karşı sitotoksik etki gösteren NK (Natural Killer) hücreleri, LAK (Lymphokine activated killer) hücreleri ve trombositlerdir. NK hücrelerinin *T.gondii* enfeksiyonuna karşı IFN- γ üretimiyle koruyucu bir rol oynadığı gösterilmiştir. İn vitro olarak bu sitokinin makrofajların parazitisidal etkisini belirgin şekilde arttırdığı tespit edilmiştir. İn vivo olarak farelerde yapılan deneylerde anti-

IFN- γ verildiğinde avirulan bir türle enfekte olan farede parazit yaygın hale gelmiş, IFN- γ verilmesi akut enfekte farenin yaşam süresini belirgin olarak uzatmıştır. *T.gondii* tarafından uyarılan trombositlerden tromboksan ve 13 Hidroksioktadekasionik asit salınımı parazite karşı sitotoksite oluşturur. Bu metabolitlerin salınımının toxoplasmosis enfeksiyonu sırasında gelişen konak inflamatuvar cevabının sınırlanmasında rolü olabilir. (Derouin, 1992; Subavste ve Remington, 1993). Sitokinlerin toxoplasmosis patogeneğinde önemli bir rol oynadıkları ve major mediatörün IFN- γ olduğu gösterilmiştir (Subavste ve Remington, 1993).

T.gondii ile enfekte ciddi kombine immün yetmezlikli farelerin NK hücreleri, hem yaşayan parazite hemde *T.gondii* lizatlarına cevap olarak IFN- γ üretmektedir. Endojen TNF - α , INF- γ aracılığıyla makrofaj aktivasyonunu tetikler ve RNIs (reaktif nitrojen ara ürünleri) üretimini indükler. IFN- γ RNIs üreterek parazite karşı oluşturmak için TNF- α üretimini indükler. IL-10, RNIs ve aktive makrofajlardan IFN- γ sentezini inhibe eder. IL-7'nin proB ve CD_4^+ - CD_8^+ hücre proliferasyonunu indükleyebildiği, NK hücrelerinin sitotoksitesini ve IFN- γ cevabını arttırdığı saptanmıştır (Kasper ve ark., 1995).

Konjenital ve edinsel toxoplasmosiste IL-4'ün rolü ile ilgili yapılan çalışmada; konjenital hastalığın geçişinin ve fetal ölümlerin IL-4'ün varlığında veya yokluğundan bağımsız olduğu, IL-4'ün immünsuprese gebelerde *T.gondii* enfeksiyonlarına duyarlılığı arttırdığı gözlenmiştir (Kasper ve ark., 1995).

T.gondii direncine, IL-10 ilişkisinin araştırılması ile ilgili bir çalışmada; IL-10'un NK ve hücrelerinin hücrel immüniteyi oluşturduğu ve IL-10 açısından defektli farenin periton içine verilen Toxoplasma % 100 öldürücü olmuştur. Bu farelerde serumda yüksek IL-12, IFN- γ seviyeleri bulunmuştur. *T.gondii* enfeksiyonuna doğal direnç mekanizması sonucunda asemptomatik kronik

enfeksiyon gelişir. Burada hücresel immünite baskındır. Yapılan çalışmalar, IL-12'ye bağımlı olarak IFN- γ nın üretimi ile erken dönemde parazit kontrolünün yapıldığını göstermiştir.

Enfeksiyon IgM, IgG, IgA ve IgE antikorlarını kapsayan erken ve güçlü hümmoral cevapla ilişkili olmasına rağmen hala *T.gondii*'ye karşı spesifik immünitede spesifik antikorların rolü yeterince anlaşılamamıştır. Antikorlar kompleman varlığında ekstrasellüler toxoplasmayı eritebilir ancak hücre içinde yerleşmiş parazit ile mücadelede etkisizdir (Töre ve ark., 1996). Takizoitlerin IgG antikorları ile opsonizasyonu, makrofajlar tarafından yıkımlarını arttırmaktadır. Ancak antikorların pasif transferi *T.gondii*'nin patojen türlerine karşı fareleri korumamaktadır. Maternal IgG ile konjenital olarak enfekte fötusun pasif immünizasyonunun fötal visseral lezyonların oluşmasında etkin olup olmadığı belirlenememiştir (Derouin, 1992).

T. gondii ile oral enfeksiyon erken mukozal T lenfosit cevabıyla ilgilidir. Koruyucu immün cevabı indükleyebilen *T.gondii* antijenlerinin değerlendirildiği bir çalışmada GRA₄, P₃₀ ve geç proteinlerden bir peptidin mezenterik lenf modları ve dalağın T lenfositlerinde proliferatif bir cevap oluşturdukları bulunmuştur. İntestinal IgA antikorlarının *T.gondii* için spesifik cevap oluşturdukları tanımlanmıştır. Sütten izole edilen toxoplasmosis enfeksiyonu sırasında yapılan insan sekretuvar IgA'sının invitro olarak enterositlerdeki takizoitlerin infektivitesini azalttığı rapor edilmiştir (Subavste ve Remington, 1993).

Son yıllarda *T.gondii*'nin en az 10 kromozomu ve birkaç genin tanımlanmasıyla genom yapısı hakkındaki bilgilerimizde büyük ilerlemeler sağlanmıştır (Derouin, 1992).

Parazitin kompleks antijenik yapısı içindeki bazı komponentler belirlenmiştir. Bunlardan parazitin major yüzey proteini olan P₃₀, *T.gondii* enfeksiyonunun erken döneminde immün cevabı uyarmaktadır (Santaro ve ark.,1985) Parazitin apikal kompleks yapısında bulunan roptri antijeni ve buna karşı oluşan IgA antikorları tanımlanmıştır (Kumolosasi ve ark., 1996). *T.gondii* için takizoit spesifik belirteç olarak Sağ-1, bradizoit spesifik belirteç olarak p36 antijeni tanımlanmıştır (Lane ve ark., 1996). İmmünblot tekniikle pek çok *T.gondii* antijeni tanımlanarak, bu antijenlerin EIA ve diğer metodlarla akut enfeksiyon tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir. Virulansla ilgili farklı özellikler gösterilerek, heterojen *T.gondii* türleri olduğu da ileri sürülmüş, *T.gondii*'nin virulan suşlarının genetik olarak tek bir soydan kaynak aldığı görülmüştür (Subavste ve Remington, 1993; Sibley ve Broothroyd, 1992; Lind ve ark., 1992).

İmmün yetmezliği olan hastalarda ciddi toxoplasmosis tabloları daha sık oluşmaktadır. IFN- γ üretiminde veya makrofaj aktivasyonunda bir bozukluk, parazit ve virusun doğrudan etkileşimi veya CD₄⁺ ve CD₈⁺ hücre fonksiyonlarındaki büyük değişiklikler gibi faktörler etkili olabilir (Lind ve ark., 1992).

T.gondii'nin düşük molekül ağırlıklı antijeninin yapısındaki; glukoz alfa I-4 N asetil galaktozominin yüksek immünojenik etkisi olan glikozil-fosfotidil inositol ana maddesidir. Düşük molekül ağırlıklı antijenin oluşturduğu yüksek immünolojik cevap ve IgM yanıtı oluşturan glikozil fosfotidil inozitoller *T.gondii* için spesifiktir (Mcleod ve ark., 1990; Baeman ve ark., 1994).

Patoloji

Toxoplasmasisin immün sistemi normal bireylerde oluşturduğu patolojik değişiklikler hakkındaki bilgilerimizin büyük kısmı lenf nodu biyopsilerine dayanmaktadır. Konjenital olarak enfekte bebeklerde ve yaygın enfeksiyonlu

immün yetmezlikli hastalarda patoloji oldukça net açıklanmıştır. Konjenital enfeksiyonlarda nöral hücreler rejenere olamadığından, MSS ve gözde ciddi kalıcı hasarlar oluşur. Oysa ekstrasöral dokular rejenere olup, lezyonları öylesine sınırlayabilirler ki rezidüel lezyonlar kolaylıkla gözden kaçabilir.

Toxoplasmaya bağlı lenfadenitte histopatolojik değişiklikler tanı koydurucudur. Tipik bir lezyonda; reaktif folliküler hiperplazi, düzensiz epitelioid histiyosit kümelerinin germinal merkezde çevresine nüfuzu ve bulanıklaşma, monositlerle sinüslerin şişmesi görülmektedir. Lezyonlarda dev hücreler bulunmaz nadiren *T.gondii* görülebilir (Remington ve Mcleod, 1992; Baeman ve ark.,1994).

Toxoplasmosisin beyin tutulumu fokal, multisentrik veya diffüz olabilir. Toxoplasmaya bağlı ensefalitin klasik patolojik özellikleri mikrogliyal hücre ve astrosit toplanması ile perivasküler küçük inflamasyon odaklarından ibarettir. Genellikle inflamasyon odaklarında nekroz oluşur. Nekroz alanlarının çevresinde intrasellüler ve ekstrasellüler takizoitler bulunur. Ensefalit, parazitin yayılımı ve beyin parankim yıkımının engellenememesi yanında, toxoplasmik serebral vaskülit sonucunda trombotik ve hemorajik infarklarla da ilgilidir. Konjenital enfeksiyonda periakvaduktal ve periventriküler vaskülit ile nekroz ayırt edicidir. Nekrotik dokular silvius kanalını ve moro deliğini tıkayarak hidrosefaliye neden olabilir. Silvius kanalı konjenital olarak infekte bireylerde daha ileri yaşlarda da tıkanabilir. Lokalize mikrogliyal nodülden, fulminant nekrozitan bir odağı çevreleyen gliozise kadar gelişen patolojik görünümlemler genellikle immünsupresyonun ciddiyetini yansıtır (Remington ve Mcleod, 1992; Vietzke ve ark., 1968).

Toxoplasmosisin gözde oluşturduğu en erken değişiklik tek ya da çoklu nekroz odaklarıdır. Lenfosit, plazma hücresi ve mononükleer fagosit

infiltrasyonu vardır. İmmün yetmezlikli hastalarda nekrotizan veya inflamatuvar retinit, maküler alan ve optik diskte retinal dokuların yıkımıyla sonuçlanabilir. Nekrotizan retinite ikincil olarak karoidin granümatöz inflamasyonu gelişebilir. İridosiklit, glikom, katarakt koryonetinitin komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Lezyonlarda kist ve takizoit bulunabilir (Remington ve Mcleod, 1992).

Miyokardit genellikle konjenital enfeksiyonda ve immün yetmezlikli hastaların enfeksiyonunda görülmektedir. Toxoplasmosis nedeniyle ölen AIDS'li hastaların otopsilerinde; % 40–70'inde kalp ve akciğerlerin tutulumu gösterilmiştir. Inflamatuvar odak hiyalin nekroz ve miyokardiyal hücre fragmentasyonu ile ilgilidir ve genellikle paraziti içermez. Kist ve büyük takizoit toplanmaları kas lifleri içindedir. Hemorajik perikardit de tanımlanmıştır.

Konjenital olarak enfekte ve immünyetmezlikli hastalarda interstisyel pnömoni görülebilir. Ancak mikronodüler infiltrasyonlar, izole kaviter lezyonlar ve lobar pnömoni şekline de rastlanabilir. Alveolar hücrelerde, makrofajlarda, alveolar boşluklarda serbest olarak takizoitler görülebilir. Genellikle inflamasyon, nekrotizan granülomlar, vaskülit, abseler, hemorajiler ve dev hücreler olabilir.

Toxoplasma takizoit ve kistleri inflamasyonlu veya değil, karaciğer, kemik iliği, dalak, deri, böbrek, pankreas, tiroid, adipoz doku dahil birçok organda tespit edilmiştir. Enfekte bebeklerin adrenal korteks, testis ve overlerindeki nekroz odaklarında parazit bulunmuştur. AIDS'li hastalarda pankreas, mide ve ince barsak tutulumu dikkat çekicidir. Patolojik değişiklik yapmadan iskelet kasında bulunabildiği gözlenmiştir (Remington ve Mcleod, 1992).

Klinik Bulgular

Son yıllarda Dünya’da AIDS’in ortaya çıkması, organ nakil ameliyatlarının artarak güncelleşmesi, tümör tedavilerinde immün sistemi baskılayıcı ilaç kullanımı sonucunda ölümcül olabilen değişik klinik tabloların gelişmesi Toxoplasmosis’in önemini arttırmıştır.

Toxoplasmosis’in bulaşımı;

Bradizoit ile bulaşım,

Takizoit (vejetatif) şeklinde bulaşım,

Dış ortamda bulunan ookistlerle bulaşım; şeklindedir.

Edinsel toxoplasmosisin kuluçka süresi iyi bilinmemekle birlikte ortalama 5-23 gün olarak kabul edilmektedir. Enfekte iyi pişmemiş etle 10-21 gün sonra, enfekte kedi dışkısı ile bulaştıktan 5-20 gün sonra, laboratuvar enfeksiyonlarında bulaştıktan 7 gün sonra bölgesel lenf bezlerinde tutulum gözlenmiştir.

Toxoplasmosisin klinik şekilleri

I. Edinsel Toxoplasmosis

A. Edinsel Selim Toxoplasmosis (Hedman ve ark.,1989; Brooks ve ark., 1968; Baeman ve ark., 1994).

a. Asemptomatik Şekil; olguların % 90’ını oluşturur.

b. İnfeksiyöz Mononükleoz Tipinde Ateşli Şekil

c. Çok Lenfadenopati Ateşsiz Şekil

B. Edinsel Ağır Toxoplasmosis

a. Genel İnfeksiyon Şeklinde Akut Toxoplasmosis,

b. Menengoensefalitik Şekilde Toxoplasmosis,

c. Edinsel Göz Toxoplasmosisi

C. İmmün yetmezlikli kişilerde Akut Toxoplasmosisli hastalarda Toxoplasmosis; en sık beyinde toxoplasmik ensefalite, akciğerde pnömoniye ve gözde korioretinite neden olur (Zuffery ve ark., 1993; Luft ve Remington, 1988).

2. Konjenital Toxoplasmosis

Annenin hamileliği sırasında enfeksiyonu alması ile oluşur. Genellikle asemptomatiktir. Hamilelikten önce 6-8 hafta içinde annenin enfekte olması ile de gelişebilir. Annedeki enfeksiyonun semptomatik veya asemptomatik oluşu fötusun enfekte olması ile bağlantılı değildir. Gebeliğin ilk üç ayında enfeksiyon geçirilmiş ise bebekte ciddi hasar oluşmaktadır (Wong ve Remington, 1994; Chumpitazi ve ark., 1995).

Klinik Şekilleri :

A.Septisemik Birinci Fazda Doğan Çocuklar

- I. Ağır Şekil,
- II. Atenu Şekil,
- III. Semptomsuz olgular,

B. Antikor Görülmeye Başlanan İkinci Fazda Doğan Çocuklar ;

C. Üçüncü Fazda Doğan Çocuklar ;

Çoğu enfeksiyon selim seyirli ve asemptomatiktir. Belirtiler, organizma kandan dokulara geçerek hücre içi parazit haline gelince ortaya çıkar. Semptomatik hastalık, organizmanın çok fazla üremesi, yoğun hücre yıkımı ve sonuç olarak kist oluşumu ile karakterizedir. Organizma özellikle akciğer, kalp, lenfoid organlar, göz ve MSS hücrelerini tercih eder.

Akut hastalık belirtisi arasında titreme, ateş, baş ağrısı, myalji, lenfadenit ve yorgunluk sayılabilir. Bu tablo zaman zaman enfeksiyöz mononükleozu andırır.

Kronik şeklin belirtileri lenfadenit, ciltte kızarıklık, hepatit, miyokardit ve ensefalomyelite ait bulgulardır. Bazı olgularda korioretinit gelişir ve bu körlüğe neden olur.

İlk üç ayda oluşan konjenital enfeksiyonlar spontan düşük, ölü doğum veya ağır hastalık tablosuna neden olur.

İlk üç aydan sonra enfekte olan infantta ise epilepsi, ensefalit, mikrosefali, intrakranial kalsifikasyonlar, hidrocefali, psikomotor ve mental retardasyon, korioretinit, körlük, anemi, sarılık, kızartılar, pnömoni, ishal ve hipotermi görülebilir. Bebekler doğumda asemptomatik olup aylar hatta yıllar sonra hastalık geliştirebilirler. Bu çocuklarda en sık korioretinit, mental retardasyon, nöbetler, mikrosefali, işitme kaybı gibi diğer norolojik problemler görülür (Wong ve Remington,1994;Remington,1963).

Laboratuvar Tanısı

Bu amaçla kullanılabilecek materyaller; amniotik sıvı, bronkoalveolar lavaj sıvısı, kan, kemik iliği aspiratı, serebrospinal sıvı, lenf düğümleri, bademcik ve çizgili kas biyopsileri ile yeni doğan enfeksiyonlarında ventriküler sıvı örnekleridir.

Direkt Tanı

A. Mikroskopi: Vücut sıvıları, sürüntüleri veya doku kistlerinde takizoitlerin gösterilmesi akut toxoplasmosis için iyi bir yöntem olup, Giemsa veya Wright boyaları ile boyanır (Conley ve ark.,1981).

B. Kültür : *T.gondii*'nin kültürü ancak hücre kültürü veya yumurta gibi canlı hücrelerin varlığında mümkündür. Hücre içi ve dışında tipik organizmalar görülebilir. Optimal gelişme, canlı hücre içinde ve 37-39°C'de olur. *T.gondii* için yapılan kültürler genellikle deneysel amaçlıdır. Çünkü bu yöntem klinik laboratuvar için uygun değildir. Kültür yöntemi Fare inokülasyonuna göre az duyarlı bir yöntem olup, 36 gün içinde doku kültürlerinden Toxoplasma izole edilebilir.

C. Hayvan inokülasyonu: Doku kistlerinin plasenta, fötüs ve yeni doğanda saptanması ile de tanıya gidilir. Vücut sıvılarının örneklerinin fareye intraperitoneal inokülasyonu sonrası, fare peritoneal sıvısı 6-10 gün içinde incelenirse Toxoplasma'lar izole edilebilir. Fareler 6 hafta yaşarlarsa farelerde Toxoplasma antikorları aranır. Seropozitif farelerin karaciğer, dalak ve beyinlerinin Wright ve Giemsa boyalı preparatlarında kistlerin görülmesi gerekir. Görülmezse karaciğer, dalak ve beyin süspansiyonları farelere inoküle edilir. Hemen inoküle edilmeyecekse 4°C de bir gece saklanabilir. Aynı şekilde saklanan kanda da Toxoplasma izole edilebilir.

D. Polymerase Chain Reaction (PCR): Yaygın, göz ve konjenital toxoplasmosis'te dokularda ve vücut sıvılarında *T.gondii* DNA'sı saptanması esasına dayanan başarılı tanı yöntemidir. Özellikle AIDS hastalarının beyin sıvısı, BOS (beyin omurilik sıvısı),BAL (bronkoalveolar lavaj) sıvısı ve kanda

PCR tekniği ile erken dönemde *T.gondii* tespit edilebilir. AIDS'li hastalarda fokal beyin lezyonlarının ayırıcı tanısı için BOS'ta *T.gondii* DNA'sının PCR ile saptanması ile ilgili yapılan bir çalışmada yöntemin duyarlılığı % 33 iken, özgüllüğünün % 100 saptanması bu yöntemin yararlı olabileceğini göstermektedir. Yalancı pozitif sonucu önlemek için aynı örneklerde PCR en az iki kez tekrarlanmalıdır. Amniotik sıvıda Toxoplasma tanısında PCR tekniğinin duyarlı olduğu ve konjenital Toxoplasma tanısında etkili bir araç olduğu gösterilmiştir. Ancak PCR tekniği ile hedef gen, primerler ve örneğin cinsine bağlı olarak farklı sonuçlar bildirilmiştir. Tesbit edilen DNA yaşayan organizmayı veya aktif enfeksiyonu yeterince yansıtmadığından, pozitif bulunmasının tanısai ve prognostik önemi tam olarak açıklık kazanmamıştır. PCR ve DNA problemleri kullanılarak toxoplasmosisin tanısı ilerde yıllarda serolojik testlerin rutin bir alternatifi olabilir (Baeman ve ark., 1994; Savva ve Holliman, 1990).

E. Antijen Spesifik Lenfosit Transformasyon ve Lenfosit kopyalama Tekniği: Toxoplasma antijenlerine karşı özgül lenfosit değişimi, yetişkinlerde daha nceki Toxoplasma enfeksiyonunu gösteren spesifik ve duyarlı bir ayıratır. Konjenital enfekte yeni doğanda da mikroorganizmaya karşı spesifik lenfosit değişimi olabilir, iki aylık ve daha büyük çocuklarda tanı için iyi bir yöntem olduğu bildirilmiştir (Baeman ve ark., 1994; Luft ve ark., 1987).

F. Histolojik Tanı: Vücut sıvıları, smearları veya doku kesitlerinde intrasellüler ya da serbest takizoitlerin gösterilmesi akut toxoplasmosis tanısı için iyi bir yöntemdir. İnflamatuvar nekrotik lezyonun çevresinde multipl kistler görülmesi tanı koydurucudur, ancak akut-kronik ayırımı yaptırmaz. AIDS'li hastalarda toxoplasmik ensefalitte yapılan biyopsilerde sadece % 5 olgularda toxoplasmosise özgü histolojik yapı saptanmıştır. Özellikle duyarlı ve spesifik bir test olan peroksidaz antiperoxidaz tekniği; AIDS'li, MSS

hastalarında etkeni göstermek açısından başarılıdır. Hızlı elektron mikroskobu toxoplasmik ensefalitin tanısını yapabilir. BOS sedimenti veya doku biyopsi smearleri Wright ve Giemsa boyama yöntemleri ile de hızlı teknik olarak boyanabilir.

İndirekt Tanı

Toxoplasma'ya özgü antikorları görmek için kullanılan serolojik testler tanı için asıl testlerdir. Toxoplasmosis serolojisinin anlaşılabilmesi için enfeksiyon süresince antikor cevapları bilinmelidir.

Akut enfeksiyon geçiren bir kişinin kanında ilk görülen antikor IgM tipindedir birinci haftanın sonunda görülür. IgM tipi antikorlar 2-3 hafta sonra kanda en yüksek titreye ulaşır ve azalmaya başlar. Bu azalma 6-8 ay sürebilir.

IgG tipi Toxoplasma antikorları akut bir enfeksiyonun birinci ayının sonlarında görülmeye başlar, 6-8 hafta içinde en yüksek titreye ulaşır. Bu yüksek düzeylerde 6-8 ay seyrederek, 12-18 ay içinde düşük düzeylere iner. Belirtilen bu süreler ve titreler bireysel immünite farklılıklarına göre değişebilmektedir. Bu nedenle böyle durumlarda Toxoplasma antijeni aranması ve izolasyonu yönünde çalışmalar yapılır (Gülmezoğlu ve Gülmezoğlu, 1986).

Basitliği ve akut enfeksiyonların belirlenmesindeki hızı nedeniyle IgM tipi antikorları tespit eden ELISA sistemleri en güvenilir yöntem olarak görülmektedir. Son yıllarda IgM antikorlarının değerlendirmede karışıklığa yol açması nedeniyle spesifik IgA ve IgE antikorlarını araştıran testler geliştirilmiştir. Konjenital toxoplasmosiste ve immun yetmezlikli kişilerde akut enfeksiyonların tanısında IgA'nın IgM ve IgG ye göre daha yararlı olduğu ileri sürülmüştür. Kronik enfeksiyonun reaktif olduğu hastalarda IgE

antikorlarının tanısal değeri olduğu, akut enfeksiyon tanısında da diğer testlere ilave edilmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir (Wong ve ark., 1993).

Sonuç olarak toxoplasmosiste farklı klinik olgularda kullanılacak serolojik tanı yöntemlerinin hangisinin daha özgün ve duyarlı olduğunu, ayrıca hangi şartlarda spesifik antikorların serumda veya vücut sıvısında araştırılması gerektiğinin iyi bilinmesi gerekmektedir.

IgG antikorlarını ölçmek için en yararlı testler; Sabin-Feldman Dye Test, ELISA, IFAT, Modifiye Direkt Aglutinasyon Test ve İndirekt Hemaglutinasyon Testidir.

Ayrıca değişik amaçlarla çok çeşitli ELISA yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar Double Sandwich IgM, IgM ISA (ISAGA), IgA ELISA ve IgE ELISA yöntemleridir.

Spesifik IgM seviyelerinin yüksek bulunmasının akut enfeksiyonun tanısında güvenilir bir marker olduğu ispatlanmıştır. Bu yüzden plato döneminde rastlanan enfeksiyonlarda akut ve kronik safhalar, *T.gondii*'nin P₃₀ proteinine karşı oluşan IgA antikor cevabının ELISA yöntemi kullanılması ile daha güvenilir bir şekilde ayırt edilebilir. Anti-P30 IgA antikoru çok erken oluşur ve genellikle 3-9 ayda ortadan kaybolur. Bu şekilde, hastalığın akut formunu, kronik formundan ayırd etmek mümkün olmaktadır.

T.gondii takizoitleri ile immünize olan farelerin serum IgG antikoru titrelerinin, saf antijen kullanılarak yapılan ELISA testi ile immünizasyondan 1 hafta sonra, purifiye antijen kullanılarak yapılan ELISA testi ile ise immünizasyondan 3 hafta sonra yükseldiği saptanmıştır. Rutin serolojik testler

ile hastalığın reaktivasyonunu ve akut enfeksiyonu birbirinden ayırmak olanaksızdır.

1. Sabin-Feldman Dye Test: SFDT referans serolojik bir test olarak 1948 yılından beri kullanılmaktadır (Sabin ve Feldman, 1948). Sensitif ve spesifik nötralizan bir test özelliğine sahip bulunmaktadır. Mekanizması, organizmanın kompleman ve antikor varlığında *Toxoplasma* takizoitlerinin lize almasına dayanmaktadır. SFDT öncelikle IgG antikorlarını ölçmektedir. Ölçülen bu antikorlar enfeksiyonun başlangıcından 1-2 hafta sonra yükselmekte, 6-8 haftada pik yapmakta ve 1-2 yıl dan sonra inişe geçmeye başlamaktadır. Yaşam boyuncada düşük titrede kalmaktadır. Bazı hastalarda yıllar boyunca yüksek titrelerde kalabilmektedir. Titrelemlerle hastalığın ciddiyeti arasında bir korelasyon bulunmamaktadır. Bu test ancak birkaç referans laboratuvarında yapılabilmektedir. Çünkü test sırasında, canlı organizma kullanılmaktadır.

2. İndirekt Floresans Antikor Testi (IFAT): İlk defa 1963 yılında toxoplasmosis tanısında kullanılmıştır. IFA testinin uygulanması kolay, Sabin-Feldman testine göre daha az tehlikeli ve daha ekonomik olması nedeniyle daha yaygın kullanılmaktadır. SFDT ile aynı antikorları ölçmektedir ve titreler Dye testi titreleri ile paralellik göstermektedir. Mekanizması; antijen olarak üzerindeki çukurlarda ölü *T.gondii* takizoitlerle kaplı olarak hazırlanmış lamalar, şüpheli serumların seri dilüsyonları ile inkübe edildiğinde özgün antikorları parazite bağlanmaktadır. Bu kompleks üzerine eklenen Fluorescein isothiocyanate (FITC) ile işaretlenmiş anti-insan globulinlerle görünür hale getirilmesi ve sonuçların floresan mikroskopta değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır. Yalnız IFA testinde kantatif titreleri bulmak oldukça güçtür. Konjenital enfeksiyonun erken tanısında Dye testi ile beraber kullanılmalıdır. IFA testte yanlış pozitif sonuçlar serumda antinükleer antikorlar olduğunda, yanlış negatif sonuçlar serumda IgG titrelerinin çok

düşük olduğunda ortaya çıkmaktadır (Baeman ve ark.,1994; Remington ve ark.,1994; Liensenfend ve ark., 1997).

3. Direkt Aglutinasyon Testi : Bu test IgG antikorlarına çok hassastır ve doğal IgM antikorları serumda nonspesifik aglutinasyona neden olmaktadır. Aglutinasyon testinden önce 2-Merkaptoethanol ile muamele edilerek IgM antikorları ortamdan kaldırılmalıdır. Bu işlemi kapsayan testlere genellikle sensitize veya modifiye direkt aglutinasyon testi adı verilmektedir. Ucuz, doğru, basit ve gebe taramaları için ideal yöntemdir. Yapılan bir çalışmada; toxoplasmosis tanısında SFDT referans alınarak Sensitize Direkt Aglutinasyon testinin karşılaştırılmasında; Sensitize Direkt Aglutinasyon testinin özgüllüğü, duyarlılığı ve uyumluluğu % 90 olarak bulunmuştur.

4. Lateks Aglutinasyon Testi : İnaktive edilmiş Toxoplasma antijeni ile kaplı lateks parçacıklarının serumdaki spesifik antikorlarla aglutinasyon oluşturması esasına dayanır (Remington ve ark.,1983). Kolay, hızlı, basit ve duyarlı bir testtir. Ancak özgüllüğünde sorunlar vardır ve nedeni bilinmeyen yalancı pozitiflikler söz konusudur (Fleck,1989; Sutehall ve Wreghitt, 1989). Yapılan çalışmalarda sonuçlar ELISA ve IHA yöntemleri ile uyumlu bulunmuştur. Daha çok IgM antikorlarının tespitinde kullanılmaktadır.

5. İndirekt Hemaglutinasyon Testi : Bu test ile ölçülen antikorlar sitoplazmik antijenlere karşı oluşan antikorlardır. Antijenler ile kaplanmış eritrositler hasta serumu ile karşılaştırılır. Spesifik antikorlar varsa eritrositler aglutine olur. Dye test ve IFAT ile aynı antikorlar ölçülmez, onlara göre titreler daha yüksektir. Konjenital toxoplasmosis tanısında yalancı negatif sonuçlar verdiğinden kullanılmaz. Akut infeksiyon tanısı için hamile kadınlarda kullanılmaz. Titrelerin yükselmesinde gecikme vardır. Tanıdan çok tarama amacı ile kullanılan bir testtir (Atmaca, 1995; Welch ve ark., 1980).

6. Kompleman Fiksasyon Testi : Serumdaki antikorların Toxoplasma antijenleri ile birleşirken komplemanı bağlaması veya kullanması esasına dayanır (Bodur,1990; Welch ve ark., 1980). Bu test Dye testin ölçtüğü antikorlardan birkaç hafta sonra oluşan antikorları ölçer ve onlardan daha erken düşer. CF testi yıllarca olumlu kalabilir, olumlu olması enfeksiyonun akut olduğunu göstermez, negatif değerlerde hastalığın olmadığını göstermez. Bu test diğer testlerle birlikte yardımcı tanı yöntemi olarak kullanılabilir. Dye testte yüksek titreler gösteren hastalarda ve ilk toxoplasmosis görülen hastalarda kullanılır. AIDS hastalarındaki latent veya alevlenen enfeksiyonlar açısından, bu hastalar IgM yanıtı oluşturmamışları veya IgG titresinde artış gerçekleştiremedikleri için ELISA pek tatmin edici sonuç vermez, bu nedenle CF testi kullanılır.

7. Enzyme Lynked Immunosorbent Assay (ELISA) : Bu teknik ile anti-Toxoplasma antikorlarını , serbest Toxoplasma antijenlerini ve Toxoplasma antijenlerini içeren dolaşan immün kompleksleri göstermek mümkündür. Daha çok sitoplazmik antijenlere karşı oluşan antikorları tespit eden bu testte enzimle işaretli anti-globulin kullanılır. Özellikle monoklonal antikorların kullanılmaya başlaması ile uygulama alanları genişlemiştir. Akut ve kronik enfeksiyon sırasında farklı IgG subtiplerinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. IgM antikorlarını tespitite ANA ve RF varlığı yanlış pozitifliklere neden olabilir. Spesifik IgA ve IgE antikorları ELISA tekniği ile tespit edilebilir. Akut Toxoplasma enfeksiyonunu göstermede ELISA ile IgA tespiti, immunoblott kadar değerli bulunmuştur (Huskinson ve ark.,1989,1990; Francis ve ark., 1988).

A. IgG Enzyme Lynked Immunosorbent Assay (ELISA IgG) : Bu test çok yaygın kullanılabilen testtir. Çeşitli çalışmalarda ELISA-IgG titrelerinin Dye testi, IHA testi, IFA testi ve CF testi titreleri ile korele olduğu bildirilmektedir.

Anti-Toxoplasma IgG antikorları test sonuçları, RF veya antinükleer antikorların varlığından etkilenmemektedir.

B. Double Sandwich IgM ELISA (DS IgM-ELISA) : DS IgM-ELISA diğer konvansiyonel IgM ELISA ve IgM IFA testlerine göre daha hassas ve spesifik bir testtir. RF ve ANA'nın neden olduğu yalancı pozitiflik bu testte görülmez (Camargo ve ark.,1978; Siegel ve Remington, 1983; Naut, 1988).

C. IgA ELISA : Spesifik IgA antikorları akut enfekte yetişkinlerde ve konjenital toxoplasmosisli yenidoğanda da ELISA ve ISAGA yöntemleri ile serumda saptanmaktadır. Erişkin toxoplasmik korioretinitli hastalarda % 86 oranında IgA antikorları saptanmıştır. Toxoplasmik ensefalitli AIDS'lilerde serumunda IgA antikorları nadiren saptanır. Primer enfeksiyondan sonra çabucak ortaya çıktığı, IgA'nın saptanmasının IgM tayinine ilave olarak faydalı olacağı belirtilmektedir (Stepick-Biek ve ark., 1990).

D. IgE ELISA : Akut enfekte kişilerde konjenital toxoplasmosis'li yeni doğanda ve konjenital korioretinitli çocuklarda serumda ELISA ile IgE antikorları saptanabilir. AIDS'li toxoplasmik ensefalitli hastaların % 40'ında IgE antikorları gösterilmiştir. *T.gondii* enfeksiyonu tamsında IgE antikorlarının ölçümü ile ilgili yapılan çalışmada; erken dönemde pozitifleştiği, 3-5 ay (+) kaldığı, duyarlılığı % 79.5, özgüllüğü % 98 olarak saptanmıştır (Pinon ve ark., 1985).

8. Immüno Sorbant Agglutination Assay (ISAGA) : Formalinle fikse edilmiş takizoitlerin kullanıldığı spesifik ve hassas bir aglutinasyon testidir. Test sıklıkla Toxoplasma spesifik IgM antikorları ölçmek için kullanılır. Test 2 gün içinde pozitif sonuca ulaşır. RF veya ANA varlığı yanlış pozitif sonuçlara neden olmaz. IFAT ve DS-ELISA testleriyle yapılan karşılaştırmalı

çalışmalarda ISAGA daha duyarlı bulunmuştur. Gebelerde akut toxoplasmosisin tanısında tarama testi olarak kullanılması önerilmektedir. Benzer şekilde IgA ve IgE antikorlarının belirlenmesinde de ISAGA tekniği kullanılmaktadır.

9. IgG Avidite Testi : *T.gondii*'ye karşı oluşan IgG'lerin antijen bağlama aviditesini ölçer. Bu testin kullanım amacı kronik enfeksiyonlardan akut enfeksiyonu ayırmaktır. Akut enfeksiyonda düşük, kronik enfeksiyonlarda yüksek aviditeli antikorlar görülmektedir. Gebeliğin erken döneminde seropozitif, düşük IgG aviditeli hastalar için titre veya IgG aviditesinde artış enfeksiyonun kanıtı olabilir. Bu teknik tek bir serum örneği ile primer enfeksiyonu tanımlayabilmektedir (Baeman ve ark., 1994).

10. Immüno blotting (IB) Test : *T.gondii* antijenlerinin denatüre edildikten sonra elektroforez ile ayrılarak nitrosellüloz şerit üzerinde ortaya konması esasına dayanır. Testin esası immünoelektroforez tekniğidir. Hem antijen hem de antikor tespitinde kullanılır. Antikor tespitine yönelik çalışmalarda, anti-human Ig (G, M, A)'ler eklenerek *T.gondii* antijenlerine bağlanan hasta serumuna ait spesifik antikorlar belirlenebilir. IB test ile antikor tespitinde nitrosellüloz banttaki etkileşimi görünür kılmak için nitroblue tetrazolium boyası kullanılmaktadır. IB test özellikle antikor kaynağını belirleyebilmesi özelliğiyle, konjenital toxoplasmosis tanısında anne, fötüs veya infantın serolojik görünümünü karşılaştırmada kullanılır. Sonuçları ELISA sonuçları ile benzer olup, ELISA'dan daha az spesifik olduğu düşünülmese de, daha erken dönemde uygulanabilmesi üstünlük sağlamaktadır. IgM IFAT, IgM ELISA ve IgM ISAGA'dan daha duyarlıdır (Chumpitazi ve ark., 1995).

11. Enzym-Linked İmmüno Filtration Assay (ELIFA) : Testin esası IB testte olduğu gibi immünoelektrodifüzyon tekniğidir. Ancak bu testte *T.gondii*

antijenleriyle birleşen hastaya ait serumdaki antikorları belirlemede enzimle işaretlenmiş anti-human Ig (G, M, A)'ler kullanılır. Özellikle konjenital toxoplasmosis tanısında antikorların anneye mi, fötusa mı veya infanta mı ait olduğunu tespit için CIP (Comperative immünological profile)-ELIFA, aynı anda maternal, fetal ve fetal kord örneğinde karşılaştırmalı serolojik profil sağlar. IB veya ELIFA ile IgG + IgM, IgG+IgA ve IgM+IgG+IgA anti-Toxoplasma antikorlarının tespiti konjenital toxoplasmosisde kesin tanı kriteri olabilir. ELIFA, IgM anti-Toxoplasma antikorlarını tespit için IFAT, ELISA ve ISAGA'dan daha duyarlıdır (Chumpitazı ve ark., 1995; Pinon ve ark., 1995).

12. Vitek Immüno Diagnostic Assay Sistemi (VIDAS) : Enzyme linked fluorescein assay (ELFA) teknolojisi ile çalışan çağdaş, son zamanlarda popüleritesini arttıran bir sistemdir. Otomatize olması, yüksek duyarlılık ve özgüllükte bulunması avantajlarıdır.

13. Toxoplasmin Deri Testi : Hücresel immuniteye yönelik bir testtir. Toxoplasmosise karşı gecikmiş aşırı duyarlılık, kazanılmış enfeksiyonda ilk enfeksiyondan yıllar sonra geliştiği için sadece kronik enfeksiyon tanısında yeri vardır.

Spesifik Klinik Şekillerin Serolojik Tanıları

I.İmmün Sistemleri Sağlıklı Hastalarda Akut Edinsel Toxoplasmosis Tanısı :

Bu hastalarda başlangıç olarak mümkün olduğu kadar erken safhada IgG (Dye test, ELISA, Direkt Aglutinasyon testi) ve IgM (ELISA, ISAGA) tipi antikorlar araştırılmalıdır. Şu durumlardan biri varsa büyük ölçüde tanı konur (Kuman ve ark., 1995).

İlk test negatif iken ikinci testte düşük titrede de olsa pozitif sonuç alınması,

Üç hafta ara ile yapılan iki testte titrede 4-8 kat artış olması, IgG titresinin 1/1000 üzerinde yüksek titrelerde pozitifliği ile birlikte düşük titrede de olsa IgM pozitifliği, IgM antikorlarının duyarlı ve spesifik yönden (DS-IgM ELISA, ISAGA) ile pozitif bulunması (Koneman ve ark., 1992). Bazı hastalarda IgG titresi çok yüksek olduğu halde IgM negatif bulunmuşsa, yüksek titrede IgG antikorları IgM antikorlarını bloke edebileceğinden test tekrarlanmalıdır (Brooks ve ark., 1968).

Serolojik bulgulara herhangi bir şüphe varsa referans laboratuvarların ileri tetkiklerine başvurulur. Tanı yaklaşımında hastaya ait diğer bulgulara göz önüne alınmalıdır.

II. İmmün Yetmezliği Olan Hastalarda Toxoplasmosis Tanısı :

AIDS'li, malign hastalıklı veya organ nakli alıcılarında kronik enfeksiyonun çok sık olduğu ve akut hastalığa neden olduğu için bu hastalarda toxoplasmosise karşı spesifik IgG antikorlarını saptamak gereklidir. Özgün IgG saptanan olgular reaktivasyon riski taşırlar. Negatif sonuca sahip olan hastalara enfeksiyondan korunma eğitimi verilmelidir. Kesin tanı için tek test bu hastalarda yeterli değildir. AIDS'lilerde IgG titresi sıklıkla düşüktür. AIDS'li hastaların yaklaşık yarısında Dye testi titreleri düşüktür ve IgM antikorları nadiren tespit edilebilmektedir. Serebral toxoplasmosisli AIDS hastalarının tanısında, direkt aglutinasyon ve Sabin-Feldman Dye testi titrelerinin yararlı olduğu bulunmuştur (Baeman ve ark., 1994).

Transplantasyondan önce seropozitif olan kardiyak transplant alıcılarının yaklaşık yarısında IgG ve IgM antikorlarında artış tespit edilmiştir. Ancak bu artış aktif enfeksiyonu göstermeyebilir.

1980-1990 yılları arasında 600 AIDS'li hastada *Toxoplasma* enfeksiyonu ile ilgili yapılan çalışmada; hastaların % 38'inde anti-*Toxoplasma gondii* IgG antikorları saptanmıştır.

AIDS'li hastalarda pulmoner toxoplasmosis saptanmasında bronkoalveolar lavaj sıvılarının araştırılmasının daha etkin olduğu saptanmıştır.

İmmün yetmezlikli hastalarda, immün sistemi normal hastalarda olduğu gibi sistemik olarak testler uygulanmalıdır. Ancak mevcut testlerin negatif olmasının akut enfeksiyonu ekarte edemeyeceği unutulmamalıdır. Bu hastalarda kesin tanı doku örneklerinde histolojik olarak trofozoitlerin gösterilmesi veya PCR ile spesifik *T.gondii* DNA'sı saptanmasıyla konur.

III. Oküler Toxoplasmosis Tanısı :

Aktif toxoplasmik korioretinitli hastalarda genellikle IgG antikorları düşük titrelerde olup, IgM antikorlarında hiç saptanmazlar. IgG negatif ise toxoplasmosisten uzaklaşılır. Retinal lezyon görülmesi karakteristiktir. Seroloji pozitif ise IgA ELISA korioretinitli hastalarda en yüksek hassasiyete sahiptir (Atmaca, 1995; Koneman ve ark., 1992).

IV. Konjenital Toxoplasmosis Tanısı :

Bunun tanısı doğum önce ve sırasında alınan serumlarda spesifik IgM ve IgA'nın gösterilmesi ile konur. IgG gösterilmesi anneden geçtiği için önemli değildir. Prenatal tanıda yaygın olarak ultrasonografi, amniosentez ve kordosentez gibi 3 araştırma yapılabilir. Bu araştırmalarla fetal kan ve/veya amniotik sıvıda parazit belirlenebilir ve fütusta enfeksiyonla ilgili anomaliler

tespit edilebilir. Parazitin izolasyonunda en duyarlı metod fare inokülasyonudur. Fötal toxoplasmosis tanısı için 20. haftadan önce antikor aramak, fötal immün sisteminin gelişimini tamamlamadığı için önerilmez. 20.haftadan önce PCR ile fötal enfeksiyon tanısı konabilir. Fötal enfeksiyon tanısında IgA antikorları IgM antikorlarından daha duyarlıdır. Tanıda IgM antikorlarını göstermek için IB ve ELIFA testleri, diğer testlerden daha duyarlı bulunmuştur. En erken tanıyı IB testi ile *T.gondii* antiijenlerinin tespiti sağlar (Wong ve Remington,1994; Chumpitazi ve ark., 1995).

V. Gebelerde Toxoplasmosis Tanısı :

Maternal toxoplasmosis sıklıkla serolojik taramalar sırasında tespit edilmektedir. Bir çok testte pozitif IgG titreleri hastanın *T.gondii* ile enfekte olduğunu göstermede yeterlidir. IgG antikorlarının pozitif bulunması diğer serolojik testlerin yapılmasını gerektirir. Bu amaçla duyarlı ve spesifik bir metodla IgM antikorlarına bakılmalıdır. IgG varlığının yanısıra IgM yokluğu kronik maternal enfeksiyonu gösterir. IgM antikorları tespit edilmiş ise, akut toxoplasmosis düşünülmelidir. IgG veya IgM titrelerinde önemli bir artış olmaksızın IgM pozitifliğini değerlendirmek zordur; diğer testlerle IgA ve IgE antikorlarına bakılmalıdır. Ancak IgM ve IgA antikorları herhangi bir metodla bir yıldan uzun süre pozitif kalabildiği için enfeksiyonun yeni kazanıldığını göstermeyebilir. IgG avidite testi seropozitif annelerde gebeliğin erken dönemlerinde enfeksiyon olup olmadığını belirlemede kullanılabilir. Gebelerde IgG antikorlarını tespit için tarama testi olarak direkt aglutinasyon testi, IgM antikorlarını tespit için ISAGA tercih edilmektedir. IgM antikorları pozitif bulunan gebelerde ise DS-ELISA IgM veya IB IgM/IgA metodları uygulanmalıdır (Wong ve Remington,1994; Koneman ve ark., 1992; Suziki ve ark., 1988; Roos ve ark., 1993).

Annede enfeksiyon gösterilmiş ise konjenital toxoplasmosise yönelik testler planlanmalıdır. Bu testlerin sonuçlarıyla birlikte gebeliğe son verme veya tedavi etme kararı alınır.

Tedavi

Toxoplasmosisin tedavisi hem hastalığın gelişim şekline hem de konakçının bağışıklık sisteminin yeterliliğine göre değişir. Normal konakçılarda hastalık tedavi gerektirmeksizin kendiğinden iyileşir. Buna karşı, bağışıklığı bozulmuş kişilerde görülen yaygın veya santral sinir sistemi tutulumuyla giden enfeksiyonlar mutlaka tedavi edilmelidir.

Kullanılan başlıca ilaçlar ;

Primetamin

Sulfadiazin

Spiramisin

Klindamisin

Trimetoprim

Roxithromycin'in Dapsone veya Sulphamethoxazole ile kombinasyonu araştırılmış; AIDS'li farelerde Roxithromycin tek başına 400 mg/kg günlük dozlarda *T.gondii* enfeksiyonunu önlediği, 5, 25 veya 50 mg/kg/gün dozlarında Dapsone ile kombine edilince *T.gondii* enfeksiyonu gelişimini engellediği ve hiçbir doku örneğinde parazite rastlanmadığı, 200 mg/kg/gün Roxithromycin 20 mg/kg/gün Sulphamethoxazole ile verilince 5 fareden 2'sinde enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir.

Diamonopteridin türevleri ve sulfonamidler gebelere verilmemelidir (Baeman ve ark., 1994; Haverkos,1987).

Korunma

Genel Yöntemler

Korunma seronegatif hamile kadınlar ve immün yetmezlikli hastalarda çok önemlidir. Bu hastaların doktorları tarafından bilgilendirilmeleri çok önemlidir. Bilindiği gibi enfeksiyon, daha çok kistlerin veya sporlanmış ookistlerin oral yolla alınmasıyla oluşmaktadır. Etlerin içinde bulunan kistlerin enfeksiyon yapıcı etkisini kaldırmak için 66°C'de ısıtmak veya -20°C'de dondurmak yeterli olmaktadır. Eller, çiğ et veya sebze ile temasından sonra mutlaka yıkanmalıdır. Pastörize olmamış süt ile de geçebildiği için kaynatmak önemlidir (özellikle keçi sütü). Hamam böceği ve sinek gibi vektörler kontrol altına alınmalıdır.

Kedi dışkıyla temasdan kaçınılmalıdır. Kedi yavrularını, bahçe işleri ve çocuk kum havuzlarını temizlerken mutlaka eldiven giyilmelidir. Kedi yavrularının içecek sularını beşer dakika kaynatmalıdır. Kedilerin toprakları her gün temizlenirse ookistler sporüle olamazlar.

Toxoplasma bulaşımı ve enfeksiyondan ölüm daha çok, immün yetmezlikli hastalarda lökositte zengin kan örneklerinin transfüzyonundan veya organ transplantasyonları sonucu meydana gelmektedir. Bu yollarla bulaşma, seropozitif kan ürün donörlerinin ve organ donörlerinin tam araştırılmamasından kaynaklanmaktadır. Seronegatif kişilere seropozitif donörlerden kalp naklinde profilaktik tedavi mutlaka uygulanmalıdır.

Serolojik tarama konjenital toxoplasma enfeksiyonu ve toxoplasmosiste korunmada da önemli rol almaktadır. Seronegatif olan hamile kadınlara, kedi

feçesinden, az pişmiş veya çiğ etten, çiğ yumurta ile enfeksiyon geçebileceği hatırlatılmalıdır.

Hamilelik sırasında serolojik taramanın sıklığı göz önüne alınması gereken önemli noktalardan biridir. Bazı merkezlerde seronegatif kadınlara hamilelik boyunca her ay test uygulanmaktadır. Amerika'da kendi epidemiyolojik yapısına uygun olarak uygulama; en geç hamileliğin 10-12.haftasında ilk test yapılmakta, sonuç seronegatif çıkmış ise 20-22.haftalarda test tekrarlanmaktadır. Eğer seropozitiflik elde edilmiş ise ya terapötik abortus ya da spesifik tedavi uygulanmaktadır. Yine sonuçları negatif çıkarsa üçüncü test doğuma yakın dönemde uygulanmaktadır. Bu dönemde pozitif sonuç elde edilirse tedavi edilmektedir. Fransa'da da buna benzer bir program uygulanmaktadır. Bu sistematik ve periyodik tarama kanuni olarak takip edilmektedir (Budak.S., 1983).

2. MATERİYAL ve METOD

Çalışma Ocak 1998- Aralık 2000 tarihleri arasında toxoplasmosis ön tanılı hastalarda sürdürülmüştür. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü Parazitoloji Laboratuvarına toxoplasmosis ön tanısı ile başvuran 1998 yılında 283 hastanın, 1999 yılında 287 hastanın, 2000 yılında 129 olmak üzere toplam 699 hastanın kanları alınmıştır.

Kan örnekleri laboratuvarda çizilerek 60 dakika soğuk odada (+ 4°C) bekletilmiş bunu takiben 1500 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Serumlar Sabin-Feldman Dye test için ve EIA IgM ve IgG leri için iki tüpe aktarılmış tüplerin ağzı parafilm M ile kapatılarak Sabin-Feldman Dye Testi çalışacaklar buzdolabına, IgM ve IgG çalışılacaklar ise kullanılacağı ana kadar -20°C de tutulmuştur. Serumların *Toxoplasma gondii* antikoruna yönünden muayeneleri Sabin-Feldman Dye Testi ile haftada bir gün Çarşamba günleri, anti-*Toxoplasma gondii* IgM ve IgG antikorları yönünden ELISA yöntemi ile iki haftada bir Perşembe günleri çalışılmıştır. Sabin-Feldman Dye Testi için gerekli antijen, aktivatör serum, boya çözeltisi ve diğer malzemelerin hazırlanması ile ilgili yöntemler ve teste ait bazı metodlar ayrıntılı şekilde verilmiştir.

2.1. Antijen Elde Edilmesi

Bu çalışmada gerek canlı test antijeni elde etmek için gerekse *Toxoplasma gondii* suşunun devamını sağlamak için Ankara Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Serum Üretim Çiftliği'nde üretilen *Toxoplasma gondii*

negatif soydan gelen *Mus musculus* varyete albino türü 3-6 haftalık beyaz fareler kullanılmıştır.

Yine bu çalışmada canlı antijen olarak kullanılan *Toxoplasma gondii* 1973 yılında Ankara'da izole edilmiş olup halen yukarıda adı geçen Başkanlığa bağlı ilgili laboratuvarında suşun devamı sağlanmaktadır.

Hem canlı test antijeni elde etmek, hem de laboratuvarında suşun devamını sağlamak için, her mikroskop sahasında (10X40 büyütme) ortalama 15 *Toxoplasma gondii* trofozoiti olacak şekilde, serum fizyolojik ile dilüe edilen sıvıdan (0.2 ml) beyaz farelere intraperitoneal inokülasyon yapılmıştır . Gerek canlı antijen için ve gerekse suşun devamı için her bir pasajda 10'ar fare kullanılmıştır. Bu fareler 18-23°C lik termostatlı özel odada, 48-72 saat süre ile tutularak inoküle edilen *Toxoplasma gondii*'nin çoğalması sağlanmıştır. Bu süre sonunda fareler tekniğine uygun olarak boğulmak suretiyle öldürülmüşlerdir. Bir enjektör yardımıyla *Toxoplasma gondii* ile enfekte farelerden peritoneal eksudat alındıktan sonra, eksudattaki eritrosit, lökosit fazlalığı ve bakteri kontaminasyonu kontrol edilmiştir. Bakteriye kontaminasyon bakımından temiz olan eksudatlarda *Toxoplasma gondii* trofozoitlerinin meydana getirmiş oldukları kümeler pipete edilerek homojen hale getirilmişlerdir. Bu şekilde homojenize edilmiş olan suş, test antijeni için kullanılacaksa aktivatör serum ile (10X40 büyütmede) her mikroskop sahasında 25-30 *Toxoplasma gondii* trofozoiti olacak şekilde, suşun devamı için kullanılacak ise yukarıda da bahsedildiği şekilde serum fizyolojik ile sulandırılmıştır. Bütün bu işlemler oda ısısı ve karanlıkta 1 saat içinde yapılmıştır. Aksi halde *Toxoplasma gondii* trofozoitlerinin canlılıklarını kaybettikleri görülmüştür.

2.2. Aktivatör Serum

Sabin-Feldman testinde, antijen-antikor reaksiyonunda komplement gibi bağlayıcı bir etkiye sahip olan aktivatör serum, insan kanından elde edilmiştir. Bu serumda aranılan özellikler, sırası ile, Toxoplasma negatif , komplementin alternatif yolunu aktive edici özelliğe sahip properdinden zengin olması, ayrıca magnezyum iyonları ile komplementlerin C₂, C₃, C₄ fraksiyonlarını bulundurması şeklinde sıralanabilir. Bu özellikler her insan kanından elde edilen serumda bulunmaz, ayrıca serumun ihtiva ettiği globulinler ısıya son derece duyarlı olduğundan, derin dondurucuda (-20°C) bile muhafaza süresi en çok 1-1.5 ay kadardır.

2.3. Pozitif ve Negatif Serumlar

Pozitif ve negatif serumlar, daha önce Toxoplasma gondii'ye karşı antikor tespit edilmiş ve antikor tesbit edilmemiş hastalardan elde edilmiştir. Muhafazaları diğer serumlarda olduğu gibi -20°C de yapılmıştır.

2.4. Boya Çözeltisi

Boya çözeltisi, Sabin-Feldman testinde hazırlanan preparatların boyanmasında kullanılan çözeltidir. Bunun için önce %0.53'lük Na₂CO₃ ve %1.91'lik Na₂B₄O₇.10H₂O stok solüsyonları hazırlanmıştır. Bunlardan Na₂CO₃'dan 9.73ml, Na₂B₄O₇.10H₂O'dan 0.27ml, alınmış buna 25 mg toz metilen mavisi ilave edilerek 5-10 dakika karıştırılmıştır. Böylece hazırlanan boya çözeltisi laboratuvarında karanlık bir yerde muhafaza edilmiştir. Her test için günlük boya çözeltisi hazırlanmıştır.

2.5. Fizyolojik Tuzlu Su

Steril olarak 1 litre distile suda 8.5 gr NaCl eritilerek fizyolojik tuzlu su hazırlanmış ve laboratuvarında oda ısısında saklanmıştır.

Deney tüpleri (10X60mm), pipetler, lam, lamel gibi cam malzemeler titizlikle deterjanla temizlenip, kuru sterilizatörde steril edildikten sonra kullanılmıştır. Ayrıca dilüsyon ve dağıtım işlemleri esnasında ayarlanabilir (0.025, 0.05 ve 0.1ml'lik) mikropipetler ile +56°C'de serumların inaktivasyonu ve Sabin-Feldman testinde, antijen-antikor reaksiyonunun oluşmasında gerekli +37°C'lik ısı için Benmari, testin değerlendirilmesinde de normal ışık mikroskobu (400 büyütmede) kullanılmıştır.

2.6. Sabin-Feldman Dye Testi İle Test Serumlarının Muayeneleri

Toxoplasmosis şüpheli serumların herbiri ile negatif ve pozitif serumlar fizyolojik tuzlu su ile 1/4, 1/16, 1/64 oranlarında sulandırıldıktan sonra mikropipetle (0.025ml) ayrı ayrı tüplere konulmuştur. Bunun üzerine aynı miktarda antijen (aktivatör serumla karıştırılmış) ilave edilerek, 37°C'lik benmaride, 50 dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra serum antijen karışımına 0.025ml alkali metilen mavisi (PH:11) çözeltisi ilave edilmiştir. Bunu takiben çalkalamak suretiyle çözeltilerin karışımı sağlanmıştır. Bu karışım buzdolabında 10 dakika bekletilmiş bir mikropipetle 0.020 ml karışımdan alınarak lam üzerine konulmuş, lamelle kapatıldıktan sonra ışık mikroskobunda (X400) değerlendirmeler yapılmıştır. Değerlendirmede *Toxoplasma gondii* takizoitlerinin boya alma durumlarına göre, %50 den fazla boyanmış olan dilüsyonlar negatif, boyanmamış olanlar ise pozitif kabul edilmiştir. 1/64 titrede pozitif bulunanların 1/256 ve 1/1024 üst dilüsyonları hazırlanarak aynı şekilde teste tabi tutulmuşlardır.

2.7. Elisa Testi ile Test Serumlarında IgM ve IgG Antikorlarının Araştırılması

Test serumlarında anti-Toxoplasma gondii IgM antikorları Toxoplasma IgM Capture ELISA (MEDDENS DIAGNOSTICS B.V NETHERLAND) ile çalışılmıştır. Kitler 2-8°C de saklanılmış olup, çalışacağı zaman oda ısısına gelmesi beklenilmiş, kit reaktifleri güneş ışığından korunmuştur.

- i. Hasta serumları dilution buffer ile 1/100 oranında dilüe edildi.
- ii. Kontroller (pozitif kontrol, negatif kontrol, cut-off kontrol) dilüe edilmeden 100µl ve hasta serumları 100µl olmak üzere godelere konuldu.
- iii. 37°C’de bir saat nemli ortamda inkübe edildi.
- iv. Hazırlanan washing Buffer ile beş kez yıkandı .
- v. İnkübasyonda iken hazırlanan konjugattan godeler 100µl konuldu.
- vi. 37°C de bir saat nemli ortamda inkübe edildi.
- vii. Washing buffer ile beş kez yıkandı.
- viii. İnkübatörde iken hazırlanan substrate solüsyondan 100µl godelere konuldu.
- ix. 30 dakika oda ısısında ve karanlıkta inkübe edildi.
- x. 100µl stop solüsyonu eklenip 10 dakika içinde 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda okutuldu. hasta serumlarının absorbens değerleri hesaplandı.

- i. Test serumlarında anti-Toxoplasma gondii IgG antikorları Toxoplasma IgG Quantatire ELISA (MEDDENS DIAGNOSTICS B.V NETHERLAND) ile çalışılmıştır. Kitler 2-8°C de saklanmış olup çalışacağı zaman oda ısısına gelmesi beklenilmiş, kit reaktifleri güneş ışığından korunmuştur.
- ii. Hasta serumları dilution buffer ile 1+100 oranında dilüe edildi.
- iii. Pozitif kontroller, cut-off ve negatif kontrol dilüe edilmeden ve dilüe hasta serumları godelere 100ml konuldu
- iv. 37°C’de bir saat nemli ortamda inkübe edildi.
- v. Washing Buffer ile beş kez yıkandı.
- vi. İnkübatörde iken hazırlanan konjugattan her godeye 100µl konuldu.
- vii. 37°C de bir saat nemli ortamda inkübe edildi.
- viii. Washing buffer ile beş kez yıkandı.
- ix. İnkübatörde bekleme anında hazırlanan TMB süstratından 100µl godelere konuldu.
- x. 30 dakika oda ısısında ve karanlıkta inkübe edildi.
- xi. 100ml stop solüsyonu eklenip 10 dakika içinde 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda okutuldu.Hasta serumlarının absorbans değerleri hesaplandı.

3. BULGULAR

Ocak 1998 – Aralık 2000 tarihleri arasında Salgın hastalıklar Araştırma Müdürlüğü Parazitoloji Laboratuvarına Toxoplasma IgM ve IgG istemiyle müracaat etmiş Toxoplasmosis ön tanılı toplam 699 kişinin serumları önce Sabin Feldman Dye testi ile muayene edilmiş ve daha sonra ELISA ile IgM ve IgG pozitifliklerine bakılmıştır.

1998 yılında toplam 283 serumun Sabin Feldman Dye testi sonuçlarında 146 kadın ve 40 erkeğin toplam 186 kişinin serumu negatif bulunmuştur. 1/16 titrede (38 kadın, 4 erkek) 42 seropozitiflik, 1/64 titrede (48 kadın, 1 erkek) 49 seropozitiflik, 1/256 titrede (2 kadın ,2 erkek) 4 seropozitiflik, 1/1024 titrede (1 kadın, 1 erkek) 2 seropozitiflik olmak üzere (89 kadın ve 8 erkek) 97 seropozitiflik tesbit edilmiştir (Çizelge 3.1).

1999 yılında toplam 287 serumun Sabin Feldman Dye testi sonuçlarında 150 kadın ve 46 erkeğin toplam 196 kişinin serumu negatif bulunmuştur.1/16 titrede (28 kadın, 2 erkek) 30 seropozitiflik, 1/64 titrede (37 kadın, 3 erkek) 40 seropozitiflik, 1/256 titrede (14 kadın, 1 erkek) 15 seropozitiflik, 1/1024 titrede (3 kadın, 3 erkek) 6 seropozitiflik, olmak üzere (82 kadın 9 erkek) 91 seropozitiflik tesbit edilmiştir (Çizelge 3. 1).

2000 yılında toplam 129 serumun Sabin Feldman Dye testi sonuçlarında 55 kadın, 12 erkek toplam 67 kişinin serumu negatif bulunmuştur.1/16 titrede (26 kadın, 3 erkek) 29 seropozitiflik, 1/64 titrede (23 kadın, 2 erkek) 25 seropozitiflik,1/256 titrede (6 kadın, 1 erkek) 7 seropozitiflik, 1/1024 titrede bir kadında olmak üzere (56 kadın 6 erkek) 62 seropozitiflik tesbit edilmiştir.

1998, 1999, 2000 yıllarında Sabin Feldman Dye testi çalışılan 699 serumun anti-*T.gondii* antikorlarının titrelelere göre dağılımı Çizelge 3.1.'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Toxoplasmosis ön tanılı kişilerin serumlarında anti-*Toxoplasma gondii* antikorlarının dağılımı

Yıllar	Cinsiyet	Negatif	Pozitif	SDFT			
				1/16	1/64	1/256	1/1024
1998	Kadın	146	89	38	48	2	1
	Erkek	40	8	4	1	2	1
1999	Kadın	150	82	28	37	14	3
	Erkek	46	9	2	3	1	3
2000	Kadın	55	56	26	23	6	1
	Erkek	12	6	3	2	1	-
Toplam	Kadın	351	227	92	108	20	5
	Erkek	98	23	9	6	4	4
Genel Toplam		449	250	101	114	26	9

Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü Parazitoloji Laboratuvarında Toxoplasma IgM ve IgG istenilen Toxoplasmosis ön tanılı 699 serum Sabin Feldman Dye testi çalışıldıktan sonra ELISA ile IgM ve IgG antikorlarında araştırılmıştır. Çalışılan 699 serumun 29'unda IgM, 254'ünde IgG antikorları 20 serumda hem IgM hem de IgG antikorları tespit edildi (Çizelge 3.2 ve 3.3). Sabin Feldman Dye testi negatif 13 hasta serumunun 3'ünde IgM, 10'unda IgG antikorları tesbit edilmiştir.

Çizelge 3.2. Anti-Toxoplasma IgM ve IgG antikorlarının dağılım oranları

Toplam Serum	Negatif	Anti-Toxoplasma IgM		Anti-Toxoplasma IgG		AntiIgM+G	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
699	396	29	4,14	254	36,33	20	2,85

Çizelge 3.3. ELISA IgM ve IgG antikorlarının yıllara göre dağılımı

Yıllar	Cinsiyet	IgM	IgG	IgM+IgG
1998	Kadın	5	90	4
	Erkek	2	9	2
1999	Kadın	6	83	5
	Erkek	4	9	3
2000	Kadın	12	56	6
	Erkek	-	7	-
TOPLAM	Kadın	23	229	15
	Erkek	6	25	5
Genel Toplam		29	254	20

Sabin Feldman Dye testi 1/16 titrede pozitif bulunan 6 (kadın) serumda Toxoplasma IgM pozitifliği 1/64 titrede 10(kadın) IgM pozitifliği 1/256 titrede 5 (iki kadın,üç erkek) IgM pozitifliği, 1/1024 titrede 5 (iki kadın,üç erkek) serumda Toxoplasma IgM pozitifliği tespit edilmiştir.

4. SONUÇ ve ÖNERİLER

Toxoplasmosis, Ekvator'dan kutuplara kadar tüm dünyada yaygın ve sürüngelemlerden memelilere kadar tüm omurgalıları enfekte edebilen bir protozoon olan *Toxoplasma gondii*'nin oluşturduğu bir enfeksiyondur. Enfeksiyonun prevalansı sosyo ekonomik koşullara paralel olarak değişmekle birlikte yaş ilerledikçe de artmaktadır. Ülkemizde yapılan çok sayıda prevalans araştırmasında özellikle kadınlarda bu oranın daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bunun nedeni ise kadınların hem yemek hazırlama esnasında çiğ etle hem de oookistlerle bulaşmış sebzelerle ve toprakla çok daha fazla karşılaşması olasılığının bulunmasıyla açıklanabilir.

Yurdumuzda toxoplasmosisin serolojik prevalansını belirlemek amacıyla yapılmış olan çalışmalarda değişik yöntemler(SF,IHA,IFAT,ELISA) uygulanarak hangi yöntemin daha iyi olduğu anlaşılmaya çalışılmıştır. En az iki testin birarada kullanılması ve tedavinin buna göre başlatılması görüşünü savunan araştırmacılar olmasına rağmen özellikle Toxo IgM yönünden hiçbir test değerine göre üstün bulunmamaktadır. Ayrıca IgM ELISA deneylerinde IgM IFAT daki yalancı pozitiflikler görülmemektedir.

Dünya genelinde serolojik prevalansı %5-95 arasında değişen toxoplasmosisin, %90 oranında sessiz seyretmesi tanısında serolojik tanı yöntemlerinin değerini arttırmaktadır.Dünya nüfusunun % 40'nın enfekte olduğu tahmin edilen Toxoplasma enfeksiyonunda yaş ile birlikte sıcak iklimlerde diğer bölgelere göre daha çok rastlanıldığı bildirilmiştir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da %40-50, Fransa'da %50-80, Belçika'da %29.5, Çekoslovakya'da %51.7, Bulgaristan'da %31.75, İngiltere'de %20 , İran'da %50 oranında anti-*Toxoplasma gondii* antikorlarının saptandığı bildirilmiştir

(Fudenberg ve ark.,1978; Janguemin ve Janguemin, 1980; Gentilini ve ark., 1981; Golvan, 1983; Altıntaş ve ark., 1998).

Ülkemizde yapılan toxoplasmosis ön tanılı hastalar üzerinde yapılan çalışmaların birarada değerlendirilmesi sonucu elde edilen bulgular Çizelge 4.1.'de verilmiştir.

Buna göre;

Çizelge 4.1. Toxoplasmosis ön tanılı hastalardan elde edilen serumlarla yapılan benzer çalışmalarda saptanan bulgular

<i>Araştırmacı</i>	<i>IgG +</i> %	<i>IgM +</i> %	<i>IgG+ve</i> <i>IgM+</i> %	<i>IHA +</i> %
Özcan ve Ark., 1988	-	-	-	48,9
Fazlı ve ark., 1986	-	-	-	17,3
Poyraz ve ark.,1993	61,5	0,2	5,9	-
Tuncer ve ark., 1993	39,0	13,4	-	-
Gül ve ark., 1994	32,9	8,16	12,5	-
Doğan ve Akgün.,1996	28,2	3,4	-	-
Aşçı ve ark., 1997	41	1,8	12,0	-
Özçelik ve ark., 1998	57,6	1,3	4,4	-
Yazar ve ark., 2000	36,4	0,8	-	-
Yiğit ve ark., 2000	24	0,4	1,2	-
Sütçü ve ark., 1998	44	10	-	-

Bizim çalışmamızda üç yıllık periyotta toplam 699 toxoplasmosis ön tanılı serumun %36.3 ünde IgG, %4.1 IgM, %2.8 inde hem IgG+IgM seropozitifliği saptanmıştır.

Bulduğumuz sero pozitiflik oranlarının diğer birçok araştırmacının almış oldukları sonuçlarla uyumlu olduğu görülmektedir. Çalışmamızda IgG sero pozitifliği'nin kadınlarda erkeklerden daha yüksek oranda bulunması kadınların çeşitli gıda maddelerinin temizliği ve hazırlanmasıyla daha fazla uğraşmaları ve bu esnada *Toxoplasma gondii* ile karşılaşma ihtimallerinin daha çok olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. IgM sero pozitifliğinin erkeklerde daha yüksek oranda görülmesi ise; çalışmaya alınan kadınların büyük bir çoğunluğunun gebelik dolayısı ile rutin olarak anti-*Toxoplasma gondii* antikorları istenen kadınlardan oluşmasına rağmen erkeklerin genellikle akut toxoplasmosisi düşündüren durumlarda anti-*Toxoplasma gondii* antikorları istenen erkeklerden oluşmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda, Sabin Feldman Dye testi(SFDT) ile %35.76 oranında 1/16 ile 1/1024 titreleri arasında anti-*Toxoplasma gondii* antikorları tespit edilmiştir.Sabin Feldman Dye testi negatif 13 hasta serumunun 3'ünde IgM pozitifliği, 10'unda ise IgG sero pozitifliği tespit edilmiş olup bunun sebepleri RF ve ANA pozitifliğine ve SF testinde alt titrenin 1/16'dan başlatılmasına bağlayabiliriz.

Sonuç olarak; Toxoplasmosis ülkemizin hemen her bölgesinde yüksek serolojik prevalansa sahip hastalıklardan olan zoonozdur. Genellikle asemptomatik seyirli oluşu zaman zaman dikkatlerin üzerinden uzaklaşmasına sebep olmaktadır. Ancak semptomatik olgularında nedenli ağır seyirli olduğu bilinmektedir. Halkın özellikle gebelerin, bu parazitten korunmaları için gerekli eğitim çalışmalarının yapılması yanında, yanlış beslenme alışkanlıklarından vazgeçilmesi gibi konular üzerinde durulması gerekliliği ve aşı hazırlama çalışmalarının geliştirilmesi gerekliliğide bir gerçektir.

KAYNAKLAR

Akçay. S., Pamukcu. M., Baran.S., “Bir köpekte ilk toxoplasma observasyonu” **Türk Veteriner Hekimler Derneği Dergisi** 47:245,1950

Altıntaş.K., “Türkiye’de hayvanlarda Toxoplasmosis” bu alanda yapılmış çalışma ve araştırmaların sonuçları in Toxoplasmosis Yaşarol Şevket(Edit). **Türkiye Parazitoloji Dergisi** yayını No:3, sayfa 41-50 1994.

Altıntaş.K., **Tıbbi Parazitoloji Atlası** 31-35 1994

Altıntaş. N.,Yolasığmaz. A., Yazar.S., Şakru. N., Kitapçioğlu.G., “İzmir ve çevresindeki yerleşim bölgelerinde yaşayan insanlarda Toxoplasma antikorlarının araştırılması.”**Türkiye Parazitoloji Dergisi** 22(3): 229-232.1998

Araz.R.E., “Toksoplasmosis tanısında kullanılan test kitlerinin (ELISA,IFA) hazırlanması: Non-Nested PCR kullanımının geliştirilmesi” G.K.Başkanlığı GATA Askeri Tıp fakültesi Tıbbi Parazitoloji Bilim Dalı Başkanlığı Doktora Tezi Ankara sayfa 41-50 1999.

Atmaca. L., **Oküler toksoplazmozis I. Ulusal Toksoplazma kongresi.** Ankara,1995

- Babür.C., Esen.B., Bıyıköğlu.G., Yozgat'ta koyunlarda *Toxoplasmosis gondii*'nin seroprevalansı **Türk.J.Vet.Anim.Sci.** 25(2001) 283-285 TÜBİTAK
- Baeman .M.H., McCabe. R.E., Wong. S.Y., Remington. J.S.. “*Toxoplasma gondii*. Mandell Douglas and Bennets, Principles and practise of infectious Diseases.” 4. Edition Churchill. Liwingstone. New York, 2455-75,1994.
- Bodur. S., ‘ ‘Toxoplasmozisin serolojik yapısı.’’ **Klinik Dergisi.** 3(1): 3-6,1990.
- Bonhomme. A., Pingnet.L., Pinon. J.m.. Review; “*Toxoplasma Cellular Invasion*” **Parasitologia**, 54: 31-43,1992.
- Brooks .R.G., McCabe. R.E., Remington. J.S.. “Role at Serologg in the diagnosis of toxoplasmic lymphadenopatı Review infectious Diseases” **Sept-oct 9(5): 1055-1062, 1968.**
- Budak.S., “Tokso plazmozis'te korunma” Editör Yaşarol Şevket Türkiye Parazitoloji Dergisi Yayın no: 3 sayfa 126-128,1983.
- Camargo.M.E., Ferreira. A.W., Mineo. J.R. “Immunoglobulin G and immunoglobulin M enzyme linked immunosorbent assay and detined toxoplasmosis serological patterns”. **Infect İmmun.** 21: 55-58, 1978.

- Chiappino. M.L., Nichols. B.A., O'Connor.G.R.; "Scanning electron microscopy of *Toxoplasma* parasite torsion and host-cell responses during invasion" **J.Protozool.**, 31: 288-292,1984
- Chumpitazi. B.F.F., Boussaid. A., Pelloux. H., Racine. C., Best. M., Goullier-Fleuret. A., "Diagnosis of congenital toxoplasmosis by immunoblotting and relationship with other methods" **J Clin Microbiol.** June 33(6): 1479-1485,1995.
- Conley. F.K., Jenkins. K.A., Remington. J.S., "Toxoplasma infection of the central nervous system. Use of the peroxidase antiperoxidase method to demonstrate toxoplasma in formalin fixed, paraffin embedded tissue sections" **Hum Pathol**; 12: 690-698,1981.
- Derouin.F., "Pathogeny and Immunological control of toxoplasmosis" **Brazilian. J. Med Biol Res** 25: 1163-1169,1992.
- Dubey. J.P., "Long term persistence of *Toxoplasma* in tissues of pigs inoculated with *T.gondii* oocysts and effect of freezing on viability of tissue cysts in park" **Am J Vet Res.** 49:910-913-1988.
- Dubey. J.P., Beattie.C.P., "Toxoplasmosis Animals and Man" Cr-Press.inc Boca Rotan Florida 1988
- Dubey. J.P., Kotula. A., Sharar. A., "Effect of high tempareture on infectivity of *Toxoplasma* tissue cysts in park" **J Parasitol.**, 76: 201,1990.

- Dubremetz. J.F., Swartzman. J.D., “Subcellular organelles of Toxoplasma and host cell invasion” **Res Immunol.** 144: 31-33, 1993.
- Ekmen.H., “Tokso plazmoziste Enfeksiyon Kaynakları 1” Koyun ve sığırlarda Tokso plazma antikorları **Mikrobiyoloji Bülteni** 1(4):243-248,1967.
- Ekmen.H., “Tokso plazmoziste Enfeksiyon Kaynakları 2” Köpek ve kedilerde Tokso plazma antikorları. **Mikrobiyoloji Bülteni** 4(1-2):11-15,1970.
- Elkins. B.S., Holland. G.N., Gorencak. E.M., Dunn. J.P., Jobs. D.A., Johnson. H.W., Green. W.R.. “Ocular toxoplasmosis misdiagnosed as CMV retinopathy in immunocompromised patients” **Ophthalmology**. 101(3):499-507,1994.
- Ferguson. D.J.P., Hutchison. W.M., ‘An ultrastructural study of the early development and tissue cyst formation of Toxoplasma in the brains of mice’ **Parasitol Res.** 73: 483-491. 1987.
- Fleck. D.G., “Annotation: Diagnosis of toxoplasmosis” **J Clin Pathol.** 42: 191-193, 1989.
- Francis. J.M., Payne. R.A., Johnson. D.H.M., “Rapid indirect enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for detecting anti-toxoplasma IgG: Comparison with Dye test” **J Clin Pathol.** 41:802-805,1988.

Frenkel. J.K., Dubey. P., Miller. N.L., “Toxoplasma in cats: fecal stages identified as coccidian oocysts” **Science**, 167: 893-896, 1970.

Frenkel. J.K., “Toxoplasma in and around us” **Bio. Science**, 23: 543-352, 1973.

Friendland. J.S., Hiccup. S., “Toxoplasma and AIDS” **Clin Infect Dis**. 18: 835, 1994.

Fudenberg. H.H., Stites. D.P., Caldwell. J.L., Vells. J.V., **Basic and clinical Immunology**. 2nd Ed., 665, 1978.

Furtago. G.C., Slowik. M., Kleinman. H.K., Joiner. K.A., “Laminin enhances binding of *Toxoplasma gondii* tachyzoites to J774 murine macrophage cells” **Infect Immun**. 60:2337-2342, 1992.

Gentilini. M., Danis. M., Richard-Leonable. D., **Parasitoires Editions J.B. Bailliere**, Paris p-193-203. 1981.

Gülmezoğlu. A.M., Gülmezoğlu. E., “Toxoplasmosis tanısında serolojik testlerin değerlendirilmesi” **Mikrobiyol Bült**. 20:295-303, 1986.

Golvan. Y.I., “Elemande Parasitologie Medical” **Flammanion Medecine Science**. Paris. P, 320-324, 1983.

Haverkos. L.M., “Assesment of therap for Toxoplasma encephalitis” **Am J Med**. 82:907-914, 1987.

- Hedman. K., Lappalainen. M., Seppä. I., Makela. O., “Recent primary *Toxoplasma* infection indicated by a low avidity of specific IgG” **J Clin Infect Dis** 15(4): 736-740 1989.
- Huskinson. J., Stepick-Biek. N.P., Araujo. F.G., Thulliez. P., Suzuki. Y., Remington. J.S., “*Toxoplasma* antigens recognized by immunoglobulin G subclasses during acute and chronic infection” **J Clin Microbiol** Sept. 27(9): 2031-2038, 1989.
- Huskinson. J., Thulliez. P., Remington. J.S., “*Toxoplasma* antigens recognized by human immunoglobulin A antibodies” **J Clin Microbiol** Dec. 28: 2632-2636, 1990.
- Janguemin. P., Janguemin. J.L., **Parasitologie** 2nd Edition. Masson, Paris, 965-972. 1980.
- Joiner. K., “Cell entry by *Toxoplasma*: all paths do not lead to success” **Res Immunol.**, 144: 34-38, 1993.
- Karatepe. M., Babür. C., Karatepe. B., “Gümüşhacıköy (Amasya) Yöresi koyunlarında *Toxoplasma gondii*’nin Sabin-Feldman boyama testi ile seroprevalansı” **Türkiye Parazitoloji Dergisi** 25(2):110-112, 2001.
- Kasper. L.H., Matsuura. T., Khan. I.A., “IL-7 Stimulates protective immunity in mice against the intracellular pathogen, *Toxoplasma gondii*” **J Immunol** Nov. 15, 155(10):4798-4804, 1995.

Katz.M., Despommier.D.D., Gwadz.R.W., **Prasitic Diseases** Sprinder-Verlog
New York Heildberg Berlin 143-149,1982.

Koneman. E.W., Allen. S.D., Schreckenberger. P.C., Winn. W.C., Janda.
W.M., “Serologic diagnosis of parasitic infections”
Diagnostic Microbiology. 4.Edition, Y.B. Lippincott
Company, Philadelphia-Pennsylvania, 947-948,1992.

Köhler.S., Delwiche.C.F., Denny. R.W., Tilney. L.G., Webster. P., Wilson
R.J.M., Palmer. J.D., Roos .D.S.A., “Plastid of probable
green algal origin in apicomplexan Parasides”. **Science.**, 275:
1485-1489, 1997.

Kuman. H.A., Altıntaş. N., Üstün. Ş., Gürüz. AY., ‘Toxoplasmoz’ İmmün
yetmezlikte önemi **Artan Parazit Hastalıkları** Ege
Üniversitesi Basımevi Bornova İzmir,137-164, 1995.

Kumolosasi. E., Bonhomme. A., Bearchia. A., Foudrinier. F., Marx. C.,
Fluot. M., Pinon. J.M., “Kinetics study and quantitation”
Parasitol Res 82(5): 402-409,1996.

Lane. A., Soete. M., Dubremetz. J.F., Smith. J.E., “*Toxoplasma gondii*:
apparence of specific markers during the development of
tissue cysts invitro” **Parasitol Res.** 82(4): 340-346, 1996.

Liensenfend.O., Press.c., Montoya.J.G., Gill.R.R., Isaac-Renton. J.L., Hedman.K., Remington. J.S., “False positive results in immünoglobulin M (IgM) Toxoplasma antibody test and importance of confirmatory testing the platelia Toxo IgM test” **J.Clinical Microbiol.**, 35: 174-178, 1997.

Lind. D.S., Bowman. D.D., Jacobsan. R.H., “Immunological changes in cats with concurrent *Toxoplasma gondii* and feline immunodeficiency virus infections” **J Clin Microbiol** 30: 17-24,1992.

Luft. B.J., Pedrotti. P.W., Engleman .E.G., “Induction of antigen-specific supressor T cells during acute infection with *Toxoplasma gondii*” **J Infect Dis.** 155:1033-1037, 1987.

Luft. B.J., Remington. J.S., ‘AIDS Commentary. Toxoplasmic encephalitic” **J Infect Dis.** 157: 1-6, 1988.

Luft. B.J., Remington. J.S., “Toxoplasmic encephalitis in AIDS” **Clin Infect Dis.**,15:211-222, 1992.

McLeod.R., Mack. D.G., Bayer.I.C., Mets.M., Roizen.N., Swisher.C., Patel.D., Beckhmann.E., Vitullo.D., Johnson.D., Meier.p., “Phenotypes and Functions of lymphocytes in congenital toxoplasmosis” **J.Lab.Clin.Med.** 116: 623-35,1990.

Melhorn. H., Frenkel. J.K., “Ultrastructural comparison of cysts and zaitos of *Toxoplasma*, *sarcocystis murus* and *Hammandia hammandi* in skeletol musche of mice” **J Parasitol.**,66: 59-67,1980.

- Morisaki. J.H., Hevser. J.E., Sibley. L.D., "Invasion of *Toxoplasma* occurs by active penetration of the host cell" **J Cell sci.** 108: 2457-2464, 1995.
- Naut. Y., Remington. J.S., "An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgM antibodies to *Toxoplasma gondii* use for diagnosis of acute acquired toxoplasmosis" **J Infect Dis.** 142:757-766, 1988
- Nichols. B.A., Chiappino. M.L., O'Connor. G.R., "Secretion from the rhoptries of *Toxoplasma* during host-cell invasion" **J. Ultrastruct. Res.** 83:85-98, 1983.
- Nichols. B.A., Chiappino. M.L., "Pravesio Gen. Endocytosis at the micropore of *Toxoplasma gondii*" **Parasitol Res.**, 80: 91-98, 1994.
- Pinon. J.M., Thoannes. H., Gruson. N., "An enzyme-linked immunofiltration assay used to compare infant and maternal antibody profiles in toxoplasmosis" **J Immunol Methods.** 77:15-23, 1985.
- Pinon. J.M., Foudrinier. F., Mougeot. G., Marx. C., Aubert. D., Toupance. O., Niel. G., Danis. M., Camerlynck. P., Remy. G., Frottier. J., Jolly. D., Bessieres. M.H., Richard-Lenoble. D., Bonhomme. A., "Evaluation of risk and diagnostic value of quantitatiue assay for anti-*Toxoplasma gondii* immunoglobulin A (IgA), IgE and IgM and analytical study of specific IgG in immunodeficient patients" **J Clin Microbiol.** Apr. 33(4): 878-884, 1995.

Remington. J.S., "Toxoplasmosis and human abortion" In Meigs J.V, Sturgis (Edit)., Progress in Gynecology V:4 Grune & Stratton. New York 304-15, 1963.

Remington. J.S., Cavanaugh. E.N., "Isolation of the encysted form of *Toxoplasma gondii* from human skeletal muscle and brain" **N Engl J Med.**, 273:1308-1310, 1965.

Remington. J.S., Eimstad. W.M., Araujo. F.G., "Detection of immunoglobulin M antibodies with antigen-tagged latex particles in a immunosorbent assay" **J Clin Microbiol.** May 17(5): 939-941, 1983.

Remington. J.S., Desmonts. G., Toxoplasmosis in :Remington J.S., Klein. J(edit)., "Infectious Diseases of the fetus and Newborn infant". W.B Saunders. Philadelphia, 89-195, 1990.

Remington. J.S., McLeod. R., Toxoplasmosis. In: Gorbach. S.K., Bartlett. J.G., Blacklow. N.R., (Edit.) **Infectious Diseases.** WB Saunders, Philadelphia-Pennsylvania. 1328-43, 1992.

Remington. J.S., McLeod. R., Desmonts. G., Toxoplasmosis in :Remington J.S., Klein. J(edit)., "Infectious Diseases of the fetus and Newborn infant". 4.Edition. **Philadelphia:** WB Saunders, 1994.

- Roos. D.S., Donalds. R.G.K., Morrisette. N.S., Moulton. A.L.C.,
 “Molecular tools for genetic dissection of the protozoon
 parasite *Toxoplasma gondii*” **Methods cell Biol.**, 45:27-
 63,1994.
- Roos. T., Martius. J., Grass. U., Schnod. L., “Systematic serologic screening
 for toxoplasmosis in Pregnancy” **Feb 81(2): 243-250,1993.**
- Sabin. A.B., Feldman. H.A., “Dyes as microchemical indicators of new
 immunity pheromere affecting a protozoon parasite
 (toxoplasma)” **Science 108: 660-3,1948.**
- Santaro. F., Afchain. D., Pierce. R., Cesbran. J.Y., Oulaque. G., Capron.
 A., “Serodiagnosis of toxoplasma infection using a purified
 parasite protein (P₃₀)” **Clin Exp Immunol. 62:262,1985.**
- Saraçoğlu. F., “Türkiye’de toxoplasma enfeksiyonlarının epidemiyolojisi” **I.
 Ulusal Toxoplasma Kongresi. Ankara, 1995.**
- Savva. D., Holliman. R.E., “Diagnosis of toxoplasmosis using DNA
 probes” (Letter). **J Clin Pathol. Marc. 43(3): 260-261,1990.**
- Saygı.G., **Temel Tıbbi Parazitoloji Esnaf Özel Matbaacılık Sivas Sayfa
 71-77,1998**
- Shulman. I.A., “Parasitic infections and their impact on blood donor selection
 and testing” **Arch Pathol Lab Med. 118: 366-70,1994.**

- Sibley. L.D., Broothroyd. J.C., “Virulent strains of *Toxoplasma gondii* comprise a single clonal lineage” . **Nature** 359: 82-85,1992.
- Sibley. L.D., “Invasion of vertebrate cells by *Toxoplasma*” **Trends Cell Biol.**, 5:129-132 ,1995.
- Siegel. J.P., Remington. J.S., “Comparison of methods for quantitating antigen specific immunoglobulin M antibody with a reverse enzyme linked immunosorbent assay” **J Clin Microbiol.** 18: 67-70, 1983.
- Siegel. S.E., Lunde. M.N., Golderman. A.H., Holterman. R.H., Brown. J.A., Levine. A.S., Graw. J.R.G., “Transmission of Toxoplasmosis by leukocyte transfusion” **Blood** 37:388-394,1971.
- Sinibaldi. J., De Ramirez .I., incidence of congenital toxoplasmosis in live Guatemalan Newborns. **Eur J Epidemiol.**, 8:516-520, 1992.
- Speer. C.A., Dubey. J.P., Blixt. J.A., Brokop. K., “Time lapse video microscopy and ultrastructure of penetrating sporozoites, types 1 and 2 parasitophorous vacuoles and the transformation of sporozoites to tachyzoites of the VEG strain of *Toxoplasma gondii*” **J Parasitol.** 83:565-574, 1997.
- Stepick-Biek. P., Thulliez. P., Araujo. F.G., “IgA antibodies for diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis” **J Infect Dis.** 162: 270-273, 1990.

Subavste. C.S., Remington. J.S., “İmmunity to *Toxoplasma gondii*” **Current Opinion in Immunology**. 5:532-537,1993.

Sutehall. G.M., Wreghitt. T.G., “False positive latex tests negative by ELISA for *Toxoplasma* IgG” **J Clin Pathol**. 42:204-205,1989.

Suziki. Y., Thulliez. P., Desmonts. G., Remington. J.S., “Antigen(s) responsible for immunoglobulin G responses spesific for the acute stage of *Toxoplasma* infection in humans” **J Clin Microbiol**. May 26 : 901-905,1988

Taber. E., “İnfectious complicating of blood transfusion” **Academic press**. New York- USA,1982.

Talice. R.U., Gurri. J., Royal. J., Perez-Mareira. L., “Investigaciones sobrela *Toxoplasma gondii* en songre destinado a transfusion” **Ann Fac Med Univers Mantevideo**. 42:143-147, 1997.

Töre. D., “Toxoplazmoz” Willke Topçu. A., Söyletir. G., Doğanay. M (Edit)., “İnfeksiyon Hastalıkları” **Nobel Tıp Kitabevleri**. 525-532, 1996.

Unat.E.K., “*Toxoplasma gondii* ve Toxoplazmozun tarihçesi” **Türkiye parazitoloji Dergisi** yayın 1-8 24-26 Mayıs 1983

Unat.E.K., Yücel.A., Altaş.K., Samastı.M., Unat’ın **Tıp Parazitolojisi** 4.Baskı, 601-622 1991.

- Unat. E.K., Yücel. A., Altaş. K., Samasti. M., Unat'ın Tıp Parazitolojisi
Doyuran Matbaası İstanbul Beşinci Baskı, 1995.
- Vietzke. W.M., Gelderman. A.H., Grimley. P.M., Valsamis. M.P.,
“Toxoplasmosis complicating malignancy experience at the
National Cancer Institute” **Cancer**.21:816-827, 1968.
- Welch. P.C., Masur. H., Jones. T.C., Remington. J.S., “Serologic Diagnosis
of acute lymphadenopathic toxoplasmosis” **J Infect Dis**.
142: 256-264, 1980.
- Wendel. S., “Current concepts on transmission of bacteria and parasites by
blood components” **Rev Paul Med**. Nov-Dec. 113(6): 1036-
52, 1995.
- Werk. R., “How does *Toxoplasma gondii* enter host cells” **Rev Infect**.
Dis., 7:449-457, 1985.
- Wong. S.Y., Hajdu. M.P., Ramirez. R., Thulliez. P., Mcleod. R.,
Remington. J.S., “Role of specific immunoglobulin E in
diagnosis of acute toxoplasma infection and toxoplasmosis”
J Clin Microbiol Nov.31(11): 2952-2959, 1993.
- Wong. S.Y., Remington. J.S., “Toxoplasmosis in pregnancy” **Clin Infect**
Dis. 18: 853-862, 1994.

Zangerle. R., Allerberger. F., Pohl. P., “High risk of developing toxoplasmic encephalitis in AIDS patients seropositive to *Toxoplasma*” **Med. Microbiol Immunol.**, 180: 59-66, 1991.

Zuffery. J., Sugar. A., Rudoz. P., Bille. J., Glasur. M.P., Chave. J.P., “Prevalence of latent toxoplasmosis and serological diagnosis of active infection in HIV positive patients” **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.** Augst. 12(8): 591-595, 1993.



ÖZGEÇMİŞ

1967 yılında Ankara’da doğdu. İlkokul, ortaokul ve lise tahsilini Ankara’da bitirdi

Üniversite eğitimini, Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji bölümünde 1989 Yılında tamamladı.

Çalışma hayatını Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü’nde Biyolog olarak yürütmektedir.

Evli ve bir çocuk babasıdır.