

Genel Özellikleri ve Laboratuvar Tanısı ile *Toxoplasma gondii* Enfeksiyonları

General Features and Laboratory Diagnosis of *Toxoplasma gondii* Infection

© Duygu Beder, © Fatma Esenkaya Taşbent

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Cite this article as: Beder D, Taşbent FE. Genel Özellikleri ve Laboratuvar Tanısı ile *Toxoplasma gondii* Enfeksiyonları. Türkiye Parazitoloj Derg 2020;44(2):94-101.

ÖZ

Toksoplazmozis, hücre içi bir parazit olan *Toxoplasma gondii*'nin neden olduğu tüm dünyada yaygın görülen bir enfeksiyondur. Türkiye'deki prevalansı %17,5 ile %69,5 arasında değişmektedir. Toksoplazmozis çoğunlukla asemptomatiktir. Vertikal geçiş durumunda fetal mortaliteye neden olabilmektedir. Konjenital toksoplazmoziste görülen en sık klinik bulgular koryoretinit, hidrosefali ve serebral kalsifikasyondur. *Toxoplasma gondii* için bir diğer önemli hasta grubu immünsupresiflerdir. İmmün yetmezlik durumunda latent bir enfeksiyonun reaktivasyonu ölümcül toksoplazmik ensefalite neden olabilmektedir. *Toxoplasma gondii*'ye özgü antikorların saptanmasına dayalı serolojik yöntemler en sık kullanılan tanı yöntemleridir. Ancak hamilelerde, yenidoğanlarda, immünsupresif tedavi alan hastalarda sonuçların yorumlanması güçlük arz edebilmektedir. Tanıda güvenilirliği arttırmak için birden fazla yöntemin birlikte kullanılmasının daha doğru bir yaklaşım olduğu ifade edilmektedir. Konjenital toksoplazmozisin prenatal tanısında, immün yetmezlikli olgularda, oküler toksoplazmozda polimeraz zincir reaksiyonu duyarlılığı daha yüksek bir yöntem olarak görülmektedir. Bu derlemenin amacı, önemli bir halk sağlığı sorunu olan toksoplazmozis enfeksiyonu ile ilgili genel özellikleri, tanı yöntemlerini ve tanıdaki güncel yaklaşımları sunmaktır.

Anahtar Kelimeler: Toksoplazmozis, tanı, seroprevalans

ABSTRACT

Toxoplasmosis is a common infection worldwide caused by *Toxoplasma gondii*, an intracellular parasite. The prevalence of Toxoplasmosis ranges from 17.5% to 69.5% in Turkey. Toxoplasmosis is mostly asymptomatic. It may cause fetal mortality in case of vertical passage. The most common clinical findings in congenital toxoplasmosis are chorioretinitis, hydrocephalus and cerebral calcification. Another group of susceptible patients for *Toxoplasma gondii* are immunosuppressive patients. Reactivation of a latent infection in the case of immunodeficiency can lead to fatal toxoplasmic encephalitis. Serological diagnostic methods based on the detection of specific antibodies for *Toxoplasma gondii* are the most commonly used diagnostic methods. However, it may be difficult to interpret the results in pregnant women, neonates, and the patients receiving treatment. It is stated that using more than one method together to improve the reliability of the diagnosis is a more accurate approach. In the prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis, in patients with immunodeficiency, in ocular toxoplasmosis, the polymerase chain reaction is seen as having a higher sensitivity. The aim of this review is to present the general features, diagnostic methods and current approaches in toxoplasma infection, an important public health problem.

Keywords: Toxoplasmosis, diagnosis, seroprevalence

GİRİŞ

Toxoplasma gondii (*T.gondii*) insanlarda görülen en yaygın zoonotik etkenlerden biri olup, dünya nüfusunun üçte birini enfekte etmektedir. Bu parazit apicomplexan şubesinde yer alıp insanlarda yaygın görülür. Cins ismini ise organizmanın yay şekline benzemesi nedeniyle Yunan dilinde aynı

anlamdaki toxon kelimesinden almıştır (1-3). Sıcakkanlı omurgalı hayvanların tamamına yakını ve insanları içeren, geniş bir ara konakçı yelpazesine sahiptir (4). Parazit tüm çekirdekli hücreleri enfekte edebilmektedir. İnsanda oluşturduğu parazitoza "Toksoplazmozis" adı verilir (5,6). Fetüs, yenidoğan ve konjenital toksoplazmozisi olan bebekler enfeksiyonla ilgili komplikasyonlar açısından risk



Geliş Tarihi/Received: 14.10.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 10.01.2020

Yazar Adresi/Address for Correspondence: Duygu Beder, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Tel/Phone: +90 553 514 59 38 **E-Posta/E-mail:** duyguzel29@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-5647-8458

altındadır (7). Enfeksiyon, ciddi multipl organ yetmezliğine neden olabilir ve vertikal geçiş durumunda bu parazit, gebeliğin dönemine ve annenin bağışıklık sisteminin genel durumuna bağlı olarak fetal ölüme neden olabilmektedir (8). Gebelik dönemi ilerledikçe, fetüste enfeksiyon gelişme riski artar, ancak hastalığın şiddeti azalır (7). İlk ve ikinci trimesterde erken maternal enfeksiyon ciddi konjenital toksoplazmozis ve fetüsün ölümüyle sonuçlanabilmektedir. Üçüncü trimesterdeki maternal enfeksiyon ise genellikle yenidoğanlarda asemptomatiktir (9). Bunlara ek olarak konjenital toksoplazmozisin ciddiyeti konağın immün sistemine ve *T.gondii* suşunun virülansına bağlıdır (7). İmmün sistemi normal erişkinlerde toksoplazmozis, çoğunlukla asemptomatiktir. En tipik klinik; izole ve geçici servikal veya oksipital lenfadenopatidir. Ancak kronik lenfadenopati bildirilen olgular da rapor edilmiştir (10). İmmün sistemi baskılanmış hastalarda *T.gondii* enfeksiyonu hayatı tehdit etmektedir ve sağlıklı kişilere göre bu hastalar, reaktivasyon açısından daha fazla risk taşımaktadırlar. Ancak risk hasta kategorileri arasında farklılık gösterebilir (11). İmmün sistemi baskılayan durumlarda bulaş daha hızlı ve şiddetli olup latent enfeksiyonlar alevlenmekte ve hatta ölüme sonuçlanabilmektedir. Bu durum AIDS'te sık görülmektedir (12). Bu nedenle AIDS'li hastalarda zorunlu hücre içi protozoa olan *T.gondii*, ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir (13). Enfekte olmuş yenidoğanların çoğu doğumda asemptomatiktir, ancak daha sonra görme bozukluğu ortaya çıkabilmektedir (1). Koryoretinit ise; akut enfeksiyon veya reaktivasyonun bir sonucu olarak konjenital veya edinsel hastalıkta gözlenmiştir. Oküler toksoplazmozisin epidemiyolojisini etkileyen faktörler parazit, konak ve çevreyle ilişkilidir. Endojen faktörler yaş, cinsiyet, etnik köken, tıbbi geçmiş, immünojenetik özelliklerdir. Ekzojen faktörler ise iklim, halk sağlığı, diyet alışkanlıkları ve neden olan suş özellikleridir. Buna ek olarak, seropozitiflik, oküler enfeksiyon prevalansı ile korele değildir (9,10). Toksoplazmozis teşhisi; kan, bronkoalveoler lavaj (BAL), beyin omurilik sıvısı (BOS), periton sıvısı, amniyon sıvısı, gözyaşı ve doku örnekleri gibi biyolojik numunelerde parazit gösterilerek veya spesifik antikörlerin tespiti ile sağlanabilir (14). Halk sağlığı açısından toplum prevalansını belirlemek amacıyla *T.gondii* IgG ve IgM antikörlerini araştırılması önemlidir ve sıklıkla tercih edilmektedir (15). *T.gondii* enfeksiyonunun tanısı ve genetik özellikleri, toksoplazmozisin izlemi, önlenmesi ve kontrolü için çok önemlidir (16). Bununla birlikte aynı antikör paterni, hastanın tedavi görme ve gebelik durumu ya da yenidoğan olması gibi klinik durum ve koşullara bağlı olarak farklı anlamlar ifade etmektedir (14). Toksoplazmozis, genellikle hastanın serum numunesindeki toksoplazma antijenlerine spesifik IgM ve IgG antikörleri gösterilerek teşhis edilir. Ticari olarak temin edilebilen testlerin çoğu, *T.gondii* doğal antijenlerini kullanır. Rekombinant antijenler, toksoplazmozisi saptama deneylerinde kullanım için tanısal reaktifler olarak büyük potansiyele sahiptir (17). Tekniklerin duyarlılığı ve özgüllüğü hayvan türlerine bağlı olup, deneysel olarak enfekte olmuş hayvanlardan alınan serum örneklerine ihtiyaç duyulduğundan, cutoff değerlerinin belirlenmesi kolay değildir (11).

Prevalans

T.gondii prevalansı yaşa, coğrafik bölgeye, neme ve hastanın beslenme alışkanlıklarına göre değişmektedir (18). *T.gondii*, dünya genelinde yetişkin nüfusta %10,0 ile %97,4 arasında değişen yüksek bir serolojik prevalansa sahiptir. Ancak, klinik

hastalık olguları daha az görülmektedir (19). Yapılan başka bir çalışmada ise *T.gondii*'nin insidansının yılda 190,100 ve hızının yaklaşık her 1000 canlı doğumda 1,5 olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde *T.gondii* seropozitifliğinin araştırıldığı çok sayıda araştırma yapılmıştır. Son yıllardaki veriler göz önüne alındığında anti-*T.gondii* IgG pozitifliği %17,5 ile %69,5 arasında, anti-*T.gondii* IgM pozitifliği ise %0-5,4 arasında rapor edilmiştir (2). Parazitin seroprevalansını etkileyen başlıca faktörler; sosyo-ekonomik düzey, yemek alışkanlıkları, hijyen, konak duyarlılığı, coğrafik konum ve toprağın nem oranı olarak bildirilmiştir (20). Coğrafik olarak yakın bölgelerde sosyo-ekonomik durum ve beslenme alışkanlığı gibi faktörlere bağlı olarak oldukça farklı *T.gondii* seropozitifliklerinin gözlenebileceği rapor edilmektedir (21). *T.gondii*'nin seroprevalansının yüksek olduğu yerler az pişmiş etin yaygın olarak yenildiği ülkeler ve kedilerin bol olduğu Latin Amerika ya da Sahra altı Afrika'nın tropikal bölgeleridir. Bu bölgelerde 60 yaşından büyük nüfusun %65'inde antikör pozitifliğinin görülmesi, bu iklim özelliklerinin ookistlerin hayatta kalması için elverişli olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde hastalık kontrol ve önleme merkezleri, 12 yaş ve üzerindeki nüfusun %22,5'inin *T.gondii* ile enfekte olduğunu bildirmiştir (9). Bellali ve ark. (22) Fransa'da 1-64 yaş arasındaki 2060 serum örneğinde yapılan seroprevalans çalışmasında anti Toksoplazma IgG pozitiflik oranını %55,4 olarak bulmuşlardır. Lopes-Mori ve ark. (23) ise Brezilya'da kemilüminesans immünoassay yöntemiyle yaptıkları bir çalışmada %51,7 oranında toksoplazmoz seropozitifliği belirlemişlerdir. Yaşlanmayla birlikte seropozitifliğin artması, yaş ilerledikçe toksoplazma ile kontamine olmuş çevresel şartlarda bulunabilme ihtimalinin daha fazla olmasına bağlanmaktadır (24).

Hayat Döngüsü

Felidae familyası üyeleri; *T.gondii*'nin tek kesin konağıdır (4). *T.gondii* hem seksüel hem de aseksüel formları kullanarak sınırsız çoğalma yeteneğine sahiptir (9). Parazitin enfeksiyon sırasında geçirdiği 3 formu vardır. Bunlar; takizoit (gruplar halinde veya tek tek buldukları evre), bradizoit (doku kistlerinde bulunduğu evre) ve sporozoit (konak dışında ookistlerde bulunduğu evre) olarak adlandırılır (25). Parazitin seksüel döngüsü, ookist oluşumuna ve oluşan ookistlerin dışkı yoluyla atılmasına neden olan kesin konak ile başlamaktadır (18). Ayrıca kedi ve kedigiller bazen ara konak da olabilmektedirler (6). Ara konak dokusunda bulunan kistlerin alımından sonra, kist duvarı kesin konak midesinde gastrik enzimler tarafından tahrip edilmektedir (11). Gametogoni ve bu ookist oluşumu kedilerin barsak epitellerinde gerçekleşmektedir. Sporogoni ise kesin konak dışında meydana gelir (26). *T.gondii*'nin ookist, bradizoit ve takizoit formları insanlarda hastalığa neden olabilmektedir (7). Takizoitler ve bradizoitler, ara konakların dokularında ortaya çıkmaktadırlar (4). Ara konakta, *T.gondii*'nin eşeysiz üremesi iki fazda gerçekleşmektedir. İlk aşamada, hızla çoğalan takizoitler, ikinci aşamada ise doku kisti içinde yavaş çoğalan bradizoitler görülmektedir. Doku kistleri merkezi sinir sistemi başta olmak üzere göz, isleket ve kalp kasına yerleşmektedir (26). Bradizoitler kistlerden sınırlar ve çoğaldıklarında enflamatuvar doku yıkımına neden olarak takizoitlere dönüşebilmektedirler (9). Kedigiller yaşamları boyunca birçok kez reenfekte olurlar ve her seferinde, 1- 3 hafta süre ile her gün milyonlarca enfeksiyöz olmayan, nonsporüle ookistleri dışkıları ile çevreye yayarlar (27). Her ookistin içinde iki

sporokist, her sporokistin içinde ise dört sporozoit oluşmaktadır (26). Ookistlerin 22 °C'de, nemli ve oksijeni bol ortamlarda 1-3 gün içinde sporulasyonlarını tamamlayarak enfektif hale geldikleri görülmüştür (28). Sporulasyon süresi, ortamın ısı ve oksijenine bağlı olarak değişmektedir. 24 °C'de 23 gün, 15 °C'de 8 gün, 11 °C'de 14-21 gün sürdüğü; 4 °C'nin altında ve 37 °C'nin üstünde sporulasyon oluşmadığı gösterilmiştir. Ookistler toprakta 18 ay enfektif kalırlar (29). Kedilerin herkes tarafından bilinen dışkılama alışkanlıkları da ookistlerin direkt güneş ışığına maruz kalmasını, kurumasını önlediğinden, parazitin neslinin doğada devamına katkıda bulunmaktadır (6).

Nöropatogenez

Serebral toksoplazma enfeksiyonu geçiren hastaların yaşamı boyunca nöronlarında parazitik kistler varlığını sürdürmektedir ve parazitin reaktivasyonunu ve ensefalit gelişimini önlemek için güçlü bir bağışıklık sistemi gerekmektedir (30). Yapılan bir çalışmada beyin bölgelerine göre doku kisti yoğunluğu farklılık göstermekte olup; genel olarak kollikulusun yüksek oranda enfekte olduğu görülmüştür (31). *T. gondii*'nin merkezi sinir sisteminde neden olduğu kronik enfeksiyon direkt ya da indirekt olarak nöronal fonksiyonu etkilemektedir. Bununla birlikte, beyindeki parazit kaynaklı nöronal disfonksiyonun altında yatan mekanizmalar ise belirsizliğini korumaktadır (32). Toksoplazmik ensefalit (TE) hastalarda fokal ya da diffüz nörolojik lezyonlara, zihinsel semptomlara ve davranış bozukluklarına neden olabilmektedir. Alzheimer hastalığı sıklıkla bu semptomlara eşlik etmektedir (33). *T. gondii* enfeksiyonunun koşullu korku belleğini bozduğu tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada korku belleğinin yer aldığı beyin korteksi ve amigdala nörotransmitter seviyeleri ölçülmüştür. Enfekte olmayan fareler ile karşılaştırıldığında, enfekte farelerin dopamin metabolitleri, korteksde daha fazla bulunmuştur. Serotonin düzeylerinin amigdala, norepinefrin düzeylerinin ise korteks ve amigdala azaldığı görülmüştür (32). Aminoasitler, vitaminler, organik asitler, karbonhidratlar ve yağ asitleri gibi birtakım metabolitlerin metabolizmasındaki değişiklikler serebral toksoplazmik enflamasyon patogeneziyle ilişkili bulunmuştur (34). Parvalbumin, Drebrin veya Synaptotagmin gibi nörolojik yollarda yer alan birçok farklı ekspres edilmiş protein, *T. gondii*'nin neden olduğu santral sinir sistemindeki enflamasyonu açıklamak amacıyla araştırılmaktadır. Ancak TE ile ilişkili parazit ve konakçı arasındaki patogeneze ve mekanizmaların büyük bir kısmı hala aydınlatılmamıştır (33). *T. gondii* enfeksiyonunda gama aminobutirik asit (GABA), parazit metabolizması için karbon kaynağı olarak kullanılmaktadır ve dendritik hücre motilitesini uyarak parazitin yayılmasını kolaylaştırmaktadır. Bununla birlikte GABA; sinir sistemindeki uyarıcı nörotransmisyon akışını ve zamanlamasını düzenleyen inhibitör bir nörotransmitterdir. *T. gondii*'nin beyindeki GABA sinyalini engellediği öne sürülerek nöbet geçirilmesine neden olabileceği belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada *T. gondii* ile enfekte olmuş farelerde GABA sentezini katalize eden bir enzim olan glutamik asit dekarboksilaz 67 (GAD67)'nin sinaptik terminallerden kaybının nöbet gelişimine neden olduğu tespit edilmiştir (35). Yapılan bir çok *in vivo* ve *in vitro* çalışma, *T. gondii* enfeksiyonunun, beyin hücrelerinin yapısını, biyoenerjisini ve fonksiyonunu etkileyebileceğini ve AKT1, Jak / STAT, triptofan-kinurenin, dopaminerjik, GABAerjik, vazopressinerjik yolların dahil olduğu birçok konak hücre işleyişini değiştirebileceğini göstermektedir. Latent toksoplazmozisin nöropatolojisinin

altında yatan bu mekanizmalar şizofrenide de görülmektedir (36). Çalışmalar güçlü bir genetik komponenti işaret etmekle birlikte, epidemiyolojik verilerin çoğu bazı durumlarda şizofreninin enfeksiyon hastalıkları ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (37). Parazitin takizoitlerinin beyindeki glia hücrelerine özel bir afinitesi olup; nörotrofik ve şizofreniye neden olan bir ajan olabileceği bildirilmektedir (38). Sonuç olarak hücre içi bir protozoa olan *T. gondii*, psikiyatrik hastalık insidansıyla ilişkilendirilmektedir (36).

BULAŞ

Enfeksiyonun yayılmasından sorumlu olan formlar doku kistleri ve ookistlerdir (5). Kedilerin dışkıları ile atılan ookistlerin alınması, bradizoit formları içeren çiğ veya az pişmiş etlerin tüketilmesi ve konjenital geçiş en önemli bulaş yolu olarak kabul edilmektedir (15). Bunlara ek olarak *T. gondii* ile enfekte donörlerden kan ve organ nakli ile alıcılara bulaşın mümkün olduğu bildirilmiştir (2). Transplantasyon sonrası hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, özellikle kalp transplantlarında toksoplazmozise sıklıkla rastlanmaktadır (39). Ayrıca pastörize edilmemiş süt ve yumurtadan da geçiş olabileceği ispatlanmıştır (40).

KLİNİK

Toksoplazmozis klinik kolaylık sağlamak için beş enfeksiyon kategorisine ayrılır. Herhangi bir kategoride, klinik bulgular toksoplazmozis için spesifik değildir ve geniş bir ayırıcı tanı düşünülmelidir. Ayrıca, teşhis yöntemleri ve yorumlamaları, her klinik kategori için farklıdır (41).

1) İmmün Sistemi Normal Birey: Kazanılmış toksoplazmozis olguları genelde asemptomatiktir. Semptomatik olgularda ise klinik bulgular; hafif soğuk algınlığından enfeksiyöz mononükleoza benzer tabloya, ya da fetaliteye kadar geniş bir spektrumda görülmektedir (15). Primer enfeksiyon geçiren bazı yetişkin hastalarda oküler toksoplazmozis görülebilir (16).

2) İmmüsupresif Hasta: Sitotoksik ilaç veya kortikosteroid alan, Th hücre aracılı immün yetmezliği veya hematolojik malignitesi olan, organ nakli yapılmış veya AIDS'li hastalar, ensefalit veya sistemik enfeksiyonlar için yüksek risk altındadır (26). Bağışıklık sistemi baskılanmış bu bireylerde latent enfeksiyonun yeniden aktivasyonu ölümcül TE, miyokardit veya pnömoniye neden olabilir (16). *T. gondii* prevalansının yüksek olduğu bazı ülkelerde, TE hala HIV hastalarında en sık görülen serebral kitle lezyonudur. Son zamanlarda, aktif antiretroviral tedavi, HIV hastalarında TE insidansını büyük ölçüde azaltmıştır (1).

3) Gebelikte Toksoplazmozis: Toksoplazmozis tanısında en zor olan gebelikteki primer enfeksiyon ve konjenital enfeksiyon tanısının ayırımıdır (14). Bu amaca katkı sağlayan pek çok yeni yöntem geliştirilmiştir. Bunlar; serum IgG avidite testi, vücut sıvıları ve dokularından polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile yapılan çalışmalar ve anne-bebek çiftlerinden alınan serum örneklerinde Western Blot yöntemi ile yapılan çalışmalardır. İmmüsuprese olmadığı sürece, enfeksiyonu hamilelik öncesinde geçiren kadınlar, enfekte bir bebek doğurma riski taşımamaktadır (42). İmmünolojik belirteçler enfeksiyonun trimesterine bağlı olarak değişebilir ve maternal ve neonatal terapötik tedavi sürecinde yenidoğanın immün yanıtının ortaya çıkması

geçikebilir ya da immün yanıtı tamamen engellenebilir. Üç hafta arayla toplanan seri serum örneklerinde spesifik IgG ve IgM için eşzamanlı test, *T. gondii* enfeksiyonu taramasında ilk yaklaşımdır (14). Daha sonra gebenin primer enfeksiyonu ve konjenital enfeksiyon ayrımı için avidite testi yapılır. Yüksek avidite, genellikle son dört ay içinde geçirilen enfeksiyonu dışlamaktadır. Düşük avidite durumunda ise, amniosentez örneğinde PZR ile etkenin araştırılması duyarlılığı daha yüksek bir yöntem olarak görülmektedir. (42,43).

4) Konjenital Toksoplazmozis: Konjenital enfeksiyon tipik olarak, hamilelik sırasında annenin primer enfeksiyonundan sonra takizoitlerin transplasental geçişi ile meydana gelmektedir. Gebeliğin erken evrelerinde enfekte olan ve tedavi edilemeyen fetüslerin çoğu uterin veya yenidoğan döneminde kaybedilmekte veya ciddi nörolojik ve oftalmolojik sekel gelişmektedir (7). Koryoretinit, hidrosefali ve intrakraniyal kalsifikasyonlar konjenital toksoplazmozisin klasik triadıdır (8). Ancak, klasik triad hastaların %10'undan azında görülmektedir (7). Konjenital toksoplazmozis asemptomatik seyir, ölü doğum, hidrosefali, mikrosefali, intrauterin gelişme geriliği, retinokoroidit gibi çeşitli klinik bulgularla kendini gösterebilmektedir (2). Eğer klinik olarak şüpheli bebeklerde IgG pozitif iken IgM ve IgA negatif ise; anne ve bebek için IgG/IgM Western Blot testi yapılarak kesin tanıya gidilmelidir (44).

5) Oküler Toksoplazmozis: Toksoplazmik retinokoroidit, dünya genelinde göz hastalıkları arasında önemli bir orana sahiptir (1). Retinokoroidit tanısı, öncelikle oftalmolojik muayeneye dayanır (11). Oküler toksoplazmozis konjenital ve kazanılmış enfeksiyona bağlı olarak hastalığın akut veya kronik seyri sırasında gelişmektedir (45). Konjenital toksoplazmozisi olan yenidoğanlarda koryoretinit veya büyüme gelişme geriliği görülebilir. Primer oküler toksoplazmoziste vaskülit, üveit ve retina ödemi gibi klinik bulgular gelişebilmektedir. Rekürren enfeksiyon kist aktivasyonuna bağlı olup tetikleyen sebep ise bilinmemektedir (9). Tipik lezyonların varlığı, *T. gondii* seropozitifliği ile birlikte, iyi bir klinik cevap ile doğrulanan spesifik anti-toksoplazma tedavisi gerektirir (11). Ayrıca bazı klinik çalışmalarda, retina dokularına karşı otoimmüniteden şüphelenilip immünsupresif tedavi uygulanmıştır. Bu hastalarda oküler toksoplazmozis kliniğinin kötüleştiği ve klinik süresinin uzadığı gösterilmiştir (9). Toksoplazmik koryoretinitin ayrıca tanısında tüberküloz, sifiliz, lepra ve oküler histoplazmoza bağlı posterior üveitler akıldaki tutulmalıdır (46).

TANI

T. gondii enfeksiyonunun geleneksel tanısı, genellikle parazit suşlarının tespitinde ve ayırt edilmesinde birtakım sınırlamalar olan, biyolojik ve serolojik testlere dayanmaktadır (16). Çünkü yaşam döngüsü nedeniyle, *T.gondii*'nin özellikle biyolojik örneklerden tekrar çalışılması çoğu zaman uygulanabilir değildir (14). Bu tanı yöntemleri direkt ve indirekt olmak üzere ikiye ayrılır. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda direkt tanı yöntemleri ile tanı konulabilirken, immün sistemi sağlam bireylerde indirekt tanı yöntemleri tercih edilmektedir (47). Ancak immün sistemi normal bireylerin kan ve patolojik örneklerinde parazite rastlanılabilmektedir (11). Tanıda güvenilirliği arttırmak için birden fazla yöntemin birlikte kullanılmasının daha doğru bir yaklaşım olduğu ifade edilmektedir (16).

Direkt Tanı

1) Mikroskopik Yöntemler: Dışkı, su, çevre ve doku örneklerinde *T. gondii* tespiti geleneksel olarak mikroskopik incelemeye dayanmaktadır (16). Alınan örnek ya direkt olarak ya da lam-lamel arasında mikroskopta incelenir veya bu örnekten yayma ya da sürüntü preparatlar hazırlanır ve değerlendirilir (37). Giemsa ve haematoxylin eosin boyaması basit ve uygun maliyetlidir ve bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. Periyodik asit schiff ise bradizoitlerdeki amilopektin granüllerini boyamaktadır (48,49). Ayrıca bradizoitlerin Wright, Giemsa, Gomori'nin Methenamine Silver ve İmmünoperoksidaz boyaları ile çok iyi boyandığı görülmüştür (50). Boyalı doku kesitlerinde takizoitlerin görülmesinin zor olması nedeniyle floresan antikor tekniği ve peroksidaz-antiperoksidaz tekniği kullanılabilir (51).

2) Moleküler Yöntemler: Toksoplazmozis tanısı, parazitin nükleik asitlerini çoğaltan moleküler teknolojilerin ortaya çıkmasıyla gelişmiştir. PZR bazlı bu moleküler teknikler, *T.gondii*'nin genetik özellikleri için faydalı olmuştur (16). PZR ile moleküler tanı, fare peritonu inokulasyonu veya hücre kültürüne kıyasla parazitin varlığını belirlemek için gereken süreyi büyük ölçüde azaltmıştır (14). Konjenital enfeksiyon tanısında, 15 ve 19. gebelik haftaları arasında amniyosentez örneğinden PZR yöntemi ile parazit varlığı araştırılmalıdır. *T. gondii*'nin B1 genini hedefleyen PZR ile tespit edilmesinin konjenital toksoplazmozisin prenatal tanısı için en ümit verici yöntem olduğu görülmektedir, çünkü hem oldukça hızlı hem de duyarlılığı yüksek bir testtir. Konjenital toksoplazmozisin doğum öncesi teşhisine yönelik retrospektif çalışma yapan birçok merkezde PZR'nin, fare inokulasyonu ve hücre kültürüne kıyasla duyarlılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (52). Real Time PZR yönteminde kan, BAL, BOS, periton veya amniyon sıvısı, gözyaşı ve doku örnekleri kullanılmakta olup; B1 ve Rep-529 geni tercih edilmektedir. PZR'nin duyarlılığını örneğin transferi, saklanması, DNA izolasyonu ve amplifikasyonunda kullanılan yöntemler, primerler ve *T.gondii*'ye yönelik ilaç kullanımı etkileyebilmektedir (44). Yapılan bir çalışmada toksoplazmozis ön tanısı ile başvuran hastalardan alınan örneklerle serolojik tanı testleri ve PZR testleri uygulanmıştır. Anti-*T.gondii* IgM negatif ve IgG pozitif bulunan 11 örneğin PZR ile dokuzu pozitif, ikisi negatif olarak tespit edilmiştir. Bu hastalardan birinde seroloji testi sonrası gönderilen amniyon sıvısında PZR yöntemiyle pozitif sonuç saptanmıştır. Ayrıca, anti-*T.gondii* IgM ve IgG negatif olduğu belirlenen sekiz kan örneğinin daha sonra yapılan PZR sonucuna göre yedisinin pozitif ve birinin negatif olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, ELISA testlerinde oluşabilecek yanlış negatiflikler veya pozitiflikler gibi şüpheli durumlarda, serolojik testlere ek olarak moleküler testlerin yapılması ile daha güvenilir sonuçlar verilebilmektedir (53).

3) Kültür Yöntemleri:

a) In-vivo Kültür (Fare İnokulasyonu): Organizmanın izolasyonu için, fare inokulasyonu "altın standart"tır (43). Materyalin dondurulması veya formalin içinde saklanması parazitleri öldüreceğinden, bu tür işlemlerden kaçınılmalıdır (54). Vücut sıvıları, lenf bezleri, kas ve beyin dokuları izolasyon için kullanılan örneklerdir (16). Bu şüpheli örnekler transperitoneal ya da intrakranial bölgelere enjekte edilir ve üreme olup olmadığı gözlenir (44). Bu test için fareler ve kediler yaygın olarak kullanılmaktadır (16). 1976'da, doku kisti ve bradizoitlerin biyolojik ve morfolojik özelliklerinin ortaya konduğu ilk ayrıntılı

çalışma gerçekleştirilmiş olup bu çalışmalarda; farelere inoküle edilen takizoitlerden en erken 3 gün sonra kist formasyonu olduğu görülmüştür (25). Toksoplazma izolasyonunda, hastadan alınan numune fare peritonuna inoküle edildikten 6-7 gün sonra peritoneal sıvıda takizoitler görülebilmektedir. Eğer takizoit görülüyorsa 6-8 hafta sonra beyin gibi organlarda doku kistleri oluşumu incelenmeli veya enfeksiyon serolojik yöntemlerle farelerde araştırılmalıdır (55).

b) In vitro Kültür: *In vitro* kültür sistemleri *T. gondii* ile yapılan genetik çalışmalara, ilaç çalışmalarına ve serolojik testlerin geliştirilmesine önemli katkı sağlamaktadır (56). Ayrıca hücre kültürü ile yeterli sayıda takizoit elde etmek mümkündür (57). Hücre kültüründen elde edilen *T. gondii* takizoitleri, daha düşük bir virülansa sahiptir (58). Ancak fare inokülasyonuna göre duyarlılığı düşüktür (59).

4) Serolojik Yöntemler: Sabin Feldman Dye Boya testi (DT), Modifiye Aglutinasyon testi (MAT), ELISA, Immünosorbent Aglutinasyon testi (ISAGA), İndirekt Floresan Antikor testi (IFAT) ve indirekt hemaglutinasyon deneyleri gibi çeşitli serolojik testler, farklı antikor sınıflarını veya antijenlerini tespit etmek için geliştirilmiştir (16).

DT: Testin çalışma prensibinde canlı takizoitler, test edilecek örnek ve kompleman karıştırılır, bir saat süreyle 37 °C'de inkübe edildikten sonra ortama canlı boyar madde ve alkali metilen mavisi eklenir. Özgün antikor varlığında kompleman klasik yoldan aktive olarak sitolizle parazit membranını tahrip eder ve bütünlüğü bozulan parazit boya alamaz (28). Ayrıca faz kontrast mikroskobu ile lizis olan ve olmayan Toksoplazmalar boyanmadan da ayırt edilebilmektedir (60). Ancak DT altın standart olarak kabul edilmesine rağmen yaygın olarak kullanılmamaktadır (15). Test için canlı virulan *T. gondii* kullanıldığı için sadece referans laboratuvarlarda yapılır (58). Duyarlı ve özgül bir testtir. IgG antikorları tespit edilmektedir. Boya testinde rutin olarak *in vitro* takizoitler kullanılmaktadır, ancak bazı durumlarda yanlış negatif sonuçlar oluşabilir. Bu sebeple farelerden hazırlanan takizoitler DT için tercih edilir (44,47,58).

MAT: Bu testte formalinle sabitlenmiş *T. gondii* takizoitlerinin, U şeklindeki mikrotitre plakalarına konması ve daha sonra seyreltilmiş test serumlarının eklenmesi ile IgG antikorları tespit edilmektedir (16).

Pozitif serum örneklerinde ince bir aglutinasyon tabakası oluşurken, negatif örnekler ise kuyucuğun dibinde düzgün noktasal bir presipitasyon oluşturur (61). Formalin yerine aseton kullanılan MAT ile AIDS hastalarında akut enfeksiyonda toksoplazmozun ve akut glandüler toksoplazmozun tanısında IgG antikorları saptanabilir (62).

Latex Aglutinasyon testi: Bu testte, çözünür antijen lateks partikülleri üzerine kaplanır ve pozitif serum eklendiğinde aglutinasyon gözlenir (16). Aglutinasyon tüm çukuru kaplıyorsa (+++) biraz ufak bulutsu bir görünümde ise (++) küçük bir noktasal presipitasyon ise (+) olarak değerlendirilir (47). Test sıklıkla performansın basitliği nedeniyle epidemiyolojik araştırmada tarama aracı olarak kullanılır, ancak pozitif sonuç diğer serolojik testler kullanılarak daha fazla inceleme yapılmasını gerektirir (63). Yapılması kolay ve okunması basit bir testtir (64).

ELISA: Bu test tekniğinde eriyik *T. gondii* antijenleri kullanılır (2). Yöntem, katı materyal üzerinde oluşturulan antijen-antikor kompleksine enzim işaretli konjugenin eklenmesi ve ardından substratın konması ile pozitif örneklerde renk değişikliğinin

gözlenmesi temeline dayanır (65). Bu test güvenilir, ekonomik ve uygulaması kolay olması sebebiyle tanıda sık olarak tercih edilmektedir (15).

IgM Antikor testi: Toksoplazma IgM antikorları enfeksiyondan yaklaşık 1 hafta sonra tespit edilip, birkaç ay veya yıl boyunca yüksek kalabilmektedir. Bu nedenle yalnızca IgM antikorlarının tespiti, akut enfeksiyonun tanısı için yetersizdir (16). *T.gondii*'ye ait IgM antikorlarının tespiti ile konjenital ve edinilmiş akut toksoplazma enfeksiyonlarının tanısı konulabilmektedir (66). Enfeksiyonun çok erken döneminde alınan ilk örnekten dahi IgM antikorları genellikle tespit edilebilmektedir. IgM antikorları tespit edilemediğinde ise iki ile beş gün sonra test tekrar edilmelidir (67). Eğer yenidoğanlarda IgM sonucu negatif veya şüpheli ise, IgA ve IgE sonuçları dikkate alınmalıdır (7).

IgG Antikor testi: Toksoplazma IgG antikorları genellikle enfeksiyonla karşılaşıldıktan 1-2 hafta sonra tespit edilir, 1-2 ay içinde en yüksek değerine ulaşır, genellikle ömür boyu belli bir seviyede kalır (41). Akut enfeksiyonda üç hafta ara ile alınan iki serum örneğinde IgG düzeyinin 4 kat artması anlamlı kabul edilmektedir (50). Maternal bazda transplasental olarak geçen toksoplazma-IgG titreleri, 6 hafta ile 12 ay arasında değişen periyotlarda saptanamayan seviyelere düşer. Konjenital enfeksiyonlu yenidoğanlarda ise neredeyse bir yıl boyunca toksoplazma-IgG düzeyleri yüksek seyretmektedir (7).

IgA Antikor testi: Toksoplazma IgA, enfeksiyonun akut döneminde IgM antikorlarından daha önce yükselir ve birkaç ay yüksek seyredir. Bu özelliği ile akut enfeksiyon belirteci olarak kabul edilebilmektedir (16). Yetişkinlerde akut enfeksiyon tanısı için nadiren kullanılmasına rağmen, IgM antikoruna göre duyarlılığının fazla olması sebebiyle konjenital toksoplazmozisin yenidoğan ve fetüsdeki tanısında kullanılmaktadır (41). Ayrıca gözyaşındaki sekretuar IgA antikorları, akut oküler toksoplazmozisin güvenilir bir belirteçidir (43).

IgE Antikor testi: IgM ve IgA antikorları ile kıyaslandığında IgE seropozitifliğinin süresi daha kısadır. Dolayısıyla yakın zamanda edinilen enfeksiyonları tanımlamak için yararlı bulunmuştur (41). Kısa IgE periyodu, mevcut enfeksiyonun bilgisini bu nedenle daha iyi vermektedir (16). IgE antikorları diğer serolojik testlerle birlikte kullanıldığında akut enfekte erişkinlerin, konjenital enfekte bebeklerin, ve konjenital koryoretinitli çocukların tanısına katkıda bulunmaktadır (44).

IgG Avidite testi: Bu test immünojenik olarak aktif bölgenin bağlanma gücünü derecelendirerek enfeksiyonun başlangıç zamanını tespit etmektedir (47). Antikorum antijene bağlanması, hidrojen bağları, elektrostatik etkileşimler veya Vander Waals bağları ile sağlanmakta olup; toksoplazma IgG Avidite testinde üre ya da başka bir protein denature edici ajan, antijen-antikor kompleksini ayırştırmak için kullanılmaktadır. Elde edilen titre, üre dirençli ve toplam IgG'yi yansıtır ve üre ile muamele edilmiş ve edilmemiş numunelerin optik yoğunluk oranları kullanılarak belirlenir (42). İlk immün yanıt sırasında, IgG antikorları, nispeten düşük avidite ile patojenin çok sayıda farklı epitopunu hedef almaktadır. Bir süre sonra ise klonal seleksiyon, sınırlı sayıda ve immünojenik açıdan baskın olan epitopa karşı yüksek avidite antikorların oluşmasına neden olmaktadır. Bu nedenle immün sistemi normal bireyler için, patojenlere karşı yönlendirilen düşük avidite yakın bir enfeksiyona işaret edebilir, fakat yüksek avidite primer bir enfeksiyonu dışlamaktadır (68).

Lizisli *T.gondii* antijenine dayanan avidite testleri şu anda yeni kazanılmış enfeksiyonları dışlamak için kullanılmaktadır;

bununla birlikte, rekombinant antijenlerin kullanımı, avidite testlerinin tanısal performansını iyileştirebilir (69). Sonuç olarak, serolojik tanı enfeksiyonun evresini tanımlamak için ilk ve en çok kullanılan yaklaşımı temsil eder (14).

IFAT: Bu test belli dalga boyunda floresan veren bileşiklerle işaretili antikolar kullanılarak lam üzerindeki takizoitlere bağlanan şüpheli serumdaki özgün antikoları immünositokimyasal yöntem ile tespit etmektedir (47). Floresan mikroskopunda incelendiğinde pozitif bir reaksiyon, *T.gondii*'lerin çevresindeki sarı-yeşil parlaklık şeklinde saptanabilir (60). DT karşılaştırıldığında, IFAT %75 duyarlılığa ve %100 özgüllüğe sahiptir (58). Laboratuvar tanısında IFA ve ELISA yöntemlerinin birlikte kullanılması faydalı bulunmaktadır (2). IFAT, canlı takizoitlerin sağlanmasının sınırlı olduğu laboratuvarlar için alternatif olup fare peritonu inokulasyonu veya hücre kültürü ile üretilen takizoitleri kullanmaktadır (58).

ISAGA: IgM-ISAGA, yenidoğanda konjenital enfeksiyon tanısı için sıklıkla tercih edilmektedir (44). IgM-ISAGA, IgM-IFA'dan hem daha hassas hem de daha spesifiktir. IgM-ISAGA testi; romatoid faktör, antinükleer antikor veya her ikisinin varlığında yanlış pozitif sonuçlara neden olmaması ile IgM-IFA'dan ayrılır (66). ISAGA metoduyla IgA, IgM, IgE antikoları tespit edilebilir (47). Ancak yenidoğanda ve fetüste IgA antikoların tespitine dayalı testler IgG antikolarına göre daha sensitiftir (44).

TEDAVİ

Bugün kullanılan tüm kemoterapötikler sadece takizoitler üzerinde etkilidir. Doku kistleri bu ilaçlara direnç göstermektedir (29). Tedavi seçeneği olarak, pirimetamin, sülfadiazin ve folinik asit kombinasyonu sıklıkla önerilmektedir. Hala tedavi dozları ve süresi konusunda tam bir anlaşmaya varılamamıştır (7). Primetaminin doza bağlı oluşturduğu kemik iliği toksisitesini önlemek için folinik asit desteği yapılır (28). Sülfonamidler arasında *T.gondii*'ye etkili olanlar sülfadiazin ve eşit oranda sülfadiazin, sülfamerazin ve sülfametazin karışımından oluşan trisülfapirimidindir (54). Sülfonamid yan etki olarak kristalüri ve oligüriye yol açtığından oluşturacağı nefrotoksisiteyi engellemek için hastanın idrar çıkışının iyi olması gerekmektedir (28).

1953'te, Eyles ve Summers toksoplazmozis tedavisinde sulfodiazin ve pyrimetamine arasındaki sinerjik etkiyi ortaya koymaktadır (64). Ancak gebeliğin ilk 16 haftasında teratojenitesi nedeniyle primetamin kullanılmamalı, bu dönemde tek başına sülfadiazin verilmelidir (51). Koryoretinit tedavisinde kortikosteroid kullanımı önerilmektedir (50). Hamilelerde kullanılabilen spiramisinin bebek enfekte olmuşsa hastalığın şiddetini azaltmadığı ancak parazitin anneden bebeğe vertikal geçişini %60 oranında önlediği bildirilmiştir (51). Akut toksoplazmozis enfeksiyonu geçiren gebeler ve konjenital toksoplazmozlu bebeklerin tedavi edilmesi gerekmektedir. Fetal enfeksiyonun önlenmesi veya doğumdan önce bebeğin tedavisinin başlanması amacıyla gebeler tedavi edilmelidir (50). Yenidoğanda IgM antikoları kaybolana kadar proflaktik tedavi önerilmektedir (28). Yapılan bir çalışmada bir yıllık kombinasyon tedavisi alan klinik toksoplazmozis bulguları olan yenidoğanlarda, uzun süreli sekeller ve yeni başlayan oküler hastalık insidansında tedavi almayan veya daha kısa süre tedavi alan hastalara kıyasla anlamlı azalma gözlenmiştir (7).

KORUNMA

İmmün yetmezliği olan hastalarda ve seronegatif hamile kadınlarda korunma büyük önem taşımaktadır (28). Toksoplazmozise yakalanmada ve korunmada, kişinin yeme alışkanlığı çok önemlidir (6). Çiğ veya az pişmiş etlerden yapılmış yiyecekler hastalık için büyük risk oluşturmaktadır (51). Çiğ yumurta yenilmemeli ve çiğ süt içilmemelidir (28). Etin 66 °C'nin üstünde pişirilmesi ve -20 °C'de 24 saat dondurulması ile doku kistleri ölmektedir (51). Kedi dışkıları %10 formolle muamele edildikten sonra atılmalıdır (50). Kedinin içeceği sular beş dakika kaynatılmalı, kedilerin toprakları her gün temizlenmelidir (70). Kedi dışkısıyla, kasaplık hayvanların yemlerinin, suluklarının, su, sebze ve meyvelerin kirlenmesi önlenmelidir (29). Çiğ et ve sebzelerle temastan sonra eller iyice yıkanmalıdır (51). Bulaşmada sinek ve hamamböceği gibi artropotların da rol oynayabileceği düşünülerek bunlarla da temastan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (71). Bulaşma yolları ve önlemler hakkında hamile kadınların eğitiminin toksoplazmozisten korunmak için etkili bir yöntem olabileceği belirtilmiştir (72).

SONUÇ

Toksoplazmozis çoğunlukla asemptomatiktir. Ancak immünsuprese kişilerde ağır seyrederek, hatta ölümlere neden olabilir. Konjenital bulaşma sonucunda gerçekleşen doğumlarda koryoretinit, hidrosefali ve serebral kalsifikasyon gibi klinik bulgular görülebilir. Toksoplazmozis tanısı biyolojik, serolojik, histolojik veya moleküler yöntemler kullanılarak konulabilmektedir. Fetal sekel oluşma riskini önlemek amacı ile gebelikten önce ve gebelik sırasında toksoplazmozis serolojisinin belirlenmesinin önemli olduğu belirtilmektedir. Gebelik öncesi kadınlarda IgG antikorunun bulunmaması, kadının gebelikte risk altında olduğunu göstermekte ve bu amaçla IgG antikor taraması önerilmektedir. Toksoplazma IgM antikorunun pozitif olan gebelerde ve konjenital toksoplazmozis kuşkusu olan yeni doğanlarda, primer ve sekonder toksoplazmozis ayırıcı tanısını yapmak için toksoplazma IgG Avidite testi yapılmalıdır. Yüksek aviditeli IgG antikorunun bulunan hastalarda akut enfeksiyonun 3-4 ay önce gerçekleştiği düşünülür. Düşük veya orta derecede aviditesi bulunan IgG antikoları ise akut enfeksiyon lehine yorumlanır. Ayrıca erken tanı ve tedavi sağlanması nedeniyle avidite testlerinin aktif kullanılmasının yararlı olacağı düşünülmektedir. Toksoplazmozise yakalanma riskinin sosyolojik ve kültürel alışkanlıklara bağlı olduğu söylenebilir. *T.gondii*'nin bulaşmasında birincil etkenin kedilerle temas olduğu sonucuna varılmıştır. Kedilerle ilişkisi olmayan kişilerde enfeksiyonun görülmesi ise; az pişmiş veya pişmemiş et tüketimine ve iyi yıkanmamış sebze ve meyvelerden enfektif formların alınmasına bağlanabilir. Bu nedenle çiğ et ile teması olan kişilere maruz kalabilecekleri bu parazit enfeksiyonu hakkında korunma eğitiminin verilmesi önerilmektedir.

* Yazarlık Katkıları

Konsept: D.B., F.E.T., Dizayn: F.E.T., Veri Toplama veya İşleme: D.B., Analiz veya Yorumlama: F.E.T., Literatür Arama: D.B., Yazan: D.B.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışma ile ilgili herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Saadatnia G, Golkar M. A review on human toxoplasmosis. Scandinavian journal of infectious diseases 2012; 44:805-14.
- Malatyah E, Yıldız İ, Tileklioğlu E, Ertabaklar H, Ertuğ S. Retrospective Analysis of T.gondii Serology Results from Adnan Menderes University Faculty of Medicine Parasitology Laboratory from 2007 to 2017. Türkiye Parazitoloji Derg 2019;43:1-4.
- Altıntaş K. Tıbbi Genel Parazitoloji ve Protozooloji. Ankara: Medical Network-Nobel; 1997. p.171-92.
- Ma J, He JJ, Hou JL, Zhou CX, Zhang FK, Elsheikha HM, et al. Metabolomic signature of mouse cerebral cortex following T.gondii infection. Parasit Vectors 2019;12:373.
- Kılıçturgay K, Gökürmak F, Töre O, Gedikoğlu S, Göral G, Helvacı S. Temel Mikrobiyoloji ve Parazitoloji. Bursa: Bursa Güneş & Nobel Tıp kitapçevleri; 1996.p.295-9.
- Saygı G. Toxoplasma gondii ve Toxoplazmoz. Temel Tıbbi Parazitoloji. Sivas: Esnaf Ofset Matbaacılık; 2002.p.71-7.
- Yıldız Ç, Akkar ÖB, Karakuş S, Cetin A, Congenital toxoplasmosis. Basic and Clinical Sciences 2015;1:62-9.
- Maršolková K, Timkovič J, Lesková V, Němčanský J, Wiedermannová HJ. Congenital central toxoplasmic chorioretinitis. Kazuistika 2018;74:114-8.
- Englander M, Young LHY. Ocular toxoplasmosis: advances in detection and treatment. International ophthalmology clinics 2011;51:13-23.
- Cuomo G, D'abrosca V, Rizzo V, Nardiello S, La Montagna G, Gaeta GB, et al. Severe polymyositis due to T.gondii in an adult immunocompetent patient: a case report and review of the literature. Infection 2013;41:859-62.
- Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toksoplazmoz. Clinical Microbiology Reviews 2012;25:264-96.
- Yiğit S, Özcan K, Tanrıverdi S, Kılıç B, Kara H. Kan donörlerinde T.gondii antikorlarının IHA yöntemi ile aranması. Türkiye Parazitoloji Derg. 1996;20:325-31.
- Eza DE, Lucas SB. Fulminant toksoplazmoz causing fatal pneumonitis and myocarditis. HIV medicine 2006;7:415-20.
- Sensini A. T.gondii infection in pregnancy: opportunities and pitfalls of serological diagnosis. Clinical Microbiology Infection 2006;12:504-12.
- Kuk S, Özden M. Hastanemizdeki dört yıllık T.gondii seropozitifliğinin araştırılması. Türkiye Parazit Derg 2007;31:1-3.
- Liu Q, Wang ZD, Huang SY, Zhu XQ. Diagnosis of toxoplasmosis and typing of Toxoplasma gondii. Parasit vectors 2015;8:292.
- Kotresha D, Noordin R. Recombinant proteins in the diagnosis of toxoplasmosis. Apmis 2010;118:529-542.
- Zadeh AE, Bamedi T, Etemadi S, Shahrakipour M, Saryazdipour KH. Toksoplazmoz as a complication of transfusion in hemodialysis patients. Iran J Ped Hematol Oncol 2014;4:22-25.
- Pinto-Ferreira F, Caldart ET, Pasquali AKS, Mitsuka-Breganó R, Freire RL, Navarro IT. (2019). Patterns of Transmission and Sources of Infection in Outbreaks of Human Toxoplasmosis. Emerging infectious diseases 2019;25:2177-82.
- Borkakoty B, Biswas D, Jakharia A, Mahanta J. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* among pregnant women in Northeast India. J Assoc Physicians India 2016;64:24-8.
- Wilking H, Thamm M, Stark K, Aebischer T, Seeber F. Prevalence, incidence estimations, and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection in Germany: a representative, cross-sectional, serological study. Sci Rep 2016;6:22551.
- Bellali H, Pelloux H, Villena I, Fricker-Hidalgo H, Le Strat Y, Goulet V. Prevalence of toksoplazmoz in France in 1998: Is there a difference between men and women? At what age do children become infected? Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique 2013;61:311-7.
- Lopes-Mori FMR, Mitsuka-Breganó R, Bittencourt LHFdB, Dias RCF, Gonçalves DD, Capobianco JD, et al. Gestational toksoplazmoz in Paraná State, Brazil: prevalence of IgG antibodies and associated risk factors. Brazilian Journal of Infectious Diseases 2013;17:405-9.
- Sarkari B, Shafiei R, Zare M, Sohrabpour S, Kasraian L. Seroprevalence and molecular diagnosis of T.gondii infection among blood donors in southern Iran. JIDC 2014;8:543-7.
- Dubey J, Lindsay D, Speer C. Structures of T.gondii tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. Clinical Microbiology Reviews 1998;11:267-99.
- Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. T.gondii: from animals to humans. International Journal for Parasitology 2000;30:1217-58.
- Güleççi E, Oktun M. Hematolojik Maligniteli Hastalarda Anti-Toxoplasma Antikorlarının Araştırılması. Türkiye Parazit Derg 2005;29:85-8.
- Kıyıldı S.N. Afyon bölgesindeki anne ve yeni doğanlarda toksoplazma antikor profilinin farklı yöntemlerle araştırılması. Afyonkarahisar: Afyon Kocatepe Univ. 2006.
- Akdaş İ. Şizofreni, bipolar affektif ve anksiyete bozukluk tanısı almış hastalarda toksoplazma gondii prevalansının serolojik ve moleküler yöntemlerle araştırılması. Eskişehir: Eskişehir Osmangazi Univ. 2013.
- David CN, Frias ES, Szu JI, Vieira PA, Hubbard JA, Lovelace J, et al. GLUT1 dependent disruption of CNS glutamate homeostasis and neuronal function by the protozoan parasite *Toxoplasma gondii*. PLoS Pathog 2016;12:e100564.
- Dubey JP, Ferreira LR, Alsaad M, Verma SK, Alves DA, Holland GN, et al. Experimental toxoplasmosis in rats induced orally with eleven strains of *Toxoplasma gondii* of seven genotypes: tissue tropism, tissue cyst size, neural lesions, tissue cyst rupture without reactivation, and ocular lesions. PLoS ONE 2016;11:e0156255.
- Ihara F, Nishimura M, Muroi Y, Mahmoud ME, Yokoyama N, Nagamune K, et al. *Toxoplasma gondii* infection in mice impairs longterm fear memory consolidation through dysfunction of the cortex and amygdala. Infect Immun 2016;84:2861-70.
- Lv L, Wang Y, Feng W, Hernandez JA, Huang W, Zheng Y, et al. iTRAQ based differential proteomic analysis in Mongolian gerbil brains chronically infected with *Toxoplasma gondii*. J Proteomics 2017;160:74-83.
- Zhou CX, Zhou DH, Elsheikha HM, Liu GX, Suo X, Zhu XQ. Global metabolomic profiling of mice brains following experimental infection with the cystforming *Toxoplasma gondii*. PLoS ONE 2015;10:e0139635.
- Brooks JM, Carrillo GL, Su J, Lindsay DS, Fox MA, Blader IJ. *Toxoplasma gondii* infections alter GABAergic synapses and signaling in the central nervous system. MBio 2015;6:e01428-515.
- Elsheikha HM, Busselberg D, Zhu XQ. The known and missing links between *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. Metab Brain Dis 2016;31:749-59.
- Torrey EF, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. Emerging infectious diseases 2003;9:1375.
- Creuzet C, Robert F, Roisin MP, Van Tan H, Benes C, Dupouy-Camet J, et al. Neurons in primary culture are less efficiently infected by *T.gondii* than glial cells. Parasitology Research 1997;84:25-30.
- Barsoum, R.S. Parasitic infections in transplant recipients. Nature Reviews Nephrology, 2006;2:490.
- Demiroglu T, Polat ZA, Çelik. Investigation of the Risk Factors Affecting T.gondii Seropositivity in Women of Reproductive Age Applying to the Maternity Clinic of Kilis State Hospital. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2015;39:299.
- Montoya JG. Laboratory diagnosis of T.gondii infection and toksoplazmoz. The Journal of Infectious Diseases 2002;185:73-82.
- Remington JS, Thulliez P, Montoya JG. Recent developments for diagnosis of toksoplazmoz. Journal of Clinical Microbiology 2004;42:941-5.

43. Sepúlveda-Arias JC, Gómez-Marin JE, Bobić B, Naranjo-Galvis, CA, Djurković-Djaković O. Toxoplasmosis as a travel risk. *Travel medicine and infectious disease* 2014;12:592-601.
44. Mıman Ö. Saygı G. *Toxoplasma gondii* ve Toxoplazmoz. *Temel Tıbbi Parazitoloji*. İstanbul:Karakış Basım Matbaacılık; 2002.p.117.
45. Montoya JG, Remington JS. Toxoplasmic chorioretinitis in the setting of acute acquired toksoplazmosis. *Clinical Infectious Diseases* 1996;23:277-82.
46. Hökelek, M. *Toxoplasma*. 1. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu; 2006 14-15 Kasım; TOBB Konferans Salonu Ankara, Türkiye.
47. Korkmaz M. Ok ÜZ. *Toxoplasmosis.Parazitolojide Laboratuvar*. İzmir: Meta Basım; 2011 p.429-52.
48. da Silva PC, Shiraishi CS, da Silva AV, Gonçaves GF, Sant'Ana DdMG, de Almeida Araújo EJ. *T.gondii*: a morphometric analysis of the wall and epithelial cells of pigs intestine. *Experimental Parasitology* 2010;125:380-3.
49. Dubey JP, Carpenter JL. Histologically confirmed clinical toksoplazmoz in cats: 100 cases (1952-1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1993;203:1556-66.
50. Özdemir B. *Toxoplasma* enfeksiyonunun tanısında *toxoplasma* igg avidite testinin yeri.\The role of *toxoplasma* igg avidity test in the diagnosis of *toxoplasma* infection. Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2006.
51. Yücel Taşan M. Düşük yapan hastalarda *toxoplasma gondii* antikorları dağılımının makroelisa tekniği ile araştırılması. Şanlıurfa: Harran Univ. 2008.
52. Abdül-Ghani, R. Polymerase chain reaction in the diagnosis of congenital *toxoplasmosis*: more than two decades of development and evaluation. *Parasitology research* 2011;108:505-512.
53. Erdoğan E, Yürük M, Sivcan E, Karaca S, Temel H, Şabanoglu T. et al. *Toxoplasmosis Şüpheli Hastalara Ait Serolojik ve Moleküler Test Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi*. *Mikrobiyol Bul* 2019;53:96-105.
54. Gökengin D. Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlara Genel Bakış. In: Serter D, Ertem E, Gökengin D. editors *Başlıca Bakteriyel, Paraziter ve Mikotik Enfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2000. p.141-153.
55. Kaynar A. Bir üniversite hastanesi kan merkezine başvuran yetişkinlerin kanlarında *toxoplasma gondii* seroprevalansının değerlendirilmesi. Ankara: Ankara Gazi Üniversitesi. 2016.
56. Sivrikaya G, Bağrıaçık EÜ. Production of *Toxoplasma gondii* in Vero cell culture. *Türkiye Parazit Derg* 2011;35:61.
57. Chatterton JM, McDonagh S, Ho-Yen DO. *Toxoplasma tachyzoites* from cell culture are more appropriate in some situations. *J Clin Pathol* 2010;63:438-40.
58. Udonsom R, Buddhirongawatr R, Sukthana Y. Is Sabin-Feldman dye test using *T. gondii* tachyzoites from animal inoculation still the best method for detecting *T.gondii* antibodies? *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2010;41:1059.
59. Kuman A, Altıntaş N. Protozoon hastalıkları. *İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi*; 1996.p.79-100.
60. Özcel A, Altıntaş N. *Parazit Hastalıklarında Tanı*. Türkiye Parazitoloji Derneği. Yayın no:15 Bornova İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 1997.p.400-401
61. Desmonts G, Remington JS. Direct agglutination test for diagnosis of *Toxoplasma* infection: method for increasing sensitivity and specificity. *Journal of Clinical Microbiology* 1980;11:562-8.
62. Montoya JG, Berry A, Rosso F, Remington JS. The differential agglutination test as a diagnostic aid in cases of *toxoplasmic lymphadenitis*. *Journal of Clinical Microbiology* 2007;45:1463-8.
63. Holliman R, Barker K, Johnson JD. Selective antenatal screening for *toxoplazmoz* and the latex agglutination test. *Epidemiology&Infection* 1990;105:409-14.
64. İrtegün S. Elazığ ilinde hastane çalışanları ve sağlık yüksek okulu öğrencilerinde *toxoplasma gondii* yayınlığının ELISA yöntemi ile belirlenmesi. Elazığ: Fırat Univ. 2016.
65. Korkmaz M. Ok ÜZ. *Toxoplasmosis.Parazitolojide Laboratuvar*.İzmir: Meta Basım; 2011.p.219.
66. Desmonts G, Naot Y, Remington JS. İmmünoglobulin M-immünosorbent agglutination assay for diagnosis of infectious diseases: diagnosis of acute congenital and acquired *Toxoplasma* infections. *Journal of Clinical Microbiology* 1981;14:486-91.
67. Fung JC, Tilton RC. TORCH serologies and specific IgM antibody determination in acquired and congenital infections. *Annals of Clinical &Laboratory Science* 1985;15:204-11.
68. Curdt I, Praast G, Sickinger E, Schultess J, Herold I, Braun HB, Christ HM. Development of fully automated determination of marker-specific immünoglobulin G (IgG) avidity based on the avidity competition assay format: application for Abbott Architect cytomegalovirus and Toxo IgG Avidity assays. *Journal of clinical microbiology* 2009;47:603-13.
69. Elyasi H, Babaie J, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP, Zare M, Sadeghiani G, et al. Use of dense granule antigen GRA6 in an immünoglobulin G avidity test to exclude acute *T.gondii* infection during pregnancy. *Clinical and Vaccine Immünology* 2010;17:1349-55.
70. Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, Maguire JH, Lynfield R, Stechenberg B, et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *T.gondii* infection. *The New England Journal of Medicine* 1994;330:1858-63.
71. Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M. Unat'ın Tıp parazitolojisi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları; 1995.p.206-8.
72. İnci A, Yener C, Güven D. Bir devlet hastanesinde gebe kadınlarda *toxoplasma*, rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansının araştırılması. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2014;7:143-6.