

T.C.

**FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ VETERİNER PROGRAMI
PARAZİTOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**ELAZIĞ İLİNDE HASTANE ÇALIŞANLARI VE SAĞLIK YÜKSEKOKULU
ÖĞRENCİLERİNDE TOXOPLASMA GONDİİ YAYGINLIĞININ ELISA
YÖNTEMİ İLE BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sinan İRTEGÜN

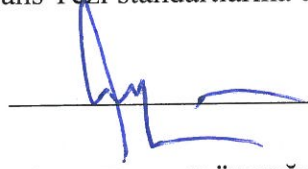
ELAZIĞ-2016

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

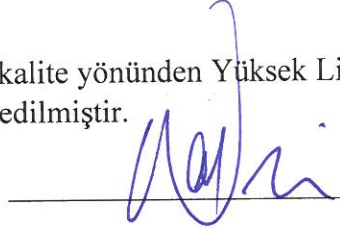


Prof. Dr. Ergün KÖROĞLU

Parazitoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

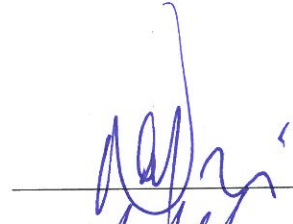
Prof. Dr. Nazir DUMANLI



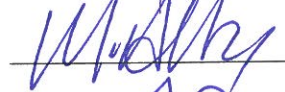
Danışman

Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Nazir DUMANLI



Prof. Dr. Münir AKTAŞ



Doç. Dr. İbrahim BALKAYA



TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, dört yıl boyunca değerli bilgilerini benimle payşalaşan, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemi asla unutmayacağım saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Nazir DUMANLI'ya, tez çalışmalarım süresince her türlü desteği esirgemeyen Prof. Dr. Sami ŞİMŞEK'e, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. Mustafa KAPLAN'a, Anabilim dalında görevli değerli hocalarım Prof. Dr. Ergün KÖROĞLU, Prof. Dr. Münir AKTAŞ ve Prof. Dr. Cem Ecmel ŞAKİ'ye, Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Sezayi ÖZÜBEK ve doktora öğrencisi Veteriner Hekim Harun Kaya KESİK'e teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan değerli eşim Çiğdem ALDOĞAN İRTEGÜN ve bu süre boyunca kendisini yalnız bırakmak zorunda kaldığım canım kızım Mihrimah Ela İRTEGÜN'e ömrüm boyunca minnettar kalacağım.

İÇİNDEKİLER

II. Onay Sayfası.....	ii
III. Teşekkür.....	iii
IV. İçindekiler.....	iv
V. Tablo Listesi	vii
VI. Şekil Listesi.....	viii
VII. Kısaltmalar Listesi.....	ix
1. Özet.....	1
2. Abstract	3
3. Giriş.....	5
3.1. Tarifi ve Önemi	5
3. 2. Tarihçe ve Sınıflandırma	6
3. 3. Morfoloji, Moleküler Yapı ve Yaşam Döngüsü	8
3. 3. 1. Trofozoit	9
3. 3. 2. Doku kistleri ve Bradzoitler	10
3. 3. 3. Ookist	11
3. 3. 4. Moleküler Yapı	12
3. 3. 5. Yaşam Döngüsü	15
3.4. İnsanlara Bulaş Yolları, Yayılış ve Kongenital Enfeksiyon	18
3.5. Patogenez	21
3.6. Patoloji	23

3. 6. 1. Lenf Nodülleri	23
3. 6. 2. Göz	23
3. 6. 3. Merkezi Sinir Sistemi (MSS).....	24
3. 6. 4. Diğer Organlar	24
3.7. Toxoplasmosisin Kliniği	24
3. 7. 1. İmmun Sistemi Sağlam Kişilerde Toxoplasmosis	24
3. 7. 2. İmmun Sistemi Baskılanmış Kişilerde Toxoplasmosis.....	25
3. 7. 3. Oküler Toxoplasmosis	25
3. 7. 4. Kongenital Toxoplasmosis	26
3.8. Hayvanlarda Toxoplasmosis	27
3.9. Tanı.....	28
3.9.1. Direk Tanı Yöntemleri	28
3.9.1.1. <i>T gondii</i> izolasyonu	28
3.9.1.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR).....	29
3.9.1.3. Histolojik Tanı	29
3.9.2. İndirek Tanı Yöntemleri	29
3.9.2.1. Sabin-Feldman Boya Testi (Dye-test).....	29
3.9.2.2. İndirekt Hemaglutinasyon Testi (IHAT).....	29
3.9.2.3. Kompleman Fiksasyon Testi (KFT).....	30
3.9.2.4. Lateks Aglutinasyon Testi (LAT).....	30
3.9.2.5. Presipitasyon	30

3.9.2.6. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA).....	30
3.9.2.7. Enzyme Linked Immunofiltration Assay (ELIFA).....	32
3.9.2.8. Vitek Immuno Diagnostic Assay System (VIDAS).....	32
3.9.2.9. Toxoplasmin Deri Testi	33
3. 9. 3. Gebelerde Toxoplasmosis Tanısı	33
3. 10. Tedavi.....	34
3. 11. Korunma	34
4. Gereç ve Yöntem	36
4.1. Kan Örneklerinin Toplanması	36
4. 2. Toplanan Kan Örneklerinin İşlenmesi	37
5. Bulgular	39
6. Tartışma	44
7.Kaynaklar	49
8.Özgeçmiş... ..	59

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Çalışmanın yürütüldüğü odaklar ile bu odaklarda çeşitli meslek gurubu mensuplarından toplanan örnek sayıları	37
Tablo 2.	Örneklerin toplandığı merkezlerdeki, meslek gruplarında IgG seropozitifliği	39
Tablo 3.	Örneklerin toplandığı merkezlerdeki, meslek gruplarında IgM seropozitifliği	40
Tablo 4.	Mesleklere göre anti- <i>T. gondii</i> IgG ve IgM antikorlarının dağılımı.....	40
Tablo 5.	Yaş gruplarına göre anti- <i>T. gondii</i> IgG ve IgM antikorlarının dağılımı	41
Tablo 6.	Cinsiyet'e göre anti- <i>T. gondii</i> IgG ve IgM antikorlarının dağılımı.....	41
Tablo 7.	Kedi besleme alışkanlığına göre anti- <i>T. gondii</i> IgG ve IgM antikorlarının dağılımı.....	42
Tablo 8.	Pişmemiş et tüketim alışkanlığına göre anti- <i>T.gondii</i> IgG ve IgM antikorlarının dağılımı.....	42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	<i>Toxoplasma gondii</i> trofozoiti.....	9
Şekil 2.	<i>Toxoplasma gondii</i> trofozoitinin elektron mikroskopta görünümü.....	10
Şekil 3.	<i>Toxoplasma gondii</i> ookisti.....	12
Şekil 4.	<i>Toxoplasma gondii</i> takizoiti.....	14
Şekil 5.	Apikal bölge transmisyon elektron mikroskop görüntüsü.....	14
Şekil 6.	<i>Toxoplasma gondii</i> takizoiti ve bradzoiti.....	15
Şekil 7.	<i>Toxoplasma gondii</i> 'nin yaşam döngüsü.....	17
Şekil 8.	Konak hücrenin <i>Toxoplasma gondii</i> tarafından invazyonu.....	23
Şekil 9.	Anti- <i>Toxoplasma gondii</i> pozitifliği yönünden incelenen kan örneklerinin toplandığı merkezler.....	36



KISALTMALAR LİSTESİ

n	:	Örnek Sayısı
µl	:	Mikrolitre
µm	:	Mikrometre
EEAH	:	Elazığ Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
HDH	:	Harput Devlet Hastanesi
KDH	:	Kovancılar Devlet Hastanesi
KADH	:	Karakoçan Devlet Hastanesi
PDH	:	Palu Devlet Hastanesi
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
EDTA	:	Etilendiamintetra-asetik asit
gDNA	:	genomik DNA
HCl	:	Hidroklorik asit
IFAT	:	İndirek Floresan Antikor Testi
ml	:	Mililitre
pH	:	Potansiyel hidrojen
PZR	:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu

1. ÖZET

Toxoplasma gondii yeryüzünde çok yaygın olup esas konağı kedi ve Felidae ailesine bağlı diğer kedigiller, ara konakları ise insan dahil hemen tüm memeli ve kanatlılardır. Zorunlu hücre içi paraziti olup esas konağın bağırsak epitel hücrelerinde, ara konakların ise çekirdeksiz hücreler hariç tüm organ ve doku hücrelerinde gelişip çoğalabilir.

Hastalığın bulaşmasında rol oynayan üç farklı gelişme formu; kedi ve kedigiller tarafından tabiata atılan ve sporlanarak efektif hale gelen ookistler içerisindeki sporozoitler ile ara konak bünyesinde bulunan takizoit ve bradzoitlerdir.

Ara konakların et ve et ürünleri insanların *Toxoplasma* enfeksiyonuna maruz kalmasına sebep olan primer kaynaklardan biridir. Fekal-oral ve transplasental geçiş ek olarak kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ile enfekte organ transplantasyonu ve laboratuvar kazaları şeklinde geçiş de söz konusu olabilir.

Bu araştırma Elazığ merkez ve ilçelerinde bulunan 5 farklı hastanede çalışan doktor, hemşire ve aşçılar ile bu hastanelerde staj yapan Fırat Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu son sınıf öğrencilerinden oluşan gönüllü grubu arasında toksoplazmosisin varlığı ve yaygınlığının belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Herbiri 25'er kişiden oluşan doktor, hemşire, aşçı ve öğrencilerden toplanan 100 kan örneği anti-*T. gondii* IgM ve IgG antikorlarının varlığı yönünden ELISA ile incelenmiştir.

Toxoplasma gondii yönünden incelenen 100 örneğin 27'sinde IgG, 14'ünde ise IgM pozitif bulunmuştur. En yüksek IgG seropozitifliği hemşirelerde (%68) görülmüş, bunu aşçılar (%32) ve doktorlar (%8) izlemiş, stajyer öğrencilerde pozitiflik saptanmamıştır. IgM seropozitifliğinin ise doktor ve öğrenciler (%20) ile aşçı ve hemşireler (%8) şeklinde sıralandığı görülmüştür. *T.gondii* 'ye karşı 18-25 yaş arası 27 kişiden 1'i, 26-30 yaş arası 23 kişinin 11'i, 31 yaş ve üzeri 50 kişinin 14'ü IgG pozitif bulunmuştur.

Bu meslek gruplarındaki kişilerin beslenme ve pet hayvan besleme alışkanlıkları ile toksoplazmosis seropozitifliği arasındaki ilişki araştırılmış; pişmemiş et yeme

alışkanlığı bulunan ve bulunmayanlarda sırası ile %31.2, ve %23.5 IgG pozitiflik saptanmış, bu oranların kedi besleme alışkanlığı bulunan ve bulunmayanlarda sırası ile %28.3 ve %22.5 olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak bu çalışma ile Elazığ Merkez ve ilçelerinde bulunan 5 farklı hastanede çalışan personel ile stajyer öğrenciler arasında toxoplasmosisin varlığı ve yayılışı serolojik olarak ortaya konmuş; meslek ve yaş grupları ile yemek yeme alışkanlığı ve pet hayvanları ile temasın toxoplasmosisin yayılışı üzerine etkisi konularında epidemiyolojik veriler elde edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Hastane çalışanları, öğrenciler, *Toxoplazma gondii*, ELİSA



2. ABSTRACT

INVESTIGATION OF SEROPREVALANCE OF TOXOPLASMA GONDII IN HOSPITAL STAFF AND HEALTH SCHOOL STUDENTS IN ELAZIĞ BY ELISA

Toxoplasma gondii is quite common on earth; definitive hosts are cat and other cats belonging to Felidae family, and intermediate hosts are all mammals (including human) and birds. It is an obligatory intracellular parasite and it can develop in epithelial cells of definitive host, and excluding anucleated cells, in all organ and tissue cells of intermediate hosts.

Three development forms having a role in the infection which are infected oocysts produced by the cats and tachyzoites and bradyzoites in the intermediate hosts.

Meat and meat products of intermediate hosts are one of the primary sources that cause people to be exposed to *Toxoplasma* infection. Laboratory accident, infected organ transplantation, blood and blood product transfusion and fecal-oral and transplacental infection may be the infection route.

This study was conducted on the purpose of determining the existence and prevalence of toxoplasmosis among the voluntary group consisting of physician, nurses and cooks working in the 5 different hospitals in the city center and districts of Elazığ, and final year students who do internship in these hospitals and who are also students of Health Occupation High-School of Firat University.

A total of 100 blood samples, which were drawn from the physician, nurses, cooks and students each consisting of 25, are examined by ELISA for the existence of anti-*T. gondii* IgM ve IgG antibodies.

In 27 out of 100 samples which examined for *Toxoplasma gondii* IgG was detected positive, and 14 out of them was detected positive for IgM. The highest IgG seropositivity was seen in nurses (68%), it was followed by cooks (32%) and physician (8%), and no positivity was detected in students. It was observed that IgM seropositivity was ranged in order of physician and trainees (20%) and cooks and nurses (8%). One of 27 people aged between 18-25; 11 of 23 people aged between 26-30; and 14 of 50 people aged 31 and older were detected IgG positive for *T.gondii*.

Relation between toxoplasmosis seropositivity and feeding habits of these occupational groups and animal feeding habits of them is researched; In ones who have habit of eating raw meat and not, respectively 31.2% and 23.5% IgG positivity was detected. These percentage was respectively 28.3% and 22.5% in ones who has the habit of having a cat or not.

As a result, existence and spread of toxoplasmosis among the staff and students, who work in 5 different hospitals in the city center and districts of Elazığ, were revealed serologically by this study; epidemiological data were obtained for the matters about the effects of eating habits, occupational and age groups and contact with pets over the spread of toxoplasmosis.

Key Words: Hospital staff, student, *Toxoplazma gondii*, ELISA

3. GİRİŞ

3.1. Tarifi ve Önemi

Toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii* tarafından oluşturulan, enfekte ara konak memeli ve kanatlılarda bulunan trofozoit veya bradzoitlerin veya son konak kedi ve diğer Felidae'lerin dışkıları ile tabiata atılan ve sporlanarak enfektif hale gelen ookistlerin oral yolla alınmasıyla insanlara bulaşan protozoer bir enfeksiyondur. Doğumu takiben hayatın herhangi bir döneminde meydana gelebilecek olan bu enfeksiyona sonradan kazanılan toxoplasmosis adı verilir. Gebelik esnasında enfeksiyona yakalanan kadınlarda birçok organ ve dokuda endodiogeni yoluyla oluşan trofozoitler transplasental yolla anneden foetüse intikal ederek kongenital enfeksiyona yol açabilir. Kongenital toxoplasmosis anomali ve abortus ile sonuçlanabilen protozoer bir enfeksiyondur (1).

Toxoplasma gondii dünyanın her tarafında yaygın olarak görülür. Bu parazite ilk defa *Cytenodactylus gondi* adlı kemiricide rastlanmış ve *Toxoplasma gondii* olarak isimlendirilmiştir (2). Toxoplasmosis, dünyanın her tarafında insan memeli ve kanatlılarda yaygın olarak görülür. Türkiye'de de oldukça yaygındır. Bu hastalığa sebep olan *T. gondii*'nin ara konakları insan da dahil tüm memeli ve kanatlılar, esas konağı ise kedi ve kedigillerdir (3, 4)

Toxoplasma gondii zorunlu hücre içi bir protozoondur. Gebelik esnasında enfeksiyona yakalanan annelerde fötüse intikal eden etkenler, yavruda önemli patolojik lezyonlara yol açarak düşük, ölü doğum ya da gizli, ve ya açık toxoplasmosisli yavru doğumuna sebep olabilirler (5).

Sonradan kazanılan toxoplasmosis, genellikle subklinik bir seyir gösterir ancak immun sistemi baskılanmış kişilerde ciddi klinik belirtilere yol açabilir (5, 6). Bu gibi vakalarda pnomoni, myokardit, nekrotizan ensefalit ve korioretinit gelişebilir. Gebelik esnasında oluşan akut enfeksiyonlara bağlı kongenital toxoplasmosis gelişebilir. Kongenital toxoplasmosis sıklığının 1000 doğumda 1 ile 12 arasında olduğu bildirilmiştir (7, 8).

Primer enfeksiyonlarda, sağlıklı erişkinlerde asemptomatik olup nadiren ateş, halsizlik, baş ağrısı ve lenfadenopati gibi klinik belirtiler ortaya çıkabilir. İnsanlar kedi

dışkıları ile etrafa yayılan ookistlerle kontamine yiyecek ve içecekler, pseudookist içeren pişmemiş veya az pişmiş etler ve çiğ süt ve yumurta ile olduğu gibi kan transfüzyonu ve organ nakli sonucu da enfekte olabilirler (9, 10).

Kongenital enfeksiyon şekillenmiş annelerin fötüslerinde herhangi bir lezyon oluşmayabilir, abortus ve intrauterin ölüm görülebilir, açık veya gizli toxoplasmosisli yavrular doğabilir ve hayatın ileri dönemlerinde sağırılık ve siroza yol açabilir (11). Gebelik öncesi dönemde akut toxoplasmosis geçirmiş annelerde kongenital enfeksiyon riski çok düşüktür. Gebelik döneminde şekillenen akut enfeksiyonların, fötüs üzerindeki olumsuz etkilerinin yanında annede tromboflebit ve astım riskini de artırdığı belirlenmiştir (12).

Kongenital toxoplasmosis gebelik esnasında enfeksiyona yakalanan anneden trofozoitlerin plasental yolla yavruya geçmesi ile şekillenir (13). Bulaşma daha çok son konak olan kedi ve kedigillerin dışkıları ile tabiata atılan ve sporlanarak enfekte hale gelen ookistlerin kontamine besin, içme suları, toprak, kirli eller veya tırnak kiri yolu ile ağızdan alınması veya enfekte hayvanlara ait kistli etler ile süt ve yumurtaların çiğ ya da az pişmiş yenmesiyledir. Gebelik döneminde annenin geçirdiği toxoplasmosise bağlı olarak şekillenen kongenital bulaşma klinik açıdan da önemli bir bulaş yoludur (14-18).

Enfeksiyonun insanlara bulaşmasında köpeklerin rolü çok düşüktür. Enfekte kedi dışkıları ile kontamine olmuş toprakta yatmak suretiyle ookistleri vücuduna bulaştıran köpeklerle temas eden insanların enfeksiyona yakalanabileceği belirtilmiştir (19).

3. 2. Tarihçe ve Sınıflandırma

Toxoplasma gondii memelilerden kuşlara kadar çok sayıda canlı türünde enfeksiyona sebep olan zorunlu hücre içi bir protozoondur. Toxoplasmosis değişik organ ve dokularda nekrozlara ve granülomların gelişmesine yol açan bir hastalıktır (20). Parazit ilk kez 1908 yılında Nicole ve Monceoux tarafından Afrika'da *Ctenodactylus gondii* adı verilen bir yabani kemiriciden izole edilmiş, bu tarihten sonra değişik türde evcil ve yabani hayvanlarda da rastlanmıştır (1, 21). *Toxoplasma gondii*'nin coccidian yapısı Wanko ve arkadaşları tarafından 1962 yılında tanımlanmıştır (22), kesin konağın kediler olduğu 1970 yılına kadar saptanamamıştır (23). İlk insan

vakası oküler toxoplasmosis olarak 1923 yılında 11 aylık bir bebekte gösterilmiş, 1937’de etkenin intrauterin bulaş ve yeni doğanlarda ensefalit yaptığı ortaya konmuş, 1939 yılında hayvanlardaki enfeksiyonların tek türe (*T. gondii*) ait olduğu bildirilmiş, 1940 yılında erişkinlerde de ölümcül seyredediği saptanmıştır. Asemptomatik kişilerde *T. gondii* kistlerinin varlığı 1945’de gösterilmiş, 1949 yılında toxoplasmosisin erken tanısına yönelik immünolojik bir test (dye-test) geliştirilerek uygulamaya konmuş, 1959’da farelerde tekrarlayan kongenital bulaş saptanmıştır. Enfekte hayvan etinin, toxoplasmosiste bulaş kaynağı olabileceği 1960’da saptanmış, 1970’te son konağın kedigiller olduğu ortaya konmuştur. Geçmiş yıllarda insan enfeksiyonlarına sebep olduğu defalarca gösterilmiş, 1968’de maligniteli kişilerde hayatı tehlikeye sokan bir enfeksiyon etkeni olduğu ortaya konmuş, AIDS vakalarında nüks enfeksiyonlar bildirilmiştir (23, 24).

Hayvanlarda toxoplasmosis konusundaki yayınlar 60 yıl öncesine dayanmakta olup, koyunlarda ilk ciddi araştırmalar 1942 yılında yapılmıştır (25).

Türkiye’de *T. gondii* ilk kez 1950 yılında bir köpekte bulunmuş, insanlardaki varlığı 1953 yılında nekropside saptanmış, insan, köpek ve koyunlarda ilk izolasyon Ekmen ve Altıntaş tarafından 1973 yılında gerçekleştirilmiş ve bu türün Türkiye’deki yaygınlığı birçok serolojik çalışma ile ortaya konmuştur (20).

Toxoplasma gondii’nin taksonomisi aşağıdaki şekildedir (26).

Phylum: Apicomplexa; Levine, 1970

Class: Sporozoasida; Leukart, 1879

Subclass: Coccidiasina; Leukart, 1879

Order: Eimeriorina; Leger, 1911

Family: Toxoplasmatidae; Biocca, 1956

Genus: *Toxoplasma*, Nicolle and Manceaux, 1909

Species: *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma soyuna bağlı tek tür *T. gondii* olup, son yıllarda yapılan moleküler genetik çalışmalarla da, *T. gondii*’nin bu soya bağlı tek tür olduğu teyit edilmiştir. İnsan ve hayvan populasyonlarından izole edilen parazitler incelenerek yapılan genetik

analizler, üç klonal genotip grubu olduğunu göstermiştir. Bunlar Tip I, Tip II ve Tip III genotipleridir. İnsan toxoplasmosisine sebep olan genotipin daha çok Tip I olduğu, genellikle AIDS’li hastalarda ortaya çıkan nüks enfeksiyonların ise Tip II tarafından oluşturulduğu saptanmış, Tip III’ün hayvanlarda daha yaygın olduğu, insanlarda ise nadiren görüldüğü bildirilmiştir (18, 27, 28).

3. 3. Morfoloji, Moleküler Yapı ve Yaşam Döngüsü

Toxoplasma gondii’nin diğer protozoonlardan farklı olarak üç değişik enfektif formu vardır. Bunlar kedi ve kedigillerin bağırsaklarında seksüel gelişme sonucu teşekkül eden ve dışkıları ile tabiata atılan ookistler içerisinde oluşan sporozoitler ile ara konakların çeşitli organ ve doku hücreleri içerisinde endodiogeni neticesi oluşan trofozit veya takizoitler ve yine ara konakların dokularında teşekkül eden pseudookistler içerisinde bulunan bradzoit veya kistozoitlerdir. Bu gelişme formlarına ilave olarak, son konak kedilerin bağırsak epitellerinde aseksüel şizogoni sonucu oluşan şizontlar içerisinde merezoitler ve seksüel gametogoni sonucu oluşan gametosit ve gametler de diğer gelişme formlarıdır (22, 27, 29).

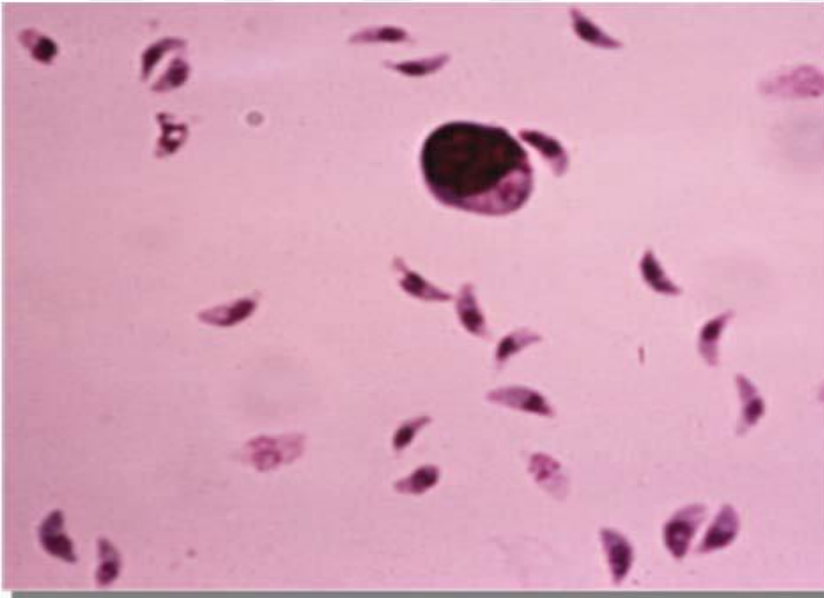
Ara konakları insan da dahil tüm memeliler ve kanatlılar, son konakları ise evcil kedi ve Felidae ailesine bağlı diğer fertlerdir. İki ayrı aseksüel formu vardır. Trofozoit olarak adlandırılan ilk formu enfeksiyonun başlangıcında çekirdeksiz hücreler hariç birçok organ ve doku hücrelerini enfekte edebilir. Çok hızlı bir şekilde çoğalır ve hücrelerin ölümüne sebep olur. Bradzoit olarak adlandırılan ikinci aseksüel form ise yavaş bir şekilde çoğalır. Kistleri oluşturur. Kistler daha çok beyin ve kaslarda olmak üzere akciğer ve diğer dokularda şekillenir. Trofozoit safhası akut enfeksiyon döneminde, kist içerisinde uzun süre ve yavaş bir şekilde üreyen bradzoitler ise latent enfeksiyon döneminde görülür. Kedi ve kedigillerde bir taraftan ince bağırsak epitel hücrelerinde enteroepitelial siklus olarak adlandırılan şizogoni ve gametogoni yolu ile çoğalırken, diğer taraftan bağırsaklardaki gelişme ile eş zamanlı olarak, ara konaklarda bahsedilen aynı organ ve dokularda da gelişip çoğalırlar. İşte bu özelliğinden dolayı kedi ve kedigiller *T. gondii*’nin hem ara hem de son konağı durumundadırlar (30, 31).

Kediler *T.gondii*’nin üç enfektif formundan (trofozoit, bradzoit, sporozoit) her hangi biri ile enfeksiyonu takiben ookist üretmeye başlarlar. Dışkıyla tabiata atılan

ookistler dış ortamda aseksüel sporogoni safhasını geçirerek sporlanmış ookistleri oluştururlar. Sporlanmış ookistler içerisinde 2 sporokist ve her sporokist içerisinde 4 sporozoit bulunur (32).

3. 3. 1. Trofozoit: Takizoid ve endozoid olarakta adlandırılır ve akut enfeksiyon döneminde görülür (33, 34). Trofozoitler hücre içerisinde endodiogeni (iç tomurcuklanma) ile çoğalır. Muz ve yarım ay şeklindeki trofozoitlerin büyüklüğü 4-7 µm x 2-4 µm'dir (34).

Trofozoit form aktif penetrasyon ile hücreleri istila edebilen formdur. Girdikleri hücrede ilk önce sitoplazmik vakuol oluştururlar, burada sürekli çoğalarak, konak hücrenin parçalanmasına neden olurlar. Daha sonra serbest kalan takizoitlerin bir kısmı komşu hücreleri işgal eder, bir kısmı da makroajlar tarafından fagosit edilirler. Sonra kan ve lenf yolu ile en sık santral sinir sistemi, göz, iskelet, kalp kası, plasenta gibi dokulara yayılırlar. Kuvvetli inflamatuvar reaksiyona ve doku yıkımına sebep olan takizoitler, hastalığın kliniğinden sorumludur. Bu form primer enfeksiyon veya reaktivasyon sırasında görüldüğünden, saptanması aktif enfeksiyon işareti olarak kabul edilir (5, 34, 36).

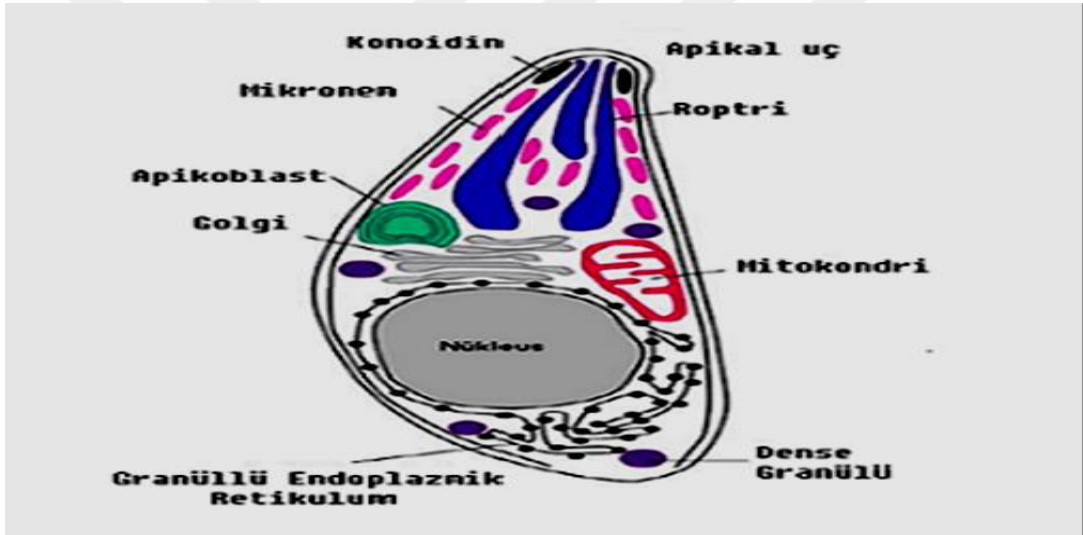


Şekil 1. *Toxoplasma gondii* trofozoiti (37).

Elektron mikroskopik yapısında değişik organel ve inklüzyon cisimciklere sahip olduğu görülmektedir. Bunlar pelikül (Dış zar), apikal ring, polar ring, konoid,

roptri, mikronem, mikropor ve diğer sitoplasmik organellerdir. Orta kısımda büyük bir çekirdek yer alır (21, 27, 31, 32, 38).

Hastalığın akut döneminde görülen proliferatif formu (trofozoit), konak vücudunda hemen her tip çekirdekli hücreye aktif penetrasyonla girer ve orada hayatını sürdürebilir. Monosit, makrofaj ve dendritik hücrelere giren takizoitler immun sistemden kaçarak tüm vücuda yayılırlar. Özellikle kan-beyin bariyerini ve kan-plasenta bariyerini geçerek beyin ve fetusa ulaşırlar. Kan ve lenf yoluyla santral sinir sistemi, göz, iskelet ve kalp kasları gibi birçok doku ve organa ulaşırlar. Böylece hücre ölümü, komşu hücrelere invazyon ve bütün vücutta enfeksiyon oluşturabilirler. Takizoitler immün sistemin normal ve etkin olduğu durumlarda bradzoitlere dönüşürler (31, 39).



Şekil 2. *Toxoplasma gondii* trofozoitinin elektron mikroskopta görünümü (16).

İnsanlarda çeşitli sekret ve ekskretlerden izole edilmiştir. Trofozoitlerin bu sıvılarda yaklaşık bir hafta canlılığını muhafaza ettiği ve bulaş için ortalama 10 trofozoitin mukozayı geçmesinin yeterli olduğu saptanmış (40) ve dış şartlara son derece dirençsiz olduğu bildirilmiştir (33).

3. 3. 2. Doku kistleri ve Bradzoitler: Ara konakların çeşitli organ ve dokularında rastlanan doku kistleri içerisinde bradzoitler yer alır. Bradzoitlerin büyüklüğü 1.5-7 μm olup morfolojik olarak trofozoitlere bezerler. Doku kistlerine daha çok beyin, göz gibi hayati öneme haiz organlar ile kaslarda rastlanır. Etrafı kalın bir duvarla çevrilmiştir. Kistlerin büyüklüğü içerdiği bradzoit sayısına göre değişir.

Yeni kistler yalnızca iki bradzoit içerir ve 10µm büyüklüğündedir. Çoğu konağın yaşamı boyunca canlılıklarını sürdüren daha eski kistler yüzlerce hatta binlerce bradzoit içerir, 100µm ve daha büyük olabilir. İmmun sistemi baskılanmış breylerde kistlerin yırtılması ile açığa çıkan bradzoitler takizoitlere dönüşür ve enfeksiyon nüks eder (31, 32, 34).

Takizoitler hedef hücreye girdiklerinde bradizoit formuna dönüşürler. Takizoit ve bradzoitler yapısal ve fenotipik olarak farklıdır. Takizoitlerin bradizoitlere dönüşümünde in vivo ve in vitro olarak interferon (IFN), nitrik oksit (NO), ısı şok proteini (hsp), pH ve ısı değişimleri gibi faktörler sorumlu olabilir (22, 41).

Bradizoitler morfolojik olarak trofozoitlere benzer ancak bazı farklılıklar saptanmıştır. Bradizoitlerin çekirdeği arka uca yakındır ve çok sayıda glikojen taneciği içerirler. Trofozoitlerde bunlar belirsizdir veya bulunmaz. Proteolitik enzimlere bradzoitlerin daha dirençli olduğu saptanmıştır (30, 42). Bradzoitlerin varlığı kronik enfeksiyonun göstergesidir. Doku kistleri içerisinde yavaş bir şekilde ikiye bölünme yoluyla çoğalan bu etkenler hastalığın yayılışında önemli rol üstlenirler (39).

Bradzoitler mide asidine ve dış faktörlere kısmen dayanıklıdır (16). Takizoitlerin peptik sıvıda birkaç dakika içinde öldükleri, bradizoitlerin ise 3-6 saat kadar canlı kalabildikleri (43), doku kist duvarının parçalanması ile serbest kalan bradzoitlerin midede canlılıklarını yitirmedikleri saptanmıştır (44).

3. 3. 3. Ookist: Ookistler sadece son konak kedi ve kedigillerin ince bağırsağında oluşur. Enfekte gelişme formlarından herhangi birinin kedi tarafından alınmasından sonra ince bağırsakta aseksüel ve seksüel üreme döngüleri başlar. Neticede oluşan ookist, dışkı ile dış ortama atılır, sporlanmamış bu ookistler 10-12 µm çaptadır ve henüz enfeksiyöz değildir. Bulunduğu dış çevrenin ısı ve oksijen miktarına bağlı olarak çapları bir miktar artan ookistler (11-13 µm) 1-21 gün içinde sporlanarak enfektif hale geçerler. Ookistlerin içinde 6X8 µm boyutlarında elips şeklinde iki adet sporokist ve her sporokist içerisinde dört adet sporozoit bulunur. Sporozoitler 2X6-8

μm büyüklükte olup takizoitlere benzer (29, 22).



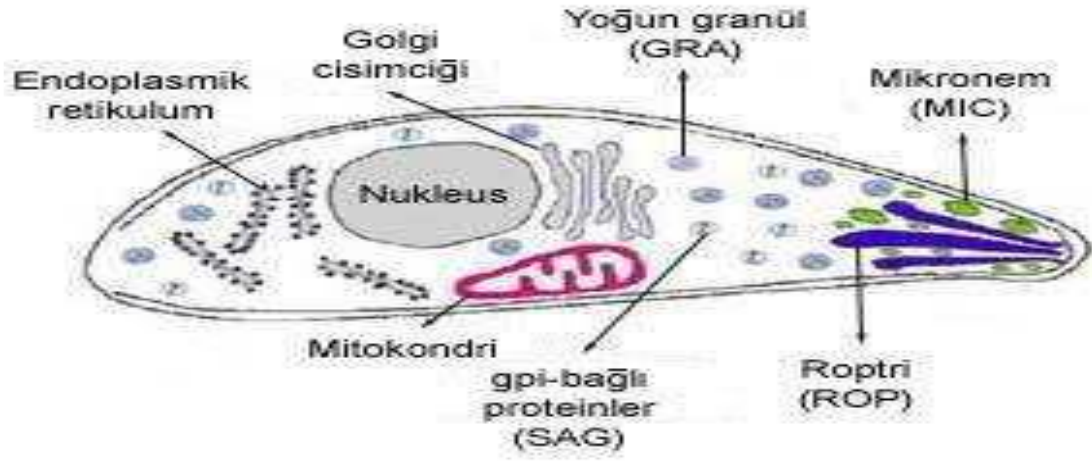
Şekil 3. *Toxoplasma gondii* ookisti (37).

3. 3. 4. Moleküler Yapı: *T. gondii* genomunun kedilerde gözlenen seksüel döngü dışında, haploit yapıda olduğu görülmüştür. Suşlar arası çok az varyasyon gösteren 14 kromozomu olduğu ve nükleer genomun ortalama 80 milyon nükleotid içerdiği (80 Mb) saptanmıştır (45, 46). Ayrıca ekstra kromozomal 35 kb büyüklüğünde sınırlı protein ekspresyon kapasitesi olan sirküler DNA'ya sahip olduğu bulunmuştur (apikoplast). *T. gondii*'nin patolojik etkilerinin nükleer genomu tarafından kodlanan proteinlerle oluştuğu belirlenmiş, ToxoDataBase (*T. gondii* veri tabanı) *T. gondii* RH ve ME49- B7 adlı suşlara ait bütün genomik verileri içerdiği bildirilmiştir (47).

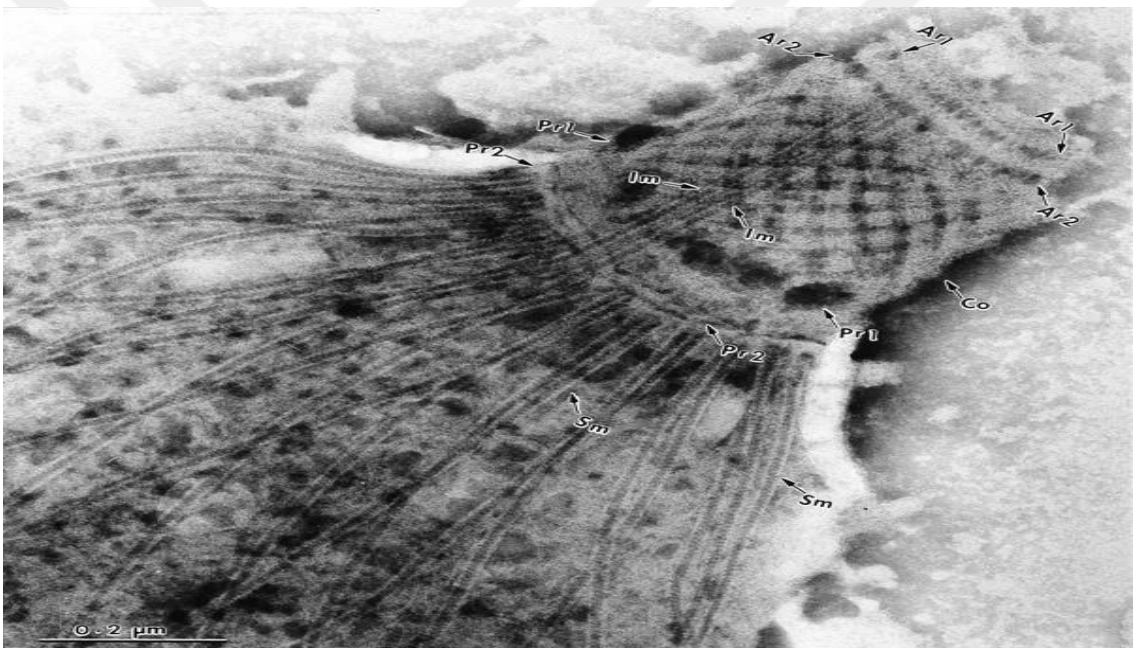
Toxoplasma takizoitleri yapısal olarak çeşitli organellere sahiptir. Bunlar pelikul, apikal halka, polar halka, konoid, roptriler, mikronemler, mikropor, mitokondri, alt pelikuler mikrotubuller, endoplazmik retikulum, golgi kompleks, ribozomlar, dalgalı ve düzgün endoplazmik retikula, mikropor çekirdek, dense granüller, amilopektin granüller, multipl membran bağlı plastid benzeri organel (sirküler DNA'ya sahip organel, golgi tamamlayıcısı veya apikoplast) olarak sıralanabilir. Apikoplastın dört adet membranı vardır, 35 kb büyüklüğündedir ve yaklaşık 30 farklı protein kodlar. Apikoplastın görevi tam olarak bilinmese de

özellikle yağ asidi ve aminoasit sentezinde metabolik fonksiyonu olduğu düşünülmekte ve tedavi amaçlı kullanılacak olan ilaç çalışmalarında hedef organel olarak gösterilmektedir. Nükleus genellikle hücrenin merkezine doğru konumlanmış, kromatin ağına ve nükleolusa sahiptir. Pelikül üç membran içerir, bunlar plasmalemma ve iç membranı oluşturan iki adet membrandır. İç membran polar halkanın üst kısmında sonlanır, mikroporlar hücrenin iki yanında, posterior por ise takizoitin en uç noktasında yer alır. Polar halka 1, takizoitin baş kısmında iç membranın yoğunlaştığı yerde silindirik, tepesi kesilmiş koni şeklindedir, 6-8 adet mikrotubule sahiptir. Hücre boyunca iç membrana kadar uzanan polar 2’de 22 adet mikrotübül bulunur. İki adet mikrotübül ise spiral biçimde konoid merkezinde yer alır. Bu mikrotübüller belirgin yatay çizgiler halindedir. Takizoitin baş kısmı ile nükleus arasında 8-10 adet düzgün şekilli roptri organeli mevcuttur. Roptriler konoidin iç kısmına kadar uzanan dar bir boyuna ve kese benzeri, genellikle dolambaçlı şekilde bitiş kısmına sahiptir. Mikronemler çubuk benzeri ve genellikle parazitin anterior kısmında bulunan yapılardır. Takiziotler kayma, şekil değiştirme, dalga hareketi, rotasyon hareketi yapmalarına rağmen silia ya da flagella gibi yapıları yoktur. Konoid, roptriler, mikroporlar ve mikronemlerin fonksiyonları tam olarak bilinmemekte ancak parazitin gelişmesi ve konak hücre penetrasyonunun sağlanmasından sorumlu oldukları düşünülmektedir. Konoid, konak hücre penetrasyonundan önce dönme, eğilme, uzayabilme hareketlerini yapabilmektedir. Proteolitik enzimleri olan roptriler, konak hücre penetrasyonundan sorumludurlar ve içeriklerini (antijenik proteinlerini) plazmalemmaya doğru konoidin son kısmına boşaltırlar. Mikroporlar sitozom benzeri yapılardır ve dış membran pelikül ile birlikte hücre invazyonunu gerçekleştirirler (48).

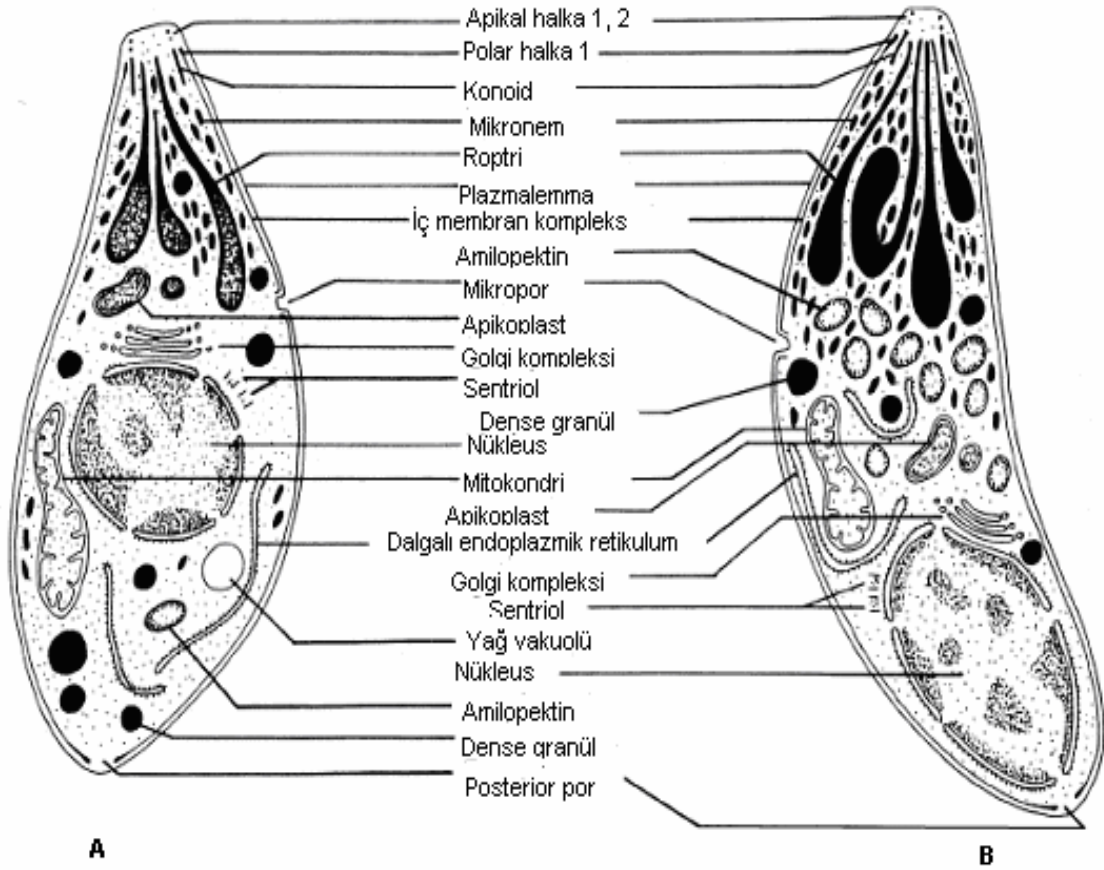
Ookistler içindeki sporozoitler veya doku kistleri içindeki bradizoitler, ilgili yapıların oral yolla alınmasından sonra takizoit formuna dönüşür. Konak hücrenin istilası sırasında takizoitte sentezlenen antijenler parazitofor vakuol (PV) içine ve aynı zamanda PV dış çevresine salınır. Konak hücre istilasının, takizoitin yüzey antijeni (SAG’lar), mikronem, roptri ve yoğun granüller aracılığı ile sağlandığı belirlenmiştir (Şekil 4) (22).



Şekil 4. *Toxoplasma gondii* takizoiti (22).



Şekil 5. Apikal bölge transmisyon elektron mikroskop görüntüsü (22).



Şekil 6. *Toxoplasma gondii* takizoiti ve bradzoiti (22).

3. 3. 5. Yaşam Döngüsü: *T. gondii*'yi diğer protozoonlardan ayıran özellik, sahip olduğu üç farklı formun hem son ve hem de ara konaklar için enfektif olmasıdır. Parazitin enfektif formlarından birinin ara konak veya son konak tarafından ağız yolu ile alınması sonucu enfeksiyon şekillenir. Etkenler ara konakların çekirdeksiz hücreleri hariç tüm organ ve doku hücrelerinde çoğalırlar (5, 44, 49). *T.gondii* 'nin antijenik yapıları benzer karakter gösteren 25 farklı suşa sahip olduğu bildirilmiştir (50).

T. gondii'nin esas konağı kedilerdir. Bu hayvanlarda parazitin iki evrimi mevcuttur. Kediler hem kendi dışkılarındaki ookistler, hem de infekte ara konakların etlerindeki trofozoit ve bradzoitleri alarak enfekte olurlar. Ookist, bradzoit ve trofozoiti alan kedinin ince bağırsak epitel hücrelerinde şizogonik bir gelişme görülür. Hücre içine giren parazit büyür, genç şizont oluşur, şizontlar da olgunlaşır ve içinde 4-30 arasında değişen merozoit meydana gelir. Her şizogoni sonunda gelişen merozoitler, yeni bağırsak epitel hücreleri içine girerek yeni şizogonik siklusu başlatabilir (20, 44). Şizogonik evrim sonucu oluşan merozoitlerin bir kısmı cinsel

hücrelere değişirler. Bunlardan dişi ve kalın zarlı hücreler olan makrogametositler makrogametlere, erkek olan mikrogametositler mikrogametlere dönüşürler. Mikrogametinin makrogameti döllemesi sonucu zigot oluşur. Zigottan ise ookist meydana gelir. Bağırsak epitel hücresi içinde oluşan ookistler bağırsak boşluğuna atılırlar (1).

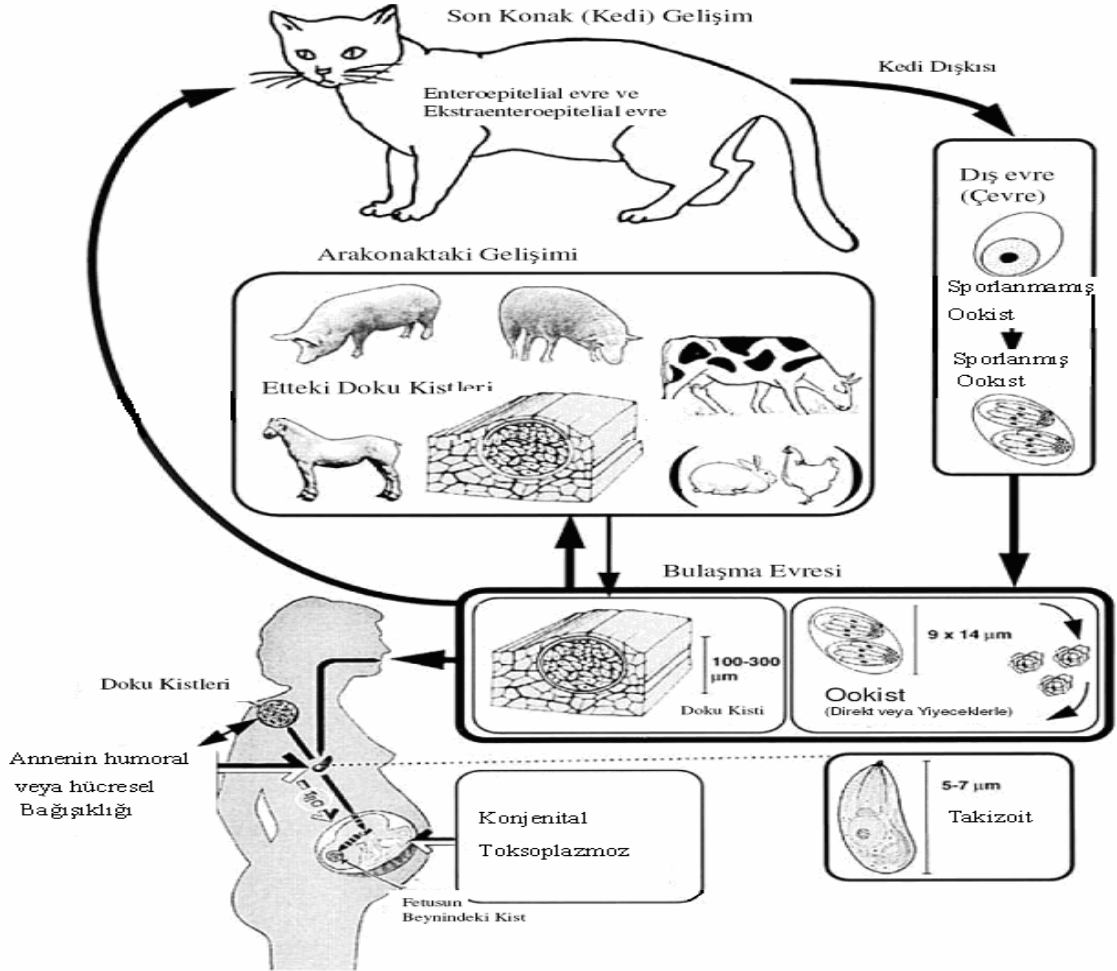
Enfeksiyona yakalanan kediler yaklaşık 1-3 hafta boyunca dışkıları ile ookist üretirler. Ookistler uygun ısı, nisbi nem ve yeterli oksijene sahip ortamlarda 1-5 gün içerisinde sporogoni safhasını tamamlayarak enfektif hale geçerler. Sporogoni safhası 24 °C’de 2-3 gün, 15 °C’de 8 gün, 11°C’de 14-21 günde tamamlanır, 4 °C’den düşük ve 37 °C’den yüksek ısılarda sporogoni durur (33).

Sporlanmış ookistler uygun şartlarda bir yıldan fazla canlı kalabilirler (53). Nemli toprakta 18 ay boyunca canlı kalabildiği saptanmıştır. Akut enfeksiyona yakalanan kediler bu dönem içerisinde milyonlarca ookist üretirler. Kedilerin dışkılarının üzerini kapatmasının ookistlerin direk güneş ışığına maruz kalmasını engellediği ve bu sebeple parazit neslinin doğada devamına katkıda bulunduğu vurgulanmıştır (5, 31, 36).

Ookistler, toprak veya iyi yıkanmamış meyve ve sebzeler yoluyla ara konak olan insan, diğer memeliler ve kanatlılar tarafından alınır. Bağırsakta serbest kalan sporozoitler epitel hücrelere girer ve burada takizoitlere dönüşerek aktif hücre invazyonu ile kana ve lenfatik sisteme yayılırlar. Takizoitler, tüm çekirdekli hücrelerde, monosit ve makrofajlarda çoğalırlar, hücre perforasyonu ile komşu hücrelere invaze olurlar. Sonunda (51, 52). binlerce bradzoit içeren doku kistlerini oluştururlar

Ara konaklar, ookistlerden başka, diğer ara konak hayvanların iyi pişmemiş etlerindeki kistleri ya da çok daha seyrek olarak hastaların kan, idrar, tükürük, süt gibi vücut sıvılarındaki trofozoitleri ağız yolu ile alarak veya organ transplantasyonu ile enfekte olurlar. En önemli ara konaklar; kuşlar ve rodentlerdir. Çünkü enfeksiyonu kedilere taşırlar. İnsanlara bulaşma, koyun ve domuzlarla da olur. Ookistlerle bulaşmada yavru kediler, immun sistemleri yeterince gelişmiş olan yaşlı kedilere göre daha tehlikelidirler. Sığır ve koyun gibi hayvanlar ookistlerle bulaşmış otları yiyerek enfeksiyona yakalanırlar. Bu hayvanların kaslarında oluşan doku kistleri, insanlardaki

enfeksiyonun önemli kaynağıdır (39). İmmun sistemleri nispeten daha az gelişmiş olması nedeniyle kuzu, dana gibi küçük hayvanların etlerinde daha fazla sayıda kist bulunur (52, 53).



Şekil 7. *Toxoplasma gondii*'nin yaşam döngüsü (38).

T.gondii'nin trofozoit ve bradzoitleri kedi de dahil tüm memeli ve kanatlılarda, aseksüel şizogoni ile oluşan merezoitler ile seksüel gametogoni neticesi oluşan ookistler ise sadece son konak kedigillerde (Felidae ailesinde) görülür. Kediler parazitin herhangi bir formunu sindirim yolu ile alınca etkenler ince bağırsak epitel hücrelerinde önce aseksüel şizogoni, daha sonrada seksüel gametogoni ile çoğalır ve neticede zigot oluşur. Zigot ookist haline dönüşerek bağırsak boşluğuna ve oradanda dışkı ile tabiata atılır. Dış şartlarda aseksüel sporogoni neticesinde her ookist içerisinde

iki sporokist ve her sporokist içerisinde dört sporozoit teşekkül eder. Böylece ookistler enfektif hale geçmiş olurlar (40).

Kediler sporlanmış ookistlerle enfeksiyonu takiben 3 hafta, bradzoitlerle enfeksiyonu takiben 3-5 gün, takizoitlerle enfeksiyonu takiben 10 gün sonra ookist üretmeye başlarlar ve 1-3 hafta süreyle ookist atımı devam eder (16, 40).

3.4. İnsanlara Bulaş Yolları, Yayılış ve Kongenital Enfeksiyon

Toxoplasmosisli hayvanlarda, *T. gondii*'nin enfektif formları ara konakların alyuvar hariç bütün hücrelerinde bulunabilir. Dolayısıyla ara konakların et ve et ürünleri insanların *Toxoplasma* enfeksiyonuna maruz kalmasına sebep olan primer kaynaklardan biridir (54). Fekal-oral ve transplasental geçiş ek olarak kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ile laboratuvar enfeksiyonu şeklinde geçiş de söz konusu olabilir (44). Genellikle gebelik esnasında ilk defa enfeksiyona yakalanan annelerde meydana gelen konongenital enfeksiyonlarda anneden yavruya geçiş, gebelik süresine göre değişiklik arz eder. Enfeksiyon gebeliğin ilk 3 aylık döneminde şekillenmiş ise fötüse geçiş riskinin %25 iken son 3 aylık dönemde bu oranın %65'e kadar yükseldiği saptanmış (55, 56), buna karşın ilk 3 aylık dönemde oluşan enfeksiyonlarda fetüsün daha çok etkilendiği bildirilmiştir (57). Enfeksiyonun akut veya kronik olup olmadığının, Anti-*T. gondii* antikorlarının avidite değerlerinin saptanması ile gösterilebileceği ileri sürülmüştür (58).

Toxoplasmosis, insan ve hayvanlarda subklinik olarak seyreder. Akut enfeksiyonlarda kongenital toxoplasmosise bağlı abortus ve ölü doğum görülebilir. Toxoplasmosis bir taraftan koyunlarda yavru atmaya bağlı ekonomik kayıplara yol açarken, diğer taraftan insanlara bulaşabilmesi nedeniyle de halk sağlığı problemlerine neden olmaktadır (4).

İnsan toxoplasmosisi için bulaş kaynakları aşağıdaki şekilde sıralanabilir.

- Dışkıları ile ookist atan kediler,
- Parazitin takizoit ve bradzoit formlarını içeren doku kistli etler (sığır, koyun, keçi, domuz, tavuk, hindi, at ve geyik etleri, kanatlılar ve kemiriciler),
- Vücudunda trofozoit taşıyan anne,
- Toxoplasmosisli kişiden nakledilen kan ve doku,

- Pastörize edilmemiş süt,
- Vücut sıvıları,
- Ookist içeren kedi dışkısı ile kontamine sebze, meyve, su ve toprak.

Buna göre insan, toxoplasmosise ya doğumdan önce (kongenital olarak) veya doğumdan sonra hayatın herhangi bir safhasında (sonradan kazanılmış) yakalanabilir (59). Sonradan kazanılmış toxoplasmosis enfektif formlardan (trofozoitler, doku kistleri veya ookistler) herhangi birinin alınması ile başlar. Sindirim sisteminde serbest kalan etkenler kan dolaşımına karışarak tüm vücuda yayılırlar. Çeşitli organ ve doku hücrelerinde çoğalarak trofozoitleri oluştururlar. Akut enfeksiyon dönemini kronik veya latent enfeksiyon takip eder. Bu dönemde parazit başlıca beyin ve göz gibi organlar ile kas dokusunda kist formuna dönüşür. Bu kistler içerisinde bradzoitler yavaş bir şekilde ikiye bölünme ile çoğalırlar. Konak hayatı boyunca bu kistleri ve içerisindeki bradizoitleri taşır (20, 31, 36).

Önemli bir bulaş yolu da gebelik esnasında şekillenen akut enfeksiyona bağlı olarak trofozoitlerin plasentayı geçip fetusu enfekte etmesidir (48). Et kesme tahtalarının, bıçaklarının ve kıyma makinelerinin uygulama sonrası temizlenmeden kullanılması enfekte bir hayvandan, temiz bir hayvan etine çapraz kontaminasyon oluşturabilir. Kontamine iğne, kırık cam parçaları ve enfekte hayvanlarla temas, laboratuvar çalışanlarında toxoplasmosise yol açabilir (5).

İnsanlara enfeksiyon, kronik enfekte hayvan etlerinin çiğ veya az pişmiş olarak yenmesi, enfekte ookist alımı, ookistle kontamine su yada yiyecekler, enfeksiyon geçiren anneden transplasental olarak, daha az sıklıkta ise organ transplantasyonu ile bulaşır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla belirlenen risk faktörleri; kedi besleme, çiğ ya da az pişmiş domuz, kuzu, koyun ve sığır eti ile çiğ ya da iyi yıkanmamış meyve ve sebze yenmesi, sıkça ev dışında çiğ sebze tüketimi, kötü el hijyeni, kedi kutusunun temizlenmesi, toprakla temas ve toprak ile ilişkili bir işte çalışma hikayesidir (43).

Toxoplasma gondii, yeryüzünde yaygın olarak görülen ve bütün memelileri ve kanatlıları enfekte edebilen bir zoonoz protozoondur. Sıcak ve nemli iklime sahip bölgelerde daha yaygındır (33, 60).

Hastalığın sıklıkla görüldüğü yaş grubu ülkelere göre değişkenlik göstermektedir. Fransa’da hastalığın sıklığı her yaşta benzer olarak saptanırken, Panama’da çocuklarda seroprevalansın ileri yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür (61). Bu değişikliğin sebebi Panama’da toprakla temasın çocuklarda erişkinlere göre daha sık olmasına bağlanmıştır (62). *T. gondii*’nin inekleri enfekte ettiği fakat önemli bir bulaş kaynağı olarak ön plana çıkmadığı vurgulanmıştır. Birleşik Devletler’de *T. gondii* koyun etlerinde de sıklıkla saptanmış fakat domuz etine göre daha az tüketilmesi sebebi ile domuz etinin bulaşmada daha önemli olduğu kaydedilmiştir (61, 63). *Toxoplasma* salgınlarının önemli bir kaynağı da kontamine sulardır. Su kaynaklı en büyük toxoplasmosis salgını 1995 yılında Büyük Victoria’da saptanmıştır. Bu bölgede kısa süre içinde 100 kişinin akut toxoplasmosise yakalandığı görülmüştür. Bu salgının sebebinin açık içme suyu deposunun sokak kedileri tarafından kontamine edilmesi olduğu iddia edilmiştir (64). Güney Brezilya’nın Parana eyaletinde 2001 yılında yüzlerce insanı enfekte eden salgının, kontamine olan içme suyu deposundaki suyun filtre edilmeden tüketilmesi sebebiyle olduğu bildirilmiştir (61).

Toxoplasmosis insanlara ya hayatın herhangi bir döneminde ağız yolu ile veya anneden foetuse **konjenital** yolla intikal eder. Çiftlik hayvanlarının etlerinde doku kistlerinin %32’lere kadar çıkan bir yayılım gösterdiği, yayılım oranlarının domuz etlerinde daha yüksek olduğu ve sığır etlerinde ise nadiren bulunduğu kaydedilmiştir. Doku kistlerine yumurtada da rastlanmıştır, pastörize edilmiş keçi sütü ile bulaş meydana gelebileceği bildirilmiş, vejetaryenlerdeki seropozitifliğin ookistlerle meydana gelen enfeksiyonlara bağlı olduğu ortaya konmuştur (1, 7, 33, 40, 65).

Türkiye’de seropozitiflik oranı bölgeden bölgeye değişmekle birlikte, yüksek seropozitiflik oranlarına daha çok Güneydoğu Anadolu bölgesinde rastlandığı, insanlarda yaşla birlikte seropozitiflik oranlarının yükseldiği, kadın ve erkekler arasında önemli bir farklılığın bulunmadığı, mezbaha çalışanları için ortamın toxoplasmosis yönünden risk oluşturabileceği kaydedilmiştir (33, 66, 67, 68).

Toxoplasma gondii ile **konsepsiyondan (zigot oluşumundan)** en fazla üç ay önce karşılaşılan hamilelerde fetal enfeksiyon riski olduğu bildirilmiştir. Avrupa’da 2000 yılında yapılan çok merkezli bir **çalışmaya** göre hamile kadınlarda saptanan toxoplasmosis olgularının %30-63’ü az pişmiş et yenmesine, %6-17’si ise toprakla

temasa bağlanmıştır. Konsepsiyon döneminde veya gebeliğin ilk iki haftası içinde enfekte olan annelerde spiramycin kullanımının vertikal geçişi azalttığı bildirilmiştir. Birinci ve ikinci trimesterde gelişen maternal enfeksiyonun ciddi kongenital toxoplasmosis tablolarına yol açtığı, son trimesterde gelişen maternal enfeksiyonların bebekte çok belirgin anomalilere yol açmadığı izlenmiştir. Bu dönemde enfekte olan fetuslarda, yeni doğan döneminde %85 subklinik kongenital toxoplasmosisin olduğu saptanmıştır (61, 69).

Kongenital enfeksiyon şiddetinin gebelik dönemine bağlı olduğu, erken dönemlerde trofozoitlerin geçişine plasentanın engel oluşturduğu, gebelik süresi ilerledikçe korumanın azaldığı, kongenital bulaş riskinin ilk üç aylık dönemde %15-17, ikinci üç aylık dönemde %25, üçüncü üç aylık dönemde %65 olduğu bildirilmiş, buna karşın gebeliğin erken dönemlerinde foetusun daha çok etkilendiği ortaya konmuştur (70, 71). Kongenital toxoplasmosiste enfekte foetusların %10-20'sinde organ anomalilerinin olduğu, ilk üç aylık dönemde abortus, ölü doğum, erken doğum ve intrauterin gelişme geriliği şekillendiği saptanmıştır. Organ anomalilerinin görülme sıklığının ilk üç aylık dönemde %75 iken, üçüncü üç aylık dönemde %5'e düştüğü bildirilmiştir. Gebeliğin son üç aylık döneminde oluşan enfeksiyonun hafif seyretmesinin, fetusun immun sistemindeki olgunlaşmaya bağlı olduğu, ancak gebeliğin herhangi bir döneminde enfekte olan fetüsün sağlıklı görünümde doğsa bile kongenital toxoplasmosise bağlı klinik belirtilerin doğumu takiben, aylar, hatta yıllar sonra ortaya çıkabileceği kaydedilmiştir (70, 71). Kadınlarda seropozitifliğin daha yüksek olduğu bildirilmiş ve bu durum, kadınların çiğ et ve sebzelerle daha fazla teması ile açıklanmıştır (34).

Türkiye'de *Toxoplasma* seropozitifliğinin bölgeler arasında değişkenlik gösterdiği, seropozitiflik oranlarının İç Anadolu'da %82.2, Güneydoğu Anadolu'da %80, Doğu Anadolu'da %72.7, Marmara'da %50, Ege ve Akdeniz'de %42.9 ve Karadeniz'de %33.3 olduğu bildirilmiştir (72).

3.5. Patogenez

İnsanlarda *T. gondii*'nin patolojisine ilişkin verilerin özellikle immun sistemi baskılanmış şahıslarla, ağır enfeksiyonlu bebeklerin otopsi bulguları ve immun yetmezliği olmayan hastaların lenf yumrusu biyopsi örneklerinin sonuçları ile sınırlı

olduğu bildirilmiştir (34). Genellikle oral yolla bulaşan *T. gondii*'nin enfekte deney hayvanlarında enterite neden olduğu görülmüştür. İnsanlarda enfeksiyon dozu düşüktür ve enterik dönem belirtisizdir. Etkenlerin alınmasını takibeden 1-2 hafta içinde antikorların oluştuğu ve dolaşımdaki ekstrasellüler *Toxoplasma*'ların harap edildiği saptanmış, takizoitlerin hücreye aktif olarak girdiği ve hücre içi organellerle bağlantısı olmayan parazitik vakuol oluşturarak kendilerini korudukları görülmüştür. Hücre içerisine giren organizmaların endodiogeni ile bölünmeyi takiben teşekkül eden trofozoitlerin hücreyi parçalayarak serbest hale geçtiği, bu trofozoitlerin komşu hücreleri istila ettikleri, lenf ve kan yolu ile diğer dokulara yayılabildikleri ve bradizoitleri içeren doku kistleri oluşturabildikleri tespit edilmiştir (73). Özellikle beyin, retina, iskelet ve kalp kasında bulunan doku kistlerinin açılması veya monosit ve makrofajlarda canlı trofozoit bulunması, kronik enfeksiyonu olan belirtisiz kişilerde rekürrent paraziteminin nedenidir. Etkenlerin serbestleşmesi ile ortaya çıkan hücre yıkımı, hem takizoitlerin invazyon ve istilasına hem de konak immun yanıtına eşlik eden hasara bağlıdır. İmmunité ile geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştiği için serbestleşen bradizoitlere karşı doku nekrozu ve kronik inflamasyon ile karakterize tip IV allerjik reaksiyon gelişir. Bu durum klinik olarak retinada önemlidir; kendi kendine sınırlanabilen fokal ensefalit ve miyozite de neden olabilir (73).

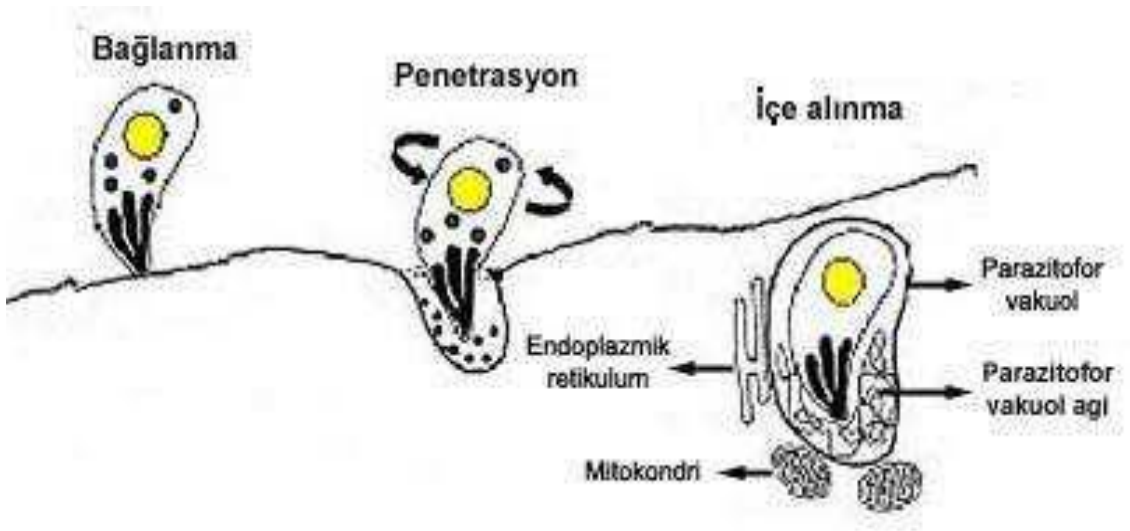
İmmun sistem bozukluğu olan hastalardaki multiple beyin apseleri *Toxoplasma* ensefalitinin (TE) en karakteristik özelliğidir ve özellikle AIDS'li hastalarda görülür. AIDS'li hastalarda gelişen TE'de merkezi damarlar çevresinde belirgin iltihabi infiltrasyonlu hiperemik bölge ve perivasküler alanları çevreleyen lenfositler, plazma hücreleri, makrofajlardan oluşan üç karakteristik bölge görülür. Aktif enfeksiyonda takizoitlerin tanınması patognomoniktir (5, 74).

Takizoitlerin hücreleri parçalamaları sonucunda dokularda hasar oluşur. Takizoitler tarafından istila edilen mononükleer hücreler dalakta birikir. Dalakta yaygın üreme odakları ile pulpada konjesyon şekillenir ve buna bağlı olarak dalak büyür. Lenf gangliyonlarında da büyüme olur. Trofozoitlerin çoğalması, genellikle enfekte ettikleri hücrenin ölümü ile sonlanır ve şiddetli hücre infiltrasyonu ile çevrili nekroz odakları şekillenir. Takiben gelişen bağışıklık elamanları (özellikle makrofajlar) trofozoitleri fagosite ederek akut enfeksiyonu sonlandırır. Makrofajlardan kurtulan trofozoitler, özellikle beyin ve göz başta olmak üzere iç organlar ve kas dokusunda hücreler içerisine girerek psödokistleri oluştururlar. Trofozoitler bradzoit

haline dönüşerek yavaş bir şekilde ikiye bölünme ile çoğalmaya devam ederler (1, 34, 75, 76).

3.6. Patoloji

Toxoplasma gondii'nin konak hücreyi invazyonu, bağlanma, parazit aktin-miyozin sistemi tarafından sağlanan penetrasyon ve içe alınma şeklinde üç basamakta gerçekleşir (Şekil 8) (77). Bağlanma sonrası parazit ile konak hücre arasında oluşan bölgeye *T. gondii*'nin apikal bölgesinden (mikronem, roptri) yoğun granül proteinlerinin salgılandığı bildirilmiştir (78, 79).



Şekil 8. Konak hücrenin *Toxoplasma gondii* tarafından invazyonu (77).

3. 6. 1. Lenf Nodülleri: *Toxoplasma* lenfadenitindeki histopatolojik değişiklikler **ayrıt** edilebilir ve bu durum tanı açısından belirleyicidir. Tipik bir bulgu üçlemesi vardır; Bunlar; reaktif foliküler hiperplazi, germinal merkezlerin kenarlarını bulanıklaştıran düzensiz epitelyum histiosit yığınları ve sinüslerin monosit hücreli fokal distansiyonu olarak sıralanabilir. Bu alanlarda Reed Steinberg dev hücreleri, Langans dev hücreleri, granülomlar, mikroapseler ve nekroz odakları tipik olarak görülmez. Ancak nadiren de olsa trofozoitler veya doku kistleri gösterilebilir (80).

3. 6. 2. Göz: AIDS'lilerde koryoretinit segmental panoftalmik, kist ve trofozoit içeren koagülasyon nekroz alanları ile karakterizedir. Aşırı inflamasyon olmadığı halde nekrotik alanların çevresinde çok sayıda etken görülebilir. Lezyonlar çok sayıda olabilir. İmmun sistemi baskılanmış bireylerde ağır koryoretinitis görülür. Tekrarlayan

koriyoretinitin patogenezi ise tartışmalıdır. Bir grup araştırmacı kistlerin yırtılmasının nekroz ve inflamasyona yol açan canlı organizmaları ortaya saldıgını öne sürmekte, başka bir grup koriyoretinitin bilinmeyen nedenlerle oluşan bir hipersensitivite reaksiyonundan meydana geldiğini kabul etmektedir (61).

3. 6. 3. Merkezi Sinir Sistemi (MSS): *T. gondii* tarafından MSS tutulumunda mikrogial nodüller ve birkaç santimetre çapında nekroz odakları müşahade edilir (5). Nekrotik alanlar kalsifiye olarak çarpıcı radyoaktif bulgulara yol açabilirler (41).

3. 6. 4. Diğer Organlar: Otopside toxoplasmosise bağlı myokardit teşhis edilmiştir. Ayrıca fokal nekroz, ödem ve infiltrasyonla birlikte apselere de rastlanabilir. *T.gondii*'ye bağlı myozitler **AIDS'teki** en sık nöromüsküler semptom olup, psödokist oluşturacak şekilde takizoitlerle dolmuştur. AIDS'li hastaların yaklaşık %4'ünde görülür. İskelet kası biyopsilerinden başarılı izolasyon yapıldığı bildirilmiştir. Mikroskopide değişebilen iltihabi reaksiyonu olan nekrotik kas lifleri görülmüştür. İskelet kası tutuluşu AIDS dışı nedenlerle immun yetmezliği olan kişilerde de gözlenmiştir. Yaygın gastrointestinal sistem tutuluşunun iltihabi yanıtı bağlı olabileceği, hemorajik gastrit ve kolit görülebileceği bildirilmiş, toxoplasmosiste diğer bir çok organda psödokistlere rastlanmıştır (16, 44, 81).

3.7. Toxoplasmosisin Kliniği

Toxoplasmosis; immun sistemi sağlam kişilerde ve immun sistemi baskılanmış kişilerde toxoplasmosis, göz toxoplasmosisi ve kongenital toxoplasmosis olmak üzere dört ayrı başlık altında incelenebilir (82).

3. 7. 1. İmmun Sistemi Sağlam Kişilerde Toxoplasmosis: Genellikle subklinik seyir gösterir. Çift taraflı servikal lenfadenopati (LAP) ile birlikte koltukaltı, kasık ve kulak arkasında da lenfadenopati görülebilir (67). Tüm lenf yumruları tutulabilir ancak servikal veya oksipital lenf yumruları daha çok etkilenir. Etkilenmiş lenf yumruları ağrısız, değişken sertlikte ve genellikle 3 cm'den küçüktür, ortalama 4-6 haftada kendiliğinden küçülürler. Ancak bazen kronikleşirler ve bir yıldan fazla süreyle devam ederler. Seyrek olarak ateş, baş ağrısı, hepatosplenomegali, kas ağrıları, kırgınlık ve gece terlemesi de görülebilir. Belirtiler daha çok hayatın ikinci ve üçüncü on yılında ortaya çıkar. En önemli lezyon fokal nekrotizan retinittir. Akut vakalarda unilateral koriyoretinit ortaya çıkabilir (67). Bazı olgularda makülopapüler döküntüye pnömoni

eşlik edebilir. Bu tür vakalar davranış bozuklukları ve dalgınlık gibi belirtiler de gösterebilir ve neticede ölümle sonuçlanabilir. Bazı vakalarda perikardit, miyokardit, polimiyozit ve hepatit gibi patolojik bozukluklara rastlanabilir ve nadiren akut meningoensefalit görülebilir. Tedavi edilmeyen vakalarda ölüm görülebilir. Bazı vakalarda beyin hasarı gelişmez ve iyileşme görülebilir. Erken teşhiste tedavi başarısı yüksektir (5, 36, 75). Teşhiste Hodgkin hastalığı ve lenfomalar göz önünde bulundurulmalıdır (1).

3. 7. 2. İmmun Sistemi Baskılanmış Kişilerde Toxoplasmosis: İmmun sistemi baskılanmış kişilerde oluşan toxoplasmosiste prognoz son derece kötüdür. AIDS'li hastaların %5-10-%25'inde toksoplazmik ensefalit geliştiği iddia edilmiş ve kronik latent enfeksiyonun aktivasyonu sonucu oluştuğu kaydedilmiştir. Başlıca belirtilerin; ateş, hemipleji, görme güçlüğü, letarji, ense sertliği ve bilinç kaybı olduğu görülmüştür (67). Serolojik olarak pozitif bulunmuş şahıslara ait kalp ve böbrek gibi organların seronegatif hastalara transplantasyonu neticesinde *Toxoplasma* ensefaliti veya dissemine toxoplasmosis gelişebileceği iddia edilmiştir (82).

3. 7. 3. Oküler Toxoplasmosis: Kongenital veya sonradan kazanılmış toxoplasmosise bağlı olarak şekillenir. Akut koryoretinit en önemli patolojik bozukluktur. Buna bağlı olarak ağrı, görmede bulanıklık, fotofobi, görme alanı kaybı, ve göz yaşarması meydana gelebilir. İmmün sistemi sağlam bireylerde sonradan kazanılan toxoplasmosis nedeniyle meydana gelen göz tutulumunda, klinik seyir iyi tabiatlıdır ve belirtiler birkaç ayda kendiliğinden iyileşir. Kongenital toxoplasmosiste görüldenden farklı olarak genellikle tek taraflıdır ve 40-60 yaşlar arasında görülür. Kongenital toxoplasmosis sonrası gelişen koryoretinit, 20'li ve 30'lu yaşlarda ortaya çıkar ve bilateral tutulumludur. Yangının düzelmesi ile birlikte görme normale döner ancak genellikle görme eskisi kadar net değildir. Tedaviden sonra nüksedebilir (34, 67, 75).

Toxoplasma enfeksiyonu, koryoretinitin önemli nedenleri arasında yer alır. Bu tablo ya sonradan kazanılan göz toxoplasmosisi veya kongenital toxoplasmosisten kaynaklanır. *Toxoplasma* etkenleri retinada kistler oluştururlar ve göz katmanlarında senelerce bozukluk oluşturmada yaşarlar. Koryoretinitin çoğunluğu kongenital enfeksiyonlardan kaynaklanır. Hastalar yıllarca asemptomatik olarak kalırlar. Semptomatik hastalık yaşamın ikinci veya üçüncü on yılında pik yapar, kırk yaşın

üstünde ise nadir görülür. Aktif *Toxoplasma* koriyoretinitinde genellikle düşük IgG titreleri vardır, IgM antikorları ise genellikle saptanamaz. Retinal lezyon karakteristik ve serolojik titreler pozitif olduğu takdirde bunun *Toxoplasma* koriyoretinitini olduğu düşünülür. Retinal lezyon atipik ve serolojik testler pozitif ise, *Toxoplasma* koriyoretinitini tanısı şüphelidir ve sadece ön tanı değerindedir (19).

3. 7. 4. Kongenital Toxoplasmosis: Kongenital toxoplasmosis ya gebelik esnasında veya gebelikten önceki 6-8 hafta içerisinde akut enfeksiyon geçiren annelerin çocukları ile immun sistemi baskılanmış kronik enfekte annelerin çocuklarında gelişebilir ve spontan düşüklere, ölü doğumlara ve erken doğumlara neden olabilir. Anne tedavi edildiği takdirde kongenital enfeksiyon riski %60 oranında azalır. Erken tedavi edilmeyen vakaların %85’inde gelişme geriliği veya ileri yaşlarda koriyoretinit gelişir. Kongenital enfekte yavruların yaklaşık %75’i doğumda asemptomatik olup; haftalar, aylar ve hatta yıllar sonra epilepsi, psikomotor veya mental gerilik ortaya çıkabilir. Yeni doğan açık toxoplasmosisli yavrularda koriyoretinit, serebral kalsifikasyonlar, hidrosefali, ateş, anemi, sarılık, hipotermi, döküntü, trombositopeniye bağlı peteşiler, ensefalit, mikrosefali, mikroftalmi, pnömoni ve sağırılık gibi belirtiler görülebilir (1, 4, 5, 18, 36, 83). Ağır vakalarda ölüm ve sekel oranı yüksektir (34, 83). Annedeki enfeksiyonun semptomatik veya asemptomatik oluşu fetusun enfekte olması ile bağlantılı değildir. Fransa’da yapılan bir çalışma; kongenital toxoplasmosisin insidansının ve şiddetinin, fetusun enfeksiyonu aldığı dönemle ilişkili olduğunu göstermiştir. Kongenital toxoplasmosisli yeni doğanların yaklaşık %85’i doğumda normaldir. Bu nedenle hiç kimse bu hastalık ihtimalini yalnız klinik muayene ile değerlendiremez. Dolayısıyla tedavi uygulanmazsa enfekte çocukların çoğunda kongenital toxoplasmosis kaçınılmaz olarak hastalığa yol açar (34, 84). İntrauterin *Toxoplasma* enfeksiyonu geçiren fetusun prognozu hakkındaki bilgiler iki gruba ayrılarak değerlendirilebilir. İlk grup *Toxoplasma* tanısı konan ve doğumda veya doğum sonrası takiplerde intrauterin dönemde tedavi edilmemiş olguların sonuçlarıdır. Diğer grup ise prenatal tanı ile intrauterin enfeksiyon tanısı konan ve antenatal tedavileri yapılan olguların sonuçlarından oluşur. Son onbeş yıl içinde gebeliklerinde *Toxoplasma* serokonversiyonu saptanan ve antepartum tedavi görmeyen gebeliklerin sonuçlarının ortaya konduğu 7 geniş çaplı çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde; 675 gebeliğin 218’inde serokonversiyon saptandığı, 218 serokonversiyon olgusunun 25

(%11.5)'inde foetusun enfekte olduğu, 5 (%2.3)'inde intrauterin ölüm veya düşük, 8(%3.7)'inde klinik kongenital enfeksiyon, 12 (%5.5)'sinde ise subklinik enfeksiyon ile doğduğu ortaya çıkmıştır. Antenatal tedavi gören olguları içeren 5 çalışmanın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; gebeliğinde serokonversiyon saptanan 2514 gebenin 223'ünde (%8.8) fetusun enfekte olduğu, bunlardan 73'ünde gebeliğin sonlandırıldığı (%2.9), doğan ve ortalama 4 yıl takip sonrası çocukların 95'inin subklinik (%3.6), 34'ünün (%1.4) klinik bulguları olduğu ortaya çıkmıştır. Başka bir bakış açısıyla intrauterin enfekte olan fetusların %30'unun klinik, %70'inin subklinik enfekte olduğu görülmüştür (86).

Fetal l toxoplasmosis spontan düşüklere, ölü doğumlara veya erken doğumlara sebep olabilir. HIV ile enfekte annelerde reaktivasyon sonucu fetal bulaş bildirilmiştir. Bu bebeklerde AIDS kliniğine bağılı olarak kongenital toxoplasmosisin yarattığı klinik tablonun şiddetinin arttığı ve gelişme geriliğı, ateş, hepatosplenomegali, retinokoroidit, epilepsi atakları ve multiorgan tutulumları (merkezi sinir sistemi, kalp ve akciğer) bildirilmiştir. Kongenital toxoplasmosiste beyin nekrozu en sık korteks, bazal ganglia ve periventrikuler alanlarda gözlemlenmiştir (5, 36). Toxoplasmosis ile şizofreni arasındaki ilişki üzerine çalışmalar yapılmıştır (87-89).

3.8. Hayvanlarda Toxoplasmosis

Epidemiyolojik etkilerine bağılı olarak kedilerde toxoplasmosis ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, kedilerde toxoplasmosisin çok yaygın olduğu ortaya konmuştur. Bununla birlikte kedilerde klinik enfeksiyonlar çok seyrekler. Başlıca semptomlar enterit ve ülserasyonlar, mezenterik lenf düğümlerinde büyüme, pnömoni, ensefalit ve kronik interstitial nefrittir. Ölen hayvanların beyin ve kalp gibi organları ile lenf düğümlerinde yaygın lezyonlar görüldüğü bildirilmiştir. Köpeklerde akut toxoplasmosis vakalarında zaman zaman ölümler bildirilmiştir. Köpek toxoplasmosis vakalarının yaklaşık yarısı solunumla ilgili semptomlar göstermektedir. Diğer önemli belirtiler sinir sistemi veya sindirim sistemiyle ilgilidir. Köpeklerde ateş, iştahsızlık, zayıflama, pnömoni ve diyare görülür (49, 90, 91). Toxoplasmosis yeni doğan veya üç haftalık domuzlarda çok patojendir. Klinik semptomlar ateş, titreme, zayıflama, öksürük ve ishaldir. Ensefalit, pnömoni ve abortus gözlenir. Atlarda genellikle toxoplasmosise bağılı klinik enfeksiyonlar çok

nadir olarak gözlenir. Evcil kanatlılarda akut enfeksiyona bağlı ani ölümler görülmüştür (49, 90, 91).

Koyunlarda toxoplasmosis diğer hayvanlardaki gibi subklinik seyreder. Bazı akut olaylarda genel bozukluklar ortaya çıkabilir. Koyunlarda toxoplasmosise bağlı kongenital enfeksiyonların şiddeti enfeksiyonun olduğu andaki gebelik dönemine bağlıdır. Gebeliğin 45-55. günlerine kadarki dönemlerinde oluşan enfeksiyonlarda fetüs ölür. Buna bağlı olarak koyun sürülerinde yaygın yavru atma görülebilir. Gebeliğin 120. gününe kadar oluşan enfeksiyonlarda ise fetüs enfekte olur, fakat ölmez. Ancak bu yavrular çok cılız kalırlar veya bir süre sonra ölürlür (49, 90).

3.9. Tanı

Toxoplasmosiste klinik bulgular çok değişken ve nonspesifik olduğu için birçok hastalıkla karıştırılma olasılığı vardır. Ayırıcı tanı için neler yapılması gerektiği sorusu yanıtlanmalıdır. Hastanın immun sisteminin normal, yetersiz veya baskılanmış olup olmadığı dikkate alındıktan sonra, hastada lenfadenopati, ateş, göz rahatsızlığı, serebral rahatsızlık, kadınlarda kongenital toxoplasmosis için ipuçları verebilecek abortus, anormal veya hasta bebek doğumları olup olmadığı araştırıldıktan sonra, tanı için en uygun yöntemlerin seçilmesi gereklidir. Toxoplasmosisin tanısı etkenin ortaya konmasına yönelik direk veya etkene karşı gelişen antikorların saptanmasına yönelik indirek yöntemlerle yapılır (40, 92).

3.9.1. Direk Tanı Yöntemleri: *Toxoplasma gondii*'nin çeşitli gelişme formlarının ortaya konması, moleküler genetik yöntemlerle (PZR) etkenin genomunun saptanması ve histolojik yöntemler olarak sıralanabilir.

3.9.1.1. *Toxoplasma gondii* İzolasyonu: *T. gondii*'nin kan, kraşe, spinal sıvılar, eksudatlar, hastanın doku örnekleri veya vücut sıvısı örneklerinden izolasyonu, akut enfeksiyonun teşhisinde önemlidir. Kongenital enfeksiyonlarda etken plasentadan ve fetal dokulardan izole edilebilir.

Adı geçen organ ve dokulardan alınan örneklerden fare peritonuna inokulasyon yapıldıktan 6-10 gün sonra periton sıvısında etkenler aranır veya 6 hafta sonunda antikor yanıtı araştırılır ve antikor saptandığı takdirde farenin beyin, karaciğer ve

dalağında doku kistleri araştırılır. Doku kültürlerine ekim yapılabilir (1, 5, 16, 34, 36, 75).

3.9.1.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR): *T. gondii* tanısında ilk uygulaması 35 tekrar geni olan B1 geni ile başlamış ve özellikle immün yetmezlik vakalarındaki özel önemi doğrultusunda gelişerek gerek tanı gerekse epidemiyolojik araştırmalarda yaygın olarak kullanılmıştır (77). *T. gondii* DNA'sı PZR amplifikasyonu ile kongenital toxoplasmosis göz ve beyin toxoplasmosisi ile tüm organları tutan yaygın toxoplasmosis olgularında, hastaların vücut sıvılarından ve dokularından tanımlanabilmiştir. PZR yöntemi, intrauterin toxoplasmosisten şüphe edildiğinde, fötüste invazif yöntemlere gerek kalmadan uygulanabilen ve adeta bu konuda devrim yapan tanı yöntemi olarak sunulmaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonu, beyin dokusunda, beyin omurilik sıvısında, göz ön ve arka kamera sıvılarında, bronko-alveolar lavaj sıvısında ve kanda *T.gondii* DNA'sını tanımlamada başarı ile kullanılmış olup, duyarlılığının %70 olduğu, özgüllüğünün ise %100 olabileceği bildirilmiştir (93, 94).

3.9.1.3. Histolojik Tanı: Çeşitli organ ve dokulardan alınan örneklerden doku kesitleri hazırlanır, farklı yöntemlerle (Giemsa, direkt florasan antikor (DFA) veya peroksidaz-anti-peroksidaz (PAP)) boyanarak incelenir (34, 95).

3.9.2. İndirek Tanı Yöntemleri

3.9.2.1. Sabin-Feldman Boya Testi (Dye-test): *T.gondii* için referans test yöntemidir. Bu testle IgG tipi antikorların varlığı saptanır. Bu antikorlar enfeksiyonun başlangıcından 1-2 hafta sonra ortaya çıkar, 6-8 hafta sonra en yüksek seviyeye ulaşır ve 1-2 yılda tedricen azalarak düşük titrelerde yıllarca varlığını devam ettirir. Test, serumda bulunan antikorların kompleman varlığında canlı trofozoitleri nötralize ederek metilen mavisi ile boyanmalarını engellemesi esasına dayanır. Boyanın ne kadar tutulduğuna gözle karar verilir. Bu sebeple farklı laboratuvarlarda değişik sonuçlar elde edilebilir. Canlı mikroorganizmaya gereksinim göstermesi sebebi ile uygulaması zor olup, yerini yeni yöntemlere bırakmaktadır (1, 18, 32, 96).

3.9.2.2. İndirekt Hemaglutinasyon Testi (IHAT): Geçmiş dönemlerde çok kullanılmış, ucuz ve çabuk sonuç veren bir testtir. Kimyasal maddeler yardımı ile antijen proteinlerin alyuvar yüzeyine yapıştırılması ve antikorlar ile reaksiyona

sokulması esasına dayanır. Ancak bu yöntemle saptanan antikorlar geç oluşurlar ve akut enfeksiyonlarda yalancı negatif sonuçlar alınmasına yol açabilirler. Bu nedenle gebelerde ve toxoplasmosis rutin tanısında tercih edilmez (97).

3.9.2.3. Kompleman Fiksasyon Testi (KFT): Serum antikorlarının *Toxoplasma* eriyik antijenleri ile birleşirken ortamda bulunan komplemanı kullanması esasına dayanır. Reaksiyon sonucunun kolay görünür hale gelmesi için özel indikatör sisteminden (%3 koyun eritrosit süspansiyonu) yararlanılır (16). Bu test yalancı pozitiflik verebilmesi, akut enfeksiyonu göstermemesi ve SF Testi kadar duyarlı olmaması sebebi ile fazla kullanılmamaktadır (21).

3.9.2.4. Lateks Aglütinasyon Testi (LAT): İnaktive edilmiş *Toxoplasma* antijeni ile kaplı lateks parçacıklarının, serumda spesifik antikorlar ile aglütinasyon oluşturmaya dayalı bir testtir. Lateks partikülleri sitoplazmik ve membrana bağlı *Toxoplasma* antijenleri ile duyarlılaştırılmıştır. SF testi ile karşılaştırıldığında duyarlılığı %96.3, özgüllüğü %97.1 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, bu test ile DAT ve ELISA arasında uyumluluk saptanmıştır (98, 99). Stabil sıvı antijen birçok örneğin çalışılmasına olanak verir. Yapılması kolay ve okunması basit olduğundan tarama testi olarak tercih edilir (86).

3.9.2.5. Presipitasyon: Serum veya gözyaşı kullanılarak agar jelde çift yönlü yayılım yapılır. Özellikle oküler tokzoplazmozda ve bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaç kullananlarda değerli olabilir. Ancak bu yöntem çok uzun çalışma zamanı aldığından, daha çok antijen ve antikorların çeşitli özelliklerinin araştırılmasında kullanılır (1, 59).

3.9.2.6. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

ELISA IgG Avidite: Çok değerlikli antikorların çok değerlikli antijenlerle bağlanma kuvvetine avidite, antikorun tek antijenik determinanta bağlanma kuvvetine ise afinite adı verilir. Hedman tarafından 1989 yılında akut ve kronik toxoplasmosisin ayırıcı teşhisinde kullanılmıştır. Antikorların antijenlere zayıf bağlanması düşük aviditeye, kuvvetli bağlanması yüksek aviditeye işarettir. Düşük aviditenin 3-4 ay içinde, yüksek aviditenin ise en az 6 ay önce geçirilmiş bir kronik enfeksiyonun göstergesi olduğu bildirilmiştir (100, 101, 102).

ELISA, hazırdaaki antijen-antikor kompleksine, enzim ile işaretli antiglobulin ve substrat eklenerek örnekteki antikor varlığına bağlı şekillenecek renk değişiminin gözlenmesi esasına dayanır. Kimyasal bir olay olan renk oluşumu enzim aktivitesine bağlıdır. Günümüzde uygulama kolaylığı ve düşük maliyetinin yanında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeni ile laboratuvarlarda *T. gondii* taramaları için en sık ELISA yöntemi kullanılır (1, 103). Toxoplasmosiste bulaşmayı takibeden 10. ile 30. günler arasında serumda IgM ve IgA antikorları ortaya çıkar. Akut enfeksiyonlarda birinci haftanın sonunda ortaya çıkan IgM antikorları, 2-3 hafta sonra en yüksek seviyeye ulaşır, 1-2 ay içerisinde IgM ve IgA seviyeleri düşer. IgA 3-6 ay arasında kaybolurken, IgM 10. aya kadar serumda varlığını sürdürür. IgG 1. ayın sonuna doğru yükselmeye başlar, 6-8 haftada en yüksek seviyeye ulaşır ve 6-8 ay yüksek titrede devam eder, 12-18 ay içinde titre düşer. *T. gondii*'ye özgül IgG antikorları, yıllarca varlığını sürdürmesi sebebi ile enfeksiyonun akut veya kronik olduğunu göstermez. IgG ELISA'nın duyarlılığı ve özgüllüğü %100 olarak saptanmış, bununla beraber gebelerde pozitif IgG sonucunun, IgM, IgG avidite, IgA veya IgE antikorlarının araştırılmasından sonra yorumlanması gerektiği bildirilmiştir (99, 100, 104).

Yöntemin Avantajları

- Çok duyarlı ve geçerli bir test olması
- Kolay uygulanabilir olması
- İşaretli immün araçlarının uzun süre saklanabilmesi
- Radioisotopların kullanımı sonrası atıkların yok edilmesi önleminin

gerekmemesi

• Enzim işaretleri için kromojenik substrat kullanılarak görülebilir ve okunabilir sonuçlar vermesidir (105).

Yöntemin Dezavantajları

- Özel bazı cihazlara gereksinim duyulması
- Deneyimli personel gerektirmesi
- Pahalı olması (105).

Toxoplasmosis’de ELISA:

İlk birkaç hafta içinde IgM antikorları yükselmeye devam eder ve bir yıl veya daha fazla sürede pozitif kalabilir. IgM ELISA’nın sensitivitesi %90, spesifitesi %100 olarak tespit edilmiştir (106).

IgG antikor seviyesi IgM antikor stimülasyonundan sonra 2 ay gibi kısa bir süre yükselmeye devam eder ve klinik bulgular geçmiş olsa da yıllarca IgG antikor seviyesi yüksek kalabilir. IgG - ELISA’nın sensitivitesi ve spesivitesi %100 olarak tespit edilmiştir. Firmalar tarafından satılan kitlerde pozitif kabul edilen antikor seviyesi her kite göre değişir (44, 106, 107).

Konjenital toxoplasmosiste, doğum öncesi ve doğum sırasında alınmış olan kandan elde edilen serumda çok spesifik ve hassas olan double sandwich IgM ELISA (DS IgM ELISA) yöntemi ile IgM seviyesindeki yükseklik toxoplasmosis lehine değerlendirilir. IgG’nin plasentadan fetüse pasif olarak geçtiği için çok anlam ifade etmediği ancak bir yıl sabit kalırsa anlam kazandığı bildirilmiştir. IgM antikorlarının ise plasentayı geçemediği, eğer doğum sırasında placentaya yırtılması ile fetüse geçti ise 15 günde kaybolduğu saptanmış, 15 günlük bebekte IgM antikorlarının tespit edilmesinin tanıyı desteklediği kaydedilmiştir (106,107).

Gebelerde IgG antikorlarının varlığı ve IgM antikorlarının yokluğu annede kronik toxoplasmosisi gösterir. Göbek kordonundan alınan kan örneğinde IgM, IgA, IgE ELISA uygulanarak antikorların araştırılmasının gerektiği ve tespit edildiğinde tanı koydurucu olduğu bildirilmiştir (44).

3.9.2.7. Enzyme Linked Immunofiltration Assay (ELIFA): Bu yöntemle, mikropor membran kullanılarak immünopresipitasyon ile antikor özgünlüğünün, enzimle işaretli antikorlar kullanılarak immünofiltrasyon ile antikor izotiplerinin belirlenmesi ve maternal ve neonatal antikorların ayrımı olasıdır. Kongenital olguların %85’inin hayatının ilk günlerinde bile bu yöntemle tespit edilebileceği iddia edilmiştir (108).

3.9.2.8. Vitek Immuno Diagnostic Assay System (VIDAS): Serumda teşekkül eden *Toxoplasma* antikorlarını kantitatif olarak ölçebilen enzime bağlı bir floresan yöntemidir (1).

3.9.2.9. Toxoplasmin Deri Testi: Artık tanısal bir değeri olmayan bu test toxoplasmosiste oluşan hücresel immunitiyi belirlemeye yöneliktir. Ön kol iç yüzüne 0,1 ml toxoplasminin verilmesinden 48-72 saat sonra oluşacak 5 mm'lik endürasyon pozitif olarak değerlendirilir. Kitle taramalarında başarı ile kullanılmış olan bu yöntemle yalancı pozitiflik çok nadir olarak bildirilmiştir. Derideki gecikmiş aşırı duyarlılık toxoplasmosiste aylar - yıllar sonra oluştuğu için bu yöntemle kronik latent enfeksiyon tanısı konulmasında en uygun yöntem olarak önerilmiştir (103).

3. 9. 3. Gebelerde Toxoplasmosis Tanısı

Kongenital toxoplasmosiste yeni doğanda *Toxoplasma* antikor seviyesinin düşük olması ve anneden bebeğe geçebilen maternal antikorlar sebebi ile tanı zordur. Anneden bebeğe IgG antikorları pasif olarak, IgM ve IgA antikorları ise plasentadan sızıntı yolu ile geçebildiği için ELISA ile IgM veya IgA antikorlarına bebekte 10 gün sonra bakılır (99, 100).

Toxoplasmosise yönelik antikor incelemeleri, mümkün olduğu kadar, gebeliğin erken dönemlerinde yapılmalıdır. IgG ve IgM antikorlarının negatif olması, hastalığın olmadığı anlamına gelir. Gebeliğin ilk altı aylık döneminde sadece IgG pozitifliği kronik enfeksiyonu gösterir. Gebelerde son üç aylık dönemde IgG pozitif ve IgM negatif bulunması genellikle kronik enfeksiyonu işaret eder. Ancak benzer sonuç gebeliğin başlangıcında geçirilmiş enfeksiyonda da görülebilir (37). IgM pozitifliği tespit edilen gebelerde medikal abortusa başvurulması gerektiği düşünülür. Ancak IgM pozitifliği her zaman akut enfeksiyonu göstermeyeceği için hastanın doğrulayıcı testler için referans laboratuvarlarına yönlendirilmesi gerekir. *Toxoplasma* serokonversiyonu saptanan gebe kadınlarda yüksek avidite değerine rastlanması, enfeksiyonun en az 3-5 ay önce geçirilmiş olduğunu gösterir. Bu gebelerde, düşük veya şüpheli değerlerde, IgG avidite sonuçları da her zaman yeni geçirilmiş, enfeksiyonu göstermeyebilir, çünkü düşük veya şüpheli avidite değerleri, aylarca sebat edebilmektedir. Avidite testinin, gebeliğin ilk 16 haftasında doğrulayıcı bir test olarak kullanılması, yüksek maliyeti, amniyotik sıvıda PZR incelemesi ihtiyacını, gebenin spiramisin ile tedavisini, gereksiz yere abortus yapılmasını ve ailede oluşabilecek kaygıları engellemek açısından önemlidir (37).

3. 10. Tedavi

T. gondii için önerilen ilaçlar genellikle primer olarak takizoitlere etkili olan doku kistlerine karşı etkili olmayan ilaçlardır. Sağlıklı bireylerde etkin bir özgül tedavi gösterilememiştir ve anti-*Toxoplasma* ajanlarının potansiyel toksisitesi nedeniyle nadiren endikedir. Tedavi, hastalık uzadığı zaman veya nadir görülen ağır formlarda düşünülebilir. Klinik olarak aktif hastalığı olanlarda, kongenital toxoplasmosis tanısı alanlarda ve immunsuprese bireylerde tedavi önerilmelidir. Gebelikte enfeksiyonu alan kadınlarda ve *Toxoplasma* antikoru pozitif olan yenidoğanlarda tedavi tartışmalıdır. Ancak yenidoğanlarda IgM antikorları kaybolana kadar profilaktik tedavi önerilir (51). Ultrasonografi ile fetusun muayenesinde hasar saptanmadıysa, doğuma kadar her ay ultrasonografi ile fetus incelenmeli ve hidrosefali gibi toxoplasmosis tanısı koyduracak bir bulgu elde edilirse gebeliğin sonlandırılması önerilmelidir. Fetal hayatta kongenital toxoplasmosis tedavisi olan infantların, doğduktan sonra bir yıl süre ile özgül tedavi almalarının uygun olacağı bildirilmiştir (5, 36).

3. 11. Korunma

Korunma özellikle seronegatif hamileler, immun yetmezliği olan hastalar (AIDS), transplantasyon adayı alıcılar ve immun sistemi baskılayan tedavi alanlar için önemlidir. Ayrıca *T. gondii* kaynaklı salgınlar veya sporadik vakalar normal toplumda körlüğe kadar varabilecek komplikasyonlara yol açtığı için korunma tedbirleri önem kazanır. Sonuçta bütün bu anlatılan faktörler ve toplumdaki prevalans göz önüne alınacak olursa, korunması gereken popülasyonun kalabalıklaştığı görülür.

Toxoplasmosisten korunma denildiğinde iki konu ön plana çıkar. Birincisi eğitim, ikinci ise aşılamadır. Şu anda tek kullanılabilir ticari lisans almış aşı, koyunlar için üretilmiş canlı atenüe S48 suşu ile hazırlanan aşıdır. Bu yüzden hala korunmada eğitim ön plana çıkmakta, yeni teknolojilerle koruyucu aşı geliştirme araştırmaları da, devam etmektedir (5, 36). Korunma için öncelikle risk altındaki popülasyonun belirlenmesi gerekir. Hamile kadınların gebeliğin hemen öncesinde ve hamilelik süresince sistematik olarak taranması, seronegatif hamilelerin saptanmasını sağlar. Aynı şekilde immun sistem yetmezliği olanlar ve transplant hastalarının sıkı takibi önemlidir.

- ✓ Etlerin çiğ veya az pişmiş olarak tüketilmesinin önüne geçilmelidir.
- ✓ Çiğ et veya sebzelere temas sonrası eller yıkanmalıdır.
- ✓ Çiğ yumurta ve çiğ süt tüketiminin önüne geçilmelidir. 5 dakika kaynamış ve 3 dakika sahanda pişirilmiş yumurtada canlı parazit saptanmıştır. Pastörize keçi sütü enfekte bulunmuştur.
- ✓ Marul gibi yeşillikler iyice yıkanmadan tüketilmemelidir.
- ✓ Her yemekten önce el yıkama alışkanlığı kazandırılmalıdır.
- ✓ Sahipsiz sokak kedileri sahiplendirilmelidir.
- ✓ Kedilerle sıkı ilişkiden kaçınılmalıdır.
- ✓ Kedi dışkısı ile sebze, meyve ve su kaynaklarının teması önlenmelidir.
- ✓ Kedi dışkısı ile kasaplık hayvanların yemlerinin temasının önüne geçilmelidir. Kedi çıkartıları 5 dakika kaynamış suda tutulursa ookistler ölür. Kedi çıkartılarını temizlerken ve bahçede çalışırken bir defalık kullanılan eldivenler tercih edilmelidir.
- ✓ Enfekte insan ve hayvanların her türlü vücut salgı ve çıkartılarının etrafa bulaşı önlenmelidir.
- ✓ Bulaşta sinek ve hamamböceği gibi artropodlarında rol oynayabileceği düşünülerek mücadele edilmelidir.
- ✓ Organ transplantasyonuna bağlı immun yetersizliği olan hastalarda ve lökosit zengin kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılanlarda toxoplasmosis bulaşı öldürücüdür. Profilaktik tedavi olarak primetamin 25 mg/gün, 6 hafta süreyle kullanılmalıdır. Seropozitif vericiden seronegatif alıcıya kalp transplantasyonundan sonra da aynı koruyucu tedaviye baş vurulmalıdır.
- ✓ Seronegatif hamile kadınlar her ay kontrol edilmelidir.
- ✓ Hamileler gebeliğin 10-12. haftasında serolojik olarak teste tabi tutulmalı, seronegatif olanlarda testler 20-22. haftada tekrar edilmelidir (16, 57).

Bu çalışma Elazığ ilinde bulunan 5 hastanenin çalışanları ve bu hastanelerde staj yapan Elazığ Sağlık Yüksekokulu son sınıf öğrencilerinde, ticari ELISA kitiyle anti-*T.gondii* IgM ve IgG antikorlarının varlığı ve yaygınlığının araştırılması ve risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Kan Örneklerinin Toplanması

Bu çalışma kapsamına Elazığ merkez ve ilçelerinde bulunan 5 farklı hastanede (Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Harput Devlet Hastanesi, Palu Devlet Hastanesi, Karakoçan Devlet Hastanesi ve Kovancılar Devlet Hastanesi) çalışan personel ile bu hastanelerde staj yapan Fırat Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu son sınıf öğrencilerinden toplam 100 gönüllü kişi dahil edilmiştir. Her gönüllüden 2013 yılı Kasım ayı ile 2014 yılı Ağustos ayı arasında, EDTA'lı tüplere 5-7 ml kan alınmış ve +4°C'yi sağlayan termosta muhafaza edilmiştir. Soğuk zincirde hastanedeki laboratuvara getirilen kan örnekleri 25'er kişilik aynı meslek grubu tamamlanincaya kadar -20°C'de muhafaza edilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21 kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arasında parametreleri karşılaştırmak için Pearson Chi-Square testi kullanılmıştır.

Örnekler, doktor (n=25), hemşire (n=25), aşçı (n=25) ve Elazığ Sağlık Yüksekokulu son sınıf öğrencilerinden (n=25) benzer dağılım gösterecek şekilde toplanmış, çalışmanın yürütüldüğü merkezler ile bu merkezlerden elde edilen örnek sayıları ve odaklara göre dağılımı Şekil 9 ve Tablo 1'te verilmiştir.



Şekil 9. Anti-*Toxoplasma gondii* pozitifliği yönünden incelenen kan örneklerinin toplandığı merkezler.

Tablo 1. Çalışmanın yürütüldüğü odaklar ile bu odaklarda çeşitli meslek gurubu mensuplarından toplanan örnek sayıları.

Odak	Aşçı	Doktor	Hemşire	SYO Öğrencileri
Elazığ Eğitim Ve Araştırma Hastanesi	8	11	13	15
Harput Devlet Hastanesi	6	8	6	10
Kovancılar Devlet Hastanesi	4	3	3	0
Karakoçan Devlet Hastanesi	4	1	2	0
Palu Devlet Hastanesi	3	2	1	0
Toplam	25	25	25	25

4. 2. Toplanan Kan Örneklerinin İşlenmesi

Beş farklı hastane personeli ve öğrencilerden toplanan 100 kan örneği anti-*T. gondii* IgM ve IgG antikorlarının varlığı yönünden VİRCELL marka ticari ELISA kiti ile incelenmiştir.

Bu amaçla;

- 5µl pozitif kontrol, 5µl negatif kontrol, 5µl de her serumdan ilgili kuyucuğa eklenip plate'in üzeri kapatılmış,
- +37°C'de 45 dk inkübe edildikten sonra 5 kez yıkama solüsyonu ile cihaz yıkama işlemi gerçekleştirilmiş,
- 100 µl konjugat IgG veya IgM solüsyonu her kuyucuğa eklenip, kapak kapatılmış, +37°C'de 30 dk inkübe edilmiş ve kapak tekrar açılmış,
- 5 kez yıkama solüsyonu ile tekrar yıkama yapılmış,
- Takiben her kuyucuğa 100 µl substrat solüsyonu eklenip, 20 dk oda sıcaklığında ışıktan korunaklı ortamda inkübe edilmiş,

- 50 µl durdurma solüsyonu tüm kuyucuklara eklenip, 450-620 nm dalga boyunda okuma yapılmıştır.

- Antikor indeksi cihaz tarafından aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır.

- $$= \frac{\text{örnek optik dansitesi}}{\text{serum ortalama dansitesinin cutt off'u}} \times 10$$

- Öncelikle internal kontroller kontrol edilir. Pozitif kontrolün 0,8 den büyük, Negatif kontrolün ise 0,4'ten küçük olması gerekir.

- Bu değerler sağlanıyorsa test geçerlidir, sağlanmıyorsa geçersizdir.

Sonuç olarak;

- IgG için indeks değeri 8'den büyükse POZİTİF; 4'ten küçükse NEGATİF, eğer sonuç 4-8 arasında bir değer ise şüpheli (Borderline) olarak değerlendirilip tekrarlanmış,

- IgM için indeks değeri 0,65'ten büyükse POZİTİF; 0,55'ten küçükse NEGATİF, eğer sonuç 0,55- 0,65 arasında bir değer ise şüpheli (Borderline) olarak değerlendirilip tekrarlanmıştır.

5. BULGULAR

Beş farklı hastaneden, hastane personeli ile öğrencilerden elde edilen toplam 100 kan örneğinin 27'sinde (%27) IgG ve 14'ünde ise (%14) IgM seropozitifliği bulunmuş ve elde edilen sonuçlar Tablo 2 ve 3'te sunulmuştur.

Tablo 2. Örneklerin toplandığı merkezlerdeki meslek gruplarında IgG seropozitifliği

Odak	Aşçı			Doktor			Hemşire			SYO Öğr		
	n	IgG+	%	n	IgG +	%	n	IgG +	%	n	IgG +	%
EEAH	8	2	25	11	-	-	13	8	44.4	15	-	-
HDH	6	2	33.3	8	1	12.5	6	5	83.3	10	-	-
KDH	4	1	25	3	1	33.3	3	3	100	-	-	-
KADH	4	2	50	1	-	-	2	1	50	-	-	-
PDH	3	1	33.3	2	-	-	1	-	-	-	-	-
Toplam	25	8	32	25	2	8	25	17	68	25	-	-
P Değeri	0.0001			0.0001			0.0001			0.021		

Tablo 2'den de izlenebileceği gibi aşçıların %32'si (8/25), doktorların %8'i (2/25), hemşirelerin ise %68'i (17/25) IgG pozitif bulunmuş, en yüksek IgG seropozitifliği hemşirelerde (17/25) görülmüş, bunu aşçıları (8/25) ve doktorları (2/25) izlemiş, stajyer öğrencilerde pozitiflik saptanmamıştır.

Tablo 3. Örneklerin toplandığı merkezlerdeki meslek gruplarında IgM seropozitifliği.

Odak	Aşçı			Doktor			Hemşire			SYO Öğr		
	n	IgM+	%	n	IgM+	%	n	IgM +	%	n	IgM +	%
EEAH	8	2	25	11	2	18.1	13	1	7,69	15	3	20
HDH	6	-	-	8	3	37.5	6	1	16.6	10	2	20
KDH	4	-	-	3	-	-	3	-	-	-	-	-
KADH	4	-	-	1	-	-	2	-	-	-	-	-
PDH	3	-	-	2	-	-	1	-	-	-	-	-
Toplam	25	2	8	25	5	20	25	2	8	25	5	20
P Değeri	0.0001			0.0001			0.0001			0.021		

Tablo 3'te görüldüğü gibi aşçıların ve hemşirelerin %8'i (2/25), doktorların ve öğrencilerin %20'si (5/25) IgM pozitif bulunmuş, seropozitifliğin doktor ve öğrencilerde daha yüksek olduğu görülmüştür.

Meslek gruplarındaki anti *T.gondii* IgG ve IgM antikorlarının varlığı Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Mesleklere göre anti-*T. gondii* IgG ve IgM antikorlarının dağılımı.

Meslek	n	IgG	%	IgM+	%
		+			
Aşçı	25	8	28	2	8
Doktor	25	2	8	5	20
Hemşire	25	17	68	2	8
SYO Öğrencileri	25	-	-	5	20
Toplam	100	26	26	14	14
P değeri	0.001		0.001		

Tabloda görüldüğü gibi hemşirelerin 17'si (%68), aşçıların 8'i (%28), doktorların 2'si (%8) IgG pozitif, SYO öğrencilerinin tamamı negatif bulunmuş; IgM antikorlarına ise doktor ve SYO öğrencilerinin 5'inde (%20), aşçı ve hemşirelerin 2'sinde (%8) rastlanmıştır. Seropozitiflik yönünde meslek grupları arasındaki fark istatistiksel yönden önemli bulunmuş ($p<0.01$) ve özellikle hemşirelerde IgG pozitifliğin çok yüksek olduğu (%68) görülmüştür.

Yaş gruplarındaki anti *T.gondii* IgG ve IgM antikorlarının varlığı Tablo 5'da verilmiştir.

Tablo 5. Yaş gruplarına göre anti-*T. gondii* IgG ve IgM antikorlarının dağılımı.

Yaş	n	IgG +	%	IgM+	%
18-25 yaş	27	1	3.70	5	18.5
26-30 yaş	23	11	47.8	3	13.1
31 yaş ve üzeri	50	14	28	6	12
Toplam	100	26	26	14	14
P değeri		0.062		0.726	

Buna göre IgG yönünden 18-25 yaş arası bir kişi (%3.7), 26-30 yaş arası 11 kişi (%47.8), 31 yaş ve üzeri 14 kişi (%28); IgM yönünden ise 18-25 yaş arası 4 kişi (%14.8), 26-30 yaş arası 3 kişi (%13), 31 yaş ve üzeri 6 kişi (%12) pozitiflik göstermiş, en yüksek IgG seropozitiflik oranına 26-30 yaş arası grupta rastlanmış (%47.8), yaş grupları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$).

Cinsiyete göre anti *T.gondii* IgG ve IgM antikorlarının varlığı Tablo 6'de verilmiştir.

Tablo 6. Cinsiyete göre anti *T.gondii* IgG ve IgM antikorlarının dağılımı.

Cinsiyet	n	IgG +	%	IgM+	%
Erkek	53	16	30.1	9	16.9
Kadın	47	10	21.2	5	10.6
Toplam	100	26		14	14
P değeri		0.311		0.362	

Bu tablodan izlenebileceği gibi IgG antikorlarına erkeklerin 16'sı (%30.1) ve kadınların 10'unda (%21.2); IgM antikorlarına ise erkeklerin 9'u (%16.9) ve kadınların 5'inde (%10.6) rastlanmış, IgG ve IgM seropozitiflik oranlarının cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Anti-*T.gondii* IgG ve IgM antikorlarının Kedi besleme alışkanlığına göre dağılımı Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Kedi besleme alışkanlığına göre Anti-*T. gondii* IgG ve IgM antikorlarının dağılımı.

Kedi besleme	n	IgG+	%	IgM+	%
Evet	60	17	28.3	9	15
Hayır	40	9	22.5	5	12.5
Toplam	100	26	26	14	14
P değeri		0.515		0.724	

Buradan da izlenebileceği gibi IgG ve IgM antikorları taşıyan kişi sayısı sırası ile kedi besleyenlerde 17 (%28.3) ve 9 (%15), kedi beslemeyenlerde ise 9 (%22.5) ve 5 (%12.5) olup aradaki fark istatistiksel anlamda önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Anti-*T.gondii* IgG ve IgM antikorlarının pişmemiş et tüketim alışkanlığına göre dağılımı Tablo 8'da verilmiştir.

Tablo 8. Pişmemiş et tüketim alışkanlığına göre Anti-*T.gondii* IgG ve IgM antikorlarının dağılımı.

Pişmemiş Et Tüketimi	n	IgG +	%	IgM+	%
Evet	32	10	31.2	4	12.5
Hayır	68	16	23.5	10	14.7
Toplam	100	26	26	14	14
P değeri		0.412		0.767	

Tabloda görüldüğü gibi pişmemiş et tüketimine (çiğ köfte) evet diyenlerin 10'unda (%31.2) IgG, 4'ünde (%12.5) IgM; pişmemiş et tüketimine hayır diyenlerin ise 16'sında (%23.5) IgG ve 10'unda (%14.7) IgM pozitif bulunmuş, gruplar arasında pozitiflik yönünde ortaya çıkan farkın istatistiksel yönden anlamlı olmadığı ortaya çıkmıştır ($p>0.05$).



6. TARTIŞMA

Toxoplasma gondii insan dahil hemen tüm memelileri ve kuşları enfekte edebilir. Yeryüzünde çok yaygındır. Antartika hariç tüm kıtalarda görülür. Yayılışı sıcak ve kurak iklimlerde daha düşük, buna karşılık ılıman ve nemli bölgelerde daha yüksektir.

Serolojik çalışmalar, enfeksiyonun prevalansının farklı ülke ve bölgelerde önemli değişiklikler gösterdiğini ortaya koymuştur. Örneğin az pişmiş veya çiğ kuzu eti tüketiminin yüksek olduğu Fransa'da enfeksiyon oranının %90'lara eriştiği, buna karşın İngiltere ve Finlandia'da toplam populasyonun %20'si kadar olduğu belirtilmiş, nemli tropikal bölgelerden Latin Amerika ve Afrika'da prevalansın %90'lara ulaştığı bildirilmiştir (27).

Hastalığın insanlar arasındaki yayılışında önemli iki faktör; ara konaklardaki doku kistleri ve kedi dışkısı ile etrafa yayılan ookistlerdir. Ara konakların et ve et ürünleri, insanların *Toxoplasma* enfeksiyonuna maruz kalmasına sebep olan primer kaynaklardan biridir (54). Fekal-oral ve transplasental geçişe ek olarak kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ile laboratuvar enfeksiyonu şeklinde geçiş de söz konusu olabilir (44).

Toxoplasmosisin tanısında direk ve indirek tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Direk tanıda *T. gondii* izolasyonu, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve histolojik yöntemlerle etkenlerin varlığı ortaya konmaktadır. Antikorların varlığının ortaya konmasına yönelik indirek tanı ise Sabin-Feldman Boya Testi, İndirekt Hemaglutinasyon, Kompleman Fikzasyon, Lateks Aglutinasyon, Presipitasyon, Enzyme Linked Immunosorbent Assay, Enzyme Linked Immunofiltration Assay ve Vitek Immuno Diagnostic Assay System yöntemleri ile yapılmaktadır. Günümüzde uygulama kolaylığı ve düşük maliyetinin yanında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeni ile laboratuvarlarda *T. gondii* taramaları için en sık ELISA yöntemi kullanılmaktadır (94, 100, 103).

Elazığ ilinde hastane çalışanları ve sağlık yüksekokulu öğrencilerinde *T. gondii* yaygınlığının belirlenmesi amacıyla yapılan bu çalışmada da ELISA yöntemi kullanılmıştır.

Türkiye’de *Toxoplasma* seropozitifliğinin sıcaklık, nem, kalkınmışlık ve yiyecek tüketme alışkanlıklarına göre bölgeler arasında değişkenlik gösterdiği, seropozitifliğin, İç Anadolu’da %82.2, Güneydoğu Anadolu’da %80, Doğu Anadolu’da %72.7, Marmara’da %50, Ege ve Akdeniz’de %42.9 ve Karadeniz’de %33.3 olduğu (72), Türkiye’de çeşitli zamanlarda yapılan çalışmalarda çeşitli gruplarda anti-*Toxoplasma* antikor prevalansının %12-65 arasında seyrettiği (65), sağlıklı kişilerdeki prevalans değerlerinin %26.1-56.47 arasında değiştiği (60) bildirilmiştir.

Elazığ’da beş farklı hastane personeli ve öğrenciler üzerinde yapılan bu çalışmada ELISA ile %27 IgG ve %14 IgM seropozitifliği bulunmuştur. Bu değerlerin Türkiye’de yapılan diğer çalışma sonuçları ile benzerlik arz ettiği görülmüştür.

Toxoplasma gondii hayvanlardan insanlara bulaşan önemli bir zoonoz olması sebebi ile hastalığın yayılışında beslenme alışkanlıklarının yanısıra başta kedi olmak üzere çeşitli ara konakların ve bu ara konaklara ait et ve süt gibi ürünleri ile temasın ve uygun olmayan hijyen şartlarının önemli rol oynadığı bilinmekte, bunlara ek olarak kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ile laboratuvar enfeksiyonu şeklindeki bulaşların da önemli olduğu vurgulanmaktadır. Yukarıda belirtilen şartlar sebebi ile çeşitli meslek grupları, cinsiyet, kadınlarda hamilelik, genç ve yaşlılar, sağlıklı veya toxoplasmosis şüpheli insanlar ile evlerinde hayvan bulunduranlardaki toxoplasmosisin varlığı ve yaygınlığı üzerinde önemli çalışmalar yapılmıştır.

Mersin’de SF ile 20 mezbaha çalışanının 2’sinde (%10) seropozitiflik saptanmış, Malatya belediyesinde çalışan temizlik işçilerinin 37’sinde (%24.6) anti-*T. gondii* antikor tespit edilmiş, seropozitif 37 kişinin 18’inin (%56.25) süpürgeci, 8’inin (%25) çöp toplayıcı ve 6’sının (%18.75) şöför olduğu görülmüştür (56). Hatay ilinde 21 veteriner hekim, 43 veteriner fakültesi öğrencisi ve 43 mezbaha işçisi olmak üzere toplam 107 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada serum örneklerinin 41’i (%38.3) toxoplasmosis yönünden seropozitif bulunmuş, seropozitifliğin mezbaha işçilerinde %53.5, veteriner hekimlerde %42.9 ve veteriner fakültesi öğrencilerinde %20.9 olduğu saptanmıştır (112).

Bu çalışmada Elazığ’daki 5 farklı hastanede çalışan ve 25’er kişilik gruplardan oluşan doktor, hemşire, aşı ve stajyer öğrencilerden elde edilen kan örnekleri ELISA

ile incelenmiş, hemşirelerin 17'si, aşçıların 8'i, doktorların 2'si IgG pozitif, SYO öğrencilerinin tamamı negatif bulunmuş; IgM antikorlarına ise doktor ve SYO öğrencilerinin 5'inde, aşçı ve hemşirelerin 2'sinde rastlanmıştır. Seropozitiflik yönünde meslek grupları arasındaki fark istatistiksel yönden önemli bulunmuş ($p<0.01$) ve özellikle hemşirelerde IgG pozitifliğinin çok yüksek olduğu (%68) görülmüştür.

Toxoplasmosisin yaşla ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda, Kocaeli'de 338 lise öğrencisinin 61'inin (%18) ELISA ile seropozitif olduğu bulunmuş (111), Türkiye'de 40 yaşın üzerindeki insanlarda IgG pozitifliğinin %60'tan yüksek olduğu bildirilmiş (60), Adana yöresinde sağlık ocaklarına başvuran 0-6 yaş grubundaki 215, okul taraması sırasında 7-15 yaş grubundaki 158 sağlam çocuktan alınan toplam 373 serum örneğinde ELISA yöntemiyle anti *Toxoplasma* IgG antikorları araştırılmış, çalışılan örneklerin 66'sında (%17.69) IgG pozitifliği saptanmış, seropozitiflik oranlarının okul öncesi grupta %5.58 ve okul çağı grubunda %34.18 olduğu bulunmuş, yaş grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.05$) görülmüştür (113). Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesinde anti-*Toxoplasma* IgG ve IgM antikorları yönünden bakışı yapılan çocuk yaş grubunda pozitiflik oranının sırası ile %8.31 ve %0.85 olduğu saptanmıştır (66). GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisinde değişik yaş ve cinsiyetteki 971 kişiye ait örnek *Toxoplasma* antikorları yönünden ELIA ile incelenmiş, *Toxoplasma* IgG antikor pozitiflik oranı 6 ay-12 yaş grubundaki çocuklarda %18.3, erişkinlerde ise %39.0 olarak bulunmuştur (114).

Elazığ yöresinde yapılan bu çalışmada ELISA ile 18-25 yaş arası 27 kişinin %3.7'si , 26-30 yaş arası 23 kişinin %47.8'i, 31 yaş ve üzeri 50 kişinin %28'i IgG pozitif bulunmuş, yaş grupları arasında farkın istatistiksel yönden anlamlı olduğu görülmüş ($p<0.01$) ve elde edilen bulguların daha önceki sonuçlarla benzerlik arz ettiği ortaya çıkmıştır.

İnsan toxoplasmosisinde esas tehlike akut enfeksiyonun gebelik esnasında oluşmasıdır. Gebelikte geçirilen akut enfeksiyon sonucu kongenital toxoplasmosis gelişebilir. Kongenital toxoplasmosis sıklığının 1000 doğumda 1 ile 12 arasında olduğu bildirilmektedir (9, 10). Bu sebeple kadınlarda seroprevalans çalışmalarına daha sıklıkla rastlanmaktadır. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim

Dalı Laboratuvarına Ocak 2001 ile Aralık 2007 arasında başvuran 3257'si (%78.8) kadın 875'i (%21.2) erkek olmak üzere toplam 4132 toxoplasmosis ön tanılı hastanın 1534'ünde (%37.1) IgG, 54'ünde (%1.3) IgM antikorları saptanmış, IgM pozitif 54 hastanın aynı zamanda IgG yönünden de pozitif olduğu görülmüştür. Kadınların %39.6'sında IgG, %1.4'ünde IgM; erkeklerin %28'inde IgG ve %1.1'inde IgM seropozitifliği saptanmıştır (110). Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına 1990-1993 yılları arasında toxoplasmosis ön tanısı ile gönderilen 2892 hasta serumunda mikro ELISA yöntemi ile *T.gondii* antikorları araştırılmış, 953 hastada (%32.95) IgG, 236 hastada (%8.16) IgM antikorları saptanmıştır (115). Fırat Üniversitesi, Fırat Tıp Merkezi İmmunoloji Laboratuvarına gönderilen toxoplasmosis şüpheli 4908 hasta serumunda *T.gondii* antikorları araştırılmış, bu hastaların 1522'sinde (%31.01) IgG, 38'inde (%0.77) ise IgM antikorları saptanmış, 550 yeni doğan hastanın 171'i (%31.09) IgG pozitif bulunmuştur (116). Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin değişik kliniklerinden başvuran 2619 kişide anti-*T.gondii* IgG ve IgM antikorları ELISA yöntemi ile araştırılmış, 451 (%17.22)'inde IgG, 26'sında IgM (%0.99) pozitif bulunmuştur. *Toxoplasma* IgG ve IgM seropozitifliği sırasıyla kadınlarda %18.05 ve %1.12, erkeklerde ise %15.11 ve %0.67 olarak belirlenmiştir (67). Türkiye'de ELISA ile yapılan çeşitli çalışmalarda hamile kadınların %41.9'unda, *Toxoplasma* ön tanılı hastaların %32.95'inde, düşük öykülü hastaların %72.8'inde, hemodiyaliz hastalarının %62.5'inde anti *Toxoplasma* antikorlarının saptandığı bildirilmiştir (67).

Tarafımızdan yürütülen bu çalışmada 53 erkek donörün 16'sında (%30.1) ve 47 kadın donörün 10'unda (%21.2) IgG pozitiflik saptanmış, erkeklerin 9'u (%16.9) ve kadınların 5'i (%10.6) IgM pozitif bulunmuş, 25 kişilik hemşire grubundaki IgG pozitifliği oranının %68 olduğu ortaya konmuştur. Hemşirelerdeki yüksek pozitiflik oranının, hasta - hemşire ilişkisindeki yakın temas ve hemşirelerin kedi besleme alışkanlıklarına bağlı olabileceği kanaati oluşmuştur.

Kocaeli'de tesadüfi olarak seçilmiş 388 lise öğrencisinden toplanan serum örnekleri toxoplasmosis yönünden ELISA ile değerlendirilmiş, 61'i (%18) pozitif bulunmuştur. Bunların %90'ında çiğ et yeme alışkanlığı, %81.7'sinde ise kedi ile yakın temas öyküsünün olduğu görülmüştür. Çiğ et yeme alışkanlığı olan kızlarla pozitif toxoplasmosis seroloji sonuçları arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (111). Gemlik As. Vet. Ok. ve Eğit. Mrk. K.lığında hayvanlarla

teması olan ve toplam 90 askeri personelden oluşan 30'ar kişilik çalışma gruplarında, sadece köpeklerle teması olan 1. grupta %26.67, farklı cins evcil hayvanlarla teması olan 2. grupta %36.67 ve hayvanlarla teması olmayan 3. grupta ise %6.67 oranlarında IFAT ile toxoplasma seropozitifliği saptanmış, hayvanlarla teması olan ve olmayan çalışma gruplarındaki fark (1. grup-3. grup $p<0.05$, 2. grup-3. grup $p<0.01$) istatistiksel yönden önemli bulunmuştur.

Bu çalışmada pişmemiş et yeme alışkanlığı bulunduğunu söyleyen 32 katılımcının 10'unda (%31.2) IgG, pişmemiş et yeme alışkanlığı olmadığını belirten 68 katılımcının 16'sında (%23.5) IgG seropozitiflik saptanmıştır. Ayrıca kedi besleme alışkanlığına olumlu cevap veren 60 katılımcının 17 (%28.3)'sinin, hayır diyen 40 katılımcının ise 9 (%22.5)'unun *T. gondii* pozitif olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar *T.gondii* ile pişmemiş et yeme ve kedi besleme alışkanlığı arasında doğrudan ilişki bulunduğu iddiasını doğrular niteliktedir.

Sonuç olarak;

- Elazığ ilinde bulunan 5 farklı hastanede çalışan doktor, hemşire ve aşçılar ile SYO öğrencilerinde *T. gondii*'nin varlığı ve yaygınlığı ELISA yöntemi ile araştırılmış, 100 kan örneğinin 27'sinde (%27) IgG ve 14'ünde ise (%14) IgM seropozitifliği saptanmıştır.

- Seropozitiflik yönünde meslek grupları arasındaki fark istatistiksel yönden önemli bulunmuş ($p<0.01$) ve özellikle hemşirelerde IgG pozitifliğinin çok yüksek olduğu (%68) görülmüştür.

- Yaş grupları (18-25, 26-30 ve 31 yaş üzeri) arasında seropozitiflik oranları yönünden farkın önemli olduğu görülmüş ($p<0.01$), en yüksek yayılışa %47.8 ile 26-30 yaş grubunda rastlanmıştır.

- Pişmemiş et tüketimi ve kedi besleme alışkanlığına sahip gruplardaki seropozitiflik oranları daha yüksek bulunmuş, bu sonuçların *T.gondii* ile pişmemiş et yeme ve kedi besleme alışkanlığı arasında doğrudan ilişki bulunduğu iddiasını doğrular nitelikte olduğu kanaatine varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. AvcıY, ttm://www.gata.edu.tr.Dahilibilimler/enfeksiyon/Ders_Notlari/Toxoplasmosis. Htm, 2005.
2. Garcia LS, Bruckner DA. Diagnostic Medical Parasitology. Second edition. Washington: American Society for Microbiology: 921-993.
3. Dubey JP. Toxoplasmosis. JAVMA, 1999; 205 (11): 1593-1598,
4. Soulsby EJJ. Helminths, Arthropods and Protozoa of Domesticated Animals, 7th ed., Bailliére-Tindall,London, 1986.
5. Montoya JG. Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet, 2004; 363(9425): 1965-1976.
6. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. Int J Parasitol, 2000; 30(12-13): 1217-58.
7. Carter AO, Frank JW. Congenital Toxoplasmosis: Epidemiologic features and control. CMAJ, 1988; 135: 618- 632.
8. Wenstrom KD. Toxoplasmosis. In Gleicher N (Ed) Principles and practice of medical therapy in pregnancy. New-York, Appleton Angle, 1989: 627-630.
9. Altıntaş N, Yolasıǧmaz AS, Şakru N, Kitapcıoğlu G. İzmir ve çevresindeki yerleşim bölgelerinde yaşayan insanlarda *Toxoplasma* antikorlarının araştırılması. T Parazitol Derg, 1998; 22: 229-32.
- 10.Yazar S, Yaman O, Şahin İ. *Toxoplasma gondii* seropozitif gebelerde IgG-Avidite sonuçlarının değerlendirilmesi. T Parazitol Derg, 2005; 29(4): 221-223.
11. Madazlı R. Gebelik döneminde enfeksiyonların takibi, sorunlar ve çözümler. XI. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 2003: 127–9.
- 12.Lee RV. Protozoon infection In Gleisher N (Ed) Principles and practice of medical therapy. New-York, Appleton-Angle, 1992: 692-695.
13. Özsüt H. Direnci azalmış konaklarda görülen enfeksiyonlar: perinatal dönemde ve yaşlılarda görülen enfeksiyonlar. Klinik Derg, 1994; 7(2): 57-9.

14. Budak S. Toxoplasmosisin epidemiyolojisi, Toxoplasmosis, Yaflarol (ed): Turk Parazitol Derg, 1983; 3: 23.
15. Fındık D, Sosyal S, Onur E. Toxoplasmosis, Turk Parazitol Derg, 1995; 19: 433.
16. Kuman HA, Altıntaş N, Üstün Ş, Gürüz AY. Toxoplazmoz. İmmun yetmezlikte Önemi Artan Parazit hastalıkları. Türk Parazitoloji Derg, 1995; 12: 137.
17. Murray PR, Kobaycshi GS, Fallon MA, Rosentha lKS. Medical Microbiology P 469 2 nd Ed, Masby Year Book Inc,1994.
18. Töre O, AV Topcu, G Soyletir, M Doğanay (ed). Toxoplazmoz. Enfeksiyon Hastalıkları“Nobel Tıp Kitabevleri,1996: 525.
19. Şahin İ, Oğuzkaya M. Değişik Hasta Gruplarında Toxoplasmosis ve Tanı Kriterleri. Türkiye Parazitol Dergisi, 1998; 22(2): 159-163.
20. Altıntaş K. Apicomplexia. Tıbbi Parazitoloji. Nobel Tıp Kitapevleri. Kozan Ofset İstanbul, 2002: 143.
21. Unat EK, Atasu T. Toxoplasmosis ve Gebelik. Başkent Ofset. İstanbul,1985.
22. Dubey J P, Lindsay D. Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. Clinical Microbiology Reviews, 1998; 11(2): 267-299.
23. Merdivenci A. Medikal Parazitoloji. 2. Baskı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayınları, 1981:197-224.
24. Montoya JG and Remington JS. *Toxoplasma gondii*. Mandell: Principlesand Practice of infectious Diseases 5th ed. Churchill Livingstone, Inc. Erisim :[http:// home.mdconsult.com/das/body/0/883/2293.html, 2000.
25. Oletsan P, Manlux WS. Toxoplasma infection in animals. Cornell Vect, 1942; 32: 176.
26. Dubey JP. Toxoplasmosis of animals and humans. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press, 2010.

27. Dumanlı N. Toxoplamatidae (Toxoplasma, Neospora) Veteriner Protozooloji (Editörler) Dumanlı N, Karaer Z, Ankara: Medisan Yayınevi İkinci Baskı, 2015: 133-150.
28. Howe DK, Honore S, Derouin F. Determination of Genotypes of *T. gondii* strains isolated from patient with Toxoplasmosis. J Clin Microbiol, 1997; 35: 1411-1414.
29. Döngöz J. Parazitologie. George Thime Verlag Stuttgart. New York, 1988: 95-97.
30. Özgüven V. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. Ankara, 2002: 205.
31. Saygı G. *Toxoplasma gondii* ve Toxoplasmosis. Temel Tıbbi Parazitoloji. Esnaf Ofset Matbacılık. Sivas, 2002.
32. Unat EK, Yücel A, Atlas K, Samastı M. *Toxoplasma gondii* ve Parazitliği. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. İnsan Ökaryonlu Parazitleri ve Bunlarla Oluşan Hastalıkları. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fak Vakfı Yayınları. İstanbul, 1995: 601.
33. Kuman AH. *Toxoplasma gondii* Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri, 2002; 2: 1883-1897.
34. Töre O, *Toxoplasma gondii* Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri, 2002; 1: 676-685.
35. Eckert J. Protozoonlar Tıbbi Mikrobiyoloji, Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM, Nobel Tıp kitapevleri 9. Baskı, 2002: 484-556.
36. Montoya JG, Remington JS. *Toxoplasma gondii* , Principles and Practice of Infectious Diseases Mandell GL, Benett JE, Dolin R, Churchill Livingstone, fifth edition, 2000; 2: 2294- 2310.
37. Montoya JG, Kovacs JA, Remington JS. *Toxoplasma gondii*, Principles and Practice of Infectious Diseases Mandell GL, Benett JE, Dolin R, Churchill Livingstone, , sixth edition, 2005; 2: 3170-3228.
38. Hökelek M. Toxoplasmosis. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Samsun, 2006.

39. Kılıçturgay K, Gökırmak F, Töre O, Gedikoğlu S, Göral G ve Helvacı S. Temel Mikrobiyoloji ve Parazitoloji. Bursa Güneş & Nobel Tıp kitapçıları, 2.Baskı, Bursa, 1996.
40. Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Güneş Kitapevi, 1999.
41. McCabe R, Remington J, *Toxoplasma gondii*. Bennetts Principles and Practica of Infectious Diseases Mandell, Douglas, (Ed) 6th, 2005: 3170-3198.
42. Topçu S, Şen M, Özçelik S ve Saygı G. Lösemi veya Lenfomalı hastalarda Anti-antikorlarının araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 1993; 17(3-4): 16-20.
43. Ertuğ S. Toxoplasmosis Tanısında ELISA Sonuçlarının Standardizasyonu ve Western Blot ile Doğrulanması. Parazitoloji AD. Uzmanlık tezi. Ege Üniversitesi İzmir, 1999.
44. Kuman A, Altıntaş N. Protozoon hastalıkları. Ege Üniversitesi Yayınları Bornova-İzmir, 1996: 112-144
45. Ajioka JW, Boothroyd, JC, Brunk BP. Gene discovery by EST sequencing in *Toxoplasma gondii* reveals sequences restricted to the Apicomplexa, *Genome Res*, 1998; 8: 18-28
46. Sibley LD, Boothroyd JC. Construction of a molecular karyotype for *Toxoplasma gondii*, *Mol Biochem Parasitol*, 1992; 51: 291-300.
47. Kissinger JC, Gajria B, Li L. Toxo DB: accessing the *Toxoplasma gondii* genome, *Nucleic Acids Res*, 2003; 31: 234-236.
48. Louis MW, Kam K. *Toxoplasma gondii*. The Model Apicomplexan: Perspectives and Methods. Academic Press is an imprint of Elsevier. London, 2007.
49. Dumanlı N. Veteriner Protozooloji Ders Notları. Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Ders Teksiri, 2002; 54: 139-149.
50. Bohne W, Gross U and Heesemann J. Differentiation between mousevirulent and avirulent strains of *Toxoplasma gondii* by amonoconal antibody recognosis 27 kilodalton antigen. *J Clin Microbiol*, 1993; 31: 1641.

51. Holliman RE. Toxoplasmosis. In: Manson's Tropical Diseases. Cook G.C. (Ed) 20th ed. WB Saunders Company. Philadelphia, 1996: 1246-1253.
52. Karna G, Yurdakök M. Toksoplazmosis. Katkı Pediatri Derg, 1988; 9(4): 321-330.
53. Frenkel JK. Toxoplasmosis. In: Hunters Tropical Diseases Strickland TG.(Ed) 7th ed WB saunders Comp. Philadelphia, Toronto, London, 1991:660-669.
54. Sevinç F, Birdane FM, Sevinç M, Dik B, Altınöz F. Konya yöresindeki sığırlarda Toxoplazma gondii'nin İHA ve İfa testleri ile seroprevalansı, T. Parazitol Derg, 2000; 24: 176-79.
55. Poyraz Ö, Gökoğlu M, Özçelik S. Düşük, ölü doğum ve erken doğum olgularında *Toxoplasma* IgG ve IgM antikorlarının ELISA yöntemiyle araştırılması. *T Parazitol Derg*, 1992; 16(3-4): 43-50.
56. Tanyüksel M, Gün H, Erdal N, Haznedaroğlu T, Babür C, Çelebi B, Daldal N, Baysallar M, Başustaoglu A. Toksoplazmosis tanısında serolojik testlerin karşılaştırılması. *T Parazitol Derg*, 1994; 18(3): 266-276.
57. Bayhan G, Suay A, Atmaca S, Yayla M. Gebelerde *Toxoplasma* sero-pozitifliği. *T Parazitol Derg*, 1998; 22(4): 359-361.
58. Liesenfeld O, Press C, Montoya JG, Gill R, Isaac-Rentón JL, Hedman K, Remington JS. False-positive results in immunoglobulin M (IgM) *Toxoplasma* antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia Toxo IgM test. *J Clin Microbiol*, 1997; 35: 174-178,
59. Taşan MY. Düşük yapan hastalarda *Toxoplasma gondii* antikorları dağılımının makroelisa tekniği ile araştırılması. Harran Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. Şanlıurfa, 2008.
60. Handemir E, Koşan E, Kırmızı E, Şenlik B. Hayvanlarla teması olan Askerlerde Toxoplasmosis Anket Çalışması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 2001; 25 (1): 18-24.
61. Holland GN. Ocular Toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease, *Am J Ophthalmol*, 2003; 136: 973-988.

62. Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M. *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999–2000, Emerg Infect, 2003; 9: 1371–1374.
63. Holland GN, O'Connor GR, Belfort R Jr et al. Toxoplasmosis. In: Peposa JS, Holland GN, Wilhelmus KR, eds. Ocular Infection and Immunity. St. Louis: Mosby-Year Book, 1996: 1183-1223
64. Bowie WR, King AS, Werker DH, Isaac-Renton JL, Bell A, Eng SB, Marion SA. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water., *Lancet*. 1997; 19: 350 (9072): 173-7.
65. Töre O. *Toxoplasma gondii*. Temel Mikrobiyoloji ve Parazitoloji. Onur Yayıncılık. Bursa, 1992.
66. Güngör C, Özsan M, Karaarslan A. Hamilelerde Toxoplasma total IgM ve IgG antikor seropozitifliğinin araştırılması. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 2000; 53(2): 91-93.
67. Hökelek M, Uyar Y, Günaydın M, Çetin M. Toxoplasma antikorlarının samsun yöresinde seroprevalansının araştırılması. *OMÜ Tıp Derg*, 2000; 17 (1), 50–55.
68. Kocabeyoğlu O, Yergök YZ, Emekdaş G, Koşan E. Gebe kadınlarda Toxoplasma IgG ve IgM antikor prevalansı. *Türkiye Parazit Derg*, 1996; 20(2): 149–153
69. Dunn D, Wallon M, Peyron F. Mother-to-child transmission of Toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling, *Lancet*, 1999; 353: 1829–1833.
70. Holliman RE, Johnson JD. Duration of Toxoplasma infection. *Journal of Clinical Pathology*, 1991; 44: 525.
71. Plotkin-Stane SE. Congenital Toxoplasmosis. *Clin Perin*, 1981; 3:426-428.
72. Yılmaz M. Toksoplazmozun epidemiyolojisi, s: 12-19. Kaplan M, Daldal N (ed), Toksoplazmoz Panel Kitabı. Fırat Üniversitesi Matbaası, Elazığ, 25 Nisan 2002
73. Kırığı D. Doğurganlık Çağı Kadınlarda AntiToxoplasma IgG ve IgM Antikorlarının Araştırılması. Uzmanlık tezi. Trakya Üniversitesi, 1997.

74. Strittmatter C, Lang W, Wiestler OD et al. The changing pattern of human immunodeficiency virus associated cerebral Toxoplasmosis: A study of 46 postmortem cases. *Acta Neuropathol*, 1992; 83: 475-481.
75. Helvacı S, Akdiş C, Mıstık R, Töre O, Kılıçturgay K. İmmün yetersizliği olmayan bir *Toxoplasma meningoensefaliti* olgusu T. *Parazitoloji Derg*, 1992; 16: 65.
76. Onul B. *İnfeksiyon Hastalıkları*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını, 6. Basım, 391: 991-998
77. Furtado GC, Slowik M, Kleinman HK, Joiner KA. Laminin enhances binding of *Toxoplasma gondii* tachyzoites to J774 murine macrophage cells, *Infect Immun*, 1992; 60: 2337-2342.
78. Garcia-Reguet N, Lebrun M, Fourmaux MN. The microneme protein MIC3 of *Toxoplasma gondii* is a secretory adhesin which binds to both the surface of the host cells and the surface of the parasite, *Cell Microbiol*, 2000; 2: 353-364.
79. Lekutis C, Ferguson DJP, Grigg EM. Surface Antigens *Toxoplasma gondii*: variations on a theme, *Int J Parasitol*, 2001; 31: 1285-1292.
80. Weiss L, Chen Y, Berry G. Infrequent Detection of *Toxoplasma gondii* genome in toxoplasmic lymphadenitis: A PCR study. *Hum Pathol*, 1992; 23: 154-158.
81. Beamen BH, McCabe RE, Wong S, Remington JS. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. (Eds) Livigstone New York, 1995: 2455-2475.
82. Durdu B. Sağlıklı gebelerde *Toxoplasma* seropozitifliği, IgG avidite değerlerinin incelenmesi ve seropozitifliğe etki eden çeşitli risk faktörlerinin araştırılması. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2005.
83. Kaleli B, Kaleli İ, Aktan E, Akalın H, Akşit F. Gebelerde *Toxoplasma* IgG ve IgM Seropozitifliği. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 1997; 21(3) :241-243.
84. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric Cilt 1 Nobel Tıp Kitabevi*, 2002:603-604.

85. Pelloux H. Protozoan Infections in Humans: Congenital Toxoplasmosis. *European Journal of Protistology*, 2003; 39: 444-448.
86. Atasü T. Fetus ve Yenidoğana Etkili Enfeksiyon Hastalıkları. 2.baskı Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 356-364
87. Bachmann S, Schroder J, Bottmer C. Psychopathology in first-episode schizophrenia and antibodies to *Toxoplasma gondii*, *Psychopathology*, 2005; 38: 87-90.
88. Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP. Jr. Maternal exposure to Toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring, *Am J Psychiatry*, 2005; 162: 767-773
89. Torre EF and Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Emerg Infect*, 2003; 9: 1375-1380.
90. Kaufmann J. Parasitic Infections of Domestic Animals. A Diagnostic Manual. Birkhauser Verlag. Basel. Boston. Berlin, 1996.
91. Tüzer E, Toparlak M. Veteriner Parazitoloji. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayını Ders Notu, 1999: 105
92. Suter PF. Infektionskrankheiten. In: *Praktikum der Hundeklinik*. 10. Auflage Parey in MVS Medizinverlage Stuttgart, 2006: 321-323
93. Gün Ö. Gebelik Toxoplasmosisunda IgG Avidite Testi ve PCR'ın Etkinliğinin Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi. Dr.Zekai Tahir Burak kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2002.
94. Gürüz Y, Özcel MA. Toxoplasmosis. Eds., Özcel, MA, Tıbbi Parazit Hastalıklar, Türkiye Parazitoloji Derneği, 2007;22: 141-190.
95. Conley FK, Jenkins KA, Remington JS. *Toxoplasma gondii* of central nervous system. Use of the peroxidase-anti-peroxidase to demonstrate Toxoplasma in formalin fixed, paraffin embedded tissue sections. *Hum Pathol*, 1981; 12: 690.
96. Gürüz Y, Korkmaz M. Özellikli Tanı Yöntemleri. T. Parazitoloji Derneği Gürüz Y. Korkmaz M. Özellikli Tanı Yöntemleri. T. Parazitoloji Derneği Yayınları. İzmir, 1997: 293-317.

97. Sharif A. Serological study of Toxoplasmosis in women with previous history of abortion or stillbirth referred to sari. *Medical Centers Sciences*, 2000; 200: 13–18.
98. Rai SK, Shibata H, Sumi K, Kobota K. Seropidemiological Study of Toxoplasmosis in two different geographical areas in Nepal. *Southeast Asian J Trop Med Public*, 1994; 25: 479-84.
99. Woldemichael T, Fontanet AL, Sahlu T, Gilis H. Evaluation of the Eiken latex Agglutination Test for Anti-Toxoplasma Infection Among Factory Workers, Addis Ababa, Ethiopia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1998; 92: 401.
100. Aktaş S. Toxoplasmosis tanısında IgG avidite ve IgA antikorlarının değeri ve western blott yöntemi ile IgM pozitifliğinin Double Sandwich ELISA IgM yöntemi ile karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2006.
101. Hedman K, Lappalainen M, Seppala I, Makela O. Recent PrimaryToxoplasma Infection Indicated by a Low Avidity of Specific IgG. *J. Infect*, 1989; 159: 736-740.
102. Us D. Primer ve Sekonder İmmün Cevabın Ayırımında İmmünglobulin G (IgG) Avidite Testlerinin Değeri. *Mirobiyoloji Bülteni*, 1999; 33: 237-245.
103. Özcel A, Altıntaş N. Parazit Hastalıklarında Tanı. *Türkiye Parazitoloji Derneği*, 1997; 15: 400-401.
104. Wong S, Remington JS. Principles and Practice of Infectious Diseases Mandell, Douglas and Bennett's. (Eds) Livigstone New York, 1995: 2455-2475.
105. Ak M. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) İn Özcel MA, Altıntaş N. (Editörler) Parazit Hastalıklarında Tanı *Türkiye Parazitoloji Derneği*, 1997; 15: 241-259.
106. A.Garcia LS, Bruckner DA. Diagnostic Medical Parasitology. Second edition. American Society for microbiology. Washington DC, 1993:392-406.
107. A Melhborn H. Parasitology in Focus. Fact and Trends. Springer-Verlag Berlin, Germany, 1988.

108. Serter D, Ertem E ve Gökengin D. *Toxoplasma gondii* ve Toxoplasmosis. Başlıca Bakteriyel, Paraziter ve Mikotik Enfeksiyon Hastalıkları, 1999: 431–439
109. Koç A. Hamile kadınlarda TORCH grubunun seroprevalansı. Yüksek Lisans Tezi, YYÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Van, 1999.
110. Aycan ÖM, Miman Ö, Atambay M, Karaman Ü, Çelik T, Daldal N. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Son Yedi Yıllık *Toxoplasma Gondii* Seropozitifliğinin Araştırılması. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2008; 15 (3): 199-201.
111. Tamer GS. Kocaeli’de Toxoplasmosis ve Kistik Ekinokokkozis İsidansı Türkiye Parazitoloji Dergisi, 2009; 33 (2): 125 – 130.
112. Kılıç S, Aslantaş Ö, Çelebi B, Pınar D, Babür C. Hatay ilinde risk gruplarında Qateşi, bruselloz ve toksoplazmoz seroprevalansının araştırılması, Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 2007; 64 (1): 16-21
113. Kılıç NB, Altıntaş DU. Evliyaoğlu N ve ark. Sağlam Çocuklarda Antitoksoplazma IgG Sıklığı, T. Parazitol Derg, 1996; 20: 13-17.
114. Kocabeyoğlu Ö, Emekdaş G, Koşan E, Fidan A, Özcan Ş. Değişik yaş gruplarında Toxoplasma IgG Antikor prevalansı, Türkiye Parazitoloji Dergisi, 1996; 20 (1): 9-12.
115. Gül K, Dağ MN, Suay A, Mete M, Mete Ö. D.Ü.Tıp Fakültesinin değişik bölümlerine başvuran ve Toksoplazma ön tanısı konmuş hastalarda Tokzoplazma antikorlarının dağılımı, Türkiye Parazitoloji Dergisi, 1994; 18 (4): 395-397.
116. Kuk S, Özden M. Hastanemizde dört yıllık *Toxoplasma gondii* seropozitifliğinin araştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi, 2007; 31 (1): 1-3.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Sinan İRTEGÜN

Doğum Yeri ve Tarihi : ELAZIĞ / 15.11.1986

Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durumu : Evli ve bir kız çocuğu babası

Adres : Ataşehir M. Uğurböceği S. Hilal Apt. No:22 Kat:4/8
23100 ELAZIĞ

E-posta : Sinan.irtegun@saglik.gov.tr irtegun23@hotmail.com

Eğitimi Bilgileri

2011-2015 : F.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü/ Veteriner Programı

2005-2009 : Fırat Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu-Elazığ

2002-2004 : Elazığ Atatürk Lisesi

1993-2001 : Vali Muharrem Göktaoğlu İlköğretim Okulu- Elazığ

Yabancı Dil : İngilizce

Mesleki Deneyimi

2015 : Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi

2014-2015 : Elazığ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Bilgi Sistemleri
Koordinatörlüğü, Elazığ

2012-2014 : Kovancılar İlçe Devlet Hastanesi İdari ve Mali Hizmetler Müdür
Yardımcısı, Elazığ

2011-2012 : Palu İlçe Devlet Hastanesi Hastane Müdürlüğü, Elazığ

2010-2011 : Dicle Üniversitesi Hastanesi Göğüs Yoğun bakım Ünitesi, Diyarbakır

2009-2010 : Medical Park Hastanesi Genel yoğun Bakım Ünitesi, Elazığ

2008 -2009 : Acıbadem Kozyatağı Hastanesi Genel Yoğun Bakım Ünitesi Servisi
Stajyer, İstanbul.

Proje Deneyimi

2008

: Kanserli Hastalar ve Hasta Yakınlarının Umudunun Geliştirilmesine Yönelik Sağlık Çalışanlarının Görüş ve Önerileri isimli projeyle Acıbadem Sağlık Grubu Geleceğe Bakış Yarışma 1. liği

