



TOKSOPLAZMA TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU

Toksoplazma, Paraziter Özellikleri ve Tanı Yöntemleri

Uzm. Dr. Mediha UĞUR
Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı
Giresun Eğitim ve Araştırma Hastanesi

BÖLÜM 1. GİRİŞ

A. Genel Bilgi

- ▶ *Toxoplasma gondii* (*T.gondii*), toksoplazmoz hastalığının etkeni olan zorunlu hücre içi protozoon parazittir.
 - ▶ Tüm dünyada yaygın olarak bulunan zoonotik etken
 - ▶ İnsanlar, tüm sıcak kanlı hayvanlar ve kanatlılar enfekte olabilir.
 - ▶ **Son (kesin) konak** → Parazitin seksüel çoğalmasının gerçekleştiği kedigiller
 - ▶ **Ara konak** → Enfekte olan diğer tüm canlılar.
-



A. Genel Bilgi

- ▶ *T.gondii*, *Apicomplexa* şubesinde yer alan ve bu cins altında bulunan tek tür
- ▶ Hem kesin hem de ara konakları genellikle klinik belirti göstermeden enfekte eder.
- ▶ Enfeksiyonları lokal veya genel olabilir.
- ▶ Bağışıklığı yeterli kişilerde nadiren şiddetlidir.





A. Genel Bilgi

- ▶ **Lenfadenit** insanlarda en sık görülen belirti
 - ▶ En sık derin servikal lenf bezleri
 - ▶ Lenf bezleri hassaslaşır ancak ağrılı değil
 - ▶ Enfeksiyon haftalar veya aylar içinde kendiliğinden düzelme
- ▶ Lenfadenopatiye;
 - ▶ Ateş,
 - ▶ Halsizlik,
 - ▶ Yorgunluk,
 - ▶ Kas ağrıları,
 - ▶ Boğaz ağrısı
 - ▶ Baş ağrısı eşlik edebilir.



A. Genel Bilgi

- ▶ İnsanlarda şiddetli hastalık genellikle;
 - ▶ Doğuştan enfekte çocuklarda
 - ▶ İmmünyetmezlikli kişiler
- ▶ Prenatal olarak edinilen *T.gondii* sıklıkla beyni ve retinayı enfekte eder.
 - ▶ Hafif hastalık  Görmede hafif şiddette azalma
 - ▶ Ağır hastalık  Retinokoroidit,
Hidrocefali,
Konvülsiyonlar
İntraserebral kalsifikasyonlar
- ▶ **Oküler hastalık en sık görülen sekel**



A. Genel Bilgi

- ▶ **Bağıışıklığı baskılanmış hastalar toksoplazmaya bağı ensefalit açısından mutlaka değerlendirilmeli**

- ▶ Semptomlar ve bulgular;

Baş ağrısı
Oryantasyon bozukluęu
Uyuşukluk
Hemiparezi
Refleks deęişiklikleri
Kasılmalar

- ▶ Koma ve ölüm meydana gelebilir.
-



A. Genel Bilgi

- ▶ *T. gondii*, hayvanlarda da ciddi hastalıklara neden olabilir.
- ▶ Kediler, köpekler ve diğer birçok evcil hayvan, toksoplazmoz nedeniyle pnömoni, hepatit ve ensefalitten ölebilir.



B. Biyoloji ve Yaşam Döngüsü

T. gondii'nin üç bulaşıcı evresi vardır

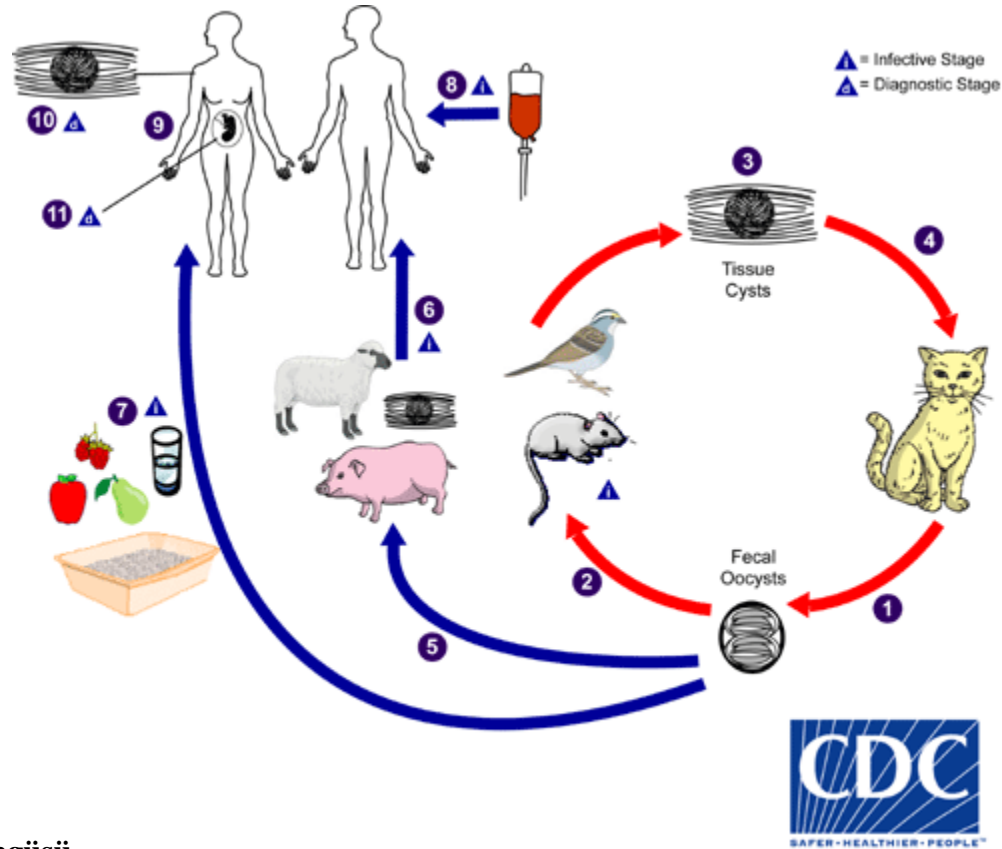
Takizoitler
(trofozoitler)

Bradizoitler
(doku kistleri)

Sporozoitler
(ookist içinde)



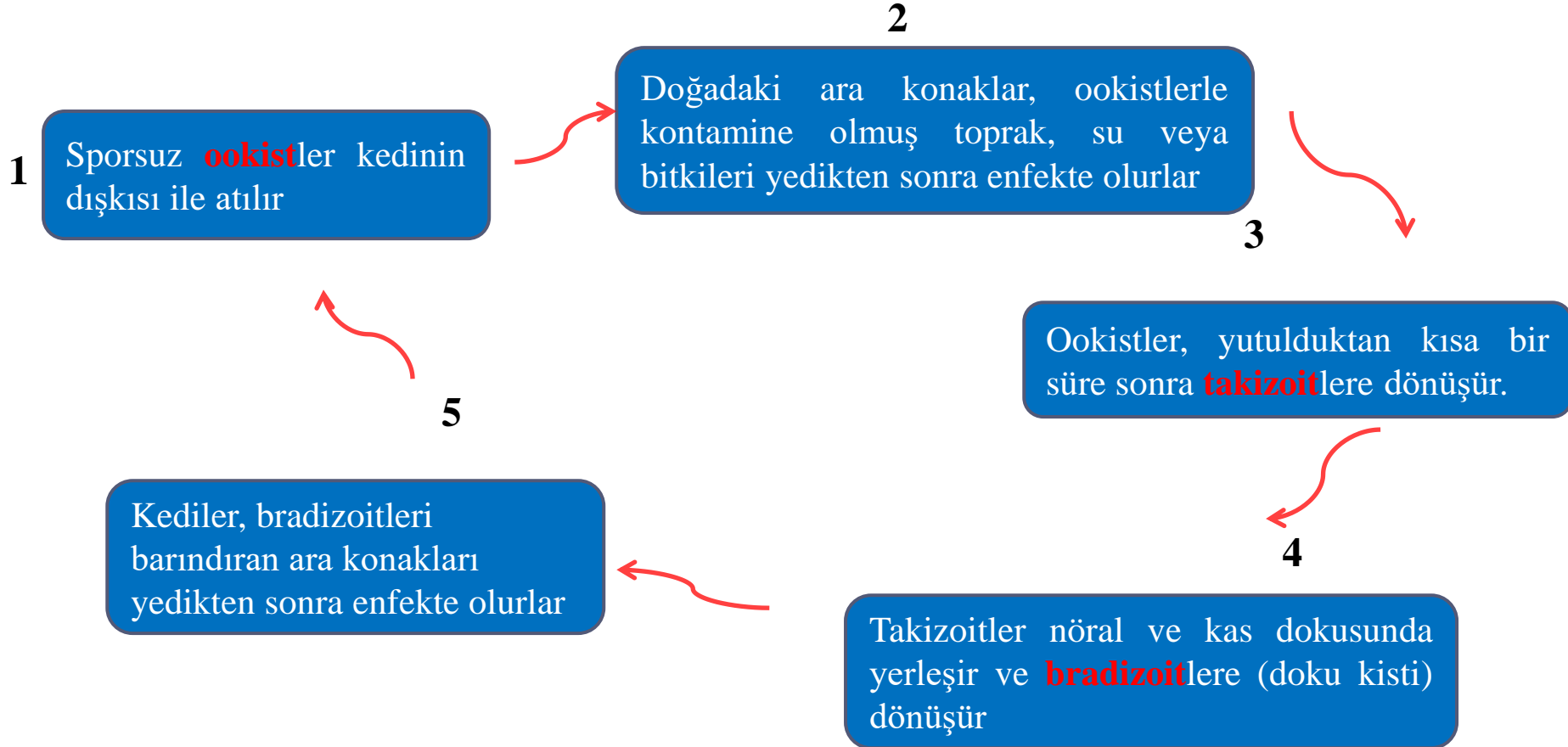
B. Biyoloji ve Yaşam Döngüsü



Şekil 1. Yaşam döngüsü

B. Biyoloji ve Yaşam Döngüsü

- *T. gondii* için bilinen tek **kesin konak**, *Felidae* ailesinin üyeleridir (evcil kediler ve akrabaları).



B. Biyoloji ve Yaşam Döngüsü

- ▶ İnsanlar;
 - ▶ Doku kistleri olan hayvanların az pişmiş etlerini yemek
 - ▶ Kedi dışkısı veya bununla kontamine olmuş yiyecek veya su tüketmek (dışkı ile kontamine olmuş toprak veya evcil bir kedinin kum kutusunu değiştirmek gibi)
 - ▶ Kan nakli veya organ nakli
 - ▶ Anneden fetüse transplasental



B. Biyoloji ve Yaşam Döngüsü

- ▶ İnsanda en yaygın olarak;
 - İskelet Kası,
 - Miyokard,
 - Beyin
 - Gözlerde doku kistleri
- ▶ Bu kistler konağın ömrü boyunca kalabilir.
- ▶ Boyalı biyopsi örneklerinde doku kistleri gözlenebilse de tanı genellikle **seroloji**
- ▶ Amniyotik sıvıda *T. gondii* DNA'sının PZR gibi moleküler yöntemlerle saptanmasıyla konjenital enfeksiyonların tanısı



B. Biyoloji ve Yaşam Döngüsü

T.gondii yaşam döngüsü

Takizoit

Merozoit

Bradizoit

Sporozoit

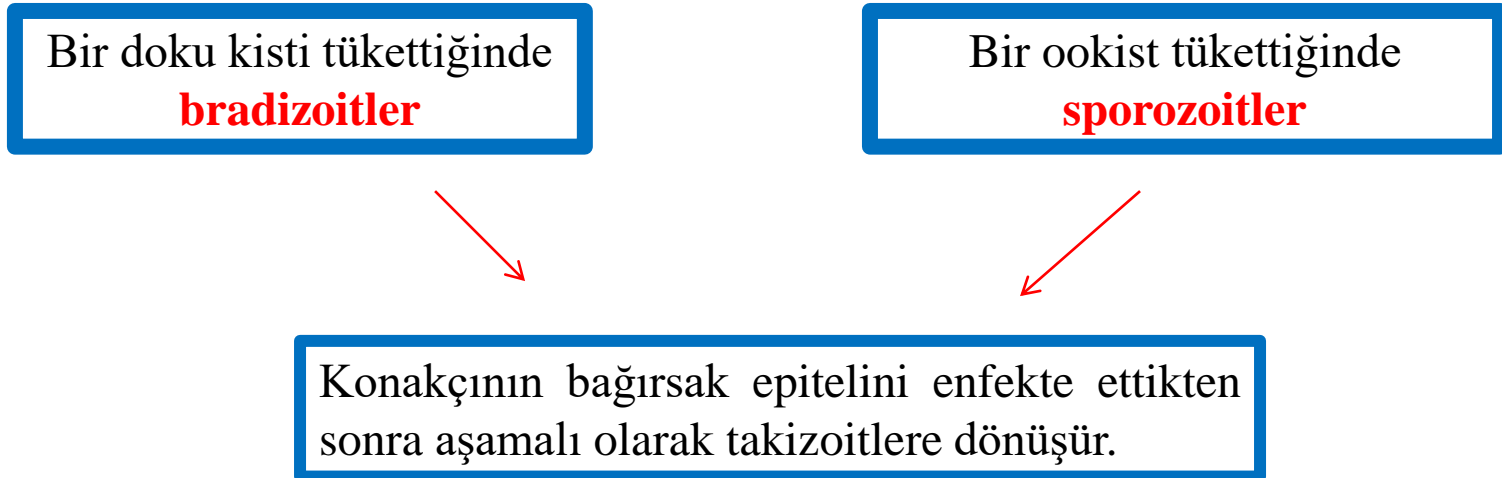


B. Biyoloji ve Yaşam Döngüsü

Takizoitler:

- ▶ Hareketli olan ve hızla çoğalan takizoitler, konakçıdaki parazit popülasyonunun sayı olarak artmasından sorumludur.

Bir konak;



B. Biyoloji ve Yaşam Döngüsü

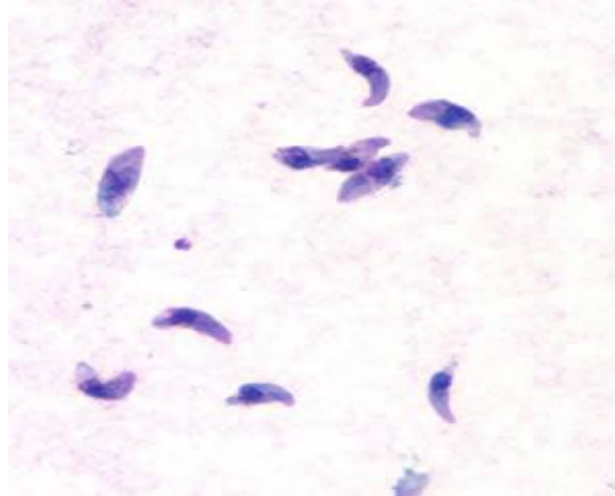
Takizoitler:

- ▶ Enfeksiyonun akut döneminde, takizoitler kan dolaşımı yoluyla tüm vücuda yayılır.
- ▶ Daha sonraki dönemlerde takizoitler, latent enfeksiyon evresi olan bradizoitlere dönüşür.
- ▶ Takizoitler, endodiogeni ile konak hücresi içinde **aseksüel** olarak çoğalır.
 - ▶ Bu bölünme defalarca tekrarlanır ve konakçı hücre, takizoitlerin büyümesini destekleyemediğinde yırtılır.



B. Biyoloji ve Yaşam Döngüsü

- ▶ Yayılma ve büyüme oranları, *T.gondii* suşuna ve konak hücre tipine bağlı olarak değişir.
- ▶ *T.gondii* izolatları genetik olarak tip I, II ve III olarak sınıflandırılmış olsa da *T.gondii*'nin farklı izolatları arasında kayda değer yapısal farklılıklar yoktur.



Figür 2. Giemsa boyalı takizoitler.

B. Biyoloji ve Yaşam Döngüsü

Merozoitler:

- ▶ Kediler doku kistlerini yediğinde, doku kisti içindeki bradizoitler bağırsak epitel hücrelerinin içinde merozoitlere dönüşür.
 - ▶ Hızla bölünür.
 - ▶ Kedinin bağırsağında parazit popülasyonunun sayıca artmasından sorumlu
 - ▶ Ardından merozoitler, parazitin bulaşıcı olmayan seksüel aşamalarına dönüşerek cinsel üremeye uğrar ve sonunda zigot içeren **ookistler** oluşur.
-



B. Biyoloji ve Yaşam Döngüsü

Bradizoitler:

- ▶ Parazitin yavaş bölünen ve doku kistlerini oluşturan aşaması
- ▶ Bradizoitler, bağırsak epitel hücrelerini enfekte ederek takizoitlere dönüşür.
- ▶ Konakçı vücutta ilk proliferasyon periyodunu takiben takizoitler bradizoitlere dönüşürler ve yeni konakçıda doku kistlerini oluşturmak için konakçı hücrelerin içinde çoğalırlar.



B. Biyoloji ve Yaşam Döngüsü

Bradizoitler:

- ▶ Doku kistleri, bradizoitler endodiogeni ile bölündükçe büyür ve hücre içinde kalır.
- ▶ Doku kistleri boyut olarak değişkendir;
 - ▶ Genç doku kistlerinin çapı 5 μm kadar küçük, sadece iki bradizoit ,
 - ▶ Yaşlı olanlar ise yüzlerce organizma
 - ▶ Beyindeki doku kistleri genellikle sferoidaldir ve 70 μm çap
 - ▶ Doku kisti duvarı elastik ve incedir ($<0.5 \mu\text{m}$).
- ▶ Akciğerler, karaciğer ve böbrekler gibi iç organlarda doku kistleri gelişebilse de **beyin, göz, iskelet ve kalp kası** dokularında daha sık



B. Biyoloji ve Yaşam Döngüsü

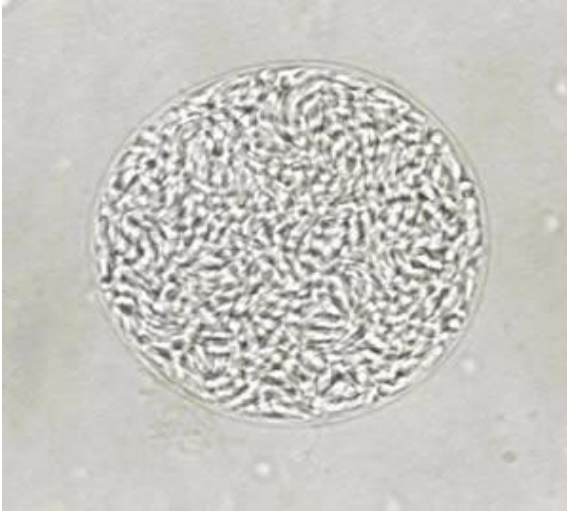
Bradizoitler:

- ▶ Bozulmamış doku kistleri herhangi bir zarara neden olmaz ve konakçıda inflamatuvar yanıtı neden olmadan konakçının yaşamı boyunca devam edebilir.
- ▶ Bradizoitler yapısal olarak takizoitlere çok benzer.
 - ▶ Takizoitlerdeki çekirdek merkezi
 - ▶ Bradizoitler arka uca doğru yerleştirilmiş çekirdek
 - ▶ Bradizoitler, takizoitlerden daha ince

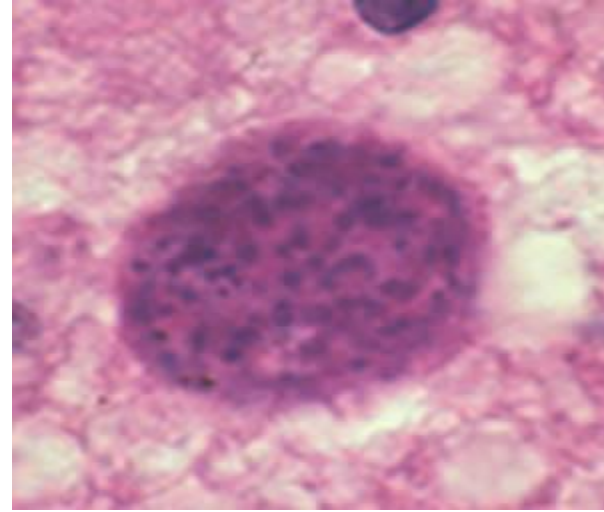


B. Biyoloji ve Yaşam Döngüsü

Bradizoitler:



Figür 3. Boyanmamış bradizoitleri içeren doku kisti.



Figür 4. Hematoksileneozin ile boyanmış, bradizoitleri içeren doku kisti. Hematoksileneozin boyama

CDC sayfasından alıntıdır. Erişim Tarihi: 05.11.2021 <https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html>



B. Biyoloji ve Yaşam Döngüsü

Sporozoitler:

- ▶ Sporozoitler, parazitin **ookistlerin içinde** yaşayan aşaması
- ▶ Bir insan veya başka bir sıcak kanlı konakçı bir ookist yuttuğunda, içindeki sporozoitler salınır ve proliferatif takizoit aşamasına dönüşmeden önce epitel hücrelerini enfekte eder.
- ▶ Sporlanmamış ookistler küreseldir ve çapları 10x12 µm'dir.
- ▶ Sporulasyon, havalandırma ve sıcaklığa bağlı olarak **kedinin dışında (DIŞ ORTAM)** 1 ile 5 gün içinde ortaya çıkar.



B. Biyoloji ve Yaşam Döngüsü



Figür 5. Sporlanmamış *T. gondii* ookistleri.



Figür 6. Sporlanmış *T. gondii* ookistleri.

CDC sayfasından alıntıdır. Erişim Tarihi: 05.11.2021 <https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html>



C. Epidemiyoloji:

- ▶ İnsanlarda *T. gondii* enfeksiyonu tüm dünyada yaygın
- ▶ Dünya nüfusunun %30'dan fazlasının *T. gondii* ile enfekte
- ▶ İnsanlarda insidans; ülkelere ve bölgelere göre % 10-80 arasında değişmekte
- ▶ *T. gondii*'nin doğal yayılım derecesini belirleyen faktörler;
 - ▶ Çevresel koşullar,
 - ▶ Kültürel alışkanlıklar
 - ▶ Bölgede bulunan hayvan türleridir.
- ▶ Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda oran
%28,3-%69,6



C. Epidemiyoloji:

- ▶ İnsanlarda konjenital enfeksiyon oranı %0,1'den az
- ▶ Sağlıklı insanlarda enfeksiyon çoğunlukla asemptomatik geçirildiği için sıklık bilinmemektedir ve araştırılması güçtür.
- ▶ *T.gondii* enfeksiyonu, gıda için kullanılan birçok hayvanda (örneğin koyun, keçi, domuz ve tavşan) yaygın olarak görülür.
 - ▶ Enfeksiyon sığırlarda, koyun veya domuzlara göre daha az yaygındır.



C. Epidemiyoloji:

- ▶ Ookistler tüm kedigillerden bulaşabilir, ancak evcil kedilerde risk en fazladır.
 - ▶ Bir kedi birkaç doku kisti yuttuktan sonra milyonlarca ookist atabilir.
- ▶ Ookistler, sıradan çevre koşullarına karşı dirençlidir. Nemli koşullarda aylarca, hatta yıllarca hayatta kalabilirler.
- ▶ Sinekler, hamamböcekleri ve solucanlar gibi omurgasızlar ookistleri mekanik olarak yayabilir.



C. Epidemiyoloji:

- ▶ Farklı coğrafi bölgelerde yaygın olan ve *T.gondii* enfeksiyonunun klinik sunumunu etkileyebilen üç ana *T.gondii* genotipi (tip I, II ve III) vardır.
 - ▶ Genotip II'nin mevcut olduğu Avrupa'da, enfekte olan bireylerin yüzde 80 ila 90'ı asemptomatiktir.
 - ▶ Diğer genotipler Güney ve Orta Amerika'da yaygındır ve daha sık ve şiddetli enfeksiyon ile ilişkilidir.
 - ▶ Kuzey Amerika'da en yaygın genotip I ve II karışımıdır.



D. Tanı Yöntemleri

- ▶ *T. gondii* enfeksiyonu tanısında;
 - ▶ Serolojik testler,
 - ▶ Moleküler yöntemler,
 - ▶ Histolojik boyamalar
 - ▶ Organizmanın izolasyonu



D. Tanı Yöntemleri

Serolojik Testler

- ▶ *T. gondii*'ye özgü antikorun gösterilmesi için serolojik testlerin kullanılması **birincil tanı** yöntemidir.
- ▶ Bir kişinin geçmişte veya yakın zamanda enfekte olup olmadığını belirlemek için genellikle serolojik testlerin kombinasyonu gereklidir.



D. Tanı Yöntemleri

► Serolojik Testler



Ig G antikorları



Ig M antikorları



Ig A antikorları



Ig E antikorları



D. Tanı Yöntemleri

Serolojik Testler

- ▶ **IgG antikorları:**
 - ▶ Genellikle enfeksiyonun alınmasından 1-2 hafta sonra
 - ▶ 1-2 ay içinde zirve
 - ▶ Çeşitli oranlarda düşer ve genellikle yaşam boyu
- ▶ IgG antikorunun ölçümü için en yaygın kullanılan testler;
 - ▶ ELISA,
 - ▶ IFA
 - ▶ Sabin-Feldman Boya testleridir.



D. Tanı Yöntemleri

Serolojik Testler

- ▶ Spesifik IgG antikorlarının fonksiyonel afinitesi başlangıçta düşük
- ▶ Takip eden haftalar ve aylar boyunca artış
- ▶ IgG'lerin aviditesi;
 - ▶ Yakın zamanda edinilmiş ve eski enfeksiyon arasında ayırım yapılmasına yardımcı
 - ▶ Antikor-antijen kompleksini ayırmak için üre dahil olmak üzere protein denatüre edici reaktifler
 - ▶ Avidite sonucu, üre ile muamele edilmiş ve muamele edilmemiş numunelerin antikor titrasyon eğrilerinin oranları kullanılarak belirlenir.



D. Tanı Yöntemleri

Serolojik Testler

- ▶ **IgM antikorları:** IgG antikorlarından daha erken ortaya çıkabilir ve daha hızlı düşebilir.
- ▶ IgM antikorunun ölçümü için en yaygın olarak kullanılan testler,
 - ▶ ELISA,
 - ▶ IFA testi
 - ▶ İmmünosorbent aglütinasyon testidir (IgM-ISAGA).



D. Tanı Yöntemleri

Serolojik Testler

- ▶ Bazı IgM-IFA testlerinde romatoid faktör ve antinükleer antikolar nedeniyle yanlış pozitiflik
- ▶ IgM antikolarını ölçmek için ticari test kitleri düşük özgüllük
- ▶ Her zaman doğrulayıcı test
- ▶ Yakın zamanda edinilmiş birincil enfeksiyon;
 - ▶ *T.gondii*'ye özgü IgM antikoları saptanır ve birkaç ay içinde negatif
 - ▶ Bazı hastalarda, enfeksiyonun kronik fazı sırasında pozitif IgM titreleri
- ▶ IgM antikolarının akut enfeksiyondan **3 yıl** sonrasına kadar tespit edilebileceği bildirilmiştir.



D. Tanı Yöntemleri

Serolojik Testler

- ▶ IgA antikoru:
 - ▶ Akut olarak enfekte olmuş yetişkinlerin
 - ▶ Konjenital olarak enfekte olmuş bebeklerin
- **ELISA veya ISAGA**
- ▶ IgA antikor pozitifliği aylarca veya bir yıldan fazla
 - ▶ Konjenital toksoplazmoz teşhisi için IgA değerlerinin IgM değerlerine göre artmış duyarlılık
 - ▶ Konjenital toksoplazmozlu ve negatif IgM antikoru olan bir dizi yenidoğanda, IgA ve IgG antikoru varlığı ile serolojik tanı konulabilir.
-

D. Tanı Yöntemleri

Serolojik Testler

- ▶ IgE antikoru:
 - ▶ Akut olarak enfekte olmuş yetişkinler
 - ▶ Konjenital olarak enfekte olmuş bebekler
 - ▶ Konjenital toksoplazmoz koryoretiniti olan çocuklar
- ▶ IgE seropozitifliğinin süresi, IgM veya IgA antikoru göre daha kısa
- ▶ Yakın zamanda edinilmiş enfeksiyonların tanımlanmasında faydalı



D. Tanı Yöntemleri

Moleküler Testler

- ▶ Vücut sıvılarında ve dokularında *T.gondii* DNA'sının saptanması için PZR amplifikasyonu,
 - Konjenital,
 - Oküler,
 - Serebral
 - Yaygın toksoplazmoz tanısında başarılı
- ▶ PZR ile;
 - İntrauterin *T.gondii* enfeksiyonu erken teşhisi
 - Fetüs üzerinde daha invaziv prosedürlerin kullanılmaması



Moleküler Testler

PZR yöntemi;

- ▶ İmmünyetmezlikli hastalarda; beyin dokusunda, beyin omurilik sıvısında (BOS), vitreus ve diğer steril sıvılarda, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında ve kanda *T. gondii* DNA'sının saptanmasını sağlamıştır.



D. Tanı Yöntemleri

Histolojik Tanı

- ▶ Doku kesitlerinde veya vücut sıvısı yaymalarında (örneğin; BOS, amniyon sıvısı, BAL) takizoitlerin gösterilmesi akut enfeksiyon tanısını koyar.
- ▶ *T.gondii*'ye karşı antiserum kullanan immünoperoksidaz tekniğinin hem duyarlı hem de özgül olduğu kanıtlanmıştır:
 - ▶ AIDS hastalarının merkezi sinir sisteminde parazitin varlığını göstermek için başarıyla kullanılmıştır.



D. Tanı Yöntemleri

Histolojik Tanı

- ▶ **İmmünoperoksidaz** yöntemi;
 - ▶ Sabitlenmemiş veya formalinle sabitlenmiş parafine gömülü doku kesitlerine uygulanabilir.
- ▶ **Wright-Giemsa** ile boyanmış sitosantrifüjlenmiş örneklerde veya beyin aspiratının veya biyopsi dokusunun yaymalarında *T.gondii*'nin saptanması;
 - ▶ Hızlı, teknik olarak basit ancak az kullanım
- ▶ İnflamatuvar nekrotik lezyonun yakınındaki çoklu doku kistleri;
 - ▶ Akut enfeksiyon veya latent enfeksiyonun yeniden aktivasyonunu



D. Tanı Yöntemleri

***T. gondii*'nin izolasyonu**

- ▶ Parazitin izolasyonu; her türlü insan dokusu veya vücut sıvısı örneği kullanılarak, hücre kültürleri veya fare inokülasyonu ile yapılır.
- ▶ *T.gondii*'nin kan veya diğer steril vücut sıvılarından izolasyonu, enfeksiyonun akut olduğunu gösterir.



▶ **Kaynaklar**

- ▶ [CDC - Toxoplasmosis - Biolog](#)". Erişim Tarihi 7 Kasım 2021.
- ▶ [Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet 2004; 363:1965.](#)
- ▶ <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/biology.html>. Erişim Tarihi 7 Kasım 2021



TEŞEKKÜRLER...

