

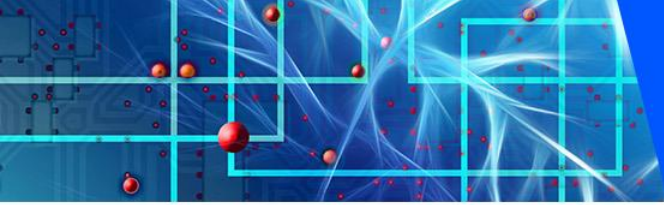


BÖLÜM-1

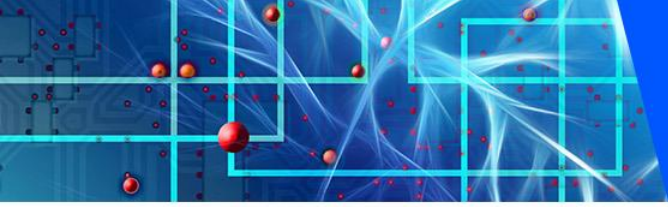
Toxoplasma gondii ve Parazitliği *Fethi BARLIK*

- Apicomplexa (Sporozoa) şubesinin Eimeriidae ailesinde ve Coccidia grubundadır.
- İnsan, diğer memeli ve kanatlılarda yerleşip hastalık etkeni olabilen **tek tür**, *Toxoplasma gondii*'dir.

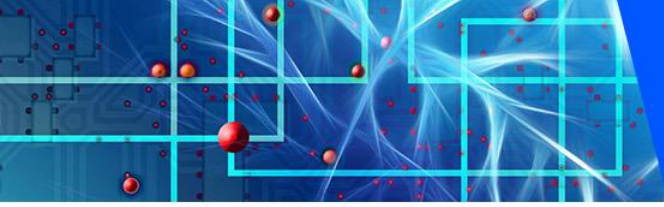
- 
- *T. gondii*, dünyada en yaygın zoonik parazitik hastalık olan toksoplasmoz (toksoplasmosis) etkenidir.
 - Dünya nüfusunun yaklaşık %25-30'unun Toxoplasma ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir.



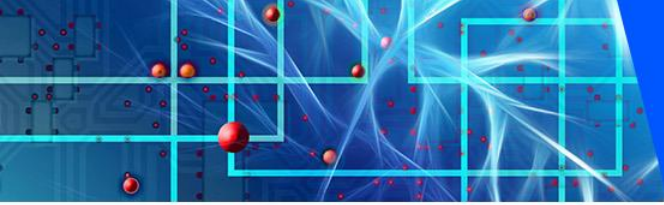
- TORCH (*Toxoplasma*, *Rubella*, *Cytomegalovirus* ve *Herpes* enfeksiyonu) olarak bilinen etkenlerden biridir.
- *Toxoplasma gondii* ABD'de "Category B pathogen" olarak sınıflandırılır.



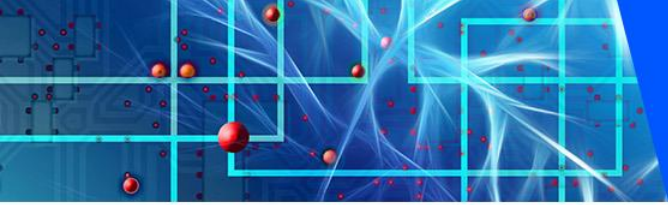
- İnsan vücudundaki tüm hayati organları tutabilen, özellikle akut dönemde kan, beyin omurilik sıvısı (BOS), meni, gözyaşı, tükürük, idrar gibi tüm sıvısal çıkartılarda bulunabilen, transplasental bulaş ile kalıcı fetal yıkımlara, düşüklere yol açan bir zoonozdur.



- Hastalığın zoonotik karakteri, çiğ veya az pişmiş kontamine et, çiğ süt, çiğ yumurta, iyi yıkanmamış-kabuğu soyulmamış kontamine sebze-meyre yenmesi, kontamine su içilmesi, kan nakli, organ nakli ve transplasental geçiş gibi pek çok yolla bulaşması dünyada **son derece yaygın olarak görülmesine yol açmaktadır.**

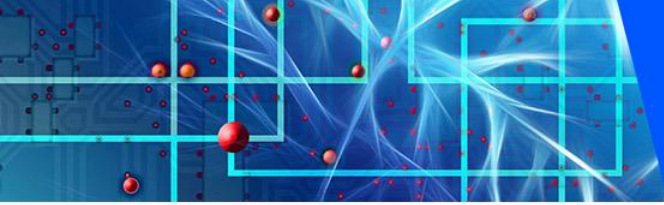


- Parazitin konak immün sisteminden korunmasına yarayan kist içindeki “Bradizoit” formlarının hastalığın tekrarlamasına sebep olması, bu hastalığın kontrolünü zorlaştırmaktadır.

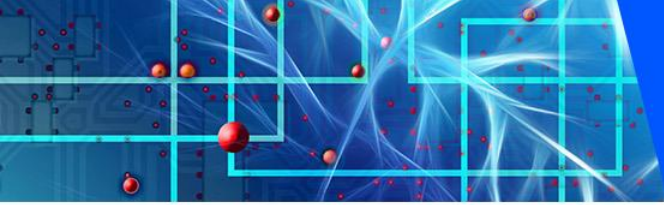


ETYOLOJİSİ

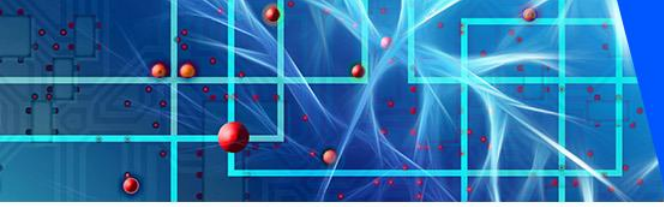
- Bu parazit organizmada hücre içi yerleşim gösteren ve fırsatçı bir patojen olarak tanımlanmış olup ilk kez Nicolle ve Manceaux (1908), Tunus'ta Pasteur Enstitüsü'ndeki Charles Nicolle laboratuvarında leishmaniasis araştırmasında kullanılan hamster benzeri bir kemirgen olan *Ctenodactylus gundi* dokularında keşfedilmiştir.



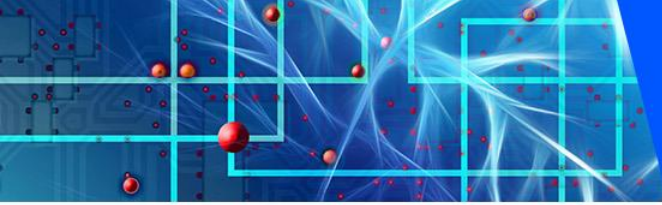
- Başlangıçta parazitlerin *Leishmania* olduğuna inan araştırmacılar kısa süre sonra yeni bir organizma keşfettiklerini ve morfolojisine (Modern Latince **Toxo** = yay; **plazma** = yaşam) ve konağa dayanarak *Toxoplasma gondii* olarak adlandırdılar.



- Öte yandan Splendore, Brezilya'da **bir tavşanda da aynı paraziti keşfetmiş** (1908) ve bunu *Leishmania* olarak yanlış bir şekilde tanımladı, ancak adlandırmadı.
- Bu hastalığın ilk olarak **laboratuvar hayvanlarında tanınması** ve her iki araştırmacı tarafından da *Leishmania* olarak düşünülmesi dikkat çekici bir tesadüftür.

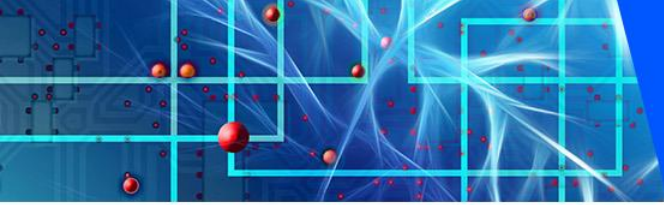


- Parazitin insanda varlığı üzerine çeşitli söylemler bulunmaktadır. İnsanda ilk kez 1916 yılında Seylan'da sonra Rusya'da bulunduğu bildirilmiştir.
- Ülkemizde ise ilk tespiti 1950 yılında Akçay, Pamukçu ve Baran tarafından bir köpekte ve insanda varlığı 1953 yılında Unat ve arkadaşları tarafından histopatolojik gözlemlerle saptanmıştır.



PARAZİTİN MORFOLOJİ VE YAŞAM DÖNGÜSÜ

- Parazitin morfolojik özelliklerinin ve evriminin bilinmesi, toxoplasmosis tanısı için önem taşımaktadır. Parazitin evriminde seksüel döngü, kesin konak olan kedilerin ince bağırsak hücrelerinde gerçekleşirken, seksüel olmayan döngü, kediler, kuşlar dâhil insanlarda ve tüm sıcakkanlı hayvanlarda görülmektedir.

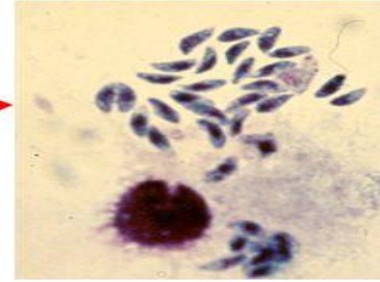


- Parazitin bilinen üç morfolojik şekli bulunmaktadır;
- 1. **Trofozoit** (Takizoit, endozoit) şekli; aseksüel olarak hızlı çoğalabilen form,
- 2. **Bradizoit** (kist) şekli; aseksüel olarak çoğalan ve dokularda oluşan enfektif form,
- 3. **Ookist** şekli; sadece enfekte kedi dışkısında görülmekte olup, parazitin kedi ince bağırsaklarında çoğalan seksüel döngüsü sonucu oluşmakta ve insan dahil, kuşlar ve tüm sıcak kanlı hayvanları enfekte edebilmektedir.

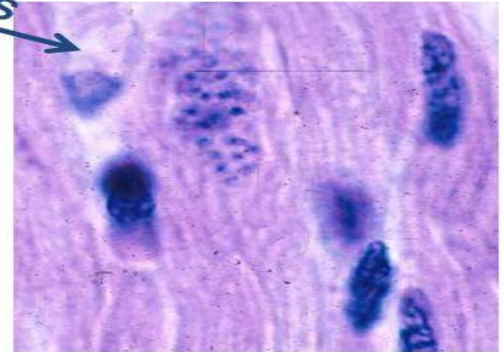
Toxoplasma gondii exists in three forms
All parasite stages are infectious.

1. TACHYZOITES
2. TISSUE CYSTS
3. BRADYZOITE
4. OOCYSTS

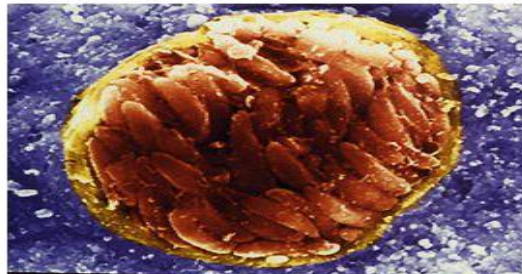
Tachyzoites



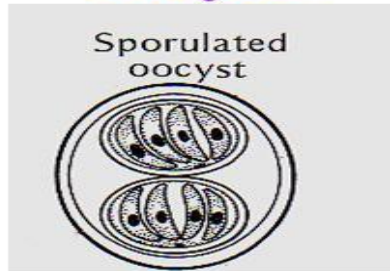
TISSUE CYSTS

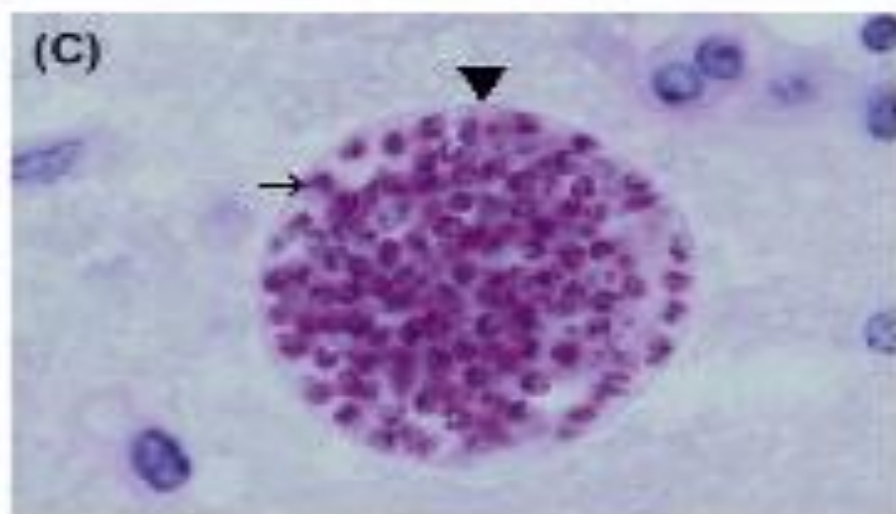
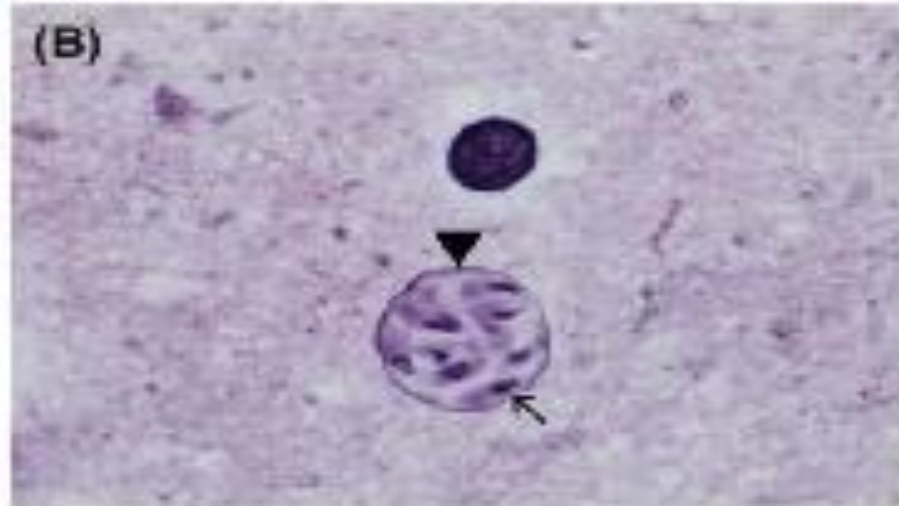
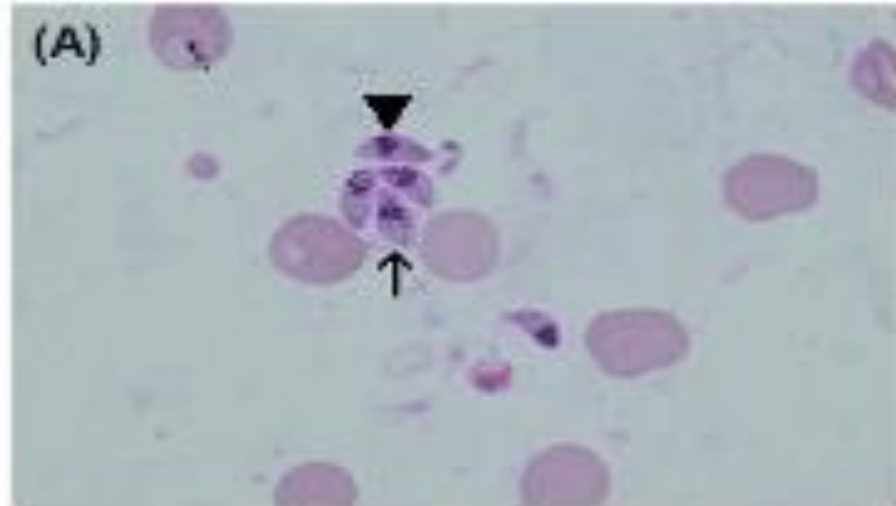


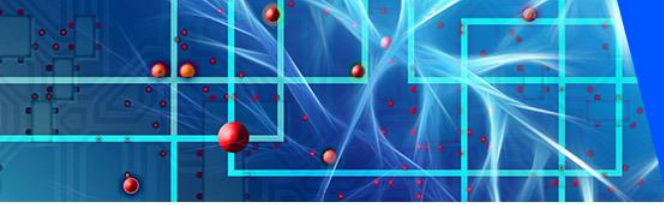
Bradyzoites



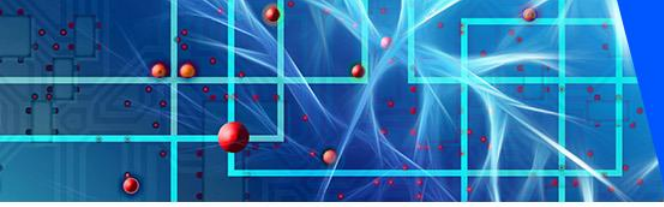
Oocysts





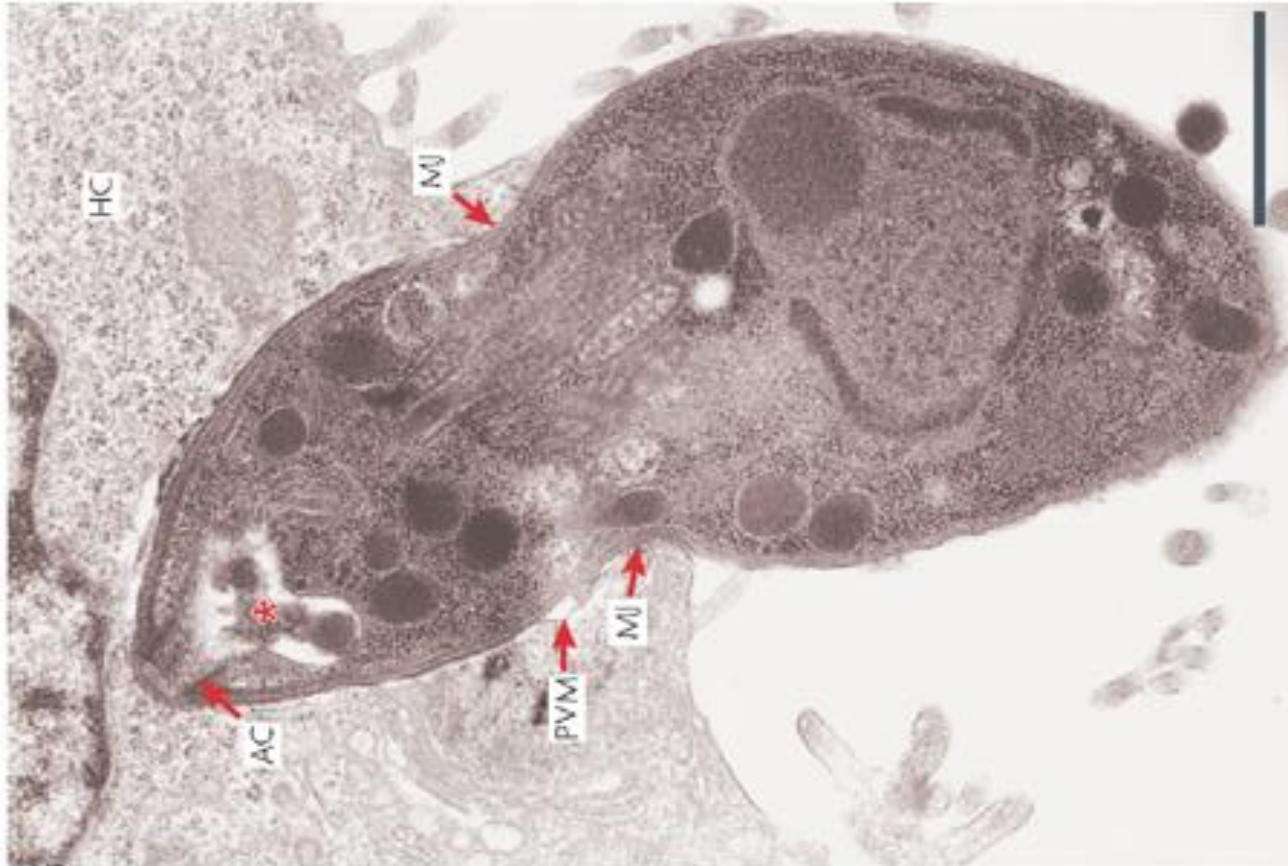


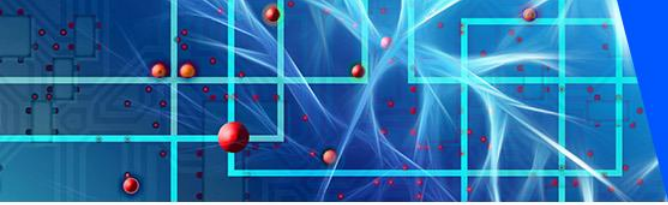
- A- Bölünme aşamasındaki **trofozoitler**. Giemsa boyası.
- B- Giemsa ve gümüş boyalı doku kisti. Terminal çekirdeğe (ince ok) sahip **bradyzoitleri** çevreleyen gümüş-pozitif doku kisti duvarına (kalın ok) dikkat edin.
- C- Doku kisti. Bradyzoit'ler (ince ok) ve ince kist duvarı (kalın ok)
- D- Kedi dışkısında sporlanmamış **ookistler**.



- Konak hücresi içine parazitin girmesi, parazitin **apikal kompleksinin** konak hücre sine girmesi ile başlamakta, hücre içine girişle beraber konak hücre zarı ile devam eden bir membran paraziti çevrelemekte, daha sonra parazitin etrafında bir parazitofor vakuol oluşmaktadır.

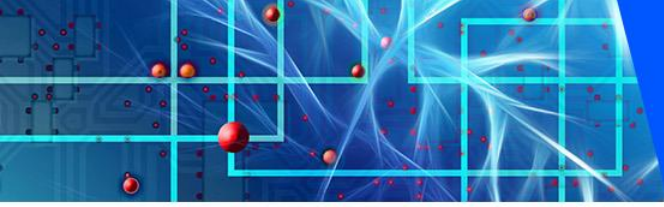
Hücre İçine Giren Takizoit



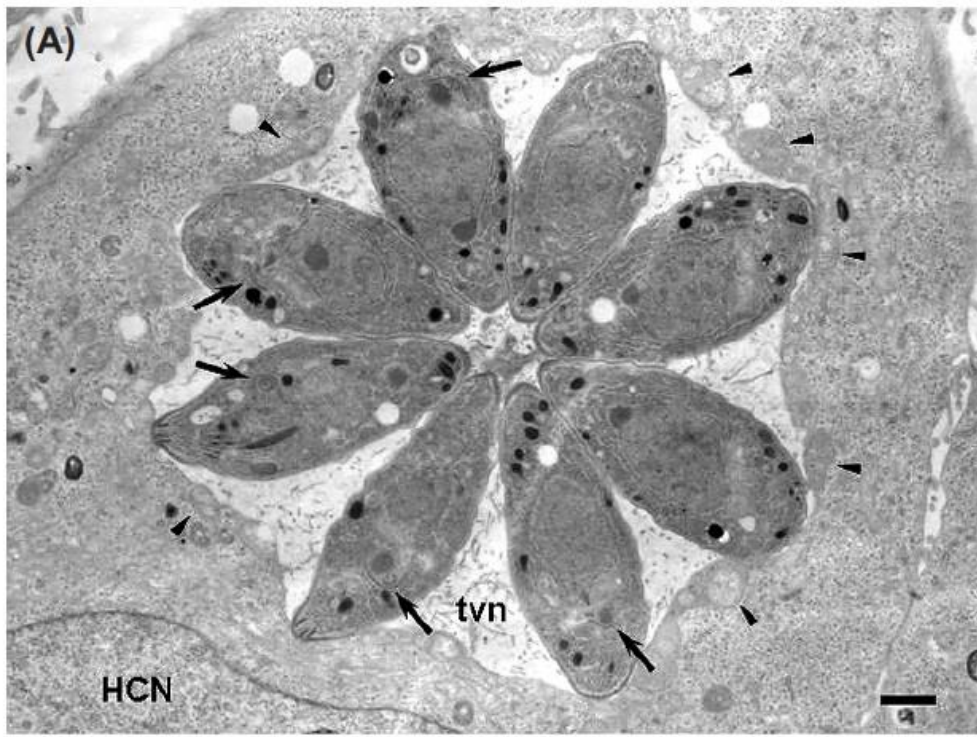


Takizoit Form

- Takozoit olarak da adlandırılmakta olup aseksüel döngüde görülmektedir.
- 2-4 x 4-7 μm boyutlarında, hilal şeklindedir ve Nicolle ve Manceaux'nun (1908) *Ctenodactylus gundi*'de bulduğu aşamadır.
- Bu aşama aynı zamanda trofozoit, proliferatif form, besleme formu ve endozoit olarak da adlandırılmıştır.



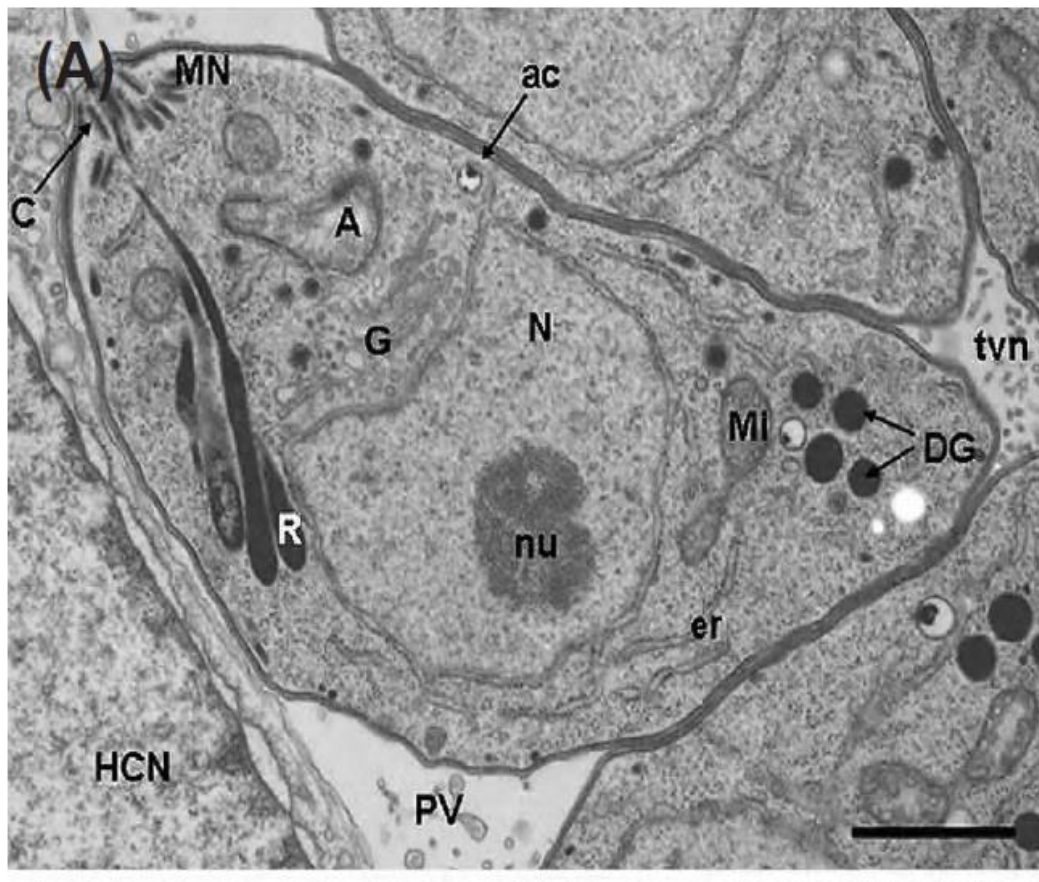
- Vücuttaki hemen hemen her hücreye bulaşabilir. Endodiyogeni (Yunanca endo = iç, dyo = iki, genesis = doğum-döl) adı verilen özel bir işlemle ikiye bölünerek çoğalmaktadır.
- Yaşamak ve çoğalmak için hücre içi yerleşimi tercih etmektedir. Endodyogeni ile iki yavru hücre oluşumu tamamlanmadan 4-6 saat aralar ile tekrarlanan nükleer bölünmelerle “rozet” görünümünü andırmaktadır.



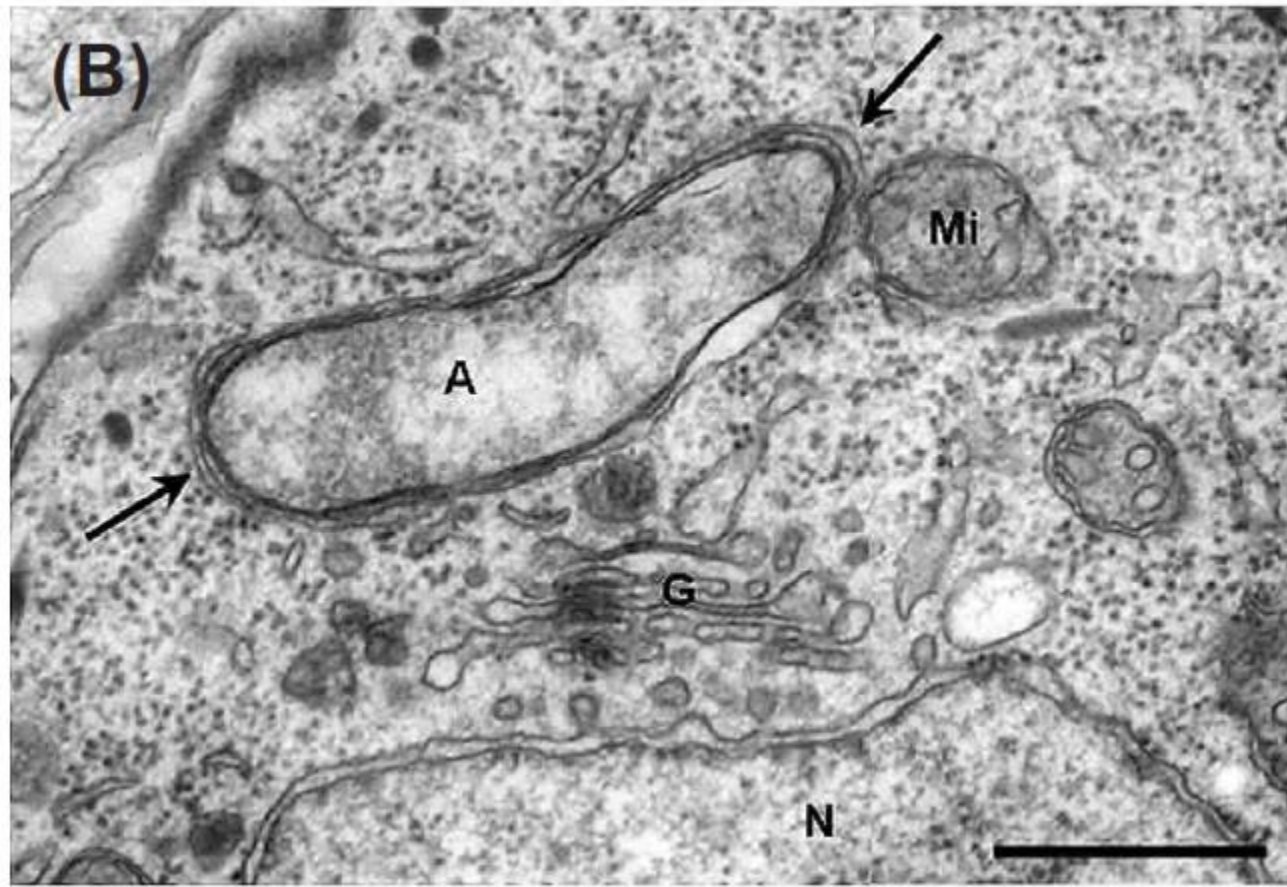
- Vacuole ve tubulovesiküler ağ (tvn), hepsi endodyogenyenin erken bir aşamasında olan parazitleri çevreler (oklar).
- Konak hücre mitokondrisi (ok başları) parazitofor vakuol zarını çevreler. HCN, konakçı hücre çekirdeği.

ENDODIOGENI

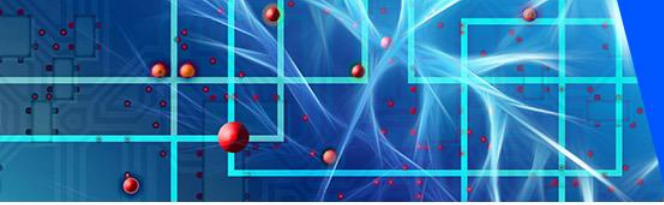




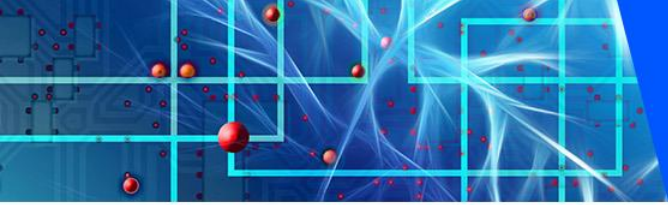
- A, apicoplast;
- C, conoid;
- DG, yoğun granül;
- ER, endoplazmik retikulum;
- G, Golgi gövdesi;
- HCN, konakçı hücre çekirdeği;
- MN, mikronemler;
- Mi, mitokondri;
- N, çekirdek,
- NU, nükleolus,
- PV, parazitofor vakuol;
- R, Rhoptry



- Dört membranla (oklar) çevrili apikoplast (A) 'yı gösteren Golgi bölgesinin büyütülmesi.



- Takizoit, konak hücreye aktif olarak girer ve bir konakçı hücreyi ararken, eğilebilir, uzayabilir ve geri çekilebilir.
- Parazitofor vakuoldeki *T. gondii*, konak savunma mekanizmalarından korunmaktadır.
- Takzozoitler, konak hücre parazitlerle doluncaya kadar aseksüel olarak bölünmeye devam eder. Birkaç bölünmeden sonra, *T. gondii* doku kistleri adı verilen başka bir aşama oluşturur.



Bradizoit Form

- Bradizoitlere ayrıca kistozoitler de denir (Brady=yavaş).
- Konağın immün sisteminin devreye girmesi ile takizoitler immün yanıttan kaçmak ve metabolik ihtiyaçlarını en aza indirmek için kist içinde yavaş çoğalan formlara, yani bradizoitlere (kistozoit:cystozoit) dönüşmektedirler.
- Bu kistlerin etrafında iki katlı çeper bulunmakta, en dışta konak tarafından oluşturulan ve içte de parazit tarafından oluşturulan bir çeper bulunmaktadır.

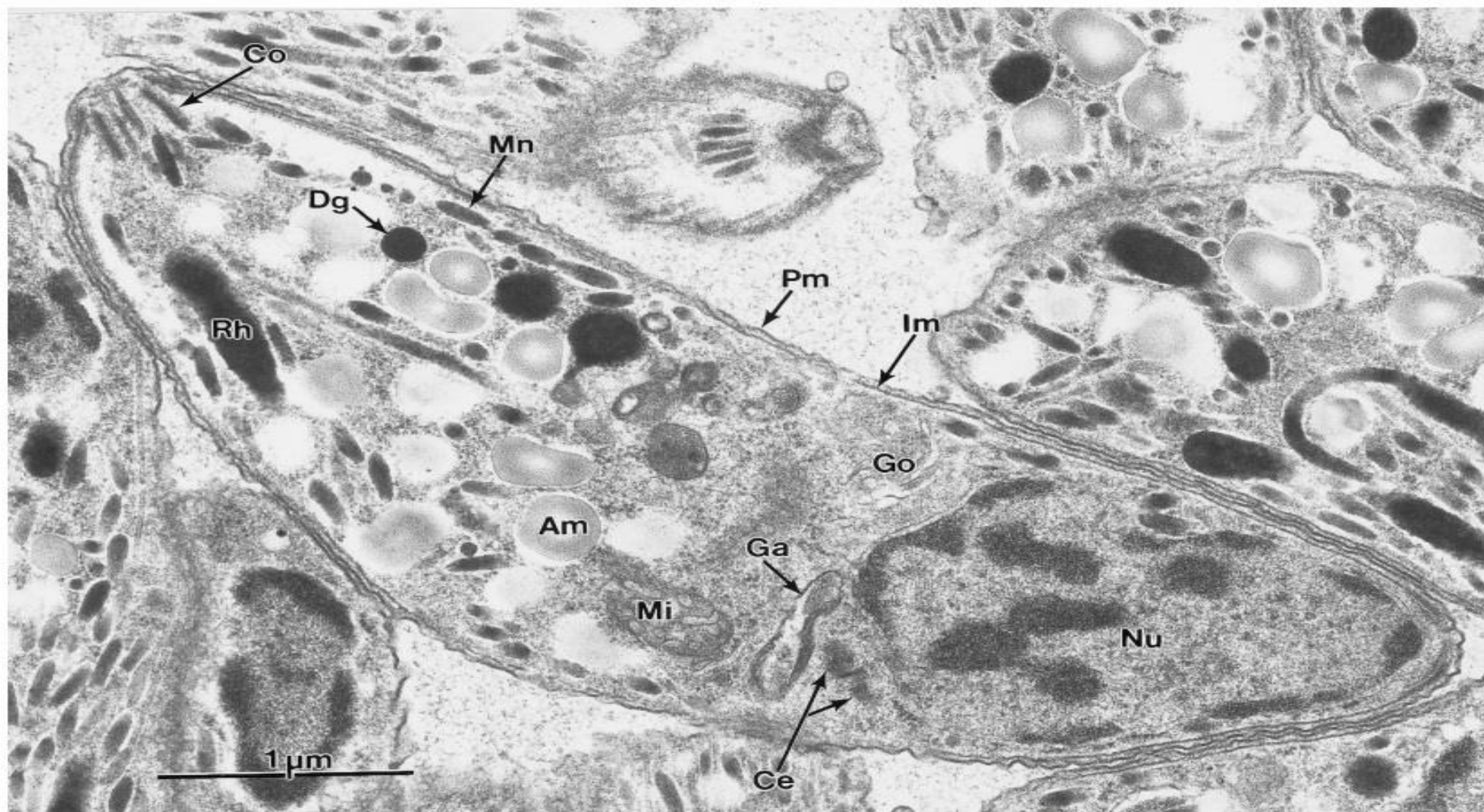


FIG. 15. Bradyzoite in the tissue cyst shown in Fig. 13. Am, amylopectin granule; Ce, centrioles; Co, conoid; Dg, electron-dense granule; Ga, Golgi adjunct (apicoplast); Go, Golgi complex; Im, inner membrane complex; Mi, mitochondrion; Mn, microneme; Nu, nucleus; Pm, plasmalemma; Rh, rhoptry.

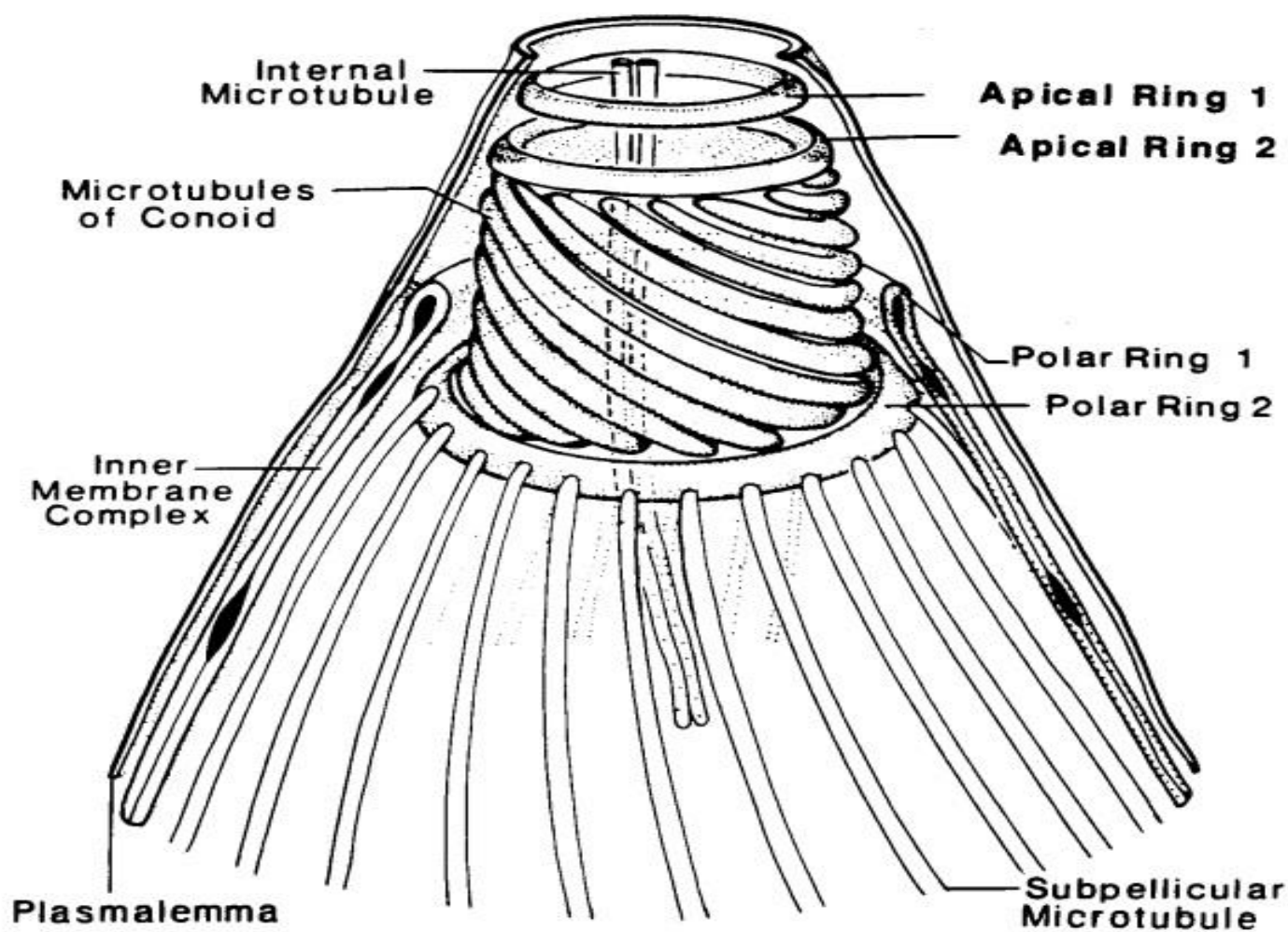
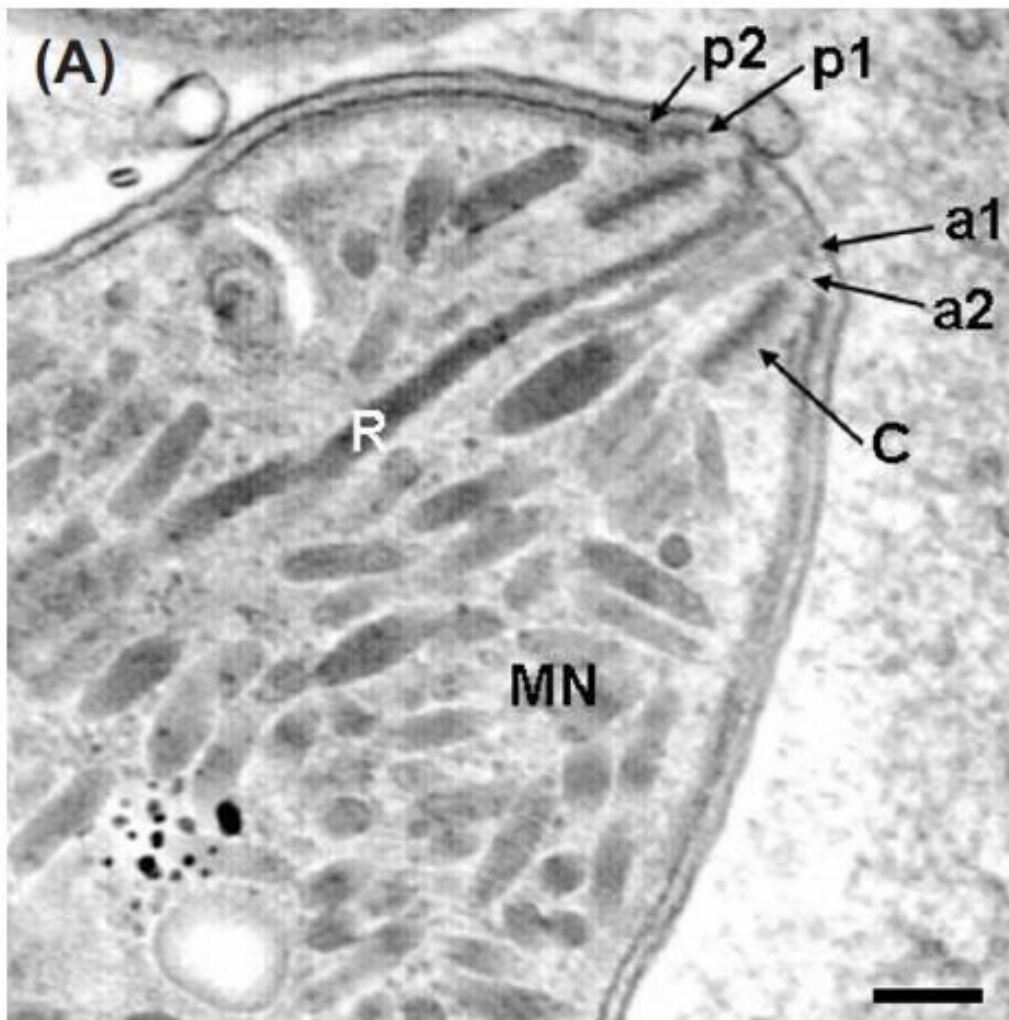
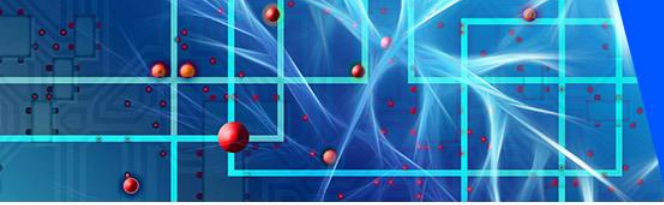


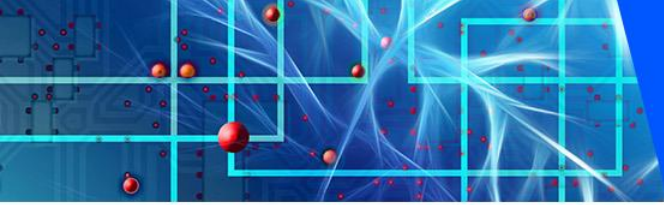
FIG. 4. Schematic representation of the apical complex of *T. gondii*. Modified from reference 51 with permission of the publisher.



- İki apikal halkayı (a1, a2), iki kutuplu halkayı (p1, p2) conoid'in üstünde ve çevresinde gösteren bir bradizoitin apikal bölgesi.
- C- conoid
- MN-mikronemler;
- R- Rhoptry.

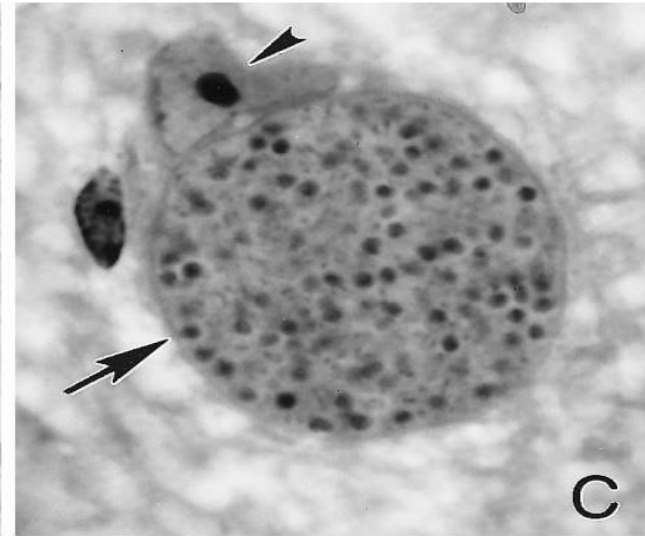
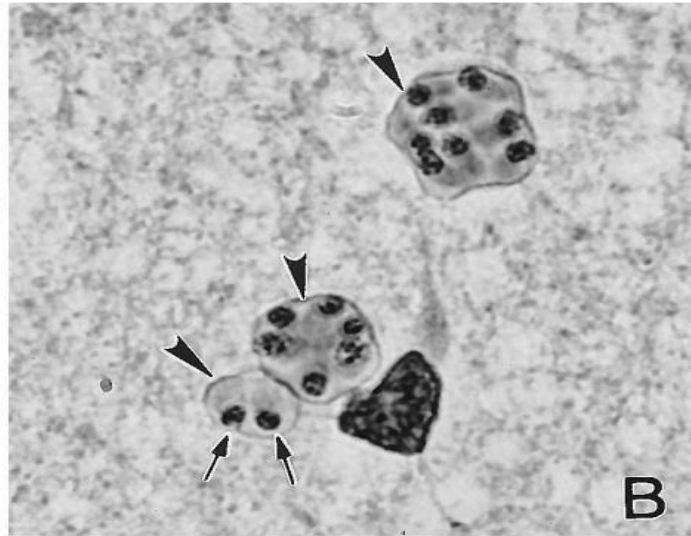
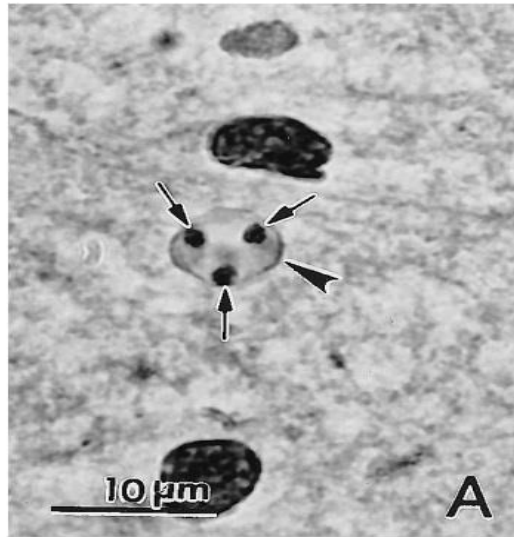


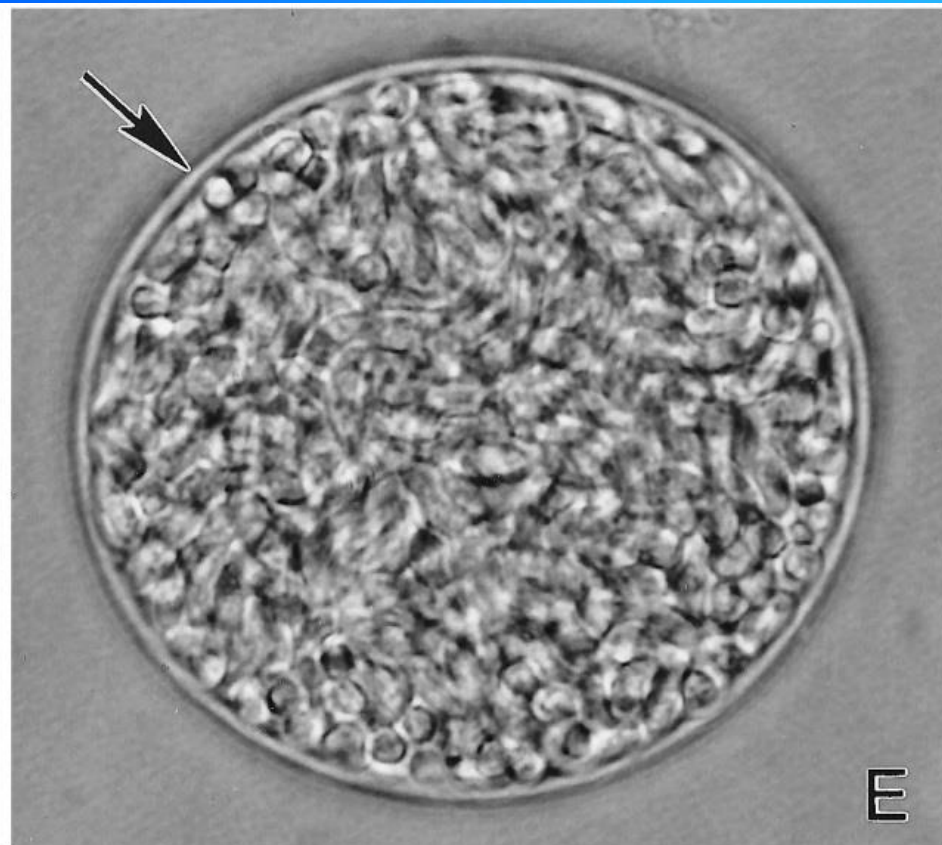
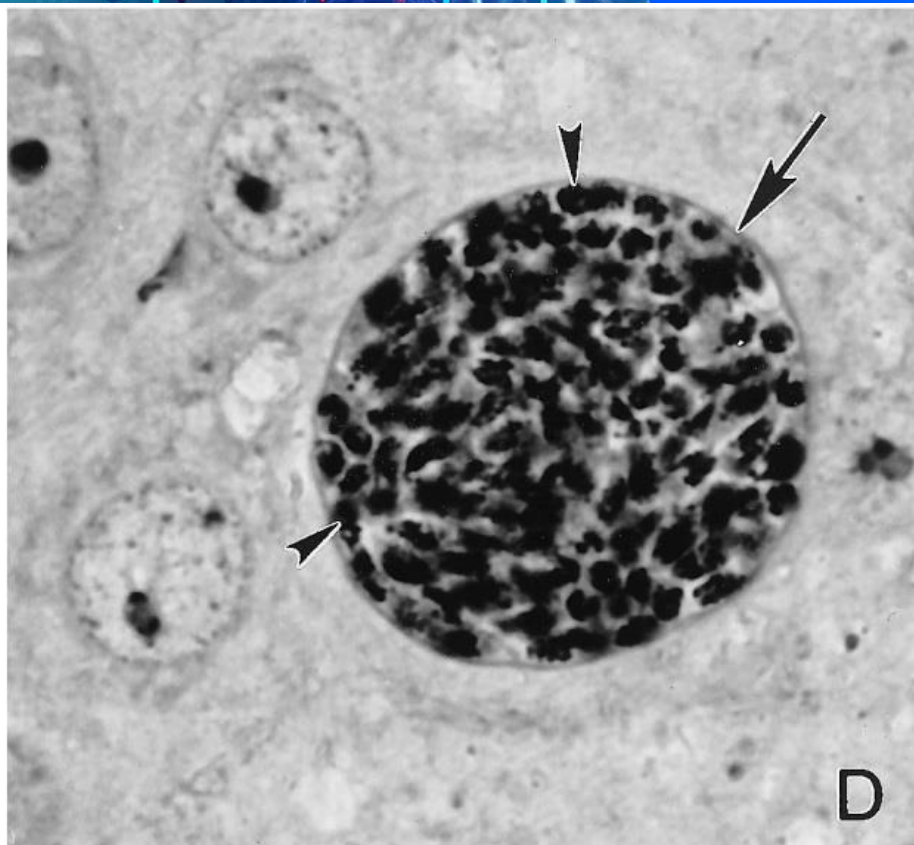
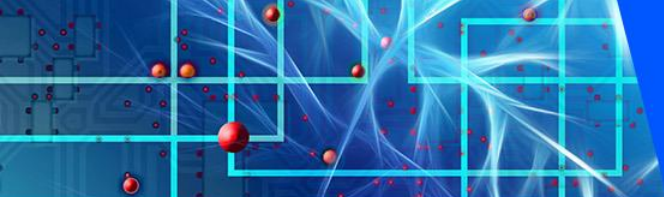
- Kist içindeki bradizoitlerin paraglikojen vakuollerinden zengin olduğu, enfeksiyonun ilk haftasından sonra görülmeye başladığı ve konağın tüm yaşamı boyunca canlılığını koruduğu görülmüştür.
- *T. gondii*, doku kistleri adı verilen başka bir aşama oluşturduktan sonra bu doku kistleri büyür ve hücre içinde kalır. Akciğerler, karaciğer ve böbrekler dâhil viseral (iç) organlarda doku kistleri gelişebilse de, beyin, göz, iskelet ve kalp kası dâhil olmak üzere kas ve sinir dokularında daha yaygındır.

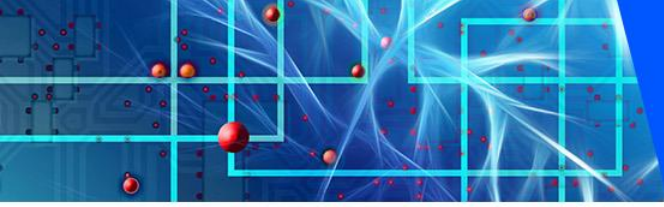


- Doku kisti duvarı ince, elastiktir ($< 0,5 \mu\text{m}$) ve bradizoitler olarak bilinen yüzlerce hilal şeklindeki ince *T. gondii* aşamasını içerebilir.
- Bradizoitler yaklaşık olarak $7 \times 1.5 \mu\text{m}$ 'dur. Bradizoitler, takizoitlerden **yapısal olarak sadece bir kaç farklılık** gösterir.
- **Bradizoitlerin arka ucuna doğru yerleşmiş bir çekirdeği** vardır, oysa takizoitlerde çekirdek daha merkezi bir konumda bulunur. . Bradizoitler, takizoitlerden daha incedirler ve proteolitik enzimler tarafından tahribatta takizoitlerden daha hassastırlar.

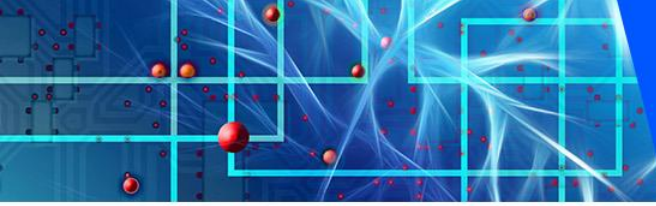
Fare beyrinde *T. gondii* Doku Kisti



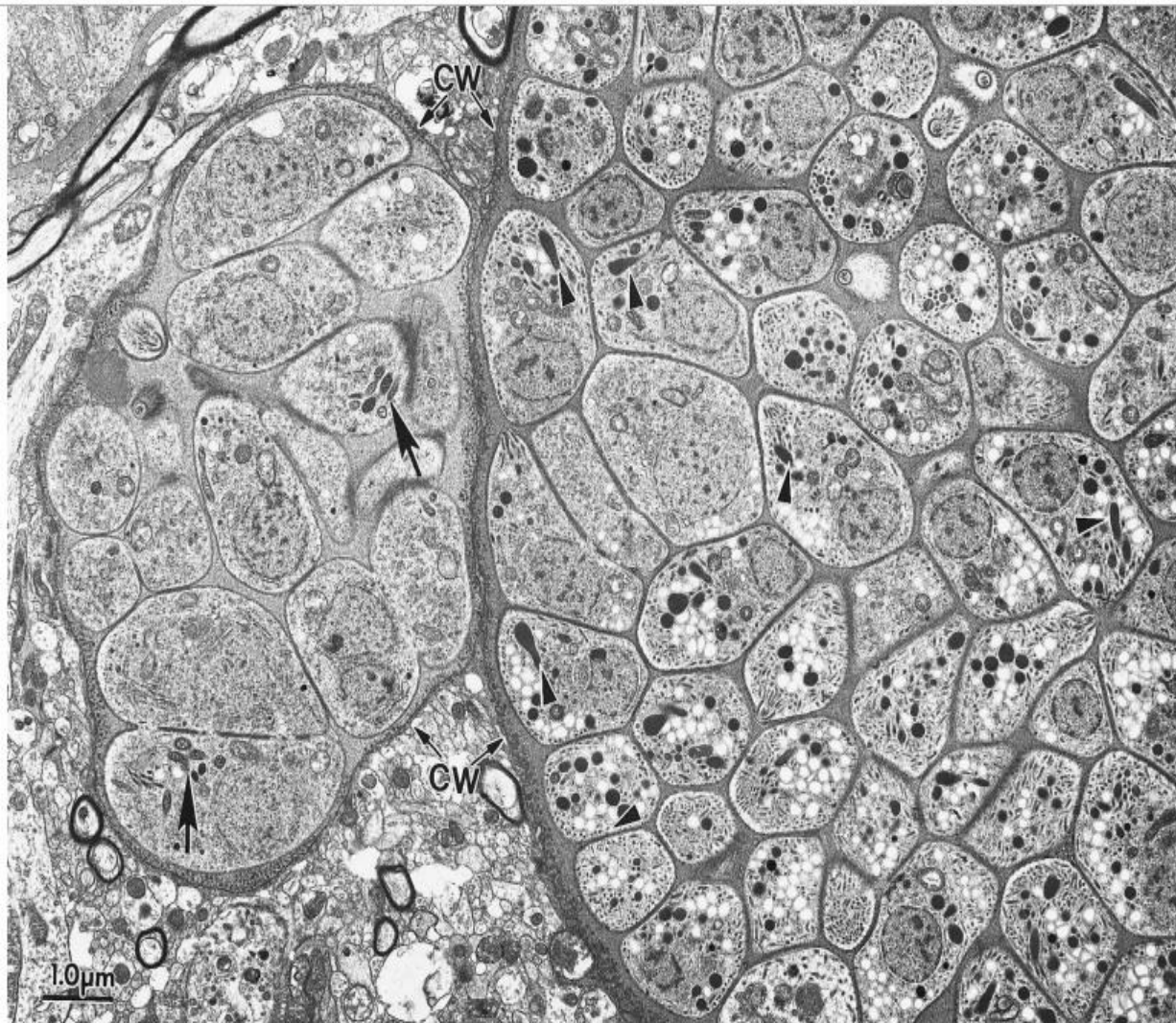


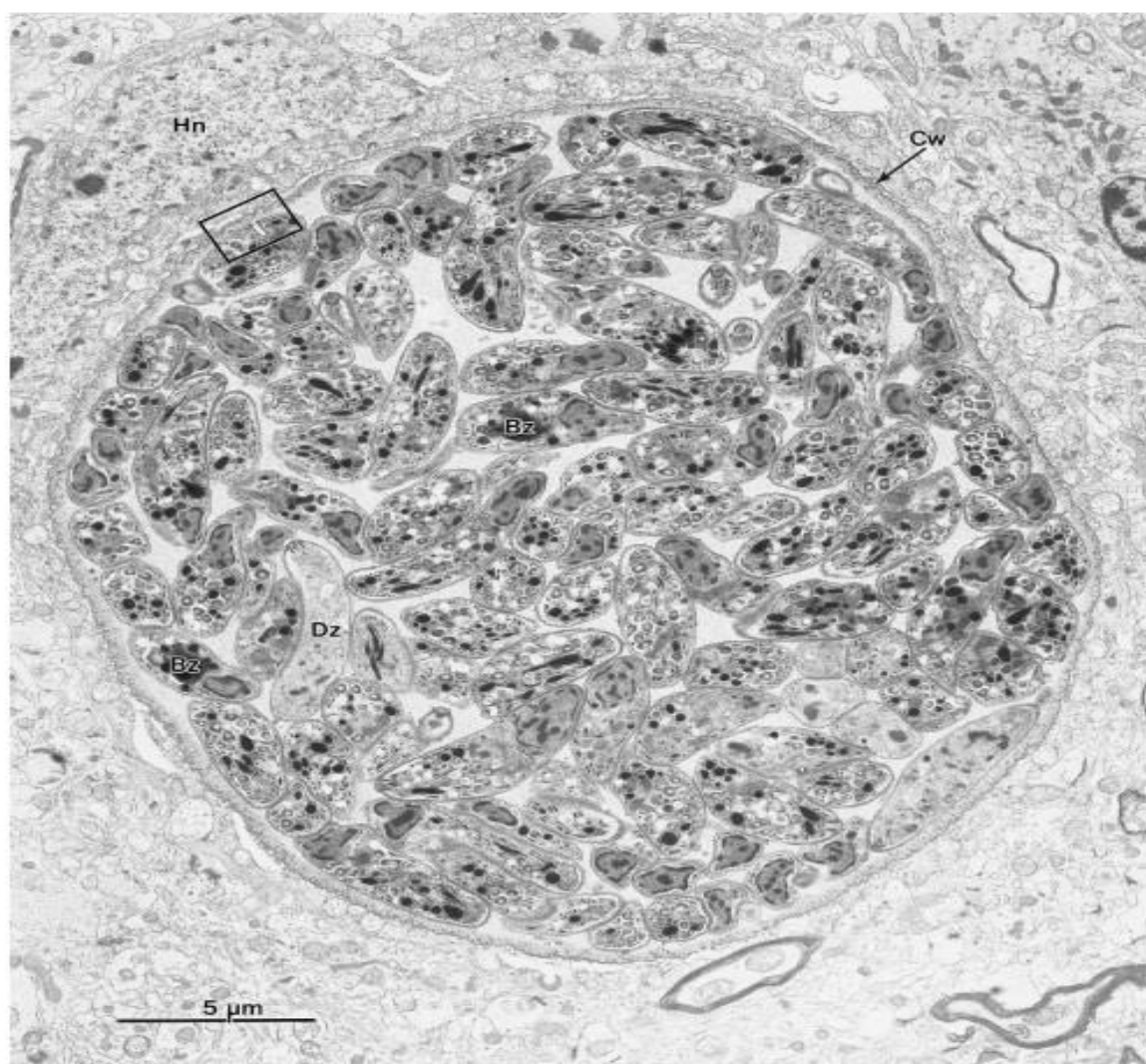
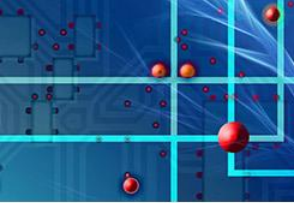


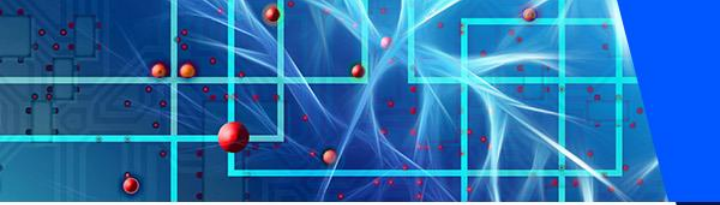
- Takizoitler gibi konak hücre vakuolünde yerleşen doku kistlerinin bazen birkaç bradizoit, bazen de binlerce bradizoit içerip 200 μm çapa ulaşabildiği görülmüştür.



- Soldaki doku kistinin, bradikzoit'lerindeki farklılıklar nedeniyle sağdaki kistten daha genç olduğuna dikkat edin.
- CW- Kist Duvarı
- Oklar- Genç Bradi.
- Ok başı- olgun Bradi.





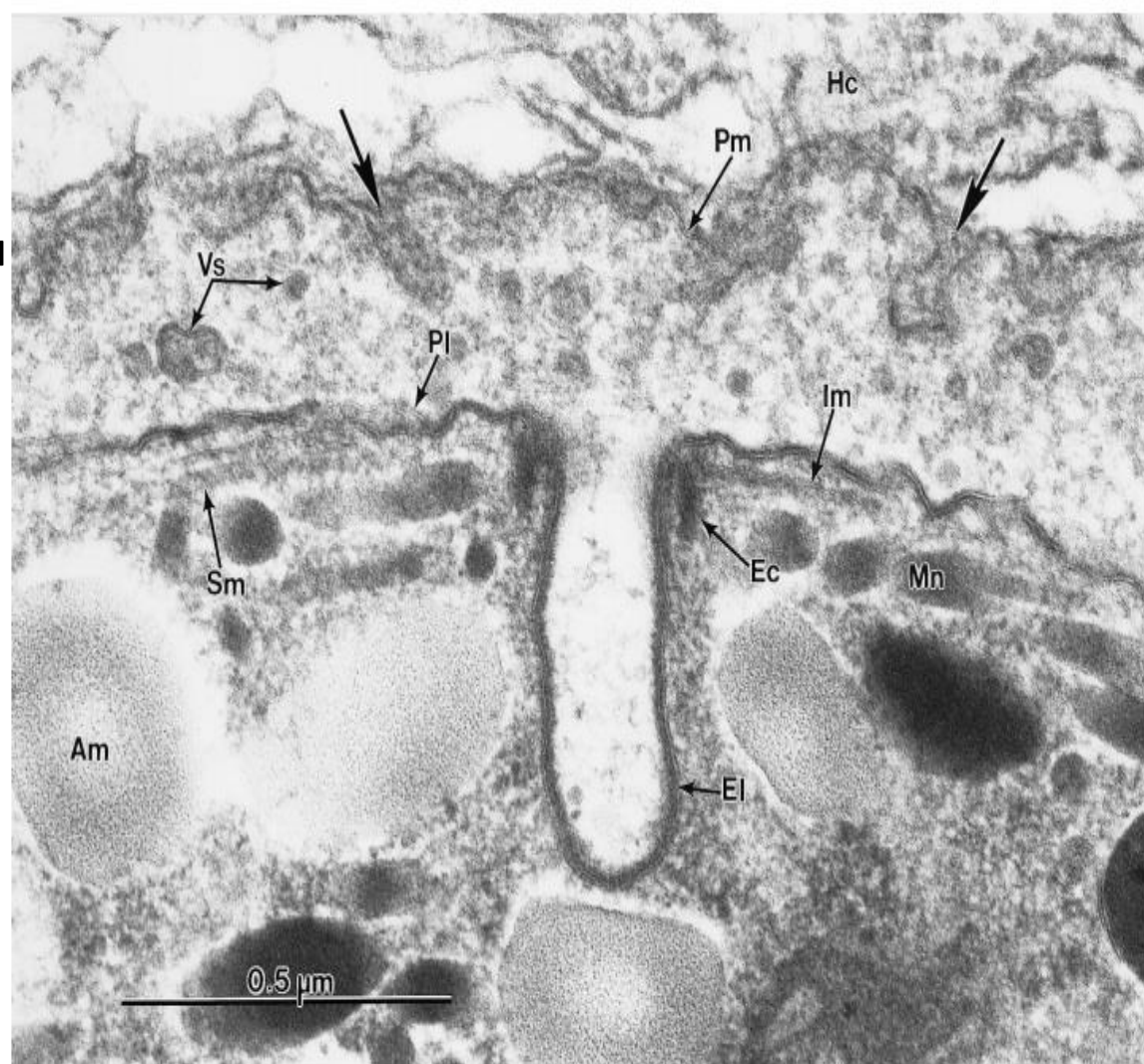


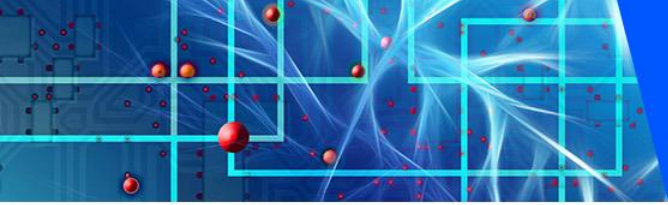
Pm- parazitofor vokoul membrani

Pl- parazit plazmalemması

Im- iç membran

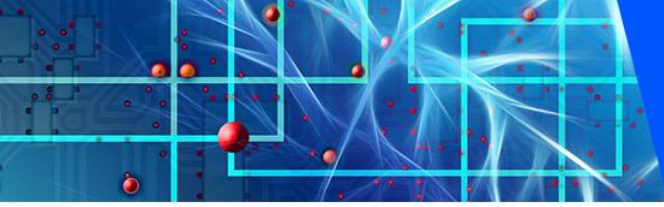
Mn- Mikronem



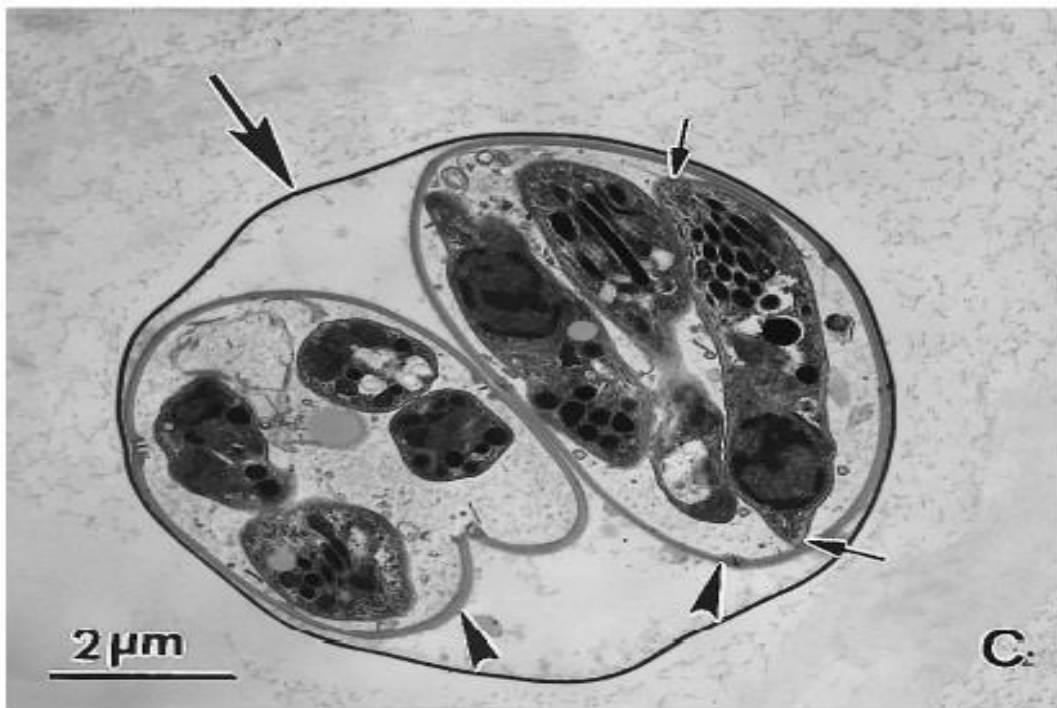
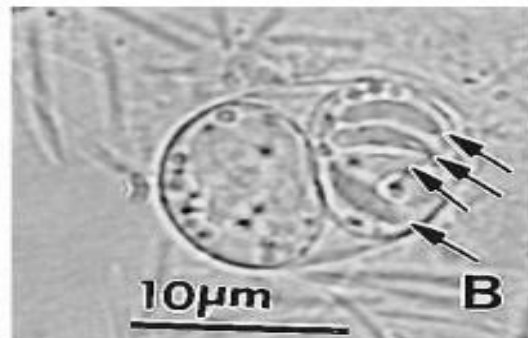
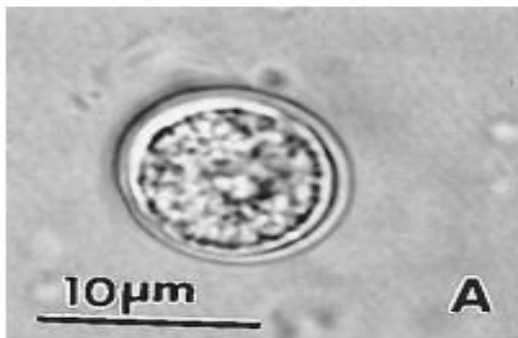
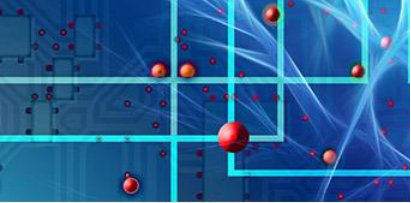


Ookist Form

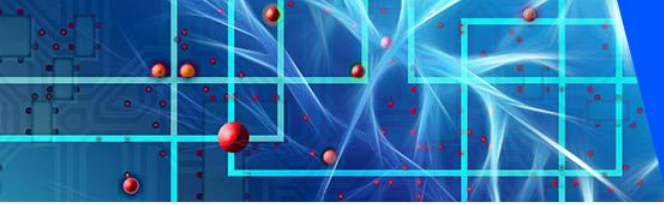
- Kedigillerin bağırsağındaki enteroepitelial döngünün sonunda oluşan *T. gondii* formu ookist olarak bilinmektedir.
- Ookistler oval 11-14 X 9-11 mikron büyüklüğünde olup iki tabakalı çeperleri bulunmaktadır.
- Ookistlerin enfekte edici hale gelmeleri için kedi dışkılarıyla dışarı atıldıktan sonra uygun koşullarda olgunlaşmaları gerekmektedir.



- Bu olgunlaşmaya sporulasyon adı verilmekte ve uygun koşullar olarak nitelendirilen ortamın ısı ve oksijenine göre sporulasyon süresi değişmektedir.
- Sporulasyon 4°C 'nin altında ve 37°C 'nin üstü sıcaklıkta oluşmamaktadır.
- Sporulasyon sonucunda ookistler içinde her birinde 4 sporozoit bulunan iki adet sporokist oluşmaktadır.



- *T. gondii*'nin kesin konağı olan kedilerin ince bağırsak epitel hücreleri içinde eşeyli ve eşeysiz olarak geliştikleri ve merozoitlerle, gametositlerden gametlerin oluştuğu bilinmektedir.
- Bu eşeyli gelişme, kedilerin *T. gondii*'nin entektif şekillerinden birisini almasıyla başlamaktadır.
- Takizoit veya sporozoit alımından sonra parazit, kedilerin ince bağırsak epitel hücreleri içine (enteroepitelial siklus) önce şizogoni ile (şizontlar oluşur) eşeysiz olarak çoğalmakta, bu çoğalma birkaç kez tekrar ettikten sonra parazitin bradizoit şekilleri oluşmaktadır.



- Şizontlardan salınan organizmalar (**merozoitler**), erkek ve dişi gametleri oluşturur. İnce bağırsak epitel hücreleri içinde **gametosit** şekline dönüşmekte ve gametositlerden de **makro** ve **mikro** gametler meydana gelmektedir.
- **Mikrogametler** ince uzun, iğ şeklinde olup **iki kamçısı bulunmaktadır**.
- Epitel hücrelerini terk eden mikrogametlerden bir tanesi yine epitel hücresi içinde bulunan makrogameti kamçılarıyla hareket ederek bulmakta ve **döllenme oluşmaktadır**.

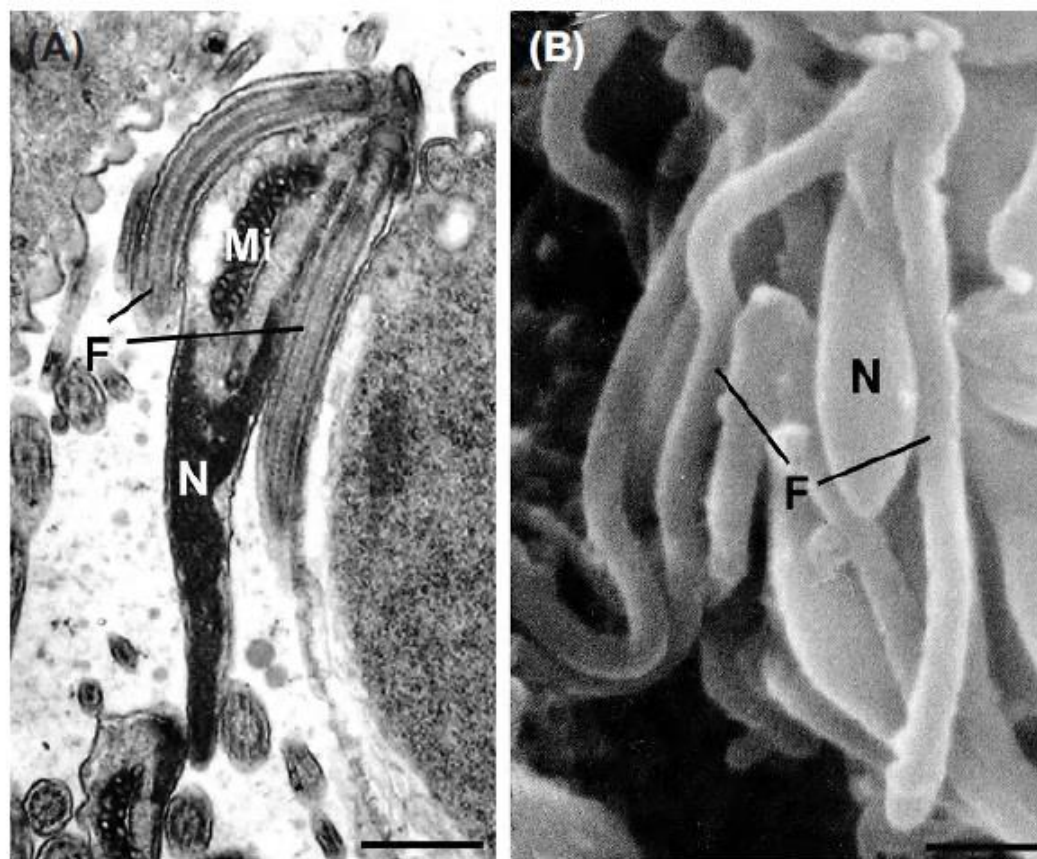


FIGURE 2.13 The structure of the mature microgamete.

A) Longitudinal TEM section through a microgamete showing the dense nucleus (N) and the anterior mitochondrion (Mi) and the basal bodies of the two flagella (F). Bar is 1 μm .

B) SEM of a microgamete illustrating the nucleus (N) and the two very long posteriorly pointing flagella (F). Bar is 1 μm .

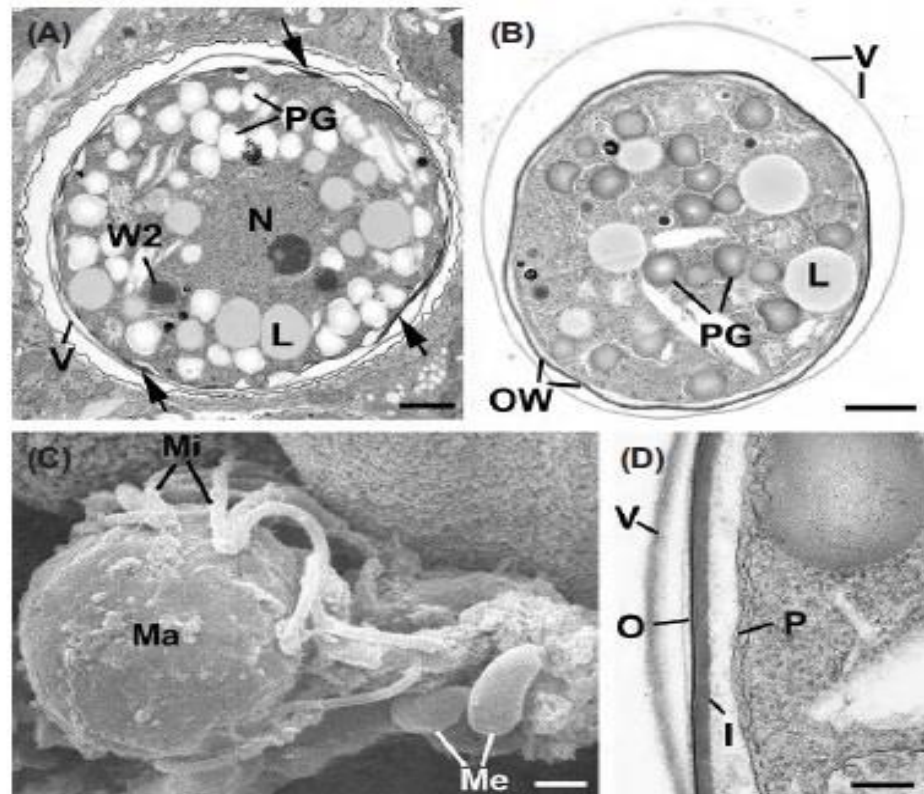
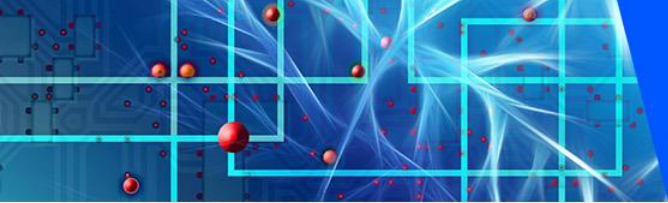


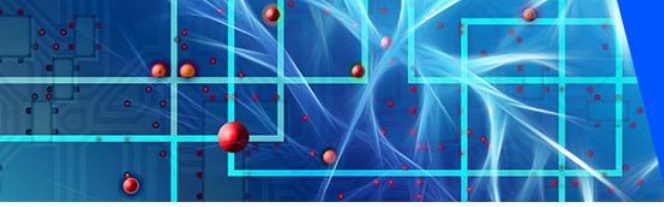
FIGURE 2.15 Early stages of oocyst formation.

A) Early stage of oocyst wall showing the formation of the outer veil (V) and partial formation of the outer layer of the oocyst wall (arrows). Note this is associated with the loss of the VFB and the WFB1 from the macrogamete cytoplasm while the WFB2 (W2) remains. L, lipid droplet; PG, polysaccharide granule; N, nucleus. Bar is 1 μ m.

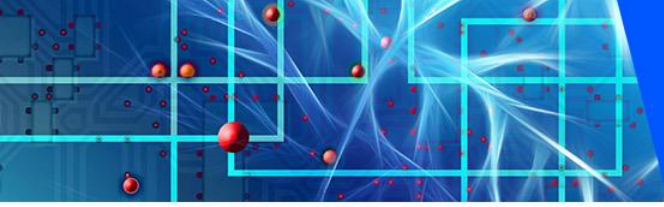
B) Newly released oocyst showing the outer veil (V) and fully formed oocyst wall (OW) enclosing a cytoplasmic mass containing polysaccharide granules (PG) and lipid droplets (L). Bar is 1 μ m.

C) SEM showing a number of microgametes (Mi) apparently attach to a macrogamete/oocyst (Ma) with two adjacent merozoites (Me). Bar is 1 μ m.

D) Detail of the oocyst wall consisting of the outer veil (V) plus the thin electron dense outer layer (O) and the thicker inner layer (I) which separates from the plasmalemma (P) of the cytoplasmic mass. Bar is 100 nm.



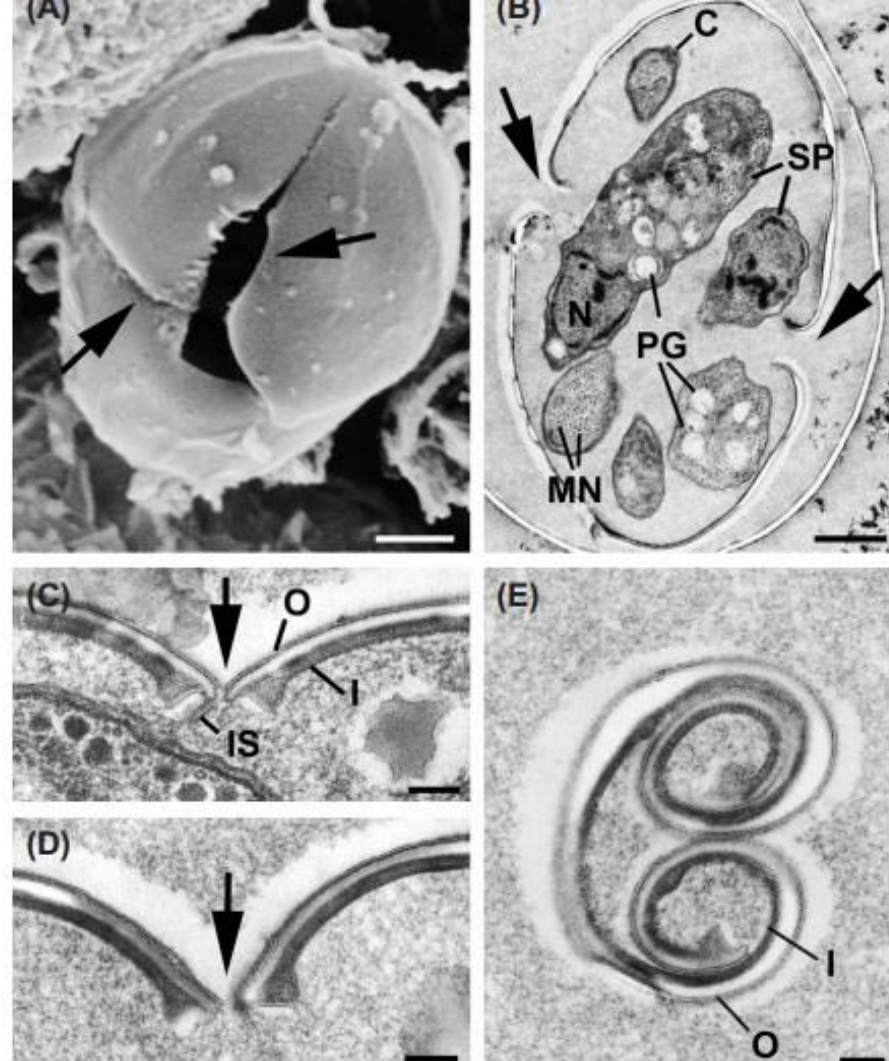
- Döllenme sonucu oluşan kalın kabuklu zigot daha bir müddet epitel hücresi içinde kaldıktan sonra bağırsak lümenine geçmekte ve **bağırsak lümeninde görülen bu şekle ookist** adı verilmektedir.
- Kedi dışkıyla dışarı atılan ookistlerin **enfektif hale gelebilmeleri için sporulasyon** adı verilen gelişme evresini (dış koşulların ısı ve nem açısından uygun olması halinde) geçirmesi ve sonuçta (1-5 gün) içlerinde **dörder adet sporozoit** bulunan **iki sporokist** içeren olgun veya **enfektif ookistler** oluşmaktadır.

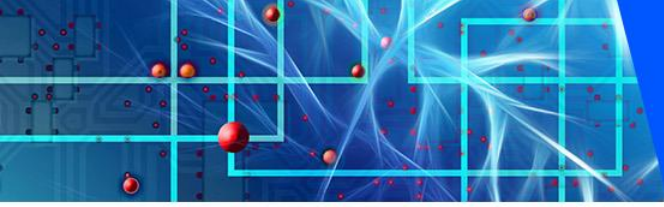


- Bu ookistlerin toprakta ve tatlı sularda 18 ay gibi uzun zaman canlı kalabildikleri bilinmektedir.
- Ookistler, kontamine herhangi bir yiyecek veya kontamine sularla, kediler dahil sıcak kanlı hayvanlar tarafından ağız yoluyla alındıktan sonra mide salgısını kolaylıkla geçmektedirler.
- Ookistlerin, ince bağırsaklarda sindirim enzimlerinin etkisiyle kalın duvarı erimekte, sporokistlerin de parçalanmasıyla serbest kalan sporozoitler bağırsak mukozası epitel hücreleri içine girerek şizogoni veya endiyogoni ile çoğalmakta ve merozoitleri oluşturmaktadırlar.

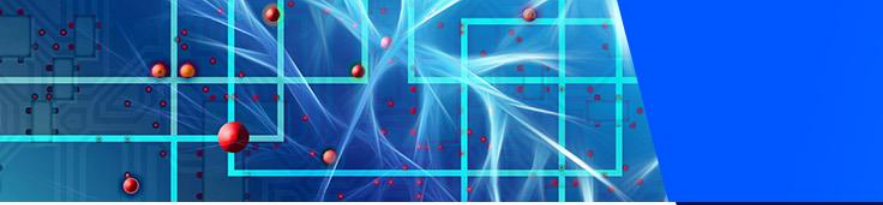


- SP: Sporozoit
- N: Nükleus
- MN: Mikronem
- C: Konoid
- PG: Polisakkarit Granül
- I: İç katman
- O: Dış katman

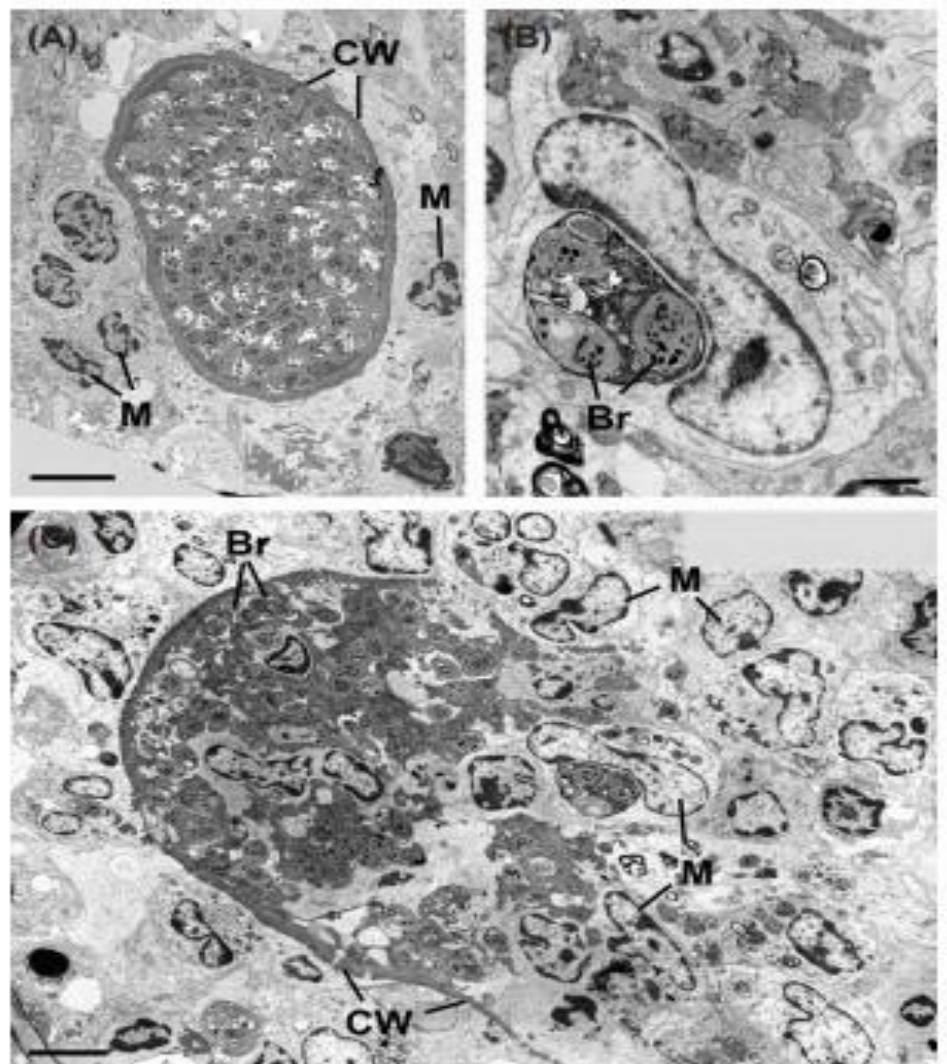




- Bu evre birkaç kez tekrarladıktan sonra, bağırsak epitel hücreleri içine giren **takizoitler eşeyli üremeyi başlatmaktadırlar.**
- *T. gondii*'nin eşeyli olmayan çoğalma şekli kedigillerle sınırlı olmayıp, bütün sıcakkanlı hayvanlarda ve kuşlarda görülmekte, bu gelişme şeklinde hızlı çoğalan takizoitler ile kısmen yavaş çoğalan ve uzun zaman canlı kalabilen bradizoitler bulunmaktadır.



- A: Kisti çevreleyen monositlere dikkat (M), CW; Kist Duvarı
- B: Bradizoitleri (Br) içeren bir fagositik vakuol ile bir makrofajı gösteren C kısmındaki doku kistinden detay.
- C: Bradizoitleri (Br) saran, yırtık kist duvarını (CW) gösteren immünokompetan bir konakçıdaki doku kistinden kesit. Doku kistini istila eden ve bradizoitleri fagosite eden sayısız makrofajlara (M) dikkat edin.



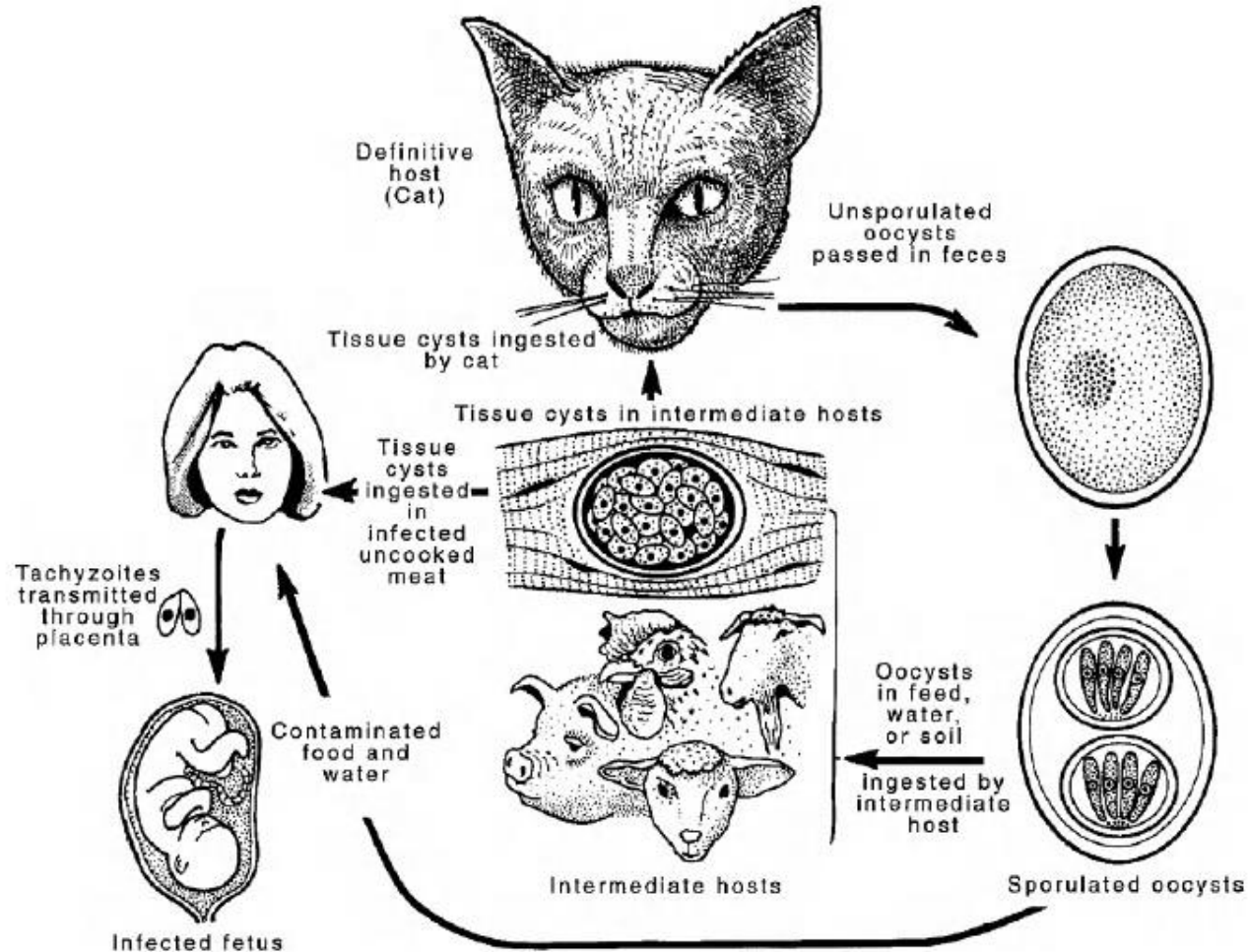
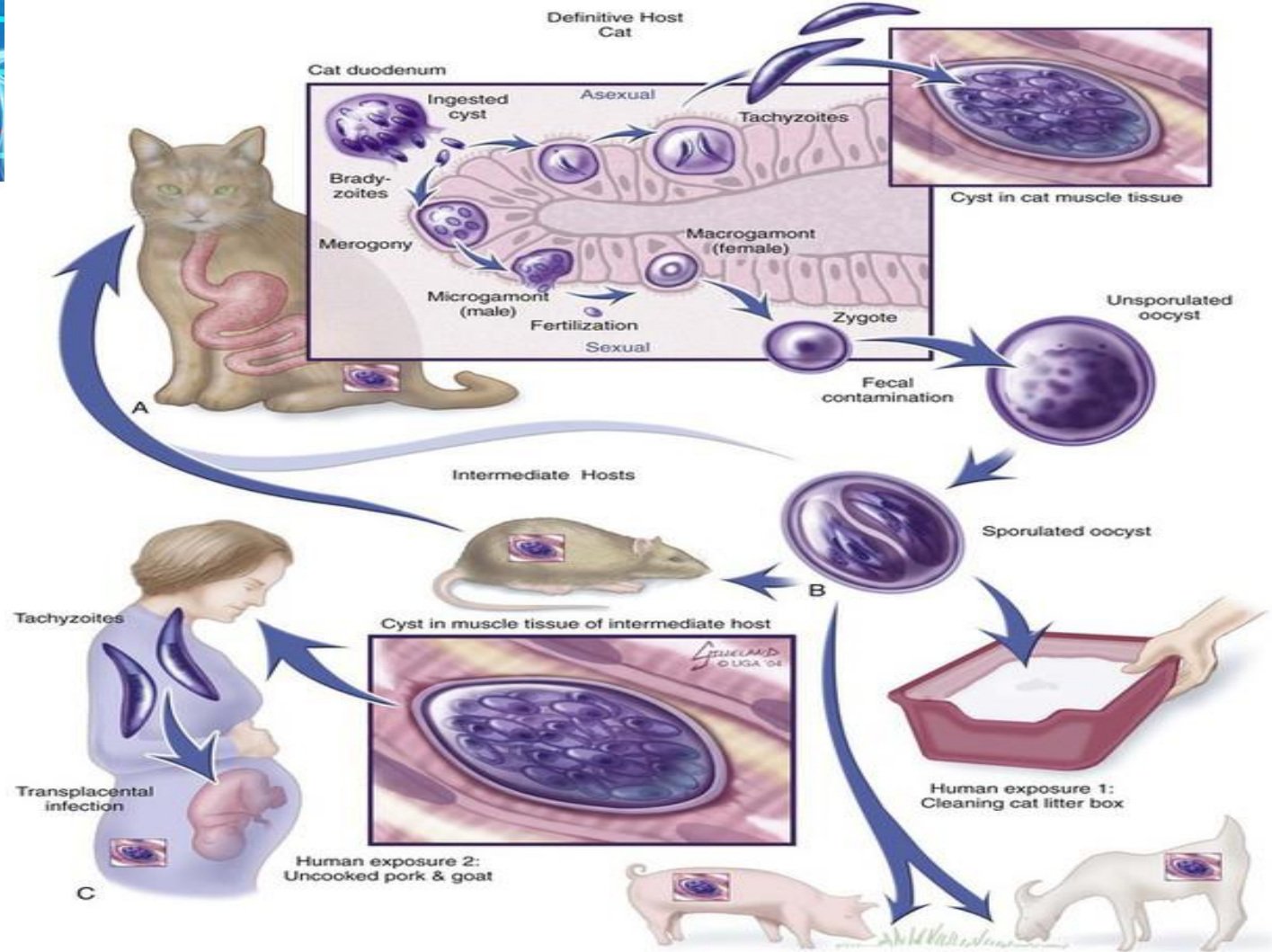
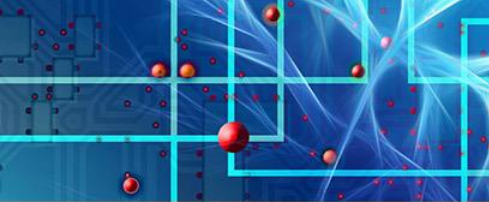
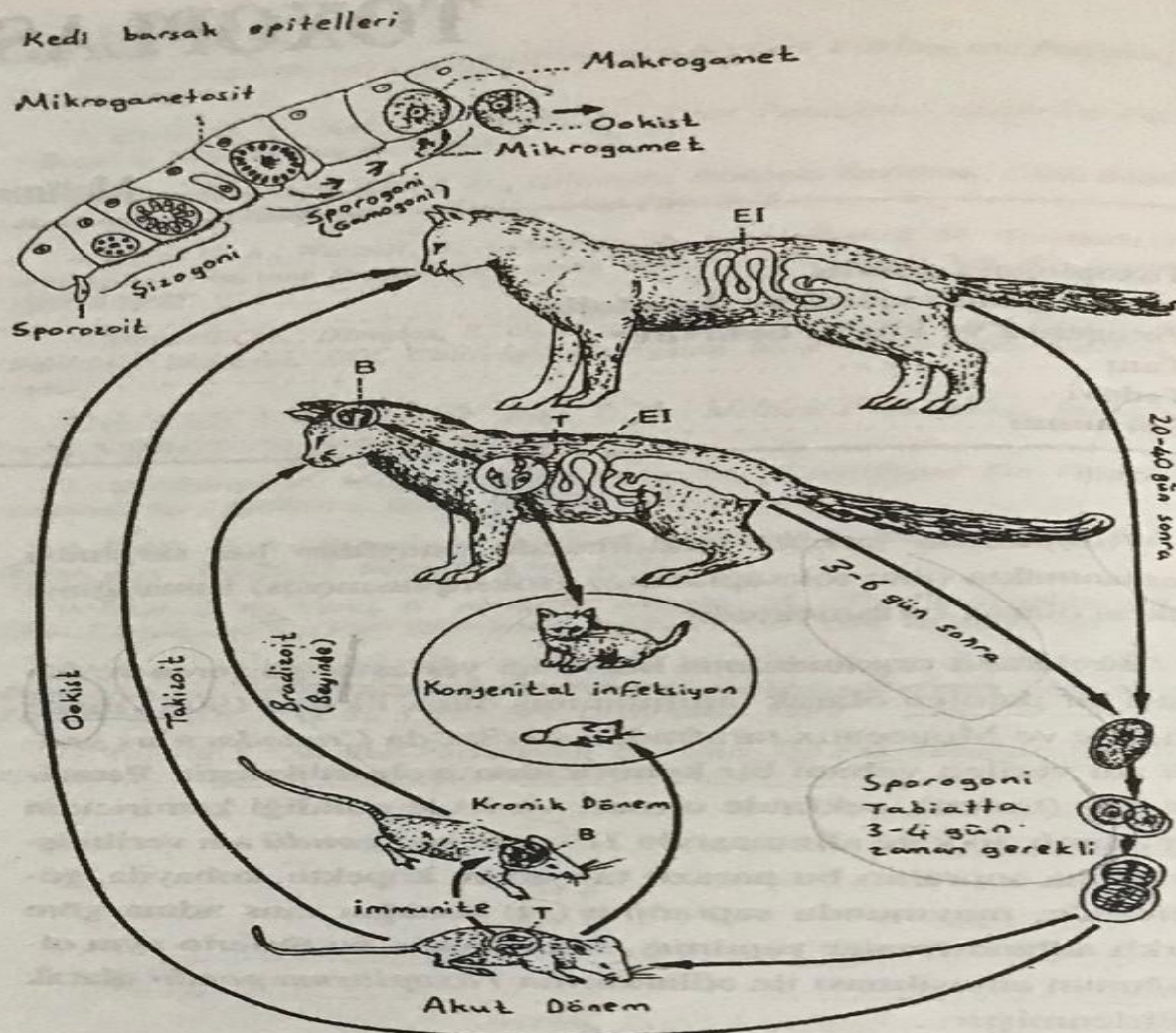


FIGURE 1.1 Life cycle of *T. gondii*.





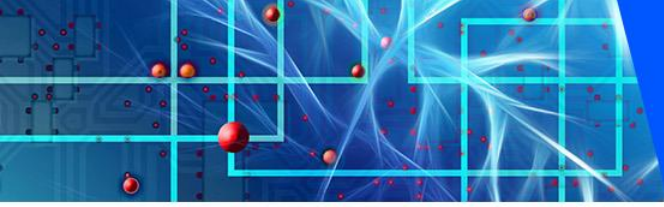
- Esas konak, *T. gondii*'nin hangi formu ile enfekte olur?



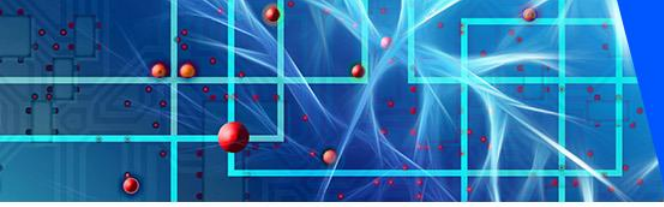
BÖLÜM 2

Toxoplasma gondii ve Parazitliği

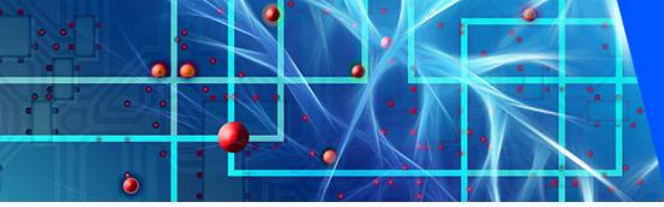
- *Toxoplasma gondii* dünya nüfusunun yaklaşık %30'unu enfekte etmektedir. Konjenital toxoplasmosis ve immun suprese hastalardaki ensefalitler hariç insanda asemptomatik kaldığı varsayılmaktadır. *T.gondii*'nin kemirgenlerde davranış değişikliğine neden olduğunun gösterilmesi bu varsayımın sorgulanmasına neden olmuştur. Ardından insanlarda da kişilik özelliklerini değiştirmeye kabiliyeti olduğu raporlanmıştır.



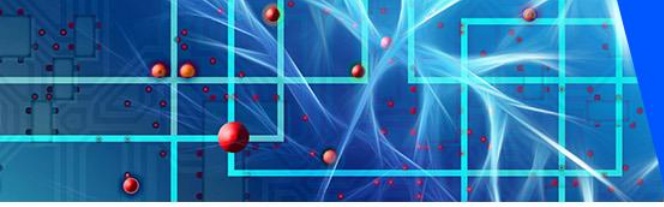
- Anti-*T.gondii* Ab seropozitif kişilerde **yenilik arayışında azalma**, **anlama- kavrama kabiliyetinin azalması** gibi bazı kişilik profili ve **davranış özelliklerindeki olumsuzluklara** rastlanışların artmasının yanında **reaksiyon sürelerinin ortalamasına negatif etki** gibi (bilgisayarlı basit reaksiyon süre testlerine daha zayıf tepki verilmesi, trafik kazalarına karışmaya daha meyilli olmak gibi) **motor fonksiyonlar üzerine de olumsuz etkiler** bildirilmiştir.



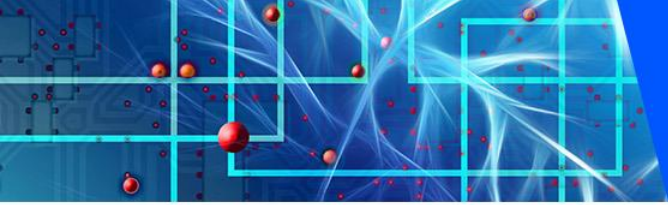
- Şizofreni, major depresyon, obsesifkompulsif bozukluk (OKB) ve suisidler gibi psikiyatrinin; Parkinson hastalığı ve diğer hareket bozuklukları (Huntington koreası), kriptojenik epilepsiler, Holmes tremoru, Alzheimer hastalığı, hatta multipl skleroz ve ALS gibi nörolojinin sahasındaki pek çok hastalık ile ilişkilendirildiği çalışmalar literatürde kendilerine yer bulmuş ve dahası birçok çalışmanın ortaya koyduğu kanıtlar *T.gondii* enfeksiyonunun insanlarda şizofreni ve depresyon gelişimi için bir risk faktörü olduğu sonucunu doğurmuştur.



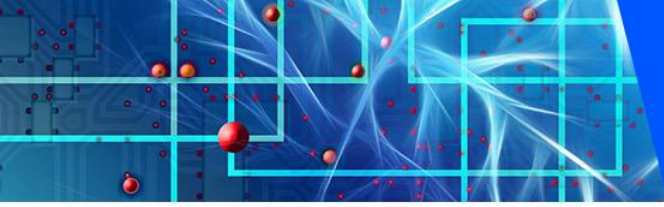
- Toksoplazmoz, zoonotik bir parazitozudur. Parazitoz kişilerin yeme alışkanlığı, kedilerle olan ilişkisi, kedi dışkısının çevrede yaygınlığı ve hijyen kurallarına uyma durumları ile yakından ilgilidir. İnsan çevresinde en önemli kaynak dışkılarındaki ookistlerle insana ağız yolundan enfeksiyonu bulaştıran kedi ve kedigillerdir.



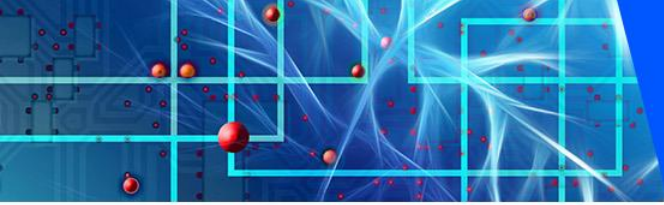
- Ookistlerden başka bradizoitleri taşıyan et, beyin gibi besinlerin iyi pişirilmeden yenmesi de bulaşmayı sağlamaktadır. Bu bakımdan domuzlar ve sığırlar, koyundan daha tehlikelidirler. Çünkü koyundan elde edilen suşlar daha az virölans özellik taşımaktadır.



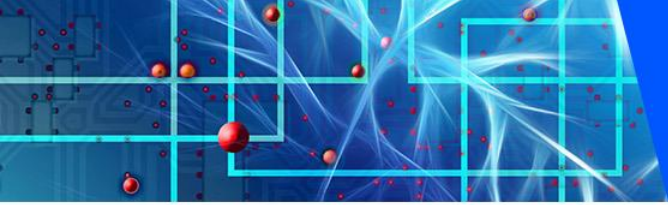
- Ülkemizde sokak kedilerinin bolluğu, tarla ve bahçelerden toplanan ürünlerin yıkanmadan yenmesi, akan su kir tutmaz inancı ile dere sularının içme ve kullanma amaçlı tüketimi, su kaynaklarının korunmasız olması, türk mutfağında çiğ köfte gibi bir başyapıtın bulunması, eti taze tüketme eğilimi (derin dondurucuda 2 gün veya daha fazla bekletmeden), halkın bu konuda yeterince aydınlatılmamış olması gibi faktörler toxoplasmosis bulaşı için gerekli tüm ortamı sağlamaktadır.



- Toksoplazmozun trofozoitlerle (takizoitlerle) de bulaşabilmektedir. Akut toksoplazmozda trofozoitler vücutta çok yaygın olup dışkı, idrar, tükürük, burun salgısı, göz yaşı, vajina salgısı, meni ve sütle dışarı atılabilmektedir.
- 10 tane parazit, bir insana bulaşmayı sağlamaya yetmektedir.

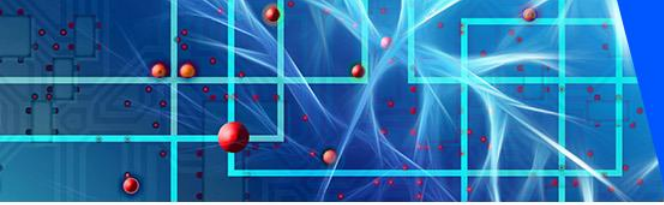


- Özetle;
- Toksoplazmozda kaynaklar şunlardır: 1. Dışkıları ile ookist atan kediler, 2. Parazitin takizoit ve bradizoitlerini içeren etler 3. Vücudunda paraziti barındıran anne, 4. Toksoplazmozlu kişiden nakledilen kan ve 5. Toksoplazmozlu kişiden nakledilen doku/organ.
- Buna göre insan toksoplasmoza yaşamın iki döneminde yakalanabilir: doğumdan önce yani konjenital olarak ve doğumdan sonra yani edinsel veya postnatal toksoplazmoz olarak tanımlanır.

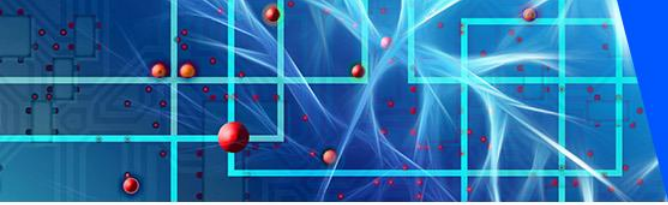


PATOGENEZ

- Toksoplazmozun patogenezinde **kişinin direnci** ve **etkenin virölansı** ile miktarı önemli bir rol oynar. Toxoplasmanın kökenleri (suşları) arasında virülensce farklılıklar vardır.
- Toxoplasma, vücut direncinin kırıldığı durumda hastalık yapan fırsatçı bir parazittir. **İnsanın en duyarlı olduğu dönem cenin dönemidir**. Bu dönemdeki bulaşma çoğunlukla ölümle sonuçlanır. Daha ileri yaşlarda veya erişkinlerde enfeksiyon sessiz seyredebileceği gibi kendiliğinden de iyileşebilir.

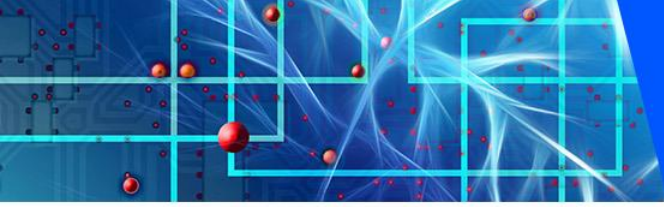


- *T. gondii*, birçok hücre tipini enfekte ederek birçok organı istila eder. Takozitler, makrofajları enfekte eder. Kan yoluyla yayılıp istila ettikleri organlarda aseksüel olarak çoğalır ve hücresel bozulmaya neden olarak hücre ölümüne neden olur. Bu şekilde oluşan nekroz, lenfositler ve monositler gibi infiltrasyonel konakçı hücrelerini çeker. Enfekte bireylerde ana patolojiye neden olan bu enflamatuvar yanıttır.

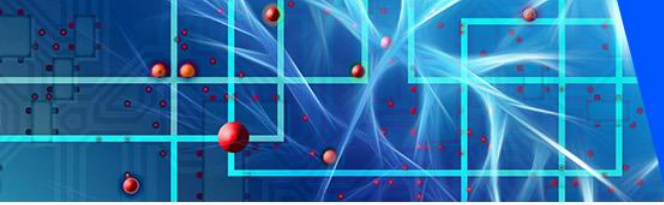


Lenf Nodüllerinde Patojenite

- *T. gondii* enfeksiyonu, doğum sonrası ya da doğuştan edinilmiş olabilir. *T. gondii*'nin postnatal enfeksiyonu durumunda, lenfadenit (lenf düğümü iltihabı) ve lenfadenopati (lenf bezlerinin şişerek anormal büyüklüğe ulaşması) insanlarda en sık görülen semptom ve klinik belirtidir. Derin servikal (boyun) lenf bezleri, doğum sonrası akut alınan toksoplazmoz sırasında en sık şişen lenf bezleridir.



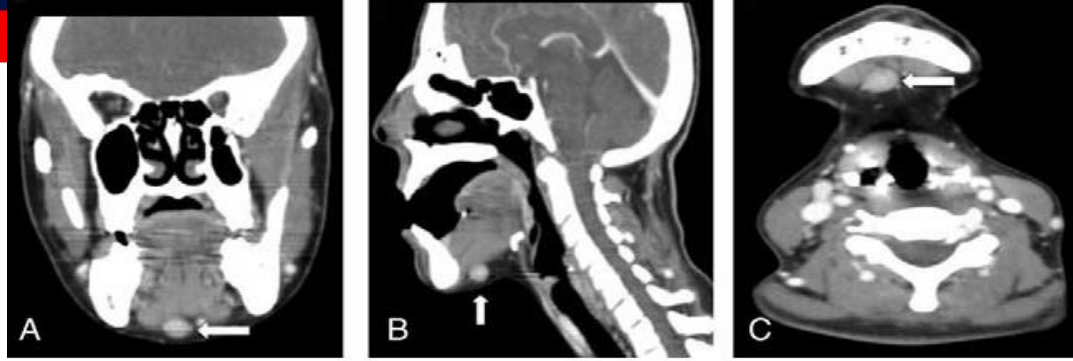
- Enfekte lenf bezleri **hassas ve palbe edilebilmektedir** ancak ağrılı olmayabilir ve semptomlar haftalar veya aylar içinde düzelir. Lenfadenit ve lenfadenopati sıklıkla ateş, halsizlik, yorgunluk, kas ağrıları, boğaz ağrısı ve baş ağrısı ile ortaya çıkar. Doğum sonrası edinilen *T. gondii* enfeksiyonları, **retinokoroidit** (retina ve koroid'in birlikte inflamasyonu) ile sonuçlanarak gözleri de enfekte edebilmektedir.

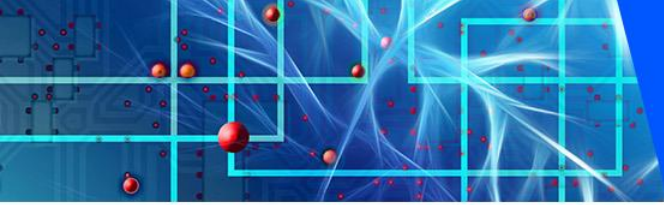


- Lenf nodüllerinin histopatolojik incelenmesinde üç tipik histopatolojik bulgu görülmektedir;
- 1. Reaktif foliküler hiperplazi,
- 2. Terminal merkezin sınırlarını bozan düzensiz epitelioid histiosit kümelenmesi,
- 3. Sinüslerin monosit infiltrasyonuna bağlı genişlemesi.
- Toxoplasmosis olgularında lenfadenopatinin boyun veya ensede görülebilmesinin parazitin virulansına veya enfeksiyonun ookist veya doku kistiyle bulaşma şekline bağlı olabileceği tahmin edilmektedir.

Case Report (A Patient With Toxoplasmosis as a Cause of Submental Lymphadenopathy)

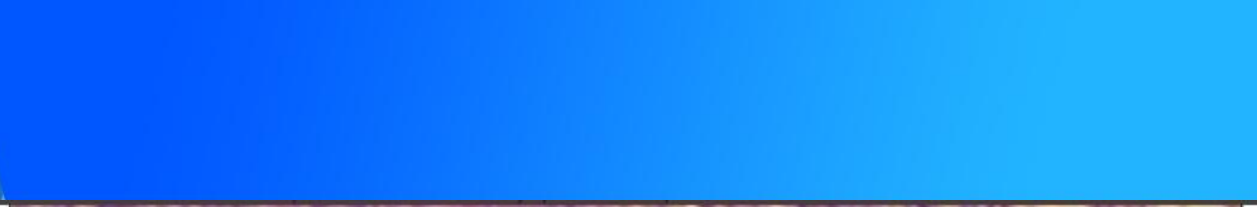
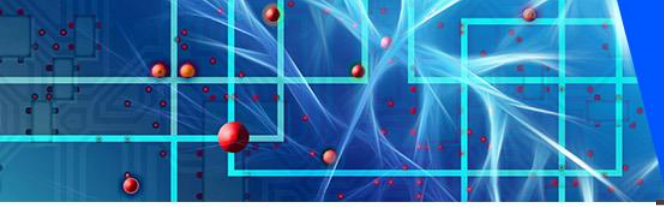
- Kitlenin ortaya çıkmasından birkaç hafta önce çiğ et yiyen hastada lenfadenopati.



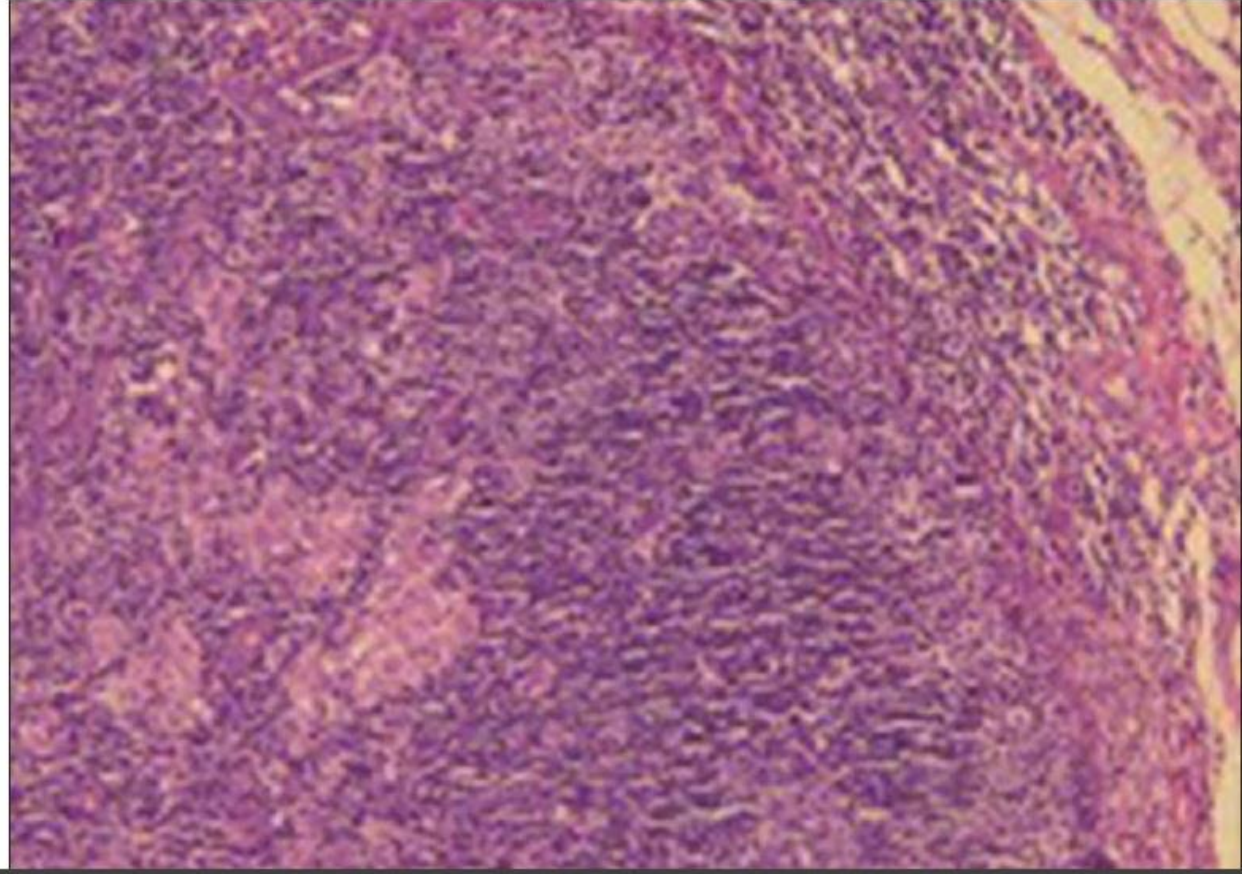


- Sağ submandibuler bölgesinde 3 ay dan beri şişlik, son 2 gün ise ateş öyküsü ile kliniğe başvuran hasta.
- İnce iğne aspirasyon sitolojisinde spesifik olmayan lenfadenit saptandı ve genişlemiş lenf nodu cerrahi olarak çıkarıldı ve histopatolojik incelemeye gönderildi.
- *T. gondii*'ye karşı spesifik antikor titresini uygulandı ve lenfadenite yol açan toksoplazmoz tanısını doğrulayan toksoplazma için aşırı yüksek IgG seviyesi tespit edildi.

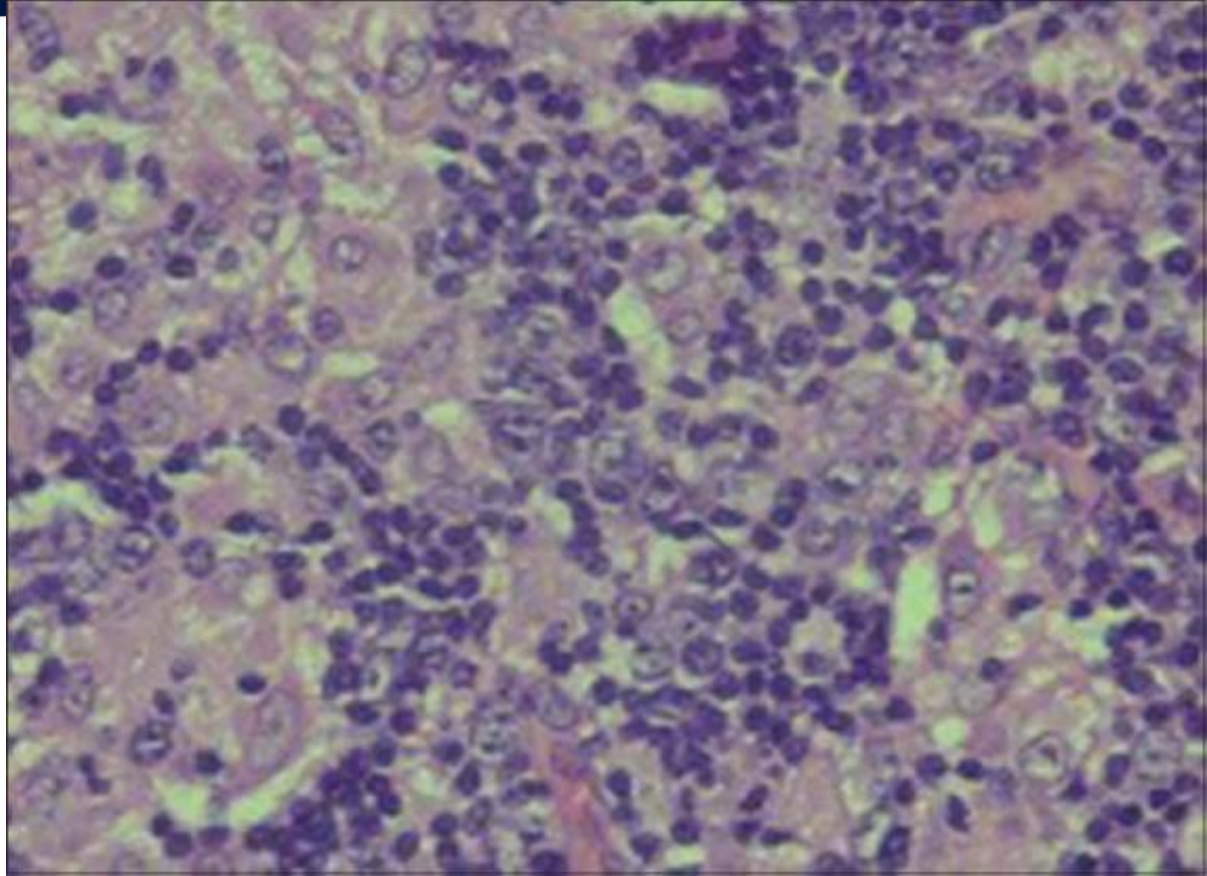


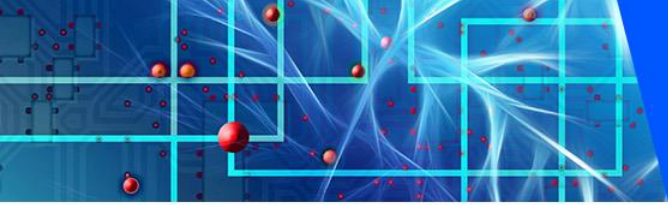


- Lenf bezinin kesiti, belirgin germinal merkezleri olan dağınık reaktif lenfoid folikülleri görülmekte (H&E, $\times 10$).



- Ağırıklı olarak mononükleer hücreleri gösteren belirgin nükleoller.

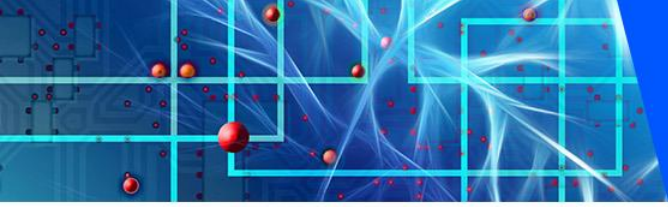




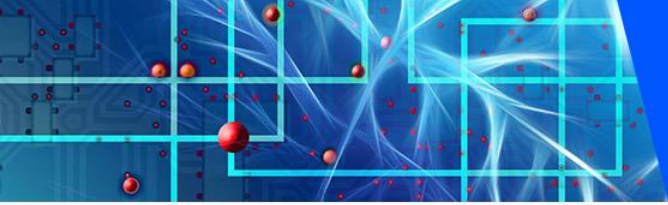
Göz Toxoplasmosisinde Patojenite

Göz, Nasıl ve Neden Etkilenir?

- Parazit, proinflatuar (inflamasyona sebep olan) IFN- γ ve IL-12 üretimini tetikler ancak, aynı zamanda *T. gondii* güçlü bir Th1 bağışıklık tepkisini baskılamaktadır.
- Bu dengeli immün yanıt, parazitin immünolojik kontrolünü sağlar ve paralel olarak immünopatolojiyi önler.
- Önemli bir düzenleyici bileşen olan **Th17 hücrelerinin**, **gözdeki bu immün patolojik tepkinin dengesine katkıda bulunan kilit faktörler olduğu** tespit edilmiştir.
- **Th17 hücreleri**, IL-23'ün dendritik hücrelerden aracılık ettiği IL-17 üretimi ile karakterize edilir ve muhtemelen **hem koruyucu hem de proinflatuar** (inflamasyona sebep olan) **etkilere sahip olabileceği** gösterilmiştir.

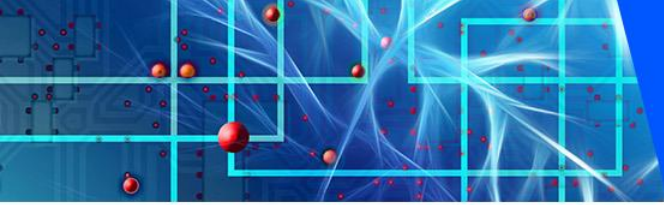


- Son klinik ve deneysel çalışmalar, aktif oküler toksoplazmozda IL-17A'nın göz içi aşırı ekspresyonunu göstermektedir. İlginç bir şekilde, bir çalışmada, bu sitokinin üretimi, enfeksiyonun ilk safhalarında meydana gelmiş bu sitokin ve çoğunlukla, T hücre infiltrasyonundan ziyade retina hücrelerine yerleştiğini göstermiştir.



Genetik Yatkınlık, Oküler Toksoplazmozis Duyarlılığında Rol Oynar mı?

- Konjenital oküler toksoplazmozisi olan çocuklarda, hücre içi model tanıma reseptörü olan NOD2 genindeki polimorfizmlerle bir ilişki tespit edilmiştir. Dikkate değer bir şekilde, sonuçlar ayrıca **NOD2'nin CD4 + T lenfositleri tarafından IL-17A üretimini etkilediğini ve muhtemelen oküler toksoplazmoz gelişimine katkıda bulunduğunu ileri sürmüştür.**

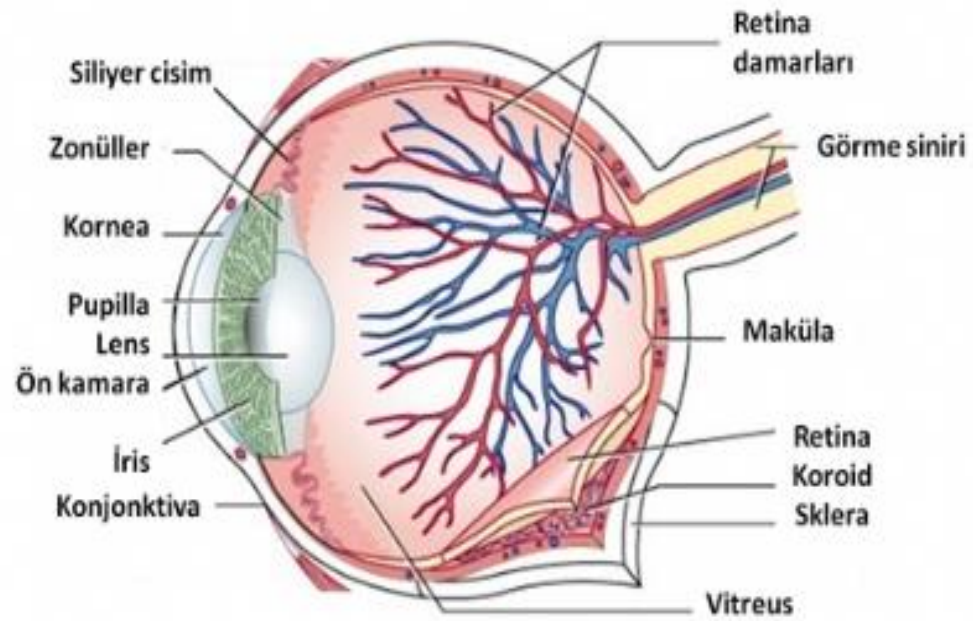


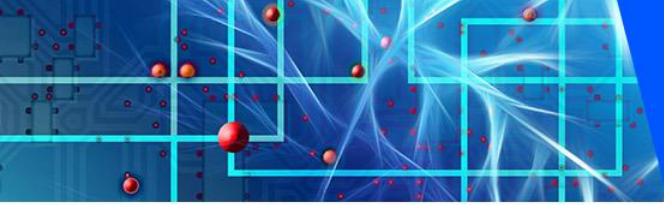
- İmmün sistemi (IS) sağlam kişilerde göz toxoplasmosisi, **konjenital veya sonradan kazanılmış (akkiz) enfeksiyon sonucu oluşmakta**;
- **Üveitis** (gözün içindeki damar tabakanın (uvea) iltihabı sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Uvea gözün damarsal dokusu olduğundan tüm gözün damarsal beslenmesinden sorumludur) **ile başlamakta**
- tek taraflı, **fokal** (sınırları belli bir odakta) veya **multifokal** (birkaç odakta) **retinokorioiditis** (Retina ve koroid'in birlikte inflamasyonu)

Toxoplasmosis

Active
Infection →

Black Scar
(previous infection)

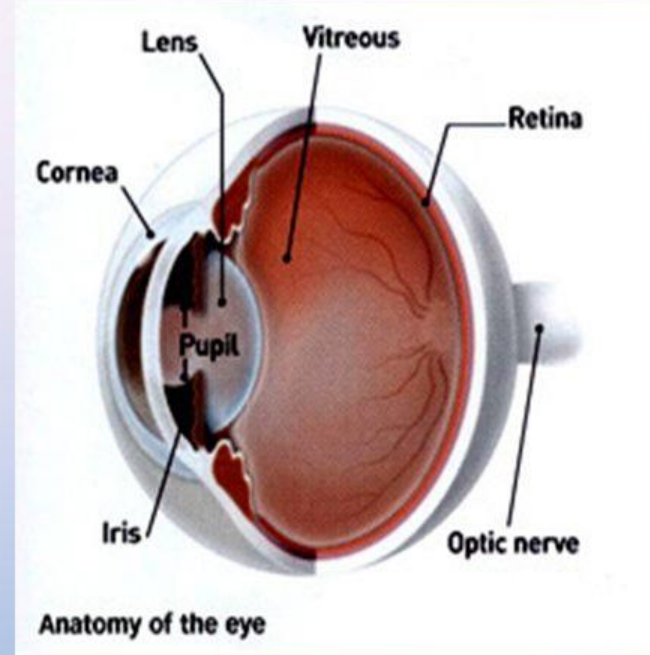


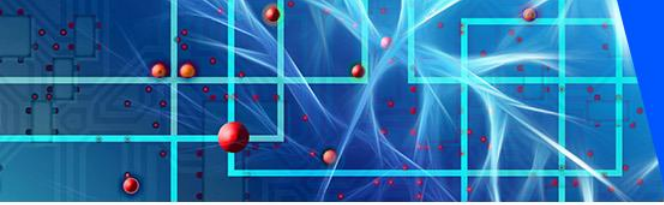


- şiddetli inflamasyon ve nekrozla karakterize olan koroidin granülamatöz enflamasyonunun nekrotizan (nekroza yol açan) retinite (retina iltihabı) bağlı geliştiği
- Vitreal (gözde camsı tabaka) eksudasyon (damar duvarlarından veya doku yüzeyinden dışarıya, proteinden zengin, lökosit içeren sıvı sızması) veya vitreus içinde çok sayıda kapiller tomurcuklanma görülebileceği, retinada nadiren takizoit ve kist saptanabileceği yayınlanmıştır.

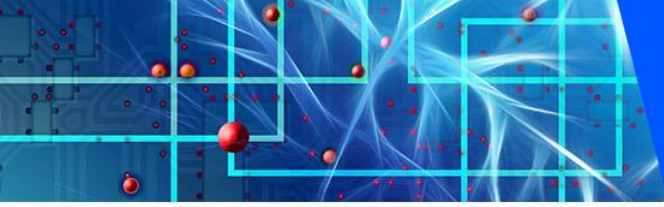
VİTREUS

- Göz küresinin içini doldurarak şeklini veren saydam, renksiz, jel şeklindedir
- 4 ml
- %99 su
- Kollajen, glikoprotein ve hyaluronik asitten oluşan özel bir yapı

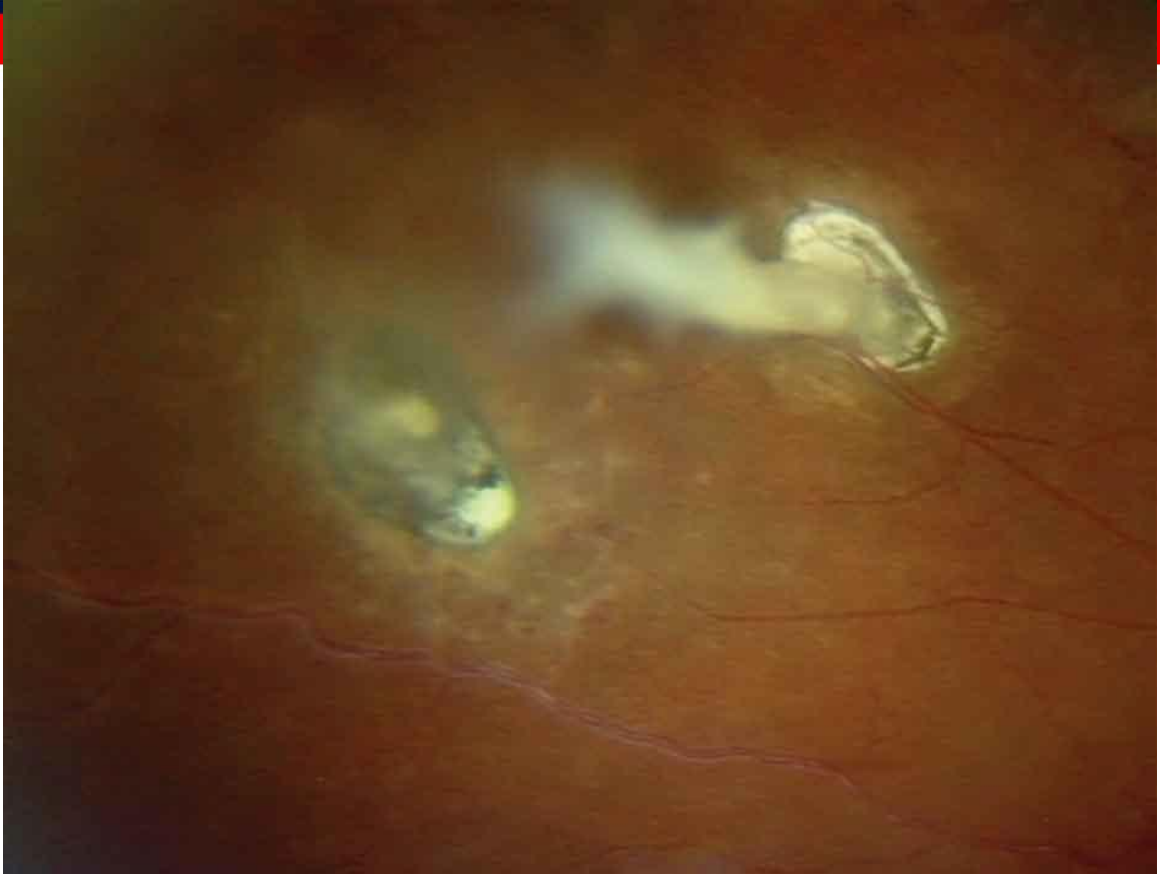


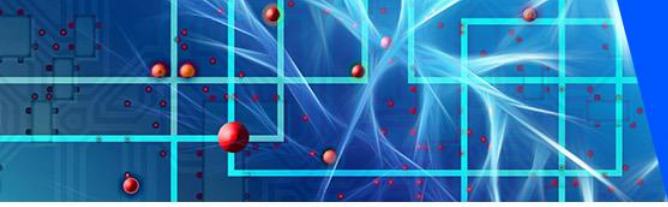


- Göz toxoplasmosisinde **esas patojenite** **retinokorioiditis** olarak karşımıza çıkmakta, bu lezyon değişik büyüklükte, gözün arka kısmında, tek taraflı ve tek olarak görülmektedir.



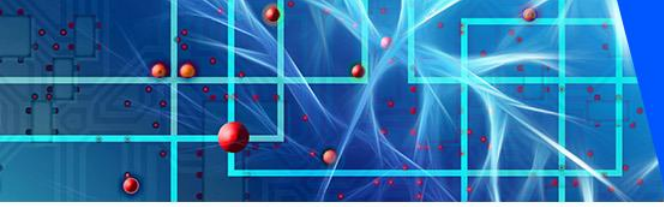
- Retinokoroiditis
- Vitreus kordonu ve vaskülitli, aktif olmayan eski oküler toksoplazmoz lezyonları.



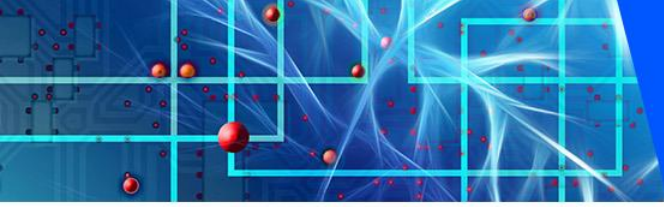


- Rekürrent OT'nin tipik özelliğine sahip retina skarı

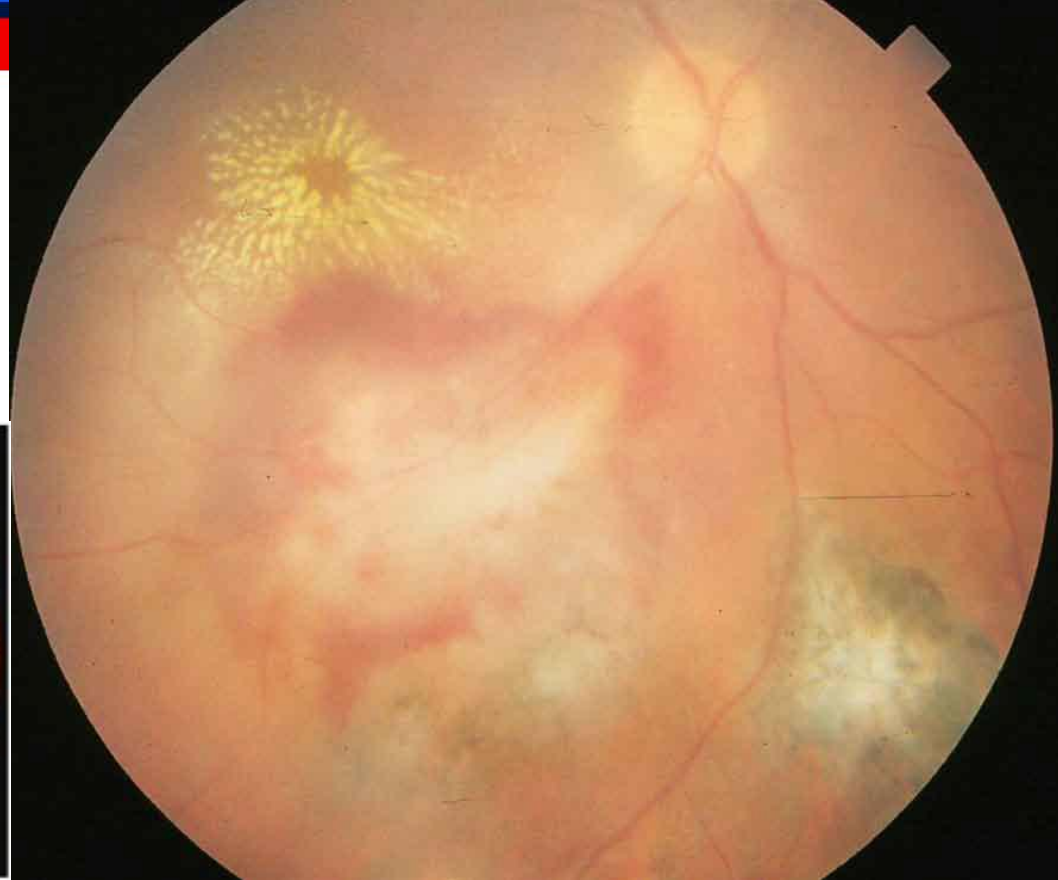
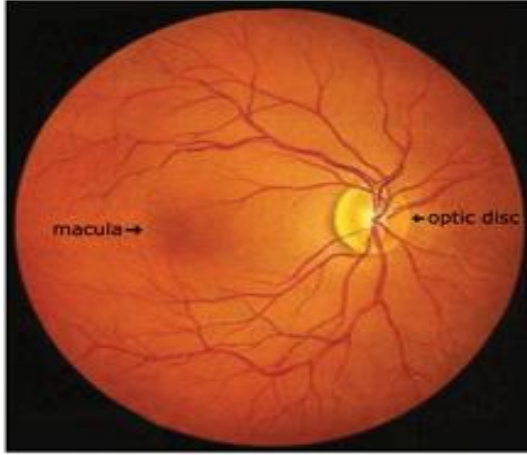


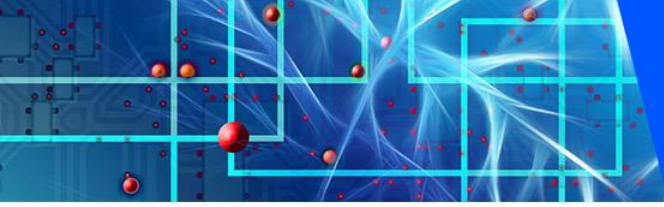


- AIDS gibi İS'nin baskılanması durumunda, korioretinit lezyonu yanında veya eski skara ek olarak yeni ve daha geniş multiple lezyonlar oluşmakta ve bu lezyonların kan damarları kenarında görülmesi hastalığın hematojen (kan yoluyla) yayıldığını göstermektedir. Bu durumda *Toxoplasma* trofozoitleri ve kistlerinin retinada görülebileceği bildirilmektedir.

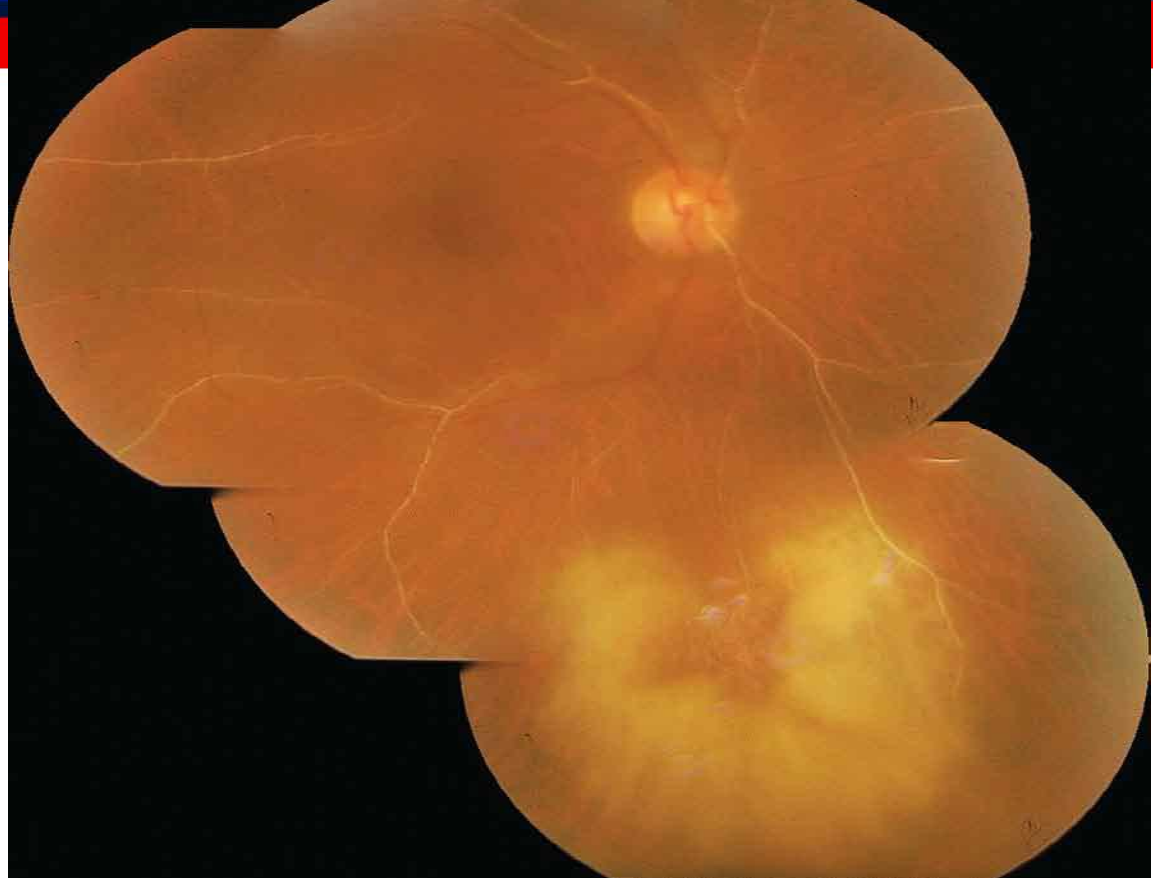


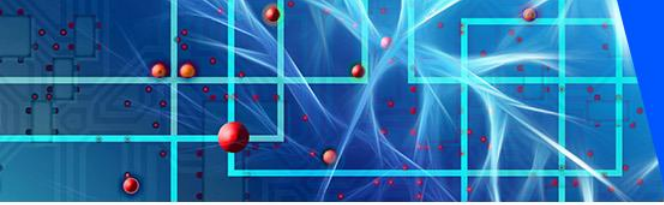
- Eski pigmentli OT ve maküla'nın altında tekrar eden enfeksiyon



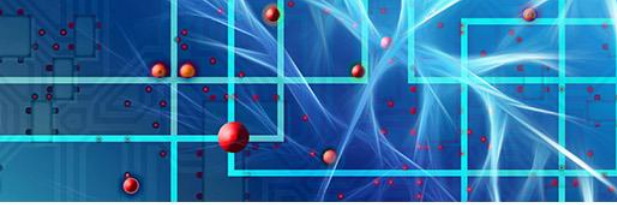


- Retinokroidit ve yaygın vaskülitin (kan damarlarında iltihaplanma) inferior (alt) alanı.



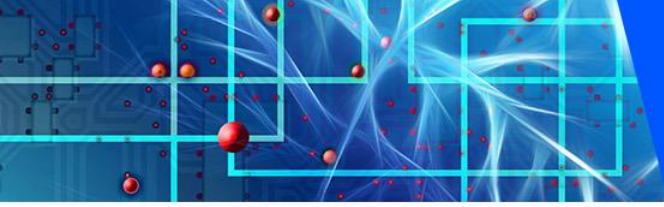


- Konjenital toxoplasmosiste gözdeki primer lezyonun retina ve koroidde olduğu, **iridosiklit** (ön üveit), **katarakt** gibi diğer patolojilerin **korioretinitin komplikasyonu** olarak ortaya çıktığı kabul edilmektedir.
- İntraoküler inflamasyon gözün gelişimini engelleyerek veya göz küresinin çekmesi sonucunda **sekonder atrofi**, **mikroftalmiye** yol açmaktadır.

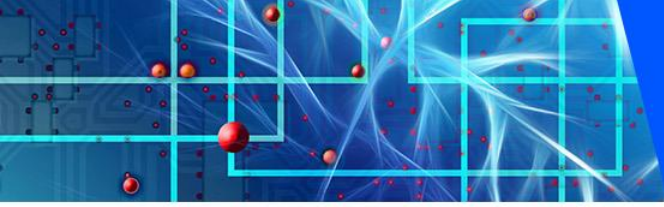


- Mikroftalmi

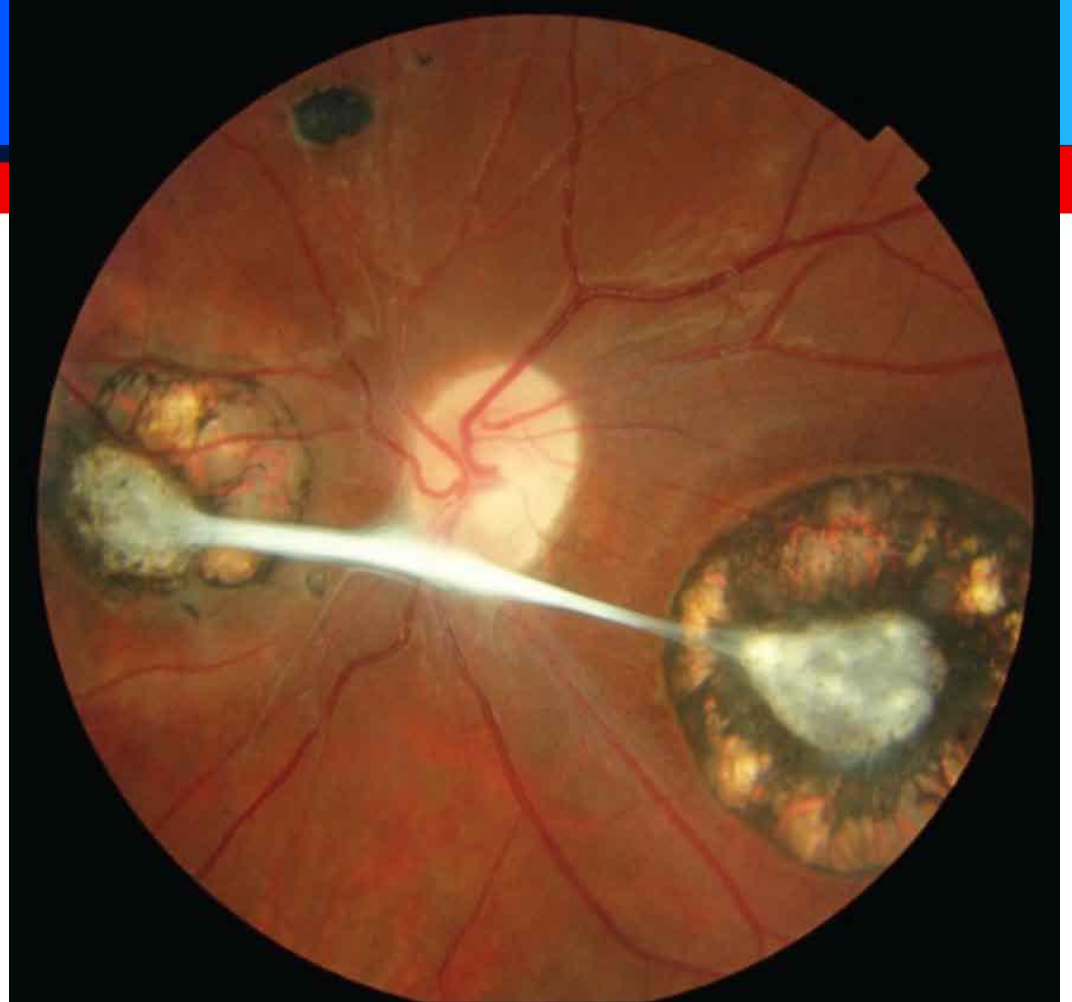


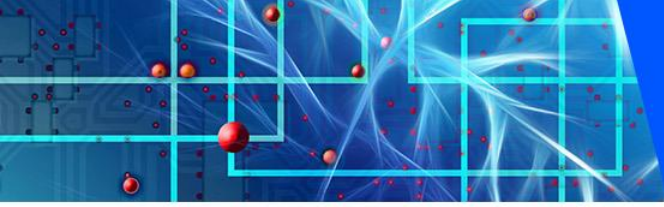


- Parazitin, önce iç retina kapillerindeki endoteli tuttuğu, komşuluk ile yayıldığı, oluşan yoğun fokal inflamasyonun ödeme, polimorf nüveli lökosit (PNL), lenfosit, plazma hücresi, monosit bazen de eosinofil içeren infiltrasyona sebep olduğu, böylece retina katlarının bozulup düzensizleştiği, nükleer katmanda ki hücrelerin komşu fibröz tabakaya geçtiği gözlemlenmiştir.

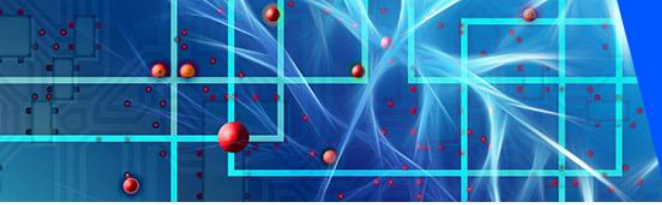


- Konjenital toksoplazmozda vitreus teli ile bağlanan retina izleri.



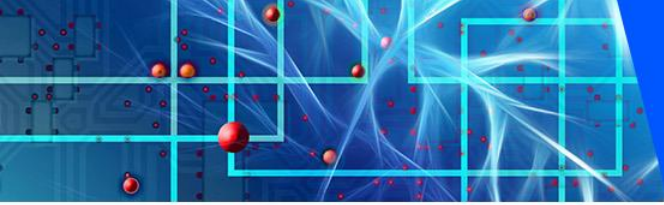


- Retina dış membranının yırtılmasıyla retinal hücrelerin subretinal alana yöneldiği, iç retinal membranın yırtılması durumunda da iç nükleer hücrelerin vitreusa aktığı görülmüş, akut inflamasyon bölgesindeki tüm retinal destek ve nöral dokuların harap olduğu, pigmentde epitel varlığının ağır doku hasarının göstergesi olduğu vurgulanmıştır.

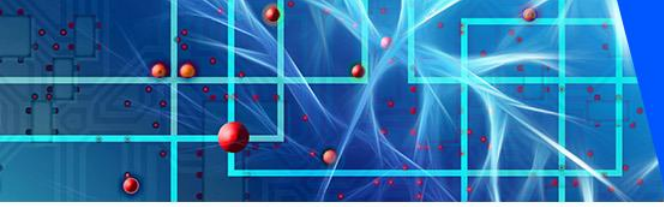


Konjenital Toxoplasmosiste Patojenite

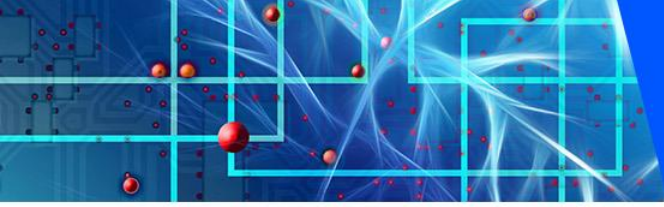
- Fetusta, *T. gondii* sık sık beyni ve retinayı enfekte eder ve geniş bir klinik hastalık spektrumuna da neden olabilir. Fetüs, yalnızca anne hamilelik sırasında birincil bir enfeksiyon geçirdiğinde risk altındadır.
- Konjenital toxoplasmosis patolojisi incelendiğinde patolojik bulguların şiddeti yaşa, suşun virölansına, anneden fetusa geçen parazit sayısına, enfeksiyonun geçtiği gebelik dönemine ve bebeğin immün sisteminin durumuna bağlı olduğu görülmektedir.



- Konjenital toxoplasmosisin ilk bulgularının bir ensefalomyelit (beyin-omirilik iltihabı) tablosu olduğu, iç organ tutuluşlarının nadir olduğu yönündedir. Fakat otopsi sonuçları, patolojinin santral sinir sistemi (SSS) ve göz ile sınırlı olan bulgulardan, tüm organları tutan yaygın forma kadar çok değişik şekillerde olabileceğini, nekrotik odaklar ve lezyonlar, enfeksiyonun beyin ve diğer organlara kan yolu ile geldiğini göstermektedir.

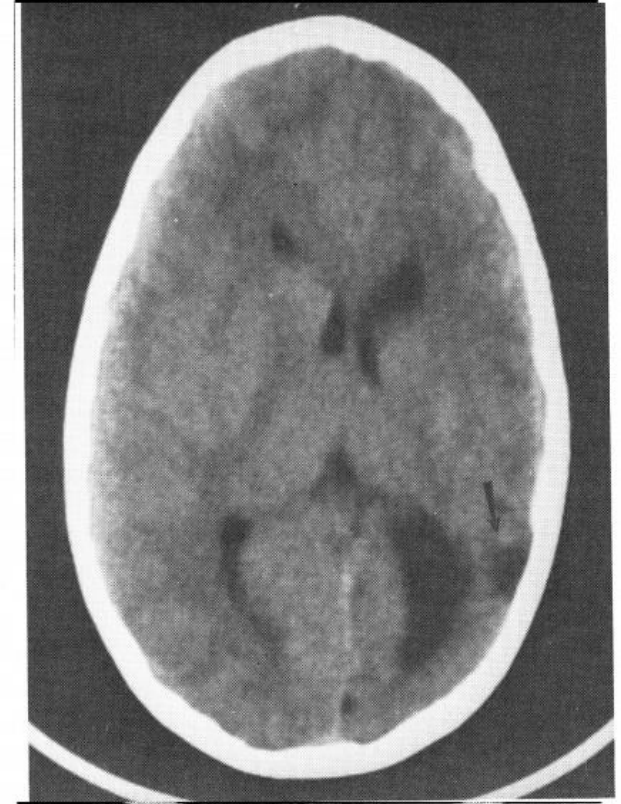


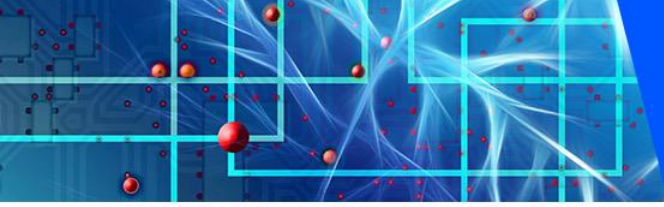
- MSS konjenital toxoplasmosis olgularında, yeni doğan döneminde **leptomeninkslerdeki hücresel reaksiyonun şiddeti**, beyin ve omurilik dokularını da etkilemektedir.



- Konjenital toksoplazmoz ile uyumlu mikrosefali ve koreoretiniti olan 5 yaşındaki bir çocuğun kafa dışı BT'si sol hemisferde hacim kaybını (ok) göstermekte.

Figure 3. An unenhanced head CT of a 5-year-old child with microcephaly and chorioretinitis compatible with congenital toxoplasmosis shows volume loss of the left hemisphere and an area of encephalomalacia (arrow).





- Beyinde bulunan nekroz alanları gerçek kistlere dönüşebilmekte, kist boşluğunun merkezinde homojen eosinofilik materyel, kist alanının periferinde kalsifiye sinir hücreleri bulunmakla, zamanla kalsifikasyon, bazen bant oluşturacak kadar geniş olabilmekte, kalsiyum tuzları bazen kaba, bazen de "kalsiyum tozu" tanımlaması yapılacak kadar ince taneli olarak görülmekte ve *Cytomegalovirus* enfeksiyonundakilere çok benzediği için tanıda karışıklığa yol açabilmektedir.

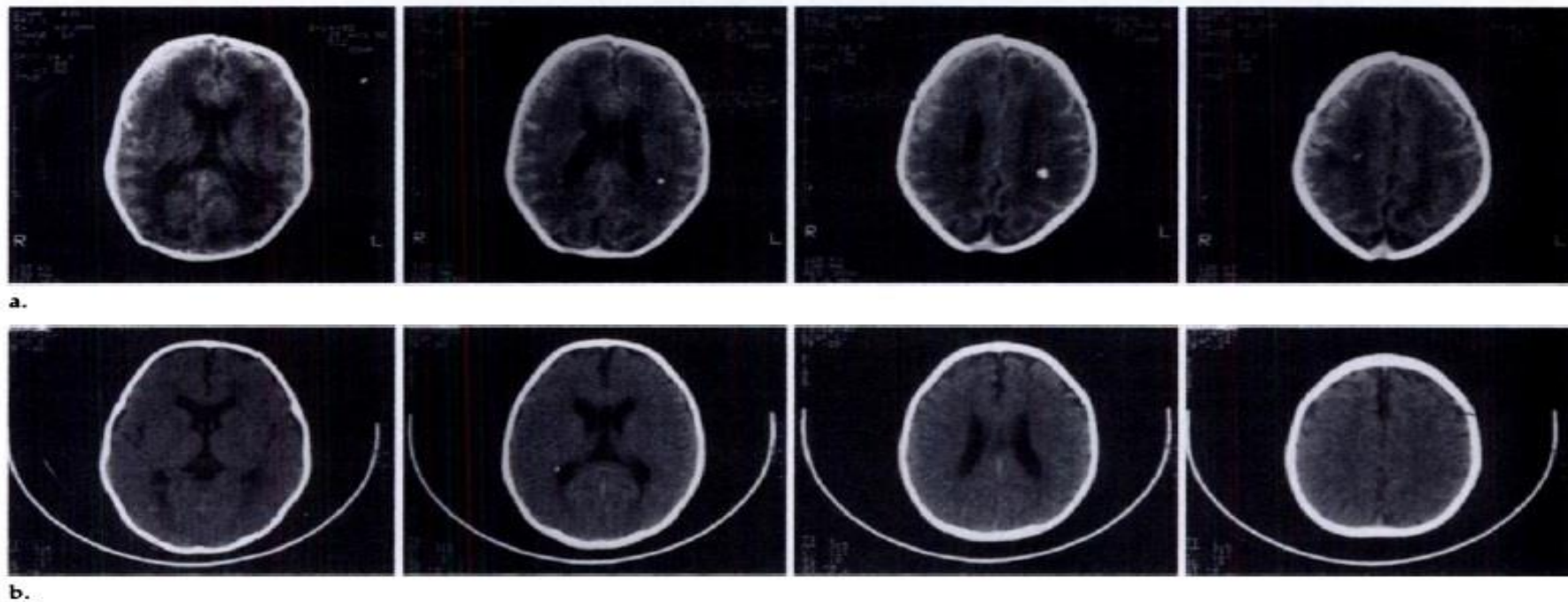
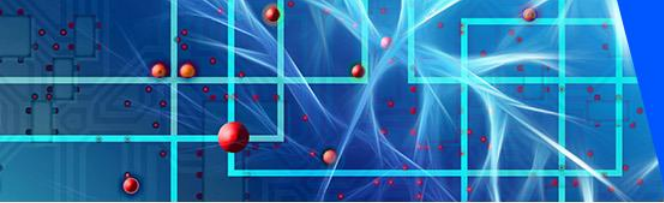
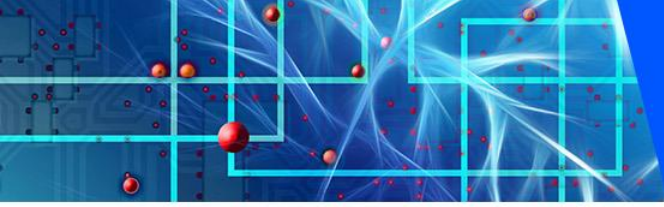


Figure 1. Patient 64. Cranial CT scans in a treated infant were obtained (a) August 25, 1992 (window width, 60 HU; level, 26 HU; section thickness, 5 mm), and (b) August 13, 1993 (window width, 74 HU; level, 34 HU; section thickness, 10 mm) and demonstrate resolution of calcifications. (Note: Scans obtained at multiple levels in this infant, as well as those obtained in the infants with images in Figures 2-4 and in four other infants whose scans are not shown, were also reviewed by the Editor, who verified that each of these scans at multiple levels demonstrate conclusively that the resolution or diminution of the calcifications reported herein is not an artifact of the projection shown.)



- Kanallar ve ventriküller etrafındaki kan damarlarına ait lezyonların sadece toxoplasmosis olgularında görülebileceği, vasküler (damarsal) trombozun (bu damarda tıkanıklık pıhtı vs.) geniş nekroz alanları yarattığı, zamanla otolize olan beyin dokusunun ventrikül içine akmaktadır. Beyin omurilik sıvısını çevreleyen membranın yangısıyla bu sıvının yolu tıkanığında, yan ventriküller ile üçüncü ventrikül, inflamatuvar hücreler ile toxoplasma içeren apse kavitesine dönüşmekte ve özellikle çocuklarda hidrosefali gelişmektedir.

Intracranial Calcification and Hydrocephalus due to Congenital Toxoplasmosis

Konjenital Toksoplazmaya Bağlı Hidrosefali ve İntrakraniyal Kalsifikasyon

Mustafa Hacımustafaoğlu¹, Solmaz Çelebi¹, Gökhan Orcan², Zeynep Yazıcı²

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

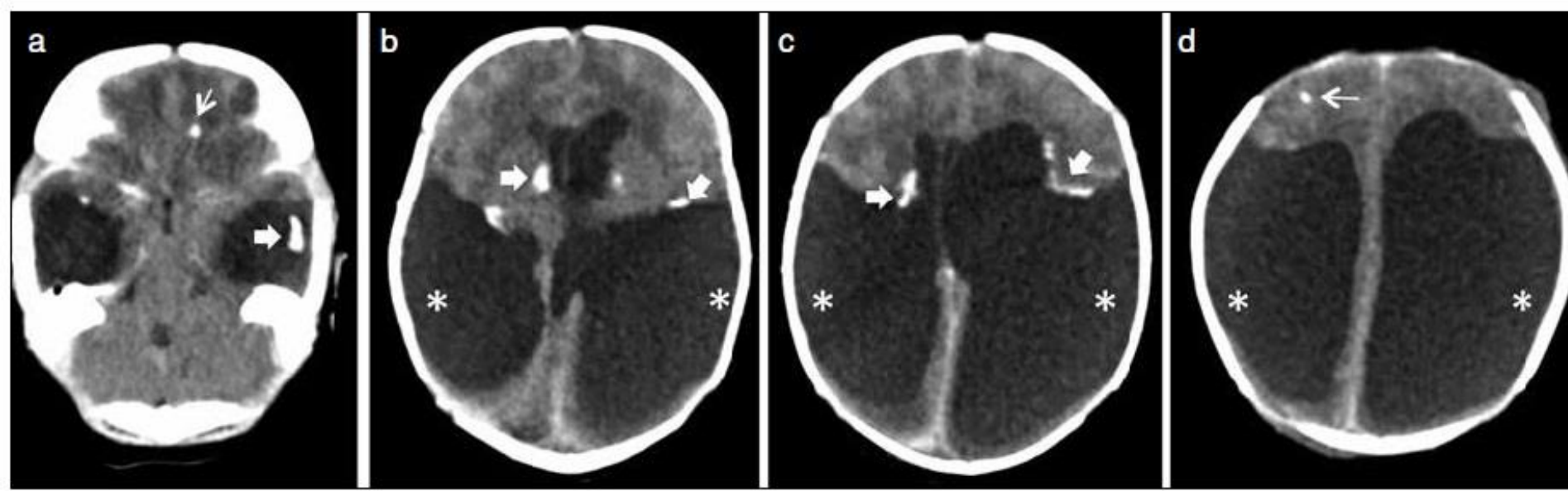
²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Çocuk Radyolojisi Bilim Dalı, Bursa

Kısa klinik bilgi: EK, 45 günlük erkek bebek, huzursuzluk ve kusma şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesinde genel durumu orta-iyi, alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları var, fontanel hafif kabarık ve pulsasyon alınıyor, tartısı 6200 gr (25-50 p), boy 56 cm (50-75 p), baş çevresi 44 cm (>97 p) bulundu.

Öyküsünde, 27 yaşında G2P2Y2 anneden 36+6 haftalık APGAR 10 olarak doğduğu öğrenildi. Doğumda bebeğin aktif yakınması yokmuş. Tartı 3300 gr (50-90 p), boy 52 cm (90-97p), baş çevresi 37 cm (>97 p) bulunmuş ve fizik muayene bulguları normal olarak değerlendirilmiş. Göz konsültasyonunda aktif koryoretinit saptanmış. Doğumda yapılan serolojik tetkikinde toksoplazma IgM ve IgG

pozitif, IgG aviditesi sınırdan saptandı. Eş zamanlı anneden yapılan tetkiklerde de IgM ve IgG pozitif ve IgG aviditesi sınırdan bulundu. Konjenital toksoplazmozis düşünülen bebeğe primetamin, sulfadiazin ve steroid başlanmış ve takibe alınmış.

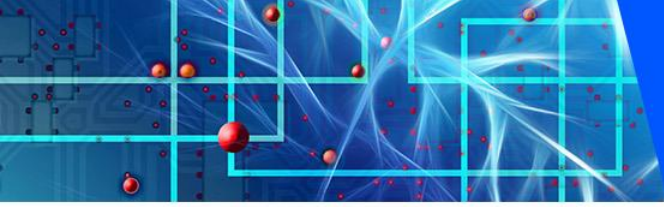
Annenin gebelik öyküsünden, rutin gebelik kontrollerinde 24. haftada fetusta hidrosefali saptandığı için amniosentez önerildiği, ancak aile tarafından reddedildiği öğrenilmiştir. 30. gebelik haftasında yapılan US incelemede, fetusun 3. ventrikülünde hafif, lateral ventriküllerinde ise özellikle oksipital hornlarında daha fazla olmak üzere belirgin dilatasyon saptanmış. Fetal kalp ekografisi normalmiş. Annede 30. haftada, toksoplazma IgG ve IgM pozitif bulunmuş.



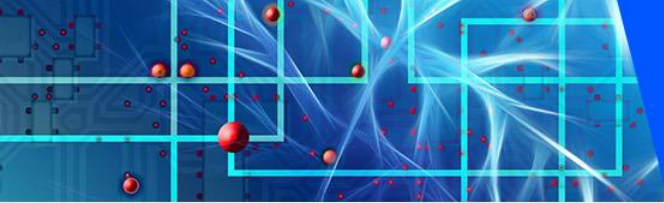
Resim 1. a-d. Hayatın ilk günü elde edilen kontrastsız kranial BT incelemesi. Her iki lateral ventrikülde, oksipital ve temporal kesimlerinde masiv olan, belirgin dilatasyon izleniyor. Parietal bölgelerde, ventrikül çevresinde parankim görülmediği için (*), porenselalik kavite (intrauterin parankim destrüksiyonuna bağlı) ya da şizensefali olabileceğinden şüphe ediliyor. Yoğun periventriküler kalsifikasyonun yanı sıra (kalın ok), serebral parankim içinde de dağınık kalsifikasyon odakları (ince ok) dikkati çekiyor. Hastanın öykü ve klinik-laboratuvar bulguları eşliğinde, hidrosetali ve dağınık kalsifikasyonlar konjenital toxoplazmozisi destekler niteliktedir. (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı arşivinden yazılı izinle alınmıştır.)

Hidrocefali & Kongenital Toksoplazma





- Konjenital Toksoplasmosisde **kulak etkilenerek sağırılığa**, akciğerde, alveoler septayı genişleterek hücre infiltrasyona (burada endotel hücreleri içinde takitoitler görülmüştür), miyokard doku lifleri arasına doku kistlerinin yerleşmesiyle kalpte patolojik değişikliklere ve bunların dışında yine dalakta infiltrasyon odakları oluşturarak burada da patolojik değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir.



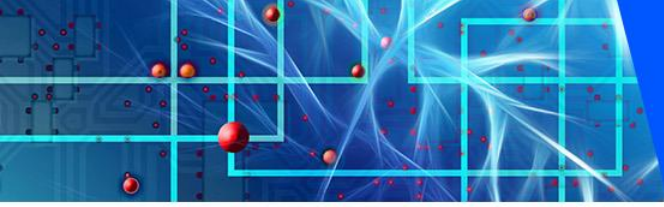
Rev Bras Otorrinolaringol
2008;74(1):21-8.

ORIGINAL ARTICLE

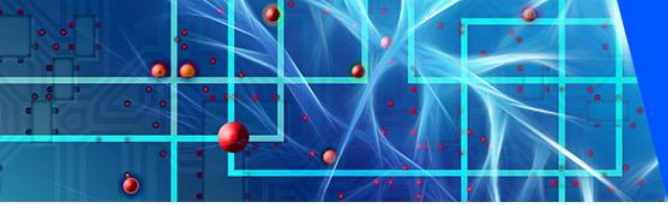
Hearing loss in congenital toxoplasmosis detected by newborn screening

*Gláucia Manzan Queiroz de Andrade*¹, *Luciana Macedo de Resende*², *Eugênio Marcos Andrade Goulart*³, *Arminda Lucia Siqueira*⁴, *Ricardo Wagner de Almeida Vitor*⁵, *José Nelio Januario*⁶

Keywords: hearing loss, congenital toxoplasmosis, newborn screening.

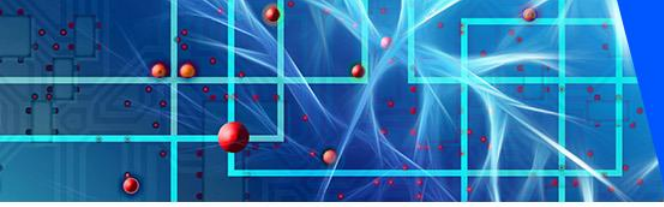


- Konjenital Toksoplasmosisde böbrek tutulumu da bildirilmiştir. Böbrek tutuluşu olan konjenital toxoplasmosisli çocuklarda görülen klinik bulguların tipik glomerülonefrite benzediği ve bebeklerin adrenal korteksinde çok sayıda parazite ve nekroz odağına rastlandığı belirtilmiştir.

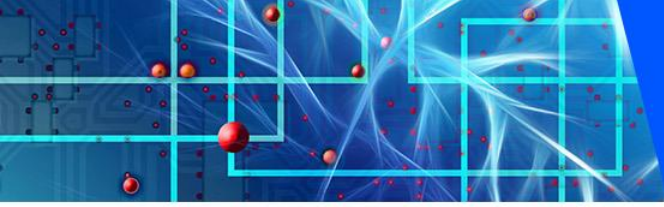


İmmün Sistemi Baskılanmış Hastalarda Patojenite

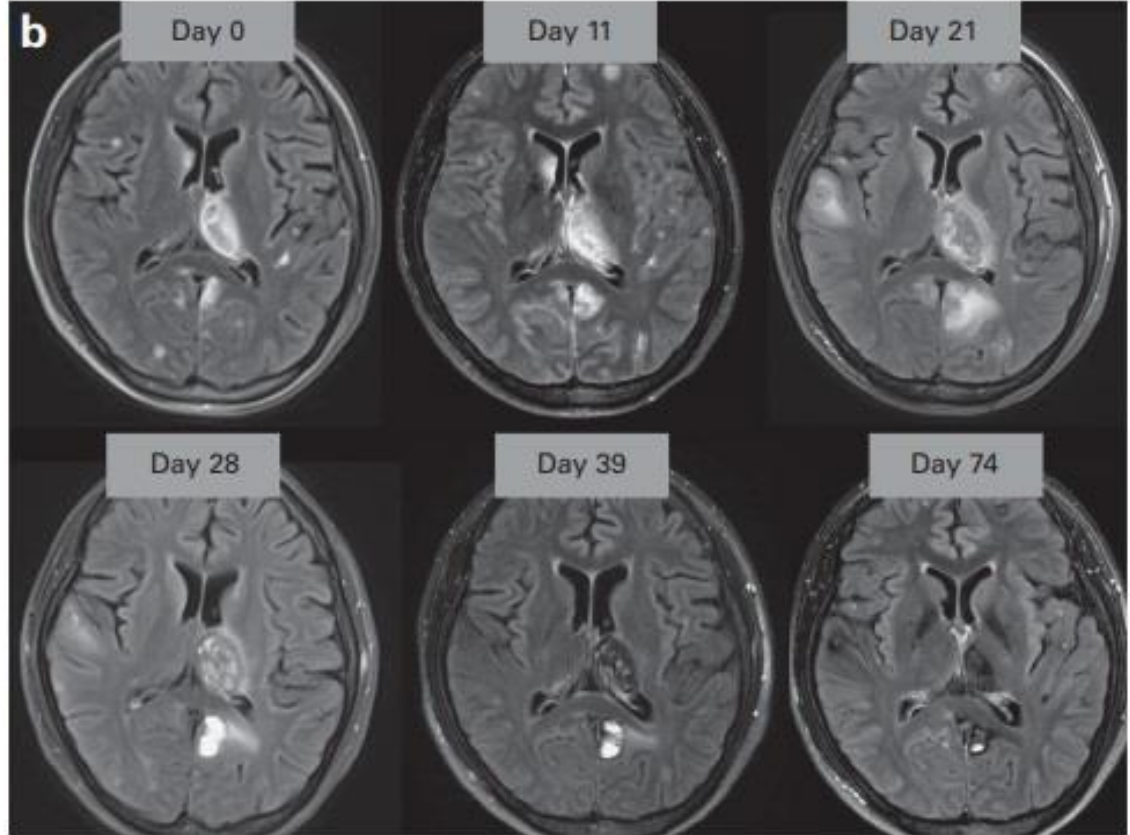
- Bu olgularda hastalığın genellikle latent veya kronik enfeksiyonun reaktivasyonu ile oluştuğuna inanılmaktadır. Nadir de olsa, İS'i baskılanmış veya AIDS hastalarında sonradan kazanılmış toxoplasmosis olguları da görülebilmektedir.

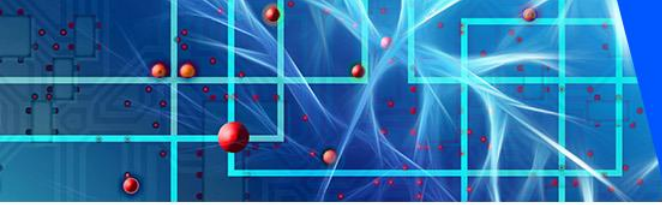


- Hastalık önce doku kistinın bulunduğu organda veya kistin çevresinde kendisini göstermekte olup, ensefalit, orşit, pankreatid, pnomonitis. myokardit, gastroenterit, colitis, sistit veya bu organların birkaçının birden hastalığa yakalanması şeklinde görölmektedir. Daha sonra hastalık bütün vücuda yayılmaktadır.



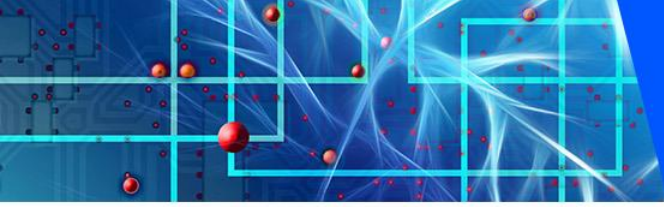
- Ensefalitis bu hastalarda en çok rastlanılan şekil olup, merkezi sinir sistemi hastalıklarında görülen klinik bulgular ortaya çıkmaktadır.
- İlik nakli olan bir hastada gelişen ensefalit.



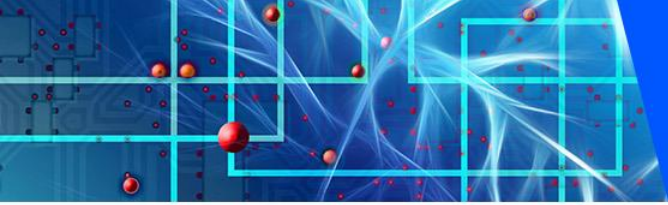


KLİNİK BELİRTİLER (İS'Sağlam Kişilerde)

- İS'i sağlam çocuk ve erişkinlerde görülebilen toxoplasmosis olgularının ancak %10-20'sinde oluşan **servikal lenfadenopati (LAP) nedeniyle hasta doktora gitmektedir.**
- Bu gruptaki hastalarda ayrıca ateş, halsizlik, gece terlemeleri, kas ağrıları, boğaz ağrısı. makülopapüler döküntüler, hepatosplenomegali, retroperitoneal veya mezenterik LAP varlığında karın ağrısı görülebilmektedir. **Hastalarda görülebilen bu klinik bulgular "Enfeksiyöz Mononükleoz" (EMN) veya "Sitomegalovirüs enfeksiyonu" (CMV) tablosuyla karıştırılmaktadır.**

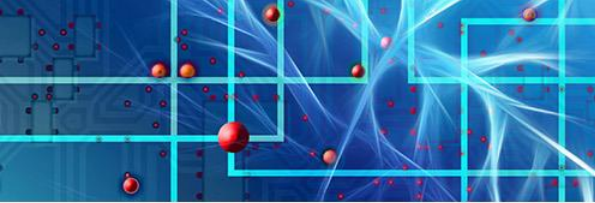


- İS'i sağlamlarda çoğunlukla kendiliğinden iyileşen toxoplasmosis semptomlarının genellikle birkaç ayda kaybolduğu, nadiren 12 ay kadar sürdüğu, bazı olgularda lenf yumrularının büyümeye devam ettikleri, daha sonra bir yıl içinde küçölerek normal büyüklüğe geriledikleri bildirilmiştir.



İmmün Sistemi Baskılanmışlarda

- İS'i sağlamaların hemen tamamında iyi huylu seyreden toxoplasmosis, **İS baskılandığında ölümcül nitelik kazanmaktadır.** İS'i baskılayan sebepleri, **AIDS ve AİDŞ dışı** diye 2 başlık altında toplamak toxoplasmosis için doğru bir yaklaşımdır.
- AIDS dışı sebeplerin içinde **organ nakli hastaları**, malign hastalıklar (en sık **Hodgkin hastalığı** ve diğer lenfoma'lar) **toxoplasmosisle birlikte sıklıkla gözlemlenmektedir.**



Hodgkin's Disease
Associated With
Toxoplasma Gondii

C. STEPHEN CONNOLLY, MD
NEW YORK

Central Nervous System Toxoplasmosis in Relapsed Hodgkin's Lymphoma: A Case Report

Hassan Abolghasemi,¹ Ehsan Shahverdi,^{2,*} Ramezan Jafari,³ Fardin Dolatimehr,⁴ and Azam Khandani⁵

¹Department of Pediatrics, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, IR Iran

²Blood Transfusion Research Center/High Institute for Research Center & Education in Transfusion Medicine, Immunohematology Department, Tehran, IR Iran

³Department of Radiology, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, IR Iran

⁴Students' Research Committee (SRC), Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, IR Iran

⁵Islamic Azad University of Nursing Sciences, Najafabad, Esfahan, IR Iran

*Corresponding author: Ehsan Shahverdi, Students' Research Committee, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, IR Iran. Tel: +98-2188620826, E-mail: shahverdi_ehsan@yahoo.com

Received 2016 February 27; Revised 2016 April 10; Accepted 2016 June 05.

Abstract

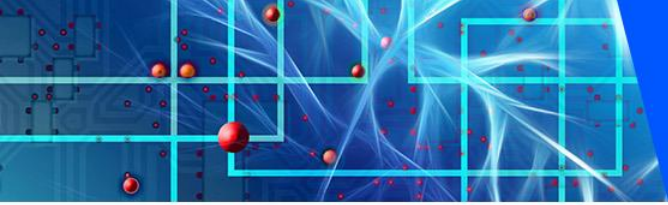
Introduction: Patients with immunosuppression have an increased incidence of toxoplasmosis characterized by involvement of the central nervous system. Only a few cases of toxoplasmosis associated with immunosuppressive agents have been reported. Such cases have been reported in immune suppressed patients outside the Iran, but a search of the literature has not revealed any previous reports from this country.

Case Presentation: We described a 17-year-old male, a known case of Hodgkin's lymphoma with the diagnosis of central nervous system (CNS) toxoplasmosis.

Conclusions: As a conclusion, CNS toxoplasmosis should be considered in the differential diagnosis of immunosuppressed patients who present with neurological manifestations.

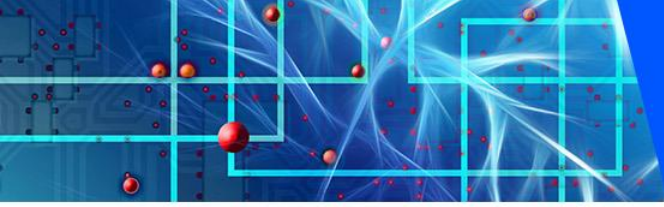
Keywords: Toxoplasmosis, Central Nervous System, Hodgkin's Disease

- Tedavi edilen ve tekrarlayan Hodgkin hastasında MSS toksoplazmoz.

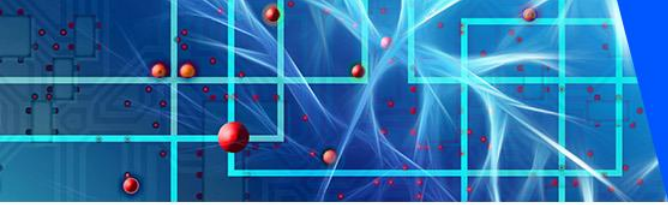


Oküler Toxoplasmosiste Klinik Belirtiler

- AIDS' lilerde Toxoplasmik Korioretinit (TK), çok sık görülmemekle beraber bu gibi olgularda **göz ağrısı ve görme keskinliğinde azalma ile ortaya çıkmaktadır.**
- Toxoplasmosis, retinit sebepleri arasında oldukça önemli bir yere sahip olup, retinokoroidal lezyonların hem konjental, hem de akkiz (kazanılmış) enfeksiyonların akut veya kronik evrelerinde oluşabildiği bilinmektedir.

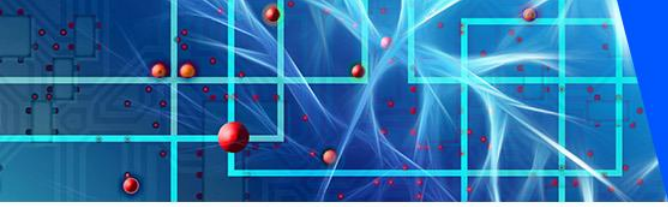


- Konjenital toxoplasmosise bağlı gelişen korioretinitin genellikle yaşamın 20-30'lu yaşlarında ortaya çıktığı, nadiren 40'lı yaşlarda da saptanabileceği belirtilmiştir.
- İS'i sağlam bireylerde toxoplasmik korioretinitin subklinik seyrettiği, az veya tam görme kaybına, glokoma neden olduğu, enükleasyonla sonuçlanabileceği bildirilmiştir.
- Akut korioretinitte görme netliğinde azalma, ağrı, fotofobi gelişebilmekte, makula tutuluşu olduğunda görme kaybı veya bozulması görölmektedir. İnflamasyonun geçmesi ile görmenin düzeldiği, ama görme keskinliğinin tam olarak geri dönmediği gözlemlenmiştir.

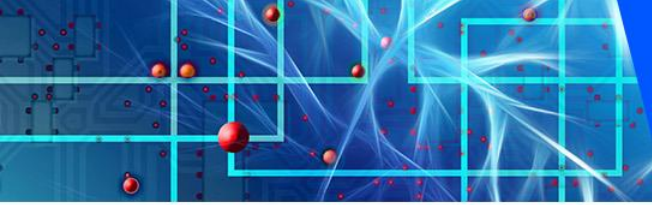


Oküler Toxoplasmosiste Klinik

- AIDS' lilerde Toxoplasmik Korioretinit (TK), çok sık görülmemekle beraber bu gibi olgularda **göz ağrısı** ve **görme keskinliğinde azalma** ile ortaya çıkmaktadır.
- Toxoplasmosis, **retinit sebepleri arasında oldukça önemli bir yere sahip** olup, retinokoroidal lezyonların hem konjential, hem de akkiz (kazanılmış) enfeksiyonların akut veya kronik evrelerinde oluşabildiği bilinmektedir.

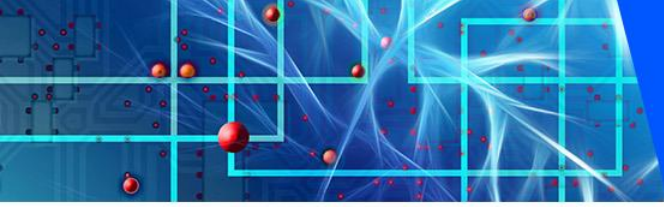


- Konjenital toxoplasmosise bağlı gelişen korioretinitin genellikle yaşamın 20-30'lu yaşlarında ortaya çıktığı, nadiren 40'lı yaşlarda da saptanabileceği belirtilmiştir.
- İS'i sağlam bireylerde toxoplasmik korioretinitin subklinik seyrettiği, az veya tam görme kaybına, glokoma neden olduğu, enükleasyonla sonuçlanabileceği bildirilmiştir. Akut korioretinitte görme netliğinde azalma, ağrı, fotofobi gelişebilmekte, makula tutuluşu olduğunda görme kaybı veya bozulması görölmektedir. İnflamasyonun geçmesi ile görmenin düzeldiği, ama görme keskinliğinin tam olarak geri dönmediği gözlemlenmiştir.

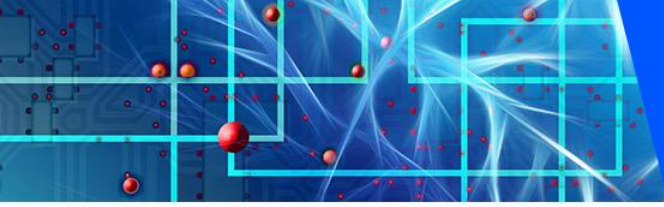


Hamilelikte ve Konjenital Toxoplasmosisde Klinik

- Toxoplasmosis tanısı konduğunda **anne ve fetusun ayrı ayrı incelenmesi** alınacak sonuçlara göre hareket edilmesi gerekmektedir.
- Bebeğe görülen klinik belirtiler, hamilelik esnasında toxoplasmosisin bulaşma zamanına göre değişmekte olup **hamileliğin ilk 3 ayında Toxoplasmosis bulaştığı taktirde fetusun ciddi şekilde etkilenmesi sonucu spontan abortus, ölü doğum görülmekte veya hamileliğin sonlandırılması gerekmektedir.**



- İkinci ve üçüncü trimestirde alındığı taktirde bebeğin toxoplasmosisli doğması yüksek olasılıkta olup doğumdan sonra da hastalanması olasılığı bulunmaktadır. Toxoplasmosisli fetüs veya bebeklerde hastalığın şiddetine göre **hidrosefali**, **mikrosefali**, **beyinde kalsifikasyonların** oluşması, **genel ikter** (cildin, mukozanın veya gözlerin sarı renk almasıdır) ve **hepatomegali** görülmektedir.

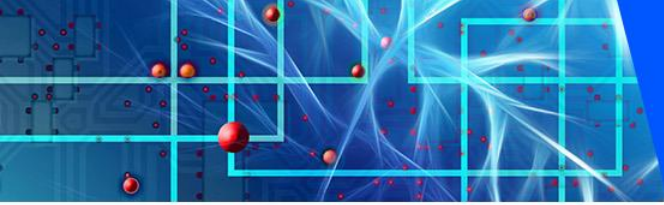


- Bebekte akut veya fulminant toxoplasmosiste; **korioretinit**, **hidrosefali**, **beyinde kalsifikasyon** ve **konvülsyonlar** (geçici nötolojik bozukluk) **daha belirgin** şekilde ortaya çıkmakta, kalp yetmezliği, anemi, hepatomegali, peteşiyal hemorajiler, bulantı ve kusma gibi belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bu belirtilerin sonunda hastanın kaybedilme olasılığı fazladır.

- Toksoplazmoza karşı kişilerde iki temel bağışıklık söz konusudur

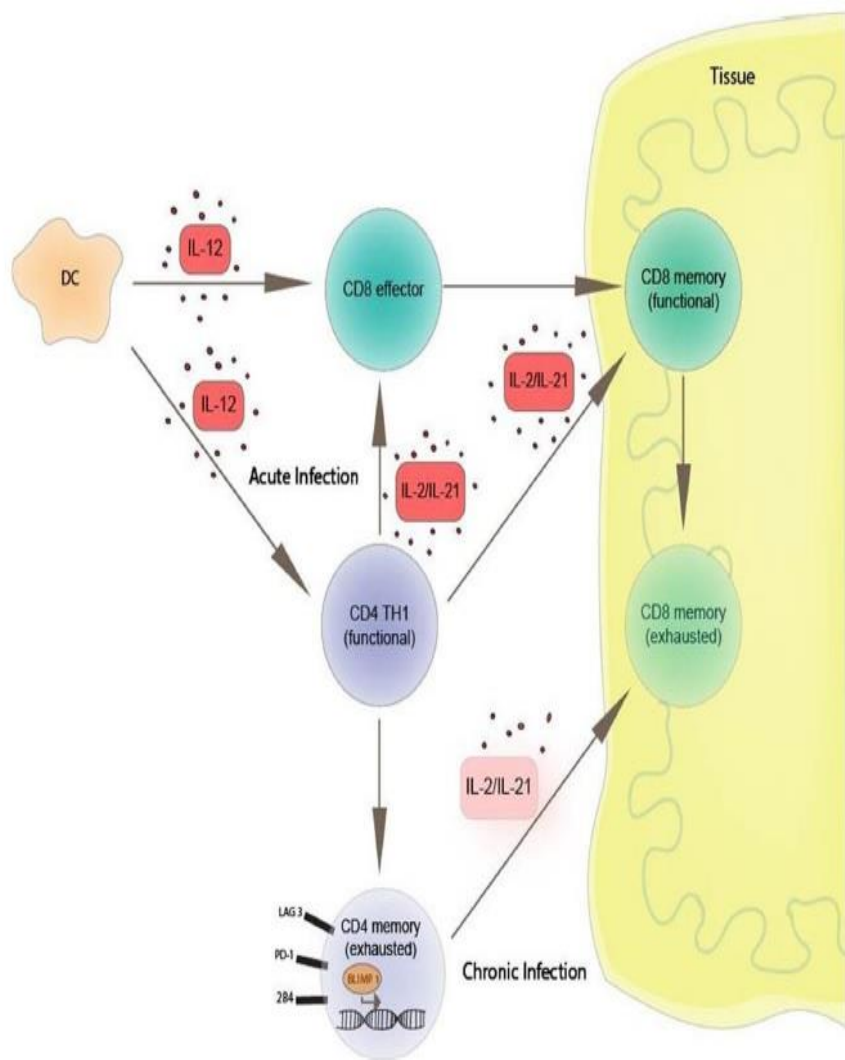
Doğal bağışıklık:

- Bu tür bağışıklıkta **yaş faktörü önemlidir**. *T.gondii*'ye karşı fetüs oldukça duyarlı iken ileri yaşlardaki çocuklar ve erişkinler doğal bir dirence sahiptir.
- Buna bağlı olarak parazit ya vücutta yerleşemez ya da yerleşse bile sessiz bir enfeksiyon oluşur.

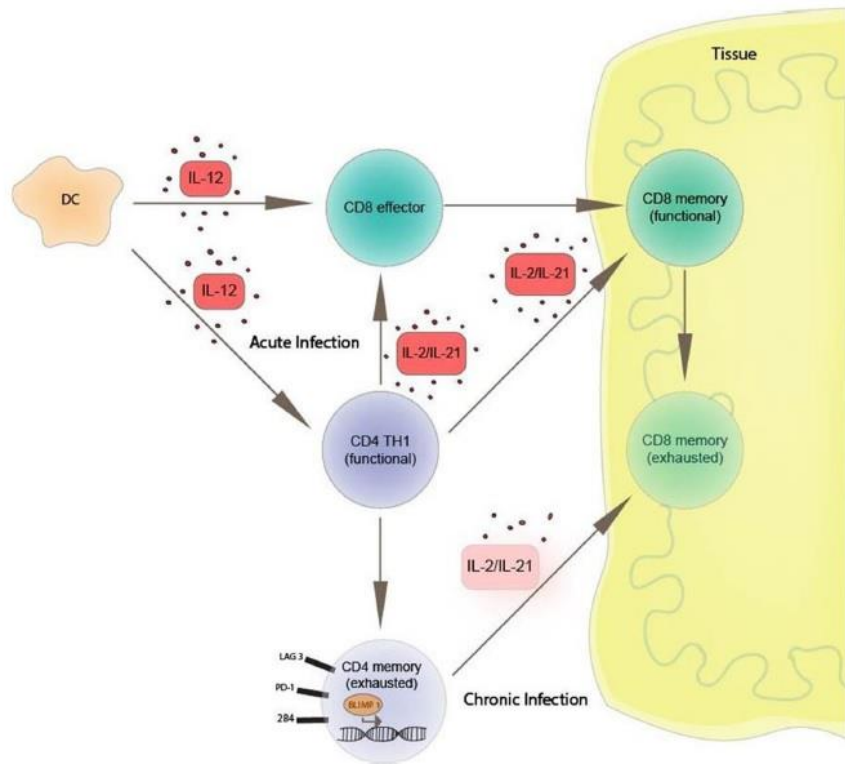


Kazanılmış bağışıklık:

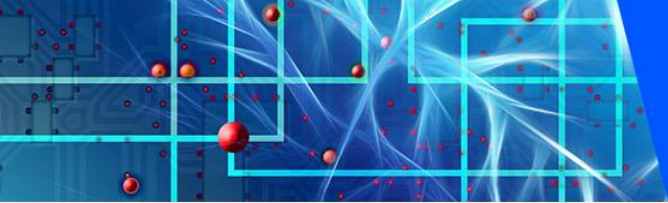
- Toxoplasma gondii enfeksiyonuna karşı hücresel ve humoral immünite gelişir.
- İmmün sistemin devreye girmesi akut dönemde takizoitlerin periferik kandan çekilmesine, belirtilerin azalmasına ve parazit yükünün azalmasına neden olur.
- Parazitin tamamen yok edilmesi mümkün olmamakta ve form değişikliği oluşarak Takizoit formundan Bradizoit(doku kistine) formuna dönüşmekte ve yaşamlarını bu şekilde sürdürmektedirler.



- Akut T. gondii enfeksiyonu, özellikle dendritik hücre popülasyonu tarafından güçlü bir IL-12 salınımı meydana getirir.
- Sitokin, CD4 TH1 cevabını ve CD8 T hücre efektör bağışıklığını polarize eder.
- Fonksiyonel CD4 T hücreleri, uzun süreli CD8 T hücre bağışıklığının korunması için kritik olan IL-2 ve IL-21'i üretir.



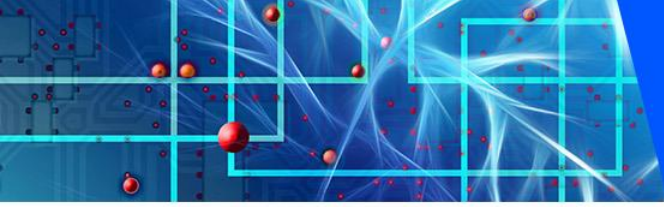
- Bununla birlikte, enfeksiyon kronik hale geldiğinde, CD4 T hücrelerinde artan BLIMP-1 ekspresyonu, yüzeylerinde inhibitör reseptör moleküllerinin (LAG 3, PD-1 ve 2B4 gibi) yükselmesine neden olur.



TANI ve TEDAVİ

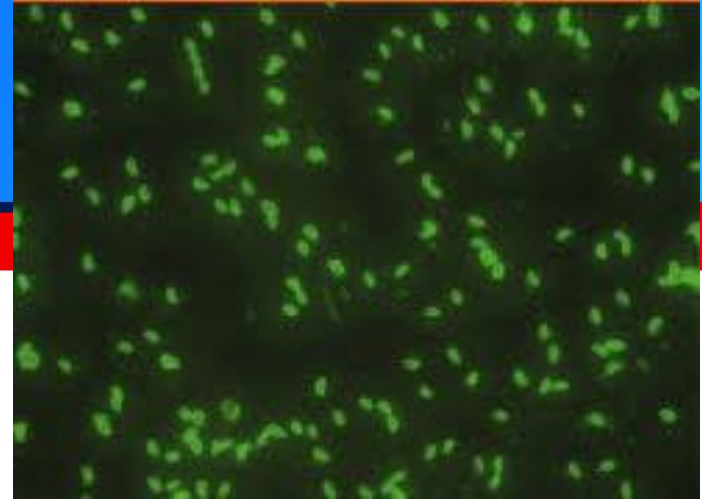
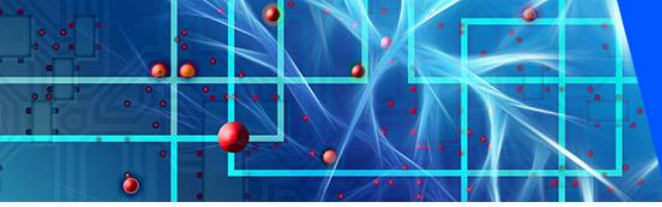
İNDİREKT TANI

- **İndirekt Tanı:** Sabin Feldman Dye test, IFAT, ELISA, ISAGA, DA testi gibi T.gondii' ye karşı oluşan antikorları göstermeye yönelik yöntemler
- **Direkt Tanı:** PZR, izolasyon ve histoloji gibi parazitin kendisini, DNA'sını görmeyi/göstermeyi hedefleyen yöntemler



Sabin Feldman Dye Test

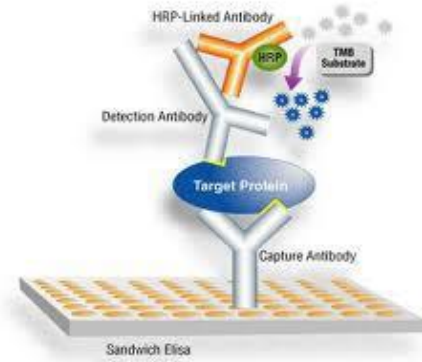
- Altın standart olarak kabul edilmektedir.
- Antikor ve kompleman varlığında canlı takizoitlerin lizisine dayanır, özgünlüğü ve duyarlılığı yüksektir.
- IgG antikorları araştırılmaktadır.



- Belli dalga boyunda fluoresans veren bileşiklerle işaretli anti-antikorlar, lam üzerindeki takizoitlere bağlanan şüpheli serumdaki özgün antikorları görünür hale getirir.
- Konjuge değiştirilerek IgG ve IgM antikorları araştırılabilir.



ELISA



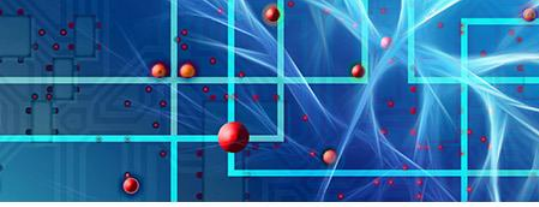
- Antijen antikor kompleksi peroksidaz, alkalen fosfataz gibi bir enzimle işaretli anti-insan antikorlarla görünür hale getirilir.
- IgG, IgM, IgA ve IgE antikorlarının saptanmasında en sık kullanılan testtir. Canlı takizoit kullanılmadığı için riski azdır.
- Avidite çalışmalarında da üre ve üresiz yıkama aşamaları ile IgG ELISA yöntemi kullanılır.

$$\text{Avidite indeksi} = \frac{\text{Üre ile yıkama sonrası OD}}{\% 2.5 \text{ PBS-CB ile yıkama sonrası OD}} \times 100$$

Avidite indeksi < % 20	:	Düşük avidite
Avidite indeksi % 20 – 30	:	Şüpheli avidite
Avidite indeksi > % 30	:	Yüksek avidite

- IgG-Avidite Testi

- İmmunojenik olarak aktif bölgenin bağlantı gücünü ortaya çıkarmaya yarayan, spesifik IgG antikorlarının fonksiyonel afinitesinin ölçümü esasına dayan.
- Avidite ile antijenin antikora bağlanma gücü derecelendirilerek enfeksiyonun başlangıç zamanı belirlenmeye çalışılır.



Enzim Immün Assay IgM değerinin hesaplaması ve değlendirmesi

$$EIU = \frac{\text{Örnek absorbens-Negatif kontrol absorbens}}{\text{Pozitif kontrol absorbens-Negatif kontrol absorbens}} \times 100$$

EIU değeri	Yorum
< 20	Negatif
21-40	Sınırdaki pozitif
41-100	Pozitif
>100	Kuvvetli pozitif

• IgM-ELISA

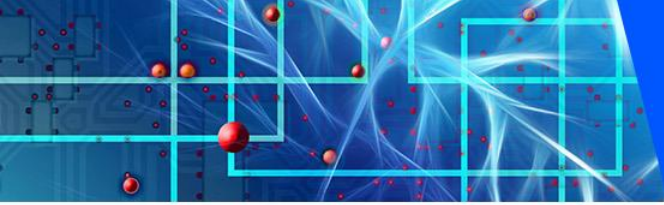
- Akut toxoplasmosisin tanısında önemli bir yöntemdir.
- İlk iki haftada artış gösteren IgM antikorlar enzim ile işaretli anti-human IgM monoklonal antikorları kullanılarak saptanmaktadır.

IgM ISAGA değ erlendirilmesi

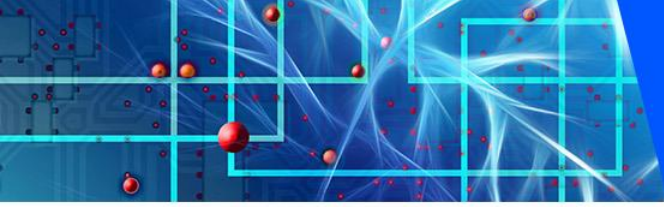
IgM ISAGA puanı	Yorum
0–5	Negatif
6–8	Sınırd� pozitif
9–12	Pozitif

IgM -ISAGA

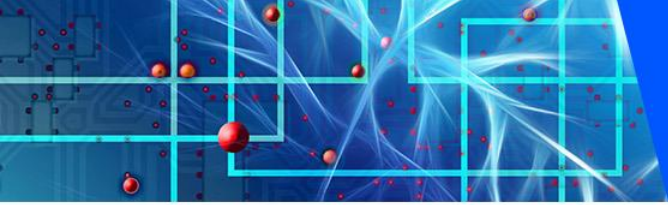
- ISAGA testinde şüpheli serumda bulunan anti-Toxoplasma IgM antikorları, anti-insan IgM antikorları ile katı faza bağlanmakta, üzerine eklenen takizoitlerin aglütinasyonu çıplak gözle değ rlendirilmektedir.



- Ağır immunsupresyon altındaki hastalarda humoral immun yanıtın baskılanması sonucu;
- * Reaktivasyon gelişen vakalarda IgG antikor titrasyonları değişmeyebilir, hatta düşebilir.
- * Primer enfeksiyon durumunda IgM antikorlarının oluşmayabilir veya testin cut-off (eşik değer) seviyesine yaklaşmaz, IgG antikorları da erken dönemde serolojik testler ile saptanacak seviyeye ulaşmayabilir.
- Yanlış negatif sonuçlara sebep olmaktadır.



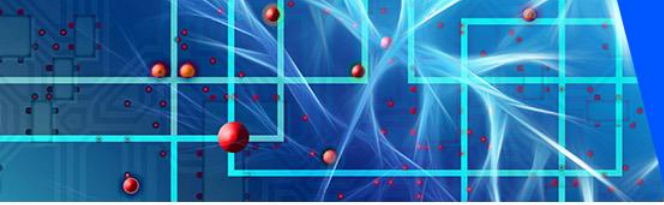
- Ağır immünsüpresyon ve kullanılan ilaçların yan etkisi ile lökonötropeni neden olur buna bağlı antikor oluşumu ve antikor titrelerinde beklenen artış izlenmez.
- •Düzenli serolojik takip yapılan seropozitif transplant alıcılarında;
- •Antikor titrelerinde artış olmadığı,
- •Seronegatif alıcılarda;
- •IgM oluşmadığı
- •IgG antikorlarında beklenen şekilde artış izlenemediği veya erken dönemde hiç oluşmadığı görülmüştür.



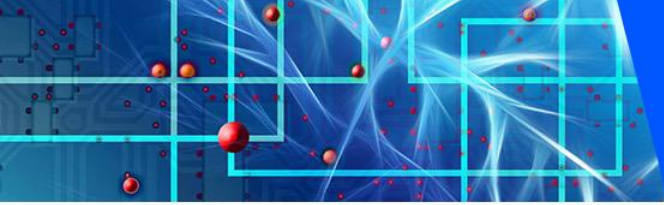
DİREKT TANI

- Şüpheli Materyel
- Doku (kemik iliği aspirasyon materyali, plasenta, beyin, karaciğer ve endomyokard biyopsi örneği)
- Vücut sıvısı (amnion sıvısı, periferik kan, beyin omurilik sıvısı, idrar, vitröz sıvı, BAL, pleural sıvı, ascit) örneklerinde T. gondii'nin görüldüğü, izolasyonunun veya DNA'sının gösterildiği yöntemlerdir.

- ❖ PZR
- ❖ Hayvan inokülasyonu
- ❖ Hücre kültürüne ekim
- ❖ Mikroskopi



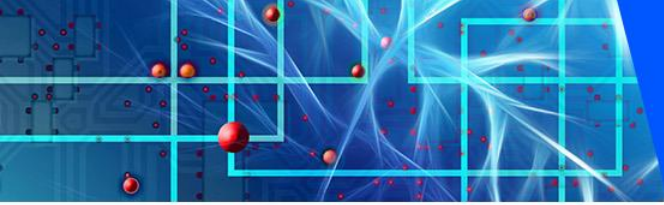
- Direkt tanıda (mikroskopik, hayvan inokülasyonu ya da hücre kültürü) duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olan Polimeraz Zincir Reaksiyonu tercih edilmektedir.
- ❖ Konvansiyonel PZR
- ❖ Nested PZR
- ❖ Real Time PZR
- ❖ Multipleks PZR



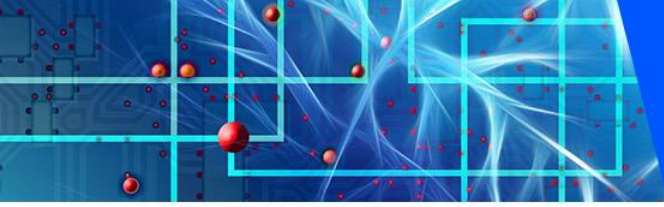
T. gondii AF146527 geni

ctgcagggaggaagacgaaagtgttttttatttttttcttttgttttctgattttgttttttgactcgggccagctgcgtctgtcgggatga
gaccgcggagccgaagtgcgttttctttttgacttttttgttttcacaggcaagctcgctgtgcttgagccacagaagggaacagaagtgc
aaggggactacagacgcgatgccgtcctccagccgtcttgaggagagatatcaggactgtagatgaaggcgaggggtgaggatgagggggtg
gcgtgggttggaagcgacgagagtcggagaggggagaagatgtttccggcttggtgcttttcttgagggtggaaaaagagacaccggaatgc
gatccagacgagacgacgctttcctcgtggtgatggcggagagaattgaagagtggagaagagggcgagggagacagagtcggaggcttga
cgaagggaggaggaggggtaggagaggaatccagatgcactgtgtctgcag

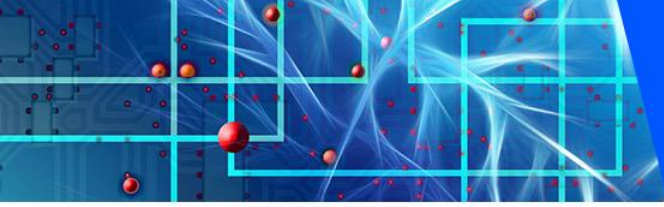
- Real Time PZR'da AF146527 geni içerisindeki 134 bp uzunluğundaki bölge,
- ❖ Primerler
- ❖ Hibridizasyon problemleri kullanılarak çoğaltılmaktadır.



- Toksoplazmoz **pyrimethamine** ile **sulfadiazine**, **sulfamerazine**, **sulfamethazine** gibi **sulfonamidlerle** tedavi edilir.
- **AIDS' lilerde** sulfamidinlere karşı **duyarlılık olduğundan** ve kemik iliği kolaylıkla bozulduğundan bunlara 25 mg pyrimethamine ve 10 mg folik asit önerilmiştir.
- **İmmün sistemi baskın kişilerde** pyrimethamine ve sulfadiazine ve folinik asit kombinasyonu kullanılır. Sulfanomidlere intoleransı olanlarda klindamisin kullanılır.



- İmmün yetmezliklilerde tedavi mutlaka uygulanmalıdır ve belirtiler kaybolduktan 4-6 hf. sonra kesilmelidir.
- İlaçlar doku kistlerine etkisizdir.
- İmmün yetmezlik yoksa organ yada sistem lokalizasyonu olmadan yada ağır hastalık tablosu olmadan tedavi gerekmez. Tedavi süresi 2-4 hf. kadardır.



- Gebelik süresinde enfeksiyon kapılınca spiramisin kullanılır. Bazı ülkelerde spiramisin gebelik boyunca kullanılır. Bazı ülkelerde ayrıca ek olarak 17. haftada pyrimethamine+sulfadiazine kullanılır.

