

# Toksoplazmozun Serolojik Tanısı

Selim Badur

Günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olan toksoplazmozun laboratuvar tanısı amacıyla çeşitli serolojik yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, herne kadar kullanılan tekniklerin özgülülüğü ve duyarlılığı son yıllarda oldukça yeterli düzeye erişmiş ise de, elde edilen sonuçların yorumlanmasında belirli bir standardizasyon sağlanamamış; teknik açıdan kaydedilen gelişmeler, konuya açıklık kazandıracığına, daha da karmaşık bir tablonun ortaya çıkmasına neden olmuştur. Kullanılan yöntemlerin farklı toksoplazma antijenlerine karşı gelişen antikorları saptamaları; yine bu yöntemler ile değişik sınıflar veya özellikteki immünglobülinlerin belirlenmesi, ilk bakışta "çelişkili" gibi görünen sonuçların eldesine yol açmaktadır. Aşlında, incelenen hastanın özellikleri göz önünde tutularak, kan örneğinin uygun zamanda alınması ve kullanılacak yöntemin çeşitli özelliklerinin iyi bilinmesi, elde edilecek sonuçlardan sağlıklı yorumların çıkartılmasına ve klinikçinin doğru biçimde yönlendirilmesine yarayacaktır. Bu yazıda, *Toxoplasma gondii* infeksiyonlarının serolojik tanısında yaygın olarak kullanılan yöntemlerin olumlu ve olumsuz özelliklerinin yanısıra; hangi hasta grubunda, hangi testlerin istenmesi gerektiği ve elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde gözönüne alınması gereken noktalar özetlenmeye çalışılmıştır.

## Toksoplazmoz Tanısında Kullanılan Serolojik Tanı Yöntemleri

Bu yöntemleri teknikte kullanılan antijenin özelliklerine göre iki ana grupta ele almak mümkündür. Birinci grupta, boya testi (Sabin-Feldman), indirekt fluoressan antikor yöntemi (I-FA), aglütinasyon testi (AG) ve immünoadsorpsiyon esasına dayanan İSAGA (immunosorbent agglutination assay) gibi testlerin yer aldığı, antijen olarak tüm parazit hücrelerinin kullanıldığı yöntemler yer alır. İkinci grupta ise, kompleman birleşmesi (KB), indirekt-hemaglütinasyon (I-HA), lateks aglütinasyonu (LA) ve ELISA'nın çeşitli uyarlamaları gibi yöntemler yer almaktadır; bu gruptaki deneylerde, antijen olarak parçalanmış parazit hücrelerinden elde edilen çeşitli antijen ekstraktlarından yararlanılır. *Toxoplasma gondii*'nin kompleks bir yapıya sahip olması ve buna bağlı olarak çok sayıda antijen taşıması nedeniyle, ikinci grupta yer alan deneylerin sonuçlarını bir bütün olarak ele almak güçtür ve kullanılan antijen ekstraktına göre bulgular önemli farklılıklar gösterebilir. Gerçekten de, bir kısmı hücre yüzeyinde yer alan *T. gondii* antijenlerinin, diğer bir bölümü sitoplazmada yerleşmiştir; bir kısmı ise metabolizma ürünleri şeklinde belirlemekte ve ancak hücrelerin parçalanması sonunda ortaya çıkmaktadırlar. Öte yandan, söz konusu parazitlerin sahip olduğu antijenlerden bazıları doğada da yaygın olarak bulunurlar ve "doğal antikorlar" denilen bu tip antijenlere karşı oluşmuş antikorlara, infekte olmamış kişilerde de rastlamak mümkündür. Belirtilen çok sayıda antijene karşı, infekte kişilerde farklı özellikte antikorlar oluşmakta ve hastalığın çeşitli evrelerinde değişik antikorların serum düzeyleri artış göstermektedir. Ayrıca oluşacak antikor yanıtı da kişiden kişiye değişebilmekte; bazı hastalarda görülen belirli bir antijene karşı oluşmuş antikor, aynı

evredeki bir diğer hastada görülmeyebilmektedir. Sonuçta infeksiyon sırasında meydana gelen spesifik antikorlar oldukça heterojen özellik göstermekte ve saptanan serolojik profil, aynı kişide hastalığın evrelerine göre farklı olabileceği gibi, aynı dönemdeki bir başka hastada değişik bir tablo ile karşılaşılabilmektedir. Bugün için sürdürülmekte olan araştırmalar, hangi antijen-antikor sisteminin gerçek koruyucu immün yanıtın göstergesi olduğunu; hangi sistemin ise akut infeksiyonun kanıtı olduğu belirleme amacını gütmektedirler (1).

Günümüzde pratik serolojik tanı amacıyla, birinci grupta yer alan ve antijen olarak tüm parazit hücrelerinin kullanıldığı yöntemlerden yaygın olarak yararlanılmaktadır. Genel olarak bu tekniklerin tümünde, parazitim yüzeyinde yer alan antijenlere karşı oluşmuş antikorlar araştırılmakta; bu antikorların kinetiği iyi bilinmemekte ve elde edilen sonuçlar kısmen de olsa bir bütünlük göstermektedir. Bu yöntemlerden bazılarının özelliklerini şöyle özetleyebiliriz:

a) **Boya testi:** *Toxoplasma gondii*'ye karşı etkili biçimde koruyucu olan litik antikorları saptaması nedeniyle referans yöntem olarak kullanılan bu test, antijen olarak canlı parazit hücrelerini gerektirdiğinden kısıtlı sayıda laboratuvarında uygulanabilir. Duyarlı ve özgül bir nötralizasyon testi olan bu yöntemde, hücrelerin antikor ve kompleman varlığında eridikleri görülür. Çalışmada kullanılacak kompleman miktarının deney öncesi titrasyonu doğru biçimde yapılmalıdır; kompleman fazlalığı, nonspesifik IgM'lerin yanılgulara yol açmasına neden olur. Boya testi özellikle IgG sınıfı antikorları saptar. Infeksiyonun 1-2 haftasında pozitif sonuç veren bu teknik, 6.-8. haftada maksimum düzeyine erişir ve 1-2 yıl içinde titre oldukça düşer. Olguların çoğunda boya testi ile yaşam boyu düşük titrede pozitiflik saptanırken, ender de olsa bazı olgularda yıllarca yüksek antikor titresinin kaldığı belirlenmiştir. Klinik tablonun ağırlığı ile, boya testi titresi arasında bir paralellik saptanmamıştır. Genel olarak 1/16 sulandırımındaki pozitiflik, kişinin bulaşık olduğunun göstergesidir; Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerdiği standardizasyon ölçümlerine göre, bu oran 2 UI/ml'ye tekabül eder. 300 UI/ml'den yüksek miktarlar ise (>1/1000 sulandırım) aktif infeksiyonun göstergesi olarak değerlendirilir (2).

b) **İndirekt fluoressan antikor testi (I-FA):** Boya testine oranla daha kolay ve daha ekonomik olması nedeniyle yaygın olarak kullanılan I-FA yönteminde, total anti-globülin konjügesi kullanılıyor ise (IgM sınıfı doğal antikorların varlığı göz önüne alınarak) pozitiflik sınırı daha yüksek tutulmaktadır. Bu testte 8 UI/ml'lik sonuç anlamlı olarak kabul edilir; ancak 10-20 UI/ml'lik bulguların bile bazen spesifik antikorlara bağlı olmadığı belirlenmiştir. Bu durum, I-FA testi ile taranan kadımlar arasında, gerçekten daha fazla oranda seropozitifliğin bildirilmesine yol açmaktadır. Bu nedenle, I-FA yöntemi ile yapılacak incelemelerde işaretli total anti-globülin yerine, anti-IgG konjügesi kullanılarak, deneyin özgülülüğü artırılmalıdır; bu arada serumdaki bazı otoantikorların da yanılgulara yol açabileceği unutulmamalıdır (3). Boya testi ile aynı antikorların saptandığı I-FA testinde kullanılan işaretli konjügenin farklılığı ve deney sonuçlarının gözle, subjektif biçimde değerlendirilmesi, özellikle negatif ve hafif pozitif bulguların bir laboratuvaradan diğerine farklı yorumlanmasına yol açmaktadır.

İşaretli anti-IgM'lerin kullanılması ile, I-FA yöntemi (Remington testi) akut olguların belirlenmesinde kullanılabilir. Enfeksiyonun ilk haftasında saptanabilir düzeye erişen spesifik IgM'lerin titresi kısa sürede 1/80-1/1000 sulandırma kadar yükselir; daha sonra titre düşer ve birkaç ay içinde kaybolur; bu arada, düşük titrede IgM'lere bir yıldan daha uzun süreyle rastlanılan hastalar da bildirilmiştir (4). Bu arada antijen kaplı katı fazın kullanıldığı tüm tekniklerde olduğu gibi IgM aranması sırasında, I-FA uygulamalarında da, spesifik IgG ve romatoid faktörün neden olduğu yalancı pozitifliğe ya da yalancı negatifliğe sık rastlanıldığı unutulmamalıdır (5). I-FA ile erişkinde 1/10, yenidoğanda ise 1/2 serum sulandırımında saptanan IgM pozitifliği anlamlı olarak kabul edilir.

c) **Aglütinasyon testi (AG):** Formalin ilave edilmiş tüm trofozoit hücrelerinin antijen olarak kullanıldığı bu yöntem ile *Toxoplasma* yüzey antijenlerine karşı oluşmuş IgG sınıfı antikorlar saptanır. Yöntemin özellikle IgM sınıfı doğal antikorlara çok duyarlı olması nedeniyle, incelenecek serumların öncelikle 2-ME ile muamelesi gerekir. Kolay ve ucuz bir test olması nedeniyle taramalar için önerilen AG testlerinin duyarlılığı oldukça yüksektir ve 1 UI/ml düzeyindeki seropozitifliğin de belirlenmesi mümkündür; ancak tarama amacıyla yapılan çalışmalarda boya testi sonuçları ile paralellik gösteren 4 UI/ml'lik sınır değerinin kabul edilmesi daha uygundur. Pratikte 1/40 sulandırımın pozitiflik sınırı olarak değerlendirimi önerilmektedir (6). AG deneyinde Fransız Bio Merieux kuruluşunun ürettiği HS antijeni kullanılmaktadır.

d) **"Immüno-sorbent agglutination" deneyi (ISAGA):** IgM sınıfı spesifik antikorların araştırılmasında kullanılan bu yöntem, IgM-IFA'dan daha duyarlı ve özgül bir tekniktir. Anti-IgM ile kaplanmış katı faz ve tüm *Toxoplasma* hücrelerinin antijen olarak kullanılması ile oluşan deney sonucu AG sonucuna benzer şekilde değerlendirilir. IgG ve romatoid faktör varlığından etkilenmemesi nedeniyle akut olguların ve özellikle konjenital toksoplazmozun tanısı için uygun bulunan ISAGA deneyinde, 1/50 sulandırma sınırı değer olarak kabul edilir (6). Bazı çalışmalarda ISAGA'nın, spesifik IgM aramada en uygun deney olduğu savunulmuş ise de (7), yöntemin IgM sınıfı doğal antikorları da saptaması nedeniyle, "gereğinden fazla duyarlı" bir test olduğu ve çoğu kez yanlışlara yol açabilecek pozitifliklerin ortaya çıktığı anlaşılmıştır. Plaklar anti-IgG ile kaplanarak, bu yöntem spesifik IgG'ler için de kullanılabilir.

Yukarıda belirtilen testlerin dışında ikinci grupta yer alan ve antijen olarak çeşitli ekstrelerin kullanıldığı bir dizi yöntemden de, toksoplazmozun serolojik tanısında yararlanır. Ancak bu grupta yer alan testlerin herbirinde farklı antijen ekstreleri kullanıldığından, bu yöntemlerin sonuçlarını bir bütün olarak ele alıp değerlendirmek mümkün olamamakta; kullanılan antijenin özelliğine bağlı olarak çelişkili gibi görünen farklı sonuçlar elde edilmektedir. Bu grupta ele alınan yöntemlerden bazılarının özelliklerini şöyle özetleyebiliriz.

a) **Kompleman birleşmesi (KB):** KB deneyinde saptanan antikorlar, boya testi ve I-FA yöntemi ile saptananlardan, genel olarak birkaç hafta daha geç belirip daha erken kaybolurlar; buna bağlı olarak pozitif KB sonucu, akut enfeksiyonun kesin göstergesi olarak değerlendirilemeyeceği gibi, negatif sonuç da enfeksiyon güphesini ortadan kaldırmaz. Erken negatifleştiğinden, tarama testi olarak kullanılamayan KB deneyi, boya testi veya I-FA testi titrelerinin stabilize olduğu akut enfeksiyonun geç dönemlerini belirlemede yararlıdır (8). IgG ve IgM'lerin birlikte saptandığı bu yöntemde, kullanılan antijenin özellikleri deney sonucunu olumsuz biçimde etkileyebilmektedir.

b) **İndirekt hemagglütinasyon (I-HA):** *T. gondii* sitoplazma antijenlerine karşı oluşan antikorların belirlendiği I-HA testi, KB'ne benzer şekilde geç pozitifleşip, erken negatifleşme özelliği gösteren bir yöntemdir. Konjenital toksoplazmoz olgularında I-

FA yönteminin pozitif sonuç verdiği dönemlerde, bu teknik ile incelenen serumlar aylarca negatif kalmaktadır (8). Nonspesifik reaksiyonların sık görüldüğü I-HA testi, farklı antijen preparatları kullanılarak hem IgM, hem de IgG'leri ayrı ayrı saptayabilir.

c) **Lateks aglütinasyonu (LA):** Antijen kaplı lateks partikülleri kullanılarak gerçekleştirilen bu yöntemde, IgM yapısındaki doğal antikorların neden olduğu yalancı pozitifliklere sık rastlandığı bildirilmiştir (9). Ancak süratli ve basit olması nedeniyle geniş kitle taramalarının yapıldığı epidemiyolojik çalışmalarda LA'dan yararlanılabilir (10). Kullanılan antijenin ve antijeni lateks partikülüne adsorplama yönteminin deney duyarlılığını etkilediği bilinmektedir.

d) **ELISA:** Basit ve çok sayıda örneğin bir arada çalışılmasına imkân veren otomasyon işlemine uygun bir yöntem olan ELISA testi son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Spesifik IgG'lerin arandığı klasik ELISA uygulamalarında elde edilen bulgular, diğer test sonuçları ile uyum göstermektedir; ancak bu yöntem, enfeksiyonun erken tanısı için uygun değildir. Bu uygulamalarda 40 UI değeri pozitiflik sınırı olarak kabul edilir. ELISA ile spesifik IgM araştırmaları ise, anti-IgM kaplı katı fazların kullanılması ile oldukça spesifik ve özgül sonuçlar vermektedir. "Capture ELISA" adı verilen bu yöntemde, spesifik IgG ve romatoid faktör varlığı yanlışlara yol açmaz (11,12). Bu nedenle akut enfeksiyonların tanısında en güvenilir yöntemdir.

### Toksoplazmozun Serolojik Tanısını Gerektiren Durumlar

Toksoplazma serolojisi üç farklı amaç için başvuru olan bir işlemdir:

a) **Tarama amacıyla:** Çeşitli risk gruplarının enfekte olup olmadıklarını saptamanın yanısıra, bir ülkede toksoplazmozun yaygınlığını belirlemek amacıyla bireylerin taranması gerekmektedir. Risk gruplarından biri, immün sistemi baskılanmış ve kan transfüzyonu ya da organ nakli yapılacak olan alıcılardır. Bu tip olguların seronegatif olduklarının belirlenmesi durumunda, verilecek kan ya da organın, enfekte olmamış bir donörden sağlanması gereklidir. Öte yandan seropozitif alıcılarda da immüno-supresyona bağlı olarak kronik enfeksiyonun reaktifte olabileceği ve bu durumun önceden belirlenmesi ile etkili kemoterapinin uygulanması önerilmektedir (2).

Doğal olarak risk gruplarının en önemli bölümünü anne adayları kadımlar oluşturmaktadır. Günümüzde çeşitli gelişmiş ülkelerde, konjenital toksoplazmozun önlenmesi amacıyla bu kesimin taranması gittikçe yaygınlaşan bir işlemdir. Örneğin evlenme çağındaki kadınların ortalama % 50'sinin seronegatif oldukları belirlenen ve doğan 1000 çocuktan 1,3'ünün konjenital toksoplazmoz ile dünyaya geldiği hesaplanan Fransa'da, toksoplazma serolojisi, sifiliz taramalarının yanısıra evlilik öncesi zorunlu hale getirilmiştir (13).

Prenatal incelemelerde öncelikle seronegatif kişilerin, diğer bir deyimle risk altındaki kadınların belirlenmesi amaçlanmaktadır. Normal çalışan bir bağışıklık sistemine sahip seropozitif olguların "bağışıklık" oldukları kabul edilir. Bilindiği gibi toksoplazmozun karşı bağışıklık premünyonun tipindedir ve organizmada ekenin varlığını sürdürmesi ile ilgilidir; bu tip olgularda, ancak bir immün yetmezlik tablosu ortaya çıkar ise enfeksiyonun alevlendiği ve bulaşmanın söz konusu olabileceği düşünülür. Bu nedenle gebelik öncesi seropozitif olan bir kadının eğer immün yetmezlik durumu söz konusu olmaz ise enfeksiyonu bebeğine geçirmeyeceği kabul edilir. Buna karşılık gebeliklerine seronegatif olarak başlayan 10.000 kadından 25'inin konjenital toksoplazmozlu bebek dünyaya getirecekleri, ayrıca 100 kadar çocukta da daha geç dönemde hastalığın bazı belirtilerinin ortaya çıkacağı hesaplanmıştır. Bu durumda, yapılacak ilk incelemede kullanılacak yöntemin

"yalancı pozitif" sonuç vermeyen, doğal antikorları saptamayan ve spesifik IgG'leri doğru olarak belirleyen bir test olması zorunludur. İlk incelemede IgG pozitif IgM negatif bulunanlar "bağışık" olarak kabul edilmekte ve daha sonra bunların takipleri yapılmamaktadır.

**b) İzleme amacıyla:** Gebelik öncesi yapılan inceleme ile seronegatif oldukları belirlenen anne adaylarının, gebelik dönemi süresince rutin olarak izlenmeleri gerekmektedir. Seronegatif olduğu bilinen bir kadının hamileliği sırasında primer infeksiyona yakalanma olasılığı bulunduğundan, bu tip olguların sistematik biçimde ve deneyimli laboratuvarlarda yapılan uygun testler ile takip edilmeleri; ayrıca elde edilen sonuçların doğru biçimde değerlendirilmesi gerekmektedir. Örneğin Fransa'da anne adaylarından seronegatif olanlar her ay takip edilmekte; ABD ve Avustralya'da üç aylık dönemlerde takibe alınmaları önerilmektedir (2,14).

Bu izleme sırasında her örnek bir önceki ile birlikte ve paralel olarak, aynı deney koşullarında çalışılmalı; kesin tanı, bir sonraki bölümde göreceğimiz "akut infeksiyon tanısı" için gerekli bulgular ışığında yapılmalıdır. Bu arada, gebelik öncesi seronegatif olduğu bilinen veya bu testi yaptırmamış olup, gebelik esnasında ilk kez seropozitif olduğu anlaşılan bir olguda akla gelebilecek sorular ve yanıtlar Tablo 1'de özetlenmiştir:

**c) Akut toksoplazmozun belirlenmesi:** Akut bir infeksiyonu takiben oluşacak spesifik antikorların titresi süratle artar, bir süre yüksek değerlerini korurlar ve bunu takip eden aylarda titre yavaş yavaş düşer. Ancak klasik olarak kabul edilen bu tablo her olguda ortaya çıkmamaktadır. Akut bir toksoplazmozda rastlanılabilen antikor evrimini dört grup altında toplamak mümkündür:

1. Olguların % 80 kadarında, öncelikle spesifik IgM'lerin belirdiği ve varlıklarını birkaç ay korudukları görülür. Daha sonra beliren IgG'lerin titresi artış göstererek 1000 UI'e kadar ulaşır; 6-12 ay kadar yüksek düzeylerini koruyan IgG'ler yavaş yavaş azalır ve sonuçta düşük titrede varlıklarını sürdürürler. Bu tip antikor kinetiği, klinik toksoplazmozun yanı sıra belirtsiz infeksiyonlar sırasında da görülür.

2. Olguların % 5'inde ve özellikle hücrel immün yetmezliği olanlarda, klinik belirtiler daha şiddetlidir. Bu durumda yıllar boyu, yüksek titrede spesifik IgG (> 100 UI) veya IgG ve IgM'in birlikte varlığı söz konusudur.

3. İnfekte kişilerin % 5-10 kadarında, normal IgM yanıtı görülmesine rağmen, IgG titresi fazla yükselmez (< 100 UI); uzun süre kalıcı olan bu tip düşük titredeki antikor varlığı, özellikle çok erken tedaviye başlanan olgularda, ya da antijen ile yeterli uyari-

nın söz konusu olmadığı kişilerde görülür.

4. İnfekte kişilerin % 5 kadarında ise, spesifik IgM yanıtı ya hiç oluşmaz, ya da eser miktarda meydana gelir; IgG düzeyi ise oldukça yüksektir (> 1000 UI). Bu durumda bir reinfeksiyon varlığı düşünülebilir.

#### Akut Tokso plazmoz Tanısını Neye Göre Yapmalıyız?

**a) Spesifik IgM araştırması:** Bu tip incelemelerde, spesifik IgG ve romatoid faktörün yol açabileceği yalancı pozitif ve negatif sonuçlara imkan vermeyen ve duyarlı "Capture ELISA" testi kullanılmalıdır. Ancak elde edilecek sonuçlar değerlendirilirken, IgM'lerin ender de olsa uzun süre kalabildiği; IgM sınıfı doğal antikorların varlığı ve nonspesifik uyarı sonucu bir başka infeksiyon esnasında spesifik toksoplazma IgM'lerinin belirebileceği unutulmamalıdır.

Deney sonunda IgM'lerin bulunmaması, yeni bir infeksiyonun olmadığını gösterir; buna karşılık IgM varlığı sadece bir uyarıcıdır; bu durumda yeni bir infeksiyon olasılığı düşünülmeli ve kesin tanı ikinci bir inceleme ile doğrulanmalıdır.

**b) Çift serum örneğinde antikor titre artışının araştırılması:** Bu tip bir incelemede alınacak iki örnek arasında en az üç hafta süre geçmeli; bu iki örnek aynı anda, aynı deney koşullarında incelenmeli; ve yöntem olarak "total" antikorlar yerine sadece IgG'leri saptayan deneyler tercih edilmelidir. Bu tip bir incelemede erken tedaviye başlanmanın, yeterli antijenik uyarıyı engelleyeceği için yanılığara yol açabileceği unutulmamalıdır. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde eğer ikinci örnekte titre artışı saptanmıyorsa ise infeksiyonun en az iki ay önce meydana geldiğine; titre artışı varsa ve IgM'ler de saptanıyor ise infeksiyonun yeni olduğuna ve akut döneminin söz konusu olduğuna karar verilir. Eğer titre artışı saptanıyor, ama IgM araştırması negatif sonuç veriyor ise bu durumda bir reinfeksiyonun söz konusu olduğu düşünülmelidir.

**c) Antikor titresinin araştırılması:** Tek bir örnekte, DSÖ'nün referans serumunu (1000 UI/ml) standart olarak kullanarak titre belirlemek mümkündür. Bu uygulama herhangi bir yöntem ile ve özellikle spesifik IgG'ler için gerçekleştirilir. Ancak sonuçların kişiden kişiye değişebileceği, ayrıca kullanılan farklı tekniklerin, farklı sonuçlar verebileceği unutulmamalıdır (Bir yöntem ile 1000 UI antikor varlığı belirlenen kişide, bir başka yöntem 100 UI sonuç verebilir). Bu özellikler bilindikten sonra, ve her zaman kural dışı olguların bulunabileceğini unutmaksızın, aşağıdaki genellemelere gitmek mümkündür:

**Tablo 1: İlk kez seropozitif bulunan bir gebe kadında sorulabilecek sorular ve yanıtları**

Soru	Yanıt
1- Bir kadın gebeliği sırasında toksoplazmoza yakalanabilir mi? Serolojik takibe alınmalı mı?	Eğer spesifik IgG'leri yok ise: EVET (IgG araştırması güvenilir, duyarlı bir yöntem ile yapılmalı).
2- Şimdiye dek seronegatif olan bir gebede, ilk kez pozitif sonuç alınıyor. Tokso plazma infeksiyonu söz konusu mu?	Eğer spesifik IgM'leri var ise: EVET (IgM'ler yok ise, teknik bir yanılığ düşünülmesi).
3- Gebe bir kadında yapılan ilk inceleme pozitif sonuç verdi. Bebek için tehlikeli olan akut infeksiyon düşünülmeli mi?	Eğer spesifik IgM'ler (eser miktarda bile) yok ise: HAYIR.
4- Gebe bir kadında, spesifik IgM'ler saptandı. Konjenital toksoplazmoz tehlikesi var mı?	Eğer üç hafta sonra alınacak ikinci kan örneğinde IgG titresi artış gösteriyor ise: EVET
5- İkinci örnekte titre aynı kaldı. Ancak antikor düzeyi yüksek (>400 UI/ml): Tehlike var mı?	Eğer ilk örnek gebeliğin 10. haftasından önce alındı ise, pratik olarak: HAYIR (İnfeksiyon gebelik öncesine dayanıyordur ve ender olarak immün yetmezlik tablosu ortaya çıkmaz ise, parazitin bulaşması söz konusu değildir).

- Titre  $\leq$  200 UI/ml: Hafif pozitiflik söz konusudur. Eğer titre değişmiyor ise, infeksiyonun eski olduğu (birkaç yıl) kabul edilir.
- Titre  $\geq$  400 UI/ml: Kuvvetli pozitif sonuç (kullanılan yöntem için!): Bu durum, kısmen yeni bir infeksiyonun göstergesi olarak (birkaç ay) ele alınır; ancak birçok kişinin bu yüksek antikor titresini yıllar boyu koruduğu unutulmamalıdır.

Lokal olarak alevlenme görülen kronik toksoplazmoz olgularında (AIDS'te serebral yerleşim veya yineleyen korioretinit durumlarında), 2-ME ile aglütinasyonda yüksek antikor titresini görürken, boya testi veya I-FA sonuçları düşük titrede pozitif bulunabilir; ancak bu tablonun yorumu henüz kesinlik kazanmamıştır.

### Pratik Olarak Akut Toksoplazmoz Düşünülen Olgularda Başvurulması Gereken Testler (2)

a) İmmün sistemi sağlıklı işleyenlerde akut toksoplazmozun serolojik tanısı: Bu tip olgularda serokonversiyonun belirlenmesi veya üç hafta ara ile incelenen çift serum örneğinde (Boya testi, I-FA veya AG ile) belirgin titre artışı tanı için yeterlidir. Ancak klinik bulgular belirginleştikten sonra alınacak ilk örnekte antikor düzeyinin zaten artmış olacağı ve ikinci örnek alındığında birincisinden farklı titreye rastlanamayacağı da unutulmamalıdır; bu durumda, akut dönemin daha geç evrelerinde pozitifleşen KB ve I-HA testlerinin değeri daha büyüktür. Buna karşılık, tek bir örnekte yüksek antikor titresini bulgusu (Boya testi/I-FA/I-IIA) akut infeksiyonun kesin göstergesi olarak kabul edilemez.

Ayrıca tek bir örnekte yüksek IgG titresini yanında ( $>1/1000$  titre), yine yüksek düzeyde spesifik IgM'lerin belirlenmesi, akut infeksiyon lehine değerlendirilir. Düşük titredeki IgM'ler ise infeksiyonun ortalama 4 ay kadar önce gerçekleşmiş olacağını gösterir; bu arada düşük titrede IgM'lerin bazen uzun süre kalıcı özellik gösterdikleri unutulmamalıdır.

b) İmmün yetmezliğin söz konusu olduğu durumlarda akut toksoplazmozun serolojik tanısı: Bu tip olgularda antikor yanıtı baskılandığından serolojik tanı kolay değildir. Özellikle son yıllarda incelenen AIDS hastalarında, akut infeksiyon sırasında hem IgM, hem de IgG yanıtının çok yetersiz olabileceği belirtilmiştir. Bu durumda antijen arama ya da intratekal antikor araştırması gerekmektedir (2,15).

c) Konjenital toksoplazmoz: Spesifik IgG antikorları pasif olarak aneden geçebildiğinden, yeni doğanda tanı amacıyla IgM'lerin araştırılması gerekmektedir. Genel olarak aneden kaynaklanan IgG'lerin yaklaşık 12 ay kadar bebeklerde gösterilebildiği; infekte yenidoğanlarda, özellikle "Capture ELISA" ile spesifik IgM aramanın tanı için uygun olduğu belirlenmiştir (12). Bu arada, zaman geçmesine rağmen (ortalama 3 ay) spesifik IgG düzeyinin düşmediği, hatta artış gösterdiği saptanırsa, bu bulgu konjenital toksoplazmoz lehine kabul edilir. Fransa'da yapılan bir çalışmada konjenital toksoplazmozun prenatal tanısı olguların % 93'ünde olumlu sonuç vermiştir (14).

Sonuç olarak toksoplazmozun serolojik tanısının bazı durumlarda oldukça kolay, bazen ise oldukça karmaşık ve yoruma açık olduğu görülmektedir. Kısaca, risk gruplarında seropozitifliğin saptanmasında spesifik IgG araştırmasının yeterli olduğu; üç hafta

ara ile alınacak çift serum örneğinde titre artışının infeksiyonun seyrini belirlemede uygun olacağı kabul edilmektedir. Eğer her iki örnekte titre yüksek, ama aynı düzeyde bulunuyor ise spesifik IgM araştırması önem kazanmaktadır; bu durumda IgM negatifliği yeni bir infeksiyonun söz konusu olmadığını gösterir; ancak IgM varlığı "kesin" bir akut toksoplazmoz tanısı için yeterli olmamaktadır. Özellikle geç dönemdeki bir primer infeksiyonu bir reinfeksiyondan ayırmada; ilk testi gebeliği sırasında yapılan ve pozitif bulunan bir kadında risk bulunup bulunmadığını söylemede; immün yetmezliği olan bir olguda, klinik bulgular yok ise seroloji sonuçlarına bakarak kesin tanıya gitme konularında, birçok soru işareti bulunmaktadır.

### Kaynaklar

1. Suzuki Y, Thulliez P, Desmots G, Remington JS. Antijen(s) responsive for immunoglobulin G responses specific for the acute stage of toxoplasma infection in humans. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 901.
2. McCabe RE, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. In: GL Mandell, RG Douglas, JE Bennett. eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone 1990: 2090.
3. Araujo FG, Barnett EV, Gentry LO et al. False-positive anti-Toxoplasma fluorescent-antibody tests in patients with antinuclear antibodies. *Appl Microbiol* 1971; 22: 270.
4. Remington JS, Desmots G. Congenital toxoplasmosis: variability in the IgM-fluorescent antibody response and some pitfalls in diagnosis. *J Pediatr* 1973; 83: 27.
5. Ambroise-Thomas P, Francesio J, Simon J, Micouin C, Pierson Y. Les facteurs rhumatoides: cause de non-specificite de l'immunofluorescence anti-IgM dans la toxoplasmose. *Ann Biol Clin* 1980; 38: 315.
6. Ahlfors K, Borjesson M, Huldt G. Incidence of toxoplasmosis in pregnant women in the city of Malmo-Sweden. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 315.
7. Skinner JL, Chatterton JMW, Joss AWL. The use of an IgM immunosorbent agglutination assay to diagnose congenital toxoplasmosis. *J Med Microbiol* 1989; 28: 125.
8. McCabe RE, Remington JS. The diagnosis and treatment of toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol* 1983; 2: 95.
9. Holliman RE, Johnson J, Duffy K. Discrepant toxoplasma latex agglutination test results. *J Clin Pathol* 1989; 42: 200.
10. Payne RA, Francis JM, Kwantes W. Comparison of a latex agglutination test with other serological tests for measurement of antibodies to *Toxoplasma gondii*. *J Clin Pathol* 1984; 37: 1293.
11. Payne RA, Isaac M, Francis JM. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using antibody class capture for the detection of anti-toxoplasma IgM. *J Clin Pathol* 1982; 35: 892.
12. Herbrink P, Van Loon AM, Roimans JP, Van Knapen F, Van Dijk W. Interlaboratory evaluation of indirect enzyme-linked immunosorbent assay, antibody capture enzyme-linked immunosorbent assay, and immunoblotting for detection of Immunoglobulin M antibodies to *Toxoplasma gondii*. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 100.
13. Desmots G. Estimation de l'incidence de la toxoplasmose congenitale. "Association pour le developpement de l'hygiene maternelle et infantile" rapport, 6 Mart 1986.
14. Desmots G, Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, Thulliez P, Chartier M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Lancet* 1985; 1: 500.
15. Hassl A, Aspöck H, Flamm H. Circulating antigen of *Toxoplasma gondii* in patients with AIDS: Significance of detection and structural properties. *Zbl Bakt Hyg A*, 1988; 270: 302.