

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Parazitoloji Laboratuvarına Müracaat Eden Hastalarda Anti-*Toxoplasma gondii* Antikorlarının Dağılımı

Süleyman YAZAR *  Salih KUK * Ülfet ÇETİNKAYA * Muhittin KAYA * İzzet ŞAHİN *

* Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, TR-38039 Kayseri - TÜRKİYE

Makale Kodu (Article Code): KVFD-2011-6060

Özet

Toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*'nin neden olduğu değişik klinik bulgularla seyreden bir hastalıktır. Primer enfeksiyon, sağlıklı erişkinlerde genellikle asemptomatik seyrederken; nadiren ateş, halsizlik, boğaz ağrısı, baş ağrısı, makülopapüler döküntü ve lenfadenopati ile karakterize bir tablo oluşturmaktadır. Sıklığı coğrafik konuma, yaşa, beslenme ve hayat tarzına bağlı olarak farklılıklar gösterir. Bu çalışmada, Temmuz 2009 - Haziran 2011 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarına toxoplasmosis şüphesiyle başvuran hastalarda anti-*Toxoplasma gondii* IgG and IgM antikorlarının dağılımı retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 336 (%21.3)'sı erkek, 1245 (%78.7)'i kadın olmak üzere toplam 1581 kişiden alınan kan örneğinde Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ve Indirekt Fluoresan Antikor Testi (IFAT) ile anti-*T. gondii* antikorları araştırılmıştır. Hastaların 456 (%28.8)'sında IgG, 8 (%0.5)'inde IgM, 79 (%5)'unda ise hem IgG hem de IgM seropozitifliğinin saptandığı belirlenmiştir. Anti-*T. gondii* IgG seropozitif tespit edilen 535 (%33.8) kişide IgG-avidite testi çalışılmış ve bu hastaların 13 (%2.4)'ünde düşük, 56 (%10.5)'sında şüpheli sınırlarda, 466 (%87.1)'sında ise yüksek avidite belirlenmiştir.

Anahtar sözcükler: *Toxoplasma gondii*, ELISA, IFAT, Avidite, Kayseri

The Distribution of Anti-*Toxoplasma gondii* Antibodies in Patients Presenting to Erciyes University Medical Faculty Parasitology Laboratory

Summary

Toxoplasmosis is a disease with various clinical findings caused by *Toxoplasma gondii*. Primer infection is generally asymptomatic in immunocompetent adults but rarely symptoms observed may include fever, malaise, sore throat, headache, maculopapular rash, and lymphadenopathy. The prevalence of *T. gondii* is depending on geographic diversity, age, race, diet, and lifestyle. In this study, we investigated the distribution of anti-*T. gondii* IgG and IgM antibodies in patients suspected with toxoplasmosis referred to Erciyes University Medical Faculty Parasitology laboratory between July 2009 - June 2011 retrospectively. It was investigated anti-*T. gondii* antibodies with the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) and Indirect Fluorescence Antibody Technique (IFAT) in serum specimens of 336 (21.3%) males and 1245 (78.7%) females, totally 1581 subjects. It was determined that 456 (28.8%) patients were IgG positive, 8 (0.5%) patients were IgM positive and 79 (5%) patients were both IgG and IgM positive. IgG-avidity values were investigated in 535 (%33.8) patients having anti-*T. gondii* IgG antibody positive. It was found that 466 (87.1%) patients had high IgG avidity, 13 (2.4%) low avidity and 56 (10.5%) of them were in an equivocal range.

Keywords: *Toxoplasma gondii*, ELISA, IFAT, Avidity, Kayseri

GİRİŞ

Toxoplasma gondii, insan dahil bütün memelileri ve kuşları enfekte edebilen zorunlu hücre içi parazitidir. İnsana bulaşma; kontamine yiyecek ve içeceklerle olgun

ookistlerin alınmasıyla, pişmemiş veya az pişmiş etlerdeki takizoit veya bradizotilerin alınmasıyla, çiğ yumurta veya çiğ süt içilmesiyle, tam kan transfüzyonu, organ trans-



İletişim (Correspondence)



+90 352 4374937/23401



syazar@erciyes.edu.tr

plantasyonu ve transplasental yol gibi birçok yolla olabilmektedir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda şiddetli komplikasyonlara sebep olan bu enfeksiyonda immün sistemi sağlam bireylerin büyük bir kısmında ya klinik belirti ortaya çıkmamakta ya da hastalık nonspesifik belirti ve bulgularla seyretmektedir ^{1,2}.

Enfeksiyonun etkensel tanısı oldukça güçtür bu nedenle de tanıda serolojik yöntemlerden yararlanılmaktadır. Bunun yanı sıra beyin-omurilik sıvısı (BOS), bronko-alveolar lavaj (BAL) gibi çeşitli klinik örneklerin incelenmesi, histopatolojik tanı yöntemleri, hayvan inokülasyonu ve doku kültürü gibi yöntemler tanıda önem taşımaktadır ³.

Bu çalışmada, Temmuz 2009 - Haziran 2011 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Parazitoloji Laboratuvarına değişik kliniklerden gönderilen toxoplasmosis şüpheli kişilerde araştırılan anti-*T. gondii* antikorlarının dağılımı ile anti-*T. gondii* IgG antikorları pozitif olarak saptanan hastalarda *T. gondii* IgG-avidite değerlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Çalışmamızda, toxoplasmosis şüphesiyle gönderilen 336 (%21.3)'sı erkek, 1245 (%78.7)'i kadın olmak üzere toplam 1581 kişiden alınan kan örneğinde ELISA ve IFAT ile araştırılan anti-*T. gondii* IgG ve IgM antikorlarının dağılımı incelenmiştir. Hastalardan yaklaşık 5 ml venöz kan alınıp 3.000 devir/dak'da santrifüj edilerek ayrılan serumlar çalışılincaya kadar -20°C'de saklanmıştır. ELISA için 2009 yılında Bio-Rad ticari kiti (BIO-RAD, France), 2009 yılı sonrası Nova Tec ticari kiti (Novalisa, Germany), IFAT için ise, Euroimmune ticari kitleri (Euroimmune GmbH, Germany) üretici firma önerilerine göre çalışılmıştır. IgM IFAT testinde çapraz reaksiyonların önlenmesi için örnekler yine üretici firma önerisi doğrultusunda EUROSORB solüsyonu ile sulandırılmış ve fluoresan mikroskopunda 450-490 nm dalga boylu filtrede x400 büyütmede değerlendirilmiştir. Rutin uygulamada iki test (ELISA, IFAT) paralel olarak çalışılmasına rağmen; IgM (+), IgG (-) bulunan olgularda mutlaka test tekrarı yapılmış ve testlerin doğruluğundan emin olduktan sonra hasta ilk etapta akut enfeksiyon gibi kabul edilmekle birlikte IgG antikorlarının oluşup

oluşmaması açısından sonraki haftalarda testlerin tekrarı istenerek ön tanının doğrulanması yoluna gidilmiştir.

IgG avidite-ELISA için ise Euroimmune ticari kitleri (Euroimmune GmbH, Germany) üretici firmanın önerisine göre çalışılmış ve IgG avidite değeri; <%40 ise düşük, >%60 ise yüksek, %40-%60 ise şüpheli sınırlar içerisinde avidite olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada toplam 1581 hasta serumunda ELISA ve IFAT ile anti-*T. gondii* IgG ve IgM sınıfı antikorlar araştırılmıştır. Hastaların 456 (%28.8)'sında IgG, 8 (%0.5)'inde IgM, 79 (%5)'unda ise hem IgG hem de IgM seropozitifliğinin saptandığı belirlenmiştir. Yıllara göre elde edilen IgG ve IgM değerleri *Tablo 1*'de sunulmuştur.

Erkeklerin %5.6'sında IgG antikorları, %0.1'inde IgM antikorları pozitif iken %0.1'inde hem IgG hem de IgM pozitifliği saptanmıştır. Kadınların ise %23.3'ünde IgG, %0.4'ünde IgM, %4.9'unda ise hem IgG hem de IgM tipi antikorlar pozitif olarak bulunmuştur. Cinsiyete göre IgG ve IgM değerleri *Tablo 2*'de sunulmuştur.

Anti-*T. gondii* IgG antikorları tespit edilen 535 (%33.8) kişide IgG-avidite-ELISA testi çalışılmış ve bu hastaların 13 (%2.4)'ünde düşük, 56 (%10.5)'sında şüpheli sınırlarda, 466 (%87.1)'sında ise yüksek avidite belirlenmiştir (*Tablo 3*).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Toxoplasmosis sadece geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerin değil aynı zamanda gelişmiş ülkelerin de önemli bir halk sağlığı sorunudur ⁴. Bu enfeksiyon immün sistemi sağlam insanlarda genellikle asemptomatik iken, immün sistemi baskılanmış kişilerde ve fetusta önemli komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Bu nedenlerle de doğru ve güvenilir tanı önem taşımaktadır ¹.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaygın olan toxoplasmosis seropozitifliği ülkemizde bölgelere göre değişmektedir. IgG seropozitifliği, Erzurum'da %24 ⁵, Konya'da %44 ⁶, Isparta'da %27 ⁷, İzmir'de %43 ⁸, Sivas'ta %67.4 ⁹, Elazığ'da %31.01 ³, Şanlıurfa'da %69.5 ¹⁰ olarak bildirilmiştir.

Tablo 1. Yıllara göre IgG ve IgM değerleri

Table 1. IgG and IgM values according to years

Yıllar	IgG (-) IgM (-)		IgG(+) IgM(-)		IgG(-) IgM(+)		IgG (+) IgM(+)		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2009 *	290	18.3	120	7.6	1	0.06	19	1.2	430	27.2
2010	436	27.6	180	11.4	4	0.3	32	2	652	41.2
2011 **	312	19.7	156	9.8	3	0.2	28	1.8	499	31.6
Toplam	1038	65.7	456	28.8	8	0.5	79	5	1581	100

* Son altı ay, ** İlk altı ay

Tablo 2. Cinsiyete göre IgG ve IgM değerleri**Table 2.** IgG and IgM percentages according to gender

Sonuçlar	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
IgG(-) IgM(-)	244	15.5	794	50.1	1038	65.6
IgG(+) IgM(-)	88	5.6	368	23.3	456	28.8
IgG(-) IgM(+)	2	0.1	6	0.4	8	0.5
IgG(+) IgM(+)	2	0.1	77	4.9	79	5
Toplam	336	21.3	1245	78.7	1581	100

Tablo 3. IgG pozitif olguların IgM pozitifliğine göre IgG-avidite sonuçları**Table 3.** IgG positive patients' IgG-avidity results according to IgM-positivity

IgG-avidite	IgM (+)		IgM (-)		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Yüksek avidite	52	9.7	414	77.4	466	87.1
Düşük avidite	9	1.7	4	0.7	13	2.4
Şüpheli avidite	18	3.4	38	7.1	56	10.5
Toplam	79	14.8	456	85.2	535	100

IgM seropozitifliği ise; Erzurum'da %0.4⁴ Konya'da %10⁶, Isparta'da %2.5⁷, İzmir'de %0.4⁸, Sivas'ta %6.1⁹, Elazığ'da %0.77³, Şanlıurfa'da %3¹⁰ olarak bildirilmiştir. Kayseri'de daha önce yapılan çalışmalarda: 1991'de %16.3 IgG, %4.6 IgM, %3.9 hem IgG hem de IgM¹¹; 2000'de %36.4 IgG, %0.8 IgM¹²; 2009'da %30.46 IgG, %0.53 IgM, %2.41 hem IgG hem de IgM¹³; 2010'da ise %32.01 IgG, %0.45 IgM ve %2.34 hem IgG hem de IgM¹⁴ seropozitifliği bildirilmiştir.

Tayşi ve ark.¹⁵ gebelerde yaptıkları bir çalışmada; IgG ve IgM pozitif olan 47 hastanın 21 (%44.7)'inin düşük, 10 (%21.3)'ünün şüpheli avidite; IgM negatif IgG pozitif olan 19 hastanın 4 (%21,1)'ünün düşük 7 (%36.8)'sinin ise şüpheli sınırlarda aviditeye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Yazar ve ark.¹⁶, anti-*T. gondii* IgG antikorları pozitif olan 695 gebeden 492 (%70.8)'sinde yüksek avidite, 33 (%4.7)'ünde düşük avidite, 170 (%24.5)'inde ise şüpheli sınırlarda avidite belirlemişlerdir. Yüksek avidite belirledikleri hastaların 9'unun; düşük avidite belirledikleri hastaların 8'inin; şüpheli sınır avidite belirledikleri hastaların ise 2'sinin IgM pozitif olduğunu ve ayrıca IgM negatif olarak değerlendirdikleri 25 hastada düşük avidite, 168 hastada ise şüpheli sınırlarda avidite belirlediklerini bildirmişlerdir. Bahar ve ark.¹⁷ ise, anti-*T. gondii* IgG antikorları pozitif olan 31 gebede IgG-avidite testi çalışmışlar ve 14 (%45.2)'ünde yüksek avidite, 9 (%29)'unda düşük avidite, 8 (%25.8)'inde ise şüpheli sınırlarda avidite belirlemişlerdir. Iqbal ve Khalid¹⁸ yapmış oldukları bir çalışmada 224 gebe kadının ilk trimesterde aldıkları kan örneklerinde IgG/IgM antikorlarını ve IgG-avidite Vitek Immuno Diagnostic Assay System (VIDAS) kullanarak çalışmışlar. 119 (%53.1)'u IgG ve 31 (%13.8)'i IgM pozitif bulunan kadınların 9 (%29)'unda ve IgM negatif olanların 7 (%3.7)'sinde düşük avidite bulunduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca IgM pozitif olan 31 (%13.8)

kadının 19 (%61.3)'ünde yüksek avidite tespit etmişlerdir. Yazar ve ark.¹⁸ yapmış oldukları başka bir çalışmada ise anti-*T. gondii* IgG antikorları pozitif bulunan 831 gebede IgG-avidite testi çalışmışlar, olguların 641 (%77.1)'inin yüksek avidite, 43 (%5.2)'ünün düşük avidite, 147 (%17.7)'sinin ise şüpheli sınırlarda avidite değerlerine sahip olduğunu bildirmişler. Düşük veya şüpheli sınırlar içerisinde avidite değerlerine sahip olan toplam 190 gebenin 53'ünde anti-*T. gondii* IgM antikorlarının pozitif, 1'inde +/-, 138'inde ise negatif olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada son iki yıllık periyotta toxoplasmosis ön tanısı ile müracaat eden 1581 hastanın 456 (%28.8)'sında IgG, 8 (%0.5)'inde IgM, 79 (%5)'ünde ise hem IgG hem de IgM seropozitifliği saptanmıştır. Elde edilen bu veriler ülkemizde ve şehrimizde daha önce yapılmış olan diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Anti-*T. gondii* IgG antikorları tespit edilen 535 hastanın 13'ünde düşük, 56'sında şüpheli sınırlarda, 466'sında ise yüksek avidite belirlenmiştir. IgM pozitif olan 79 hastanın 52'sinin yüksek, 9'unun düşük, 16'sinin ise şüpheli sınırlarda aviditeye sahip oldukları belirlenmiştir. Ayrıca IgM negatif olarak değerlendirilen 4 hastada düşük avidite, 18 hastada ise şüpheli sınırlarda avidite belirlenmiştir.

Antikorların antijenlere olan afinitesi başlangıçta düşükken, ilerleyen hafta ve aylarda artmaktadır. Antikorların bu özelliğinden yararlanılarak çalışılan IgG-avidite testi, hastalığın geçmişi hakkında bilgi vermektedir. Söz konusu testin çalışılmayıp sadece IgG ve IgM değerlerine bakılarak yorum yapıldığında gebelik esnasında geçirilmiş fakat IgM değerleri negatifleşmiş hastaların eski enfeksiyona sahip oldukları düşünülerek kongenital enfeksiyon riskinin olmadığı hatasına düşülmesi ihtimali vardır. Bilindiği gibi

IgM antikor titreleri parazitin alınmasını takiben ilk üç ay içerisinde düşmeye başlamaktadır ve bu sırada IgG antikorları da pozitifleşmiştir. Uzamış IgM pozitifliğine sahip hastalarda yüksek avidite belirlenebildiği gibi gebeliğin başlangıcında Toxoplasma serolojisi yapılmayan hastalarda IgM negatif bulunsu bile düşük IgG aviditesi tespit edilebilir. Çalışmamızda düşük avidite değerlerine IgM pozitif olan grupta daha sık rastlanmakla birlikte IgM negatif grupta da rastlanmıştır. IgM negatif IgG pozitif olup düşük IgG aviditesi belirlenen 4 hastamız mevcuttur. Söz konusu hastalar akut enfeksiyon kabul edilerek ilgili ana-bilim dalı tarafından gerekli takip ve tedavileri yapılmıştır. Bu da, daha önceki çalışmalarda da vurgulandığı gibi^{18,19} IgG seropozitifliği olan bütün gebelerde, IgM sonucuna bakılmaksızın IgG-avidite testinin yapılması gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, genellikle asemptomatik olan bu enfeksiyon açısından özellikle gebeler ile immün yetmezlikli bireylerin tanınması ve sonuca göre hastaların konu hakkında bilgilendirilmesi gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Gürüz Y, Özcel MA:** Toxoplasmosis. In, Özcel MA, Özcel MA, Özbel Y, Ak M (Eds): Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları. pp. 141-189, Meta Basım, İzmir, 2007.
- Mor N, Arslan MÖ:** Kars yöresindeki koyunlarda *Toxoplasma gondii*'nin seroprevalansı. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 13 (2): 165-170, 2007.
- Kuk S, Özden M:** Hastanemizde dört yıllık *Toxoplasma gondii* seropozitifliğinin araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 31 (1): 1-3, 2007.
- Tanyüksel M, Gün H, Erdal N:** Toxoplazmosis tanısında serolojik testlerin karşılaştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 18 (3): 266-276, 1994.
- Yiğit N, Aktaş AE, Uslu H, Aydın F, Babacan M:** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen Toxoplazmosis şüpheli hasta serumlarında *Toxoplasma gondii* antikorlarının araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 24 (1): 22-24, 2002.
- Sütçü A, Tuncer İ, Kuru C, Baykan M:** Konya ve çevresinde *Toxoplasma gondii* IgM ve IgG prevalansı. *Türkiye Parazitol Derg*, 22 (1): 5-7, 1998.
- Güneş H, Kaya S, Çetin ES, Taş T, Demirci M:** Reprodüktif çağıdaki kadınlarda toksoplazmozis seroprevalansı. *S.D.Ü. Tıp Fak Derg*, 15 (2): 104-106, 2008.
- Türk M, Güngör S, Bayram D, Bilgin N, Er H, Kurultay N, Türker M:** İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesine bir yılda başvuran Toxoplazmosis şüpheli hastaların ELISA yöntemi ile taranması. *Türkiye Parazitol Derg*, 28 (2): 80-82, 2004.
- Poyraz Ö, Özçelik S, Gökoğlu M:** Toksoplazmozis ön tanılı hastalarda bir yıllık *T. gondii* IgG ve IgM bulguları. *Türkiye Parazitol Derg*, 17 (1): 24-27, 1993.
- Tekay F, Özbek E:** Çiğ köftenin yaygın tüketildiği Şanlıurfa ilinde kadınlarda *Toxoplasma gondii* seroprevalansı. *Türkiye Parazitol Derg*, 31 (3): 176-179, 2007.
- Kılıç H, Şahin İ, Kumandaş S, Kaya E:** Toxoplazmosis ön tanılı hastalarda ELISA ile *Toxoplasma gondii* antikorlarının araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 15 (3-4): 20-23, 1991.
- Yazar S, Karagöz S, Altunoluk B, Kılıç H:** Toxoplazmosis ön tanılı hastalarda Anti-*Toxoplasma gondii* antikorlarının araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 24 (1): 14-16, 2000.
- İnci M, Yağmur G, Aksebzeci T, Kaya E, Yazar S:** Kayseri'de kadınlarda *Toxoplasma gondii* seropozitifliğinin araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 33 (3): 191-194, 2009.
- Yaman O, Çetinkaya Ü, Hamamcı B, Yazar S, Şahin İ:** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalına müracaat edenlerde Anti-*Toxoplasma gondii* antikorlarının araştırılması. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 19 (2): 119-124, 2010.
- Tayşi BN, Yücel A, Aybay C:** IgG Avidite testinin toxoplasma antikor kinetiği yönünden değerlendirilmesi. *Mikrobiol Bült*, 34, 355-363, 2000.
- Bahar İ.H, Karaman M, Kırdar S, Yılmaz Ö, Celiloğlu M, Mutlu D:** Gebelikte Toxoplazmosis tanısında Anti-*Toxoplasma gondii* IgM, IgG, IgA antikor ve IgG Avidite testlerinin birlikteliği ve önemi. *Türkiye Parazitol Derg*, 29 (2): 76-79, 2005.
- Iqbal J, Khalid N:** Detection of Acute *Toxoplasma gondii* infection in early pregnancy by IgG Avidity and PCR analysis. *J Med Microbiol*, 56 (11): 1495-1499, 2007.
- Yazar S, Hamamcı B, Çetinkaya Ü, Şahin İ:** Anti-*Toxoplasma gondii* IgG seropozitif gebelerde IgG-Avidite değerleri. *Yüzyıllık Tecrübe; Toxoplasma gondii Uluslararası Katılım Sempozyum ve Workshop*, İzmir/TURKEY, 17-20 Mart, 2010.
- Yazar S, Yaman O, Şahin İ:** *Toxoplasma gondii* seropozitif gebelerde IgG-Avidite sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitol Derg*, 29 (4):221-223, 2005.