

## Bir üçüncü basamak hastanede *Toxoplasma gondii* IgG avidite test istem ve sonuçlarının değerlendirilmesi

### *Evaluation of the Toxoplasma gondii IgG Avidity request and results in a tertiary care hospital*

Serdar Güngör<sup>1</sup>, Ayşegül Aksoy Gökmen<sup>2</sup>, Berrin Uzun<sup>1</sup>, Hüseyin Hakan Er<sup>1</sup>, Bayram Pektaş<sup>1</sup>, Ali Ahmet Kilimcioğlu<sup>3</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Toksoplazmozis, *Toxoplasma gondii* (*T.gondii*) tarafından oluşturulan ve değişik klinik bulgularla seyreden parazitik enfeksiyondur. Enfeksiyonun laboratuvar tanısında *T. gondii*'ye karşı oluşan IgG ve IgM antikorlarını belirleyen serolojik testler yaygın olarak kullanılmaktadır. Özgül IgM antikorlarının enfeksiyonun başlangıç döneminde saptanamadığı, reaktivasyonlu bireylerde IgM antikorlarının yükselmediği durumlarda veya özellikle gebelerde IgM pozitifliğinde tanıda enfeksiyonun başlangıcını belirleyici IgG avidite testine gereksinim duyulmaktadır. Bu çalışmada; avidite test sonuçlarının değerlendirilmesi ve bu testin *T. gondii* enfeksiyonunda algoritmik yerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Bu çalışmada; seroloji laboratuvarına 1 Ocak 2013-31 Aralık 2013 yılında tüm klinik ve servislerden istenen avidite test sonuçları değerlendirilmiştir. Toplam 84 anti- *T. gondii* IgG avidite isteği yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastalarda anti- *T. gondii* IgG avidite kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile avidite değeri araştırılmıştır. Anti- *T. gondii* IgG ve IgM antikor testleri ticari kit ile ELISA yöntemiyle çalışılmıştır.

**Bulgular:** 61 istek yüksek avidite %72.6, 13 istek düşük avidite (%15.5), iki istek ara değer (%2.4), 8 istek gereksiz avidite isteği (avidite negatif) olarak değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Toksoplazmozis şüpheli olgularda öncelikle anti-*T. gondii* IgG ve IgM testi yapılması, bu test sonuçlarının hastanın klinik durumuna ve/veya gebelerin hamileliğin kaçınıcı haftasında olduğuna göre değerlendirilerek yalnız uygun olgulardan IgG avidite test istemi yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Toksoplazmozis, *Toxoplasma gondii*, IgG avidite testi, İzmir

#### ABSTRACT

**Objective:** Toxoplasmosis is a parasitic infection caused by *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) with various clinical outcomes. Serological tests determining IgG and IgM produced against *T. gondii* are widely used for laboratory diagnosis of the infection. IgG avidity test identifying the infection initiation in diagnosis is required when specific IgM antibodies are not able to be detected in early period of infection, IgM antibodies in patients with reactivation are not increased or especially in pregnant with IgM positivity. In this study, it was aimed to evaluate avidity test results and to determine the algorithmic place of this test in *T. gondii* infection.

**Methods:** In this study, avidity test results requested from all of the clinics and services from serology laboratory in 1 January 2013-31 December 2013 were included. Totally, 84 anti-*T. gondii* IgG avidity was requested. The avidity value was researched by ELISA method using anti-*T. gondii* IgG avidity kit in patients included in this study. Anti-*T. gondii* IgG and IgM antibody tests were performed by ELISA method using commercial kit.

**Results:** 61, 13 and 2 requests were evaluated as high avidity 72.6%, low avidity 15.5% and intermediate value 2.4%, respectively, while 8 requests were unnecessary.

**Conclusion:** It was concluded that primarily anti-*T. gondii* IgG and IgM tests should be performed in suspicious cases in terms of toxoplasmosis and the IgG avidity tests should be requested from only suitable cases after the evaluation of the test results according to clinic table of the patients and/or the week of pregnancy. *J Clin Exp Invest* 2014; 5 (2): 246-249

**Key words:** Toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, IgG avidity test, İzmir

<sup>1</sup> Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

**Correspondence:** Serdar Güngör,

Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye Email: drserdargungor@yahoo.com

Received: 29.01.2014, Accepted: 03.03.2014

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2014, All rights reserved

## GİRİŞ

Toksoplazmozis, *Toxoplasma gondii* (*T.gondii*) tarafından oluşturulan ve değişik klinik bulgularla seyreden parazitik enfeksiyondur. İnsana bulaşma daha çok enfekte kedi dışkısı ile kontamine yiyecek ve içeceklerin alınmasıyla, ara konakların kistli etlerinin az pişmiş ya da çiğ olarak yenmesiyle, çiğ yumurta veya çiğ süt içilmesi ile olduğu gibi kan transfüzyonu, organ transplantasyonu ya da transplasental yolla olabilmektedir [1-4]. Serolojik bulgular insanın parazitle temasının yüksek oranda olduğunu gösteriyorsa da hastalık tablosu oldukça düşük orandadır. Primer enfeksiyon sağlıklı erişkinlerde %90 asemptomatik seyrederken; %10 oranında ise hafif, kendini sınırlayan nezle benzeri belirtiler ve ağrısız lenfadenopati ile seyredebilir. Transplantasyon, AIDS, malignite gibi nedenlerle hücrenel veya humoral yanıtın baskılandığı durumlarda genellikle reaktivasyon sık görülür. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda reaktivasyon genellikle meningoensefalit, beyinde yer tutan lezyon, pnömoni ve yaşamı tehdit eden dissemine enfeksiyon formundadır. Tanı ve tedavide gecikme mortalite ve morbiditeyi artırır [5,6].

Konjenital toksoplazmozis ise gebelikten önceki 6-8 hafta içinde veya gebelik esnasında *T.gondii* enfeksiyonu geçiren annelerin çocuklarında gelişen klinik formdur. Enfeksiyon transplasental olarak fetusa geçebildiğinden, fetusta enfeksiyon gelişme riski ve şiddeti enfeksiyonun geliştiği trimestere bağlıdır. Fetusa geçiş riski ilk trimesterde ortalama %25,2. trimesterde %30-54, son trimesterde bu oran %65'e çıkmaktadır [7-9]. Fetal enfeksiyon riski gebelik ilerledikçe artmakta ancak klinik tablo erken dönemde göre daha ağır seyretmektedir. Hastalık yenidoğanda tespit edildiğinde hidrosefali, intrakranial kalsifikasyon, koryoretinit, ateş, hipotermi kusma anemi, sarılık döküntü, trombositopeniye bağlı peteşiler, ensefalit, pnömoni mikrosefali, mikroftalmi, sağırılık, lenfadenopati ve hepatosplenomegaliye rastlanabilir. Konjenital toksoplazmozis gebelerde spontan düşüklere, ölü doğumlara ve erken doğumlara neden olmaktadır [4,7].

İnfeksiyonun laboratuvar tanısında *T. gondii*'ye karşı oluşan IgG ve IgM antikorlarını belirleyen ve ticari kitleri de kolaylıkla temin edilebilen serolojik testler yaygın olarak kullanılmaktadır. Özgül IgM antikorlarının enfeksiyonun başlangıç döneminde saptanamadığı, reaktivasyonlu bireylerde IgM antikorlarının yükselmediği durumlarda veya özellikle

gebelerde IgM pozitifliğinde tanıda enfeksiyonun başlangıcını belirleyici IgG avidite testine gereksinim duyulmaktadır [7-9]. Avidite testleri bir antikor molekülünün multivalan bir antijenle bağlanma kuvveti olup *T. gondii*'ye özgü IgG antikorlarının aviditesinin ölçülmesine dayanmaktadır. Antijenle ilk karşılaşmada primer enfeksiyonda etkene karşı oluşan IgG antikorları önceleri düşük avidite gösterirken daha sonra olgunlaşarak yüksek avidite kazanırlar. Yüksek ve düşük avidite testleri; özellikle gebe kadınlarda, immunsupresif hastalarda, akut enfeksiyonda, reaktivasyon-reenfeksiyonda ayırıcı tanı koymada önemli ve yol göstericidir [9-15].

Bu çalışmada; seroloji laboratuvarında 2013 yılında tüm klinik ve servislerden istenen avidite test sonuçlarının değerlendirilmesi ve bu testin *T. gondii* enfeksiyonunda algoritmik yerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## YÖNTEMLER

Bu çalışmada 1 Ocak 2013- 31 Aralık 2013 Seroloji laboratuvarına toplam 84 anti- *T. gondii* IgG avidite isteği yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastalarda anti *T.gondii* IgG avidite kiti (DIA. PRO, İtalya) kullanılarak ELISA yöntemi ile avidite değeri araştırılmıştır. Avidite indeksi  $\leq 20$  düşük avidite, 21-29 arası ara değer,  $\geq 30$  yüksek avidite olarak değerlendirilmiştir. Anti- *T. gondii* IgG ve IgM antikor testleri ticari kit ile (Immulite® 2000 xpi™, Siemens, Almanya) ELISA yöntemiyle çalışılmıştır.

## BULGULAR

Ocak 2013-Aralık 2013 tarihleri arasında Seroloji laboratuvarına *Toxoplasma* avidite test istemiyle gelmiş istek sayısı 84 idi. Olguların çoğunun (n=61, %72,6) yüksek aviditeli IgG antikorlarına sahip olduğu görülmüştür. Tüm avidite istemi yapılan olgu sayılarının avidite indeksine göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu isteklerin 8 (%9,5) tanesi anti-*T. gondii* IgG testi negatif olarak saptandığından aviditeleri değerlendirilmemiştir. 18 isteğin ise anti- *T. gondii* IgG ve IgM antikor test isteği yoktu. 58 isteğin ise anti- *T. gondii* IgG ve IgM antikor test isteği eş zamanlı istenmişti.

İstemlerin 30'u kadın hastalıkları ve doğum, 20'si intaniye polikliniğinden, 7'si dahiliye, 7'si göz, 6'sı kulak burun boğaz, 14'ü ise diğer kliniklerden yapılmıştı.

**Tablo 1.** Avidite test istemi yapılan olgu sayılarının avidite indeksine göre dağılımı

Avidite indeksi	IgM (+) IgG (+) n	IgM(-) IgG (+) n	IgM (-) IgG (-) n	IgM ve IgG isteği yok n	Toplam n (%)
Düşük	10	1	-	2	13 (15,5)
Yüksek	20	25	-	16	61 (72,6)
Ara değer	-	2	-	-	2 (2,4)
Avidite testi çalışılmadı	-	-	8	-	8 (9,5)
Toplam	30	28	8	18	84 (100)

## TARTIŞMA

Toksoplazmozis dünyada önemli bir halk sağlığı problemidir. toksoplazmozis enfeksiyonları birçok hastalığı taklit etmesi, toksoplazmozise ait tipik klinik bulgu olmaması klinik tanıyı güçleştirmektedir [5,8,10,11]. Toksoplazmozis enfeksiyonlarında asıl sorun gebeler ve immün yetmezlikli kişilerdir. Gebede görüldüğünde düşüklere, erken doğumlara, yeni doğanda konjenital toksoplazmozise, immün yetmezlikli kişilerde meningoensefalit, koryoretinit gibi kliniğe neden olmaktadır [12,13].

Enfeksiyonun laboratuvar tanısında anti- *T. gondii* IgG ve IgM antikorlarını belirleyen ELISA testleri kullanılmaktadır. IgG antikorları genellikle enfeksiyonun ikinci haftasında belirir, 6-8 haftalarda pik yapar ve ömür boyu pozitif kalır. IgM antikorları ise son zamanlardaki enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilir ve ELISA ile iki hafta içinde saptanabilir [1,9]. Primer enfeksiyonda anti-*T.gondii* IgM tipi antikorlarının saptanmasına dayalı serolojik tanıda çeşitli sorunlar görülmektedir. IgM tipi antikorlar sıklıkla akut enfeksiyonda belirlenenden daha erken kaybolmakta veya özellikle reenfeksiyon-reaktivasyon durumlarında serumda aylar yıllar boyunca saptanabilmektedir [13]. Anti- *T. gondii* IgM antikorlarının enfeksiyonun başlangıç döneminde saptanmadığı, konjenital toksoplazmozisli ve reaktivasyonlu bireylerde Ig M antikorlarının yükselmediği durumlar da olabilir. Bu nedenle tanıda karmaşıklık ve mevcut enfeksiyonun eski enfeksiyondan ayrımını sağlamak amacıyla ELISA testlerinin yanında avidite testleri geliştirilmiştir. Avidite testleri gebe kişiler başta olmak üzere immunsuprese kişilerde, otoimmün hastalıklarda ve özellikle lenfadenomegali ve retinit ön tanısıyla gelen hastalarda tek bir serum örneğinde enfeksiyonun zamanı ve tanısında yol göstericidir [1,6,7,9,13].

Bu çalışmada; Ocak 2013-Aralık 2013 tarihleri arasında Seroloji laboratuvarına anti-Toxoplasma gondii Ig G avidite test istemiyle gelmiş istek sayısı 84 idi. 61 istek yüksek avidite %72,6, 13 istek dü-

şük avidite (%15,5), iki istek ara değer (%2,4), sekiz istek gereksiz avidite isteği (avidite negatif) olarak değerlendirildi.

18 avidite test isteği, anti-*T. gondii* IgG ve IgM antikor test isteği olmadan yalnızca avidite isteği olan isteklerdi. Bu testlerden ikisi düşük aviditeli, 16'sı yüksek aviditeli testlerdi. Bizim test kitimize göre yüksek avidite enfeksiyonun 16 haftadan önce geçirildiğini göstermektedir ve tek bir serum örneğinde avidite yüksekliği tanı için yeterlidir. Düşük avidite ise tek başına istendiğinde enfeksiyonun kesin kanıtı değildir. Bazı bireylerde enfeksiyonda tekrarlayan uzun süre düşük veya sınır düzeyde avidite elde edilebilmektedir. Bu nedenle avidite testi yüksek aviditeli antikorları belirlemede yararlı bir doğrulayıcı testi olmasına karşın düşük ya da sınırda avidite sonuçları yanlış yorumlanabileceğinden tek başına doğrulayıcı test olarak kullanılmaması önerilmektedir [4,7,12,13].

58 avidite test isteğinin ise anti-*T.gondii* IgG ve IgM istemi birlikte yapılmıştı. Bu isteklerden 45 yüksek aviditeli isteğin 20'sinde pozitif IgM değeri, yalancı veya uzamış IgM olarak değerlendirildi. 11 düşük aviditeli isteğin 10'unda anti- *T.gondii* IgM ve IgG birlikte seropozitifliği saptandı. Bu istekler akut enfeksiyon olarak, 16 hafta içinde geçirilmiş *T. gondii* enfeksiyonu lehine değerlendirildi. Düşük aviditeli IgM negatif bir olgunun uzamış düşük avidite olabileceği düşünüldü. Anti-*T. gondii* IgM negatif, IgG pozitif olan düşük aviditeli ve ara değerde olan üç isteğe avidite sonucu ile karar vermek yanlış olduğundan test tekrarı önerildi [4].

Sekiz avidite test isteğinin anti-*T. gondii* hem IgG hem IgM antikoru negatif idi. *T. gondii* serolojisi negatif olan hastalara avidite test isteği yapılmamalıdır. Bu nedenle sekiz avidite isteği gereksiz istek olarak değerlendirildi. Özellikle Kadın Doğum kliniğinde hekimin hem gebe hem de fetus açısından değerlendirme yapmak zorunda olmasının test isteklerinin gereğinden fazla yapılmasına neden olduğu görülmektedir. Fetusu etkileyecek enfeksiyon

etkenlerini atlamamak için gereğinden fazla istek yapılarak test maliyetlerinin arttırıldığı görülmüştür [16].

Kadın doğum polikliniğinden olan isteklerde amaç gebelerde seropozitifliği belirlemek, seronegatif ise *Toxoplasma* enfeksiyonu bulaşını önlemek için gerekli önlemleri almak ve düşük avidite durumlarında enfeksiyonun zamanını belirleyerek abortus kararını veya tedavi vermek amaçtır. Diğer kliniklerden olan isteklerde lenfadenomegali ön tanısıyla avidite istekleri yapılmıştır. *Toxoplasma* enfeksiyonları en sık asemptomatik lenfadenomegali ile kendini göstermekte ve birçok hastalıkla karıştığından hastaları endişelendirmektedir. Bu nedenle lenfadenomegali etyolojisini araştırmak ve ayırıcı tanıda *toxoplasma* enfeksiyonunu atlamamak için toksoplazmozis avidite istekleri yapılmaktadır [4,5]. Özellikle gebeliğin ilk trimesterinde, ELISA ile IgM negatif ve IgG pozitif sonucu olan vakalarda, yüksek avidite sonuçlarının, enfeksiyonun en az 3-4 ay önce geçirilmiş olduğunu gösteren güvenilir bir yöntem olduğu tespit edilmiştir. Ancak düşük veya şüpheli avidite sonuçlarını, tek başına veya tek bir sonuçla değerlendirmenin yanlış yorumlara neden olabileceği de unutulmamalıdır [17].

Yazar ve arkadaşları [4] 695 toksoplazma seropozitif gebede yaptıkları araştırmada, %4,7 olguda düşük avidite %70,8 olguda yüksek avidite, ve %24,5 olguda şüpheli sınırlarda avidite değeri tespit etmişlerdi. Bahar ve ark'ları [8] Dokuz Eylül Üniversitesi'nde yapmış olduğu çalışmada ise anti *T. gondii* IgG avidite testi uygulanan 31 gebeden dokuzunda (%29,1) düşük avidite, 14 ünde yüksek avidite (45.1), sekizinde (%25,8) sınırdan saptanmıştır. Bizim çalışmamızda yukarıdaki oranlara benzer olarak 13 istek düşük avidite (%15,5), yüksek avidite %72,6, iki istek ara değer (%2,4) olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak üçüncü basamak olan hastanemizde bile hekimlerin yanlış tedavi yapmamak kaygısıyla gereksiz avidite test istemleri yapabildiği görülmüştür. Bu toksoplazmozis şüpheli olgularda öncelikle anti-*T. gondii* IgG ve IgM testi yapılması, bu test sonuçlarının hastanın klinik durumuna ve/veya gebelerin hamileliğin kaçınıcı haftasında olduğuna göre değerlendirilerek yalnız uygun olgulardan IgG avidite test istemi yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Bölük S, Özyurt BC, Girginkardeşler N, Kilimcioğlu AA. Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Parazitoloji laboratuvarına 2006-2010 yıllarında toksoplaz-

- mozis şüphesi ile başvuran hastaların serolojik sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türkiye Parazit Derg* 2012;36:137-141.
2. Altıntaş N, Yolasığmaz A, Yazar S, Şakru N. İzmir ve çevresindeki yerleşim bölgelerinde yaşayan insanlarda *Toxoplasma* antikorlarının araştırılması. *Türkiye Parazit Derg* 1998;22:229-232.
3. Foulon W, Naessens A, Leuwers S, et al. Impact of primary prevention on the incidence of toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gyneco* 1998;72:363-366.
4. Yazar S, Yaman O, Şahin İ. *Toxoplasma gondii* seropozitif gebelerde Ig G-Avidite sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türkiye Parazit Derg* 2005;29:221-223.
5. Sunay T, Süoğlu Y, Katırcıoğlu OS, ve ark. Baş-boyunda *Toxoplasma* lenfadeniti. *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1995;3:272-275.
6. Akarsu GA. Toksoplazmoz tanısı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2008;61:180-190.
7. Okyay AG, Karateke A, Yula E, ve ark. Hatay yöresindeki gebelerde toksoplazmoz IgG seroprevalansı ve avidite testinin tanıya katkısı. *J Turk Obstet Gynecol* 2013;10:160-164.
8. Bahar İH, Karaman M, Kırdar S, ve ark. Gebelikte toxoplasmosis tanısında anti-*Toxoplasma gondii* IgM, IgG, IgA antikor ve IgG avidite testlerinin birlikteliği ve önemi. *Türkiye Parazit Derg* 2005;29:76-79.
9. Özdemir R, Er H, Baran N, et al. *Toxoplasma gondii* IgG- IgM antikorları pozitif gebelerde IgG avidite sonuçlarının değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2008;22:219-222.
10. Mantoya JG, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth edition, Churchill Livingstone, Volume 2, Chapter 268, p:2858-2888.
11. Poyraz Ö, Özçelik S, Gököğlu M. Toxoplasmosis ön tanılı hastalarda bir yıllık *Toxoplasma gondii* IgG ve IgM bulguları. *Türkiye Parazit Derg* 1993;17:24-27.
12. Yazar S, Kuk S, Çetinkaya Ü, ve ark. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Parazitoloji Laboratuvarına müracaat eden hastalarda anti-*Toxoplasma gondii* antikorlarının değerlendirilmesi. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2012;18 (Suppl-A):89-92.
13. Ziver T, Yüksel P, Aslan M, ve ark. *Toxoplasma gondii*, Sitomegalovirus ve Rubella İnfeksiyonlarının Tanısında Avidite Testleri: Ocak 2008-Aralık 2009 tarihleri arasındaki sonuçların değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 2010;23:105-109.
14. Kutlu SS, Çelikbaş AK. İnfeksiyon hastalıklarında Ig G avidite testinin değeri. *İnfeksiyon Dergisi* 2003;17:365-368.
15. Çolak D. İnfeksiyon hastalıklarının tanısında Ig G avidite testleri. *Ankem Derg* 2001;15:621-624.
16. Gökmen AA, Zeytinoğlu A. Klinik viroloji-seroloji laboratuvarından istenilen gereksiz testlerin değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi* 2012;51:157-161.
17. Çiçek A. Ç, Duygu F, İnakçı İ. H, et al. Investigation of *Toxoplasma gondii* antibodies with ELISA among women of childbearing age in Şanlıurfa province: A three years evaluation *J Clin Exp Invest* 2012;3:61-65.