

ARAŞTIRMA

Gebelerde toxoplasma gondii seropozitifliğinin ve
IgG-Avidite sonuçlarının değerlendirilmesi

Evaluation of toxoplasma gondii seropositivity and the results of IgG Avidity test in pregnant women

Ayşe Gül Ergün, Tuba Öztürk, Esra Çiftçi, Ayşe Aynalı
Süleyman Önal, Selçuk Kaya

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Isparta, Türkiye.

Özet

Amaç: Toxoplasma gondii zorunlu bir hücre içi parazittir. Genellikle asemptomatik seyretmekle beraber, konjenital olarak enfekte olmuş yeni doğan ve immün yetmezliği olanlarda hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Bu çalışmada, retrospektif olarak gebelerde T. gondii seropozitifliğini saptamak ve IgG ve IgM antikor pozitifliğinin IgG avidite ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Materyal-Metot: Ocak 2008 –Aralık 2011 tarihleri arasında kadın doğum polikliniğine başvuran gebe kadınlardan Toksoplasma gondii IgM, IgG ve IgG avidite istemi ile Süleyman Demirel Üniversitesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen kan örnekleri sonuçları incelendi. Kan örneklerinde Anti-Toksoplasma gondii IgG ve IgM antikorları Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), IgG avidite testi ise ELFA tekniği ile çalışıldı. IgG avidite çalışmasında test prosedürüne göre \geq % 30 yüksek avidite, % 21-29 ara değer, \leq % 20 düşük avidite olarak değerlendirildi.

Bulgular: 726 serum örneğinin 39 (%5,4)'unda Toksoplasma IgM ve 165 (% 22,7)'inde Toksoplasma IgG pozitifliği tespit edildi. IgG ve IgM pozitif 25 hastanın 24'ü yüksek avidite değerine, 1'i ise düşük avidite değerine sahipti.

Tartışma: Gebelerde toksoplazmosis tanısında serolojik parametreler gelişecek konjenital enfeksiyonların önlenmesi için önemli olup, Ig G avidite testi gibi ek yöntemler arada kalınan şüpheli durumların netleştirilmesinde klinisyene yol gösterici bir metot olarak gözükmektedir.

Anahtar kelimeler: Toxoplasma gondii, avidite, gebelik.

Abstract

Objective: Toxoplasma gondii is a mandatory intracellular parasite. Generally asymptomatic, but it can lead to life-threatening infections at congenitally infected newborns and immunocompromised patients. In this study, we aimed to identify the T. gondii seropositivity at pregnant women and to evaluate the relationship between IgG and IgM antibody positivity with IgG avidity, retrospectively.

Material-Method: Serum sample results which sent from the Obstetrics and Gynaecology Outpatient Clinic to the Microbiology Laboratory of Süleyman Demirel University for the request of Toxoplasma gondii IgM, IgG and IgG avidity determinations in pregnant women were investigated between January 2008 and December 2011. Anti-Toxoplasma gondii IgG and IgM antibodies in blood samples were studied using Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) and, IgG avidity test was studied using the ELFA technique. For the IgG avidity test procedure, results were assessed as: \geq 30% high avidity, 21-29% intermediate and, \leq 20% low avidity.

Results: In 726 serum samples, Toxoplasma IgM and IgG positivities were detected in 39 (5.4%) and 165 (22.7%) samples, respectively. In the 25 IgG and IgM positive patients, 24 had high-avidity and 1 had low avidity.

Discussion: Serological parameters are important for the diagnosis of toxoplasmosis in pregnant women for the prevention of congenital infections that would develop; additional methods, such as IgG avidity test exposures together, seem to be the methods for guiding the clinician to reveal suspicious situations.

Key words: Toxoplasma gondii, avidity, pregnancy.

Giriş

Toxoplasma gondii zorunlu bir hücre içi parazittir ve dünyadaki insan nüfusunun çoğu bu parazit ile enfekte vaziyettedir. Ancak immün sistemi sağlam kişilerde hastalık %90 oranında asemptomatik olarak geçirilmekte ve genellikle herhangi bir rahatsızlık oluşturmadan iyileşmektedir (1).

Bununla birlikte, konjenital olarak enfekte olmuş bebek, yeni doğan ve immün yetmezliği olanlar gibi belli kesimlerde, ağır, hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilen bir parazittir. Primer toksoplazmosisin gebeliğin ilk trimestirinde oluşması halinde fetüse geçiş riski ortalama

% 25 iken, son trimestirde bu oran % 65'e çıkmaktadır (2). Konjenital enfeksiyon insidansı ve ağırlığı annenin hastalığı geçirdiği trimestire göre değişmektedir. Fetal enfeksiyon riski gebelik ilerledikçe artmakta (doğuma yakın % 90-100); ancak klinik tablo erken gebelik dönemlerinde alınan enfeksiyonlarda daha ağır olmaktadır (3). Hastalığın rutin laboratuvar tanısında; uygulama kolaylığı, düşük maliyeti ve yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle ELISA yöntemiyle özgül antikorlar aranmaktadır. T. gondii' ye karşı oluşan IgG, IgM, IgA antikorlarını belirleyen testler sıklıkla kullanılmaktadır (4). İmmünglobulin M antikorlarının enfeksiyondan sonra pozitifliğinin uzun sürmesi nedeniyle mevcut seropozitifliğin yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyona bağlı olup olmadığı konusunda yetersiz kalabilmektedir. Anti-T. gondii antikorlarının avidite değerlerinin özellikle gebeliğin ilk trimestirinde IgG ve IgM antikorları ile beraber belirlenmesi eski veya yeni enfeksiyon ayrımının yapılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (5). IgG avidite testi, özgül IgG'nin multivalan toksoplazma antijenine bağlanma gücünü temel almaktadır. Antijenle ilk temasın yaşandığı primer enfeksiyon sırasında bu etkene karşı oluşan IgG antikorları önceleri düşük avidite gösterirken daha sonraki haftalarda ve aylarda avidite artmaktadır. Primer bir enfeksiyonda, serolojik olarak IgM pozitifliği ile birlikte IgG serokonversiyonu tanıda gösterilmelidir. Ancak, re-enfeksiyonlar sırasında ya da primer enfeksiyondan uzun süre sonra IgM' nin serumda saptanması yorum sıkıntılarına neden olmaktadır (6). Bu tanısal sıkıntılar, serum örneğinde IgG avidite ölçümünün yapılması ile ortadan kalkmaktadır.

Şekil 1: Toxoplasma gondii Ig M ve Ig G dağılımı

	Ig G (-)	Ig G (+)	Toplam
Ig M (-)	555 (%76,4)	132 (%18,2)	687 (%94,6)
Ig M (+)	6 (%0,8)	31 (%4,3)	37 (%5,1)
Borderline	0 (%0)	2 (%0,3)	2 (%0,3)
Toplam	561 (% 77,3)	165 (% 22,7)	726

Ayrıca IgM pozitifliğinin gerçek bir primer enfeksiyonu gösterip göstermediği, IgG avidite ölçümü ile desteklenebilmektedir. Bu ayırım özellikle gebe kadınlarda ve immünsüpresif hastalarda klinik değer taşımaktadır (7).

Bu çalışma retrospektif olarak gebelerde T. gondii seropozitifliğini saptamak ve IgG ve IgM antikor pozitifliğinin IgG avidite ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Materyal-Metot

Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına 1 Ocak 2008 – 30 Aralık 2011 tarihleri arasında Toksoplazma gondii IgM, IgG ve IgG avidite istemi ile gönderilen kan örnekleri sonuçları retrospektif olarak incelendi. Kan örnekleri, rutin gebelik takibi veya değişik şikâyetlerle kadın doğum polikliniğine başvuran gebe kadınlardan alındı. Birden fazla kanı gönderilen olguların

sadece ilk serolojik testlerinin sonuçları değerlendirmeye alınarak sonuçlardaki tekrarlar engellenmiştir. Kan örnekleri santrifüj edildikten sonra serumlar bekletilmeden aynı gün önce Anti-Toksoplazma gondii IgG, IgM antikorları Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (CHOURUS SYSTEM), IgG avidite testi ise Enzyme Linked Fluoresan Assay (ELFA-VIDAS, Biomerieux Diagnostik, Fransa) yöntemiyle üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Aynı anda toksoplazma gondii IgG ve IgM antikorları pozitif gelen hastaların IgG avidite testi değerlendirmeye alındı. IgG avidite çalışmasında test prosedürüne göre \geq 30 yüksek avidite, % 21-29 ara değer, \leq 20 düşük avidite olarak değerlendirildi.

Bulgular

Dört yıl boyunca laboratuvarımıza toxoplazma gondii şüphesiyle incelemek üzere gönderilen kan örnekleri retrospektif olarak değerlendirildi. 726 hastanın numuneleri değerlendirme kriterlerine uyuyordu ve verilerinde eksik yok idi. Tüm serum örneklerinde toksoplazma IgM % 5,4 (39/726) ve toksoplazma IgG % 22,7 (165/726) oranında pozitif tespit edildi. Tüm serum örneklerinde % 0,3 (2/726) oranında toksoplazma IgM ara değerde (şüpheli) bulunmuş ve bu 2 hastada IgG değeri pozitif olduğu için avidite incelemesi değerlendirme altına alınmıştır. Sonuçlar tablo 1'de verilmiştir. IgG ve M antikorunu beraber pozitif olan 31 hasta ve IgM değeri borderline olan iki hastada eklenince toplam 33 hastanın IgG avidite incelemesi değerlendirmeye alındı. Bu 33 hastanın 25'inin test sonucuna ulaşıldı. 25 hastanın 24'ü yüksek avidite değerine, 1'i ise düşük avidite değerine sahip idi. IgM antikorunu borderline olan 2 hastadan sadece 1'inin avidite değerine ulaşılabilirdi ve yüksek avidite değerine sahip idi.

Tartışma

Toksoplazmos insanlarda görülen en yaygın enfeksiyonlardan biridir. Konjenital toksoplazmoz hamilelik sırasında annenin akut primer enfeksiyona yakalanması sonucu oluşur. Gebeliğin erken dönemlerinde geçirilen T. gondii enfeksiyonları enfeksiyonun fetüse geçmesine ve fetüste ağır sekellere neden olabilir. Annenin tedavisi, konjenital enfeksiyon oluşan bebekte ciddi bulguları azaltabileceğinden erken tanı ve hazırlık son derece önem arz etmektedir. Toksoplazma antikorlarının saptanmasında kullanılan IgG ve IgM antikorları yeni ve eski enfeksiyonun ayrımında yetersiz kalabilir (8). Ustaçelebi ve arkadaşları tarafından, 301 gebe kadında ELISA ile toksoplazma IgG pozitifliği % 47,8 bulunmuştur (9). 428 gebeyi kapsayan başka bir çalışmada ise IgG pozitifliği % 43 olarak tespit edilmiştir (10). Şanlıurfa'da yapılan bir çalışmada ise % 69,5 oranında IgG pozitifliği tespit edilmiştir (11). Samsun'da yapılan bir çalışmada, gebe kadınlarda ELISA ile % 18 toksoplazma IgG pozitif bulunmuştur (12). İlimize komşu olan Afyon ilinde

yapılan bir çalışmada ELISA ile Toksoplasma IgG % 28,9 pozitif bulunmuştur (13). Isparta ilinde daha önce yapılan bir çalışmada toksoplasma IgG ise % 26,6 olarak tespit edilmiştir (14). Çalışmamızda toksoplasma IgG pozitifliğini % 22,7 olarak tespit edildi. Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde seropozitiflik oranlarının değişebildiği görülmektedir. toksoplasma seropozitifliğinde ki bu değişkenliğin çalışmaya alınan grupların büyüklüğünün farklı olması yanında, iklim, coğrafi konum ve beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda akut enfeksiyon göstergesi olan IgM pozitifliği yaklaşık % 0-5 arasında değişen değerlerde tespit edilmiştir (10-15). Yurtdışı çalışmalar incelendiğinde, toksoplasma IgM pozitifliği % 8,6 ile en yüksek olarak Brezilya'dan bildirilmiştir (16). Norveç'te 35940 gebeyi kapsayan bir çalışmada ise toksoplasma IgM pozitifliği % 0,17 olarak tespit edilmiştir (17). Isparta ilinde daha önce yapılan bir çalışmada Toksoplasma IgM ise % 2,5 olarak tespit edilmiştir (14). Çalışmamızda toksoplasma IgM pozitifliğini % 5,1 olarak tespit edildi. Bulgularımız değerlendirildiğinde literatür ile uyumlu olduğu gözlemlenmektedir. toksoplazmosis tanısında serolojik olarak özgül IgM ve IgG antikorlarının saptanması güncelliğini korumaktadır. Ancak bazı durumlarda bu testler yetersiz kalmaktadır. Örneğin eğer kişinin daha önceden geçirdiği bir toksoplasma enfeksiyonuna bağlı olarak vücudunda değişik bölgelerde kistler meydana gelebilir ve T. gondii takizoitleri yıllarca sessiz kalabilir. Herhangi bir durumda hastanın immün sistemi zayıfladığı zaman mevcut kistler parçalanabilmekte ve bu durumda reaktivasyon gözlenebilmektedir. Bu durumda serumda IgM titreleri uzun süre saptanabilir. Mevcut serolojik yöntemlerle saptanan IgM titrelerinin akut (primer) enfeksiyon ya da reaktivasyon kaynaklı olup olmadığı ayırt edilememektedir (18). Konvansiyonel testlerle birlikte IgG avidite testi gebelik sırasında geçirilen toksoplasma enfeksiyonunun tanısında oldukça yararlı bir testtir. IgG avidite testi mevcut veya yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonun eski enfeksiyondan ayrımını sağlamak amacıyla geliştirilmiştir (19). Antikorların antijenlere olan afinitesi başlangıçta düşükken, ilerleyen hafta ve aylarda artmaktadır. Antikorların antijenlere zayıf bağlanması düşük aviditeye, kuvvetli bağlanması yüksek aviditeye neden olur. Yapılan çalışmalar düşük aviditenin 3-4 ay içinde geçirilmiş enfeksiyonu, yüksek aviditenin ise en az 6 ay önce geçirilmiş bir kronik enfeksiyonu gösterdiğini ortaya koymuştur (20). Yüksek avidite değeri eski bir enfeksiyonun, düşük avidite değeri ise yeni bir enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilirken, düşük aviditeli antikorlar serumda aylarca kalabileceğinden düşük avidite değeri çıkmış bir sonuç her zaman yeni kazanılmış bir enfeksiyon anlamına gelmez.

Bu açıdan bakıldığında yüksek avidite değerine sahip bir sonucun daha değerli olduğu görülmektedir (20). Düşük avidite değerli IgM negatif bir hasta sadece avidite testine dayanılarak değerlendirilirse yanlışlıkla yeni kazanılmış bir enfeksiyon tanısı alabilir. Bu tür hastalarda sadece avidite sonuçları ile karar vermek yanlış olur, takipleri gereklidir. IgM pozitif olan bir hastada avidite değeri yüksek çıkmışsa, her ne kadar IgM pozitifte olsa enfeksiyonun en az 3 ay önce kazanılmış eski bir enfeksiyon olduğu söylenebilir ve gerekmediği halde amniosentez yapılabilir ya da toksoplazmosis tedavisi uygulanmamış olur (21). Bu nedenle hem IgM hem de IgG' si pozitif olan hastalardaki IgG avidite test sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmada, her iki antikor titresi pozitif olan 25 hastanın 1'inde düşük düzeyde IgG avidite pozitifliği tespit edildi.

Sonuç

Gebelerde toksoplazmosis tanısının konmasında serolojik parametreler gelişecek konjenital enfeksiyonların önlenmesi için önem arz etmektedir ve Ig G avidite testi gibi ek yöntemler arada kalınan şüpheli durumların netleştirilmesinde klinisyene yol gösterici bir metot olarak gözükmektedir.

Kaynaklar:

1. Kapperud G, Jennum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskild A, Eng J. Risk factors for Toxoplasma gondii infection in pregnancy. Results of a prospective case control study in Norway. *Am J Epidemiol.* 1996; 144: 405-412.
2. Tanyüksel M, Gün H, Erdal N, Haznedaroğlu T, Babür C, Baysallar M, Başustaoğlu A. Toksoplazmosis tanısında serolojik testlerin karşılaştırılması. *T Parazit Derg.* 1994; 18(3): 266-276.
3. Bayhan G, Suay A, Atmaca S, Yayla M. Gebelerde Toksoplazma sero-pozitifliği. *T Parazit Derg.* 1998; 22(4): 359-361.
4. Bahar İH, 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. *T Parazit Derg.* 2005; 29: 76-79.
5. Liesenfeld O, Press C, Montoya JG, Gill R, Isaac-Rentón JL, Hedman K and Remington JS. False-positive results in immunoglobulin M (IgM) Toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia Toxo IgM test. *J Clin Microbiol.* 1997; 35: 174-178.
6. Yazar S, Yaman O, Şahin İ. Toxoplasma gondii seropozitif gebelerde IgG-avidite sonuçlarının değerlendirilmesi. *Turk Parazit Derg.* 2005; 29(4): 221-223.

7. UsD. Primer ve sekonder immün cevabın ayırımında immün globulin G (IgG) avidite testlerinin değeri. Mikrobiyol Bült. 1999; 33: 237-245.
8. Iqbal J, Khalid N. Detection of acute Toxoplasma gondii infection in early pregnancy by IgG avidity and PCR analysis. J Med Microbiol. 2007; 56 (Pt 11): 1495-1499.
9. Ustaçelebi S, Köksal İ, Cantürk H, Saify JS, Ersöz D, Sellioglu B. Hamilelikte TORCH etkenlerine karşı antikorların saptanması. Mikrobiyol Bült. 1986; 20: 1-8.
10. Polat E, Aslan M, İsenkul R. Gebe kadınlarda Toxoplasma gondii IgM ve IgG antikorlarının ELISA yöntemi ile araştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2002; 26(4): 350-351.
11. Tekay F, Özbek E. Çiğ köftenin yaygın tüketildiği Şanlıurfa ilinde kadınlarda Toxoplasma gondii seroprevalansı. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2007; 31(3): 176-179.
12. Hökelek M, Uyar Y, Günaydın M, Çetin M. Toksoplazma antikorlarının Samsun yöresinde seroprevalansının araştırılması. OMÜ Tıp Derg. 2000; 17(1): 50-55.
13. Altındiş M, Tanır HM. Gebe kadınlarda Toxoplasma gondii ve CMV antikorları sıklığı Genel Tıp Dergisi. 2002; 12(1): 9-13.
14. Güneş H, Kaya S, Çetin ES, Taş T, Demirci M. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda toksoplazmozis seroprevalansı. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2008; 15(2): 21-24.
15. Demirci M, Arıdoğan B, Can R, Kaya S. Isparta'da değişik gruplarda Toxoplasmosis seroprevalansı. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2001; 25(2): 107-109.
16. Avelino MM, Campos D, de Parada JCB, de Castro AM. Pregnancy as risk factor for acute toxoplasmosis seroconversion. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 2003; 108: 19-24.
17. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Kapperud G, Whitelaw A, Eskild A, Eng J. Incidence of Toxoplasma gondii Infection in 35,940 Pregnant Women in Norway and Pregnancy Outcome for Infected Women. Journal of Clinical Microbiology 1998; 36(10): 2900-2906.
18. Walter T, Gassman C, Vetter V, Bauer G. Avidity Determination: Utilization of a basic immunological mechanism allows improvement of the serodiagnosis of infections. Clin Lab. 2003; 43: 125-135.
19. Olariu TR, Crețu O, Koreck A, Petrescu C. Diagnosis of toxoplasmosis in pregnancy: importance of immunoglobulin G avidity test. Roum Arch Microbiol Immunol. 2006; 65: 131-134.
20. Aktaş S. Toksoplazmozis tanısında IgG avidite ve IgA antikorlarının değeri ve western blott yöntemi ile IgM pozitifliğinin Double Sandwich ELISA IgM yöntemi ile karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul 2006.
21. Montoya JG, Liesenfeld O, Kinney A, Press A, Remington JS. VIDAS test for avidity of Toxoplasma-specific Immunoglobulin G for confirmatory testing of pregnant women. J Clin Microbiol. 2002; 40(7): 2504-2508.