

**TOKSOPLAZMOZ TANISINDA POLİMERAZ ZİNCİR REAKSIYONUNUN YERİ****Semra TUNÇBİLEK<sup>1</sup>****ÖZET**

*Toxoplasma gondii* tüm dünyada insanlarda sık görülen infeksiyon etkenlerinden biridir. İnsan toksoplazmozunun laboratuvar tanısı klasik olarak serolojik testlere dayanmaktadır. Fakat bu testler immünsuprese hastalardaki toksoplazma ensefaliti ve pnömonisi ile intrauterin toksoplazma infeksiyonu ve oküler toksoplazmozun tanısında yetersiz kalmaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonunun (PZR) insan örneklerinde kullanılarak *T.gondii*'yi belirlemedeki yeri birçok çalışma ile araştırılmaktadır. Sonuçlar PZR'nunun intrauterin, oküler, serebral ve dissemine toksoplazmozda kullanılabilir hızlı ve duyarlı bir test olduğunu göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Toksoplazmoz, polimeraz zincir reaksiyonu

**THE ROLE OF POLYMERASE CHAIN REACTION IN THE DIAGNOSIS OF TOXOPLASMOSIS****SUMMARY**

*Toxoplasma gondii* is one of the most common infectious agents among humans throughout the world. Laboratory diagnosis of human toxoplasmosis has relied traditionally on serological tests. But these tests are inadequate in immunocompromised patients toxoplasma encephalitis and pneumonia, intrauterine toxoplasma infections and ocular toxoplasmosis. Many studies have done to assess the value of detecting *T.gondii* in human samples using polymerase chain reaction (PCR). Findings created that PCR could be a rapid and sensitive technique for the diagnose of intrauterine, ocular, cerebral and disseminated toxoplasmosis.

**Key words:** Toxoplasmosis, polymerase chain rection

**GİRİŞ**

Toksoplazmoz, *Toxoplasma gondii*'nin etken olduğu tüm dünyada yaygın ve tüm vertebralları tutabilen bir multisistem hastalığıdır.

*T.gondii* protozoonların apikompleks alt bölümünün sporozoa sınıfında bulunan; çekirdekli tüm hücreleri tutabilen bir hücre içi parazittir. Yapay besiyerinde üremez, üremesi için deney hayvanı, embriyolu yumurta ve doku kültürü gibi canlı ortamlara gereksinim gösterir.

Parazitin konak türüne ve infeksiyon dönemine göre üç ayrı yaşam formu vardır.

a) Trofozoid: Takizoid, endozoid adları da verilir. Parazitin hızlı üreyen invazif formudur. İnfeksiyonun akut döneminde görülür. 4-7x2-4 µm

boyutlarında muz veya hilal görünümündedir. Hücre vakuol içinde ikiye bölünerek çoğalır ve yalancı kist oluşturur. Konak hücreyi doldurarak patlatan parazit ortama dökülür; yeni hücreleri infekte ederek yalancı kist veya doku kisti oluşturur.

b) Doku kisti: Bradizoid, kistozoid adları da verilir. 10-2000 µm boyutlarında ve sayıları 3000'e varan parazit içeren keselerden oluşur. Çoğu konağın yaşamı boyunca canlılıklarını sürdürür. Doku kistleri her organda bulunabilirse de en sık beyin, iskelet kası ve kalp kasında bulunur. Bu form infeksiyonun kronik fazı ve bulaşması ile yakından ilgilidir. Doku kisti içeren çiğ ya da az pişmiş etler bulaş kaynağıdır.

<sup>1</sup>Genom Moleküler Tanı Laboratuvarı, Ankara

Geliş tarihi : 15.05.2000 Kabul edilmiş tarihi : 12.06.2000

Yazışma adresi: Dr. Semra TUNÇBİLEK, Genom Moleküler Tanı Laboratuvarı, Tunali Hilmi cad. 82A/3, Kavaklıdere, Ankara

c) Ookistler: Parazitin yalnızca kedigillerde bulunan formudur. Kedi dışkıyla atılan ve dış ortamda 1-5 günde olgunlaşan ookistler infeksiyöz hale gelirler. Doğada yayılmış olan ookistler başta otoburlar olmak üzere tüm vertebralılara, bu arada insana da bulaşır (1).

Klinikte toksoplazmoz kongenital veya edinsel olarak ortaya çıkabilir. Toksoplazmozda ciddi ve yaşamı tehdit eden klinik tablo; intrauterin olarak infekte olan fetus veya yenidoğan ile immünsüpre bireylerde ortaya çıkar (2).

Toksoplazma infeksiyonunun klinik bulgularını beş gruba ayırarak incelemek mümkündür:

1. İmmunkompetan konakta *T.gondii* infeksiyonu: İmmunkompetan konakta primer veya kronik (latent) *T.gondii* infeksiyonu asemptomatiktir. Akut infeksiyondan sonra az bir grupta korioretinit, lenfadenit, nadiren miyokardit ve polimiyozit görülebilir.

2. İmmünsüpre konakta edinilmiş veya reaktif infeksiyon: Bu bireylerde ensefalit, pnömoni, miyokardit ve korioretinit klinik tabloları görülebilmektedir.

3. Oküler infeksiyon: Retinokoroidal lezyonlar kongenital veya edinsel olabilir.

4. Gebelikte infeksiyon: Seronegatif bir kadının ilk kez gebeliğinde *T.gondii* ile infekte olması sonrası oluşan infeksiyondur. Akut infeksiyonda gebelik spontan abortus, prematürlük veya ölü doğumla sonuçlanabilir. Gebeliğin birinci trimestirinde infekte olanlarda kongenital infeksiyon riski %10-25, ikinci ve üçüncü trimestirde infekte olanlarda %30-65 arasındadır.

5. Intrauterin infeksiyon: Bir ve ikinci trimestirlerde infekte olan fetusda semptomatik infeksiyon gözlenirken, üçüncü trimestirde infekte olanlarda infeksiyon subklinikdir. Doğumda asemptomatik olan bebeklerin bir kısmında aylar, hatta yıllar içinde korioretinit, şaşılık, körlük, epilepsi, psikomotor veya mental retardasyon gibi sekeller gelişebilir (3,4).

Toksoplazmozdaki klinik bulgular çok değişken ve nonspesifik olduğundan birçok klinik tablo ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Spesifik tanıda hastalığın lokalizasyonu yanında hastanın immün durumu özel önem taşımaktadır. İmmunkompetan bireylerde toksoplazmoz tanısı sorun oluşturmazken ayırıcı tanı özellikle erken tedavi

gerektiren intrauterin infeksiyon şüphesinde ve immünsüpresif hastalarda hızla yapılmalıdır (5,6).

Akut toksoplazma infeksiyonunun tanısı *T.gondii*'nin kan veya vücut sıvılarında izolasyonu, takizoitlerin dokuda histopatolojik olarak gösterilmesi ile direkt veya serolojik testler ile indirekt olarak konulabileceği gibi; plasenta, fetus veya yenidoğanda kistlerin gösterilmesiyle de mümkün olmaktadır (4,5,7). Şimdi bu yöntemlere kısaca değinelim.

**İzolasyon:** *T.gondii* intrasellüler bir parazit olduğundan yapay besiyerlerinde üretilemez. İzolasyon fare peritonuna veya hücre kültürüne inokülasyonla mümkün olmaktadır. Hücre kültüründe 3-6 günde takizoitler görünür hale gelebilirken, fare inokülasyonunda 3-6 haftada sonuç alınabilmektedir (3,4).

**Histopatolojik Tanı:** Doku kesitlerinde veya vücut sıvısı (beyin omurilik sıvısı, amnion sıvısı, bronkoalveolar lavaj) yaymalarında takizoitler gösterilebilmektedir. ELISA ile fikse edilmemiş dokularda *T.gondii* antijeni belirlenebilir. Floresanlı antikor ve immunpekrosidaz metodları ile fikse edilmemiş veya formalinle fikse doku kesitlerinde paraziti göstermek mümkündür. Santrifüj edilmiş sıvıların veya biyopsi dokularının Wright veya Giemsa ile boyanarak parazit aranması da hızlı bir tanı yöntemidir (3,4).

**Serolojik tanı:** *T.gondii*ye karşı gelişen spesifik antikorlar (IgM, IgG, IgA, IgE) serolojik testler ile gösterilmektedir.

**Sabin Feldman boya testi:** Günümüzde hala geçerliliğini koruyan, IgG tipi antikorları saptamakta kullanılan duyarlı ve özgül bir nötralizasyon testidir. Referans test niteliğinde olup uygulanmasında çok deneyim gerektirmesi ve canlı *T.gondii* temininin güç olması nedeniyle ancak belirli merkezlerde yapılabilmektedir.

**İndirekt Floresan Antikor (IFA) testi:** IgG ve IgM tipi antikorları belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Kolay ve ekonomik bir testtir. Antinükleer antikor ve romatoid faktör pozitif serumlarda yalancı pozitiflik görülebilmektedir.

**ELISA:** IgG, IgM, IgA, IgE antikorlarını belirlemek için kullanılmaktadır. Ticari kitleri en fazla bulunan ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Özellikle IgM tipi antikorlarda yalancı

pozitiflik ve akut infeksiyon sonrası devam eden pozitiflik, diğer testlerle birlikte kullanılması gereğini ortaya koymaktadır.

**Immunsorbent aglütinasyon (ISAGA) testi:** IgM, IgA, ve IgE antikorlarının belirlenmesinde kullanılmaktadır. ELISA'ya göre daha duyarlı ve özgüldür.

**Diferansiyel aglütinasyon testi:** İki farklı birleşim, aseton ve formalin paraziti fikse etmek için kullanılmaktadır. Bu iki madde ile fikse olan parazitlerin oranı infeksiyonun akut ya da kronik olduğunu göstermektedir.

**IgG avidite testi:** IgG'nin antijene akut infeksiyonda düşük, kronik infeksiyonda ise yüksek avidite ile bağlanması esasına dayanmaktadır (9-12).

Bu özel testlerin her laboratuvarında yapılamıyor olması bizi genellikle ELISA sonuçları ile yorum yapmak zorunda bırakmaktadır.

**Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR):** İmmünkompetan hastalar dışındaki hasta gruplarında klasik tanı yöntemlerinin yetersiz kalması son yıllarda moleküler biyolojik yöntemlerin devreye girmesine neden olmaktadır. İnfeksiyon hastalıklarının tanısında patojeni direkt olarak belirleyebilmek en çok arzulananıdır. Mikroskopik inceleme ve kültür gibi klasik tanı yöntemleri önemini eskisi gibi korumakla birlikte birçok infeksiyon etkeninin tanımlanmasında yetersiz kalmaktadır. Moleküler biyoloji ve biyoteknolojideki gelişmeler, özellikle klasik yöntemlerle saptanması güç infeksiyon etkenlerinin tanısında önemli bir gelişme yaşanmasına neden olmuştur. Nükleik asit çoğaltma yöntemleri içerisinde PZR; muayene maddesinde etkene özgül DNA/RNA'nın belirlenmesine dayanmakta olup, genelde nükleik asidin gösterilmesi infeksiyon hastalığının varlığının kanıtı olarak değerlendirilmektedir. Bu yöntemde ortamda az sayıda bulunan nükleik asitlerin sayısı çoğaltılmakta, daha sonra saptanabilir düzeye erişen bu moleküllerin varlığı, klasik hibridizasyon yöntemi ile gösterilmektedir (8).

Toksoplazma infeksiyonunun tanısında PZR, *T.gondii* DNA'sının spesifik ve korunaklı B1 geni bölgesinin amplifikasyonu ile yapılmaktadır. 1989 yılından bu yana yapılan çalışmalarda, konjenital, oküler, serebral, dissemine

toksoplazmoz olgularında; amnion sıvısı, beyin dokusu, beyin omurilik sıvısı (BOS), vitreus sıvısı, 'aqueus humor', bronkoalveolar lavaj (BAL) örneğinde ve kanda çalışılmıştır (13-16).

Şimdi toksoplazma infeksiyonu ile ilgili karşımıza çıkabilecek klinik tablolar, bu tablolardaki tanı yöntemleri ve tanıda PZR'nin yeri olup olamayacağını tartışalım.

**İmmünkompetan konakta tanı:** İmmünkompetan konakta toksoplazma infeksiyonu tanısında genellikle serolojik testler yardımcıdır. IgM veya IgG'nin serokonversiyonu ya da 3 hafta arayla yapılan testlerdeki titre artışı akut infeksiyonu destekler. Hastalığın ilk üç ayında her iki antikorun da pozitif olması beklenirken, üç aydan sonraki araştırmada Sabin-Feldman boya testinin yanısıra IgA-ELISA, IgE-ELISA, IgE-ISAGA veya diferansiyel aglütinasyon testinden en az birinin pozitif olması beklenmektedir. Serolojinin yanısıra histolojik inceleme de kullanılabilir. İzolasyon ve PZR'na nadiren gerek duyulur (3,9).

**İmmüsuprese konakta tanı:** T hücre defektlerine bağlı immün yetmezliği olan hematolojik maligniteliler, kemik iliği ve solid organ transplantasyonu yapılanlarla, edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromunda (AIDS) toksoplazmoz genellikle reaktif infeksiyon şeklinde görülmektedir. Bu hastalardaki ciddi immün yetmezlik serolojik testlerden yararlanmayı olanaksız hale getirmektedir (17).

Toksoplazma ensefaliti *T.gondii* seropozitif AIDS'lilerin %20-47'sinde ortaya çıkan bir tablodur. %5 AIDS'li hastada ise ilk tanı toksoplazma infeksiyonudur. Serebral toksoplazmoz AIDS'li hastalarda santral sinir sisteminin (SSS) en sık görülen fırsatçı infeksiyonudur. Büyük çoğunluğu latent toksoplazma infeksiyonunun reaktivasyonu şeklinde oluşmaktadır ki, bunlar da önceden *T.gondii* antikor taşıyan kişilerdir. Aslında HIV infeksiyonlu hastalarda toksoplazma seropozitifliği genel popülasyondan farklı oranda değildir. Toksoplazma seropozitifliği değişik coğrafi bölgelerde büyük farklılıklar göstermektedir. Bu oran ABD'de %10-45, Batı Avrupa ve Afrika'da %50-78'dir (3,14).

Seroloji serebral toksoplazmoz için duyarlı bir yöntem değildir. Hastaların ancak üçte birinde IgG antikorunda titre artışı gözlenirken, IgM

antikoru nadiren belirlenebilir. İntratekal toksoplazma antikoru oluşumu, AIDS'li toksoplazma ensefalitli hastaların %50'sinde bulunur. *T.gondii* genellikle parankimal hastalık oluşturduğu için BOS verileri diagnostik değildir. Paraziti BOS'dan izole etmek zaman alıcı ve güçtür. Bu hastalarda tanıda en çok kabul gören beyin biopsisi ise, uygun bölgeye ulaşma sıkıntısından dolayı %100 duyarlı olmadığı gibi oldukça riskli bir yöntem olması nedeniyle rutin kullanılamamaktadır (18,19).

Pratik uygulamada toksoplazma ensefaliti şüpheli hastada bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleri de tanıyı destekliyorsa antitoksoplazma tedavi başlanmakta, tedaviye yanıt klinik ve radyolojik olarak izlenmektedir. Başarısız kabul edilen tedavi durumlarında beyin biyopsisine gidilmektedir. Son yıllarda BOS'da PZR yöntemi ile parazitin DNA'sının gösterilmesi aktif infeksiyonun göstergesi kabul edildiğinden bu hastalarda riskli bir yöntem olan beyin biopsisi ihtiyacı büyük oranda azalmaktadır (19).

Yapılan çalışmalarda kısıtlı sayıdaki hastalardan alınan veriler, AIDS'li hastalarda toksoplazma ensefaliti tanısında BOS'da PZR ile *T.gondii* DNA'sının belirlenmesinde diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla %11-77 ve %100 olduğu belirlenmiştir. Özgüllüğü yüksek olan bu testte duyarlılık sorunları ise araştırmacılar tarafından şöyle açıklanmaya çalışılmıştır. PZR'da amplifiye edilen B1 geni yeteri kadar duyarlı olmayabilir. BOS'da parazit aralıklı bulunuyor olabilir, tedavi başlamasıyla hemen kayboluyor olabilir. Dolayısıyla hastadan tek bir BOS örneği almak pozitifliğin belirlenmesinde güç olmaktadır. Kontrol gruplarındaki hastalarda yalancı pozitiflik olmaması bu testin AIDS'li hastalarda tanıda kullanılarak tedavinin erken başlanmasına ya da başlanmadan beklenmesine yardımcı olabileceğini göstermektedir. Farklı zamanlarda alınan birkaç örnekte çalışılması ile de duyarlılığı arttırmak mümkün olabilir (6,18).

İmmünsupresif hastalarda toksoplazmaya bağlı pnömoni vakaları ise gün geçtikçe artmaktadır. Fransa'dan yapılan bir çalışmada HIV ve *T.gondii* ile infekte kişilerde toksoplazmaya bağlı pnömoni sıklığı %5 olarak bildirilmektedir (20).

Kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda pulmoner toksoplazmoz mortal seyretmekte ve ancak otopside belirlenebilmektedir. Bu hastaların tanısında kan veya BAL'da PZR'dan yararlanmak mümkündür (21).

**Gebelikte tanı:** Kadında konsepsiyondan 2 aydan daha önceki infeksiyon fetusu riske sokmamaktadır (22). Ancak gebelikte IgM pozitifliğinin devam etmesi infeksiyon zamanını ayırt etmede sıkıntı yaratmaktadır (13,23). Akut infeksiyonu göstermek için negatif olan serum antikor titrelerinin pozitifleşmesi ya da 3 hafta ara ile yapılan testlerde belirgin titre artışı olması gerekir. Pozitif IgM testi konfirme edilmeli, gerektiğinde IgG avidite testi yapılmalıdır. İmmünkompetan gebelerin akut toksoplazma infeksiyonu tanısında PZR'nu genelde önerilen bir yöntem değildir. Gebede akut infeksiyon tanısı veya şüphesi olduğu durumlarda prenatal tanı yapılmalıdır. Etkili bir prenatal tanı, gebeliğin sonlandırılmasına veya erken tedavi başlanmasına yardımcı olacaktır. Toksoplazma infeksiyonu olan gebelerin birçoğu fetusa infeksiyon geçirmediği halde terapötik abortus yapılarak bebeklerini yitirmektedir (5).

**İntrauterin infeksiyonun tanısı:** Toksoplazma akut infeksiyonu belirlenen ya da şüphelenilen gebede prenatal ve postnatal kongenital toksoplazmoz araştırılmalıdır. Gebelikte belirlenen vakaların uygun medikal tedavi ile sekellerden kurtulabileceği belirlenmiştir. Bunun yanında 15. haftadan itibaren yapılabilen amniosentez ile erken prenatal tanı ile gerekli vakalarda terapötik abortus endikasyonu koyulabilmektedir (7). Yapılan çalışmalarda ilerlemiş teknik yöntemlere rağmen hala ideal test bulunamamıştır. İntrauterin infeksiyonun kesin tanısı amnion sıvısı veya fetal kanın fare inokülasyonu ve hücre kültürüdür (7,14). Hücre kültürü 4 günde tanıya götürmekte fakat vakaların yarısında etkili olmaktadır. Fare inokülasyonu ile izolasyon ise daha duyarlıdır, ancak 3-6 haftada sonuçlanması ve sadece belirli merkezlerde yapılabilmesi dezavantajları bulunmaktadır. Vakaların %64'ünde tek metod tanıda yardımcı değildir, tekniklerden sadece birinin pozitif olması ise karşılaşılan bir durumdur (5).

Son yıllarda kullanılmaya başlanan PZR ile amnion sıvısında çok başarılı sonuçlar bildirilmek-

tedir (24, 25). Çalışma sonuçlarına göre bu testin özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %99.7'dir (3). PZR ile fare inokülasyonu testinin duyarlılıklarının birbirine yakın olmasına rağmen PZR'nunun hızlı ve kolay bir yöntem olması bu testi ön plana çıkarmaktadır (26). Fakat hala nadir bazı vakalarda prenatal tanı için yetersiz kalmaktadır (24, 27). Yalancı negatif test nedenleri arasında amnion sıvısının PZR'da az miktarda kullanılması veya kanlı sıvılarda testin inhibe edilmesinden dolayı olabileceği gibi bu yöntemin kendine has duyarlılık sorunlarından da kaynaklanabilmektedir. Tek bir yöntem ile %100 doğru sonuç alınamamasına rağmen testlerin birlikte kullanılması duyarlılığı büyük oranda artırmaktadır (5,28).

ABD'de 24 hafta gebelikten önce tanıya yardımcı olduğu için PZR çok değerli bir yöntem olarak kabul edilmekte, çünkü terapötik abortus bu haftaya kadar yapılabilmektedir. Bu arada gereksiz abortusların yapılması da önlenmiş olmaktadır. Onbeşinci haftadan sonra alınan amnion sıvısında PZR, 1-2 günde hızla kesin tanıya yardımcı olmakta, erken tanı ile erken tedavinin başlanması da sağlanmaktadır. Antibiyotiklerin toksisiteleri de düşünülerek, bunların ancak fetal infeksiyon belirlenen gebelerde uygulanması önerilmektedir (5).

**Yenidoğanda tanı:** İntrauterin infeksiyon tanısı için doğum sırasında kordon kanından yapılan serolojik tetkikler, daha sonra periferik kandan kontrol edilir. Anneden geçen IgG'ler 6-12 ayda düşer ve kaybolur. Diğer immünglobulinlerden IgA, IgM'e göre daha duyarlıdır. Western blot yöntemi ile bu antikörlerin yeni oluşmuş, maternal olmayan antikörler olduğu gösterilmektedir. Plasental doku ve vücut sıvılarından fare inokülasyonu ve hücre kültürü yapılabilmektedir. PZR; BOS, kan ve idrarda tanıya yardımcı olmaktadır (24, 29).

**Oküler infeksiyonda tanı:** *T.gondii* insanlarda göz hastalıklarının en önemli nedenlerinden biridir. Genelde oftalmolojik inceleme sırasında tanı konmakta, spesifik serolojik testlerle de desteklenmekte ve tedaviye başlanmaktadır (30). Bir grup hastada ise klinik bulgular diagnostik

değildir veya tedaviye yanıt yok ya da yetersizdir. Bu durumda oküler sıvılarda antikor tayini, parazit izolasyonu veya histopatolojik tanı yapılmaktadır. Sıvı miktarının az olması nedeniyle özellikle hücre kültürü ve fare inokülasyonu zordur. Biyopsi genelde zor ve risklidir. PZR'nu böyle hastalarda yararlı olabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmektedir. Hem 'aqueus humor'da hem de vitreus sıvısında çalışılmış ve vitreus sıvısında çalışmanın daha değerli olduğu vurgulanmıştır. Aktif infeksiyonlarda yapılan çalışmada PZR sonuçlarının duyarlılığı diğerlerine göre daha yüksek bildirilmekle birlikte, farklı çalışmalarda duyarlılık %2.3-75 iken özgüllük %75-100 arasındadır (31,32). Çalışılan sıvı içindeki inhibitörlerin duyarlılığı etkileyebileceği bildirilmektedir. Bou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut korioretinit ön tanısı ile 'aqueus humor'da PZR pozitif bulunan hastaların tümünün hastalığın lokal değil sistemik seyir gösterdiğini desteklemektedir (32). HIV infekte hastalar ile karaciğer transplantasyonu yapılan bir hastada da 'aqueus humor' da PZR ile toksoplazma DNA'sının ortaya konduğu bildirilmektedir (33,34). Oküler infeksiyonda seroloji ve klinik bulguların tanıda yeterli olduğu hallerde ise PZR kullanmanın yararı ve gereği olmadığı vurgulanmaktadır (29).

PZR'da, uygulanan laboratuvarın şartlarına göre farklı oranlarda yalancı pozitiflik görülebileceği de bir gerçektir. Test sırasındaki kontaminasyona bağlı olabilecek böyle bir durumu önlemek amacıyla test örneklerinin birden fazla parçaya ayrılarak testin tekrarlanma gereği duyulduğu durumlarda doğrulama amacıyla kullanılması uygundur (3,28).

Sonuç olarak; intauterin toksoplazma infeksiyonu tanısında amnion sıvısında; immünespresif hastalarda toksoplazma ensefalitinde beyin omurilik sıvısında ve pnömonide bronkoalveolar lavajda; korioretinit etyolojisinin aydınlatılmasında göz içi sıvılarında ve dissemine toksoplazmozda kanda PZR ile *T.gondii* DNA'sının araştırılması değerli bir tanı yöntemi gibi görünmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Töre O. Tokso plazmoz. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (eds) İnfeksiyon Hastalıkları, 1996: 525-532.
2. Ergönül Ö, Tekeli E. Tokso plazmozun tanı ve tedavisine yaklaşım. Türkiye Tıp Dergisi 1995; 2: 185-93.
3. Montoya JG, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds) Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Pennsylvania Churchill Livingstone, 2000: 2858-89.
4. Remington JS, McLeod R. Toxoplasmosis. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, eds. Infectious Diseases. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 1620-40.
5. Grover CM, Thulliez P, Remington JS, Boothroyd JC. Rapid prenatal diagnosis of kongenital toxoplasma infection by using polymerase chain reaction and amniotic fluid. J Clin Microbiol 1990; 28: 2297-301.
6. Parmley SF, Goebel FD, Remington JS. Detection of *Toxoplasma gondii* in cerebrospinal fluid from AIDS patients by polymerase chain reaction.
7. Grose C, Itani O, Weiner CP. Prenatal diagnosis of fetal infection: advances from amniocentesis to cordocentesis-congenital toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, varicella virus, parvovirus and human immunodeficiency virus. Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 459-68.
8. Mullis KB, Faloona FA. Specific synthesis of DNA invitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. Methods in Enzymology. 1986; 155: 335-350.
9. Montoya JG, Remington JS. Studies on the serodiagnosis of toxoplasmic lymphadenitis. Clin Infect Dis 1995; 20: 781-9.
10. Stepick-Biek P, Thulliez P, Araujo FD, Remington JS. IgA antibodies for diagnosis of acute kongenital and acquired toxoplasmosis. J Infect Dis 1990; 162: 270-3.
11. Wong SY, Hajdu MP, Ramirez R, et al. The role of specific immunoglobulin E in the diagnosis of acute toxoplasma infection and toxoplasmosis. J Clin Microbiol 1993; 31: 2952-9.
12. Dannemann BR, Vaughan WC, Thulliez P, Remington JS. Differential agglutination test for diagnosis of recently acquired infection with *Toxoplasma gondii*. J Clin Microbiol 1990; 28: 1928-33.
13. Ho-Yen DO, Joss AWL, Balfour AH, Smyth ETM, Baird D, Chatterton JMW. Use of the polymerase chain reaction to detect *Toxoplasma gondii* in human blood samples. J Clin Pathol 1992; 45: 910-3.
14. Burg JL, Grover CM, Pouletty P, Boothroyd JC. Direct and sensitive detection of a pathogenic protozoan, *Toxoplasma gondii*, by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1989; 27: 1787-92.
15. Savva D, Morris JC, Johnson JD, Holliman RE. Polymerase chain reaction for detection of *Toxoplasma gondii*. J Med Microbiol 1990; 32: 25-31.
16. Joss AWL, Chatterton JMW, Evans R, Ho-Yen DO. Toxoplasma polymerase chain reaction on experimental blood samples. J Med Microbiol 1993; 38: 38-43.
17. Çoşkun HŞ, Samur M, Dinçol D. Non-Hodgkin lenfomalı bir hastada *Toxoplasma gondii* infeksiyonu. Flora 1999; 4: 68-71.
18. Van de Ven E, Galama J, Kraaijeveld C, van Druuten J, et al. Value of the polymerase chain reaction for the detection of *Toxoplasma gondii* in cerebrospinal fluid from patients with AIDS. Clin Infect Dis 1993; 16: 661-6.
19. Tachikawa N, Goto M, Hoshino Y, et al. Detection of *Toxoplasma gondii*, Epstein-Barr virus, and JC virus DNAs in the cerebrospinal fluid in acquired immunodeficiency syndrome patients with focal central nervous system complications. Intern Med 1999; 38: 556-62.
20. Derovin F, Sarfati C, Beauvanis B, et al. Prevalence of pulmonary toxoplasmosis in HIV-infected patients. AIDS 1990; 4: 1036.
21. Sing A, Leitritz L, Roggenkamp A, et al. Pulmonary toxoplasmosis in bone marrow transplant recipients: report of two cases and review. Clin Infect Dis 1999; 29: 429-33.
22. Vogel N, Kirisits M, Michael E, et al. Kongenital toxoplasmosis transmitted from an immunologically competent mother infected before conception. Clin Infect Dis 1996; 23: 1065-60.
23. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, et al. Incidence of *Toxoplasma gondii* infection in 35 940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women. J Clin Microbiol 1998; 36: 2900-6.
24. Robert-Gangneux F, Gavinet MF, Ancelle T, et al. Value of prenatal diagnosis and early postnatal diagnosis of kongenital toxoplasmosis: retrospective study of 110 cases. J Clin Microbiol 1999; 37: 2893-8.
25. Gratzl R, Hayde M, Kohlhauser C, et al. Follow-up of infants with kongenital toxoplasmosis detected by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 853-8.

26. Foulon W, Pinon JM, Stray-Pederson B, et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: a multicenter evaluation of different diagnostic parameters. *AM J Obstet Gynecol* 1999; 181: 843-7.
27. Jenum PA, Holberg-Petersen M, Melby KK, Stray-Pedersen B. Diagnosis of congenital *Toxoplasma gondii* infection by polymerase chain reaction (PCR) on amniotic fluid samples. The Norwegian experience. *APMIS* 1998; 106: 680-6.
28. Joss AWL, Ho-Yen DO. The effects of sample storage on polymerase chain reaction-based detection of *Toxoplasma gondii* in amniotic fluids. *J Med Microbiol* 1997; 46: 92-6.
29. Fricker-Hidalgo H, Pelloux H, Racinet C, et al. Detection of *Toxoplasma gondii* in 94 placentae from infected women by polymerase chain reaction, in vivo, and in vitro cultures. *Placenta* 1998; 19: 545-9.
30. Montoya JG, Remington JS. Toxoplasmic chorioretinitis in the setting of acute acquired toxoplasmosis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 277-82.
31. Montoya JG, Parmley S, Liesenfeld O, Jaffe GJ, Remington JS. Use of the polymerase chain reaction for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 1999; 106: 1554-63.
32. Bou G, Figueroa MS, Marti-Belda P, Navas E, Guerrero A. Value of PCR for detection of *Toxoplasma gondii* in aqueous humor and blood samples from immunocompetent patients with ocular toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3465-8.
33. Danise A, Cinque P, Vergani S. Use of polymerase chain reaction assays of aqueous humor in the differential diagnosis of retinitis in patients infected with human immunodeficiency virus.
34. Blanc-Jouvan M, Boibieux A, Fleury J, et al. Chorioretinitis following liver transplantation: detection of *Toxoplasma gondii* in aqueous humor. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 184-5.

