

Bir Üniversite Hastanesinin Bir Yıllık *Toxoplasma gondii* IgG Avidite Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Nurbanu KURNAZ, Efdal OKTAY, Seda TEZCAN ÜLGER, Candan ÖZTÜRK

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Toksoplazmoz zorunlu hücre içi paraziti olan *Toxoplasma gondii* tarafından oluşturulan bir enfeksiyondur. Genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte, immün sistemi baskılanmış kişilerde ve gebelerde yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Çalışmada, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na toksoplazmoz şüpheli hastalardan gönderilen kan örneklerinde anti-*T. gondii* IgG, IgM ve IgG avidite test sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma kapsamında, Ekim 2014-Ekim 2015 tarihleri arasında toksoplazmoz şüphesi ile Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen kan örneklerinde anti-*T. gondii* IgG, IgM ve IgG avidite testleri "Enzyme Linked Fluoresan Assay" (ELFA) yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: Anti-*T. gondii* IgG antikor varlığı test istemi olan hastaların %39.3 (247/628)'ünde, IgM antikor varlığı test istemi olan hastaların %6 (64/1050)'sında pozitif bulundu. Anti-*T. gondii* IgG avidite testi 159 hastadan istenmiş, bu hastaların 133 (%83.6)'ü yüksek avidite, 15 (%9.4)'i düşük avidite ve 11 (%6.9)'ü sınırdaki avidite indeksi olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç: İmmün sistemi baskılanmış kişilerde antikor testlerinin güvenilirliği değişmekle birlikte, IgG avidite testinin tanı koymada yararlı olabileceği düşünülmektedir.

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

SUMMARY

Retrospective Evaluation of One-Year Results of the *Toxoplasma gondii* IgG Avidity in a University Hospital

Objective: Toxoplasmosis is an infection caused by *Toxoplasma gondii* which is an obligate intracellular parasite. It generally courses as an asymptomatic infection, but it can lead to life threatening infections in pregnant women and immunocompromised patients.

In this study, we investigated retrospectively the distribution of anti-*T. gondii* IgG, IgM and IgG avidity test results in blood samples of suspect toxoplasmosis patients sent to the laboratory of the Department of Medical Microbiology.

Method and Method: In this study, blood samples sent to the Medical Microbiology Laboratory with suspected toxoplasmosis between October 2014 and October 2015 were analyzed with anti-*T. gondii* IgG, IgM and IgG avidity tests using Enzyme Linked Fluorescein Assay (ELFA).

Results: Anti-*T. gondii* IgG and IgM antibodies were found to be positive in 39.3% (247/628) and 6% (64/1050) of the patients tested, respectively. Anti *T. gondii* avidity was tested in 159 patients and it is evaluated as high avidity in 133 (83.6%), low avidity in 15 (9.4%) and borderline avidity indices in 11 (6.9%) of these patients.

Conclusion: Although the reliability of antibody tests is variable in immunocompromised patients, IgG avidity test is considered to be useful in diagnosis.

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

GİRİŞ

Toxoplasma gondii insanlarda ve sıcakkanlı hayvanlarda enfeksiyona neden olan zorunlu hücre içi parazitidir. Hücre içinde replike olur ve hücrenin lizisine yol açar. Dünya nüfusunun yakla-

şık 1/3'inin *T. gondii*'ye maruz kaldığı tahmin edilmektedir. Enfeksiyonların %95'i immün-kompeten yetişkinlerde ve çocuklarda asemptomatiktir. Ender olarak ateş ve lenfadenopati görülebilir. Ancak, özellikle birinci trimesterde ve immün sistemi baskılanmış kişilerde ensefalit

Alındığı tarih: 30.04.2016

Kabul tarihi: 09.06.2016

Yazışma adresi: Nurbanu Kurnaz, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 34. Cadde, Çiftlikköy Kampüsü, Mersin

e-posta: nurbanuege@gmail.com

gibi ciddi klinik tablolara yol açabilir. Gebelik sırasındaki primer enfeksiyon fetusta mental retardasyon, görme kaybı, hidrosefali, epilepsi, düşük ve ölüme neden olabilir⁽¹⁻³⁾. Enfeksiyonun akut ya da geçirilmiş bir enfeksiyon olduğunu bilmek hastalığın klinik seyri açısından önemlidir. Maternal enfeksiyonun tanısı spesifik IgG ve IgM antikorlarının tespiti ile serolojik yöntemlere dayanmaktadır. Toksoplazmozda, enfeksiyon sonrası IgM tipi antikorlar iki yıl pozitif kalabilir, yine gebelikte poliklonal antikor yapımı nedeniyle IgM antikorları pozitif bulunabilir. IgM veya IgG antikor pozitifliği enfeksiyonun akut ya da kronik olduğunu tanımlamaz⁽⁴⁾. Bu nedenle son yıllarda özellikle *Toxoplasma*, Sitomegalovirus, Rubella enfeksiyonlarının izlenmesinde avidite testleri yaygın olarak kullanılmaktadır. İmmün sistemi baskılanmış bireylerde ve gebelikte *Toxoplasma* enfeksiyonunun serolojik tanısında ve hastalığın takibinde IgG avidite testinin oldukça yararlı bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır⁽⁵⁾.

Bu çalışmada Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na çeşitli kliniklerden toksoplazmoz şüpheli hastalardan gönderilen kan örneklerinde anti-*T. gondii* IgG, IgM ve IgG avidite test sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne rutin gebelik takibi veya değişik yakınmalarla çeşitli polikliniklere başvuran ve serviste yatan hastalardan, toksoplazmoz şüphesi ile Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ekim 2014-Ekim 2015 tarihleri arasında gönderilen kan örnekleri çalışmaya dâhil edildi. Birden fazla kan örneği gönderilen hastaların yalnızca ilk test sonucu değerlendirmeye alınarak yinelemeler engellendi. Kan örnekleri santrifüj edildikten sonra serumlar bekletilmeden aynı gün anti-*T. gondii* IgG ve

IgM antikor varlığı yönünden Enzime Linked Fluoresan Assay (ELFA-VIDAS, BioMérieux Diagnostik, Fransa) yöntemiyle, anti-*T. gondii* IgG avidite testi de ELFA yöntemiyle üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde anti-*T. gondii* IgG >8 pozitif, <8 negatif ve anti-*T. gondii* IgM >0.65 pozitif, <0.65 negatif kabul edildi. IgG avidite testi için <0.200 düşük avidite, 0.200-0.300 arası sınırdaki avidite ve ≥0.300 yüksek avidite olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamında anti-*T. gondii* IgG antikor varlığı 628 hastada, anti-*T. gondii* IgM antikor varlığı ise 1050 hastada araştırılmıştır. Cinsiyet ve hastaların kliniklere göre dağılımında anti-*T. gondii* IgG seropozitifliği Tablo 1'de, anti-*T. gondii* IgM seropozitifliği ise Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Cinsiyet ve kliniklere göre anti-*Toxoplasma gondii* IgG seropozitifliğinin dağılımı

	Pozitif		Negatif		Toplam n
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Erkek	71	11.3	137	21.8	208
Kadın	176	28.0	244	38.8	420
Bölüm					
Dâhili	109	17.3	245	39	354
Cerrahi	57	9.0	70	11.1	127
Kadın Hastahıkları ve Doğum*	81	12.8	66	10.5	147
Toplam	247	39.3	381	60.6	628

*Risk grubu olduğu için ayrıca değerlendirilmiştir.

Anti-*T. gondii* IgG avidite testi 159 hastadan istenmiştir. Olguların çoğunun (n=133, %83.6) yüksek aviditeli IgG antikorlarına sahip olduğu görüldü. Bu olguların avidite indeksine göre dağılımı Tablo 3'te verilmiştir. Anti-*T. gondii* IgG ve IgM antikor varlığı 49 olguda aynı anda istenmiştir. Olguların onundan ise yalnızca IgG avidite testi çalışılması istenmiş, bu olgularda anti-*T. gondii* IgG ve IgM antikor varlığının araştırılması istenmemiştir (Tablo 3).

Tablo 2. Cinsiyet ve kliniklere göre anti-*T. gondii* IgM seropozitifliğinin dağılımı.

	Pozitif		Negatif		Toplam n
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Erkek	4	0.3	251	23.9	255
Kadın	60	5.7	735	70	795
Bölüm					
Dâhili	16	1.5	427	40.6	443
Cerrahi	-	-	128	12.1	128
Kadın Hastalıkları ve Doğum*	48	4.5	431	41.0	479
Toplam	64	6.0	986	93.9	1050

*Risk grubu olduğu için ayrıca değerlendirilmiştir.

Anti-*T. gondii* IgG ve IgM antikor varlığı aynı anda 49 hastada araştırılmıştır. Bu hastalardan yüksek avidite değerine sahip 27 hastadaki IgM seropozitifliği, yalancı veya uzamış IgM seropozitifliği olarak değerlendirildi. Düşük avidite indeksine sahip dokuz hastanın sekizindeki anti-*T. gondii* IgG ve IgM seropozitifliği akut enfeksiyon yani 16 hafta içinde geçirilmiş *T. gondii* enfeksiyonu, IgM negatif bir hasta ise uzamış düşük avidite olarak değerlendirildi. Anti-*T. gondii* IgM negatif, IgG pozitif olup, düşük ve ara değerde avidite indeksine sahip olan iki hastaya bu sonuçlar ile karar verilmesi yanlış olacağından test yinelemesi önerildi. Yalnızca anti-*T. gondii* IgG antikor varlığı araştırılan 97 hastanın 89 (%91.7)'unun yüksek avidite değerine sahip olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Toksoplazmoz dünya genelinde insanlar ve hayvanlarda yaygın görülmektedir. Beslenme, hij-

yen alışkanlıkları, yaş, sosyoekonomik şartlar, iklim ve hayvanlarla temas gibi birçok faktöre bağlı olarak enfeksiyonun yaygınlığı değişiklik göstermektedir^(2,6). *Toxoplasma* enfeksiyonunun birçok hastalığı taklit etmesi ve toksoplazmozise ait tipik klinik bulgu olmaması tanıyı güçleştirmektedir. Enfeksiyonun laboratuvar tanısında anti-*T. gondii* IgG ve IgM antikorlarını belirleyen ELISA testleri kullanılmaktadır. IgG antikorları genellikle enfeksiyonun ikinci haftasında ortaya çıkar, altı-sekizinci haftalarda yüksek değere ulaşır ve ömür boyu pozitif kalır. IgM antikorları son zamanlardaki enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilir ve ELISA ile iki hafta içinde saptanabilir. Primer enfeksiyonda anti-*T. gondii* IgM antikorlarının saptanmasına dayalı serolojik tanı çeşitli sorunlar vardır. IgM tipi antikorlar sıklıkla akut enfeksiyonda belirlenenden daha erken kaybolmaktadır. Özellikle reenfeksiyon-reaktivasyon durumlarında serumda aylar yıllar boyunca saptanabilmektedir⁽⁷⁾.

Çalışmamızda, yalnızca IgG avidite testi çalışılan on hastanın tamamının yüksek avidite değerine sahip olduğu görüldü. Çalışmada kullanılan test kitine göre (ELFA-VIDAS, BioMérieux) 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 yineleyen uzun süre düşük veya sınır düzeyde avidite elde edilebilmektedir. Bu nedenle avidite testlerinin yüksek aviditeli anti-

Tablo 3. Avidite test istemi olan 159 hastanın IgG avidite indeksi dağılımı.

Avidite paterni	IgG (+) IgM (+)	IgG (+) IgM (-)	IgG (+) IgM istemi yok	IgM (+) IgG istemi yok	IgG ve IgM isteği yok	Toplam n (%)
Düşük (< 0.200)	8	1	5	1	-	15 (9.4)
Ara değer (0.200 -0.300)	7	1	3	-	-	11 (6.9)
Yüksek (≥ 0.300)	27	5	89	2	10	133 (83.6)
Toplam	42	7	97	3	10	159 (100)

*Risk grubu olduğu için ayrıca değerlendirilmiştir.

korları belirlemede yararlı bir doğrulayıcı test olmasına karşın düşük ya da sınırdaki avidite sonuçları yanlış yorumlanabileceğinden tek başına doğrulayıcı test olarak kullanılmaması önerilmektedir⁽⁷⁾.

Iqbal ve ark.'nın⁽⁸⁾ Kuveyt'te anti-*Toxoplasma* IgG antikorları pozitif olan 119 hasta ile yaptıkları çalışmada, 31 (%13.8) hastada IgM antikorları pozitif bulunmuş, bu hastalardan yalnızca 9'unda (%29) düşük avidite saptanmış ve yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon sonucuna varılmış, 19 (%61.3) hastada ise yüksek avidite saptanmış ve hastaların enfeksiyonu daha önce geçirdiği düşünülmüştür. IgG aviditesi yüksek, IgM pozitif olan hastalarda polimeraz zincir reaksiyonu ile *Toxoplasma* DNA'sı aranmış ve negatif bulunmuştur. Yalnızca IgM pozitifliğine bakarak 31 hastada akut toksoplazmoz düşünülecekken, IgG avidite testi ile yalnızca dokuz hastada akut toksoplazmoz tespit edildiği belirtilmiştir.

Yazar ve ark.'nın⁽⁹⁾ ELISA yöntemi ile yaptığı çalışmada, anti-*T. gondii* IgG antikor tespit edilen 535 hastanın 13 (%2.4)'ünde düşük, 56 (%10.5)'sında şüpheli sınırlarda, 466 (%87.1)'sında ise yüksek avidite tespit edilmiştir. Bahar ve ark.⁽¹⁰⁾ ise, anti-*T. gondii* IgG antikorları pozitif olan 31 gebede IgG avidite testi çalışmışlar ve 14 (%45.2)'ünde yüksek avidite, 9'unda (%29) düşük avidite, 8'inde (%25.8) ise şüpheli sınırlarda avidite tespit etmişlerdir. Özdemir ve ark.'nın⁽¹¹⁾ anti-*Toxoplasma* antikorları pozitif olan 68 gebede IgG avidite testi sonuçlarına göre olguların 38 (%55.8)'i yüksek avidite, 16 (%23.6)'sı düşük avidite, 14 (%20.6)'ü ara değer olarak tespit edilmiştir. Güngör ve ark.'nın⁽⁷⁾ yaptığı çalışmada, IgG avidite testi çalışılan olguların 61 (%72.6)'i yüksek avidite, 13 (%15.5)'ü düşük avidite, 2'si (%2.4) ara değer olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, bu oranlara benzer olarak 133 (%83.6) olguda yüksek avidite, 15 (%9.4) olguda düşük avidite, 11

(%6.9) olguda ise sınırdaki avidite indeksi değeri tespit edilmiştir.

Toksoplazmoz tanı testleri olabildiğince gebelik öncesinde yapılmalıdır. Amerika, Kanada, Fransa, İngiltere gibi ülkelerde gebelikte rutin toksoplazmoz taraması önerilmemektedir. Toksoplazmoz tanı testleri birçok merkezde bizim merkezimizde olduğu gibi, istek seçeneğine göre (Toksoplazma IgG, IgM, avidite) yapılmaktadır. Çalışmamızda da, görüldüğü üzere bazı hastalarda avidite testleri istenmemiştir. Bu hastaların değerlendirilmesi güçlükler göstermektedir. Yine pozitif bulunan hastalardan tekrar testin istenmesi ve bunun sonuçlanması zaman kaybına neden olmaktadır. Bu nedenle toksoplazma tanı testlerinin istek seçeneği tek başına "toksoplazma serolojisi" olarak düzenlenmesi, laboratuvar hekiminin IgM ve IgG testi birlikte pozitif olan hastalara bu testin uygulanmasını sağlanması daha uygun olabilir.

Sonuç olarak, toksoplazmoz, IgG avidite testinin en çok kullanıldığı enfeksiyonlardan biridir. Günümüzde bu testin en yararlı olduğu yer, gebeliğin erken dönemlerinde yüksek aviditeli antikorların saptanmasına olanak sağlamasıdır. IgG avidite test sonuçları reenfeksiyon ve reaktivasyon ayırımı ile hastalığın tanısını direkt etkilemesi nedeniyle gerek gebelerde gerekse immünitesi baskılanmış kişilerde potansiyel klinik bir risk gözleniyorsa, serolojik testlerle birlikte direkt IgG avidite indeksinin belirlenmesinin yararlı olabileceği ve bu testin yüksek aviditeli antikorları belirlemede yararlı doğrulayıcı bir test olmasına karşın düşük ya da sınırdaki avidite sonuçlarının yanlış yorumlanabileceği, bu nedenle tek başına doğrulayıcı bir test olarak kullanılmaması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cong W, Dong XY, Meng QF, et al. *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: A seroprevalence and case-control study in Eastern China. *Biomed Res*

- Int* 2015; 170278.
2. Meng QF, You HL, Zhou N, et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies and associated risk factors among children in Shandong and Jilin provinces, China. *Int J Infect Dis* 2015; 30:33-5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.11.002>
 3. Saadatnia G, Golkar M. A review on human toxoplasmosis. *Scand J Infect Dis* 2012; 44:805-14.
<http://dx.doi.org/10.3109/00365548.2012.693197>
 4. Ali-Heydari S, Keshavarz H, Shojaee S, Mohebbali M. Diagnosis of antigenic markers of acute toxoplasmosis by IgG avidity immunoblotting. *Parasite* 2013; 20:18.
<http://dx.doi.org/10.1051/parasite/2013017>
 5. Lappalainen M, Hedman K. Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity. *Ann Ist Super Sanita* 2004; 40:81-8.
 6. Sankur F, Ayturan Ş, Malatyali E, Çitil BE, Ertabaklar H, Ertuğ S. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2012-2013 yılları arasında çalışılan toxoplasma serolojik test sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türkiye Parazit Derg* 2015; 39:179-84.
<http://dx.doi.org/10.5152/tpd.2015.3897>
 7. Güngör S, Aksoy Gökmen A, Uzun B, Er HH, Pektaş B, Kilimcioğlu AA. Bir üçüncü basamak hastanede *Toxoplasma gondii* IgG avidite test istem ve sonuçlarının değerlendirilmesi. *J Clin Exp Invest* 2014; 5:246-9.
<http://dx.doi.org/10.5799/ahinjs.01.2014.02.0396>
 8. Iqbal J, Khalid N. Detection of acute *Toxoplasma gondii* infection in early pregnancy by IgG avidity and PCR analysis. *J Med Microbiol* 2007; 56:1495-9.
<http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.47260-0>
 9. Yazar S, Kuk S, Çetinkaya Ü, Kaya M, Şahin İ. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Parazitoloji Laboratuvarına müracaat eden hastalarda anti-*Toxoplasma gondii* antikorlarının dağılımı. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2012; 18:89-92.
 10. Bahar İH, Karaman M, Kırdar S, Yılmaz Ö, Celiloğlu M, Mutlu D. Gebelikte toxoplasmosis tanısında anti-*Toxoplasma gondii* IgM, IgG, IgA antikor ve IgG avidite testlerinin birlikteliği ve önemi. *Türkiye Parazit Derg* 2005; 29:76-9.
 11. Özdemir R, Er H, Baran N, Vural A, Kurultay N. *Toxoplasma gondii* IgG-IgM antikorları pozitif gebelerde IgG avidite sonuçlarının değerlendirilmesi. *Infeks Derg* 2008; 22:219-22.